

朝日大学歯学部附属病院における病理組織診断報告のまとめ

永 山 元 彦¹⁾ 徳 田 周 子¹⁾ 田 中 美 和¹⁾
佐 藤 勝¹⁾ 永 原 國 央²⁾ 大 友 克 之³⁾
竹 内 宏¹⁾

Review of Pathologically Diagnosed Reports at Asahi University Hospital

NAGAYAMA MOTOHIKO¹⁾, TOKUDA CHIKAKO¹⁾, TANAKA MIWA¹⁾,
SATO MASARU¹⁾, NAGAHARA KUNITERU²⁾, OHTOMO KATSUYUKI³⁾
and TAKEUCHI HIROSHI¹⁾

朝日大学歯学部附属病院(前身は岐阜歯科大学附属病院)の開設以来,現在に至るまで(約33年間)の外科的摘出ならびに切除標本の病理組織診断依頼について報告書をまとめた。その結果,延べ5,384件の報告件数を有し,その内訳は,腫瘍939件,腫瘍性疾患554件,嚢胞性疾患2,051件,炎症性疾患1,543件,発育異常40件およびその他257件と嚢胞性疾患と炎症性疾患が最も多かった。さらに腫瘍は歯原性腫瘍189件(良性186件,悪性3件),口腔粘膜被蓋上皮性腫瘍392件(良性30件,前癌病変47件,悪性315件),非上皮性腫瘍274件(良性238件,悪性36件)および唾液腺上皮性腫瘍84件(良性40件,悪性44件)で,腫瘍性疾患は歯原性腫瘍性疾患11件,口腔粘膜被蓋上皮性腫瘍性疾患128件および非上皮性腫瘍性疾患415件という内訳であった。

キーワード: 病理組織診断, 腫瘍と腫瘍性病変, 嚢胞性疾患, 炎症性疾患, 発育異常

The purpose of this paper was to review the number of pathologically diagnosed reports with surgically removed and biopsy materials at Asahi University Hospital, from the founding of this hospital as Gifu Dental College Hospital to the present. The total number of reports was 5,384, and the respective diagnoses were divided into 6 categories, as follows: tumors, 939; tumor-like lesions, 554; cyst and cystic lesions, 2,051; inflammatory diseases, 1,543; developmental abnormalities, 40; and others, 257. The results of our data were discussed and the literature was reviewed.

Key words: Pathological diagnosis, Tumor and tumor-like lesions, Cyst and cystic lesions, Inflammatory diseases, Developmental abnormalities

緒 言

生体の病変を確実に診断できるのは病態そのものを観察するのが最も優れている。その手法の一つに外科

的に切除された標本を病理組織学的に検索する組織診断がある。朝日大学歯学部は,その前身である岐阜歯科大学として1971年(昭和46年)に創立し,岐阜歯科大学附属病院(現朝日大学歯学部附属病院)が併設されて今日に至っているが,同病院臨床検査室では現在(平成16年6月21日)までの約33年間に延べ5,384件の外科的切除ならびに摘出標本の病理組織診断依頼とその報告数を有している。これには主として腫瘍,腫瘍性疾患,嚢胞性疾患,炎症性疾患および発育異常等が含まれる。件数で見ると必ずしも膨大な件数とは言えないものの,この30数年を通じて岐阜県西濃地域を中心に,このような症例を渉猟することは,特に外科

¹⁾朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔病理学分野

²⁾朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔外科学分野

³⁾朝日大学歯学部総合医科学講座外科学分野

501-0296 岐阜県瑞穂市穂積1851

¹⁾Department of Oral Pathology, Division of Oral Pathogenesis and Disease Control, ²⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Pathogenesis and Diseases Control and ³⁾Department of Surgery, Division of General Medicine
Asahi University School of Dentistry
Hozumi 1851, Mizuho, Gifu, 501-0296 JAPAN

的治療を対象とする歯科疾患の実態ならびに同疾患の地域性の把握から疫学的な情報源となる可能性を秘めている。また、この報告件数中には症例上極めて希少なものもあり、すでに症例報告として報告されているものもある。今回、岐阜歯科学会30周年記念誌発刊に添えて、これまでの本学附属病院における病理組織診断依頼の診断名ならびにその内訳について基礎的な調査を行った。なお、これらの疾患名の分類については、時代の変遷に伴って変化するものが多く、現在の疾患分類になるべく沿ったが、現在もなお、その位置付けが混沌としている疾患もあることから、これらの詳細については諸家の考えを交えながら検討を加えた。

材料と方法

朝日大学歯学部附属病院ならびにその前身である岐阜歯科大学附属病院にて昭和46年の開設以来、主に口腔外科診療科で切除あるいは摘出された10%中性ホルマリン固定後のH-E染色済み病理組織標本切片とその診断報告書の病理組織診断名に基づき、これらを腫瘍、腫瘍性疾患、嚢胞性疾患、炎症性疾患、発育異常、およびその他の6つに分類し、さらに腫瘍は発生母組織別に菌原性、口腔粘膜被蓋上皮性、非上皮性および唾液腺上皮性に分け、それぞれを良性と悪性に分類した。口腔粘膜被蓋上皮性については良性と悪性の境界病変として位置付けされる前癌病変も存在することから、特に項目を設け、腫瘍性疾患については主として反応性過形成病変を含めて腫瘍とは区別した。嚢胞性疾患については主にWHOの上皮性嚢胞の項に従って分類したが、それ以外にも顎骨内および軟組織に生じる嚢胞、いわゆる顔裂性嚢胞および偽嚢胞についてもその範疇に含めた。頭頸部の炎症性疾患については主に感染症として口腔粘膜疾患に包括されていることが多いが、病変の成立機転で考えた場合に矛盾する場合が少なくないため、今回はこの口腔粘膜疾患の名称を用いなかった。また、口腔粘膜に生じる発育異常についても別に項目を設けた。さらにその他については、標本

として摘出されたにも関わらず、組織標本作製時の切り出し時に病巣が露呈されていないために診断不可能であったもの、悪性腫瘍切除術における腫瘍組織境界部の検査の結果、腫瘍細胞を認めなかったか、または正常組織であって、結果的には病変でなかったものを含めた。なお、症例によってはその診断の過程で特殊な染色を用いた場合や免疫組織ならびに免疫化学的検索、さらにはいわゆる戻し電顕法を用いて初めて診断に至ったものもあり、H-E染色標本のみでの診断名とは最終的に異なっているものも存在すること、また、悪性腫瘍を疑う症例の場合、外科的切除を行う患者一人につき、が生検、切除の後、診断に至る場合が実際には多く、それらも延べ件数に含めたことから、今回報告する件数は必ずしも患者症例数を意味するものではないことを追記しておく。

