

〔原著〕

下顎智歯根尖部に生じたセメント質骨性異形成症の形態学的解析

高橋 昌己¹⁾, 渋井 徹¹⁾, 秋月 一城²⁾, 藤田 景子²⁾, 中山 英二³⁾, 安彦 善裕⁴⁾, 入江 一元¹⁾

1) 北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系解剖学分野

2) 松田整形外科記念病院歯科口腔外科

3) 北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系歯科放射線学分野

4) 北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分野

Morphological analysis of cemento-osseous dysplasia occurred near the apex of the third mandibular molar.

Masami TAKAHASHI¹⁾, Toru SHIBUI¹⁾, Kazuki AKIZUKI²⁾, Keiko FUJITA²⁾, Eiji NAKAYAMA³⁾, Yoshihiro ABIKO⁴⁾, Kazuharu IRIE¹⁾

1) Division of Anatomy, Department of Oral Growth and Development, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

2) Division of Dentistry and Oral Surgery, Matsuda Orthopedic Memorial Hospital

3) Division of Oral and Maxillofacial Radiology, Department of Human Biology and Pathophysiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

4) Division of Oral Medicine and Pathology, Department of Human Biology and Pathophysiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Key words : セメント質骨性異形成症, マイクロCT, 免疫組織学的染色, 電子顕微鏡

Abstract

Cemento-osseous dysplasia (COD) is an uncommon fibro-osseous lesion of the jaws with a periodontal ligament origin. The COD is a non-neoplastic, radiolucent and/or radiopaque, non-encapsulated, cellular fibrotic lesion with calcified structures, and has recently been distinguished into three subtypes based on the anatomical location: periapical, focal, and florid. The development process of COD is thought to be divided into three stages: an early stage characterized by increases in fiber formation, a middle stage of cementum formation, and the mature stage, but details of the lesion maturation are unknown. To describe morphological details of COD we examined hard tissue lesions by micro-CT as well as by histological / immunohistochemical staining, and transmission electron microscopy. The cross sections of the lesions on the micro-CT images contained

holes. The three-dimensional constructed image revealed that these cavities were connected in a mesh pattern and communicated with the outside. Histologically, the lesions showed a solid bone-like or cementum-like structure and also vascular structure. It was suggested that this hard tissue has a complicated morphology of blood vessels and hard tissue. A layered structure was identified, but osteons were not observed. In addition, there were lacunae observed in the tissue, however few canals were found around the lacunae. The findings here suggest that these lesions have a structure of cementum characteristics rather than bone tissue. The COD originates from the periodontal ligament, and it appears that cementum is formed in a complex manner around a network of developed blood vessels.

要 旨

セメント質骨性異形成症は、顎骨に発生する非腫瘍性の良性病変であり、顎骨が骨梁やセメント質様塊などに

置換される線維骨病変である。臨床的に無症状で顎骨膨隆も少ないため、画像検査で偶然に発見されることが多い。根尖性、限局性、開花性に亜分類され、開花性を除いてどちらも病変が2 cm以下であることが多い。その

成熟過程は線維の増殖する初期、セメント質形成の進む中期、成熟期の3段階に分けられると考えられているが、詳細は不明である。本研究では臨床現場でセメント質骨性異形成症が疑われ摘出された硬組織病変について、マイクロCT、組織学的・免疫組織化学的染色および透過電子顕微鏡を用いた詳細な形態学的検討を行った。マイクロCT像ではそれぞれの断面に空洞が認められ、三次元構築像によってこれらの空洞が網目状に連絡していることが明らかになった。組織学的には、充実した骨様またはセメント質様構造と血管構造を認めた。この硬組織は血管と硬組織の形式が複雑に進むことが示唆された。一部に層状構造を認めたが、明確な骨単位は認められなかった。また、組織内に小腔は認められたが、小腔どうしを連絡する細管はほとんど認められなかった。これらのことから、病変は骨組織よりもセメント質の特徴をもつ構造であると考えられた。セメント質骨性異形成症は歯根膜が起源とされているため、セメント質が発達した血管のネットワーク周囲で複雑に形成されることが示唆された。

