

中耳真珠腫の臨床病理学的分類

後 藤 成 生

小諸厚生総合病院臨床病理科

信州大学医学部第2病理学教室

(指導: 笈地 雅夫教授)

Clinicopathological Classification of Middle Ear Cholesteatoma

Shigeo GOTOH

Department of Clinical Pathology, Komoro Kosei General Hospital

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Masao HORCHI)

For the precise estimation of the prognosis of middle ear cholesteatoma, 44 biopsy and 4 autopsy cases were examined histopathologically and immunohistochemically, with follow-up studies. Cholesteatoma was classified to type I (benign) (36 cases), type II (borderline) (4 cases), which has a possibility of malignant change, and type III (malignant) (squamous cell carcinoma, 4 cases). The benign type was hyperplastic and the borderline type corresponded to irregular hyperplasia or dysplasia, including such histopathological findings as irregular proliferation of prickle cells, abnormal keratosis, irregular elongation or bridging of rete ridges, cellular atypia of basal cell layer, and thickening and dissolution of basement membrane. In addition, T-cell infiltration and changes of type IV collagen in basement membrane were one of the factors to estimate the prognosis of the borderline type cholesteatoma. Bone resorption and facial nerve paralysis were associated with the borderline and malignant types more than the benign. In contrast, cholesterol granuloma was found only in the benign type. *Shinshu Med. J.*, 37: 297—310, 1989

(Received for publication February 14, 1989)

Key words: middle ear cholesteatoma, benign type cholesteatoma, borderline type cholesteatoma, malignant type cholesteatoma, T-cell infiltration

中耳真珠腫, 良性型真珠腫, 境界型真珠腫, 悪性型真珠腫, T-細胞浸潤

I 緒 言

真珠腫は、先天性真珠腫と後天性真珠腫に大別される。先天性真珠腫は真性真珠腫で、異所性の胎生期遺残から生ずるとされている。後天性真珠腫は中耳と密接な関係を有する真珠腫で、真の腫瘍ではなく、仮性

真珠腫といわれている。後天性真珠腫は、臨床的に、中耳炎の既往のない鼓膜弛緩部より発生する一次性真珠腫と、中耳炎の既往を有し鼓膜緊張部より発生する二次性真珠腫とに分けられている¹⁾。

中耳真珠腫の成立機転に関しては、現在では鼓膜上皮の侵入説と中耳粘膜の化生説とがあるが²⁾³⁾、未解

決のままである。本研究では、後天性真珠腫である中耳真珠腫を研究対象とした。ただしその中には真珠腫形成の明らかな癌腫（中耳扁平上皮癌）も含まれている。

中耳真珠腫は、鼓膜、鼓室および乳突洞を中心とする炎症より生ずる非腫瘍性疾患が大部分である。非腫瘍性のもので、耳小骨等の骨を融解したり、顔面神経麻痺等を伴う多彩な病像を呈するため、脳などに浸潤する悪性腫瘍と混同されることがある。そのため、臨床像と組織像の不一致が指摘されるようになり、臨床経過をふまえた病理組織学的観察の必要性が指摘されてきた³⁾。そこで、本研究では、生検ならびに剖検材料を用いて臨床像や予後と比較しながら検討し、基底膜や間質反応などの免疫組織化学的な検索も加えて、中耳真珠腫の病理組織学的な分類を試みた。その過程で、いわば境界病変といえる所見に遭遇したことから、組織学的に境界型真珠腫を設定し、予後判定に役立てることとした。

II 材料と方法

A 研究材料

信州大学医学部附属病院、岐阜大学医学部第2病理学教室および附属病院、弘前大学医学部第2病理学教室、大阪府立病院、岐阜市民病院および京都第2赤十字病院において、病理学的に中耳真珠腫と診断された症例の組織を対象とした。その内訳は、生検例が44例で剖検例が4例である。うち、長期間追跡調査が可能であった症例は7例であった。

B 研究方法

材料を10%中性緩衝ホルマリン固定後パラフィン切片とし、HE染色およびPAS染色、酵素抗体法（ストラビジェン法）によるT細胞、B細胞、白血球共通抗原（LCA）およびtype IV コラーゲンの免疫染色⁴⁾を行った。各抗体の希釈倍率は、T細胞についてはBio-science Product社のanti-leukocytes (MT-1) monoclonal抗体で10倍希釈、B細胞はBio-science Product社のanti-leukocytes (MB-1) monoclonal抗体で10倍希釈、LCAはDAKO社のanti-human leukocytes common antigen monoclonal抗体で10倍希釈、type IV コラーゲンはAustralian Monoclonal Development社のantihuman type IV collagen monoclonal抗体で30倍希釈とした。

C 組織学的判定基準

中耳真珠腫の組織学的判定のため、組織標本を以下

12項目の基準に従って光学顕微鏡により観察した。

①上皮組織全体の構造、②基底細胞層の異型性の有無、③基底細胞層の核分裂像の頻度、④上皮細胞の層構造、極性および分化の有無、⑤有棘細胞増殖の程度⑥錯角化症の程度、⑦過角化症の程度、⑧異角化症の程度、⑨棘融解の程度、⑩基底膜の肥厚および融解の有無、⑪T・B細胞浸潤の有無、⑫間質血管の新生の程度などである。

III 結 果

中耳真珠腫の組織像を組織学的判定基準に従ってI、IIおよびIII型に分類した。その所見はTable 1に示した通りである。以下、その組織像について述べる。

A 型分類について

1 I型：36例（4歳～49歳・男24例、女12例）。上皮組織全体の構造は平坦で、基底細胞層に異型性や核分裂像は認められず、層構造、極性および分化は保たれていた。有棘細胞の増殖の程度は軽く、錯角化症は認められず、高度の過角化症を認めた。異角化症や棘融解もなかった。また、間質の血管新生は認められなかった（Fig. 1）。Table 2のごとく、症例1から10の免疫組織化学的検索にて、実質にT細胞浸潤は認められなかった。間質には軽度のT、B細胞浸潤が認められた。

I型のうち、症例9は中耳根治術後4年7カ月で再発し、症例10は鼓室形成術後2年で再発したが、2例ともTable 2、Table 3のごとく免疫組織化学的所見に変化はなかった。

