

# 台灣二〇〇二年國際科學展覽會

科 別：醫學與健康科學

作品名稱：臉部皮膚會長出小小骨頭哦！皮膚多發性粟粒型骨瘤  
的發現，X光顯像，致病機轉與雷射在治療上的應用

學 校：臺北市立成功高級中學

作 者：盧俊瑋

## 作者簡介



我是盧俊瑋，現就讀台北市成功高級中學二年級。我來自醫學世家，父母親都是醫生，自小就受到家族的影響對醫學研究有深厚的興趣。上了高中後，在學校參加醫學研究社，除參加社團展覽，也被選為教學組的幹部，在社團中同樣對醫學有興趣的朋友們一同切磋琢磨，以獲得醫學知識上的進步。在一次偶然的機會裡，自父親處得知關於骨瘤的資訊，便開始一同對此題目的研究，進而促成此次的參展，在此特別感謝師長及家人對我的支持和鼓勵。

My name is Lu, Cheng-wei, currently studying at Taipei Municipal Cheng Kung Senior High School. I came from a medical oriented family, both of my parents are practicing doctors; as a result I became very interested in medical studies. In high school, I also participate in Medical Society. Besides attending the science exhibition held by the society, I am also the staff of the academic division. It is a enriching experience studying with peer with same interest. Once, I happened to know that my father has been doing a research on MMOC, which interested me a lot; therefore I began working with him. I would like to thank my parents and teachers in supporting me to do this research.

## 作品名稱:

臉部皮膚會長出小小骨頭哦！皮膚多發性粟粒型骨瘤的發現，X 光顯像，致病機轉與雷射在治療上的應用。

## 英文摘要 (Abstract)

Multiple Miliary Osteoma Cutis—The Radiographic Appearance, the Relations with Acne, the Possible Pathogenesis and Biophysical Effects after Different Kinds of Laser Irradiation.

Multiple Miliary Osteoma Cutis (MMOC) is a kind of special condition and difficult to detect clinically. By using different kinds of X-ray techniques and compared the clinical data from the patients with acne of face, by observing the changes of skin tissue specimens for searching the possible mechanism of osteogenesis and by using scanning electron microscopic observation and energy dispersive X-ray analysis for evaluating the biophysical effects on osteoma after Ruby, ND-YAG, Erbium:YAG or CO<sub>2</sub> Laser irradiation, we concluded that: MMOC, a very common condition, may develop in everyone. MMOC can be easily demonstrated by the modified mammographic technique. The density of calcification in MMOC is not related to the sex of patients, the activity of acne, and the severity of atrophic scar but correlated with the age of the patients. MMOC, a non-specific condition, results from metaplastic ossification occurring within preexisting subclinical inflammatory processes of the pilosebaceous unit and may be found incidentally in different kinds of facial tumor. Ruby or ND-YAG laser may have some explosive effect on pigmented MMOC. CO<sub>2</sub> or Erbium:YAG laser dermabrasion can be used to treat MMOC with acne scar.

## 中文摘要:

臉部皮膚會長出小小骨頭哦！皮膚多發性粟粒型骨瘤的發現，X 光顯像，致病機轉與雷射在治療上的應用。

本篇研究是探討一種特殊又不易偵測的骨瘤，皮膚多發性粟粒型骨瘤(MMOC)，利用各種 X 光顯像技術，應用在痤瘡病患，偵測其分佈、發生率與疾病之可能相關；並利用組織病理發現去推測致病機轉；且利用各種雷射光，在體內與體外進行治療性的探索，並獲致重要的結論如下：(1) MMOC 非常常見，每個人都有可能發生，但臨床不易被偵測，跟性別無關，但與年齡增長成正相關；(2) 病灶分佈包括額頭、眼皮、鼻子、臉頰及頸部，與痤瘡的病灶分佈十分類似，但與痤瘡的疾病活性與疤痕的嚴重度並無相關。(3) 利用乳房攝影的斜切照影技術，是最簡易有效的偵測方式。(4) 病理組織中有些皮膚腫瘤伴有 MMOC 存在，並非此腫瘤有其特異性。(5) MMOC 是一個因為皮膚毛囊皮脂腺在不明顯的發炎下所造成的轉化型骨形成反應。(6) 紅寶石雷射及鈷-雅鉻雷射對色素性骨瘤是一有效的去除技術。鈷-雅鉻雷射及二氧化碳雷射磨皮技術，對嚴重痤瘡疤痕並有 MMOC 患者，亦為一良好治療方式。