緒 言

セメント質骨性異形成症は、顎骨に発生する非腫瘍性の良性病変である (Speight & Takata, 2018)。顎骨が不規則な骨梁やセメント様塊などに置換される線維骨病変であり、エックス線透過像から不透過像へ推移する一連の成熟段階をもつ病変である。臨床的に無症状で顎骨膨隆も少ないため、画像検査で偶然に発見されることが多い。中年のアフリカ系女性に好発し (MacDonald-Jankowski, 2003; Owosho et al., 2013)、臨床的特徴により、根尖性、限局性、開花性の3つに亜分類される。根尖性セメント質骨性異形成症は下顎前歯部の生活歯の根尖部に単一から数歯にかけて認められる病変で、限局性セメ

ント質骨性異形成症は臼歯部根尖付近に単発性に発生する。どちらも病変が2 cm以下であることが多い。開花性セメント質骨性異形成症は広範囲の顎骨が硬組織形成を伴った線維性結合組織に置換される疾患で、下顎臼歯部を中心に左右対称性に発生する傾向がある。臨床的に無症状であるが、ときに顎骨膨隆を認める (Speight & Takata, 2018)。一般にこの疾患は無症状の場合がほとんどで、治療する必要はなく経過観察とすることが多い。しかし、感染や疼痛を伴う場合や嚢胞と併発する場合は摘出術を施行する。

セメント質骨性異形成症は3段階の成熟過程が存在すると考えられている (Thoma, 1937)。骨破壊と線維の増殖による骨融解期、線維成分が骨質-セメント質に置換される中期、石灰化が終了する成熟期となっているが、その詳細は不明である。本研究では歯科臨床現場で摘出したセメント質骨性異形成症と思われる硬組織病変について、マイクロCTによる撮影と三次元分析を行い、さらに組織学的、免疫組織化学的および電子顕微鏡を用い、病変の形態学的特徴を明らかにし成熟過程について検討した。

材料および方法

患者は43歳の男性。2020年5月、下顎右側第三大臼歯 (8) の咬合痛を主訴に近医歯科医院を受診した。撮影されたパノラマエックス線画像において根尖が下顎管に近接していたため、当科を紹介受診となった。口腔内所見において、歯肉、粘膜に異常所見はなく、顎骨の膨隆も認めなかった。8は半埋伏の状態で軽度の咬合痛を認めた。パノラマエックス線画像では8の近心根尖部に不透過像が認められ、根尖とともに下顎管と近接していた。CTでは8の根尖部と下顎管の頬側海綿骨に境界明瞭な不透過像を認めた (図1)。8根尖との癒合は認め

