口腔白板症の臨床病理学的検討

風岡 宜暁・中山和久・吉田 憲司・高井 克憲
深谷 昌彦

Clinico-pathological study on oral leukoplakia

Yoshiaki KAZAOKA・Kazuhisa NAKAYAMA・Kenzi YOSHIDA
Yoshiki TAKAI・Masahiko FUKAYA

Abstract: Sixty cases of oral leukoplakia treated at our Department from 1975 to 1987 and accompanied by long-term follow-up observation were reviewed, and the relation between oral leukoplakia and its malignant transformation was clinicopathologically analyzed.

A total of 60 oral leukoplakia cases had been followed up for an average of 6 years 5 months and the histological diagnosis of each case was confirmed on biopsy.

The 38 male and 22 female patients ranged in age from 20 to 81 years. The number of cases classified according to treatment was: surgical therapy 32 cases, cryosurgery 16 cases, chemotherapy 3 cases, and follow-up 9 cases.

During the follow-up period, malignant transformation was found in 2 cases (36 year old male and 74 year old female).

The lesions which transformed to squamous cell carcinoma originated in the lateral tongue. Dysplasia was identified in 2 cases, all mild in degree. Squamous cell carcinoma developed in 1 out of these 2 dysplasia cases.

Key words: leukoplakia (白板症), malignant transformation (悪性化), clinical study (臨床研究)

いて若干の知見を得たので報告する。

緒 言

白板症が前癌病変の1つとされていることは、一般によく知られている。発生病因、成因はいまだ不明な点が多いが、口腔は喫煙、アルコールをはじめとする食物中に含まれる種々の化学物質による多くの刺激を受けており、また歯や義歯の機械的刺激も、発生病因の1つとして考えられている¹⁾。しかし、白板症の悪性化の頻度(悪性化率)に関する臨床病理学的報告は比較的少ない。

今回われわれは過去13年間にわたる白板症の長期観察症例について臨床病理学的に検討し、本症の悪性化につ

対象および方法

1975年1月から1987年12月までの13年間に愛知学院大学歯学部第1口腔外科(以降当科と略す)を受診し、臨床病理組織学的に口腔白板症と診断され、かつ生検に悪性所見が認められなかった症例のうち、今回の調査に回答した60症例を対象とした(表1)。

白板症の診断はWHOの基準²⁾に従い“拭き取ることが不可能で、その他のいかなる口腔病変にも分類できない口腔粘膜の白色斑状病変”とした。

追跡方法は当科を再診可能な者は、直接現在の口腔の状態、治療後の経過について問診を行い、その他の者は電話による回答調査を行った。なお死亡者については死亡時の口腔状態を親族へのアンケート調査とした。悪性化の診断としては“初診時に白板症が認められた同部位に、その後、癌が発生したもの”とした。

愛知学院大学歯学部第1口腔外科学教室

(主任: 深谷昌彦教授)

1st Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Dentistry, Aichi-Gakuin University
(Chief: Prof. Masahiko Fukaya)

受付日: 平成2年4月25日

表 1 対象症例

年 齢	男 性	女 性	計(%)
20～	1	0	1 (1.7)
30～	5	2	7 (11.7)
40～	8	6	14 (23.3)
50～	9	5	14 (23.3)
60～	11	4	15 (25.0)
70～	4	4	8 (13.3)
80～	0	1	1 (1.7)
計	38	22	60 (100.0)

表 2 部位別頻度

	男 性	女 性	計(%)
歯肉	17	8	25 (41.7)
舌	9	4	13 (21.7)
頬粘膜	7	5	12 (20.0)
硬口蓋	2	5	7 (11.7)
口唇	2	0	2 (3.3)
口底	1	0	1 (1.7)
計	38	22	60 (100.0)

表 3 発症様式別頻度

	単発性	多発性	計
歯肉	19	6	25
舌	11	2	13
頬粘膜	8	4	12
硬口蓋	4	3	7
口唇	1	1	2
口底	1	0	1
計(%)	44 (73.3)	16 (26.7)	60 (100.0)

