口腔前癌病変の病理組織学的研究

土 川 幸 三

Histopathological investigation on oral precancerous lesions

Kohzoh TSUCHIKAWA

緒 言

癌の早期発見・早期治療が強調されているなかにおいて、口腔癌もその例外ではない。このような状態で、前癌病変の存在が次第に明らかにされ、癌が発生する前段階でこれを発見・治療することも必要である。口腔は、その解剖学的部位の特殊性から、日常臨床において、しばしば前癌病変と考えられる疾病に遭遇する。これらの診断には、生検による病理組織学的検査が必要欠くべからざるものとされ¹⁻⁵⁾、その特徴や病態を知ることは、大いに意義のあることと思われる。

1870年、Butlin らが、白板症 (leukoplakia) の前癌性を報告⁶⁾して以来、口腔粘膜の前癌病変に関する多くの研究報告をみる^{1,5,7-18)}、しかし、この白板症という語は、最近では純粋に臨床的な病名として用いられ^{1,5,6,9,11,13,17,19)}、病理組織学的には別な病名、もしくはさらに細分化されたものを用いている^{1,5,6,8,13,15,20-22)}。これらの多くは、過角化症、錯角化症、棘細胞症の各組み合わせ、上皮異形成症、上皮内癌、あるいはすでに扁平上皮癌のこともあり、このように分類することによって予後、すなわち malignant potential が異なるとされている。

1978年、WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions¹⁷⁾は、口腔癌・白板症・前癌病変に対する見解を報告し、その定義付けを試み、用語などの統一を図ろうとしたが、この点における混乱は、いまのところ解決をみていない。

一方、口腔前癌病変に関する基礎的な研究も進んでいる。その第1には、Themann²³⁾などにはじまる電子顕微鏡による超微細構造に関する研究があげられる²⁴⁻³²⁾。これらの多くは、その主眼が basement membrane に向けられ、basal lamina の消失と、この部における基底細胞からの細胞質の突出が、前癌病変として重要な所

見の1つであるとしている。第2には、化学的に誘発される発癌過程での形態学的研究で、これに電子顕微鏡を用いて行ったものもある³⁴⁻³⁸⁾。第3には、生化学的アプローチによる研究、その1つとして腫瘍細胞の産生する collagenases に関するもの³⁹⁻⁴¹⁾、basement membrane の組成に関するもの^{42,43)}などがあり、腫瘍が深部に浸潤する様式を解明する一助となっている。第4には、cell kinetics に関するもの^{44,45)}で、細胞が増殖する過程を解明する糸口となっている。

そこで本研究は、以上のような研究成果を踏まえたうえで、一応 WHO¹⁷⁾ の見解に基礎を置き、前癌病変について各種染色法の特徴を生かし、上皮層および結合組織における病理組織像でこれを診断する際、malignant potential の高い変化を選択する基準をどこにおくかを目的として行われたものである。

研究材料および方法

研究材料は、ミネソタ大学口腔病理学教室に保管されている生検材料中、過去2年間、hematoxylin-eosin (以下 H-E と略す) 染色上典型的な上皮過角化症-Group 1; 6例 (case 1-6)、上皮異形成症-Group 2; 6例 (case 7-12)、上皮内癌-Group 3; 3例 (case 13-15)、初期浸潤癌-Group 5; 6例 (case 18-23)、そして特殊なものとして疣贅癌-Group 4; 2例 (case 16と17) である (表1)。

このなかには、前癌病変でない材料も含まれているが、これらは前癌病変を研究するさい比較検討することが必要であると考えられたためここに含めた。

上皮過角化症とは、口腔粘膜上皮角化層が肥厚したり、本来角化を示さない部位に角化層を認めたり、また錯角化を示す部位に正角化を認めたりするものとした^{1,6,11,13,17,19,20,46)}。

上皮異形成症とは、表3に示した上皮異型性変化を有す上皮で^{1,5,6,8,9,11,13,15-17,19-21)}、特にその変化の程度により、軽度、中等度、高度に分けた。

上皮内癌とは、上述の上皮異型性変化が、上皮層のほぼ全層に及んでいるものとして、その変化の程度に関しては規定しなかった^{1,7,13,16,19-22,47)}。

日本歯科大学新潟歯学部口腔外科学教室第2講座

(主任: 加藤誠治教授)

The Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nippon Dental University Niigata (Chief: Prof. Joji Kato)

受付日: 昭和58年1月14日

表 1 研究材料

case No.	年齢	性	部 位
(Group 1. 上皮過角化症)			
1	24	F	下顎歯槽粘膜
2	62	M	下顎歯槽粘膜
3	64	F	下顎歯槽粘膜
4	63	M	下顎歯槽粘膜
5	48	M	下顎歯槽粘膜
6	64	M	下顎歯槽粘膜
(Group 2. 上皮異形成症)			
7	76	F	下顎歯槽粘膜
8	63	M	下顎歯槽粘膜
9	37	M	下顎歯槽粘膜
10	77	F	頬粘膜
11	85	M	下顎歯槽粘膜
12	38	M	下顎歯槽粘膜
(Group 3. 上皮内癌)			
13	70	M	口 底
14	59	F	軟口蓋
15	68	F	口 底
(Group 4. 疣贅癌)			
16	?	?	頬粘膜
17	56	F	下顎歯肉
(Group 5. 初期浸潤癌)			
18	77	M	下顎歯槽粘膜
19	53	F	口 底
20	72	M	下顎歯槽粘膜
21	56	F	舌
22	63	M	下唇粘膜
23	?	F	軟口蓋

初期浸潤癌は、口腔においてその明確な定義がまだなく、子宮頸癌におけるような⁴⁸⁾臨床的に予後や治療法の選択などと関連したものが期待されている。そこで今回は、腫瘍の浸潤が、いまだ筋層に達していないものと考えた^{4,10,49-51)}。この群ではさらに、腫瘍として上皮系の細胞が、その直下の結合組織に浸潤している部分を病巣中央部、これに接し、いまだ基底膜より深部に浸潤していない部分を隣在部として検討を行った。また特に、隣在部において、病巣中央部に移行する直前の部分を移行部とした。

疣贅癌は、Ackerman⁵²⁾に従って定義し、また parakeratin plugging および folding⁵³⁾ についても特徴的所見として取り上げた。

表2に、本研究の観察項目をあげた。

1. 上皮層における変化

1) 表層の状態：これは角化の種類で、正角化 (ortho.)、錯角化 (para.)、あるいは無角化、特に Group

表 2 観察項目

1. 上皮層における変化
表層の状態
顆粒細胞層の有無
glycogen の含有量
tonofilament 様構造
上皮の厚さ
上皮異型性変化
2. 結合組織における変化
炎症性細胞浸潤
上皮層への exocytosis
膠原線維
上皮-結合組織の境界部
PAS positive basement membrane
弾性線維

5では潰瘍の有無についても観察した。

2) 顆粒細胞層：顆粒細胞層の有無、およびその厚さを細胞の数で表した。

3) glycogen の含有：有棘細胞層の表層に近い部分において、その細胞質中の PAS 陽性顆粒状の構造で、その含有量を観察した。これについては、先人達の報告により glycogen であることが確認されている^{3,48,54-57)}。ため、amylase などによる消化試験は行わなかった。

4) tonofilament 様構造：これは、Verhoef の弾性染色により、特に有棘細胞層の細胞質中に認められる細線維状の構造で、その配置や出現する部位からこのように仮称し、その量を観察した。

5) 上皮の厚さ：角化層を除いた上皮の厚さ、すなわち棘細胞層について観察した。

6) 上皮異型性変化：表3に示したごとく、WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions¹⁷⁾の報告にみられる12項目について観察した。

2. 結合組織における変化

1) 炎症性細胞浸潤：その程度と出現部位、すなわち上皮直下帯状に出現するものを“帯状”として区別した。また炎症性細胞の種類についても観察した。同時に上皮層内への exocytosis について、その程度と細胞の種類に注目した。

2) 膠原線維の状態：上皮下結合組織における膠原線維の密度について観察した。

3) 上皮-結合組織の境界部(以下 E-C demarcation と略す)：H-E 染色あるいは Masson trichrome 染色で、上皮基底層とその直下の膠原線維とが接し、これを形成するもので、その明確さ、およびこの部に出現する小空胞状の構造や裂隙などについて観察した。これに関連して PAS positive basement membrane⁴²⁾(以下 PAS pbm. と略す)について、明瞭度・断裂・欠如などにつ

表 3 上皮異型性変化
W.H.O. Collaborating Centre for
Oral Precancerous Lesions (1978)

1. 基底細胞の極性の消失
2. 1層以上の基底細胞様外観を有す細胞の存在
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. 有糸分裂像の増数
(若干の異常な有糸分裂のみられることあり)
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. 核の過染色質症
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

いて観察した。

4) 弾性線維: Verhoef の弾性染色で、結合組織中に認められたり、特に Group 5 では、腫瘍胞巣内に認められるもの⁴⁰⁾について観察した。

これらを観察するにあたり、H-E 染色以外に、表 4 に示すごとく、azure A-eosin, PAS-alcian blue, Masson の trichrome 染色, Verhoef の弾性染色を行い観察に供した。

