

論文の内容の要旨

氏名：長谷川 一弘

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Comparative histomorphometric study of intraepithelial papillary capillaries on lichen planus, leukoplakia and squamous cell carcinoma of the oral mucosa
(口腔における扁平苔癬、白板症および扁平上皮癌の上皮乳頭内ループ状毛細血管の組織形態計測学的比較研究)

Oral potentially malignant disorders (口腔潜在的悪性疾患、以下 OPMDs)は、2017年 WHO 頭頸部腫瘍分類で oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌、以下 OSCC)に進展する可能性を有する臨床病態と定義された。口腔粘膜には臨床的に過角化症を呈する病態が多く、OPMDsに含まれる oral lichen planus (口腔扁平苔癬、以下 OLP) や上皮性異形成を伴う oral leukoplakia (口腔白板症、以下 OL)、あるいは OSCC を病理組織診断に先立って臨床的に予測するのは難しい。

OLP は原因不明の慢性炎症であり、臨床病態と病理組織学的所見を考え併せて確定診断が施される。その診断基準は標準化されているが、病態の多彩性、病期による組織所見の変化や類縁疾患の存在などにより、臨床病態と病理組織学的所見の不一致に対する報告が認められる。一方、OL は、他のいかなる疾患にも分類されない白斑に対して用いられる臨床診断名であり、病理組織学的には上皮過形成、上皮性異形成あるいは OSCC を含む過角化症と定義されている。OL における上皮性異形成の程度や OSCC の有無を生検前に推察することは困難であり、しかも生検結果には診断者間誤差が生じると報告されている。

生検に代わる補助診断としての intraepithelial papillary capillary loop (上皮乳頭内ループ状毛細血管、以下 IPCL)の上皮性異形成や癌の進展に伴う形態観察は、食道領域で臨床応用されており、口腔領域でも検討されている。しかし角化傾向を有する OPMDs や OSCC での補助的診断法としての有用性について議論されているが、IPCL の病理組織学的形態変化に関する報告は稀少であるために基礎的裏付けが不十分である。本研究の目的は、OLP、OL および OSCC の IPCL に対する病理形態学的比較研究を施し、その形態変化の病理組織診断基準としての可能性について検討することである。研究結果を以下に示す。

1. 研究 1 (OLP の IPCL に対する病理形態学的比較研究)

- (1) 臨床病理学的に、OLP の主たる部位別発生頻度 (全 73 部位) は頬粘膜 95.9%、口唇 2.7%、舌 1.4%であった。
- (2) 血管走行角度は、健常粘膜 $26.6 \pm 19.3^\circ$ 、病変隣接粘膜 $84.5 \pm 17.8^\circ$ 、病変部位 $30.2 \pm 22.4^\circ$ 、びらん性病変部位 $34.4 \pm 19.3^\circ$ であった。健常粘膜および病変部位と病変隣接粘膜間には有意差が認められ ($p < 0.001$)、病変隣接粘膜はびらん性病変部位よりも大きい傾向がみられた。
- (3) 病理形態学的に IPCL の平均面積は、健常粘膜 $978.0 \pm 523.7 \mu\text{m}^2$ 、病変隣接粘膜 $1537.1 \pm 1061.4 \mu\text{m}^2$ 、病変部位 $689.0 \pm 351.9 \mu\text{m}^2$ 、びらん性病変部位 $1092.1 \pm 153.3 \mu\text{m}^2$ であった。病変部位と病変隣接粘膜間には有意差が認められ ($p < 0.001$)、病変隣接粘膜は健常粘膜よりも大きい傾向がみられた。

2. 研究 2 (OL および OSCC の IPCL に対する病理形態学的比較研究)

- (1) 病理形態学的に平均血管最短径は、健常粘膜 8.79 ± 0.84 、上皮過形成 9.29 ± 1.06 、軽度上皮性異形成 21.15 ± 1.31 、高度上皮性異形成 23.98 ± 2.11 、OSCC $25.97 \pm 2.13 \mu\text{m}$ であり、5 群間に有意差が認められた ($p < 0.01$)。高度上皮性異形成と OSCC は、健常粘膜と上皮過形成と比較して有意な血管の拡張がみられた ($p < 0.01$)。
- (2) IPCL の平均面積は、健常粘膜 41.19 ± 1.90 、上皮過形成 52.75 ± 3.64 、軽度上皮性異形成 540.93 ± 189.92 、高度上皮性異形成 639.37 ± 173.53 、OSCC $848.33 \pm 135.71 \mu\text{m}^2$ であり、5 群間に有意差が認められた ($p < 0.01$)。血管面積の増大は、高度上皮性異形成と OSCC は健常粘膜より、OSCC は上皮過形成と比較して有意であった ($p < 0.01$)。さらに軽度上皮性異形成は、健常粘膜よりも有意であった ($p < 0.05$)。
- (3) 基底膜血管間距離は、健常粘膜 19.78 ± 1.53 、上皮過形成 16.36 ± 1.22 、軽度上皮性異形成 14.51

- ± 1.08、高度上皮性異形成 12.03 ± 2.01 、OSCC $8.65 \pm 2.00 \mu\text{m}$ であり、5群間に有意差が認められた($p < 0.01$)。IPCLは基底膜側への伸展については、OSCCは健常粘膜や上皮過形成と比較して、高度上皮性異形成は健常粘膜と比較して有意に生じていた($p < 0.01$)。
- (4) 円形度は健常粘膜 0.82 ± 0.04 、上皮過形成 0.79 ± 0.03 、軽度上皮性異形成 0.62 ± 0.07 、高度上皮性異形成 0.54 ± 0.05 、OSCC 0.43 ± 0.07 であり、5群間に有意差が認められた($p < 0.01$)。円形度は、高度上皮性異形成とOSCCでは健常粘膜や上皮過形成と比較して有意に減少していた($p < 0.05$)。

OLPとOLはいずれもOMPDSに含まれる口腔粘膜疾患であり、生検の段階での精度の高い病理組織診断が必要である。本研究では、OLPではその臨床病態に関わらず病変隣接粘膜下IPCLには、特徴的な形態変化が観察された。さらにOLの上皮性異形成程度の増大に伴うIPCLの病理組織学的形態変化が認められた。IPCLの形態変化は、これら病変の病理組織学的診断基準の一項目としての可能性が示唆された。