表 4 臨床型別頻度

	単純性	疣贅性	びらん性
歯肉	19	2	0
舌	10	2	2
頬粘膜	10	3	2
硬口蓋	6	1	0
口唇	1	1	0
口底	1	0	0
計(%)	47 (78.3)	9 (15.0)	4 (6.7)

初診時の臨床的所見により白板症の発症様式から、単発性および多発性の2型に分類し、臨床型は、

I型単純性 (simplex)：過角化模様のある平坦またはごくわずかに隆起した白色病変。

II型疣贅性 (verrucosa)：粘膜表面より隆起した疣贅性の増殖。

III型びらん性 (erosiva)：白色角化部にびらんおよび裂溝がみられる。の3型に分類した³⁾。

病理組織学的には WHO の基準²⁾に従い白板症の上皮異形成の有無に関し検討を加えた。

結 果

1. 追跡結果

対象症例60例の経過観察期間は最短1年より最長14年6か月で平均6年5か月であった。性別は男性38例、女性22例で男性に多く認められた。初診時の年齢分布は20歳から81歳までで、60歳代が25%と最も多く、次いで40歳代23.3%、50歳代23.3%と40～60歳が全体の約7割を占めており、中高年の男性に多く発生する傾向にあった(表1)。

白板症の発生部位別頻度は、歯肉が25例(23.3%)と多く、舌13例(21.7%)、頬粘膜12例(20.07%)、硬口蓋7例(11.7%)、口唇2例(3.3%)、口底1例(1.7%)

の順であり(表2)、これらの発症様式は単発性44例(73.3%)、多発性16例(26.7%)で多くが単発性であった(表3)。

臨床型分類では単純性47例(78.3%)、疣贅性9例(15%)、びらん性4例(6.7%)であり、歯肉、舌では単純性が多くを占め、びらん性は舌、頬粘膜のみに認められた(表4)。

治療は外科的に全病変を切除したものが32例、生検後凍結療法を施行したもの16例、刺激因子を除去し、生検による病変の一部切除にとどめたもの9例、プレオマイシンによる局所イオン導入療法3例であった。なお各療法施行後の観察期間に偏りはなかった。

経験した白板症のうち、刺激因子除去にとどめた9例を除く51症例中、再発なし43例(84.4%)、再発あり8例(15.6%)であった。再発例の治療法は、外科的切除5例、凍結療法3例で、再発例に悪性化を起こした症例はなかった。また白板症に対し積極的な治療を行わず刺激因子の除去にとどめた9例のうち、その後の観察で白斑の消失したもの1例、縮小したもの2例、不変4例、悪性化と診断されたものが2例であった。

病理組織学的所見のうち、初診時の前悪性能の目安とされる上皮の異形成について検討したところ、60例の白板症のうち上皮の異形成が認められたものは2例であり、その程度は軽度であった(写真1、2)。

写真 1 生検時の病理組織像に軽度上皮異形成が認められるが、悪性化を示さなかった症例。

写真 4 同症例の2年3か月後の口腔内白斑（矢印部）が拡大している。

写真 2 生検時の病理組織像に軽度上皮異形成が認められ、悪性化を示した症例。

写真 5 同症例の病理組織像扁平上皮癌と診断された。

写真 3 悪性化を示した36歳男性の初診時口腔内舌側縁に白斑（矢印部）が認められる。

表 5 悪性化症例

	症例 1	症例 2
年 齢	36歳	74歳
性 別	男性	女性
悪性化までの期間	2年3か月	6年1か月
部 位	舌側縁	舌側縁
発症様式	単発性	単発性
臨床型	単純性	単純性
初診時の異形成	あり	なし

らの治療法は、刺激因子の除去のみで経過観察とした症例であった（表5）。

2. 悪性化症例の検討

経過観察中に悪性化を示した症例は男女各1例の2例で、男性の2.6%，女性の4.5%にあたり、部位はいずれも舌で、舌の白板症悪性化率は15.3%にあたる。癌発生時の年齢は36歳と74歳であった。初診から悪性化までの期間は2年3か月と6年1か月であり、発症様式は単発性で、臨床型は単純性であった（写真3～5）。これ

