

原 著

当科において過去9年間(2003年~2012年)に 治療を行った歯源性腫瘍75例の臨床的検討

獨協医科大学医学部口腔外科学講座¹⁾(主任:川又均教授)

菅間記念病院歯科・口腔外科²⁾(主任:齋藤正浩医長)

上都賀総合病院歯科口腔外科³⁾(主任:和久井崇大部長)

齋藤 正浩^{1,2)} 和久井崇大^{1,3)} 栗林 伸行¹⁾

内田 大亮¹⁾ 川又 均¹⁾

要 旨

2003年から2012年までの9年間に当科で診断・治療を行った歯源性腫瘍75症例について、2005年WHO分類に基づいて臨床的検討を行った。疾患別症例数は角化嚢胞性歯源性腫瘍が22例、エナメル上皮腫16例、歯牙腫16例、骨性異形性症13例、線維性異形性症3例、石灰化嚢胞性歯源性腫瘍2例、歯源性粘液腫、歯源性線維腫、腺様歯源性腫瘍が各1例であった。男女比は1.5対1であった。手術時年齢は、平均39.8歳であった。発生部位別症例数は、角化嚢胞性歯源性腫瘍、エナメル上皮腫は下顎大白歯部に多く、歯牙腫は、上顎前歯部に多かった。治療方法は、角化嚢胞性歯源性腫瘍に対しては摘出後閉鎖7例、摘出後開放7例、生検後開窓5例、開窓後摘出3例であった。エナメル上皮腫は摘出後開放8例、区域切除3例、辺縁切除3例、開窓1例、開窓後摘出1例であった。歯牙腫16例に対しては摘出術を施行した。治療成績は75例中71例(94.7%)は再発を認めなかったが、一次症例で、エナメル上皮腫1例、角化嚢胞性歯源性腫瘍1例、歯源性粘液腫1例の3症例、他院で治療後のエナメル上皮腫1例に再発が認められた。

Key words : 歯源性腫瘍, エナメル上皮腫, 角化嚢胞性歯源性腫瘍, 治療法, 再発

緒 言

歯源性腫瘍は歯の形成に関与する細胞に由来する腫瘍であるが、多彩な組織像を呈するため診断や治療に難渋する症例も少なくない。歯源性腫瘍に関する分類はWHOにより1971年に『WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours, Jaw Cysts, and Allied Lesions. Geneva: World Health Organization 1971』¹⁾が発刊され、1992年に改訂がなされた²⁾。さらに2005年にも改訂され、『WHO Classification of Tumours Pathology & Genetics Head and Neck Tumours』(以下2005年WHO分類)が出版され³⁾、現在もその改訂作業が進められている。改訂されるたびに、疾患概念や分類が変更

され、かつて嚢胞に分類されていた疾患が腫瘍として扱われたりして、病理診断医のみならず、臨床医にも混乱が続いている⁴⁻⁶⁾。これは、歯源性腫瘍の絶対数が少ないこと、病理組織像が極めて多彩であること、腫瘍発生のメカニズムやそれに伴う遺伝子変異等の分子レベルでの原因が解明されていないことが原因であろうと考えられる³⁾。今回われわれは、2003年から2012年までの9年間に当科で診断・治療を行った歯源性腫瘍75症例の臨床的検討を行ったので報告する。

対象および方法

対象は2003年4月から2012年3月までの9年間に獨協医科大学病院口腔外科で診断・治療を行った歯源性腫瘍症例75例である。なお、この期間に当科で手術を施行した症例は、一次性歯源性腫瘍に対して72例、再発腫瘍が3例であった。疾患別分類症例数、性別、年齢、受診理由、来院経路、発生部位、治療方法、治療成績について検討した。なお、診断は2005年WHO分類

