総 説

口腔白板症

—特に悪性化潜在能についての最近の研究—

山 本 一 彦 桐 田 忠 昭 杉 村 正 仁

Oral Leukoplakia

—Recent Research on the Potential for Malignant Transformation—

Kazuhiko YAMAMOTO, Tadaaki KIRITA and Masahito SUGIMURA

はじめに

口腔白板症は、口腔粘膜の前癌病変のなかで最も頻度が高く、臨床においてしばしば遭遇する重要な疾患である。本疾患は、1978年のWHOの定義¹⁾によると、摩擦によって除去できない白斑で、他の既知の疾患の範疇に分類できないものとされている。しかし、この白板症の定義は、臨床的な口腔粘膜の状態を示すものであり、その組織学的な変化については触れられていない。実際、白板症には、上皮の肥厚のみを呈するものから高度な異形成を呈するものまで組織学的に様々なタイプが認められ、これら全てを同一レベルで論ずるのは無理があるように思われる。一般に、臨床的には均一な白斑より紅斑の混在する病変において、組織学的には異形成を伴うものにおいて悪性化潜在能が高いと考えられており、さらに種々の観点から多くの検討が加えられ報告されてきた。しかし、25年たった現在でもこの疾患の本態は明らかではなく、その解析が困難であることが再認識される場所である。本稿では、白板症について概説するとともに、現在まで得られている知見をもとに、白板症の悪性化に関連する因子について検討を加えてみたい。

疫 学

1. 頻度

白板症の疫学的調査は世界各地で行われているが²⁻⁴⁾、有病率は喫煙や生活習慣の違いにより0.4-40.7%と地域によって差が大きく、また疾患の定義によっても変化し

うるため信頼性の高いデータを得ることは困難である^{5,6)}。しかし、近年の報告ではおおむね2-4%程度とするものが多いようである²⁻⁴⁾。本邦における有病率は、池田ら⁶⁾の報告によると2.5%であり、これは他国の有病率とほぼ同程度かやや低い値を示していた。

2. 年齢、性

口腔白板症の好発年齢は40-70歳といわれている。Banoczy⁷⁾らは、520例中386例(74.2%)がこの年齢層に認められたとしている。桐田ら⁸⁾の報告においても84.3%がこの年齢層に認められている。性別では、男性が女性に比べて多い傾向にある⁶⁾。これは喫煙との関係によるものかもしれない。

3. 危険因子

喫煙は、口腔白板症の病因の重要な因子であると考えられている。Baricら⁹⁾は、喫煙者は非喫煙者と比較して白板症の発生頻度が6倍高いことを報告している。Banoczyら⁷⁾は、520例の口腔白板症のうち、83%が喫煙者であったとしている。また、Silvermanら¹⁰⁾も257例中の73%が、池田ら⁶⁾も75.3%が喫煙者であったと報告している。Evstifeevaら¹¹⁾は、smokeless tobaccoあるいはcigarette smoker、およびアルコールの摂取者における口腔前癌病変の発生の危険性について検討している。それによると、アルコールの摂取単独では口腔白板症の危険因子とはならず、さらにアルコールの種類と量における差は認められなかったと報告している。しかし、喫煙は明らかに口腔白板症発生の危険性を増加させ、現在喫煙習慣がある者は非喫煙者と比較すると約6倍白板症の発生率が高いと述べている。喫煙開始年齢と口腔癌の発生の危険性との間には有意の差は認めていないが、喫煙年数が長くなると口腔癌の危険性が高くなり、さらにその量が多くなると共に

危険性はさらに増大すると報告している。また、口腔癌の発生にはアルコールと喫煙の両嗜好者において頻度が高いとされているが、白板症においては現在のところこのような疫学的報告はみあたらない。桐田ら⁸⁾は、アルコールと喫煙の両嗜好者にみられた白板症では上皮異形成の頻度が高いことを報告している。

白板症罹患上皮にはしばしばカンジダ菌の侵入が認められ、Silverman ら¹⁰⁾は、257例中31%の患者においてカンジダが陽性であったとしている。カンジダが、白板症の発生や癌化に関与しているか否かは未だ明らかではない¹²⁾。しかし、Krogh ら¹³⁾は、ある種のカンジダ菌は発癌性を有する nitrosamine を生成することが可能であり、さらにこれらのタイプのカンジダ菌は、non-homogeneous type の白板症に多く認められると述べている。

その他、Banoczy ら⁷⁾の報告では、32%が機械的刺激と関連していたという。また、エストロゲンの欠乏、アレルギー、過コレステリン血症、ビタミン A 欠乏などが考えられているが¹⁴⁾、詳細な検討はなされていないようである。

臨床所見

1. 部位

大部分が、舌、頬粘膜、歯肉に認められるが、報告者により違いが認められる。Banoczy ら⁷⁾によると、ハンガリーにおける口腔白板症250例を検討したところ、唇交連(36.5%)が最も多く、次で頬粘膜(26.3%)、舌および口蓋(8.5%)の順であったと述べている。Silverman ら¹⁰⁾によると、口腔白板症257患者(97%は白人)において、頬粘膜に最も多くみとめられ(46%)、次いで歯肉(40%)、口蓋(27%)、舌(26%)、口底(22%)、口唇(11%)の順である。本邦の報告では、桐田ら⁸⁾は、舌(60%)、歯肉(20%)、頬粘膜(15.7%)の順、渡辺ら¹⁵⁾は、歯肉(42.1%)、頬粘膜(31.3%)、舌(15.6%)の順、天竺ら¹⁶⁾は、歯肉(33.3%)、頬粘膜(27.0%)、舌(24.7%)の順に多かったと報告している。

2. 分類

白板症の視診による臨床型は、(1) homogeneous type, speckled type の2型¹⁷⁾、(2) leukoplakia erosiva, leukoplakia verrucosa, leukoplakia simplex の3型⁷⁾、(3) 白斑型、紅斑型、丘型、疣型の4型¹⁸⁾、(4) 平坦白斑型、平坦紅白斑型、膨隆丘型、腫瘍乳頭型の4型¹⁵⁾などがみられる。

(1) homogeneous type : 均一な白色病変

speckled type : 紅斑や糜爛を伴うもの

(2) leukoplakia simplex : 平滑な角化病変

leukoplakia verrucosa : 疣贅型増殖を伴うもの

leukoplakia erosiva : 紅斑や糜爛を伴うもの、と定義されている。

各臨床型の出現頻度は、leukoplakia simplex が51.0%、leukoplakia verrucosa が33.3%、leukoplakia erosiva が15.8%であったという。

(3) 白斑型 : 白斑部は、肉眼的に明らかな隆起を示さず、糜爛、潰瘍などの発赤斑を認めないもの。

紅斑型 : 白斑部は、明らかな隆起を示さず、白斑の周囲または白斑内に発赤、糜爛あるいは潰瘍を伴うもの。

疣型 : 白斑は明らかに隆起し、表面は凹凸不整をなし、限局性で、その形態が疣贅に類似したもの。

丘型 : 白斑は隆起するが、疣型ほど著しくなく、台地状に軽度盛り上がったもの。

これらの臨床型の出現頻度は、白斑型が最も多く72.8%を占め、次いで紅斑型、丘型、疣型の順であったと報告されている。また、紅斑型は舌および頬粘膜にのみ認められたという。

(4) 平坦白斑型 : 肉眼的に明らかな隆起を示さず、糜爛、潰瘍などの発赤斑を認めないもの。

平坦紅白斑型 : 肉眼的に明らかな隆起を示さず、白斑の周囲または白斑内に発赤、糜爛などを伴うもの。

膨隆丘型 : 白斑が隆起し台地状に軽度盛り上がったものの。

腫瘍乳頭型 : 白斑の明らかな隆起を認め、表面が凹凸不整あるいは有溝状をなし、限局性でその形態が乳頭ないしは疣贅に類似したもの。

各臨床型の出現頻度は、平坦白斑型が48.4%、平坦紅白斑型が40.6%であったと報告されている。

3. Proliferative verrucous leukoplakia

Proliferative verrucous leukoplakia は、1985年、Hansen ら¹⁹⁾によってはじめて紹介された稀で特に悪性転化をおこしやすいタイプの白板症である²⁰⁾。最初は孤立性の均一な白板症で、異形成を伴わない過角化を呈するのみであるが、再発を繰り返すうちに次第に拡大し、瀰漫性に多発する外向性、疣状の病変へと変化していく。再発した病変は、様々な程度の異形成を呈し、過角化症、疣贅過形成、疣贅癌さらに扁平上皮癌へと進行していく。患者は、長期にわたって白板症の生検を繰り返してきた高齢の女性に多く、非喫煙者にも認められる。さらに、生検標本にはカンジダ菌の付着が認められることが多い。これは、均一な白板症から癌に至る連続的な臨床的組織学的所見を示すひとつの疾患であると考えられている。

4. 口腔粘膜下線維症

口腔粘膜下線維症はインドやインド系の人々に好発する

表 1 上皮異形成の診断基準 (文献1より引用)

1. Loss of polarity of the basal cells
2. The presence of more than one layer of cells having a basaloid appearance
3. An increased nuclear-cytoplasmic ratio
4. Drop-shaped rete processes
5. Irregular epithelial stratification
6. Increased number of mitotic figures (a few abnormal mitoses may be present)
7. The presence of mitotic figures in the superficial half of the epithelium
8. Cellular pleomorphism
9. Nuclear hyperchromatism
10. Enlarged nucleoli
11. Reduction of cellular cohesion
12. Keratinization of single cells or cell groups in in the prickly layer

口腔粘膜の潜行性の慢性疾患である²¹⁾。組織学的には粘膜固有層の線維性組織の破壊にはじまり、次いでコラーゲン線維の増生が認められ、その結果粘膜下の血管が相対的に減少し、粘膜上皮の萎縮をひきおこす。本疾患には上皮の異形成を伴うことが多く、高頻度で癌の発生が認められ、臨床的に白板症を併発することもあり口腔の前癌状態と考えられている。

病理組織学的所見

1. 病理組織学的にみられる変化

白板症は、病理組織学的に上皮の単純な肥厚を示すものから上皮の異形成を示すものまで様々なものが認められる。病変の主体は上皮にあるが、粘膜固有層の変化が加わることもある。上皮の厚さも病変により異なっており、著しい棘細胞層の肥厚を伴っていたり、逆に上皮が萎縮し薄くなっていることもある。さらに、著明な顆粒層の出現が認められることもある。一般に、臨床的に白色病変と認識される病変は、上皮の角化異常を示していると考えられるが、角質層の厚さや正角化や錯角化といった角化の性状は病変によって様々である。発生部位別では、歯肉や硬口蓋のような角化上皮においては過正角化症が多く、頬粘膜や舌のような非角化上皮では過錯角化症が多かったと報告されている²²⁾。また、臨床型別では、homogeneous type では過正角化症が、speckled type では過錯角化症が多く²³⁾、leukoplakia simplex および leukoplakia verrucosa では過正角化症が、leukoplakia erosiva では過錯角化症が多かったと報告されている²⁴⁾。その他の分類においても、紅斑や糜爛、潰瘍を伴うものにおいて過錯角化症が多い傾向にあるという。角化の種類と悪性化潜在能との関係では、白板症の悪性化は錯角化を示していた病変に多く、ある程度の相関はあるように思われるが、単に角化の種類のみで悪性化潜在能を評価することは困難であり、次に述べる上

皮の異形成の程度がより重要であると考えられている。

2. 上皮異形成および上皮異型

将来癌に進行すると考えられる上皮性病変において認められる変化の中で、上皮全体の変化を異形成、個々の細胞における変化を異型という。白板症における上皮異形成の有無は、その悪性化潜在能を病理組織学的に判断するための指標となりうる。白板症における上皮異形成の発現頻度は、地理的因子や診断基準の相違などによりばらつきが認められるが、およそ10%から25%であると報告されている^{15, 25-27)}。各臨床型別の異形成の発現頻度をみてみると、一般に紅斑や糜爛、潰瘍を伴ったものに多く認められる傾向にある^{25, 28)}。さらに、verrucous type のような隆起性の病変においても比較的高頻度に認められるという。異形成を伴う病変の好発部位は、口唇、舌、頬粘膜の順²⁷⁾、口底、舌、口唇の順²⁵⁾、舌、頬粘膜、硬口蓋、歯肉の順¹⁶⁾であったと報告されている。

