

〔原著〕 松本歯学 14:185~192, 1988

key words: 異物巨細胞 — 免疫組織化学 — 細胞起源

各種炎症性病変に現われた異物巨細胞の 病理組織学的ならびに免疫組織化学的検討

安東基善, 長谷川博雅, 中村千仁
川上敏行, 枝 重夫

松本歯科大学 口腔病理学教室 (主任 枝 重夫 教授)

Histopathological and Immunohistochemical Studies of Foreign Body Giant Cells Appearing in Inflammatory Lesions

MOTOYOSHI ANTOH, HIROMASA HASEGAWA, CHIHITO NAKAMURA,
TOSHIYUKI KAWAKAMI and SHIGEO EDA

*Department of Oral Pathology, Matsumoto Dental College
(Chief: Prof. S. Eda)*

Summary

So-called "foreign body giant cells" often appear in varied lesions. The foreign body giant cells appearing in inflammatory lesions of five cases were studied by histopathologically, histochemically, and immunohistochemically. As the result, giant cells may be classified into two large groups morphologically: spindle and round type. Judging from the nuclei's disposition and the immunohistochemical result, they seem to be made up by the fusion of many cells of the mononuclear phagocyte system. It is thought that foreign body giant cells change their character due to affecting foreign bodies during the maturational process.

結 言

各種の炎症性病変に現われるいわゆる異物巨細胞は、一般に血液単球や組織球、あるいは血管内皮細胞などに由来するとされている。すなわち赤崎 (1971)¹⁾は組織球や線維芽細胞、青木・小泉 (1988)²⁾はマクロファージ、今井(1971)¹⁰⁾は結合

織の細胞または血管内皮細胞、森ら(1979)¹²⁾は組織球にそれぞれ由来するとし、その起源や細胞の性格についても一致した見解に達していない。そこで著者らは、当教室において異物巨細胞の出現を認めた炎症性病変の5症例を用いて、これらの病理組織学的特徴を観察するとともに、組織化学的ならびに免疫組織化学的に検索し、若干の知見を得たのでその概要を報告する。

本論文の要旨は、第25回松本歯科大学学会例会 (昭和62年11月14日) において発表された。(1988年7月5日受理)

材料と方法

検索材料は松本歯科大学口腔病理学教室で取り扱った臨床検査材料のうち、異物巨細胞の出現が顕著だった炎症性病変の5症例である。すなわち、症例1は26歳・女性の左側下顎臼歯部に発生し母指頭大を呈した epulis fibrosa teleangiectaticum (MDC 009-77)の潰瘍部に出現した異物巨細胞である(図1)。症例2は54歳・男性の右側上顎洞炎の際にみられた granulation tissue with epithelium (MDC 029-79)のもので、コレステリン針状空隙に関連して出現した多数の異物巨細胞である(図2, 3)。症例3は9歳・男児の左側下顎犬歯部に発現した giant cell reparative granuloma (MDC 027-81)である(図4)。症例4は56歳・女性の右側下顎臼歯部にみられた granulation tissue (MDC 086-85)のもので、コレステリン針状空隙に関連し出現した異物巨細胞である(図5)。そして症例5は27歳・女性の左側下顎第2大臼歯の radicular cyst (MDC 121-87)の囊壁に、コレステリン針状空隙に伴ってみられた異物巨細胞である(図6)。

以上の材料を10%のホルマリンで固定し、通法によりパラフィン包埋・H-E染色標本とし、病理組織学的に鏡検した。また、組織化学的には、Berlin blue染色(以下Bbと略)とアゾ素法により酸性フォスファターゼ(Eggert, F. M.ら1987)⁷⁾を検出した。さらに、免疫組織化学的には α -1-anti-trypsin(以下ATと略)、 α -1-anticymotrypsin(以下ACTと略)、lysozyme(以下Lysと略)、および factor VIII related antigen(以下F VIIIと略)について、DAKO(Denmark)の1次抗体(100倍希釈にて使用)と非標識酵素抗体法染色用キット・MEB・PAP-Rテスト[®](医学生物研究所)を用いて検索した。

結 果

〔症例1〕

このエプーリスの表面はフィブリンの析出により偽膜を形成しており、その付近に楕円形あるいは不整形円形を呈する異物巨細胞が散見された(図1)。この大きさは、 $30\sim 50\mu\text{m}\times 30\sim 50\mu\text{m}$ のものがほとんどであったが、最大のものは $100\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ に達していた。核の数は20~30個のものが多

