

モーニングセミナーから

# 口腔粘膜の前癌病変について病理組織および臨床統計的検討

森 影 恵 里    中 原 寛 和    中 谷 貴 範    榎 本 明 史    上 田 貴 史  
 内 橋 隆 行    下 出 孟 史    濱 田    傑

近畿大学医学部附属病院歯科口腔外科

## 緒 言

近年, わが国においては著しい高齢化とともにがん患者の増加現象が起きている。口腔粘膜癌も増加しているがんのひとつであり, それに伴い口腔粘膜の前癌病変も増加している<sup>1</sup>。前癌病変の鑑別診断は困難であるものの, 的確な治療の遂行には正確な診断が必須である<sup>1</sup>。

口腔内での異形成 (Dysplasia) は子宮頸癌や食道癌とは異なり, dysplasia-carcinoma sequence 理論で説明しきれない。そこで口腔内では上皮内腫瘍を疑うが反応性異型病変との鑑別が困難な病変として口腔上皮性異形成という用語が導入された。臨床的に白板症とされる病態に対し, 病理組織的に口腔上皮性異形成 (Oral Epithelial Dysplasia : OED) と口腔上皮内腫瘍 (Oral Intraepithelial Neoplasia : OIN) に分類され, 異形成 (Dysplasia) か, 腫瘍 (Neoplasia) かとの区分が明確になされるようになった。2010年に発刊された口腔癌取り扱い規約では, この新しい分類が記載された<sup>2</sup>。

当院の病理部においても, 本規約に則り病理診断を行うようになった。本研究では, 当科において過去3年間に臨床的に前癌病変の診断のもと, 生検または切除生検を行った64症例について, 病理組織的および臨床統計学的検討を行った。

## 対象および方法

2011年1月から2013年11月までの2年11か月の間に, 近畿大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診し, 臨床的に前癌病変の診断の下, 病理組織検査を施行した64症例を対象とした。この64症例の性差, 年齢別分布, 発症部位, 紹介元の診療科, 臨床症状, 臨床所見, 病理組織別診断, 治療法について臨床統計学的検討を行った。

## 結 果

### 1. 男女比, 平均年齢, 年齢分布

患者構成は男性38人 (59.4%), 女性26人 (40.6%) であり, 男女比は6 : 4であった (図1 A)。この結果は当科での平成21年以降の悪性腫瘍患者141名の統計学的検討における男女比とほぼ同じ割合であった。平均年齢は男性65.9±11.6歳, 女性63.5±15.5歳, 全体で65±13.6歳であった (図1 A)。年齢分布は男性が70歳代で39.5%と最も多く, 次いで60歳代で34.2%を占めた。女性では60歳代が46.1%と約半数を占め, 次いで70歳代が15%であった (図1 B)。

### 2. 発症部位

発症部位は舌が21例 (32.8%) と最も多く, 次いで下顎歯肉15例 (23.4%), 頬粘膜13例 (20.3%), 上顎歯肉8例 (12.5%), 口蓋6例 (9.4%), 口腔底1例 (1.6%) であった (図2)。今回の統計におい

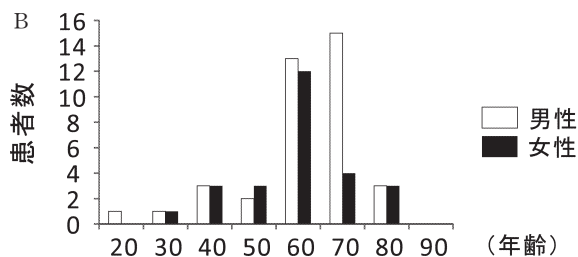
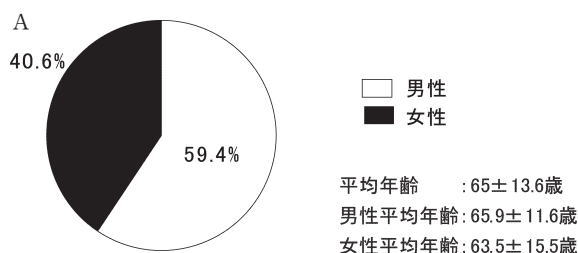


