Carcinoma in pleomorphic adenoma

——腫瘍マーカーに関する免疫組織化学的研究——

立本行宏・熊佐俊介・岩井克正・折戸忠志
高井良招・森 昌彦・相楽貞文*・奥富 直**
安岡 忠**・立松憲親**・岡 伸光**

Carcinoma in pleomorphic adenoma

——Immunohistochemical investigations on tumor markers——

Yukihiro TATEMOTO・Shunsuke KUMASA・Yoshimasa IWAI
Tadashi ORITO・Yoshiaki TAKAI・Masahiko MORI
Sadafumi SAGARA*・Tadashi OKUTOMI**・Tadashi YASUOKA**
Norichika TATEMATSU**・Nobumitsu OKA**

Abstract: Carcinoma in pleomorphic adenoma (Ca in PA) is a rare lesion which is composed of a malignant tumor or is transformed from a benign pleomorphic adenoma. We describe immunohistochemical investigations of tumor markers in 5 cases of carcinoma in pleomorphic adenoma; keratin (polyclonal; TK: 41-65 kDa, monoclonal: KL1: 55-57 kDa; PKK1: 40, 45 and 52.5 kDa), vimentin, desmin, involucrin (Inv), S-100 protein, lysozyme (LZ), lactoferrin (LF), α_1 -antitrypsin (α_1 -At), α_1 -antichymotrysin (α_1 -Ach), carcinoembryonic antigen (polyclonal; CEA (P), NCA-absorbed polyclonal; CEA (N), monoclonal; CEA (M)), and epithelial membrane antigen (EMA).

1) Keratin which is an intermediate sized filament protein and an epithelial marker, is not a specific marker for this tumor. It showed both malignant and benign tumor cells, and did not discriminate the two lesions. Inv is lacking in the tumor, but is detected in squamous metaplasia or keratinizing of the changed area.

2) S-100 proteins showed great variations for staining in tumor cells. Normal myoepithelial cells do not always show positive reactions.

3) LZ, LF, α_1 -At, and α_1 -Ach showed mostly negative in the cells of Ca in PA. They were associated with bacteriostatic mechanisms as a focal defence mechanism.

4) Polyclonal CEA reaction is not specific, and the reaction product appeared in both carcinoma and pleomorphic adenoma. True CEA reaction between cancer and pleomorphic adenoma tissues was unexpected.

5) EMA is a more useful and suspected tumor markers in correlation with histologic malignancy, grading and/or possibility.

朝日大学歯学部口腔外科学第1講座

(主任: 森 昌彦教授)

* 住友病院歯科口腔外科

(主任: 木村二郎)

** 岐阜大学医学部口腔外科学教室

(主任: 岡 伸光教授)

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Asahi University School of Denti-

stry (Chief: Prof. Masahiko Mori)

* Department of Dent-Oral Surgery, Sumitomo Hospital (Chief: Jiro Kimura)

** Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery, Gifu University (Chief: Prof. Nobumitsu Oka)

受付日: 昭和62年12月14日

Key words: carcinoma in pleomorphic adenoma, immunohistochemical study, tumor marker

緒言

材 料 と 方 法

多形性腺腫は唾液腺腫瘍のなかで最も多く、耳下腺、口蓋腺が好発部位である。その病巣中で癌腫に移行している所見を示すものを一般に Carcinoma in pleomorphic adenoma (Ca in PA) と称している。多形性腺腫が悪性化する状態を示す独立した疾患として WHO と AFIP の分類で取り扱われている^{1,2)}。本疾患の発現頻度は低く、病理組織学的研究や症例報告が主体である³⁻⁶⁾。今回、種々の抗体を用いた免疫組織化学的検索方法を応用し、良性病変部（多形性腺腫）と悪性病変部（種々の癌腫）とを比較し、多形性腺腫を中心に、これまで報告した多くの所見を踏まえ、唾液腺腫瘍マーカーに関する考察をも合わせて報告する。

表 1 症 例

症 例	年 齢	性 別	発 生 部 位
1	41	♂	右顎下腺
2	59	♂	左耳下腺
3	70	♀	口 蓋
4	52	♂	口 蓋
5	74	♀	上口唇

材 料：外科的に摘出された 5 例の carcinoma in pleomorphic adenoma について検索した（表 1）。

病理組織学的所見：いずれの症例も本疾患の特徴である良性（多形性腺腫）および悪性病変（癌）が混在し、特に癌腫の部分は次の所見を示した。

症例 1：大小の腺腔および、篩状構造を有し、腺様嚢胞癌に酷似した所見を示した。一部には扁平上皮化生の傾向も見られ、同時に未分化癌の像をも呈した。神経に沿った浸潤傾向が著名である（写真 1A, C）。