平成28年9月29日受付, 平成28年11月4日受理
別刷請求先: 齋藤正浩

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 口腔外科学

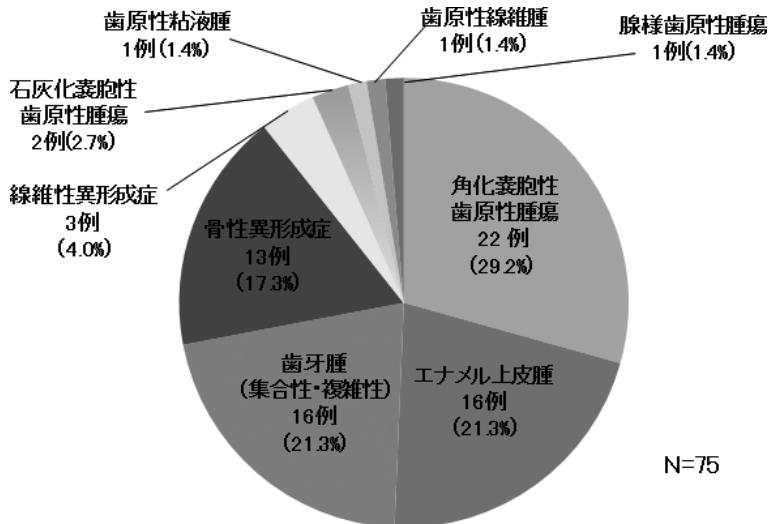


図1 疾患別分類症例数

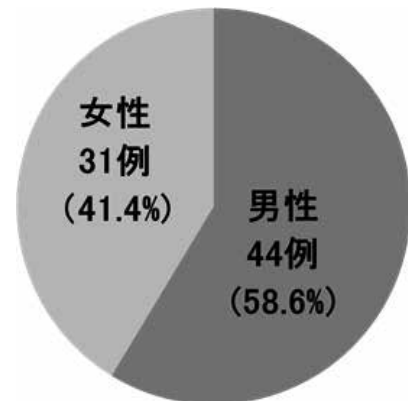


図2 性別

に基づいて行い、2003年～2004年/2005年の病理は2005年WHO分類にて再度見直した。

結 果

1. 疾患別分類症例数

疾患別分類症例数は角化嚢胞性歯原性腫瘍が最も多く22例(29.2%)であった(図1)。次いで、エナメル上皮腫16例(21.3%)、歯牙腫16例(21.3%)であった。この3疾患で54例(72.0%)を占めていた。その他に骨性異形成症13例(17.3%)、線維性異形成症3例(4.0%)、石灰化嚢胞性歯原性腫瘍2例(2.7%)、歯原性粘液腫、歯原性線維腫、腺様歯原性腫瘍が各1例(1.4%)であった。75例すべて良性腫瘍であった。なお、1992年WHO旧分類で歯原性角化嚢胞とされていたもののうち、嚢胞壁が錯角化を示し、細胞の層の数、基底細胞の形態等が診断要件を満たすものは角化嚢胞性歯原性腫瘍と診断したが、嚢胞壁が正角化を示すものは、嚢胞壁が高度に角化している濾胞性歯嚢胞と診断し、今回の検討からは除外した。

2. 性 別

今回検討した全歯原性腫瘍患者の性別症例数は、男性44例(58.6%)、女性31例(41.4%)で、男女比は1.5対1であった(図2)。なお、主要な疾患別の性別症例数は、角化嚢胞性歯原性腫瘍は男性19例、女性3例、エナメル上皮腫は男性11例、女性5例、歯牙腫は男性8例、女性8例であった(図は示していない)。

