

エナメル上皮腫の増殖能に関する研究

奈良県立医科大学口腔外科学教室

竹内尚則

STUDIES OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF AMELOBLASTOMA

NAONORI TAKEUCHI

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University

Received January 31, 1996

Abstract: The proliferative activity of ameloblastoma (25 primary, 5 recurrent cases) was examined radiologically, histologically and immunohistochemically.

1. Unicystic ameloblastoma type 1 and 2 (WHO classification, 1992) cases have lower proliferative activity than other types of ameloblastoma.

2. The growth characteristics and proliferative activity of unilocular scalloped margin cases were near those of multilocular cases. It is necessary to distinguish smooth margin and scalloped margin from unilocular.

3. The cases of recurrence, columnar cell type (outer layer cell type), follicular type and plexiform type (WHO classification, 1992) have high tendencies for invasive growth characteristics and proliferative activity.

4. The cases of honeycomb, basal cell type and suspected malignancy have invasive growth characteristics and very high proliferative activity. Mandibular resection is employed in these cases.

Index Terms

ameloblastoma, growth characteristics, proliferative activity, DNA polymerase α

結 言

エナメル上皮腫は病理組織学的には良性腫瘍とされているが¹⁻⁶⁾、しばしば再発を生じるため、その手術術式として顎骨離断術などの根治的治療を推奨する意見⁹⁾があった。しかし、本腫瘍は多様な組織型やX線像を示し、それらの相違により発育様式や再発率の異なることも報告¹⁻⁶⁾されており、顔面の機能・形態の変化や、身体他部に再建のための侵襲を加える必要のある離断術に代わり、再発の可能性の低いと思われる症例には開窓術や摘出術などの外科的保存療法が行われる⁹⁾頻度が近年高まってきた。

そこで、本研究ではエナメル上皮腫の増殖能についてX線の、病理組織学的および免疫組織化学的検討を行うとともに、治療法のより適切な選択についても検討を行

対象および方法

1. 対象

対象は1981年10月から1995年10月までの15年間に奈良県立医科大学口腔外科で治療を行ったエナメル上皮腫30例である。このうち、当科初診時再発症例は4例、当科での手術後再発をみたもの3例、術前・術後再発を認め肺への転移もあった悪性症例1例、全例下顎であった(Table 1)。

2. 方法

1) X線の検討

術前の当科初診時あるいは手術前の単純X線写真、オルソパントモグラフィー、CTなどを検討し、腫瘍をまずX線写真上隔壁の存在しない単胞性と隔壁の存在を明

らかに認める多胞性に大別し, 単胞性は辺縁の平滑な unilocular with smooth margin(単胞性平滑辺縁型)と辺縁の一部に皿状あるいは房状に陥凹している像の見られる unilocular with scalloped margin(単胞性帆立貝状辺縁型)に分類した. 多胞性はおもに径 10 mm 以上の大きさの房からなる multilocular(多胞型)と径 10 mm 未満の小胞を多数形成する Honeycomb(蜂巢型)に分類した¹⁰⁻¹⁴⁾(Fig. 1). 他に腫瘍の大きさ, 存在部位などの所見と臨床的所見との関係について検討した.

2) 病理組織学的検討

生検および手術時摘出した組織は 10%ホルマリン固定後, 通法通りパラフィン包埋し, ミクロトームにて薄切後へマトキシリン・エオジン染色を施し, 腫瘍辺縁部は最も浸潤性の強い部分の発育様式を光顕にて観察した. 今回 30 症例であるが, X 線所見や肉眼所見の異なる部位についてはそれぞれ組織を採取したため 38 部位(再発 11 部位)について検討した.

発育様式は腫瘍実質と周囲結合組織との境界の比較的明瞭な膨脹性と被膜や骨髄まで浸潤の見られる浸潤性に

大別し, 浸潤性はさらに被膜浸潤性と骨髄浸潤性に分類した(Fig. 2).

病理組織学的分類は WHO 分類^{15,16)}(1992 年)と中村¹⁷⁾による外側細胞の形態別分類を用いた.

3) 免疫組織化学的検討

対象は 1986 年 12 月以降に当科で治療を行った 13 例(再発 3 例), 20 部位(再発 5 部位)である¹⁸⁾. 比較対照として, 歯原性角化嚢胞 12 例, 濾胞性歯嚢胞 6 例, 正常歯肉 3 例を用いた.

採取した組織は直ちに 2%パラホルムアルデヒド含有の Periodate-Lysine-Paraform-aldehyde(PHP)固定液にて, 4℃, 3 時間固定を行った. 固定後, 7%蔗糖加 0.01 M 磷酸緩衝液(PBS)ph 7.4, 4℃で一昼夜洗浄後, 15%蔗糖加 0.01 MPBS, 20%蔗糖加 0.01 MPBS の順に 4 時間洗浄後, 5%グリセリン・20%蔗糖加 0.01 MPBS に 1 時間浸漬後, OCT compound(Miles Scientific 社製)に包埋し, ドライアイス・アセトン混液にて凍結を行った. 保存は -80℃にて凍結保存した. 次いで, クリオスタットにて 6 μm の切片を作成しスライドグラ

Table 1. List of the all cases

Case	Age	Sex	Localization	Roentgenographic feature	Tumor size	Macroscopic finding	Histopathological finding	Operation method
1	62	M	premolar	uni-smooth	dove's egg	cystic	acanthomatous	marsupialization
★2	33	M	molar・ramus	multilocular	dove's egg	cystic	plexiform	extirpation
3	12	F	molar	uni-smooth	tip of a little finger	cystic	unicystic ameloblastoma	extirpation
4	71	M	molar・ramus	multilocular	hen's egg	mixed	acanthomatous	extirpation
5	33	F	premolar	uni-scalloped	tip of a thumb	solid	plexiform	osteotomy of jaw
6	12	F	molar・ramus	uni-smooth	hen's egg	cytic	unicystic ameloblastoma	extirpation
7	15	M	ramus~molar	multilocular	fist	mixed	plexiform	resection of jaw
8	57	M	molar・ramus	honeycomb	fist	solid	plexiform	resection of jaw
☆9	27	F	premolar・molar	uni-smooth	hen's egg	cystic	plexiform	resection of jaw
10	65	M	molar~molar	honeycomb	fist	mixed	plexiform + follicular	resection of jaw
11	46	M	molar	multilocular	dove's egg	solid	plexiform	resection of jaw
12	41	F	premolar	honeycomb	dove's egg	mixed	plexiform	resection of jaw
☆★13	58	M	premolar~ramus	multilocular	infant's head	mixed	follicular	extirpation
14	35	F	premolar・molar	uni-smooth	hen's egg	cystic	unicystic ameloblastoma	marsupialization
15	62	M	premolar・molar	honeycomb	hen's egg	solid	plexiform	extirpation
16	13	M	molar・ramus	uni-smooth	fist	cystic	unicystic ameloblastoma	marsupialization
17	25	M	molar・ramus	multilocular	hen's egg	cystic	plexiform	extirpation
★18	18	M	molar・ramus	und-scalloped	hen's egg	solid	plexiform + follicular	marsupialization
☆19	37	F	ramus	honeycomb	hen's egg	cystic	follicular	extirpation
20	63	M	incisor~molar	honeycomb	hen's egg	mixed	plexiform	resection of jaw
21	14	F	premolar~ramus	multilocular	fist	mixed	plexiform + follicular	resection of jaw
★22	17	M	incisor~ramus	multilocular	fist	mixed	plexiform	marsupialization
☆23	42	F	ramus	honeycomb	hen's egg	mixed	plexiform	resection of jaw
☆24	61	F	molar・ramus	multilocular	hen's egg	mixed	plexiform + follicular	resection of jaw
25	22	F	molar・ramus	uni-scalloped	hen's egg	solid	plexiform	osteotomy of jaw
26	22	F	molar	multilocular	dove's egg	solid	plexiform	extirpation
27	43	M	ramus	multilocular	dove's egg	cystic	plexiform	extirpation
28	15	F	molar・ramus	uni-smooth	hen's egg	cystic	unicystic ameloblastoma	extirpation
29	19	M	ramus	uni-smooth	hen's egg	cystic	unicystic ameloblastoma	marsupialization
30	28	F	ramus	uni-scalloped	dove's egg	cystic	plexiform	extirpation

