

ふりがな	さいとう まさなお
氏名	齋藤 正直
学位	博士(歯学)
学位記番号	新大院博(歯)第145号
学位授与の日付	平成20年3月24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】

口腔癌の発生とそれによる死亡率は日本を含めた世界各国で増加傾向にある。わが国では、これまで口腔癌は50-60歳代のいわゆる癌年齢世代の男性に好発すると報告されてきており、その傾向は現在も基本的に変わらない。しかし、近年、高齢女性症例が増加しており、しかも再発や口腔内多発例が多いことは臨床現場で認識されてきている。これらのタイプの癌は、肉眼的に不規則な周囲粘膜の変化をとめない、病理組織学的には浸潤範囲が比較的表在性で、周囲に広範な上皮内癌や異型上皮などの悪性境界病変を随伴して二次的に悪性転化したものが多く、従来のいわゆる de novo(新規発生型)癌とは臨床的および組織学的性格を異にしている。また、タバコやアルコールといった嗜好品が口腔癌発生の要因とされてきたものの、本邦の舌癌はほとんどが舌縁部に発症することから、舌縁部に直接接する歯や歯科補綴装置の装着などの口腔内環境の変化も検討される余地がある。そこで申請者は、舌扁平上皮癌のなかで新規発生型と悪性転化型とが区別できる病態であるのかを明確にすることを目的に、本研究を計画した。

### 【材料と方法】

1970年から2007年までの38年間に本学病院口腔外科で経験した舌癌一次症例119例を対象とした。全症例の臨床所見ならびに病理組織切片を再検討し、周囲に上皮内癌ないし異型上皮をとまなうもの悪性転化型、従来の穿掘性の潰瘍および外向性の硬結をとめない、周囲に上皮内癌や異型上皮をとまなわないものを新規発生型として区別した。また診療録より臨床的因子として性別、年齢、発生部位、TNM分類、口腔

内の多発性の有無、原発巣の再発の有無を抽出し、さらに環境因子として飲酒歴、喫煙歴義歯およびクラウン・ブリッジの使用状況を調査した。病理組織型と臨床情報を整理し、これらの関連について $\chi^2$ 検定を用いて、統計学的有意差の有無を検定した。

### 【結果と考察】

舌癌 119 例中、病理組織学的に新規発生型と判定されたものは 44 例(37.0%)、悪性転化型は 75 例(63.0%)であった。性別は男性 66 例(55.5%)、女性 53 例(45.5%)で、男女比は 1.25:1 であった。新規発生型では男性が優位であるのに対し(男女比 1.75:1)、悪性転化型では女性の割合が増加し、性差はなかった(男女比 1.03:1)。また年齢分布では、男性の新規発生型と悪性転化型のあいだに有意な差はみられないものの、女性の悪性転化型は新規発生型より高齢で発症していた。発生部位では、両組織型で舌縁部での発生が圧倒的に多く、舌下面での発生はまれであり、本邦における舌縁好発傾向を裏づけていた。TNM 分類では悪性転化型で T1 と T2 のしめる割合が高く、またリンパ節転移も有意に少ないことから低侵襲性の病変である可能性が示唆された。しかし、口腔領域に多発性に出現したものは悪性転化型のみで、口腔粘膜全域におよぶ発癌環境が背景にあることが示唆された。義歯およびクラウン・ブリッジとの男女、新規発生型と悪性転化型の間にいずれも明らかな統計学的に有意な相関はみられなかったが、悪性転化型の女性で義歯装着率が高い傾向があった。喫煙および飲酒の習慣については、男性ではいずれの型でも有意な相関はみられなかったが、悪性転化型では女性における喫煙率、飲酒率がいずれも低く、新規発生型あるいは古典的口腔癌とはその傾向を異にしていた。

以上の臨床病理学的特徴から、同じ舌扁平上皮癌であるが、古典的浸潤癌ともいうべき新規発生型から悪性転化型は疾患概念として区別されるべき病態であることが判明した。今後は悪性転化型として表現される病変を新たに口腔表在性癌複合体病変として認識し、その病因および治療法について検討していく必要性が示唆された。