## 研究報告

### 壹、 研究動機：

皮膚多發性粟粒型骨瘤（MMOC）是一種特殊又不易偵測的骨瘤(圖 1)，從 1864 年第一次被提及至今，本病在人體的發生率，與痤瘡或某些皮膚腫瘤的相關性都不是很清楚，其形成機轉至今成謎(表 1)。骨瘤的偵測方式，包括各種 X 光技術及超音波，但其優缺點及偵測率不一致(表 2)。雖有多種治療方式被提及(表 3)，但其治療機轉並不明確，故設計本研究。

### 貳、 研究目的：

- 一、 偵測 MMOC 的發生率，與 X 光學及形態學上的表徵。
- 二、 評估新的診斷技術-乳房攝影技術在偵測 MMOC 的偵測率。
- 三、 評估 MMOC 與痤瘡的相關性。
- 四、 瞭解 MMOC 的可能致病機轉。
- 五、 評估各種 MMOC 新的治療方式的療效及有效機轉。

### 參、 材料與方法：

- 一、 利用皮膚影像記錄系統，記錄 67 位痤瘡病患：24 位男性 14~49 歲，平均 26.2 歲，43 位女性，17~51 歲，平均 27.7 歲。痤瘡活性分為四度：A1：不活動，A2：輕微，A3：中度，A4：嚴重(圖 2)。萎縮性痤瘡疤痕分為四度：S1：輕微，S2：中度，S3：嚴重，S4：極嚴重(圖 3)。且 67 位病患，接受一般 X 光表淺軟組織照影，其中 24 位病患同時接受乳房攝影技術應用在臉部的斜切攝影，6 位病患接受牙科的接觸型 X 光檢查，2 位病患接受電腦斷層表淺軟組織攝影技術(圖 4)，把臉部骨瘤分為五級：一般 X 光：X1~X5(圖 5)，乳房攝影：M1~M5(圖 6)。並與簡單相關係數顯著性測驗來檢定病患的性別，年齡，痤瘡活性，萎縮性痤瘡疤痕與 MMOC 的相關性。
- 二、 經由吾人收集 12 位 MMOC 病患之皮膚組織樣本，其中三位有藍色的硬性皮下疹，有三位無明顯皮疹，有六位病患因色素細胞痣(3 例)(圖 7)、藍色痣(1 例)、角化症(1 例)，表皮囊腫(1 例)等皮膚腫瘤而進行切除手術時，意外發現併 MMOC。12 位病人共 16 個標本。利用組織病理學觀察，鈣離子特別染色，及細胞角質特別染色，以偵測是否有表皮細胞衍生組織存在，來引導骨瘤的形成。
- 三、 利用影像記錄系統，螢光顯微鏡(圖 8)及掃描式電子顯微鏡(圖 9)來觀察，從 12 組不同條件下所搜集之骨瘤、人類長骨、鈣化表皮瘤及滑動性皮下鈣化瘤(圖 10)，並利用 X 光能量散射分析技術來偵測各種鈣化情況的化學組成結構，以了解各種治療方法對骨瘤的破壞性及臨床治療效果的評估。

### 肆、 結果與討論：

- 一、 X 光學的型態表徵，經由各種不同 X 光診斷技術可知，乳房攝影技術是用以偵測 MMOC 的利器，並可以利用超音波檢測的引導輕易取得 MMOC 骨瘤的標本(圖 11)。吾人發現骨瘤可以分佈全臉部，包括額頭、鼻子、嘴唇、下巴甚至頸部(圖

12)·本觀察結果與日本學者 Shigehara 先生 1998 年以屍體解剖的觀察相近(圖 13)。唯有三位女性病患可以事前即懷疑有 MMOC。在 67 位病患中有 49 位大於 X1 即偵測率達 73.1%，其中 24 位病患同時接受乳房攝影技術檢查，有 22 位大於 M1 即偵測率達 91.6%。比日本學者以牙科接觸型 X 光偵測率達到 27.8%的結果還高。吾人發現：性別(圖 14)與痤瘡的活性嚴重度(圖 15)及痤瘡疤痕程度(圖 16)與骨瘤嚴重度並無相關，但與年齡(圖 17)增長成正相關。意味著，若病患無明顯藍色之硬性皮下疹，便無法事前由疤痕及痤瘡來預測是否有 MMOC(圖 1)。此發現可以證實日本學者 Shigehara 先生提出「骨瘤是一非特異性病況」相吻合。

