

## 外傷性表皮嚢腫の成立機序に関する研究 —嚢腫壁と被覆表皮の形態計測的比較—

梶川 浩

外傷性表皮嚢腫を構築する表皮様細胞の特性を調べるため、全自動画像解析装置を使用して3例の外傷性表皮嚢腫の組織標本から表皮様細胞の形態計測を行った。さらに被覆表皮の正常表皮細胞における同様の計測結果より比較解析を行った。そして、以下のような結果を得た。

(1) 表皮嚢腫の表皮様細胞は、正常表皮細胞に比べ、個々の核の平均面積は有意に小さい値を示した。

(2) F-shape というパラメーターを使用し、個々の核の最内径/最外径の比を計測した。この結果、表皮様細胞は正常表皮細胞よりも、有意に扁平化の傾向を示した。

(3) 任意に嚢腫壁の範囲を指定し、その区画範囲の面積を計測した。さらに、その区画面積内の個々の核面積を測定して、その核の総面積を計算した。そして、単位面積当たりの核面積比を、核総面積/区画面積の式より算出した。その結果、嚢腫壁の核面積比は有意に正常表皮よりも小さい値を示した。

(4) 以上より、外傷性表皮嚢腫を構築する表皮様細胞では、被覆表皮に比べ増殖能よりも分化機転の方が優位であることが示唆された。  
(平成2年8月14日採用)

## Studies on the Formation of Traumatic Epidermoid Cysts —Morphometric Comparison of the Cystic Wall with Normal Epidermis—

Hiroshi Kajikawa

The purpose of this study was to investigate characterization of the keratinocytes in traumatic epidermoid cysts. Three specimens of traumatic epidermoid cysts were observed by light microscopic morphometry, using an automatic image analyzer system. Then, the results of quantitative determination were compared with those for keratinocytes in normal epidermis. The results were as follows,

(1) The mean nuclear area of each keratinocyte from the epidermoid cyst walls was significantly smaller than that from normal epidermis.

(2) To investigate the shapes of nuclei, a parameter was used. This parameter was defined as the shortest diameter/the longest diameter of each nucleus. From the mean value of this measurement, it was found that the shape of each

nucleus in the cystic walls was significantly flatter than that in the normal epidermis.

(3) A unit field of the epidermoid cyst wall was chosen arbitrarily for measurement, and the total area of nuclei in this field was measured. The nuclear area ratio was defined as the total area of nuclei/unit field area. These ratios were significantly smaller than those in the normal epidermis.

(4) It was suggested that in comparison with normal skin, differentiation was predominant over proliferation of keratinocytes in traumatic epidermoid cysts.

(Accepted on August 14, 1990) *Kawasaki Igakkaishi* 16(1): 153-159, 1990

**Key Words** ① Traumatic epidermoid cyst ② Keratinocyte  
③ Morphometric comparison

### はじめに

表皮嚢腫は、通常手掌、指腹、ときには足蹠、趾腹、あるいは顔面など、外傷を受けやすい部位に発現しやすく、発生機序については、外傷や手術などにより真皮内や皮下に迷入した表皮組織が増殖し角質嚢腫を形成するという外傷性起因説が広く一般に認められている。したがって、表皮嚢腫はしばしば外傷性表皮嚢腫 (traumatic epidermoid cyst) と呼ばれている。<sup>1),2)</sup>

一方病理学的には、外傷性表皮嚢腫の病態は、本来は体表面に局在すべき表皮細胞が、異所的な場である真皮皮下組織内で永続的な増殖と分化を営むために、いわば良性腫瘍的な性格あるいは特性を保持している可能性を示唆している。

しかしながら、表皮嚢腫を構築する表皮様細胞が保持するような性状については、正常な表皮細胞から直接遺産的に受け継いでいるものなのか、あるいは異所的な場という環境が大きく影響し、結果的に表皮細胞に対してある未知の機序による機能的な変貌を強いているのか、などについての詳細な検討は、これまで全く行われていない。したがって、外傷性表皮嚢腫の成立機序を解明するうえで、このような表皮様細胞の増殖と分化についての特性を知ることが、極めて重要である。

