唾液腺腫瘍における SCC 抗原の発現

松村 耕治・辻 龍雄・佐々木功典*・篠崎 文彦

An expression of squamous cell carcinoma related antigen (SCC-Ag) in salivary gland tumors

Kouji MATSUMURA・Tatsuo TSUJI・Kohsuke SASAKI*
Fumihiko SHINOZAKI

Abstract: Immunohistochemical localization of SCC antigen was investigated to evaluate its usefulness as a tumor marker in salivary gland disease. SCC antigen levels were measured in both sera and tissues from 14 salivary disease patients. SCC antigen was confirmed to be localized in cancer cells of mucoepidermoid tumors and adenoid carcinomas, but was not present in adenoid cystic carcinomas. In pleomorphic adenoma, SCC antigen displayed interesting localization patterns; the antigen localized in the ducts, squamous epithelium and keratin formations. However, it was absent in the myxomatous area and myoepithelium cells. Therefore, SCC antigen was found to be impractical as a tumor marker in salivary gland tumors for two reasons; (a) There was no localization in adenoid cystic carcinoma, and (b) Serum SCC antigen levels were low in salivary malignant disease patients. On the other hand, this study suggests that the investigation of tissue SCC antigen can be useful for differential diagnoses of salivary gland diseases and also in the application of the study of their origin and differentiation.

Key words: squamous cell carcinoma related antigen, salivary gland tumor, tumor marker

はじめに

近年、腫瘍組織に対する多数のモノクローナル抗体が開発され、免疫組織化学の進歩に伴って各種の腫瘍に対して免疫組織化学的検討が行われるようになってきた。子宮頸部扁平上皮癌マーカーとして見い出された SCC 抗原は子宮頸癌¹⁾ばかりでなく、頭頸部癌²⁾、肺癌³⁾、など

の腫瘍マーカーとしても広く用いられている。しかしながら唾液腺腫瘍における SCC 抗原の有用性に関してはいまだ報告されていない。

口腔領域の悪性腫瘍では、扁平上皮癌とともに頻度の高い唾液腺腫瘍に対しては有用な腫瘍マーカーがないのが現状である。そこで、SCC 抗原の唾液腺腫瘍マーカーとしての有用性を検討する目的で、唾液腺腫瘍組織における SCC 抗原の反応性について免疫組織化学的な検索とともに、唾液腺腫瘍患者の血清中 SCC 抗原量の測定を行った。その結果、興味ある知見が得られたので報告する。

材料と方法

最近5年間に山口大学医学部附属病院歯科口腔外科に摘出された唾液腺腫瘍のうち通常の H-E 染色標本により診断された、悪性腫瘍8例(腺様囊胞癌3例、粘表皮腫2例、腺癌3例)と、多形性腺腫6例を対象とした(表1)。患者の年齢は17~82歳と広範囲にわたり、男女

山口大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任：篠崎文彦教授)

* 山口大学医学部病理学第2講座
(主任：高橋 学教授)

Departments of Oral & Maxillofacial Surgery,
Yamaguchi University School of Medicine (Chief:
Prof. Fumihiko Shinozaki)

* Department of Pathology, Yamaguchi University
School of Medicine (Chief: Prof. Manabu
Takahashi)

受付日：昭和63年3月25日

表 1 SCC 抗原による免疫組織染色を行った症例一覧

I. 悪性腫瘍					
症例	性	年齢	部 位	病 理 組 織 診 断	SCC 抗原値 (ng/ml)
1	f	72	口 蓋	adenoid cystic carcinoma	—
2	f	66	歯 肉	adenocarcinoma	—
3	f	64	口 底	adenoid cystic carcinoma	—
4	f	42	口 蓋	adenoid cystic carcinoma	1.674
5	m	38	耳下腺	mucoepidermoid carcinoma	2.450
6	m	42	歯 肉	adenocarcinoma	0.383
7	m	82	舌	adenocarcinoma	—
8	m	36	耳下腺	mucoepidermoid carcinoma	1.216

II. 良性腫瘍					
症例	性	年齢	部 位	病 理 組 織 診 断	SCC 抗原値 (ng/ml)
1	m	17	口 蓋	pleomorphic adenoma	—
2	f	29	顎下腺	pleomorphic adenoma	—
3	f	12	口 唇	pleomorphic adenoma	—
4	f	48	耳下腺	pleomorphic adenoma	1.241
5	m	64	軟口蓋	pleomorphic adenoma	1.532
6	m	47	口 底	pleomorphic adenoma	0.147

写真 1 正常唾液腺の SCC 染色 (×200)

導管を形成する細胞は SCC 抗体により陽性に染色されるが、粘液腺は陰性である。

写真 2 多形成腺腫の SCC 染色 (×100)