図1 A. 男女比 B. 年齢分布

て複数ヶ所に病変を認めた症例については、主症状の部位を発生部位とした。

3. 紹介元

当科への紹介元は近歯科医院が62例(96.9%)と大多数を占めたが、近医科からの紹介も2例(3.1%)あった(図3)。

4. 臨床症状および臨床所見について

臨床症状として12例(18.8%)に疼痛を認めた。それ以外の52例(81.2%)は無症状でかかりつけ歯科医院受診時に病変を指摘され、受診に至った症例が大多数であった(図4 A)。臨床所見では60例(93.9%)に白斑を認め、その他、潰瘍1例(1.5%)、発赤1例(1.5%)、腫瘤2例(3.1%)を認めた(図4 B)。

5. 病理組織分類と治療法について

病理組織検査の結果、OEDが10例(15.6%)で最も多く、次いで軽度異形成11例(17.2%)、OIN/CIS 7例(10.9%)、SCC 6例(9.4%)、CIS 5例(7.8%)、OIN 5例(7.8%) 中等度異形成3例(4.7%)、その他17例(26.6%)であった(図5)。病理組織基準の移行期であることもあり、病理診断がこれまでの基準である中等度異形成、軽度異形成と診断された症例も統計に含めた。また、その他17例の内訳は扁平苔癬6例、過角化症9例、乳頭腫1例、肉芽組

織1例であった。

64例の治療法についてOIN, OIN/CIS, CIS, SCCと診断された23例については、生検後、追加切除術を施行し、全切除を行った。また、OEDやその他の病変41例に関しては、病変の大きさにより、生検の段階で全切除した症例も含むが、生検後経過観察のみとしており、現在のところ再発は認めていない(表1)。

6. 症例

症例1: 74歳 男性

主訴: 右側舌下部の白色病変に対し、精査、加療依

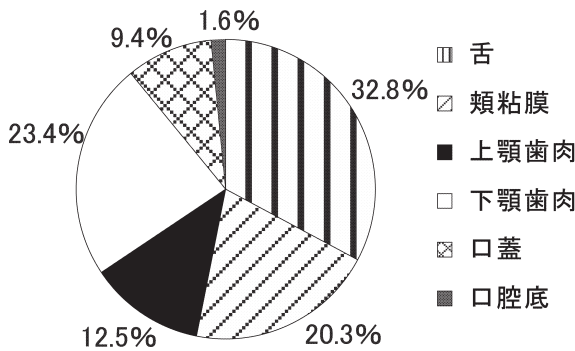


図2 発症部位

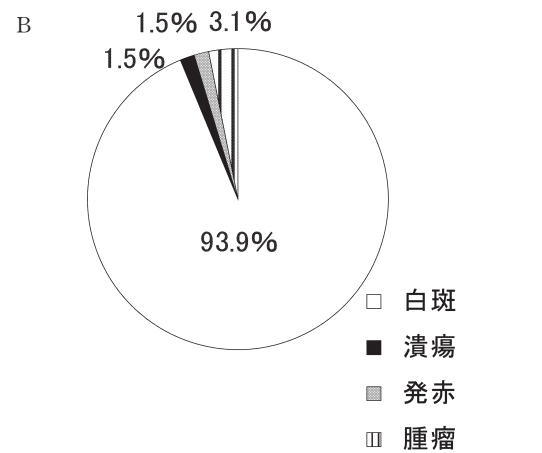
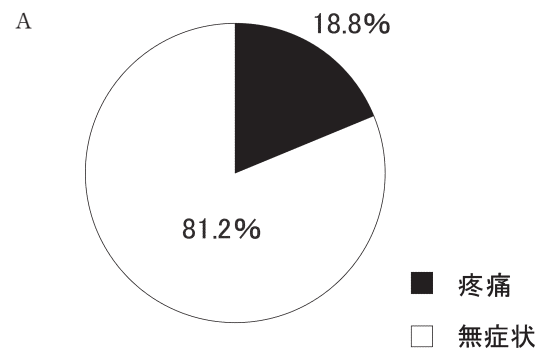


