

授与番号	甲第 358 号
------	----------

## 論文内容の要旨

### Diagnostic Accuracy of High-Grade Intraepithelial Papillary Capillary Loops by Narrow Band Imaging for Early Detection of Oral Malignancy: A Cross-Sectional Clinicopathological Imaging Study

口腔癌の早期診断を目的とした狭帯域光観察による上皮乳頭内毛細血管ループの診断精度  
：臨床病理学的画像診断の横断研究

(Cancers 第 14 巻、第 10 号 2415、令和 4 年 5 月)

おおた 藍理  
太田 藍理

#### I. 研究目的

早期の口腔扁平上皮癌 (OSCC) の生存率は良好で、治療後の QOL の低下も少ない。治療成績の向上を図るためには、早期の診断と治療が不可欠である。OSCC は一般的に前がん状態や前がん病変が悪性化して生じると考えられている。WHO は、悪性化する粘膜疾患を口腔潜在的悪性疾患 (OPMDs) と定義した。OPMDs に対する一般的な治療方針は、経過観察や切除手術である。

近年、消化管領域において拡大内視鏡を用いた狭帯域光観察 (Narrow-Band Imaging : NBI) で病変の診断と治療を行うことが多くなってきた。この方法は、粘膜上皮基底層に近接して存在する上皮乳頭内毛細血管ループ (Intraepithelial Papillary Capillary Loop : IPCL) などの微小な血管の観察を行う。特徴的な IPCL の形態は、悪性腫瘍を診断する一助となり、悪性度の診断も可能とされている。しかし、口腔領域の病変に対する報告は少ない。また、口腔粘膜病変に対する肉眼的な観察 (CVI) と、内視鏡を用いた白色光観察 (WLI)、NBI を用いた観察結果の差異も明らかではない。

本研究の目的は、口腔扁平苔癬 (OLP) や白板症、OSCC の病変に対し、CVI、WLI、NBI それぞれの観察方法の長所と短所を明らかにし、NBI を用いて観察した IPCL が、OSCC の診断にどの程度寄与するのかを病理学的に検討することである。

#### II. 研究方法

岩手医科大学内丸メディカルセンター口腔外科に来院し、研究に同意が得られた口腔悪性腫瘍を疑った患者 95 例のうち、別疾患と診断された 15 例と生検同意を得られなかった 20 例を除外した 60 例 (OLP16 例、白板症 31 例、OSCC13 例) (男性 27 例、女性 33 例; 平均年齢  $62.7 \pm 13.6$  歳) を対象とした。正常粘膜の観察のため、健常者 10 例 (男性 3 例、女性 7 例; 平均年齢  $36.7 \pm 11.2$  歳) を観察した。この研究は岩手医科大学歯学部倫理委員会の承認を得た (承認番号 01327)。口腔内を領域別に分け、病変が確認できる部位を CVI、WLI および NBI で観察し、病変の拡がりや点を点数化した。病変の性状を肉眼的に観察し、均一病変と不均一病変に分類した。内視鏡システムは NBI (EVIS EXERA III; Olympus Medical Systems) と Dual Focus 内視鏡 (GIF-HQ

190 ; Olympus Medical Systems) を用いた。病変部の IPCL を Type 0 から IV の 5 段階に分類した。その後、当該病変部の生検を通法に従って施行した。

### III. 研究成績

病変の拡がりを疾患別にみると、OLP では CVI で 2.9 点、WLI で 4.0 点、NBI で 5.1 点となり観察方法で有意差を認めた。白板症も CVI で 1.9 点、WLI で 3.0 点、NBI で 3.5 点であり有意差を認めた。OSCC はすべての観察方法で 1.4 点であり、有意差はなかった。OLP や白板症は、CVI よりも器具を使ったほうが病変の拡がりが良く観察できた。肉眼的な性状は、OLP は、56.3%が不均一病変であった。白板症は、83.9%が均一病変で、OSCC は 92.3%が不均一病変であった。正常粘膜は、舌背が 100%、硬口蓋の 80%、歯肉の 40%が Type0 であり、IPCL の観察が困難であった。

OLP の IPCL は Type I-II が 75%、Type III が 25%であった。白板症は、Type 0-II が 74.2%、であった。OSCC は、Type III が 38.5%と Type IV が 61.5%であり、高度の IPCL Type のみであった。NBI を用いて観察し、高度な IPCL が観察された場合、病変が OSCC である診断精度は、感度 100%、特異度 80.9%であった。これらから、粘膜の性状が不均一で高度の IPCL Type を有する病変は、悪性腫瘍を強く示唆するものであった。