2 II型：4例（18歳・男1例、33歳・男1例、54歳・女1例、44歳・女1例）。

II型とした組織所見はすでにTable 1に示してあるが、ここに各症例の所見を述べる。

症例11（18歳・男）および症例12（33歳・男）：上皮組織全体の構造は釘脚の延長を有し、有棘細胞の増殖が著明である。基底細胞層には異型性や核分裂像を認めなかった。層構造、極性および分化も保たれていた。錯角化症の程度は軽く、過角化症は顕著であった。異角化症は軽度で、棘融解は認められなかった。実質および間質内にT細胞浸潤は認められず、B細胞は後者の間質内に軽度認められた。また、基底膜の肥厚および融解は認められず、間質における血管新生は少なかった。これらの症例では、有棘細胞の不規則な増殖が強調される（Fig. 2）。症例11は中耳根治術後7年、症例12は鼓室形成術後4年を経ても再発していない。

Table 1 Histological findings of each type of middle ear cholesteatoma

Histological items		Type I	Type II	Type III
1	Structure of epithelium	flat	elongation or bridging of rete ridges	arborization of rete ridges
2	Atypia of basal cell layer	absent	absent, slight or moderate	moderate or marked
3	Mitosis of basal cells	absent	absent or scarce	abundant
4	Stratification, polarity and maturation	preserved	preserved	irregular or absent
5	Proliferation of prickly cells	slight	marked (irregular)	marked (irregular)
6	Hyperkeratosis	prominent	moderate or marked	slight or moderate
7	Parakeratosis	absent or slight	moderate or marked	marked
8	Dyskeratosis	absent	slight	marked
9	Acantholysis	absent	present	present
10	T-cell infiltration	absent or slight (interstitium)	absent or marked (parenchyma or interstitium)	slight or marked (parenchyma or interstitium)
11	Thickening and dissolution of basement membrane	absent	absent or present	absent
12	New growth of interstitial vessels	absent	scarce	abundant

Table 2 Immunohistochemical findings of T or B cell infiltration
in middle ear cholesteatoma (1)

Case,	Age,	Sex	T		B		LCA	
			P	I	P	I	P	I
Type I								
1	37 y.	f.	—	+	—	—	+	+
2	49 y.	m.	—	+	—	+	+	++
3	13 y.	m.	—	—	—	+	—	++
4	30 y.	f.	—	—	—	—	—	+
5	42 y.	m.	—	—	—	—	—	+
6	39 y.	m.	—	—	—	+	—	+
7	25 y.	m.	—	+	—	+	—	++
8	33 y.	m.	—	+	—	+	+	+
9	29 y.	m.	—	—	—	+	—	+
10	21 y.	f.	—	—	—	+	—	+
Type II								
11	18 y.	m.	—	—	—	—	—	—
12	33 y.	m.	—	—	—	+	+	+
13	54 y.	f.	—	—	—	+	+	++
14	44 y.	f.	+	++	—	+	+	++
Type III								
15	57 y.	m.	+	++	—	+	+	+
16	37 y.	m.	+	++	—	—	+	++
17	56 y.	f.	—	—	—	+	+	++
18	53 y.	m.	+	++	—	+	+	++

T : T-cell, B : B-cell
P : parenchyma, I : interstitium
LCA : leukocytes common antigen
— : absent
+ : slight
++ : moderate-marked

Table 3 Immunohistochemical findings of T or B cell infiltration
in middle ear cholesteatoma (2)

Cases (duration after onset)	T		B		LCA	
	P	I	P	I	P	I
Type I						
9 (4 y. 7 m.)	—	—	—	+	—	+
10 (2 y.)	—	—	—	+	—	+
Type II						
14 (8 y.)	+	++	+	+	+	++
14 (8 y. 9 m.)	+	++	—	+	+	+
14 (9 y. 3 m.)	+	++	—	+	+	+
Type III						
15 (2 y.)	—	+	—	+	—	+
16 (1 y. 7 m.)	—	—	—	+	—	+
17 (8 m.)	—	—	—	+	—	—
18 (6 m.)	+	++	—	+	+	++

— : absent + : slight ++ : moderate-marked

症例13 (54歳・女) : 上皮の構造は基底細胞層の遊離と釘脚の軽度の bridging を呈し、層構造は乱れているが極性と分化は保たれていた。また基底細胞層に異型性を認めないが、きわめて少数の核分裂像を認めた。有棘細胞の増殖は顕著で、錯角化症は軽度であった。過角化症は著しく、異角化症は軽度であった。また棘融解が認められた。実質ならびに間質にT細胞浸潤は認められなかったが、B細胞は間質に軽度認められた (Fig. 12a)。基底膜の肥厚および融解も認められなかった。間質の血管新生は少なかった。本例では基底細胞層の乱れと有棘細胞の増殖が強調される (Fig. 3)。中耳根治術および鼓室形成術後12年経っても再発はない。

症例14 (44歳・女) : 長期間 (12年間) 追跡観察し得た1例である。

第1回中耳生検所見 : 上皮組織全体の構造では釘脚の bridging があり、基底細胞層に軽度から中等度の異型性が認められた。基底細胞層の核分裂像は少数である。層構造、極性、分化はほとんど保たれていた。有棘細胞の増殖は顕著で、錯角化症や過角化症は軽度であるが場所によっては高度であった。異角化症は軽度、棘融解も軽度認められた。T細胞浸潤は実質に軽度、間質に高度認められた。B細胞浸潤は間質にのみ認められた (Fig. 12b)。基底膜の肥厚や融解は認められず、間質血管の新生は少なかった (Fig. 4, 5)。

第2回中耳生検 (8年後) 所見 : 中耳根治術8年後の再発で、上皮組織全体の構造はほとんど変化していないが、基底細胞層の異型性は軽度から中等度で核分裂像は少数存在した。層構造、極性、分化はほとんど保たれ、有棘細胞増殖は顕著で、錯角化症や過角化症は軽度から高度であった。異角化症は軽度で、棘融解も軽度認められた。また、基底膜の肥厚や融解が認められた。T細胞やB細胞の浸潤は間質、実質ともに認められた。間質血管の新生は少なかった。治療として5-FU 軟膏と Bleomycin による局所療法が開始された。

