口腔領域における腫瘍ならびに腫瘍性病変の 病理形態学的研究

——腫瘍間質における骨形成について——

小 宮 山 一 雄

日本大学歯学部病理学教室* (指導：梅村慎一郎教授)

〔受付：昭和53年1月18日〕

抄録：異常角化を示す無核で好酸性の細胞，すなわち shadow cell や ghost cell に接して硝子化巣や骨組織の形成がみられることが知られているが，著者はこれらの細胞がどの様に関与しているのか興味を持ち，腫瘍間質の在り方についての検討の一つとして，Pilomatrixoma を中心に Craniopharyngioma, Calcifying Odontogenic cyst を加え，石灰化から骨形成に至る過程を観察した。

石灰化は電顕的には tonofilament bundle 間に介在し，vesicle 相当部の電子密度の高い顆粒状の物質としてみられ，組織化学的に hyaluronic acid および chondroitin sulfate (A, C) を含む酸性ムコ多糖を認めた。骨形成は年齢に関係なく，長期間経過した症例にのみ認められ，石灰化 shadow cell に接する matrix ないし硝子化巣の形成に始まる dysplastic ものである。

緒 言

Pilomatrixoma は1880年 Malherbe ら¹⁾により独立疾患として報告されて以後多くの研究²⁻²⁷⁾がみられ，従来 Calcifying epithelioma of Malherbe と呼ばれていた皮膚の良性腫瘍であるが，毛包に由来することから今日ではこの名称が一般的に使用されている。

本疾患における組織構造の1つの基本構成成分である shadow cell にはしばしば石灰化がみられ，またこれに接する間質に骨形成が認められることが組織学的な特徴として知られている。本疾患の石灰化は dystrophic-calcification に相当し，骨形成は異所性骨形成に相当するものとされているが，この石灰化および骨形成の機序についての見解は必ずしも一致しているとは云えない。

著者は ghost cell の出現する Calcifying odontogenic cyst および craniopharyngioma などの

症例を加えて Pilomatrixoma の生検症例を組織学的ならびに組織化学的に観察し，本症における石灰化および骨形成を主とした検討を行ない，その成績を報告する。

材料および方法

材料は昭和41年2月より昭和52年5月に至る約13年間の生検標本で Pilomatrixoma と診断された77症例（駿河台日本大学病院31例，春日部市立病院25例，武蔵野赤十字病院16例，静岡労災病院5例），Craniopharyngioma 14例（駿河台日本大学病院7例，静岡労災病院7例），および calcifying odontogenic cyst 4例（日本大学歯科病院口腔外科3例，日本大学松戸歯科病院口腔外科1例）である。生検標本はすべて H-E 染色が施されているのであるが全例について10%ホルマリン固定のパラフィン包埋ブロックより切片を新たに作製し，なお未包埋材料のあるものについては

Pathohistological study on the Tumors and Tumorous condition of the Oral Cavity
—dysplastic bone formation of the stroma—

Kazuo KOMIYAMA [Nihon University Graduate School of Dentistry (Major in Pathology) (Director: Prof. Shinichiro UMEMURA), Tokyo]

* 東京都千代田区神田駿河台1丁目8番地の13 (〒101)

Jap. J. oral Biol., 20 : 369-380, 1978.

通法によりパラフィン包埋を行ない追加した。

染色は hematoxylin-eosin, AZAN-MALLOY, elastica-VAN GIESON, PAS, Saliva test-PAS, AYOUB-SHKLAS' keratin²⁸⁾, von KOSSA, Toluidine blue (pH 4.1), Alcian blue (pH 2.5) の各染色を行ない、酵素消化法は金沢²⁹⁾の方法に準拠した条件のもとにコンドロイチナーゼ ABC (生化学工業製, pH 8.0, 0.02M Tris 緩衝液 0.5 単位/ml, 37°C 15 時間), 牛睾丸ヒアルロニダーゼ (生化学工業製, pH 6.8, 0.1M 酢酸ナトリウム緩衝液 150 単位/ml 37°C 24 時間), ストレプトミセスヒアルロニダーゼ (生化学工業製, pH 5.0, 0.1M 酢酸緩衝液 100 単位/ml 58°C 3 時間), ノイラミニダーゼ (シグマ社製, pH 5.3, 0.04 M カルシウム 含入 0.1M 酢酸緩衝液 0.35mg/ml 37°C 15 時間) を行なった。脱灰はすべて PLANK-RYCHLO 法³⁰⁾による迅速脱灰法によった。

電顕材料は固定期間の比較的短かい症例を選び脱ホルマリン後約 1mm³ の大きさに細切したものをを用いた。これを MOLLEN-HAUER 法³¹⁾に従い 2.5% グルタルアルデヒドにて 1 時間前後固定し、さらに 1% オスミウム酸にて 1 時間再固定による二重固定を 0~4°C で行い、アルコール系列にて脱水後通法に従い Epon 812 に包埋し、Porter-Blum Ultramicrotome TII 型で超薄切片を作製した。染色は 50% アルコール酢酸ウラニール飽和溶液 (WETSON の変法) を 5~10 分、鉛染色 (REYNOLD 法) を 20~30 分の二重染色を施し、JEM-T 8 型電子顕微鏡により直接倍率 1,000~10,000 倍にて観察および撮影を行なった。

