

Histological Study of the Mineralization Process in Craniopharyngioma

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7981

頭蓋咽頭腫における石灰化巣形成過程の組織学的研究

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任：山本信二郎教授)

佐藤 一 史

(昭和62年10月28日受付)

頭蓋咽頭腫の石灰化巣形成過程についてエナメル上皮腫型腫瘍10例、扁平上皮腫型腫瘍9例の計19例を対象に光顕的、電顕的検索、ならびに石灰化組織のX線解析を行なった。石灰化はエナメル上皮腫型腫瘍では全例に認められたのに対し、扁平上皮腫型腫瘍ではいずれにも認められなかった。エナメル上皮腫型腫瘍は実質上皮細胞と線維性の間質組織より形成されていた。実質上皮細胞は基底層、中間層および内層の三層構造を呈し、後二者の細胞層内には角質細胞巣が散在性にみられた。光顕的には、角質細胞は変性におちいて核の消失しているものが多かった。石灰沈着は全例角質細胞巣内に認められた。電顕的には、角質細胞には核が残存したものと消失したものの両者がみられた。しかし、大部分の角質細胞は変性におちいて核は消失しており、張原線維以外の細胞内小器官も消失していた。核の消失した角質細胞の張原線維の間隙には細胞の残層とともに径0.15~0.5 μ mの単位膜に包まれた類円形小体が多数認められた。一部の類円形小体の内部あるいは表面には径約10nm、長さ0.05~0.1 μ mの針状結晶の集積が観察された。針状結晶が放射状あるいは同心円状に沈着した類円形小体が多数集簇すると張原線維を骨格とした大きな石灰化巣が形成されるものと推定された。針状結晶は微小X線分析ではカルシウムと燐より構成されており、X線回析により水酸化燐灰石 (hydroxyapatite) であることが確認された。以上より、エナメル上皮腫型の頭蓋咽頭腫の石灰沈着は角質細胞に由来する類円形小体にはじまり、張原線維を骨格として大きな石灰化巣が形成されることが示唆された。

Key words craniopharyngioma, calcification, membrane-bound round vesicle, tonofibril, fine structure

頭蓋咽頭腫は頭蓋咽頭管の遺残細胞を起源とし、下垂体柄部に発生する脳腫瘍である¹⁾²⁾。本腫瘍は欧米では全頭蓋内腫瘍の2.5~3.0%²⁾³⁾と報告されているのに対し本邦では5.8%⁴⁾を占め、日本人に比較的多い脳腫瘍といえる。1926年 Critchley ら¹⁾は本腫瘍の組織構造をエナメル上皮腫型と扁平上皮型に分類したが、前者は特に石灰化の傾向が強く、トルコ鞍部にみられるそのX線像は診断根拠の一つとされている⁵⁾⁶⁾。しかし頭蓋咽頭腫における石灰化巣に関する電顕的記載は比較的少なく^{7)~11)}、ことに初期の石灰化像の報告は著者が調べ得た限り見当たらない。

生体組織の石灰化の機序に関して、Bonucci¹²⁾¹³⁾とAnderson¹⁴⁾はそれぞれ正常発育動物の関節軟骨の石灰化巣内に超微細構造上単位膜につつまれた直径0.03~1.0 μ mの類円形の小体を発見した。そして本小体を osmiophilic body¹²⁾、calcifying globules¹³⁾あるいは matrix vesicle¹⁴⁾と呼称し、石灰沈着の起こる最初の場であるとした。本構造物は生理的石灰化

巣^{12)~18)}のみならず、種々の病的石灰化巣^{19)~27)}にも見出されており石灰化の初期像形成に重要な役割をはたしていることが広く認められるに至った。また最近では石灰化におけるミトコンドリアの機能が重要視されており、実際に皮膚の損傷²⁸⁾や下垂体腺腫²⁹⁾、松果体胚芽腫³⁰⁾、単純ヘルペス脳炎³¹⁾などでミトコンドリアに最初の石灰沈着が起こることが形態学的に確認されている。

今回著者は手術的に摘出された頭蓋咽頭腫を光顕、電顕ならびにX線解析装置を用いて検索した。本論文では、角質細胞の変性により生ずる類円形小体と張原線維が本腫瘍の石灰化巣形成に果たす役割について報告する。

対象および方法

当教室において手術的に摘出された頭蓋咽頭腫19例を対象とし、全例に光顕的および電顕的検索を行なった。光顕用として、ホルマリン固定後、脱水・パ

ラフィン包埋し、薄切切片を作製してヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施した。電顕用として、摘出した材料を直ちに1~2mm³の薄片に細切し、0.1M カコジル酸ナトリウム緩衝液による2.5%グルタルアルデヒド固定液 (pH 7.4) で2時間固定した。次いで、1%オスミウム酸による固定を2時間行なった。固定後は緩衝液で組織を約10分間洗浄し、上昇エタノール系列 (40%, 60%, 80%, 90%, 96%, 100%, 100%) にて脱水し、Mollenhauerの方法³²⁾に従い、エポン812-アラルダイト502混合樹脂に包埋した。超薄切片の作製はLKB-8800型ウルトラミクロトームを使用し、ダイヤモンドナイフにて行なった。酢酸ウラニールとクエン酸鉛による二重染色を施し、日立H-600型電子顕微鏡で観察した。なお、超薄切片作製前に同一包埋試料から厚さ約1μmの切片を作り、トルイジンブルー染色を施し、光顕にて観察し、電顕所見の裏付けとした。また2例における超薄切片をエネルギー分散型X線分析装置 (Kevex Corporation, Burlingame, CA) を用いて近接スペクトルを定性的に分析した。さらに別の2例において石灰化巣を含む組織の乾燥粉末の結晶構造をX線回折装置 (日本電子, JDX-8P, 東京) を用いて検討した。

成 績

I. 対象症例一覧

対象とした19例の頭蓋咽頭腫について、年齢、性別、組織型、および石灰化の有無の一覧を表1に示した。年齢は1~74才、平均年齢33才、男性10例、女性9例であった。組織学的にはエナメル上皮腫型10例、扁平上皮型9例であった。石灰化は光顕的にエナメル上皮腫型の全例にみられたが、扁平上皮型にはいずれにも認められなかった。電顕的に石灰化が確認されたのは9例のエナメル上皮腫型で、その内訳は年齢1~51才、平均年齢20才、男性4例、女性5例であった。

II. 光顕的観察

エナメル上皮腫型の腫瘍細胞は基底層、中間層、および内層の三層構造をとり、角質細胞巣は中間層、内層、あるいは両者にわたって散在性に認められた。角質細胞の胞体は周囲の腫瘍細胞より大きく、エオジン嗜好性で微細線維状であった。核は円形ないし楕円形であり、クロマチンは少なく、明るく抜けたように見えた。石灰沈着は全例において角質細胞巣内に認められた。石灰化巣は数μmの微細顆粒状のものから層状または同心円状構造を示す径50μm以上のものまでさまざまであったが、径20μm前後で同心円状のものが最も多く観察された (図1)。

III. 電顕的観察

エナメル上皮腫型では、基底層を形成する細胞は一般に円柱形で柵状の配列を示した。細胞内には径5~6nmの太さの微細線維すなわちトノフィラメントが集合して束状になり、径0.1μm前後の線維束を形成していた (図2)。トノフィラメントは細胞の長軸にほぼ平行に、あるいは不規則に走行し、その一部はデスマゾームに収束していた。中間層の細胞は、扁平または紡錘形であり、トノフィラメントはその数を増し、互いに癒合する傾向を示した。内層の細胞は一般に胞体が小さく星芒状であり細胞間隙は拡大していた。これらの腫瘍細胞はその形、大きさ、配列などに違いはあってもトノフィラメントおよびデスマゾームをもち、胞体内に遊離リボゾーム、グリコーゲン顆粒、ミトコンドリアなどの小器官が広く分布するという共通した細胞構築を示していた。