く、最大数では約60個を数えた。これらの核は胞体の半側に偏在するものや、馬蹄形に配列するもの、あるいは散在するものがあった。核が偏在あるいは馬蹄形に配列していたものでは核から離れた部分の胞体に、大小多数の小円形の空隙が認められた。

Bb染色には、異物巨細胞および周囲組織はすべて染色されなかった。ACP染色標本において一部の異物巨細胞の胞体内に細顆粒状の陽性反応が瀰漫性に認められた。ACTとLysは異物巨細胞の胞体が陽性を示した。これはとくに、2~4核の比較的小数核の異物巨細胞に強く現われる傾向がみられた(図7, 8)。なお、ATおよびF VIIIは共に異物巨細胞は陰性であったが、血管内皮細胞はF VIII陽性を示した。

〔症例2〕

これは著明な炎症性細胞浸潤を伴う幼若な肉芽組織で、中に比較的限局してコレステリン針状空隙が多数観察される部位があり、いわゆる cholesterolomaの所見を呈していた。これら空隙に接して非常に細長い、好酸性の胞体を持つ異物巨細胞が出現していた(図2, 3)。大きさは $100\mu\text{m}\times 30\mu\text{m}$ のものが平均的であったが、最大では $200\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ のものも認められた。核は30個前後のものが多く、最大では約100個を容れていた。核は偏在するもの、散在するものなど多彩で、規則性はあまりなかった。しかし、核はコレステリンに対して胞体の遠位に存在するものが比較的多数観察された。なお、胞体の所々に泡沫状の微細な空隙があった。

またBb染色標本では、ほとんどの異物巨細胞の胞体が青く濃染した。さらに、異物巨細胞の胞体内に限らず一部の周囲組織も青染していた。ACP, AT(図9), ACT, LysおよびF VIIIは、いずれの異物巨細胞も陰性であった。

〔症例3〕

本症例は一部に出血巣を認める幼若な肉芽組織で、その中には組織球が比較的多く、限局性に類円形ないしは不整形円形を呈する異物巨細胞が多数認められた(図4)。その巨細胞表面には偽足様の突起があり、大きさは、 $30\mu\text{m}\times 30\mu\text{m}$ 以内のものが大半を占め、最大のものでも $80\mu\text{m}\times 50\mu\text{m}$ であった。核の数は、2~3個から20個位のものが多く、最大でも40個を数えるにすぎなかった。ま

た、その位置・配列は不規則で偏在あるいは散在性であった。なお、一部の異物巨細胞の胞体に2~3個の空胞がみられた。

Bb染色では巨細胞ならびにその周囲組織に青染する物質はみられなかった。ACPに対しては陽性を示し、これは顆粒状を示すものや、胞体内に小円形に限局性の反応域を持つもの、あるいは胞体全域に均質に反応しているものなどが観察された(図10)。ATは全ての異物巨細胞には陰性であった。ACT, Lysについては共に、異物巨細胞は陽性を示し、とくに比較的少数核のものが強く反応した。また、周囲にある組織球も同様に陽性の所見を示したり(図11, 12)。F VIIIは血管内皮細胞が陽性を示すのみで、異物巨細胞は陰性であった。

〔症例4〕

これは炎症性細胞の浸潤を認める肉芽組織で、一部に出血巣がみられた。また、コレステリン針状空胞が多数集簇しており、それらに接して長紡錘形の異物巨細胞が認められた。その大きさは100 μm ×30 μm ほどで、最大のものは400 μm ×50 μm であった。核の数は30個以内のものが多く、最大のものでも50個を数えるにすぎず、これらは偏在

(図5)あるいは散在性に位置していた。

またBb染色では、異物巨細胞の胞体や周囲組織の一部が青く濃染した。しかし他のACP, AT, ACT, LysおよびF VIIIについては、いずれの異物巨細胞も反応しなかった。

〔症例5〕

囊胞壁を構成する肉芽組織中にコレステリン針状空胞に関連して異物巨細胞の出現があった。炎症性細胞の浸潤や出血巣は一部に観察されたものの、著明ではなかった。また、異物巨細胞は囊胞壁内の一部に限局して認められた。その大きさは比較的小さく、最大でも200 μm ×40 μm であった。核の数は20~30個のものが多く、最大でも約50個であった。これらは散在性あるいはコレステリン針状空胞に対し遠位に偏在しており(図6)、規則性は認められなかった。