石灰化像は H-E 染色では hematoxylin で微細顆粒状に濃染し、von KOSSA で黒褐色の微細顆粒状ないし黒色の塊状を示す。本論文では 400 倍の拡大で上記の像を示ものを次のごとく分類した。1) 広い範囲にわたり認められるもので、多く塊状の傾向を示し、shadow cell の集団ではその細胞境界が不明となるものが多いものを高度 (卅) (第 1 図)、2) 石灰化が腫瘍内の一部にのみ認められるもので、多く微細顆粒状で粗な分布を示すものを軽度 (+) (第 2 図)、および 3) 高度と軽度の中間の程度のもを中等度 (卅) とした。ただし脱灰した症例は脱灰操作の為に消失したものと

すべて高度として扱った。

硝子化巣ならびに骨形成が腫瘍中に占める割合は各症例ごとに腫瘍間質の占める量が異なることから比較はむずかしいが、その概略を知るために 1 切片上において、それぞれ以下の規準で分類を行なった。1) 硝子化巣または骨形成が間質の $\frac{1}{2}$ 以上を占めるものを卅とし (第 3 図)、2) 硝子化巣または骨形成が間質の $\frac{1}{5}$ 以下で局在するものを + とし、3) 卅と + の中間のものを卅とした。

成 績

I. Pilomatrixoma

石灰化は主として shadow cell の集団にみられ、一部の shadow cell の核相当部に特に強い石灰化を示す像が認められることもある。この他に間質の硝子化巣 (第 4 図)、結合組織、多核巨細胞、崩壊産物または壊死物質、transitional cell などにもみられる。

Shadow cell の集団に石灰化のみられたものは 77 症例中 69 例 (89.6%) であり、標本のいずれにも石灰化のみられなかった症例はわずかに 8 例である。前項で述べた石灰化の判定規準に従って分類すると、高度 19 例、中等度 25 例、軽度 25 例である。硝子化巣では石灰化のみられたものは 11 例 (14.3%) で、その石灰化の程度は中等度 2 例、軽度 9 例となっている。石灰化部について von KOSSA 染色と H-E 染色の染色態度を対比してみたところ、von KOSSA で褐色の部は H-E 染色では淡赤紫色を示し、両者の石灰化の程度に対する染色態度はほぼ平衡している。

Shadow cell の石灰化の程度と basophilic cell の有無との関係は第 1 表のごとくである。高度の石灰化を示すものは basophilic cell のみられないすなわち実質が shadow cell のみより成る症例が大部分で、石灰化の程度は basophilic cell の消長に比例している。

硝子化は shadow cell の集団内に認めるもの (hyalinized shadow cell¹⁴⁾) と、間質の結合織にみられるものがあるが、本論文でいう硝子化巣とは後者を意味する。硝子化巣は H-E 染色で淡赤色、anilin blue で淡青色を示し、細胞を含まないが周辺部には濃縮圧平した核が付着しているこ

表 1 Basophil cell の有無と Shadow cell の石灰化との関係

B-Cell 陽性度	有	無	TOTAL
卅	1	18	19
卅	11	14	25
+	20	5	25
—	5	3	8
TOTAL	37	40	77

ともある。

硝子化巢の形成は77症例中52例 (67.5%) にみられ、その間質を占める程度は卅が7例、卅が12例、+が33例である。硝子化巢を認めなかった25例では、認めた例よりも壊死、崩壊産物が多くみられ(第5図)、ときに嚢胞状を呈する像を示し、これらの物質に対するリンパ球好中球、形質細胞などを主として多核巨細胞の出現を伴う細胞浸潤をみる肉芽組織の形成がみられる(第6図)。

骨形成は石灰化をみる shadow cell の集団に接する間質において多く形成され、eosin で淡染し、anilin blue で青染する matrix には線維芽細胞や shadow cell が埋め込まれているがごとき観を呈するもの(第7図)が多くみられる。ときに少数例ながら層板状構造を有する骨組織の形成も認められる。骨梁をみる症例で骨細胞の出現を認めるものの、破骨細胞については疑わしいものがあるのみで明らかではない。骨組織では症例により form cell, 拡張する血管、脂肪細胞などをみる骨髓様組織(第8図)が認められるものもある。

骨形成のみられた11例について石灰化および硝子化巢との関係をみたのが第2表である。骨形成のみられた症例では shadow cell はいずれも高度な石灰化を示して硝子化巢も認められるが、骨形成の量とは平衡しない。

組織化学的検索は石灰化をみる shadow cell と硝子化巢および骨形成について、検索可能な10例を選んで行なった。

Shadow cell には PAS 陽性を示すものと陰性を示すものがあり、陽性のものは saliva test で大部分陰性化するが shadow cell より成る胞巢の中央部では陰性とならず、Alcian blue (pH 2.5)