今回、外傷性表皮嚢腫を構築する表皮様細胞と被覆表皮を構築する正常な表皮細胞の形態計測を行い、表皮嚢腫と被覆表皮における角化細

胞の増殖と分化の進展を定量的に比較することを試みた。そこで、全自動画像解析装置を使用し、外傷に起因すると考えられた3症例の表皮嚢腫において、嚢腫壁を構築する表皮様細胞の核面積、核形態、及び嚢腫壁の単位面積当たりの核面積比を測定し、正常な表皮組織の各値との比較解析を行った。

### 症 例

今回の画像解析に使用した組織標本を得た3症例について、以下に概略を記す。

症例1: 11歳, 女子

初診: 昭和60年8月27日

現病歴: 1年前に釘を踏んで右足底受傷した。その後、同部位に有痛性の腫瘤が出現したため当科受診。昭和60年11月8日摘出術施行。直径1cmの腫瘤を直上の皮膚とともに摘出した (Fig. 1)。

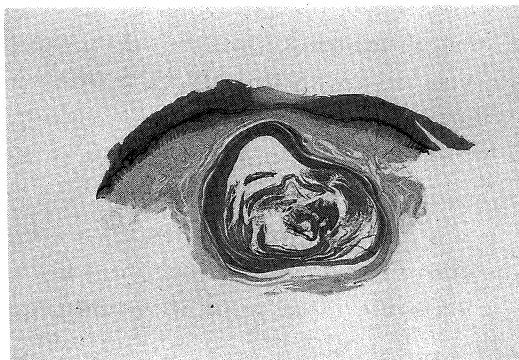


Fig. 1. The transection of traumatic epidermoid cyst (H. E.,  $\times 6$ )

組織所見：嚢腫は重層扁平上皮に囲まれ、一部には顆粒層も認められる。また所々で重層扁平上皮が途切れて単核球や異物型巨細胞が多数出現している。

症例2：17歳，女子高生

初診：昭和62年5月21日

現病歴：1年前より左踵部に痛みが出現した。明らかな外傷の既往は記憶していないが、スポーツ部に所属しており、微小な外傷は多いとのことであった。同年5月27日摘出術施行。

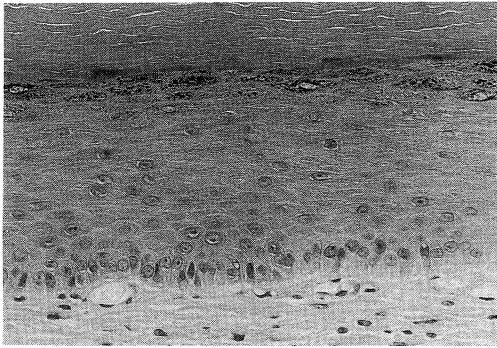


Fig. 2. Cystic wall consists of three layers, which are thinner than normal skin (H. E.,  $\times 200$ ).

左踵部に一部皮膚と癒着した $1 \times 3$  cmの腫瘍を認め、癒着した皮膚とともに摘出した。

組織所見：嚢腫壁は重層扁平上皮で構成され、基底層では立方状の核が配列しているが表皮突起は認められない (Fig. 2)。有棘層、顆粒層においても核の扁平化の程度は軽度である。周囲には炎症反応を認める。

症例3：36歳，男性

初診：平成元年1月26日

現病歴：昭和62年9月，機械に左環指をはさまれて受傷。近医にて縫合処置を受けた。受傷後1年目頃より同部位に腫瘍が出現したため、当科受診。直上の皮膚及び瘢痕組織も含めて摘出した。

