

1. 特別講演 「歯原性腫瘍」 -病理診断のポイント-

広島大学大学院医歯薬学総合研究科

口腔顎顔面病理病態学研究室

高田 隆

はじめに

歯原性腫瘍は顎口腔領域に特有の病変で、口腔病理学・腫瘍学において重要な位置を占める。しかしながら、歯原性腫瘍の頻度は低く、エナメル上皮腫や角化嚢胞性歯原性腫瘍ならびに歯牙腫のような代表的な腫瘍型を除いては経験する機会が少ない。本講演では、2005年に改訂された新WHO国際組織分類（表）におけるおもしろな変更点にも言及しながら、代表的腫瘍型の病態や診断の要点について述べる。

1. 歯原性腫瘍の発生部位

歯牙の原基（歯胚）は主として顎骨内で発育するので、歯原性腫瘍のほとんどが顎骨内に発生する。まれに、歯牙の萌出部位である歯肉や歯槽粘膜にも周辺性の歯原性腫瘍として生じることもあるが、口腔のその他の部位に生じることはほとんどない。従って、歯原性腫瘍の診断にあたっては、画像所見（周囲骨との境界、単房性/多房性、埋伏歯や硬組織形成の有無、歯根との関係や歯根吸収の有無など）を把握しておくことが必要であり、画像所見や臨床所見から可能性の高い病変が絞られてくることも多い。

2. 歯原性腫瘍の組織学的分類の基本的考え方 -歯牙の形成過程と上皮間葉誘導-

歯原性腫瘍の組織構築は、歯牙の形成過程でみられる組織学的特徴を種々の程度に再現している。特に歯原上皮と外胚葉性間葉との相互誘導の有無は、良性歯原性腫瘍の分類の基本となっているため、その理解は診断に際しても重要である。

歯胚の初期形成において歯冠部ではエナメル器（上皮成分）が形成されると、それに接して歯乳頭（将来歯髄となる間葉組織）が形成され、歯乳頭と内エナメル上皮の接合部に象牙芽細胞による象牙質が形成される。続いて、象牙質の形成に誘導されてエナメル芽細胞が分化し、エナメル基質が形成される。すなわち、歯原上皮と外胚葉性間葉の両者がなければエナメル質や象牙質は形成されず、象牙質の形成には歯原上皮の存在が、エナメル質の形成には歯原上皮に加えて象牙質が存在することが必須である。したがって、歯原性腫瘍の上皮成分と間葉成分の間に最初に形成される基質は象牙質と解釈される。また、象牙質の形成がないにもかかわらず、歯原性腫瘍の上皮胞巣内外に認められる石灰化物は、エナメル質とは言えず、形態により滴状、球状硬組織などと表現される。

このように、歯の発生には上皮-間葉相互誘導が重要な役割を演じるため、歯原性腫瘍にも上皮性腫瘍と間葉系腫瘍の2型に加えて、歯原性上皮と歯原性外胚葉性間葉からなる腫瘍が存在し、様々な段階の誘導現象が腫瘍組織内に観察される。

3. 主な歯原性腫瘍

1) エナメル上皮腫 (Ameloblastoma)

(1) エナメル上皮腫, 充実型/多嚢胞型 (Ameloblastoma, solid / multicystic type)

通常見るエナメル上皮腫で、30~40歳代の下顎臼歯部から下顎枝(80%)に好発する。無痛性の顎骨の腫脹(90%)としてみられ、大きくなると顔面が非対称性となる。X線的に病変は単房性~多房性で、周囲との

境界はしばしば帆立貝状辺縁 (scalloped margin) を示す。約半数で埋伏歯を伴うが、エナメル上皮腫は硬組織誘導を伴わない純上皮性腫瘍なので、病変内部にX線不透過像 (石灰化像) を示さない。病変に近接する歯の歯根にはしばしば吸収像 (60-80%) が認められる。嚢胞による歯根吸収の頻度は低いので、歯根吸収像はエナメル上皮腫のX線診断上有意義である。

組織学的には、濾胞型 (follicular type) と叢状型 (plexiform type) に大別される。濾胞型はエナメル器を、叢状型は歯堤を模倣している (図1)。濾胞型エナメル上皮腫は最外層をエナメル芽細胞様の立方形〜高円柱細胞で囲まれ、中心部はエナメル髓様の星芒状〜紡錘形細胞からなる胞巣を示す。このような組織構築は他の歯原性腫瘍にもしばしば共通してみられ、顎骨に二次的に生じる非歯原性腫瘍との鑑別に役立つ。エナメル上皮腫は良性腫瘍であるものの再発傾向が高く、被膜を欠いて周囲の骨梁間へ浸潤する像が濾胞型エナメル上皮腫の80%に認められる。