### IV. 考察及び結論

内視鏡を使用した口腔粘膜病変の観察は、病変の範囲を調べるために有用であった。NBI を使用した IPCL 観察は、悪性病変を検出するために重要な検査になりうるが、機器の特性を十分に理解し、観察部位の選択に注意が必要と思われた。今後、病変の IPCL type と病理組織診断における深達度との関係を明らかにする必要があると考える。

## 論文審査担当者

主査	入江 太朗	教授 (病理学講座 病態解析学分野)
副査	宮本 郁也	教授 (口腔顎顔面再建学講座 口腔外科学分野)
副査	山田 浩之	教授 (口腔顎顔面再建学講座 口腔外科学分野)

## 論文審査の結果の要旨

口腔扁平上皮癌 (OSCC) の治療成績の向上を図るためには、早期の診断と治療が不可欠である。近年、消化管領域においては拡大内視鏡を用いた狭帯域光観察 (Narrow-Band Imaging : NBI) による診断が普及している。この方法では、粘膜上皮基底層に近接して存在する上皮乳頭内毛細血管ループ (intraepithelial papillary capillary loop : IPCL) などの微小な血管の観察を行う。特徴的な IPCL の形態は、悪性腫瘍を診断する一助となりうるが、口腔領域での報告は少ない。また、口腔粘膜病変に対する肉眼的な観察 (CVI)、内視鏡を用いた白色光観察 (WLI)、NBI の結果の差異も明らかではない。そこで、本研究では口腔潜在的悪性疾患や OSCC に対する内視鏡観察の臨床的有用性を明らかにすることを目的とした。

岩手医科大学内丸メディカルセンター口腔外科に来院し、口腔悪性腫瘍を疑った 60 例 (口腔扁平苔癬 16 例、白板症 31 例、OSCC 13 例) (男性 27 例、女性 33 例 ; 平均年齢 62.7 ± 13.6 歳) を対象とした。正常粘膜の観察のため、健常者 10 例 (男性 3 例、女性 7 例 ; 平均年齢 36.7 ± 11.2 歳) を観察した。口腔内を領域別に分け、病変が確認できる部位を CVI、WLI および NBI で観察し、病変の拡がり点数化した。また、病変の性状を肉眼的に観察し、均一病変と不均一病変に分類した。さらに、病変部の IPCL を Type 0 から IV の 5 段階に分類した後、当該病変部の生検により病理組織学的診断を得た。CVI、WLI および NBI の結果を比較し、以下のことが明らかとなった。

1. 病変の範囲を疾患別にみると、口腔扁平苔癬では CVI で 2.9 点、WLI で 4.0 点、NBI で 5.1 点となり観察方法で差異を認めた。白板症も CVI で 1.9 点、WLI で 3.0 点、NBI で 3.5 点であり統計学的有意差を認めた。OSCC はすべての観察方法で 1.4 点であった。口腔扁平苔癬や白板症は、CVI よりも内視鏡を使った方が病変の範囲を正確に観察できた。
2. 肉眼的な性状では、口腔扁平苔癬の 56.3% が不均一病変であった。白板症は、83.9% が均一病変で、OSCC の 92.3% が不均一病変であった。
3. 正常粘膜では、舌背の 100%、硬口蓋の 80%、歯肉の 40% が Type 0 であり、これらの部位での IPCL の観察は困難であった。
4. 口腔扁平苔癬の IPCL 分類では、Type I-II が 75%、Type III が 25% を占めた。白板症では、Type 0-II が 74.2% であった。また、OSCC では、Type III が 38.5%、Type IV が 61.5% を占め、高度の IPCL Type のみが認められた。

5. NBI で高度な IPCL Type が観察された場合、病変が OSCC である診断精度は、感度 100%、特異度 80.9%であった。粘膜性状が不均一で高度の IPCL Type を有する病変では、悪性腫瘍が強く示唆された。

以上の研究成果より、内視鏡を用いた観察は、口腔粘膜病変の範囲の検出に有用と考えられた。また、NBI による IPCL の観察は、悪性病変を検出するために重要な検査になりうるが、機器の特性を十分に理解し、観察部位の選択に注意が必要と思われた。

本論文は、内視鏡を用いた観察が口腔粘膜病変の診断の質の向上に寄与する可能性を示唆するものであり、学位論文に値すると評価した。

## 試験・試問結果の要旨

最初に本論文の目的、概要について説明がなされた。次いで研究方法、結果ならびにその考察と臨床的意義、今後の研究展開について試問した結果、いずれも適切かつ明瞭な回答が得られた。また、今後の研究に対しても意欲的であり、学位に値する学識と研究能力を備えているものと判定した。