第3回中耳生検 (8年9カ月後) 所見 : 再々発のため、8年9カ月後中耳根治術後の組織像である。上皮組織全体で釘脚の密な bridging が認められた。基底細胞層の異型性は軽度から中等度で、核分裂像は少数である。層構造や極性は保たれているが、有棘細胞増殖は顕著。錯角化症や過角化症は軽度ないし高度であった。異角化症は軽度で棘融解も軽度認められた。基底膜の肥厚や融解が明瞭であった (Fig. 12d)。T細胞浸潤は間質に軽度から高度、実質に軽度認められた。B細胞浸潤は間質に軽度認められた。間質血管の新生

は少なかった (Fig. 6)。治療はさらに5-FU 軟膏を続け、一時的に軽快したが、再発を繰り返し中耳腔に真珠腫が充満した。

第4回中耳生検 (9年3カ月後) 所見 : 再び中耳根治術を施行した。その後 Bleomycin 治療により、組織学的に基底膜の変化が消失し、初回生検所見に類似する組織像を呈した。その後3カ月間放置していたところ、真珠腫は乳突洞や下鼓室に拡がって耳下腺の裏側にまでおよび、組織学的には高分化型の扁平上皮癌の像を呈した (第5回中耳生検) (Fig. 7)。約半年後には上咽頭部に浸潤し、やはり高分化型の扁平上皮癌の像であった (第6回中耳生検)。治療は5-FU や Bleomycin の局所療法に終始した。末期に Pepleomycin の全身投与を行ったが死亡した。

剖検所見 : 中耳における再発 (Fig. 8)、側頭骨および右中頭蓋窩への浸潤が認められた。

本例は、初発より9年6カ月で悪性転化し、その後2年で死亡した症例である。本例では、有棘細胞の増殖、異常角化、釘脚の bridging、基底細胞の異型性および基底膜の肥厚や融解が注目された。

3 Ⅲ型 : 4例 (57歳・男, 37歳・男, 56歳・女, 53歳・男)。臨床的に真珠腫形成の明らかなもので、組織学的に高分化型の扁平上皮癌である。

症例15 (57歳・男)

第1回中耳生検所見 : 上皮組織全体の構造は釘脚の樹枝状化を呈し、基底細胞の異型性は高度であった。基底細胞層の核分裂像の頻度はやや多く、層構造は乱れ、極性は消失していた。有棘細胞増殖は顕著で、棘融解が認められた。錯角化症や異角化症は高度で、過角化症は軽度であった。T細胞の浸潤は実質に軽度で、間質には高度認められ、B細胞の浸潤は間質にのみ軽度認められた。基底膜の肥厚や融解はなく、間質血管の新生は多かった (Fig. 9)。この時の肉眼所見は (Fig. 12e)のごとくである。

剖検所見 : 5回目の中耳根治手術と1,000 rad の Co 照射および5-FU 治療2年後に死亡した。真珠腫が右中頭蓋窩にも認められ (Fig. 12f)、組織像に変化はないが、間質にのみT細胞とB細胞の浸潤が軽度認められた。

症例16 (37歳・男)

第1回中耳生検所見 : 高分化型扁平上皮癌の組織像を呈し、実質・間質ともに、T細胞の浸潤が認められたが、B細胞の浸潤は明らかでなかった (Fig. 12c)。

第2回中耳生検所見 : 1年7カ月で、計11回の中耳

Table 4 Frequency of related findings of middle ear cholesteatoma

	Number of cases		
	Type I (36)	Type II (4)	Type III (4)
Bone resorption	13	4	4
Facial nerve paralysis	3	2	4
Cholesterol granuloma	3	0	0

根治手術施行。翼口蓋突起よりの生検で、高分化型扁平上皮癌の組織像を呈していた。間質にのみ、B細胞の浸潤が軽度認められたが、T細胞の浸潤は実質・間質ともに認められなかった。

3カ月後に死亡し、剖検にて真珠腫は内耳から脳底部、篩骨洞、蝶形骨洞に認められ、高分化型扁平上皮癌であった。

症例17 (56歳・女)

中耳生検所見：高分化型扁平上皮癌の組織像を呈し、間質にのみ明らかなB細胞の浸潤が認められた (Fig. 10)。

剖検所見：8カ月後の3回目の中耳根治手術後、右中頭蓋窩硬膜に浸潤して死亡した。剖検により高分化型扁平上皮癌が確認された。間質にのみ軽度のB細胞の浸潤を認めた。

症例18 (53歳・男)

第1回中耳生検所見：高分化型扁平上皮癌が認められた。

第2回中耳生検所見：6カ月後の再発像で、組織像に変化はなく、T細胞の浸潤は実質に軽度、間質は高度であった。Picibanil および中耳根治術後の6,000 rad Co 照射を施行したところ、12年後再発はなく現在に至っている。

B 骨融解、顔面神経麻痺およびコレステリン肉芽腫について

Table 4 に示すごとく骨融解はI型13例、II型4例およびIII型4例に認められた。顔面神経麻痺はI型3例、II型2例、III型4例に認められた。コレステリン肉芽腫はI型3例 (症例4, 6, 10) に認められ、II型およびIII型にはまったく認められなかった (Fig. 11)。

IV 考 察

A 境界型真珠腫と悪性化について

著者は病理学的に中耳真珠腫と診断された症例を検索した際、明らかに良性の病変と中耳扁平上皮癌との

境界病変と言える像を有する症例に遭遇した。そこでこれらを診断する際、前2者を含めた共通の指針として12項目の判定基準を設け、それに従って、I型、II型、III型に分けることを試みた。なかでも、特に①上皮組織全体の構造、②基底細胞層の異型性、③基底細胞層の核分裂像の頻度、④層構造、極性、分化、⑤T細胞浸潤、⑥基底膜の肥厚・融解などが重要な項目と考えられる。病理組織学的に、I型は良性型で過形成に相当し、II型は境界型といえる病変で過形成から異形成までが含まれる。III型は悪性型で扁平上皮癌に相当する。なお、真珠腫の悪性化像と、最初の生検で癌腫の像を呈する真珠腫の組織像とは同じものと考えられる。また、真珠腫を伴わない中耳癌は一般的に分化度が低く、あるいは組織型も異なり、経過も早い⁵⁾。Kleinsasser ら⁶⁾や Janda と Mracek⁷⁾は、小児期に中耳真珠腫の既往を有した中～高齢者の真珠腫の悪性化について報告している。また、先天性真珠腫の悪性化例がこれまで9例報告⁸⁾⁻¹⁷⁾されているが、著者が述べているような境界型病変の記載はない。境界型病変の所見として重要なものは、以下のごとくである。①釘脚の延長や bridging、②基底膜の肥厚や融解、③基底細胞層の軽度から中等度の異型性、④有棘細胞の不規則な増殖、⑤異常角化症、⑥T細胞浸潤である。

