

- 総説 -

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

朔 敬

新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面再建学講座
口腔病理学分野，同歯学部附属病院病理検査室

New concepts in histopathologic evaluation of squamous cell carcinoma and its borderline lesions of the oral mucosa.

Saku Takashi

*Division of Oral Pathology, Department of Tissue Regeneration and Reconstruction, Niigata University Graduate
School of Medical and Dental Sciences and Surgical Pathology Section, Niigata University Dental Hospital*

平成14年11月21日受付 11月21日受理

キーワード：口腔粘膜，扁平上皮癌，異型上皮，上皮内癌，前癌病変

1. はじめに

近年，わが国の口腔がん患者は増加の傾向にあり，治療成績が向上しているにもかかわらず，口腔がん死亡数は1950年の699人（男432人）から2000年の約5066人（男3610人，8.4倍）と過去50年間に約7.2倍の増加が記録されている¹⁾。桐田らの推計によれば，口腔がんによる年齢調整死亡率（人口10万人対）は男性で1990年の2.26人から2015年には4.12人まで増加するという²⁾。全国規模の正確な調査は困難なためその発生数の実態は不明であるが，当研究分野でとりあつた本学歯学部附属病院を中心とする歯科医療施設における口腔粘膜癌患者数は，1967-71年の36例から1997-2001年の163例まで，過去30年間で，約5倍に増加しており（表1），とくに過去10年間の増加が顕著である。同様の傾向は世界的にもみられるようで，Macfarlaneらの調査によると24カ国中19カ国で口腔がんの増加傾向があり，とくに中央ならびに西ヨーロッパ諸国における男性患者は過去30年間に3倍以上に増加していることが指摘されている³⁾。

口腔がんのほとんどは，口腔粘膜に発生する扁平上皮癌であり⁴⁾，本学における過去6年間（1996-2001年）の病理検査悪性腫瘍症例統計では，594例中516例（86.9%）が扁平上皮癌であったが（表2），この割合はわが国の

施設間で大きな相違はないであろう。したがって，口腔がんの増加とはすなわち扁平上皮癌の増加とみなすことができる。従来からよく認識されてきたわが国の口腔粘

表1．口腔粘膜癌患者数の推移（新潟大学口腔病理学分野）

期 間	口腔粘膜癌患者数
1967 - 1971	36
1972 - 1976	64
1977 - 1981	84
1982 - 1986	105
1987 - 1991	122
1992 - 1996	152
1997 - 2001	163

表2．口腔悪性腫瘍における扁平上皮癌の頻度
（新潟大学口腔病理学分野受付検査件数）

期間(西暦)	悪性腫瘍	扁平上皮癌	扁平上皮癌の割合(%)
1996	115	107	93.0
1997	106	93	87.7
1998	90	77	85.6
1999	107	92	86.0
2000	72	58	80.6
2001	104	89	85.6
合計	594	516	86.9

膜扁平上皮癌の臨床病理学的特徴は、男性に多く、好発部位は舌縁部で、病理組織学的には高分化型というものであったが⁵⁾、近年の様相は必ずしも、上記のような固定したものではないことが判明している⁶⁻⁷⁾。

口腔粘膜扁平上皮癌(以下、口腔粘膜癌とも表記する)の研究史上、もっとも評価されるべきは、デンマークの Jens J. Pindborg による1960から1970年代にかけて実施されたインドをはじめとするアジア地域での解析であろう⁸⁻¹³⁾。かれの功績は、1967年にはWHOに口腔前癌病変のための共同研究センターを組織し¹⁴⁾、すなわち国際的に研究者を組織して、口腔粘膜癌とその前癌病変を同一線上においてとらえられるべきことを明確にしたことである。これは現在からみれば当然のこととおもわれようが、当時は口腔粘膜癌および前癌病変の病理組織診断に世界共通の基準がなかったので、画期的なことであった。この過程で、口腔粘膜前癌病変としての白板症、紅斑症の臨床病理像が認識されるようになった。すなわち、これらの前癌病変とは病理組織学的診断としては「異型上皮 epithelial dysplasia」であり、異型上皮の程度の評価基準としては、子宮頸部粘膜の軽度・中等度・高度の異型上皮分類がそのまま口腔粘膜病変に適用されてきた。具体的に、異型上皮の用語がWHO口腔粘膜癌および前癌病変の組織学的分類に採用されたのは1997年の第二版で、squamous epithelial dysplasiaと明記された¹⁵⁾。

口腔粘膜の扁平上皮癌では、子宮・食道にくらべて明らかに高分化型組織型が多いことは周知の事実であったが¹⁶⁾、その一方で前癌病変の組織学的評価に関しては発生母地の異なる臓器のそれとの異同に大きな関心がはらわれることはなく、子宮頸部粘膜の異型上皮の軽度・中等度・高度の分類がそのまま適用されても大きな疑問はもたれなかったようである。しかし、前述のとおり、近年の口腔粘膜扁平上皮癌の増加分のうち、無視できない数の症例が古典的な高分化型浸潤性扁平上皮癌とは病理組織学的性格の異なるタイプの癌であることが認識されるようになった。そこで、この新しいタイプの癌、これを著者らは表在性癌 superficial carcinoma とよんでいるが^{6,7)}について臨床病理学的検討を開始したのであるが、現在までのところ、従来の異型上皮の軽度・中等度・高度の分類では判定不能な境界病変あるいは非浸潤性扁平上皮癌が口腔粘膜には存在することが判明してきた。

以上の経緯をもとに、本稿では、口腔粘膜癌とその前癌病変の病理組織学的評価の変遷を概観するとともに、今後のそのすすむべき方向をさぐってみたい。

2. 口腔粘膜前癌病変 - WHO分類

口腔粘膜癌の前癌病変として白板症 leukoplakia あるいは紅斑症 erythroplakia がしられるが、これらはいず

れも臨床病態を表現する用語であるので実際には過形成上皮等の良性粘膜病変や浸潤性扁平上皮癌もふくまれる場合がある。WHO分類第一版ではそれが区別されていなかったが¹⁷⁾、第二版では、前癌病変は臨床的分類と病理組織学的分類の二本立てで記載されるよう改善された¹⁵⁾。同分類では、前癌病変とは「正常粘膜にくらべて明らかに癌が発生しやすい形態学的変化をきたした組織 a morphologically altered tissue in which cancer is more likely to occur than in its apparently normal counterpart」という定義がなされているが、常識的には意味不明といわざるをえないので、わかりやすいいなおすと以下になるだろうか。すなわち、「肉眼的にせよH E染色の顕微鏡的にせよ、形態のうえで(色やかたち)変化をしめす口腔粘膜で、診療者あるいは病理医ががんに関連がある、あるいはがんに進展しそうだと経験的に推定しうる病変」ということであろう。重要なところは、現在のところは機能的には(遺伝子あるいは分子レベルでの変化)とわず、かたちで判断するという点である。臨床的分類では、(1)白板症 leukoplakia、(2)紅斑症 erythroplakia、(3)逆吸い喫煙による口蓋角化症 palatal keratosis associated with reverse smokingの三型にわけられており、病理組織学的分類では、(1)異型上皮 squamous epithelial dysplasia、(2)上皮内癌 squamous cell carcinoma in situ、(3)日光角化症 solar keratosisの三型があげられている。

3. 白板症

白板症は「口腔粘膜の主として白色を呈する病変で、そのほかのいかなる明確な病変にも該当しないもの a predominantly white lesion of the oral mucosa that cannot be characterized as any other definable lesion」とこれまた理解困難で消極的な定義があたえられている。これは、白色を呈する口腔粘膜病変はいろいろあるが、カンジダ症や白色海綿母斑のように病因と病態が明確に診断できるものは白板症とはいわないということに念をおしているということであろうか。同分類では、褥瘡や咬傷、ガラス吹き工でみられるような白色変化等は白板症とはしないというただし書きを付している。しかし、外傷が起因としても白板症は発症しうるので、著者はこの指摘は必ずしも適切ではないとかがえてい

同分類では、白板症は臨床的に表3のように均質白板症 homogeneous leukoplakia と非均質白板症 non-homogenous leukoplakia が区別されている。エイズ AIDS患者に特徴的な毛状白板症 hairy leukoplakia は、前癌病変とはとらえないし、白板症の定義にも該当しないとしているが、この断定にも疑問はこのころ。均質白板症には表面性状が平坦なものもあれば、ザラザラとした

表3 . 口腔粘膜白板症の臨床的分類 (WHO)⁵⁾

均質白板症	1 . 平坦型 2 . 波状型 3 . 皺状型 4 . 軽石状型
非均質白板症	1 . 疣贅型 2 . 結節型 3 . 潰瘍型 4 . 紅斑型

粗造なものがあり、非均質白板症は、白斑が単調に連続した領域を形成しないものを包括することになる。非均質白板症には、より悪性変化の可能性が高いもの、あるいはすでに悪性化した病変がふくまれることが多くなる。疣贅型には病理組織学的には乳頭腫や疣贅癌もふくまれようし、従来乳頭腫症oral florid papillomatosis (現在は疣贅癌のひとつの表現型とみなされている¹⁸⁾)とよばれた多発型もこれに該当しよう。結節型には、かつてのspeckled type leukoplakiaやoral florid papillomatosisもふくまれることになる。複数の結節型白斑の間隙の粘膜は紅斑症様を呈する傾向が多い。均質白板症がカンジダ感染で潰瘍・紅斑化し、結節型あるいは潰瘍型に変化することがあるが、抗真菌剤で治癒する場合は不均質型ではなく均質白板症の範疇にふくまれる。紅斑型とする場合は、白斑と紅斑の明確に区別しうる領域が混在する場合に該当する。