主査・副査から多くの質問があり、下記のような質疑応答が行われた。

### 入江教授（主査）

問：OSCC が疑われる患者というのは、腫瘍の大きさ等に何か基準があるのか。

答：新患で来院した患者の中から、視診で OSCC が疑われる患者は腫瘍の大きさに関わらず対象としました。病理組織学的に OSCC と診断された 13 例の T 分類の内訳は、Tis : 1 例、T1 : 3 例、T2 : 5 例、T3 : 1 例、T4 : 3 例でした。

問：OSCC は肉眼でも赤色と白色が混合している不均一な表面性状の病変であると認識できるが、NBI で観察する意義はあるのか。

答：本研究で観察した OSCC は、肉眼でも容易に悪性腫瘍と判断できるものが多かったが、1 例は口内炎との判別が難しい症例であった。この症例では、NBI での IPCL Type IV の所見から OSCC を強く疑うことができました。

問：口腔内に多様な IPCL Type がみられたとき、何を基準に分類を決めているのか。

答：病変周囲の粘膜で観察できた最も高度の IPCL Type を採用して分類しています。他の文献でも用いられている方法です。また、高度の IPCL Type が確認された OSCC では、周囲に Type I-II の IPCL が必ず観察できます。IPCL の Type から病変の悪性度を予測するため、少量でも高度の IPCL Type を確認した場合には、その所見を採用して分類すべきであると考えています。

**問：正常粘膜でも口蓋や舌の角化粘膜の厚さの違いにより IPCL の見えやすさが異なるが、これは OSCC の診断にも関わってくるものなのか。**

答：角化粘膜の厚さは OSCC の診断に関与すると思います。IPCL の見えにくい口蓋に生じた初期の OSCC では白斑により IPCL の観察がさらに困難になると考えられます。腫瘍が進展して大きくなれば、表層に新生した IPCL を確認することができるようになります。しかしながら、厚い角化粘膜を有する口蓋や歯肉の早期がんでは、粘膜の薄い部位と比較して診断が遅れる可能性があります。

**問：OSCC においては肉眼、白色光、NBI で病変の範囲に差がないとの結果であるが、NBI を使用する利点はあるのか。**

答：本研究で確認できた OSCC は、肉眼で診断できるものが多かった。しかしながら、OSCC 周囲にはまだ癌化していない白板症があることも多く、悪性化する白板症を経過観察する際には、NBI は有用と思います。OSCC の症例を増やしてさらに検討いたします。

**問：口腔扁平苔癬の IPCL Type III はどのようなときにみられるのか。白板症や OSCC でみられる Type III との違いはあるか。**

答：炎症症状が強く潰瘍を伴う口腔扁平苔癬に Type III が観察されました。血管の密度が高くなるためか NBI で潰瘍周囲は暗く観察され、Type の鑑別もやや困難でした。白板症や OSCC の Type III では、角化病変と正常粘膜の境界に血管が並んでいる場合が多く、比較的容易に観察できました。

**宮本教授（副査）**

**問：OSCC の発生する部位に関して、IPCL が観察しやすい部位（角化上皮が薄い舌縁や頬粘膜、舌下面）に出現しやすく、角化の厚い部位は腫瘍ができにくいと考えられるが、検討してはどうか。**

答：本研究では、症例数が少ないものの、OSCC の発生する部位は IPCL 観察が容易な舌縁が 69.2% を占め最も多かった。また、本邦における口腔癌の好発部位は舌 60.0%、下顎歯肉 11.7%、口底 9.7%、頬粘膜 9.3%、上顎歯肉 6.0%、硬口蓋 3.1% と報告されています。舌の中でも粘膜の薄い舌縁に腫瘍ができやすいことも知られているため、IPCL が観察可能な部位に OSCC が出現しやすいことが考えられます。しかしながら、頬粘膜と歯肉を比較すると下顎歯肉のほうが腫瘍の発生数は多く、角化層の厚みのみから発生に差がでるとは言えません。粘膜性状のみではなく、部位ごとに慢性的な刺激を受けやすいか等、包括的に検討することが必要と思われます。

山田教授（副査）

問：口腔で観察される血管は、患者の全身状態（糖尿病や血管炎）と関連があるか。また、NBIを使用する消化管領域において報告はあるか。（山田教授）

答：口腔内や上部消化管においてNBIで観察される表在血管の形態が、全身状態と関連しているという報告は見つかりませんでした。多発血管炎性肉芽腫症のように上咽頭や鼻腔粘膜に出血を生じる疾患であれば、NBI観察が診断の一助となる可能性が報告されています。実際の口腔粘膜観察では、患者の頬粘膜の脂肪の厚み、喫煙による口腔粘膜全体の角化は、血管の見え方に関係していましたが、全身疾患が強く影響している印象はありませんでした。