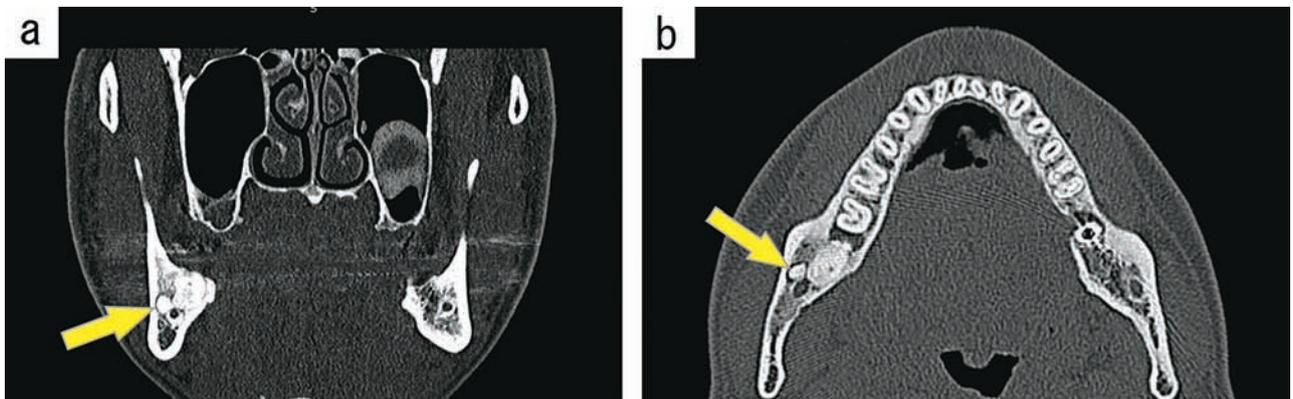


図1 術前のCT所見

前頭断 (a) と水平断 (b) で下顎右側第三大臼歯 (8) 根尖の頬側に骨と近似したCT値をもつ境界明瞭な不透過像を認めた (矢印)。

られなかった。臨床診断を智歯周囲炎と下顎骨腫瘍の疑いとし、患歯の抜去後、硬組織病変を摘出した(図2)。

病変標本の外形を肉眼的に観察後、試料台に固定し、マイクロCT装置 (inspeXio SMX-225CT, 島津) を用いて連続的な断層撮像を行った。CT撮像によって得られた画像は画像処理ソフト (Osirix 64bit, Nerton Graphics; My VGL, Volume Graphics) により三次元構築し、形態解析を行った。

撮影後、試料は4%パラホルムアルデヒド固定液(0.1Mリン酸緩衝液, pH7.4)で24時間浸漬固定後、10%EDTA液にて3週間脱灰した。パラフィン包埋・連続切片を作成(7 μ m厚)後、ヘマトキシリン-エオジン染色(H-E染色)、および免疫組織化学染色し光学顕微鏡で観察した。免疫組織化学では脱パラフィンした後、水洗、内因性ペルオキシダーゼ活性の阻害を行い、正常血清によって非特異的反応を阻止した。一次抗体としてウサギポリクロナル抗ラットオステオポンチン抗体(松本歯科大学, 中村浩彰先生より供与)(Nakamura et al., 1997)、ウサギポリクロナル抗ラットDMP1抗体(タカラバイオ)(1:1000)を滴下し、4 $^{\circ}$ Cにて一晚反応後リン酸緩衝液(PBS)で洗浄した。二次抗体としてヤギ・ウサギ用ヒストファインMAX-PO(G)キット(ニチレイ)を滴下し60分間反応させ洗浄後、3,3'-diamino-benzidine \cdot H $_2$ O $_2$ 発色液で呈色した。水洗後、メチレングリーンで核染色を行い、脱水・透徹後封入した。また、一次抗体を反応させない陰性コントロール染色も同時に行った。一部は電子顕微鏡観察のため、2%パラホルムアルデヒド-2%グルタルアルデヒド混合固定液(0.1Mリン酸緩衝液, pH7.4)で4 $^{\circ}$ Cにて48時間浸漬固定し、10%EDTA液にて3週間脱灰した。標本をマイクロスライサーで細切し1%四酸化オスミウム(0.1Mリン酸緩衝液, pH7.4)で1.5時間、後固定後、通法に従い脱水・エポキシ樹脂に包埋した。薄切後トルイジンブルー染色し、光学顕微鏡で観察した。超薄切切片はタンニン酸、酢酸ウランとクエン酸鉛による三重染色を施し、透過電子顕微鏡(100CX, JOEL)で観察した。

結 果

摘出した組織のマイクロCT像ではそれぞれの断面に空洞が認められた(図3a)。三次元構築像ではこれらの空洞が網目状に連絡し、外部と交通していた(図3b)。H-E染色では、充実した骨様硬組織と血管構造を認めた。一部に成長線と思われる層状構造と血管周囲にモザイク状構造を認めたが、明確な骨単位は認められなかつ

