人歯牙形成不全に関する病理組織学的研究

——剖検例乳歯歯胚についての観察——

黒 田 節 雄

新潟大学歯学部口腔病理学教室（主任：石木哲夫教授）

（昭和49年 5 月13日受付）

Histopathological Study of Tooth Hypoplasia in Human —Observation on Deciduous Tooth Germs of 60 Autopsy Cases—

Setsuo Kuroda

Department of Oral Pathology, School of Dentistry

Niigata University

要旨：人歯牙形成不全の発生初期における組織学的変化を観察し、併せてその発生頻度および全身性疾患との相関性を検討するため、60剖検例（新生児より7カ月未満）の乳歯歯胚を対象に、連続脱灰ツエロイジン染色標本を主体に、一部は連続未脱灰標本について、マイクロラジオグラフィー、電子顕微鏡、走査型電子顕微鏡および微量部X線分析装置等により観察、測定し次の知見を得た。

1) 明らかな歯牙形成不全は60例中7例（11%）に認められた。その発生時期は胎生期1例（14%）、生後期6例（86%）、性別発生率は男36例中6例（16%）、女24例中1例（4%）、基礎疾患群別発生率は、先天性内分泌器系奇形2例中2例（100%）、消化器系奇形5例中2例（40%）、循環器系奇形11例中1例（9%）、呼吸器系疾患23例中1例（4%）である。

2) 歯牙形成不全の発生初期の組織学的変化は Kreshover ら（1958）および Massler ら（1946）の記載にほぼ一致するが、全身性障害の強さと歯牙形成不全の発生形態との相関性については、更に今後、検索を進めたい。

3) エナメル質石灰化不全における小柱構造をもたない不規則な球状あるいは帯状の石灰化巣の形成過程は、エナメル芽細胞内に出現する小顆粒物が当該細胞外に排出され、それを中心に、一部はいったん小顆粒状構造物を経て、石灰化小球物が形成される。ついで同小球物がエナメル質内に沈着、封入する。以上の2つの過程をとるものと考えられる。

4) 象牙質形成不全の高度の場合には、不規則な層状の石灰化巣の形成がみられた。このうち、特に高石灰化相当部では象牙細管の閉塞現象が認められる。小規模な細胞封入体の出現は不顕性形成不全（49例中12例（24%））においても認められる。

目 次

I. 緒言

II. 研究材料ならびに方法

III. 研究成績

1) 歯胚の肉眼的ならびにX線の所見

2) 歯胚の組織学的所見

i) 概要

- ii) 歯牙形成不全の発生頻度
- 3) 形成不全の組織学的所見
 - i) エナメル質の形成不全
 - ii) 象牙質の形成不全
- 4) 不顕性形成不全の組織学的所見

IV. 考案

- 1) 発生頻度ならびに発生時期について
- 2) 全身性因子との関連性について
- 3) エナメル質の形成不全における 初期の組織学的変化について
- 4) 象牙質の形成不全における 初期の組織学的変化について

V. 結論

VI. 文献

I. 緒 言

胎生期における母体の異常,あるいは乳幼児期における種々の全身性疾患等が乳歯の形成に様々の影響を与えることが知られている。歯はその形成期にこうむった種々の全身性影響をその像の上に終生長く記録する特性があり,また肉眼的にその変化の状態を比較的容易に観察できる等の利点があることから,ある種の全身性疾患あるいは遺伝性疾患の診断や疫学的調査の示標として,かなり広範囲の医学領域において重要視されている。更にこの様な影響によってもたらされた歯牙の構造の異常(歯牙形成不全)は,う蝕の発生との関連においても古くから論じられている。

歯牙形成不全に関する記載は極めて古く,すでに1743年 Bunon は,くる病,壊血病および麻疹の際のエナメル質形成不全を観察し,“Erosion”として報告している。その後,歯牙形成不全に関する報告は数多く,枚挙にいとまないのであるが,これらは主に実験的,人においては臨床的立場から,発生頻度あるいは全身性疾患との相関性等について,調査,検討されている。しかしながら,人歯胚を対象にその発生初期における組織学的変化を系統的に観察し,更にそれらの発生時期や発生頻度等について記載したものは極めて少なく,僅に Kreshover ら(1958²¹⁾)の研究をあげ得るに

すぎない。しかし彼等は,検索症例数が少なく,且つ低年齢層(2.5ヵ月未満の乳幼児)であること,更に脱灰切片による観察のため,歯牙形成器に限定したかなり断片的な知見を得たにすぎず,また全身性疾患との相関性についても,殆んど検討を加えていない。一方,近年マイクロラジオグラフィーを始めとし,電子顕微鏡,微少部X線分析装置等による硬組織検索法の普及と,動物実験などでの観察結果の集積により,正常硬組織の形成等に関する種々の疑点は,次第に解明されつつある。

著者は以上の点に鑑み,人乳歯歯胚を対象に,歯牙形成不全の発生初期における組織学的変化について,これらの研究手段等も併用して観察し,併せて,その発生頻度ならびに全身性疾患との相関性について検討することは,人における歯牙形成不全の本態を解明する上に意義あるものと考え,数年来より検索を進めてきたが,今回若干の知見を得たので,ここに報告し,諸賢の御批判を仰ぎたい。

II. 研究材料ならびに方法

研究材料:

東京医科歯科大学病理学教室で剖検された症例から,無選択に得られた新生児より7ヵ月未満の乳幼児60例(表1)の下顎を用いた。各顎骨は剖検後,下顎骨関節頭附近で離断し,1塊として摘出,肉眼ならびにX線写真を撮影,10%中性ホルマリン溶液で固定した。

研究方法:

各顎骨は,ほぼ正中部(縫合部)において2分割し,左側は Plank & Rychlo 迅速脱灰液あるいは2% EDTA (2 Na, pH 7.0) 溶液を用いて脱灰,ツエロイジン包埋後,頬舌方向に約20乃至30 μ の縦断連続切片を作成,H-E染色を行ない鏡検した。また,必要に応じてアザン・マロリー,エラスチカ・ワンギーソン, PAS, レゾルシン・フクシン, アルシアン・ブルー (pH 4.0, 以下 AB と略す), Schmorl, 鍍銀 (Wilder) 等の染色を行って供用した。

右側はアルコール脱水後、スチレン・モノマーに浸漬、バイオプラスチック樹脂 (Ward 社製) に包埋、重合、硬組織薄切装置 (Gilling-Brownwill Semi-automatic Thin-Sectioning Machine, Gilling-Brownwill Scientific 社製) を用い、頬舌方向に約40ないし50 μ の縦断連続切片を作成、その後、手研磨を行い、厚さ約30 μ の薄切片に仕上げ、乾燥後マイクロラジオグラフ (MR) を撮影した。

使用装置は日本ソフテックス社製 (CMR) を用い、X線2次電圧7kV、電流3乃至7mA、ターゲット・フィルム膜面間距離4cmの条件で、Eastman-Kodak 社製 649-0 Spectroscopic-film に約15乃至30分間照射撮影した。その後、D-58現像液に液温20°Cで約5分間現像、定着、自然乾燥後バルサムで封入、観察した。なお、1部のものについては、石灰化度検討のため、マイクロデンシトフォトメトリー (MDP) を測定した。使用装置はJOEL II型マイクロデンシトフォトメーター (Joyce-Lobel 社製) を用いた。試料はMRを200倍に拡大した写真原板を用いた。記録条件は、原板上の照射面積50 $\times$ 100 μ 、倍率 $\times$ 10、原板上の最少測定面積1 $\times$ 10 μ 、原板上の送り速度0.5mm/min、記録紙の送り速度2.5 $\sim$ 5.0cm/minである。

電子顕微鏡観察用試料は、MR撮影済の未脱灰薄切片から必要部分を切り出し、エポン812に再包埋し、Leitz II型ウルトラミクロトームを用い超薄切片を作成、コロジオン薄膜を貼ったグリッド上に伸展乾燥した後、1部のものについては燐タングステン酸染色を行い、日立11DS型電子顕微鏡により、加速電圧70および100kVにおいて観察、写真撮影した。

走査型電子顕微鏡観察用試料は、歯胚を1塊として摘出した後、実体顕微鏡下において軟部組織を可及的に丁寧に除去、アセトン列にて脱水、乾燥後、通法の如く金蒸着を行い、日本電子JSM-U3型走査型電子顕微鏡により観察、写真撮影した。

テトラサイクリン投与にもとずくと思われる蛍光線の観察用試料は、上記のMR撮影済の未脱灰薄切片をオベクトグラス上に蒸留水で封入、日本光学SUR-FS型蛍光顕微鏡を使用、BV励

起法を用いて観察、写真撮影した。使用条件はフィルターBを用いて蛍光励起した後、2次フィルターY51と2Bにより5,000Å以上の紫外線を遮断し、4047 $\sim$ 4348Åの間の波長を用いた。

微少部X線分析 (XMA) に用いた試料は、前述のMR撮影済の切片の片面をダイヤモンドパウダー等を用いて丁寧に再研磨した後、カーボンまたはアルミニウムを蒸着した。使用装置は明石X線マイクロアナライザーTRA-60を用いた。検出条件は、加速電圧15kV、試料電流0.5 μ A (on the brass)、試料走査速度24 μ /min、MgK α の特性X線検出用分光結晶：KAP、CaK α 用分光結晶：LiF、記録条件は時定数：MgK α 3 SeC., CaK α 1 SeC, Full Scale : MgK α 1 $\times$ 10² CPS, CaK α 1 $\times$ 10³ CPS, 記録紙の送り速度20mm/min.である。尚、標準試料としてCaCO₃および燐灰石などを用いた。