観察に際し、特に留意した点は以下のごとくである。

(1) 解剖学的部位による差: これには可能なかぎり同一部位のものを観察し、Group 1 と 2 では下顎歯槽粘膜のものを選んだが Group 3, 4, 5 についてはまれな疾患であるため、この限りではなかった。(2) 切片の切断方向: 特に上皮の厚さや上皮脚についての観察では、問題となるところで注意を払った。また、これに関連して tangential cutting についても注意を払った。(3) 切片の厚さおよび染色の濃さ: 切片は厚さ 4 μ で統一し、可能な限り同種類の染色は、同時に行った。(4) 炎症による修飾: 特に pseudo-atypism には注意を払い、各 Group に分類する際、重大であると考えられた。

結 果

1. Group 1-上皮過角化症

1) 上皮層における変化

表層では、正角化 (図 1) を示すもの 1 例 (case 1)、錯角化 (図 2) を示すもの 1 例 (case 5)、全体的には正角化を示すが一部に錯角化を示すもの 3 例 (case 2, 4, 6)、正角化と錯角化を示す部分がほぼ同じ比率で混在するもの 1 例 (case 3) であった。

顆粒細胞層は、正角化を示すもの、あるいはこれを示

表 4 染色法とその特徴

hematoxylin-eosin
一般染色
azure A-eosin
有糸分裂像
炎症性細胞浸潤
periodic acid Schiff-alcian blue
glycogen の含有量
PAS positive basement membrane
Masson's trichrome staining
角 化
膠原線維
上皮-結合組織の境界部
Verhoef's elastic staining
tonofilament 様構造
弾性線維

す部分において、角化層直下数層にわたって認められ (図 1)、錯角化を示すもの、あるいはこれを示す部分では認められなかった (図 2)。

glycogen の含有については、錯角化を示すものでは豊富であったが (図 3)、正角化を示すものではほとんど認められなかった。正角化のなかに一部錯角化を示すものや、両者が混在するものでは、全体的に少ないものの、錯角化を示す部分では、その他の部分に比してわずかに多く認めた。

tonofilament 様構造は、正角化を示すもの、あるいはこれを示す部分では多く (図 25)、錯角化を示すもの、あるいはこれを示す部分では少なかった。

上皮の厚さについては、棘細胞症を示すもの 4 例 (case 1, 2, 3, 5) であり、このうち case 2 と 3 では、錯角化を示す部分にだけこれを認めた。

上皮異型性変化においては、case 3 で大きくなった核小体、case 6 で核・細胞質比の増大と大きくなった核小体を認めた以外はすべて negative であった。

case 6 は、その錯角化を示す角化層中に、PAS positive な candida と思われる菌体を認め (図 4)、その周囲に micro-abscess の形成を認めた点、特徴的であった。この case では、錯角化を示す部分とはいえ、その glycogen の含有は正角化の部分と同様ほとんど認められず、また tonofilament 様構造についても、正角化を示す部分であっても少なかった。上皮の厚さでは、錯角化の部分で萎縮を示し、また炎症性反応による pseudo-atypia も認められ、特に細胞間浮腫が著明であった。

2) 結合組織における変化

炎症性細胞浸潤では、case 6 で上皮直下帯状に中等度 (図 5)、case 5 で散在性に軽度であった以外は、ほとんど認められなかった。case 6 においては、表層に

candida と思われる菌体が存在している部に相当して著明となり、以下に述べる exocytosis もこの部分に著明であった。exocytosis は、上述の case 6 を除きほとんど認められなかった。炎症性細胞の種類としては、大部分がリンパ球であった。

膠原線維は、密なもの（図6）4例（case 1, 2, 3, 4）、比較的密なもの1例（case 5）、粗なもの1例（case 6）であった。

E-C demarcation では、全例はほぼ上皮層とその直下の膠原線維が接し、明確であった（図6）。PAS pbm. では、全例は明瞭であるが、case 1 には明瞭なものが存在せず、case 6 では明瞭であるものの、細くまたその直下の膠原線維も同様に PAS positive に染色されていたため、これらとともに網状を呈していた（図26）。

弾性線維は、全体的に少なく、case 2 と 6 では上皮下結合組織の比較的深部に多少認められたにすぎない。

2. Group 2-上皮異形成症

上皮異型性変化の程度では、高度2例（case 7 と 8）、中等度2例（case 9 と 10）、軽度2例（case 11 と 12）に分類された。

1) 上皮層における変化

表層は正角化を示すもの3例（case 7, 9, 12）、錯角化を示すもの2例（case 10 と 11）、全体的には正角化を示すが、一部に錯角化を認めるもの1例（case 8）であった。また case 10 には、parakeratin folding を認め、case 7 には角化層中1か所に candida と思われる菌体の存在を認めた。

顆粒細胞層は、正角化を示すもの、あるいはこれを示す部分において、角化層直下層にわたり認めたが、錯角化を示すもの、あるいはこれを示す部分では認められなかった。

glycogen の含有については、錯角化を示すものに豊富であったが、正角化を示すものには、ほとんど認められなかった。全体的には正角化を示し、一部に錯角化を認めた case 8 では、全体的に少ないものの、錯角化の部分では、その他の部分に比してわずかに多く認めた。

tonofilament 様構造については、正角化を示すもの、あるいはこれを示す部分に多く、錯角化を示すもの、あるいはこれを示す部分には少なかった。

上皮の厚さでは、棘細胞症を示すもの4例で（case 8, 9, 10, 11）、このうち case 10 はむしろ乳頭腫様の増殖を示し（図7）、また case 8 では錯角化を示す部分にだけ棘細胞症を認めた。

上皮異型性変化では、大きくなった核小体を全例に、核・細胞質比の増大と有糸分裂像の増数を5例に、1層以上の基底細胞様外観を有す細胞の存在と核の過染色質症を4例に認めた。しかし逆に、上皮層上半部における有糸分裂像の存在、細胞の多形性、棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化は全例に認められず、さらに

滴状型の上皮脚、上皮の不規則な重層、細胞結合の減退はそれぞれ2例にしか認められなかった。図8は、この Group の典型的なものである。

2) 結合組織における変化

炎症性細胞浸潤では、著明1例（case 10）、中等度2例（case 7 と 11）、軽度3例（case 8, 9, 12）で、上皮直下帯状に浸潤していたものは case 10 と 11 の2例であった。case 7 は、上皮直下における浸潤ではなく、これよりやや深部において focus を形成していた（図9）。この focus は、表層の candida と思われる菌体が存在する部に一致していた。炎症性細胞の種類としては、おもにリンパ球であるが、case 7, 8, 10 にはこのほかに形質細胞も多く存在し、さらに case 10 には好酸球も認められた。exocytosis は、case 10 で比較的多く認められたが、その他の case では概して少なかった。この上皮層に浸潤している炎症性細胞の種類としては、リンパ球が大部分で、case 10 にはこのほか好酸球も認めたが、形質細胞をここに認めることはなかった。

膠原線維は、密なもの2例（case 9 と 12）、比較的密あるいは比較的粗なもの3例（case 7, 8, 11）、粗なもの1例（case 10）であった。

E-C demarcation はほぼ明確であるが、case 10 と 11 には炎症による修飾で、多少不明確な部分も存在していた。case 10 では、上皮直下にこれと並行して、裂隙や小空胞状の構造が連珠状に認められた（図7, 10）。PAS pbm. では、全例に明瞭なものを認めたが、case 10 と 11 では細く、その直下の膠原線維も同様に染色されていたため、網状を呈していた。また case 10 における前述の裂隙や小空胞状の部分では、これらの構造と上皮との間に PAS pbm. を認めた（図11）。

弾性線維は、case 10 に比較的多く認められたが、その他の case では少なかった。

3. Group 3-上皮内癌

case 13 では上皮内癌の部分と、その周囲の上皮異形成症と考えられる部分が認められ、また case 14 と 15 では、特に上皮異型性変化の強い部分と弱い部分が混在していた。

1) 上皮層における変化

表層は、3例とも薄い錯角化を呈し、顆粒細胞を認めなかった（図12）。

glycogen の含有については、case 13 において上皮内癌の部分にはほとんど認められないものの、その周囲の部分では豊富であった（図13）。case 14 と 15 においては、上皮異型性変化の強い部分にはほとんど認められず、これが弱い部分では豊富であった。

tonofilament 様構造については、3例とも少なかった。

上皮の厚さについては、case 13 において、上皮内癌の部分に特別な所見を認めないものの、その周囲の部分では棘細胞症を呈していた。case 14 では棘細胞症を示

すが、特に上皮異型性変化の弱い部分にこの傾向が強かった。case 15 では、全体的に萎縮性であった。

上皮異型性変化の項目では、棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化が全例に認められず、また上皮層上半部における有糸分裂像の存在が1例 (case 13) にわずかに認められたにすぎなかった。その他の10項目ではすべて positive であり、また Group 2 のものと比較して、各項目の変化の程度が強かった。特に滴状型の上皮脚については、その上皮脚が膨化し、scallop-border をなしていた (図14)。

