腺様嚢胞癌の臨床病理学的ならびに免疫組織化学的検討

新谷 悟・松村智弘・内藤玲子・上山吉哉

A clinicopathological and immunohistochemical study of adenoid cystic carcinoma

Satoru SHINTANI・Tomohiro MATSUMURA

Reiko NAITOH・Yosiya UHEYAMA

Abstract: Clinical, histological, and immunohistochemical studies were carried out for 19 cases of adenoid cystic carcinoma arising from the major and minor salivary glands. The cases were classified clinically (UICC-TNM system, 1987) and histologically (Szanto et al., 1984). For immunohistochemical detections, monoclonal antibody against *c-myc* gene product, *v-H-ras* gene product and EGF-receptor, and polyclonal antibody against *c-erb B₂* gene product were used.

The prognosis of the patients with the tumor of stage IV and/or grade III were poor. Six out of eight patients of stage IV and 4 out of 5 patients of grade III died due to the tumor. *c-myc* gene product was detected in 16 out of 19 cases (84.2%), without histological grading correlation. In most cases, *c-myc* gene product was detected in the nucleus, however, in some cases it was shown in either the nucleus and cytoplasm, *Ras p 21* protein and *c-erb B₂* gene product were frequently detected in grade I and II cases, so it was suspected that the expression of these proteins were closely related to tumor cell differentiation.

Key words: adenoid cystic carcinoma (腺様嚢胞癌), clinicopathological study (臨床病理学的検討), oncogene product (癌遺伝子産物)

緒 言

腺様嚢胞癌は、緩慢な発育を示す悪性腫瘍であり、その経過は一般に長い、しばしば認められる局所再発や遠隔転移が臨床に、とくに予後に関して大きな問題となる。本腫瘍の組織像は多彩であるが、組織像の違いと予後については、充実性の胞巣が優位なほど予後が不良であるとの報告がなされ¹⁻³⁾、癌細胞の分化や増殖の程度に密に関係していると考えられる。さらに最近、多くの癌における癌遺伝子産物を免疫学的に同定する試みがなされるようになり⁴⁻¹²⁾、腫瘍マーカー、さらには悪性度、転移性などの予後因子としても期待されてきている。そこで今回われわれは、腺様嚢胞癌19例について臨

床および病理組織学的所見を検討するとともに、癌遺伝子産物の発現を免疫組織化学的に検討したので報告する。

対象および方法

対象症例は1982年4月から1990年12月までの8年8か月に岡山大学歯学部附属病院第二口腔外科を受診した腺様嚢胞癌症例19例である。臨床所見としてこれら症例の初診時の性別、年齢、腫瘍の発症部位を、また UICC (1987)¹³⁾ による唾液腺癌の TNM, stage 分類を用いて臨床病期について検索した。

また治療法と治療成績についても臨床的悪性度を検討する目的で検索した。

またこれら症例の生検時ならびに手術時に得られた組織を、病理組織学的検索ならびに免疫組織化学的検索に供した。すなわち検索材料を10%中性緩衝ホルマリンにて固定後、通法に従いパラフィン包埋、4 μm の切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色 (H-E 染色) による組織学的検索を行うとともに、各種の癌遺伝子産物に対

岡山大学歯学部口腔外科学第二講座

(主任：松村智弘教授)

The 2nd Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Okayama University (Chief: Prof. Tomohiro Matsumura)

受付日：平成3年8月19日

する抗体による免疫組織化学的染色を施した。組織学的検索においては、Szanto ら²⁾ の分類を用い、腫瘍実質のほとんどが管状型および篩状型で占められるものを grade I、腫瘍実質のほとんどが篩状型であるが充実型を一部含むものを grade II、腫瘍実質のほとんどが充実型であるものを grade III とした (表 1、写真 1)。また、脈管、神経への侵襲についても検索した。免疫組織学的検討には癌遺伝子産物に対する抗体として、*c-myc* 蛋白、*ras p 21*, *c-erbB₂* 蛋白、EGF 受容体 (EGF-R) に対する抗体を用いた (表 2)。免疫組織化学的染色は ABC 法 (adivin-biotin complex method) により行った。すなわち、脱パラフィン後、内因性ペルオキシダーゼ除去のため、0.3% H₂O₂ 加メタノールを室温 30 分反応させ、それぞれの希釈倍率にて 1 次抗体を 4°C、一昼夜反応さ