考 察

WHOの基準によれば前癌病変とは“正常なものに比べあきらかに癌が発生しやすい形態学的な変化を伴った組織”と定義され、白板症と紅斑症がこれに属している。このうち口腔の白板症が実際にどのくらいの頻度で

表 6 おもな白板症の悪性化頻度

報 告 者	国	症 例 数	悪性化率	観察期間
鷺津 ⁴⁾	日本	92	16.3	1 Y-10 Y
天笠 ⁵⁾	日本	109	9.2	7 M-18 Y
井上 ⁶⁾	日本	89	10.1	7 M-26 Y
Mala ら ⁷⁾	Italy	141	3.5	3 Y-11 Y
Spiessl ら ⁸⁾	Germany	102	16.0	—
Einhorn ら ⁹⁾	Sweden	782	4.0	1 Y-44 Y
Pindborg ら ¹⁰⁾	Denmark	248	4.4	3 M-9 Y
Bánóczy ら ¹¹⁾	Hungary	68	13.2	平均 6.3 Y
Sugár ら ¹²⁾	Hungary	324	5.5	1 Y-23 Y
Gangadharan ら ¹³⁾	India	626	10.1	1 M-6 Y
Roed-Petersen ら ¹⁴⁾	Denmark	331	3.6	平均 4.3 Y
Mehta ら ¹⁵⁾	India	117	0.9	10 Y
Tempel ¹⁶⁾	Germany	94	12.0	—
Silverman ら ¹⁷⁾	India	4,762	0.13	2 Y
Mincer ら ¹⁸⁾	U.S.A	45	11.1	1 M-8 Y
Bánóczy ¹⁹⁾	Hungary	520	5.9	1 Y-25 Y
自験例	日本	60	3.3	1 Y-14.6 Y

悪性化し、また臨床的特徴についての報告は、本邦においては少なく、鷺津⁴⁾、天笠⁵⁾、井上⁶⁾によると悪性化率はそれぞれ 16.3%、9.2%、10.1% であったとしている。一方諸外国の比較的新しい報告では、0.13～16.0%とされ⁷⁻¹⁹⁾、自験例は 60 例中 2 例 (3.3%) で、これらの報告の中ではやや低い値であった。このように対象患者、観察期間、人種、喫煙の慣習の違いにより報告者によって若干異なっているものの、白板症の悪性化率は数%前後であると考えられる (表 6)。

性差別の悪性化率については、Roed-Petersen¹⁴⁾ は男性 2.1%、女性 5.8% とし、Tempel¹⁶⁾ は男性 10.4%、女性 17.6%、Silverman ら¹⁷⁾ は男性 0.1%、女性 1.3% と報告している。自験例でも男性 2.6%、女性 4.5% であり、他家の報告と同様に女性の悪性化率が男性に比べ高いことが推測された。

白板症と診断されてから悪性化を示すまでの期間は半年以内に起こり経過年数は短いとの報告もあるが²³⁾、多くは 1 年 3 か月～15 年⁵⁾、1 年 5 か月～11 年 11 か月⁶⁾、3 か月～23 年¹³⁾ と長期間に及んでおり、自験例でも 2 年 3 か月、6 年 1 か月であった。このことから白板症の悪性化の過程にはなんらかの因子が比較的長期間にわたり作用していると推測された。

白板症の治療法選択にあたって、われわれは発生誘因と考えられる機械的刺激因子の除去を計った上で、可能なものは外科的に白斑の切除を行ってきた。しかし病変が大きく切除の困難な症例に対しては凍結療法や、生検のみにとどめ経過観察としている。また 1980 年頃はブレ