た(図4a)。オステオポンチンの免疫反応は規則的な配列を示す成長線と血管周囲の複雑な休止線に認められ、それらが部位により交錯している様相が観察された(図4b)。また、骨小腔周囲にDMP1の免疫反応が認められたが、その周囲に骨細管と思われる反応はわずかだった(図4c)。トルイジンブルー染色でも小腔構造を認めるが、その周囲に細管構造をほとんど認めなかった(図4d)。層状構造を認めた部位(図4d内e)と血管周囲のモザイク状構造が認められた部位(図4d内f)を透過電子顕微鏡で確認すると、前者では束状のコラーゲン線維を認めたが、後者ではわずかな線維と豊富な無定形基質が認められた(図4e, f)。

考 察

セメント質骨性異形成症は、歯根膜が起源とされる顎骨のまれな線維性骨病変で(Hamner et al., 1968; Kramer et al., 1992; Kucukkurt et al., 2016; Waldron & Giansanti, 1973)、根尖部の骨が線維組織や骨-セメント質様硬組織に置換される疾患とされ、かつては根尖性セメント質異形成症や骨性異形成症と呼ばれていた(Barnes et al., 2005; Kramer et al., 1992)。発生部位や臨床型で異なる名称があり、下顎前歯部の生活歯の根尖部に限局して発生するものを根尖性セメント質骨性異形成症、臼歯部に単発性に生じるものを限局性セメント質骨性異形成症としている(Speight & Takata, 2018)。さらには、開花性セメント質骨性異形成症あるいは家族性巨大型セメント質腫と呼ばれる顎骨の膨隆を起し、無細胞セメント質に類似した硬組織を多量に形成するまれな型も存在する(Brody et al., 2019; Fenerty et al., 2017; 松本英子ら、