結果と考察

本学歯学部附属病院におけるこれまでの病理組織診断依頼件数ならびに同報告件数は延べ5,384であり、その内訳はTable 1の通りで、腫瘍939件、腫瘍性疾患554件、嚢胞性疾患2,051件、炎症性疾患1,543件、発育異常40件およびその他257件であった。これらのうち、さらに腫瘍は菌原性腫瘍189件(良性186件、悪性3件)、口腔粘膜被蓋上皮性腫瘍392件(良性30件、前癌病変47件、悪性315件)、非上皮性腫瘍274件(良性238件、悪性36件)および唾液腺上皮性腫瘍84件(良性40件、悪性44件)で、腫瘍性疾患は菌原性腫瘍性疾患11件、口腔粘膜被蓋上皮性腫瘍性疾患128件および非上皮性腫瘍性疾患415件という内訳であった。また、嚢胞および嚢胞性疾患については現行の1992年WHO「菌原性腫瘍の組織学的分類」¹⁾に含まれる「顎骨に生じる上皮性嚢胞」、²⁾「骨に関連した新生物とその他の病変」に石川らの分類²⁾に含まれる貯留性嚢胞と軟組織嚢胞を加えた。以上の結果を踏まえて各疾患の詳細について以下のような考察をさらに加えた。

Table 1 List of pathological diagnosed reports number in Asahi university hospital

Disease	Number
Tumors	939
Tumor-like lesions	554
Cyst and cystic lesions	2,051
Inflammatory diseases	1,543
Developmental abnormalities	40
Others	257
Total	5,384

1. 腫瘍

1) 歯原性腫瘍

WHOによる1992年の歯原性腫瘍の分類では、各歯原性腫瘍は基本的に正常歯の発生中歯胚においてみられる形態のおよび誘導的な組織間の相互関係を背景に進められている¹⁾。しかし、関与する組織がまだ明らかにされていない点も多い。これは症例数の稀少による収集困難が最大の原因となっている。WHOでは、基本的に外胚葉性上皮と外胚葉性間葉の歯胚構成組織との組合せから、歯原性外胚葉性間葉を伴わない歯原性上皮からなる腫瘍(odontogenic epithelium without odontogenic ectomesenchyme)、いわゆる歯原性混合性腫瘍で、歯原性外胚葉性間葉を伴う歯原性上皮からなる腫瘍で歯の硬組織形成を伴うものと伴わないもの(odontogenic epithelium with odontogenic ectomesenchyme, with or without dental hard tissue formation)、および歯原性上皮を含有する、あるいは含有しない歯原性外胚葉性間葉からなる腫瘍(odontogenic ectomesenchyme with or without included odontogenic epithelium)の3つに大きく分類されている。さらに近年では石灰化歯原性嚢胞(calcifying odontogenic cyst)もodontogenic ghost cell tumorとして腫瘍に属している^{1, 3)}。このような分類の中、本学附属病院症例における歯原性腫瘍の報告数は189件で、エナメル上皮腫(ameloblastoma, 86件)と約半数を占め、歯牙腫(composite/compound odontoma, composite complex odontoma, cystic odontoma, 57件)が続く。これら以外では、歯原性線維腫(odontogenic fibroma, 11件)、良性セメント芽細胞腫(benign cementoblastoma, 9件)であった(Table 2)。一般にエナメル上皮腫は実質の組織型によって叢状型、濾胞型およびそれらの亜型として棘細胞(表皮)腫型、顆粒細胞型、線維形成性型、基底細胞型および乳頭状角化型があり、いずれも実質が充実性増殖を示す場合には充実型(solid type)としてまとめる場合が多い。これに対し、しばしば実質全体に嚢胞化機転が生じるか、元来濾胞性歯嚢胞の裏装上皮から腫瘍細胞が発生する際、多数や単一の嚢胞形成を示す場合があり、特に後者の場合を単嚢胞性エナメル上皮腫として扱っている¹⁾。これは病理組織所見ではさらに3型に分けられ、発生由来が異なる可能性があること、臨床態度も充実型とは異なり、経過が遅く、治療方針も異なることがその理由である。充実型のエナメル上皮腫も一般に嚢胞形成を示すことが多いが、本学附属病院における嚢胞型エナメル上皮腫は86件中23件を占めることから、多くのエナメル上皮腫の中で嚢胞形成症例が多かったことがわかる。また、本学附属病院では、顎骨中心性ではなく、

Table 2 List of odontogenic tumors

Tumor	Number of reports
<i>Benign</i>	
Ameloblastoma	86
Calcifying epithelial odontogenic tumor	2
Odontogenic fibroma	11
Odontogenic myxoma	1
Cemento-ossifying fibroma	7
Benign cementoblastoma	9
Ameloblastic fibroma	3
Ameloblastic fibrodentinoma	2
Ameloblastic fibro-odontoma	3
Adenomatoid odontogenic tumor	2
Odontogenic gingival epithelial hamartoma	1
Odontoma (Compound composite odontoma)	23
Odontoma (Complex composite odontoma)	16
Odontoma (Composite odontoma)	11
Cystic odontoma	7
Calcifying odontogenic cyst	2
Subtotal	186
<i>Malignant</i>	
Malignant ameloblastoma	2
Malignant changes in odontogenic cyst	1
Subtotal	3
Total	189

歯肉中にみられる周辺性エナメル上皮腫(peripheral ameloblastoma, 1件)をも経験している。これは歯肉上皮由来か歯原性上皮由来なのか、未だに明確な見解が出ていない。逆にこのような疾患の存在は知られていたものの、発症例は少なく、そのために以前は歯肉に浸潤した基底細胞様扁平上皮癌として扱われた経緯もあった。周辺性エナメル上皮腫は組織構築で基底細胞様扁平上皮癌と似る点が多いが、細胞異型、歯槽骨の圧迫性吸収のみである点などが鑑別点となる¹⁾。歯牙腫では、集合性(compound odontoma)と複雑性(complex odontoma)を歯の硬組織成分が複合された状態の複合性歯牙腫(composite odontoma, 57件)に含めた。これは歯原性腫瘍全体の3割を占め、集合性が複雑性よりも多かった。他の報告でも集合性歯牙腫が複雑性歯牙腫の2倍程度多く、歯原性腫瘍全体の22%以上を占め、上顎前歯部に多いと報告している⁴⁾。このように一般に歯牙腫は発生学的に過誤腫として位置付けられていることを考え併せると、エナメル上皮腫の歯原性腫瘍に占める割合が圧倒的に高いことがわかる。

