



## 口腔上皮の反応異型と 上皮内扁平上皮癌

### Question

口腔の白斑が切除生検されてきます。上皮の肥厚に加え軽度の異型がある場合、過形成、異形成、上皮内癌ははっきり分けられますか？ その場合、正常との境界はどのように決定しますか？ またCK13とCK17の染色はどの程度信頼できるでしょうか？

### Answer 1 (田沼順一 新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野)

#### 1. HE像での観察ポイント

異型性の程度を観察のポイントとして、以下を参考にすることで、HE像での病理診断の鑑別はある程度可能である。

口腔の白板症(leukoplakia：臨床診断名)の病理診断(hyperplasia/epithelial dysplasia/SCC：病理診断名)は、HE染色で行うことが原則である。その際に重要なことは、頭頸部腫瘍WHO分類第4版(2017年)に記載してあるOEDの診断基準(各8項目：構造異型・細胞異型)を基本にすることである<sup>1)</sup>。さらに、口腔粘膜の組織像は部位別(舌・歯肉・頬部・口蓋・口腔底)で上皮の厚さや角化の程度など組織学的様相が大きく異なることから、診断の際には正常組織/細胞との比較を十分に考慮する<sup>2)</sup>。

まず臨床所見の白斑がみられることから、HE像による病変部(図1-1)は、正常部と比べ表層の角化層が肥厚し、角化や錯角化が目立つことから、構造的な相違(構造異型)により比較的容易に区別できる。次のポイントは上皮層内の細胞異型で、正常から過形成・過角化症(図1-1a)、軽度上皮性異形成(図1-1b)、中等度上皮性異形成(図1-1c)、高度上皮性異形成(=上皮内癌, 図1-1d)、および扁平上皮癌の上皮内では、基底層から上方(あるいは下方)に向かって異型細胞の出現がみられ、細胞異型の程度が増加していることを確認する。同時にその異型細胞が上皮内のどの

位置(基底層・有棘層・角化層)に出現しているかなども確認する。また上皮下の間質反応(炎症細胞浸潤の程度：異型の程度と相関)の有無にも注意する。

#### 2. 免疫染色による境界の決定

正常と病変部との境界は、前述したように、上皮の異型性(構造異型・細胞異型)の程度で決定される。つまり、正常上皮には異型性がなく、正常と異型性がみられる病変境界部にはfront形成がみられることがあるので、これらの所見をもとに境界を決定できることもある。

また、免疫染色による境界の決定も、ある程度は可能で、CK13/CK17が境界決定の補助をしてくれる。染色結果がCK13陽性/CK17陰性では、正常または過形成・軽度上皮性異形成を示唆し、CK13陰性/CK17陽性ならば中等度上皮性異形成以上の病変と推定できる。さらにKi-67(正常部では傍基底細胞のみに陽性、上皮性異形成になると基底細胞から上方の細胞層にかけて重層化した陽性像)とp53(中等度上皮性異形成以上の病変では、陽性像が増加し重層化する)の免疫染色も病変部の境界の決定に役立つ(図1-2)ので、口腔癌・口腔上皮性異形成では4つのマーカーをセットにして染色を実施することを推奨する。しかし、これらのマーカーを用いる場合、単純な判断は禁忌であり、同じ疾患および上皮性異形成や癌でも陽性像が病変の背景や部位などで大きく異なるの