病理組織学的な上皮異形成の程度の判定は、近年では1978年のWHOの上皮異形成の12項目の診断基準¹⁾(表1)に基づいたものが多く認められる。これらの項目のうち3, 8, 9, 10は、個々の細胞レベルでの変化を示している。これらの変化は、細胞内での営みが亢進していることを示していると考えられ、細胞内に何らかの変化が生じていることを示唆する所見である。その他の項目は、主に細胞の増殖性の亢進、細胞の分化の異常や細胞間のコミュニケーションの異常の結果認められる変化と考えられる。通常、ひとつの病変においてこれらの変化全てが認められる訳ではない。また、軽度の細胞異型は、炎症や他の粘膜疾患においても認められることがある。白板症においても種々の程度の上皮異形成が認められるものが存在する。これらの異形成の12項目のうち、いずれの特徴が悪性化と深く関連しているかについての検討がなされている。

桐田ら⁸⁾は、上皮の異形成が強くなるほど変化が著しい

表 2 悪性化と深く関連する上皮異形成

上皮に認められる変化	桐田ら ⁸⁾	嶋田ら ²⁹⁾	Kramer ら ³⁰⁾	Banoczy ら ²⁷⁾	Burkhardt ら ³¹⁾
基底細胞の極性の消失	○		○		○
1層以上にわたる基底細胞様細胞の存在	○			○	○
核／細胞質比の増加	○	○			
滴状型の上皮突起	○	○		○	
不規則な上皮の重層		○		○	○
有糸分裂像の増加(若干の異常有糸分裂)	○		○		○
細胞の多形性		○	○		○
核の過染色性		○	○		
核小体の増大			○		
細胞間結合の減退			○		
棘細胞層における単一または細胞群の角化	○		○		○
有棘層の肥厚*			○		

* WHO の診断基準にないもの

項目として、1: 基底細胞の極性の消失、2: 1層以上にわたる基底細胞様細胞の存在、3: 核／細胞質比の増加、4: 滴状型の上皮突起、6: 有糸分裂の増数、若干の異常有糸分裂、12: 棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化、の6項目をあげている。嶋田ら²⁹⁾は、3: 核／細胞質比の増加、4: 滴状型の上皮突起、5: 不規則な上皮の重層、8: 細胞の多形性、9: 核の過染色性、の5項目の特徴が、癌化症例ならびに癌周囲病変のみで高頻度に認められたと述べている。Kramer ら³⁰⁾は、独自に選択した41項目について検討し、この中で癌および severe leukoplakia に特徴的な変化として有棘層の肥厚、上皮内角化、細胞間浮腫、上皮細胞の多形性、上皮細胞の核の過染色性、基底細胞の極性の乱れ、有棘細胞層における核小体の肥大、基底細胞層と有棘細胞層における有糸分裂像の増加と有棘細胞層における異常有糸分裂、を上げている。さらに、上皮そのものの以外に認められる特徴として、上皮内の微生物の存在、上皮内のリンパ球の存在、結合組織内の炎症細胞浸潤、が認められるという。Banoczy ら²⁷⁾は、白板症の上皮異形成の程度の指標として WHO の診断基準に類似した11項目について検討したところ、不規則な上皮の重層、基底細胞層の過形成、滴状型の上皮突起が高頻度に認められ、悪性化の重要な指標になると報告している。Burkhardt ら³¹⁾は、基底細胞の過形成、基底細胞の極性の消失、細胞の多形性、有糸分裂の増加、異角化、不規則な上皮の重層という6つの変化とその程度が重要であるとしている。それぞれの報告における悪性化と関連する上皮異形成の項目の比較を表2に示した。これによると、口腔白板症における悪性化には、基底細胞層の極性の消失、1層以上にわたる基底細胞様細胞の存在、滴状型の上皮突起、不規則な上皮の重層、などの基底細胞層および上皮の下層における

変化が重要であると考えられ、子宮頸癌発生過程における上皮異形成と異なった特徴的な点である。また、細胞の多形性、有糸分裂の増加、棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化（いわゆる異角化）などの個々の細胞の異常が加わった病変ではより悪性化潜在能が高くなると考えられる。上皮異形成の代表的な例を示す（図1, A-C）。

電子顕微鏡所見

口腔白板症の電子顕微鏡による観察は、通常の光学顕微鏡では観察できない細胞の変化をとらえることができる。Hashimoto ら³²⁾、Banoczy ら³³⁾や Kannan ら³⁴⁾の報告によると、白板症において癌細胞と類似した変化が認められ、組織学的に悪性度の高い病変においてその変化の程度も著しく、病理組織学的な悪性度と電子顕微鏡的所見との間にある程度の関連性が認められている。以下、各細胞構造における変化について述べる。

基底膜は上皮細胞の成熟と分化に重要な役割を演じており、細胞の分化異常は基底膜構造に変化をもたらすこととなる。癌においては基底膜の多層化と不連続性が観察される。Kannan ら³⁴⁾は、潜在的悪性能を持つ病変は基底膜が多層化しており、その断裂もしばしば認められるが、良性の白板症は正常の厚さと連続性を有すると報告している。Jungell ら³⁵⁾や Banoczy ら³³⁾は、基底膜の多層化はいずれのタイプにもみられるが、その断裂は異形成の認められる白板症にのみみられたと報告している。基底膜の多層化は、上皮に何らかの変化が生じることによって、基底細胞による過剰の細胞、あるいは細胞外の物質の生成が引き起こされることによるのかもしれない³⁶⁾。

細胞間の結合様式にも変化が認められる。異形成の認められる白板症においては、幅の広い tonofilament を含

図 1 上皮異形成を伴った白板症の病理組織学的所見

A : 滴状型の上皮突起, 一層以上にわたる基底細胞様の細胞の存在, 不規則な上皮の重層, 細胞間結合の減退, 有棘層の肥厚が認められる (69F, 舌, H-E 染色, $\times 60$)。

B : 基底細胞の極性の消失, 一層以上にわたる基底細胞様の細胞の存在, 不規則な上皮の重層, 核/細胞質比の増加, 細胞の多形性, 核の過染色性が認められる (77M, 歯肉, H-E 染色, $\times 100$)。

C : 滴状型の上皮突起, 不規則な上皮の重層, 細胞の多形性, 棘細胞層における単一または細胞群の角化, 有棘層の肥厚が認められる (69M, 下口唇粘膜, H-E 染色, $\times 40$)。

んだ細胞質突起の存在が報告されている³⁷⁾。Kannan ら³⁴⁾も細胞質突起の異常を認めているが, その数は悪性化潜在能の高い白板症では減少していると述べている。これは口腔癌において基底細胞の細胞質突起数が減少していることと一致する。Banoczy³³⁾は, 異形成を伴う erosive leukoplakia では細胞間空隙が広がっていることを見いだした。さらに, Shklar ら³⁸⁾は, 口腔癌における最も特徴的な所見は, 細胞間接合の喪失とこれによる細胞間空隙の拡大であると述べている。Kannan ら³⁴⁾も, 潜在的悪性能が高い白板症においてこれらの特徴が明らかであり, 悪性化と関連があると述べている。白板症における tonofilament の変化は, 病変においてかなりの違いが認められ, 悪性化潜在能の高い白板症においてその量の減少が認められるが, 悪性化潜在能の低いものでは多量の tonofilament が認められるという。

その他, mitochondria polyribosome rough endoplasmic reticulum のような細胞小器官は, 潜在的悪性能の高い白板症において著しく増加している。これは, 細胞増殖の著しい悪性細胞と同様に代謝活性が高いことによるものである。Banoczy³³⁾は, severe type の白板症にロゼット様のリボソームの数が増加していることを見いだした。この変化は, 発癌過程の特徴的な所見であると考えられている。

核における変化は, 基底細胞層と有棘細胞層の下半分に認められる。潜在的悪性能を有する細胞では, 核/細胞質比が高くなり, 核は奇妙な形態を呈し, 表面にはくびれが認められる。さらに, 濃縮したクロマチンとその周囲の顆粒の増加が認められ, 核小体がよく発達し, 核内での営みが高いことを示している。有棘細胞層の下半分で基底細胞層と同様の変化が認められることは, 細胞の成熟と分化の制御の喪失を意味すると共に, 悪性転換が基底細胞層において生じることを示唆すると考えられている³⁴⁾。悪性化潜在能の高い白板症とそうでないものとの比較のまとめを表3に示した³⁴⁾。

走査型電子顕微鏡による口腔白板症の検討も見られる。

Banoczy ら³⁹⁾によると, 正常な口腔粘膜の表面は緊密で, モザイク様配列を呈する多角形の細胞より構成されている。これらの細胞辺縁部は明瞭で, 細胞間接合部はループ状隆線を形成し, 細胞表面には樹枝状の突起物 (microrugae) が規則正しく配列している。simple leukoplakia では, これらの構造はほぼ保たれており, 細胞の配列に一部乱れが認められるのみであるが, verrucous leukoplakia では細胞の輪郭が不明瞭となりモザイク様配列は消失し, 表層の細胞は萎縮し, 剥離したり重なった部分が認められるようになる。さらに, erosive leukoplakia では細胞間接合

表 3 白板症における悪性化潜在能と関連した電子顕微鏡的特徴（文献34より引用）

Histological features	Benign leukoplakia	Potentially malignant leukoplakia
Basal lamina	Continuous, moderately dense, non multilaminated	Discontinuous, irregularly branched and reduplicated or multilaminated
Hemidesmosomes	Plenty and normal in structure	Number reduced in areas where basal cells showed atypical changes
<i>Basal cells</i>		
Shape	Cuboidal	Pleomorphic
Nucleus	Round	Enlarged, pleomorphic and bizzared
Chromatin	Granular chromatin with traces of heterochromatin	Condensation more and marginal condensation prominent, plenty of perichromatin granules
Nucleolus	Small	Well developed nucleoli and in some cells more than one nucleoli present
Tonofilaments and keratin	Plenty of tonofilaments and keratin	Reduced
Cytoplasmic processes	Plenty of short and blunt processes	Markedly reduced
Spongiosis	Mild	Moderate
Desmosomes	Plenty and normal	Few and poorly formed
<i>Intermediary cells</i>		
Nucleus	Small	Enlarged, pleomorphic
Chromatin	Granular	More condensed
Nucleolus	Rare	Well developed nucleoli in most cells
Tonofilaments and keratin	Marked increase of perinuclearly and peripherally arranged tonofilaments and keratin aggregates	Markedly reduced
Desmosomes	Increased compared with normal epithelium	Reduced in number
Spongiosis	Mild	Moderate

部の隆線は消失し、細胞が重なり大きな空隙を形成し、樹枝状の突起物も不規則となるという。Pillai ら⁴⁰⁾も homogeneous, verrucous, erosive, speckled の各タイプの白板症について観察し、speckled タイプが、多角型の細胞輪郭、モザイク配列や細胞間接合の消失、さらに細胞表面の不規則な突起がみられるといった癌と共通した特徴を有しており、臨床的に最も高い悪性化潜在能を有していることを支持するものであると述べている。

細胞増殖能の指標（表4）

1. PCNA

PCNA は、細胞周期の late G1 期及び S 期に生成される核蛋白で、細胞増殖の有用なマーカーとして種々の病変において免疫組織化学的に検討されている。Kobayashi ら⁴¹⁾は、異形成を伴わない口腔白板症、上皮異形成およ

表 4 悪性化の指標として細胞増殖能と DNA の変化

PCNA	陽性細胞の有棘層への拡大
AgNOR	ドット数の増加と範囲の拡大
³ H-thymidine labelling index	labelling index の増加
DNA ploidy	DNA aneuploidy 率の増加

び扁平上皮癌において PCNA labelling index について検討している。異形成を伴わない白板症においては、PCNA 陽性細胞は基底層および傍基底細胞層に局限しており、わずかに下有棘層にも認められるが、健常粘膜との差は認められない。上皮異形成では、病変によって著しい差があり、基底細胞層から下有棘細胞層に認められるものや、上皮の全ての層に認められるものなど様々である。さらに、扁平上皮癌においては、病変全体に陽性細胞が認められる。このように、PCNA の発現は、口腔粘膜におけ

る前癌病変や癌の増殖能の指標として有用であると考えられている⁴²⁾。

2. AgNOR

Nucleolar organizing region はリボソーム RNA 遺伝子を含む DNA のループである。ヒトにおいては第13, 14, 15, 21, 22染色体の短腕に存在する。NOR 関連蛋白は r-RNA の翻訳部位に存在し、銀染色により組織標本中の核において同定が可能である。核あたりの AgNOR の数は、細胞のターンオーバーの程度を表わしているため細胞増殖の有用な指標となりうる。口腔白板症や扁平上皮癌においても AgNOR の組織化学的検討、比較がなされている⁴³⁻⁴⁵⁾。それによると、AgNOR の平均数は、健常粘膜、白板症、扁平上皮癌の順で増加するという。さらに、白板症のうち異形成を示すものや扁平上皮癌においては、AgNOR のドット数が増加するのみならず、広範囲に広がり大きさも小さくなると報告されている⁴³⁾。これらの所見は、悪性化を示唆する変化であると考えられている。さらに、Pallai ら⁴⁵⁾は、臨床的に異なったタイプの白板症において比較検討したところ、AgNOR のカウントは homogeneous type において最も低く、speckled type において最も高かったとしている。しかしながら、AgNOR のドット数は各病変においてばらつきが多く、AgNOR のカウントからこれらの病変を識別することは不可能である。