2) 口腔粘膜被蓋上皮性腫瘍

本学歯学部附属病院における口腔粘膜の被蓋上皮性腫瘍は良性の乳頭腫(papilloma, 30件)よりも悪性との境界病変である前癌病変(precancerous lesion, 47件)や悪性腫瘍(malignant epithelial tumors, 315件)が多

く報告され、中でも細胞分化度の高い扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma/epidermoid carcinoma, 250件) が占めていた。これ以外の癌腫も数え併せると、315件すべてが癌腫となり、悪性腫瘍の症例の多さを窺うことができる (Table 3)。ただし、口腔粘膜の悪性を疑う場合、外来等で先ず生検を行い、確定診断を得た後、外科的切除が施され、正常域との境界を探るという3つの課程で病理組織報告をする場合がほとんどである。従って、実際の症例数はこれよりも少ない数であることが推測されるが、それでも良性の乳頭腫よりも多いという結果から、口腔粘膜被蓋上皮性腫瘍では悪性腫瘍が生じやすいということがわかる。一方、口腔粘膜の前癌病変としての捉え方については、未だ浸潤性増殖の所見を得ていないという基準に主観的な要素が多く、いわゆる境界病変についての客観的な診断基準が現在整えられつつある。そういう意味では、これまで臨床的な病名の白板症とされてきた疾患にも組織学的な分類が必要で、WHOでは「口腔粘膜の癌と前癌病変の組織学的分類」で特別に採り上げている⁵⁾。この中で、被蓋上皮組織中に細胞異型を認めた場合、それらを上皮性異形成として3段階 (mild, moderateならびにsevere type) に分けている。一方、Shaferら⁶⁾はこれらの上皮性疾患を前癌病変として白板症の中で組織分類をしており、hyperorthokeratosis, hyperparakeratosis, acanthosis, dysplasia, carcinoma in situ or interepithelial carcinomaの5型に分け、dysplasiaはその細胞異型の割合でmild, moderateならびにsevere typeに分けている。そして癌腫はこのような前癌病変から癌化する場合と、carcinoma in situを経て癌化する場合、さらにそのような前癌病変を経ずに癌化する場合のそれぞれが存在する可能性が示唆されているが、論理的な病変の成り立ちあるいは経緯については未だ不明な点が存在することから、この境界病変について、更なる客観的な診断基準が整備されるべきである。

3) 非上皮性腫瘍

非上皮性の腫瘍は、良性が238件で悪性が36件と圧倒的に良性が多く、その中でも血管腫 (hemangioma, 77件) と線維腫 (fibroma, 75件) が占めた。このうち、血管腫は過誤腫的なものと捉えられており、また線維腫の大部分は刺激に対する過形成である場合が多く、ここに線維腫と付けられた中にも腫瘍性疾患の刺激性線維腫が数多く含まれていることが考えられる。一方、悪性腫瘍は非上皮性では極めて稀であり、悪性リンパ腫や骨・軟骨原発性の肉腫以外は特定の臓器以外に生じた軟部組織悪性腫瘍 (soft tissue malignant tumors) として捉えられている。本学の場合は合計36件中、悪

Table 3 List of epithelial tissue tumors

Tumor	Number of reports
<i>Benign</i>	
Papilloma	30
Subtotal	30
<i>Precancerous</i>	
Leukoplakia grade IV (Shafer* ¹)	35
Leukoplakia with epithelial dysplasia (WHO* ²)	12
Subtotal	47
<i>Malignant</i>	
Malignant papillomatosis	2
Malignant papilloma	5
Carcinoma in situ (Bowen's disease)	34
Squamous cell carcinoma (well differentiated/epidermoid carcinoma)	250
Squamous cell carcinoma (poorly differentiated carcinoma)	7
Squamous cell carcinoma (undifferentiated carcinoma)	4
Spindle cell carcinoma	2
Papillary squamous cell carcinoma	8
Verrucous carcinoma	1
Basal cell carcinoma	1
Scirrhous carcinoma	1
Subtotal	315
Total	392

性リンパ腫 (malignant lymphoma, 9件) と軟骨肉腫 (chondrosarcoma, 6件) そして悪性黒色腫 (malignant melanoma, 5件) が主でそれ以外には悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma, 4件)、悪性神経鞘腫 (malignant schwannoma, 1件)、横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma, 2件)、形質細胞腫・骨髄腫 (plasmacytoma/myeloma, 3件)、線維肉腫 (fibrosarcoma, 1件)、骨肉腫 (osteosarcoma, 4件) と血管肉腫 (angiosarcoma, 1件) であった (Table 4)。軟骨肉腫の6件については、実際には1症例の患者を長期に亘り再手術を繰り返してきた結果である。悪性リンパ腫については、本学で詳細に分類した報告は少ない。最近のWHO分類⁷⁾では、悪性リンパ腫は、B-cell系とT/NK-cell系のnon-Hodgkin lymphomaとHodgkin lymphomaとに大別している。現在では、各細胞の表面マーカーの免疫化学、免疫組織化学的手法の導入で飛躍的にこれらの的確な分類が可能となり、治療法にも反映されていることから、これらの疾患における免疫学的手法はこれからも重視されると考えられる。悪性黒色腫は神経堤由来であるメラノサイトの悪性腫瘍増殖であり、黒色腫とも呼ばれ、口腔領域では非常に稀な肉腫であるが報告数は多数みられる⁸⁾。また、病理組織像は非常に多岐に亘り、色素沈着を認めるmelanotic