表 2 骨形成例における石灰化および硝子化巢

部 位 症例番号	石 灰 化	硝子化巢	化 骨
4	卅	卅	卅
14	卅	卅	卅
23	卅	卅	卅
25	卅	卅	卅
27	卅	卅	+
28	卅	+	卅
37	卅	卅	+
38	卅	卅	+
56	卅	卅	+
68	卅	卅	卅
71	卅	+	卅

で弱陽性、Toluidine blue (pH 4.1) で γ -メタクロマジーを示す。このことから胞巢の中央部には酸性ムコ多糖を含む物質の存在が考えられ、シアリダーゼならびにストレプトミセスヒアルロニダーゼで消化されず、牛睾丸ヒアルロニダーゼならびにコンドロイチナーゼ ABC で減弱を示すことから、この酸性ムコ多糖はコンドロイチン硫酸 A および C を含むものと思われる。

硝子化巢は石灰化をみるところでは PAS 陽性であるが、一般には陰性であり、Alcian blue (pH 2.5)、Toluidine blue (pH 4.1) のいずれも反応を示さない。

骨形成の部でもうめこまれた骨細胞を除き PAS, Alcian blue (pH 2.5) Toluidine blue (pH 4.1) いずれも陰性である。

間質および被膜結合組織にみられる Alcian blue (pH 2.5) で陽性、Toluidine blue (pH 4.1) で γ -メタクロマジーを起こす物質は、シアリダーゼで消化されず、ストレプトミセスヒアルロニダーゼおよび牛睾丸ヒアルロニダーゼで消化され、コンドロイチナーゼ ABC で消化されないことから、ヒアルロン酸を含むムコ多糖相当の物質と考えられる。

電顕像としての shadow cell には細胞膜の明らかなでないものが多く、細胞質のほぼ全域に電子密度の高い tonofilament が認められ、この間には石灰の沈着物に相当する電子密度の高い大小の円形あるいは栗イガ状を示す顆粒が多数みられる。細

胞内の小器官は明らかでなく、核相当部は多く空虚であるが、ときに核膜の一部や上記の顆粒の存在をみることがある(第9図)。

間質に接する shadhw cell には、ときに tonofilament 間に膠原線維の介在を認める(第10図)。

transitional cell の核は萎縮を示し、核周囲に clear area に相当する空隙がみられる(第11図)。細胞質は shadow cell と同様で、tonofilament の間に石灰沈着が認められ、細胞内の小器官としてはわずかに mitochondria を散見することがある。

II. Craniopharyngioma

本腫瘍は ameloblastoma に類似し、実質の最外層は一層の柵状に配列する円柱上皮で囲まれ、実質内に shadow cell よりやや大型の円形ないし楕円形で無核の好酸性顆粒状の胞体を有する ghost cell の集団がみられる(第12図)。

石灰化は微細顆粒状ないし1～数個の ghost cell を囲み帯状に hematoxylin に強染する。この様な ghost cell の出現と石灰化は14例中8例に認められる。

硝子化巣は実質細胞に接してわずかに認められるものが2例あるだけで広範なものはみない。

骨形成は認められず、間質には解離した ghost cell またはコレステリンを囲み多核巨細胞、リンパ球、組織球、形質細胞などを混ざる肉芽組織の形成がある。

石灰化を、おこしている ghost cell の電顕像は shadow cell とほぼ同様で、細胞膜はほとんど消失してみられず、細胞質内には電子密度の高い tonofilament が多数みられ、この間に電子密度の高い石灰化物に相当する多数の顆粒が出現している。核は消失し shadow cell 同様核相当部は空虚なものが多く、細胞質内の小器官は明らかでなく unit membrane に囲まれた vesicle が認められる(第13図)。

III. Calcifying odontogenic cyst

嚢胞壁の肥厚した部には基底側に ameloblast に類似する立方形ないし円柱形の細胞が配列し、内腔側には星芒状の細胞がみられる。この部に大型で円形ないし楕円形の好酸性顆粒状の胞体を有する無核の ghost cell がみられる(第14図)。ghost cell の石灰化は Craniopharyngioma とほ

ぼ同様であるが、細胞全体が均質に hematoxylin で濃染するものが散見される。

硝子化巣(第15図)および matrix の形成(第16図)は間質中で多くは歯原性上皮細胞に接した部位にみられ、また間質中の ghost cell の周囲にも存在する。本症ではこれらに加え dentinlike material³²⁾(第17, 18図)が形成される。

IV. Shadow cell の石灰化、硝子化巣および骨形成と臨床事項との関係

病理組織検査依頼書に病悩期間(腫瘍を触知してから手術までの期間)記載のある39例と、年齢の記載ある71例について検索した。

病悩期間と shadow cell の石灰化の程度との関係は第3表のごとくである。期間を1年未満は各2カ月ごとに分け、1年以上は2年毎に、5年以上は一括して分類した。高度の石灰化例は3年以上のものに多い傾向を示し、中等度ないし軽度のものは病悩期間と有意な関係を示していない。なお1例には石灰化を認めていない。