III. 研究成績

1) 歯胚の肉眼的ならびにX線的所見

歯胚の肉眼的ならびにX線的に認められる変化は一般に極めて少なく、肉眼的に早期萌出 (症例1, 表3) が1例に認められたが、X線的に明らかな歯数、位置の異常および奇形歯等は認められない。

2) 歯胚の組織学的所見

i) 概要

歯胚の組織学的変化は検索総数60例中56例 (93%) に認められる。表1は以上の組織学的変化の発生頻度を基礎疾患群別に、表2は年齢別に整理要約したものである。無変化の4例はいずれも呼吸器系疾患群および新生児期に該当するため、当該基礎疾患群および年齢層では、やや低率を示すが、一般に基礎疾患群別および年齢層別相互の頻度差は認められない。

以上の組織学的変化を精査し、石川ら (1966)¹⁷⁾ の考え方を参考に、歯牙形成不全を明らかな歯牙の石灰化不全、あるいは部分的欠損等を示す歯牙の構造の異常として、規定し分類すると、本検索例での歯牙形成不全は7例 (表3) となる。そこ

表 1 基礎疾患群別における歯胚の組織学的変化の発生頻度

	検索数	組織学的変化	形成不全	不顕性形成不全	無変化
* 先天性奇形	21例	21例	5例 (24%)*	16例	—
呼吸器系疾患	23〃	19〃	1〃 (4%)*	18〃	4例* (17%)
未 熟	4〃	4〃	—	4〃	—
脳障害	7〃	7〃	—	7〃	—
その他	5〃	5〃	1〃 (20%)*	4〃	—
総 計	60〃	56〃 (93%)	7〃 (11%)	49〃 (82%)	4〃 (7%)

* 各疾患群別内の発生頻度

で著者は、以上の組織学的変化を認めたもののうち、歯牙形成不全に非該当の残余の49例、即ち、明らかな歯牙硬組織の実質欠損や石灰化不全等を

表 2 基礎疾患群別における年齢分布

	新生児 (生後2 週未満)	2週～ 1ヵ月	1ヵ月～ 2ヵ月	2ヵ月～ 4ヵ月	4ヵ月 以上
先天性奇形	12例	1(1)	3(2)	(2)	
呼吸器系疾患	16[4]			2	(1)
脳 障 害	4		1	2	
未 熟	4				
そ の 例	1	2	1		(1)
総 計	37[4]	*25%	*28%	*33%	(2) *100%

() 内は形成不全 無印は不顕性形成不全

[] 内は無変化

() 内は胎生期に発生した形成不全

* 印は各年齢層別における形成不全の発生頻度

随伴せず、主として歯牙形成器に限定した変化を示すものを、この際便宜的に不顕性歯牙形成不全(Inapparent Tooth Hypoplasia)と命名分類し取り扱いたい。表4は、以上の組織学的変化を細目別に分類した上、組織別、基礎疾患群別ならびに形成不全、不顕性形成不全群別に整理し、展示したものである。

ii) 歯牙形成不全の発生頻度

歯牙形成不全の発生は60例中7例(11%)に認められた。性別では男36例中6例(16%)女24例中1例(4%)であり、基礎疾患群別では先天性奇形で極めて高く21例中5例(24%)に認められ

表 3 形 成 不 全 群

	症例 1 23日 男	症例 2 49日 男	症例 3 51日 女	症例 4 86日 男	症例5 122日 男	症例 6 218日 男	症例7 210日 男
剖 検 所 見	先天性副腎皮質過形成(副腎生殖器症候群)未熟 21 Hydroxyl-enzyme 欠損にもとづくステロイド合成障害(塩消失症候、脱水、下痢、全身性衰弱)	先天性副腎皮質形成不全(アデソン病)溶血性黄疸肺炎	先天性回腸固有筋層の無形成および神経叢の形成不全(消化器機能の減退)唾液腺ウイルス感染、肝および造血器官の形成不全、未熟、全身性衰弱	先天性心奇形(3腔2心房)全身性循環不全	先天性総胆管閉鎖 新生児肝炎 全身性黄疸 唾液腺ウイルス感染 未熟	系統細網内皮黄色腫症(Hand-Schüller-Christian disease with transition to Letterer-Siwe disease)ステロイド治療による副腎皮質の萎縮 呼吸器障害	気管支肺炎 口蓋破裂 (Pierre-Robin Syndrome?)
臨 床 経 過	満期正常分娩 生下時体重 2860 g 出産直後入院(未熟)	満期正常分娩 〃 3300 g 妊娠中毒症 出産1ヵ月後入院(栄養不良) 1週后感冒症候	満期正常分娩 〃 2950 g 出産直後入院(未熟) 4日後手術 20日後再手術	満期正常分娩 〃 2945 g 出産後入院(青色症、頻呼吸) 70日後手術(全身性衰弱)	満期正常分娩 〃 1200 g 出産後入院(未熟) 4日後無胆汁性症状 50日後全身性浮腫、黄疸、肝腫	満期正常分娩 〃 3750 g 45日後入院(高熱、リンパ節腫脹) ステロイド、抗生物質投与	不 明

表 4 歯胚における組織学的変化の概要

	不 顕 性 形 成 不 全 群						形 成 不 全 群						
	先天性奇形	呼吸器系疾患	未熟	脳障害	その他	発生頻度	症例 1	2	3	4	5	6	7
エナメル芽細胞の空胞化	1	10	1	1		28%	+	++	++	++	++	++	++
エナメル器の水腫様変化	16	13	3	5	4	83"	—	++	++	++	++	++	++
" の嚢胞形成	1	1	—	—	2	8"	—	++	++	—	++	—	++
" の増殖	—	—	—	—	—		—	++	++	—	++	+	++
" の嵌入	—	—	—	—	—		—	+	—	—	+	—	—
エナメル質様物質(小顆粒物)	2	6	2	2	1	28"	++	++	—	—	—	+	++
" (石灰化小球)	—	1	—	—	—	2"	—	++	++	—	++	—	—
エナメル質の石灰化不全	—	—	—	—	—		+	++	++	++	++	+	++
" の多発性欠損	—	—	—	—	—		—	++	++	++	++	—	++
象牙質の石灰化不全	—	—	—	—	—		—	++	+	+	+	++	++
" の細胞封入体	6	2	1	1	2	24"	+	+	+	+	+	++	++

+ 軽度 ++ 中等度 +++ 高度

表 5 エナメル質様物質の呈色反応

名 称	形態、構造、性状	出 現 部 位	H-E	アザンマロリー	PAS	アルシアンブルー	レゾルシン・フクシン	
小顆粒物	小顆粒状 (屢々不規則に集合) 未石灰化	エナメル芽細胞内およびその近傍、エナメル質表面	濃紫 —	— 濃赤	—~± +	— —	++ +	症例1.2.6.7 症例 7
小 球 物	小球状 求心性の層状構造 (屢々融合し塊状様) 石灰化	エナメル器 エナメル質表面 エナメル質内	濃紫	—~橙色	++	++	++	症例 2.3.5

たが、脳障害および未熟群では発生を認めなかった。先天性奇形群内では、内分泌器系奇形2例中2例(100%)、消化器系奇形5例中2例(40%)、循環器系奇形11例中1例(9%)の順に認められた。

形成不全の発生時期別では、胎生期と思われるもの1例(14%(症例7))、生後期6例(86%)であり、更に後者における年齢別発生頻度は増齢と共に漸増する傾向を示した(表2参考)。

3) 形成不全の組織学的所見

i) エナメル質の形成不全

エナメル質の形成不全は7例全例に認められ、その変化の程度は、概括的に軽度なものの2例(症例1, 6)、やや高度なもの4例(症例2, 3, 4, 5)および高度なもの1例(症例7)である。

軽度の2例では、いずれもエナメル質の形成量の減少や、形成の中絶にもとづく菲薄化や欠損等

表 6 生後エナメル質の形成量の比較

	年 齢	A : 第1乳臼歯舌側咬頭 1/2にて計測		平均1日形成量 A 生後日数
		最大	最小	
生例 1	23日	30	25(μ)	1.3 — 1.0(μ)
" 2	49"	200	150	4.0 — 3.0
" 3	51"	100	90	1.9 — 1.7
" 4	86"	40	30	0.46 — 0.35
" 5	122"	90	80	0.74 — 0.65
対 照				5.0 — 1.5

の外表性変化は明らかでないが、エナメル質内部およびエナメル器には、両例間にやや相違する多様な変化が認められる。

症例1では、いずれの歯胚においても、新生線に相当すると思われる低石灰化線が明らかであ

A : 生後エナメル質 (A↔B) の低石灰化が著明に認められる (Pr. : Prenatal Enamel) (MR, 200×, (症例 1))
 B : MDP (A図: AからCに向けて描記)。
 (* 以下写真倍率は、いずれも撮影倍率で表示)

図 1

図 2 エナメル芽細胞およびその近傍における好塩基性の小顆粒物、一部では数珠状に連なり流出 (矢印) している。(H-E 染色, 200×, (症例 1))