Bb染色において、異物巨細胞の胞体およびその周囲に青染する物質が認められた。またACPは、ほとんどの巨細胞が弱陽性から強陽性の反応を示した。ACT, Lysについてはいずれの異物巨細胞も強陽性であったが、AT, F VIIIはともに陰性であった。なおF VIIIは血管壁のみが陽性反応を呈した。

表1：病理組織学的検索結果

症例No.	形状	大きさ(μm)	細胞質の染色性	最多核数	核の配列	備考
1.	類円形 楕円形	30~100×30~50	好酸性	60	散在性 偏在性 馬蹄形	胞体内に大小多数の空胞を認める
2.	長紡錘形 半円形	100~200×30~50	好酸性	100	散在性 偏在性*	
3.	類円形 楕円形	20~80×20~50	好酸性	40	散在性 偏在性 馬蹄形	胞体内に大小多数の空胞を認める
4.	長紡錘形	100~400×30~50	好酸性	50	散在性 偏在性*	
5.	長紡錘形	100~200×30~40	好酸性	50	散在性 偏在性*	

*異物(コレステリン)に対し遠位に存在

表2：組織化学的・免疫組織化学的検索結果

症例No.	Bb	ACP	AT	ACT	Lys	F VIII	備考
1.	-	±	-	±~+	±~+	-	ACT, Lysは2~4核の巨細胞は+
2.	+	-	-	-	-	-	
3.	-	+	-	±~+	±~+	-	ACT, Lysは2~4核の巨細胞は+
4.	+	-	-	-	-	-	
5.	+	±~+	-	+	+	-	

以上述べた5症例の病理組織学的特徴および組織化学的ならびに免疫組織化学的検索結果をまとめたものが表1および表2である。

考 察

今回の検索で、炎症性病変に出現した異物巨細胞は形態的に次の2型に大別することができた。すなわち、I型：症例2、4および5におけるもので、コレステリン針状空隙に接して、100~200 μm ×30~50 μm 大の細長い紡錘形の好酸性に染まる胞体を持ち、空隙に対し遠位に核を持つもの。II型：症例1および3にみられたもので、類円形もしくは楕円形の30~50 μm ×30~50 μm 大の胞体を持つものである。なお、この種の細胞には、その胞体内に小円形で大小多数の空隙を認めるものが多く、核は偏在するもの、馬蹄型に配列するもの、散在するものの3種類があった。したがって、I型の異物巨細胞はコレステリンに、II型はフィブリンなど比較的小さな炎症性滲出物に対してこれを処理すべく出現したものと判断された。I型において巨細胞の形態がコレステリン結晶に関連していることが明瞭で、II型では貪食対象物が小さいために巨細胞の形態がそれに左右されずに円形に近い形を呈するものと思われた。したがって、巨細胞の形態は貪食の対象となる異物の大きさや形によって決まると言えそうである。

Browne (1971)⁹⁾は、コレステリン結晶の源として炎症の際に出血した赤血球を考えており、新藤・小沢 (1974)¹⁰⁾も同意見でコレステリン結晶の周囲に出現した巨細胞の胞体にヘモグロビンに関連する物質を認めている。このことは、著者らの検索でもコレステリン針状空隙を認めた症例2、4および5において、その胞体にBb染色によって青染した物質がみられたことから肯定される。

巨細胞の成立ち方については一般的に2通りの説がある。Haythorn (1929)⁹⁾によれば、その1つは、特異的な組織に現われる巨細胞で、胞体の分裂を伴わない核分裂によって形成されるものであり、もう1つは、今回の検索対象である異物巨細胞のように細胞の癒合による、いわゆる合体細胞と言われるものである。これを著者らの検索結果に当てはめてみると、病巣部に現れたフィブリンやコレステリンなどの異物を処理するために、

細胞が多数集合して合体・形成されたものと思われる。また、核の位置・配列に徹底した規則性がみられなかったことから、これを支持できる。

これら異物巨細胞の起源については、組織球^{1,12,18,20)}、単球^{16,18,19)}、マクロファージ^{2,6,10,11)}、あるいはこれらのものを含んだ単核食細胞系細胞⁸⁾、内皮細胞^{10,18,15,20)}および線維芽細胞¹⁾などが考えられている。しかし、巨細胞の出現部位あるいは状態などによって、その由来および細胞の性質が異なっていることも考えられる。