症例 2：大型で濃染する核を有し分裂像も著名な未分化癌で、著しい浸潤傾向を有し、扁平上皮化生や、粘表皮腫様病変が存在する（写真 3A）。間質、硝子様部、および軟骨様部は PAS 染色が中等度陽性である。

症例 3：充実性の腺癌、未分化癌、および癌真珠を有する角化傾向の著しい扁平上皮癌の所見を呈した。周囲との境界は比較的明瞭で浸潤傾向は軽度であった。

症例 4：充実性の角化型扁平上皮癌および腺癌の混在した病変であった（写真 4A, B）。

症例 5：充実性の未分化癌で、腫瘍細胞は紡錘形ないし類円形を呈し、細胞質内に顆粒状の PAS 陽性物質を多数認めた。

方 法：免疫組織化学的証明方法。各種特異抗体は、

表 2 使用各種抗体

抗体（抗血清）	抗原の由来	希釈濃度	入手先
Keratin (TK)*	ヒト足底扁平上皮	1/50	DAKO 社
Keratin (KL1)**	ヒト角化上皮	1/50	Immunotech 社
Keratin (PKK1)**	ブタ腎上皮株細胞	1/80	Labsystem 社
Desmin (Des)**	ニワトリ砂囊	1/40	Transformation Research 社
Vimentin (Vin)*	培養ヒト線維芽細胞	1/40	Transformation Research 社
Involucrin* (Inv)	ヒト扁平上皮成熟細胞	kit	Biomedical Technologies 社
S-100 Protein* (S-100)	ウシ S-100蛋白	1/100	DAKO 社
Lysozyme* (LZ)	ヒト白血病患者尿	1/50	DAKO 社
Lactoferrin* (LF)	ヒト乳汁	1/50	DAKO 社
α_1 -Antitrypsin* (α_1 -At)	ヒト血漿	1/80	DAKO 社
α_1 -Anticymotypsin* (α_1 -Ach)	ヒト血清	1/80	DAKO 社
CEA*	ヒト大腸癌の肝臓転移巣	1/100	DAKO 社
NCA-absorbed CEA* (NCAa-CEA)	ヒト血漿	1/100	Serotec 社
CEA** (Mono-CEA)	培養上清	1/100	持田製薬
Epithelialmembrane antigen (EMA)	ヒト乳脂肪球膜	1/40	DAKO 社

* Polyclonal ** Monoclonal

peroxidase-antiperoxidase method (PAP 法) および間接法で証明した。今回使用した各種抗体については表 2、染色方法については表 3 に示した。対照試験を行い、陰性であることを確認した。

結 果

1. 多形性腺腫

腫瘍細胞は索状、管状、導管様、嚢胞状または充実性に増殖し、2 層または多層配列をなす。2 層構造の管

(内) 腔側の腫瘍細胞は円形、立方形または扁平で導管上皮由来と考えられており、外側の細胞は一般に突起を持った紡錘形、円柱形、または突起のない円形の腫瘍細胞から構成されており、これらは筋上皮由来と考えられている。外側の腫瘍細胞は増殖し、細胞突起を有し相互に接続し、細胞間に粘液様物質(myxomatous material)、あるいは硝子様変化を認め、軟骨、骨様軟骨様変化を示す。充実巣部の細胞は、時に扁平上皮化生が認められた。

免疫組織化学的所見(表 4)：管(内)腔側の腫瘍細胞に Keratin (TK, KL1, PKK1) 陽性、Vim, Des に陰性、LZ に弱陽性、LF は種々の程度の陽性を示した。外側腫瘍細胞は、Keratin に陰性か、ときに強陽性、Vim, Des に弱いし中等度陽性を示し、S-100 には常に陽性を示さなかった。しかし、S-100 は円形細胞に陽性で、星芒状(紡錘形)細胞に陰性と陽性のものが混在した。CEA, EMA は内腔側腫瘍細胞の管腔側、および管腔内容物に一樣な陽性反応を認めたが、正常唾液腺と同様に、NCAa-CEA, Mono-CEA の反応は減弱または消失する傾向にあった。Inv は管腔細胞およびその管腔側、扁平上皮化生部や角化傾向を有する腫瘍細胞に強陽性反応を認めた(写真 2C, D)。