☆: recurrent case at first visit ★: recurrent case after operation

uni-smooth: unilocular smooth margin uni-scalloped: unilocular scalloped margin

スに貼付した。この切片に、抗 DNA ポリメラーゼ α 抗体を含んだ MBL 社製の PAP キットを用いて PAP 法による DNA ポリメラーゼ α の免疫組織染色を行った。

まず、0.01 MPBS にて洗浄後、3% 過酸化水素水を 5 分間反応させ、内因性ペルオキシダーゼを除去、0.01 MPBS にて洗浄後、正常ヤギ血清と 20 分間反応させた後、ろ紙にて過剰の血清を除去し、一次抗体としてマウス抗 DNA ポリメラーゼ α モノクローナル抗体を一昼夜反応させた。翌日、0.01 MPBS にて洗浄後二次抗体としてヤギ抗マウス IgG 抗体を 20 分間反応させ、0.01

MPBS で洗浄後、PAP 試薬にて 20 分間反応させた。0.01 MPBS にて洗浄後、DAB・4 HCl 酵素発色基質にて 7 分間反応させ、1% メチルグリーンにて 20 分間対比染色を行い、通法通り脱水・封入し、検鏡した^{11,19)}(Fig. 3)。

エナメル上皮腫は腫瘍実質の細胞、比較対照の嚢胞は

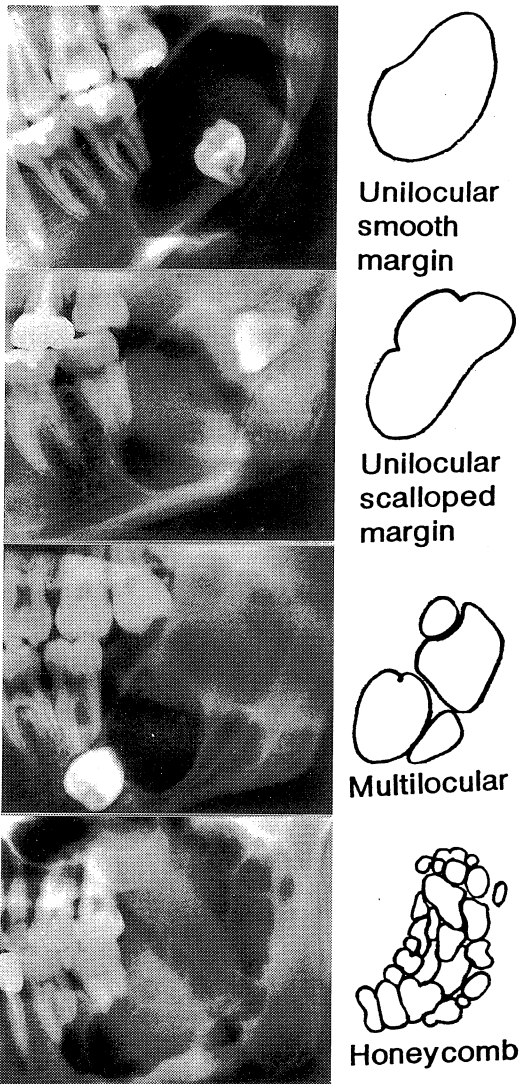
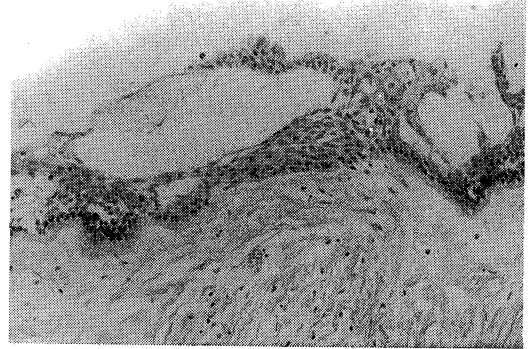
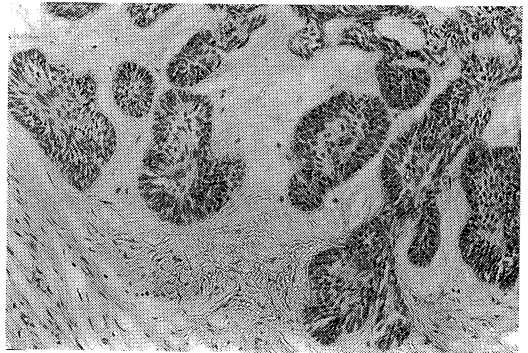


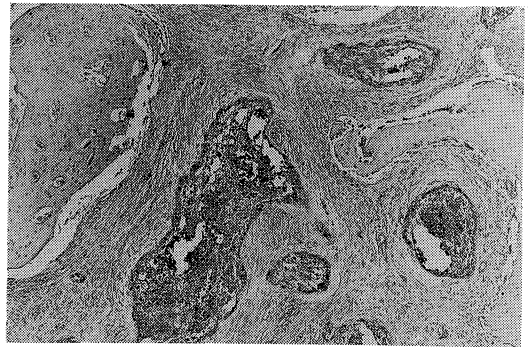
Fig. 1. Roentgenographic features. (Takeuchi 1996)



Expansive
($\times 100$)



Capsule invasive
($\times 100$)



Marrow invasive
($\times 100$)

Fig. 2. The growth characteristics of ameloblastoma.