2) 結合組織における変化

炎症性細胞浸潤では、3例とも上皮直下帯状中等度に認めた。炎症性細胞の種類としては、リンパ球と形質細胞が主体で、特に case 13 では形質細胞が多かった (図27)。exocytosis も中等度に認められ、その細胞の種類としては、リンパ球だけであった。

膠原線維では、粗なもの2例 (case 13と14)、比較的密なもの1例 (case 15) であった。

E-C demarcation は、case 13で特に明確であるが、これは上皮基底細胞の配列によるもので、eosin に好染する細胞質が、その直下の粗な膠原線維と対象的であったためである (図15)。case 14と15では、ほぼ明確であった。また case 13と14には、上皮直下にこれと並行する小空胞状の構造が連珠状に認められた。PAS pbm. は、3例とも明瞭なものが存在していたが、case 14 のものは細く、case 13と14では、その直下の膠原線維が同様に染色され、網状を呈していた。

弾性線維は豊富で、特に case 13 では上皮直下にも存在していた (図16)。

4. Group 4-疣贅性癌

1) 上皮層における変化

表層は、2例とも不規則な厚さの錯角化を呈し、parakeratin plugging や folding を認め、顆粒細胞は散在性少数を認めたにすぎない。

glycogen の含有は、豊富1例 (case 16)、少ない1例 (case 17) で、後述のごとく後者では、上皮異型性変化が強かった。

tonofilament 様構造は、両者とも少なかった。

上皮自体は、両例とも乳頭腫様の増殖形態を示しており、厚い上皮層に、複雑に分枝した結合組織が入り込んでいた (図17)。

上皮異型性変化の項目では、上皮層上半部における有糸分裂像の存在が2例ともに認められず、case 17では、そのほか全項目が positive であったが、case 16では、上皮の不規則な重層と核の過染色質症も認められなかった。この Group では、個々の上皮異型性変化の程度は、Group 3 と比較して弱いが、棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化が認められた点、特徴的であった (図28)。また滴状型の上皮脚は、この Group の

上皮増殖形態からして判定が困難であった。

2) 結合組織における変化

炎症性細胞浸潤は、2例とも著明で、上皮直下より結合組織深部に及び幅広い帯状を呈していた。炎症性細胞の種類としては、リンパ球が主体であるが、形質細胞も多く認められ、さらに好酸球も少数ながら認められた (図28)。exocytosis も著明で、リンパ球のほかには好酸球も認めたが、形質細胞は存在していなかった。

膠原線維は、2例とも粗であり、強い炎症性細胞の浸潤しているなかで、細く変性したものが散在していた。

E-C demarcation は、2例とも不明確であり、上皮直下にはこれと並行した小空胞状の構造が連珠状に認められ、さらにこれらが癒合しあって裂隙状となっている部分も認められた (図28)。PAS pbm. では、細くまた部分的に断裂しているが、全体的には明瞭であった。また、その直下の膠原線維も同様に染色され、網状を呈していた。

弾性線維は、上皮下結合組織の深部で、炎症性細胞浸潤の及んでいない部分に豊富であった。

5. Group 5-初期浸潤癌

組織分化度を WHO の Grade¹⁰⁾ でみると、case 18と19が G 1、case 20と21が G 2、case 22と23が G 3 であった。case 18より21の4例には、病巣中央部とその周囲の隣在部をも観察可能であった。

1) 病巣中央部、腫瘍胞巣 (実質) 内における変化

表層では、case 18と19において、その大部分が正角化を示し、顆粒細胞層も存在していた (図18)。case 20、21、22、23では、錯角化・無角化、もしくは潰瘍を形成し、顆粒細胞を認めなかった (図19)。この Group で認められた顆粒細胞のなかには、明瞭な核を有し、また細胞質の顆粒も大小不同で、hematoxylin の染色性も同一切片中の隣在部のものと比較して弱かった (図18)。

glycogen の含有は、各 case ごとその隣在部のものと比較して少なく、case 18、19、22、23では、ほとんど認められなかった。これに対し、case 20と21では、少ないながらも cancer pearl 周囲に認められた。

tonofilament 様構造については、case 18と19において比較的多く認め、そのほかの case では少なかった。また、この Group では、同一切片上でも個々の細胞によりその量が異なり、基底細胞層に相当する部から、角化層に相当する部にかけて、一定した規則性は認められなかった (図20)。

上皮の厚さ、および上皮異型性変化については、あえて検討しなかった。

2) 隣在部、上皮層における変化

表層では、case 18と19に、病巣中央部と同様、正角化およびその直下の顆粒細胞層を認めた。case 20と21では、錯角化を示し、顆粒細胞を認めなかった。

glycogen の含有は、各 case ごとその病巣中央部の

ものより多いが、特に case 20 と 21 では豊富であった。tonofilament 様構造については、基底細胞層から表層にかけて、一定の規則性があり、層構造を反映していた。特に case 18 と 19 には、多く認められ、case 20 と 21 には少なかった。

この隣在部上皮は、4 例とも上皮異形成症の所見を呈していたが、case 19 では病巣中央部に移行する直前、すなわち移行部で、特に上皮異型性変化の程度が強くなり、病巣中央部への移行が連続的で、この間に一線を画しがたかった。case 18, 20, 21 では、この移行が急激で、両者の間に一線を画しえた。一方この移行を上皮の厚さからみると、case 18 と 19 では、移行部が肥厚し、深部への増殖傾向が認められ、case 20 と 21 では、逆に萎縮していた (図 21, 22)。

上皮異型性変化の項目では、上皮上半部における有糸分裂像の存在と棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化が全例において negative で、さらに細胞の多形性と細胞結合の減退が 3 例に、基底細胞の極性の消失と上皮の不規則な重層が 2 例に negative であった。逆に 1 層以上の基底細胞様外観を有す細胞の存在、有糸分裂像の増数、大きくなった核小体が全例に、核・細胞質比の増大、滴状型の上皮脚、核の過染色質症が 3 例に認められた。以上のごとく、ほぼ Group 2 と同様の傾向であるが、滴状型の上皮脚について、この Group では多く認められた点、異なっていた。

3) 病巣中央部、結合組織における変化

炎症性細胞浸潤は、中等度 2 例 (case 18 と 19)、著明 4 例 (case 20, 21, 22, 23) で、特に胞巣周囲に多かった。炎症性細胞の種類としては、リンパ球が主体で、そのほか case 18, 20, 21, 23 では形質細胞も多く、case 20 と 21 では好酸球も多かった。腫瘍胞巣内への exocytosis では、中等度 2 例 (case 18 と 19)、著明 4 例 (case 20, 21, 22, 23) で、その細胞の種類としては、リンパ球と、さらに case 20 と 21 では好酸球も認められた。

膠原線維は、いまだ腫瘍の浸潤を受けていない比較的深部においては、密なものを認めるが、胞巣と胞巣の間、すなわち間質の部分では粗であった。

E-C demarcation では、不明確なもの 4 例 (case 18, 20, 22, 23) で、比較的明確なもの 2 例 (case 19 と 21) であった。しかし全例に、浸潤最先端部の少数腫瘍細胞よりなる、周囲結合組織とまったくその境界を持たない腫瘍胞巣が認められた (図 23)。case 20, 21, 23 では、この部に小空胞状の構造が連珠状に認められ、さらに case 20 には、裂隙も認められた。PAS pbm. では、case 18 と 19 で不明瞭、そのほかの 4 例では、細いものが認められた。また、部分的に欠如、断裂を示すものも認められ、膠原線維が同様に染色され、網状を呈す部分も認められた。

弾性線維は豊富で、特に case 22 と 23 では、腫瘍胞巣の近くにも認められた。

4) 隣在部、結合組織における変化

炎症性細胞浸潤では、軽度 2 例 (case 18 と 21)、中等度 2 例 (case 19 と 20) で、特に case 20 では、移行部に近くなるにしたがって、著しくなっていた。炎症性細胞の種類としては、リンパ球と形質細胞で、case 20 では、形質細胞が特に多かった。ここで特徴的な所見は、移行部において、形質細胞が多く集まっていることであった (図 24)。exocytosis は 4 例とも軽度で、リンパ球だけをここに認めた。

膠原線維は、密なもの 2 例 (case 18 と 19)、粗なもの 2 例 (case 20 と 21) であるが、case 20 では、移行部では粗、そこより遠位になるほど密になっていた。また病巣中央部のものと比較すると、腫瘍の浸潤を受けていない比較的深部のものより、わずかに粗であるが、間質の部分よりは密であった。

E-C demarcation では、4 例とも明確で、case 20 と 21 では、小空胞状の様造や裂隙を認めた。PAS pbm. では、case 19 において、明瞭なものを認めず、そのほかの 3 例では、明瞭であった。しかし case 20 では細く、移行部で断裂や欠如を認め、その直下の膠原線維も同様に染色され、網状を呈していた。