(2) エナメル上皮腫の亜型

①エナメル上皮腫, 骨外型/周辺型 (Ameloblastoma, extraosseous / peripheral type)

歯肉・歯槽粘膜に発生する。平均年齢は骨内型より10歳以上高く、再発率は低い。

②エナメル上皮腫-線維形成 (類腱) 型 (Ameloblastoma, desmoplastic type)

間質の著しい膠原線維形成を特徴とし、上皮胞巣は圧迫されて索状を呈する。胞巣内部にはしばしば高度の扁平上皮化生がみられる。通常の実質型/多嚢胞型と異なり、上下顎の発生頻度がほぼ等しく、前歯部に多い。X線的に境界不明瞭な破壊性骨透過像を示し、内部に反応性〜残存する骨梁に相当する不透過像を伴うので、線維骨性病変や悪性腫瘍と診断されることがある。予後は実質型/多嚢胞型と違いはない。

③エナメル上皮腫, 単嚢胞型 (Ameloblastoma, unicystic type)

単房性嚢胞形成を特徴とし、80%以上の症例が下顎第3大臼歯の埋伏を伴う。発生年齢は実質型のものより若く、多くの症例が10〜20歳代である。腫瘍実質の存在様式により luminal variant と mural variant に亜分類される。通常は単純な摘出で予後は良好であるが、後者では胞巣の浸潤範囲により通常のエナメル上皮腫に準じた処置が必要である。

なお、扁平上皮への分化が目立つ濾胞型エナメル上皮腫や線維形成型エナメル上皮腫では、歯原性扁平上皮腫 (squamous odontogenic tumor: SOT) との鑑別が必要となる。SOTは再発傾向の少ない腫瘍で、エナメル上皮腫と誤診することで over treatment とならないための注意が必要である。SOTでは線維成分に富む間質内に棘細胞を主体とする扁平上皮細胞の充実性増殖よりなる胞巣が認められる。組織学的には、胞巣最外層細胞の柵状配列や胞巣内部のエナメル髓様構造がない点でエナメル上皮腫と鑑別されるが、SOTは歯槽骨内の単房性骨透過像として認められることが多く、しばしば歯根離開を生じるが根吸収はまれであるなどの画像所見でも鑑別が可能である。

2) 角化嚢胞性歯原性腫瘍 (Keratocystic odontogenic tumor)

従来、歯原性角化嚢胞 (odontogenic keratocyst) の名称で歯原性発育性嚢胞として分類されていたものであるが、浸潤性格や再発率の高さから新WHO分類では腫瘍として取り扱われている。多発する場合には naevoid basal cell carcinoma syndrome の部分症であることが多い。臨床、画像所見ともエナメル上皮腫と共通しているが、歯根吸収はまれである。組織学的には、表面が波状 (corrugated appearance) を呈する薄い錯角化重層扁平上皮で裏装された嚢胞状形態を示し、上皮の基底面は平坦で、立方形〜円柱状基底細胞の柵状配列が目立つ。裏装上皮は結合組織からの剥離傾向が強く、しばしば壁内にみられる娘嚢胞状の胞巣や小上皮塊の存在とともに再発の原因とみなされている。

なお、嚢胞腔を裏装する上皮全体が正角化と明瞭な顆粒層を伴い、表皮様を呈する顎骨内嚢胞がまれに存在する。これは、正角化性歯原性嚢胞 (orthokeratinized odontogenic cyst) とよばれ、歯原性角化嚢胞の亜型として扱われていたが、再発は少ないことから、角化嚢胞性歯原性腫瘍に一括して分類すべきではなく、新WHO分類で腫瘍として取り扱うことになった角化嚢胞性歯原性腫瘍とは区別しなければならない。

3) 歯牙腫 (Odontoma)

歯牙腫は過誤腫であり、単純な摘出により再発はない。複雑性歯牙腫 (complex odontoma) と集合性歯牙腫 (compound odontoma) の2つに大別されている。本邦では、歯原性腫瘍の約40%を占め、集合性歯牙腫が複雑性より多い。約半数が10歳代に見られる。集合性歯牙腫は上顎前歯部に、複雑性歯牙腫は臼歯部に好発する。両者の複合したものも多い。埋伏歯は50%の症例に認められ、複数歯の埋伏例もまれでない。

若年者の歯牙腫では、歯牙硬組織が形成段階にあり、軟組織部分にはエナメル器と細胞成分に富む外胚葉性間葉が存在するため、後述のエナメル上皮線維腫/線維象牙質腫/線維歯牙腫との組織学的共通性を示すが、大きさは通常小さく、骨隆起を生じさせない例も多い。一方、歯牙腫は他の歯原性腫瘍、とくに石灰化嚢胞性歯原性腫瘍に伴うことが報告されている。歯牙腫は過誤腫であり、単純な摘出により再発はない。