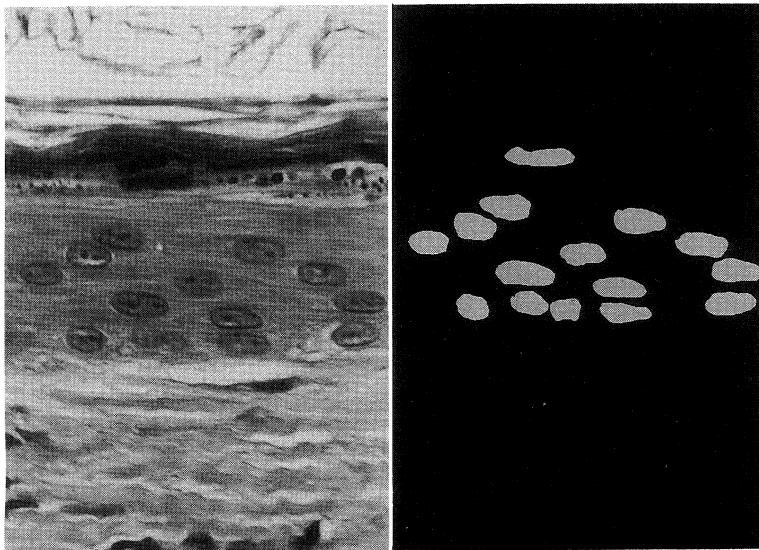
組織所見：嚢腫壁は重層扁平上皮で形成され、表皮様細胞は扁平である。嚢腫の外層は結合組織で囲まれているが、炎症反応は軽度である。

### 実験材料

上記3例の嚢腫摘出物割断面のヘマトキシリン-エオジン染色組織標本を使用した。正常表皮細胞の形態計測には、同時に切除した嚢腫の直上にある被覆表皮を使用した。

### 測定方法

画像解析のためにハイ・グレード画像解析装置IBAS-2000 (KONTRON BILDANALYSE社)を使用し、個々の表皮嚢腫の壁を構築する表皮様細胞と壁層レベルの形態計測を行った。表皮様細胞は、1,000倍の倍率で核面積及び形態を測定し (Fig. 3a, b)、正常表皮細胞の値と比較した。形態については、F-shapeというパラメーター



(a)

(b)

Fig. 3a. Epidermoid cyst wall displayed by IBAS-2000  
b. Intensified nuclear image

を用いて核の最長径  $a$  に対する最短径  $b$  の比  $b/a$  を計測した (Fig. 4). つまり, この値が 1 に近いほど核の形態が円に近いことを示し, 値が小さいほど長細い楕円形であることを示している.

嚢腫壁層レベルの測定では, まず 400 倍の倍率において, その解析装置の画面に表皮嚢腫の壁層を映し, その壁層の面積 unit field を任意に限定して計測する (Fig. 5a). そして, その面積内にある個々の表皮様細胞の核面積の総和 total area of nuclei を求めた後 (Fig. 5b), total area of nuclei/unit field を計算して単位面積当たりの核面積比 nuclear area

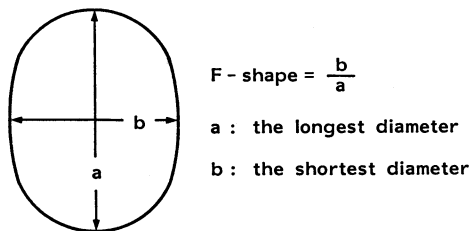


Fig. 4. F-shape was defined as aspect ratio of the object.