弾性線維は、豊富なもの 2 例 (case 18 と 19)、中等度 1 例 (case 21)、少ないもの 1 例 (case 20) で、おもに上皮下結合組織深部に存在していた。

考 察

研究材料として、上皮過角化症・上皮異形成症・上皮内癌・疣贅癌・初期浸潤癌について、H-E 染色以外に、azure A-eosin・PAS-alcian blue・Masson の trichrome 染色・Verhoef の弾性染色を行い、上皮層および結合組織における変化を観察した。その結果を表 5 に、各 Group 間の比較として要約した。以下観察項目の順をおって考察していく。

1. 表層における変化

口腔粘膜は、正常な状態においても、その解剖学的部位により、角化している部分と、していない部分があり、さらに角化している部分でも、その程度や角化の種類が異なっている^{17, 58)}。過角化症は、角化が異常に亢進する疾患であるが、以上のことを念頭におき診断する必要がある。そこで本研究においては、前述のごとくその病理組織学的診断基準を、角化層の肥厚、もしくは本来錯角化を示す部分に正角化を認めたり、角化していない部分に角化層を認めるものとした。

Group 1 と 2 は、大部分が下顎歯槽粘膜のもので、1 例だけ頬粘膜のものであった。この 2 つの Group では、正角化もしくは錯角化を示し、この両者が混在する

表 5 各 Group 間の比較

	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5 (精巣中央部)	Group 5 (嚢在部)
表 層	ortho & para	ortho & para	para	para	ortho, para & 潰瘍	ortho & para
顆粒細胞層	数層, 0	数層, 0	0	0	数層, 0	数層, 0
glycogen の含有	ortho<para	ortho<para	dysplastic change の度合	豊 富	少	ortho<para
tonofilament 様構造	ortho>para	ortho>para	少	少	少	ortho>para
上皮異型性変化						
1*		3 例	全 例	全 例		2 例
2		4 例	全 例	全 例		全 例
3	1 例	5 例	全 例	全 例		3 例
4		2 例	全 例			3 例
5		2 例	全 例	1 例		2 例
6		5 例	全 例	全 例		全 例
7			1 例			
8			全 例	全 例		1 例
9		4 例	全 例	1 例		3 例
10	2 例	全 例	全 例	全 例		全 例
11		2 例	全 例	全 例		1 例
12			全 例	全 例		
炎症性細胞浸潤	軽 度 リンパ球	軽 度 リンパ球・形質細胞	中等度 リンパ球・形質細胞	著 明 リンパ球・形質細胞 好酸球	著 明 リンパ球・形質細胞 好酸球	軽〜中等度 リンパ球・形質細胞
exocytosis	軽 微	軽 度	中等度	著 明	著 明	軽 度
膠原線維	密	比較的密	粗	粗	密, 同質では粗	比較的密
E-C demarcation	明 確	明 確	比較的明確	比較的不明確	不明確	明 確
PAS pbm	明 瞭	明 瞭	明 瞭	明瞭・欠除	不明瞭	明 瞭
弾性線維	少	比較的豊富	比較的豊富	比較的豊富	豊 富	比較的豊富

(* 数字は表 3 に準ず)

もの、特に全体的には正角化を呈し、その一部が錯角化を示すものが認められた。この両者が混在するものは、Shafer and Waldron¹⁾、Pindborg ら²⁾、石川¹⁰⁾、Sprague³²⁾、Tureky ら⁴⁰⁾の報告にも認めるが、その意義については不明である。

角化の種類と悪性転化との関係について、Sprague³²⁾は上皮内癌において、角化の程度と上皮異型性変化の程度は逆比例するとし、Shafer and Waldron¹⁾、Bánóczy and Csiba¹¹⁾、Shafer^{13, 50)}は、錯角化と悪性転化とに何らかの関係を持たせている。逆に高木¹⁴⁾は、角化の様式や程度から白板症の予後を推定することはできないとしている。本研究の結果からは、Group 3 と 4 において、その 5 例とも錯角化を呈していた。しかし Group 5 では、そのうち 2 例に正角化を示すものが認められ、その隣在部上皮も正角化を呈していたことより、正角化を呈するものでも癌化することがあると考えられ、角化の種類だけでは、悪性転化との関係を論じることはできないと思われた。

2. 顆粒細胞層

表層の角化と顆粒細胞層との関係については、多くの報告をみる^{1, 6, 11, 13, 17, 19, 20, 46)}が、これらの多くは、正角化には顆粒細胞層が認められ、錯角化には存在しないとしている。今回の結果からも同様であり、同一切片中に両者が認められる case でも、この関係が明確であった。

Group 5 病巣中央部、角化層直下に顆粒細胞層を認めるものがあったが、ここで認められた顆粒細胞は、扁平になっておらず、核も明瞭で退化傾向なく、細胞質中の顆粒も大小不同、特に大きいものでは hematoxylin に対する染色性も低かった。この顆粒細胞層は、隣在部の顆粒細胞層から連続しているが、上述のような形態的变化が出現するため、隣在部のものとは明らかに区別できた。ただしこの顆粒細胞が、その形態的变化を起こすのは、隣在部上皮が病巣中央部に移行する以前に、すなわち病巣中央部からみてすでに遠位で起こっており、基底細胞や旁基底細胞に、何らかの変化が起これば、その上方にある顆粒細胞の形態的变化が起こるのではないかと考えられた。このような顆粒細胞の形態的变化は、Group 2 では認められず、癌化過程との直接的な関係が疑われた。

3. glycogen の含有

上皮、特に有棘細胞層の細胞質に含まれる glycogen についての研究報告は多い^{3, 19, 24, 46, 54, 57, 60, 61)}。このなかには、角化の種類との関係を述べたもの^{46, 55)}、前癌性との関係を述べたもの^{3, 19, 55, 57, 60, 61)}などがある。前者に関しては、正角化を示すものでは少なく、錯角化を示すものでは多いとし、本研究結果からも同様の所見を得た。後者に関して、石川¹⁰⁾、glycogen の含有量で、白板症の性格を判定することは困難であるとしている

が、一方では、Cahn ら⁵⁶⁾、Doyle ら⁵⁷⁾は、錯角化を示すもので、glycogen の少ないものに注目し、その malignant potential が高いことを報告している。さらに Shear⁵⁾は、異型細胞の物質代謝異常が、glycogen の消失をもたらすのではないかと報告した。本研究の結果からは、Group 1 と 2 において、表層の角化の種類に関係があり、正角化を示すものには少なく、錯角化を示すものには豊富であった。Group 3 では、特に上皮異型性変化の程度に関係があり、この程度が強い部分に少なく、弱い部分に多かった。Group 4 では、ほぼ Group 3 と同様で、上皮異型性変化の程度に関係があるようであった。この Group 3 と 4 の表層は、錯角化を呈しており、Cahn らや Doyle らのごとく、錯角化を呈し glycogen が少ないものには注目する価値がありそうである。Group 5 病巣中央部では、表層の角化の種類と組織分化度に関係が示唆された。すなわち、正角化を示すものと、組織分化度が未熟なものほど glycogen が少ないようである。隣在部では、ほぼ Group 2 と同様で、錯角化を認めるもので豊富であった。また移行部では、表層が錯角化を示していても少ないようであった。

4. tonofilament 様構造

Verhoef の弾性染色で、上皮、特に有棘細胞層の、核の周囲および細胞間橋の方向に走行する細線維状の構造が認められ、tonofilament に酷似していた。多くの場合電顕的に、角化が強いほど tonofilament が多く^{25, 62)}、また異型細胞には少ない^{15, 61)}とされている。

本研究では、Group 1 と 2 において、正角化を示すものでは、錯角化を示すものと比較して多く、また同一切片中、この両者を認めるものでも、この関係が明らかであった。Group 3 と 4 では少なく、また Group 5 病巣中央部は、全体的に少ないが、表層で正角化を示すものに、多少多い傾向があった。この Group 5 病巣中央部では、正角化を示すものでも、個々の細胞によりその量が異なり、基底細胞層に相当する部から角化層に相当する部にかけて、一定の規則性がなく、細胞分化に異常あることがうかがわれた。Group 5 隣在部では、ほぼ Group 2 のものと同様で、正角化を示すものに多かった。

以上のことより、電顕で観察される tonofilament と同様の傾向があり、この点でも tonofilament と類似性があると考えられた。さらにこの所見が、malignant potential を示す 1 つの指標になるのではないかと期待し、今後症例を増やし、さらに同一症例の電顕所見と対比して確認する予定である。

5. 上皮の厚さ

Klein-Szanto and Schroeder⁵⁸⁾によると、正常口腔粘膜で最も厚いのは頬粘膜、以下順に口唇粘膜、歯槽粘膜、歯肉、硬口蓋、口底であるとされている。上皮の肥厚には、角化層を除いた部分の肥厚、すなわち棘細胞症