図2 摘出した病変

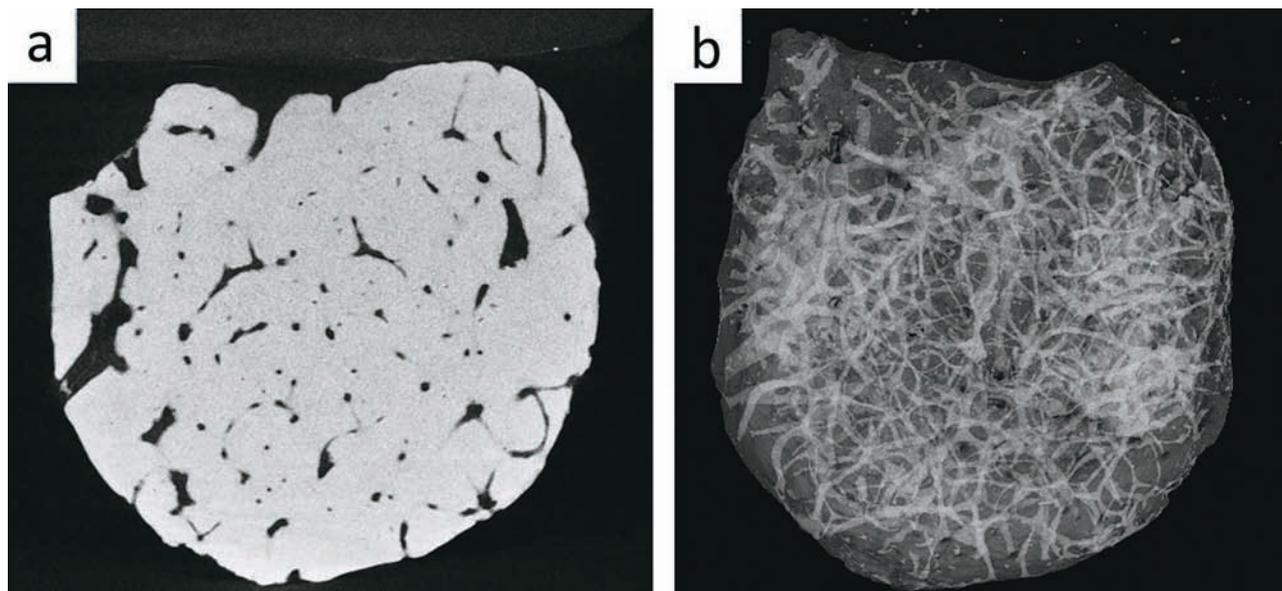


図3 病変内部の画像所見
病変はマイクロCT画像 (a) で内部に空洞が認められ、三次元構築像 (b) では空洞が網目状に連絡し、外部と交通していた。

2004; Speight & Takata, 2018; Thorawat et al., 2015; 渡邊洋次ら, 2003). 今回検討した硬組織は下顎智歯根尖部に病変が認められたため、限局性セメント質骨性異形成症であると思われる。他に発生する顎骨のエックス線不透過性病変に線維性異形成症、セメント質形成線維腫、慢性硬化性骨髓炎と中心性骨腫が挙げられ鑑別を要する。この疾患は中年のアフリカ系女性に好発すると報告されており (MacDonald-Jankowski, 2003; Owosho et al., 2013), 日本人においても中年女性に多い (藤沢容子, 1983; 大倉一徳, 2001; 迫田由紀子, 1977)。しかしながら、今回の硬組織が発見されたのは中年男性であり、非常にまれなケースと思われる。

セメント質骨性異形成症には、3段階の成熟過程が存在すると考えられている。Thomaは、この一連の成熟過程を初期、中期、成熟期の3段階に分類し、初期では歯根膜線維の増殖による骨融解期osteolytic stage、中期でのセメント質形成の進行するcementoblastic stage、成熟期での石灰化の終了と静止期であるmature inactive stageと定めた (Thoma, 1937)。さらにKawaiらはエックス線所見からセメント質-骨病変の進行過程を6つの分類で示した (Kawai et al., 1999)。それらの報告によるとエックス線画像では初期は透過像を示すが、成熟していくにつれて不透過性領域が進行していく。組織所見では初期では線維芽細胞、線維性結合組織、血管が認められる幼若な歯根膜組織に類似し、骨吸収を伴った根尖周囲における増殖からなり、中期になると間葉細胞がセメント芽細胞、骨芽細胞に変化し、セメント質塊、または類骨組織、骨組織を形成し、成熟期には周辺部を残して病

巣全体がこれら硬組織に占められる (大倉一徳, 2001)。検討した硬組織はエックス線やマイクロCT画像で均一な不透過像を示していたこと、三次元構築像から血管が網目状に走行していることが確認できた。組織学的に、細胞成分が乏しい充実性の塊状硬組織であったことやオステオポンチンの抗体反応から長期にわたる複雑な増生を繰り返していたことが考えられ、成熟期の後期 (静止期) であると思われる。また、明確な骨単位や骨細管等に発現するDMP1の反応が弱く、硬組織内に発達した細胞性ネットワークは認められなかった。これらのことから、この硬組織は骨組織よりもセメント質に近い構造であることが示唆された。今回、マイクロCTで病変内に血管によるネットワークが発達していることが示唆された。発生由来が歯根膜であることから、病変硬組織がセメント質に近い構造であるものの、骨組織のような血管に富んだ様相を呈しており、それによってセメント質と骨組織の中間型を示す組織構造を示すようになった可能性が考えられる。

セメント質骨性異形成症は、咬合性外傷や軽度の感染が原因とする説 (高谷康男ら, 1986) や、骨の代謝異常による反応性変化が成因とする説 (Gerlach et al., 2013) があるが、現在もその成因は明らかになってはいない。治療法については、通常外科処置は行わず、経過観察とされることが多いが、感染を引き起こす要因がある場合や、嚢胞を併発している症例では摘出を行う (堂原義美, 1979; 江口和子ら, 1981; 平田康ら, 2001; 高原利和ら, 2019)。今回検討した硬組織は隣接する8に咬合痛があったため、8を分割抜去後、摘出術を施行した。