図4 A. 臨床症状 B. 臨床所見

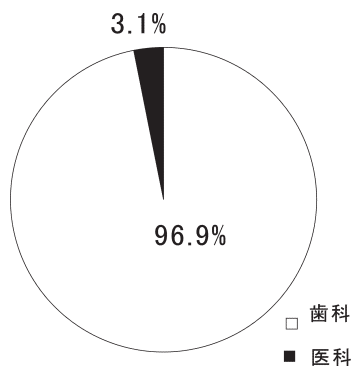


図3 紹介元

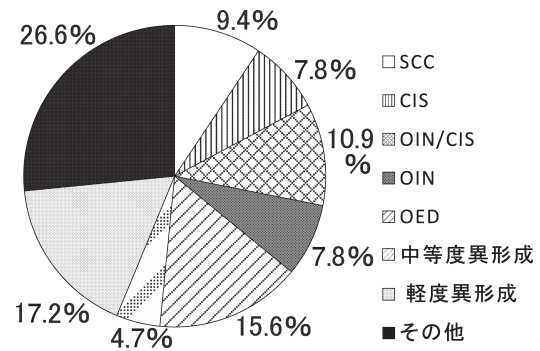


図5 病理組織分類

表1 治療方法

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SCC (6例)</li> <li>・ CIS (5例)</li> <li>・ OIN/CIS (7例)</li> <li>・ OIN (5例)</li> <li>・ OED (10例)</li> <li>・ 中等度異形成 (3例)</li> <li>・ 軽度異形成 (11例)</li> <li>・ その他 (17例)</li> </ul> <p>(その他は扁平苔癬, 角化症など)</p>	}	全例切除生検または生検後全切除				
			切除生検	9例	生検のみ	1例
			切除生検	2例	生検のみ	1例
			切除生検	7例	生検のみ	4例
			切除生検	9例	生検のみ	8例

頼

現病歴：1年程前より、右側舌下部に白色病変を認め、精査を希望され紹介元歯科医院を受診。平成25年9月、当科に加療依頼で紹介受診。

既往歴：虫垂炎、下肢静脈血栓症

家族歴：母、兄、祖母が癌に罹患

臨床所見：右側舌下部に径38mmの白色病変を認めた。自覚症状はなかった。

臨床診断：舌白板症

治療経過：平成25年10月、全身麻酔下にて舌腫瘍切除術を施行した。現在、経過観察を行っているが、創部は治癒経過良好であり、再発は認めていない。

病理組織診断：口腔上皮性異形成 (OED) (図6左欄)

症例2：77歳 男性

主訴：右側舌下部の潰瘍に対し、精査、加療依頼

現病歴：2年前に右側舌下部に白色病変を認め、他院を受診。当時は口内炎と診断され、デキササルチン軟膏塗布にて症状寛解していたが、1年程前に近歯科医院受診した際に、同部の潰瘍を認め、近医歯科口腔外科を受診。悪性腫瘍の可能性を指摘され、平成24年11月に当科で紹介受診。

既往歴：脳梗塞、鼠径ヘルニア、高血圧

家族歴：兄が糖尿病、脳梗塞に罹患

臨床所見：右側舌下部に50mm×25mmの白色病変を認めた。病変の中央部やや下方には、硬結を触知し、表面性状はびらん状であった。自覚症状に疼痛の訴えがあった。

臨床診断：舌白板症または舌悪性腫瘍疑い

治療経過：平成25年1月に局所麻酔下で生検を行い、OIN/CISの診断を得た。同年2月に全身麻酔下で舌腫瘍切除術を行った。術後経過観察を行っているが、再発は認めていない。