せた。次に 2 次抗体としてビオチン化抗体、さらにアビジン-ビオチン複合物 (Vector Labs.) を室温にて各 30 分反応させた。発色は 3,3'-diaminobenzidine (DAB) を用いて行い、メチルグリーンにて対比核染色後、脱水、透徹、封入した。また 1 次抗体を反応させず、その他の処理を同様にして免疫組織染色を行い、対照とした。

結 果

1. 臨床所見

対象症例 19 例の性別は、女性 11 例 (57.9%)、男性 8

表 1 Histological grading of adenoid cystic carcinoma

Grade I : tumors with tubular and cribriform areas but without solid components.
Grade II : cribriform tumors that were either pure or mixed with less than 30% of solid areas.
Grade III : tumors with a predominantly solid pattern.

(Szanto, P.A., Luna, M.A., et al. 1984)

写真 1B Grade II の病理組織像 (H-E 染色, ×100)

写真 1A Grade I の病理組織像 (H-E 染色, ×100)

写真 1C Grade III の病理組織像 (H-E 染色, ×100)

表 2 癌遺伝子産物に対する抗体

抗体 (Clone No.)	希釈倍率	メーカー
抗 <i>c-myc</i> (9 E 10)	× 20	Oncogene science Inc.
抗 <i>v-H ras</i> (Y 13-259)	× 20	Oncogene Science Inc.
抗 <i>c-erbB₂</i>	× 10	Triton Bioscience Inc.
抗 EGF-R (29.1.1)	× 100	Sigma

表 3 腺様嚢胞癌19症例の臨床所見

No.	年齢	性別	原発部位	TNM (stage)	治療	予 後
1	41	男	頬粘膜	T 4 b N 0 M 0 (Ⅳ)	C+R+S	死 3 年 9 か月
2	63	女	舌	T 4 b N 3 M 0 (Ⅳ)	R	死 2 年 5 か月
3	66	女	顎下腺	T 3 a N 1 M 0 (Ⅲ)	R+S	生 7 年 1 か月
4	31	男	顎下腺	T 4 b N 1 M 0 (Ⅳ)	C+R	死 5 年 7 か月
5	55	女	口 底	T 2 b N 0 M 0 (Ⅱ)	S	生 5 年 7 か月
6	60	女	頬粘膜	T 4 b N 0 M 0 (Ⅳ)	S	生 4 年 11 か月
7	56	女	口 蓋	T 4 b N 0 M 0 (Ⅳ)	C+R+S	死 2 年 9 か月
8	29	女	口 蓋	T 4 b N 0 M 0 (Ⅳ)	C+R+S	生 4 年 8 か月
9	93	女	口 底	T 4 b N 3 M 0 (Ⅳ)	—	死 2 年 7 か月
10	48	女	顎下腺	T 3 a N 0 M 0 (Ⅱ)	R+S	生 4 年 2 か月
11	84	男	口 底	T 3 b N 0 M 0 (Ⅲ)	S	生 3 年 10 か月
12	59	女	顎下腺	T 2 a N 0 M 0 (Ⅰ)	S	生 3 年 7 か月
13	68	男	口 蓋	T 4 b N 0 M 1 (Ⅳ)	C	死 5 か月
14	52	女	口 蓋	T 2 b N 0 M 0 (Ⅱ)	C+R+S	死 3 年 2 か月
15	57	男	口 底	T 3 b N 0 M 0 (Ⅲ)	S	生 2 年 6 か月
16	78	女	口 底	T 2 a N 0 M 0 (Ⅰ)	S	生 2 年 6 か月
17	75	男	口 蓋	T 2 b N 1 M 0 (Ⅲ)	C+R+S	生 1 年 5 か月
18	65	女	口 蓋	T 2 b N 0 M 0 (Ⅱ)	S	生 1 年 1 か月
19	62	男	口 蓋	T 3 b N 0 M 0 (Ⅲ)	S	生 1 年 1 か月