B 基底膜の変化について

Mckinney と Singh¹⁸⁾は golden syrian hamster の cheek pouch に化学発癌剤 (DMBA) を作用させ、口腔粘膜の異形成から、上皮内癌、浸潤癌に至る経時の変化を観察した。その結果、上皮の異形成ないし上皮内癌において、多量の collagenase や collagenase 様酵素が産生され、基底膜を水解すると考えた。

Liotta ら¹⁹⁾も腫瘍細胞から分泌される酵素が基底膜の typeIV コラーゲンを分解すると考え、酵素活性の強さと転移の可能性とが関係すると述べている。

Salo ら²⁰⁾は、腫瘍細胞による plasminogen activator の活性が基底膜の collagenase の活性に重要



Fig. 1 Benign type (case 10). Flat proliferation of epithelium with prominent hyperkeratosis. HE $\times 16$

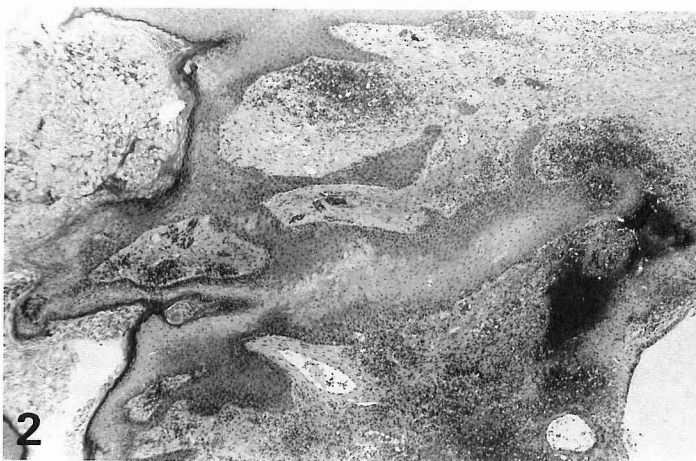


Fig. 2 Borderline type (case 11). Irregular proliferation of epithelium with elongation of rete ridges and inflammatory cell infiltration in interstitium. HE $\times 33$

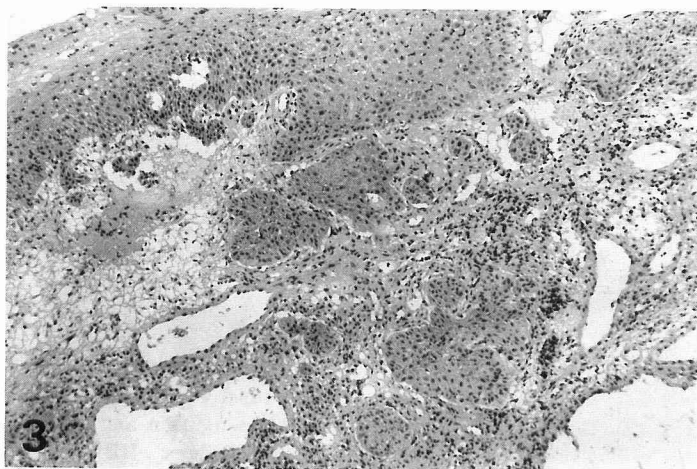


Fig. 3 Borderline type (case 13). Irregular proliferation and separation of basal cell layer with slight bridging of rete ridges. HE $\times 21$

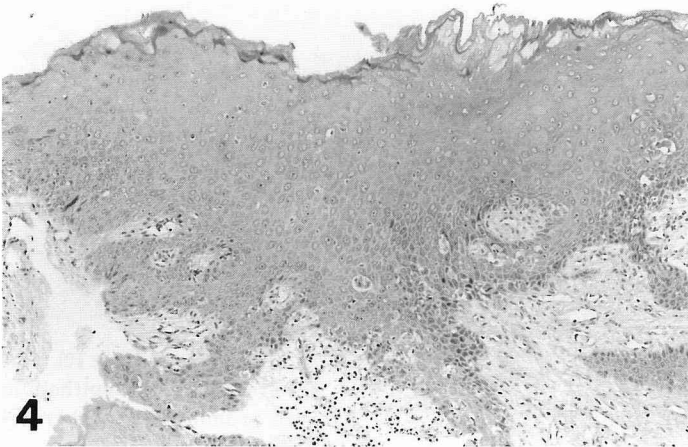


Fig. 4 Borderline type (case 14). Irregular proliferation of prickle cells with slight bridging of rete ridges. HE $\times 21$

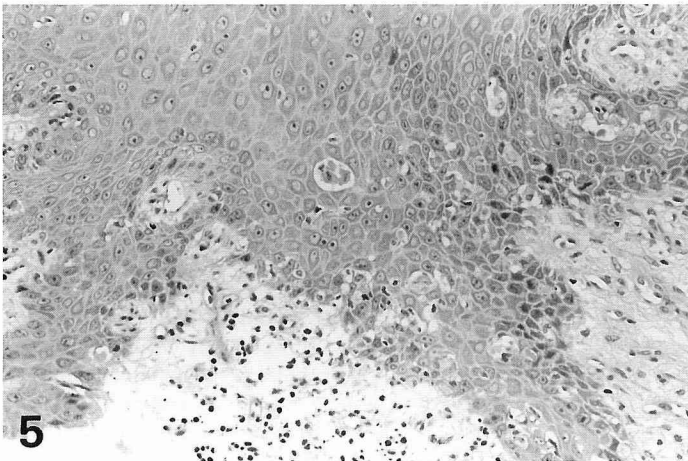


Fig. 5 Higher magnification of Fig. 4. Presence of slight atypical cells in basal cell layer and elongation of rete ridges. HE $\times 43$

