

①

顎嚢胞の加療に関する臨床病理学的研究
－特に術後性上顎嚢胞における嚢胞腔洗浄法
に伴う内容液性状の推移と嚢胞壁組織の構造
学的変化について－

Clinicopathological study on the
treatment of jaw cysts

－Changes of cyst fluid property and
cyst wall structure after the irrigatio-
nal method, especially on post-operative
maxillary cysts－

三尾 和久

Kazuhisa Mio

弘前大学医学部歯科口腔外科学教室

主任： 鈴木 貢 教授

Department of Dentistry and Oral Surgery,

Hirosaki University School of Medicine

(Director: Prof. Mitsugu Suzuki)

緒 言

術後性上顎嚢胞は、上顎洞炎の Caldwell-Luc 手術後、上顎に発生する嚢胞性疾患である^{1, 2)}。本嚢胞の裏層上皮層は線毛上皮細胞等で構成され³⁾、基底膜と結合組織をフィブロネクチンが接着し、ヒアルロン酸がその周囲を取り巻いて存在するとしている⁴⁾。嚢胞内容液は粘性が高く、粘性物質はグリコサミノグリカンと呼ばれ、その主成分はヒアルロン酸であり^{5, 6)}、正常では細胞間物質として嚢胞壁細胞間に存在し、嚢胞壁から嚢胞内容液に溶出したものと推察されている。

内容液のヒアルロン酸の作用は、嚢胞壁の上皮細胞の保持、滑剤として働くとともに、細胞膜を保護し⁷⁾、細胞膜脂質の過酸化を抑制している反面、嚢胞の増大因子である嚢胞腔の浸透圧⁸⁾を上昇させ、嚢胞の増大を助長するとされている。

本嚢胞の処置は、通常 Caldwell-Luc 法などの

上顎洞根治術に準じて行われてきたが⁹⁾、同法による手術では嚢胞の再発する可能性が高く、臨床症状が軽症なことから最近はその適応が再検討されている¹⁰⁾。そこで本嚢胞の手術に先立ち、ヒアルロニダーゼを含有した抗生物質溶液を用いて嚢胞腔の洗浄を試みたところ、内容液の粘性は低下し、嚢胞壁の上皮細胞は剥離し嚢胞の縮小を認め、一部の症例では嚢胞の消失をみた。本論文では、この方法による内容液の生化学的推移と、それに伴う嚢胞壁の組織学的変化について検索した。

対象及び方法

1. 症例

対象症例は、弘前大学医学部附属病院歯科口腔外科に来院し、術後性上顎嚢胞と診断された42症例である(表1)。各症例は初診時、X線写真、MRI、CT等により嚢胞の大きさ、位置を確認した。感染の有無は内容液を採取し、細菌学的検査を行うと共に内容液の

白血球数、pH及び酸素分圧を測定して判定し、炎症の指標とした¹¹⁾。

2. 洗浄法

洗浄溶液は主に20%グルコースを用い、これを溶媒として、ヒアルロニダーゼ¹²⁾

(持田製薬 スプレーゼ[®])は10単位/ml、抗生物質は細菌学的に感受性試験を行い、使用する抗生物質を通常の投与量の1/10量の濃度になるように調製した¹³⁾。主に使用した抗生物質はNTL(三共)、AZL(エーザイ)、MINO(レダリー)を用いた。内容液が溶血様の場合にはソルコセリル[®](大鵬薬品)4mlに抗生物質を溶解して用いた。

方法は、穿刺部位に2%キシロカイン0.2~0.3mlを注入して局所麻酔し、予め用意した2本のガラス製注射器の1本に必要量の上記溶液を入れ、他の1本の空の注射器を同時に穿刺し、前者の内筒を引いて内容液を吸引すると、後者より洗浄溶液が嚢胞腔に流入していくという操作を繰り返した。この洗浄療法

を原則として1回／週の割合で2週間～72週間にわたって施行した。

3. 嚢胞腔の容積変化

内容液の量的推移は採取した内容液量を記録し、嚢胞腔の大きさの変化はX線写真、MRI、CT等を撮影して観察した。嚢胞の消失した症例については、さらに洗浄療法終了後、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月毎にX線写真、MRI、CTで経過観察した。