病理組織診断：口腔上皮内腫瘍/上皮内癌 (OIN/CIS) (図6右欄)

考 察

現在、病理診断は主にヘマトキシリン・エオジン

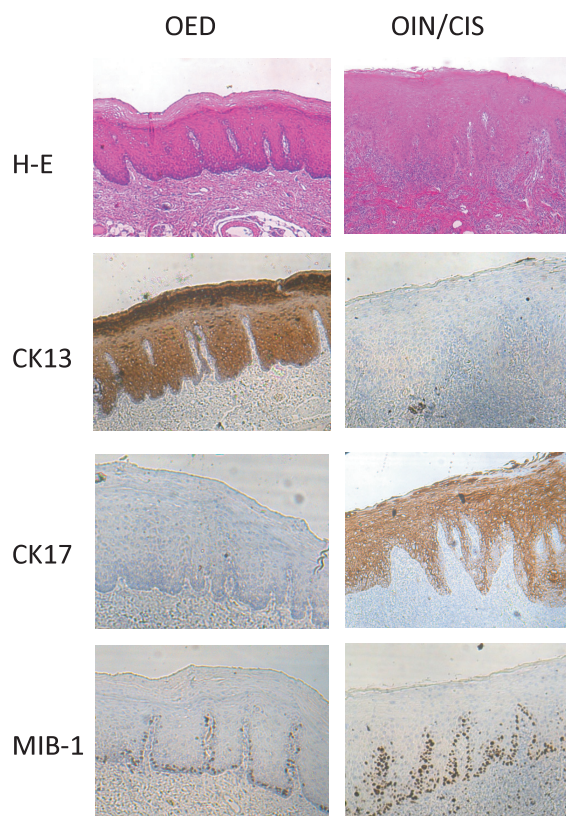


図6 症例

(HE) 染色にて行われているが、近年の多様な病変の鑑別診断には、HE染色のみに頼った診断には限界がある。各がん種の確定診断においてはHE染色のみならず、免疫染色、さらには遺伝子発現解析が取り入れられて確定がなされている<sup>1,2)</sup>。

2010年口腔癌取扱い規約では、口腔上皮性異形成 (Oral Epithelial Dysplasia : OED) 「上皮内腫瘍を疑うが反応性異型病変との鑑別が困難な境界病変」と口腔上皮内腫瘍 (Oral Intraepithelial Neoplasia : OIN) 「浸潤前の腫瘍性病変。重層扁平上皮としての成熟、分化形質を保持したまま腫瘍化する扁平上皮内腫瘍」に分類され、異形成 (Dysplasia) であるのか、腫瘍 (Neoplasia) であるのかという区分が明確になされるようになった。その背景には口

腔病理を診断してきた者の間に、口腔粘膜に発生する上皮内癌は、子宮頸部や食道とは異なった高分化の組織像を呈することが多いと認識されてきたことがある<sup>3,4</sup>。さらに、以前の前癌病変の概念に加え、境界病変により詳しい検討が加えられた結果、病理組織像から全層置換型 OIN/CIS と表層分化型 OIN/CIS に分けられた<sup>1,5</sup>。WHO の CIS に相当する全層置換型 OIN/CIS は肉眼的には erosive な紅斑像を示し、6ヶ月以内に浸潤癌に進展することが多いとされているが、口腔でのこの型は少ないとされている。そして表層分化型 OIN/CIS は基底層側に高度の異型細胞像が認められる oral type の上皮内腫瘍である。肉眼的には軽度肥厚した白色像を呈し、多くが5年以内に浸潤癌へと進展するとされている<sup>1</sup>。