中間層および内層においては胞体の大きな角質細胞巣が島状に散在していた。角質細胞には核の残存しているものと消失したものの両者がみられたが、後者のほうがはるかに多く観察され、光顕で核の部位が明る

Table 1. Summary of 19 cases of cranio-pharyngioma

Case No.	Age (yrs)	Sex	Tumor type	Calcification	
				L.M.	E.M
1.	1	F	Ad	+	+
2.	47	F	Sq	-	-
3.	28	M	Ad	+	+
4.	43	F	Sq	-	-
5.	23	M	Sq	-	-
6.	6	M	Ad	+	+
7.	48	F	Sq	-	-
8.	52	M	Sq	-	-
9.	74	M	Ad	+	-
10.	18	F	Ad	+	+
11.	30	M	Sq	-	-
12.	51	F	Ad	+	+
13.	44	M	Ad	+	+
14.	10	M	Ad	+	+
15.	49	M	Sq	-	-
16.	37	F	Sq	-	-
17.	7	F	Ad	+	+
18.	48	M	Sq	-	-
19.	14	F	Ad	+	+

Abbreviations : F, female ; M, male ; Ad, Adamantinomatous type ; Sq, Squamous cell type ; L.M., Light microscopy ; E.M., Electron microscopy.

* Examined with X-ray microanalyzer.

** Examined with X-ray diffractometer.

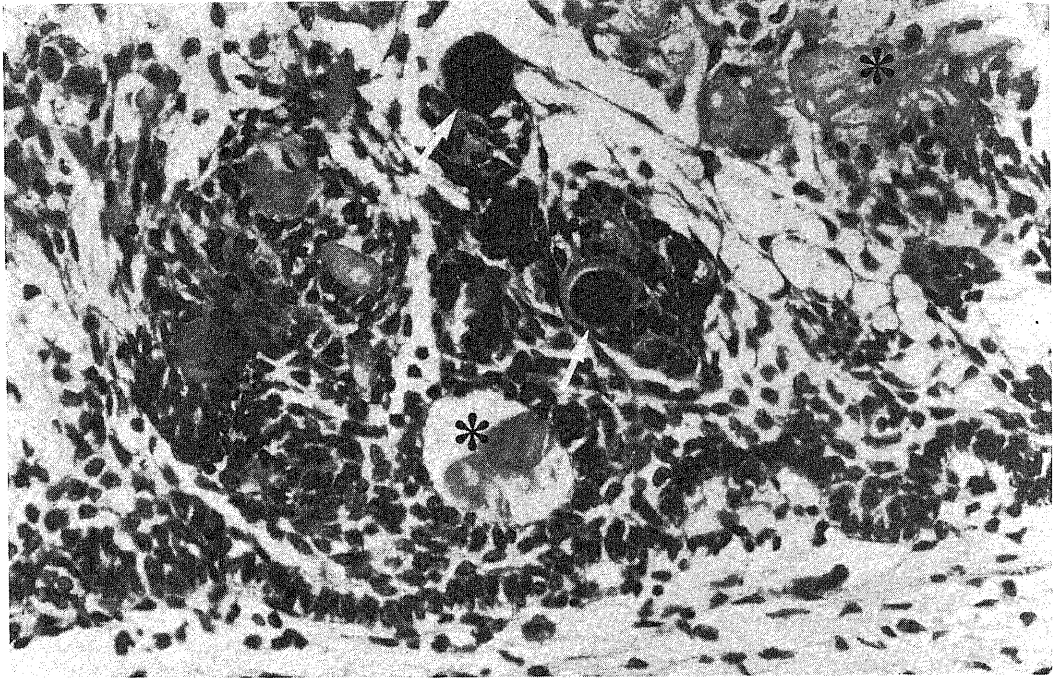
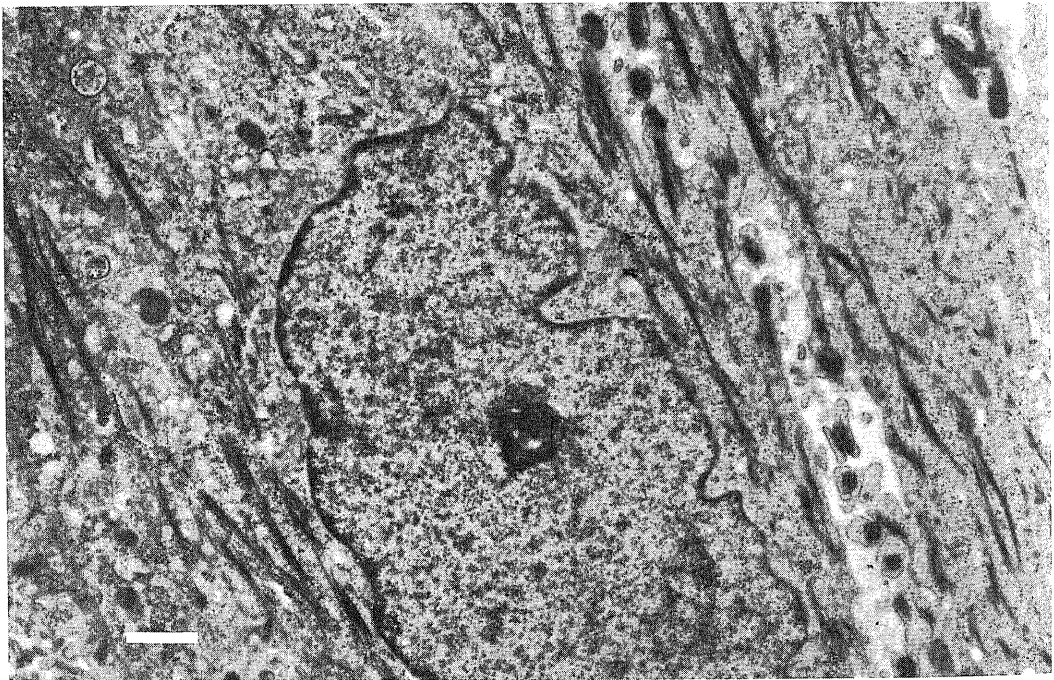
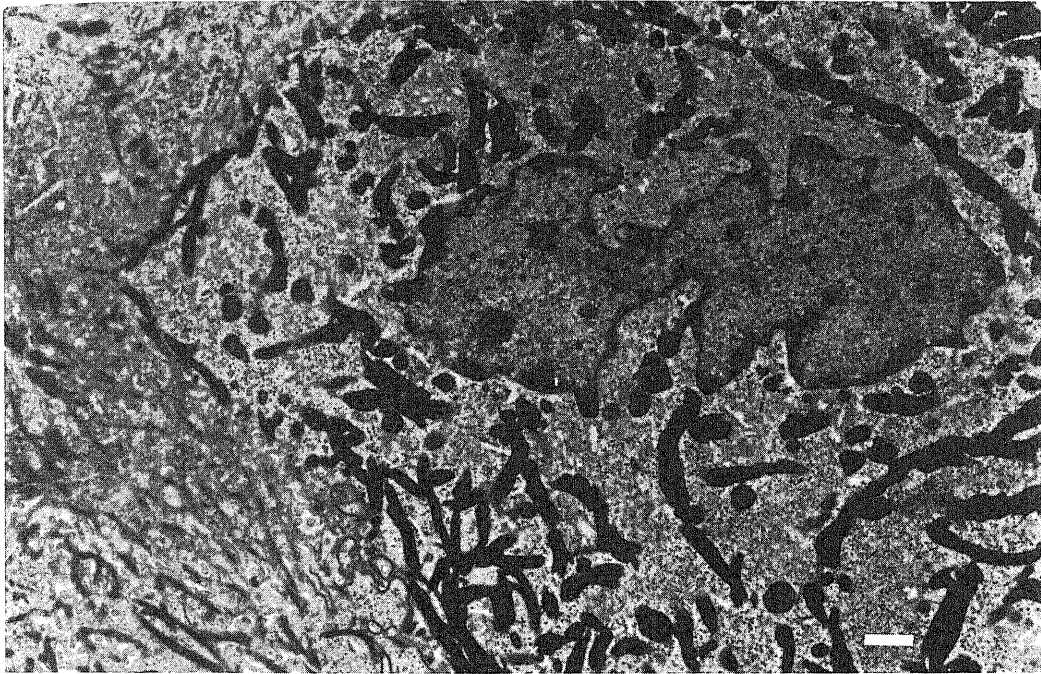


Fig. 1. Light micrograph of adamantinomatous type of craniopharyngioma. Keratinized cell islands (asterisks) associated with tiny calcified bodies (arrows). H. E. $\times 350$.