4. 内容液の粘性成分の分析

ヒアルロン酸はBitterらの方法¹⁴⁾に準じて前処理したのち、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて分離、測定した。内容液のフィブロネクチンは、ロッシ社製コーバスバイオを用い免疫比濁法によって測定した。

5. 浮遊組織の構成成分の分析

嚢胞腔の洗浄により内容液中に浮遊した組織はフィルターを用いて分離採取したのち、真空凍結乾燥後KBrディスクを作り、日本分光

工業製 A-302 型赤外分光光度計を用いて成分を分析した。

6. 囊胞壁の微細構造の観察

囊胞壁は縮小した症例から摘出し、10%ホルマリン溶液で固定し、通法に従って標本を製作し¹⁵⁾、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検により観察した。一方超微細構造は、摘出試料を直ちに2%グルタルアルデヒド溶液で前固定し、2%オスミウム溶液による後固定を行った。以下、通法に従い¹⁶⁾上昇エタノール系列で脱水、エポキシ樹脂に包埋、重合したのち、超薄切片を製作し、Watson法、及びReynolds法により二重染色を行い、日本電子製EX-2000型透過型電子顕微鏡により観察した。

結 果

1. 内容液成分の推移

1) ヒアルロン酸の推移

内容液のヒアルロン酸は、HPLC分析で保持

時間 10 分の位置にピークを示した。この位置のピークはヒアルロン酸の標準試料の示す位置と一致した。ヒアルロニダーゼを *in vitro* で内容液に添加すると三日後にはシャープなピークを示した。一方、ヒアルロニダーゼ含有洗浄溶液にて洗浄療法を行うと、1 ヶ月後の内容液はヒアルロン酸が検出されなくなった。また *in vitro* で内容液にコンドロイチン 4 硫酸分解酵素を添加してもヒアルロン酸の示す 10 分の位置のピークには変化が見られなかった。同様に内容液に蛋白分解酵素（プロナーゼ）を作用させると、蛋白質を示す保持時間 18 分の位置に現れるピークは減少したのに対し、10 分の位置のピークは変化を示さなかった（図 1）。

これらの結果から、囊胞内容液中にはヒアルロン酸が存在していることが示された。

2) フィブロネクチン値の推移

内容液中のフィブロネクチン値は、血液に比べて低値を示した。粘性の高い内容液では

低い内容液よりやや高値を示すが、嚢胞腔の感染が消失するとそれぞれフィブロンectin値が上昇してきた（表2）。

3）内容液量の変化

ヒアルロニダーゼを用いると粘性の低下に伴い内容液量は激減した（図2）。またフィブロンectin値は内容液量の増減に対応して推移した（図3）。

2. 洗浄療法に伴う嚢胞壁の変化

1）嚢胞内容液の浮遊組織の性状

内容液中に剥離した組織成分をIR分析すると、 2920cm^{-1} の $-\text{CH}$ の吸収、 2840cm^{-1} の $-\text{CH}$ の吸収、 $1720\text{cm}^{-1} \sim 1650\text{cm}^{-1}$ の $\text{C}=\text{O} \sim \text{NH}$ の吸収、 1445cm^{-1} の CH の吸収、 1240cm^{-1} の $\text{S}=\text{O}$ の吸収、 $1150 \sim 1030\text{cm}^{-1}$ の $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ の吸収、 $1080 \sim 1030\text{cm}^{-1}$ の $\text{P}-\text{O}-\text{C}$ の吸収など、嚢胞壁上皮とほとんど同じ吸収を示した（図4）。このことから剥離した組織は嚢胞壁の上皮細胞由来であることが示唆された。

2）嚢胞壁の病理組織学的所見

嚢胞が縮小した後、摘出した嚢胞壁の光顕的所見では、上皮細胞の剥離傾向、杯細胞の消失傾向が認められた（写真1）。また一部には基底膜も剥離され結合組織の希薄化を呈している症例も認められた（写真2）。結合組織は、上皮を認める症例及び上皮の認められない症例共に炎症性細胞浸潤は軽度で、微小血管の増生はほとんど認められなかった。非洗浄症例で上皮の認められたものでは、線毛上皮細胞とともに杯細胞が各所に認められた（写真3）。また内容液中に剥離上皮成分の認められた症例では上皮細胞の変性剥離と高度の炎症性細胞浸潤が認められた（写真4）。結合組織中には、炎症性細胞浸潤、微小血管増生が上皮の認められた症例及び上皮が剥離されている症例共に高度に認められた。以上の結果を表3にまとめた。