3. 年齢別症例数

手術時年齢は6歳から75歳と幅広い年齢層の中で、

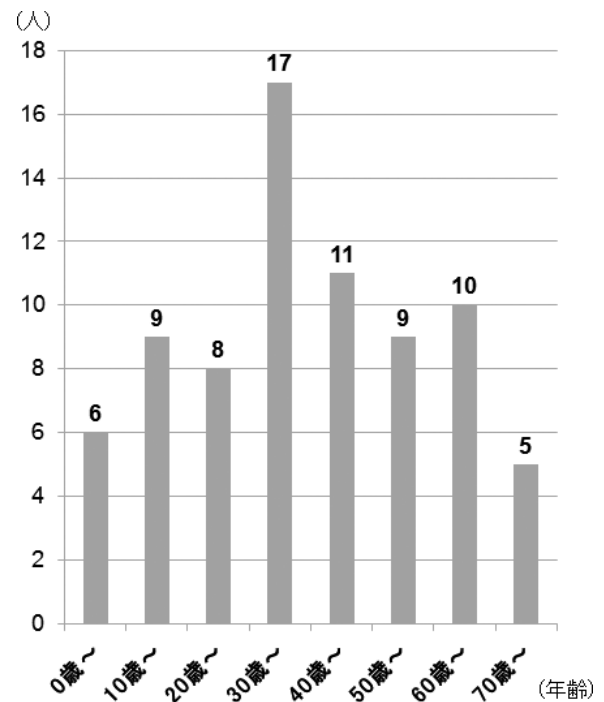


図3 年齢別症例数

30歳代がもっとも多く17例(22.6%)、次いで40歳代11例(14.7%)、60歳代10例(13.3%)、10歳代、50歳代各9例(12.0%)であった(図3)。歯原性腫瘍全体の平均年齢は39.8歳で、男性40.6歳、女性38.7歳であった。疾患別にみると、角化嚢胞性歯原性腫瘍患者の平均年齢は45.9歳、エナメル上皮腫は42.1歳、歯牙腫は23.8歳であった(図は示していない)。

4. 受診理由・来院経路

受診理由は、歯科医院で撮影したエックス線写真によ

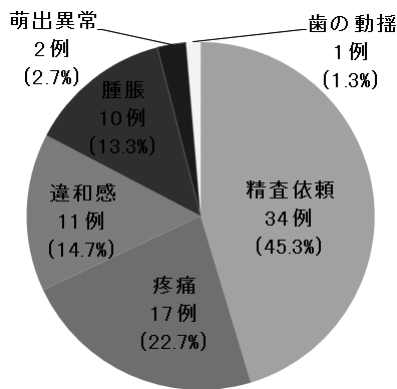


図4 受診理由

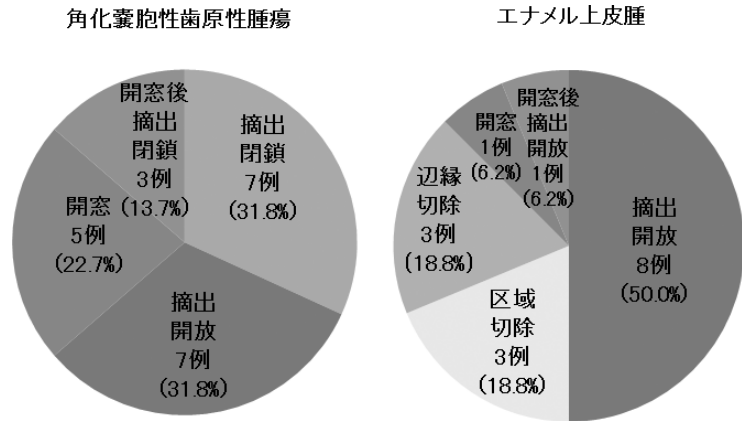


図5 治療方法

(角化嚢胞性歯原性腫瘍, エナメル上皮腫)

表1 発生部位

	上顎			下顎			
	前歯部	小白歯部	大白歯部	前歯部	小白歯部	大白歯部	下顎枝部
角化嚢胞性歯原性腫瘍			2	2	1	12	5
エナメル上皮腫			1	1	2	6	6
歯牙腫	8	1	1	3		3	
骨性異形成症			2		1	10	
線維性異形成症			1			2	
石灰化嚢胞性歯原性腫瘍	2						
歯原性粘液腫						1	
歯原性線維腫						1	
腺様歯原性腫瘍					1		

って偶然病変(顎骨内の透過像や不透過像)が発見され精査目的に受診された症例が34例(45.3%)で最も多く、次いで、疼痛が17例(22.7%)、違和感が11例(14.7%)、腫脹10例(13.3%)、歯の萌出異常2例(2.7%)、歯の動揺1例(1.3%)であった(図4)。角化嚢胞性歯原性腫瘍では22例中14例(63.6%)は疼痛、違和感、腫脹等の自覚症状を認め、8例(36.4%)は無症状であった。エナメル上皮腫では疼痛、違和感、腫脹等の自覚症状を認めたものが16例中10例(62.5%)で、6例(37.5%)は無症状であった。歯牙腫では歯科医院で撮影したエックス線写真によって偶然病変が発見され無症状であったものが16例中11例(68.8%)であったが、残りの5例(31.2%)は歯の萌出障害(歯が本来の部位に生えないこと)を伴っていた(図は示していない)。