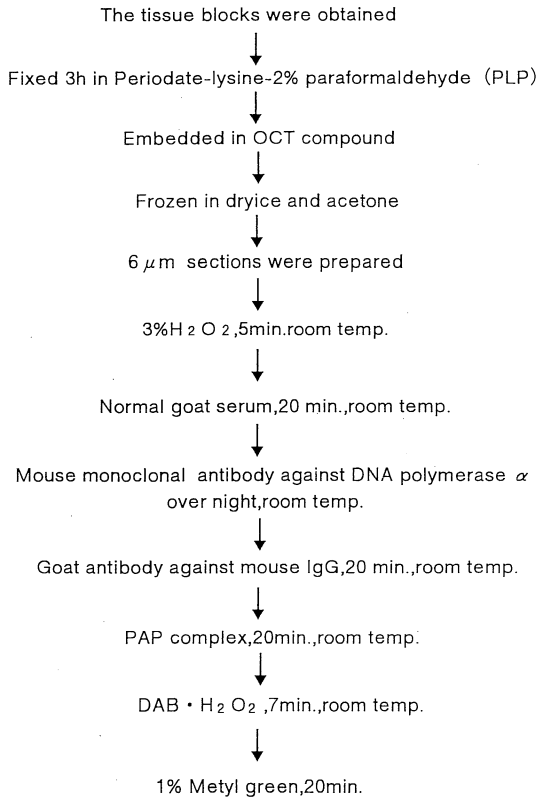


Fig. 3. The procedure of an immunohistochemical staining with DNA polimerase α.

上皮組織細胞の5か所以上・300個以上の有核細胞に対するDNAポリメラーゼα陽性細胞の割合(百分率)を算定した。

統計学的検討はt検定によって行った。

4) 術式と予後

当科でエナメル上皮腫に対して行われた手術術式は開窓, 摘出, 部分切除, 顎骨離断の4種類であった。予後を検討するにあたり, 保存的方法である開窓, 摘出と根治的方法である部分切除, 離断に大別し当科での手術後の再発率を検討した(術後再発は4例)。

結 果

1) X線の検討

X線像分類では30例のうち単胞性平滑辺縁型8例(26.7%), 単胞性帆立貝状辺縁型4例(13.3%), 多胞型11例(36.7%), 蜂巣型7例(23.3%)であった。腫瘍の大きさは小指頭大1例(3.3%), 拇指頭大1例(3.3%), 鳩卵大7例(23.3%), 鶏卵大14例(46.7%), 手拳大6例(20.0%), 小児頭大1例(3.3%)であった。鳩卵大から手拳大で全体の90%を占めていた。存在部位は骨体部のみ11例(36.7%), 骨体より下顎枝におよぶもの14例(46.7%), 下顎枝部のみ5例(16.7%)であった。大白歯から下顎枝にかけての部分に存在するものが多かった。再発の認めなかったのは22例(73.3%), 当科初診時再発症例であるが手術後再発の見られないもの4例(13.3%), 当科での手術後再発の見られたもの4例(13.3%)

Table 2. Roentgenographic finding

Feature	Recurrent(-)		Recurrent(+)		Total
	pre-ope(+)	post-ope(-)	pre-ope(+)	post-ope(+)	
Unilocular smooth margin	7	1	0	0	8
Unilocular scalloped margin	3	0	0	1	4
Multilocular Honeycomb	7	1	3	0	11
	5	2	0	0	7
Tumor size					
The tip of a little finger	1	0	0	0	1
The tip of a thumb	1	0	0	0	1
A dove's egg	6	0	0	1	7
A hen's egg	9	4	1	0	14
A fist	5	0	1	0	6
An infant's head	0	0	1	0	1
Localization					
Mandibular bone body	10	1	0	0	11
Bone body~ramus	9	1	4	0	14
Ramus	3	2	0	0	5
Total	22	4	4	0	30

であった。再発症例8例のうち単胞性平滑辺縁型1例、単胞性帆立貝状辺縁型1例、多胞型4例、蜂巢型2例であった。それぞれの全症例に対する比率は14.3%、25.0%、36.4%、28.6%であり単胞性平滑辺縁型は多胞型や

蜂巢型に比べて有意に再発性は低いといえる。

境界が一部不明瞭であったのは「4」「5」歯間部に発生し腫瘍組織内に骨形成を認めた1例と再発を繰り返した悪性症例¹⁹⁾1例の計2例であり、前者は周囲の骨とともに

Table 3. Relationship between growth characteristics and histopathological findings

	Expansive	Invasive		Total
		capsule	invasive marrow	
WHO classification				
Unicystic ameloblastoma type 1・2	5	0	0	5
Unicystic ameloblastoma type 3	0	1	0	1
Acanthomatous	0	2	0	2
Plexiform	7(1)	10(4)	5	22(5)
Follicular	0	2(2)	2(2)	4(4)
Plexiform+Follicular	0	3(1)	1(1)	4(2)
Type of the outer layer cells				
Cuboidal	12(1)	12(4)	4(1)	28(6)
Columnar	0	4(2)	2(2)	6(4)
Basal cell	0	2(1)	2	4(1)
Macroscopic finding				
Cystic	11(1)	9(4)	2(1)	22(6)
Solid	1	9(3)	6(2)	16(5)
Total	12(1)	18(7)	8(3)	38(11)

() : recurrent case

Table 4. Relationship between roentgenographic features and histopathological findings

	Unilocular smooth margin	Unilocular scalloped margin	Multilocular	Honeycomb	Total
WHO classification					
Unicystic ameloblastoma type 1・2	5	0	0	0	5
Unicystic ameloblastoma type 3	1	0	0	0	1
Acanthomatous	1	0	1	0	2
Plexiform	0	3	12	7	22
Follicular	1	0	2	1	4
Plexiform+Follicular	0	1	2	1	4
Type of the outer layer cells					
Cuboidal	8	3	13	4	28
Columnar	0	1	3	2	6
Basal cell	0	0	1	3	4
Macroscopic finding					
Cystic	8	1	10	3	22
Solid	0	3	7	6	16
Growth characteristics					
Expansive	5	1	5	1	12
Capsule invasive	3	1	9	5	18
Marrow invasive	0	2	3	3	8
Total	8	4	17	9	38

に部分切除を施し術後の再発はなく、後者は再発を繰り返して当科でも数回摘出術を行った。

腫瘍の大きさとの関係では、拇指頭大以下のものでは再発例はなかった。手拳大になると離断術を施す症例がふえることもあり、再発率は低く、鶏卵大の症例でもっとも再発率が高かった。

腫瘍の部位別に再発率をみると、骨体部だけの症例に比べ下顎枝部におよぶ症例に再発例が多くみられた (Table 2)。

2) 病理組織学的検討

a) 腫瘍辺縁の発育様式の違いによる検討

検索した 38 部位のうち、膨張性 12 部位 (再発 1 部位)、被膜浸潤性 18 部位 (再発 7 部位)、骨髓浸潤性 8 部位 (再発 3 部位) であった。病理組織学的に WHO 分類との関係を見ると膨張性は単胞嚢胞状エナメル上皮腫 1 型および 2 型と網状型のみであり、棘細胞腫型、濾胞型および網状型と濾胞型の混合型は浸潤性の発育様式を示していた。網状型のみ膨張性より骨髓浸潤性までの発育様式が