では、白板症はなぜ白くなったり赤くなったりするのか。上皮の組織学的変化については後述するが、白くみえるのは上皮層が肥厚するか、上皮表層が過角化して、光線の屈折性あるいは吸収性・反射性が変化するために周囲粘膜とは異なる色調を呈するものである。反対に紅斑症は、上皮が萎縮するか、びらんを呈することによって、粘膜固有層の血管の循環が透視される状態である。紅白の斑状模様は、肥厚した上皮釘脚部と釘脚間の萎縮性上皮とが交互に配置し、釘脚部分が白色に、萎縮性上皮部が粘膜固有層乳頭部の本来の紅色にそれぞれ色調が異なって模様をつくることもあれば(図1)、単に白色を呈する上皮肥厚部間の正常粘膜部分の紅色が錯覚強調される場合もある。

4 . 前癌病変としての異型上皮

くりかえすが、白板症は臨床的あるいは肉眼的診断であって¹⁸⁻¹⁹⁾、確定するには病理組織学的検査結果をまたなければならぬ。過去の報告における白板症²⁰⁻²¹⁾または前癌病変²²⁾のがん化率に大きなばらつきがあるのは、病理組織学的評価が必ずしも確定していなかったためであろう。したがって、白板症・紅斑症を前癌病変という

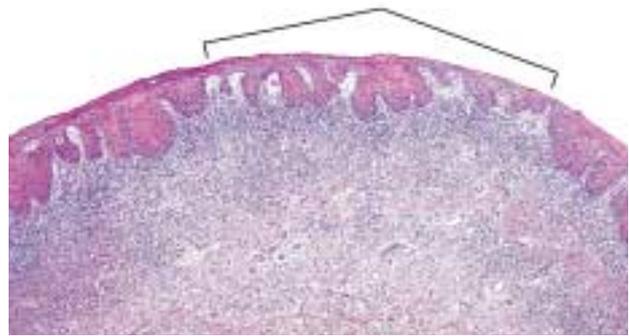


図1 . 口腔粘膜異型上皮。(類粘膜, HE染色) ブラケットでしめす部分は上皮が萎縮性で肉眼的に紅色を呈し、その両側は過角化症のためにやや白色調が強いと推測される。

疾患概念でとらえるときは、病理組織学的に異型上皮 epithelial dysplasia と診断された白板症・紅斑症が正確な意味での前癌病変となる。これらの概念の確立には前述のとおり1970年代までのPindborgらの貢献があり、その後、マルモ(1983年)²³⁾やウブサラ(1993年)²⁴⁾における国際会議をへてより明確にされた。この経過で、異型上皮は軽度から高度まで三段階に区分され、高度異型上皮 severe dysplasia は上皮内癌 carcinoma in-situ とほぼ同義と理解されてきた。これらの異型上皮の病理組織学的定義は、前述のとおり1997年になってはじめてWHO口腔粘膜癌および前癌病変の組織分類に、squamous epithelial dysplasiaとして明記されたわけである¹⁵⁾。そこでは、13項目の組織学的特徴(表4)があげられ、軽度 mild, 中等度 moderate, 高度 severeの段階評価gradingをおこなうことが示唆された。ただし、その三段階評価と癌発育との相関は明確でないことが付記されている。

しかし、これら異型上皮分類の概念は基本的には子宮頸部粘膜における婦人科病理学のほぼ借り物であり、口腔粘膜にそのまま適用できるものではないよだということに近年になって著者らも気づくようになった。すなわち、外胚葉と内胚葉との発生由来の相違によるものか、同じ粘膜でも子宮内膜あるいは子宮腺上皮の扁平上皮化生と機械的刺激に対応した口腔粘膜の厚い扁平上皮の違いのためか確定はできないものの、口腔粘膜の扁平上皮癌は圧倒的に高分化型が多く、したがって、その前癌病変の異型上皮の組織像も当然子宮頸部粘膜のそれとは異なるのではないかということである。

具体的には、子宮粘膜の高度異型上皮ないしは上皮内癌に特徴的な基底細胞様細胞の均質な増殖パターンは口腔粘膜にはほとんど存在せず、細胞異型の高度な場合であっても角化へむけての分化傾向はよく保持されるのが口腔粘膜異型上皮の特徴である。すなわち、子宮粘膜を基準にした高度異型上皮ないしは上皮内癌の定義にあては

まる口腔粘膜病変は少ないにもかかわらず、「上皮内にとどまっていまだ浸潤していない高分化型扁平上皮癌」とみなすべき口腔粘膜病変は実際には少なくないという矛盾である。口腔粘膜の高分化型の中等度～高度の異型上皮は、従前の子宮頸部粘膜を基本にした定義・概念にしたがえば、浸潤性を獲得しないかぎり癌でもなく高度異型上皮あるいは上皮内癌でもないことになるという論理矛盾が生じる。このような背景で、口腔粘膜の境界病変には的確な病理診断がなされえない状況がつついてきたといえよう。その証拠に、口腔粘膜上皮の境界病変に対して、epithelial dysplasiaとcarcinoma in-situのほか、proliferative verrucous leukoplakia²⁵⁾, oral bowenoid lesion²⁶⁾, verrucous hyperplasia²⁷⁾等の様々な名称がつかわれてきており^{3, 19)}, それらの定義を比較してもどのようにつかいわければいいのか実際には困難をきわめる。

5. 異型上皮の病理組織学的診断

表4は上記の経緯で1997年のWHO分類¹⁵⁾に明記された口腔粘膜異型上皮の病理組織学的診断根拠となりうる13項目である。この表から明らかなように、同分類による異型上皮の診断は、扁平上皮細胞の分化と増殖を指標にしている。しかし、その並べ方が整理されていないので、以下にわかりやすい順序でこれらの特徴を補足説明すると、は基底細胞にまで分化していない未分化細胞(傍基底細胞あるいは胚細胞)の増殖があるために基底膜上にやや丈高の基底細胞が柵状に整列できていないの意で、そのために のように未分化細胞が多層化する。これが亢進して巣状増殖をおこした結果、上皮釘脚は末広がり滴状の形態となる()。これら未分化細胞は一般にN/C比が高い()。また、角化を終末とする分化過程で、各層ごとの成熟が同時におこなわれれば、細胞形態は同一層内でも 大小不同が生じ、その結果 細胞の重層性は不規則になるし、 角質層にいたる前の棘

細胞層・基底細胞層に個々の細胞あるいは細胞集団が異角化をおこすこともある。

一方、細胞増殖活性の高いことは核質が明調で大型化し(), 核小体も明瞭になることで推定できる。細胞周期回転速度も高まるので、当然ながら 核分裂像も増加し、それも 多極分裂等の異型核分裂がみられるようになる。また、核分裂は本来傍基底細胞層に位置する未分化細胞でおこるはずのものであるが、未分化細胞の巣状増殖により 上皮上半層においても核分裂がみられるようになる。上皮表層部の核分裂といっても、分化した棘細胞が核分裂するわけではもちろんない。異常核分裂がおこれば相補性のない一本鎖DNAや擦り切れDNA断片がヘテロクロマチンとして核内に蓄積してくるので、いわゆる 濃染核細胞が増加する。濃染核細胞は異常核分裂産物という意味では悪性細胞の指標となりうるが、それ自身に増殖能は期待できない。

このように細胞集団として足並みのそろった分化がおこらず、細胞増殖回転も制御されないとすれば、個々の細胞間のコミュニケーションも喪失するということになるのであろうか、細胞間接合性は明らかに低下する。その結果、個々の細胞運動には自由度が増加するものと期待される。したがって、この現象は細胞の浸潤性に寄与すると解釈できるかもしれない。しかし、別の観点からは、上皮細胞が上層内で細胞外基質(ECM)を過剰に産生した結果、細胞間隙が拡大されたと解釈することもできる。事実、異型上皮では、上皮細胞間に基底膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカンほかのECM分子の沈着があり²⁸⁾, これは正常上皮や浸潤癌胞巣ではみられない異型上皮特有の現象である。類似の現象は、エナメル上皮腫の星状網様胞巣²⁹⁾や、歯胚エナメル髓³⁰⁾にもみられる。しかし、異型上皮をふくめて上皮細胞間隙拡大の機能的意義は未解明である。

以上の異型上皮の病理組織学的特徴の多少と程度の強弱にしたがって、異型上皮の軽度・中等度・高度の判定がおこなわれる。多数の項目がふくまれていてもその程度が微弱であれば軽度と判定されることもあるし、単一の項目しか確認できなくてもその程度が顕著であれば高度の判定がなされることもあるわけで、この判定は主観的すぎるという批判がないわけではない^{13, 31-33)}。しかし、病理組織学的診断においては、基本的に経験にもとづく主観的判定は明文化されなくともじつはきわめて科学的に整理された基準でおこなわれていることも否定できない。このところが理解できないと、職人的といった形容での単純な批判姿勢におちいることに気づかないものである。

表4. 口腔粘膜異型上皮の組織学的特徴 (WHO)¹⁵⁾

基底細胞の極性喪失
基底細胞様細胞の重層化
N/C比の上昇
滴状形態の上皮釘脚
不規則な細胞重層
細胞分裂の増加
異型核分裂の出現
上皮表層上半層の細胞分裂
細胞と核の大小不同
濃染性核
核小体の肥大
細胞接合性の低下
棘細胞層内の角化巣や単一細胞角化