3. ³H-Thymidine Labelling

In vitro における ³H-thymidine labelling 法を用い、細胞周期の S-期に存在する細胞の数を知ることにより、口腔白板症の細胞増殖能を検討しようとする試みがなされている^{46, 47)}。Warnakulasuriya ら⁴⁸⁾は、口腔白板症と健常口腔粘膜(頬粘膜)における labelling index について比較検討したところ、白板症において1.77倍(6.1%/3.39%)高かったと報告し、この増加は基底細胞層の細胞数の増加によるものであると述べている。さらに、上皮異型の程度と labelling index との間には有意の相関関係があったとしている。これらより、口腔白板症における潜在的悪性能を知る客観的指標として labelling index が有用であるかも知れない。

4. その他

Ki-67^{49, 50)}が、細胞増殖の指標として用いられているが、前癌病変の悪性化との関連についての詳細な検討はなされていないようである。

DNA ploidy (表4)

種々の上皮性前癌病変において、DNA aneuploidy が高率に認められ、これらの病変における悪性化潜在能の

指標になりうると考えられている。口腔白板症においても DNA aneuploidy についての検討がなされ報告されてきた⁵¹⁻⁵³⁾。Saito ら⁵³⁾によると、白板症における aneuploidy の率は32% (6/19) であり、扁平上皮癌においては48% (24/50) に認められたとしている。さらに症例を重ねた報告⁵⁴⁾では、白板症の34% (17/50) に認められ、平均 DNA index は1.22であったと報告している。Aneuploidy の率は、homogeneous leukoplakia (6/32) よりも nonhomogeneous lesion (11/18) において有意に高く、さらに異形成の程度が高くなるにつれて aneuploidy の率が高くなる傾向が認められるという。また、舌の病変は、歯肉の病変と比較して有意に aneuploidy の率が高かったと報告している。これらの結果より aneuploidy の認められる白板症は悪性化潜在能が高いことが示唆される。

細胞構成成分の変化 (表5)

1. ケラチン (Keratin)

ケラチンは、上皮細胞の細胞骨格の重要な構成成分である。重層扁平上皮は、分化し表層へ移動しつつ異なったタイプのケラチンを生成する。Heyden ら⁵⁵⁾によると、基底細胞層においては K5, K14 が認められるのみであるが、基底細胞より表層の分化しつつある細胞ではこれに加えて K1/K10, K4/K13 が認められるようになる。角化領域では K1/K10 が、非角化領域では K4/K13 が認められるが、硬口蓋の角化領域では K4/K13 も認められる。軽度の異形成を認める病変においては、健常粘膜と基本的には同じである。しかし、分化に関連する K13 は、細胞異型の著しい細胞においては消失している。過角化や錯角化を呈する領域では K13 は認められず、K10 がみられる。錯角化領域には K14 陽性の単一細胞が認められる。中等度、高度異形成を有する病変や、上皮内癌では、全ての層において K14 陽性を示し、K13 および K10 は陰性である。健常粘膜との境界部分では K14 と K13 が同時に発現している。扁平上皮癌では分化の程度にかかわらず K14 がみられるが、その発現パターンは異形成病変と比較して不均一である。これらの所見より、口腔扁平上皮の分化の異常の指標としては、K13 発現の低下と傍基底細胞層における K14 の発現であると述べている。

Kannan ら⁵⁶⁾は、口腔粘膜の癌化の異なった過程におけるケラチン蛋白の発現の変化について検討している。それによると、腫瘍の発生の過程と関連した変化がみられる蛋白は K10/K11, K19, K14 であると述べている。さらに、K18 も異形成の著しい病変や分化度の低い癌においてその発現が増大すると述べている。K19 は、胎生期

表 5 悪性化の指標となりうる細胞構成成分の変化

ケラチン	K8, K14, K18, K19 の増加, K13 の低下
フィラグリン	発現の消失
インボルクリン	発現の低下?
EGF	上皮直下における発現の増大
EGF-R	?
レチノイドレセプター	RAR- β の低下
レクチン結合性	結合性の変化
血液型 A, B-および H-抗原	有棘層における A, B-抗原の消失 H-抗原の発現の増加 N-acetyllactosamine の消失
T/Tn 関連組織血液型抗原	Sialosyl-Tn の基底細胞への出現 Sialosyl-T の有棘層への拡大あるいは消失 Type 3 chain H の消失
テナシン	上皮下における反応性の亢進と範囲の拡大
ラミニン	基底膜における連続性の消失と発現の消失
タイプIVコラーゲン	基底膜における連続性の消失と発現の消失
ファイブロネクチン	基底膜における発現

の口腔粘膜上皮など比較的幼な上皮に存在するタイプと考えられているが、成人の健常口腔粘膜においては非角化領域の基底細胞層に認められ、前癌病変と考えられる上皮においては傍基底細胞層にも認められるようになるという。白板症や扁平上皮癌における K19 の発現は、脱分化の程度と関連していると説明できるとしている。

Scultz ら⁵⁷⁾も、白板症や口腔癌においてケラチンの発現の変化を検討し、高度の異形成を示す白板症においては K19 の発現が認められ、さらに K8 および K18 の発現の増加も認められると報告している。また、ケラチン蛋白の修飾、部位特異的ケラチンの消失も前癌病変における変化として特徴的であると述べている。

2. フィラグリン (Filaggrin)

フィラグリンは、角化上皮によって生成されるケラチンフィラメント架橋蛋白であり⁵⁸⁾、口蓋粘膜や白板症の正角化上皮において常に証明されるが、非角化あるいは錯角化を示す口腔粘膜や白板症においては陰性か、錯角化層にわずかに痕跡を認めるのみである。Itoiz ら⁵⁹⁾は、白板症におけるフィラグリンの消失は細胞異型の指標になると述べている。しかし Vigneswaran ら⁶⁰⁾は、異形成を伴う白板症や癌におけるフィラグリンの陰性化は、直接細胞異型とは関係なく、角化のタイプと関連していると述べている。しかし一般に、細胞増殖能が亢進し、正、錯角化のみられる異形成を伴った白板症や癌においてはフィラグリンは陰性である。フィラグリンは、角化上皮において寿命の短い蛋白であり、良性、悪性のいずれの増殖性病変においても必ずしも認められるものではなく、悪性化の指標には

ならないようである。

3. インボルクリン (Involucrin)

インボルクリンは、重層扁平上皮の成熟した角化細胞の不溶性角化蛋白の前駆物質となる可溶性の蛋白であり、重層扁平上皮の分化の指標として有用であると報告されている⁶¹⁾。インボルクリンは、角化細胞が基底細胞層から表層に向かって1/3から2/3移動したところに生成されるが、白板症においては基底細胞層の直上で生成が開始される⁶⁰⁾。Itoiz⁶²⁾らも、白板症においてインボルクリンの生成の増加を報告し、これは角化の亢進と関係があると述べている。しかし Vigneswaran ら⁶⁰⁾は、これは有棘細胞層の肥厚によるものであるとしている。彼らによると、異形成のみられない白板症では、有棘細胞層においてインボルクリンが強く発現されているが、異形成のみられる白板症においては逆にその発現が低下し、不均一になるという⁶⁰⁾。口腔癌においては、同様に、インボルクリンの発現の低下や不均一性が認められる^{62, 63)}。新谷ら⁶⁴⁾は、口腔扁平上皮癌においてインボルクリンの発現について検討し、高分化、中等度分化扁平上皮癌においては、種々の染色性の異なる細胞が混在するパッチワーク状を示したが、低分化扁平上皮癌においては陰性であったとしている。インボルクリンは、癌における分化の指標になりうるが、口腔白板症の悪性化の指標となりうるかはさらに検討が必要である。

4. 上皮増殖因子と上皮増殖因子レセプター (EGF と EGF-R)

EGF は、種々の細胞や組織において、増殖や分化に多

彩な生物学的作用を有するポリペプチドあり、標的細胞表面にある特異的なレセプターである EGF-R と結合し、細胞応答を引き起こす。Shirasuna⁶⁵⁾らは、健常口腔粘膜、白板症、扁平上皮癌において、EGF と EGF-R の発現を免疫組織化学的に検討している。それによると、EGF は、上皮直下の結合組織に局在しているが、その発現の強度は上皮の悪性度と関連しているようである。すなわち、健常口腔粘膜においては弱く、白板症では、異形成の程度の進行と共に強くなり、扁平上皮癌においては増殖を示す周囲の間質に最も発現しているという。EGF は、健常、癌組織にかかわらず上皮にはほとんど認められないが、血管内皮細胞には認められる。

EGF-R は、健常粘膜においては上皮の基底細胞層においてのみ認められ、口腔白板症においては、さらに有棘細胞層にも局在が認められるようになるという。一般に EGF-R の局在は、角化細胞の分化が進むにつれ減少し、顆粒層や角化層においては認められない。扁平上皮癌では角化を示す細胞以外で EGF-R 陽性であると報告されている。一方、山田ら⁶⁶⁾の報告によると、EGF-R は、健常粘膜においては基底細胞層を除く有棘細胞層に局在が認められたとしている。白板症においては、74% (45/61) が EGF-R 陽性を示していたが、同一病変においても部位により局在の差が認められたという。また、個々の細胞レベルでは、異型を示す上皮細胞には EGF-R の発現を認めなかったとしている。これらの違いは、用いた抗体や組織化学的染色方法の違いによるものと考えられる。

5. Nuclear retinoid receptor (RAR)

Retinoid は、上皮細胞の分化と増殖に重要な役割を演じている。Retinoid は、RAR に結合することによりその情報を核内に伝達し、関連する遺伝子の発現をコントロールしていると考えられている。RAR には、RAR- α 、RAR- β 、RAR- γ の 3 種類が明らかにされているが、これらの発現の変化は癌の発生にかかわっている可能性がある。Wu ら⁶⁷⁾は、口腔の健常粘膜、過形成上皮、異形成上皮、扁平上皮癌において、各 RAR の m-RNA レベルを *in situ* hybridization 法を用いて検討している。それによると、RAR- α と RAR- γ のレベルは各病変において大きな差は認められなかったが、RAR- β のレベルは異形成上皮、扁平上皮癌においては低下していたという。さらに、頭頸部の扁平上皮癌の 7 種類の細胞株のうち 5 株において RAR- β の m-RNA が検出されなかったという報告⁶⁸⁾もあり、RAR- β のレベルの低下が扁平上皮の悪性化に関連していることが示唆される。

6. 糖鎖

(1) レクチン結合性

種々の細胞に存在する複合糖質は、個々の細胞が組織を形成していくうえでの細胞間認識過程や生体組織構造の保持などに重要な役割を演じている。糖鎖構造は、分化異常や悪性化など、組織における細胞の病的変化に伴って変化するといわれている。レクチンは、特定の糖鎖構造に選択的に結合する糖蛋白質であり、細胞の病的変化に伴い結合様式が変化することが知られている。

桜井⁶⁹⁾は、白板症を含む口腔粘膜の白色病変におけるレクチン結合性の変化について組織化学的に検討している。使用したレクチンは、PNA, GS-I, DBA, BPA, WGA, ConA, UEA-I, LPA である。正常舌粘膜においては、各レクチンに対して上皮全層が陽性であり、表層、すなわち錯角化層に向かうにつれ陽性反応が増強し、GS-I, UEA-I では細胞膜および細胞間橋に、PNA, DBA, LPA は細胞質に強い反応を示したという。白板症において上皮異形成の程度が進行し、扁平上皮癌に至る過程において、各レクチンの結合性に変化がみとめられ、特に GS-I, PNA, LPA の 3 種のレクチンを組み合わせると悪性化の指標となりうると述べている。田中ら⁷⁰⁾も同様の検討を行っているが、PNA が癌化の指標に、GS-IB4 および SBA が上皮異形成の指標になると述べている。その他にもいくつかの報告がみられる⁷¹⁻⁷³⁾が、1 種類のレクチン単独の変化ではなく、数種類のレクチンを組み合わせた検討が必要である。