さて、今回の検索対象の炎症性病変に出現する異物巨細胞の起源において、なかでも組織球に由来するとの説が最も有力である^{1,2,6,8,10-12,16,18-20)}。これは、Aschoff (1924)⁹⁾の説を借りれば、巨細胞の由来は細網内皮系細胞ということになるが、最近の概念に当てはめてみると、単核食細胞系 mononuclear phagocytic system (以下MPSと略)の細胞に由来すると言えよう⁹⁾。そこでMPSに関連する2,3のマーカー^{13,21,22)}について免疫組織化学的に検索した結果、症例1,3,5においてACT, Lysが陽性を示し、同時に内皮細胞のマーカーであるFVIIIが陰性であったことは、これらの巨細胞がMPSに由来することを示唆しており、これは多くの研究者の考え方に合致する。しかしながら、症例2,4においてACP陰性のみならずAT, ACT, Lysも陰性であったことは相反する所見で、これは材料の保存状態が悪く、各種のマーカーが不活化したからではないかと思われる。また、ATが全症例において陰性であったことは、同様に材料の固定状態によって不活化したためとも思われるが、今後の課題の1つにしたい。

ACP活性は、一般にMPSや巨細胞など、貪食機能を強く持つ細胞に著明に現われることは周知の事実である^{14,23)}。今回検索した方法は、Eggert, F. M. ら⁷⁾によるものであり、通法のホルマリン固定・パラフィン切片においても安定性の酸性フォスファターゼを検出できる方法である。その結果、ACPに陽性を示した異物巨細胞は積極的に異物を貪食していることがうかがえる。これは前述したBb染色により、胞体の内外に鉄成分が証明できたことから判断され、発生母細胞と推定されるMPSの細胞性格と一致する部分を認める。

これまでに述べたように、著者らは、検索した異物巨細胞は異物に対して出現したMPSが多数

癒合・合体して形成されたものであると考えられた。この様な観点からみると、次のような注目すべき所見がある。すなわち症例1, 3, 5においてACT, Lysの陽性もとくに少数核のものに強く、多数核のものほど弱くなっていたことである。これは細胞癒合により巨大化するほど、起源となるMPSの性質を失っていくと考えると納得できる。Brecher (1986)⁴⁾らは骨巨細胞腫の発生母細胞を知る目的で、MPSに関連するマーカーを用いて巨細胞の免疫組織化学的検索を行った結果、巨細胞はMPSの間質細胞に由来し、その成熟過程で一部の抗原を失うことが示唆されることを報告している。さらに、奥村(1984)¹⁴⁾の、巨細胞の形態、機能に多様性が観察されることは不思議ではないという考えからも、巨細胞の成熟過程において、その細胞性格が変化することは事実であろう。新藤・小沢(1974)¹⁸⁾は、コレステリン結晶は宿主側に為害作用を及ぼす程の異物性もなく、移動して嚢胞腔の中に脱落する運命であろうと言うBrowne (1971)⁹⁾やShear (1963)¹⁷⁾の説に賛同している。したがって、異物の性質によっては巨細胞が異物を処理する機能、すなわち貪食ならびに消化機能を営まなくなり、そのために細胞性格の変化が現われたものと考えられる。つまり、コレステリンの様な異物の性状の場合、異物巨細胞が貪食をしなくなりコレステリンを取り囲み、被包という形で異物を処理しているのではないかと思われる。今回の組織化学的ならびに免疫組織化学的検索で異物巨細胞がACP, ACTおよびLysに、陰性を示したことは、上記の理由でその細胞性格に変化が起こったことによるのかもしれない。そこで、今後は電子顕微鏡による微細構造の観察を主体にこれら異物巨細胞の細胞性格についてさらに検索を重ねる予定である。

結 論

炎症性病変の5症例に出現したいわゆる異物巨細胞の細胞性格について、病理組織学的、組織化学的および免疫組織化学的に検索し、以下の結論を得た。

1. 異物巨細胞は、形態によって、長紡錘形のものと同円形のものに大別された。
2. 核の位置・配列ならびに免疫組織化学的検索の結果により、異物巨細胞は単核食細胞系細胞

に由来し、これらの細胞が多数癒合・合体して形成されたものと判断された。

3. 異物巨細胞は、その成熟過程において細胞性格を若干変えることが予想され、これは対象となる異物に影響されるものと思われた。

今回検索した材料を提供された、松本歯科大学口腔外科学第1講座 主任 千野武廣 教授、および同第2講座 主任 山岡 稔 教授に対し深く感謝の意を表す。なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助金 (No. 63771472) によって行われた。