2. 癌腫部分(表 5)

Keratin: 多形性腺腫部分に比して多岐にわたる反応様式を示した。症例 1, 3 の腺腔構造部の内、外側腫瘍細胞は強い TK, KL1 の反応を認めた(写真 1C, D, 2A, 3C)。角化傾向を示す部分は、TK, KL1 陽性で(写真 3C, 4C), PKK1 は非常に弱い反応か陰性であった。

Vimentin, Desmin: 症例 2, 3 の充実性の未分化癌および腺癌部分の一部の腫瘍細胞に陽性反応を認めたにすぎない。

Involucrin: 角化型扁平上皮癌の腫瘍細胞に、陽性反応を認めた(写真 3D)。多形性腺腫部分とは違い、扁平上皮化生を認めない細胞において、陽性反応が時に出

表 3 免疫組織化学的染色方法(酵素抗体法)

脱バラ、水洗	
内因性ペルオキシダーゼ除去*	
0.3% 過酸化水素水添加メタノール 30分、水洗	
(PAP 法)	PBS(洗浄)
(間接法)	
正常豚血清 1/20 30分 PBS(洗浄)	正常家兎血清(正常山羊血清) 1/20 30分 PBS(洗浄)
1次抗体 60分 PBS(洗浄)	1次抗体 60分 PBS(洗浄)
2次抗体 1/20 30分(抗家兎 IgG 豚血清)	2次抗体 1/20 30分 HRP-標識抗マウス IgG 家兎血清 (HRP-標識抗家兎 IgG 山羊血清)
ペルオキシダーゼ 家兎抗ペルオキシ ダーゼ 1/100 30分	
水洗, PBS(洗浄)	
DAB 溶液(発色) 5分	
—0.03% 3,3'-ジアミノベンチジン	
—0.005% 過酸化水素水	
—0.05M トリス緩衝液(pH 7.6)	
* PKK1 については内因性ペルオキシダーゼ除去前 に0.01%トリプシン処理(15~30分)を行う。	

表 4 多形性腺腫の免疫組織化学的所見

	TK	KL1	PKK1	Vim	Des	Inv	S-100	LZ	LF	AT	Ach	CEA (P)	CEA (N)	CEA (M)	EMA
管腔(内)側細胞	3-4	3-4	1-3	0-1	0-1	L*	0	0-1	0-4	0-4	0-4	L**	L*	L*	L**
外側細胞	0-2	0	0	1	1	0	0-4	0	0	0	0	0	0	0	0
星芒状(紡錘形)細胞	0-4	0-2	0-1	1-3	1-4	0	0-4	0	0	0	0	0	0	0	0
充実巣部	2-4	2-4	0-3	1-2	1-2	0	0-1	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮化生部	3-4	2-4	0-1	0	0	2-4	0	0	0	0-1	0-1	0-3	0-1	0	0
軟骨・骨様細胞	0-1	0	0	1	1	0	2-4	0	0	0	0	0	0	0	0

0: negative, 1: slight, 2: moderate, 3: strong, 4: very strong
L*: luminal surface のみ陽性, L**: luminal surface のみ強陽性

表 5 癌腫部分の免疫組織化学的所見

症例	TK	KL1	PKK1	Vim	Des	Inv	S-100	LZ	LF	AT	Ach	CEA (P)	CEA (N)	CEA (M)	EMA
1	1-2	0-1	0	0-1	0-1	0-1	0-1	0	0-4	0	0-4	0	0	0	L*WC*
2	1-4	2-4	0-2	1-2	1-2	0-3	0-1	0	0	0	0	L***	L**	L*	0 or L*
3	1-4	2-4	1-2	2-3	2-3	0	1-2	0	0	0	0	L**	0-1	0	L*
4	1-3	2-3	1	1	1	0-3	0-4	0	0	0-1	0-1	L*	L*	0-L*	L*WC*
5	2-4	1-3	0-2	0-1	1-2	0-1	0-4	0	0	0	0	L**	L*	0-L*	L*

0: negative, 1,*: slight, 2,**: moderate, 3,***: strong, 4: very strong
L: luminal surface positive, WC: whole cell positive