Table 4 List of non-epithelial tissue tumors

Tumor	Number of reports
<i>Benign</i>	
Fibroma (durum type)	7
Fibroma (mole type)	4
Fibroma (fibroblastic type)	62
Fibroma (desmoplastic type)	2
Lipoma	15
Lipofibroma	7
Lipoadenoma	1
Verruciform xanthoma	3
Hemangioma	45
Hemangioma (cavernous type)	19
Hemangioma (hemangioendothelioma)	4
Hemangioma (myxomatous changed type)	1
Hemangioma (capillary type)	3
Hemangioma (venous type)	2
Hemangioma (racemose type)	1
Hemangioma (congenital type)	1
Hemangioma (intramuscular type)	1
Lymphangioma	9
Lymphangioma (cystic type)	3
Lymphangioma (cavernous type)	2
Lymphangiofibroma	1
Neurofibroma	11
Neurileioma (Schwannoma)	1
Leiomyoma	1
Angioleiomyoma	3
Granular cell tumor	1
Chondroma	4
Osteoma	9
Osteoma (multiple type)	2
Osteoma (cancellous/spongiosum type)	3
Osteoma (durum/compact type)	4
Osteoma (subperiosteal type)	1
Benign osteoblastoma	4
Fibroosteoma	1
Subtotal	238
<i>Malignant</i>	
Malignant fibrous histiocytoma	4
Malignant schwannoma	1
Malignant melanoma (melanoma)	5
Rhabdomyosarcoma	2
Malignant lymphoma	9
Plasmacytoma/myeloma	3
Fibrosarcoma	1
Chondrosarcoma	6
Osteosarcoma	4
Angiosarcoma	1
Subtotal	36
Total	274

typeから認めないamelanotic typeまで様々で、組織や細胞形態のみで診断するのに苦慮することが少なくない。さらに、口腔領域で生じる場合には口腔粘膜と上顎洞などの副鼻腔粘膜の双方からそれぞれ生じる可能性があり、口腔粘膜では口蓋部が、上顎洞粘膜ではsinonasal typeが多く、後者の場合は鑑別が非常に困難な場合が多い⁹⁾。一方、生検が禁忌とされている程、播種等の転移を来しやすいことから初診時における的確な診断が求められる腫瘍でもある。最近になって、これらメラノサイトに対する特異抗体(anti-HBM45, anti-Melan-A, anti-tyrosinase)が次々と出てきたが、神経堤由来であることから以前から用いられてきたanti-s-100 proteinの免疫染色も補足的に有用である場合が多い⁹⁾。電顕では、細胞内のプレメラノゾーム等のメラノサイトに特異な細胞質構造を証明することでも確

定診断が可能である^{9, 10)}。少数例であるが本学附属病院では悪性線維性組織球腫や横紋筋肉腫も経験し、その確定にも免疫組織学的検索(それぞれanti-CD68による組織球ライソゾーム膜の証明とanti-desmin, anti-myosin, anti-actinによる横紋筋原線維の証明)と電顕による検索(悪性線維性組織球腫では、粗面小胞体の多さと多核巨細胞の証明, また、横紋筋肉腫ではfocal dense body, hexagonal arrays, glycogen granulesならびにZ帯の証明)が重要な補助となった^{11, 12)}ことから、非上皮性悪性腫瘍の確定診断には、免疫染色や電顕による検索の重要性が今後も唱えられると考える。

4) 唾液腺上皮性腫瘍

唾液腺上皮性腫瘍は良性40件と悪性44件とほぼ同数であり、その内訳から良性では多形性腺腫(pleomorphic adenoma, 28件), ワルチンの腫瘍(Warthin's tumor, 7件)に筋上皮腫(myoepithelioma, 4件)が続いた。一方、悪性では、粘表皮癌(mucoepidermoid carcinoma, 13件)が最も多く、腺様嚢胞癌(adenoid cystic carcinoma, 9件), 悪性多形性腺腫(malignant pleomorphic adenoma, 7件)と続いた(Table 5)。唾液腺腫瘍の分類について、現在ではWHOの「唾液腺腫瘍の組織学的分類」第2版¹³⁾, Armed Forces Institute of Pathology, AFIP 3rd series¹⁴⁾やその他の教科書的参考書も出ている¹⁵⁾。WHO分類では、腺腫(adenoma)と腺癌(adenocarcinoma)に大別されているが、それらの詳細についての疾患概念、組織発生や相互関係などは現在でも尚、異論が絶えない。しかし、本学附属病院における腫瘍名と報告件数は他の公表された施設

Table 5 List of salivary gland tumors

Tumor	Number of reports
<i>Benign</i>	
Pleomorphic adenoma	28
Warthin's tumor (papillary cyst adenolymphoma)	7
Myoepithelioma	4
Papillary cyst adenoma	1
Subtotal	40
<i>Malignant</i>	
Malignant pleomorphic adenoma	7
Mucoepidermoid carcinoma (mucoepidermoid tumor)	13
Adenoid cystic carcinoma	9
Polymorphous low-grade adenocarcinoma	2
Clear cell adenocarcinoma	2
Adenocarcinoma	6
Trabecular adenocarcinoma	1
Salivary duct adenocarcinoma	2
Malignant myoepithelioma (myoepithelial carcinoma)	2
Subtotal	44
Total	84

の比率とほぼ同等である¹⁶⁾ことから、地域性に限った発症頻度ではないことが窺えた。筋上皮腫という疾患概念が以前は多形性腺腫から生じた単一形成性腫瘍というものであった^{15, 17)}が、その細胞の増殖様式、臨床態度の違いから別の腫瘍と考える必要が生じてきた。またその悪性である悪性筋上皮腫または筋上皮癌 (malignant myoepithelioma/myoepithelial carcinoma) はその確定診断が非常に困難である¹⁸⁾。さらに多形性腺腫の悪性として現在では悪性混合腫瘍 (malignant mixed tumor) に多形性腺腫内癌腫 (carcinoma in pleomorphic adenoma)、転移性多形性腺腫 (metastasizing pleomorphic adenoma) および癌肉腫 (carcinosarcoma) を含めているが、本学の症例にもあるように、多形性腺腫の細胞の個々に細胞異型を認めるものを悪性多形性腺腫 (malignant pleomorphic adenoma) とする必要性もあるように思われる¹⁹⁾。

2. 腫瘍性疾患 (Table 6)