Table 5. Investigation of recurrent cases

	Recurrent : - (%)	Recurrent : + (%)	Total
Growth characteristics			
Expansive	11 (91.7)	1 (8.3)	12
Capsule invasive	11 (61.1)	7 (38.9)	18
Marrow invasive	5 (62.5)	3 (37.5)	8
WHO classification			
Unicyclic ameloblastoma	6 (100)	0 (0.0)	6
Acanthomatous	2 (100)	0 (0.0)	2
Plexiform	17 (77.3)	5 (22.7)	22
Follicular	0 (0.0)	4 (100)	4
Plexiform+Follicular	2 (50.0)	2 (50.0)	4
Type of the outer layer cells			
Cuboidal	22 (78.6)	6 (21.4)	28
Columnar	2 (33.3)	4 (66.7)	6
Basal cell	3 (75.0)	1 (25.0)	4
Total	27 (71.1)	11 (28.9)	38

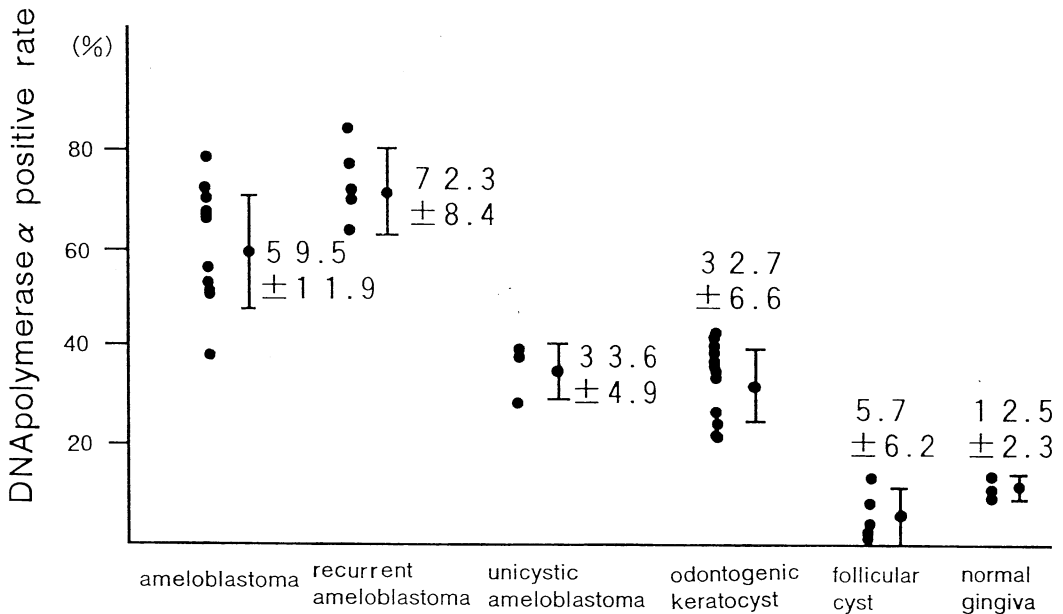


Fig. 4. DNA polymerase α positive rate.

見られた。中村¹⁷⁾による外側細胞の形態による分類との関係を見ると、膨張性はすべて立方型であり円柱型と基底型はすべて浸潤性であった。しかし、立方型には被膜浸潤や骨髄浸潤を示す部位もみられた。肉眼所見との関係では、膨張性発育を示したものは嚢胞性のものが多かったが、嚢胞性において膨張性発育は50%であり、嚢胞性が必ずしも浸潤傾向がないとはいき切れない。充実性は16部位中15部位(93.8%)が浸潤性の発育を示していた(Table 3)。

b) X線所見との関係

単胞性平滑辺縁型の症例はすべて立方型および嚢胞性の所見が見られたが病理型では単胞嚢胞状エナメル上皮腫のみでなく棘細胞腫型や濾胞型の症例も見られた。辺縁の発育様式も8例中3例に被膜浸潤性が見られたが、骨髄まで浸潤した症例はなかった。単胞性帆立貝状辺縁型になると網状型や混合型も見られ、細胞型で円柱型、肉眼所見で充実性、発育様式でも骨髄浸潤の見られる症例もあり、平滑辺縁型と比べて高い増殖能を有していると思われた。多胞型や蜂巢型になると網状型や濾胞型、混合型が増え、細胞型も円柱型や基底型、発育様式も浸潤性の比率が高くなっている。基底型はすべて多胞型か蜂巢型のX線所見であった(Table 4)。

c) 再発症例の検討

術前および術後に再発の見られた症例は9例11部位(28.9%)である。腫瘍辺縁の発育様式別に見る再発率は膨張性8.3%、被膜浸潤性38.9%、骨髄浸潤性37.5%、病理組織型別では単胞嚢胞状エナメル上皮腫、棘細胞腫型0%、網状型22.7%、濾胞型100%、混合型50%、

細胞型別では立方型21.4%、円柱型66.7%、基底型25.0%、肉眼所見別では嚢胞性31.8%、充実性25.0%であった。浸潤性発育や濾胞型、円柱型・基底型の細胞型の見られた症例は根治的手術が施されたことが多いことを考えてもこれらの所見は再発率が高いといえよう(Table 5)。

3) 免疫組織化学的検討

エナメル上皮腫のDNAポリメラーゼα陽性細胞率は初発例で平均59.5%、再発例は72.3%であった。単胞嚢胞状エナメル上皮腫は33.6%、歯原性角化嚢胞32.7%、濾胞性歯嚢胞5.7%、正常歯肉12.5%であった。単胞嚢胞状エナメル上皮腫は歯原性角化嚢胞とほぼ同じ値を示し、両者のあいだには有意差はなかった。エナメル上皮腫の初発例と再発例、初発例と単胞嚢胞状エナメル上皮腫および歯原性角化嚢胞の間には有意差が認められ、濾胞性歯嚢胞および正常歯肉と他の疾患の間にも有意差がみられた(Fig. 4)。

エナメル上皮腫のWHO分類別にみた陽性率は濾胞型(平均72.6%)が網状型(平均59.4%)より高かった。細胞型別では円柱型(平均73.7%)が立方型(平均53.9%)より高く、発育様式では浸潤性(平均67.2%)が膨張性(平均53.1%)より高かった。レントゲン写真所見が単胞性平滑辺縁型(平均33.6%)は単胞性帆立貝状辺縁型(平均61.4%)、多胞型(平均62.1%)、蜂巢型(平均67.6%)に比べて陽性率が低かった¹⁸⁾。肉眼所見の嚢胞性と充実性の間には充実性が高値を示したものの、有意差は認められなかった(Table 6)。