文 献

- 1) 赤崎兼義 (1971) 病的増殖。病理学 総論 第8版, 217—238, 南山堂, 東京。
- 2) 青木重久, 小泉富美朝 (1988) 炎症と修復。基準病理学 総論: 89—141, 南江堂, 東京。
- 3) Aschoff, L. (1924) Das reticulo-endotheliale System. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 26: 1—119.
- 4) Brecher, M. E., Franklin, W. A. and Simon, M. A. (1986) Immunohistochemical study of mononuclear phagocyte antigens in giant cell tumor of bone. *Amer. J. Pathol.* 125: 252—257.
- 5) Browne, R. M. (1971) The origin of cholesterol in odontogenic cysts in man. *Archs oral Biol.* 16: 107—113.
- 6) Chambers, T. J. (1978) Multinucleate giant cell. *J. Pathol.* 126: 125—148.
- 7) Eggert, F. M. and Jocelyn, P. G. (1980) Stable acid phosphatase: I. Demonstration and distribution. *Histochem.* 66: 303—317.
- 8) 藤田尚男, 藤田恒夫 (1986) 支持組織。標準組織学 総論 第2版: 135—136, 医学書院, 東京。
- 9) Haythorn, S. R. (1929) Mutinucleated giant cells. *Arch. Pathol.* 7: 651—713.
- 10) 今井 環 (1971) 修復, 適応機転。病理学 第2版: 191—232, 医学書院, 東京。
- 11) Mariano, M. and Spector, W. G. (1974) The formation and properties of macrophage polykaryons (inflammatory giant cells). *J. Pathol.* 113: 1—18.
- 12) 森 亘, 三友善夫, 桶田理喜 (1979) 炎症と修復。ロビンズ 基礎病理学[1]: 38—87, 廣川書店, 東京。
- 13) 向井万起男, 鳥瀧親雄 (1984) 間葉系組織抗原。病理と臨床, 2: 1575—1579.
- 14) 奥村英治 (1982) 硝子様変性組織の吸収過程に出現する多核巨細胞の光学顕微鏡的および電子顕微鏡的研究。日矯歯誌, 41: 531—555.

- 15) Regozi, J. A., Zarbo, R. J., Lloid, R. V. (1987) Muramidase, α -1 antitrypsin, α -1 antitrypsin, and S-100 protein immunoreactivity in giant cell lesions. *Cancer*, 59: 64—68.
- 16) Rhee, H. J., Winter, C. P. M. and Daems, W. T. (1979) The differentiation of monocytes into macrophages, epithelioid cells, and multinucleated giant cell in subcutaneous granulomas. *Cell Tissue Res.* 197: 355—378.
- 17) Shear, M. (1963) Cholesterol in dental cysts. *Oral Surg.* 16: 1465—1473.
- 18) 新藤潤一, 小沢英浩 (1974) 嚢胞壁の微細構造, 第一報 嚢胞中の cholesterolin 結晶と多核性巨細胞について. *日口科誌*, 23: 431—440.
- 19) Sutton, J. S. and Weiss, L. (1966) Transformation of monocytes in tissue culture into macrophages, epithelioid cells, and multinucleated giant cells. *J. Cell Biol.* 28: 303—332.
- 20) 鈴江 榎 (1971) 進行性病変. *病理学 総論* 第2版: 420—468. 医学書院, 東京.
- 21) 堤 寛 (1984) 酵素抗体法の病理診断への応用 (その1). *病理と臨床*, 2: 703—725.
- 22) 堤 寛, 西野武夫 (1984) 酵素抗体法の病理診断への応用 (その2). *病理と臨床*, 2: 849—861.
- 23) Wertheimer, F. W. (1967) Enzyme histochemistry of giant-cell reparative granulomas. *Oral Surg.* 23: 464—469.