6. 基底細胞と傍基底細胞の区別

上記の異型上皮の判定基準にしても、基底細胞basal cellと基底細胞様細胞basaloid cellがとりまぜて使用されているように、重層扁平上皮細胞の分化に関しては皮膚・口腔粘膜をとわず組織学教科書でも通常ふれられておらず、身近でありながらじつは詳細は不明なのである。基底細胞層は胚芽層germinal layerとも記載されることがあるが³⁴⁾、私見によれば、基底細胞は胚細胞ではない。基底細胞は基底膜を構築し、粘膜固有層の結合組織と界面を形成するという機能分化を獲得しており、明確に成熟した細胞である。すなわち、胚細胞あるいは未分化細胞は基底細胞層よりも一段上方の傍基底細胞層に位置し、表層へむかっては棘細胞へ、下方へむかっては基底細胞へ、二方向に分化すると理解するのがうけいれやすい。口腔粘膜に関するかぎり、常態では、細胞分裂像は基底細胞層ではなく、その上方の傍基底細胞層で見られる。皮膚表皮は薄いので層の判別は困難であるが、口腔粘膜上皮層は厚いので、基底層と傍基底層の判別は可能である。基底細胞は基底膜上に柵状に配列 (palisading) し、基底面・側面basolateral surfaceの極性が明確であり、半デズモソームの形成やインテグリンやヒアルロン酸受容体等の接着因子、FGFほかの細胞増殖因子受容体の発現もあり、細胞膜蛋白質の糖鎖構造も独自のものがある³⁵⁾。したがって、口腔粘膜上皮では、基底細胞は特異な分化をしめす細胞とみなしうる。

では、基底細胞様細胞basaloid cellとはどのような細胞と理解すればよいのか。「基底細胞のような」細胞とは、基底細胞には分化していないが、N/C比が大きく、細胞骨格の発達も不良で棘細胞とはみなしえない細胞という意でもちいられていることは間違いないので、著者は基底細胞様細胞とは扁平上皮における未分化細胞あるいは胚細胞と理解している。したがって、これらの細胞の本来の配置位置からも傍基底細胞が基底細胞様細胞に相当することになる。ふりかえって、異型上皮の病理組織学的特徴13項目のうち、～は傍基底細胞の増殖の結果生じるものであることを再度確認しておく。

7. 二相性異型上皮

異型上皮の病理組織学的特徴は、記述してしまえば、表4のとおりであるが、各特徴が不特定な組合せで表現されるわけではなく、通常は特定の組合せで出現する。そのなかで、もっとも特徴的で理解しやすいものは前述の傍基底細胞の増殖の結果生じる～の組合せであろう。図2はその典型例で、著者らはこれを二相性異型上皮epithelial dysplasia with a two-phase appearanceと

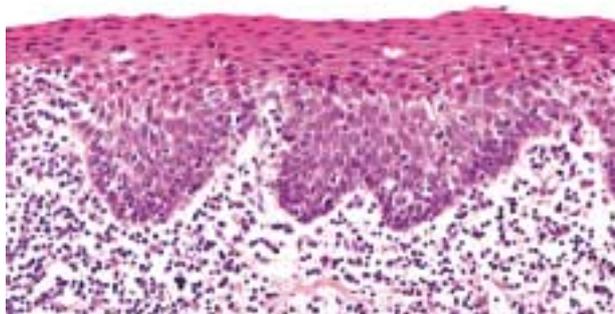


図2. 特徴的の二相性異型上皮。(HE染色) 基底細胞様細胞の急速な巣状増殖により極性の明瞭な基底細胞配列は不明瞭で、角化層とはシャープな界面を形成している。棘細胞はアポトーシスによって消失する。

よんでいる^{6, 37)}。二相性の意味は、傍基底細胞の巣状増殖域と上方の角化傾向の明らかな領域がみごとに対比的になって界面を形成しているようにみえるからである。いいかえると、この二相性異型上皮では、傍基底細胞と角化細胞とはさまれて棘細胞層が消失したようにも理解される。では、どのような機構で棘細胞は消失するのだろうか? 著者らは、この現象が棘細胞のアポトーシスによって生じていると説明しうるデータをえている。また、棘細胞層相当細胞のアポトーシスにともない、上皮層内のマクロファージおよびリンパ球とくにCD8+T細胞の浸潤が増加することも明らかにされつつある³⁶⁾。ただ、アポトーシスの引き金についてはまだ詳細は不明である。

二相性異型上皮は、その表層部がとくに異型性の顕著ではない錯角化細胞から構成されているので、これらが傍基底細胞から分化してきたと理解するならば、それらの細胞までは正しく分化していったわけであるが、その後の世代の傍基底細胞が分化停止して増殖を開始したとかがえられる。しかし、二相性異型上皮はその後どのような運命をたどるのかは著者らもよく把握できていない。なぜなら、前段にのべたとおり、口腔粘膜では傍基底細胞の全層性増殖のみからなるタイプの高度異型上皮・上皮内癌は頻度が低いので、そのまま傍基底細胞の増殖巣で置換されるということは想定しがたいのが第一の理由であり、第二には、二相性異型上皮の増殖傍基底細胞が表層におしあげられて、棘細胞を経過せずに正常形態の錯角化細胞に移行するという考え方もうけいれにくいからである。

ただ、二相性異型上皮の出現するのは、著者らの経験では、比較的限定された状況、すなわち浸潤性の明らかではない表在性の扁平上皮癌あるいは後述する分化傾向の明瞭な上皮内癌に随伴してその周辺部にみられる。したがって、二相性異型上皮の異型度のより進行した段階にこれらの非浸潤性の扁平上皮癌病変が位置するとす

れば、このきわめて特徴的な病理組織像を呈する二相性異型上皮が上皮内癌のような上皮内悪性の指標として有用となる。しかし、初段でのべたように、口腔粘膜には子宮頸部粘膜で見られるような傍基底細胞の単調な全層性増殖からなる上皮内癌はまれである。それならば、周辺に二相性異型上皮を配置する口腔粘膜の上皮内癌とはどのようなものなのか。

8. 口腔粘膜の上皮内癌

上皮全層が傍基底細胞の増殖で置換された場合(図3 A), これを上皮内癌と診断することにはだれも躊躇しないであろう。単調な傍基底細胞の増殖ではなく、ある程度の角化傾向があっても細胞異型が明瞭にみられると(図3 B), 上皮内癌の診断に問題はない。しかし、くりかえしのべてきたとおり、口腔粘膜にはこの種の基底細胞様basaloid appearanceの(傍基底細胞の全層増殖からなる)上皮内癌はきわめて少ないのである。

しかし、二相性異型上皮を随伴して出現する分化傾向の明瞭な、婦人科病理学から適用された異型上皮評価からすると中等度異型上皮の範疇をこえない病変に、近年しばしば遭遇するようになったことは前述のとおりであ

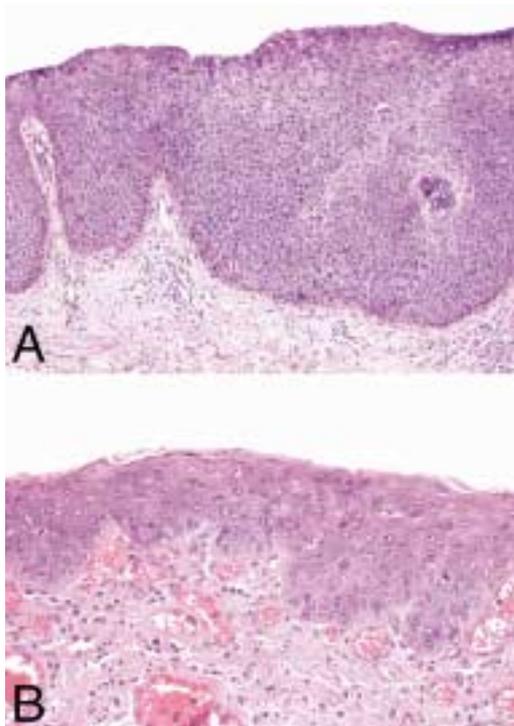


図3. 古典的上皮内癌(いずれも類粘膜). A) 基底細胞様細胞による上皮全層置換型, B) 表層分化型.(HE染色) A) では基底細胞様細胞は単調で巣状膨張性の増殖をしめす。B) では上皮層の肥厚は顕著ではなく分化傾向も認知できるが細胞異型性が高度である。いずれも上皮内癌の診断に問題はない。

る。そこで、著者はこれらのタイプの上皮内癌が口腔粘膜に特異的な病変としてその疾患概念を確立する必要があると自覚するようになったのである。すなわち、「分化する(角化をともなう)上皮内癌」である³⁷⁾。

口腔粘膜の上皮内癌と判定すべき病変を著者らはつぎのように分類している(図3)。³⁷⁾ 基底細胞様basaloid(図4 A), 疣贅型verrucous(図4 B), 棘細胞型acanthotic(図4 C)の三型である。基底細胞様型は前段からのコンテキストでいうと傍基底細胞型とい

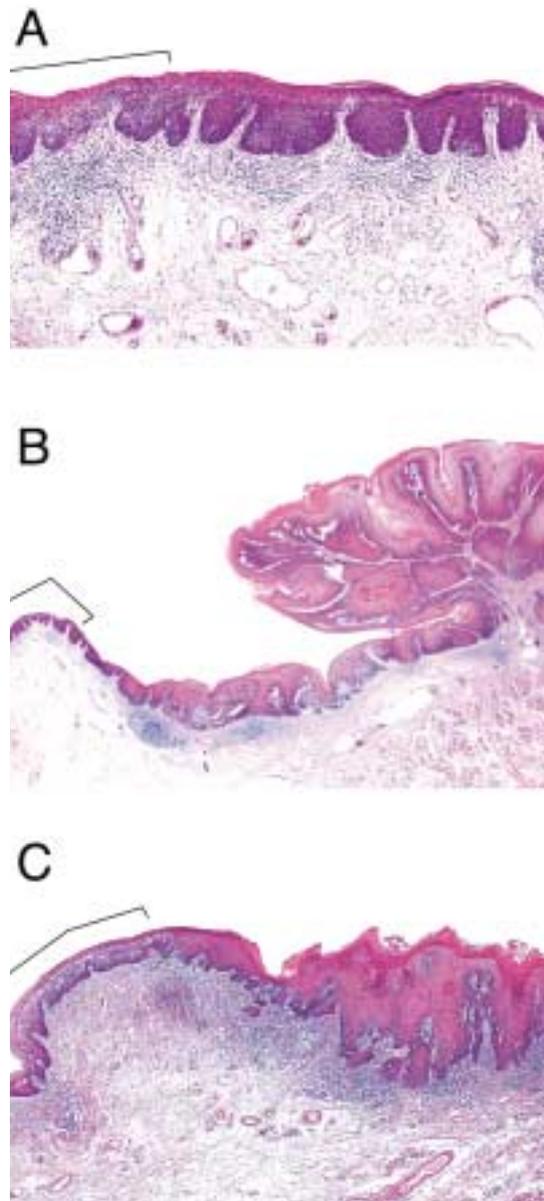


図4. 口腔粘膜表在性癌の代表的組織型分類. A) 基底細胞様型, B) 疣贅型, C) 棘細胞型.(HE染色) いずれも非浸潤性の上皮内癌に相当する。左側のブラケットでしめす部分に二相性異型上皮をともなっている。異型上皮部から上皮内癌部まで粘膜固有層相当部には高度のリンパ球浸潤がある。