り、これより外方の、即ち、出生後エナメル質の石灰化度の低下 (図 1) が認められる。対応するエナメル器には、エナメル芽細胞内およびその近傍に小顆粒物 (図 2 表 5) が多数出現していた。詳細にみると、これら小顆粒物は、一般にエナメル芽細胞内の分布状態および大きさ等は不定であるが、一部では、一見数珠状に連なり、外エナメル細胞層あるいは中間層の細胞間およびエナメル質との間隙に流出、あるいは貯溜しており、特に貯溜の強い部分では、エナメル芽細胞層がかなり広範囲に亘って剝離挙上している。電顕的には、いわゆるエナメル質基質形成物質 (Watson 1960)⁴⁵⁾ に類似する均一な微粒状構造を呈している。尚、この例では外エナメル細胞層に石灰化を伴った結節状の細胞巢の形成が永久臼歯歯胚の一部に認められた (図 3)。

A : 外エナメル細胞層における結節状細胞巢の形成 (矢印)。(H-E 染色, 20×, (症例 1))
 B : 内部では、顆粒状の石灰化物の集積像が認められる。(A図矢印の強拡大, 100×)

図 3

図 4 点状の低石灰化巣 (矢印) が散在性に認められる。(D 舌側咬頭, MR, 100×, (症例 6))

症例 6 では、前例に比べエナメル質内部の変化は更に軽微である。即ち、新生線および生長線に相当する線条構造が生後エナメル質に多数出現したが、これらの線条の増幅化もなく、また、エナメル質の石灰化も概して良好である。しかし一部に点状様の低石灰化巣 (図 4) が僅に認められた。これに対応するエナメル器では既に退縮化を示すが、いまだ形成中の臼歯の一部ではエナメル芽細胞の空胞化ならびにそれにもとづく崩壊脱落現象、いわゆる水腫様変化がかなり高度に認められる。また、その近傍では前述の小顆粒物の集積に由来するものと思われるエナメル質基質様物質の出現も、一部に認められる。

図 5 生後エナメル質の形成の中絶にもとづく広範囲の欠損像，エナメル器の増殖巣（矢印）が一部に認められる。（「D」，H-H 染色，20×，（症例 5））

図 6 生後エナメル質およびエナメル器には，石灰化小球物（矢印）が不規則に出現，エナメル器の水腫様変化が著明に認められる。「D」，H-E 染色，20×，（症例 3））

A：エナメル芽細胞層の環状様嵌入像（矢印）。内部には，毛細血管を含む細胞群がみられる。深部ではエナメル質の無形成，対応する髓周壁は不規則に移行，象牙芽細胞の空胞化が著明にみられる。（「C」H-E 染色，20×，（症例 2））
B：新生線近くに達するエナメル芽細胞層の線条様嵌入像（矢印）。（「D」，H-E 染色，20×，（症例 5））

図 7

やや高度の 4 例におけるエナメル質の変化は，概括的に生後エナメル質の菲薄化や欠損（図 5）等を主徴とする極めて類似した性格の変化を示すが，その程度は症例によりやや異なり，特に 2 例（症例 4，5）では生後エナメル質の形成量の減少が著明に認められる（表 6 参照）。生後エナメル質の欠損性変化が明らかでない部分では，エナメル質表面に屢々石灰化を伴った小球物（表 5）が不規則に沈着している（図 6）。詳細にみると，沈着の特に強い部分では，一見，瘤状の突出像を呈しており，また一部では，これらの小球物とエナメル

質との間に小隙があり，その中に不規則な歯原性上皮の集塊を含んでいるものも認められる。これらの変化を連続標本で追究すると，欠損部の形態や範囲は変化の程度に応じて多様で，立体的に不規則な形態を保持しており，その端部に相当すると思われる欠損の狭窄した部分では，線条様あるいは環状様にエナメル芽細胞層の封入像が認められる（図 7 A, B）。

欠損部表面は一般に比較的平滑であるが，部分的に不規則な凹凸状を呈したり，あるいはエナメル質様物質が不規則に沈着しているものがある

- A : 生後エナメル質の部分的欠損(矢印)。(1D, MR, 20×, (症例 5))
 B : 生後エナメル質の欠損部表面, トームス突起に相当する陥凹は消失し, 不規則な膨隆状を呈す。(走査型電子顕微鏡像, 16500×)
 C : 欠損部表面にはエナメル質様物質が不規則に沈着(矢印)。(A図矢印部の強拡大)
 D : XMA (図 C : a から b に向って計測)

図 8

(図 8 C)。この様な部分を走査型電子顕微鏡で観察すると, トームス突起に相当する陥凹は消失し, 外観上, 恰もエナメル質様物質がその部に不規則に嵌入填塞されたと思われる様な膨隆状を呈している(図 8 B)。また, 上記の一部を微量部 X 線分析装置により計測すると, Ca イオン濃度の低下, Mg イオン濃度の増加が認められる(図 8 D)。

この様な形成不全部に対応するエナメル器では, エナメル芽細胞の空胞化および水腫様変化は軽度群に比べ, 更に著明且つ広範囲であり, 屢々

図 9 生後エナメル質の欠損部(舌側咬頭)におけるエナメル器の増殖像, 中心部(矢印)は比較的明るい大型細胞より構成, 細胞間には石灰化小球物が散在性に認められる。(1D, H-E 染色, 20×, (症例 5))

隣接の歯小囊にも水腫性変化が認められる。特に欠損相当部では著明である。また, この部では屢々エナメル器に由来する細胞群がいぼ状あるいは堤状の不規則な増殖巣を形成している(図 9)。増殖巣内部は, 一般に細胞の変性萎縮が著明であり屢々細胞間には上記の小球物が散在性に認められる。また, 一部ではこれら細胞の崩壊, 脱落に伴う小囊胞の形成も認められる(図 10 A, B, C) 連続標本について詳細にみると, 増殖の初期段階では, 屢々エナメル芽細胞より派生する細胞群が蛇行あるいは索状様配列を伴って不規則な集落を形成しており, またその外周を構成する外エナメル細胞に由来する細胞群と不規則に混在している。周囲の銀線維の混入は認められない。以上のエナメル器および増殖巣内において見られた小球物は, 一般に PAS および AB に好染し, また, 石灰化度も多様であり, 屢々塊状に融合している(図 11 A)。小球物の周囲には, 小顆粒物が散在性に出現し, 一部ではこれらが集積し, 小球物へ移行形成されて行く様な印象をうける。また, エナメル芽細胞が小球物を囲焼し, 一見, 管腔状配列を呈してい

- A : 生後エナメル質欠損部分に接して, 小嚢胞 (矢印) の形成がみられる。(|C, H-E 染色, 20× (症例 5))
 B : 嚢胞壁の細胞の空胞化が著明, 腔内には細胞の変性物, 崩壊片が少量存在。(H-E 染色, 100×, (症例 2))
 C : 嚢胞壁は不規則な形の細胞が数層性に配列。(H-E 染色, 40×, (症例 2))

図 10

る部分も認められる。個々の小球物を詳細にみると, 一般に求心性の層状構造を呈しているが, 一部では, 小球物内およびその近傍には, 小顆粒状構造物が認められる (図11B)。小顆粒状構造物は一般に PAS および AB に濃染し, また石灰化度が低く, 特に小球物の中心部に封入されたものでは, 一見, ドーナツ状構造を呈している。また, 一部ではこれら小顆粒状構造物が直接エナメル質へ沈着している。

電顕的に見ると, エナメル器内およびエナメル質表面に沈着した小球物の結晶組成は極めて類似しており, 石灰化度の低いものでは, 一般に様な交錯した配列を示す微細な針状結晶集落を構成しているが, 石灰化の進行に伴い, その中央部分は比較的粗大な結晶群と置換し, 表層と内部ではその組成に差を生ずる (図12A)。これらの針状結晶を高倍率でみると, 正常エナメル質の結晶内に

- A : エナメル芽細胞近傍における小球物の形成, 一部では不規則に融合している。(H-E 染色, 100×, (症例 2))
 B : エナメル芽細胞の空胞変性とその近傍における小球物の形成。小球物の内部あるいは近傍には, 小顆粒状構造物の不規則は集合 (矢印) が認められる。(H-E 染色, 100×)

図 11

みられると同様, $8.2\text{\AA}$ の周期性の縞模様 (Nylen ら1963)³¹⁾ が認められた。更に石灰化の進行したものでは, 内部の結晶の大きさは更に増大すると共に, その間隙も縮少し, 外表面に対しほぼ放射状の配列を示すようになる。また, 一部では前記の層状構造に相当すると思われる周期性の線条や中心部がまばらな結晶領域を呈するものも認められる。また, 上記のエナメル質に沈着した小顆粒状構造物は, 均一な密度の高い粒子状結晶集落として認められる (図12C)。

エナメル質内部は一般に新生線および生長線に相当する線条が生後エナメル質に多数出現する (図13B) と共に, 一部では, エナメル前質および幼若エナメル質 (young-enamel) (Chase 1972)⁷⁾ に相当すると思われる部分の拡大や, 生後エナメル質における前記の小球物の不規則な封入像が認められる (図14A)。未脱灰連続切片 (MR) について