オマイシンによる局所イオン導入療法を施行したものが 3 例含まれていた。治療法別による悪性化率については、Einhorn ら⁹⁾ は鋼刃メスと電気凝固法を用いた 313 例中 4.6% であり、非外科的治療群の約 2 倍であったと述べている。一方 Pindborg ら¹⁰⁾、Sugár ら¹²⁾ は外科的切除例には悪性化は認められなかったと報告している。自験例では外科的切除例に悪性化は起きておらず、癌化する母地を取り除くという意味においても外科的に白斑を切除することは望ましいと考えられ、Einhorn ら⁹⁾ の報告で悪性化率が高かったのは、外科的療法の中に電気凝固法が含まれていたのが一因と思われた。白板症に対する凍結療法後の悪性化の報告は少なく、Sako ら²⁰⁾ は 60 例中 4 例、6.6% と述べているが、われわれが行った凍結療法 16 例では悪性化は認められず、白斑を残さず確実な凍結を行えば外科的療法と同等に安全な療法であると考えられた。Sugár ら¹²⁾ は病的因子を放置し、姑息的療法のための群は最も予後不良で 18 例中 5 例に悪性化を認めたとし、さらに刺激因子除去療法のみで他の療法を行わなかった症例は悪性化率が高かったとの報告⁵⁾ もあり、自験例でも 2 例とも刺激因子除去の後、経過観察とした症例であった。これらの結果から白板症に対する治療法は安易な加療は避け、病的因子と考えられるものを完全に除去し、外科的切除や凍結療法などにより悪性化潜在能をもつ可能性がある周囲組織を含めて確実に白斑を取り除く必要があると考えられた。

悪性化の好発部位は、井上⁶⁾ は悪性化 8 例中舌 5 例、頬粘膜 3 例と報告し、Roed-Petersen¹⁴⁾ は 9 例中舌

に4例, Silverman ら¹⁷⁾はほとんどが頬粘膜であったと述べ、自験例では2例とも舌側縁であった。このことから悪性化しやすい部位は、可動粘膜であり、歯肉よりも刺激を受けやすい状態におかれている舌側縁や頬粘膜であると考えられた。

発症様式による悪性化の頻度は単発性より多発性に多く、また臨床型についてはびらん型の悪性化率が高く、疣贅型、単純型は低いという報告^{10,24)}があるが、自験例では2例とも発症様式は単発性で、臨床型は単純型であり、したがって症例数が少ないものの、すべて型の白板症が悪性化潜在能を有しているのであろうと思われた。

治療後の白斑の再発の原因として天笠ら⁹⁾は、1) びまん性白板症などは肉体的に境界が不明瞭で取り残しをしたため、2) 白板症の周囲粘膜は発症の素地を有しているため、3) 白板症の病的因子が必ずしも除去されていないため、と述べており、自験例でも外科的切除および凍結療法後の8症例に白斑の再発を認めており、これら再発例からの悪性化はなかったものの、白板症の治療に際しては再発傾向を想定した十分な経過観察の必要性が示唆された。

上皮異形成はWHOの基準によると、軽度、中等度、高度の3段階に分類されるが、厳密な基準は確立されておらず、主観的な要素が含まれているようである²⁵⁾。悪性化した症例は組織学的に、初診時の白斑部に上皮異形成がみられることが多いとの報告^{10,11,18)}があり、自験例でも悪性化を起こさなかった症例のうち軽度異形成変化が認められたのは1.8%であったのに対し、悪性化症例は50%にあたる。症例数からみて推定の域をでないが、白板症の異形成の有無および程度はその後の悪性化能を判定する所見の1つと考えられた。

結 語

1975年1月から1987年12月までの13年間に愛知学院大学歯学部第1口腔外科を受診し、白板症と診断された60症例の経過観察を行い、以下の結果を得た。

1. 白板症例の所見

対象患者は男性38例、女性22例で40～60歳代が全体の約7割を占め、中高年の男性に多く発生する傾向にあった。発生部位別では歯肉が最も多く、次いで舌、頬粘膜、硬口蓋、口唇、口底の順であった。発症様式は単発性44例、多発性16例で、臨床型は単純性47例、疣贅性9例、びらん性4例であった。

2. 治療法と予後について

経過観察期間は1年より14年6か月で平均6年5か月であった。治療法は外科的切除32例、凍結療法16例、刺激因子除去のみ9例、局所化学療法3例であり、このうち白斑の再発が8例に認められた。