病悩期間と骨形成との関係は、骨形成の認められた11例のうち期間の明らかなものは8年(症例4)、5年(症例23)、3年(症例37, 66)、10年(法例71)の5例で、長期間の例に多い。

病悩期間と硝子化巣との関係は4表のごとくで、高度と中等度は1年以上のものに多い傾向がみられ軽度は各期間にわたって認められる。

年齢と shadow cell の石灰化との関係は第5表に示すごとくで、71例中陽性は65例で、陰性、は6例であった。10歳代では高度のものが多く、中

表3 病悩期間と shadow cell の石灰化陽性度との関係

shadow cell 病悩期間	卅	卅	+	Total
0-2 M	1	2	2	5
3-4 M	1	1	2	4
5-6 M	0	1	4	5
7-8 M	0	2	0	2
9-10 M	0	1	0	1
11-12 M	1	1	4	6
1-2 Y	1	2	2	5
3-4 Y	2	0	2	4
5- Y	3	2	1	6
Total	9	12	17	38

表 4 病惱期間と硝子化巣との関係

硝子化巣 病惱期間	卅	卅	+	-	Total
0- 2 M	0	0	4	1	5
3- 4 M	0	0	1	3	4
5- 6 M	1	0	3	1	5
7- 8 M	0	0	2	0	2
9-10 M	0	0	1	0	1
11-12 M	0	1	2	3	6
1- 2 Y	0	1	3	1	5
3- 4 Y	1	0	1	2	4
5- Y	3	2	2	0	7
Total	5	4	19	11	39

表 5 患者の年齢と石灰化陽性度との関係

shadow cell 年 齢	卅	卅	+	-	Total
0- 9	6	7	3	2	18(84%)
10-19	3	4	7	0	19(100%)
20-29	3	2	3	4	12(64%)
30-39	1	7	4	0	12(100%)
40-49	1	3	2	0	6(100%)
50-59	0	1	1	2	4(25%)
Total	19	24	20	8	71

表 6 患者年齢と硝子化巣との関係

硝子化巣 年 齢	卅	卅	+	-	total
0- 9	1	6	5	7	19(63%)
10-19	3	3	8	5	19(73%)
20-29	1	1	6	4	12(66%)
30-39	1	2	7	2	12(83%)
40-49	1	0	4	1	6(83%)
50-	0	0	1	3	4(25%)
Total	7	12	31	22	72

等度および軽度のものは特徴はみられない。

年齢と硝子化巣との関係は第6表のごとくで、年齢別と硝子化の程度には特徴的な傾向はみられない。

年齢と骨形成の関係は0～9歳で1例、10～19で5例、20～29歳で2例、30～39歳で2例、40～49歳で1例にみられ10歳代に約半数が認められるが例数の関係からこれが特徴的な傾向であるか否

かは不明である。

以上の結果から本腫瘍の石灰化と硝子化巣は病惱期間の長短にかかわらず認められ、その程度は病惱期間と平衡し、また骨形成は長期間経過の症例にのみ認められる患者の年齢とこれらの組織像との間に有意な関係はない。

考 按

病的石灰化を Anderson³³⁾ は dystrophic calcification, metastatic calcification, calcinosis の3型に分類し、最もよくみられる型としては変性または壊死に陥った組織、病的産物、異物などに石灰塩が沈着する dystrophic calcification であるとし、これは metastatic のものとは異なり血清カルシウム濃度が正常であることから局所因子を重要視している。Pilomatrixoma における石灰化も血清カルシウムに異常をみず dystrophic calcification に属するものとされ、本疾患の特徴的な所見の1つである。

石灰化の染色態度は H-E 染色と von KOSSA 染色では通常ほぼ同様であるが、H-E 染色で eosin に染まるいわゆる好酸性石灰化物は von KOSSA 染色では陽性を示すことから von KOSSA 染色が石灰化の検出には勝っているが、この石灰化物の H-E 染色での染色性の違いを森³⁴⁾は calcifying odontogenic tumor の症告で検索し、好塩基性石灰化物は PAS 陽性を示し、初期の活動的な石灰像であり、好酸性石灰化物は好塩基性石灰化物の変性したものないしは dysplastic なものであるとしている。

石灰化の部位は shadow cell 集団の中心部に多く観察され、自験例もほぼ同様であったが必ずしも中心部のみが最も強い部位であるとは限らず、層板状の石灰化帯を形成するものもある。なお石灰化はすでに transitional cell の層にも認められる。平林ら²³⁾、石河ら²⁶⁾が shadow cell の核の位置に von KOSSA 反応を認めることを指摘しているが、電顕像で濃縮した核に石灰化のみられることを確認したことから、これは transitional cell の核にみられる石灰化に相当するものと考える。

細胞内における初期の石灰化像には膜構造物を核とする微細顆粒がみられるものとされ、本検索

でも shadow cell および craniopharyngioma³⁵⁾⁻³⁷⁾ の ghost cell に同様の所見を思わせる像を認めた。カルシウムに相当するこの微細顆粒は tonofilament bundle 間に介在してみられるが, tonofilament bundle を核とする石灰化像はみられない。Fitton-Jahcks³⁸⁾は膠原線維の石灰化について、膠原線維の bundle 間に特異的に局在する電子密度の高い顆粒を示しているが、shadow cell の一部で認められた膠原線維には上記の像は全くみられていない。