現し、不規則な腺腔形成が認められる腫瘍細胞の一部にも強い反応を認めた (写真 2B)。

S-100蛋白: 症例 4, 5 の小数の腺癌細胞が強く染色されているのみでその他の症例は陰性を示した。

Lysozyme: 全症例に陰性を示した。

Lactoferrin: ほとんどの細胞に陰性であったが、症例 1 の腫瘍上皮にのみ強陽性の細胞が存在した (写真 2F)。

α_1 -Antitrypsin: 一般に陰性を示した。

α_1 -Antichymotrypsin: 症例 1 のみ腺腔形成部に陽性細胞が存在したが、他の症例において陰性であった (写真 1F)。

Carcinoembryonic antigen (CEA): CEA (poly) では症例 5 を除く 4 例の腫瘍上皮および腺腔を形成する上皮内腔側あるいは分泌物に中等度ないし強陽性反応を示し、一部の症例では炎症性浸潤細胞にも反応を認めた (写真 2D)。NCAa-CEA では CEA 同様 4 例に反応を認めたが、その反応性は低下し、腫瘍上皮よりも管(内)腔物や分泌物に局限した。Mono-CEA では症例 2, 4 および 5 の腺腔形成の内側腫瘍細胞や角化型扁平上皮癌蜂巣の一部に反応を認めた。

Epithelial membrane antigen (EMA): 全症例に陽性反応を認め、分化程度の高い腺癌細胞の内腔側にのみに反応するものを、luminal surface positive type (LS型) とし、未分化癌、角化型扁平上皮癌および粘表皮腫様変化を呈する病変部では、腫瘍細胞の細胞膜、または細胞質に強い反応を認めるものを whole cell positive type (WS 型) とした。症例 1, 4 は、LS 型と WS 型の両者の混在する所見が得られた。

考 察

近年、悪性腫瘍の確定診断に腫瘍マーカーを指標とした免疫組織化学的検索が盛んに行われている。口腔領域においても、唾液腺腫瘍、特に多形性腺腫を中心に、腫瘍細胞の免疫組織化学的検索が盛んに行われている^{9~15)}。

唾液腺悪性腫瘍の発生頻度は高くないが、その悪性度や腫瘍細胞の分化度、生物学的性質の把握が困難な粘表皮癌、腺房細胞癌や腺癌、さらに再発をきたした多形性腺腫について臨床的に治療方針をめぐって正確な病態把握が要求されることが多い。しかし、これらの複雑な病態を解明する方法は確立されているとはいえないのが現状である。

Carcinoma in pleomorphic adenoma (Ca in PA) は、全唾液腺腫瘍の2~10%とその発生頻度は低く^{3~8)}、いわゆる悪性混合腫瘍との位置づけは複雑である^{16~18)}。しかし、Ca in PA は同一症例において、正常唾液腺部と多形性腺腫および、種々の病態を示す悪性病変(癌化)について、同一標本上での検索が可能で、腫瘍マーカーや細胞骨格成分の癌化に伴う表現形式の変化を観察するためには大変適当な臨床材料である。これら各種マーカーを用いた免疫組織化学的検索より以下のごとく考察を加えた。

Keratin は分子量 40~70 kDa の上皮細胞骨格成分で中間径線維に属し、Moll¹⁹⁾ らは二次元電気泳動法により、keratin polypeptides を19種類に分類した。近年これに基づき一定の分子量群の keratin polypeptide に特異的に反応する抗体が作製され、種々の唾液腺腫瘍に関して免疫組織化学的に検索されている^{14~15)}。現在、入手できる各種の monoclonal keratin 抗体は、凍結切片での操作が基本であるため、パラフィン切片において使用可能なものは限られており、アルコール系(Carnoy 液)による組織の固定、蛋白分解酵素 (trypsin, pronase など) による前処理により抗原性の賦活化が必要である。今回用いた抗体 (特に PKK 1) は、trypsin 前処理することにより10% formalin 固定、パラフィン切片でも安定した染色結果を示す。癌腫部分、特に未分化癌、および、扁平上皮癌の分化程度を知る所見が得られたが、特異的腫瘍マーカーとして十分な所見は得るにはいたらなかった。これは癌化に伴う細胞骨格蛋白の表現形式の複雑性を示唆するとともに、唾液腺腫瘍の発生母地とされる介在部導管細胞や筋上皮細胞の免疫組織化学的証明