来院経路は、歯科医院からの紹介が70例(93.3%)を占め、直接受診が5例(6.7%)であった。なお、直接受診した患者は、全例腫脹や疼痛などの自覚症状を認めていた。

5. 発生部位別症例数

角化嚢胞性歯原性腫瘍では下顎大白歯部に12例、下顎枝部に5例、下顎前歯部、上顎前歯部に2例であった(表1)。エナメル上皮腫では下顎大白歯部に6例、下顎枝部に6例、下顎小白歯部に2例、下顎前歯部、上顎大白歯部にともに1例であった(表1)。歯牙腫は上顎前歯部に8例、下顎前歯部と下顎大白歯部に3例、上顎小白歯部、上顎大白歯部に1例であった(表1)。骨性異形成症は下顎大白歯部に10例、上顎大白歯部に2例、下顎小白歯部に1例であった(表1)。線維性異形成症は下顎大白歯部に2例であった(表1)。石灰化嚢胞性歯原性腫瘍は上顎前歯部に2例であった(表1)。歯原性線維腫は下顎大白歯部に1例であった(表1)。腺様歯原性腫瘍は下顎小白歯部に1例であった(表1)。

6. 治療方法

治療方法として、角化嚢胞性歯原性腫瘍に対しては摘出後閉鎖7例、摘出後開放7例、生検後開窓5例、開窓後摘出3例であった(図5)。エナメル上皮腫は摘出後開

表2 再発症例の検討

症例	年齢	性別	術前診断	X線所見	生検	初回治療	病理結果	期間	再発の症状	再発後手術
1	42	女	エナメル上皮腫	単房性	有	摘出開放	エナメル上皮腫 (濾胞型)	7年	違和感	摘出開放・抜歯
2	36	男	エナメル上皮腫	単房性	有	区域切除 腸骨移植	エナメル上皮腫 (濾胞型)	17年	精査	区域切除・腸骨移植
3	75	男	顎骨腫瘍	多房性	無	摘出	角化嚢胞性 歯原性腫瘍	7年	疼痛	摘出開放・抜歯
4	44	男	残留嚢胞	単房性	無	摘出	歯原性 粘液腫	4年	精査	辺縁切除

放8例, 区域切除3例, 辺縁切除3例, 開窓1例, 開窓後摘出1例であった(図5)。なお, 歯牙腫16例, 骨性異形成症13例, 石灰化嚢胞性歯原性腫瘍2例, 歯原性線維腫1例, 腺様歯原性腫瘍1例に対しては摘出術, 線維性異形成症3例に対しては減量術, 歯原性粘液腫1例は辺縁切除術を施行した。

7. 治療成績

75例中71例(94.7%)は再発を認めなかったが, 一次症例で3症例(4.0%)に再発が認められた。その内訳はエナメル上皮腫1例, 角化嚢胞性歯原性腫瘍1例, 歯原性粘液腫1例であった(表2)。再発したエナメル上皮腫1例は濾胞型エナメル上皮腫の診断で, 摘出開放術を施行し, 7年後に再発したため再度摘出開放術を施行した。再発した角化嚢胞性歯原性腫瘍は, 術前の画像診断は濾胞性嚢胞であったが, 生検をおこなわず摘出術を施行し, 病理結果で診断された。その後, 厳重な経過観察を行っていたが, 術後7年で再発し, 改めて摘出開放術を施行した。再発した歯原性粘液腫は術前, 残留嚢胞の診断で摘出術施行したが, 摘出標本にて歯原性粘液腫の診断であったが, 経過観察していたところ4年後に再発し, 生検にて歯原性粘液腫と診断されたため, 辺縁切除を施行した。いずれの症例も, 2度目の手術後は再発なく経過良好である。一方, 他院で治療後に再発した症例は, エナメル上皮腫の診断にて区域切除が行われていたが, 17年後に移植骨に再発し, 当院を受診し再度区域切除術を施行した。切除腫瘍の組織型は濾胞型エナメル上皮腫であった。