1) 歯原性腫瘍性疾患

11件の歯原性組織由来の腫瘍性疾患の報告があり、セメント質過形成 (hypercementosis) と既述の良性セメント芽細胞腫を除くセメント質を形成する疾患のうち、巨大型セメント質腫 (gigantiform cementoma, 6件) と根尖性セメント質異形成症 (periapical cemental dysplasia, 3件) はセメント質骨異形成症 (cementosseous dysplasia) としてまとめられており、現在のWHO分類¹⁾では、これらを真の腫瘍とはせず、セメント質骨形成性線維腫 (cemento-ossifying fibroma) を骨に関連した骨原性新生物として扱っている。一方、前者2疾患に線維性骨異形成症 (fibrous dysplasia) とセメント質骨形成性線維腫を加えて fibro-osseous lesion としてまとめている¹⁾。

2) 被蓋上皮性腫瘍性疾患

128件の腫瘍性疾患のうち、乳頭状上皮性過形成 (papillary epithelial hyperplasia, 70件) が大部分を占め、白板症 (leukoplakia, 52件) と続いた。乳頭状上皮性過形成は乳頭腫とは異なり、炎症性の反応性過形成であるため、病巣上皮下に炎症性細胞浸潤を認める他、個々の突起の表面が乳頭状でないことが鑑別点となり得る²⁰⁾。本学附属病院では、そのほとんどが不適合とみなすべき義歯床下粘膜に生じていた。白板症は臨床的診断名に沿う形で報告されていた経緯があり、その組織分類はShaferらの言う、過正角化症 (hyperorthokeratosis)、過錯角化症 (hyperparakeratosis) ならびに有棘細胞層肥厚症 (acanthosis) の3型に当てはめることができた。いずれも上皮内に細胞異型を認めず、上皮の分化異常として捉えている⁶⁾。

Table 6 List of tumor-like lesions

Tumor-like lesion	Number of reports
<i>Odontogenic</i>	
Hypercementosis	2
Gigantiform cementoma	6
Periapical cemental dysplasia	3
Subtotal	11
<i>Epithelial</i>	
Papillomatosis	6
Papillary epithelial hyperplasia	70
Leukoplakia grade I (Shafer* ¹⁾)	10
Leukoplakia grade II (Shafer* ²⁾)	27
Leukoplakia grade III (Shafer* ³⁾)	15
Subtotal	128
<i>Non-epithelial</i>	
Fibrous hyperplasia	60
Fibrous hyperplasia (inflammatory)	4
Fibrous hyperplasia (irritational type)	147
Fibromatosis	3
Aggressive fibromatosis	1
Nodular fasciitis	3
Dilantin gingivitis	3
Neurofibromatosis	2
Fibrous dysplasia of jaw bone	5
Amputation neuroma	12
Chondromatosis	1
Eosinophilic granuloma	5
Exostosis (torus mandibularis/palatinus)	19
Epulis hemangiomatosa (teleangioectaticum)	15
Epulis hemangio-osteoplastica	1
Epulis fibrosa/fibromatosa	74
Epulis fibro-osteoplastica	3
Epulis cemento-osteoplastica	23
Epulis granulomatosa	32
Epulis congenital type	2
Subtotal	415
Total	554

*1-3: Shafer, W. G., Hine, M. K. and Levy, B. M.: A textbook of Oral Pathology, 4th ed., W. B. Saunders (Philadelphia), 92~110, 1983.

3) 非上皮性腫瘍性疾患

415件の報告件数で、腫瘍性疾患として最もこの組織が発生由来として多いことがわかる。中でも214件は線維性であり、エプーリスの150件と続く。線維性過形成 (fibrous hyperplasia, 214件) は炎症性あるいは義歯等の物理的刺激性に生じる反応性過形成である。また、エプーリスもその主体は線維性過形成であることから、線維性結合組織は生体反応性増殖の生じやすい組織であること、ならびに線維性肥厚は細胞の増殖よりも type 1 コラーゲンの産生亢進であることがわかっている²¹⁾。

3. 嚢胞ならびに嚢胞性疾患 (Table 7)

1) 發育性

歯原性發育性嚢胞では、報告数の多かった順に含歯嚢胞 (dentigerous cyst, 331件)、歯原性角化嚢胞 (o-

odontogenic keratocyst, 136件)が主体を占め、萌出性嚢胞(eruption cyst, 6件), 歯周嚢胞(periodontal cyst, 4件)と続き, 乳児の歯肉嚢胞(gingival cyst of infants), 成人の歯肉嚢胞(gingival cyst of adults)および腺性歯原性嚢胞(glandular odontogenic cyst)はみられなかった. 含歯性嚢胞は好発部位から, エナメル上皮腫, 他の歯原性腫瘍や歯原性角化嚢胞との異同が常に問題となるが, 裏装上皮は歯の発生における退縮エナメル上皮に類似し, その増殖性が低いこと, 病理組織学的所見でも他の疾患とは全く異なることから, エックス線検査も交えることで鑑別は困難ではない¹⁾. また, 萌出性嚢胞や歯周嚢胞は含歯性嚢胞の一部と考えれば, 本学附属病院における発育性嚢胞はほぼ含歯性嚢胞と歯原性角化嚢胞であることがわかる. 歯原性角化嚢胞は他の嚢胞に比べ臨床的な態度が顎骨内侵襲性の強い嚢胞として扱いを別にする必要がある. 従って, 発育性嚢胞でありながら, 腫瘍性性格を持ち併せていると考えても差し支えなく²⁰⁾, 事実, 本学でも再発症例を含んだものが多かった. WHO¹⁾は, 原始性嚢胞と同義として扱っているが, 原始性嚢胞のすべてが常に角化扁平上皮とは限らないことから, 上皮の角化をその指標にすることよりも, やはり組織学的な診断基準, すなわち, 最も特徴的なものでは, 裏装上皮基底細胞層の円柱状極性配列が目立つという所見に錯角化や真正角化を指標とすること²²⁾が重要となる. ちなみに本学症例では典型的とされる娘嚢胞の形成をみるものは意外に少なかった.

