臨床報告

上顎に発生した嚢胞性変化を伴う石灰化上皮性歯原性腫瘍の1例

水 書 智 子 笠 原 英 生
岡 田 奈 穂 子* 石 井 宏 昭

A Case of Cystic Variant of Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor in the Maxilla

TOMOKO MIZUKAKI, HIDEO KASAHARA,
NAHOKO OKADA* AND HIROAKI ISHII

Abstract : Calcifying epithelial odontogenic tumor (CEOT) is a rare benign tumor that accounts for only 1% of odontogenic tumors. According to the 2017 World Health Organization Classification of Odontogenic Tumours, cystic variants of CEOT have been occasionally reported. We report a case of a cystic variant of CEOT in the left maxilla. A male in his 20s was referred to our hospital with swelling of the left maxilla. Computed tomography revealed a tumor lesion in the left maxilla with impacted canine and multiple radiopaque bodies. The tumor lesion showed low signal intensity on T1-weighted images and high intensity on T2-weighted images, and the canine equivalent part showed low signal intensity on T1 and T2-weighted images under magnetic resonance imaging. Based on a pathological diagnosis of a surgical specimen as CEOT, the tumor was enucleated, and the impacted canine was extracted under general anesthesia. The postoperative course was uneventful and there have been no signs of recurrence for 3 years after surgery.

Key words : calcifying epithelial odontogenic tumor (石灰化上皮性歯原性腫瘍), impacted canine (埋伏犬歯), cystic variant (嚢胞型), maxilla (上顎)

[Received Oct. 2, 2017]

緒 言

石灰化上皮性歯原性腫瘍 (Calcifying epithelial odontogenic tumor: 以下, CEOT) は1956年にPindborg¹⁾によって初めて報告された腫瘍であり, 歯原性腫瘍に占める頻度はわずかに1%である。2017年のWHOによる歯原性腫瘍の分類では, 本腫瘍は石灰化を示すアミロイド蛋白を有する良性上皮性歯原性腫瘍であり, 嚢胞性変化はまれであると記載されている²⁾。今回われわれは, 上顎に発生し, 嚢胞性変化を伴うCEOTの1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 20歳代, 男性。

初診: 201X年5月。

主訴: 左側上顎骨の腫脹。

既往歴: アトピー性皮膚炎, アレルギー性鼻炎。

現病歴: 201X年5月に両側の急性外耳炎で耳鼻咽喉科を受診時に左上顎歯肉の腫脹を相談したところ歯科受診を勧められた。そこで, かかりつけ歯科医院を受診し, 上顎左側犬歯の埋伏と上顎骨の透過性病変を指摘され, 精査加療を目的に当科を紹介されて来院した。

現症:

全身所見: 体格はやや小柄で, 栄養状態は良好。

口腔外所見: 顔貌は対称。

口腔内所見: 上顎左側犬歯は欠損していた。左側上顎の頬側歯肉にびまん性の腫脹を認め, 弾性硬で, 自発痛や圧痛は認めなかった (写真1)。歯髓電気診では, 上顎左側

聖マリアンナ医科大学川崎市立多摩病院歯科口腔外科 (主任: 石井宏昭部長)

* 鶴見大学歯学部口腔顎顔面外科学講座 (主任: 濱田良樹教授)

Oral and Maxillofacial Surgery, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki Municipal Tama Hospital (Chief: Dr. HIROAKI ISHII) 1-30-37 Tama-ku, Kawasaki, Kanagawa 214-8525, Japan.

* Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tsurumi University School of Dental Medicine (Chief: Prof. YOSHIKI HAMADA)

の歯はすべて生活歯であった。

画像所見：パノラマ X 線画像では、左側上顎骨内に周囲との境界が一部不明瞭な単房性の透過性病変が認められた。上顎左側第一小臼歯の歯根は遠心に傾斜し、上顎洞内に犬歯と考えられる埋伏歯が認められた（写真 2）。CT 画像の水平断では、腫瘍性病変が上顎洞の一部を占拠し、皮質骨を圧迫吸収し上顎洞前壁が唇側方向に膨隆していた。また腫瘍の辺縁には不透過性病変が散在していた（写真 3A）。冠状断では犬歯と考えられる埋伏歯は、歯冠部が病変内に存在し、歯根部は、上顎洞内へ突出していた。腫瘍の辺縁には小さな不定形の不透過像を認めた（写真 3B）。MR 画像では、左側の上顎骨内に比較的境界明瞭な腫瘍性病変を認め、T1 強調像では低信号（写真 4A）、T2 強調像では高信号を呈していた（写真 4B）。腫瘍内の埋伏犬歯と考えられる部位は T1、T2 強調像ともに低信号を呈して