が他の上皮細胞に比べまだ十分行われていないことにも起因していると思われる。正常ヒトおよび哺乳類の唾液腺導管上皮細胞に keratin は陽性であるが^{20,21)}、近年、介在部および排泄導管上皮細胞における基底細胞や reserve cell の存在が次第に明らかにされており²²⁻²⁴⁾、その keratin の分布も報告され²⁵⁾、筋上皮細胞との関係にも注目されていることは発生母地との関係からも興味深い所見といえる。

Vimentin と desmin は、結合織、筋由来の中間径細胞骨格線維である。一部の上皮性腫瘍では、keratin と co-expression として存在し^{26,27)}、中井^{28,29)}は、これらを上皮細胞の癌化に伴う偏奇性の表現形式の一つとしてとらえている。今回、腺癌細胞に認められた陽性反応は、使用した抗体が polyclonal 抗体であることから Keratin 抗体との交叉性の問題を含め再検討の余地を残している。myosin, actin は主として、平滑筋線維に存在し、正常筋上皮や、唾液腺腫瘍においては腫瘍性筋上皮細胞に陽性を示す³⁰⁾。

Involucrin は、分子量 92 KDa で扁平上皮と cross-linking する可溶性蛋白であり、角化の程度を知る良いマーカーであり、他の上皮系腫瘍においても扁平上皮化生部や潜在的な角化能を同定するのに有用であることが知られている³¹⁾。今回の検索では「角化のマーカー」という従来の知見を確認したにすぎず、より特徴的な所見は得られなかった。

S-100 蛋白は神経組織、膠細胞、上皮内 Langerhans 細胞に特異的に出現するカルシウム結合蛋白質である。唾液腺では筋上皮細胞のマーカーといわれている³²⁾が、keratin 同様正常筋上皮細胞に必ずしも陽性を示さず、反応性または腫瘍性 (transformed or modified) 筋上皮細胞に強陽性反応を示すことが多い。その染色性は多様性に富み、すべての筋上皮由来の腫瘍細胞に特異的であるかその判断は難しい。症例 4, 5 の腺癌細胞に陽性反応を示した所見は興味あるが、特に悪性化した状況下における筋上皮系細胞の役割や表現形式の特性については不明な点が残った。

LZ, LF, α_1 -AT, α_1 -Ach は、ともに正常唾液腺、唾液腺病変および多形性腺腫に陽性反応を認める^{11,33)}。高田ら³⁴⁾は、lysozyme を除く lactoferrin, secretory component, amylase が悪性腫瘍において分泌上皮性分化の指標として、有用なマーカーであると示唆する一方、未分化癌や筋上皮癌の症例では、これらマーカーが形態的分化の欠如に起因して、陽性反応が陰性化することを指摘している。今回検索した 5 例では、未分化癌を呈するものが多く、その反応性は低く、高田らの所見と一致した。またこれらの所見は、細菌感染、腫瘍化に伴う局所の抗蛋白分解作用 (defence mechanism) とも関係していることから、真の腫瘍マーカーとしてはやや考えにくいと思われる。

Carcinoembryonic antigen (CEA) は大腸癌患者と胎児消化管から発見された癌胎児性抗原で分子量 18 万の糖蛋白質である^{35,36)}。その後の研究により、癌以外の病変や正常組織からも証明されており、唾液腺腫瘍に関する報告も見られる³⁷⁻⁴⁰⁾。今回用いた monoclonal 抗体の陽性率は低く、CEA の持つ免疫化学的性状の多様性が指摘される現在、たとえ monoclonal 抗体を使用しても抗原決定基が CEA 分子の糖鎖部分、蛋白質部分あるいはその両者に関連するかによって、所見は異なってくるものと予想される。さらに、名倉ら⁴¹⁾の指摘のごとく、抗原性の保持という観点からも monoclonal 抗体をパラフィン切片において応用する際の「陰性」の評価については慎重である必要があると考える。

Epithelial membrane antigen (EMA) は、ヒト乳脂肪球膜表面に存在する高分子量の糖蛋白質で、乳腺や多くの腺上皮の管腔側に存在し、有用な腫瘍マーカーの一つと考えられている⁴²⁻⁴⁴⁾。われわれの教室で行った 154 例唾液腺腫瘍の検索より、EMA は腫瘍の分化程度を反映のする結果が得られ、粘表皮腫(癌)、腺房細胞腫(癌)は luminal surface positive (LS 型)、一方、形態的分化の欠如に伴った腫瘍構成細胞の細胞膜および細胞質に反応を認める whole cell positive (WC 型)を示す⁴⁵⁾。今回用いた全症例においても、悪性への形質変換に伴って WC 型が出現したことは、診断上または予後の推定にも有用であることが示唆された。