4) 術式と予後の検討

当科での術後再発を認めた症例は4例であった。部分切除術および顎骨離断術などの根治的手術を施した症例は今のところ再発は認めていない。辺縁の発育様式別に見ると膨張性は再発例がなかったのに対し被膜浸潤性3例(18.8%)、骨髄浸潤性1例(14.3%)に再発を認めた。なおこの骨髄浸潤があったにもかかわらず摘出術を行ったのは再発を繰り返して当科来院時腫瘍は小児頭大あり中頭蓋底まで進展していた症例¹⁹⁾で、当科での初回手術後も再発を繰り返し、肺への転移も認めた悪性エナメル上皮腫の症例である。病理組織型別に見ると、単胞嚢胞状エナメル上皮腫と棘細胞腫型は再発例はなく、濾胞型の1例は前述の悪性症例である。細胞型では円柱型に再発例が多かった。肉眼所見別にみると嚢胞性は13例中12例に保存的手術を行い再発は1例(8.3%)であった。離断術を行った1例は来院時再発症例であった。充実性は3例中1例に、混合性は3例中2例に再発を認めたが混合性の1例は前述の悪性症例である。腫瘍の部位別にみ

Table 6. DNA polymerase α positive rate

	Positive rate	
Primary case	59.5	P<0.01
Recurrent case	72.3	
Unicystic ameloblastoma	33.6	P<0.01
Plexiform	59.4	P<0.05
Follicular	72.6	
Cuboidal	53.9	P<0.01
Columnar	73.7	
Expansive	53.1	P<0.05
Invasive	67.2	
Cystic	55.1	N. S.
Solid	65.8	
Unilocular smooth margin	33.6	P<0.01
Unilocular scalloped margin	61.4	
Multilocular	62.1	
Honeycomb	67.6	

Table 7. Relationship between prognosis and operation methods

	Marsupiarization Extirpation	Osteotomy Resection	Total
Growth characteristics			
Expansive	7	0	7
Capsule invasive	10(3)	6	16(3)
Marrow invasive	1(1)	6	7(1)
WHO classification			
Unicystic ameloblastoma	6	0	6
Acanthomatous	2	0	2
Plexiform	7(2)	8	15(2)
Follicular	2(1)	1	3(1)
Plexiform+Follicular	1(1)	3	4(1)
Type of the outer layer cells			
Cuboidal	13(1)	8	21(1)
Columnar	3(2)	2	5(2)
Basal cell	2(1)	2	4(1)
Macroscopic finding			
Cystic	12(1)	1	13(1)
Solid	3(1)	4	7(1)
Mixed	3(2)	7	10(2)
Localization			
Mandibular bone body	5	5	10
Bone body-ramus	9(4)	6	15(4)
Ramus	4	1	5
Roentgenographic feature			
Unilocular smooth margin	6	1	7
Unilocular scalloped margin	2(1)	2	4(1)
Multilocular	8(3)	4	12(3)
Honeycomb	2	5	7
Total	18(4)	12	30(4)

(): recurrent cases after our operations

ると骨体部より下顎枝におよぶ症例に再発例は集中していた。X線所見別では多胞型に多かったが、蜂巢型は根治術を行うことが多く再発はなかった(Table 7)。

考 察

臨床的にエナメル上皮腫に対する処置を検討するにあたりもっとも考慮すべきことはその再発率の高さである。顎骨部分切除術や離断術などの根治術後の再発率は低く平出⁸⁾は8~12%, Rankow²⁰⁾らは18例中再発なし、中村²¹⁾は5.2%と報告している。それに対し、保存的療法を行った時の再発率は平出⁸⁾29~46%, 寺崎²²⁾26%, Small and Waldron⁴⁾46%, Robinson²³⁾31%, 山崎⁹⁾23%などである。また、転移あるいは悪性化の比率も2~4.5%であると報告²⁴⁾されている。しかし、顎骨切除などの根治手術は術後の顎偏位、顔貌の変形を生じそれに伴う機能、審美的障害を来す。特に下顎發育途上にある小児の場合に

は術後の再建手術を行っても、顎發育障害などによる顔貌の変形を惹起するなどの問題がある。また再建のために、身体他部に侵襲を加える必要も生じるため、できるだけ避けたいものである。

腫瘍摘出術後の再発に関与する因子としては

- ①浸潤性の發育様式をしている
- ②腫瘍の増殖能が高い
- ③不完全な手術による腫瘍組織の残存などがある。今回の研究結果よりこれらの再発要因について検討してみた。

1) 浸潤性の發育様式

腫瘍辺縁の發育様式をX線所見別にみると浸潤性の比率は単胞性平滑辺縁型37.5%, 単胞性帆立貝状辺縁型75.0%, 多胞型70.6%, 蜂巢型88.9%であった。中村¹⁷⁾は浸潤性の比率をcircular type 35.4%, wave type 62.5%, bubble type 100%, 森田²⁴⁾は被膜浸潤の深在

型の比率を単房型 31.8%, 多房型 72.2%, 骨髄浸潤は単房型 20.0%, 多房型 50.0%, 蜂巣型および混合型 100%と報告しており, 蜂巣型の X 線所見は浸潤性の発育様式を示唆しているといえるであろう。単房型帆立貝状辺縁型の症例は骨髄浸潤性や円柱型・充実性の所見がみられることから平滑辺縁型の所見とは腫瘍の性状や発育様式はかなり異なり, 多房型や蜂巣型に近いと思われる。本腫瘍の研究の発表は数多くみられるが, 単房型平滑辺縁型(smooth margin)と帆立貝状辺縁型(scalloped margin)の区別がされたものはなく^{12,14,25)}, この辺縁形態の違いは腫瘍の増殖能にかなり関与していることと思われるので, 区別することは大切であろう。

病理組織学的にみるとすべて浸潤性を示したのは WHO 分類では濾胞型, 濾胞型と網状型の混合型, 外側細胞の形態別分類では円柱型および基底型であった。肉眼所見が充実性のものも浸潤性の比率が高かった(93.8%)。中村¹⁷⁾は浸潤性の比率を立方型 23.0%, 円柱型 71.1%, 基底型 100%, 囊胞性 20%, 充実性 58.4%, 森田²⁴⁾は被膜浸潤の深在型は濾胞型 80%, 網状型 20%と報告しており, 河村²⁶⁾も網状型は膨張性が多く, 濾胞型に浸潤性の増殖形能を示すものが多いと述べている。円柱型, 基底型, 濾胞型は浸潤性の発育様式を示す比率がかなり高いといえる。肉眼所見別では充実性に浸潤性の比率がやや高いといえる。単胞囊胞状エナメル上皮腫の 1 型及び 2 型は膨張性発育のみであった。

