原 著

上皮性異形成を伴った口腔白板症の臨床病理学的検討

黒川 英雄 友寄 泰樹 武田 忍
村田 朋之 水口 摂美 中村 貴司
福山 宏* 高橋 哲

抄録：口腔白板症と診断された199例（251病変）を対象として、上皮性異形成についてWHOの診断基準にしたがって臨床病理学的に検討した。上皮性異形成は251病変のうち186病変（74.1%）にみられ、その平均得点は 3.3 ± 2.0 点であった。上皮性異形成の出現と発現部位とに関連性はみられなかったが、臨床視診型、とくに紅斑混在型あるいは疣型と関連性が認められた。悪性化は6例（3.0%）に認められ、WHOの上皮性異形成の診断基準12項目のうち、項目1, 3, 4, 6, 8が多くみられた。以上のことから、紅斑混在型あるいは疣型で上皮性異形成がsevereな症例では、悪性化の危険性が高いことが示唆された。

キーワード：口腔白板症、上皮性異形成、悪性化、臨床病理学的検討

緒 言

口腔白板症はWHO^{1,2)}が“臨床的あるいは病理学的に他のいかなる疾患の特徴も有しない白色の板状ないし斑状の病変”と提唱して以来、数多くの臨床的、病理組織学的な報告がなされている³⁻⁸⁾。なかでも、口腔白板症は悪性化潜在能を有する前癌病変に位置付けられ、慎重な治療と経過観察が必要とされている⁹⁻¹²⁾。

今回、われわれは当科で経験した口腔白板症の上皮性異形成について臨床病理学的に検討したので、若干の考察を加え報告する。

対象症例および検索方法

1. 対象症例

1978年より2000年までに当科で加療を行った口腔白板症199例、251病変の生検材料を対象とした。その性別は男性95例、女性104例で、初診時の年齢は14歳から85歳にわたり、平均年齢は63.6歳であった。発現部位は上下顎歯肉が96病変（38.2%）、舌が95病変（37.8%）、頬粘膜が28病変（11.2%）、口蓋粘膜が20病変（8.0%）、口唇粘膜が7病変（2.8%）、口底が5病変（2.0%）であった。

2. 検索方法

口腔白板症の臨床視診型を天竺ら¹³⁾の分類に従い分類

した。上皮性異形成の程度は従来の報告と比較検討を行うため、従来より繁用されているWHOの診断基準¹⁾の12項目について検討し、それぞれの所見のみられるものを1点として0～12点で得点評価した（表1）。また、上皮性異形成の程度は、2項目未満を上皮性異形成なし、2項目をMild、3ないし4項目をModerate、5項目以上をSevereとした¹⁾。上皮性異形成の判定は複数（口腔病理学者を含む）で行い、判断に相違がある場合には協議して判定した。なお、統計学的には χ^2 検定、Mann-WhitneyのU検定、Kruskal-Wallisの検定を行い、有意水準5%以下を有意差ありとした。

結 果

1. WHO基準による各項目の陽性率と得点

表1 WHOの上皮性異形成の診断基準（1978）

1. 基底細胞の極性の消失
2. 一層以上の基底細胞様外観を有する細胞の存在
3. 核・細胞質比の増大
4. 滴状型の上皮脚
5. 上皮の不規則な重層
6. 有糸分裂像の増加
7. 上皮層の上半部における有糸分裂像の存在
8. 細胞の多形性
9. 核のクロマチンの増加
10. 大きくなった核小体
11. 細胞結合の減退
12. 棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化