4) 腺腫様歯原性腫瘍 (Adenomatoid odontogenic tumor)

旧WHO分類では、上皮間葉誘導作用による硬組織形成を伴う腫瘍のグループに分類されていたが、歯原性外胚葉性間葉が一般的に存在しないという解釈で、上皮性歯原性腫瘍に移された。10歳代が60~80%で、女性に多い(1:4~5)。上顎前歯部(50%)に好発し、含歯性嚢胞の所見をとることが多い(60%)。X線的には内部に不透過像を伴う境界明瞭な単房性透過像を示す。このような臨床像、すなわち、10歳代の女の子の上顎前歯部に発生し、埋伏歯を伴う単房性嚢胞様病変で、点状の小石灰化物の存在が認められれば、腺腫様歯原性腫瘍である可能性が非常に高い。組織学的には、腺腔状構造を形成する高円柱状または立方上皮と周囲の扁平または紡錘形細胞からなり、間質は一般に少ない。上皮内には、顆粒状好酸性物質の沈着が見られ、これを中心とした異栄養性石灰化物がX線不透過像に一致して観察される。

なお、これまで本腫瘍は腺様歯原性腫瘍と呼ばれていたが、原文に正確に対応するように腺腫様歯原性腫瘍とした。

5) 石灰化嚢胞性歯原性腫瘍 (Calcifying cystic odontogenic tumor) と象牙質形成性幻影細胞腫 (Dentinogenic ghost cell tumor)

これまで石灰化歯原性嚢胞 (calcifying odontogenic cyst) という非腫瘍性病変の名称でよばれながら、局所浸潤性や充実性増殖を示す症例も存在することから腫瘍としてこのグループに入れられていたものが、新WHO分類では腫瘍的性格を明確に表す名称に変更され、嚢胞状の形態を示す石灰化嚢胞性歯原性腫瘍と充実性に増殖する象牙質形成性幻影細胞腫の2型に分けられた。いずれにもエナメル上皮腫様の腫瘍実質内や間質内に“幻影細胞 ghost cell”とよばれる細胞が単独で、あるいは集簇して認められ、石灰化を伴うこともある。上皮と結合組織との界面には象牙芽細胞の誘導と象牙質形成が認められる。嚢胞を形成するものでは摘出により予後良好であるが、充実性増殖を示すものは骨侵襲性が強く、特にX線的に境界が不明瞭な例では周囲骨を含めた顎骨の離断が必要となる。少数ではあるが、悪性転化の報告もある。

6) 歯原性線維腫 (Odontogenic fibroma)

歯原性線維腫は歯小嚢あるいは歯周靭帯由来の間葉系腫瘍である。歯原性上皮を種々の程度に含むが、腫瘍

実質ではなく誘導能も有さない。好発年齢は10～30歳代，男女差は1：2である。本腫瘍には上皮の量が少なく通常の線維腫の像を示す単純型（simple type）と，上皮が多く含まれときに上皮性あるいは混合性病変を思わせる複雑型（complex type）の2つの組織型がある。セメント質や骨形成を伴うものもある。他の歯原性腫瘍と同様に，顎骨外に発症したものは周辺性歯原性線維腫（peripheral odontogenic fibroma）とよばれる。ときに歯原性上皮の増殖の著しいものがあり，周辺型エナメル上皮腫との鑑別が必要となる。これらの上皮はその量の過多に関わらず腫瘍実質とは考えない。歯原性線維腫（odontogenic fibroma）と紛らわしいものに，エナメル上皮線維腫（ameloblastic fibroma）という腫瘍型がある。エナメル上皮線維腫では上皮成分は実質成分と考えられ，エナメル上皮腫様を呈する上皮成分によって，細胞成分に富む歯乳頭様の間葉成分が誘導されている。さらに象牙質が誘導された段階のものをエナメル上皮線維象牙質腫（ameloblastic fibrodentinoma），そしてエナメル質形成を伴うまで誘導が進んだものをエナメル上皮線維歯牙腫（ameloblastic fibro-odontoma）という。

7) 歯原性粘液腫（odontogenic myxoma）

軟らかいゼリーのまねな間葉系腫瘍である。X線所見で境界明瞭な石けんの泡状（soap-bubble appearance）を呈する。好発年齢は10～40歳代で，性差はない。下顎大白歯部，上顎前歯部・大白歯部に好発する。取り残しやすく，高い再発傾向を示す。円形～星芒状の細長い細胞が粘液様基質内に増殖している。線維成分が目立つものを歯原性粘液線維腫（odontogenic myxofibroma）という。しばしば腫瘍中には非実質成分としての歯原性上皮が含まれている。