### 審査結果の要旨

口腔癌の発生とそれによる死亡率は日本を含めた世界各国で増加傾向にある。わが国では、これまで口腔癌は 50-60 歳代のいわゆる癌年齢世代の男性に好発すると報告されてきており、その傾向は現在も基本的に変わらない。しかし、近年、高齢女性症例が増加しており、しかも再発や口腔内多発例が多いことは臨床現場で認識されてきている。これらのタイプの癌は、肉眼的に不規則な周囲粘膜の変化をとめない、病理組織学的には浸潤範囲が比較的表在性で、周囲に広範な上皮内癌や異型上皮などの悪性境界病変を随伴して二次的に悪性転化したものが多く、従来いわゆる *de novo*(新規発生型)癌とは臨床的および組織学的性格を異にしている。また、タバコやアルコールといった嗜好品が口腔癌発生の要因とされてきたものの、本邦の舌癌はほとんどが舌縁部に発症することから、舌縁部に直接接する歯や歯科補綴装置の装着などの口腔内環境の変化も検討される余地がある。そこで申請者は、舌扁平上皮癌のなかで新規

発生型と悪性転化型とが区別できる病態であるのかを明確にすることを目的に、本研究を計画している。

1970年から2007年までの38年間に本学病院口腔外科で経験した舌癌一次症例119例を対象に全症例の臨床所見ならびに病理組織切片を再検討し、周囲に上皮内癌ないし異型上皮をとまなうもの悪性転化型とし、従来の穿掘性の潰瘍および外向性の硬結をとまない周囲に上皮内癌や異型上皮をとまなわないものを新規発生型として区別している。また診療録より臨床的因子として性別、年齢、発生部位、TNM分類、口腔内の多発性の有無、原発巣の再発の有無を抽出し、さらに環境因子として飲酒歴、喫煙歴、義歯およびクラウン・ブリッジの使用状況を調査した。病理組織型と臨床情報を整理し、これらの関連について $\chi^2$ 検定を用いて、統計学的有意差の有無を検定している。

舌癌119例中、病理組織学的に新規発生型と判定されたものは44例(37.0%)、悪性転化型は75例(63.0%)であった。性別は男性66例(55.5%)、女性53例(45.5%)で、男女比は1.25:1であった。新規発生型では男性が優位であるのに対し(男女比1.75:1)、悪性転化型では女性の割合が増加し、性差はなかったという(男女比1.03:1)。また年齢分布では、男性の新規発生型と悪性転化型のあいだに有意な差はみられないものの、女性の悪性転化型は新規発生型より高齢で発症していたという。

発生部位では、両組織型で舌縁部での発生が圧倒的に多く、舌下面での発生はまれであり、本邦における舌縁好発傾向を裏づけていたとしている。TNM分類では悪性転化型でT1とT2のしめる割合が高く、またリンパ節転移も有意に少ないことから低侵襲性の病変である可能性を示唆している。しかし、口腔領域に多発性に出現したものは悪性転化型のみで、口腔粘膜全域におよぶ発癌環境が背景にあることが示唆している。義歯およびクラウン・ブリッジとの男女、新規発生型と悪性転化型の間にいずれも明らかな統計学的に有意な相関はみられなかったが、悪性転化型の女性で義歯装着率が高い傾向があった。喫煙および飲酒の習慣については、男性ではいずれの型でも有意な相関はみられなかったが、悪性転化型では女性における喫煙率、飲酒率がいずれも低く、新規発生型あるいは古典的口腔癌とはその傾向を異にしていたという。

以上の臨床病理学的特徴から、同じ舌扁平上皮癌であるが、古典的浸潤癌ともいふべき新規発生型から悪性転化型は疾患概念として区別されるべき病態であることが判明したと結論づけている。今後は悪性転化型として表現される病変を新たに口腔表在性癌複合体病変として認識し、その病因および治療法について検討していく必要性を示唆している。

すなわち、本研究によって口腔の扁平上皮癌のなかに初めてふたつの区別すべき疾患単位を理論的に提案したという点で、本研究の学位論文としての価値をみとめる。