- A : エナメル質表面に沈着した小球物、小球物の表層は粒子状で、内部は針状結晶より構成。(電子顕微鏡像 (EM), 44,800×)
- B : エナメル質に封入された小球物。小球当該部分は、周囲と明かに識別できる球状の密度の高い結晶領域が認められる。(EM, 56,700×)
- C : エナメル質表面に沈着した顆粒状構造物。均一な粒子状構造を呈す。(EM, 44,800×)

図 12

詳細にみると、新生線および生後エナメル質の生長線の幅は、部分的に不規則な拡大や細化が認められ、特に拡大の著しい部分では、いわゆる小柱鞘 (Glas ら1965)¹⁰⁾に相当するX線透過性の高い線条の拡大が著明に認められる (図13C)。生長線間は一一般的に石灰化度が高く、また、それら相互の間隔も不定であり、一部では相互に移行し合って、比較的幅広い高石灰化層を形成する。そのため線条は、一見、断続している様にみえる。また、一部には新生線にそって顆粒状石灰化物の堆積像も認められた (図13D)。エナメル質内部に

沈着した小球物は、一般に前記のエナメル器およびエナメル質表面に沈着したものと同様、融合し、塊状に封入されているが、一部では孤立性に封入されているものも認められる。詳細にみると、沈着初期では個々の小球物も判然と識別でき (図14 A)、屢々、既述の層状構造も認められる。また、その周囲では小柱の走向異常や配列不整が顕著に認められる。石灰化度は一般に周囲のエナメル質と対照的に高度であり、且つ、その周囲には石灰化度の極めて低い層が認められる。この様な封入物は、経時的に均等且つ高度の石灰化を示す層状

- A : 新生線 (NL) (矢印) A↔B : 生後エナメル質の形成中絶 (|C, MR, 20×, (症例 3))
- B : 新生線 (NL) の拡大が著明, 生後エナメル質 (PO) には, 生長線が多数認められる。(A図: 矢印部 NL の強拡大)
- C : 新生線 (NL) の両側には 高石灰化層が認められ, 更に生後エナメル質にはこれと伴走する数条の高石灰化線条, 一部では相互に移行, がみられる。低石灰化部では, 小柱鞘相当部の拡大が著明。(MR, 200×, (症例 5))
- D : 新生線相当部には顆粒状の石灰化物の封入像がみられる。(MR, 100×, (症例 3))

図 13

石灰化層に転化移行する (図14B)。電顕的観察では, 封入間もないものでは小球物に相当すると思われる球状の密集あるいはまばらな結晶領域が見られるが (図12B), 層状様高石灰化相当部では, 上記の結晶群の配列は喪失し, 一様な且つ錯走した配列を示す結晶領域に転換する。

最も高度の 1 例では, 胎生期に始まるエナメル質の広範囲の無形成および菲薄化が顕著に認められる (図15)。欠損部の露出象牙質表面は一般に平滑であるが, 詳細にみるとその表面には部分的に, 比較的均等な高石灰化を示す極めて菲薄且つ未熟なエナメル質や半球状あるいは不整な形態を示す

- A : 生後エナメル質には, 小球物の沈着および層状の封入がみられる。小球物の中心部 (矢印) は一般に低石灰化を示し, 一見ドーナツ状を呈している。(MR, 200×, (症例 2))
- B : 封入後の小球物は経時的に, 層状に融合し, 不規則な高石灰化帯に移行する。(MR, 100×)

図 14

エナメル質様物質 (表 5) が不規則に沈着している (図16A)。エナメル器の水腫様変化は前群に比べ全般的に更に高度であり, また外エナメル細胞層には屢々嚢胞様変化を随伴するいぼ状の増殖巣が散在性に出現する。エナメル芽細胞内およびエナメル器には, 前述の小顆粒物の出現や, その集積巣 (図16B) が一部に認められる。エナメル質内部は, 一般に基質構造は乱れ, 特に胎生期に形成されたと推定されるエナメル質では, 不規則な層状あるいは塊状の低石灰化巣が散在性に認められる (図17A)。詳細にみると, 当該部分では一般に, PAS, AB に好染し, 小柱鞘あるいは小柱間質に相当すると思われる部分の拡大が認められる (図17B)。また, 一部ではエナメル象牙境にそって顆粒状構造物が, 一見, 層状に堆積している。

ii) 象牙質の形成不全

象牙質の形成不全は 6 例に認められ, 概括的に軽度なもの 3 例 (症例 3, 4, 5), やや高度なものの 1 例 (症例 2), 高度なものの 2 例 (症例 6, 7) である。

軽度の 3 例では, いずれも生後エナメル質には,

図 15 エナメル質の高度且つ広範囲の形成中絶，外エナメル細胞層におけるいぼ状増殖(矢印)。象牙前質に相当する部分の不規則な拡大に伴い，象牙質との境は波状形に移行，全体として斑状模様を呈している。(1D, H-E 染色, 20×, (症例 7))

A : エナメル質の無形成，露出象牙質表面におけるエナメル質様物質の沈着，エナメル芽細胞の形態は比較的よく保持されている。(H-E 染色, 100×, (症例 7))
B : エナメル器内における小顆粒物の集積像。(H-E 染色, 100×, (症例 7))

図 16

欠損や菲薄化および石灰化不全等に表徴される多彩且つ高度の変化が認められたが，象牙質の変化は一般にエナメル質に比べて極めて軽微であり(表 2)，且つ 3 例間に類似性が認められる。即ち，球間区の出現に表徴される石灰化不全は生後象牙質に限局的且つ軽度で認めるにすぎない。菲

A : エナメル質内には縞状の低石灰化巣が散在性に認められる。小柱および生長線に相当する陰影像は明らかでない。(MR, 100×, (症例 7))
B : エナメル質の基質構造の乱れが著明，低石灰化相当部では，エナメル小柱間質あるいは小柱鞘に相当する部分が拡大している(矢印)。(脱灰, H-E 染色, 100×, (症例 7))

図 17

薄化や欠損等は認められない。新生線および生長線に相当する線条はエナメル質に比べ一般に細化しており，また細胞封入体が少数認められる。歯乳頭では象牙芽細胞の空胞変性が小範囲に認めら

- A : 一見魚鱗状を示す高石灰化層が不規則に出現(矢印)。(|E, MR, 20×, (症例 7))
 B : 高石灰化層(矢印), 内部は様な高石灰を呈し, 象牙細管に相当するX線透過性の高い線条部分は消失する。(MR, 100×)
 C : 象牙細管に相当するX線透過性の高い線状の拡大(矢印)が認められる。(MR, 40×)

図 18

れる。

やや高度の1例では, 前群に比べ象牙質の変化は著明で, 生後エナメル質同様, 生後象牙質の石灰化不全が著明に認められる。即ち, 生後象牙質では, 石灰化球は粗大で且つ離開しており, そのため球間区が多数認められる。新生線および生長線に相当する線条はエナメル質同様明瞭であり, 且つ一部では拡大を伴っている。細胞封入体や象牙芽細胞の空胞変性は前群と同様, 少数且つ限局性に認められる。

高度の2例における象牙質の変化は内容的にやや相違が認められる。

症例7では, 象牙前質に相当すると思われる部分が不規則に拡大し, 石灰化象牙質との境が不規則な, 一見波状形移行を示し, 全体として斑状模様を呈している(図15)。詳細にみると, 生長線に相当すると思われる線条構造に加え, 曲線又は直線状構造を示す線条が不規則に出現する。新生線に相当する線条構造は明示しえない。MR で見る

図 19 象牙細管内は微粒子状結晶により, 填塞(矢印)。(PTD: Peritubular Dentin)
 (電子顕微鏡像, 2,600×, (症例 7))

と, これらの不規則な線条は, 一般に低石灰化を示しており, それに接してあるいはその線条間には, 高石灰化層が不規則な幅をもって出現する(図18 A, B)。また, 一部では相互に連続し, そのため上記の線条は, 部分的に消失または断続する。高石灰化層は一般に PAS, AB に好染する。球間区は一般に認められないが, 一部では極めて著明であり, また, エナメル象牙境にそって蜘蛛状の低石灰化巣が点在している。Schmorl 染色でみると, 一般に象牙細管の数は減少し, 太さ分布も不規則であり, また, 走向の異常も認められる。特に高石灰化相当部では中断しておりその部分では, 象牙細管の大きさ等に異常はなく, また, 管周基質(peritubular dentin)も明らかであるが, 細管内部は明らかに微小結晶による填塞像が認められる(図19)。また, 脱灰切片(電顕像)では象牙質の膠原線維の配列および構成に異常は認められない。

細胞封入体は前群同様出現するが, 更に, 多数且つ広範囲であり, 特につよい部分では象牙芽細胞層より直線状にエナメル象牙境近傍にいたる深い嵌入を示す(図20D)。MR でみると嵌入の先端には, 半球状に外周する高石灰層が認められ(図20C), 経時的にいぼ状の均一な高石灰化巣, いわゆる硬化性封入体に移行する(図20B)。電顕的にこの部分では膠原線維は細く, 結晶は微細である。

症例6では, 生後象牙質の石灰化不全が著明に

A : EDJ, MR, 20×, (症例 7)。
B : 生長線に相当する線条上に点在する硬化性細胞封入体 (A図矢印部の強拡大)。
C : 封入体外周部には、いぼ状の高石灰化層が認められる。(MR, 200×)
D : エナメル象牙境近傍に達する象牙細胞層の封入が認められる (矢印)。(H-E 染色, 100×)