腺管の最内層を覆う上皮細胞は強陽性に染色され、その腺腔面も同様に染色される。一方、いわゆる筋上皮細胞の像を呈する部は陰性である。

比は 5 : 9 であった。腫瘍組織はいずれも 10%ホルマリン液にて固定、パラフィンに包埋後、通常どおり 5 μ m の切片を作成した。脱パラフィン後、モノクロナル抗 SCC 抗体 (ダイナボット社より供与) と Vectastain ABC kit (Vector Lab.) を用いて免疫組織化学染色を行った。すなわち、正常山羊血清にてブロッッキング操作を行った後、500 倍希釈モノクロナル抗 SCC 抗体と室温にて 1 時間反応させた。次いで型どおりにビオチン化抗

マウス IgG 抗体、ABC complex と順次反応させた後、DAB にて発色し、ヘマトキシリンにより核染色を行った。免疫組織化学染色を行う際、腫瘍周辺部にあり正常な組織像を示す顎下腺、耳下腺、舌下腺および小唾液腺を対照として染色程度を測定した。血清 SCC 抗原量の測定は SCC RIA Kit (ダイナボット社) を使い、cut off 値はマニュアルに従い 2.0 ng/ml とした。

写真3 多形性腺腫の SCC 染色 (×100)

扁平上皮様細胞, 特に角化傾向を呈する部は陽性に染色される。

写真4 腺様嚢胞癌の SCC 染色 (×200)

腫瘍細胞はほとんど染色されていない。

結 果

正常唾液腺：漿液腺細胞ならびに導管を形成する細胞は SCC 抗体によって陽性に染色されるが、粘液腺は陰性であり、筋上皮細胞とも反応しなかった (写真1)。

多形性腺腫：充実性胞巣配列を示す上皮様細胞は SCC 抗体に対してほとんど反応しなかった。さらに、いわゆる筋上皮細胞の像を呈する部も陰性であった。腺管の最内層を覆う上皮細胞は強陽性に染色され、その腺腔内面も同様に染色された。しかしながら、その外層に並列する細胞は染色されなかった (写真2)。また、扁平上皮様、特に角化傾向を呈する部も陽性に染色された (写真3)。一方、粘液腫様あるいは軟骨様間質は陰性であった (写真2)。一般的には、腺腔を形成する細胞や扁平上皮といった明らかな上皮細胞は SCC 抗体に反応するが、筋上皮細胞や間質成分とは反応しなかった。

腺様嚢胞癌：篩状胞巣の腺腔に面した腫瘍細胞ならびに小間隙に接する極く少数の細胞は弱く反応するが、大部分の腫瘍細胞は陰性であった (写真4)。

粘表皮腫：基本的には腫瘍細胞は陽性に染色された。腺腔形成を示す細胞ならびに充実胞巣を形成する上皮細胞も陽性に染色された (写真5)。一部でみられた clear cell では、細胞質は SCC 抗体とは反応しなかったが、細胞膜が強く染色された。

乳頭状腺癌：すべての腫瘍細胞が陽性であり、特に腺腔面は比較的強く反応した。

唾液腺腫瘍患者の血中 SCC 抗原濃度：今回用いた唾液腺腫瘍症例14症例のうち、術前の血中 SCC 抗原を測定し得た症例は7例であり、その内訳は多形性腺腫3例 (平均 0.973 ng/ml)、唾液腺悪性腫瘍4例 (平均 1.424 ng/ml) で、そのおのおの SCC 抗原値は粘表皮腫の1例を除きすべて陰性であった (表1)。

写真5 粘表皮腫の SCC 染色 (×400)

充実胞巣を形成する上皮細胞は陽性に染色される。clear cell は SCC 抗体と反応しない。

考 察

SCC 抗原を唾液腺腫瘍マーカーとして利用することは、血清 SCC 抗原陽性率が口腔扁平上皮癌患者の陽性率に比較して低いこと、腺様嚢胞癌に反応しないことより問題があると考えられる。しかし後者は逆にこの抗体が多様な組織像を示す唾液腺腫瘍の鑑別診断に応用できるだけでなく、その組織発生ならびに分化の研究に応用できることを示唆している。

唾液腺腫瘍は生物学的にも特異な性質を有し、その組織発生に関しては従来より多く議論がなされてきた。Regezi & Batsakis⁴⁾が提唱した bicellular theory をはじめ、最近では各種抗体を用いた免疫組織化学的研究により各種抗原の分布様式を組織型別に解析することがさかんに行われている⁵⁻⁷⁾。

SCC 抗原は口腔領域において 扁平上皮癌の腫瘍細胞のみならず正常の扁平上皮、唾液腺導管などの正常組織

にも存在しており、特に扁平上皮癌組織では高分化型が強く染色される傾向がある⁹⁾。さらに、本稿で示したように、SCC 抗原はヒト唾液腺組織と特徴ある反応を示した。すなわち、正常組織において粘液細胞と筋上皮細胞とは反応しないが、漿液細胞と導管細胞とは陽性に染色された。多形性腺腫では、腫瘍内にみられる腺腔あるいは小裂隙を直接囲む細胞は SCC 抗原陽性であるが、多くの症例で主体をなす上皮様細胞は SCC 抗原に反応しなかった。また、粘液腫様部、軟骨形成部はともに陰性であった。多形性腺腫では種々の腺腔が形成されるが、これらの腺管は最内層が上皮細胞によって覆われ、その外層に筋上皮細胞が増殖するという正常唾液腺組織における導管と類似した構造を呈することが示唆されている。このことは、SCC 抗原の多形性腺腫における染色態度からも支持されよう。すなわち、多形性腺腫における腺管形成細胞は導管様分化を示すという説⁹⁾に一致する。