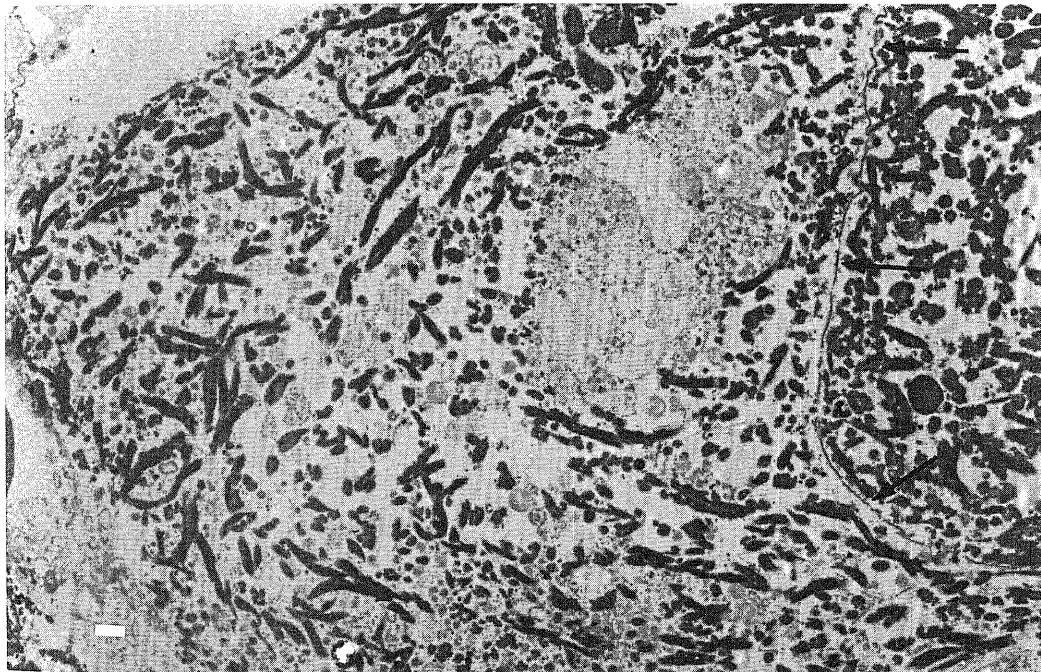
Bar $1 \mu\text{m}$

Fig. 2. Electron micrograph of the neoplastic cells in the basal zone of tumor. Prominent tonofilaments, as well as numerous desmosomes are present. $\times 10,000$.



Bar 1 μ m

Fig. 3. Electron micrograph of a keratinized cell with irregular shaped nucleus and thick tonofibrils and cytoplasmic organelles. $\times 6,500$.



Bar 1 μ m

Fig. 4. Electron micrograph of degenerated keratinized cells without nucleus. There are remnants of many tonofibrils and cellular debris. Interrupted unit membrane is observed as well (arrows). $\times 4,100$.

くぬけて見えた細胞に相当した。角質細胞で核の残存したものでは(図3),核は切れ込みが多く不整形を呈した。胞体内には通常トノフィラメントが多数集簇し,径 $0.2\sim 0.7\ \mu\text{m}$ の電子密度の高い太い線維束すなわち張原線維を形成していた。張原線維はほぼ核をとりかこむように走行し,その間隙には遊離リボソーム,粗面小胞体,ミトコンドリアが広く分布していた。これらの細胞は多数の細胞突起を出して周囲の細胞とデスモソームにより結合していることが多かった。一方,核が消失した角質細胞においては(図4),張原線維以外の細胞内小器官はほぼ消失し,張原線維自体の電子密度も低くなり,胞体は全体に低電子密度を呈した。核の消失した角質細胞では,細胞が互いに隣接する部分では不連続の単位膜を認めることがあったが(図4),多くの場合細胞膜も消失していた。これらの核を失い変性した角質細胞の張原線維の間に,細胞内小器官の残屑とともに直径 $0.15\sim 0.5\ \mu\text{m}$ の単位膜に包まれた多数の類円形小体が見られ,ある小体の内部あるいはその膜上に径約 $10\ \text{nm}$,長さ $0.05\sim 0.15\ \mu\text{m}$ の針状結晶の集積が見られた(図5)。針状結晶のあるものは放射状,同心円状に蓄積してこの小体を埋めつくし,

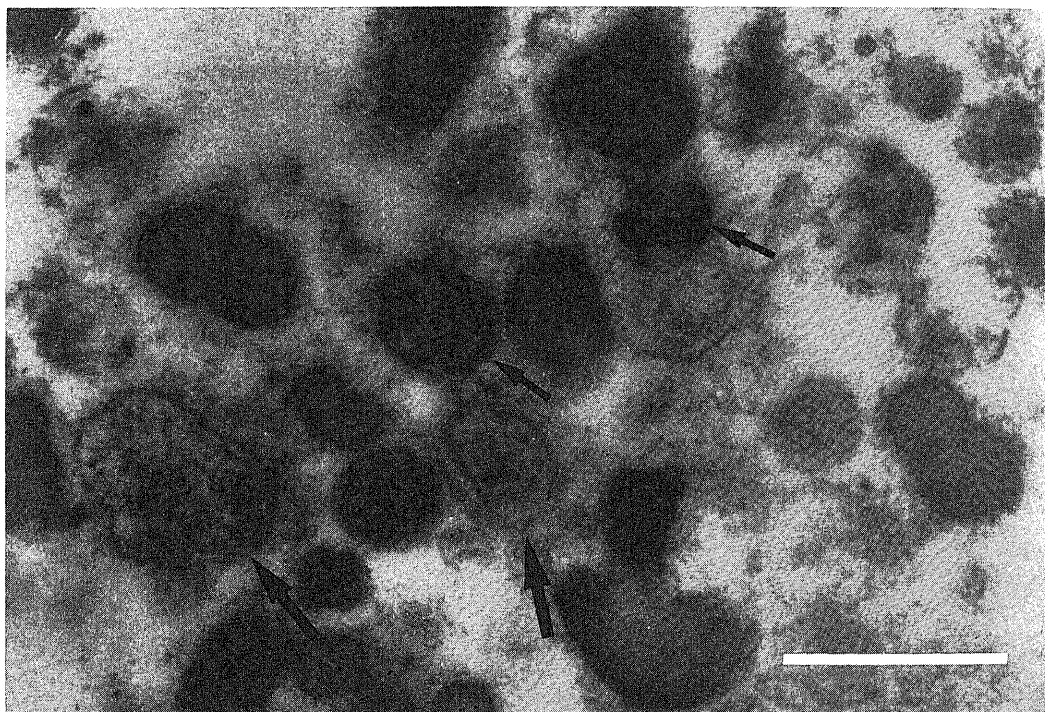
高電子密度の球状の石灰化小塊を呈した(図6),さらに石灰化の進んだ状態では石灰化小体に針状結晶が多数付着した構造を示して膜構造を失い,そのあるものは張原線維と癒着している所見が得られた(図7)。図8は針状結晶が一部の張原線維群に沈着し,これに接して石灰沈着が分葉状に進展した構造を示す。図9は $20\ \mu\text{m}$ 大の石灰化巣であり,張原線維およびその間隙が針状結晶により置換され,その内部に未だ針状結晶の付着をみない石灰化途上にあると思われる張原線維の一部を残す構造を示す。