考 察

我々の結果では, 性別においては, 男女比は1.5対1と男性に多かった。1992年以前では, 歯原性腫瘍の発生は女性に多いとされ^{7,8)}, それ以降の報告では男性に多いとされており^{9~11)}, 我々の結果と一致した。疾患別では, 我々の結果ではエナメル上皮腫は男性に多く, 柴

原ら¹²⁾の報告と一致していた。Tsuji-gawa¹³⁾らは, エナメル上皮腫におけるアメロゲニン遺伝子の発現と, 性染色体のエピジェネティックな変化との関連があり, Y染色体上のアメロゲニン遺伝子発現のほうがX染色体上のアメロゲニン遺伝子の発現より高いと報告している。アメロゲニンはエナメル上皮腫発生の責任遺伝子ではないが, ほとんどのエナメル上皮腫に発現していることから, 腫瘍発生あるいは増殖に何らかの関与があると考えられる。従って, Y染色体上のアメロゲニン遺伝子の発現が高いことは, エナメル上皮腫が男性に多いことが関連しているのかもしれない。近年, エナメル上皮腫におけるSmoothened (SMO) と BRAF (B-raf) の遺伝子変異が報告された^{14~16)}。エナメル上皮腫の62%に BRAF の変異が認められ, 上顎は SMO の変異で生じ, 下顎は BRAF の変異で生じるとされている。当科でも現在, 病理組織学的に診断されたエナメル上皮腫において, 遺伝子検索を進めている。

当科への受診・診断年齢は, 30歳代にピークがあるものの, 各年代層に広く分布しており, 従来の報告とほぼ一致していた¹⁷⁾。角化嚢胞性歯原性腫瘍やエナメル上皮腫の多くは下顎臼歯部に発生しており, これらは智歯歯胚や大臼歯歯胚からの発生であり, 歯胚形成器に発生した腫瘍が緩徐に大きくなり, 数年後あるいは十年以上たつて診断されていると思われた。歯牙腫は30歳代以下に多く, 骨性異形成症は40歳代以上に多かった。良性の歯原性腫瘍は顎骨内で発生し, 緩徐に増殖するため, 発生直後は無症状であり, 発生してから受診・診断までのタイムラグがある。最近, ほとんど開業歯科医院はパノラマエックス線撮影装置を保有し, 一般歯科治療の診断でもルーチンに撮影されており, 以前に比べると偶然発見される頻度は上がっていると思われる。さらに歯科用CTも普及しており, 今後, 開業歯科医院で早期に発見される機会が増加すると思われた。

われわれの検討の疾患別分類では, 角化嚢胞性歯原性腫瘍が22例(29.2%), エナメル上皮腫16例(21.3%),

歯牙腫 16 例 (21.3%) で、これら 3 疾患で 54 例 (71.8%) を占めており、柴原ら⁵⁾、西ら¹⁷⁾の報告と一致していた。また、角化嚢胞性歯原性腫瘍と診断した中で 3 例は母斑性基底細胞癌症候群 (Gorlin 症候群) を疑う症例で、今後 patched homolog 1 (PTCH1) 遺伝子変異の検索を検討している。

一般に骨関連病変以外の歯原性腫瘍におけ治療法は摘出が基本となる。しかし、局所浸潤性や再発率が高いとされる疾患は、大きさや臨床所見、患者の年齢等に応じて開窓、摘出や顎骨切除まで様々な治療法が選択される。当科においても、エナメル上皮腫の治療方法に関しては、原則顎骨保存を念頭においているが、発生部位、大きさ、患者年齢等を考慮し、区域切除や辺縁切除を行った症例も見られた。

治療成績は、エナメル上皮腫の再発症例は 2 例とも濾胞型の診断であった。濾胞型では完全な摘出が困難なため、より高い再発率を示すと寺崎¹⁸⁾らは報告している。治療法でみると顎骨保存法である搔破あるいは摘出術はきわめて再発しやすく、その再発率は 26~68%と報告されている¹⁹⁾。それに対し根治的に顎骨切除を行った場合の再発率は 8~12%と報告されている²⁰⁾。自験例においては、摘出術 8 例中 1 例 (12.5%) において再発を認めたが、顎骨切除 (区域切除あるいは辺縁切除) 症例 6 例で再発を認めた症例はなかった。摘出術後再発した症例は残存歯周囲から再発したり、保存した歯の周囲の腫瘍の不十分な摘出による腫瘍残存が再発の原因と思われる。他院で一次手術 (区域切除と腸骨移植) が行われ、移植骨との接合部で再発した症例は、初回手術時の軟組織断端、骨断端の病理組織像が不明であり、また残存顎骨上の歯の状態も不明であり、再発理由の考察はできなかった。