Anderson ら³⁹⁾は軟骨基質中で観察した matrix vesicle が石灰化と密接な関係があるものとし⁴⁰⁾, Ali⁴¹⁾は matrix vesicle 中に AlPase, pyrophosphatase, ATPase, 5-AMPase などの酵素を高濃度に認め、ATPase が加水分解によって膜系にカルシウムや磷を取り込むエネルギーになるとしている。しかし大井田ら⁴²⁾は AlPase にカルシウム輸送の役割を与えることは無理であるとし、細胞内外におけるこれらの酵素が石灰化に果たす役割については未だ明らかでない。

Pilomatrixoma の組織化学的検索において Peterson and Hulet¹⁸⁾は shadow cell の石灰化部および化骨部に近接する領域に遊離した鉄の存在を認め、また同部に PAS 陽性、Hale 反応陽性物質を証明して、これらの物質が石灰化に関与するものであるとし、PAS 陽性物質はほとんどがヒアルロン酸であると考えている。また amyloid が石灰化部に存在する可能性も指摘しているが、橋本²²⁾は電顕的研究で premature collagen や γ -keratin の断裂した filament が amyloid fibril と類似していることから、これは amyloid ではないとしている。

著者の検索では shadow cell の石灰化部にみられた酸性ムコ多糖には酵素消化法でヒアルロン酸の他、コンドロイチン硫酸を認めた。なお間質の結合組織ではヒアルロン酸が主体をなしている。一方石灰化部に相当して酸性ムコ多糖が認められない場合もあり、epitaxy 説でいう石灰化基質の結晶核に常に製性ムコ多糖がなるものとは考えにくい。

本疾患には古くから骨形成がみられることが知られており^{14,10)}、骨髄を含む層板状構造を有する

骨組織もみられるとされている。この骨形成を一般には fibroblast の osteoblast への metaplasia によるものとしている¹⁴⁾。

しかし骨形成の始まる部位は石灰化の比較的高度な shadow cell 集団の周囲であり、同部は本疾患における硝子化巣の好発部位であることから、石灰化した shadow cell の崩壊により硝子化物にカルシウムが沈着したものとみなす平林²³⁾の考えに賛同したい。腫瘍間質における硝子化巣について小林ら⁴³⁾は、化生ではなく結合織の範囲内で修飾を受けた場合の変化であり、膠原線維が束状に密集することによりみられる像で変性というよりはむしろ進行変化としてみるべきものであるとし、硝子化結合織と呼んでいる。なお matrix と単なる硝子化巣とを標本上で区別するのに困難なことがある。

腫瘍における実質と間質のかかわり合いについて Böhig は間質を Organstroma, Umgebungsstroma, Eigenstroma の3つに分けて述べ、小林ら⁴³⁾は Eigenstroma における間質の変化を 1) 変性的意味をもつもの、2) 所謂間質反応と見做すべきもの、3) 間質結合織の化生と見做すべきもの、4) 弾力線維、硝子様線維化を伴うものとに分類を行ない、これに組織誘導の概念⁴³⁻⁴⁵⁾を導入しており、骨形成は 3) に相当するもので、上皮の誘導によるものと、上皮とは無関係にみられるものと二通りがあると、Pilomatrixoma は後者に入ると説明している。しかし shadow cell は角化した細胞すなわちすでに活性を失ったものであることから、これが間質に対して積極的な働きするものとは考えられないが、basophilic cell は shadow cell に移行する他、脂線様細胞、扁平上皮様細胞などの形態も示し、多彩な像のみられることから shadow cell が単純な角化物ではなく matrix の形成に何らかの役割を持つことも考えられる。

Craniopharyngioma にみられる ghost cell は性格的に shadow cell と極めて類似しており、石灰化の機転もほぼ類似しているものであろう。なお本腫瘍の石灰化像は重要な診断規準とされ、石灰化の頻度については Kalnins⁴⁷⁾は80%、吉本⁴⁸⁾は73.9%であるとし、自験例では14例中8例(57%)であった。なおKalnins⁴⁷⁾は本腫瘍に歯牙様

構造物を形成する能力があり、石灰化物は, enameloid や enamel droplet であるとしている。

Calcifying odontogenic Cyst⁽⁴⁹⁾について幸⁽⁵⁰⁾は電顕的に観察し, ghost cell の石灰化の初期では細胞質内の tonofilament bundle 間に出現する顆粒の unit membrane に針状結晶が沈着する像が認められるとしている。これは shadow cell と Craniopharyngioma の ghost cell で観察した著者の症例の所見と一致していた。