IV. 微小X線分析およびX線回折

図10は石灰化部分の微小X線分析図であり,カルシウムと燐に大きなピークを示した。銅の部位のピークは標本保持の銅メッシュによるものである。図11は石灰化部分の結晶構造のX線回折所見であり,その型はJCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards) カードによれば水酸化燐灰石 (hydroxyapatite), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ に一致した。

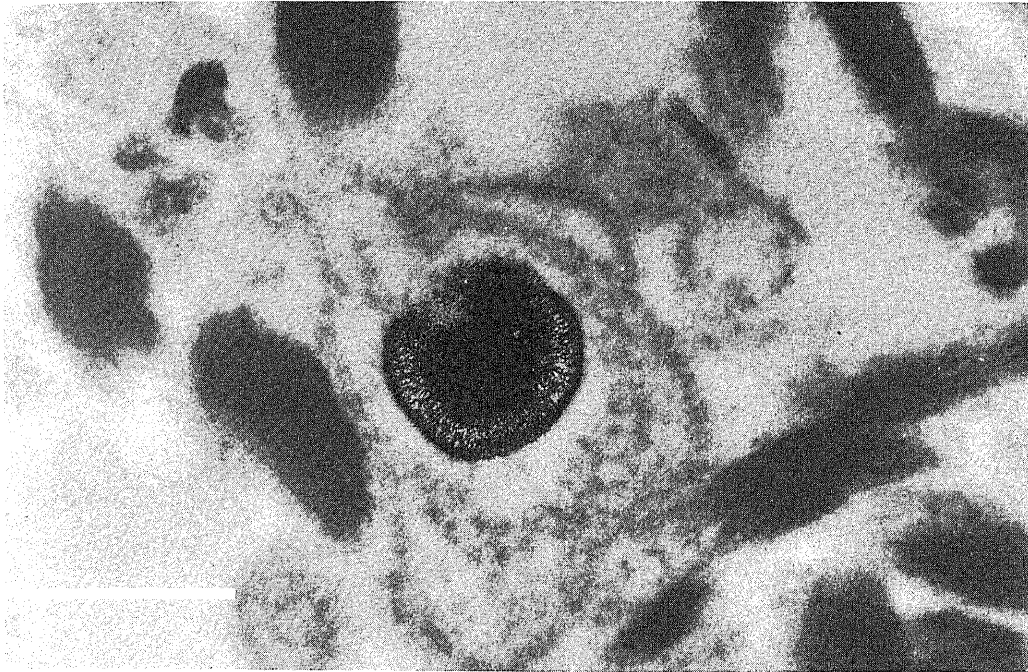
考 察

1904年 Erdheim³⁹⁾ によりはじめて頭蓋咽頭腫が4



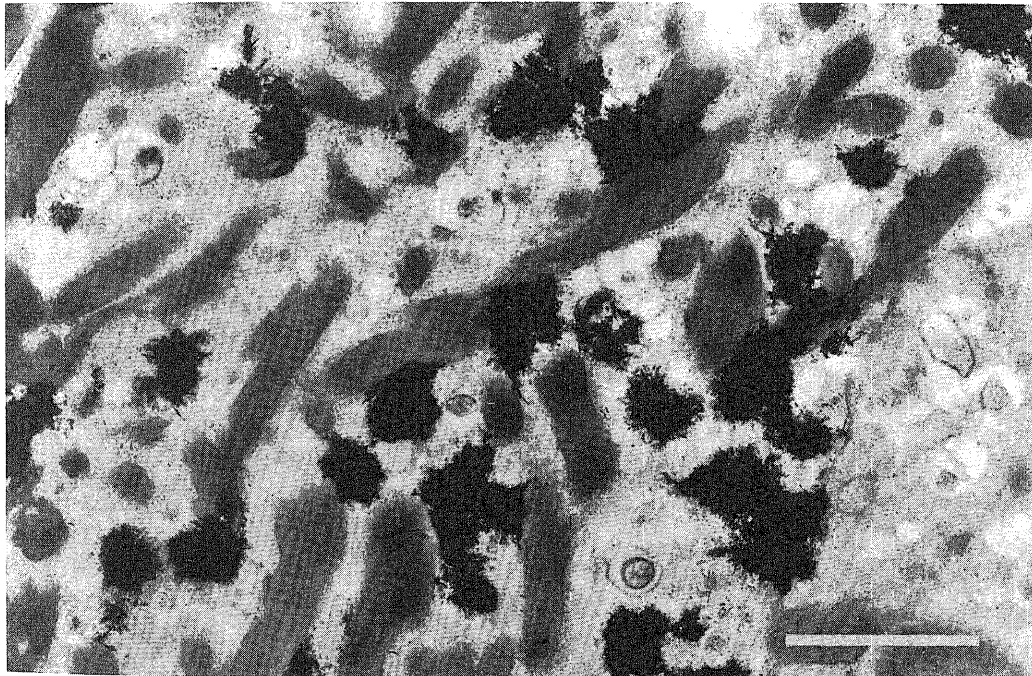
Bar $0.5\ \mu\text{m}$

Fig. 5. Electron micrograph of unit membrane-bound vesicles (large arrows) among the tonofibrils in the degenerated keratinized cell. Needle-shaped mineralized crystals are deposited in some vesicles (small arrows). $\times 58,500$



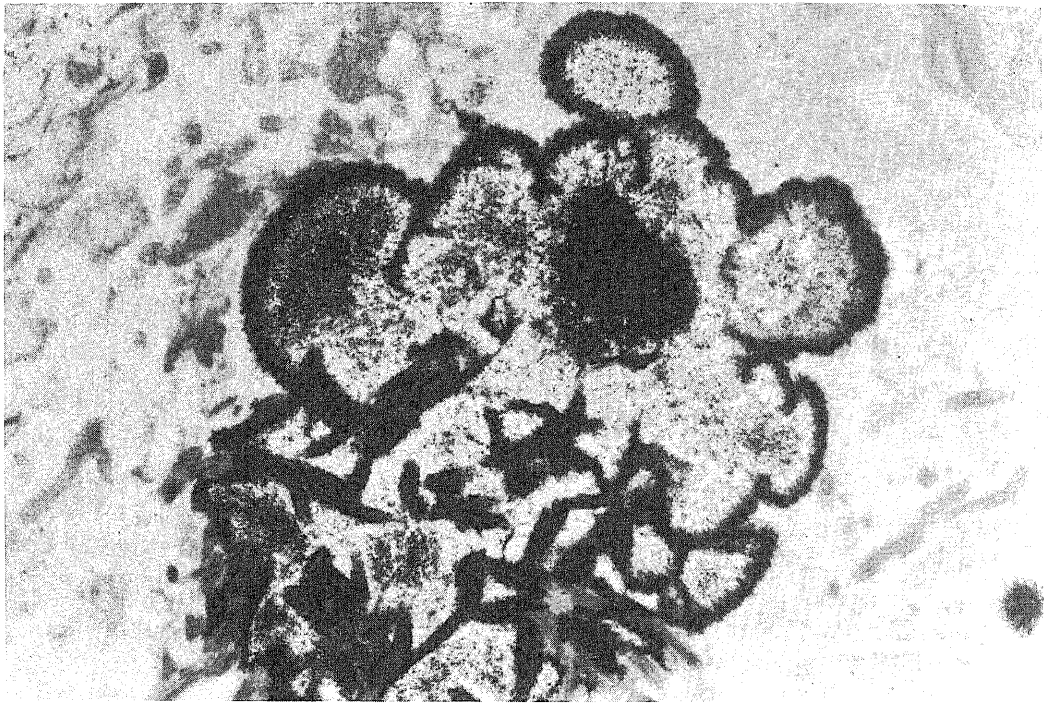
Bar $0.5\ \mu\text{m}$

Fig. 6. Electron micrograph of a vesicle showing radial accumulation of needle-shaped crystals. $\times 58,000$.