角化嚢胞性歯原性腫瘍については 22 例中 1 例 (4.5%) に再発した。角化嚢胞性歯原性腫瘍再発の原因としては、腫瘍壁が薄くて壊れやすいために一塊として摘出しづらいことや、腫瘍組織が残存しやすいこと、娘嚢胞や上皮島の存在、腫瘍細胞の活発な増殖能が考えられている²¹⁾。そして再発率は 12.0%~58.3%と様々な報告がある²¹⁾。当科で再発を認めた症例は、術前診断は濾胞性歯嚢胞であり、不十分な摘出により再発が発生したと考えられた。このような症例は、術中診断を行い、腫瘍の診断が出れば、腫瘍としての手術に切り替えるか、術後に角化嚢胞性歯原性腫瘍の診断が得られた場合は、再手術を考慮すべきであったと思われる。再発を示した歯原性粘液腫に関しても、術前の診断が残留嚢胞であり、術後に歯原性粘液腫の病理診断であったが、経過観察していたのが再発の原因である。

これらの症例から、良性歯原性腫瘍であっても再発の可能性のある腫瘍に対しては、術前に明確な組織診断を得ておくか、術中に組織診断を得て、腫瘍としての適切な手術を行うことが、再発を防ぐ方法であると思われる。

本論文において申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Pindborg JJ, Kramer IRH, et al : WHO Histological Typing of Odontogenic Tumours, Jaw Cysts, and Allied Lesions. Geneva : World Health Organization 1971.
- 2) Kramer IRH, Pindborg JJ, et al : World Health Organization International Classification of Tumours, Histological Typing of Odontogenic Tumours. 2nd Ed., Springer-Verlag, Berlin, 1992.
- 3) Barnes L, Eveson J, Reichart P, et al : World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumors of the Head and Neck. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2005.
- 4) Robert A. Robinson, Steven D. Vincent : Tumors and cysts of the jaws. AFIP ATLAS OF TUMORS PATHOLOGY Series 4
- 5) 柴原孝彦, 森田章介, 杉原一正, 他 : 2005 年新 WHO 国際分類による歯原性腫瘍の発生状況に関する疫学的研究. 日本口腔腫瘍学会雑誌 **20** : 245-254, 2008.
- 6) 武田泰典, 高田隆 : WHO による歯原性腫瘍の新たな組織分類とそれに関連する上皮性嚢胞について. 日本口腔外科学会雑誌 **52** : 54-61, 2006.
- 7) 樋口勝規, 田代英雄, 中村典史, 他 : 歯原性腫瘍の臨床的検討. 日本口腔外科学会雑誌 **36** : 1699-1707, 1990.
- 8) Regezi JA, Kerr DA, Courtney RM, et al : Odontogenic tumors : Analysis of 706 cases. J Oral Surg **36** : 771-778, 1978.
- 9) 和田重人, 岳麗華, 川上由美, 他 : 歯原性腫瘍 109 症例の臨床統計. 日本口腔腫瘍学会雑誌 **12** : 47-53, 2000.
- 10) 伊藤弘人, 手塚太加光, 松本浩一, 他 : 当科における過去 20 年間の小児の口腔腫瘍及び腫瘍性病変に関する臨床統計的研究. 日本口腔診断学会雑誌 **16** : 9-14, 2003.
- 11) 相馬陽, 高木律男, 星名秀行, 他 : 歯原性腫瘍の臨床統計的検討 : 23 年間 110 例について. 日本口腔外科学