結 語

5 例の carcinoma in pleomorphic adenoma の免疫組織化学的検索を行い、正常唾液腺、多形性腺腫ならびに種々の悪性病変部における結果を比較検討し、次のような結論を得た。

1. Keratin は上皮性マーカーとして、Involucrin は角化のマーカーとして細胞の分化程度を知る目安とはなるが、良性、悪性あるいは導管系、筋上皮系のいずれの組織であるかを同定するに至っていない。

2. S-100 蛋白は筋上皮細胞の同定には必ずしも有効な手段とはならないが、病理組織学的に多形性腺腫における筋上皮細胞由来と考えられている腫瘍細胞の認識は可能である。

3. lysozyme, lactoferrin, α_1 -antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin は、多形性腺腫細胞の悪性化に伴い、陰性を示すことより、局所の defence mechanism との関係が示唆された。

4. CEA は陽性所見に乏しく、組織切片の取り扱い、臓器特異性や使用抗体について検討を要する。

5. EMA は特徴ある所見を示し、病理組織学的に複雑な形態を示す唾液腺腫瘍に対して有用な検索手段の一つであると考えられた。

本論文の要旨は昭和62年1月, 第5回口腔腫瘍研究会(名古屋市)において発表した。

引用文献

- 1) Thackray, A.C. and Sobin L.H.: Histological typing of salivary gland tumors. World Health Organization, Geneva, 1972, p 9-27.
- 2) Thackray, A.C. and Lucas, R.B.: Tumors of the major salivary glands. In Atlas of tumor pathology, Sec. Fasc. 10 Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1974, p 11-15.
- 3) 上石 宏, 塩谷信幸, 他: 巨大な悪性多形性腺腫 (carcinoma in pleomorphic adenoma) の手術経験. 日口外誌 21: 82-87 1975.
- 4) 高橋雄三, 奥田英文, 他: 耳下腺に発生した carcinoma in pleomorphic adenoma の1例. 日口外誌 25: 1452-1455 1979.
- 5) 河村晶子, 奥富 直, 他: 長期経過をたどった carcinoma in pleomorphic adenoma の1例. 日口外誌 31: 252-258 1985.
- 6) 若松常信, 向井 洋, 他: 右耳下腺に発生した carcinoma in pleomorphic adenoma の1例. 日口外誌 32: 1260-1263 1986.
- 7) Barnes, L.: Surgical pathology the head and neck. volume I. 1st Ed, Marcel Dekker, New York Basel, 1985, p 593-597.
- 8) Seifert, G., Mielke, A., et al.: Diseases of the Salivary Glands. 1st Ed, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1986, p 254-259.
- 9) Erlandson, R.A., Cardon-Cardo, C., et al.: Histogenesis of benign pleomorphic adenoma (mixed tumor) of the major salivary glands. An ultrastructural and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 18: 803-820 1984.
- 10) Saito, K., Teratani, M., et al.: Immunohistochemical characterization of functional markers in human minor salivary gland tumors. J Oral Pathol 13: 525-534 1984.
- 11) Murase, N., Kobayashi, K., et al.: Immunohistochemical localization of α_2 -antitrypsin and α_1 -antichymotrypsin in salivary pleomorphic adenomas. Virchows Arch [Pathol Anat] 408: 107-116 1985.
- 12) 浜川裕之, 土井 正, 他: ヒト唾液腺腫瘍の免疫組織化学的研究. 日口外誌 32: 1109-1120 1986.
- 13) Mori, M., Murase, N., et al.: Immunohistochemical expression of S-100 protein in reactive and neoplastic myoepithelial cells of variant salivary pleomorphic adenomas. Acta histochem cytochem 19: 231-240 1986.
- 14) Mori, M., Sumitomo, S., et al.: Immunolocalization of keratin in salivary gland pleomorphic adenoma using monoclonal antibodies. Oral Surg 61: 611-616 1986.
- 15) Mori, M., Tsukitani, K., et al.: Various expression of modified myoepithelial cells in salivary pleomorphic adenoma-Immunohistochemical studies.-Pathol Resl Pract 182: 632-646 1987.
- 16) 戸塚靖則, 白井康裕, 他: 口蓋腺ならびに顎下腺に発生した carcinoma in pleomorphic adenoma の2例. 日口外誌 28: 525-536 1982.
- 17) 馬場謙介, 鷺津邦雄, 他: 唾液腺腫瘍—その組織型と予後— 癌の臨床 19: 893-911 1973.
- 18) 長尾孝一, 松寄 理, 他: 耳下腺における carcinoma in pleomorphic adenoma の病理組織学的研究. 癌の臨床 24: 169-178 1978.
- 19) Moll, R., Franke, W.W., et al.: The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell 31: 11-24 1982.
- 20) Takai, Y., Noda, Y., et al.: Immunohistochemical detection of keratin proteins in salivary gland ducts of mammals. Acta histochem cytochem 18: 353-361 1985.
- 21) Mori, M., Murase, N., et al.: Immunohistochemical studies of keratin distribution in salivary gland tumors. Acta histochem cytochem 18: 21-32 1985.
- 22) Eversole, L.R.: Histogenic classification of salivary tumors. Arch Path 92: 433-443 1971.
- 23) Regezi, J.A. and Batsakis, J.G.: Histogenesis of salivary gland neoplasms. Otolaryngol Clin North Am 10: 297-307 1977.
- 24) Rice, D.H.: Surgery of the Salivary Glands. 1st ed, BC Decker Inc, Trenton, 1982, p 4-5.
- 25) Geiger, S., Geiger, B., et al.: Cyto-keratin polypeptides expression in different epithelial elements of human salivary glands. Virchows Arch [Pathol Anat] 410: 403-414 1987.
- 26) Ramaekers, F., Feitz, W., et al.: Antibodies to cytokeratin and vimentin in testicular tumour diagnosis. Virchows Arch [Pathol Anat] 408: 127-142 1985.
- 27) Waldherr, R. and Schwechheimer, K.: Co-expression of cytokeratin and vimentin intermediate-sized filaments in renal cell carcinomas and normal human kidney. Virchows Arch [Pathol Anat] 408: 15-27 1985.
- 28) 中井道明: 扁平上皮由来腫瘍における細胞骨格成分の免疫組織化学的研究. 日口外誌 31: 2575-2594 1985.
- 29) Nakai, M., Mori, M., et al.: Immunohistochemical distribution of monoclonal anti-