以上のことから Pilomatrixoma における骨形成は basophilic cell から shadow cell に移行する段階からすでに石灰化が認められはじめ漸次高度となり、いわゆる腫瘍の成熟したとされる shadow cell のみから実質が構成される期に前後して、これに接する間質には硝子化ないし matrix の形成が生じ, shadow cell の崩壊が加わって仮骨が形成されるものと思われる。しかし仮骨の周囲に骨芽細胞をみる例があるものの、破骨細胞の出現はみられなかったことからどの様な機転で骨の改造が行なわれるものかは不明である。さらに異物巨細胞を伴う肉芽組織が骨形成に何等かの役割を持つと Calcifying odontogenic cyst の症例からも考えられるが、この点も明らかでなく、今後の検討にまちたい。なお Calcifying odontogenic cyst の場合には歯原性上皮様細胞に接して形成されるものもあり、この場合は上皮細胞の誘導も考えられることから、腫瘍間質における骨組織の形成は単一な条件下のみで生ずるものではないことが示唆されていると考える。

結 語

Pilomatrixoma の主体を占め、異常角化として知られる無核で好酸性の細胞、すなわち shadow cell に接して骨組織の形成がみられることが知られているが、この形成過程については明らかでない。著者は異常な角化物が骨形成にどの様な関係があるのか興味を持ち、腫瘍組織の間質の在り方についての検討の一つとして shadow cell に類似

する Craniopharyngioma および Calcifying odontogenic cyst の ghost cell を加えて、本腫瘍における石灰化から骨組織の形成に至る過程を形態学および組織化学的に追究しつぎの成績を得た。

1. 石灰化は shadow cell が形成される過程の transitional cell に出現しはじめ、電顕的には tonofilament bundle に介在し, vesicle 相当部の電子密度の高い顆粒状の物質として認められ、石灰化部にコンドロイチン硫酸およびヒアルロン酸を含む酸性ムコ多糖の存在を認めた。

2. 硝子化および matrix の形成は腫瘍実質の成熟期、すなわち石灰化をみる shadow cell のみよりなる時期の前後から出現しはじめ、漸次その範囲は拡大する。

3. 骨組織の形成は年齢に関係なく、数年の期間を経た古い症例にのみ認められる。仮骨は matrix の部を主体とし、高度の石灰化を示す shadow cell 内に侵入する膠原線維や、細胞の崩壊などのもとに形成されるが、改造の機転については明らかでなかった。

4. 異物型巨細胞を伴う肉芽組織は骨形成に何らかの役割を持つものと推測した。

5. Calcifying odontogenic cyst では、歯原性上皮細胞に接して仮骨の形成がみられ、これは上皮細胞の誘導によるものと考えた。

6. Pilomatrixoma における骨形成は shadow cell の石灰化と、これに接する matrix ないしは硝子化巣の形成に始まり、恐らく異物型巨細胞を伴う肉芽組織の参加によって完成される dysplastic なものであるが、改造の機転については明らかでなく今後さらに検討を進めたい。

本論文の要旨は昭和52年9月第19回歯科基礎医学学会総会において発表した。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った梅村慎一郎教授に深甚なる謝意を表すると共に、材料を快く提供くださった各機関に深く感謝申し上げます。また研究に際して御協力を戴きました教室員各位に感謝いたします。

Summary: It is generally recognized that bone formation is confirmed adjacent to the tumor cells inside the stroma of the epithelial tumors. Although this has been dealt with as a dysplastic bone formation to date, there is scarcely any published literature on this subject.

In the present study, therefore, the author was concerned with pathohistological examinations 77 of cases of the Pilomatrixoma and 14 cases of Graniopharyngioma, including 4 cases of Calcifying Odontogenic Cyst. These cases were studied from the stage of calcification to that of bone formation.

As a result of the study, the author arrived at the following conclusions.

1. In the fine structure of shadow and ghost cells, the existence of calcification was attested in the matrix vesicles lying between the tonofilament bundles, and its degree became greater in proportion to the progress of a disease.

2. As regards the cases of Pilomatrixoma, bone formation was observed on those cases of old tumor age and a dysplastic bone formation was confirmed in the matrices or hyaline masses that were produced around the tumor cells.

3. Moreover, in the center of a group of calcified shadow cells the existence of acidic glycosaminoglycans containing hyaluronic acid and chondroitin sulfate (A and C) was definitely confirmed.