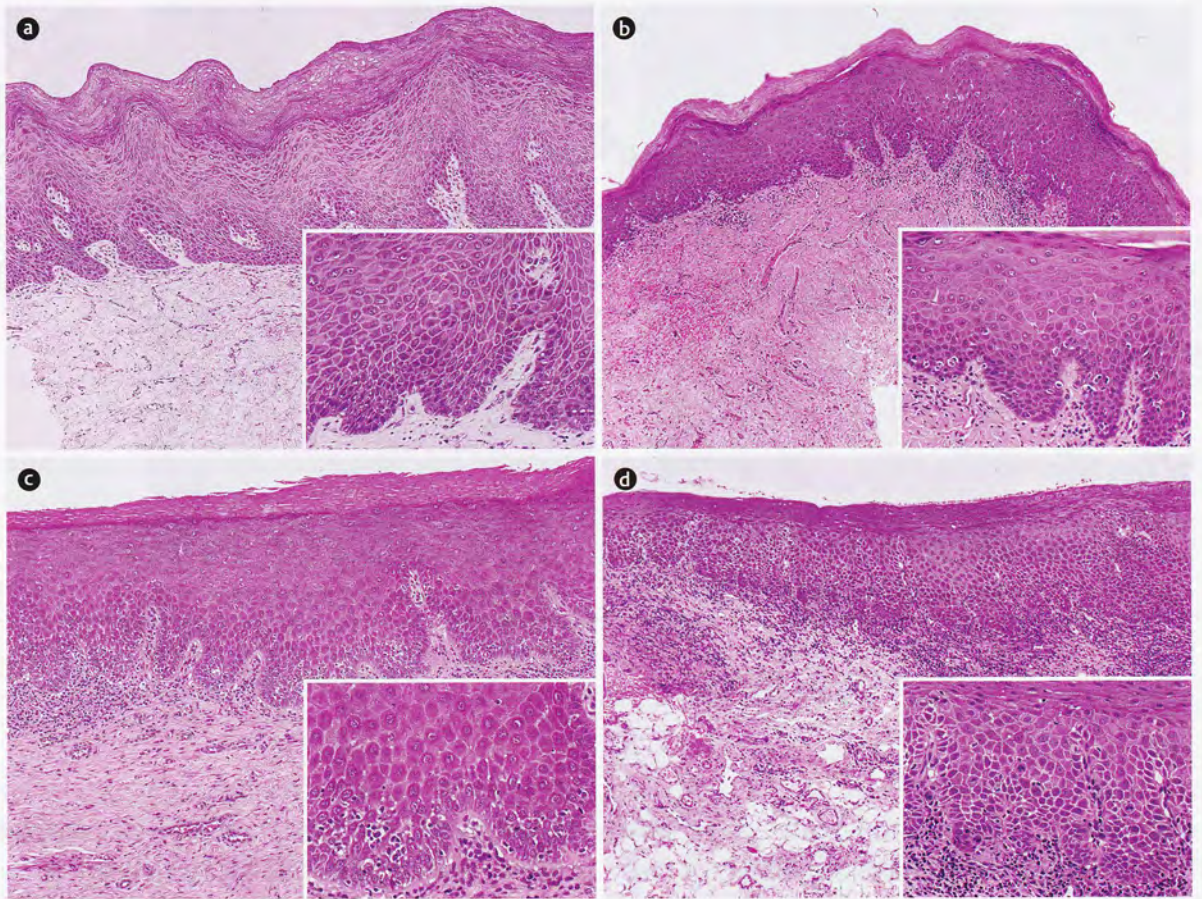


図1-1 口腔粘膜病変の病理組織像

a: 過形成および過角化症, b: 軽度上皮性異形成, c: 中等度上皮性異形成, d: 高度上皮性異形成 (= 上皮内癌).

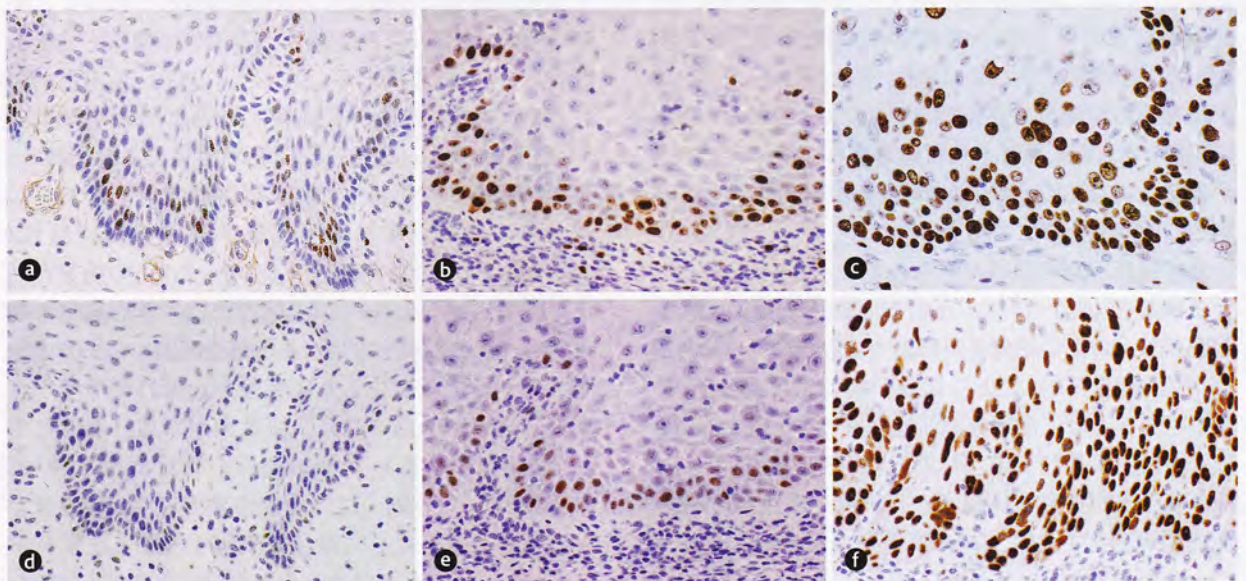


図1-2 口腔粘膜上皮 (歯肉部) の正常組織と各程度の異形成との対比

a: 正常 (Ki-67), b: 軽度~中等度上皮性異形成 (Ki-67), c: 高度上皮性異形成 (= 上皮内癌) (Ki-67), d: 正常 (p53), e: 軽度~中等度上皮性異形成 (p53), f: 高度上皮性異形成 (= 上皮内癌) (p53).