いた。

臨床診断：左側上顎骨腫瘍、上顎左側犬歯埋伏歯。

処置および経過

生検を行ったところ、CEOT の診断を得た。そこで、術前に上顎左側の側切歯、第一・第二小臼歯の抜髄および根管充填を施行した後、201X 年 7 月に全身麻酔下で左側上顎骨腫瘍摘出術ならびに、上顎左側犬歯埋伏歯の抜歯を施行した。手術は、左側上顎歯肉に切開を加え、骨を開削して埋伏歯とともに腫瘍を一塊として摘出した。その後、病変内に突出していた左側上顎中切歯から第二小臼歯の歯根端切除術を施行した。腫瘍の剝離は比較的容易であり、鼻腔および上顎洞とは一層の骨で境界され、摘出後の創面を観察すると、顎骨は圧迫吸収されていた（写真 5）。

摘出物は内部に腔を有する嚢胞様の腫瘍で、腫瘍内には

写真 1 初診時口腔内写真
左側上顎歯肉にびまん性の膨隆を認める。

写真 2 パノラマレントゲン像
左上顎に、境界が一部不明瞭な単房性の透過性病変と埋伏歯を認める。

写真 3 CT 画像

A：水平断像 B：冠状断像

水平断（A）では病変が上顎洞の一部を占拠し、皮質骨を圧迫吸収し上顎洞前壁が唇側方向に膨隆している。冠状断（B）では埋伏歯の歯冠部が病変の中に存在することを認める。A、B ともに病変内部に多量の小型の不透過性物質を認める。

写真 4 MR 画像

A : T1 強調像 B : T2 強調像

T1 強調像 (A) では低信号, T2 強調像 (B) では高信号を呈している。病変の境界は比較的明瞭で, 病変内部の埋伏歯相当部は A, B 共に低信号を呈している。

写真 5 術中写真

A : 上顎洞の一部を占拠した腫瘍内に埋伏歯は存在していた。

B : 腫瘍摘出後の創面は圧迫吸収像を呈し上顎洞との交通は認めなかった。

写真 6 摘出標本写真

腫瘍は内部に腔を持つ嚢胞状を呈し, 埋伏歯の歯冠が含まれていたが, 歯冠の形態および表面性状に異常は認めなかった。

埋伏歯の歯冠が含まれていたが, 歯冠の形態および表面のエナメル質の性状に異常は認めなかった (写真 6)。

病理組織学的所見: HE 染色では病変は嚢胞状構造を呈し, 内面に敷石状配列をする腫瘍胞巣と硝子様無構造物の沈着と, ヘマトキシリン好性の石灰化物が認められた。また, 病変の周辺には高度の炎症細胞浸潤を伴う肉芽組織の形成と瘢痕様線維化が観察された (写真 7)。腫瘍細胞間のエオジン好性の無構造物はコンゴレッド染色陽性でアミロイド様物質と考えられた (写真 8)。

病理組織学的診断: 石灰化上皮性歯原性腫瘍。

考 察

CEOT は 1956 年に Pindborg¹⁾ により報告されたことから, Pindborg 腫瘍とも呼ばれている³⁾。2017 年の WHO の歯原性腫瘍の組織分類では石灰化を示すアミロイド蛋白を分泌する良性上皮性歯原性腫瘍と記載されている²⁾。

写真 7 病理組織写真 (H-E 染色 ×40)

腫瘍内面の嚢胞状構造 (白太矢印) が観察され, 敷石状配列をする腫瘍胞巣 (黒太矢印) を認める。また, 好塩基性の石灰化物 (黒矢頭) や好酸性の硝子様無構造物 (黒細矢印) も認める。