非歯原性は, 鼻口蓋管(切歯管)嚢胞(nasopalatine duct cyst, 49件), 鼻唇(鼻齒槽)嚢胞(nasolabial/nasoalveolar cyst, 2件), 正中歯槽嚢胞(median alveolar cyst, 1件), 正中口蓋嚢胞(median palatal cyst, 4件), 正中上顎嚢胞(median maxillary cyst, 1件)および球状上顎嚢胞(globulomaxillary cyst 18件)であった. これらは「いわゆる顔裂性嚢胞」に属していたもので, 現在では鼻口蓋管嚢胞のみがそれに含まれ, 鼻唇(鼻齒槽)嚢胞は胎生期の鼻涙管あるいは成熟した鼻涙管の残遺と考えられている. すなわち, 正中口蓋嚢胞と正中歯槽嚢胞については, 鼻口蓋管嚢胞の発生部位が口蓋乳頭部を中心に前後に移動したもので, 正中下顎嚢胞と呼ばれていたものもその由来意義が問われている^{1, 20, 22)}. また, 球状上顎嚢胞についてもそのような顔面諸突起の融合よりも, むしろ歯原性発育性嚢胞の可能性が高い²²⁾.

2) 炎症性

炎症を嚢胞発症の背景とするものが嚢胞性疾患の大半を占め²³⁾, 本学附属病院における炎症性嚢胞は歯根嚢胞(Radicular cyst, 737件), 外科的絨毛性上顎(術

Table 7 List of cysts and cystic lesions

Cysts and cystic lesion	Number of reports
Odontogenic keratocyst (primordial cyst)	136
Dentigerous cyst	331
Eruption cyst	6
Periodontal cyst	4
Incisive canal cyst (Nasopalatine duct cyst)	49
Nasolabial cyst	2
Median alveolar cyst	1
Median palatal cyst	4
Median maxillary cyst	1
Globulomaxillary cyst	18
Radicular cyst	737
Residual cyst	50
Paradental cyst (Hofrath's periodontal cyst)	29
Surgical ciliated cyst of maxilla (POMC* ¹ /POBC* ²)	145
Simple bone cyst (traumatic/solitary bone cyst)	18
Aneurysmal bone cyst	2
Static bone cavity (cyst)	1
Mucocele (mucous retention cyst/phenomenon)	393
Blandin-Nuhn cyst	23
Ranula	49
Epidermoid cyst	20
Branchial cyst	4
Lymphoepithelial cyst	1
Thyroglossal duct cyst	1
Infected cyst wall (unknown origin)	22
Non-inflammatory cyst (unknown origin)	1
Cyst wall? (unknown origin)	1
Cystic lesion with glandular hamartoma	1
Impacted cyst	1
Total	2051

*¹POMC, post operative maxillary cyst; *²POBC, post operative buccal cyst

後性上顎・頬部)嚢胞(surgical ciliated cyst of maxilla, post operative maxillary/buccal cyst, 145件), 残留嚢胞(residual cyst, 50件)そして(炎症性)歯周嚢胞(Hofrath's paradental cyst, 29件)であった. 以上から, 炎症性嚢胞の頻度高さを把握することができるとともに, これら大半が歯科疾患を初発として扱っていたものであることを照らし合わせると, 件数の占める割合が歯科医療の現状にある種の警鐘を鳴らしているようにも思える.

3) 貯留性

唾液等の外分泌液貯留性嚢胞のほとんどは外傷等の物理的刺激による導管からの溢出によって生じる場合が多く, 本学の場合は高い頻度で下口唇部の粘液瘤(mucocele, 393件), 顎下腺や舌下腺などの大唾液腺部に生じたガンマ腫(ranula, 49件)や舌尖下部粘膜に腫脹を認めるBlandin-Nuhn嚢胞(Blandin-Nuhn cyst, 23

件)となった。症例ではほとんどが微小導管の外傷による溢出型であるのに対し、停滞型も稀少ではあるが散見された。粘液瘤のほとんどは下口唇であったことから、この件数は咬傷等外傷の頻度に比例する。

4) 軟組織性

軟組織に生じる嚢胞はWHOの上皮性嚢胞には分類されておらず、これらの多くは發育異常の一型として現れることが多い。従って、本来ならば顎骨の發育性嚢胞に対する軟組織の發育性嚢胞として位置付けられても良い感を覚える。本学附属病院においては、類表皮嚢胞(epidermoid cyst, 20件)、鰓嚢胞(branchial cyst, 4件)、甲状舌管嚢胞(thyroglossal duct cyst, 1件)を報告しているが、類表皮嚢胞は口腔粘膜上皮の残遺で、鰓嚢胞は鰓弓発生における頸洞の残遺とされており、甲状舌管嚢胞は舌盲孔から入り込んだ甲状腺原基の残遺から生じるとされている。いずれも比較的稀な嚢胞ではあるが、後2者については臨床的にも病理組織学的にも癌化することがある点に注意が必要である^{24, 25)}。

5) 偽嚢胞

顎骨内に生じながらも裏装上皮を時には欠くため、偽嚢胞に分類されていた単純性骨嚢胞(simple bone cyst, 18例)、脈瘤性骨嚢胞(aneurysmal bone cyst, 2件)ならびに静止性骨空洞(static bone cavity, 1件)のうち、前2者に関して、WHOでは骨に関連した新生物とその他の病変に含めている¹⁾。従って後者は嚢胞ではなく、唾液腺などの臓器の圧迫性顎骨吸収によって生じた空洞を意味しており、嚢胞性疾患には属さないものであろうが、これらすべてを石川らの分類に従い、偽嚢胞として掲げた²⁾。

以上の如く、本学附属病院における嚢胞ならびに嚢胞性疾患報告件数を通覧してみると、炎症性としての歯根嚢胞と外科的絨毛性上顎嚢胞(術後性上顎嚢胞)、貯留性としての粘液嚢胞および歯原性發育嚢胞としての含歯性嚢胞と歯原性角化嚢胞がほとんどを占め、そのうち炎症性嚢胞が半数を占めていることは、顎嚢胞におけるこの種の嚢胞の報告の割合とほぼ同じ50%近くに相当することと一致している²⁾。

4. 炎症性疾患

炎症性疾患は主として細菌やウイルス感染症として症状を示すことが多く、従って病理組織学的診断を駆使する必要があるのは、生体の応答性変化を促える場合が多い。特にう蝕症の繼発症状として根尖部に炎症病巣が生じた肉芽組織(granulation tissue, 452件)と肉芽腫(granuloma, 335件)が多く、炎症性疾患の半数を占め、上顎洞炎(maxillary sinusitis, 120件)、根尖性