うことになるが、英語で表現する場合basaloidのほうがうけいれやすいと判断して、この表現をとっている。疣贅型は疣贅癌類似的の表層性のもので、明らかな上皮層からの深下のない病変をさす。棘細胞様型は従来の病理組織学的判定では、異型上皮の程度も比較的軽度な棘細胞症を主体とするものである。

以上の三型のうち、基底細胞様型だけは上皮形態の純粹病理組織学的判定では問題なく上皮内癌の判定をくだしうが、そのほかは、とくに棘細胞型はこれまで著者らがもっとも苦慮してきた病変で、従前の概念では異型上皮と診断するにも躊躇される程度の異型性しかしめさない。しかし、これらの病変の臨床的な特徴は、(1) 口腔内の不特定部位に再発をくりかえすこと、(2) その経過はきわめて長期間にわたり、その経過中に浸潤癌に変化する場合があることである。そのために、すでに悪性化した病変とみなすべきだという確信をもつにいたった。

疣贅型と棘細胞型のいずれの組織型にしても、基底細胞から角化細胞までが配置されてきわめて分化が明瞭なので、基底細胞様型とは異なり、これらを上皮内癌と診断することは従来の概念では容易ではなかった。しかし、上皮層の肥厚が顕著なこと、角化傾向は明瞭に保存されていても基底細胞の分化あるいは極性発現が不良なことが認知され、H E 染色レベルでも鑑別は可能であると確信できるようになった。組織学的には従来の扁平上皮癌判定とは異なる基準で異型性を判定し、これらの病態を悪性と理解する必要があるとかがえるようになってきたのである^{6-7, 37)}。

9. 扁平上皮内新生物という疾患概念

一方、異型上皮・上皮内癌という仕分けはやめて、正常または過形成上皮と浸潤癌のあいだに位置する粘膜上皮異型性病変を一括して、扁平上皮内新生物squamous intraepithelial neoplasia (SIN) という疾患概念でとらえるという動向も子宮頸部³⁹⁾や前立腺等にならって上部気道・消化管upper aerodigestive tractでもひろがりつつある³⁹⁻⁴¹⁾。SINへの移行の精神は、異型上皮の段階評価を単純化するということにつくる。また、軽度、中等度、高度の三段階評価には病理医のあいだでもばらつきがあることも否定できず^{16, 31-33)}、そうなると、浸潤癌が発生する背景としてもその三段階が対応するわけでもないことになり、WHO分類で但し書きされた三段階評価の悪性化傾向との非対応性¹⁵⁾とは三段階評価のばらつきに対する言い訳と解釈できなくもないのである。

SINを使用するメリットは、その形態変化の評価が特異的かつ再現性よくなることによって、第一には臨床的対応が容易になることであり、第二には病理学的にその

浸潤癌への危険性をより客観的に指摘できることであろう。Crissman & Sakr⁴⁰⁾の提案では、SINを上皮過形成と上皮萎縮の対向する二本立てでとらえて、その上皮変化の程度にしたがってSIN (low-grade) とSIN (high-grade) にわけるのである(表5)。しかし、過形

表5. 扁平上皮内新生物(SIN)の病理組織学的分類とその診断根拠所見

分類段階	過形成型	萎縮型
過形成症 または 角化症	上皮の肥厚・過形成 核分裂はまれで、あっても傍基底細胞層 分化成熟傾向は正常 表層の角化 核の多形性はない	上皮の萎縮 粘膜の菲薄化 分化成熟傾向は正常 核の多形性はない
SIN (低悪性度)	上皮の過形成 核分裂像の増加 (強拡大視野で1-2個) 基底細胞様細胞が3層以上に増殖 核の多形性(軽度) 表層では細胞内角化	基底細胞様細胞の増殖 核分裂像の増加 (強拡大視野で1-2個) 核の多形性(軽度) 表層の角化はなお明瞭
SIN (高悪性度)	上皮の過形成 核分裂像の全層出現 (異常核分裂をふくむ) 明らかな上皮分化異常、 ただし上皮層下1/3の 基底細胞様細胞の増殖 または角化真珠をふくむ 未成熟角化 明確な核の多形性 核染色質の濃染性	基底細胞様細胞の上皮全層増殖 粘膜下の変化 多数の核分裂像の全層出現 (異常核分裂をふくむ) 明確な核の多形性 角化成熟傾向はない

成性変化と萎縮性変化が同時におこることもあり、かれらもその場合の判定の困難さをみずからみとめている。ただし、上皮表層へむかっただけの角化傾向を子宮頸部粘膜では異型性が軽度であることの指標とされるが口腔ではその限りではないと明言している点は特筆に値する。

さらに、上皮増殖性の内容を基底細胞層、傍基底細胞層、中間層intermediate layer、表面角化層の各層の細胞の構成比率によって上皮分化を勘案しながら、一方では発がん刺激によって遺伝子変異が正常分化に混乱をきたすために細胞・核の様相が変化するという論理的根拠に立脚しつつ口腔粘膜の異型性変化を解釈しようとする姿勢も評価できる。口腔SINの定義の2-cとして、表層は角化するが下半層は未分化細胞の異常増殖からなることをあげているが、これは、著者らの前述した二相性異型上皮の特徴にほかならない。このように口腔粘膜上皮の生物学的特性を認識しながらの上皮異型性評価はその客観性を高めることに有効であると期待される。しかし、SIN とSIN とのあいだに明確な境界線をひくことができるものではなく、最終的には病理医の判断にゆだね

られていることは異型上皮の三段階評価と同様であろう。ただ、ここで強調しておきたいのは、SINという概念をもちいるにせよ、異型上皮・上皮内癌の概念でおおすにせよ、その基本には、扁平上皮癌であるがまだ浸潤性は獲得していない段階が存在するという認識をもつことの必要性である。「浸潤癌ではない上皮内にとどまっている癌」が従来の上皮内癌よりも広い病態として認知されるべきだと著者はかんがえている。

10. 口腔粘膜扁平上皮細胞悪性転化の機能的指標

以上は口腔粘膜上皮のH E染色による純粹形態学的判定での議論であったが、この判定をさらに生物学的あるいは機能的な根拠によってさらに客観化したいというのは口腔病理医の等しくねがうところである。そこで、悪性変化の指標をみいだすための研究が数多く蓄積されてきたわけであるが、以下にその経緯と実現度を概観したい。

第一は、細胞核の形態異常あるいはクロマチン濃染性、染色体数の異常から予測されるように、核DNA量を定量して異常性を判定するというところみであった。顕微分光測光法開発の歴史は古く、1950年代からはフォイルゲン反応の呈色、1980年代からはDNA結合蛍光色素の発光を定量して、その測定値をリンパ球等の定常細胞を対照として相対的DNA量とみなすという原理である。その応用展開は今日ではフローサイトメトリ flow cytometryとして結実して、免疫学・細胞生物学の発展をささえてきた基本技術へと進化をとげた。DNAの定量は、染色体数の増加を反映するだけでなく、一本鎖DNAや断片化DNAなど機能しないDNAの存在も推定するもので、異常核分裂の結果を検出することができる。すなわち、異数倍性aneuploidy、多数倍性polyploidy、非倍数性heteropleidyのDNA構成細胞が検知できる。口腔粘膜扁平上皮癌⁵⁾、異型上皮^{22, 42-43)}への応用結果からは、異型上皮ではその異常DNA量含有細胞集団が高分化型扁平上皮癌以上に強調される場合があることが判明した。すなわち、浸潤癌となって増殖を持続するためには、規則的な倍数性のある程度維持しなければならず、異型上皮は異常DNAを含有する細胞はまだクローン化されずに多峰化していることが示唆された。したがって、核DNA定量実験からの結論は、異常核DNA量パタンの検出される異型上皮細胞とは機能的にはすでに癌細胞とみなしうるということであつたろう。しかし、この方法は、日常的な病理診断業務のなかにとりいれるには作業が繁雑すぎたし、その結果をただちに病理組織学的評価にとりいれる勇気がなかったのは、分子生物学的理解が貧弱な時代的背景もあった。

第二は、扁平上皮細胞分化あるいは異常分化のマーカー

の検出である。扁平上皮細胞を特徴づけるのはその細胞骨格蛋白質のケラチンファミリーであり、形態学的には、中間径(10 nm)フィラメント、さらにその重合体トノフィラメントtonofilamentである。ケラチン分子種の発現様式が正常上皮から異型上皮・扁平上皮癌で検討されてきたが、ケラチンの発現は口腔粘膜の部位による異同の幅が大きいことと、上皮層内の分化度によって変動するために、有効な悪性指標となるケラチン分子種はみいだされていない⁴⁴⁻⁴⁵⁾。