表 6 文献中にみる上皮異型性変化

WHO ¹⁷⁾	(1978)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Waldron and Shafer ⁴⁰⁾	(1960)	1					6		8	9			12
Shafer and Waldron ¹⁾	(1961)	1	2	3		5	6		8	9	10		12
Pondborg, et al. ⁸⁾	(1963)	1	2	3		5	6		8	9			
Shklar ⁹⁾	(1965)	1		3			6			9		11	
Mehta, et al. ³²⁾	(1969)	1		3		5	6		8	9			12
石川 ¹⁰⁾	(1971)	1		3			6		8	9	10		
Shafer, et al. ¹³⁾	(1974)	1	2	3			6		8	9	10		12
Shafer ⁴⁰⁾	(1975)	1	2	3		5	6		8	9	10		12
Waldron and Shafer ⁵⁾	(1975)	1	2	3	4	5	6		8		10	11	12
Bánóczy and Csiba ¹⁵⁾	(1976)	1	2	3	4	5	6		8	9	10	11	12
Pindborg, et al. ¹⁶⁾	(1977)	1	2	3	4	5	6		8	9	10	11	12

(数字は表 3 に準ず)

があり、本研究ではこれを検討した。一般に棘細胞症は、有棘細胞層の肥厚に、上皮脚の幅と長さの増大を伴うとされている⁴⁰⁾。また Shafer and Waldron¹⁾や Bánóczy and Csiba¹⁵⁾は、錯角化に棘細胞症を伴うことが多いこと、Turecki, ら⁴⁶⁾や Flanagan and Porter⁵⁶⁾は、棘細胞症には glycogen の含有が多いことを報告している。

本研究でも、錯角化を示すもの、あるいはこれを示す部分に棘細胞症が多いこと、またこのような部分に glycogen が多いことを観察した。

ここで特徴的であったのは、Group 3 と Group 5 移行部における所見であった。Group 3 の上皮異型性変化の弱い部分では、上述のような棘細胞症を認め、表層は錯角化で、glycogen も豊富であった。しかし、上皮異型性変化の強い部分では、棘細胞症を示さず、上皮脚の膨化を認め、scallop-border を呈していた。Group 5 移行部では、上皮が肥厚し、不規則な上皮脚が多数認められ、深部に向けて増殖傾向を示すものがあった。

6. 上皮異型性変化

Group 1 においては、例外的に核・細胞質比の増大と大きくなった核小体を認めたが、全体的には大部分において negative であった。Group 2 では、1 層以上の基底細胞様外観を有す細胞の存在、核・細胞質比の増大、有糸分裂像の増数、核の過染色質症、大きくなった核小体を多く認めた。逆に滴状型の上皮脚、上皮の不規則な重層、上皮層の上半部における有糸分裂像の存在、細胞の多形性、細胞結合の減退、棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化は少なかった。また、Pindborg, ら⁹⁾が報告しているのと同様、この Group に有糸分裂像の増数は認めるものの、異常な有糸分裂は認められなかった。Group 3 では、ほとんどすべて positive であったが、上皮層の上半部における有糸分裂像の存在は 1

例にしか認められず、棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化は全例に認められなかった。Shafer^{13, 50)}も、上皮内癌に個々独立した細胞の角化がないことを示し、これが浸潤癌との差として報告している。Group 4 では、上皮層の上半部における有糸分裂像の存在がまったく認められず、上皮の不規則な重層、核の過染色質症は認めるものと認めないものがあった。また異常な有糸分裂についてはまったく認められなかった。そのほかの項目ではすべて positive であったが、この Group の特色としては、棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化が認められたことで、さらに滴状型の上皮脚は、滴状型ということになると、この Group の上皮の増殖形態から、判定が困難であった。この上皮異型性変化の項目は、Group 3 のものと比較して、その程度において弱く、Ackerman⁵²⁾や Shafer⁵³⁾がいうごとく、分化度は比較的低く、悪性な所見が少ないことに一致すると思われた。Group 5 隣在部上皮は、4 例とも上皮異形成症の所見を呈し、Santis and Shklar⁴³⁾や河示野⁵¹⁾と同様であった。この Group における上皮異型性変化は、Group 2 とほぼ同様で、ただ滴状型の上皮脚が多かった点、異なっていた。

本研究では表 3 のごとく、WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions¹⁷⁾の報告にある 12 項目をもって、その上皮異型性変化を検討したが、今回の検討を行った結果、そこにいくつかの改良が必要であると思われた。表 6 は、ほかの研究報告における上皮異型性変化の項目をあげてみたが、ほぼこれと同様の項目を認めることができる。しかし、上皮層の上半部における有糸分裂像の存在の項目は、ほかでは取り上げていない。本研究結果からも、Group 5 病巣中央部を除いて、Group 3 の 1 例にしか認められておらず、むしろ異常な有糸分裂に含めたほうがよいように思えた。Shafer ら^{1, 13, 50)}は、このほかに多核上皮細胞を取り上

げ、細胞質の分裂を伴わない、核だけの分裂が行われた細胞としているが、著者は、これも異常な有糸分裂に含めて考えた。

基底細胞の極性の消失に関しては、基底細胞に限って認められたのは、Group 2と4で、Group 3ではこれより表層に近い部分でも認められた。Shafer⁵⁹⁾は、loss of orientation of cells として、極性の消失と配列の規則性の消失を1つに考えたが、その程度、すなわちどの層にまでこの変化が出現しているかを判定できないため基底細胞の極性の消失と上皮の不規則な重層を同時に考えることにより、解決するのではないかと考えられた。

滴状型の上皮脚に関して、高木ら¹⁴⁾は、浸潤癌に何らかの関係を認めた白板症について検討し、太い上皮脚が長く伸び、疣贅状・乳頭状になるものと、小さいものが不規則に多数みられるものがあり、後者に上皮異型が多いとしている。本研究からも前述のごとく、上皮脚の異常は、上皮の増殖や浸潤癌に移行することを示唆し、重要な問題が含まれ、単に“滴状型”だけを判定するよりも、長さおよび幅の増大、隣在する上皮脚との癒合、不規則な形態などをもって異常としたほうが、判定する価値が高いと思われた。

以上のことをまとめ、Group 2と3の出現頻度の違いを順次的に考慮すると、表7のごとく改良されると思われる。

Bánóczy and Csiba¹⁵⁾は、11項目の上皮異型性変化をあげ(表6)、このうち2項目以上をもって上皮異形成症と定義し、さらに2項目だけを認めるものを軽度、4項目までを中等度、5項目以上を高度と分類したが、著者は各項目間で、同じ1項目でも malignant potential に違いがあり、さらに同一項目内でも、その変化に程度の差があるため、単に項目の数だけでこれを定義するのに問題があると考えた。それには、その変化の程度を全体的にとらえ、定義・分類したほうが良いように思えた。

7. 炎症性細胞浸潤

上皮下結合組織における炎症性細胞浸潤は、Group 1では軽微、Group 2では軽度、Group 3では中等度であった。高木ら¹⁴⁾も上皮異型が強くなるに従って、炎症性細胞浸潤も強くなることを報告したが、やはり前癌病変と考えられるものの炎症性細胞浸潤には、重要な所見があると考えられる。また炎症性細胞の出現する部位に2種類が考えられ、上皮下結合組織にび慢性、特に血管周囲に出現するものと、上皮直下帯状に出現するものがあり、Group 2の2例、Group 3の全例が後者であった。

Group 4では著明で、上皮直下より深部にまで及び、幅の広い帯状となっていた。Ackerman⁵²⁾や Shafer⁵⁹⁾も、疣贅癌に炎症性細胞浸潤が著明であることを報告しており、この Group の1つの特徴的所見と考えられた。

表7 WHO (1978年) 上皮異型性変化の改良案

1. 1層以上の基底細胞様外観を有する細胞の存在
2. 核・細胞質比の増大
3. 核の過染色質症
4. 大きくなった核小体
5. 有糸分裂像の増数
6. 異常な有糸分裂像
7. 基底細胞の極性の消失
8. 上皮の不規則な重層
9. 細胞の多形性
10. 上皮脚の異常
(長さ、幅の増大、隣接する上皮脚との癒合、異常な形態)
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

Group 5 病巣中央部にも、胞巣周囲に著明であった。隣在部では、ほぼ Group 2と同様であり、さらに移行部では、病巣中央部に近くなるに従って、次第に強くなる傾向があった。

炎症性細胞の種類として、Group 1ではリンパ球が主体であった。Group 2では、リンパ球が主体であったが、形質細胞も比較的多く認められた。Group 3では、形質細胞が特に多く、リンパ球と形質細胞が主体をなしていた。Group 4では、リンパ球が主体であるが、形質細胞も多く、また好酸球も認められた。Group 5 病巣中央部では、ほぼ Group 4と同様であった。Group 5 隣在部では、ほぼ Group 3と同様であり、形質細胞も特に多かった。この形質細胞は、特に移行部で多く集まっていた。前癌病変や浸潤癌における炎症性細胞浸潤は、その主体がリンパ球であるとされている^{5, 15, 48, 49, 51, 54-56)}。Flanagan and Porter⁵⁰⁾は、上皮異型を示す口蓋の papillary hyperplasia において、形質細胞が多いことを報告し、高木ら¹⁴⁾、河野ら⁵¹⁾は、初期浸潤癌に形質細胞が目立つことを報告している。本研究結果から、形質細胞と上皮異型との間には、やはり何らかの関係があるように思えた。