文 献

- 1) MALHERBE, A. and CHENANTIS, J.: 5) より引用.
- 2) TURHAN, B., and KRAINER, L.: Bemerkungen Über die sogenannten verkalkenden Epitheliome der Haut und ihre Genese, *Dermatologica*, Vol. 85, 73-89.
- 3) CH'IN, K. Y.: Calcified Epithelioma of The Skin, *Amer. J. Pathol.*, Vol. 9, 497-527, (1933).
- 4) KUANG-YU, C.: Calcified Epithelioma of The Skin, *Amer. J. Pathol.*, Vol. 9, 497-527, (1933).
- 5) SUTTON, R. L. and SUTTON, R. L. Jr.: Calcifying Epithelioma; *Arch. Dermatol. and Syphilol.*, Vol. 31, 48-57, (1935).
- 6) COTE, F. H.: Benign Calcified Epithelioma of The Skin; *J. Pathol. and Bact.*, Vol. 43, 575-586, (1936).
- 7) KING, M. L. S.: Mummified Epidermol Cysts; *Amer. J. Pathol.*, Vol. 23, 29-41, (1941).
- 8) WARVI, W. N. and GATES, O.: Epithelial Cyst and Cystic Tumors of The Skin; *Amer. J. Pathol.*, Vol. 19, 765-783, (1943).
- 9) HIGHMAN, B. and OGDEN, G. E.: Calcified Epithelioma; *Arch. Pathol.*, Vol. 37, 169-174, (1944).
- 10) LEVER, W. F. and GRIESEMER, R. D.: Calcifying Epithelioma of Malherbe; *Arch. Dermatol. and Syphilol.*, Vol. 59, 506-518, (1949).
- 11) TEMPLE, J. D.: Benign Calcified Epithelioma; *Brit. M. J.*, Vol. 1, 910-920, (1951).
- 12) CASTIGLIANO, S. G. and ROMINGER, C. J.: Benign Calcifying Epithelioma of the Skin; *A. M. A. Arch. Derm. and Syph.*, Vol. 70, 590-600, (1954).
- 13) HULETT, Z. M. and MICH, A. A.: Trichomatrioma; *A. M. A. Arch. Dermatol. and Syph.*, Vol. 77, 285-296, (1958).
- 14) FORBIS, R. Jr. and HELWIG, E. B.: Pilomatrixoma (Calcifying Epithelioma); *Arch. Derm.*, Vol. 83, 606-618, (1961).
- 15) 朝田康夫, 藤田尚信, 南 路子: 石灰化皮膚腫瘍の2例; 皮膚紀, 57巻, 117-129, (1962).
- 16) PETERSON Jr., W. C. and GORLIN, R. J.: Possible Analogous Cutaneous and Odontogenic Tumors; *Arch. Derm.*, Vol. 90, 255-261, (1964).
- 17) 枝 重夫, 山村武夫, 河内隆男, 渡辺皓司, 春原 肇, 鈴木康夫, 江川郁夫, 金子 弘, 小宮善昭, 須佐昭彦, 河内博博: Calcifying Odontogenic Cyst の組織化学的研究; 歯学報, 67巻, 1003-1011, (1967).
- 18) PETERSON, W. C. Jr., and HULT, A. M.: Calcifying Epithelioma of Malherbe; *Arch. Derm.*, Vol. 90, 404-410, (1964).
- 19) GORLIN, R. J., PINDBORG, J. J., REDMAN, R. S., WILLIAMSON, J. J. and HANSEN, L. S.: The Calcifying Odontogenic Cyst, A New Entity and Possible Analogue of the Cutaneous Calcifying Epithelioma of Malherbe; *Cancer*, Vol. 17, 723-729, (1964).
- 20) MCGAVRAN, M. H.: Ultrastructure of Pilomatrixoma (Calcifying Epithelioma); *Cancer*, Vol. 18, 1445-1456, (1965).
- 21) 谷村 弘: 石灰化表皮腫 (Malherbe) について; 外科, 29巻, 977-981, (1977).
- 22) HASHIMOTO, K., MAGRE, L. A. and LEVER, W. F.: Electron Microscopic Identification of Viral Particles in Calcifying Epithelioma Induced by Polyoma Virus; *J. National Cancer Institute*, Vol. 39, 977-992, (1967).
- 23) 平林 修, 神島 茂: Calcifying epithelioma