二、組織病理上可以發現有同心圓型，複疊層型之骨皮質，與有些脂肪髓質(圖 18)。在骨瘤組織並無任何細胞角質(Cytokeratin)陽性反應。鈣離子染色中，可發現鈣離子沉積以骨瘤為中心，向外逐漸減低沉積(圖 19)。利用螢光顯微鏡檢查，吾人可以發現骨瘤具自發性螢光同心圓結構(圖 18)。吾人亦觀察到骨瘤附近組織，可發現輕至嚴重的發炎反應(圖 20)，並有微鈣化反應。毛囊皮脂腺結構破裂並有不同程度纖維化與異物反應(圖 21)，有各種活動性骨化形成過程：包括早期骨樣組織，漸而形成骨瘤(圖 22)。此與先前學者，認為骨瘤是一種組織細胞活化，並有鹼性-磷酸酶活性增加，及骨生成素增加，骨生成細胞及骨細胞的形成。進而出現破骨細胞(圖 23)，形成完全的骨瘤結構的推論(表 4)，不謀而合。故 MMOC 是一種因長期慢性發炎而引起的轉化型骨形成反應。

三、骨瘤在皮膚組織內，接受鉬-雅銘雷射或紅寶石雷射照射後，可觀察到複疊層骨皮質的部分受損及骨細胞的壞死(圖 24,25)。另外可證明，紅寶石雷射及鉬-雅銘雷射在體內及體外皆可震裂骨瘤(圖 26,27,28,29,30)。因在磨皮後的皮膚上可找到細小骨瘤(圖 31)，及體外骨瘤亦可受二氧化碳雷射及鉬-雅銘雷射的表淺性質破壞。故可利用雷射磨皮技術，如二氧化碳雷射及鉬-雅銘雷射，來治療某些重度的 MMOC 病患。

## 伍、 結論與應用：

- 一、MMOC 非常常見，每個人都有可能發生，但臨床不易被偵測，跟性別無關，但與年齡增長成正相關。
- 二、病灶分佈包括額頭、眼皮、鼻子、臉頰及頸部，與痤瘡的病灶分佈十分類似，但與痤瘡的疾病活性與疤痕的嚴重度並無相關。
- 三、利用乳房攝影的斜切照影技術，是最簡易有效的偵測方式。
- 四、病理組織中有些皮膚腫瘤伴有 MMOC 存在，並非此腫瘤有其特異性。
- 五、MMOC 是一個因為皮膚毛囊皮脂腺在不明顯的發炎下所造成的轉化型骨形成反應。
- 六、紅寶石雷射及鉬-雅銘雷射對色素性骨瘤是一有效的去除技術。鉬-雅銘雷射及二氧化碳雷射磨皮技術，對嚴重痤瘡疤痕並有 MMOC 患者，亦為一良好治療方式。

## 陸、 參考文獻:

- 一、盧金坊、祝志平，1999，皮膚多發性粟粒型骨瘤之可能致病機轉，摘要，F-21，P.80 中華民國皮膚科醫學會第二十五屆年會暨學術研討會會刊，台灣 台南， 成功大學皮膚科
- 二、David Elder, Lever's Histopathology of the skin. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven: 1997, p.965-967
- 三、Basler RSW, Taylor WB, Peacor DR, et al(1974) Postacne osteoma cutis, x-ray diffraction analysis. Arch Dermatol.110: 113-114
- 四、Ochsendorf FR, Kaufmann R,(1998) Erbium:YAG laser assisted treatment of miliary osteoma cutis. Br. J. Dermatol.138: 371-372
- 五、Shigehara H, Honda Y, Kishi K, et al (1998) Radiographic and morphologic studies of multiple miliary osteomas of cadaver skin. Oral Surg. Oral. Med. Oral Patho. Oral Radio. Endod 86: 121-125



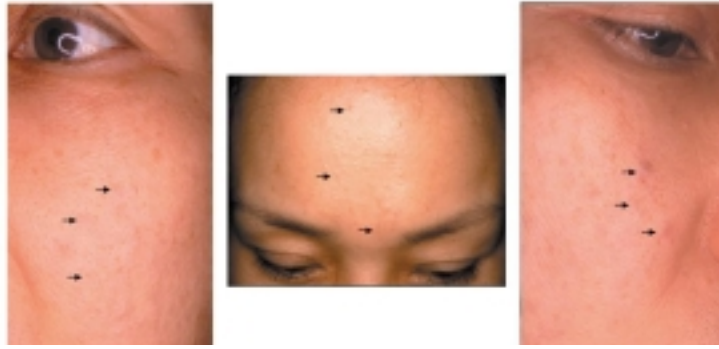


圖 1. 51y/o(A1, S2, X5, M5)女性病患於額，頰部出現肉色，藍色皮疹或丘疹，為少見之典型臨床表徵。

## Multiple Miliary Osteoma

.1858	Wilkins	Osteoma Cutis
.1864	Virchow	First case
.1928	Hopkins	Acne, embryonal cell nests
.1950	Leider	Result of severe acne
.1954	Ganser	Harmatoma
.1974	Basler	X-ray diffraction analysis
.1977	Walfer	Pigmentation by Tetracycline
.1977	Balser	High frequency (50%)
.1991	Goldminz	High rate of bone remodeling
.1992	Oikarinen	In situ hybridization for differentiation
.1993	Coffoni	Ultrastructural study
.1998	Shigehara	Not related to specific condition