第三は、細胞膜性状から悪性変化を検出しようとするもので、これにはレクチンlectin組織化学が広くもちいられた。主に植物性レクチンをもちいてその特異的に結合する細胞膜蛋白質の糖鎖末端構造を決定するものである。口腔粘膜上皮への応用によって、異型上皮細胞の糖鎖は、たとえば フコースを指標にすれば、傍基底細胞のそれへの変異であり、異型上皮とは傍基底細胞の単調増殖で、基底細胞あるいは角化細胞双方への分化の喪失状態とみなすことができた³⁵⁾。すなわち、糖鎖構造からみると異型上皮の主たる構成細胞は機能的には癌細胞ということになる。

免疫組織化学の応用は枚挙にいとまがないほどで、とくに近年はがん関連遺伝子p53産物⁴⁶⁾やEGF受容体⁴⁷⁾の発現増強、テロメラーゼ⁴⁸⁾、アポトーシス・細胞周期異常⁴⁹⁾など有用なデータが蓄積されてきた。さらに、PCR法の普及によって、ヘテロ接合性喪失性loss of heterozygosity, LOH⁵⁰⁾、あるいは特定遺伝子の変異を塩基シーケンス法によって直接解析する方法⁵¹⁾が一般化してきて、異型上皮細胞の機能的悪性度は確実に証明されつつある。このような遺伝子解析技術は、さらにレーザー光をもちいた顕微切り出し法laser capturing microdissectionの応用によってより精確な検索が可能になるものと期待される。現在のところ、日常の診断業務で細胞診や生検の材料を遺伝子解析するには経済的時間的に困難があるが、形態学的判定の機能しない異型上皮細胞に対する機能的判定が実用化されて、新しいレベルの形態学的判定に反映される日はそれほど遠くないと期待される。

11. 口腔粘膜扁平上皮癌の浸潤性評価

口腔粘膜の上皮内癌の概念を確立する過程で常に問題になるのは、浸潤・非浸潤の判別である。上皮層基底膜の存在は上皮内癌の基本的要件であるが、基底膜は浸潤癌胞巣にも高分化型であれば多くの場合形成されるものなので、上皮内癌診断の絶対条件ではない。必要なことは、真の浸潤があるか組織切片の切削方向によって伸長した上皮釘脚が斜断された(cross cut)だけなのかを区別することである。浸潤初段階では、上皮釘脚様の胞

巢伸長が上下方向のみならず水平方向にもおこると想定されるので、cross cutの生じる機会がふえることは確かであろう。

cross cutを否定できないものの表層上皮から分離した小型胞巣が確認される場合、子宮頸部粘膜では、19世紀より微小浸潤癌 microinvasive carcinomaという概念がもちいられてきており、WHO分類にもとりいれられたが、最新の国際産婦人科学連盟FIGO分類では、IA 1期として3 mm以内の深度で7 mm以内の水平的広がり の癌がこれに相当するようである⁵²⁾。同様の概念を口腔粘膜に適用している口腔病理医も少なからずあるようだが、この概念はきわめて曖昧であり、もちいるメリットはないというのが著者の認識である。なぜなら、microinvasive carcinomaをもちいるときには浸潤癌の初期段階とみるのか上皮内癌の範囲とみるのか、その判断を曖昧にしたいときにもちいられる傾向があり、その診断概念自体に重要な意義があるとはおもわれないからである。

Wrightら⁵²⁾が microinvasive carcinomaは上記FIGO 分類のIA 1期に対応すると指摘する場合も、それは浸潤癌としての分類であり、上皮内に限局した増殖とは想定していないのである。また、婦人科病理学で多用される深度3 mmというような絶対的距離は口腔粘膜では適用不可能である。子宮頸部粘膜の場合、内膜と子宮腺の位置的關係からそれが可能であるかもしれないが、口腔粘膜の場合上皮の厚さが部位によって異なるし、上皮釘脚の伸長度はさらに変動幅が大きいからである。粘膜固有層・粘膜下層の厚さも、たとえば頬粘膜と舌では大きな違いがあるし、歯肉では粘膜下層に相当する結合組織層の存在も不明である。したがって、microinvasive carcinomaの用語は使用せず、初期浸潤癌 early invasive carcinomaの名称をもちいて上皮内癌と浸潤癌とを明解に区別すれば無用な混乱や曖昧さを残さずに、上皮内癌の概念をより明確にすることができるのではないだろうか。

それでは、扁平上皮癌の浸潤性をどのように客観的に評価するのか。cross cutを否定する方法はあるのか。著者らの答はつぎのようである。すなわち、癌細胞が腫瘍性間質を誘導しているかどうかを判定すれば、浸潤段階にはいったものかどうかの評価は困難ではない。

浸潤癌が筋層等の周囲組織を破壊する際には、肉芽反応が惹起されて線維化と直接のリンパ球反応が癌実質をとりかこむので、これが腫瘍間質反応ととらえられがちである。癌細胞胞巣の浸潤先端のリンパ球反応の多寡を宿主免疫応答の強弱とみれば、たしかに予後因子として重要でもある⁵⁾。しかし、真の腫瘍性間質とは、腫瘍細胞が主役となって産生する基質であって、その形成に間質細胞が関与することは少ないようなのである。すなわち、小型の腫瘍細胞胞巣を形成しながら、周囲組織のダ

メージを最小限に浸潤していく先端を観察すると、扁平上皮癌であっても腫瘍細胞胞巣周囲を粘液様間質がとりかこんでいるのに気づかれる。この粘液様間質にはヘパラン硫酸プロテオグリカンやテネイシン等のやや特異なECM分子構成がみられる(図5)。そして、それらの遺

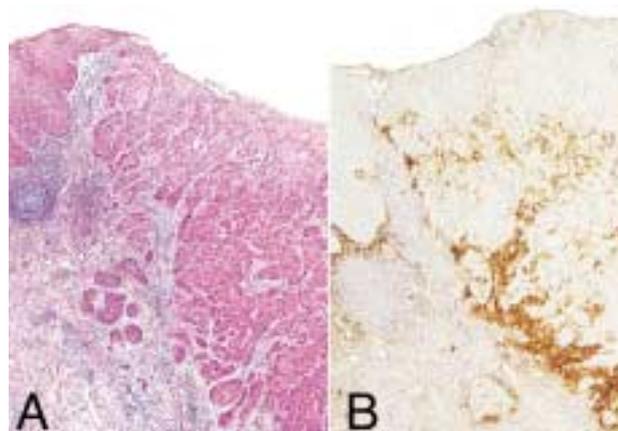


図5 . 口腔粘膜浸潤癌の判定 . A) 粘液様間質をともなう浸潤 (HE染色). B) 基底膜型ヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) の免疫組織化学 (免疫ペルオキシダーゼ法). 扁平上皮癌浸潤先端にはHSPG免疫陽性の腫瘍間質の誘導があり、リンパ球浸潤はその外側に位置する。

伝子発現担当は意外なことに線維芽細胞よりもむしろ扁平上皮細胞なのである。したがって、浸潤癌の判定は、粘液様間質の誘導の有無をみれば可能であると断定できる。HE染色で覚束ない場合は、前述のECM分子の免疫組織化学をおこなえば、きわめて再現性高く、客観的に評価ができる⁵³⁾。

この現象は、前段で紹介した異型上皮では上皮細胞間隙にECM分子の沈着が顕著になり、浸潤癌では消失するという現象²⁸⁾ときわめて対蹠的である。浸潤前は上皮層内に、浸潤後は胞巣周囲に、それぞれ基質が腫瘍細胞自身によって分泌沈着されるわけである。もっとも唾液腺由来の腫瘍の場合、腫瘍実質細胞自身のECM産生と腫瘍性間質形成はよく認知されてきた。多形性腺腫⁵⁴⁾でも腺様嚢胞癌⁵⁵⁾でも、きわめて腫瘍独自のECM分子構成からなる間質が誘導されて、間葉系細胞の侵入はほとんど不可能な状態である。その結果、唾液腺腫瘍の組織構築はきわめて個々の腫瘍特異的なものとなる。しかし、同じ視点から扁平上皮癌をみなおすと、腫瘍実質細胞自身の基質合成能は決して低くないのである⁵⁶⁾。腫瘍実質細胞によって形成された腫瘍間質には、リンパ球等の炎症性細胞の明らかな侵入はない。これは唾液腺腫瘍できわめて明瞭であるが、扁平上皮癌でも前述の粘液様間質に注目すると、みごとに炎症性細胞の浸潤が遠ざけられた格好になっている。この状態を「リンパ球の遊走が

阻止された」、あるいは「がん細胞は免疫応答を逸脱した」とも表現できようが、実際のところは、リンパ球が組織内を遊走する際にもちいる接着分子のレパートリではこの特異な腫瘍間質を認識できないということであろう。ちなみに、この粘液様腫瘍間質には血管も侵入しない⁵³⁾。すなわち、この環境下では血管内皮細胞の遊走あるいは分化がこの環境では抑制されているということで、抗がんの生物学にとってはきわめて興味のもたれる現象である。

12. 口腔粘膜表在性癌の概念の可能性

初段でのべたように、近年わが国の口腔粘膜癌には古典的な浸潤性の高分化型扁平上皮癌のほかに、著者らが表在性癌 superficial carcinoma とよぶ粘膜表層に比較的限局したタイプが増加傾向にある⁶⁻⁷⁾。同じ扁平上皮癌であれば、表在性のものが浸潤性に進行することになるだろうから、表在性癌は浸潤性癌が成立する自然史のひとつの段階と理解するのが普通の考え方であろう。しかし、ここで、著者らが表在性癌とよぶものは、多発性あるいは再発性の性格と高齢女性に多いという臨床的特徴があることから、その存在に気づいたもので、初段にのべたように通常の男性患者の単発性の口腔癌とはその傾向がやや異なる(表6, 表7)ここで「多発性」とは、同時期に口腔内の複数箇所に病巣が非連続性に発生する