(2) 血液型 A-、B- および H- 抗原

血液型抗原 A, B, H 抗原は、主として赤血球膜の糖脂質あるいは糖蛋白および粘膜上皮から分泌される糖蛋白に発現されている。Vedtofte⁷⁴⁾は、血液型抗原である A, B, H 抗原および H 抗原の前駆物質である N-acetyllactosamine の発現が、ヒト口腔扁平上皮の分化の指標になりうると報告している。一般に、A, B 抗原は、健常口腔粘膜において基底細胞には存在せず、より成熟した有棘細胞層に認められる⁷⁵⁾。しかし、口腔の前癌病変においては、有棘細胞層における A および B 抗原の消失が認められるという⁷⁶⁾。一方、H 抗原は、健常口腔粘膜において基底細胞や傍基底細胞に認められるが、前癌病変においてはその発現が増加し、上皮層全体に認められるようになる。この現象は、A, B 抗原の消失と関連しているようにみえる。しかし、H 抗原の蓄積は、単に H 抗原を A, B 抗原に変換する酵素活性の低下によるものではない。なぜなら、健常粘膜および前癌病変における H 抗原の分布の変化は血液型とは関係なく認められるからである。それゆえ、前癌病変における H 抗原の蓄積は、細胞分化がある段階で停止していることを表わしているのかもしれない。N-acetyllactosamine は、H 抗原と同様に健常口腔粘膜の基

底細胞や傍基底細胞に認められるが、前癌病変においては完全に消失しているという。さらに、扁平上皮癌においては、H 抗原の発現は不均一となり、腫瘍によっては全く消失しているものもみられる。N-acetyllactosamine の発現は全く認められない。このように、A, B, H 抗原および N-acetyllactosamine の発現パターンは健常粘膜、前癌病変および扁平上皮癌において異なっており、悪性化の指標となりうると考えられる。

(3) T/Tn (Thomsen-Friedenrich) 関連組織血液型抗原

T/Tn related carbohydrates は、ヒトのある種の腫瘍において腫瘍関連抗原であると考えられている^{77,78)}。Bryne ら⁷⁹⁾は、口腔異型上皮におけるこれらの発現について検討している。それによると、健常口腔粘膜においては、Sialosyl-T は基底細胞と傍基底細胞の一部に認められるが、type 3 chain H は、傍基底細胞と有棘細胞に認められるという。非分泌者 (ABH 抗原を唾液に分泌しない者) においては、Sialosyl-T は、有棘細胞に広がっており、type 3 chain H は認められないという。さらに、Tn と Sialosyl-Tn は有棘細胞の細胞質の一部に認められ、基底細胞にはみられない。一方 T は、ホルマリン固定の健常口腔粘膜には認められないと述べている。異型上皮においては、Sialosyl-Tn は基底細胞群に認められるようになり、Sialosyl-T は基底細胞と有棘細胞に拡大するか消失するかいずれかの変化がみられるという。Sialosyl-T の拡大と共に type 3 chain H の発現は消失する。Tn は上有棘層に認められ、異型上皮における発現に大きな変化は認められない。これらの糖鎖の変化は上皮異形成が進むにつれて著しくなるが、組織学的に同程度の異型を示す病変においても必ずしも同様の発現パターンを示すとは限らなかったという。また、異型上皮周囲の健常口腔粘膜においても糖鎖抗原の発現の変化が認められたことより、T/Tn related carbohydrates は組織学的に検出できない異型上皮の悪性化潜在能の指標として有用であるかもしれない。

7. テナシン (Tenascin)

テナシンは細胞外マトリックス蛋白であり、健常粘膜においては免疫組織化学的に基底膜領域の薄い連続的なラインとして認められる⁸⁰⁾。異形成を伴わない過角化病変では、上皮下組織においてその反応性が亢進しており、厚さや反応強度の不均一性が認められることもあるが、境界は比較的明瞭である。異形成を伴う病変では、その程度が進行するにつれて反応性を示す部分がライン状からバンド状へと広がってゆく。炎症細胞浸潤を伴っている時には反応性は著しく増強する。しかし、一般に高度異形成や上皮内

癌の症例では、軽度および中等度異形成の症例に比較して炎症の有無にかかわらずその反応性は強い。間質におけるテナシンを増強する因子は上皮由来と考えられており、上皮の増殖や浸潤のための間質の再編成に関係していることより悪性化の指標となりうるかも知れない。しかし、炎症においても亢進が認められるためその特異性は低いといえる。

8. 基底膜蛋白 (laminin, type IV collagen, fibronectin)

基底膜は、ラミニン、タイプIVコラーゲン、ファイブロネクチンなどの種々の細胞外蛋白で構成されている。これらの発現は、癌化過程において変化することが知られており、前癌病変におけるこれらの変化はその悪性化の指標となりうるかもしれない。健常口腔粘膜において、ラミニンとタイプIVコラーゲンは同じような発現パターンを示し、上皮基底膜、血管周囲、筋線維周囲にそって連続性をもったラインとして観察される^{81,82)}。白板症においては、異形成を伴わないものではほぼ健常粘膜と同様であったが、基底膜においては一部その連続性が断たれているのがみられたという。さらに、異形成を伴う白板症においては、基底膜における連続性の消失の他、全くこれらの発現が認められなかったものが観察され、病変が進行するにつれその発現が減少する傾向があるといえる⁸²⁾。扁平上皮癌においては、浸潤様式の違いによって、これらの発現に差が認められている。一方、ファイブロネクチンは、Meyer ら⁸³⁾の報告によると、口腔粘膜の結合組織、血管や基底膜領域に認められ、白板症においても同様であったとしている。しかし、最近の Kannan ら⁸¹⁾の報告によると、健常粘膜や異形成を示さない軽度の白板症においては、ファイブロネクチンは基底膜には認められないが、中等度、高度異形成を示す白板症においては部分的に基底膜に認められるという。さらに、扁平上皮癌においては大部分の症例において強い発現が認められたことから、基底膜におけるファイブロネクチンの発現と癌化過程との間に関連性が認められるという。さらに、Mandel ら⁸⁴⁾は、ファイブロネクチンの isoform について検討し、浸潤癌においてはある isoform が選択的に発現していたと報告しているが、白板症などの前癌病変においてはほとんど認められなかったという。

遺伝子変異 (表6)

1. p53

p53 は細胞増殖を制御する癌抑制遺伝子であり、口腔癌においてもその変異が報告されている。一般に、p53 の変異は口腔癌発生過程の比較的早期に生じると考えられて

表 6 白板症における遺伝子変異および遺伝子産物の変化

p53	組織化学的に陽性細胞の増加 遺伝子変異は認められない p53 蛋白量の増加
p16CDKN2	遺伝子変異は認められない
c-ras	組織化学的に ras p21 の増加
c-myc	組織化学的に陽性細胞の有棘層への拡大

おり⁸⁵⁻⁸⁷⁾、口腔白板症における検討も見られる。Wood ら⁸⁸⁾は、白板症罹患粘膜は健常粘膜に比較して p53 陽性細胞数が有意に高く、さらに上皮異形成が著しくなるにつれて陽性細胞数が増加する傾向にあったと述べている。Shintani ら⁸⁹⁾も口腔の扁平上皮癌、白板症と健常粘膜における発現について検討し、扁平上皮癌において40.2%白板症においては18.7%にその発現を認めている。また p53 陽性扁平上皮癌に隣接する非癌化上皮の34.8%が陽性であったと報告している。さらに、異形成を伴う白板症では28.0%が陽性であり悪性化潜在能の高いことと相関すると述べている。他の報告においても同様の結果が得られている^{86,90)}。免疫組織化学的手法による p53 の同定は、一般に変異した遺伝子から生成される p53 の寿命が延長していることによると考えられているが、promotion driven mechanism によりその蛋白量が増加している事によるのかもしれない。PCR-SSCP 法による分子生物学的な検討も行われている⁹¹⁾が、白板症における p53 遺伝子の変異は認めていない。

Lippman ら⁹²⁾は、口腔の前癌病変において上皮の各層別に p53 の蛋白量を測定している。それによると、健常粘膜においてはいずれの層にも p53 蛋白は検出されないが、過形成上皮、軽度異形成、中等度異形成上皮においては基底細胞層、傍基底細胞層において p53 蛋白が検出され、その量は異形成の進行と共に増加していると報告している。

2. p16CDKN2

p16CDKN2 は、p53 と同じく G1/S 期に働く遺伝子である。Matsuda ら⁹¹⁾は、PCR-SSCP 法を用いた検討により、口腔扁平上皮癌の約20%においてこの遺伝子の変異を認めているが、口腔白板症においては1例も認められなかったと報告している。この遺伝子産物の免疫組織化学的検討は、現在のところ報告されていないようである。

3. c-ras

ras p21 蛋白は細胞膜の内面に局在する GTP 結合蛋白で、細胞のシグナル伝達に関係すると考えられている⁹³⁾。ヒトの腫瘍において ras 遺伝子の変異や正常 ras 遺伝子の増幅と蛋白の過剰発現が認められている^{93,94)}。免疫組織化学的検討によると口腔癌の約50-65%に ras

p21 蛋白の増加が認められると報告されている⁹⁵⁻⁹⁸⁾。しかし、その前癌病変における検討は Kuo⁹⁹⁾ら、Oku¹⁰⁰⁾らによってなされているのみである。Kuo⁹⁹⁾らによると、ras p21 蛋白は、健常粘膜の16.7% (1/6)、上皮過形成の100% (7/7)、上皮異形成の100% (4/4)、扁平上皮癌の92.2% (47/51) に認められ、ras p21 蛋白の過剰発現は、口腔扁平上皮癌の発生に重要であると述べている。また、これらは基底細胞層、傍基底細胞層、有棘細胞層の細胞質に局在していたと報告している。Oku¹⁰⁰⁾らも、扁平上皮癌の61% (43/70)、白板症の30% (3/10)、健常粘膜の0% (0/10) に ras p21 蛋白が陽性であったと同様の結果を報告している。分子生物学的レベルでは、Spandidos ら¹⁰¹⁾が、扁平上皮癌において ras m-RNA のレベルが上昇していたことを報告している。Kuo¹⁰²⁾らも、扁平上皮癌の18% (6/33) に Ki-ras codon12 の変異が認められたと報告しているが、ras p21 蛋白の発現量は様々であったという。口腔白板症における m-RNA および遺伝子レベルでの解析はなされていないようである。

4. c-myc

c-myc は、細胞周期の制御などに関係する核結合性の dimetric leucine zipper 蛋白であり、種々の固形癌においてその発現の亢進が報告されている。c-myc 転写産物や蛋白は、頭頸部の扁平上皮癌においても上昇していることが知られており、遺伝子の増幅も報告されている¹⁰³⁻¹⁰⁷⁾。Eversole ら¹⁰⁸⁾は、免疫組織化学的に口腔粘膜、前癌病変におよび癌について検討を加えている。それによると、c-myc は、健常粘膜においては主に基底細胞層に見られ、有棘細胞層にわずかに認められるのみであるとしている。白板症においては、正角化を示すものより錯角化を示す病変においてラベルされる核の数が増加しているが、基本的には基底細胞層にのみ認められる。異形成を示す白板症では有棘細胞層にも認められるようになり、上皮内癌、扁平上皮癌においては、全ての上皮層において c-myc が認められたと報告している。また、上皮下に細胞浸潤の著しい病変においてラベルされる核の数が増加している傾向にあったという。以上より、c-myc 蛋白の発現は、口腔粘膜病変の進行と関連性があったと述べている。一方、分子生物学的的手法を用いた c-myc の検討は、口腔白板症においてはなされていないようである。

ウイルスの関与

1. ヒト乳頭腫ウイルス (HPV)

ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) は、パポバウイルス科に属する直径約50nm、分子量 5×10^6 ダルトンの二重鎖環状 DNA ウイルスで、皮膚、粘膜への感染により重層扁平上

皮の増殖をひきおこす。HPV には60種類以上の genotype が知られているが、口腔粘膜病変においても10種類以上のタイプが検出されている。上皮過形成、乳頭腫、扁平上皮癌、疣贅性癌などとの関連性についての報告も見られる¹⁰⁹⁾。ヒト乳頭腫ウイルスの群特異的抗原の存在を検討した報告¹¹⁰⁾では、扁平上皮癌の6例中3例に、白板症の5例中4例に、乳頭腫の5例中4例にその存在が認められている。最近のヒト乳頭腫ウイルス DNA を用いた in situ hybridization 法によると、口腔前癌病変におけるウイルスの検出率は0%から28.6%であり、扁平上皮癌においても0%から62%と報告によってかなりのばらつきがみられる^{109,111-114)}。熊本ら¹¹⁵⁾は、3例の白板症のうち1例において HPV が検出されたと報告している。HPV のタイプ別では、タイプ6とタイプ11が最も頻繁に検出されているようである。しかし、これらの病変における HPV の検出率は、尖圭コンジローマ、尋常性疣贅や乳頭腫におけるものと比較して低く、口腔白板症からの癌化に HPV 感染は直接関与していないと考えられる。