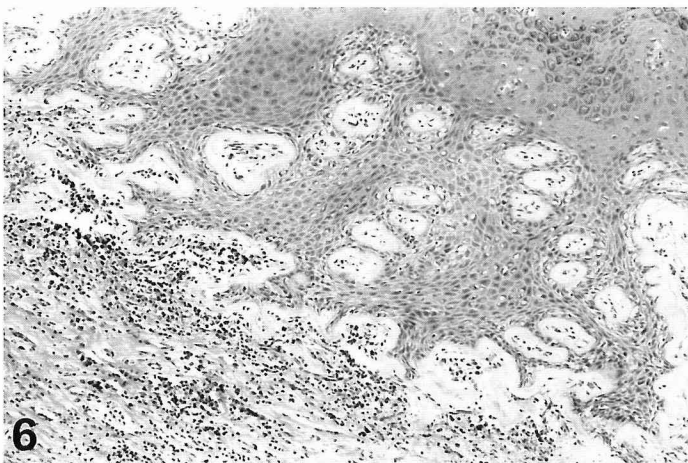


Fig. 6 Eight years 9 months after onset of case 14. Prominent elongation and bridging of rete ridges. HE $\times 21$

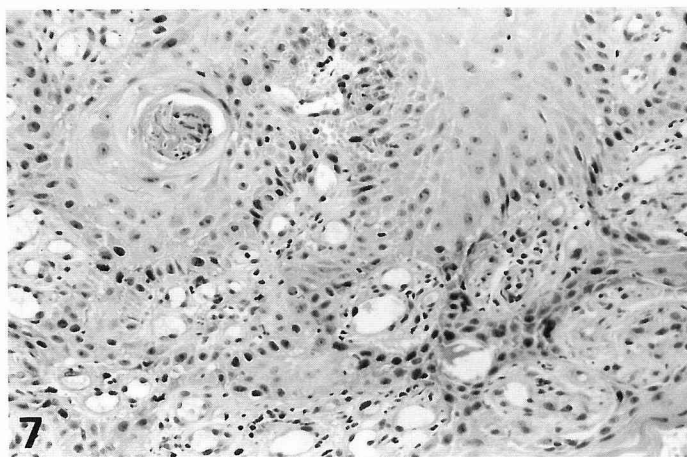


Fig. 7 Malignant change of borderline type (9 years and 6 months after onset of case 14). Prominent arborization of rete ridges and cancer pearl formation with atypical cells. HE $\times 43$

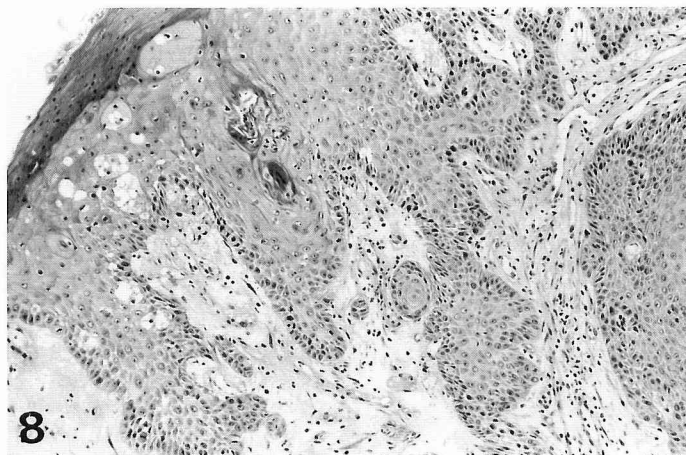


Fig. 8 Malignant change of borderline type (12 years after onset of case 14, autopsy material). Irregular elongation and arborization of rete ridges, disappearance of stratification and polarity, and moderate cellular atypia. HE $\times 21$



Fig. 9 Malignant type (well differentiated squamous cell carcinoma, case 15). Irregular elongation and arborization of rete ridges, disappearance of stratification and polarity. HE $\times 16$

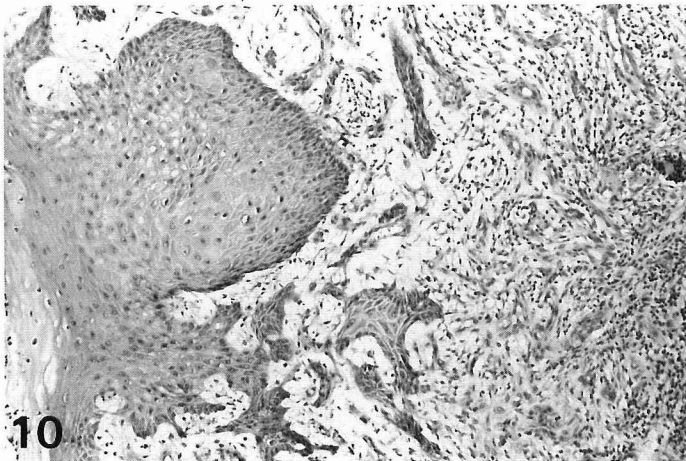


Fig. 10 Malignant type (well differentiated squamous cell carcinoma, case 17). Irregular elongation, and arborization of rete ridges with separation of basal cell layer, and disappearance of stratification, polarity and differentiation. HE $\times 21$