2) 腫瘍の増殖能について

各腫瘍や囊胞の増殖能を検討するため免疫組織化学的考察が行われている。近年口腔領域の腫瘍・囊胞にたいして PCNA による検討が数多く報告²⁷⁻²⁹⁾されるようになった。しかし, この方法は G₁後期より S 期をとらまえたものであり陽性率も低い。そこで望月¹¹⁾が歯原性角化囊胞の増殖能の検討に用いて有効であった細胞周期上の G₁, S, G₂, M 期の細胞で陽性となる DNA ポリメラーゼ α の PAP 法による免疫組織染色にてエナメル上皮腫の増殖能を検討した¹⁸⁾。対照症例を含めた陽性率の平均をみると, 再発例は危険率 1%以下で初発例より陽性率は高く, 単胞囊胞状エナメル上皮腫は他の組織型に比べて有意に陽性率が低かった。再発のほとんどない濾胞性歯囊胞や正常歯肉の陽性率が低いことから本法は増殖能の検討に有用であると思われる。病理組織学的所見別の DNA ポリメラーゼ α の陽性率をみると網状型より濾胞型, 立方型より円柱型, 辺縁の発育様式が膨張性よりも浸潤性のほうが増殖能が高く, 再発する可能性が高いとおもわれた。しかし, 他の研究では違いのみられた²⁷⁾肉眼所見の違いによる有意差は免疫組織化学的には

認められなかった。今回の研究では基底型の症例がなかったため立方型, 円柱型との比較はできなかったが, 円柱型と同等かそれ以上の陽性率を示すと思われる。X 線所見別では辺縁の発育様式と同じく単房型平滑辺縁型は有意に他所見より増殖能が低く, 単房型帆立貝状辺縁型は多房型や蜂巣型とほぼ同じ陽性率であった。

PCNA による免疫組織化学的検討の報告によると, 中村²⁷⁾らは初発例より再発例, 膨張性より浸潤性, 網状型より濾胞型, 立方型より円柱型, 円柱型より基底型の陽性率が高く本研究とほぼ同じ結果であった。しかし林²⁸⁾らは再発例は初発例より陽性率が高かったが, 網状型と濾胞型の間には有意差はなく単胞囊胞状エナメル上皮腫は高値を示したと述べている。新谷²⁹⁾らはエナメル上皮腫は正常歯肉より高値であったと報告しているが中村²⁷⁾らはほぼ同じ値であったと報告しており結果が一致していない。陽性率のばらつきを新谷²⁹⁾らは個々の症例により増殖能の差があることを示唆しているのではないかと述べているが, 陽性率の低さや G₁-S 期のみ標識されることも原因ではないかと考える。

3) 腫瘍の部位

当科での手術後再発のみられた症例は 4 例, 全例下顎骨体部より下顎枝にいたる症例であった。骨体部のみの症例は術野が明示しやすく摘出術を行う時取り残しすることがほとんどないのであろう。しかし, 下顎枝部になると内側翼突筋と咬筋にはさまれ直視しにくいことや下歯槽神経・動静脈を損傷しないように圧排しなければならぬため術野の明示が難しい部分もあり腫瘍の一部を取り残してしまう可能性が高くなると思われる。当科来院時に再発例であった 4 例も骨体部 1 例, 下顎枝部 2 例, 骨体より下顎枝部にいたる症例 1 例であり, 下顎枝部をふくむ症例は再発率が高いと考えられるであろう。組織採取部位別の浸潤性発育の比率は骨体部は 55.5%, 下顎枝部は 65.0%と大きな差はみられず, 森田²⁴⁾や中村¹⁷⁾も蜂巣型, 多房型, 円柱型, 基底型, 濾胞型などの増殖能の高い所見は歯槽部に多くみられ, 下顎枝部は単房型, 立方型, 網状型が多いと述べている。再発率の差は増殖能の違いではなく, 処置の容易さの違いによると考えられる。腫瘍の大きさが手拳大になると離断術が行われる。鳩卵大以下であれば腫瘍が小さいこともあり再発能の高い所見であっても安全域をいくらかとって部分切除術ですむ。しかし鶏卵大では特に若年者では保存的療法が選択されることもあり, この大きさまで自覚されない症例は下顎枝部におよんでいることが多く再発の可能性が高くなるのであろう。

4) 切除範囲

Table 8. Possibility of recurrence

	low	←	←	←	→	→	→	high
Recurrence	primary case							recurrent case
Roentgenographic feature	unilocular smooth margin				unilocular scalloped margin			honeycomb
WHO classification	UA type 1・2				multilocular UA type 3 plexiform acanthomatous			follicular
Growth characteristics	expansive							capule invasive
Type of outer layer cells	cuboidal							columnar
Macroscopic finding	cystic				solid mixed			marrow invasive basal cell
Localization	only mandibular bone body				including ramus			

UA : Unicystic ameloblastoma

いくら増殖能が低い性状の腫瘍であっても不完全な手術による腫瘍組織の残存があれば再発の可能性は高い。小木曾³⁰⁾らはエナメル上皮腫に接する骨組織に0.5~2.5 mmの骨の半透過像が観察され、さらに海綿骨部においては表層の皮質骨近くまで半透過像が見られ、この領域には腫瘍が浸潤していると述べている。森田²⁴⁾は増殖能が低い所見で摘出術を行う場合でも腫瘍を一塊として摘出した後、周囲骨を鋭匙で可及的に搔爬し、さらに骨をバーで一層削除する方法を行い、部分切除術を行う時は腫瘍より10 mm程度の安全域を設定している。小木曾³⁰⁾らは本腫瘍は緻密骨は侵入しないが、海綿骨は侵入するため安全域は10 mmを1つの目安とするが緻密骨部は5~8 mmでも可能と述べている。下顎枝のように術野が明示しにくい部位が存在すると安全域の不足が腫瘍組織の残存の大きな原因であろう。

5) 術式の選択について

エナメル上皮腫の治療術式としては保存的術式(開窓術, 摘出術)と根治的術式(部分切除術, 離断術)がある。術式の決定にあたり考慮すべきことは、腫瘍の増殖能の他に存在部位, 大きさ, 年齢などがある。

再発の可能性についてまとめたのが表8である。再発の可能性の低い所見ばかりなら保存的術式で十分であるし、非常に高い所見なら根治的術式の適応となる(Table 8)。

開窓術の適応を大野³¹⁾は腫瘍が顎骨に広範に進展し、臨床的に嚢胞性で、しかも患者が年少である症例とし、森田²⁴⁾は腫瘍が嚢胞性で、かつ下顎骨下縁の骨皮質が消失しているか、きわめて菲薄な症例と述べている。この術式の利点は、1)嚢胞の縮小化による根治手術の侵襲の軽減と術後の形態的、機能的障害の抑制、2)術式の簡便性、3)周囲の血管、神経損傷の抑制などであり、欠点は1)治療期間の長期化、2)根治療法とならないなどである³²⁾。当科でも開窓術は6例に行ったが(Table 1)予後良好なのは単胞性平滑辺縁型で肉眼的にも嚢胞性の4例

で、若年者のため充実性や混合性であったが1次手術として開窓術を行った2例は術後再発を認め、摘出術を後日行った。開窓術が有効で腫瘍の縮小を見た比率を佐藤³³⁾は88.6%, 森田²⁴⁾は75%, と報告しており、3~6か月後には効果判定を行い、無効なら摘出術が必要である。