なお，萌出遅延を主訴として未萌出歯の歯冠を覆う組織が検査に提出されることがあり，組織学的にはしばしば歯原性粘液腫/粘液線維腫や歯原性線維腫と共通する像を示すが，骨膨隆や腫瘤の形成がなく，X線のあるいは摘出時の所見から歯冠部に限局している組織であれば，肥厚した歯嚢や歯原上皮を混じえた結合組織の過形成と診断するのが妥当である。

8) セメント芽細胞腫（Cementoblastoma）

セメント質様硬組織形成を特徴とする間葉系腫瘍で，歯根に連続する境界明瞭なX線不透過像としてみられる。病変周囲は透過像（非石灰化線）で囲まれている。大部分の症例は下顎の大白歯にみられる。組織学的には，ヘマトキシリンに濃染する改造線を示すセメント質様組織形成を特徴とする。病変の周囲にはセメント基質が放射状に配列し，病巣中心部に向かって成熟したセメント質様硬組織の形成がみられる。病変の一部だけを観察して，多核の破歯細胞や大型のセメント芽細胞の存在を細胞の異型性として読み取り，悪性腫瘍と診断しないことが要求される。

9) 歯原性癌腫（Odontogenic carcinomas）

新WHO分類では，エナメル上皮腫の悪性型を亜型に分けたり，従来，歯原性明細胞腫として良性腫瘍に分類されていたものを歯原性明細胞癌と明記するなどの変更が加えられた。なお，歯原性癌肉腫は確実例の存在が疑わしいことから削除された。

(1) 転移性（悪性）エナメル上皮腫（Metastasizing (malignant) ameloblastoma）

エナメル上皮腫と同様の組織像を呈するにもかかわらず，転移を来すもの。

(2) エナメル上皮癌-原発型（Ameloblastic carcinoma - primary type）

転移の有無にかかわらず，エナメル上皮腫の組織学的特徴に加えて細胞異型を示すもの。

(3) エナメル上皮癌-二次型（脱分化型）（Ameloblastic carcinoma - secondary type (dedifferentiated)）

既存のエナメル上皮腫からエナメル上皮癌が発生したもので、さらに骨内性と周辺性に分けている。

(4) 原発性骨内扁平上皮癌 (Primary intraosseous squamous cell carcinoma)

これまで原発性骨内癌とよばれていたもので、組織学的実態にあわせ原発性骨内扁平上皮癌と改名された。角化嚢胞性歯原性腫瘍 (従来の歯原性角化嚢胞) や歯原性嚢胞が先行病変として確認されるものと先行病変のないものとは区分している。

(5) 明細胞性歯原性癌 (Clear cell odontogenic carcinoma)

高い再発率や転移例の報告などから、良性腫瘍から悪性腫瘍に位置づけが変更された。

(6) 歯原性幻影細胞癌 (Ghost cell odontogenic carcinoma)

石灰化嚢胞性歯原性腫瘍 (従来の石灰化歯原性嚢胞) の悪性型。

悪性歯原性腫瘍は極めてまれではあるが、良悪性の鑑別は臨床上もとても重要である。悪性歯原性腫瘍のほとんどはエナメル上皮癌で、臨床ならびに画像所見に加えて、組織学的にも常にその可能性を考えて、骨外への浸潤傾向、細胞密度、細胞異型の程度などを確認する習慣を付けておくべきである。とくにエナメル上皮腫の長期存在例や再発例では、悪性転化を来していないかどうかの慎重な組織学的検索が必要である。また、非常にまれではあるが、嚢胞に由来する癌腫もあるので、嚢胞壁の観察にあたっては、通常見る炎症性の二次的変化のほか、悪性化を示唆する所見がないかどうかも見しておく必要がある。なお、石灰化上皮性歯原性腫瘍 (calcifying epithelial odontogenic tumor: 従来、歯原性石灰化上皮腫と和訳されていたが、原文に合わせて石灰化上皮性歯原性腫瘍とした) では、良性であるにもかかわらず細胞多型を示し、扁平上皮癌と誤診する場合もある。同腫瘍に特徴的なアミロイド様物質の沈着を見落とさないように注意を要する。良悪性の鑑別のために、Ki-67 陽性細胞率や p53 タンパクの発現が参考になる場合もある。

おわりに

歯原性腫瘍はそのほとんどが良性腫瘍であることに加え、発生頻度が低いにもかかわらず多様な腫瘍型が存在するため、口腔病理医や口腔外科医を除いて関心は低く、その組織分類や病態について十分な理解が得られていない。我が国には現在 100 名を越える口腔病理専門医 (日本病理学会認定) が、歯原性腫瘍を含めた口腔病変の診断病理医として登録されている。診断病理を愛する仲間として認知し、大いに活用してほしい。