九州歯科大学口腔外科学第2講座（主任：高橋 哲教授）

*九州歯科大学口腔病理学講座（主任：福山 宏教授）

〔受付：2001年9月10日、受理：2001年11月5日〕

図 1 口腔白板症における上皮性異形成の各項目の出現頻度

図 3 口腔白板症における臨床視診型と上皮性異形成の平均得点

図 2 口腔白板症における発現部位と上皮性異形成の平均得点

WHO の上皮性異形成の診断基準 12 項目の陽性率をみると、項目 2, 4, 8, 9 が多くなっていた (図 1)。また、口腔白板症での平均得点は 3.3 ± 2.0 点であった。これを発現部位別に得点を見ると、舌が 3.8 ± 1.9 点、上下歯肉が 3.1 ± 2.1 点、頬粘膜が 2.8 ± 1.7 点、口蓋が 2.5 ± 1.4 点、口底が 7.7 ± 1.2 点、口唇が 2.8 ± 0.7 点となり、発現部位の間ではとくに有意差は認められなかった (図 2)。一方、臨床視診型では白斑型が 2.5 ± 1.2 点、紅斑混在型が 4.6 ± 2.1 点、丘型が 2.8 ± 0.7 点、疣型が 4.8 ± 2.7 点となり、紅斑混在型と疣型は白斑型や丘型に比べ有意に高い得点であった ($p < 0.05$, 図 3)。

2. 上皮性異形成の出現率

口腔白板症における上皮性異形成の出現率は 251 病変の

うち 186 病変 (74.1%) にみられた。これを発現部位別にみると、舌が 85.3% (81/95 病変)、口蓋が 75.0% (15/20 病変) と高く、ついで上下歯肉が 68.6% (66/96 病変)、頬粘膜が 64.3% (18/28 病変)、口底が 60.0% (3/5 病変)、口唇が 42.9% (3/7 病変) であったが、有意差は認められなかった。一方、臨床視診型別にみると、疣型が 92.3% (12/13 病変)、紅斑混在型が 88.4% (38/43 病変)、丘型が 76.6% (36/47 病変)、白斑型が 67.6% (100/148 病変) の順で、疣型と紅斑混在型が有意に高い出現率を示していた (表 2)。

3. 上皮性異形成の程度

口腔白板症における上皮性異形成の程度は Mild が 57 病変 (30.6%)、Moderate が 81 病変 (43.5%)、Severe が

表 2 口腔白板症における上皮性異形成の出現率

		出現病変数 (%)	
全病変	(n=251)	186	74.1
発現部位			
歯肉	(n= 96)	66	68.6
舌	(n= 95)	81	85.3
頬粘膜	(n= 28)	18	64.3
口蓋粘膜	(n= 20)	15	75.0
口唇粘膜	(n= 7)	3	42.9
口底	(n= 5)	3	60.0
臨床視診型			
白斑型	(n=148)	100	67.6
丘型	(n= 47)	36	76.6
紅斑混在型	(n= 43)	38	88.4
疣型	(n= 13)	12	92.3

※ p<0.01

白斑型 (n=100)

紅斑混在型 (n=38)

丘型 (n=36)

疣型 (n=12)

図 4 口腔白板症の臨床視診型と上皮性異形成の程度

48 病変 (25.9%) であった。発現部位別では、特別な傾向はみられなかったが、臨床視診型では紅斑混在型と疣型における Severe の割合が有意に高くなっていた ($p<0.01$, 図 4)。

4. 悪性化例について

悪性化例は 199 例中 6 例 (3.0%) に認められた。性別は男性 2 例女性 4 例で、悪性化時の年齢は 40~70 歳で、平均 51.0 歳であった。初回生検組織採取日から悪性化までの期間は 7 か月~13 年で平均 3 年 1 か月であった。悪

性化の部位は舌が 4 例、歯肉 1 例、頬粘膜 1 例であった。悪性化した口腔白板症の臨床視診型は紅斑混在型 3 例、白斑型 2 例、疣型 1 例であった。また、6 例すべてに高度の上皮性異形成が認められ、とくに基底細胞の極性の喪失、核・細胞質比の増大、滴状型の上皮脚、有糸分裂像の増加、細胞の多形性などの所見が高頻度に認められた。なお、悪性化時の分化度は高分化型が 4 例、中等度分化型が 1 例、低分化型が 1 例で、浸潤様式では 3 型が 5 例、4D 型が 1 例であった (表 3, 図 5)。