図 20

認められる。細胞封入体は前例に比べ更に多数且つ高度で、そのため髄周壁は不規則な波状形移行を呈している。歯乳頭は一般に嚢血性変化が著明であり、象牙芽細胞層は部分的に厚く増殖し、屢々配列不整や散在性の空胞変性が認められる。尚、この例ではテトラサイクリン投与によると想定される蛍光線の出現が認められた(図21)。

4) 不顕性形成不全の組織学的所見

不顕性形成不全群にみられる組織学的変化は、表4に概要した。

水腫様変化はエナメル質形成不全群同様エナメル器全体に及ぶものから小範囲のものまで種々の段階がみられ、一般に全身性循環不全の例に多い

図 21 生長線の走向にほぼ一致する黄色調のややつよい輝線、線条の両端は不規則且つ不明瞭。
(EDJ : エナメル象牙境, D : 象牙質) (蛍光顕微鏡像, 100×, (症例 6))

図 22 小球状の嚢胞、壁細胞は圧縮され線状様に萎縮。(H-E 染色, 100×)

傾向が認められる。また、屢々エナメル質様物質を随伴する。嚢胞性変化は一般に形成不全群同様いわゆる変性嚢胞を示すものが多いが、出現率も低く、また小範囲である。しかし、一部では剝離性嚢胞の形成も認められる(図22)。

象牙質の細胞封入体は、象牙質形成不全群の軽度例同様孤立性且つ散在性であり、一歯胚平均数個以内に認められる。発生部位では主に臼歯のエナメル象牙境附近に多く、また、いわゆる硬化性封入体を示すものが多い。

新生線はエナメル質においては、生後1ヵ月以上の全例において認められた。その平均幅径は10乃至15 μ の低石灰化線条である。強拡大でみると、小柱鞘に相当すると思われる線条の拡大がみ

表 7 乳歯エナメル質形成不全の発生頻度

報 告 者	調査年度	地 域	検 索 数	年 齢	発 生 率	方 法
BRUCKER ⁽⁴⁾	1943	USA	1840名	4～16歳	0.88%	臨床肉眼的
PDERSEN ⁽³⁸⁾	1944	デンマーク	423〃	2～4歳	14.0 %	〃
神戸 ¹⁹⁾	1956	日 本	407〃	2～7歳	25.5 %	〃
GRAHNÉNら ¹¹⁾	1958	スエーデン	61〃	4～6歳	2.0 %	〃
*KRESHOVERら ²¹⁾	1958	USA	35〃	新生児～2.5カ月	77.0 %	<u>組織学的(剖検例歯胚)</u>
VIAら ⁴³⁾	1959	USA	93〃	2～3歳	9.0 %	臨床肉眼的
MELLABYら ²⁵⁾	1962	英 国	1241〃	5歳	1.2 %	〃
〃	〃	印 度	762〃	5歳	4.4 %	〃
*著者	1973	日 本	60〃	新生児～7カ月	11.0 %	<u>組織学的(剖検例歯胚)</u>

られるが、形成不全群に比べて極めて軽微であり、また、一部ではその両側あるいは片側に菲薄な高石灰化層を随伴しているものも認められる。象牙質では一般に細化している。

生長線は主に生後エナメル質および象牙質に出現する傾向がみられたが、今回の検索では必ずしも全身性障害因子の作用期間や強度との相関性は確認しえない。

考 案

歯牙形成不全と言う名称は、いわゆる『歯牙の構造の異常』に対する慣用的総称であり、英語の Tooth Hypoplasia に相当する名称として一般に広く用いられている。しかし、検索対象や方法等の相違から、歯牙形成不全に対する報告者相互の概念規定はかならずしも統一されていないものと思われる。即ち、従来の臨床的報告では、歯牙の部分的欠損あるいは石灰化不全等のいわば肉眼的変化を指称しているのに対し、歯胚を対象とした組織学的検索 (Kreshover ら1958)²¹⁾ では、歯牙形成器に局限した変化をも将来歯牙形成不全に進展する一連の段階的变化であるとの考え方から、歯牙形成不全として包括して取り扱われている。従って著者は、歯牙形成不全に対する分類基準をあらかじめ明確にしておく必要があると考え、前述の研究成績の項で述べた如く、石川ら(1966)¹⁷⁾の考え方を参考に、歯牙形成不全および不顕性形成全群とに便宜的に分類した。以下この基準にそって論旨を進めたい。

1) 歯牙形成不全の発生頻度ならびに発生時期について

歯牙形成不全の発生頻度に関する調査は、主として臨床的立場から、国外では古くから行われている。このうち乳歯を対象としたものを総合すると、0.88乃至14% (Brucker, 1943⁴⁾, Pedersen, 1944³³⁾, Grahnén ら1958¹¹⁾, Via ら1959⁴³⁾, Mellanby ら1962²⁵⁾, 表7参照)の範囲に認められている。一方、剖検例歯胚を対象とした組織学的検索 (Kreshover ら1958²¹⁾)では、77%と報告されている。しかし、我が国では、この種の確実な統計的資料に乏しく明らかではないが、神戸(1956)¹⁹⁾の調査では約25%と報告されている。著者の検索では、歯胚に組織学的変化を認めたのは60例中56例(93%)であり、明らかな歯牙形成不全に該当するものはこのうち7例(11%)である。以上の数値を上記の報告値と比較照合すると、前者は剖検例歯胚を対象とした Kreshover ら(1958)²¹⁾の調査結果にほぼ近似し、後者は臨床的数値に匹敵する。しかし、Kreshover ら(1958)²¹⁾の内容を著者の分類により再検討すると、歯牙形成不全に該当するのは2例(5.7%)にすぎず、発生率では上記の臨床的調査結果の範囲に包括される。いいかえれば、死亡する様なもの(剖検例)における歯牙形成不全の発生率が従来の臨床的調査結果に比べて必ずしも高いとはいえない。従って、既報の乳歯形成不全の発生頻度における相違や混乱が、検索方法や対象の差ならびに形成不全に対する分類基準の相違により生じたものと解釈できる。

一方、乳歯形成不全の発生しやすい時期については従来より異論が多く、現在に至るも統一した見解に達していない。しかしながら一般には、生後期に多いと記載されている(Masslerら1946)²⁴⁾。Sarnatら(1941, 1942)³⁸⁾は60例を検索し、発生時期は総て生後期で、その約 $\frac{2}{3}$ は生後一年以内に起ると記載している。又、Sheldonら(1945)⁴⁰⁾は34名から得た抜去歯90本を対象に検索し、胎生期の発生はそのうち13本(14%)であったと記載している。また、Stein(1947)⁴¹⁾は16名の未熟児を対象に検索し、エナメル質形成不全の発現部位から、8名(50%)は胎生期に発生したものと記載している。一方、Kreshoverら(1958)²¹⁾の報告では、胎生期26%、新生児期55.5%、乳幼児期15%と記載されているが、著者の基準に該当する前記の2例は胎生期1例、生後期1例であり、この点ではいずれとも判定を下しかねる。著者の検索では、胎生期1例、生後期6例で、生後期に圧倒的に多く認めた。また、年令別にみると、新生児期以後1ヵ月未満1例(25%)、1ヵ月以上2ヵ月未満2例(28%)、2ヵ月以上4ヵ月未満4例(33%)で、増齢と共に増加する傾向がみとめられる(表2)。このことは、既にSarnatら(1941, 1942)³⁸⁾が述べているように、胎生期は良く保護された環境のため胎児への影響が軽微なことに起因するものであり、また、新生児期における無発生は、出生後の障害の強度が胎生期のそれに比べてまさるとしても、生存期間、即ち、障害の作用期間が短かいため、歯牙硬組織に何らかの変化を印記するに至らなかったものではないかと推定される。

2) 全身性因子との関連性について

歯牙形成不全、特にエナメル質形成不全と全身性疾患との関連性については、その発生頻度を基準に古くから検討されており、現在では極めて広範囲の疾患名があげられている。そこで著者は、先ず発生頻度と全身性因子との相関性を比較検討するため、従来の報告を参考に、基礎疾患群別(表1参照)に分類し検討した。また、別に形成不全群中、基礎疾患が既報のものに合致する3例についても、個別に検討したい。Sarnatら(1941, 1942)³⁸⁾

は、エナメル質形成不全を有する100名から既往歴の明確な68名を選定し、臨床的に調査した結果から、特定疾患との関連性を否定している。また、Sheldonら(1945)⁴⁰⁾は、34名から採取した抜去歯90本(未脱灰切片)を対象に検索し、このうち24名(75%)に該当する40本の歯牙では、エナメル質形成不全と罹患時期との間に相関性を肯定している。しかし、エナメル質形成不全と特定の全身性疾患との相関性は僅に4例にすぎないこと、いずれも栄養障害が認められたことなどから、一般にエナメル質形成不全と特定疾患との相関性は希薄で、全身性疾患に附随する栄養障害が形成不全を惹起したものであると解釈している。一方、Kreshoverら(1958)²¹⁾およびKreshover(1960)²²⁾も、歯胚の組織学的変化の発生時期と全身性疾患の罹患時期との関連性を確認し、更に、既に行った動物実験での成果を含めて、次の様に結論している。即ち、歯牙形成不全の惹起因子は非特異的であり、広範囲の疾患と関連すると述べている。しかし、前述の著者の基準に合致する2例は、基礎疾患群別(先天性奇形、脳炎、呼吸器系疾患、その他)では、いずれも先天性奇形群に包括され、その群内での発生率は22%である。