- bodies against keratin in papillomas and carcinomas from oral and nasopharyngeal regions. *Oral Surg* 62: 292-302 1986.
- 30) Hosaka, M., Tatemoto, Y., et al.: Immunohistochemical evaluation different filament proteins in human salivary glands. *Acta histochem cytochem* 18: 505-514 1985.
- 31) Sumitomo, S., Kumasa, S., et al.: Expression of involucrin in human salivary gland lesions and tumors. *Acta histochem cytochem* 19: 581-587 1986.
- 32) Nakazato, Y., Ishida, Y., et al.: Immunohistochemical distribution of S-100 protein and glial fibrillary acidic protein in normal and neoplastic salivary glands *Virchows Arch [Pathol Annot]* 405: 299-310 1985.
- 33) Tsukitani, K., Nakai, M., et al.: Histochemical studies of obstructive adenitis in human submandibular glands. I. Immunohistochemical demonstration of lactoferrin, lysozyme and carcinoembryonic antigen. *J Oral Pathol* 14: 631-638 1985.
- 34) 高田 隆, 小川郁子, 他: 唾液腺腫瘍の免疫組織化学的研究. Ⅲ. 各種悪性腫瘍における各種分泌上皮性マーカーの局在について. *歯科基礎* 27: 611-620 1985.
- 35) Goldenberg, D.M. and Freedman, S.O.: Demonstration tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. *J Exp Med* 121: 439-462 1965.
- 36) Goldenberg, D.M. and Freedman, S.O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 121: 467-481 1965.
- 37) McDicken, I.W. and Scot, J.: The presence and distribution of carcinoembryonic antigen in tumors of human minor salivary glands. *J Oral Pathol* 10: 296-303 1981.
- 38) Caselitz, J., Seifert, G., et al.: Tumor antigen in neoplasms of the human parotid gland. *J Oral Pathol* 11: 374-386 1982.
- 39) Tsukitani, K., Kobayashi, K., et al.: Characterization of cells in salivary gland lesions by immunohistochemical identification of carcinoembryonic antigens. *Oral Surg* 59: 595-599 1985.
- 40) Sumitomo, S., Kumasa, S., et al.: Comparison of CEA distribution in lesions and tumors salivary glands as determined with monoclonal and polyclonal antibodies. *Virchows Arch [Cell Pathol]* 53: 133-139 1987.
- 41) 名倉 宏, 堤 寛: 癌胎児性抗原 (CEA). *病理と臨床* 2: 1544-1553 1984.
- 42) Pinkus, G.S. and Kurtin, P.J.: Epithelial membrane antigen-a diagnostic discriminant in surgical pathology. Immunohistochemical profile in epithelial, mesenchymal and hematopoietic neoplasms using paraffin sections and monoclonal antibodies. *Hum Pathol* 16: 929-940 1985.
- 43) Tatemoto, Y., Kumasa, S., et al.: Immunohistochemical expression of monoclonal antibody against epithelial membrane antigen in salivary glands tumors. *Acta histochem cytochem* 20: 113-124 1987.
- 44) Tatemoto, Y., Saka, M., et al.: Immunohistochemical observation on binding of monoclonal epithelial membrane antigen in epithelial tumors of the oral cavity and skin. *Oral Surg* 64: 721-726 1987.