0 : 化学療法, R : 放射線療法, S : 外科療法

表 4 Grade 別臨床・病理所見

Grade	No.	TNM (stage)	N.	V.	局所再発	転 移	予後
I	4	T 4 b N 1 M 0 (Ⅳ)	/	/		4 年 9 か月 (肺, 腰椎)	死
	10	T 3 a N 0 M 0 (Ⅱ)	—	—			生
	12	T 2 a N 0 M 0 (Ⅰ)	—	—			生
	19	T 3 b N 0 M 0 (Ⅲ)	+	—			生
II	1	T 4 b N 0 M 0 (Ⅳ)	/	/	1 年 2 か月	2 年 4 か月 (脳)	死
	3	T 3 a N 1 M 0 (Ⅲ)	+	+		初診時 (リンパ節)	生
	5	T 2 b N 0 M 0 (Ⅱ)	—	—			生
	6	T 4 b N 0 M 0 (Ⅳ)	—	—			生
	8	T 4 b N 0 M 0 (Ⅳ)	—	—	1 年 7 か月		生
	11	T 3 b N 0 M 0 (Ⅲ)	—	—			生
	13	T 4 b N 0 M 1 (Ⅳ)	—	—		初診時 (肺)	死
	15	T 3 b N 0 M 0 (Ⅲ)	+	—			生
	16	T 2 a N 0 M 0 (Ⅰ)	—	—			生
	18	T 2 b N 0 M 0 (Ⅱ)	—	—			生
III	2	T 4 b N 3 M 0 (Ⅳ)	/	/	1 年 6 か月	1 年 6 か月 (リンパ節)	死
	7	T 4 b N 0 M 0 (Ⅳ)	—	+	10 か月	1 年 7 か月 (全身骨)	死
	9	T 4 b N 3 M 0 (Ⅳ)	/	/			死
	14	T 2 b N 0 M 0 (Ⅱ)	—	—	3 か月		死
	17	T 2 a N 1 M 0 (Ⅲ)	+	+	9 か月	1 年 5 か月 (リンパ節)	生

M : 神経侵襲, V : 脈管侵襲

写真 2A 抗 *c-myc* 蛋白抗体による染色所見
多くの腫瘍細胞の核に陽性所見を示す(×200).

写真 3A 抗 *ras p 21* 蛋白の染色所見
腺管様構造の腫瘍細胞において陽性所見を示す(×200).

写真 2B Aと同じ腫瘍の別の部分
腫瘍細胞の核に陽性所見を示す胞巣と、細胞質に陽性所見を示す胞巣がある。また、核と細胞質両方の陽性像の混在しているものも認められる(×200).

写真 3B 大きな胞巣よりも胞巣を形成している部分でより強い陽性像を示す(×40).

写真 2C A, B 同一腫瘍の別の部分
陽性像の多くは腫瘍細胞の核よりも細胞質に認める(×200).

例(42.1%)で、初診時の年齢は29歳から93歳にわたり、平均は60.1歳であった。発生部位では口蓋7例、口底5例、顎下腺4例、頬粘膜2例、舌1例であり、多くが小唾液腺原発であった。臨床病期分類は、stage I 2例、stage II 4例、stage III 5例、stage IV 8例であった。

また、これら19例に対する治療法としては、外科療法単独8例、外科療法と化学療法および放射線療法の3者併用療法5例、放射線療法と外科療法の併用2例、化学療法と放射線療法の併用1例、化学療法単独1例、高齢につき治療を行わなかったもの1例であった。予後に関して腫瘍死例は7例で、T2bN0M0のstage IIの症例が1例、T4bN0M0 2例、T4bN0M1 11例、T4bN1M0 1例、T4bN3M0 2例とstage IVの症例が6例であった。なお、予後と治療法の間にはあきらかな相関は認められなかった(表3)。

2. 組織学的所見

Szanto ら²⁾の分類により、grade I 4例、grade II 10例、grade III 5例であった。局所再発は6例(31.6%)

表 5 各種癌遺伝子産物の発現率—免疫組織化学的検討—

	<i>c-myc</i>	<i>ras P21</i>	<i>c-erbB₂</i>	EGFR
Grade I	3/ 4 (75%)	4/ 4(100%)	3/ 4 (75%)	0/ 4 (0%)
Grade II	9/10 (90%)	3/10 (30%)	8/10 (80%)	0/10 (0%)
Grade III	4/ 5 (80%)	1/ 5 (20%)	0/ 5 (0%)	0/ 5 (0%)

写真 4A 抗 *c-erbB₂* 蛋白の染色所見
腫瘍細胞の細胞質に陽性所見を認める (×200).

写真 4B 腺管様構造を示す胞巣にて強い陽性像を示す (×200).