著者の検索では、生後期に発生した6例では、いずれも全身性疾患の罹患時期と歯牙形成不全の発生時期との間に相関性が認められる。基礎疾患群別では、先天性奇形群(24%)に最も高く、ついで呼吸器系疾患(4%)、その他(20%)であり、先天性奇形群内では、内分泌器系奇形(100%)に最も高く、以下、消化器系奇形(40%)および心奇形(9%)の順に認められる。未熟群および脳障害群では認められない。しかし、形成不全群中、未熟を重複した3例および不顕性形成不全群の29例を加算すると、未熟児における歯牙形成不全の発生率は23%であり、未熟児における従来の数値5~51%(Grahnen 1958¹¹⁾, Miller 1959²⁷⁾, Wegner 1960⁴⁶⁾, Bánóczy 1961³⁾, Rosenzweigら1962³⁷⁾)の範囲に認められる。脳障害の際のエナメル質形成不全の発生率に関して、Viaら(1959)⁴³⁾は、出産時障害にもとづく脳障害児(298

名)を検索, このうちエナメル質形成不全は, 119 名(54%)で, 対照児(9%)より高率であったと記載しており, 更にこれらの発生時期と全身性疾患の罹患時期との間に相関性を確認している。しかし, 本検索では脳障害群 7 例中 1 例を除く 6 例は, いずれも出産時の障害にもとづく脳障害児であるが, 上記の様な発生は認められない。心奇形の際の歯牙形成不全の発生に関して, Hakala(1967)¹⁴⁾は, 386名(青色症98名, 非青色症288名)の心奇形を有する小児について検索し, 青色症の小児(16.9%)は非青色症小児(4.2%)および対照児(5.4%)より高頻度に発生したと記載している。本検索では青色症 9 例, 非青色症 2 例で, エナメル質形成不全は, 青色症群の 1 例(11%)に認められた。以上の先天性奇形群, 心奇形群および未熟児におけるエナメル質形成不全の発生頻度が既報の数値に近似値を示したことは興味ある点であるが, 疾患群別における発生頻度の検討に際しては, 各群別内における年齢分布や症例数を考慮に入れて検討する必要があると思われる。即ち, 本検索では症例数が少なく, 且つ比較的低年齢層に偏在していることなどにより, 頻度差を生じたものと考えられる。更に将来の検索にまちたい。

胎生期の異常環境とエナメル質形成不全の発生率との相関性については, 神戸(1956)¹⁹⁾が407名(2~7才)を検索した結果, エナメル質形成不全は104名(25.5%)に認められ, そのうち50%にあたる55名では, 母親の異常既往歴を認めている。しかし, 相関性についての明確な記載はない。最近, Grahnén ら(1969¹²⁾, 1972¹³⁾)は, 胎生期仮死あるいは低栄養状態の既往歴を有する乳幼児について検索し, 発生率からその相関性を否定している。著者の検索でも妊娠中の異常既往(妊娠中毒症等)や, 出産時の異常(仮死状態等)と歯牙形成不全との相関性は, 検索した限りでは認められない。このことは, 前述の Sarnat ら(1941, 1942)³⁸⁾, が述べる様な原因にもとづくものである。

ある特定疾患における歯牙の変化については, 従来より実験的, 人においては肉眼的あるいは抜

去歯での観察を主体に広く行われているが, 形成期の歯牙(歯胚)における組織学的様態についての観察は, 材料入手が困難な事情もあり, 全く行われていない。以下, 従来の報告例中, 該当する 3 例(先天性副腎生殖器症候群, 先天性総胆管閉塞, 系統細網内皮黄色腫症)について, 簡単に比較検討したい。先天性副腎生殖器症候群(症例 1)の際の歯牙の変化について, Wagner ら(1963)⁴⁴⁾は, 同症候群を有する 7 名について X 線的に検索し, このうち 6 名(85%)に早期萌出およびエナメル質の低石灰化を認め, これらの現象は 17 ケトステロイドの過剰分泌に対する内分泌系の反応であると解釈している。著者の検索でも同様の所見が認められた他, エナメル芽細胞層における小顆粒物の出現および外エナメル細胞層における異所性の石灰化巣の形成等が認められた。以上は副腎皮質の機能異常にもとづく変化とも考えられるが, この点については, ここでは深く触れない。先天性総胆管閉塞(症例 5)の際の歯牙の変化に関する報告は極めて少なく, 特に人についての報告は, 文献を渉猟した範囲では認められない。Hals ら(1969)¹⁶⁾は, げっ歯類を使った総胆管閉塞実験において, エナメル器におけるエナメル質様物質の出現に表徴される多彩な変化と, エナメル前質及び象牙前質のビリルビン色素の沈着を認めている。その原因として, 腸内の胆汁不足にもとづく栄養素(Ca, P, Vitamin 等)の吸収不全をあげている。Miller(1960)²⁸⁾は, 閉塞性黄疸の際に発生する間接型ビリルビンが, 直接型ビリルビンよりも強い形成不全を惹起すると記載している。著者の検索でもエナメル器には同様な変化が認められたが, 更に, エナメル質には多発性の欠損や石灰化不全等に表徴される高度の形成不全が認められた。しかし, エナメル前質及び象牙前質へのビリルビン色素の沈着は認められなかった。このことは, 既に Hals ら(1965)¹⁵⁾が指摘する様に, 切片の処理を通じて消失したものと思われる。系統細網内皮黄色腫症(Histiocytosis X)(症例 6)の際の歯牙に関する記載は極めて少ない。

Pollack ら(1966)³⁵⁾は Letterer-Siwe 病を有す

る生後1ヵ月男児の乳歯に早期萌出を認めている。本検索では上記に該当する変化は認められないが、生後象牙質には石灰化不全や細胞封入体等の出現に表徴される高度の形成不全が認められた。尚、本例では、副腎皮質ホルモンの投与にもとずく副腎皮質の非薄化が著明に認められたが、上記の変化との関連性については、更に今後の検索にまちたい。

3) エナメル質形成不全の初期の組織学的変化について

エナメル質形成不全の初期の組織学的変化について Kreshover(1960)²²⁾は、一連の動物実験(発熱状態、結核、ウィルスおよびワクチン感染、アロキサン糖尿病)及び人剖検例での成績を総合的に考察し、エナメル質形成不全の初期の組織学的変化は、先ずエナメル芽細胞およびその近傍における小球状のエナメル質様物質の出現により特徴づけられ、更にこの様な変化が進行すると、細胞の空胞化を生じ、終局的には水腫様変化を伴った完全な嚢胞様変化にいたるとのべている。また、対応するこの期のエナメル質では、肉眼的に明瞭な欠損を呈するもので、一連の段階的变化であると解釈し、更に、これらは非特異的に起ると述べている。著者の検索でもエナメル器における変化は、非特異的であることが認められ、ほぼ同様な推移をたどるものと思われる。以下、Kreshover(1940²⁰⁾, 1960²²⁾および Kreshover ら(1958)²¹⁾の記載を中心に各段階の変化について検討したい。

エナメル芽細胞内およびその近傍にみられた小顆粒物の出現については、従来より幾多の見解が示されている。即ち、細胞内小顆粒物の出現は、エナメル芽細胞の変性の現れであるとするもの(Symon 1962)⁴²⁾、エナメル芽細胞の水症性変性(hydropic degeneration)に先立つ変化とするもの(Krüger(1969)²³⁾等、種々の記載がある。Kreshover ら(1958)²¹⁾も空胞化に先行する軽微の、且つ、可逆的变化であると解釈し、その後、本物質がエナメル芽細胞から分泌され、その近傍に貯溜したものと記載している。また、原因について伊集院(1971)¹⁸⁾は、エナメル芽細胞の分泌や吸収機

構(Reith 1963)³⁶⁾から推定して、エナメル芽細胞の基質形成物質の輸送機構の障害にもとずく変化であると説明している。著者の検索でも細胞内で形成された小顆粒物が次第に数珠状に連なって、細胞外に流出されることが明確に認められるが、その流出や貯溜は、エナメル質との間隙ばかりでなく、隣接する中間層や外エナメル細胞層の細胞間にも認められる。また、構造的にエナメル質基質形成物質(Watson 1960)⁴⁵⁾と相似する性格が認められた。以上は、エナメル芽細胞の機能障害がこれら細胞の極性を乱し、それにもとずく分泌障害像ではないかと考えられる。尚、一部(表5、症例7)に小顆粒物の染色性の相違が認められたが、出現部位および構造的に相違が認められないことから、本来の化学的性格の相違よりも、脱灰や染色操作等による内部物質の変調にもとずくものではないかと考えられる。