2. Epstein-Barr ウイルス (EBV)

EB ウイルスは、一般に B cell lymphoma や上咽頭癌の発生との関連が知られている。Horiuchi ら¹¹⁶⁾は、口腔扁平上皮癌や白板症を含む種々の口腔病変において、EB ウイルスの存在について PCR 法により検討している。それによると扁平上皮癌の52.8% (19/36)、上皮内癌の40.0% (4/10)、白板症の5.3% (1/19) に EB ウイルスのゲノムが認められたが、疣贅癌や乳頭腫には全く認められなかったとしている。Deoxyribonucleic acid in situ hybridization 法によると、白板症の一例においてウイルスは上皮層の中間層から表層にかけて存在していたという。Latent membrane protein (LMP) は、白板症の上皮にのみ認められたと報告している。これらの結果より、EB ウイルスが口腔癌発生に関連していると考えられることもできるが、逆に、癌組織の方がウイルスに感染しやすいことによる結果かもしれないと述べている。一方、田中¹¹⁷⁾は、舌、歯肉および上顎洞の扁平上皮癌、舌、歯肉の白板症および上顎洞炎罹患粘膜において EB ウイルスと LMP を検索し、上顎洞に発生した扁平上皮癌（全症例）にのみこれらを検出していることより、上顎洞癌は上咽頭癌と同様 EB ウイルスによる細胞の不死化と関連して発生するのではないかと述べている。これら両者の違いについては報告も少なく明らかではない。Human immunodeficiency virus に感染している患者にみられる oral hairy leukoplakia は、EB ウイルスに関連して発生すると考えられているが、この白板症は口腔扁平上皮癌の発生と関係しない。

生物学的検討

1. 可移植性

口腔前癌病変から得た組織をヌードマウスに移植することにより、その病変が可逆性病変であるか、非可逆性病変であるかを検討する試みがなされている¹¹⁸⁻¹¹⁹⁾。このような条件下においては、免疫細胞による攻撃を受けることがないが、タバコやアルコールといった外来性の刺激も受けなくなる。Holmstrup ら¹¹⁹⁾は、喫煙者、非喫煙者の白板症から採取した組織を移植し検討している。その結果、非喫煙者から得た病変は過角化を維持していたが、喫煙者から得た病変は過角化が消失したと報告している。このことは、自律増殖能を有する病変が、可逆的病変に比較して予後が悪い傾向があることと一致する。

2. Arylhydrocarbon-hydroxylase (AHH) 誘導能

Arylhydrocarbon-hydroxylase (AHH) は、種々の発癌物質を活性化する事が知られている酵素であり、口腔癌においても有意に高く誘導されていると報告されている¹²⁰⁾。口腔白板症においても、AHH 誘導能が高いとの報告が見られる¹²¹⁾が、これは喫煙者に限られ悪性化の指標にはならないといえる。

3. Glutathione S-transferase (GST- π)

GST- π は解毒系の酵素であり、腫瘍細胞における抗癌剤に対する耐性に関係していると考えられている。口腔領域における腫瘍発生過程においても、GST- π は、前癌病変や癌の指標として有用であると報告されている¹²¹⁾。しかし、美島ら⁵⁰⁾は、舌白板症において GST- π の発現を検討し、基底細胞層には認められないこと、健常粘膜や異形成を示す上皮において過角化部位と一致して観察され、癌においても非角化細胞には発現されておらず、癌真珠の周囲のみに発現していたと報告し、白板症の悪性化の指標にはならないと述べている。Tanita ら¹²²⁾も、咽頭、喉頭癌において、GST- π の発現は高分化型で高く、低分化型で低かったと報告している。以上から、GST- π の発現は上皮異型度とは関係なく、むしろ組織の分化度との関連があると考えられる。

4. その他

腫瘍細胞の悪性度の指標となるものとして、軟寒天中でのコロニー形成能、血管誘導能、浸潤、転移能などがあげられるが、口腔白板症においてこれらの検討はなされていないようである。

免疫学的因子

美島ら⁵⁰⁾は、舌白板症の粘膜固有層におけるリンパ球浸潤の強度について検討し、異型度が上昇するに従ってリ

ンパ球浸潤も強くなり、浸潤癌において最も著しかったと述べている。さらに、免疫組織化学的に検討したところ、これらの大部分がT細胞であったという。この他にも頭頸部領域の癌においては免疫学的にT細胞が優位であるとの報告がみられる^{123, 124)}。さらに、Migliolati ら¹²⁵⁾は、高度異型上皮では軽度異型上皮に比較して、T4/T8 比が有意に低かったと報告している。また、白板症や扁平上皮癌においてリンパ球や血管内皮細胞あるいは線維芽細胞に発現している HLA-DR が顕著に減少しており、HLA-DR を発現すべきランゲルハンス細胞の減少が smokeless tobacco 関連疾患¹²⁶⁾や毛状白板症¹²⁷⁾において報告されていることより、粘膜固有層における局所免疫機構の異常が上皮異型の進行と関連していることが強く示唆される。しかし、美島ら⁵⁰⁾は、異型上皮が何らかの抗原を提示することによって免疫異常が生じるのか、免疫異常が起こることによって上皮の異型性変化が進行するのかは明らかではないと述べている。

血清学的指標

種々の悪性腫瘍において、血清中の β -2-microglobulin レベルが高値を示すことが知られており、口腔癌や前癌病変を有する患者においても検討がなされている^{128, 129)}。Anil ら¹²⁹⁾は、口腔癌および口腔の前癌病変を有する患者の血清 β -2-microglobulin レベルを検討したところ、白板症患者と健常人との間には有意差は認められなかったものの、健常人と比較してこれらの患者ではそのレベルが高く、口腔癌患者においては有意に高かったと報告している。また、alkaline deoxyribonuclease と thymidine kinase のレベルが、口腔癌および異形成を伴う口腔病変を有する患者においてしばしば高値を示しているとの報告がみられ^{130, 131)}、血清 alkaline deoxyribonuclease レベルの高い前癌病変を有する患者では予後が悪いと考えられている。Rajendran ら¹³²⁾は、口腔癌および口腔白板症患者における血清中の CH50, C3, C4 のレベルを測定し、口腔癌患者においては有意に上昇していたが、白板症患者においてはむしろ低下していたと報告している。

治 療 法

1. 刺激除去療法

Sugar¹³³⁾ら、Silverman ら¹³⁴⁾は、刺激の除去といった積極的な治療を行なうことなしに白斑の自然消失例を示し、白板症の一部が可逆性であることを報告している。また、Roed-Petersen¹³⁵⁾らは、喫煙者にみられる白板症の56%から78%は、最低3カ月禁煙あるいは喫煙を減らすことによって消失、もしくは改善されたと報告している。しかし、1

年以上禁煙した患者の25%には改善は認められなかったという。

2. 外科的療法

(1) 外科的切除

外科的切除は、古くから行なわれている単純で効果的な治療法である。病変が広範囲に認められる症例においてしばしば困難である場合が少なくないが、現在でも最もよく行われており、予後も比較的良好であると報告されている¹³⁶⁻¹³⁸⁾。Vedtofe ら¹³⁷⁾は、61例の前癌病変の外科的切除症例について検討し、46例の白板症の8例に再発を、3例に悪性化が見られたと報告している。桐田ら⁸⁾も、73例の外科的切除後の再発は6例に見られ、悪性化は1例であったと報告している。切除時における安全域の設定には5-10mm という報告が多い¹³⁶⁻¹³⁷⁾。外科的切除によって悪性化を予防できた病変の数については明らかではないが、外科的切除を行なった異形成を示す白板症においては、有意に悪性化のリスクが低いと報告されている¹³⁷⁾。

(2) レーザー

口腔白板症は主として上皮の病変であることより、選択的に粘膜の上皮部分のみを切除することができれば理想的な治療法となる。レーザー蒸散は、周囲組織に傷害を与えることなく罹患上皮のみを切除することができるため、瘢痕も少なく済み、口腔の機能も温存できるため有用である。Roodenburg ら¹³⁹⁾は、103例の白板症をCO₂ レーザーによる蒸散により治療し、平均5.3年の経過観察において治癒率90%であると報告している。Chu ら¹⁴⁰⁾もほぼ同様の治癒率を得ている。Chiesa ら¹⁴¹⁾は、167例の白板症に対し、CO₂ レーザーを用いて切除術を施行し、31例に再発を、27例に新たな病変の出現を、5例に癌の発生を認めている。Neodimium-Yag レーザーによる報告もなされているようであるが成績については述べられていない¹⁴²⁾。

(3) Cryosurgery

Sako ら¹⁴³⁾は、口腔白板症に対し凍結療法を行なった結果、60例中12例(20%)に再発が認められ、また4例(6.6%)が悪性化したと報告している。Gongloff ら¹⁴⁴⁾の報告では、13%に再発を認めているが、悪性化は認めていない。凍結療法は病変の病理組織学的検討ができず、近年は口腔白板症に対してあまり行われていないようである。

3. 放射線療法

放射線療法は、照射による組織の傷害が大きく、悪性化を促進する可能性もあるため¹⁴⁵⁾ 現在では行なわれていない。

4. Photodynamic therapy (PDT)

Photodynamic therapy は、健常組織より悪性腫瘍により強い親和性を有する光感受性物質を全身的に投与した

表 7 悪性化症例における特徴 (文献 8 より引用)

	Pindborg ら 1968 ¹⁶⁴⁾	Banoczy ら 1976 ⁷⁾	天竺ら 1978 ¹⁶⁾	Silverman ら 1984 ¹⁰⁾	井上ら 1985 ¹⁶⁶⁾	桐田ら 1995 ⁸⁾
部位	頬粘膜	舌	舌	舌	舌	舌, 口底
性別	—	—	女性	—	男性	—
平均年齢	64歳	50-69歳	64歳	57.3歳	56歳	40-60歳代
平均期間	1年以内	6.3年	3年10カ月	8.1年	5年9カ月	5年8カ月
臨床型	speckled type	erosive type	紅斑型	erythroleukoplakia	糜爛型	erosive type
上皮異形成	あり	高度なもの	あり	あり	あり	中等度以上のもの
との関連						
その他			多中心性のもの		直径 1 cm 以上のもの	飲酒, 飲酒と 喫煙両方の嗜好者

後, 光照射により活性化された光感受性物質の作用により腫瘍組織を破壊しようという近年注目されている治療法である。頭頸部癌においても報告がみられる^{146, 147)}。Grant ら¹⁴⁸⁾は, 口腔白板症を伴った口腔癌患者11例において, photofrin を用いた photodynamic therapy を行ない, 良好な結果を得たと報告している。それによると, 11例において悪性病変は完全に消失し, 健常な口腔粘膜の再生が認められ, 1例においてのみ白板症が残存していたという。また, 健常な周囲組織に対する傷害はほとんど認められず, 異形成を伴った病変に対しても効果があることより, 広範囲の口腔前癌病変から多中心性に癌の発生がみられるいわゆる field cancerization を伴った患者の治療に有用であると述べている。

5. 薬物療法

(1) 5-FU 軟膏

5-FU 軟膏の局所塗布が試みられてきたが^{149, 150)}, 最近では行なわれていない。

(2) Bleomycin

白板症の治療における bleomycin の使用は, Hisano¹⁵¹⁾らの報告にみられる。近年, 白板症に対し dimethylsulphoxide (DMSO) に溶解した bleomycin の局所塗布が試みられている¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾。Epstein ら¹⁵⁵⁾は, DMSO に溶解した 1% bleomycin を14日間連続で5分間塗布し, 臨床的に効果を評価すると共に, その前後に生検を行ない組織学的変化について検討している。それによると, 塗布により病変の大きさは90%以上縮小し, 完全に消失するものもあったという。また, 組織学的にも異形成の程度に改善がみられ, 切除が困難な症例において有用な方法であるかもしれない。

(3) 抗酸化剤

白板症の悪性化を予防するため, vitamin A, retinoic acid, beta-carotene による chemoprevention が試みられている¹⁵⁶⁻¹⁵⁸⁾。Stich ら¹⁵⁶⁾のインドにおける報告による