異形成 (Dysplasia) についての考え方も、「食道癌取扱い規約」「頭頸部癌取扱い規約」では Dysplasia は腫瘍性病変と定義されたが<sup>4</sup>、ワルダイエル輪より前方に位置する口腔では炎症が常在し反応性の異型病変との鑑別が困難な場合が少なくない。そこで上皮内腫瘍を疑うが反応性異型病変との鑑別が困難な境界病変を従来の Dysplasia と混同を避ける意味で、口腔上皮性異形成 (OED) が用いられ、われわれも理解しやすくなった<sup>1</sup>。

実際の臨床の現場では、口腔上皮内腫瘍は口腔上皮性異形成や反応性異形成病変との鑑別が問題になるが、これまでの H-E 染色での形態学的診断基準に加えて、バイオロジカルな要素を加味した、MIB-1, Cytokeratin13 (CK13), Cytokeratin 17 (CK17) の免疫染色の結果を加味し、診断を行うことが提唱された。以前からの研究結果より、CK13は正常分化マーカー、CK17は癌分化マーカーの性格を示すことが知られており、細胞増殖マーカーである MIB-1 の陽性率から得られる腫瘍の増殖性を加味すると、CK13 (+), CK17 (-) であれば OED, CK13 (-), CK17 (+) では OIN 以上であると診断される。そこに H-E 染色の所見、MIB-1 の陽性率を加味し最終診断がなされる (図6)<sup>6-8</sup>。

2013年口腔癌診療ガイドラインが提唱する治療方針では、病理組織検査が OED であれば経過観察、OIN 以上であれば全切除とされており、当科でもその方針に基づいて治療を行ってきた<sup>1</sup>。津島らの報告によれば、口腔白板症の臨床的因子により癌化率に有意差を認めたとの報告がある<sup>9</sup>。この報告では部

位、臨床視診型、行った治療法により有意差があったとされており、部位では舌縁がその他の部位よりも癌化率が高く、臨床視診型では均一型に比べて非均一型が、治療法では無治療よりも外科的治療を行ったものが、それぞれ癌化率が高いと報告されている。今後当科の治療指針においても、免疫染色を加味した病理組織診断に加えて、腫瘍病変の臨床的因子を加味した綿密な方針の決定を行うことが重要である<sup>10</sup>。

## 結 語

2011年1月より2013年11月までに近畿大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診し、白板症の診断のもと、病理組織検査を施行した64症例について、臨床的検討を加えて報告した。臨床的に白板症とされる病変は、腫瘍性病変の存在や悪性変化を起こす可能性を念頭に置き、観察することが重要である。病変の組織型や臨床的因子により、予後に有意差を認めることから、今後は、口腔粘膜の前癌病変をより正確に切除、非切除症例に分類し、よりの確な治療法の確立をめざしたい。

## 文 献

1. 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン2013年版 日本口腔腫瘍学会・日本口腔外科学会編。金原出版。2013
2. 口腔癌取扱い規約 第1版(2010年1月)日本口腔腫瘍学会編。金原出版。2010
3. 子宮癌取扱い規約 第3版(2012年4月)。日本産婦人科学会他編。金原出版。東京。2012
4. 食道癌取扱い規約 第10版(2007年4月)。金原出版。東京。2007
5. WHO 口腔粘膜病変の癌と前癌病変の組織学的分類 第2版 J.J. Pinborg et al. 永末書店。2002
6. 朔 敬 口腔粘膜扁平上皮癌とその境界病変：組織学的評価に関する新しい動向とその病理学的背景。Niigata Dent. J. 32, 2002
7. 森 泰昌 早期口腔癌の病理組織像とその捉え方 口腔腫瘍 25, 2013
8. 三上俊彦 他。口腔粘膜上皮癌におけるCK17とCK13の対比的発現様式：口腔粘膜悪性境界病変の鑑別診断におけるケラチン免疫組織化学の有用性 Niigata Dent. J. 40, 2010
9. 津島文彦 他。口腔白板症の癌化に関する臨床的検討 日本口腔外科学会雑誌 59, 2013
10. Warnakulasuriya S. et al.: Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 36: 575-580. 2007