腺様嚢胞癌における SCC 抗原の染色結果は、本腫瘍が腺腔様構造を取るにもかかわらず腫瘍細胞は全くといいほど染色されないため、免疫組織学的にもこの腫瘍における筋上皮細胞の性格¹⁰⁾が示唆された。一方、発生母地が導管部上皮とされている粘表皮腫では腺腔を形成する細胞ばかりでなく充実性の胞果や類表皮細胞も染色されたことより、本腫瘍は発生母地の性質を強く帯びていると考えられる。実際電顕的にも本腫瘍における筋上皮細胞の存在は確認されていない¹¹⁾。このことは、腺様嚢胞癌が筋上皮細胞の性格を帯びているために、SCC 抗原の染色性が低いことと対比させると理解できる。

唾液腺腫瘍はその発生母地とされる導管上皮細胞が腫瘍化に際して筋上皮細胞への分化を示し、その多様な分化の程度により多形性腺腫、腺癌、腺様嚢胞癌などに分類し得るといわれている¹²⁾。これらのことを考慮すると、SCC 抗原の含有量が多い粘表皮腫は筋上皮細胞への分化は非常に弱く、逆に腺様嚢胞癌は筋上皮細胞への分化した性質を受け継いでいるといえよう。腺癌はその SCC 染色態度より発生母地の性質が強く残り、また、筋上皮細胞への分化も弱いものと考えられる。

このように、SCC 抗原は唾液腺腫瘍においても腺様嚢胞癌を除き多くの症例で陽性細胞が認められる。したがって血中への抗原の移行が期待されるが、予想に反し、今回用いた症例の血中 SCC 抗原値は、耳下腺全摘出術を行った粘表皮腫の 1 例を除きすべて正常範囲内にあった。この所見は辻⁸⁾が述べているように、血中への分泌と抗原の産生とは別の機序に基づいているという仮説を支持するものであろう。今後は他の抗原を認識する抗体と組み合わせることにより詳細な解析が可能となるであろう。

結 語

唾液腺腫瘍患者の血中 SCC 抗原値を測定するとともに唾液腺腫瘍組織における SCC 抗原の反応性について免疫組織化学的に検索を行った。血中 SCC 抗原陽性率は低く、免疫組織学的には、粘表皮腫、腺癌において強い反応が認められたが、腺様嚢胞癌においては陰性であった。その結果、血清中の SCC 抗原は唾液腺疾患の腫瘍マーカーとしての有用性は低いが、免疫組織学的に検討することにより、唾液腺腫瘍の鑑別診断に応用できるだけでなく、組織発生由来ならびに分化の研究に有用性が高いことが示唆された。

引 用 文 献

- 1) Kato, H, Miyauchi, F., et al.: Tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 43: 585-590 1979.
- 2) 篠崎文彦, 松村耕治, 他: 顎・口腔疾患患者に対しての扁平上皮癌関連抗原 TA-4 (SCC 抗原) の検索. *日口外誌* 32: 2003-2006 1986.
- 3) 増岡忠道, 松枝由美, 他: 肺扁平上皮癌に対する SCC 抗原測定の意義. *癌の臨床* 31: 914-918 1985.
- 4) Regezi, J.A. and Batsakis, J.G.: Histogenesis of salivary gland neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 10: 297-307 1977.
- 5) Fantasia, J.E. and Lally, E.T.: Localization of free secretory component in pleomorphic adenoma of minor salivary gland origin. *Cancer* 53: 1786-1789 1984.
- 6) 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.
- 7) 佐々木功典, 松村耕治, 他: 唾液腺腫瘍におけるモノクローナル抗体 KM-93 反応腫瘍関連抗原の発見. *癌の臨床* 34: 138-142 1988.
- 8) 辻 龍雄, 佐々木功典, 他: 口腔癌における SCC 抗原の発見—臨床病理学的並びに免疫組織学的検討—. *癌の臨床* 33: 1875-1878 1987.
- 9) Eversole, L.R.: Histogenic classification of salivary gland tumors. *Arch Pathol* 92: 433-443 1971.
- 10) Hoshino, M. and Yamamoto, I.: Ultrastructure of adenoid cystic carcinoma. *Cancer* 25: 186-198 1970.
- 11) 石川梧朗監修: 口腔病理学Ⅱ. 改訂版, 永末書店, 京都, 1982, 740-745頁.
- 12) Saku, T., Okabe, H., et al.: A comparative study on the immunolocalization of keratin and myosin in salivary gland tumors. *Acta Pathol Jpn* 34: 1031-1040 1984.