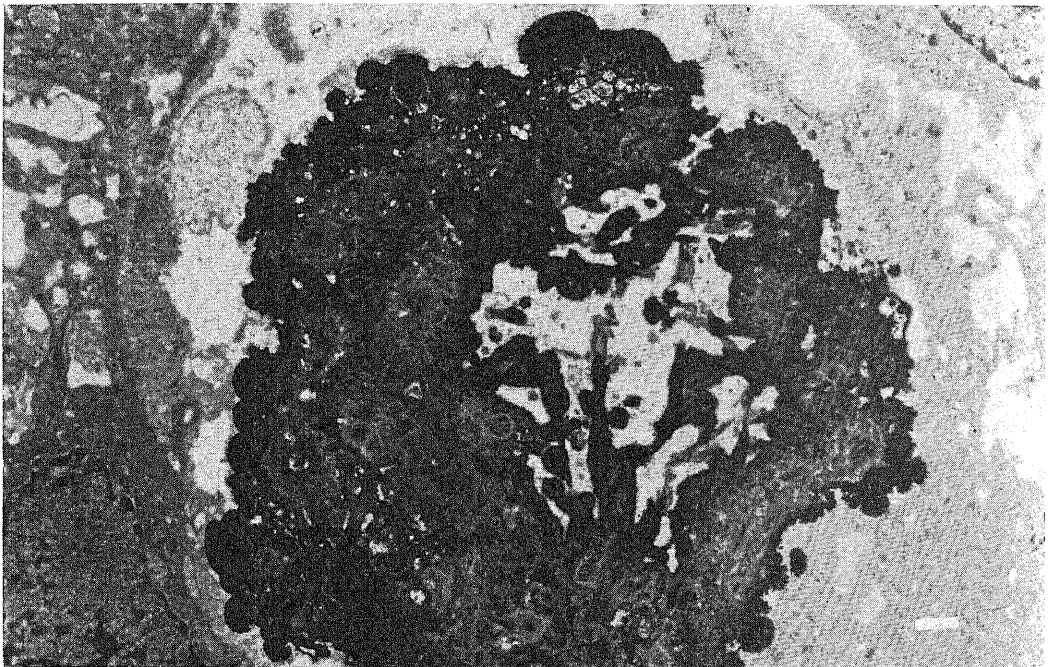
Bar $1\ \mu\text{m}$

Fig. 7. Electron micrograph of numerous calcified bodies among the tonofibrils. $\times 26,000$.



Bar 1 μ m

Fig. 8. Electron micrograph of a calcified body. Many apatite crystals are precipitated in the spaces between tonofibrils. $\times 15,700$.



Bar 1 μ m

Fig. 9. Electron micrograph of a large calcified mass containing numerous tonofibrils. The spaces between tonofibrils are almost completely filled with apatite crystals. $\times 5,700$.

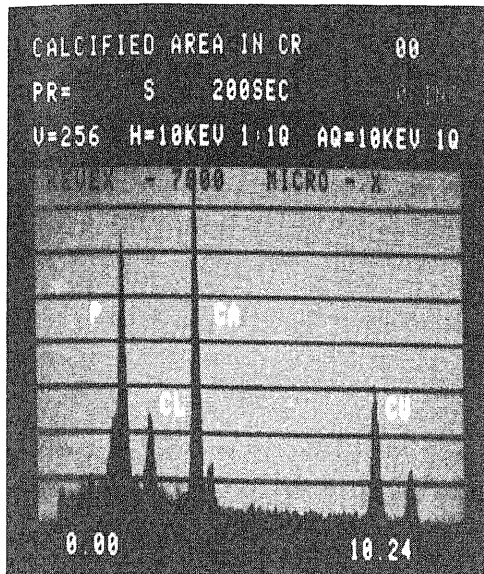


Fig. 10. X-ray spectrum of a tiny calcified area by energy dispersive X-ray microanalysis. The mineralized portion contains calcium (CA) and phosphorus (P). Copper peak (CU) represents the activity of the underlying grid.



Fig. 11. The X-ray diffraction pattern of the crystals in a representative tumor coincides well with hydroxyapatite as illustrated in the JCPDS card.

種の構成成分, すなわち上皮, 結合組織, 血管および星状膠細胞により構成されていることが報告された。1926年には Critchley ら⁷⁾が本腫瘍の組織構造をエナメル上皮腫型と扁平上皮型に分類し, 各々の特徴を記載している。彼らによれば, エナメル上皮腫型では腫瘍実質細胞は基底層, 中間層および内層の明確な三層構造を示すという。これらの細胞層内には壊死におちいった上皮細胞集団すなわち角質細胞巣が散在し, しばしば石灰化を伴っていたとしている。著者の検索ではエナメル上皮腫型においては基底層と中間層の境界は明瞭であったが中間層と内層の境界は必ずしも明瞭ではなかった。角質細胞塊は中間層および内層の細胞層内に最も多く認められ, ここに顆粒状, 層状または同心円状の石灰沈着が多数観察された。Kalnins³⁴⁾も光

顕的に本腫瘍の石灰沈着はまず実質上皮細胞層内に微細な顆粒として生じ, 次いで細胞全体に拡がり上皮細胞の崩壊が起こり, これを核としてさらに大きな石灰化巣が形成されると述べている。

頭蓋咽頭腫の電顕的検索は限られ, 筆者が調べ得た限りでは 10 数の報告があるのみである^{7)-11), 35)-45)}。しかも腫瘍の実質細胞がトノフィラメントとデスモゾームを持つ表皮類似的腫瘍であるとの記載に留まるものが多い。本腫瘍が臨牀的に決してまれでないにもかかわらずその電顕的報告が少ない理由として Landolt⁸⁾, 石倉¹⁰⁾らは, 1) 石灰化を伴うことが多く, 電顕用の超薄切片作製にはガラスナイフでは困難でありダイヤモンドナイフが必要である, 2) 腫瘍の全摘出は視床下部などの隣接組織の損傷を起こしやすいため分割あるいは部分摘除にならざるをえず, 電顕用の試料としては致命的な組織損傷を受けることが多い, 3) 嚢胞を伴う場合が多く嚢胞液の吸引や嚢胞壁の開放のみに終わり, 十分な腫瘍組織が得られない場合が多い, などの問題点を指摘している。1971年 Ghatak ら⁷⁾はエナメル上皮腫型の頭蓋咽頭腫一例についてその組織構造を電顕的に詳細に検索し報告した。彼らは本腫瘍の実質上皮細胞が皮膚の扁平上皮, 特に有棘細胞層の細胞⁴⁶⁾と類似していることを指摘している。すなわち細胞内を不規則に走行するトノフィラメント束, 種々の程度に存在するグリコーゲン顆粒, ミトコンドリア, 小胞体, 細胞と細胞とを連結するデスモゾームの存在などが特徴的な所見であり, 細胞の大きさや形, 配列等に違いがあっても細胞の基本的構造はほぼ同じであるという。彼らはまた嚢胞形成, 石灰沈着, 腫瘍周囲脳のグリオージスも本腫瘍に特徴的な所見であるとし, その電顕所見も記載している。石倉¹⁰⁾は頭蓋咽頭腫をエナメル上皮腫型, 扁平上皮型およびこの両型の組織構造をあわせ持つ混合型の三型に分類し, おのおの組織構造を検討した。彼は電顕的に, エナメル上皮腫型ではグリコーゲン顆粒が多く, 細胞間隙が広く, 細胞突起が少なく, 内層細胞は星芒状で小さいのに対し扁平上皮型ではグリコーゲン顆粒は少なく, 細胞間隙が狭く, 細胞突起が多く, 内層細胞は多角形で大きいのが特徴であるとした。また混合型では両型の構造を含み, グリコーゲンの量, 細胞間隙の広さ, 細胞突起の数において中間の状態がみられたという。

