

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 久山 佳代

(副査) 教授 岡田 裕之

教授 福本 雅彦

多形腺腫は唾液腺腫瘍の中で発生頻度が最も高く、その割合は全唾液腫瘍の 2/3 を占める。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」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である多形腺腫は、組織学的に、腺上皮細胞と、その外周に位置する腫瘍性筋上皮細胞の 2 相性分化を示し、後者は粘液腫様や軟骨様域などの間質様成分を形成するため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、第一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的の重要性が高い。

多形腺腫は良性腫瘍であるにも関わらず被膜形成が不完全な場合や、しばしば被膜内浸潤が認められ、経過観察において重要な病理組織学的所見となる。そこで、第 2 章では多形腺腫の被膜近傍の腫瘍組織と Seifert 分類との関連性を精査することも目的とした。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着目し、口蓋腺症例を対象に免疫組織化学的検索を実施した。間質様成分の形成に関与する腫瘍性筋上皮マーカーである 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。

染色結果の評価に際して、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。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。

以上の結果から、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。

本研究は、多形腺腫の被膜近傍腫瘍組織に対する詳細な病理組織学的および免疫組織化学的検索が、患者の術後経過観察期間や追加切除の検討などの根治性の高い治療の立案につながり、口腔外科学への貢献が大きく、今後さらに発展が望めるものである。

よって本論文は、博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 年 月 日