表6. 口腔粘膜扁平上皮癌の発生年齢と性差

(新潟大学歯学部附属病院病理検査室・同大学院
医歯学総合研究科口腔病理学分野1970-2001年)

表在性癌		浸潤癌	
男	女	男	女
62.3	66.3	63.4	63.3
(1 : 2.1)		(1.9 : 1)	

()内は男女比

表7. 口腔粘膜扁平上皮癌の浸潤性と多発性の関連

(新潟大学歯学部附属病院病理検査室・同大学院
医歯学総合研究科口腔病理学分野1970-2001年)

表在性癌		浸潤癌	
単発	多発	単発	多発
11	39	50	15
(5.1)		(2.4)	

数値は症例数, ()内は平均再発回数

ことをいう。すなわち、口腔を一単位としていわゆるフィールド発がんがおこった状況とみなすことができ、発がん要因も単発性癌とは異なる可能性が示唆される。多発病巣は、上皮内癌と中等度異型上皮が組合わさることもあ

れば、上皮内癌と早期浸潤癌の組み合わせもある。ここで「早期浸潤癌」とは、間質の誘導はあるが、粘膜固有層、粘膜下層程度の浸潤で、全体で粘膜表面から4mm程度までの進捗度で、臨床的にも硬結は明らかでないものである。また、「再発性」とは、異なる時期に初発病変と同一部位あるいは異なる部位にくりかえし病変が生じることで、これは浸潤癌胞巣の外科的な取り残しによる再発とは異なる。なぜなら、表在性癌には浸潤性格は少ないので、深部方向への取り残しは想定しえないからである。ただし、水平方向すなわち辺縁部の異型上皮の取り残しは可能性があるが、切除断端の術中迅速診断で二相性異型上皮や中等度・高度の異型上皮があれば拡大手術がおこなわれるので、通常は残存してもごく軽度の異型上皮であろう。この意味で、再発は明らかな浸潤癌の場合の残存とは異なる。ただし軽度の異型上皮なら残存してもさしつかえないかという点、WHO分類に但し書きされているように¹⁵⁾異型上皮の程度が浸潤癌への進展に必ずしも対応しないので、これが異型上皮判定の落とし穴ともいえようか⁵⁷⁾。

表在性癌は、再発しても粘膜表層に限局した増殖をしめす。再発部位は初発部位と必ずしも一致せず、いわゆる「モグラ叩き」の臨床的傾向である。著者らが現在までにとりあつた病理検査症例のデータを検索したか

表8. 口腔粘膜表在性癌の臨床病理学的特徴

1. 高齢の女性に多い
2. 多発・再発する
3. 歯内・舌・頬粘膜に多い
4. 組織学的に3型: 基底細胞様・疣贅・棘細胞型に分類される
5. 歯肉・舌では棘細胞型、頬粘膜では疣贅型と棘細胞型が多い
6. 頬粘膜発生は床義歯装着者に多く、非限局性によく再発する
7. 歯肉・舌発生は冠橋義歯装着者に多く、比較的同一部位に再発する

ざりでは、表在性癌の特徴は表8のようになる。さらに、表在性癌の病理組織的定義をのべると、単一の固定した組織像ではなく、明らかに腫瘍性格のある異型上皮から上皮内癌、そして早期浸潤癌までの範囲の扁平上皮病変、ということになる。この調査でうかがわがってきた表在性癌の臨床的特徴は患者の歯科補綴処置の既往である。床義歯と冠橋義歯とでは、病巣の発生部位や再発傾向、さらに病理組織型にも差異があることが判明しつつある。歯科補綴処置そのものに問題があるのか、補綴処置をうける年齢、唾液流出はじめ口腔粘膜状態、さらに性ホルモン等の背景が問題なのかは現在のところは判然としない。しかし、再発・多発するにはそれなりの口腔衛生状態が持続している可能性がある。補綴処置にもちいられる歯科材料は短期的には毒性のないことが証明されたものであるが、長期の、たとえば数十年にわた

る生体内装着での口腔粘膜への影響がどのようなものなのかについては、わが国の現代歯科診療の経験からはまだ答えがないかもしれない。

以上の経緯の検討によって、著者はこれら表在性癌は浸潤癌とは異なる疾患概念でとらえられると結論づけてきたわけである。それでは、表在性癌への臨床的対応はどのようなのか。臨床的対応が同じであれば、扁平上皮癌で一括すればいいのであって、疾患概念をふやす意義はない。著者の現段階の提案は、表在性癌にはラディカルな外科処置はおこなわず、再発すれば対症的・姑息的な外科処置に徹する、ただし、粘膜炎等の口腔内衛生環境の原因となるようなものがあれば、これを取り除くことにつとめるということである。しかし、口腔外科臨床との緊密な連携でさらに症例をかさねることがより適切な処置をみいだすうえで必要なことはいうまでもない。

13. アジア諸国の口腔粘膜表在性癌

口腔癌が全癌の半数に近いというスリランカ共和国をはじめとする南アジアおよび東南アジア諸国において、著者らはそれらの国の病理医との共同調査を実施してきたが、これまでの結果によれば、わが国とはまったく異なる口腔環境を有する患者、すなわち歯科治療等をうける機会のない社会階層で噛みタバコ等の習慣を有する患者の口腔粘膜病変に、わが国と同様の表在性癌の存在することが確認されてきた。わが国には噛みタバコの習慣はないと断定できるので、わが国と噛みタバコの習慣のあるアジア地域とは環境要因はまったく異質とみなしてさしつかえないであろう。すなわち、まったく異なる原因を背景に病理組織学的にきわめて類似した上皮変化が生じるのをみいだしたわけである。

噛みタバコとは、台湾から東南アジア、さらに南アジアにひろがる習慣で、ピンロウジュの果実（アレカナッツ *areca nut*）にタバコとライムペーストをくわえ、キンマ（ピーテル *betel*）という草本の葉でつつみ、これをガムのようにかむものである。地域によってナッツの成熟度やナッツ・タバコの混合比等が異なるが、近年は総称して *betel quid* という⁵⁸⁾。これには副交感神経刺激興奮剤様精神薬理作用があり、就眠時も口腔内にいれたままにするほどの習慣性がある。その薬理作用を生じる主たる成分はナッツ由来のアルカロイドで、たとえばアルコリン *arecoline* はライムの存在下でアルケイジン *arecaidine* に変化し、ムスカリン-ニコチン様効果をもたらすという⁵⁹⁾。噛みタバコの習慣は長時間にわたって口腔粘膜を刺激して粘膜炎を惹起する結果、粘膜の肉芽反応が反復するために粘膜下線維症 *oral submucous fibrosis* が生じ、粘膜上皮は萎縮傾向をしめす。これは代表的な口腔前癌状態 *oral precancerous condition*¹⁵⁾

で、萎縮した粘膜上皮に対しては、さらにナッツ由来の 3-(メチル-ニトロサミン)プロピオニトリル/プロピオンアルデヒド *MNPN/MNPA* が DNA メチル化を誘導するとされ、その発がん性が証明されつつある⁶⁰⁾。さらに、噛みタバコにくわえて栄養問題が相乗的に口腔粘膜癌の危険因子であることも明らかにされている⁶¹⁾。しかし、わが国の表在性癌と同様の組織学的変化がこの習慣によって惹起されているとすれば、共通の口腔環境としては長期間にわたる粘膜炎がまず指摘されうるもので、持続する炎症環境下では活性酸素の発生⁶²⁾をはじめ粘膜上皮細胞の DNA 傷害の機会が増加するのはいずれの場合も同様であろう。噛みタバコの習慣に起因する口腔がんは多くが頬粘膜に発生し、わが国の口腔粘膜癌の好発部位とは異なるものの、それらの表在性癌を頬粘膜扁平上皮癌の自然史の一段階としてとらえるべきか、あるいは独立した疾患としてとらえるべきかを断定しうる段階ではまだないが、わが国の表在性癌あるいは上皮内癌に相当する病変が確認されたことはきわめて興味深い。

粘膜下線維症は前癌状態としても重要であるが、一方で臨床症状としては開口障害に注目されるべきである。なぜなら口腔癌前癌状態としてよりも現実には開口障害で苦しむ患者がより多数をしめるからである。粘膜固有層から粘膜下層における線維化は亢進していくと筋層におよび、筋線維が萎縮消失する結果、開口筋の機能抑制が生じるとされている⁶³⁾。しかし、その病理学的機序は不詳で、著者らの ECM 改造機構の解析によると、最終的にはⅠ型コラーゲンの重合沈着が広範となるが、その過程で特徴的なエラスチンの代謝異常が生じることが判明している⁶⁴⁾。しかし、粘膜下線維症の環境下における具体的ながん化機序は不明な部分が多く、これらのアジア地域の社会的には下層階級に多い口腔粘膜癌とわが国のどちらかといえば富裕階層に発生する表在性癌との遺伝子レベルでの比較解析がまたれている。

14. 口腔粘膜上皮のがん化と感染症

アジアの口腔粘膜癌の調査を開始して著者に印象深かったことのひとつは、口腔粘膜のカンジダ症の合併がきわめて高頻度に見られることであった。本学における病理検査経験では、口腔粘膜標本でカンジダをみいだす機会はそれほど多くはないからである。しかし、わが国における口腔カンジダ症の実態を正確に把握することは困難であるが、内科的に抗カンジダ治療対象となる患者はけっして少なくはないようで、その基礎疾患は HIV 感染から自己免疫疾患、高齢者脳血管障害、新生児等まで多彩である⁶⁵⁾。日和見感染としてのカンジダ症はその背景が比較的容易に把握できるので、わが国の歯科臨床で抗菌治療によって白板症と鑑別すべきカンジダ症が重要だと