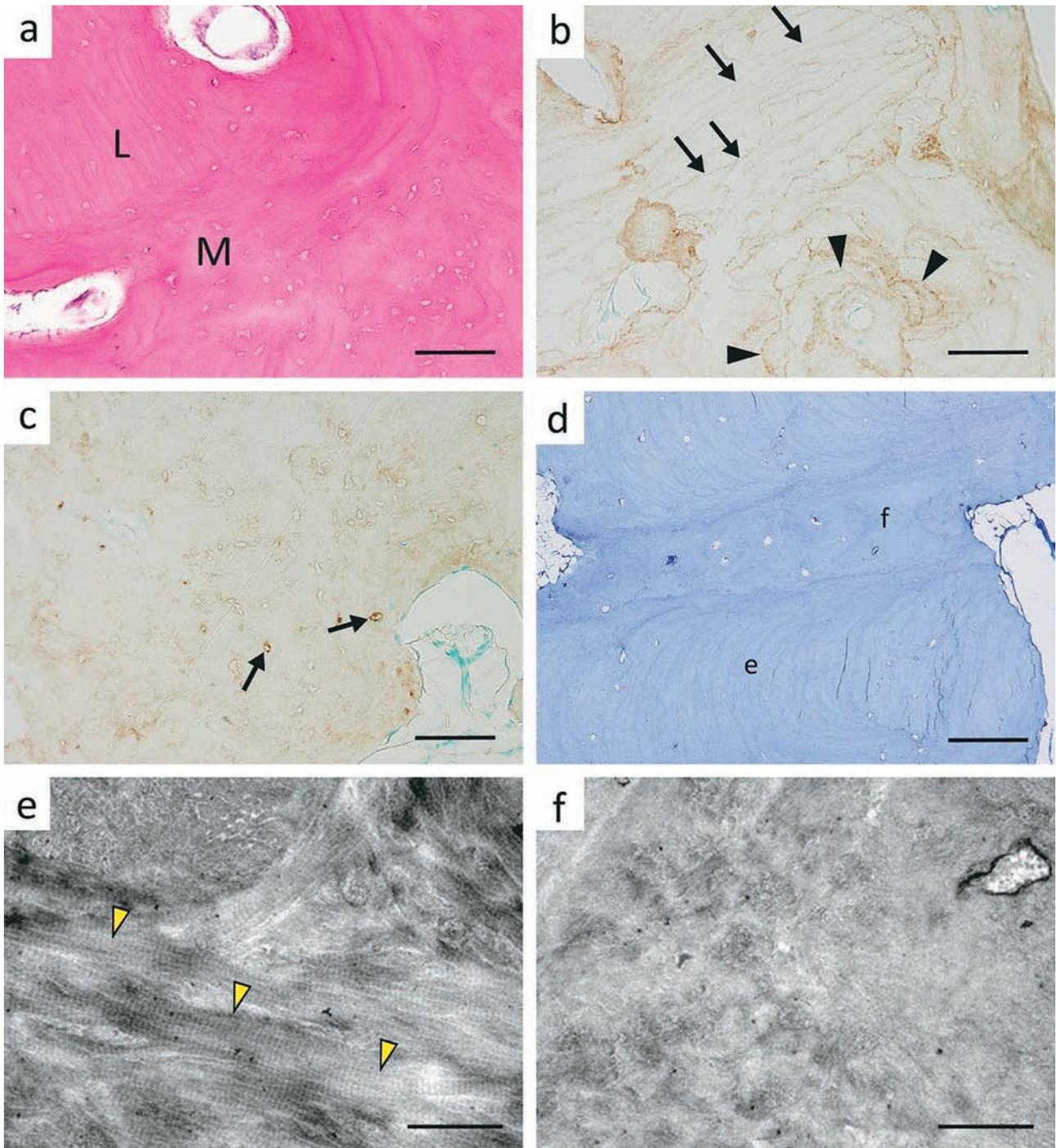


図4 病変の形態学的所見
 H-E染色 (a) では一部に成長線と思われる層状構造 (L) と血管周囲にモザイク状構造 (M) を認めた。オステオポンチン免疫反応 (b) は規則的な配列を示す成長線 (矢印) と血管周囲の複雑な休止線 (矢頭) に認められ、それらが部位により交錯している様相が観察された。DMP1の免疫反応 (c) が骨小腔周囲に認められた (矢印) が、骨細管と思われる反応はみられなかった。トルイジンブルー染色 (d) で層状構造を認めた部位 (e) とモザイク状構造を認めた部位 (f) を透過電子顕微鏡で確認すると、前者では束状のコラーゲン線維を認めたが (矢頭)、後者ではわずかな線維と豊富な無定形基質が認められた。a-d : bar 100 μ m. e, f : bar 1 μ m