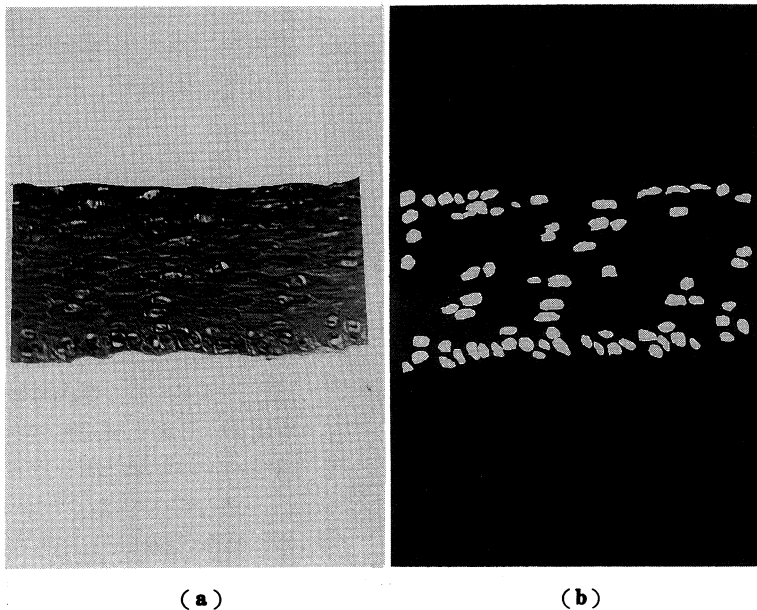


Fig. 5a. An unit field of the epidermoid cyst wall was chosen arbitrary for measurement.

b. Total area of nuclei in this field was measured.

ratio とした. これを 6 カ所で測定し, 平均及び標準偏差を算出した. 表皮嚢腫の細胞壁層は, 最外層である基底層から最内層の顆粒層まで正常表皮と類似の構成をなしている. そのため, 比較する正常表皮組織においても, 基底層から顆粒層までの面積で同様に測定を行い計算した. 上記の比較検定は Student's  $t$  test にて行った.

## 結 果

表皮嚢腫と被覆表皮における測定結果は, Tables 1, 2 にまとめた. 3 例の表皮嚢腫において, 表皮様細胞の平均核面積は  $29 \sim 36 \mu\text{m}^2$  で, 正常表皮細胞での平均核面積は  $36 \sim 47 \mu\text{m}^2$  であった. その結果, 同一症例の表皮嚢腫壁と被覆表皮においては, 2 例に嚢腫壁の表皮様細胞核面積の有意な減少を認めた. 残る 1 例には有意差がみられなかったが, 小さい傾向を示した (Table 1).

F-shape 値は, 正常表皮細胞では約  $0.6 \sim 0.7$  で, 核の形態が円形に近いことを示した.

一方嚢腫壁の表皮様細胞では  $0.48 \sim 0.65$  と正常より低い値を示し, 同一症例の二者間の比較において, 2 例に有意な差を認めた. その結果, 表皮嚢腫では表皮様細胞の核が被覆表皮に比べ扁平であることを示していた. 核面積で明らか有意差がみられなかった 1 例は, F-shape 値も同様に有意差を認めなかった. しかし, 少なくとも正常表皮細胞よりは小さい傾向がみられた (Table 1).

表皮嚢腫における単位面積当たりの表皮様細胞の核の個数は被覆表皮に比べ

**Table 1.** Mean areas and F-shapes of the nuclei from epidermoid cyst walls and normal epidermis in three patients

(mean±S. D.)

	case 1		case 2		case 3	
	epidermis	cyst	epidermis	cyst	epidermis	cyst
area ( $\mu\text{m}^2$ )	45.4±16.2	29.1±17.8*	36.2±15.8	33.5±23.6	47.57±13.1	36.06±8.0*
F-shape	0.66±0.14	0.57±0.16*	0.69±0.13	0.65±0.10	0.61±0.12	0.48±0.01*

The numbers of specimens : 74—140

\* :  $p < 0.05$  against epidermis**Table 2.** Mean numbers of nuclei and nuclear area ratios of the epidermoid cyst walls and normal epidermis in three patients

(mean±S. D.)

	case 1		case 2		case 3	
	epidermis	cyst	epidermis	cyst	epidermis	cyst
number of nuclei	162±36	21±7**	91±24	15±4**	103±33	17±2**
nuclear area ratio*	0.23±0.22	0.15±0.03**	0.29±0.05	0.14±0.02**	0.25±0.03	0.21±0.03**