表 1. 自 1864 年到 2001 年來之基本病因學研究仍未完全了解致病機轉

## Frequency in MMOC

. 1864	Virchow	First case
. 1963	Peterson	Familial case report
. 1977	Basler	50 % in tangential soft tissue X-ray
. 1984	Kishi	2.2 %, retrospective dental X-ray
. 1991	Goldminz	9 Case reports
. 1998	Ochsendorf	13 female case reports
. 1998	Shigehara	100 % in 33 cadavers skin contract X-ray 28% in 158 living subjects dental X-ray

表 2. 皮膚多發性粟粒型骨瘤(MMOC)發生率之研究亦有兩極化的報告

## Therapeutic Approaches for MMOC

. 1984	Wilhelmsen	Dermabrasion combined blunt dissection
. 1987	Fuiton	Dermabrasion-loop-punch-excision technique
. 1991	Moritz	Tretinoin cream
. 1991	Goldminz	Diphosphonate trial with inconsistent result
. 1994	Ratnavel	Simple surgical excision
. 1998	Ochesendorf	Erbium:YAG laser associated treatment
. 1999	Goeteyn	Debridment and split thickness skin grafting

表 3. 有多種治療方式被提及，但其治療機轉並不明確



圖 2. 痤瘡活性度分爲 4 級: A1: 不活動, A2:輕微, A3:中度, A4: 嚴重



圖 3. 萎縮性痤瘡疤痕嚴重度分爲 4 級: S1:輕微, S2:中度, S3:嚴重, S4:極重度

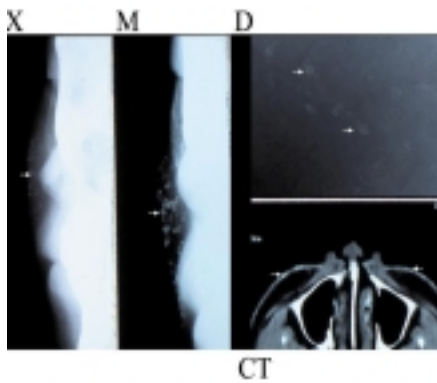


圖 4. 傳統軟組織 X 光(左),乳房攝影技術(中),牙科接觸型 X 光(右上),與電腦斷層(右下)之標準照影

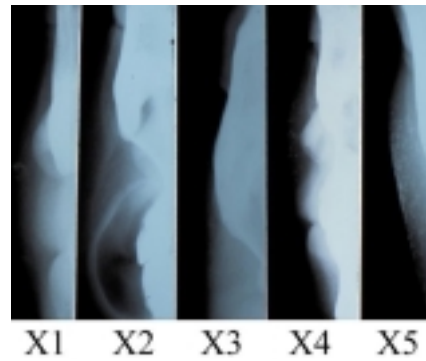


圖 5. 皮膚多發性粟粒型骨瘤 (MMOC)嚴重度:一般軟組織 X 光分 X1-X5,其中 $\geq X2$ :73.1% (49/67)

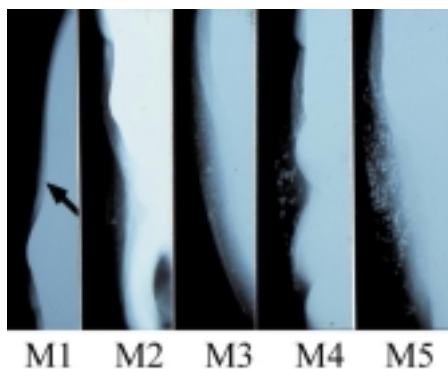


圖 6. 皮膚多發性粟粒型骨瘤 (MMOC)嚴重度:乳房攝影技術分 M1-M5,其中 $\geq M2$ :91.6% (22/24)