写真説明

写真 1, 2 症例 1

写真 1A H-E 染色：顎下腺正常部（右）と癌腫部分（左）を示す（×36）.

写真 1B KL1 (keratin) 染色：正常顎下腺の導管部と腺房細胞の la-teral border は陽性，癌部に不規則な反応を認める（×36，写真 1A と同一部位）.

写真 1C H-E 染色：腺様嚢胞癌に類似した篩状構造を呈し，神経に沿った浸潤を認める（×90，写真 1A の癌部の拡大）.

写真 1D KL1 (keratin) 染色：小腺腔形成部の腫瘍細胞に不規則な陽性反応を認める（×90，写真 1C と同一部位）.

写真 1E LF 染色：正常顎下腺漿液性腺房細胞に強陽性反応を認め，他の腫瘍細胞は陰性である（×40）.

写真 1F α_1 -AT 染色：一部の腺腔形成部の癌細胞に反応が認められる（×36）.

写真 2A KL1 (keratin) 染色：大小腺腔を形成する腫瘍細胞（主として内腔側）に強い反応を示す（×90，多形性腺腫部）.

写真 2B Inv 染色：不規則な腺腔を形成する腫瘍細胞の一部に強陽性反応を認める（×90，多形性腺腫部）.

写真 2C EMA 染色：唾液腺の導管の管腔側に陽性である（×90）.

写真 2D CEA (poly) 染色：大小不規則な腺腔を形成する腫瘍細胞の内腔側および貯留物（上方）と，さらに漿液性腺房細胞部の一部に陽性反応を認める（下方）（×90）.

写真 2E LZ 染色：癌病巣部に隣接した漿液性腺房細胞に軽度から強度の陽性反応を示し（下方），腺腔形成部および扁平上皮化生を生じた癌病変部は陰性である（上方）（×90）.

写真 2F LF 染色：腺腔を形成する癌細胞の一部（上方）に強陽性反応を，漿液性腺房細胞部（下方）に強陽性反応を認める（×90）.

写真 1

写真 2

写真 3A, 3B 症例 2.

写真 3A H-E 染色：間質に乏しい充実性の未分化癌 (×36).

写真 3B EMA 染色：腫瘍上皮細胞全体に強い反応を示す (×36).

写真 3C, 3D 症例 3.

写真 3C KL1 (keratin) 染色：角化傾向の著明な細胞 (左側) に強陽性反応を認め、非角化腫瘍細胞 (右側) に弱陽性反応が認められる (×36).

写真 3D Inv 染色：角化傾向の著明な細胞 (左側) に強陽性反応を認めるが、非角化腫瘍細胞 (右側) は陰性である (×36, 写真 3C と同一部位).

写真 4 症例 4.

写真 4A H-E 染色：一部に不規則な腺腔形成が見られる (×40).

写真 4B PAS 染色：間質線維は PAS 陽性である (×90).

写真 4C KL1 (keratin) 染色：腺腔を形成する腫瘍細胞は陽性反応を示す (×90).

写真 4D EMA 染色：腺腔を形成する腫瘍細胞の管腔側にのみ反応を認める (×90).