と, beta-carotene 単独, あるいは beta-carotene と vitamin A を併用投与することにより, 14.8%および27.5%の患者において病変の完全消失が認められたと報告している。欧米における Garewal ら¹⁵⁷⁾の報告では, beta-carotene の投与により完全に消失した病変は8%であったが, 71%の患者において有効であり, また, 臨床的に問題となるような副作用は認められなかったという。Malaker ら¹⁵⁸⁾もカナダにおいて beta-carotene を6-9カ月投与することにより50%の患者に効果が認められたと報告しており, ある程度の効果は期待できるようである。しかし, beta-carotene の投与を中止した後, 原因となる刺激が取り除かれないならば病変が再び出現する事もあり, その効果の持続性についてはさらに検討が必要であるようである。一方, 13-cis-retinoic acid が beta-carotene に反応しない病変において有用であるとの報告がみられる¹⁵⁹⁾。しかし, 13-cis-retinoic acid は, 口角炎や口腔乾燥症等の副作用の発現率が高いため, 白板症の治療に用いるのは適切ではないとの意見もある¹⁶⁰⁾。

Vitamin E の口腔白板症に対する効果についても報告されている。Benner ら¹⁶¹⁾は, 400IU の vitamin E を1日2回24週間投与したところ, 43症例中46%に効果的であったと述べている。Kaugars ら¹⁶²⁾は, beta-carotene, alpha-tocopherol, vitamin C とを併用投与し, 臨床的に副作用も見られず, 60%の患者において臨床的效果が認められたという。このように, 抗酸化剤は副作用に注意し, 投与方法を工夫すれば有効な治療法であるかも知れない¹⁶³⁾。しかし, その効果の持続性に関してさらに検討が必要であると思われる。

悪 性 化

白板症の悪性化についての報告は多数認められる。代表的な報告における悪性化症例における特徴について表7に示した。Banoczy ら⁷⁾は, 5.9%の白板症が25年の観察期

間中に癌化し、その平均期間は8.7年であったと報告している。Pindborg ら¹⁶⁴⁾は、平均3.7年の経過観察において4.4%に悪性化が認められたと報告し、Silverman ら¹⁰⁾は、17.5%が癌化し、その平均期間は8.1年であったと述べている。一方、異形成を有する病変についての Lumerman ら¹⁶⁵⁾の報告においては約3年の経過観察中に16%に悪性化が認められている。このように、発表者によって頻度は若干異なっているが約10%前後であると考えられている。また悪性化に要する期間については、天竺ら¹⁶⁾は初診より平均3年10カ月、井上ら¹⁶⁶⁾は平均5年9カ月、桐田ら⁸⁾は平均5年8カ月と報告している。しかし、これらの報告例においては追跡期間がまちまちであり、単純に比較検討することには無理があるように思われる。一般に追跡期間が長いほど悪性化率も高くなるため、観察期間を考慮にいった比較が必要であり、累積悪性化率を算出し比較検討を行なう必要がある。現在まで累積悪性化率を算出している報告例は少なく、井上ら¹⁶⁶⁾、桐田ら⁸⁾の報告によると1年では1%以下、3年で1%前後、5年で3%前後、10年で6%前後であろうと考えられる。

部位別では、Silverman ら¹⁰⁾は、舌、口唇、口底、歯肉に発生したものは、頬、口蓋のものに比べて約2倍悪性化の危険性が高かったと報告している。Roed-Peterson ら¹⁶⁷⁾や Hogewind¹⁶⁸⁾は、舌における悪性化を報告している。Banoczy ら⁷⁾は、舌および口唇の白板症に悪性化の頻度が高かったと述べている。本邦では、天竺ら¹⁶⁾によると、舌が最も高く、次いで頬粘膜であり、井上ら¹⁶⁶⁾も、舌と頬粘膜における白板症の悪性化を報告している。これらの報告より、舌、頬粘膜に発生した白板症において悪性化率が高いように思われる。年齢では50-60歳代に多く認められるというが、年齢とは関係が認められなかったとの報告もある¹⁰⁾。また、女性に発生した白板症の方が癌化率が高いとの報告もある⁷⁾。

危険因子については、一般に白板症の発生には喫煙との関係が重要であるが、その悪性化は喫煙者よりむしろ非喫煙者において高いとの報告もある¹⁶⁹⁾。しかし、これは喫煙が悪性化に対して何らかの防護となることを示しているのではなく、むしろ喫煙以外の原因で発生した病変において高い悪性化潜在能を有している例があることを示している。

臨床視診型では、erosiva 型、speckled 型、erythroleukoplakia 型などの紅斑や糜爛を伴ったものに悪性化の頻度が高いようである。Silverman ら¹⁰⁾は、erythroleukoplakia が homogeneous leukoplakia と比較して約4倍悪性化の危険度が高かったと述べている。

病理組織学的には、上皮の異形成を伴わない病変と比較

して、中等度以上の上皮異形成を伴うものに悪性化率が高いと報告されている。天竺ら¹⁶⁾は、異形成を伴う白板症の悪性化率は約20%であり、これを伴わない病変と比較して約8倍高かったと述べている。

一般に、部位、臨床視診型と病理組織学所見との間にはかなりの相関関係が認められ、臨床的に紅斑を伴い高度異形成を有する白板症はほとんど舌縁部に集中しており、次いで舌下面、口底に多く認められる。これは、舌、口底部の白板症に悪性化率が高いという報告を支持するものと思われる。また、天竺ら¹⁶⁾は、常に刺激を受ける可動部粘膜の白板症に悪性化の頻度が高いのではないかと推察している。しかし、臨床的、病理組織学的に悪性度が低いと考えられる白板症からも癌が発生することがあり、悪性化の機序については未だ不明な点が多い。

おわりに

口腔白板症が、口腔癌の前癌病変の中で最も頻度が高く、重要な病変であることは明らかである。しかし、これらの病変の全てが悪性転化するわけではなく、逆に全ての口腔癌が白板症を経て発生するわけではない。白板症の中には、タバコに代表される外因性の刺激により発生し、初期には可逆性で刺激を除去することにより消失する病変や、長い経過をたどるうちに悪性化し癌に至るものまで様々である。これまで白板症の発生と癌化の機序については多くの検討がなされてきたが、未だ明らかにされていない部分が多い。白板症が癌に至る過程には多くの因子が複雑に関わっており、その各過程において細胞には種々の変化が生じていると考えられる。これらの変化を明らかにすることは悪性化潜在能を知るうえで有用であるのみならず、これらの病変の本質を明らかにしていくうえで意義のあることと思われる。本稿では、口腔白板症の悪性化潜在能の指標となりうる変化について、種々の手法を用いて検討した最近の諸家の報告を中心に概説した。しかし、白板症の悪性化と関連する変化についての所見は得られても、その詳細なメカニズムについては未だ不明であり、本疾患の解析が困難であることを示している。今後、さらに新しい手法を用いた検討が加えられ、白板症の本質とその癌化の機序が明らかにされていくものと思われる。

稿を終えるにあたり、本総説の執筆の機会を与えてくださった昭和大学歯学部第2口腔外科学教室の南雲正男教授に深く感謝致します。また、本稿の執筆にあたり貴重な御助言をいただいた奈良県立医科大学第1病理学教室の堀内敬介博士および美島健二博士に感謝の意を表わします。

文 献

- 1) WHO collaborating centre for oral precancerous lesions: Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg* 46 : 518-539, 1978.
- 2) Zachariah J., Mathew B., Varma N.A.: Frequency of oral mucosal lesions among 5000 individuals in Trivandrum, south India. *J all India Dent Assoc* 38 : 190-194, 1996.
- 3) Ross N.M. and Gross E.: Oral findings based on an automated multiphasic health screening program. *J Oral Med* 26 : 21-26, 1971.
- 4) Axell T.: A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy* 27 Suppl 36 : 1-103, 1976.
- 5) Axell T.: Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesion among 20333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol* 15 : 46-51, 1987.
- 6) 池田憲昭, 石井拓男, 落合栄樹, 他: 口腔癌集団検診の試み (第2報) —有用性の検討および白板症の疫学調査— *日口外誌* 36 : 2423-2429, 1990.
- 7) Banoczy J. and Sugar L.: Longitudinal studies in oral leukoplakias. *J Oral Pathol* 1 : 265-272, 1972.
- 8) 桐田忠昭, 堀内敬介, 露木基勝, 他: 口腔白板症の臨床病理学的検討 —特に悪性化潜在能について—. *日口外誌* 41 : 26-35, 1995.
- 9) Baric J.M., Alman J.E., Feldman R.S., et al.: Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surg* 54 : 424-429, 1982.
- 10) Silverman S., Gorsky M. and Lozada F.: Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 53 : 563-568, 1984.
- 11) Evstifeeva T.V. and Zaridze D.G.: Nass use, cigarette smoking, alcohol consumption and risk of oral and oesophageal precancer. *Oral Oncol Eur J Cancer* 28 B 1 : 29-35, 1992.
- 12) Rindum J.L., Stenderup A. and Holmstrup P.: Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 23 : 406-412, 1994.
- 13) Krogh P., Hald B. and Holmstrup P.: Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis* 8 : 1543-1548, 1987.
- 14) 金田式世, 古田文昭, 太田豊彦, 他: 長期経過をたどって悪性化した舌白板症の1例, *日口外誌* 29 : 1263-1267, 1983.
- 15) 渡辺祥樹, 清水正嗣, 松本有史, 他: 白板症と臨床診断された67症例の臨床病理学的検討. *口科誌* 41 : 563-570, 1992.
- 16) 天笠光雄, 戸塚盛雄, 増尾勝己, 他: 口腔白板症の臨床型, 治療法と予後に関する研究 —特に白板症の悪性化について— *日口外誌* 24 : 243-252, 1978.
- 17) Pindborg J.J., Renstrup G., Poulsen H.E., et al.: Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histologic signs of malignancy. *Acta Odont Scand* 21 : 407-424, 1963.
- 18) 天笠光雄, 道 健一, 斉藤健一, 他: 口腔白板症の臨床分類について *日口外誌* 23 : 89-96, 1977.
- 19) Hansen L.S., Olson J.A. and Silverman S.Jr.: Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 60 : 285-298, 1985.
- 20) Kahn M.A. Dockter M.E. and Hermann-Petrin J.M.: Proliferative verrucous leukoplakia-Four cases with flow cytometric analysis-. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78 : 469-475, 1994.
- 21) Pillai R., Balaram P. and Reddiar K.S.: Pathogenesis of oral submucous fibrosis. Relationship to risk factors associated with oral cancer. *Cancer* 69 : 2011-2020, 1992.
- 22) 天笠光雄, 増尾勝己, 藤井英治, 他: 口腔白板症の臨床的病理組織学的研究. 特に臨床型と病理組織学的所見との関連について. *口病誌* 46 : 30-42, 1979.
- 23) Renstrup G.: Studies in oral leukoplakias IV. Mitotic activity in oral leukoplakias. *Acta Odont Scand* 21 : 333-340, 1963.
- 24) Banoczy J. and Csiba A.: Comparative study of the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia. *Cancer* 29 : 1230-1234, 1972.
- 25) Waldron C.A. and Shafer W.G.: Leukoplakia revised: A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakia. *Cancer* 36 : 1386-1392, 1975.
- 26) Mehta F.S., Pindborg J.J., Gupta P.C., et al.: Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50915 villagers in India. *Cancer* 24 : 832-849, 1969.
- 27) Banoczy J. and Csiba A.: Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 42 : 766-774, 1976.
- 28) Banoczy J.: Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg* 5 : 69-75, 1977.
- 29) 嶋田 誠, 篠原正徳, 原田 猛, 他: 口腔前癌病変, 前癌状態の悪性化能に関する組織学的検討. *日口外誌* 40 : 107-112, 1994.
- 30) Kramer I.R.H., El-Labban N.G. and Sonkodi S.: Further study on lesion of the oral mucosa using computer-aided analysis of histological features. *Br J Cancer* 29 : 223-231, 1974.
- 31) Burkhardt A. and Maeker R.: Dysplasieklassifikation oraler Leukoplakien und Prakanzerosen. Bedeutung für Prognose und Therapie. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir* 2 : 199-205, 1978.
- 32) Hashimoto K., Richard J., DiBella R.J., et al.: Electron microscopic studies of oral benign leukoplakia. *Oral Surg* 25 : 901-913, 1968.
- 33) Banoczy J., Juhasz J., Albrecht M.: Ultrastructure of different clinical forms of oral leukoplakias. *J. Oral Pathol* 9 : 41-53, 1980.
- 34) Kannan S., Balaram P., Pillai M.R., et al.: Ultrastructural variations and assessment of malig-