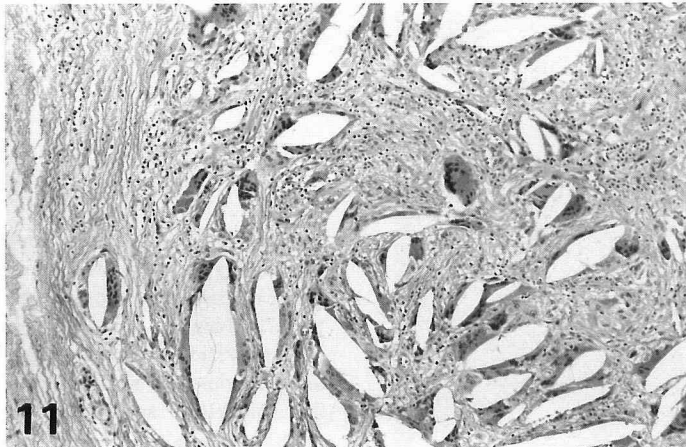
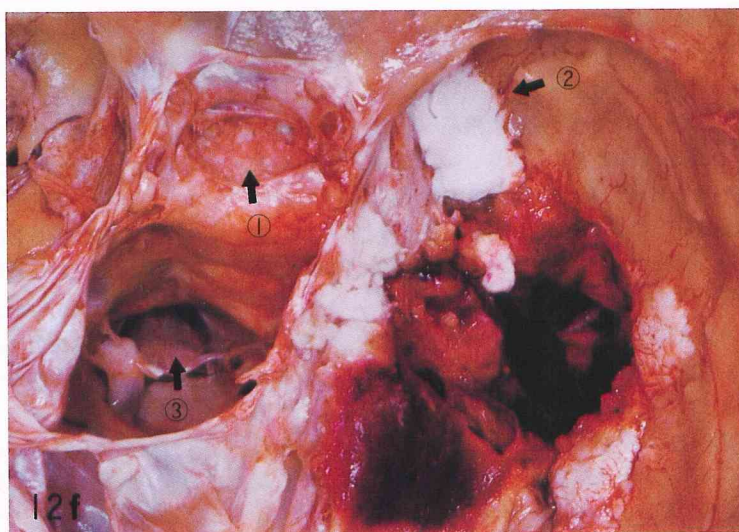
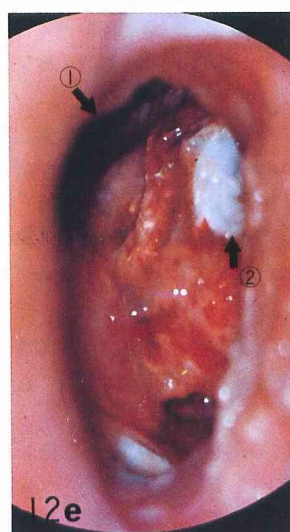
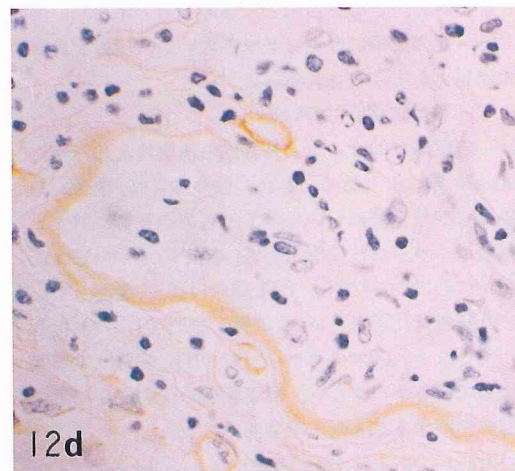
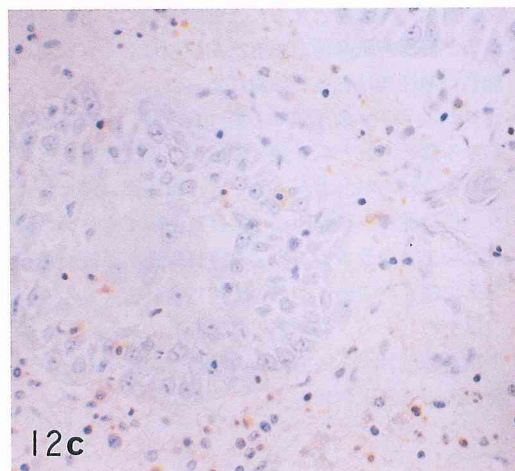
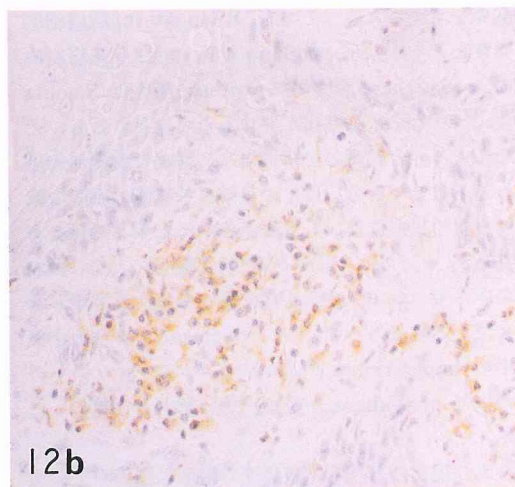
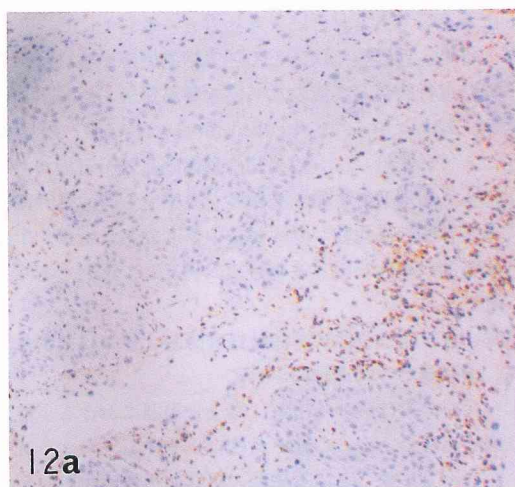


Fig. 11 Cholesterol granuloma in benign type cholesteatoma (case 10). Numerous clefts of cholesterol with multinucleated giant cells. HE $\times 16$

Fig. 12

- a Immunoperoxidase staining of LCA in borderline type (case 13). Numerous positive cells in interstitium. $\times 33$
- b Immunoperoxidase staining of MT-1 in borderline type (case 14). T-cell infiltration in interstitium. $\times 66$
- c Immunoperoxidase staining of MT-1 in squamous cell carcinoma (case 16). T-cell infiltration in parenchyma and interstitium. $\times 66$
- d Immunoperoxidase staining of type IV collagen in borderline type (8 years 9 months after onset of case 14). Thickening and dissolution of basement membrane. $\times 132$
- e Gross finding after radical mastoidectomy of case 15 (squamous cell carcinoma). Cholesteatoma in tympanic cavity and mastoid antrum.
 - ① : Right retroauricular fistula
 - ② : Cholesteatoma
- f Gross finding at autopsy of case 15. Scattered cholesteatomas on dura matter in middle cranial fossa.
 - ① : Clivus
 - ② : Cholesteatoma
 - ③ : Foramen magnum



