



Title	口腔病変の発生に関する数理モデル解析
Author(s)	中川, 幹也
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47581">https://hdl.handle.net/11094/47581</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	中 川 幹 也
博士の専攻分野の名称	博 士 (歯 学)
学位記番号	第 2 1 0 6 5 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学位論文名	口腔病変の発生に関する数理モデル解析
論文審査委員	(主査) 教授 古郷 幹彦 (副査) 教授 豊澤 悟 講師 田中 宗雄 講師 八木 雅和

## 論文内容の要旨

### 緒言

ヒトの各種疾患においては単一の病因で発生するものは稀で、多くは遺伝的素因や免疫などの内因と、物理的・化学的因子、病原体や生活習慣などの外因からなる複数の病因が関与することが知られている。工業分野で複数要素からなる機械等の故障分布として利用されている Weibull 分布に関しては、ヒトの寿命や歯・補綴物の寿命の解析への応用例はあるものの口腔疾患の発症に用いた報告はまだ無い。本研究の目的の第一は、Weibull 分布のパラメータと各種口腔疾患の特性との関係を明らかにすることである。

一方、悪性腫瘍の一部では多段階発生が分子生物学的に裏付けられており、また多段階発生を説明する数理学的モデルもいくつか考案されている。口腔の悪性腫瘍に多段階発生の可能性を仮定し、数理学的モデルの一つである Armitage-Doll の multistage carcinogenesis model を用いて解析することで、その発生に関与する因子の多寡を推測することが可能と思われる。

口腔で最も頻度の高い悪性腫瘍は扁平上皮癌であるが、その前癌病変とされる白板症との関係は必ずしも明確ではない。上記の数理的な解析を用いて両者を比較することで、その関係の一端を明らかにすることも本研究の目的の一つである。

### 対象と方法

1972 年から 2005 年までの期間に大阪大学歯学部附属病院において病理組織診断された症例のうち、悪性腫瘍：扁平上皮癌 (SCC、 $n=1720$ )、腺様嚢胞癌 (ACC、 $n=57$ )、粘表皮癌 (MEC、 $n=57$ )、良性腫瘍：多形性腺腫 (PA、 $n=224$ )、エナメル上皮腫 ( $n=204$ )、歯牙腫 ( $n=175$ )、扁平上皮乳頭腫 ( $n=253$ )、血管腫 ( $n=229$ )、嚢胞：歯原性角化嚢胞 ( $n=229$ )、粘液嚢 ( $n=1216$ )、ガマ腫 ( $n=176$ )、粘膜病変：白板症 (LKP、 $n=653$ )、扁平苔癬 ( $n=465$ ) の各種症例の診断時年齢を Weibull 分布により解析し、形状母数・尺度母数および Kolmogorov-Smirnov 検定による当てはまりの良さを計算した。

悪性腫瘍および白板症症例の診断時年齢に対し、昭和 60 年モデル人口により年齢補正を行い、それぞれの年齢層での発症率を算出した。比較対照として良性腫瘍のうち多形性腺腫と、厚生労働省地域がん登録研究班による地域が

ん登録全国推計がん罹患データ中の口腔・咽頭、食道、胃、肺、結腸および前立腺の悪性腫瘍についても同様の計算を行った。Armitage-Doll モデルに従って発症率の対数と発症年齢の対数の組から回帰直線を得た。

### 結果および考察

Kolmogorov-Smirnov 検定による分布の適合度検定で棄却有意確率が 0.05 以下、すなわち Weibull 分布に良く適合すると判定されたのは SCC、ACC、LKP であった。棄却有意確率が 0.05 から 0.07 の範囲にあったのは PA、mucocele、ranula であった。これら疾患の Weibull 分布における形状母数は悪性腫瘍ではいずれも 4 以上で、良性腫瘍では 2 から 3 の間、粘液貯留嚢胞で 1.5 となった。本研究において悪性腫瘍の形状母数が大きかったことは癌が複数の病因の蓄積により発生するという多段階発生理論と一致する所見と考えられた。また良性腫瘍の形状母数が悪性腫瘍のものより小さかったことや、外傷が原因である粘液貯留嚢胞の形状母数が 1 に近かったことを考えると、Weibull 分布の形状母数は疾患の特性を反映する値であると思われた。

Armitage-Doll モデルによる分析では悪性腫瘍のうち SCC の発症率と発症年齢の両側対数プロットの直線性が良好であった。その回帰直線の傾きは約 4 で、これは今回のモデルにおいては SCC の発生に 5 個の stage が存在することを示唆している。ACC、MEC、PA のプロットは回帰直線からのばらつきが大きく、このモデルには適合しないと考えられた。

SCC 症例を発生部位により舌と歯肉に分けて解析すると舌 SCC 回帰直線の傾きは 3.0、歯肉 SCC のそれは 5.0 で、Weibull 分布における形状母数の差と一致する結果と考えられた。これらの結果から、舌 SCC よりも歯肉 SCC の発生により多くの因子が関与することが示唆された。

舌の扁平上皮癌と異型性の強くない白板症を Armitage-Doll モデルで比較すると両者の回帰直線の傾きはほぼ同一であった。Weibull 分布の形状母数においても両者に大きな差が無かったことを考え合わせると、数理モデルにおいては舌の扁平上皮癌と白板症には大きな差はないと考えられた。

### 結語

1. 口腔の扁平上皮癌、腺様嚢胞癌、白板症、多形性腺腫および粘液貯留嚢胞の発生年齢分布は Weibull 分布に適合していた。その形状母数は悪性腫瘍・白板症と良性疾患との間で大きさに差を認め、疾患の成り立ちを反映するパラメータであると考えられた。
2. Armitage-Doll model により口腔の扁平上皮癌の発生に関与する stage 数は 5 個と推測された。これは他臓器の悪性腫瘍より少ない個数であった。
3. 舌と歯肉の扁平上皮癌を比較すると Weibull 分布形状母数および Armitage-Doll model の回帰係数共に舌のものが小さく、舌扁平上皮癌の発生に関与する因子は歯肉のものより少ないことが示唆された。
4. 舌の白板症と扁平上皮癌を比較すると Weibull 分布形状母数および Armitage-Doll model の回帰係数において両者は同等であり、数理モデル上では発生に関与する因子の数に大きな差はないと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、口腔の各種疾患、特に悪性腫瘍の発生に関して Weibull 分布および Armitage-Doll multistage carcinogenesis model を用いた解析を行い、形状母数と疾患の特性との関係を示唆し、扁平上皮癌の発生に関与する因子数を推定したものであり、博士（歯学）の学位に値するものと判断した。