- nant transformation risk in oral leukoplakia. *Path Res Pract* 189 : 1169-1180, 1993.
- 35) Jungell P., Malmstrom, Wartiovaara J., et al : Ultrastructure of oral leukoplakias and lichen planus. I. Basal region and inflammatory cells. *J Oral Pathol* 16 : 170-178, 1987.
 - 36) Pierce B.G., Nakane P.K. : Basement membranes : synthesis and deposition in response to cellular injury. *Lab Invest* 21 : 27-41, 1969.
 - 37) Frithiof L. : Electron microscopic observations on structures related to the epithelial basement membrane in squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* 73 : 325-334, 1972.
 - 38) Shklar G. : Ultrastructural pathology of oral cancer. In : *Oral cancer*, Shklar G. (ed) Philadelphia, WB Saunders Co. pp20-30, 1985.
 - 39) Banoczy J., Lapis K., Albrecht M. : Scanning electron microscopic study of oral leukoplakia. *J Oral Pathol* 9 : 145-154, 1980.
 - 40) Pillai K.R., Kannan S., Koshy P., et al : Scanning electron microscopy of different types of oral leukoplakia : Comparison with normal and malignant oral mucosa. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 30B : 400-404, 1994.
 - 41) Kobayashi I., Matsuo K., Ozeki S., et al : The proliferative activity in oral epithelial dysplasia analyzed by proliferating cell nuclear antigen immunostaining and argyrophilic nucleolar organizer region staining. *Human Pathol* 26 : 907-913, 1995.
 - 42) Tsuji T., Shrestha P., Tamada K., et al : Proliferative nuclear cell antigen in malignant and pre-malignant lesions of epithelial origin in the oral cavity and the skin : an immunohistochemical study. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 420 : 377-383, 1992.
 - 43) Chattopadhyay A., Chawda J.G. and Doshi J.J. : Silver-binding nucleolar organizing regions : a study of oral leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 23 : 374-377, 1994.
 - 44) Warnakulasuriya K.A.A.S. and Johnson N.W. : Nucleolar organizer region (NOR) distribution as a diagnostic marker in oral keratosis, dysplasia and squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 22 : 77-81, 1993.
 - 45) Pillai K.R., Sujathan K., Kannan S., et al : Argyrophilic nucleolar organizer regions in the evaluation of tumor progression in the oral mucosa : correlation with tissue pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 120 : 723-726, 1994.
 - 46) Alvares O., Skougard M.R., Pindborg J.J., et al : In vitro incorporation of tritiated thymidine in oral homogeneous leukoplakias. *Scand J Dent Res* 80 : 510-514, 1972.
 - 47) Maidhof R., Hornstein O.P., Schell H., et al : Comparative histological and autoradiographic investigations on benign oral leukoplakias. *Arch Derm Res* 259 : 71-82, 1977.
 - 48) Warnakulasuriya K.A.A.S. and Macdonald D.G. : Epithelial cell kinetics in oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 24 : 165-169, 1995.
 - 49) Girod S.C., Krueger G. and Pape H.D. : p53 and Ki 67 expression in preneoplastic and neoplastic lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 22 : 285-288, 1993.
 - 50) 美島健二, 堀内敬介, 桐田忠昭, 他 : 舌白板症の免疫組織化学的検討 —基底細胞および粘膜固有層における変化について— 口腔腫瘍 印刷中
 - 51) Kahn M.A., Dockter M.E. and Hermann-Petrin J.M. : Flow cytometer analysis of oral premalignant lesions : a pilot study and review. *J Oral Pathol Med* 21 : 1-6, 1992.
 - 52) Kahn M.A., Mincer H.H., Dockter M.E., et al : Comparing flow cytometric analysis and nucleolar organizer region enumeration in archival oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med* 22 : 257-262, 1993.
 - 53) Saito T., Notani H., Miura H., et al : DNA analysis of oral leukoplakia by flow cytometry. *Int J Oral Maxillofac Surg* 20 : 259-263, 1991.
 - 54) Saito T., Yamashita T., Notani K., et al : Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in oral leukoplakia : relation to clinicopathologic findings. *Int J Oral Maxillofac Surg* 24 : 44-47, 1995.
 - 55) Heyden A., Huitfeldt H.S., Koppang H.S., et al : Cytokeratins as epithelial differentiation markers in premalignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 21 : 7-11, 1992.
 - 56) Kannan S., Balaram P., Jagadeesh G., et al : Differential expression of cytokeratin proteins during tumour progression in oral mucosa. *Epith Cell Biol* 3 : 61-69, 1994.
 - 57) Schultz J., Ermich T., Kasper M., et al : Cytokeratin pattern of clinically intact and pathologically changed oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 21 : 35-39, 1992.
 - 58) Dale B.A., Rensing K.A. and Lonsdale-Eccles J.D. : Filaggrin : a keratin filament associated protein. *Ann NY Acad Sci* 455 : 330-342, 1985.
 - 59) Itoiz M.E., Conti C.J., Lanfranchi H.E., et al : Immunohistochemical detection of filaggrin in preneoplastic and neoplastic lesions of the human oral mucosa. *Am J Pathol* 119 : 456-461, 1985.
 - 60) Vigneswaran N., Peters K-P., Hornstein O.P., et al : Comparison of cytokeratin, filaggrin and involucrin profiles in oral leukoplakias and squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 18 : 377-390, 1989.
 - 61) Watt F.M. : Involucrin and other markers of keratinocytes terminal differentiation. *J Invest Dermatol* 81 : 100-103, 1983.
 - 62) Itoiz M.E., Conti C.J., Gimenes I.B., et al : Immunodetection of involucrin in lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol* 15 : 205-208, 1986.
 - 63) Sumitomo S., Kumasa S., Iwai Y., et al : Involucrin expression in epithelial tumors of oral and pharyngeal mucosa and skin. *Oral Surg* 62 : 155-163, 1986.

- 64) 新谷 悟, 松村智弘, 秋山俊樹: 口腔領域扁平上皮癌および白板症における細胞動態ならびにインボルクリンの局在に関する免疫組織化学的検討. 日口外誌 37: 1701-1707, 1991.
- 65) Shirasuna K., Hayashido Y., Sugiyama M., et al: Immunohistochemical localization of epidermal growth factor(EGF) and EGF receptor in human mucosa and its malignancy. Virchows Archiv A Pathol Anat 418: 349-353, 1991.
- 66) 山田隆文: EGF レセプターの免疫組織化学的発現からみた口腔白板症と扁平上皮癌との関連. 口病誌 57: 187-200, 1990.
- 67) Wu W-C, Ro J.Y., Lee J.S., et al: Differential expression of nuclear retinoid receptors in normal, premalignant, and malignant head and neck tissues. Cancer Res 54: 3580-3587, 1994.
- 68) Hu L., Crowe D.L., Rheinwald J G., et al: Abnormal expression of retinoic acid receptors and keratin 19 by human oral and epidermal squamous cell carcinoma cell lines. Cancer Res 51: 3972-3981, 1991.
- 69) 桜井一成: 口腔粘膜白色病変におけるビオチン化レクチンを用いた組織細胞化学的研究. 口科誌 39: 343-365, 1990.
- 70) 田中直人, 福本雅彦: 口腔白板症のレクチン組織化学的研究. 日大口腔科学 19: 17-27, 1993.
- 71) Hyun K.H., Nakai M., Kawamura K., et al: Histochemical studies of lectin binding patterns in keratinized lesions, including malignancy. Virchows Archiv A Pathol Anat 402: 337-351, 1984.
- 72) Prime S.S., Rosser T.J., Malamos D., et al: The use of the lectin Ulex Europeus to study epithelial cell differentiation in neoplastic and non-neoplastic oral white lesions. J Pathol 147: 173-179, 1995.
- 73) Saku T. and Okabe H.: Differential lectin-bindings in normal and precancerous epithelium and squamous cell carcinoma of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 18: 438-445, 1989.
- 74) Vedtofte P., Hansen H.E. and Dabelsteen E.: Distribution of blood group antigen H in human buccal epithelium of secretors and non-secretors. Scand J Dent Res 89: 188-195, 1981.
- 75) Dabelsteen E., Vedtofte P., Hakomori S., et al: Carbohydrate chains specific for blood group antigens in differentiation of human oral epithelium. J Invest Dermatol 9: 3-7, 1982.
- 76) Dabelsteen E., Vedtofte P., Hakomori S., et al: Accumulation of a blood group antigen precursor in oral premalignant lesions. Cancer Res 43: 1451-1454, 1983.
- 77) Hakomori S.: Abberant glycosylation in tumors and tumor-associated antigens. Adv Cancer Res 52: 257-331, 1989.
- 78) Springer G.F.: T and Tn, General carcinoma autoantigens. Science 224: 1198-1206, 1984.
- 79) Bryne M., Reibel J. and Dabelsteen E.: Expression of mucin type carbohydrates may supplement histologic diagnosis in oral premalignant lesions. J Oral Pathol Med 20: 120-125, 1991.
- 80) Tiitta O., Happonen R.P., Virtanen I., et al: Distribution of tenascin in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 23: 446-450, 1994.
- 81) Kannan S., Balaram P., Chandran G.J., et al: Alteration in expression of basement membrane proteins during tumour progression in oral mucosa. Histopathology 24: 531-537, 1994.
- 82) 平本隆介: 口腔白板症ならびに口腔粘膜扁平上皮癌の免疫組織学的研究. —ラミニン, IV型コラーゲンの反応態度からみた基底膜の存在様式について—. 鶴見歯学 13: 65-86, 1987.
- 83) Meyer J.R., Silverman S.Jr. Daniels T.E., et al: Distribution of fibronectin and laminin in oral leukoplakia and carcinoma. J Oral Pathol 14: 247-255, 1985.
- 84) Mandel U., Gaggero B., Reibel J., et al: Oncofetal fibronectin in oral carcinomas: Correlation of two different types. APMIS 102: 695-702, 1994.
- 85) Boyle J.O., Hakim J., Koch W., et al: The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. Cancer Res 53: 4477-4480, 1993.
- 86) Girod S.C., Pape H.D. and Krueger G.R.F.: p53 and PCNA expression in carcinogenesis of the oropharyngeal mucosa. Oral Oncol, Eur J Cancer 30 B: 419-423, 1994.
- 87) Shin D.M., Kim J., Ro J.Y., et al: Activation of p 53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. Cancer Res 54: 321-326, 1994.
- 88) Wood M.W., Medina J.E., Thompson G.C., et al: Accumulation of the p53 tumor-suppressor gene product in oral leukoplakia. Otolaryngol Head Neck Surg 111: 758-763, 1994.
- 89) Shintani S., Yoshihara Y., Emilio A.R., et al: Overexpression of p53 is an early event in the tumorigenesis of oral squamous cell carcinomas. Anticancer Res 15: 305-308, 1995.
- 90) 玉木和夫: 癌抑制遺伝子産物 p53 を用いた口腔白板症および扁平上皮癌の免疫組織化学的研究. 日大口腔科学 19: 478-484, 1993.
- 91) Matsuda H., Konishi N., Hiasa Y., et al: Alterations of p16/CDKN2 and ras genes in oral squamous cell carcinomas and premalignant lesions. J Oral Pathol Med 1996 in press.
- 92) Lippman S.M., Shin D.M., Lee J.J., et al: p53 and retinoid chemoprevention of oral carcinogenesis. Cancer Res 55: 16-19, 1995.
- 93) Bos J.L.: ras oncogenes in human cancer: a review. Cancer Res 49: 4682-4689, 1989.
- 94) Chang E.H., Furth M.E., Scolnick E.M., et al.: Tumorigenic transformation of mammalian cells induced by a normal human gene homologous to the oncogene of Harvey murine sarcoma virus. Nature 297: 479-483, 1982.
- 95) Azuma M., Furumoto N., Kawamata H., et al: The relation of ras oncogene product p21 expression to