摘出術は本腫瘍の最も一般的な手術術式であろう。しかし前述のように本腫瘍は周囲骨組織に数mmほど浸潤する発育様式がみられるため³⁰⁾、腫瘍を一塊として摘出した後周囲の骨を一層削除する必要がある²⁴⁾。円柱型、濾胞型の症例は増殖能が高いので十分な経過観察が必要である。

河村²⁶⁾は開窓あるいは摘出術後開放創とし、骨創面を被覆して骨新生を妨げる瘢痕組織を2~3か月ごとに繰り返し除去する反復処置法を行い顎骨の保存に有効であったと報告しているが、全身麻酔と10日前後の入院を必要とする手術を2~3か月ごとに行い、治療期間が長期化するなどの欠点があるため本手法はほとんど選択していない。

原発巣および転移巣、あるいはどちらかにエナメル上皮腫の構造が認められるが、細胞学的に悪性像を示すとWHOの1992年の新分類¹⁵⁾で定義された悪性エナメル上皮腫³⁵⁾の所見が疑われたり、蜂巢型のX線像、基底型の腫瘍実質細胞を認めた場合は再発の可能性がかなり高く(Table 8)部分切除術が適応になる。安全域は約10 mmは必要との意見が^{24,30)}多い。健全な下顎骨下縁部を残し得ると考えられる場合には可及的に残すべきである⁹⁾。離断術が適応となる症例は多胞型、蜂巢型で、広範にわたり頬舌側および下顎骨下縁の骨皮質が消失またはきわめて菲薄になったもの、下縁の骨皮質が蜂巢状に吸収されたもの、再発を繰り返したり組織学的に悪性が疑われる症例と森田²⁴⁾は述べている。当科において離断術を行わねばならなかったのは増殖能のかなり高いとおもわれる所見(Table 8)がみられたからではなく、腫瘍

が大きすぎて下顎骨下縁の保存が不可能であった症例がほとんどであった。なお、小児では顎の成長を障害せず、将来の顔貌の変形を可及的に避ける治療を初回治療として選択する必要があり、嚢胞性は開窓術、充実性や混合性は摘出術を行い長期の経過観察が必要であろう。

結 語

エナメル上皮腫の処置法のより適切な選択についての参考とすべく、本腫瘍の増殖能について X 線的、病理組織学および免疫組織化学的検討を行った。

1) 1992 年 WHO 分類¹⁵⁾による単胞嚢胞状エナメル上皮腫の 1 型と 2 型にあたる単胞性平滑辺縁型は他のエナメル上皮腫に比べて有意に増殖能が低く保存的療法であっても再発の可能性は低いとおもわれる。

2) X 線所見で単胞性帆立貝状辺縁型の症例は単胞性であるが発育様式、増殖能ともに多胞性に近く、単胞性平滑辺縁型と区別する必要がある。

3) 再発例、WHO 分類¹⁵⁾の濾胞型や網状型、外側細胞の型が円柱型の症例は浸潤性発育している傾向が高く、増殖能も高いことから摘出術を行った時は十分な経過観察が必要である。

4) 蜂巣型の X 線所見、基底型の外側細胞、悪性化所見²⁵⁾(転移、腫瘍細胞の異形性、細胞や核の大小不同、N/C 比の増大など)の疑われる症例は浸潤性発育をしており、増殖能もかなり高かったことから約 10 mm の安全域をとった顎骨切除が適応である。

5) 腫瘍の範囲が下顎枝を含む症例は摘出術では取り残す可能性が高く、再発率も高いと思われた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導御校閲を賜った恩師杉村正仁教授に深甚の謝意を捧げるとともに、御校閲を賜った第 1 病理学教室市島國雄教授、第 2 外科学教室神 壽右教授に深謝いたします。また、多くの御教示とご助言を頂きました望月光治博士に謝意を表します。

本論文の要旨は一部は、第 110 回奈良医学会(平成元年 10 月、於：橿原)、第 13 回日本口腔腫瘍学会総会(平成 7 年 1 月、於：大阪)において発表した。

なお、本研究の一部は平成 2 年度文部省科学研究費(奨励研究 A 02771528)によったことを付記し、謝意を表す。

文 献

- 1) 石川 梧朗：口腔病理学 II. 改訂版, 永末書店, 京都, p462-482, 1982.
- 2) Bhaskar, S. N. : Synopsis of oral pathology. 6 th ed, Mosby Co., St. Louis, p250-294, 1982.
- 3) Shafer, W. G. : A text book of oral pathology. 3 rd ed, W. B. Saunders Co. Philadelphia, p196-197, 251-258, 1974.
- 4) Small, I. A. and Waldron, C. A. : Ameloblastoma of the jaws. Oral Surg. 8 : 281, 1955.
- 5) Lucas, R. B. : Pathology of Tumours of the oral tissues. 4 th ed, Churchill, London, p31-60, 1984.
- 6) Gardner, D. G. and Corio, R. L. : Plexiform unicystic ameloblastoma : A variant of ameloblastoma with a low recurrence rate after enucleation. Cancer 53 : 1730-1735, 1984.
- 7) Sugimura, M., Yamauchi, T., Yashikawa, K., Takeda, N., Sakita, K. and Miyazaki, T. : Malignant ameloblastoma with metastasis to the lumber vertebra : report of case. J. Oral Surg. 27 : 350-356, 1969.
- 8) 平出 経布：エナメル上皮腫の臨床的ならびに病理学的検討。日口外誌. 4 : 214-228, 1958.
- 9) 山崎 正, 武田 進, 倉科憲治, 小谷 朗：エナメル上皮腫の臨床的・病理学的研究。信州医誌. 28 : 458-468, 1980.
- 10) 竹内尚則, 望月光治, 露木基勝, 西岡博人, 堀内敬介, 杉村正仁：奈良県立医科大学附属病院口腔外科開設後 7 年間におけるエナメル上皮腫についての臨床統計的観察。奈医誌. 40 : 581-605, 1989.
- 11) 望月光治：歯原性角化嚢胞の研究—主にその増殖能に関して。奈医誌. 39 : 134-154, 1988.
- 12) 藤田 實, 和田貞郎：エナメル上皮腫の X 線像。歯科ジャーナル 37 : 579-584, 1993.
- 13) 沼田好道：歯原性角化嚢胞の X 線学的ならびに臨床病理学的研究。歯科医学 58 : 336-348, 1995.
- 14) 古木良彦, 藤田 實, 定成 隆, 谷本啓二, 和田卓郎, 伊集院直邦：エナメル上皮腫の X 線学的検討—病理組織型との関連について。口科誌. 37 : 179-184, 1988.
- 15) Kramer, I. R. H. and Pindburg, J. J. : Histological Typing of Odontogenic Tumours. 2 nd ed, Springer-Verlag. Berlin, 1992.
- 16) 下野正基, 村松 敬：エナメル上皮腫の病理組織。