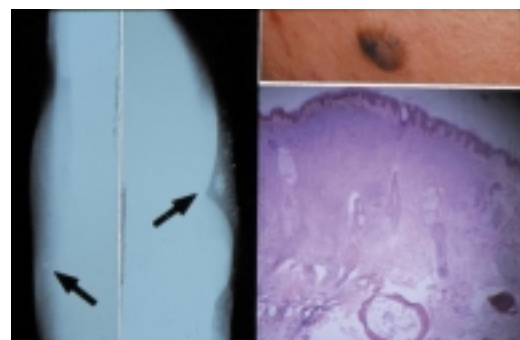


圖 7. 21 歲女性(A3S2X3M3)因臉部有逐漸變大之色素細胞痣(右上),接受手術後切片標本(右下 : H&E, OL4X)無意間發現有 MMOC(左)



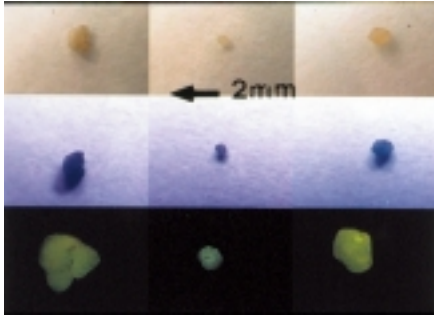


圖 8. 鉿-雅銘雷射前之小骨片(左),雷射後馬上取出(中),與雷射兩週後再取出(右),在自然光下(上),紫外線(UVA)下(中),IF下(下)觀察在人體外骨瘤的外觀型態變化



圖 9. 由捷東股份有限公司提供之最新式掃描式電鏡與全電腦化 X 光能量散射分析儀

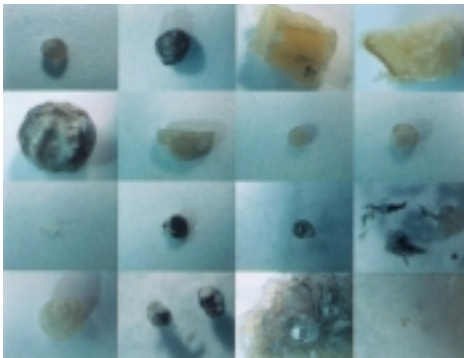


圖 10. 收集各種狀況下骨瘤與皮膚鈣化之標本,用掃描式電鏡觀察並利用 X 光能量散射分析技術來偵測各種鈣化情況之化學結構



圖 11. 附墊片之 10MHz 皮膚超音波可以簡易的發現有皮膚鈣骨化現象

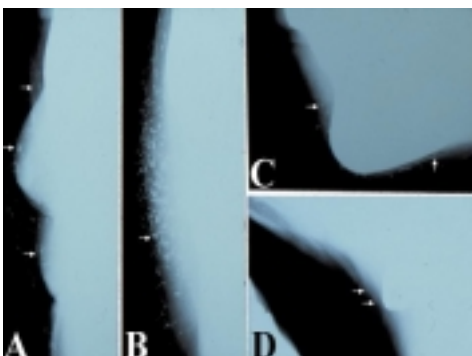


圖 12. 皮膚多發性粟粒型骨瘤 (MMOC) 之分佈圖

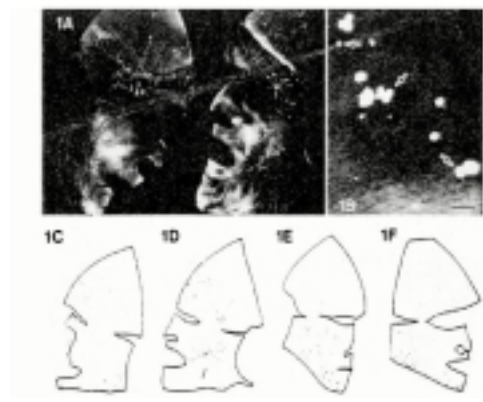


圖 13. 日本 Shigehara 學者之研究屍體臉部皮膚接觸型 X 光照影與病灶分佈圖

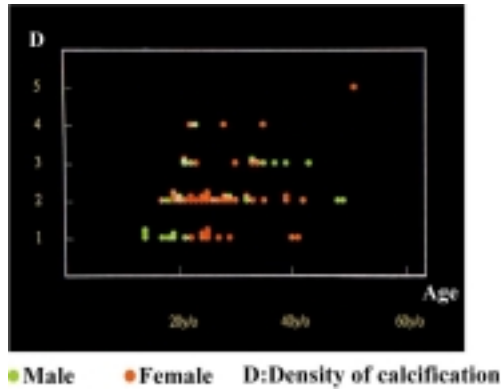


圖 14. 年齡,性別(紅:女, 綠:男),與皮膚多發性粟粒型骨瘤(MMOC)嚴重度之分佈圖,男:66.6%(16/24) 女:76.7%(33/43) [ $-2.97E-02 < 1.67 : t(0.025, 63)$ ]