な関係を有すると述べている。Huang²¹⁾は、腫瘍細胞の発育とともに、prostaglandin E₂の上昇、腫瘍組織内の collagenase 活性化や protease 活性化、leucine aminopeptidase 活性化がおこることを見だし、それらによる結合組織の分解によって腫瘍の浸潤が加速されると考えている。以上の見解は基底膜の融解の原因を上皮の異形成ないしは腫瘍細胞に起因する考え方であるが、一方では Utto²²⁾は実験的に人間の白血球の中に牛のレンズ被膜の基底膜を分解する酵素が含まれていると報告している。Wasteson²³⁾は血小板の中の heparitinase が、Werb²⁴⁾はマクロファージの中の proteinase が基底膜を分解すると報告している。

つまり現在のところ、基底膜の融解の原因を上皮由来とする考え方と間質由来とする考え方とがあり、必ずしも一定の見解には至っていないが、境界型真珠腫の所見として注目される。

C T・B細胞反応について

ヒト癌組織におけるT・B細胞の検索は、1974年、Kikuchi²⁵⁾らにより始められた。彼らは胃癌、乳癌、口腔癌および子宮癌について、T・B細胞亜群に対する各種の単クローン抗体を用いて、以下の4つのことを明らかにしている²⁵⁾²⁶⁾。①T細胞浸潤が優越している。②正常に比して、leu 2陽性T細胞(T c/s)の割合が高いこと。③マクロファージ、NK細胞はT細胞に比してはるかに少ない。④T細胞の反応程度は臨床病態に相関することなどを明らかにした。

Shimokawara²⁷⁾も酵素抗体法を用いて、正常乳腺組織、良性乳腺疾患および乳癌組織内のT・B細胞の分布を調べた結果、正常乳腺および良性乳腺疾患ではB細胞浸潤が主体で、T細胞がほとんど認められず、乳癌においてはT細胞浸潤が多く、乳癌の進行に伴って減少してゆくことを見いだした。Hiratsuka²⁸⁾²⁹⁾はヒト口腔癌において、T細胞浸潤が強く、特にkiller/suppressor T細胞が主体であると述べている。また、Bleomycin 治療に対する反応性はT細胞浸潤の強いほど顕著であると述べている。

著者は良性型真珠腫および境界型真珠腫の一部においてT細胞反応より、B細胞反応が主体であることを確認した。しかし、境界型真珠腫の中で癌化した症例はT細胞反応が強く、Bleomycin 治療により、基底膜の肥厚と融解像が消失し、基底細胞層の異型性も減弱していることから Hiratsuka²⁹⁾の言っている「Bleomycin 治療に対する反応性はT細胞浸潤の強い

ほど顕著である」という考え方と一致した。

また、悪性型ではほとんどT細胞反応が強いが、病期の進行に伴って減少している像が認められた。これは、Kikuchi²⁵⁾や、Shimokawara²⁷⁾の見解とも付合する。また、12年間の長期間追跡が可能であった境界型病変の生物学的態度を考察する時、真珠腫の実質細胞の異型性が軽度から中等度である場合、T細胞浸潤の有無が境界型の予後因子として重要であると考えられる。

D 組織型と骨融解顔面神経麻痺およびコレステリン肉芽腫との関連性について

現在、真珠腫の骨融解は耳小骨周囲における炎症性肉芽組織の collagenase 活性に由来すると考えられている³⁰⁾。このことは真珠腫の組織像が悪性化に向かうと間質反応も顕著となることと関連している。骨融解および顔面神経麻痺の頻度は前述のごとく真珠腫の組織像が悪性ほど多い傾向にあった。

コレステリン肉芽腫はI型(良性型)の真珠腫3例にのみ認められた。II型(境界型)およびIII型(悪性型)には認められなかったことは興味深い。コレステリン肉芽腫は、真珠腫との共存はあっても骨への影響はないと言われている³¹⁾。今後真珠腫の予後を推測する上で関連病変の1つとして注目される。

以上のごとく、真珠腫の組織診断にあたって、境界型病変に注目することはその予後を判定する上で、重要であると考えられる。

V 結 語

中耳真珠腫と診断された生検例44例と剖検例4例について、臨床経過を加味しつつ病理組織学的に検討して以下の結論を得た。

1 12項目の組織学的判定基準に基づいて検索し、I型(良性型)、癌化の可能性のあるII型(境界型)およびIII型(悪性型)に分類した。

2 病理組織学的に良性型は過形成に相当し、36例、境界型は不規則な過形成や異形成に相当し、4例、悪性型は高分化型扁平上皮癌で、4例であった。

3 免疫組織化学的にT細胞浸潤ならびに基底膜のtype IVコラーゲンの変化が境界型の予後因子として有用であった。

4 中耳真珠腫における骨融解、顔面神経麻痺およびコレステリン肉芽腫について検討した結果、これらの病変が臨床病理学的分類と関連することが明らかにした。

VI 謝 辞

本論文の要旨は第50回日本病理学会総会(1979年4月, 東京), 第46回日本癌学会総会(1987年9月, 東京)において発表した。

稿を終えるにあたり, 本研究に対して終始懇切丁寧な御指導ならびに本論文の御校閲を賜りました信州大学医学部第2病理学教室・発地雅夫教授に深甚の謝意を表します。また本研究遂行にあたり, 標本を提供され, 終始激励して下さい下さった下記の諸先生方に感謝します。岐阜大学医学部第2病理学教室・尾島昭次教授, 岐阜

大学医学部臨床検査医学教室・下川邦泰助教授, 弘前大学医学部第2病理学教室・臼渕 勇名誉教授および工藤 一教授, 長野県がん検診救急センター検査部・丸山雄造部長, 信州大学医学部臨床検査医学教室・勝山 努助教授, 大阪府立病院病理科・虎頭 廉部長, 岐阜市民病院病理検査部・加地秀樹部長, 滋賀医科大学第1病理学教室・有菌直樹助教授, さらに本研究遂行にあたり御協力戴いた信州大学医学部第2病理学教室・羽山正義技官ならびに原稿作成に協力して下さい下さった市川寿恵嬢に感謝します。