表 3 口腔白板における悪性化症例

No.	年齢	性別	部位	臨床視診型	上皮性異形成	処置	癌化までの期間	分化度	浸潤様式
1	67	F	舌・頬粘膜	紅斑混在型	高度	切除	3Y2M	Poorly	4D
2	36	F	舌	白斑型	高度	切除	13Y	Well	3
3	69	F	歯肉	紅斑混在型	高度	切除	7Y	Well	3
4	40	M	舌	白斑型	高度	切除	1Y3M	Well	3
5	42	M	舌	紅斑混在型	高度	切除	1Y3M	Well	3
6	52	F	舌	疣型	高度	切除	1Y9M	Moderate	3

図 5 悪性化症例 (No 5)

A : 白板症の生検標本 (HE 染色, ×150)

B : 悪性化時の摘出標本 (HE 染色, ×110)

考 察

口腔白板症における上皮性異形成の有無は、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考えられている^{9-12, 14-17)}。上皮性異形成の発現頻度は診断基準の相違によりばらつきが認められるが、小守ら⁸⁾は 89%、松本ら⁴⁾は 69%、飯田ら⁵⁾は 40.2%、桐田ら¹⁰⁾は 67.0%、清水ら¹²⁾は 29.1%と報告している。本症例では 74.1%と比較的高い頻度であった。この点について、松本ら⁴⁾も述べているように、発現部位や臨床症状による異形成の差や上皮性異形成の診断が確立されていないことなどによるものと思われる。さらに、上皮性異形成の個々の項目の変化の強弱あるいは程度が表現されていないことや、個々の項目の重要性がすべて同じであるか否か疑わしいこと^{7, 10, 11)}など

が考えられる。

病理組織学的な上皮性異形成の程度の判定は、1978 年の WHO の上皮性異形成の 12 項目の診断基準¹⁾が多用されている。これらの診断項目のうち 3, 8, 9, 10 は細胞レベルでの変化を示し、その他の項目は細胞の増殖性の亢進、細胞分化の異常や細胞間のコミュニケーションの異常を示すと考えられている^{2, 11)}。口腔白板症における上皮性異形成の 12 項目のうち、それぞれの出現頻度について、嶋田ら⁹⁾は診断項目の 2, 9, 12 の出現頻度が高いとし、桐田ら¹⁰⁾は診断項目の 1, 2, 3, 4, 6, 12 が特に変化がみられる傾向にあったと述べている。また、中村ら⁶⁾は診断項目の 1, 2, 8, 11, 12 の出現頻度が高くみられ、清水ら¹²⁾は診断項目の 1, 2, 4, 12 の出現頻度が高かったと報告している。本症例では診断項目の 2, 4, 8, 9 の出現頻度が高

くなっていた。また、上皮性異形成と発現部位との関連では、上皮性異形成の出現頻度は舌において 85.3%と最も多く、従来の報告⁹⁻¹²⁾と同様であった。

上皮性異形成と臨床視診型との関連について、紅斑やびらん、潰瘍を伴ったものに多く認められる傾向にあり、さらに疣型のような隆起した病変に多いとされている¹¹⁾。本症例でも疣型 (92.3%) と紅斑混在型 (88.4%) が多くなっていた。

口腔扁平上皮癌の発生過程は、上皮性異形成をともなう口腔白板症を代表とする前癌病変が日常の臨床において問題視されているごとく、上皮性異形成を経由する dysplasia-carcinoma sequence が一般的と考えられている⁸⁾。口腔白板症からの悪性化について、これまでの報告から、約 10%前後と考えられている^{3-12, 19-22)}。本症例では 199 中 6 例 (3.0%) と比較的低い頻度であった。一方、初回の病理診断から悪性化までの期間について、天笠ら²³⁾は 9 か月から 9 年 9 か月で平均 3 年 10 か月、井上ら²⁴⁾は平均 5 年 9 か月、桐田ら¹⁰⁾は平均 5 年 8 か月、中村ら⁶⁾は 3 か月から 3 年 1 か月で平均 2 年 1 か月と報告されている。本症例では 7 か月から 13 年で平均 3 年 1 か月であった。悪性化の部位について、天笠ら²³⁾、松村ら²⁵⁾、風間ら²⁶⁾は舌、頬粘膜などの可動粘膜に多いと述べている。本症例でも悪性化した 6 例中 4 例が舌であった。一方、悪性化した口腔白板症の初診時の臨床視診型では白斑型 1.4%、紅斑混在型 7.0%、疣型 7.7%にみられ、従来の報告^{3-12, 22-26)}と同様に紅斑混在型と疣型に悪性化の多い傾向がみられた。加えて 6 例すべてに高度の上皮性異形成が認められ、悪性化例には上皮性異形成が多いとする Banocz ら¹²⁾、Kanemoto ら²⁷⁾の報告と一致していた。