歯周炎(periapical periodontitis, 90件)、骨髓炎(osteomyelitis, 88件)のような顎骨中心性炎症性疾患ならびに膿瘍(abscess, 63件)が続き、歯肉や口腔粘膜の軟組織にそれらの症状を現すものとして、扁平苔癬(lichen planus, 71件)、潰瘍(ulcer, 61件)、膿原性肉芽腫(pyogenic granuloma, 60件)、唾液腺炎(sialadenitis, 23件)ならびに唾石症(sialolithiasis, 17件)が報告された(Table 8)。興味あることに、本学附属病院の症例では、特異性炎に属する結核症、サルコイドーシス、actinomycosisそして*Aspergillus*感染症の症例には遭遇しているものの、梅毒やカンジダ症などの典型的な特異性炎での報告件数がない。これは梅毒やカンジダ症患者が来院されていないか、そうであっても、生検を目的とする組織採取の機会がなかったかのどちらかである。少なくとも高齢化社会の中で、カンジダ症患者の少ないことは考えにくい。また梅毒患者についても、感染者として来院する機会がなかったものと考えられた。一方、潰瘍性病変については、そのほとんどが褥創性潰瘍(deucubital ulcer)であり、物理的刺戟原因の存在する場合に生じるものである。これ以外に、原因不明の場合もあり、それらは通常、アフタ性潰瘍(aphthous ulcer)と呼ばれている。アフタ性潰瘍には再発性アフタ性潰瘍(recurrent aphthous ulcers)があり、これには、minor type, major typeおよびherpetiform typeが知られ、minor typeがその80%、major typeが10%を占める²⁶⁾。しかし、本学附属病院において、これらの疾患は臨床症状のみで診断を行う可能性があり、組織採取の可能性は極めて少ない。従って、外科的侵襲を常とする標準採取の炎症性疾患については報告件数のみで疾患の頻度を判断することはできない。

5. 發育異常

口腔粘膜の炎症性疾患と發育異常による奇形、異所性臓器や組織は一括して口腔粘膜疾患として捉えられていたが、これは臨床的に口腔粘膜に症状を現す疾患としているため、それ以外の炎症性疾患から腫瘍までをも含めてこの範疇に容れようとする傾向があった。しかし、今回は成立機転で發育異常に基づいて発症するものに限定した。ここで問題となるのは軟組織性嚢胞、歯牙腫ならびに血管腫の位置付けである。軟組織性嚢胞には上述の類皮・類表皮嚢胞、甲状舌管嚢胞および鰓嚢胞が挙げられ、いずれも胎生発生期の鰓弓の發育における上皮迷入残遺と考えられる²⁴⁾。しかし、その臨床態度、癌化の可能性から、単なる發育異常として扱うよりも嚢胞として扱うのが妥当であると考え、今回、これらを嚢胞に含めた。歯牙腫はもともと異な

Table 8 List of inflammatory diseases

Inflammatory disease	Number of reports
Tuberculous lymphadenitis	2
Sarcoidosis	2
Maxillary sinusitis	120
Actinomycosis	9
<i>Aspergillus</i> infection (maxillary sinusitis)	1
Pulpitis	15
Periapical periodontitis	90
Osteomyelitis	88
Dental fistula	16
Pericoronitis	8
Pachydermia oris	10
Lichen planus	71
Stomatitis (ulcerative type)	3
Stomatitis (aphthous type)	2
Stomatitis (multiple type)	1
Abscess (palate)	5
Abscess (periapex)	32
Abscess (alveolar bone)	4
Abscess (gingiva)	9
Abscess (bucca/lip)	4
Abscess (subcutis)	3
Abscess (pulp)	1
Abscess (paradentium)	2
Abscess (surgical sutured foreign body reaction)	3
Pyogenic granuloma	60
Granuloma	335
(Central) giant cell reparative granuloma	9
Granulation tissue	452
Salivary fistula	1
Sialoadenitis	23
Sialolithiasis	17
Ulcer (nonspecific/simple/deucubital/traumatic ulcer)	61
Ulcerative gingivitis	2
Pemphigus	3
Amyloidosis	1
Sicca syndrome	1
Traumatic myositis ossificans	1
Erythema multiforme	2
Leukoedema	1
Pseudomembrane	3
Scar tissue	70
Total	1543

る胚葉組織の過誤腫の発生背景を有しており、発育異常によるものとするのが妥当である。また、血管腫についても、口腔粘膜に生じるものの多くが過誤腫であるという見解が一致している²⁰⁾。従って、本来ならば歯牙腫と血管腫は発育異常として捉えるべき疾患であるかも知れないが、歯牙腫は歯原性腫瘍の中に腫瘍として分類され、良性腫瘍として臨床的に扱われることから、歯原性腫瘍の範疇に含めた。また、血管腫も同様に過誤腫といえども、その組織形態は多様で、大きさも場合によってはかなりのものになることと、摘出にも困難性を伴うことから、腫瘍として扱うのが妥当であるという考えから非上皮性腫瘍に含めた。以上の疾患を除いた上で、本学附属病院の口腔内に生じる発育異常には、過剰歯 (supernumerary tooth, 17件)、異所性リンパ組織 (heterotopic lymphoid tissue, 6件)、

Table 9 List of developmental abnormalities

Developmental abnormality	Number of reports
Geographical tongue	2
Median rhomboid glossitis	1
Melanin pigmentation (pigmented/melanotic macule)	5
Supernumerary tooth	17
Hypoplasia dentis (Turner's tooth)	1
Enamel hypoplasia	2
Fordyce's granules (Fordyce's spot)	3
Heterotopic/aberrant lymphoid tissue	6
Epithelial hamartoma	1
Verruca senile	1
Nevoid basal cell epithelioma syndrome	1
Total	40

メラニン色素沈着 (melanin pigmentation, 5件)、フォードイス顆粒 (Fordyce's granules, 3件)、エナメル質減形成 (enamel hypoplasia, Turner's tooth, 3件)、地図状舌 (geographical tongue, 2件)、正中菱形舌炎 (median rhomboid glossitis, 1件)そして基底細胞母斑症候群 (nevoid basal cell epithelioma syndrome, 1件)が含まれていた (Table 9)。過剰歯には、正中歯、臼歯および臼後歯があるが、本学の症例ではほとんどが上顎正中歯の埋伏であり、他の病変とともに摘出されたものがほとんどである。その他の発育異常についても通常口腔内で発見されても放置されるものがほとんどで、摘出後、病理組織診断として提出されるのがむしろ稀であることが報告件数に反映されていると考える。