小顆粒物と共に石灰化を示す小球物は、従来実験的(Omnell ら1970)³²⁾あるいは人体例(Arwill ら1965)¹⁾で数多く報告され、一般に Enameloid の範疇に包括される変化として、種々の名称の下に呼ばれている。Kreshover ら(1958²¹⁾, 1960²²⁾の報告でも、前記の小顆粒物との区別は不明で、単に小球物あるいはエナメル質様物質として、一括して述べているにすぎない。また、形成過程について Mezl(1959)²⁶⁾は、エナメル芽細胞内で形成された小顆粒物が胞体内で次第に増大し、求心性の層状構造を示す球状物に形成されることを記載している。著者の検索では、前記の細胞外に流出した小顆粒物あるいは小顆粒状構造物を中心に、2次的に不規則なあるいは求心性の層状構造を示す石灰化層がその外周に形成され、これらが漸次エナメル質へ沈着し、異常石灰化巣を形成するものと思われる。著者は以上の結晶組成について、電顕的に初めて観察した。特に結晶内にみられた周期性の縞模様の出現は、従来より結晶単位胞の配列状態を反映しているものと考えられており、Nylen ら(1962)³¹⁾は、結晶内のアパタイトが規則正しく配列していることを示すものであり、結晶内部構造の完全性を証明するものであると記

載している。この点からみると、小球物内の小針状結晶内部の変化は石灰化の様態と無関係に、極めて少ないものと思われる。また、エナメル質欠損部の表面に沈着したエナメル質様物質では、Mg イオン濃度の上昇が認められた。この点について Brudevold ら(1967)⁶⁾の見解(Mg は主として結晶表面に存在する)を引用すれば、この部では結晶が微細で且つ数が多いため、表面積の総和が増大し、その結果、必然的に Mg の増加をもたらしたものと考えられる。尚、XMA による歯牙硬組織の分析について、著者は数年来より検討を進めているが、計測上の問題等についての論議は後日の機会にゆずりたい。

エナメル芽細胞内の空胞化の進行過程について Kreshover(1940)²⁰⁾は、空胞化はエナメル芽細胞の近心側(中間層側)に始まり、遠心側に向うと記載しているが、本検索では、初発部位の確認はできなかった。嚢胞および水腫様変化の成立過程について、Kreshover(1960)²²⁾は、空胞変性につづく部分的崩壊により、先ず嚢胞が形成され、更に広範囲に波及すると、水腫様変化が成立すると簡述しているにすぎない。著者の検索では、水腫様変化は必ずしも嚢胞化の過程をふむものではなく、嚢胞の大部分は、エナメル器の増殖巣内部における細胞の部分的変性、脱落にもとづく小空隙の形成、いわば変性嚢胞と呼ぶにふさわしいものと、一部にエナメル芽細胞の剝離による、いわば剝離性嚢胞と呼ぶにふさわしいものとの2種の成立過程によって生ずるものと思われる。嚢胞の形成に関して Pindborg(1952)³⁴⁾は、実験的ビタミンE 欠乏時のラット切歯のエナメル器を観察し、嚢胞の形成の開始は、水腫に伴うエナメル芽細胞層の嵌入にもとづく小空隙の出現であると指摘し、原因として、エナメル質の形成時におけるエナメル芽細胞とエナメル質との協調性の障害、即ち1種のズレ現象であると解釈している。本検索では上記に該当する所見は連続切片の詳細な追究においても認められない。このことは、多分、歯種の差にもとづくものではなかろうかと推察される。

4) 象牙質形成不全について

象牙質形成不全に関して、Massler ら(1946)²⁴⁾は、障害因子の強度と組織学的変化との相関性について概要している。それによると障害が軽度の段階では、生長線の著明化が認められるにすぎないが、増強するにつれて石灰化不全、象牙前質の拡大がみられ、最も高度の際には細胞封入体が出現すると述べている。著者の検索でも、ほぼ同様な段階的過程をとるものと推定されるが、高度の1例では、更に不規則な高石灰化層の出現とその部分の象牙細管の閉塞を示す興味ある所見が認められた。この様な高石灰化層の出現は、いわゆる石灰化外傷反応(Calcio-traumatic Response)類似の反応と理解される。Yaeger(1963)⁴⁸⁾は弗素投与実験において、この様な高石灰化層を観察している。それによると、この部は組織化学的にPAS, AB に好染すること、電顕的に結晶は微細且つ密度が高いが、膠原線維の組成は正常と差のないことを観察している。また、成因に関して、象牙質象牙前質境近傍における基質、即ち多糖体と膠原線維間の集成(Aggregation, Gresh 1960)⁹⁾の過程の遅延が結晶化点(Nucleation Site)を多く提供する結果となり、これが高石灰化層を形成したものと説明している。本検索でも同様な変化が認められたことから、同様な機構により惹起されたものではないかと考えられる。

象牙細管の閉塞は、一般に侵蝕やう蝕(Frank ら1964)⁸⁾あるいは増齢的变化(Nalbandian ら1960)³⁰⁾の際に出現することが知られており、最近ではある種の実験(Selvig, 1968³⁹⁾, Mjör ら1968²⁹⁾)の際にも認められている。しかし、人の形成不全における1変化としての記載は、文献を渉獵した範囲では認められない。Bradford(1958)⁵⁾は閉塞の発生機序に関して、閉塞は細管内部にその外部より、2次的且つ求心性に石灰塩が沈着するものと解釈しており、また、Nalbandian ら(1960)³⁰⁾は電子回折像では、これらの細管内部の微少結晶と細管外の結晶の化学的組成との間に差は認められないと述べている。著者の検索では、沈着過程を示す段階的变化は確認しえなかったが、異常高石灰化層に選択的に出現したこと、対

応する象牙芽細胞の散在性且つ高度な空胞変性、象牙細管の数の減少や走向異常像、電子回折でも上記同様差を認めないことなどを考え併せ、象牙芽細胞の変性にもとづく機能障害が、細管内に求心性且つ2次的に石灰塩の沈着を惹起したものと考えられる。

細胞封入体の発生頻度および発生部位等に関する報告は文献を渉猟した範囲では認められず、また、その成立過程についても明かな証左は得られていない。因みに、Kreshover ら(1958)²¹⁾の報告では、封入体は著者の分類基準の不顕性形成不全に該当する3例(5.7%)に認められ、希有な興味ある変化として記載されているに止まる。著者の検索では、高度の2例においては、多数且つ広範囲に出現し、特に変化の強い部分では象牙芽細胞よりエナメル象牙境近傍に至る連続性の深い嵌入像が認められる。しかし、上記以外の形成不全群の全例および不顕性形成不全群の12例(24%)においても少数(1歯胚平均数個以内)出現し、発生部位はエナメル象牙境近傍に多く発生する傾向が認められる。この事実は、後者では、象牙質の形成初期における象牙芽細胞の分化の障害にもとづく一過性の現象であり、特にこの様な小範囲の出現は、必ずしも Massler ら(1946)²⁴⁾の指摘する様な障害の強度と無関係に出現するものと思われる。

高度の1例に認められたテトラサイクリンの投与にもとづくと思われる螢光線の出現については、従来、実験的には幾多の報告があるが、人における報告は少ない。Arwill ら(1968)²⁾は先天性表皮水疱症患者にテトラサイクリンを投与し、それにもとづく螢光線の出現を利用して象牙質の形成速度を比較検討している。Weyman (1968)⁴⁷⁾は、人の象牙質に沈着したテトラサイクリンの螢光線は、歯髄側よりエナメル質側の方が常に明確に境されること、そして歯髄側の徐々の退色現象は、おそらく循環によるこれら薬剤の消失の結果であろうと説明している。著者の検索では、エナメル質側がより明瞭であるとの所見はえられなかった。

結 論

新生児より7ヵ月未満までの乳幼児60剖検例の乳歯歯胚を対象に、歯牙形成不全の初期の組織学的変化を観察し、併せてその発生頻度等について検討した。

明らかな歯牙形成不全は60例中7例(11%)に認められた。発生時期別には胎生期1例(14%)、生後期6例(86%)、基礎疾患群別では内分泌器系奇形群(2例中2例)に最も多く、以下、消化器系奇形群(5例中2例)、循環器系奇形群(11例中1例)、呼吸器系疾患群(23例中1例)の順に認められた。以上の全身性疾患の罹患時期と歯牙形成不全の発生時期との間には、一応の相関性が認められた。

エナメル質形成不全の初期の組織学的変化は、一般にエナメル芽細胞内およびその近傍における小顆粒物の出現およびエナメル芽細胞の変性をもって始まり、その後、水腫様変化あるいは嚢胞化に進展する多彩且つ非特異的变化である。エナメル質石灰化不全における小柱構造をもたない不規則な球状あるいは帯状の石灰化巣の形成過程は、エナメル芽細胞内に出現する小顆粒物が当該細胞外に排出され、それを中心に、一部はいったん小顆粒状構造物を経て、石灰化小球物が形成される。ついで同小球物がエナメル質内に沈着封入する2つの段階をふむものと考えられる。

象牙質形成不全の初期の変化は、象牙前質の拡大、球間区および細胞封入体の出現に表徴される非特異的变化であるが、高度の場合には、不規則な層状の石灰化巣が認められた。そのうち特に高石灰化相当部では象牙細管の閉塞現象が認められる。小規模な細胞封入体の出現は不顕性形成不全(49例中12例(24%))においても認められる。