\* : total area of nuclei/unit field area

\*\* :  $p < 0.05$  against epidermis

明らかに少なく、その単位面積当たりの核面積比も、3例すべてが被覆表皮の核面積比に比べ有意に小さい値を示した (Table 2)。

## 考 察

今回、著者はコンピューターを利用した光学顕微鏡の形態計測によって、表皮嚢腫の表皮様細胞と被覆表皮の表皮細胞の核面積と、そのF-shape形態、さらには単位面積当たりの核面積比を解析した。このコンピューターを利用した自動形態計測法の特徴は、組織試料から直接画像を入力して計測できることである。その結果、人間の判断よりも迅速であり、さらに、直接組織標本を計測することによって測定誤差も小さくなるという利点をもつ。<sup>3),4)</sup>

計測の結果、表皮嚢腫の表皮様細胞核面積は正常表皮細胞に比べ有意に小さい値となった。核の小型化は、赤芽球系細胞の分化の過程で認められており、一般には核内DNA、核蛋白などの量的変化が核の大きさに影響すると考えられている。<sup>5)</sup> 正常表皮細胞では、基底細胞から角質細胞への分化に伴って、核内DNAが徐々

に減少してゆく。<sup>6)</sup>ところがその一方で、表皮細胞の核の体積については、分化の過程を経て、有意な増減がみられなかったと報告されている。<sup>7)</sup>このように核内DNAが減少するにもかかわらず、核体積が変化しないのは、核内で新たに蛋白質の合成が行われ、減少した核内DNAのスペースを補っているからであろうと推測されている。<sup>5),6),8)</sup>

今回著者は、DNAの量的変化については未検索であるが、表皮嚢腫における表皮様細胞の起源が被覆表皮と同じ角化細胞であるとするなら、これらの表皮様細胞では、核内DNAが減少しているか、または核内蛋白質合成が減少している可能性を示唆している。このことは、表皮嚢腫を構築する表皮様細胞は核の機能が抑制されるような環境にある証左かもしれない。

形態的变化を示すF-shape値が表皮嚢腫では小さい傾向にあることを認めた。この結果は核が被覆表皮よりも扁平であることを示している。正常な表皮組織においても、分化が進むにつれて表皮細胞の核形態が変化することは認められている。<sup>7)</sup>しかし表皮嚢腫の表皮様細胞層

は、中心部にある角化物と嚢腫周囲の線維組織との間で内外から圧迫され、被覆表皮とは異なった環境下にある。そのため、機械的圧迫ストレスが表皮様細胞の形態にどのような影響を与えるかについて考慮しなければならない。Görmarらは、*in vitro*で角化細胞に断続的に重りによる圧迫をかけ、細胞に対する機械的ストレスの影響を調べた。<sup>9)</sup> その結果、角化細胞は機械的ストレスによって形態が扁平化し、個々の細胞のケラチンの含有量が増加した。その反面、角化細胞の増殖率は減少した。つまり、物理的圧迫ストレスによって角化細胞の分化が促進し増殖が抑制され、角化細胞に対して圧迫ストレスの影響が大きいことを実験的に証明した。今回の表皮嚢腫の計測結果からも、嚢腫壁に対する圧迫に基づく機械的ストレスにより表皮様細胞の分化が促進されていることが類推される。

表皮嚢腫における単位面積当たりの核面積比の値は、被覆表皮に比べ有意に小さい値を示した。また単位面積内の核の個数も被覆表皮に比べ非常に少ない値を示した。この個数の減少と個々の核面積の小量化の結果として前述の核面積比は減少する結果となった。つまり、表皮嚢腫壁での表皮様構築は、被覆表皮に比べて細胞の過疎化が起こった状態にあると言える。言い換えれば増殖能の抑制化の傾向があると推測される。これらの比較解析の結果、表皮嚢腫においては被覆表皮に比べ、細胞の増殖が抑制され、一方で分化が促進する傾向にあることが示唆された。