写真 8 病理組織写真 (Congo red 染色・強拡大)

腫瘍細胞間にあるエオジン好性の無構造物は, コンゴレッド染色陽性 (黒矢印) でアミロイド様物質と考えられた。

2005 年の WHO 分類では, 肉眼的所見について「嚢胞性変化はみられない」と記載されていたが, その後嚢胞状を呈する報告が散見されたことから⁴⁻¹⁰⁾, 2017 年の分類では

「まれに嚢胞性変化を伴う」と記述が変更されている。

発生頻度は菌原性腫瘍のうち約 1% であると報告され^{2,10,11)}, 発症年齢は 8 歳から 92 歳と幅広い年齢層に分布し, 性差はない^{2,11)}。本腫瘍の多くは顎骨内に生じ, 発生部位は下顎が上顎の二倍を占めるが, 約 6% が骨外性に生じると報告されている¹¹⁾。本腫瘍は無症候性に緩やかに増大し, 骨を圧迫吸収する。画像所見では, 放射線透過像と不透過像が混在し, 経過の長い症例ほど石灰化の程度が進んでいるとされ, 病変の多くは単房性で境界は比較的明瞭であり, 約 50 ~ 60% は未萌出の歯を伴っていると報告されている^{11,12)}。

CEOT の発生由来については, 退縮エナメル上皮と腫瘍組織が連続していることと, CEOT と埋伏歯との関連が示唆されていることから, 埋伏歯の退縮エナメル上皮由来^{3,13)}とする説や, 含菌性嚢胞から発生する¹⁴⁾という説, 骨外性に生じたものは口腔粘膜上皮由来である¹⁵⁾という説の他に, 周辺性 CEOT を考察した論文では菌堤の上皮遺残から生じた¹⁶⁾とする説などが報告されている。

また, 2017 年の WHO 分類により新たに記述が改められた嚢胞状を呈する成因としては, CEOT の嚢胞性変化⁶⁾とする説や, 本腫瘍より嚢胞が派生し, 埋伏歯の退化菌原上皮と癒合¹⁷⁾したとする報告, 含菌性嚢胞から発生¹⁴⁾したとする論文や, CEOT と含菌性嚢胞の合併などが考えられている。さらに, CEOT を構成する腫瘍化した菌原性上皮性細胞は, エナメル上皮腫や腺性菌原性腫瘍にみられ

表 1 嚢胞状を呈した CEOT の報告例

症例	報告者	報告年	性別	年齢	部位	埋伏歯の有無	X線所見	治療	術後経過
1	立石ら ⁴⁾	1991	女	43	右上顎1～3	有	不定形の石灰化物を含む単房性透過像	摘出＋搔爬	術後3年再発無し
2	榊ら ⁵⁾	1998	女	22	左上顎3～6	無	不定形の石灰化物を含む単房性透過像	摘出＋搔爬	術後2年再発無し
3	Gopalakrishnan ら ⁶⁾	2006	男	15	左上顎7	有	不定形の石灰化物を含む単房性透過像	摘出	術後1年再発無し
4	Channappa ら ⁷⁾	2012	男	30	左上顎4～6	有	不定形の石灰化物を含む単房性透過像	—	術後2年再発無し
5	Hashimoto ら ⁸⁾	2013	男	28	右下顎23	有	不定形の石灰化物を含む単房性透過像	摘出	—
6	Urias Barreras ら ⁹⁾	2013	男	31	左下顎67	無	歯根・皮質骨の吸収を伴い石灰化物を含む単房性透過像	部分切除	—
7	軽部ら ¹⁰⁾	2014	女	19	右上顎1～3	有	不定形の石灰化物を含む単房性透過像	摘出＋搔爬	術後1.5年再発無し
8	自験例	2017	男	26	左上顎2～5	有	不定形の石灰化物を含む単房性透過像	摘出＋搔爬	術後1年再発無し