いう認識はないのではないだろうか。この鑑別に関しては、白斑型の口腔カンジダ症があるためにWHO分類の白板症の定義がこうした原因によるものが除外されたものでなお白斑を呈するものというわかりにくいものになっていることはすでにのべた¹⁵⁾。ただし、カンジダあるいは酵母感染が口腔粘膜癌あるいは前癌病変の要因として重要であることは指摘されているし⁶⁶⁾、カンジダ感染によって異型上皮の病理組織学的変化も確かに生じるのであるが⁶⁷⁾、むしろ、白板症あるいは口腔粘膜癌があるためにカンジダ症を合併するという認識のほうが一般的のようである⁶⁸⁾。しかし、持続する口腔粘膜炎症は、前段でものべたとおり、口腔粘膜がんの発生環境としてもっとも重要なものであるため、その原因としてであるならば、また口腔衛生状態の指標としてならば、カンジダ感染は注目されるべきである。ただ、それは歯周疾患等と同様のレベルにおいてであろう。

一方、口腔粘膜扁平上皮癌でもっとも良く検討されてきた発生要因としての感染症はヒトパピローマウイルス(HPV)であろう。子宮頸部粘膜同様、16・18型はじめハイリスクとみなされる遺伝子型の感染と異型上皮あるいは扁平上皮癌発生との深い相関が指摘されている⁶⁹⁾。コイロサイトkoilocyteと称されるウイルス感染をしめす特徴的形態の細胞は病理組織学的診断上、重要な所見であるが⁷⁰⁾、今日では、in-situハイブリダイゼーション法やPCR法が感染を確定する有用な手段となっている。HPV感染の発がんへの関与に関しては、そのがん原遺伝子産物E6の介するp53遺伝子産物との結合・分解等の機転をはじめ数多くの解析がなされてきた⁷¹⁾。近年は、HPVのみならずエプスタイン・バーウイルス(EBV)も関連づけられるようになったが⁷²⁾、そのほかには口腔粘膜のがん化との関連がしめされたウイルス感染はない。

15. おわりに

以上、口腔粘膜の扁平上皮癌のわが国における近年の発生状況の変化にもとづいて、新たな疾患概念としての上皮内癌あるいは表在性癌、さらに前癌病変としての異型上皮の口腔粘膜における特異性とその背景について解説した。口腔粘膜扁平上皮癌の前癌病変、境界病変とは機能的には浸潤性を獲得していない癌であるというのが著者の基本的とらえかたであることを強調したつもりである。

がん発生はがん原遺伝子を主体とする細胞増殖を制御する遺伝子群の傷害によってがん遺伝子が生じることがその重要なステップである。ヒト口腔粘膜癌の発生に関しては、DNA傷害の原因として、ウイルス、嗜好物等に由来する化学物質が推定されてきたが、原因は様々あるにしても長期にわたる炎症刺激もまた重要な要因であろうことが著者らの調査結果からは示唆されている。し

かし、この調査は入り口にたったばかりの段階で、今後詳細な検討が必要である。わが国の高齢化社会への急速な移行と他国に例をみないきわめていきとどいた歯科医療の供給が、粘膜癌の発生の背景としての現代人の口腔環境にどのような影響をおよぼしてきたか、真剣に整理してみる時期にきているとおもわれる。口腔粘膜癌の研究のめざすところは、もとより人類にとってよりよい歯科医療を実現することであり、われわれ口腔病理医には明確な問題意識をもってこの研究を継続していく責務があると自覚している。

謝辞：本研究は科学研究費補助金の支援をうけ、中国上海第二医科大学張志願教授、李江助教授、韓国ソウル国立大学ホン・サンピョ教授、マレーシアマラヤ大学ロスナ・ゼイン教授、インドネシアエアランガ大学スガン・スカムト教授、スリランカペラデニア大学ワンニヤケ・ティラカトウネ博士、英国ロンドン大学エドワード・オデル教授、ピーター・モーガン教授、本学宮崎秀夫教授ほか多数の共同研究者と当研究分野および本学歯学部附属病院病理検査室の助教授程 珺博士、同講師鈴木 誠博士、同助手依田浩子博士、同助手大城和文博士、大学院歯学研究科学生東 良平、五十嵐輝江、丸山 智、ジェン・カイユ、同歯学学総合研究科学生宇都宮宏子、メイ・シアフリアディ、山崎 学の協力によって実施されてきたことを記して感謝したい。

参考文献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部：平成12年人口動態統計・上巻、P. 176-288、厚生統計協会、東京、2001。
- 2) 桐田忠昭、鄭 嘯、車谷典男ほか：わが国の口腔癌の疫学的検討 - その推移と将来予測 - . 日本口腔外科学会雑誌, 43: 140-147, 1997。
- 3) Macfarlane, G. J., Boyle, P., Evstifeeva, T. V., Robertson, C. and Scully, C.: Rising trends of oral cancer mortality among males worldwide: the return of an old public health problem. *Cancer Causes Control*, 5: 259-265, 1994。
- 4) Odell, E. W. and Morgan, P. R.: *Biopsy Pathology of the Oral Tissues*. P. 181-244, Chapman & Hall Medical, London, 1998。
- 5) 朔 敬：舌扁平上皮癌の予後因子の検討 - 組織像ならびに核DNA量を中心として - . 日本口腔外科学会雑誌, 26: 23-38, 1980。
- 6) 鈴木 誠、東 良平、メイ シャフリアディほか：口腔粘膜表在癌 superficial carcinoma: 発症の実態とその疾患概念確立の可能性 . 日本病理学

- 会誌, 91: 299, 2002.
- 7) 東 良平, メイ シャフリアディ, 鈴木 誠, 依田浩子, 程 珺, 朔 敬: 口腔粘膜表在癌: 新しい疾患概念. 新潟歯学会雑誌, 32: 91-92, 2002.
- 8) Pindborg, J. J.: Oral submucous fibrosis as a precancerous condition. *J. Dent. Res.*, 43: 546-553, 1965.
- 9) Pindborg, J. J., Mehta, F. S., Daftary, D. K.: Occurrence of epithelial atypia in 51 Indian villagers with oral submucous fibrosis. *Br. J. Cancer*, 24: 253-257, 1970.
- 10) Pindborg, J. J., Mehta, F. S. and Daftary, D. K.: Incidence of oral cancer among 30,000 villagers in India in a 7-year follow-up study of oral precancerous lesions. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 3: 86-88, 1975.
- 11) Pindborg, J. J.: Lesions of the oral mucosa to be considered premalignant and their epidemiology. In: *Oral Premalignancy*, Mackenzie, I. C., Dabelsteen, E. and Squier, C. A. eds., P. 1-14, University of Iowa Press, Iowa City, 1980.
- 12) Pindborg, J. J.: *Oral Cancer and Precancer*. John Wright & Sons Ltd., Bristol, 1980.
- 13) Pindborg, J. J., Reibek, J., Holmstrup, P.: Subjectivity in evaluating oral epithelial dysplasia, carcinoma in situ and initial carcinoma. *J. Oral Pathol.*, 14: 698-708, 1985.
- 14) World Health Organization Collaboration Centre for Oral Precancerous Lesions: Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 46: 518-539, 1978.
- 15) Pindborg, J. J., Reichart, P. A., Smith, C. J. and van der Wall, I.: *Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa*. 2nd ed. World Health Organization International Classification of Tumours. P. 21-31, Springer-Verlag, Berlin, 1997.
- 16) Mills, S. E., Gaffey, M. J. and Frierson, H. F.: Tumor of the Upper Aerodigestive Tract and Ear. P. 45-70, American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 2000.
- 17) Wahi, P. N., Cohen, B., Luthra, U. K. and Torloni, H.: *Histological Typing of Oral and Oropharyngeal Tumours*. International Histological Classification of Tumours. P. 19, WHO, Geneva, 1971.
- 18) Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M. and Bouquot, J. E.: *Oral & Maxillofacial Pathology*. P. 259-321, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1995.
- 19) Suarez, P., Batsakis, J. G. and El-Naggar, A. K.: Leukoplakia: Still a gallimaufry or is progress being made? - A review. *Advances Anat. Pathol.*, 5: 137-155, 1998.
- 20) Silverman, S. and Rozen, R. D.: Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. *J. Am. Dent. Assoc.*, 76: 772-777, 1968.
- 21) Shibuya, H., Amagasa, T., Seto, K-I., Ishibashi, I., Horiuchi, J. and Suzuki, S.: Leukoplakia-associated multiple carcinomas in patients with tongue carcinoma. *Cancer*, 57: 843-846, 1986.
- 22) Saku, T. and Sato, E.: Prediction of malignant change in oral precancerous lesions by DNA cytofluorometry. *J. Oral Pathol.*, 12: 90-102, 1982.
- 23) Axell, T., Holmstrup, P., Kramer, I. R. H., Pindborg, J. J. and Shear, M.: International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 12: 145-154, 1984.
- 24) Axell, T., Pindborg, J. J., Smith, C. J., van der Wall, I. and the International Collaborative Group on Oral White Lesions: Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994. *J. Oral Pathol. Med.*, 25: 49-54, 1996.
- 25) Hansen, L. S., Olson, J. A., Silverman, S.: Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 60: 285-298, 1985.
- 26) Daley, T., Birek, C., Wysocki, G. P.: Oral bowenoid lesions: differential diagnosis and pathogenetic insights. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 90: 466-473, 2000.
- 27) Shear, M. and Pindborg, J. J.: Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer*, 46: 1855-1862, 1980.
- 28) 五十嵐輝江, 大城和文, 依田浩子, 朔 敬: 口腔粘膜上皮がん化過程におけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの発現様式の変動. 日本病理学会会誌, 91: 299, 2002.
- 29) Ida-Yonemochi, H., Ikarashi, T., Nagata, M., Hoshina, H., Takagi, R. and Saku, T.: Basement