一般に、摘出後の予後は良好であることが多いが、稀ではあるが、再発の可能性もあるので定期的な経過観察が必要である (Bernier & Thompson, 1946)。

結 論

下顎智歯根尖部にセメント質骨性異形成症と思われた硬組織病変に対して、マイクロCT分析ならびに組織学的・免疫組織学的手法を用いて病変の成熟度を詳細に検

討した。マイクロCTを使用することで病変の微細形態や内部構造を形態学的に観察することができ、組織学的所見からも成熟期の限局性セメント質骨性異形成症であると考えられた。免疫組織学的手法と透過電子顕微鏡所見から、この病変は血管のネットワークとその間を埋めるセメント質に近い構造がみられ、この硬組織の形成が複雑に進むことが示唆された。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、セメント質骨性異形成症の形態解析実施にご協力を賜りました北海道立総合研究機構の板橋孝至様に心から感謝申し上げます。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反はない。

文 献

- Barnes L, Eveson JW, Reichart P & Sidransky D. Odontogenic Tumours. Ch 6, WHO classification of tumors : pathology and genetics of head and neck tumours. IARC, Lyon, 2005.
- Bernier JL & Thompson HC. The histogenesis of the cementoma : Report of 15 cases. *Amer J Orthodont & Oral Surg (Oral Surg. Sect.)* 32 : 543-555, 1946.
- Brody A, Zalatai A, Csomo K, Belik A & Dobo-Nagy C. Difficulties in the diagnosis of periapical translucencies and in the classification of cemento-osseous dysplasia. *BMC Oral Health* 19 : 139, 2019.
- 堂原義美. 下顎臼歯部に発生したPeriapical cemental dysplasiaの1例. *日口外誌* 25 : 120-122, 1979.
- 江口和子, 林洋紀, 木村享, 桜田重世, 角田左武郎, 南雲正男, 榎本昭二, 立川哲彦. 根尖性セメント質異形成症の2症例. *日口外誌* 27 : 1169-1172, 1981.
- Fenerty S, Shaw W, Verma R, Syed AB, Kuklani R, Yang J & Ali S. Florid cemento-osseous dysplasia : review of an uncommon fibro-osseous lesion of the jaw with important clinical implications. *Skeletal Radiol* 46 : 581-590, 2017.
- 藤沢容子. 顎骨中心性の良性線維性ならびに線維骨性病変に関する病理学的検討 : 第3報 根尖性セメント質異形成症の成熟像と考えた病変について. *日口科誌* 32 : 318-327, 1983.
- Gerlach RC, Dixon DR, Goksel T, Castle JT & Henry WA. Case presentation of florid cemento-osseous dysplasia with concomitant cemento-ossifying fibroma discovered during implant explanation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115 : 44-52, 2013.
- Hamner JE 3rd, Scofield HH & Cornyn J. Benign fibro-osseous jaw lesions of periodontal membrane origin. An analysis of 249 cases. *Cancer* 22 : 861-878, 1968.
- 平田康, 天笠光雄, 山田隆文, 鶴澤成一, 磯部昌継, 長岡俊哉, 宮本亮三, 海津完也, 坂本啓, 高木実. セメント質骨異形成症の臨床病理学的検討. *日口外誌* 47 : 40-42, 2001.
- Kawai T, Hiranuma H, Kishino M, Jikko A & Sakuda M. Cemento-osseous dysplasia of the jaws in 54 Japanese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 87 : 107-114, 1999.
- Kramer I, Pindborg J & Shear M. WHO International Histological Classification of Tumours. Histological typing of odontogenic tumours, 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin : 1992.
- Kucukkurt S, Rzayev S, Baris E & Atac MS. Familial florid osseous dysplasia : a report with review of the literature. *BMJ Case Reports* 2016 : bcr2015214162, 2016.
- MacDonald-Jankowski DS. Florid cemento-osseous dysplasia : a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 32 : 141-149, 2003.
- 松本英子, 江崎友紀, 畠山大二郎, 山下知己, 土井田誠, 柴田敏之. 下顎枝にみられた開花性セメント質骨異形成症と考えられた1例. *日口外誌* 50 : 769-772, 2004.
- Nakamura H, Yamada M, Fukae M, Yanagisawa T, Ozawa H. The localization of CD44 and moesin in osteoclasts after calcitonin administration in mouse tibiae. *J Bone Miner Metab* 15 : 184-192, 1997.
- 大倉一徳. 顎骨に生じた限局性セメント質骨異形成症の臨床病理組織学的研究. *口病誌* 68 : 99-110, 2001.
- Owosho AA, Potluri A & Bilodeau EA. Osseous dysplasia (cemento-osseous dysplasia) of the jaw bones in western Pennsylvania patients : analysis of 35 cases. *Pa Dent J (Harrisb)* 80 : 25-29, 2013.
- 迫田由紀子. 顎骨のFibro-osseous Lesion : 第1編 単発病変について. *口病誌* 44 : 217-235, 1977.
- Speight PM & Takata T. New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours : odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Virchows Arch* 472 : 331-339, 2018.
- 高原利和, 伊豫田学, 吉村周作, 武内新, 鶴澤一弘,