3) 嚢胞壁の微細構造学的所見

洗浄療法の後、摘出した嚢胞壁を電顕的に観察した所見では、上皮の表層の上皮細胞間

に微絨毛 (micro villi) がみられたが、細胞質、核には変性、異形性等の所見は認められなかった (写真5)。非洗浄症例では、隣接細胞との結合が側縁から基底部に向かって徐々に粗になり、当初、微絨毛によって連絡を保っていたも、やがて微絨毛が消失し、細胞が遊離するという所見を呈し、この所見は洗浄症例と類似する。しかし、非洗浄症例では細胞中の細胞小器官及び核が消失し、多数の空胞形成が認められ、強い変性像を示していた (写真6)。基底膜については洗浄症例、非洗浄症例共に基底膜の反応性の肥厚等の所見は認められなかった。

考 察

術後性上顎嚢胞はCaldwell-Luc法などによる上顎洞根治術の施行後数年または十数年を経過して上顎骨内または頬部に発生する嚢胞とされている。本嚢胞で再びCaldwell-Luc法に準じた手術を適用しない処置法として、鈴

木は以前より嚢胞腔の洗浄によって嚢胞の炎症を軽減させ縮小を促し、最終的にPartsch第2法等による嚢胞摘出術を行う方法を試みて、臨床的に良好な成績を得ている^{17, 18)}。

そこで本研究では、術後性上顎嚢胞に対する嚢胞腔の洗浄療法の効果を裏付けるため、内容液の性状の推移と、縮小後摘出した嚢胞壁の病理組織学的構造及び微細構造との関連を検討した。手術前のヒアルロニダーゼ含有抗生剤溶液による嚢胞腔洗浄では、内容液量が一時的に増量する反面、内容液の粘性は低下して、内容液量は比較的早期に減少を示したことや、内容液量の変化に対応して内容液フィブロンectin量が急激に増加した後に急激な低下を示したことから見ると、嚢胞腔のヒアルロニダーゼ含有溶液が嚢胞壁裏装上皮細胞の間隙から、上皮基底膜に浸透して同部のヒアルロン酸を分解し、同時にフィブロンectinによる結合もはずすためと考えられた。さらに嚢胞内容液中に嚢胞壁の上皮細胞が剥

離し、浮遊してくるのはヒアルロニダーゼが上皮組織と結合組織との結合をはずすことによると考えられた。

このような洗浄溶液中のヒアルロニダーゼの作用について、内容液の粘性が低下した症例で、嚢胞の縮小後に摘出した嚢胞壁を病理組織学的に検索すると、上皮細胞の基底膜からの剥離が認められ、結合組織中の炎症所見はほとんど見られなかった。しかし、上皮剥離の進んだ症例及び上皮の欠如を示す症例の非洗浄症例では内容液の粘性が高く、前山らの副鼻腔嚢腫の貯留液の性状についての報告¹⁹⁾に一致していた。そこで、さらに透過型電子顕微鏡により、剥離した嚢胞壁を観察すると、洗浄療法を施した症例では上皮細胞の核、細胞質等に変性の兆候はみられないが、非洗浄症例では剥離細胞における核の消失、細胞小器官の消失傾向を強く示し、多数の空胞形成が認められ、強い変性像を呈した。このような退行性変化については、主に炎症性の刺

激が関与するものと考えられた。上皮細胞が剥離する機序について考察すると、非洗浄症例では上皮細胞の変性によって剥離する、いわば炎症性の剥離様式が主であると考えられ、若江らは歯根嚢胞においてこれと同様の所見を報告している²⁰⁾。しかし洗浄症例における剥離様式はこれとは全く異なり、細胞自体には傷害を与えず、細胞間結合をヒアルロニダーゼの薬理作用によった剥離様式と考えられた。一方、立川は線毛上皮の認められないもの、または剥離を呈しているものに基底膜の肥厚が認められると報告²¹⁾しているが、洗浄療法を行い、上皮細胞の剥離を呈した症例の基底膜は微細構造学的に観察しても基底膜の肥厚は認められなかった。これは洗浄療法による上皮細胞の剥離が、基底膜に反応性の刺激を与えないためと考えられた。しかしながら、洗浄療法を比較的長期にわたって施行し、内容液の性状が溶血様になってくると基底膜は最終的には剥離するものと思われ、このよ