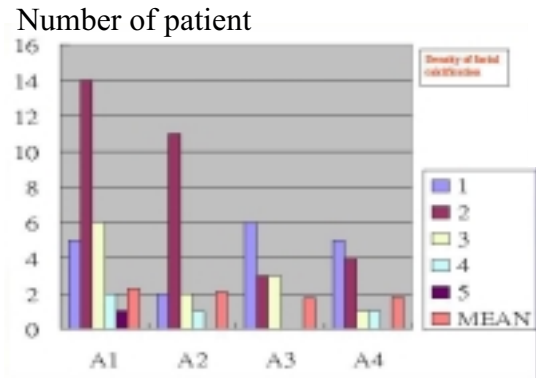


圖 15. 平均每位病患之骨瘤嚴重度(MAEN)與痤瘡活性嚴重度無明顯相關 [ $-1.659E-02 < 1.67 : t(0.025, 63)$ ]

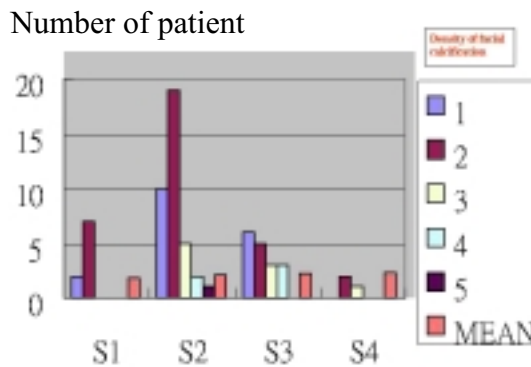


圖 16. 平均每位病患之骨瘤嚴重度(MAEN)與萎縮性痤瘡疤痕嚴重度無明顯相關 [ $8.23E-02 < 1.67 : t(0.025, 63)$ ]

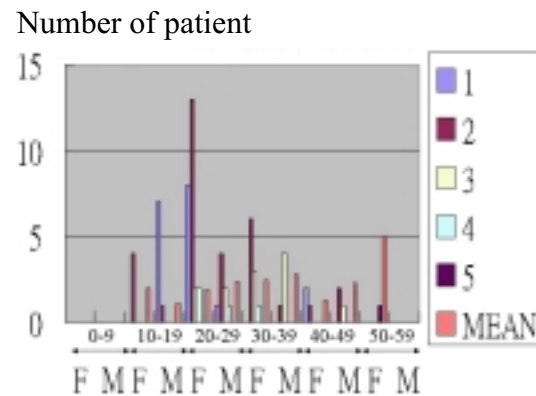


圖 17. 皮膚多發性粟粒型骨瘤各年齡層分佈： $\leq 19y/o$ : 41% (5/12),  $20-29y/o$ : 72.7% (24/33),  $30-39y/o$ : 100% (15/15),  $\geq 40y/o$ : 71% (5/7) [ $300.9E-02 > 1.67 : t(0.025, 63)$ ]

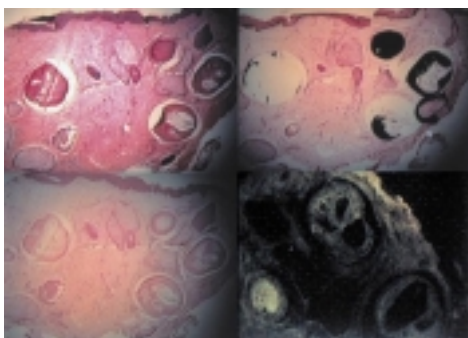


圖 18. 皮膚多發性粟粒型骨瘤(MMOC)組織標本之研究:左上:H&E 染色(OL4X), 右上:Von-Kossa 染色(OL4X) 左下:Iron 染色(OL4X).右下:螢光顯微鏡(IF)(OL4X)

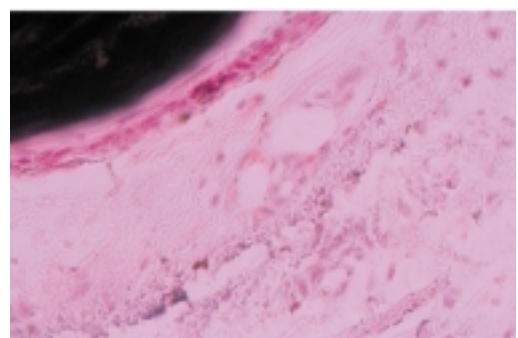


圖 19. 鈣特別染色法可發現鈣離子沉積以骨瘤為中心逐漸向外減低沉積(Von-Kossa,OL40X)