6. その他

以上の疾患のいずれにも属さない、あるいは摘出時の臨床診断でなんらかの病変としたものであっても実際には正常組織や臓器であったものをこれに含めた。その中で、歯胚 (dental sac, 86件)、正常歯 (tooth, 48件)および腫瘍細胞無し (No tumor cells, 81件)という報告が多く (Table 10)、歯胚については、臨床診断時に含歯性嚢胞を疑う症例が多かったことが報告件数の多かった大きな要因である。また、腫瘍細胞無しは、悪性腫瘍の手術時に安全域までの切除を行った際、周辺部の腫瘍細胞の有無検査報告であり、多くは扁平上皮癌症例に対して行っているため、扁平上皮癌の報告件数に比例した結果となった。

結 論

以上、本学附属病院における口腔外科外来ならびに入院患者の外科的生検、摘出および切除標本に対する病理組織診断報告をまとめた。本学附属病院に来院された患者の多くは岐阜県西濃地域であることから、こ

Table 10 List of others

Object	Number of reports
Normal tissue	7
Dental sac	86
Salivary gland	11
Tooth	48
No tumor cell(s)	81
Not diagnosed (none)	24
Total	257

の地域におけるこれらの疾患の現状が少なからず現れていると考えられる。今回、岐阜歯科学会雑誌30周年記念誌発刊に添えるとともに、これら外科的標本の症例については、さらなる詳細な検索を行うことが、引いては適切な病理組織診断へと繋がると思われる。

文 献

- 1) Kramer, I. R. H., Pindborg, J. J. and Shear, M. (日本口腔病理学会誌) : WHO歯原性腫瘍の組織学的分類, 第2版, 医歯薬出版(東京), 1~38, 1996.
- 2) 石川悟朗 : 口腔病理学Ⅱ(石川悟朗監修), 第2版, 永末書店(東京), 371~414, 1982.
- 3) Regezi, JA : Odontogenic cysts, odontogenic tumors, fibro osseous, and giant cell lesions of the jaws. *Mod. Pathol.*, **15** : 331~341, 2002.
- 4) Amado, C. S., Gargallo, A. J., Berini, A. L. and Gay, E. C. : Review of 61 cases of odontoma. Presentation of an erupted complex odontoma. *Med. Oral*, **8** : 366~373, 2003.
- 5) Pindborg, J. J., Reichart, P. A., Smith, C. J., I. van der Waal in collaboration with Sobin, L. H. and pathologists in 9 countries. (亀山洋一郎日本語監修) : WHO口腔粘膜の癌と前癌病変の組織学的分類(第2版), 第1版, 永末書店(東京), 21~27, 2002.
- 6) Shafer, W. G., Hine, M. K. and Levy, B. M. : A textbook of Oral Pathology. 4th ed., W. B. Saunders (Philadelphia), 92~110, 1983.
- 7) Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H. and Vardiman, J. W. edited : World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics, Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC press (Lyon), 2001.
- 8) Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Busam KJ. Expression of Melanocytic Differentiation Markers in Malignant Melanomas of the Oral and Sinonasal Mucosa. *Am. J. Surg. Pathol.*, **25** : 782~787, 2001.
- 9) Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal Tract and Nasopharyngeal Melanomas : A Clinicopathologic Study of 115 Cases with a Proposed Staging System. *Am. J. Surg. Pathol.*, **27** : 594~611, 2003.
- 10) Tanaka N, Mimura M, Ichinose S, Odajima T. Malignant melanoma in the oral region : ultrastructural and immunohistochemical studies. *Med. Electron Microsc.*, **34** : 198~205, 2001.
- 11) 竹内 宏, 森川留美子, 山田敏彦, 徳田周子, 永山元彦, 土居誠司, 佐藤 勝 : 悪性線維性組織球腫組織発生の免疫組織学および電顕的検索. *日口診誌*, **12** : 81~92, 1999.
- 12) 竹内 宏, 土居誠司, 永山元彦, 森川留美子, 山田敏彦, 徳田周子 : 右側上顎頬部に生じた横紋筋肉腫の一例. *日口診誌*, **11** : 163~174, 1998.
- 13) Seifert, G edited : Histological Typing of Salivary Gland Tumours. Springer-Verlag(Berlin), 1991.
- 14) Ellis, G. L., Auclair, P. L. : Tumors of the salivary glands. 3rd Series, Fascicle 17, Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology(Washington D. C.), 1996.
- 15) Dardick, I. : Color atlas/text of salivary gland tumor pathology, Igaku-Shoin Inc(New York), 1996.
- 16) 二階宏昌, 伊集院直邦, 下野正基編集 : 歯学性のための病理学, 口腔病理編, 第2版, 医歯薬出版(東京), 1999.
- 17) Batsakis, J. G., : Myoepithelioma. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, **94** : 523~524, 1985.
- 18) 原田博史 : 筋上皮腫の診断とその問題点, *病理と臨床*, **20** : 27~32, 2002.
- 19) 二階宏昌, 高田 隆, 小川郁子 : 唾液腺の“癌肉腫”, *病理と臨床*, **14** : 1137~1141, 1996.
- 20) 二階宏昌 : 顎口腔の病変, 杏林書院(東京), 1997
- 21) Sakamoto, R., Nitta, T., Kamikawa, Y., Kono, S., Kamikawa, Y., Sugihara, K., Tsuyama, S. and Murata, F. : Histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural studies of gingival fibromatosis : a case report. *Med. Electron Microsc.*, **35** : 248~254, 2002.
- 22) Shear, M. : Cysts of the oral regions. 3rd ed., Wright (Oxford), 1992.
- 23) 石川悟朗 : 口腔病理学Ⅰ(石川悟朗監修), 第2版, 永末書店(東京), 378~390, 1989.
- 24) Hester, T. O., Jones, R. O. and Haydon, R. C. : Anomalies of the branchial apparatus : a case report and review of embryology, anatomy and development. *J. Ky. Med. Assoc.*, **92** : 358~362, 1994.
- 25) Motamed, M. and McGlashan, J. A. : Thyroglossal duct carcinoma. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **12** : 106~109, 2004.
- 26) Natah, S. S., Kontinen, T. T., Enattah, N. S., Ashammakhi, N., Sharkey, K. A. and Hayrinen-Immonen, R. : Recurrent aphthous ulcers today : a review of the growing knowledge. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, **33** : 221~234, 2004.