るように、嚢胞形成する能力を有しているとの報告も散見されている^{4,6)}。

以上の如く諸説はあるものの、自験例では、埋伏犬歯の歯冠形態やエナメル質が正常と考えられたことから、歯冠完成後に退縮エナメル上皮に由来して CEOT が発生し¹³⁾ 嚢胞性変化を生じたか、あるいは歯堤の残遺由来で CEOT が発生しそれが嚢胞化し、これに埋伏歯の退化歯原上皮が融合し、二次的に埋伏歯の歯冠部が腫瘍に包含されたのではないかと考えられた。また、埋伏歯が腫瘍に含まれる前に、既に含菌性嚢胞を呈していた可能性も否定はできない。

今回われわれが渉猟しえた嚢胞状を呈する CEOT は自験例を含め8例であった(表1)。平均年齢は26.7歳と前述した一般的な CEOT の特徴と比較してやや若くやや男性に多かった。発生部位は上顎6例に対し下顎は2例であり、埋伏歯は、8例中6例に認められた。X線所見では、多くが不定形な石灰化物を含む単房性透過像を呈し、治療法は自験例と同様に摘出と搔爬が施行されており、再発の報告は認めなかった。また、この8例について石灰化物の局在について調査したところ、自験例を含めた3例は石灰化物が腫瘍の周辺に分布していたが、他の5例は中心部もしくは偏在して一塊あるいは、全体的に散在性に存在しており一定の傾向は見いだせなかった。

自験例では、石灰化物とアミロイドを認めたが、CEOT は病理組織学的に腫瘍細胞間あるいは腫瘍細胞と間質の間にエオジン好性の硝子様物が認められる。このエオジン好性の物質はアミロイドと同様の染色性を呈しこれが石灰沈着を生じる。アミロイドはエナメル器由来と推定される腫瘍上皮細胞の産生物質(分泌産物)であり石灰化物はその

アミロイドが種々の程度に石灰化したものであると考えられている¹⁸⁾。また、その後の基礎研究において、このアミロイドは菌原性エナメル芽細胞関連タンパク質(ODAM)に由来すると考えられることから AODAM と暫定的に命名されている^{19,20)}。

臨床的に鑑別を要する疾患としては含菌性嚢胞や、腺腫様菌原性腫瘍、石灰化菌原性嚢胞、エナメル上皮腫などが考えられる。まれな疾患であるため、臨床所見と画像所見のみでは診断は困難であり、自験例でも生検を行ったことで診断が確定した。

CEOT は2017年のWHOによる菌原性腫瘍の分類では良性腫瘍であるにもかかわらず、骨浸潤性があり部分切除(Local surgical removal)が一般的と記載されているが²⁾、本例を経験した当時のWHO分類では、小さな腫瘍は摘出で良いが、大きなものは切除が推奨されると記載されていたため、自験例では摘出と搔爬を選択した。腫瘍の骨面からの剝離は容易であり、摘出後の骨面は滑沢で骨浸潤を疑わせる所見は認められなかったため、ラウンドバーにて一層骨を削除し、開放創として手術を終了した。術後3年以上経過し、再発の兆候はなく経過は良好であるが、CEOT の再発率は15%程度とされており、再発までの期間が最長30年以上に及ぶものも報告されている²¹⁾。さらに、悪性に転化した症例の報告もある^{22,23)} ことから、今後も慎重に経過観察を行っていく予定である。