頭蓋咽頭腫の電顕的報告のうち, 石灰化に関する記載があるのは Ghatak ら⁷⁾, Landolt⁸⁾, 石倉^{10), 11)}の論文のみである。これらの報告は本腫瘍の石灰化が異常な角化現象の過程において生じるという点において共通している。すなわち Ghatak ら⁷⁾は角質細胞由来の嚢胞の内外に石灰化巣を観察している。石灰沈着は

針状結晶の集積として認められ、高度の石灰化のために他の小器官との関係が認められないものと張原線維の間に存在するものを認めた。また Landolt⁸⁾は、頭蓋咽頭腫における角化過程において、核は融解し細胞の諸器官の変性が起こり最終的に角質細胞は完全に壊死におちいり、その空隙に張原線維と細胞の残骸ならびに針状結晶の集積を認め、この結晶は形態学的に水酸化燐灰石 (hydroxyapatite) であろうと推測している。石倉¹⁰⁾も本腫瘍の石灰化は角質細胞内にのみ見られ電子密度の高い針状結晶構造を示したと述べている。角質細胞の形態に関して石倉¹⁰⁾は核の存在するものと消失しているものがあると報告した。本研究においては、角質細胞は核の存在しないものの方が存在するものよりはるかに多く観察され、石灰化は前者においてのみ認められた。

頭蓋咽頭腫の角化現象は皮膚における生理的な角化現象⁴⁾とは異なる角化形態を示す。特におおの角質層の形態は著しい対照を示した。すなわち、皮膚の角質層内の細胞は扁平で厚さは $1\mu\text{m}$ 以下と非常に薄く、長径は約 $30\mu\text{m}$ である⁴⁶⁾⁴⁷⁾。電顕的には核や細胞内小器官はすべて失われてケラチン線維と線維間物質のみより形成され、いわゆるケラチンパターンを示す⁴⁷⁾。これに対し頭蓋咽頭腫の角質細胞層では個々の角質細胞は他の上皮細胞に比して胞体が大きく、光顕的には細胞の中心部が明るく抜けた錯角化像を呈することが多かった。電顕的には核およびほとんどの細胞内小器官は消失しているが張原線維だけは多数残存していた。本研究においてはこれらの所見に加え、はじめて、変性におちいった角質細胞の張原線維の間に単位膜に包まれた径 $0.15\sim 0.5\mu\text{m}$ の類円形の小体が形成されることを証明した。一部の類円形小体にはその内部あるいは膜上に針状結晶が沈着し、これが超微細構造上、頭蓋咽頭腫の石灰化巣形成における最も初期の形態であると考えられる。

頭蓋咽頭腫の石灰化巣形成過程に認められた類円形小体の本態については第一に matrix vesicle の可能性があげられる。Matrix vesicle は著者によって呼称を異にして報告されていた。1967年 Bonucci¹²⁾はモルモットの正常発育軟骨内に径 $0.05\sim 0.25\mu\text{m}$ の小体を見出し osmiophilic body と呼び、本小体が膠原線維間に多数存在していることより石灰化との関連性を示唆した。彼は次いでこの小体を calcifying globules と呼称し石灰沈着の起こる最初の場であると主張した¹³⁾。Anderson⁴⁸⁾は培養したマウスの羊膜細胞を筋肉に注入する実験により石灰化巣を作製しこの部位に同様の小体を見出し、cytoplasmic fragments と呼んだ。彼は次いで正常マウスの軟骨基質中に径 $0.03\sim 1.0$

μm の単位膜に包まれた類円形小体の存在を報告し、matrix vesicle と呼称し、本小体は前述の実験的石灰化巣にみられた小体と同等の機能をもつものと主張した¹⁴⁾。現在では初期の石灰化に重要な役割りを果たす本小体には Anderson が提唱した matrix vesicle という名称が汎用されている¹⁴⁾³⁰⁾。本小体は軟骨のみでなく骨組織¹⁵⁾、歯芽¹⁶⁾¹⁷⁾、クモ膜絨毛¹⁸⁾といった生理的な石灰化をきたす組織中に存在することが相ついで報告された。また軟骨肉腫¹⁹⁾、骨肉腫²⁰⁾、動脈壁の石灰化²¹⁾²³⁾、鼓膜硬化症²²⁾、髄膜腫^{24)~26)}、後縦靭帯骨化症²⁷⁾などの病的石灰化巣内にも同様の小体が見出された。Matrix vesicle の成因に関して Rabinovitch ら⁴⁹⁾は、1) 細胞突起より出芽、2) 細胞内で形成された構造物の細胞外への突出、3) 細胞の変性、崩壊、4) 細胞より分泌された subunit の細胞外での集合、の4つの可能性を想定した。また生化学的な検索では、Matsuzawa ら⁵⁰⁾は免疫電顕の手法により、matrix vesicle にアルカルホスファターゼや ATPase が多く含まれることを証明した。Matrix vesicle に脂質が含まれることは本小体がオスミウム好性を示す¹³⁾ことなどにより形態学的にも指摘されていた。Matrix vesicle の膜には多くの酸性燐脂質とりわけホスファチジルセリンが含まれており⁵¹⁾⁵²⁾、このものはカルシウムイオンに強い親和性を持つと報告されている⁵³⁾。Anderson³⁰⁾は、石灰化のごく初期の段階では針状結晶は matrix vesicle の表面よりむしろ内部に観察されることが多いのはホスファチジルセリンが matrix vesicle の膜の内側に多く分布していることに関係するものと主張した。

頭蓋咽頭腫の石灰化巣内に認められた類円形小体の本態がミトコンドリアである可能性も考えられる。ミトコンドリアにはカルシウムイオンや燐酸イオンを濃縮する働きのあることが知られている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。Brighton ら⁵⁶⁾は組織化学的手法を用い、ラットの骨成長板の特にその成熟帯においてミトコンドリアおよび細胞膜に強くカルシウムが集積しているのを観察し、成長板において石灰化の起こる最初の場は matrix vesicle であろうとしながらも、ミトコンドリアと石灰沈着との密接な関係を推定した。その後、Matthews ら²⁸⁾は実験的に皮膚に石灰化巣をつくり、最初の石灰沈着がミトコンドリアに生じると主張した。同様の石灰沈着の所見は下垂体腺腫²⁹⁾、松果体部の胚芽腫³⁰⁾、単純ヘルペス脳炎³¹⁾などにおいても報告されている。

現在まで報告されている生理的、病的石灰化巣においては石灰化の進んだ状態ではほとんど膠原線維がその石灰化巣の骨格をなすとされてきた^{12)~20),22)24)~27),30)48)}。まれに弾性線維²¹⁾²³⁾や細胞内線