しかしながら表皮嚢腫において、嚢腫全体が完全に角化して消滅することなく存続していくためには、とどまることのない持続的な細胞の増殖が必然的に見込まれるはずである。

以上、外傷性表皮嚢腫の成立機序を、外傷に

起因する角化細胞の迷入とする後天的発生説の観点から考察した。しかし今回の比較解析の結果からは、外傷性表皮嚢腫の細胞の起源が、その嚢腫を被覆する表皮組織由来であると明確に断定できなかった。

表皮嚢腫発症のための因子について Epstein は、外傷以外にも細胞の幹細胞的な性格の有無と炎症の存在の有無が重要な因子であると提唱した<sup>10)</sup> が、表皮嚢腫についてはまだ解明されていない問題点が多い。今後さらに究明されることが望まれる。

## ま と め

1. 外傷性表皮嚢腫の表皮様細胞の核面積と形態、及び単位面積当たりの核面積比をハイ・グレード画像解析装置 IBAS-2000 にて計測し、被覆表皮の正常表皮細胞における各測定値と比較解析した。
2. 表皮嚢腫の表皮様細胞は、正常表皮細胞に比べ、核面積は有意に小さく、また扁平化の傾向を示していた。
3. 単位面積当たりの表皮様細胞核面積比も、正常表皮細胞より有意に小さい値を示した。
4. 以上より表皮嚢腫の表皮様構築は、被覆表皮に比べ、細胞の増殖能よりも分化機転の方が優勢であることが推測された。

稿を終るにあたり、本研究の機会を与えてくださいました故谷 太三郎教授に深い感謝の意を捧げます。ご校閲をいただきました川崎医科大学形成外科学教室 森口隆彦教授と川崎医科大学薬理学教室 斎藤泰一教授に感謝いたします。ご指導、ご校閲をいただきました川崎医科大学薬理学教室 本間隆義助教授に感謝いたします。研究試料の便宜をはかっていただきました川崎医科大学形成外科学教室の教室員各位にお礼申し上げます。またご協力をいただきました電子顕微鏡センターの各位にお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Wien, M. S. and Caro, M. R.: Traumatic epithelial cysts of the skin. JAMA 102 : 197—199, 1934
- 2) 塚越葉子, 平井昭男, 加茂紘一郎: 足趾に多発した epidermoid cyst. 西日皮 43 : 226—229, 1981

- 3) 馬場謙介, 木村一元, 宮本 潔, 岡安貞治, 木村園恵, 神崎可也: 形態計測 (I). 細胞 8 : 378—385, 1976
- 4) 永田哲士: 顕微鏡的形態計測の原理と手技. 細胞 8 : 284—303, 1976
- 5) 車谷峰子, 馬場俊一, 鈴木啓之: 石灰化上皮腫における腫瘍細胞の形態計測的研究. 日皮会誌 91 : 433—438, 1981
- 6) Suzuki, H., Fukuyama, K. and Epstein, W. L.: Changes in nuclear DNA and RNA during epidermal keratinization. *Cell Tissue Res.* 184 : 155—167, 1977
- 7) Rowden, G.: Ultrastructural studies of keratinized epithelia of the mouse. III. Determination of the volumes of nuclei and cytoplasm of cells in murine epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 64 : 1—3, 1975
- 8) 平野峰子: 皮膚腫瘍細胞核の研究. 第1報. 石灰化上皮腫における分化に伴う核の変化について. 日臨電顕会誌 13 : 131—141, 1980
- 9) Görmar, F. E., Bernd, A., Bereiter-Hahn, J. and Holzman, H.: A new model of epidermal differentiation: Induction by mechanical stimulation. *Arch. Dermatol. Res.* 282 : 22—32, 1990
- 10) Epstein, W. L. and Kligman, A. M.: Epithelial cysts in buried human skin. *Arch. Dermatol.* 76 : 437—445, 1957