うな臨床経過を呈した症例では、嚢胞の消失が認められたものもあった。したがって嚢胞壁上皮の基底膜の有無は嚢胞の再成長を防ぐ因子の一つであると考えられた。

しかし嚢胞壁内層上皮の欠落により、嚢胞腔が易感染性になる危険性もあるので、臨床経過の観察が重要である。このようにヒアルロニダーゼを用いて比較的早期に非炎症的に嚢胞上皮細胞を剥離する処置は、嚢胞の成因として粘膜上皮の残存、炎症などが考えられることから嚢胞の手術前処置として生体の生理機序にかなった治療法であると考えられる。

結 論

術後性上顎嚢胞42症例を対象とし、洗浄療法を施行した30症例のうち、12例についてヒアルロニダーゼ含有の抗生剤溶液を使用し、その内容液の粘性成分及び性状の推移と、摘出した嚢胞壁を病理組織学的並びに超微細構造

学的にそれぞれ比較した結果、以下の知見を得た。

1) ヒアルロニダーゼ含有の抗生剤溶液での嚢胞腔内の洗浄は、内容液の粘性を低下させ、嚢胞腔の縮小を早めた。洗浄療法を施行し、嚢胞の縮小したあとの嚢胞壁は、上皮細胞の剥離が認められ、また結合組織中の炎症性細胞及び毛細血管の減少もしくは消失を認める病理組織像を示した。

2) 上皮細胞の剥離様式は、上皮細胞を変性に陥らせ、周囲組織に障害を及ぼす炎症性の刺激による剥離と異なり、ヒアルロニダーゼの薬理作用によって細胞間結合をはずす剥離であることが微細構造学的に実証された。

3) ヒアルロニダーゼ含有の抗生剤溶液による洗浄法は、上皮細胞及び結合組織中の細胞の異形性、悪性化を認めず、また基底膜についても反応性の肥厚は認めず、非炎症性に化学的な剥離を早め、嚢胞の縮小を促進させるため、生理的機序にかなった治療であること

が証明された。

文 献

- 1) Ronald M., James L., Gren H., : Surgical Ciliated Cyst of the Maxilla.
J.Oral Maxillofac Surg, 46 : 310-312, 1988.
- 2) M.K.Basu, P.G.J.Rout, A.J.Smith, :
The post-operative maxillary cyst.
Experience with 23 cases. Int. J.
Oral Maxillofac. Surg., 17 : 282-284, 1988.
- 3) 伊藤秀夫, 塩田重利, 高橋庄二郎, :
口腔病変診断アトラス.
医歯薬出版社, 116-117, 東京, 1980.
- 4) Erkki Ruoslahti : Fibronectin .
Journal of Oral Pathology, 10 : 3-13, 1981.
- 5) G.Smith, A.J.Smith, R.M.Browne, :
Histochemical studies on glycosa-

- minoglycans of odontogenic cyst. J. Oral Pathol., 17 : 55-59, 1988.
- 6) G. Smith, A. J. Smith, M. K. Basu, et al.
: The analysis of aspirate glycosaminoglycans in diagnosis of the postoperative maxillary cyst (surgical ciliated cyst). Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 65 : 222-224, 1988.
- 7) 吉沢 善作: ムコ多糖実験法 (1)
化学の領域 増 96号. 1-26 南江堂, 東京, 1973.
- 8) P. A. Toller: The Osmolality of fluids from cysts of the jaws. Brit. dent. J., 129 : 275-278, 1970.
- 9) 鈴木淳一, 中井義明, 平野実: 標準耳鼻咽喉科. 頭頸部外科学, 第2版, 75-76, 医学書院, 東京, 1970.
- 10) 斉藤 成司: 耳鼻咽喉科領域の最新の進歩 第1版, 医学教育出版社, 201-203