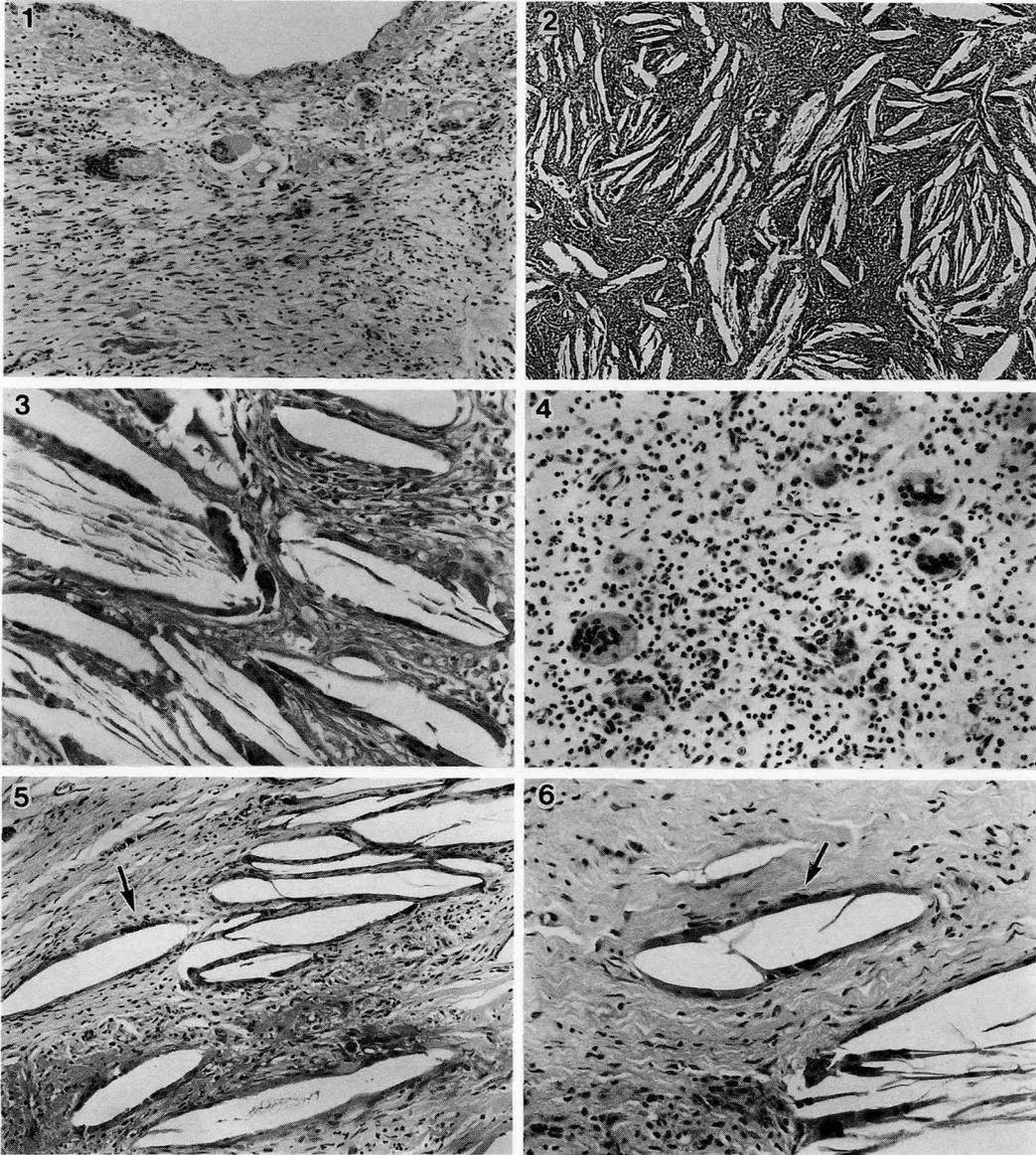


図1～6：H-E染色標本

- 図1：エプーリスの表層付近に類円形～橢円形の巨細胞が出現している。(症例1 ×160)
- 図2：コレステリン針状空隙が多数あり、いわゆるcholesteromaの所見を呈している。(症例2 ×30)
- 図3：図2の一部拡大像。針状空隙を囲むように出現した長紡錘形の巨細胞(症例2 ×160)
- 図4：炎症性細胞浸潤の著しい肉芽内にみられる類円形の巨細胞(症例3 ×250)
- 図5：針状空隙の周囲に出現した巨細胞の核は偏在している。(矢印)(症例4 ×160)
- 図6：核が空隙に対し遠位に位置した巨細胞(矢印)(症例5 ×250)