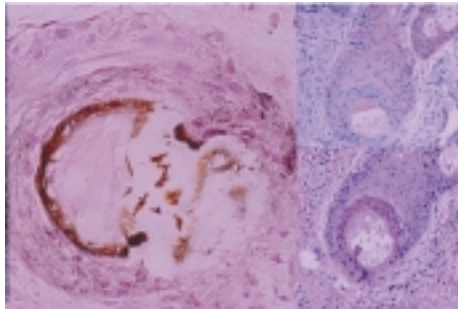


圖 20. 毛囊發炎,鈣化亦逐漸向外減低沉積(左: V-K,OL40X),且細胞角質染色為陰性反應(右上:C-K,OL10X)與輕度發炎細胞浸潤(右下:H&E,OL10X)

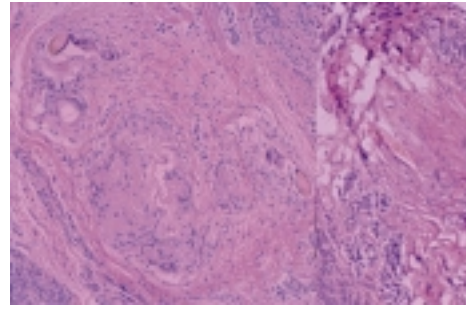


圖 21. 毛囊皮脂腺結構破裂並有不同程度纖維化與異物反應(H&E, OL10X)

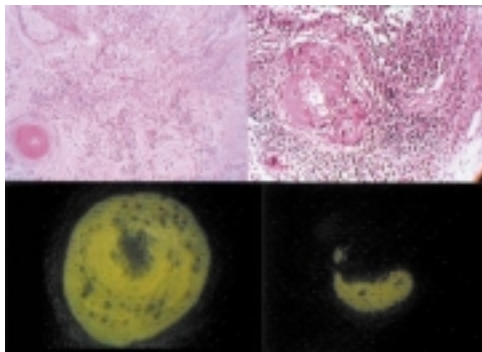


圖 22. 重度發炎反應併有小骨瘤(左上 : H&E, OL10X ) , (左下:IF,OL40X),骨樣組織生成(右上:H&E,OL20X),(右下:IF,OL40X),都具有自發性螢光反應

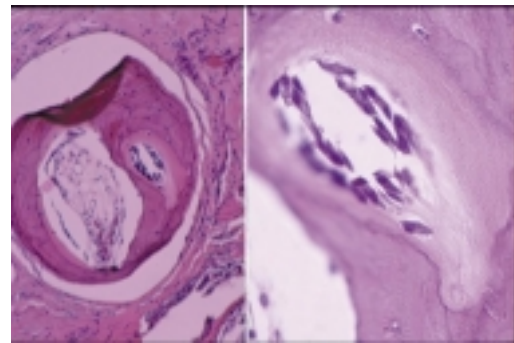


圖 23. 小骨瘤具有皮質與脂髓質結構(左:H&E, OL10X) ,具破骨細胞正進行破骨活動(右:H&E,OL40X)



表 4. 以系列病理切片觀察與國外學者的基礎研究完成骨髓形成機轉之推論

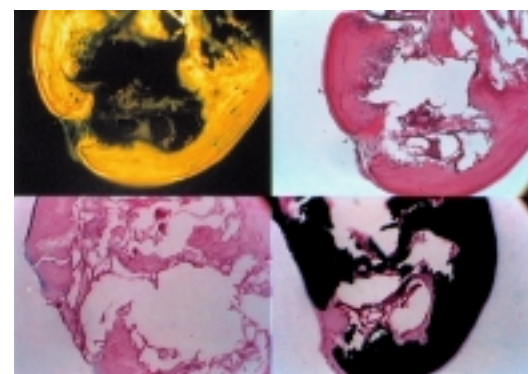


圖 24. 鈔-雅銘雷射後取出皮膚標本進行切片檢驗,可見骨皮質受損與骨細胞壞死(左上:IF, OL20X,右上:H&E, OL20X.左下:Iron, OL40X,右下:V-K,OL20X)



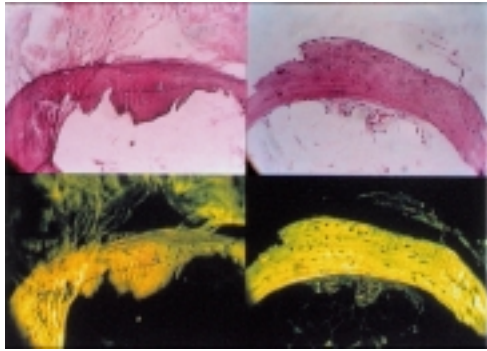


圖 25. 紅寶石雷射後取出皮膚標本進行切片檢驗可見骨皮質受損與骨細胞壞死(右:未受雷射照射, 左:受雷射照射, 下:IF, 上: H&E ,OL20X)