- 会雑誌 **47** : 109-112, 2001.
- 12) 柴原孝彦, 森田章介, 杉原一正, 他 : 本邦におけるエナメル上皮腫の病態と治療法に関する疫学的研究. 日本口腔腫瘍学会雑誌 **21** : 171-181, 2009.
 - 13) Tsujigawa H, Nagatsuka H, Han PP, et al : Analysis of amelogenin gene (AMGX, AMGY) expression in ameloblastoma. *Oral Oncol* **14** : 157-158, 2005.
 - 14) Robert TS, Andrew CM, Benjamin RM, et al : Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nat Genet* **46** : 722-725, 2014.
 - 15) Noah AB, Delphine R, Jonathan BM, et al : Activating FGFR2-RAS-BRAF Mutations in Ameloblastoma. *Clin Cancer Res* **20** : 5517-5526, 2014.
 - 16) Diniz MG, Gomes CG, Guimarães et al : Assessment of BRAFV600E and SMOF412E mutations in epithelial odontogenic tumours. *Tumour Biol* **36** : 5649-5653, 2015
 - 17) 西 裕美, 東川晃一郎, 島末 洋, 他 : 新分類 (WHO : 2005 年) による 歯原性腫瘍の臨床統計的検討. 日本口腔腫瘍学会雑誌 **18** : 39-47, 2006.
 - 18) 寺崎太郎 : エナメル上皮腫に関する臨床病理学的研究. 大阪大学私学雑誌 **4** : 1277-1297, 1959.
 - 19) Ueno S, Nakamura S, Mushimoto K, et al : A clinicopathologic study of ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg* **44** : 361-365, 1986.
 - 20) 石川吾朗, 秋吉 正豊 : 口腔病理学Ⅱ, 第 2 版, 永末書店, 京都, 1982, 462-481.
 - 21) 田口貴英, 森田圭一, 島田泰如, 他 : 角化嚢胞性歯原性腫瘍再発に関する臨床的検討. 日本口腔腫瘍学会雑誌 **24** : 9-19, 2012.

**An Experience of a Single Institute for 9 years (2003–2012), Clinical Study of
75 Cases of the Odontogenic Tumors**

Masahiro Saito^{1,2)}, Takahiro Wakui^{1,3)}, Nobuyuki Kuribayashi¹⁾, Daisuke Uchida¹⁾, Hitoshi Kawamata¹⁾

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dokkyo Medical University School of Medicine¹⁾

(Chief : Prof. Hitoshi KAWAMATA)

Department of Dentistry and Oral Surgery, Kannma Memorial Hospital²⁾

(Chief : Dr. Masahiro SAITO)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kamituga General Hospital³⁾

(Chief : Dr. Takahiro WAKUI)

We conducted a clinical study of 75 odontogenic tumors retrieved from the medical charts of our department from 2003 to 2012. The odontogenic tumors were reclassified according to the revised WHO classification (2005). The tumors consisted of 22 keratocystic odontogenic tumors, 16 ameloblastomas, 16 odontomas, 13 cases of osseous dysplasia, 3 cases of fibrous dysplasia, 2 calcifying cystic odontogenic tumors, 1 odontogenic myxoma, 1 odontogenic fibroma, and adenomatoid odontogenic tumor. The male to female ratio of all odontogenic tumors was 1.5 : 1. The average age of the patients at operation was 39.8 years. Keratocystic odontogenic tumors and ameloblastomas occurred frequently in the molar region of the mandible, but odontomas occurred frequently at anterior sites of the maxilla. The treatment modalities for the keratocystic odontogenic tumors were as follows : extirpation and primary closure (7 cases), extirpation with the wound left open (7 cases), biopsy followed by fenestration (5 cases),

and fenestration followed by extirpation (3 cases). The treatment modalities for the ameloblastomas were as follows : extirpation with the wound left open (8 cases), segmental resection of the mandible (3 cases), marginal mandibulectomy (3 cases), biopsy followed by fenestration (1 case), and fenestration followed by extirpation (1 case). All of the odontomas (16 cases) were extirpated. Seventy-one of 75 cases (94.7%) did not show recurrence. However, one case of ameloblastoma, one case of keratocystic odontogenic tumor, and one case of myxoma recurred after initial treatment. Moreover, one case of ameloblastoma that was treated previously at another hospital also recurred.

Key words : odontogenic tumor, ameloblastoma, keratocystic odontogenic tumor, treatment modality, recurrence.