維⁵⁷⁾がその骨格となりうるということが報告されている。本研究において、頭蓋咽頭腫における石灰化は変性におちいった角質細胞の張原線維間に生じた類円形小体に針状結晶が沈着することによりはじまることが示された。石灰化のはじまった小体にさらに針状結晶の集積が進むと小体は互いに癒合し、石灰沈着は張原線維の間を拡がりその間隙を埋めつくすのみならず、張原線維の表面にも石灰沈着が起こり、一つの大きな石灰化巣を形成するにいたる。したがって石灰化の進行した状態では類円形の石灰化小体の構造はもはや不明瞭となり、大きな石灰化巣においては張原線維がその骨格としての役割をはたすものと考えられた。

Duckett ら⁵⁸⁾はエネルギー分散型 X 線分析装置を用いて脳腫瘍の石灰化巣の検索を行なった結果、同一の腫瘍においては石灰化巣の化学組成も同一であると報告した。彼らは頭蓋咽頭腫の石灰化巣にはカルシウム、燐、および硫黄が含まれると主張した。しかし Vilches⁴⁹⁾らはカルシウム、燐、に加えてマグネシウムも検出されたが硫黄は認めなかったとしている。本研究で得られた結果はカルシウムと燐に明らかなピークを示したが、硫黄やマグネシウムは検出されなかった。X 線回折による結晶構造の検討⁵⁹⁾⁶⁰⁾では本腫瘍の石灰化巣の化学組成はカルシウムと燐の化合物である水酸化燐灰石 (hydroxyapatite), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ であることが判明した。水酸化燐灰石は生理的、病的石灰化巣を形成する最も一般的な物質とされている³⁰⁾。

結 論

頭蓋咽頭腫 19 例について光顕的、電顕的観察および X 線解析を行ない、本腫瘍の石灰化巣形成過程について検討した。

1. 石灰化巣はエナメル上皮腫型腫瘍 (10 例) の全例に認められたが、扁平上皮型腫瘍 (9 例) ではいずれにも認められなかった。

2. 光顕的にはエナメル上皮腫型腫瘍の角質細胞内に石灰化を認めた。

3. 電顕的に、エナメル上皮腫型腫瘍の角質細胞の大部分は変性におちいっており張原線維以外の細胞内小器官は消失していた。張原線維の間隙には膜に包まれた直径 $0.15\sim 0.5\ \mu\text{m}$ の類円形小体が多数観察された。ある小体には針状結晶構造物の沈着がみられた。

4. 類円形小体に針状結晶が沈着し、張原線維に波及するとこれらは互いに癒合して大きな石灰化巣を形成した。

5. X 線解析では石灰化巣の化学組成は水酸化燐灰石 (hydroxyapatite), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ であった。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った山本信二郎教授に深謝致します。また、直接御指導いただいた福井医科大学脳神経外科学教室、久保田紀彦助教授、御協力、御教示いただいた国立金沢病院脳神経外科、石倉彰博士ならびに金沢大学脳神経外科学教室、山嶋哲盛講師に厚く御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨の一部は、第 24 回日本神経病理学会 (名古屋, 1983) において発表した。

文 献

- 1) Critchley, M. & Ironside, R. N.: The pituitary adamantinomas. *Brain*, **49**, 437-481 (1926).
- 2) Russell, D. S., & Rubinstein, L. J.: *Pathology of tumours of the nervous system*. 4th ed., p 32-35 Edward Arnold Ltd., London, 1977.
- 3) Züllich, K. J.: *Brain Tumors*. 2nd ed., p 228-233, New York Springer Publishing Co., New York, 1965.
- 4) 脳腫瘍全国集計調査報告: 脳腫瘍全国統計委員会編, 5, 11 (1984).
- 5) Martin, F. Jr. & Lemmen, L. J.: Calcification in intracranial neoplasms. *Am. J. Pathol.*, **28**, 1107-1131 (1952).
- 6) Love, J. G. & Marshall, T. M.: Craniopharyngiomas (pituitary adamantinomas). *Surg. Gynec. Obstet.*, **90**, 591-601 (1950).
- 7) Ghatak, N. R., Hirano, A. & Zimmerman, H. M.: Ultrastructure of a craniopharyngioma. *Cancer*, **27**, 1465-1475 (1971).
- 8) Landolt, A. M.: Die Ultrastruktur des Craniopharyngioms. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, **111**, 313-329 (1972).
- 9) Landolt, A. M.: Ultrastructure of human sella tumors. *Acta Neurochir. (Wien) suppl.* **22**, 104-109 (1975).
- 10) 石倉 彰: 頭蓋咽頭腫の組織学的研究—光学顕微鏡的電子顕微鏡的観察. *十全医会誌.*, **83**, 639-658 (1974).
- 11) 石倉 彰: 頭蓋咽頭腫の電子顕微鏡的観察. *医療*, **33**, 360-363 (1979).
- 12) Bonucci, E.: Fine structure of early cartilage calcification. *J. Ultrastruct. Res.*, **20**, 33-50 (1967).
- 13) Bonucci, E.: Fine structure and histochemistry of "calcifying globules" in epiphyseal cartilage. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, **103**, 192-217 (1970).

- 14) **Anderson, H. C.** : Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage. *J. Cell Biol.*, **41**, 59-72 (1969).
- 15) **Bernard, G. W. & Pease, D. C.** : An electron microscopic study of initial intramembranous osteogenesis. *Am. J. Anat.*, **125**, 271-290 (1969).
- 16) **Bernard, G. W.** : Ultrastructural observations of initial calcification in dentine and enamel. *J. Ultrastruct. Res.*, **41**, 1-17 (1972).
- 17) **Eisenman, D. R. & Glick, P. K.** : Ultrastructure of initial crystal formation in dentin. *J. Ultrastruct. Res.*, **41**, 18-28 (1972).
- 18) **Yamashima, T., Kida, S., Kubota, T. & Yamamoto, S.** : The origin of psammoma bodies in the human arachnoid villi. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **71**, 19-25 (1986).
- 19) **Schajowicz, F., Cabrini, R. L., Simes, R. J. & Klein-Szanto, A. J. P.** : Ultrastructure of chondrosarcoma. *Clin. Orthop.*, **100**, 378-386 (1974).
- 20) **Lee, W. R., Laurie, J. & Townsend, A. L.** : Fine structure of a radiation-induced osteogenic sarcoma. *Cancer*, **36**, 1414-1425 (1975).
- 21) **Kim, K. M.** : Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media. *Fed. Proc.*, **35**, 156-162 (1976).
- 22) **Mann, W. Riede, U. N., Jonas, I. & Beck, C.** : The role of matrix vesicles in the pathogenesis of tympanosclerosis. *Acta Otolaryngol.*, **89**, 43-52 (1980).
- 23) **Tanimura, A., McGregor, H. & Anderson, H. C.** : Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc. Exp. Biol. Med.*, **172**, 173-177 (1983).
- 24) **Kubota, T., Hirano, A., Yamamoto, S. & Kajikawa, K.** : The fine structure of psammoma body in meningocytic whorles. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **43**, 37-44 (1984).
- 25) **Kubota, T., Sato, K., Yamamoto, S. & Hirano, A.** : Ultrastructural study of the formation of psammoma bodies in fibroblastic meningioma. *J. Neurosurg.*, **60**, 512-517 (1984).
- 26) **Kubota, T., Hirano, A., Sato, K. & Yamamoto, S.** : Fine structure of psammoma bodies at the outer aspect of blood vessels in meningioma. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **66**, 163-166 (1985).
- 27) **Kubota, T., Sato, K., Kawano, H., Yamamoto, S., Hirano, A. & Hashizume, Y.** : Ultrastructure of early calcification in cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. *J. Neurosurg.*, **61**, 131-135 (1984).
- 28) **Matthews, J. L., Martin, J. H. & Carson, F. L.** : Ultrastructure of calcifilaxis in skin. *Metab. Bone Dis. Relat.*, **1**, 219-226 (1978).
- 29) **Ilse, B. G., Ryan, N., Kovacs, K. & Ilse, D.** : Calcium deposition in human pituitary adenomas studied by histology, electron microscopy, electron diffraction and X-ray spectrometry. *Exp. Pathol.*, **18**, 377-386 (1980).
- 30) **Anderson, H. C.** : Calcification processes. *Pathol. Annu.*, **15** (2), 45-75 (1980).
- 31) **Kubota, T., Kusaka, H., Hirano, A. & Llena, J.** : Ultrastructural study of early stage of calcification in herpes simplex encephalitis. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **65**, 77-79 (1985).
- 32) **Mollenhauer, H. H.** : Plastic embedding mixtures for use in electron microscopy. *Stain Techn.*, **39**, 111-114 (1964).
- 33) **Erdheim, J.** : Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome. Sitzung b. d. K. Akad. d. Wissensch. Ab III, **113**, 537-726 (1904).
- 34) **Kalnins, V.** : Calcification and amelogenesis in craniopharyngiomas. *Oral Surg.*, **31**, 366-379 (1971).
- 35) **Hossmann, K. A. & Wechsler, W.** : Elektronenmikroskopie kindlicher Hirngeschwülste. 1st ed., p 77-88, Europ. Kongr. Wien, 1967.
- 36) **Poon, T. P., Hirano, A. & Zimmerman, H. M.** : Electron microscopic atlas of brain tumors. 1st ed., p 86-91, Grune & Stratton Inc., New York, 1971.
- 37) **Foncin, J. F.** : Morphologie ultra-structurale de l'hypophyse humaine. *Neuro-chirurgie, Suppl.* **17**, 10-24 (1971).
- 38) **Hirano, A., Nytia, R., Ghatak, N. R. & Zimmerman, H. M.** : Fenestrated blood vessels in craniopharyngioma. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **26**, 171-177 (1973).
- 39) **Malamud, N. & Hirano, A.** : Atlas of neuropathology. 1st ed., p 286-290, University of California press Ltd., London, 1974.
- 40) **平野朝雄** : 神経病理を学ぶ人のために. 第1版, 248-250頁, 医学書院, 東京, 1976.
- 41) **Liszcak, T., Richardson, E. P., Phillips, J. P., Jacobson, S. & Kernblith, P. L.** : Morphological, biochemical, ultrastructural, tissue culture and

