

## 学 位 研 究 紹 介

## ( 口腔粘膜悪性境界病変の病理組織学的分類のための新たな免疫組織化学的手段の考察 )

## New immunohistochemical aids for histopathological categorization of borderline malignancies of the oral mucosa

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命科学専攻  
顎顔面再建学講座 組織再建口腔外科学分野  
船山 昭典

Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Department of Tissue Regeneration and Reconstruction, Course for Oral Life science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science  
Akinori Funayama

## 【 緒 言 】

口腔粘膜扁平上皮癌は、近年日本をふくむ世界各国で増加傾向にある。同時に、浸潤癌に隣接する異型上皮から上皮内癌までの悪性境界病変も増加傾向にあるが、その病理診断は HE 染色のみの所見では困難な場合が多い。そこで、日常の病理診断で遭遇する上皮層内に存在する血管(“上皮内血管”)に注目し、これが鑑別診断に有用であるかどうかを検討することにした(第1部)。同時にリンパ管の形態と分布についても比較検討したが、リンパ管の免疫組織化学的検出のためにもちいた抗ポドプラニン抗体 D 2-40 が異型上皮および扁平上皮癌細胞にも発現することが判明したので、あわせてポドプラニンの口腔粘膜悪性境界病変における発現様式も検討することとし、その病変特異性と病理診断への応用性を検討した(第2部)。

## 【 材料と方法 】

新潟大学口腔病理検査ファイルから、主病変の周囲に正常上皮および異型上皮をとまう口腔扁平上皮癌ないし上皮内癌を抽出した。同症例の手術切除材料ホルマリン固定パラフィン包埋材料から連続切片を作成し、HE染色ならびに各免疫組織化学をおこなった。第一部では、上皮釘脚形態との関連で血管ならびにリンパ管の形状と

分布を検討し、第二部では、リンパ管マーカー分子ポドプラニンの上皮細胞膜発現様式を検討した。第1部 56症例から抽出した正常上皮、異型上皮、上皮内癌および浸潤癌(中心部と辺縁部)の96病巣について検討した。CD31, IV型コラーゲン, ポドプラニンの免疫組織化学をおこない、病変ごとに、上皮内血管数、釘脚の形態、リンパ管数およびその短径と形状、分布状況について検討した。第2部 150症例を HE 染色および細胞増殖マーカー Ki-67 の免疫組織化学により、正常上皮、軽度異型上皮、中等度異型上皮、上皮内癌および浸潤癌の279病巣として抽出し、上皮性細胞におけるポドプラニンの発現様式を比較検討した。

## 【 結果と考察 】

## 第1部

CD31 および IV 型コラーゲンの免疫組織化学によって血管が、D 2-40 抗体のそれによりリンパ管がそれぞれ明瞭に区別可能であった。上皮層内に分布する小血管を上皮内血管と命名し、その単位距離(1mm)あたりの数を算定すると、正常上皮  $2.1 \pm 1.6$ , 異型上皮  $2.4 \pm 1.5$  に対し、上皮内癌では  $5.6 \pm 2.8$  で統計学的に有意に多いことが判明した。これら上皮内血管は上皮表面に対し垂直に走行し、上皮細胞の増殖による釘脚の膨脹により圧排されて管腔が狭窄し、その位置も上皮層表層部まで達しており、単純な組織のクロスカットとはみなしえなかった。事実、単位距離あたりの釘脚周長は異型上皮より上皮内癌で有意に延長していた。以上より、上皮内癌では癌細胞の増殖により、基底膜で囲まれた釘脚が膨脹して、本来粘膜固有層乳頭部に位置していた血管をまきこむ結果きわめて特徴的な病的な血管走行が生じることが判明した。いっぽう、リンパ管は上皮内癌と異型上皮でその分布と形状が明確に区別され、上皮内癌のリンパ管は浸潤癌のそれと類似していた。すなわち、上皮内癌と浸潤癌では短径  $7 \mu\text{m}$  以下それも管腔の閉塞が強調される毛細リンパ管が増加し、さらに、正常・異型上皮では上皮とは離れて粘膜固有層に分布するリンパ管が上皮内癌では上皮基底膜に近接していた。この結果から、上皮内癌にも浸潤癌の間質に相当する線維性肉芽組織が誘導され、粘膜下線維症類似の病態がすでに背景として準備されていることが示唆された。

## 第2部

病理組織学的評価と Ki-67 の免疫組織化学を総合的に検討し、釘脚下層に明らかな増殖細胞の多層化をとま

うものを中等度異型上皮とし、その無い異型上皮は軽度と分類した。上皮内癌は基底細胞型、疣贅型、棘細胞型の三型に分類してポドプラニンの発現様式を比較検討した。正常上皮(41病変)ではポドプラニンの発現はみられず、軽度異型上皮では、10例(27.8%)で基底層第1層のみに発現(grade 1)した。また中等度異型上皮では、78例(79.6%)がgrade 1であり、4例(4.1%)で基底層第4層まで広がる陽性(grade 2)がえられた。上皮内癌では29例(39%)がgrade 2、5層以上の発現(grade 3)は35例(47.3%)に、浸潤癌では26例

(86.7%)がgrade 3であった。ポドプラニン grade 頻度は各病変間で有意な差を生じており、口腔粘膜上皮の悪性転化過程にポドプラニン発現が関与している可能性が示唆された。以上より、上皮内血管およびリンパ管の分布様式を免疫組織化学的に認識することで、口腔粘膜の悪性境界病変のうち上皮内癌を異型上皮から鑑別することが可能となり、血管ならびにリンパ管の免疫組織化学が上皮内癌診断の有用な補助手段であることが判明した。