謝 辞

本研究は文部省科学研究補助金(昭和44, 45年度)の補助による。

本研究の要旨は日本病理学会総会(第57, 58, 59, 60, 63回)において発表した。

稿を終るにあたり御指導と御校閲をいただいた石木哲夫教授、東京医科歯科大学歯学部口腔病理学教室、石川

梧桐教授に深く感謝いたします。また、試料の集収、観察ならびに計測等に際し、御便宜をいただいた東京医科歯科大学病理学教室、同大学医用器材研究所、新潟大学医学部整形外科教室、同大学脳研究所、明石製作所技術部、日本電子技術部応用研究室の各位に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Arwill, T., Bergenholtz, A. & Olsson, O.: Epidermolysis bullosa hereditaria. III. A histologic study of changes in teeth in the polydysplastic dystrophic and lethal forms. *Oral Surg., Oral Med. & Oral Path.*, 19: 723-744, 1965.
- 2) Arwill, T. & Bergenhotiz, A.: Epidermolysis bullosa hereditaria. VIII. Growth rate of the dentine in deciduous teeth in epidermolysis bullosa revealed by tetracycline lines. *Archs Oral Biol.*, 13: 819-822, 1968.
- 3) Bánóczy, J.: Untersuchungen der Zähne von frühgeborenen Kindern. *Acta Paediat. Acad. Sci. hung.*, 2: 129-136, 1961. from Pindborg, J. J.: Pathology of the dental hard tissue. Munksgaard, Copenhagen, 1970.
- 4) Brucker, M.: Studies on the incidence and cause of dental defects in children. II. Hypoplasia. *J. dent. Res.*, 22: 115-121, 1943.
- 5) Bradford, F. W.: The maturation of the dentin. *Brit. dent. J.*, 105: 212-216, 1958.
- 6) Brudevold, F. & Söremark, J.: Chemistry of mineral phase of enamel. Structural and chemical organization of teeth. Vol. II, Ed. by Miles, A.E.W., p. 2631, Academic Press, New York & London, 1967.
- 7) Chase, S. W.: Histogenesis of the enamel. *J.A.D.A.*, 19: 1275-1289, 1932.
- 8) Frank, R. M., Wolff, F. & Gutman, B.: Microscopic electronique de la carie au niveau de la dentine humaine. *Archs Oral Biol.* 9: 163-179, 1964.
- 9) Gersh, I.: Ground substance and calcification. Bone as a tissue. Ed. by Rodahl, K., Nicholson, J. T. & Brown, E. M., p. 128-143, McGraw-Hill Book Co., New York, 1960.
- 10) Glas, J. E. & Nylen, M. U.: A correlated electron microscopic and microradiographic study of human enamel. *Archs Oral Biol.*, 10: 893-908, 1965.
- 11) Grahnén, H. & Larsson, P. G.: Enamel defects in the deciduous dentition of pre-
turally born children. *Odont. Revy*, 9: 193-204, 1958.
- 12) Grahnén, H., Sjolín, S., Arwill, T. & Magnusson, B. O.: Neonatal asphyxia and mineralization defects of the primary teeth. I. A clinical investigation. *Caries Res.*, 3: 301-307, 1969.
- 13) Grahnén, H., Holm, A. K., Magnusson, B. O. & Sjolín, S.: Mineralization defects of primary teeth in intra uterine undernutrition I. Results of a clinical investigation. *Caries Res.*, 6: 224-228, 1972.
- 14) Hakala, P. E.: Dental and oral changes in congenital heart disease. *Soum Hammaslääk Toim.*, 63: 284-324, 1967. from Pindborg, J. J., Pathology of the dental hard tissue, Munksgaard, Copenhagen., 1970.
- 15) Hals, E. & Grahnén, H.: The effect of hyperbilirubinaemia on primary teeth. II. A histological and microradiographic study. *Odont. Revy*, 16: 182-193, 1965.
- 16) Hals, E. & Nielsen, K.: Dental changes in experimental bile duct obstruction in rodents. *Archs Oral Biol.*, 14: 151-160, 1969.
- 17) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ, 57-133, 永末書店, 1966.
- 18) 伊集院直邦: 急性フッ素中毒症におけるエナメル質形成細胞の障害に関する実験的研究, 歯基礎誌, 13: 39-61, 1971.
- 19) 神戸義二: 乳歯に現れる妊娠中の障害の影響, 産婦人科の世界, 8: 1464-1467, 1956.
- 20) Kreshover, S. J.: Histopathologic studies of abnormal enamel formation in human teeth. *Am. J. Orth. & Oral Surg.*, 26: 1083-1101, 1940.
- 21) Kreshover, S. J., Clough, O. W. & Bear, D. M.: A study of prenatal influences on tooth development in humans. *J.A.D.A.*, 56: 230-248, 1958.
- 22) Kreshover, S. J.: Metabolic disturbances in tooth formation. *Annals, N. Y. Acad. Sci.*, 75: 161-167, 1960.
- 23) Krüger, B. J.: Histological effects of fluoride and molybdenum on developing dental tissues. *Aust. dent. J.*, 12: 54-60, 1967.
- 24) Massler, M. & Schour, I.: Growth of the child and the calcification pattern of the teeth. *Am. J. Orth. & Oral Surg.*, 32: 495-516, 1946.
- 25) Mellanby, M. & Martin, W. J.: Dental structure and disease in some 5-year-old Indian children compared with the same-age groupe in London. *Archs Oral Biol.*, 7:

- 633-650, 1962.
- 26) Mezl, Z.: Pathologic amelogenesis. J. Cand. dent. Ass., 25 : 364-371, 1959.
- 27) Miller, J.: Neonatal enamel hypoplasia associated with haemolytic disease and with prematurity. Brit. dent. J., 106 : 93-104, 1959.
- 28) Miller, J.: The effect of bilirubin on tooth development in the rat. Archs Oral Biol., 2 : 143-150, 1960.
- 29) Mjör, A. & Furseth, R.: The inorganic phase of calcium hydroxide and corticosteroid covered dentine studied by electron microscopy. Archs Oral Biol., 13 : 755-763, 1968.
- 30) Nalbandian, J., Gonzales, F. & Sognnaes, R. F.: Sclerotic age changes in root dentin of human teeth as observed by optical, electron and X-ray microscopy. J. dent. Res., 39 : 598-607, 1960.
- 31) Nylen, M. U. & Omnell, K. Å.: The relationship between the apatite crystals and the organic matrix of rat enamel. Proc. fifth Intern. Congress for electron microscopy, QQ-4, Academic Press, New York and London, 1962.
- 32) Omnell, K. Å., Löfgren, C. G. & Nylen, M. U.: Tetracycline induced enamel defects in the rat incisor, a microradiographic and fluorescence microscopic study. Archs Oral Biol., 15 : 645-662, 1970.
- 33) Pedersen, P. O.: Taendernes tilstand hos 2-6 årige born. Tandlaegebladet 46 : 485-565, 1944. from Pindborg, J. J.: Pathology of the dental hard tissue, Munksgaard, Copenhagen, 1970.
- 34) Pindborg, J. J.: The effect of vitamin E deficiency on the rat incisor. J. dent. Res., 31 : 805-811, 1952.
- 35) Pollack, J. & King, D. R.: Letterer-Siwe disease. Oral Surg., Oral Med. & Oral Path., 22 : 725-728, 1966.
- 36) Reith, E. J.: The ultrastructure of ameloblasts during early stages of maturation of enamel. J. Cell Biol., 18 : 691-696, 1963.
- 37) Rosenzweig, K. A. & Sahar, M.: Enamel hypoplasia and dental caries in the primary dentition of prematuri. Brit. dent. J., 113 : 279-280, 1962.
- 38) Sarnat, B. J. & Schour, I.: Enamel hypoplasia (chronologic enamel aplasia) in relation to systemic disease: A chronologic, morphologic and etiologic classification. J.A.D.A., 28 : 1989-2000, 1941, 29 : 65-75, 1942.
- 39) Selvig, K. A.: Ultrastructural changes in human dentine exposed to a weak acid. Archs Oral Biol., 13 : 719-734, 1968.
- 40) Sheldon, M., Bibby, B. G. & Bales, M. S.: The relationship between microscopic enamel defects and infantile debilities. J. dent. Res., 24 : 109-116, 1945.
- 41) Stein, G.: Enamel damage of systemic origin in premature birth and diseases of early infancy. Am. J. Orth. & Oral Surg., 33 : 831-841, 1947.
- 42) Symons, N. B. B.: Globular structures associated with the completion of the enamel matrix in the rat. J. dent. Res., 41 : 55-60, 1962.
- 43) Via, Jr., W. F. & Churchill, J. A.: Relationship of enamel hypoplasia to abnormal events of gestation and birth. J. A. D. A., 59 : 702-707, 1959.
- 44) Wagner, R., Cohen, M. M. & Hunt, E. E.: Dental development in idiopathic sexual precocity, congenital adrenocortical hyperplasia, and adrenogenic virilism. J. Pediat., 63 : 566-576, 1963.
- 45) Watson, M. L.: The extracellular nature of enamel in rat. J. Biophys. Biochem. & Cytol., 7 : 489-491, 1960.
- 46) Wegner, H.: Zahnärztlich Befunde bei zufrühgeborenen Kindern. D.Z.Z., 15 : 359-362, 1960.
- 47) Weyman, J.: Microscopic appearances of tetracycline deposition in human dentin. J. dent. Res., 47 : 742-745, 1968.
- 48) Yaeger, J. A.: Microscopy of the response of rodent dentin to injected fluoride. Anat. Rec., 145 : 139-147, 1963.