- 歯科ジャーナル 37:592-596, 1993.
- 17) 中村典史:下顎エナメル上皮腫の発育に関する臨床的・病理組織学的研究. 日口外誌. 37:1600-1609, 1991.
- 18) 竹内尚則, 望月光治, 桐田忠昭, 杉村正仁:抗 DNA ポリメラーゼ α 抗体を用いたエナメル上皮腫の増殖能の免疫組織化学的検討(抄). 口腔腫瘍 7:234, 1995.
- 19) 露木基勝, 堀内克啓, 桐田忠昭, 望月光治, 米田憲一郎, 竹内尚則, 堀内敬介, 杉村正仁, 森本哲也, 京井喜久男:中頭蓋底におよんだ巨大な再発性エナメル上皮腫の1症例. 日口外誌. 36:290-297, 1990.
- 20) Rankow, R. M. and Hickey, M. J.: Adamantinoma of the mandible: analysis of surgical treatment. Surgery 36:713-719, 1954.
- 21) 中村平蔵:エナメル上皮腫について(臨床的ならびに組織学的観察). 日本歯科医師会雑誌 10:335-343, 1957.
- 22) 寺崎太郎:エナメル上皮腫に関する臨床病理学的研究. 阪大歯学誌. 4:1277-1297, 1959.
- 23) Robinson, L. and Martinez, M. G.: Unicystic ameloblastoma. a prognostically distinct entity. Cancer 40:2278-2285, 1977.
- 24) 森田章介:下顎エナメル上皮腫の性状ならびに治療法に関する研究. 日口外誌. 39:544-559, 1993.
- 25) 熊倉由樹子:エナメル上皮腫の X 線鑑別診断. 口科誌. 42:505-523, 1993.
- 26) 河村正昭:顎骨保存法としての反復処置法. 歯科ジャーナル 37:853-859, 1993.
- 27) 中村典史, 樋口勝規, 笹栗正明, 原田英光, 田代英雄:エナメル上皮腫の PCNA 発現に関する免疫組織化学的検討. 日口外誌. 40:509-513, 1994.
- 28) 林 勝彦, 長塚 仁, 井上正久, 永井教之:エナメル上皮腫, 悪性エナメル上皮腫の増殖細胞核抗原(PCNA)による免疫組織化学的検討. 口科誌. 44:7-13, 1995.
- 29) 新谷 悟, 多和伸介, 坂井義春, 松村智弘:歯原性嚢胞の抗 PCNA 抗体による細胞動態の解析. 口科誌. 42:215-222, 1993.
- 30) 小木曾政則, 上田 実, 各務秀明, 宇佐美雄司, 江幡晃治, 藤内 祝, 水谷英樹, 金田敏郎:エナメル上皮腫の治療と予後に関する研究—第4報 顎切除症例の病理組織学的検討. 口科誌. 43:281-286, 1994.
- 31) 大野康亮, 佐久間徹:エナメル上皮腫の開窓療法について. 新歯科時法. 3:15-21, 1985.
- 32) 今村晴幸, 向井 洋, 若松常信, 川島清美, 高木公泰, 金城史彦, 山下佐英:エナメル上皮腫に関する臨床的・病理組織学的研究. 口科誌. 43:95-100, 1994.
- 33) 佐藤健夫:エナメル上皮腫の臨床病理学的研究—とくに開窓療法について. 口病誌. 50:602-635, 1983.
- 34) 小木曾政則, 上田 実, 野村岳嗣, 藤内 祝, 水谷英樹, 金田敏郎:エナメル上皮腫の治療と予後に関する研究—第2報 開窓療法後の病巣部のエックス線学的, 病理組織学的変化について. 口科誌. 43:479-483, 1994.
- 35) 森田章介, 有家 巧:悪性エナメル上皮腫. 歯科ジャーナル 37:629-633, 1993.

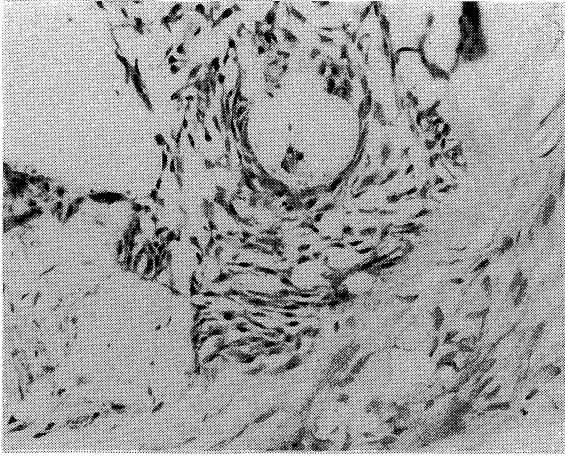


Fig. 5. Immunohistochemical staining of DNA polymerase α in an ameloblastoma (cuboidal cell type). ($\times 100$)

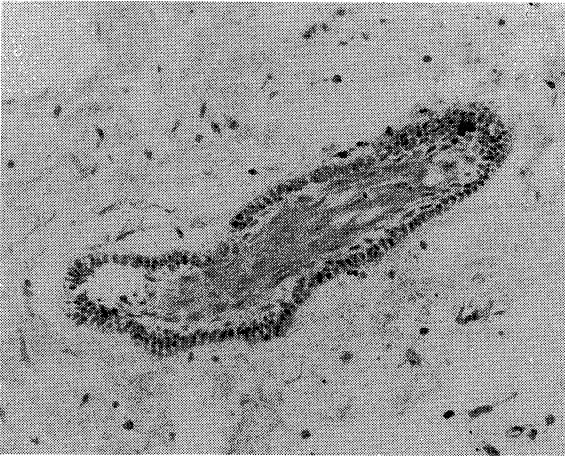


Fig. 6. Immunohistochemical staining of DNA polymerase α in an ameloblastoma (columnar cell type). ($\times 100$)

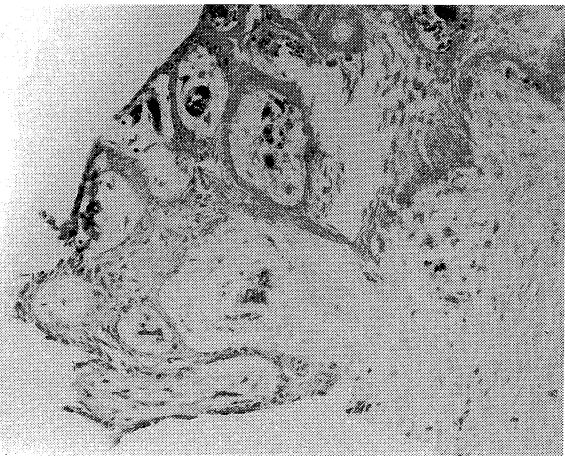


Fig. 7. Immunohistochemical staining of DNA polymerase α in an ameloblastoma (unicystic ameloblastoma). ($\times 100$)
DNA polymerase α positive rate was lower than other types of ameloblastoma.