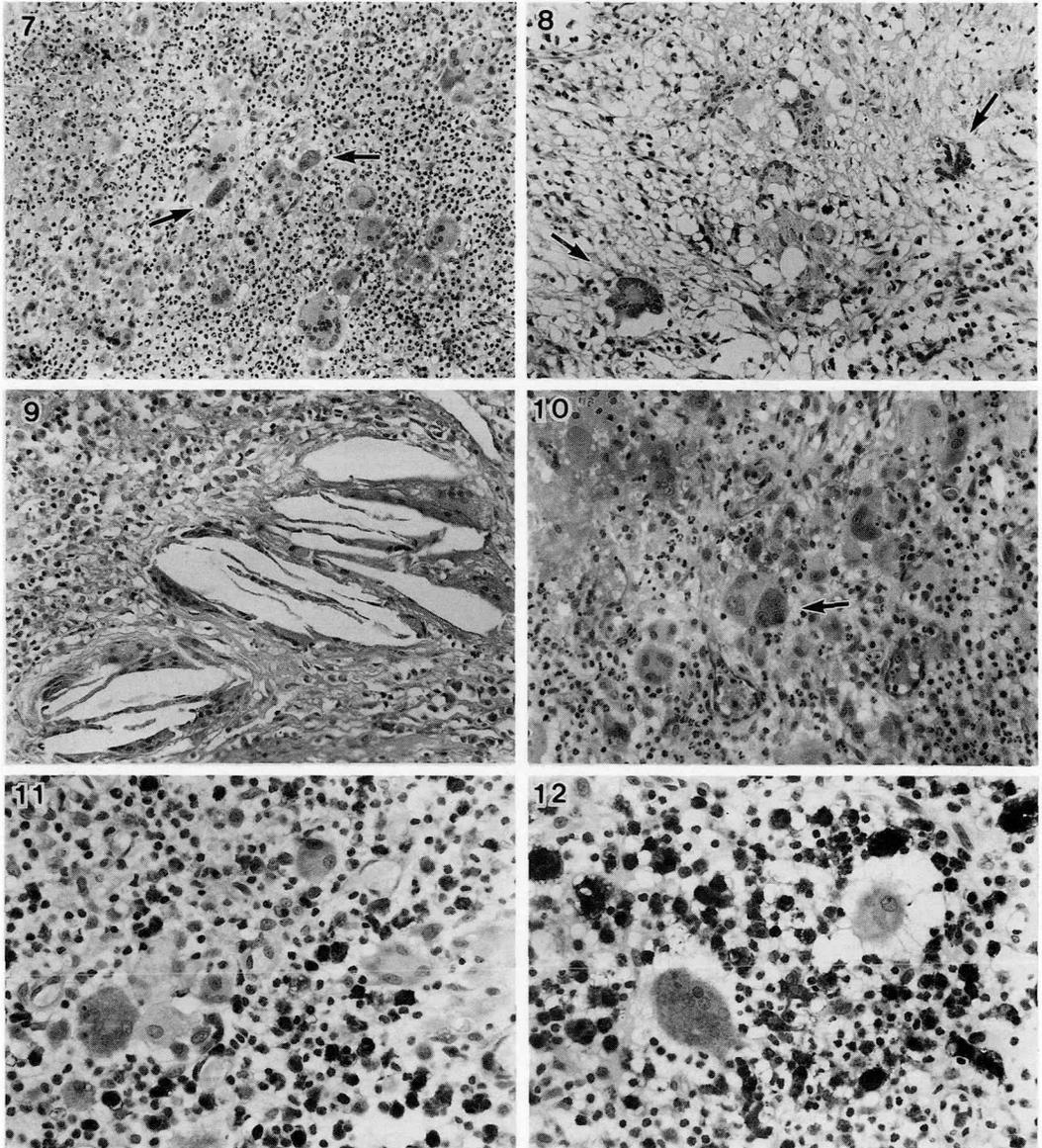


図7～12：組織化学および免疫組織化学標本（核染色はhematoxylinである）

図7：ACT陽性を示す比較的小数核の巨細胞（矢印）（症例1 ×250）

図8：巨細胞（矢印）や組織球はLys陽性を示している。（症例1 ×250）

図9：ATは全ての巨細胞に対して陰性であった。（症例2 ×250）

図10：ACP陽性を示す巨細胞、一部では限局するもの（矢印）がある。（症例3 ×250）

図11：一部の巨細胞や周囲の組織球はACT陽性を示している。（症例3 ×400）

図12：巨細胞はLysに対し陽性で、周囲の組織球はさらに強い反応を示している。（症例3 ×400）