悪性化例と上皮性異形成との関連について、これまでの報告をまとめると、WHO の基準¹⁾における診断項目の 1, 2, 4, 5 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とされ、さらに診断項目の 8, 10, 12 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ている⁹⁻¹²⁾。本症例では診断項目の 1, 3, 4, 6, 8 などの所見が高頻度に認められ、これまでの報告⁹⁻¹²⁾と 3 項目は一致していた。また、今回の悪性化例すべてに高度な異形成が認められ、病理組織学的に上皮性異形成の程度が高度な症例では、悪性化の可能性が高いことが考えられる。したがって、上皮性異形成の 5 点以上の症例では悪性化の可能性を念頭におき、腫瘍の進展を早期に制御するためには慎重な経過観察ならびに異常を認めた時点での適切な頻回の生検が必要と思われる。

ま と め

1978 年から 2000 年までに当科で加療を行った口腔白板症 199 例・251 病変の上皮性異形成について、臨床病理組織学的に検討した。

1. 上皮性異形成は 74.1% (186/251 病変) にみられ、平均 3.3 ± 2.0 点であった。
2. 発現部位による上皮性異形成の出現率に差異はみられなかったが、紅斑混在型と疣型有意に高い出現率を示していた。
3. 悪性化は 3.0% にみられ、WHO の診断基準の項目 1, 3, 4, 6, 8 が多く認められた。
4. 紅斑混在型あるいは疣型で、5 項目以上の陽性が見られる症例では、悪性化潜在能が高く、注意深い経過観察が必要と思われた。

なお、本論文の要旨は第 11 回日本口腔粘膜学会総会 (2001 年 7 月 14 日、広島市) において発表した。

引用文献

- 1) WHO collaborating center for oral precancerous lesions: Definition of leukoplakia and related lesions: a aid to studies on oral precancer. Oral Surg. 46: 518-539, 1978.
- 2) Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, et al.: Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 2ed, Springer, Geneve, 1997, pp. 25-26.
- 3) 長谷川 清, 中村太保, 淵端 孟 他: 上皮異形成を伴う口腔白板症の組織分類について. 阪大歯学雑誌 26: 412-422, 1981.
- 4) 松本康博, 瀬戸完一: 口腔白板症における上皮異形成について. 日口診誌 1: 105-110, 1988.
- 5) 飯田征二, 白砂兼光, 杉 政和 他: 臨床的に白板症と診断された 171 症例の WHO 診断基準にしたがった病理組織学的検討. 日口外誌 40: 1290-1292, 1994.
- 6) 中村雅子, 油井久美恵, 山口真吾 他: 口腔白板症における WHO の上皮性異形成診断基準と TGF- α および p53 蛋白の発現との関連. 日口粘膜誌 4: 115-121, 1998.
- 7) 黒川英雄, 山崎健太郎, 山下善弘, 他: 口腔白板症の臨床病理学的検討. 口科誌 47: 61-67, 1998.
- 8) 森 一将: 口腔領域の腫瘍および上皮性異形成に関する研究—Fas および Fas Ligand の発現について—. 日口外誌 47: 277-268, 2001.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 山本一彦, 桐田忠昭, 杉村正仁: 口腔白板症—特に悪性化潜在能についての最近の研究—. 日口粘膜誌 2: 1-21, 1996.