3. 悪性化について

刺激因子除去のみで積極的治療を行わなかった9例中2例(36歳男性, 74歳女性)に悪性化が認められた。悪性化と診断されるまでの期間は2年3か月と6年1か月であり、いずれも可動性粘膜であり、舌側縁は悪性化しやすいと思われた。

本論文の要旨は、第15回日本口腔外科学会中部地方会(1990年、岡崎)において発表した。

引用文献

- 1) 石川梧朗：口腔病理学Ⅱ。改訂版、永末書店、京都、1982、72-78頁。
- 2) WHO Collaboration Centre for Oral Precancerous Lesions: Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg* 46: 518-537 1978.
- 3) 白数力也、虫本浩三、他：口腔白板症。第1版、医歯薬出版、東京、1986、5-8頁。
- 4) 鷺津邦雄、小野 勇、他：口腔の前がん状態の臨床。癌の臨床 27: 942-947 1981.
- 5) 天笠光雄、戸塚盛雄、他：口腔白板症の臨床型、治療法と予後に関する研究。日口外誌 24:243-252 1978.
- 6) 井上哲生、内田正興、他：口腔白板症の悪性化。癌と化学療法 16: 1650-1656 1989.
- 7) Mala, F. and Mongini, F.: Contributo casistico allo studiodelle leukoplachie orali, Indagine clinica di controllo su 141 casi sottoposti a biopsia. *Minerva Stomat* 15: 502 1966.
- 8) Spiessl, B. and Metz, H.J.: Differentialdiagnose und Behandlung der Leukoplakie. *Dtsch Zahn-Mund-Kieferhk* 48: 11 1976.
- 9) Einhorn, J. and Wersäll, J.: Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. *Cancer* 20: 2189-2193 1967.
- 10) Pindborg, J.J. Renstrup, G., 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.
- 11) Bánóczy, J. and Csiba, Á.: Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. *Oral Surg* 42: 766-774 1976.
- 12) Sugár, L. and Bánóczy, J.: Follow-up studies in oral leukoplakia. *Bull WHO* 41: 289-293 1969.
- 13) Gangadharan, P. and Paymaster, J.C.: Leukoplakia. An epidemiologic study of 1504 cases observed at the Tatamorial Hospital Bombay, India. *Brit J Cancer* 25: 657-668

- 1971.
- 14) Roed-Petersen, B.: Cancer development in oral leukoplakia follow-up of 331 patient. *J Dent Res* 50: 711 1971.
- 15) Mehta, F.S., Shroff, B.C., et al.: Daftary D.K.: Oral leukoplakia in relation to tobacco habits. A ten-year follow-up study of Bombay policeman. *Oral Surg* 34: 426-433 1972.
- 16) Tempel, V.: Beitrag zur Frage der malignen Entartung von Leukoplakin der Mundhöhle. *Dtsch Stomat* 22: 814-820 1972.
- 17) Silverman, S., Bhargava, K., et al.: Malignant transformation and nature history of oral leukoplakia in 57518 industrial workers of Gujarat, India. *Cancer* 38: 1790-1795 1976.
- 18) Mincer, H.H. and Coleman, S.A.: Observations on the clinical characteristics of oral lesions showing histologic epithelial dysplasia. *Oral Surg* 33: 389-399 1972.
- 19) Bánóczy, J. and Sugár, L.: Longitudinal studies in oral leukoplakias. *J Oral Path* 1: 265-272 1972.
- 20) Sako, K., Marchetta, F.C., et al.: Cryotherapy of intraoral leukoplakia. *Am J Surg* 124: 482-484 1972.
- 21) Silverman, S. and Rosen, R.D.: Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. *JADA* 76: 772-777 1968.
- 22) Pinborg, J.J.: *Oral Cancer and Precancer*. John Wright & Sons Ltd Bristol, 15-16 1980.
- 23) Leonardelli, G.B. and Talamazzi, F.: Leucoplasie del cavo orale e precacerosi. *Ach Ital Otol* 61: 107-114 1950.