高木ら¹⁴⁾は、これら炎症性細胞浸潤は、腫瘍発生に積極的な意義を有するののか、表層の糜爛や潰瘍に伴う二次的なものなのか、明確でないとしながらも、免疫学的意義のあることを示唆している。Lehner⁶⁴⁾は、リンパ球の幼弱化を、Marshack ら⁶⁵⁾は、DMBA によるハムスター頬嚢への癌誘発にさいし、DNCB を用いた免疫感作の作用を、Roed-Petersen ら⁶⁷⁾は、白血球遊走試験を用いて、その免疫学的意義を報告している。今回の所見は、この免疫学的意義において、どのような役割をしているのか、不明であるが今後次第に明確にしていきたいと考えている。

上皮層への exocytosis は、上皮下結合組織、特に上皮直下帯状に出現する炎症性細胞浸潤の程度と、ほぼ比例しており高木ら⁶⁸⁾も同様に報告している。すなわち、上皮下結合組織における炎症性細胞浸潤が強いほど、上皮層への exocytosis も強かった。この炎症性細胞の種類としては、リンパ球が大部分で、このほかに上皮下結合組織に好酸球を認めるものでは、上皮層内にもこれを認めた。しかし、形質細胞を exocytosis としてはまったく認めなかった。

8. 上皮-結合組織の境界部

Hertz²⁾が、口腔前癌病変を診断するにあたり、上皮と結合組織との境界は重要項目の1つであるとしているごとく、著者も同様に考え、その検討を行った。Group 1では明確、Group 2と3および Group 5 隣在部ではほぼ明確、Group 4と5 病巣中央部では不明瞭であった。最後の Group 4と5 病巣中央部では、同じ不明瞭でも相異があり、前者では上皮直下の著明な炎症性細胞浸潤のため、後者では浸潤増殖を示す小細胞腫瘍細胞の集団が、結合組織中に何の境界もなく散在していたためであった。Cahn ら⁶⁹⁾、Hertz²⁾、高木ら⁶⁸⁾も炎症性細胞浸潤による E-C demarcation の不明瞭があることを報告しているが、まさに前者はこれであった。

上皮直下に、これと並行して小空胞状の構造が連珠状に認められたり、これらが癒合し裂隙状となっていたり、さらには大きな裂隙となり、上皮が剝離されるがごとく感を呈す case が認められた。高木ら⁶⁸⁾も、これと一致する所見か否か不明であるが、異型上皮は一般に基底膜から剝離しやすいと述べている。また Frithiof²⁸⁾は、電顕的に最も結合力が弱い部分は、lamina lucida であるとしているが、今回得た所見は、次に述べる PAS pbm. より結合組織側に存在していたため、これとは一致しないものと考えられた。この構造を認める case は、強い炎症性細胞浸潤を認め、そのためにできたものと考えられるが、また小空胞状の構造は、なかには内皮細胞と考えられるものもあり、内腔に赤血球を認めることから、毛細管もあるのではないかと考えられた。Woods and Smith³⁴⁾は、電顕的に、上皮直下の毛細管を認めている。Ashworth ら³⁴⁾は、このような構造を artifact と考えているが、本研究の所見からでは、これを否定することは困難であった。いずれにしても、この部分では、外力に対し分離しやすいことは事実のようである。

PAS positive basement membrane (PAS pbm. と略している) は、上皮とその直下の結合組織との間に、PAS positive に染まる膜様の構造で、電顕にて認められる basement membrane に対し、このように呼ばれている³²⁾。電顕的には lamina densa を basement membrane と考えるものが多く、これと前癌病変あるいは浸潤癌との関係について多くの報告をみる^{15,24,27,29,30,34,36,40,61,66,70)}。一般的には、basement membrane の消

失、およびこの部における基底細胞からの細胞質の突出、lamina lucida の幅の拡大、half desmosome の数的減少、basement membrane の質的・量的変化などが報告されている。しかし、光顕における PAS pbm. は電顕における lamina densa、およびこれより派生する fibrillar component、すなわち anchoring fibrils (aperiodic fibrils) がこれに相当するとされ、電顕所見をそのまま光顕所見に対比することはできない^{27,32)}。一方、PAS pbm. の前癌病変あるいは浸潤癌における所見について、一般には前癌病変に明瞭なものが認められ、浸潤癌には消失するものがあるとされ、特に分化度の低いものには消失が著しいとされている^{24,66,69,70)}。

本研究の結果では、Group 1, 2, 3 において明瞭なものが存在し、Group 4 には断裂を認めるもののその大部分において明瞭であった。Group 5 病巣中央部では、不明瞭であったり、部分的欠如を認めた。Group 5 隣在部では、ほぼ Group 2 と同じ所見であるが、移行部において断裂や部分的欠除を認めた。

PAS pbm. と炎症との関係について、Doyle ら³⁷⁾は、正常な基底細胞層と炎症が著明でなければ、PAS pbm. に変化は生じないとし、Frithiof²⁷⁾も、炎症による PAS pbm. の修飾を認めている。本研究結果からは、Group 1, 2, 3 において、上皮直下に中等度以上の炎症性細胞浸潤を認めるものには、PAS pbm. が明瞭ではあるが細くなっていることを認め、さらにその直下の膠原線維も PAS positive となり、全体的に網状を呈す所見を得た。このような変化は Group 4 において、特に著明であったが、Group 5 病巣中央部における同様の変化には、単に炎症だけの修飾によるものかどうか疑問であった。Dresden ら³⁹⁾ Hashimoto ら⁴⁰⁾ Abramson ら⁴¹⁾は、上皮性悪性腫瘍に collagenolytic enzyme の活性を証明し、これが basement membrane およびその直下の基質を溶解し、腫瘍が浸潤しやすくなるとしている。本研究では、このことを明確にしえなかった。

9. 膠原線維および弾性線維

口腔粘膜の解剖学的部位による組織像の差は、そこに作用する荷重の大きさにより異なるとされ、上皮下結合組織の膠原線維の密度も同様とされている¹⁷⁾。一方前述のごとく、Dresden ら³⁹⁾ Hashimoto ら⁴⁰⁾ Abramson ら⁴¹⁾は、腫瘍の産生する collagenolytic enzyme により、上皮直下の膠原線維が粗となっていることを報告し、さらに McKinney ら⁷⁰⁾は、この一連の過程として、1つの考え方を提示している。本研究では、解剖学的部位による差を考慮しつつ、観察を行ったが、その結果としての膠原線維の密度の差は、前癌病変や腫瘍の影響というよりは、むしろ炎症による影響が大部分であると考えられ、前癌病変を診断するうえに、1つの情報とはなりえないと思われた。

Hashimoto ら⁴⁰⁾は、Verhoeff の弾性染色を用い、ま

た電顕所見からも、腫瘍胞巣周囲および腫瘍細胞間に、弾性線維が存在し、これが腫瘍による溶解を受けにくいと報告している。本研究では、Verhoefの弾性染色を用い、観察を試みたところ、Group 1では、上皮下結合組織の比較的深部に少量認め、Group 2, 3, 4では、炎症性細胞浸潤の存在する部より深部に多く認められた。なかでも Group 3には、上皮直下に、細く短いが存在を認めるものもあった。Group 5 病巣中央部では、腫瘍胞巣周囲に比較的多く認めたが、腫瘍細胞間には認められなかった。おそらく、腫瘍細胞間に認められなかったのは、研究対象が初期浸潤癌であったためで、浸潤がさらに深部に及ぶようになったら、認められたかも知れない。Group 5 隣在部では、Group 2と同様であった。

結 論

本研究の目的である、前癌病変を診断するうえで、重要な所見をまとめると、以下のごとくになった。

1. 表層の角化の種類だけでは、前癌病変との関連を論じることはいできない。

2. 顆粒細胞層における形態の変化は、初期浸潤癌の隣在部において、その病巣中央部と連続した変化を認め、癌化に関連した変化と考えられる。

3. 上皮異型性変化の著明な、特に上皮内癌において、表層が錯角化を示すものでも glycogen の含有が少ないものがあり、このようなものに malignant potential が高いように思える。

4. tonofilament 様構造は、表層が正角化を示すものに多く認めるが、上皮異型性変化の強いものでは、正角化を示しても、この構造が少ない。

5. 棘細胞症は、表層が錯角化を示し、glycogen の含有が多い部分に著明で、このような部分では上皮異型性変化が少ない。ただし、不規則で小さい上皮脚が数多く認められたり、上皮脚が膨化し、隣在する上皮脚と接するようになり scallop-border を呈するものには、malignant potential が高いようである。

6. 上皮異型性変化の項目では、上皮過角化症にはほとんど認めず、上皮異形成症に1層以上の基底細胞様外観を有す細胞の存在、核・細胞質比の増大、有糸分裂像の増数、核の過染色質症、大きくなった核小体が多かった。上皮内癌では、上皮異形成症に多い所見はもちろん、そのほかに滴状型の上皮脚、上皮の不規則な重層、細胞の多形性、細胞結合の減退も認められ、またこの Group では、その変化の程度も強かった。疣贅癌では、その変化の程度は弱いものの、棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化を認める点で、特徴的であった。初期浸潤癌の隣在部上皮は、ほぼ上皮異形成症と同じ所見を呈していたが、滴状型の上皮脚を多く認める点