- 12) 清水啓代, 倉地洋一, 陳 嘉子 他: 口腔白板症の臨床病理学的検討—特に上皮性異形成について—. 日口粘膜誌 5: 74-80, 1999.
 - 13) 天笠光雄, 道 健一, 齊藤健一 他: 口腔白板症の臨床分類について. 日口外誌 213: 89-96, 1977.
 - 14) Schepman KP, Meij EH, Smeele LE, et al.: Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. Oral Oncol 34: 270-275, 1988.
 - 15) Hogewind WFC, Kwast AM and 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.
 - 16) Lumerman H, Freedman P and Kerpel S: Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 79: 321-329, 1995.
 - 17) Saito T, Sugiura C, Hirai A, et al.: Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. Int J Oral Maxillofac Surg. 30: 49-53, 2001.
 - 18) 小守 昭, 東 富雄: 口腔粘膜における上皮異形成についての病理組織学的検討. 日口外誌 28: 2282-2283, 1982.
 - 19) Banoczy J and Sugar L: Longitudinal studies in oral leukoplakias. J Oral Pathol 1: 265-272, 1972.
 - 20) Waldron CA and Shafer WG: Leukoplakia revisited: a clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. Cancer 36: 1386-1392, 1975.
 - 21) Silverman S, Grosky M and Lozada F: Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study 257 patients. Cancer 53: 563-568, 1984.
 - 22) Burkhardt A: Advanced methods in the evaluation of premalignant lesions and carcinomas of the oral mucosa. J Oral Pathol 14: 751-778, 1985.
 - 23) 天笠光雄, 戸塚盛雄, 増尾勝巳 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.
 - 24) 井上哲生, 坂本勝彦, 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.
 - 25) 松村智弘, 小林清司: 生検で白板症と診断され, 経過観察中に扁平上皮癌と診断された4症例の検討. 日口外誌 29: 207-212, 1983.
 - 26) 風間宣暁, 中山和久: 口腔白板症の臨床病理学的検討. 日口外誌 36: 90-95, 1990.
 - 27) Kanemoto K, Haraki T, Sakurai S, et al.: Shortduration cryotherapy in leukoplakia. Asian J Oral Maxillofac Surg. 2: 31-34, 1990.
- 別冊請求先: 黒川英雄 〒803-8580 北九州市小倉北区真鶴2-6-1
九州歯科大学第2口腔外科

Clinico-pathological Evaluation of Oral Leukoplakia with Epithelial Dysplasia

Hideo KUROKAWA, Taiki TOMOYOSE, Shinobu TAKEDA,
Tomoyuki MURATA, Setsumi MIZUGUTI, Takashi NAKAMURA,
Hiroshi FUKUYAMA* and Tetsu TAKAHASHI

Second Department Oral and Maxillofacial Surgery, Kyushu Dental College

(Chief: Prof. Tetsu TAKAHASHI)

**Department of Oral Pathology, Kyushu Dental College*

(Chief: Prof. Hiroshi FUKUYAMA)

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 7 : 59~65, 2001

Abstract: Epithelial dysplasia was examined clinico-pathologically in 199 patients (251 lesions) with oral leukoplakia according to WHO criteria (1978). Of all the lesions, 186 (74.1%) were found to have epithelial dysplasia. The average dysplasia score was 3.3 ± 2.0 points. There was no correlation between the clinical site of lesions and the occurrence of epithelial dysplasia. However, the occurrence of epithelial dysplasia was associated with the clinical appearance of lesions; i.e. erosive-type lesions or verrucous-type lesions. Malignant transformation occurred in 6 patients (3.0%) with oral leukoplakia. In the 12 items of the WHO criteria for epithelial dysplasia, items 1, 3, 4, 6, and 8 were frequently seen, in that order, before malignant transformation. This study suggests that patients with erosive-type lesions or verrucous-type lesions with severe epithelial dysplasia are associated with a greater risk of malignant transformation.

Key words: Oral leukoplakia, Epithelial dysplasia, Malignant transformation, clinico-pathological evaluation.

Reprint requests to Hideo KUROKAWA, Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyushu Dental College, 2-6-1 Manazuru, Kokura Kita-Ku, Kitakyushu City, Fukuoka, 803-8580, Japan

[Received September 10, 2001 : Accepted November 5, 2001]