

氏名	こばやし たかのり 小林 孝憲
学位	博士 (歯学)
学位記番号	新大院博 (歯) 第55号
学位授与の日付	平成18年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Carcinoma in-situ of oral mucosa: its wide variations of histology evaluated objectively by immunohistochemistry for cell proliferation and differentiation (口腔粘膜上皮内癌の病理組織学的多様性: 細胞増殖・分化の免疫組織化学をもちいた客観的根拠に基づく診断基準の策定)
論文審査委員	主査 教授 朔 敬 副査 教授 高木 律男 教授 齋藤 力

博士論文の要旨

【緒言】

近年、口腔粘膜悪性病変は日本を含む世界各国で増加の一途をたどっている。同時に、これらの境界病変、いわゆる前癌病変も同様に増加傾向にあるが、その病理診断はかならずしも精確におこなわれているとはいえない。同病変の組織学的診断基準としては WHO 分類が世界中に広く普及している。しかし、最新の WHO 分類第3版においても増殖性病変のとらえかたが初版 (1971) および第2版 (1997) の旧版を踏襲したものにすぎず、その判断基準は具体性に欠けたあいまいな記述のままで、実用性のある判断基準とはいえない。したがって、病理医の主観的見地から診断がおこなわれており、診療施設間で診断結果に相違が生じている。

そこでわれわれは、より高精度で客観的な病理組織診断を実践することを目標に、細胞増殖活性と細胞分化に着目した新たな境界病変判定基準を策定し、その生物学的根拠が扁平上皮分化マーカーおよび増殖細胞マーカーの免疫組織内局在様式から明らかにできるかどうか検討した。

【材料と方法】

新潟大学口腔病理検査ファイルから、主病巣の周囲に過形成上皮および異型上皮をともなう口腔扁平上皮癌ないし上皮内癌 40 症例を抽出した。同症例の手術摘出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製し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色および細胞増殖マーカーとしての Ki-67、上皮分化マーカーとしてのケラチン分子種 (ケラチン 19 (CK19)、ケラチン 13 (CK13) ならびに汎ケラチン) の免疫組織化学をおこなった。病理組織診断は、高度異型上皮を上皮内癌と同一の疾患概念とし、異型上皮は悪性化と関連するレベルの中等度と、悪性化との関連については不明な軽度の二段階とした。さらに上皮内癌に関しては角化と基底細胞配列を指標として亜型分類の可能性を検討した。

【結果と考察】

病理組織学的評価と免疫組織化学的所見を相補的に検討した結果、口腔粘膜悪性境界病変は過形成上皮、異型上皮および上皮内癌に分類できた。病理組織学的には、過形成上皮は基底細胞の配列が明らかな病変に限定した。異型上皮は中等度と軽度に分別し、高度異型上皮は上皮内癌と同義としてとりあつかった。中等度異型上皮は、明らかな増殖細胞層を有する病変とし、下層の充実性増殖をしめす基底細胞様細胞層と、上層の錯角化層からなる特徴的な二層性構造を呈するものとした。軽度異型上皮は、二層性変化はないものの、基底細胞配列が消失した病変とした。これら異型上皮は、上皮内癌ないし浸潤癌を取り囲むように配置し、とくに中等度異型上皮は癌胞巣に隣接連続していたので、より悪性病変に近似した病変と認識する必要性が示唆された。

上皮内癌は、WHO 分類で規定された定義より広範囲にわたる異型変化を包含する病変とした。すなわち、基底細胞様細胞の上皮全層置換病変のみならず、病理組織学的および免疫組織化学的に角化への分化傾向が明瞭に認識されるものに関しても、同様に上皮内癌と判定した。上皮内癌はさらに基底細胞型、疣贅型、棘細胞型の三型に細分類した。基底細胞型上皮内癌は、単調な基底細胞様細胞の増殖により上皮全層置換された状態で、子宮頸部の上皮内癌に相当するものとした。疣贅型は滴状の上皮釘脚に角化亢進をともなう病変として、棘細胞型は棘細胞症様変化が主体の鋭利端の釘脚が特徴的な病変として区別した。後二者では細胞異型が低下した。以上の基準と免疫組織化学的検索結果とを対比して、全 40 症例中の 209 病巣を分類し、正常および過形成上皮 15 病巣、軽度異型上皮 57、中等度異型上皮 36、上皮内癌 75（基底細胞型 14、疣贅型 14、棘細胞型 47）、浸潤癌 26 が区別された。

