

論文の内容の要旨

氏名：林 國雄

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：唾液腺に発生した多形腺腫の腫瘍成分に関する病理組織学的検討

多形腺腫は唾液腺腫瘍の中で発生頻度が最も高く、その割合は全唾液腺腫瘍の 2/3 を占めている。好発部位は耳下腺であり、次いで口蓋腺に多く発生する。多形腺腫の治療法は主に切除で、予後は良好といわれているが、再発や悪性転化した症例の報告もある。多形腺腫の再発の原因としては、患者の年齢、手術手技、多彩な間質成分等の関与が指摘されている。通常全身諸臓器において、「腺腫」に分類される腫瘍は腺上皮細胞の増殖のみから構成されるが、唾液腺の上皮性腫瘍(腺腫)である多形腺腫は、組織学的に、上皮成分と間質様成分が混在し、極めて多彩な形態を示す特徴があり、個々の症例で組織構築が異なる。1976年 Seifert らは多形腺腫の組織多彩性に注目し、その組織構築のバリエーションによる分類を確立した。ただし、この分類の根幹となる研究は耳下腺症例主体で、他の大唾液腺(顎下腺、舌下腺)や、口腔外科臨床で遭遇する機会が比較的多い小唾液腺症例に関する知見は乏しい。

そこで、第1章は耳下腺のみならず小唾液腺や顎下腺症例(舌下腺症例は存在しなかった)を含めた多形腺腫の組織多彩性を検証する目的で、Seifert 分類に準じて解析することとした。1985年～2019年の期間に日本大学松戸歯学部付属病院病理診断科にて多形腺腫の病理組織診断がなされた 104 例を対象とした。

本腫瘍の上皮成分において、大唾液腺症例と小唾液腺症例との間で有意な差が認められなかったが、角化を伴う扁平上皮化生は全症例で 30.8%であり、Seifert の報告(2.5%)よりも多く存在した。この結果の根拠は人種差によるもの以外では、口腔粘膜(重層扁平)上皮と近接し物理的刺激を享受しやすい小唾液腺症例において発生しやすいことに関連している可能性がある。一方、間質様成分では Seifert 分類の各タイプ(subtype 1～4, 存在しなかった 2d を除く)において大唾液腺症例と小唾液腺症例との間に有意差が認められた。粘液軟骨様構造(subtype 2c)の発生率は小唾液腺症例(7.9%)よりも大唾液腺症例(35.7%)の方が高値であったのに対し、硝子化/線維化構造の比率は大唾液腺症例(50.0%)よりも小唾液腺症例(59.2%)でやや高値であった。

大唾液腺と小唾液腺における多形腺腫間の組織学的相違は、発生部位により粘液腺、漿液腺およびその両者から構成される混合腺が存在し、かつ混合腺も粘液腺と漿液腺の存在比率が発生部位によって異なる。このような発生母組織自体の組織構築の違いが大唾液腺と小唾液腺症例間の差異に関連している可能性がある。また従来から硝子化/線維化構造が顕著に認められる領域が多形腺腫の悪性転化に関係するとの報告もあり、Seifert 分類の subtype による病理組織学的評価は臨床上の重要性が高い。

第2章は、第1章で得られた病理組織学的知見、特に大唾液腺症例と小唾液腺症例で有意差を認めた間質様成分に注目し、口蓋腺症例を対象とした免疫組織化学的検索を実施した。この研究では Seifert 分類に含まれていた間質成分の割合と組織所見のうち、腫瘍実質に対する腫瘍間質の占める割合が同様である subtype 3 と subtype 4 を分けずに、一括して cellular type として取り扱い、また subtype 1 は classic type, subtype 2 を stroma-rich type とした。また、間質様成分の形成に関与する腫瘍性筋上皮のマーカーである SRY (Sex Determining Region Y)-Box 10 (以下、SOX10)と、細胞増殖・分化のマーカーEpidermal Growth Factor Receptor (以下、EGFR)抗体を用いた免疫組織化学的検討を実施した。多形腺腫は通常被膜を有し、その被膜に近接する部分が健常部との境界域となるため、その部位の腫瘍性筋上皮細胞の出現に注目した。病理組織学的に、subtype 別発生率は、classic type が 43.2%, stroma-rich type は 43.2%, cellular type は 13.6%であった。

免疫組織化学的に SOX10 陽性細胞率は、cellular type (84.7%)が最も高値を示し、次いで classic type (58.3%), stroma-rich type(45.5%)の順であった。また、それぞれ 3 つの subtype 間で有意差($p<0.001$)を認めたことから、Seifert 分類は被膜近傍の腫瘍性筋上皮細胞の出現比率と深く関係している可能性が示された。EGFR は主として導管上皮様細胞の細胞膜で陽性所見が認められた。EGFR の immunoreactive score では、cellular-rich type (スコア 3)で最も高値を示し、次いで classic type (スコア 1～2), stroma-rich type (スコア 0～1)であったことから cellular-rich type は他の type と比較し、生物学的活性が高い可能性が示唆された。

本研究結果から、小唾液腺における多形腺腫は、殊に被膜近傍の腫瘍組織と Seifert 分類との間に関連性

が認められた。特に, cellular type は, SOX10 と EGFR の染色態度に鑑み生物学的活性が高い可能性が推察された。