- (Malherbe) — とくに組織構築学的所見について；皮膚, 15巻, 147-157, (1973).
- 24) 大塚 寿, 塩谷信幸: Calcifying epithelioma の臨床像について；形成外科, 16巻, 447-452, (1973).
- 25) 久保 縁: 石灰化上皮腫—その組織由来に関する考察—；臨皮, 27巻, 645-659, (1973).
- 26) 石河知之, 小川俊一: 石灰化上皮腫 (本邦における統計的観察)；山形県病医誌, 8巻, 51-58, (1974).
- 27) 山崎律子: Pilomatrixoma に関する研究—特に好塩基性細胞の微細構造について—；日皮会誌, 87巻, 537-553, (1977).
- 28) AYOUB, P. and SHKLAR, G.: A Modification of the Mallory Connective Tissue Stain as a Stain for Keratin; *Oral Surg.*, Vol. 16, 580-581, (1963).
- 29) 金沢 築: 酸性ムコ多糖の組織化学的鑑別法—各種酸性ムコ多糖分解酵素及びシアル酸分解酵素を用いて—；*Connective Tissue*, 6巻, 17-37, (1974).
- 30) 高浜素秀, 三友善天, 高山大二郎: 迅速脱灰法；(清水文彦, 秋吉正豊: 臨床検査講座12, 医歯薬出版, 東京), 148頁, (1972).
- 31) MOLLENHAUER, H. H.: Plastic Embedding Mixtures for Use in Electron Microscopy; *Stain Tech.*, Vol. 39, 111-114, (1964).
- 32) LUCAS, R. B.: *PATHOLOGY of the ORAL TISSUES*; 2nd Ed., Churchill Livingstone, London, p. 68-71, (1972).
- 33) ANDERSON, W. A. D.: *PATHOLOGY*; 5th Ed., C. V. Mosby, St. Louis, p. 67-68, (1966).
- 34) 森 昌彦, 坂本幹彦, 楨野 稔, 天野祐史, 木村二郎: 下顎前歯部に発生した Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor の1例—腫瘍組織の石灰化基質に関する組織化学的考察—；日口腔会誌, 23巻, 680-691, (1974).
- 35) 所 安夫: 脳腫瘍；医学書院, 東京, 345-352 ページ, (1959).
- 36) 井上勝平, 小野友道, 佐藤隆久, 小坂智之, 衛藤延江: 基底細胞腫(2)—とくに頭蓋咽頭腫, エナメル上皮種との類似性—；皮膚臨床, 16巻, 345-352, (1974).
- 37) 吉本尚規, 梶川 博, 鯉川哲二, 寺田和貴, 井口孝彦, 石川 進: Craniopharyngioma 23症例の検討；日独医報, 20巻, 35-43, (1975).
- 38) FITTON-JACKSON, S.: The Structure of Developing Bone in the Embryonic Fowl; *Proc. Roy. Soc.*, Vol. 146, 270-280, (1957).
- 39) ANDERSON, H. C.: Electron Microscopic Studies of Induced Cartilage Development and Calcification; *J. Cell Biol.*, Vol. 35, 81-91, (1967).
- 40) 小沢英治: 石灰化における細胞の役割—その微細構造的展望—；歯界展望, 39巻, 801-810, (1972).
- 41) ALI, S. Y.: Isolation and Characterization of Calcifying Matrix Vesicles from Epiphyseal Cartilage; *Proc. N. A. S.*, Vol. 67, 1513-1523, (1970).
- 42) 大井田新一郎, 佐々木哲: 硬組織のアルカリホスファターゼの生理的意義；口腔病会誌, 44巻, 141-149, (1977).
- 43) 小林忠義, 渡辺 裕: 腫瘍の間質について, 組織誘導の立場から；慶応医学, 39巻, 113-120, (1962).
- 44) 安井芳郎: 上皮による間葉性組織の誘導に及ぼす影響に関する研究；慶応医学, 35巻, 961-969, (1958).
- 45) 小林忠義: 病理学領域における組織誘導の問題；日病会誌, 50巻, 91-120, (1961).
- 46) 新井東一: 胆嚢粘膜移植による骨及び弾力線維の誘導について；慶応医学, 33巻, 22-28, (1956).
- 47) KALNINS, V.: Calcification and Amelogenesis in Cranio-pharyngiomas; *Oral Surg., oral Med. and oral Pathol.*, Vol. 31, 366-379, (1971).
- 48) GORLIN, R. J., PINDBORG, J. J., CLAUSEN, F. P. and VICKERS, R. A.: The Calcifying Odontogenic Cyst—A Possible Analogue of the Cutaneous Calcifying Epithelioma Malherbe; *Oral Surg., oral Med. and oral Pathol.*, 15, 1235-1243, (1962).
- 49) 幸 雅樹: 口腔領域病変の電子顕微鏡的研究特に, 病的石灰化について；阪大歯誌, 20巻, 120-143, (1975).

第1図 Pilomatrixoma, case 1, age 2, 女
石灰化(+++), von Kossa, 弱拡大

第2図 Pilomatrixoma, case 10, age 12, F,
石灰化(+), von Kossa, 弱拡大

第3図 Pilomatrixoma, case 29, age 19, 女
硝子化巣(卅), H-E, 弱拡大

第4図 Pilomatrixoma, case 23, age 15, 男
硝子化巣における石灰化, H-E, 中拡大

第5図 Pilomatrixoma, case 5, age 3, 男
不定型崩壊産物, H-E, 弱拡大

第6図 Pilomatrixoma, case 4, age 18, 女
巨細胞を含む肉芽組織, H-E, 中拡大

第7図 Pilomatrixoma, case 71, age 30, 女
matrix の形成, H-E, 中拡大

第8図 Pilomatrixoma, case 44, age 18, 男
骨髓組織の形成, H-E, 中拡大

第9図 Pilomatrixoma, case 64, age 7, 女
shadow cell にみられるカルシウム沈着

第10図 Pilomatrixoma, case 64, age 7, 女
崩壊した shadow cell にみられる
collagen fiber,

第11図 Pilomatrixoma, case 64, age 7, 女
transitional cell,

第12図 Craniopharyngioma, case 3, age 40, 女
ghost cell, H-E, 中拡大

第13図 Craniophryngioma, case 5, age 28, 男
ghost cell にみられる vesicle

第14図 Calcifying odontogenic cyst, case 1,
ghost cell, H-E, 中拡大

第15図 Calcifying odontogenic cyst, case 1,
ghost cell と硝子化巣, H-E, 中拡大

第16図 Calcifying odontogenic cyst, case 2,
matrix の形成, H-E, 中拡大

第17図 Calcifying odontogenic cyst, case 2,
dentin like material. H-E, 中拡大

第18図 Calcifying odontogenic cyst, case 2,
dentin like material, H-E, 中拡大