- clinicopathological status criteria and clinical outcome in squamous cell head and neck cancer. *Cancer J* 1 : 375-380, 1987.
- 96) Tsuji T., Sasaki K., Hirota F., et al: The immunohistochemical detection of ras p21 and its correlation with differentiation in oral cancers. *J Tumor Marker Oncol* 4 : 415-419, 1989.
 - 97) Satoh M., Hatakeyama S., Sashima M., et al: Immunohistochemical detection of ras p21 in oral squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 74 : 469-472, 1992.
 - 98) Field J.K., Yingnisis M., Spandidos D.A., et al.: Low level of ras p21 oncogene expression correlates with clinical outcome in head and neck squamous cell carcinomas. *Eur J Surg Oncol* 18 : 168-176, 1992.
 - 99) Kuo M.Y.P., Chang H.H., Hahn L.J., et al: Elevated ras p21 expression in oral premalignant lesions and squamous cell carcinomas in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 24 : 255-260, 1995.
 - 100) Oku M., Shimada K. and Itoh H.: Ha-ras oncogene product in human oral squamous cell carcinoma. *Kobe J Med Sci* 35 : 277-286, 1989.
 - 101) Spandidos D.A., Lamothe A. and Field J.K.: Multiple transcriptional activation of cellular oncogenes in human head and neck solid tumors. *Anticancer Res* 5 : 221-224, 1985.
 - 102) Kuo M.Y.P., Jeng J.H., Chiang C.P., et al.: Mutation of Ki-ras oncogene codon 12 in betel quid chewing-related human oral squamous cell carcinoma in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 23 : 70-74, 1994.
 - 103) Field J.K., Spandidos D.A., Stell P.M., et al: Elevated expression of the c-myc oncoprotein correlates with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene* 4 : 1463-1468, 1990.
 - 104) Leonard J.H., Kearsley J.H., Chenevix-Trench G., et al: Analysis of gene amplification in head-and-neck squamous-cell carcinomas. *Int J Cancer* 48 : 511-515, 1991.
 - 105) Saranath D., Panchal R.G., Nair R., et al: Oncogene amplification in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Jpn J Cancer Res* 80 : 430-437, 1989.
 - 106) Riviere A., Wilckens C. and Loning T.: Expression of c-erb B2 and c-myc in squamous epithelia and squamous cell carcinomas of the head and neck and the lower female genital tract. *J Oral Pathol Med* 19 : 408-413, 1990.
 - 107) Merritt W.D., Weissler M.C., Turk B.F., et al: Oncogene amplification in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116 : 1394-1398, 1990.
 - 108) Eversole L.R. and Sapp J.P.: c-myc oncoprotein expression in oral precancerous and early cancerous lesions. *Oral Oncol Eur J Cancer* 29B : 131-135, 1993.
 - 109) Tsuchiya H., Tomita Y., Shirasawa H., et al: Detection of human papillomavirus in head and neck tumors with DNA hybridization and immunohistochemical analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71 : 721-725, 1991.
 - 110) Loning T., Ikenberg H., Becker J., et al: Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol* 84 : 417-420, 1985.
 - 111) Zeuss M.S., Miller C.S. and White D.K.: In situ hybridization on analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71 : 714-721, 1991.
 - 112) Young S.K. and Min K.W.: In situ DNA hybridization analysis of oral papillomas, leukoplakias, and carcinomas for human papillomavirus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71 : 726-729, 1991.
 - 113) Kashima H.K., Kutcher M., Kessis T., et al: Human papillomavirus in squamous cell carcinoma, leukoplakia, lichen planus, and clinically normal epithelium of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99 : 55-61, 1990.
 - 114) Syrjanen S.M., Syjanen K.J. and Happonen R-P.: Human Papillomavirus (HPV) DNA sequences in oral precancerous lesions and squamous cell carcinoma demonstrated by in situ hybridization. *J Oral Pathol* 17 : 273-278, 1988.
 - 115) 熊本裕行, 清水良央, 大家 清: 舌粘膜上皮増殖性疾患とヒト乳頭腫ウイルス感染の相関性について —非放射性in situ hybridization (non-RIISH) 法—. *東北大歯誌* 12 : 67-91, 1993.
 - 116) Horiuchi K., Mishima K., Ichijima K, et al: Epstein-Barr virus in the proliferative disease of squamous epithelium in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79 : 57-63, 1995.
 - 117) 田中孝佳: 口腔扁平上皮癌における Epstein-Barr Virus (EBV), LMP-1 および bcl-2 の発現について. *日大歯学* 67 : 616-626, 1993.
 - 118) Mackenzie I.C., Dabelsteen E. and Roed-Petersen B.: A method for studying epithelial-mesenchymal interaction in human oral mucosal lesions. *Scand J Dent Res* 87 : 234-243, 1979.
 - 119) Holmstrup P., Dabelsteen E. and Roed-Petersen B.: Oral leukoplakia transplanted to nude mice. *Scand J Dent Res* 89 : 275-282, 1981.
 - 120) Andreasson L., Bjorlin G., Korsgaard R.: Leukoplakia of the oral cavity, smoking and arylhydrocarbon-hydrolase inducibility. *Postgrad Med J* 58 : 138-141, 1982.
 - 121) Zang L., Xiao Y. and Priddy R.: Increase in placental glutathione S-transferase in human oral epithelial dysplastic lesions and squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 23 : 75-79, 1994.
 - 122) Tanita J., Tsuchida S., Hozawa J., et al: Expression of glutathione S-transferase- π in

- human squamous cell carcinomas of the pharynx and larynx. *Cancer* 72 : 569-576, 1993.
- 123) Boncinelli U., Fornieri C. and Muscatello U. : Relationship between leukocytes and tumor cells in precancerous and cancerous lesions of the lip : a possible expression on immune reaction. *J Invest Dermatol* 71 : 407-411, 1978.
 - 124) Adelstein E.H., Davis W.E., Oxenhandler R.W. et al. : Lymphocyte-tumor cell interaction in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 88 : 575-581, 1978.
 - 125) Migliorati C.A., Migliorati E.K.J., Silverman S.Jr., et al : Phenotypic identification of mononuclear cells in oral premalignant lesions and cancer by monoclonal antibodies. *J Oral Pathol* 15 : 352-358, 1986.
 - 126) Daniels T.E., Chou L., Greenspan J.S., et al : Reduction of Langerhans cell in smokeless tobacco-associated oral mucosal lesions. *J Oral Pathol Med* 21 : 100-104, 1992.
 - 127) Riccardi R., Pimpinelli N., Ficarra G., et al : Morphology and membrane antigens of nonlymphoid accessory cells in oral hairy leukoplakia. *Hum Pathol* 21 : 897-904, 1990.
 - 128) Scully C. : Serum β -2 microglobulin in oral malignancy and premalignancy. *J Oral Pathol* 10 : 354-357, 1981.
 - 129) Anil S., Beena V.T., Nair R.G., et al : Evaluation of serum β -2-microglobulin in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79 : 750-752, 1995.
 - 130) Scully C., Spandidos D.A., Ward-Booth P. et al : Serum alkaline deoxyribonuclease in oral cancer and premalignant lesions. *Biomedicine* 35 : 179-180, 1981.
 - 131) Scully C. : Thymidine kinase activity in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol* 11 : 210-213, 1982.
 - 132) Rajendran R. and Remani P. : Total hemolytic complement (CH50) and its fractions (C3 and C4) in the sera of patients with premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Ann Dent* 49 : 36-38, 1990.
 - 133) Sugar L. and Banoczy J. : Follow-up studies in oral leukoplakia. *Bull WHO* 41 : 289-293, 1969.
 - 134) Silverman S., Bhargava K, Mani N.J., et al : Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57518 industrial workers of Gujarat. *Cancer* 38 : 1790-1795, 1976.
 - 135) Roed-Petersen B. : Effect of oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 62 : 164-167, 1982.
 - 136) Bouquot J.E. : Reviewing oral leukoplakia. Clinical concepts for the 1990s. *JADA* 122 : 80-82, 1991.
 - 137) Vedtofte P., Holmstrup P., Hansen E.H., et al : Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 16 : 656-664, 1987.
 - 138) Chiesa F., Tradati N., Sala L., et al : Follow-up of oral leukoplakia after carbon dioxide laser surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116 : 177-180, 1990.
 - 139) Roodenburg J.L.N., Panders A.K. and Vermey A. : Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71 : 670-674, 1991.
 - 140) Chu F.W.K., Silverman S. and Dedo H.H. : CO₂-laser treatment of oral leukoplakia *Laryngoscope* 98 : 125-130, 1988.
 - 141) Chiesa F., Boracchi P., Tradati N., et al : Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias. *Oral Oncol Eur J Cancer* 29B : 23-28, 1993.
 - 142) Gendelman H., Actis A.B. and Ouri H.O. : Neodimium-Yag and CO₂ lasers in treatment of pre-cancerous lesions of the oral cavity. *Acta Stomatologica Bergica* 90 : 95-101, 1993.
 - 143) Sako K., Marchetta F.C., Hayes R.L., et al : Cryotherapy of intraoral leukoplakia. *Am J Surg* 124 : 482-484, 1972.
 - 144) Gongloff R.K., Samit A.M., Greene G.W., et al : Cryosurgical management of benign and dysplastic intraoral lesions. *J Oral Surg* 38 : 671-676, 1980.
 - 145) Fuchihata H. and Campos C.A. : Radiotherapy of carcinoma developed from leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 33 : 137-143, 1972.
 - 146) Wenig B.L., Kurtzman D.M., Grossweiner L.I., et al : Photodynamic therapy in the treatment of squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116 : 1267-1270, 1990.
 - 147) Gluckman J.L. : Hematoporphyrin photodynamic therapy : Is there truly a future in head and neck oncology? Reflection of a 5-year experience. *Laryngoscope* 101 : 36-42, 1991.
 - 148) Grant W.E., Hopper C., Speight P.M., et al : Photodynamic therapy of malignant lesions in patients with field cancerization of the oral cavity. *J Laryngol Otol* 107 : 1140-1145, 1993.
 - 149) Klein E., Milgrom H., Calamel P., et al : Studies on local chemotherapy in leukoplakia. *J Invest Dermatol* 48 : 298, 1967.
 - 150) 天笠光雄, 道 健一, 戸塚盛雄, 他 : 口腔白板症の治療, 軟膏による局所化学療法. *日口外誌* 21 : 629-637, 1975.
 - 151) Hisano Y., Satoh T., Suzuki M., et al : An effective case of local injection therapy of oral leukoplakia with bleomycin. *Shigaku* 66 : 125-128, 1978.
 - 152) Wong F., Epstein J. and Millner A. : Treatment of oral leukoplakia with topical bleomycin : a pilot study. *Cancer* 64 : 361-365, 1989.
 - 153) Hammersley N., Ferguson M.M. and Rennie J.S. : Topical bleomycin in the treatment of oral

- leukoplakia : a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 26 : 491-498, 1988.
- 154) Malmstrom M., Hietanen J., Sane J., et al : Topical treatment of oral leukoplakia with bleomycin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 26 : 491-498, 1988.
- 155) Epstein J.B., Wong F.L.W., Millner A., et al : Topical bleomycin treatment of oral leukoplakia : A randomized double-blind clinical trial. *Head Neck* 16 : 539-544, 1994.
- 156) Stich H.F., Robin M.P., Hornby A.P. : Remission of oral leukoplakias and micronuclei in tobacco/betal quid chewers treated with beta-carotene and beta-carotene plus vitamin A. *Int J Cancer* 42 : 195-199, 1988.
- 157) Garewel H.S., Meyskens F.L. and Killen D. : Response of oral leukoplakia to beta-carotene. *J Clin Oncol* 8 : 1715-1720, 1990.
- 158) Malakar K., Anderson B.J., Beecroft W.A., et al : Management of oral mucosal dysplasia with beta-carotene and retinoic acid : a pilot cross-over study. *Cancer Detect Prev* 15 : 335-340, 1991.
- 159) Hong W.K., Endicott J., Itri L.M. : 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *New Engl J Med* 315 : 1501-1505, 1986.
- 160) Garewel H.S. : Chemoprevention of oral cancer : beta-carotene and vitamin E in leukoplakia. *Eur J Cancer Prev* 3 : 101-107, 1994.
- 161) Benner S.E., Winn R.W., Lippman S.M., et al : Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol : a community clinical oncology program chemoprevention study. *J Natl Cancer Inst* 85 : 44-47, 1993.
- 162) Kaugars G., Brandt R., Carcise-Edinboro P., et al : Beta-carotene supplementation in the treatment of oral lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70 : 607-608, 1990.
- 163) Garewel H.S. and Schantz S. : Emerging role of β -carotene and antioxidant nutrients in prevention of oral cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121 : 141-144, 1995.
- 164) Pindborg J.J., Renstrup G., Joist O., et al : Studies in oral leukoplakia : A preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. *JADA* 76 : 767-771, 1968.
- 165) Lumerman H., Freedman P. and Kerpel S. : Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79 : 321-329, 1995.
- 166) 井上哲生, 坂本穆彦, 内田正興, 他 : 口腔白板症の悪性化, 長期観察症例による解析. *日癌治* 20 : 18-24, 1985.
- 167) Roed-Petersen B. : Cancer development in oral leukoplakia. Follow-up of 331 patients. *J Dent Res* 50 : 711, 1971.
- 168) Hogewind W.F.C., van der Kwast W.A.M. and van der Waal I. : Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. A follow-up study of 46 patients. *J Cranio-Max-Fac Surg* 17 : 128-133, 1989.
- 169) Einhorn J. and Wersall J. : Incidence of oral carcinoma in patient with leukoplakia of the oral mucosa. *Cancer* 20 : 2184-2193, 1967.

別冊請求先 : 山本一彦 〒634 奈良県橿原市四条町 840
奈良県立医科大学口腔外科学講座