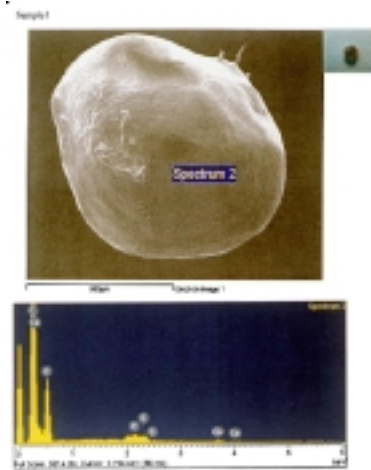


圖 26. 雷射前取出白色皮膚骨瘤, 掃描式電鏡與 X 光能量散射分析技術, 顯示 MMOC 化學組成與人長骨化學組成相同

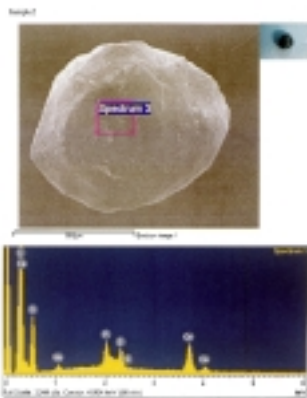


圖 27. 雷射前取出黑色皮膚骨瘤, 掃描式電鏡與 X 光能量散射分析技術, 顯示 MMOC 化學組成與人長骨化學組成相同

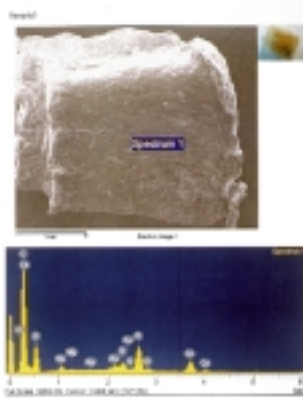


圖 28. 人小腿骨之橫切片, 掃描式電鏡與 X 光能量散射分析技術, 顯示人長骨化學組成

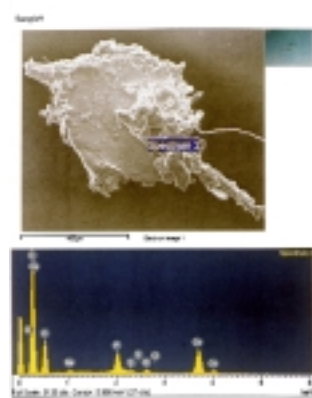


圖 29. 紅寶石雷射(15W, 3mm)後馬上取出之小骨片, 掃描式電鏡與 X 光能量散射分析技術, 顯示小骨碎片化學組成與 MMOC 化學組成相同

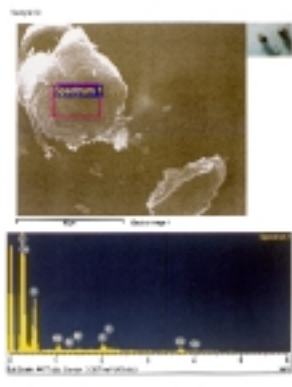


圖 30. 取出後之小骨瘤打紅寶石雷射(15W,3mm), 掃描式電鏡與 X 光能量散射分析技術, 顯示小骨碎片化學組成與 MMOC 化學組成相同

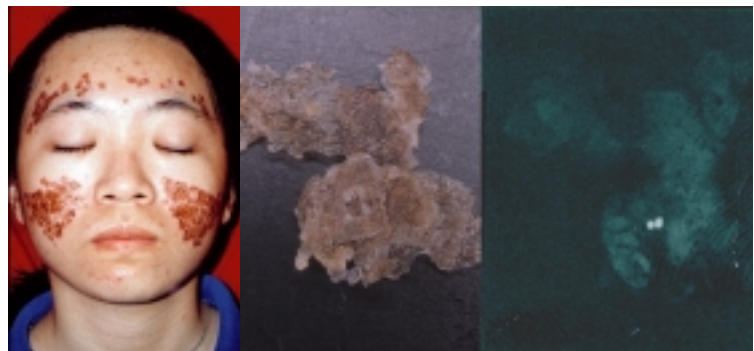


圖 31. 二氧化碳雷射後(左)的皮膚(中),用乳房攝影技術可以明確找到細小骨瘤(右)

本研究由台灣皮膚科醫學會, 台北中山醫院, 高雄醫學大學皮膚部, 國泰綜合醫院放射線科, 台北病理中心, 捷東股份有限公司陳金富先生及黃維德先生全力協助 特此致謝