文 献

- 1) Swartz, J.D. : Cholesteatomas of the middle ear : diagnosis, etiology, and complications. *Radiol Clin North Am*, 22 : 15-35, 1984
- 2) 本多芳男 : 中耳真珠腫の成立機転. *日医師会誌*, 93 : 499-503, 1985
- 3) McCabe, B.F., Sade, J. and Abramson, M. : The pathology of epidermoid cholesteatoma : Human and experimental. In : Friedmann, I. (ed.), *Cholesteatoma : First International conference*, p10, Aesculapius Publishing Company, Birmingham, Alabama, 1977
- 4) 平本隆介 : 口腔白板症ならびに口腔粘膜扁平上皮癌の免疫組織学的研究. *鶴見歯学*, 13 : 65-86, 1987
- 5) 山本香列, 谷内山仁, 小泉 智, 堀内潔子, 島田国益 : 耳介を除く聴器悪性腫瘍. *耳鼻と臨*, 26 : 314-320, 1980
- 6) Kleinsasser, O., Schulze, W. and Glanz, H. : Plattenepithelkarzinome des Mittelohres nach Tympanoplastik. *HNO*, 32 : 61-62, 1984
- 7) Janda, V.J. and Mracek, Z. : Maligne Entartung des Cholesteatoms. *Zentralbl Neurochir*, 41 : 73-78, 1980
- 8) Kveton, J.F., Glasscock III, M.E. and Christiansen, S.G. : Malignant degeneration of an epidermoid of the temporal bone. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 94 : 633-636, 1986
- 9) Ernst, P. : Häufung dysontogenetischer Bildungen am Zentralnervensystem. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 15 : 226-230, 1912
- 10) Hug, O. : Krebsbildung aus einem pialen Epidermoid. *Virchows Arch [Pathol Anat]*, 308 : 679-689, 1942
- 11) Henkel, H.G. : Besondere Formen bösartiger Erkrankungen der weichen Hirnhäute. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 35 : 185-189, 1951
- 12) Yamanaka, A., Hinohara, S. and Hashimoto, T. : Primary diffuse carcinomatosis of the spinal meninges accompanied with a cancerous epidermal cyst of the base of the brain : Report of a case of autopsy. *Gann*, 46 : 274-276, 1955
- 13) Davidson, S.I. and Small, J.M. : Malignant change in an intracranial epidermoid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23 : 176-178, 1960
- 14) Landers, J.W. and Danielski, J.J. : Malignant intracranial epidermoid cyst. *Arch Pathol*, 70 : 37-41, 1960
- 15) Gluszczyk, A. : A cancer arising in a dermoid of the brain : A case report. *J Neuropathol Exp Neurol*, 21 : 383-387, 1962
- 16) Fox, H. and South, E.A. : Squamous cell carcinoma developing in an intracranial epidermoid cyst (cholesteatoma). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 28 : 276-281, 1965
- 17) Togliola, J.U., Netsky, M.G. and Alexander, E.J. : Epithelial (epidermoid) tumors of the cranium : Their common nature and pathogenesis. *J Neurosurg*, 23 : 384-393, 1965
- 18) McKinney, R.V. Jr. and Singh, B.B. : Basement membrane changes under neoplastic oral

- mucous membrane. *Oral Surg*, 44 : 875-888, 1977
- 19) Liotta, L.A., Tryggvason, K., Garbisa, S., Hart, I., Foltz, C.M. and Shafie, S. : Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature*, 284 : 67-68, 1980
 - 20) Salo, T., Liotta, L.A., Keski-Oja, J., Turpeenniemi-Hujanen, T. and Tryggvason, K. : Secretion of basement membrane collagen degrading enzyme and plasminogen activator by transformed cells-role in metastasis. *Int J Cancer*, 30 : 669-673, 1982
 - 21) Huang, C.C. : Prostaglandin E2, collagenase and protease levels in culture of rat tumor. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 89 : 564-568, 1981
 - 22) Uitto, V.J., Schwartz, D. and Veis, A. : Degradation of basement membrane collagen by neutral proteases from human leukocytes. *Eur J Biochem*, 105 : 409-417, 1980
 - 23) Wasteson, A., Höök, M. and Westermarck, B. : Demonstration of a platelet enzyme, degrading heparan sulphate. *FEBS Lett*, 64 : 218-221, 1976
 - 24) Werb, Z., Banda, M.J. and Jones, P.A. : Degradation of connective tissue matrices by macrophages. I. Proteolysis of elastin, glycoproteins, and collagen by proteinases isolated from macrophages. *J Exp Med*, 152 : 1340-1357, 1980
 - 25) Kikuchi, K., Kasai, K., Hiratsuka, H., Usui, T., Kamiya, H. and Shimokawara, I. : Significance of local T cell response to human cancer. In : Torisu, Y. and Yoshida, T. (ed.), *Basic mechanisms and clinical treatment of tumor metastasis*, pp.143-161, Academic Press, Orlando, San Diego, New York, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1985
 - 26) 上出利光, 八巻稔明, 菊地浩吉 : 腫瘍内浸潤リンパ球の機能. *臨床免疫*, 18 : 92-102, 1986
 - 27) Shimokawara, I., Imamura, M., Yamanaka, N., Ishii, Y. and Kikuchi, K. : Identification of lymphocyte subpopulations in human breast cancer tissue and its significance : An immunoperoxidase study with antihuman T and B-cell sera. *Cancer*, 49 : 1456-1464, 1982
 - 28) Hiratsuka, H., Imamura, M., Kasai, K., Kamiya, H., Ishi, Y. and Kohama, G. : Lymphocyte subpopulations and T-cell subsets in human oral cancer tissues. Immunohistologic analysis by monoclonal antibodies. *Am J Clin Pathol*, 81 : 464-470, 1984
 - 29) Hiratsuka, H., Imamura, M., Ishii, Y., Kohama, G. and Kikuchi, K. : Immunohistologic detection of lymphocytes subpopulations infiltrating in human oral cancer with special reference to its clinical significance. *Cancer*, 53 : 2456-2466, 1984
 - 30) 白幡雄一, アブラムソンマクスエル : 破壊縁にみられるコラゲナーゼの局在について. *耳展*, 25 : 21-30, 1982
 - 31) Steinbach, E. and Redianu, H. : Zur Klinik des Mittelohres. Zur Bedeutung des Cholesterin Granuloms. *Laryngol Rhinol Otol*, 57 : 1099-1112, 1978

(1. 2. 14 受稿)