で異なっていた。

これらの変化を検討してみて、WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions (1978)¹⁷⁾の報告にある12項目に、多少改良の余地があると思われ、表7のごとくその改良案を示した。

7. 炎症性細胞浸潤では、上皮異型性変化の程度が強いものに多く、また上皮直下帯状に出現するものが多く認められた。このようなものでは、リンパ球のほかに形質細胞を多く認められた。

8. 上皮-結合組織の境界部の変化は、前癌病変との関係というよりも、むしろ炎症による修飾が強く、前癌病変に特徴的な所見は得られなかった。PAS positive basement membrane についても、炎症による修飾が大部分であった。

9. 膠原線維の密度については、炎症による修飾は認めるものの、前癌病変に特徴的な所見は得られなかった。

10. 弾性線維については、前癌病変として特徴的な所見はなかった。

稿を終えるに臨み、ご指導、ご校閲を賜った加藤譲治教授、研究材料を賜った Rober A. Vickers 教授に深謝致します。

なお本論文の要旨は、第36回口腔科学会総会、昭和56年度および57年度歯学会大会において発表した。

引 用 文 献

- 1) Shafer, W.G., Waldron, C.A.: A clinical and histopathologic study of oral leukoplakia. Surg Gynecol Obstet 112: 411 1961.
- 2) Hertz, J.: Oral malignancy. Problems of early diagnosis. Oral Surg 14: 515 1961.
- 3) Shear, M.: Erythroplakia of the mouth. Int Dent J 22: 460 1972.
- 4) Mashberg, A., Morrissey, J.B., Garfinkel, L.: A study of the appearance of early asymptomatic oral squamous cell carcinoma. Cancer 32: 1436 1973.
- 5) Waldron, C.A., Shafer, W.G.: Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. Cancer 36: 1386 1975.
- 6) Shklar, G.: The precancerous oral lesion. Oral Surg 20: 58 1965.
- 7) West, T.L.: Epidermoid carcinoma of the gingiva following long-standing leukoplakia. Oral Surg 15: 701 1962.
- 8) Pindborg, J.J., Renstrup, G., Poulsen, H.E., Silverman, Jr., S.: Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histologic signs of malignancy. Acta Odontol Scand 20: 407 1963.

- 9) Mehta, F.S., Pindborg, J.J., Gupta, P.C., Daftary, D.K.: Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. *Cancer* 24: 832 1969.
- 10) Wahi, P.N., Cohen, B., Luthra, U.K., Torloni, H.: Histological typing of oral and oropharyngeal tumours. World Health Organization, Geneva, 1971, p 15.
- 11) Bánóczy, J., Csiba, Á.: Comparative study of the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia. *Cancer* 29: 1230 1972.
- 12) Cabrini, R.L.: Histochemistry of early oral cancer. *Int Dent J* 23: 100 1973.
- 13) Shafer, W.G., Hinc, M.K., Levy, B.M.: A Textbook of Oral Pathology. ed 3, Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1974, p 87.
- 14) 高木 実, 迫田由紀子, 石川梧朗: 口腔粘膜扁平上皮癌の病理組織学的研究. 1. 白板症と癌との関係について. *口病誌* 42: 364 1975.
- 15) Bánóczy, J., Ciba, Á.: Occurrence of epithelial dysplasia on oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 12 cases. *Oral Surg* 42: 766 1976.
- 16) Pindborg, J.J., Daftary, D.K., Mehta, F.S.: A follow-up study of sixty-one oral dysplastic precancerous lesions in Indian villagers. *Oral Surg* 43: 383 1977.
- 17) WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions: Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg* 46: 518 1978.
- 18) Kramer, I.R.H., El-Labban, N., Lee, K.W.: The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. *Br Dent J* 144: 171 1978.
- 19) 石川梧朗: 口腔粘膜の白板症について. *口病誌* 38: 1 1971.
- 20) Waldron, C.A., Shafer, W.G.: Current concepts of leukoplakia. *Int Dent J* 10: 350 1960.
- 21) Chomet, B., Niebel, H.H., Valaitis, J.: Early carcinoma of the mouth. *Oral Surg* 15: 628 1962.
- 22) Sprague, W.G.: A survey of the use of the term "Leukoplakia" by oral pathologists. *Oral Surg* 16: 1067 1963.
- 23) Themann, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der normalen und der pathologisch veränderten Mundschleimhaut. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 4: 390 1958.
- 24) Ashworth, C.T., Stemberge, V.A., Luibel, F.J.: A study of basement membranes of normal epithelium, carcinoma in situ and invasive carcinoma of uterine cervix utilizing electron microscopy and histochemical methods. *Acta cytol* (Baltimore) 5: 369 1961.
- 25) Hashimoto, K., DiBella, R.J., Tarnowski, W.M., Shklar, G.: Electron microscopic studies of oral benign leukoplakia. *Oral Surg* 25: 901 1968.
- 26) Kobayashi, T.: Dermo-epidermal junction in invasive squamous cell carcinoma. An electron microscopic study. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 49: 445 1969.
- 27) Frithiof, L.: Ultrastructure of the basement membrane in normal and hyperplastic human oral epithelium compared with that in preinvasive and invasive carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* (Suppl) 200: 1 1969.
- 28) Frithiof, L.: Ultrastructural changes in the plasma membrane in human oral epithelium. *J Ultrastruct Res* 32: 1 1970.
- 29) Frithiof, L.: Electron Microscopic observations on structures related to the epithelial basement membrane in squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 73: 323 1972.
- 30) Frithiof, L.: Cytoplasmic processes in normal and in malignant oral epithelium. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 74: 212 1972.
- 31) Sato, A., Seiji, M.: Electron microscopic observations of malignant dyskeratosis in leukoplakia and Bowen's disease. *Acta Derm Venereol* [Suppl] Stockh 73: 101 1971.
- 32) Briggaman, R.A., Wheeler, Jr., C.E.: The epidermal-dermal junction. *J Invest Dermatol* 65: 71 1975.
- 33) Bánóczy, J., Juhász, J., Albrecht, M.: Ultrastructure of different clinical forms of oral leukoplakia. *J Oral Pathol* 9: 41 1980.
- 34) Woods, D.A., Smith, C.J.: Ultrastructure and development of epithelial cell pseudopodia in chemically induced premalignant lesions. *Exp Mol Pathol* 12: 160 1970.
- 35) Marshack, M., Toto, P., Kerman, R.: Immunotherapy of chemically-induced tumors in the hamster cheek pouch with dinitrochlorobenzene. *J Dent Res* 57: 625 1978.
- 36) Marefat, M.P., Albright, J.T., Shklar, G.: Ultrastructural alterations in experimental lingual leukoplakia and carcinoma. *Oral Surg* 47: 334 1979.
- 37) Franklin, C.D., Craig, G.T., Scanlan, S.: Stereological analysis of hamster cheek pouch epithelium after one application of DMBA or turpentine. *J Oral Pathol* 9: 117 1980.
- 38) Mock, D., Main, J.H.P.: The effect of DMBA on hamster cheek pouch mucosa in vitro. *J Oral Pathol* 9: 270 1980.
- 39) Dresden, M.H., Heilman, S.A., Schmidt, J.D.: Collagenolytic enzymes in human neo-