- clinical observations of typical and aggressive craniopharyngiomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **43**, 191-203 (1978).
- 42) **Matsushima, T., Fukui, M., Ohta, M., Yamakawa, Y., Takaki, T. & Okano, H.** : Ciliated and goblet cells in craniopharyngioma. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **50**, 199-205 (1980).
- 43) **Vilches, J., Lopes, A., Martinez, M. C. & Gomez, J.** : Scanning and transmission electron microscopy of a craniopharyngioma : X-ray micro-analytical study of the intratumoral mineralized deposits. *Ultrastruct. Pathol.*, **2**, 343-356 (1981).
- 44) **Kovacs, K. & Horvath, E.** : Tumors of the pituitary gland. 1st ed., p 237-251, Armed forces institute of pathology, Washington, D. C., 1986.
- 45) **Moss, T. H.** : Tumours of the nervous system. 1st ed., p 123-127, Springer-Verlag, Berlin, 1986.
- 46) **Brody, I.** : The ultrastructure of the tonofibrils in the keratinization process of normal human epidermis. *J. Ultrastruct. Res.*, **4**, 264-297 (1960).
- 47) **Brody, I.** : The ultrastructure of the horny layer in normal and psoriatic epidermis as revealed by electron microscopy. *J. Invest. Dermatol.*, **39**, 519-527 (1962).
- 48) **Anderson, H. C.** : Electron microscopic studies of induced cartilage development and calcification. *J. Cell Biol.*, **35**, 81-101 (1967).
- 49) **Rabinovitch, A. L. & Anderson, H. C.** : Biogenesis of matrix vesicle in cartilage growth plate. *Fed. Proc.*, **35**, 112-116 (1976).
- 50) **Matsuzawa, T. & Andersson, H. C.** : Phosphatases of epiphyseal cartilage studies by electron microscopic cytochemical methods. *J. Histochem. Cytochem.*, **19**, 801-808 (1971).
- 51) **Peress, N. S., Anderson, H. C., Sajdera, S. W.** : The lipids of matrix vesicles from vobine fetal epiphyseal cartilage. *Calcif. Tissue Res.*, **14**, 275-281 (1974).
- 52) **Wuthier, R. E.** : Lipids composition of isolated cartilage cells, membranes and matrix vesicles. *Biochem. Biophys. Acta*, **409**, 128-143 (1975).
- 53) **Cotmore, J. M., Nichols, G. & Wuthier, R. E.** : Phospholipid-calcium phosphate complex : Enhanced calcium migration in the presence of phosphate. *Science*, **172**, 1339-1341 (1971).
- 54) **Vasington, F. D. & Murphy, J. V.** : Ca⁴⁵ uptake by rat kidney mitochondria and its dependence on respiration and phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, **237**, 2670-2677 (1962).
- 55) **Arsenis, C.** : Role of mitochondria in calcification. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, **46**, 1928-1935 (1972).
- 56) **Brighton, C. T. & Hunt, R. M.** : Histochemical localization of calcium in growth plate mitochondria and matrix vesicles. *Fed. Proc.*, **54**, 143-147 (1976).
- 57) **Ferenczy, A., Talens, M., Zoghby, M. & Hussain, S. S.** : Ultrastructural studies on the morphogenesis of psammoma bodies in ovarian serous neoplasia. *Cancer*, **39**, 2451-2459 (1977).
- 58) **Duckett, S., Poirier, J. & Galle, P.** : Electron microprobe study of calcification in human brain tumors. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **44**, 145-146 (1978).
- 59) **Nelson, D. G. A. & Featherstone, J. D. B.** : Preparation, analysis, and characterization of carbonate apatites. *Calcif. Tissue Int.*, **34**, 69-81 (1982).
- 60) **久保田紀彦** : 後縦靱帯骨化症と黄靱帯石灰化症の電顕と石灰化物質の X 線分析. *日獨医報*, **32**, 24-39 (1987).

Histological Study of the Mineralization Process in Craniopharyngioma Kazufumi Sato, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920–J. Juzen Med. Soc., 96, 932–944 (1987)

Key words : craniopharyngioma, calcification, membrane-bound round vesicle, tonofibril, fine structure

Abstract

The process of mineralization in craniopharyngioma was investigated by light and electron microscopy. The tumors were classified into adamantinomatous and squamous types, and calcification nests were observed only in the former type. Adamantinomatous tumors were usually composed of neoplastic epithelial cells and fibrous connective tissue stroma. Islands of keratinized cells were frequently seen in the epithelial cell zone. Ultrastructurally, in most of the degenerated keratinized cells, the nucleus and cytoplasmic organelles had disappeared except for tonofibrils. In some of these cells, unit membrane-bound round vesicles, measuring 0.15-0.5 μm in diameter, were frequently observed among the numerous tonofibrils. Needle-like mineralized crystals, approximately 10 nm thickness and 0.05-0.1 μm in length, were precipitated within some vesicles. The accumulation of crystals in the vesicles and coalescence of calcified vesicles and calcified adjacent tonofibrils resulted in the formation of a large calcified body. Mineralized precipitates were confirmed as calcium and phosphorus by means of an energy dispersive X-ray microanalyzer; the precipitates were composed of hydroxyapatite, which was substantiated crystallographically with an X-ray diffractometer. These findings suggest that unit membrane-bound round vesicles derived from the degenerated keratinized cells play an important role in the initial process of calcification of craniopharyngioma. The tonofibrils may also serve to orient apatite crystal precipitation.