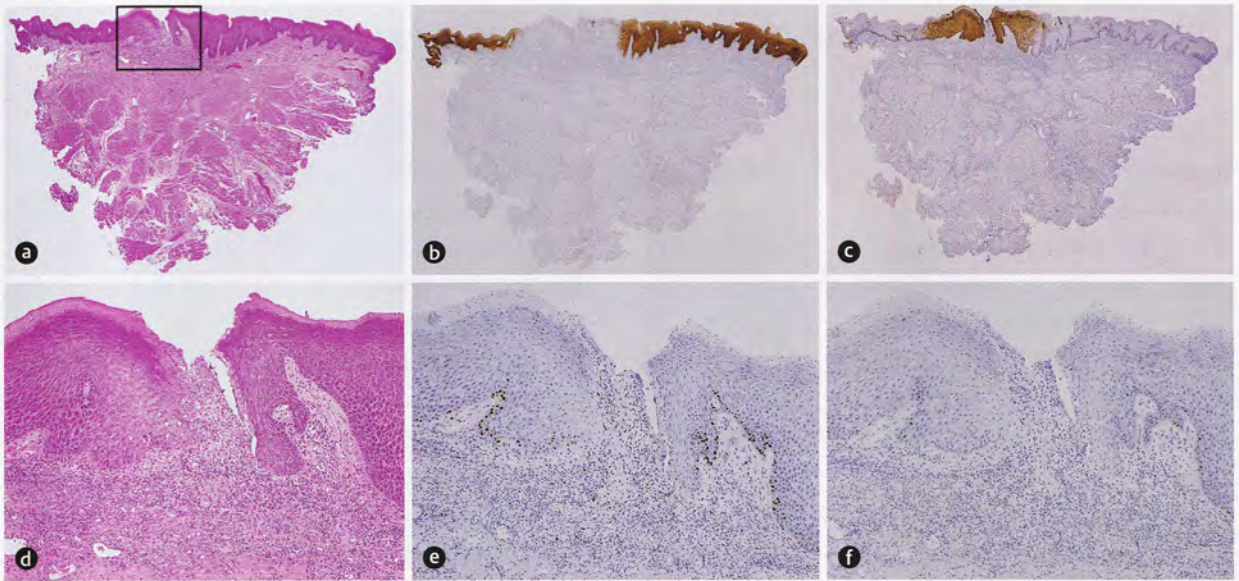


図1-3 病変部と免疫染色

a: HE組織像(弱拡大像), b: CK13陰性, c: CK17陽性, d: HE組織像(aの囲み部分の拡大像), e: Ki-67は(傍)基底細胞1層を除き陰性, f: p53陰性.

で、注意を要する。

### 3. CK13/CK17のピットホール

免疫染色CK13/CK17において典型的な染色像(CK13陰性/CK17陽性)を呈する上皮性異形成の腫瘍性病変は比較的多くみられるが、一方、CK13陰性/CK17陽性パターンが当てはまらない病変も多くある<sup>3)</sup>。このパターンに当てはまらない症例は、炎症性病変が多く、外傷などによる潰瘍部周辺や手術後の再生上皮、エプーリス・口腔扁平苔癬・低分化型扁平上皮癌が挙げられる。

一般に口腔内は歯周病による恒常的な炎症反応、および咬傷、歯科補綴物の不適合、様々な細菌・ウイルスなどによる曝露で潰瘍やびらんを生じることが多い。これらの病変部では、反応性の増生や炎症による刺激が形態変化、増殖などを引き起こして細胞骨格であるCKの発現パターンが変化するために、多くの病理医がピットホールに陥ることになる。

例えば図1-3のHE組織像(図1-3a)では、潰瘍部を中心に周囲は上皮の肥厚がみられ、拡大像では一見すると構造異型や細胞異型がみられる(図1-3d)。そこで免疫染色を観察すると、CK13陰性/CK17陽性が病変部にみられる(図1-3b, c)。一方、Ki-67は(傍)基底細胞1層のみに陽性(図1-3e)、そしてp53は正常細胞の発現パターン(図1-3f)であることから、この病変は外傷による潰瘍病変で、この周囲は反応性の

増生であることを示している。

したがって、CK13/CK17のみを用いた免疫染色のパターンに依存した診断は絶対的でなく、例外も存在するため、口腔癌・上皮性異形成の診断に際してはp53/Ki-67などの併用が必要であり、かつこれらのマーカーは補助的であることを念頭に使用すべきである<sup>4)</sup>。さらに診断に迷った際は、臨床経過などの患者の情報(誤咬など)も考慮して総合的に検討することも大切である。

### 文 献

- 1) El-Naggar, A.K., Chan, J.K.C., Grandis, J.R. et al. (eds.) : Tumours of the oral cavity and mobile tongue. WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th ed., IARC Press, Lyon, 2017, 105-131
- 2) 田沼順一, 松坂賢一(編) : 口腔がん早期発見のための口腔細胞診入門, 医歯薬出版, 東京, 2020
- 3) 長塚 仁 : その口腔粘膜病変は悪性か—診断にCK13・CK17を用いた際のピットホール—, 病理と臨床 2020, 38 : 189-191
- 4) 丸山 智, 免疫組織化学の導入による口腔上皮性異形成・上皮内癌の客観的病理組織診断の均質化, 病理と臨床 2022, 40 : 36-40.



田沼順一  
Tanuma Jun-ichi

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野