- plasma. *Cancer Res* 32: 993 1972.
- 40) Hashimoto, K., Yamanishi, Y., Maeyens, E., Dabbous, M.K., Kanzaki, T.: Collagenolytic activities of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Res* 33: 2790 1973.
 - 41) Abramson, M., Schilling, T.W., Huang, C-C., Salome, R.G.: Collagenase activity in epidermoid carcinoma of the oral cavity and larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 84: 158 1975.
 - 42) Kefalides, N.A.: Basement membrane: Structural and biosynthetic considerations. *J Invest Dermatol* 65: 85 1975.
 - 43) Kefalides, N.A., Alper, R., Clark, C.C.: Biochemistry and metabolism of basement membranes. *Int Rev Cytol* 61: 167 1979.
 - 44) Scragg, M.A., Johnson, N.W.: Epithelial cell kinetics. A review of methods of study and their application to oral mucosa in health and disease. *J Oral Pathol* 9: 309 1980.
 - 45) Hume, W.J.: A theoretical consideration of some biological parameters involved in cell kinetic investigations of oral leukoplakia and abnormal states in stratified squamous epithelium. *J Oral Pathol* 10: 375 1981.
 - 46) Turesky, S., Glickman, I., Provost, J.: A histochemical study of the keratotic process in oral lesions diagnosed clinically as leukoplakia. *Oral Surg* 14: 442 1961.
 - 47) Kramer, I.R.H.: Carcinoma in situ of oral mucosa. *Int Dent J* 23: 94 1973.
 - 48) Hasumi, K., Sakamoto, A., Sugano, H.: Microinvasive carcinoma of uterin cervix. *Cancer* 45: 928 1980.
 - 49) 高木 実, 迫田由紀子, 石川梧朗: 口腔粘膜扁平上皮癌の病理組織学的研究. V. 初期 (浸潤) 癌について. *口病誌* 43: 32 1976.
 - 50) 天笠光雄, 横尾恵美子, 結城勝彦, 岩城 博, 立花忠夫, 藤井英治, 塩田重利: 口腔粘膜早期浸潤癌の臨床的研究. *日口外誌* 26: 1497 1980.
 - 51) 河野泰孝, 田代英雄, 大関 悟: 早期舌癌の検討. 4 症例の臨床病理学的所見. *日癌治* 16: 647: 1981.
 - 52) Ackerman, L.V.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 23: 670 1948.
 - 53) Shafer, W.G.: Verrucous carcinoma. *Int Dent J* 22: 451 1972.
 - 54) Weiss, M.D., Weinmann, J.P., Meyer, J.: Degree of keratinization and glycogen content in the uninflamed and inflamed gingiva and alveolar mucosa. *J Periodontol* 30: 208 1959.
 - 55) Cahn, L.R., Eisenbud, L., Blake, M.N.: Histochemical analyses of white lesions of the mouth. 2. Analyses of glycogen content. *Oral Surg* 15: 458 1962.
 - 56) Flanagan, V.D., Porter, K.: Histochemical studies on papillary hyperplasia of the palate. 1. Metachromasia, mast cells, acid mucopolysaccharides and glycogen. *Oral Surg* 26: 660 1968.
 - 57) Doyle, L.J., Manhold, Jr., J.H., Weisinger, E.: Study of glycogen content and "basement membrane" in benign and malignant oral lesions. *Oral Surg* 26: 667 1968.
 - 58) Klein-Szanto, A.J.P., Schroeder, H.E.: Architecture and density of the connective tissue papillae of the oral mucosa. *J Anat* 123: 93 1977.
 - 59) Shafer, W.G.: Oral carcinoma in situ. *Oral Surg* 39: 227 1975.
 - 60) 岡田憲彦: 初期口腔癌の電子顕微鏡的研究. *口病誌* 42: 140 1975.
 - 61) Chen, S-Y., Harwick, R.D.: Ultrastructure of oral squamous-cell carcinoma. *Oral Surg* 44: 744 1977.
 - 62) 小野富昭: 口腔粘膜における病的角化に関する電子顕微鏡的観察. *口病誌* 37: 312 1970.
 - 63) Santis, H., Shklar, G.: A histochemical study of human oral carcinoma. *Oral Surg* 17: 84 1964.
 - 64) Lehner, T.: Immunopathology of oral leukoplakia. *Br J Cancer* 24: 442 1970.
 - 65) 東 富雄: 口腔領域の扁平上皮癌に関する病理組織学的研究. *日口外誌* 27: 1337 1981.
 - 66) 河野泰孝: 口腔粘膜癌原発巣周辺の粘膜. I. 臨床所見と組織学的所見の対比. *日口外誌* 28: 6 1982.
 - 67) Roed-Petersen, B., Roed-Petersen, J., Bendixen, G.: Cell-mediated immunity to human oral leukoplakia demonstrated by the leukocyte migration test. *Int J Cancer* 12: 66 1973.
 - 68) 高木 実, 迫田由紀子, 石川梧朗: 口腔粘膜扁平上皮癌の病理組織学的研究. IV. 浸潤癌に併存してみられる上皮内癌および異型上皮について. *口病誌* 43: 21 1976.
 - 69) Cahn, L.R., Eisenbud, L., Blake, M.N.: Histochemical analyses of white lesions of the mouth. 1. The basement membrane. *Oral Surg* 14: 596 1961.
 - 70) McKinney, Jr., R.V., Singh, B.B.: Basement membrane changes under neoplastic oral mucous membrane. Ultrastructural observation, review of the literature, and a unifying concept. *Oral Surg* 44: 875 1977.

図 の 説 明

- 図 1. 2 case 2 のもので、同一切片中に正角化と錯角化を示す部分を認めた。図 1 は前者で角化層直下数層にわたり顆粒細胞を認める。図 2 は後者で、顆粒細胞は認められない。上皮の厚さでは、後者の方が厚く、棘細胞症を認める（原倍率×66, H-E）
- 図 3 case 4. 表層は錯角化を示し、有棘細胞層の細胞質中に、PAS positive な顆粒が認められ、glycogen の含有を示す。（原倍率×50, PAS-alcian blue）
- 図 4 case 6. 角化層に PAS positive な candida と思われる菌体が認められる。（原倍率×100, PAS-alcian blue）
- 図 5 case 6. 角化層に candida と思われる菌体が存在する部位に一致し、microabscess が認められる。上皮直下には帯状中等度な、炎症性細胞浸潤が認められる。（原倍率×33, H-E）
- 図 6 case 1. 密な膠原線維の束が認められ、E-C demarcation は、上皮基底層とこれとが接し、明確である。炎症性細胞浸潤は、ほとんど認めない。（原倍率×66, H-E）
- 図 7 case 10. 乳頭腫様の上皮の増殖を示し、上皮と結合組織の間には、大きな裂隙が認められ、上皮が剥離するような感がある。（原倍率×10, H-E）
- 図 8 case 7. 上皮異形成症の所見を呈している。（原倍率×50, H-E）
- 図 9 case 7. 上皮下結合組織に、炎症性細胞の focus を認める。これは角化層の candida と思われる菌体が存在する部位と一致していた。（原倍率×25, H-E）
- 図 10 case 10. 上皮直下に、これと並行する小空泡状の構造を認める。（原倍率×100, H-E）
- 図 11 case 10. 裂隙は、PAS pbm. より結合組織側に存在している。（原倍率×50, PAS-alcian blue）
- 図 12 case 13. 図の右半分は、上皮異型性変化が、ほぼ上皮全層にわたって認められる上皮内癌で、左半分は、その周囲において上皮異形成症を呈する部分である。表層は全体にわたり、錯角化を呈している。（原倍率×10, H-E）
- 図 13 case 13. 図12と同一部位を示すが、上皮内癌の部分では glycogen の含有を認めないものの、その周囲では豊富である。（原倍率×10, PAS-alcian blue）
- 図 14 case 14. 上皮脚は膨化し、scallop-border を呈している。（原倍率×33, H-E）
- 図 15 case 13. 基底細胞の細胞質が eosin に好染し、そのため E-C demarcation は強調されている。（原倍率×50, H-E）
- 図 16 case 13. 豊富な弾性線維を認め、さらにこれが上皮直下にまで認められる。（原倍率×100, Verhoef's elastic stain）
- 図 17 case 16. 乳頭腫様の上皮の増殖を呈し、その直下の結合組織には著明な炎症性細胞浸潤を認める。そのため E-C demarcation は不明確である。（原倍率×13.2, H-E）
- 図 18 case 19. 病巣中央部。表層は正角化を呈し、その直下に顆粒細胞層を認める。（原倍率×25, H-E）
- 図 19 case 23. 表層は薄い錯角化を呈し、顆粒細胞を認めない。（原倍率×25, H-E）
- 図 20 case 19. 病巣中央部。比較的多くの tonofilament 様構造を認めるが、隣在する個々の細胞で、その量が一定していない。（原倍率×66, Verhoef's elastic stain）
- 図 21 case 19. 移行部。表層は正角化を示し、顆粒細胞層を認め、これが病巣中央部のものに移行している。隣在部上皮は、この部で上皮異型性変化が強くなり、深部に向けて増殖傾向を示している。（原倍率×33, H-E）
- 図 22 case 21. 移行部。その移行は急激で、上皮は萎縮を示している。（原倍率×33, H-E）
- 図 23 case 18. 病巣中央部。結合組織中に、まったく境界をもたない小熟腫瘍細胞巣の浸潤を認める。（原倍率×66, H-E）
- 図 24 case 18. 移行部。上皮直下結合組織中に形質細胞が多く集まっている。（原倍率×66, H-E）
- 図 25 case 2. の正角化を示す部分で、有棘細胞層の tonofilament 様構造を示す。（原倍率×50, Verhoef's elastic stain）
- 図 26 case 6. 細いが明瞭な PAS pbm. を認める。その直下の膠原線維も同様に染色されているため、網状を呈す。（原倍率×100, PAS-alcian blue）
- 図 27 case 13. 上皮直下帯状の炎症性細胞浸潤は、特に形質細胞が多い。（原倍率×100, azure A-eosin）
- 図 28 case 16. 棘細胞層における単一細胞または細胞群の角化を認める。上皮直下に小空泡状の構造が認められ、これらが癒合して、小さい裂隙を作っている部分もある。（原倍率×66, H-E）

図 1

図 4

図 2

図 5

図 3

図 6

図 7

図 10

図 8

図 11

図 9

図 12

図 13

図 16

図 14

図 17

図 15

図 18

図 19

図 20

図 21

図 22

図 23

図 24

図 25

図 27

図 26

図 28