# 近畿大学医学会会則

第 1 条 本会は、近畿大学医学会と称する。

第 2 条 本会は、医学の進歩発展に寄与し、医学的知識の向上と、会員相互の親睦を図ることを目的とする。

第 3 条 本会は、前条の目的を達成するため次の事業を行う。

1. 近畿大学医学雑誌および Acta Medica Kinki University の発行
2. 学術講演会の開催
3. 学術図書の発行
4. その他本会の目的を達成するために必要な事業

第 4 条 本会は、次の会員をもって組織する。

正 会 員 近畿大学医学部に所属する教員，研修医，大学院学生および特別研究生

近畿大学学園の医学部以外の教職員および研究員で本会に入会を希望し評議員会で承認されたもの

近畿大学医学部卒業生

準 会 員 近畿大学医学部に在学する学生

名誉会員 本会の発展に著しい貢献のあった者で、幹事会の提議により評議員会で承認されたもの

特別会員 前記会員のほか、本会の主旨に賛同し入会を希望する医学関係者で評議員会で承認されたもの

賛助会員 本会の主旨に賛同し、本会に援助することを希望するもので評議員会で承認されたもの

第 5 条 会員は、附則に定める会費および入会金を納入しなければならない。

2. 会費を納入した会員は、近畿大学医学雑誌および Acta Medica Kinki University の配布を受けるほか、第 3 条の事業に参加することができる。
3. 準会員は第 3 条の事業に参加できるが雑誌の定期的配布は受けられない。但し学術講演会や雑誌に発表した場合は当該巻号の雑誌を希望により受けることができる。

第 6 条 本会に次の役員をおく。

会 長 1 名 近畿大学医学部長がこれにあたる

副 会 長 1 名 会長が委嘱する

顧 問 若干名 会長が委嘱する

幹 事 若干名 会長が委嘱する

評 議 員 若干名 会長が委嘱する

監 事 2 名 会員中より評議員会で選出し会長の承認を得る

2. 役員任期は、2 年とする。ただし再任を妨げない。

第 7 条 会長は、本会を統轄し、必要に応じて幹事会、評議員会を開催し、その議長となる。

2. 副会長は、会長を補佐し、会長が不在のときは、これを代行する。

第 8 条 幹事は、幹事会を組織し、本会の会務（庶務・会計・編集その他）を分担し執行する。

第 9 条 評議員は、評議員会を組織し、本会の重要事項を評議する。

第 10 条 監事は、本会の会計および資産などを監査する。

第 11 条 総会は、年 1 回これを開催し事業の報告などを行う。

第 12 条 本会の会則を変更する場合は、評議員会において出席者の 2 分の 1 以上の同意を必要とする。可否

同数のときは議長の決めるところによる。

ただし評議員会の成立は2分の1以上の出席を要する。この場合委任状をもって出席に代えることができる。

第13条 本会の会計年度は、毎年4月1日から始まり翌年3月31日に終わる。

第14条 本会の事務所は、近畿大学医学部内におく。

#### 附 則

1. この会則は、昭和51年11月1日から施行する。
2. この会則の改正は、平成23年4月1日から施行する。
3. 会費および入会金は次のごとく定める。

	会 費	入会金
正 会 員	年額 3,000円	1,000円
準 会 員	会費, 入会金ともに無料とする	
特別会員	年額 3,000円	1,000円
賛助会員	年額 50,000円以上	

なお、会費・入会金を変更する場合は評議員会において定め、会員にその旨通知する。会費は、年度始めに前納する。

4. 会費未納の場合は、会員の資格を失う。
5. 会長は、編集委員若干名を医学部教員中から委嘱する。

編集委員は、医学雑誌等の発行に関する業務を行う。任期は3年とし、再任を妨げない。

(2011年4月1日改訂)