免疫組織化学的には、正常および過形成上皮において、口腔扁平上皮増殖中心は Ki-67 陽性(+)の傍基底細胞層に位置すること、CK19 は基底細胞、CK13 は棘細胞の各細胞分化マーカーであることが判明した。これら発現様式を参考に、細胞増殖中心の配置と扁平上皮細胞分化を指標とし、境界病変を客観的に判定することが可能となった。異型上皮では、Ki-67+細胞が基底第一層へ降下するとともに重層化し、同時に CK19 および CK13 は消失傾向をしめし、滴状上皮釘脚内での基底細胞様細胞の増殖が強調され、二層性異型上皮の基本細胞構成が確定された。上皮内癌の三型（基底細胞型・疣贅型・棘細胞型）では CK19+と CK13+の特徴的組み合わせが出現し、表層への角化と基底細胞整列の二方向性分化が確認された。すなわち、上皮内癌とは増殖細胞に扁平上皮分化が開始した状態であると解釈された。浸潤癌では Ki-67+は胞巣辺縁部細胞にのみ限局し、CK19+および CK13+は不規則かつ限局性で減弱していた。この現象は棘細胞型上皮内癌と類似しており、同上皮内癌は浸潤癌にきわめて近似した状態と解釈された。

以上の結果から、免疫組織化学的補助手段によって細胞増殖帯の位置と増殖活性程度、および細胞分化が認識されて、口腔粘膜境界病変の病理組織学的判定が客観的に実施できることが判明した。

審査結果の要旨

今日、口腔粘膜悪性病変は増加傾向にあるにもかかわらず、その組織学的診断基準として広く普及している WHO 分類においても、判断基準は具体性に欠けたあいまい

な記述がなされており、実用性のある判断基準とはいえない。したがって、病理医の主観的見地から診断がおこなわれており、診療施設間で診断結果に相違が生じている。そこで、細胞増殖活性と細胞分化に着目した新たな境界病変判定基準を策定し、その生物学的根拠を扁平上皮分化マーカーおよび増殖細胞マーカーの免疫組織内局在様式から明らかにすることにより、高精度で客観的な病理組織診断を実践することができるのではないかという仮説のもとに、今回の小林の研究は計画されている。

口腔扁平上皮癌ないし上皮内癌 40 症例を病理組織学的評価と免疫組織化学的所見を相補的に検討した結果、口腔粘膜悪性境界病変を過形成上皮、異型上皮および上皮内癌に分類している。病理組織学的には、過形成上皮は基底細胞の配列が明らかな病変に限定し、異型上皮は中等度と軽度に分別、高度異型上皮は上皮内癌と同義としてとりあつかっている。中等度異型上皮は、明らかな増殖細胞層を有する病変とし、下層の充実性増殖をしめす基底細胞様細胞層と、上層の錯角化層からなる特徴的な二層性構造を呈するものとしている。軽度異型上皮は、二層性変化はないものの、基底細胞配列が消失した病変としている。これら異型上皮は、上皮内癌ないし浸潤癌を取り囲むように配置し、とくに中等度異型上皮は癌胞巣に隣接連続していたことから、より悪性病変に近似した病変と認識する必要性が示唆されたという。

上皮内癌は、WHO 分類より広範囲にわたる異型変化を包含する病変とし、基底細胞様細胞の上皮全層置換病変のみならず、病理組織学および免疫組織化学的に角化への分化傾向が明瞭に認識されるものに関しても同様に上皮内癌と判定し、さらに基底細胞型、疣贅型、棘細胞型の三型に細分類している。基底細胞型上皮内癌は、単調な基底細胞様細胞の増殖により上皮全層置換された状態で、子宮頸部の上皮内癌に相当するものとしている。疣贅型は滴状の上皮釘脚に角化亢進をともなう病変として、棘細胞型は棘細胞症様変化が主体の鋭利端の釘脚が特徴的な病変として区別している。

免疫組織化学的には、正常および過形成上皮において、口腔扁平上皮増殖中心は Ki-67 陽性(+)の傍基底細胞層に位置すること、CK19 は基底細胞、CK13 は棘細胞の各細胞分化マーカーであることを確認している。異型上皮では、Ki-67+細胞が基底第一層へ降下するとともに重層化し、同時に CK19 および CK13 は消失傾向をしめし、滴状上皮釘脚内での基底細胞様細胞の増殖が強調される二層性異型上皮の基本細胞構成を確定している。上皮内癌の三型（基底細胞型・疣贅型・棘細胞型）では CK19+と CK13+の特徴的組み合わせが出現し、表層への角化と基底細胞整列の二方向性分化があることを確認している。これより、上皮内癌とは増殖細胞に扁平上皮分化が開始した状態であると解釈している。浸潤癌では、Ki-67+は胞巣辺縁部細胞にのみ限局、CK19+および CK13+は不規則かつ限局性で減弱しており、この現象が棘細胞型上皮内癌と類似していることから、同上皮内癌は浸潤癌にきわめて近似した状態と解釈されるという。

以上の結果から、免疫組織化学的補助手段によって細胞増殖帯の位置と増殖活性程度、および細胞分化が認識されて、口腔粘膜境界病変の病理組織学的判定が客観的に実施できることを証明している。

すなわち、本研究によって異型上皮および上皮内癌の理論的判定基準が策定されたという点で、本研究の学位論文としての価値をみとめる。