結 論

20歳代、男性の左側上顎に発生した嚢胞性変化を伴うまれな石灰化上皮性菌原性腫瘍の1例を経験したので報告

した。

謝辞ならびに利益相反 本論文に利益相反はありません。

本論文の要旨は第 61 回日本口腔外科学会総会・学術大会 (2016 年 11 月, 千葉市) において発表した。

引用文献

- 1) Pindborg, J.J.: Calcifying epithelial odontogenic tumors. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl.* 38, S111 : 71, 1956.
- 2) Wright, J.M. and Devilliers, P.: Calcifying epithelial odontogenic tumour, WHO Classification of Head and Neck Tumors, WHO/IARC Classification of Tumors, 4th Edition, Volume 9, IARC Press, Lyon, pp. 220-221, 2017.
- 3) Pindborg, J.J.: A calcifying epithelial odontogenic tumor. *Cancer*, 11 : 838-843, 1958.
- 4) 立石 晃, 野代忠宏, 福山 宏, 他: 嚢胞を有した歯源性石灰化上皮腫の 1 例—その発生由来に関する考察—. *日口外誌*, 37 : 971-976, 1991.
- 5) 榑 敏男, 北垣英俊, 和唐雅博, 他: 上顎に生じた歯源性石灰化上皮腫の 1 例. *日口外誌*, 44 : 885-887, 1998.
- 6) Gopalakrishnan, R., Simonton, S., Rohrer, D.M., et al.: Cystic variant of calcifying epithelial odontogenic tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102 : 773-777, 2006.
- 7) Channappa, N.K., Krishnapillai, R. and Rao, J.B.: Cystic variant of calcifying epithelial odontogenic tumor. *J Investig Clin Dent*, 3 : 152-156, 2012.
- 8) Hashimoto, K., Kai, Y., Shimizu, O., et al.: Calcifying epithelial odontogenic tumor of the mandible with cyst formation. *Oral Radiol*, 29 : 188-192, 2013.
- 9) Urias, B.C.M., Quezada, R.D., Koutlas, I.G., et al.: Clear cell cystic variant of calcifying epithelial odontogenic tumor. *Head and Neck Pathol*, 8 : 229-233, 2014.
- 10) 軽部健史, 加藤 伸, 高森康次, 他: 上顎に発生し嚢胞状を呈した石灰化上皮性歯源性腫瘍の 1 例. *日口外誌*, 61 : 246-250, 2015.
- 11) Philipsen, H.P. and Reichart, P.A.: Calcifying epithelial odontogenic tumour: biological profile based on 181 cases from the literature. *Oral Oncology*, 36 : 17-26, 2000.
- 12) Kaplan, I., Buchner, A., Calderon, S., et al.: Radiological and clinical features of calcifying epithelial odontogenic tumour. *Dentomaxillofac Radiol*, 30 : 22-28, 2001.
- 13) 森田美奈子, 君塚 哲, 伊藤正健, 他: 上顎に発生した歯源性石灰化上皮腫の 1 例. *日口外誌*, 43 : 915-917, 1997.
- 14) Gon, F.: The calcifying epithelial odontogenic tumour. Report of a case and a study of its histogenesis. *Br J Cancer*, 19 : 39-50, 1965.
- 15) Pindborg, J.J.: The calcifying epithelial odontogenic tumor. Review of literature and report of an extra-osseous case. *Acta Odontol Scand*, 24 : 419-430, 1966.
- 16) Bucher, A. and Sciubba, J.J.: Peripheral epithelial odontogenic tumors: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 63 : 688-697, 1987.
- 17) Altin, M. and Cohen, M.: The follicular primordial cyst-odontogenic keratocyst. *Int J Oral Surg*, 11 : 175-182, 1982.
- 18) 森 昌彦, 坂本幹彦, 横野 稔, 他: 下顎前歯部に発生した Calcifying epithelial odontogenic tumor の 1 例—腫瘍組織の石灰化気質に関する組織化学的考察—. *口科誌*, 23 : 680-691, 1974.
- 19) Solomon, A., Murphy, C.L., Weaver, K., et al.: Calcifying epithelial odontogenic (Pindborg) tumor-associated amyloid consists of a novel protein. *J Lab Clin Med*, 142 : 348-355, 2003.
- 20) Murphy, C.L., Kestler D.P., Foster J.S., et al.: Odontogenic ameloblast-associated protein nature of the amyloid found in calcifying epithelial odontogenic tumors and unerupted tooth follicles. *Amyloid*, 15 : 89-95, 2008.
- 21) Franklin, C.D. and Pindborg, J.J.: The calcifying epithelial odontogenic tumor. A review and analysis of 113 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 42 : 753-765, 1976.
- 22) Kawano, K., Ono, K., Yada, N., et al.: Malignant calcifying epithelial odontogenic tumor of the mandible: report of a case with pulmonary metastasis showing remarkable response to platinum derivatives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 104 : 76-81, 2006.
- 23) 長浜純二, 佐藤啓司, 棚町啓之, 他: 悪性歯源性石灰化上皮腫の 1 例. *日臨細胞誌*, 41 : 406-410, 2002.