丹沢秀樹. セメント質骨性異形成症を合併した上下顎多発単純性骨嚢胞の1例. 日口外誌 65 : 667 - 671, 2019.

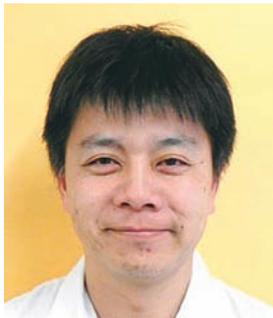
高谷康男, 西嶋克巳, 高橋利近, 鶴田敬司, 角南次郎, 広瀬正泰, 白須賀英樹. 単純性骨嚢胞と共存した根尖性異形成症と考えられた1例. 口科誌 35 : 732 - 737, 1986.

Thoma KH. Cementoblastoma. Int J Orth & Oral Surg 23 : 1127-1137, 1937.

Thorawat A, Kalkur C, Naikmasur VG & Tarakji B. Familial florid Cemento-osseous dysplasia - case report and review of literature. Clin Case Rep 3 : 1034-1037, 2015.

Waldron CA & Giansanti JS. Benign fibro-osseous lesions of the jaws : a clinical-radiologic-histologic review of sixty-five cases : part II. Benign fibro-osseous lesions of periodontal ligament origin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 35 : 190-201, 1973.

渡邊洋次, 樺沢勇司, 大倉一徳, 森山孝, 高橋悦子, 生田稔, 森田圭一, 丸川恵理子, 石畝亘, 小村健. 顎骨に生じた開花性セメント質骨異形成症の臨床病理学的検討. 日口外誌 49 : 323 - 328, 2003.



高橋 昌己

北海道医療大学歯学部口腔構造機能発育学系・解剖学分野

2003年3月 北海道医療大学歯学部卒業

2003年4月 日本大学大学院松戸歯学研究科博士課程入学

2006年4月 アデレード大学歯学部（オーストラリア）留学（～2007年3月）

2007年3月 日本大学大学院松戸歯学研究科博士課程修了

2007年4月 日本大学松戸歯学部解剖学講座 非常勤講師（～2012年）

2009年4月 北海道医療大学歯学部口腔構造機能発育学系・解剖学分野 助教