- membrane type heparan sulfate proteoglycan (perlecan) in ameloblastoma: its intercellular localization in sterllate reticulum-like foci and biosynthesis by tumor cells in culture. *Virchows Arch.*, 441: 165-173, 2002.
- 30) 依田浩子：マウス歯胚発育過程における基底膜へパラン硫酸プロテオグリカンの局在．*歯科基礎医学学会雑誌*，44: 416, 2002.
- 31) Abbey, L. M., Kaugars, G. E., Gunsolley, J. C., et al.: Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 80: 188-191, 1995.
- 32) Karabulut, A., Reibel, J., Therkildsen, M. H., Praetorius, F. and Nielsen, H. W.: Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *J. Oral Pathol. Med.*, 24: 198-200, 1995.
- 33) Warnakulasuriya, S.: Histological grading of oral epithelial dysplasia: revisited. *J. Pathol.*, 194: 294-297, 2001.
- 34) 藤田尚男，藤田恒夫：標準組織学各論．第2版．P. 348-382，医学書院，東京，1984.
- 35) Saku, T. and Okabe, H.: Differential lectin-bindings in normal and precancerous epithelium and squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *J. Oral Pathol.*, 18: 438-445, 1989.
- 36) Mei, Syafriadi, 程 珺，依田浩子，朔 敬：Apoptosis is the reason for characteristic two-phase appearance of oral mucosal epithelial dysplasia. *歯科基礎医学学会雑誌*，44: 496, 2002.
- 37) Mei, S., Ida-Yonemochi, H., Ikarashi, T., Maruyama, S., Jen, K. Y., Cheng, J., Hoshina, H., Takagi, R., and Saku, T.: Carcinoma in-situ of the oral mucosa has a definite tendency for keratinization. *Oral Pathol. Med.*, 7: 104-105, 2003.
- 38) Wright, T. C., Kurman, R. J. and Ferenczy, A.: Precancerous lesions of the cervix. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. Kurman, R. J. ed., P. 253-324, Springer-Verlag, New York, 2002.
- 39) Crissman, J. D. and Zarbo, R. J.: Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J. Surg. Pathol.*, 13 (Suppl 1) 5-16, 1989.
- 40) Crissman J. D. and Sakr, W. A.: Squamous intraepithelial neoplasia of the upper aerodigestive tract. In: *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck*. Gnepp, D. R. ed., P. 1-17, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2001.
- 41) Küffer, R. and Lombardi, T.: Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN) *Oral Oncol.*, 38: 125-130, 2002.
- 42) 朔 敬，岡邊治男，佐藤栄一：口腔粘膜白板症の癌化過程における核DNA量の変動．*歯科基礎医学学会雑誌*，24: 182-189, 1982.
- 43) Sudbø, J., Bryne, M., Johannessen, A. C. and Reith, A.: Comparison of histological grading and large-scale genomic status (DNA ploidy) as prognostic tools in oral dysplasia. *J. Pathol.*, 194: 303-310, 2001.
- 44) Ogden, G. R., Chisholm, D. M., and Adi, M.: Cytokeratin expression in oral cancer and its relationship to tumor differentiation. *J. Oral Pathol. Med.*, 22: 82-86, 1993.
- 45) Smedts, F., Ramaekers, F., Leube, R. E., Keijser, K., Link, M. and Vooijs, P.: Expression of keratins 1, 6, 15, 16, and 20 in normal cervical epithelium, squamous metaplasia, cervical intraepithelial neoplasia, and cervical carcinoma. *Am. J. Pathol.*, 142: 403-412, 1993.
- 46) Coltrera, M. D., Zarbo, R. J., Sakr, W. A. and Gown, A. M.: Markers for dysplasia of the upper aerodigestive tract. Suprabasal expression of PCNA, p53, and CK19 in alcohol-fixed, embedded tissue. *Am. J. Pathol.*, 141: 817-825, 1992.
- 47) Srinivasan, M. and Jewell, S. D.: Evaluation of TGF-alpha and EGFR expression in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis by quantitative immunohistochemistry. *Oncology*, 61: 284-292, 2001.
- 48) Kim, H. R., Christensen, R., Park, N. H., Sapp, P., Kang, M. K. and Park, N. H.: Elevated expression of hTERT is associated with dysplastic cell transformation during human oral carcinogenesis in situ. *Clin. Cancer Res.*, 7: 3079-3086, 2001.
- 49) Piattelli, A., Rubini, C., Fioroni, M., Iezzi, G. and Santinelli A.: Prevalence of p53, bcl-2, and Ki-67 immunoreactivity and of apoptosis in normal oral epithelium and in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 60: 532-540, 2002.
- 50) Kresty, L. A., Mallery, S. R., Knobloch, T. J.,

- Song, H., Lloyd, M., Casto, B. C. and Weghorst, C.M.: Alterations of p16 (INK4a) and p14 (ARF) in patients with severe oral epithelial dysplasia. *Cancer Res.*, 62: 5295-5300, 2002.
- 51) Shahnava, S. A., Bradley, G., Regezi, J. A., Thakker, N., Gao, L., Hogg, D. and Jordan, R. C.: Patterns of CDKN2A gene loss in sequential oral epithelial dysplasias and carcinomas. *Cancer Res.*, 61: 2371-2375, 2001.
- 52) Wright, T. C., Ferenczy, A. and Kurman, R. J.: Carcinoma and other tumors of the cervix. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. Kurman, R. J. ed., P. 325-382, Springer-Verlag, New York, 2002.
- 53) Jen, K. Y., 程 璿, 依田浩子, 八木 稔, 朔 敬: Stromal characteristics of squamous cell carcinoma of the tongue compared between well and poorly-differentiated foci: an immunohistochemical study. *歯科基礎医学会雑誌*, 43: 632, 2001.
- 54) Saku, T., Cheng, J., Okabe, H. and Koyama, Z.: Immunolocalization of basement membrane molecules in the stroma of salivary gland pleomorphic adenoma. *J. Oral Pathol. Med.*, 19: 208-214, 1990.
- 55) Cheng, J., Saku, T., Okabe, H. and Furthmayr, H.: Basement membranes in adenoid cystic carcinoma. *Cancer*, 69: 2631-2640, 1992.
- 56) Toyoshima, K., Kimura, S., Cheng, J., Oda, Y., Mori, K. J. and Saku, T.: High-molecular-weight fibronectin synthesized by adenoid cystic carcinoma cells of salivary gland origin. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90: 308-319, 1999.
- 57) Lind, P. O.: Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand. J. Dent. Res.*, 95: 449-435, 1987.
- 58) Jeng, J. H., Chang, M. C. and Hahn, L. J.: Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: current awareness and future perspectives. *Oral Oncol.*, 37: 477-492, 2001.
- 59) Chang, Y. C., Hu, C. C., Tseng, T. H., Tai, K. W., Lii, C. K. and Chou, M.Y.: Synergistic effects of nicotine on arecoline-induced cytotoxicity in human buccal mucosal fibroblasts. *J. Oral Pathol. Med.*, 30: 458-464, 2001.
- 60) Chang, M. C., Ho, Y. S., Lee, P. H., Chan, C. P., Lee, J. J., Hahn, L. J., Wang, Y. J. and Jeng, J. H.: Areca nut extract and arecoline induced the cell cycle arrest but not apoptosis of cultured oral KB epithelial cells: association of glutathione, reactive oxygen species and mitochondrial membrane potential. *Carcinogenesis*, 22: 1527-1535, 2001.
- 61) Zain, R. B.: Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer--a brief overview. *Oral Oncol.*, 37: 205-210, 2001.
- 62) Chen, C. L., Chi, C. W. and Liu, T. Y.: Hydroxyl radical formation and oxidative DNA damage induced by areca quid in vivo. *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 65: 327-336, 2002.
- 63) Celik, N., Wei, F. C., Chang, Y. M., Yang, W. G., Chen, D. J. and Tsai, C. Y.: Squamous cell carcinoma of the oral mucosa after release of submucous fibrosis and bilateral small radial forearm flap reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.*, 110: 34-38, 2002.
- 64) 宇都宮宏子, 依田浩子, 大城和文, ティラカトウネ・ワンニヤケ, 朔 敬: 粘膜下線維症の進行と細胞外基質分子の動態. *歯科基礎医学会雑誌*, 44: 479, 2002.
- 65) 新見昌一, 新見京子: 口腔カンジダ症の基礎および臨床的問題について. *クインテッセンス*, 20: 1603-1612, 2001.
- 66) McCullough, M., Jaber, M., Barrett, A. W., Bain, L., Speight, P. M. and Porter, S. R.: Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.*, 38: 391-393, 2002.
- 67) Nagai, Y., Takeshita, N. and Saku T.: Histopathologic and ultrastructural studies of oral mucosa with Candida infection. *J. Oral Pathol.*, 21: 171-175, 1992.
- 68) Field, E. A., Field, J. K. and Martin, M. V.: Does Candida have a role in oral epithelial neoplasia? *J. Med. Vet. Mycol.*, 27: 277-294, 1989.
- 69) Miller, C. S. and Johnstone, B. M.: Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 91: 622-35, 2001.
- 70) Fornatora, M., Jones, A. C., Kerpel, S. and Freedman, P.: Human papillomavirus-associated oral epithelial dysplasia (koilocytic dysplasia). An entity of unknown biologic potential. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 82: 47-56, 1996.
- 71) Sorey, A., Thomas, M., Kalita, A. et al.: Role of a

p53 polymorphism in the development of human papilloma-virus-associated cancer. *Nature*, 393: 229-234, 1998.

72) Shimakage, M., Horii, K., Tempaku, A., Kakudo,

K., Shirasaka, T. and Sesagawa, T.: Association of Epstein-Barr virus with oral cancers. *Human Pathol.*, 33: 608-614, 2002.