において認め、すべて2年以内に発見されていた。転移は初診時に認めていたもの2例、治療後に認めたもの5例の計7例で、発見までの期間は1年5か月から4年9か月であった。また grade と予後との関係においては、腫瘍死例7例中 grade I は1例、grade II は2例、grade III は4例であった。死亡までの期間においても grade I の症例では5年7か月であったのに対し、grade III の症例では、2年5か月、2年9か月、2年7か月、3年2か月で比較的短期間であった。また、組織学的検索が十分に行えた症例で脈管および神経への侵襲を認めたものは grade I 1例、grade II 3例、grade III 2例の計

写真 5 腫瘍辺縁部での抗 *c-erbB₂* 蛋白の染色所見

腫瘍細胞は結合組織の中を樹枝状に浸潤しているが、そのほとんどで強い陽性所見を示す (×100). 抗 *ras P21* 抗体による染色でも同様の所見であった。

6例であったが、局所再発、遠隔転移との関係についてはあきらかにできなかった (表4)。

3. 癌遺伝子産物に関する免疫組織学的所見

c-myc 蛋白は grade に関係なく、19例中16例 (84.2%) に陽性であった。*c-myc* 蛋白はほとんどの例で核内に陽性所見を認めたが、同一腫瘍内において核に陽性所見を示す部分と細胞質ともに陽性所見を示す部分の混在するものもあった (写真2)。

ras p21 蛋白は grade I で4例全例 (100%), grade II で10例中3例 (30%), grade III で5例中1例 (20%) に陽性所見を認めた。また *c-erbB₂* 蛋白は、grade I で4例中3例 (7.5%), grade II で10例中8例 (80%) に陽性所見を認めたが grade III では陽性所見を認めなかった (写真3, 4)。EGF-R は全症例とも陽性所見を認めなかった (表5)。なお、*ras p21*, *c-erbB₂* 蛋白とも細胞質に陽性所見を示し、腫瘍辺縁部のコンボウ状や樹枝状を呈して浸潤する部分もしくは小胞形成する部分で、より強く染色される傾向がみられた (写真5)。

また、これら癌遺伝子産物と臨床所見との関連において、*ras p21*, *c-erbB₂* 蛋白、EGF-R については関連があきらかにされなかったが *c-myc* 蛋白において、核における陽性所見の他に局所的に細胞質に陽性所見を示す細胞集団が認められた症例5例中 (症例 No. 1, 4,

10, 13, 14) 4例では、その予後が著しく悪い傾向にあった。

考 察

腺様嚢胞癌は、再発、転移しやすいなどの臨床態度および組織学的多様性の上で、扁平上皮癌とは著しく異なった特徴を有するため、予後に関しても扁平上皮癌などとは異なった方法で検討する必要があると考えられる。そこで、従来の臨床病理学的な検討に加え、癌遺伝子産物に関して免疫組織学的に検討した。

腺様嚢胞癌において、その予後を左右する臨床的な目安としては、①腫瘍の大きさと転移の有無、②神経症状の有無や硬結程度(局所浸潤程度)などがある¹⁹⁾。UICCの唾液腺腫瘍におけるTNM分類(1987)¹⁵⁾に従った今回の臨床病期分類と予後との関係では、経過観察期間が十分とはいえないが、予後不良例7例中stageⅡの症例が1例、stageⅣが6例(85.7%)と予後を反映する結果が得られた。唾液腺癌の臨床病期分類に関してはいままて確立されたものがなかったが、このUICCの分類¹⁵⁾は先に述べた臨床的な目安を考慮したものとして意義があると思われる。特にこの分類において特徴的であるT分類での局所浸潤に関しての細分化は、見かけは小さな腫瘍にみえても強い浸潤を示すことが少なくない唾液腺腫瘍の評価としては意義があると思われる。しかし、矢島ら²⁰⁾も述べているように、実際分類あたり、唾液腺の被膜外への進展、浸潤程度を把握することは困難な場合が多く、大唾液腺、小唾液腺などの部位的特性も考慮した評価も今後必要と思われる。

本腫瘍の組織学的検討については、いくつかの分類が提示され、それぞれ臨床所見、予後との関連が報告されている。Perzinら¹⁾は62例の本腫瘍に対し管状型、篩状型、充実型に分類し後者になるにしたがい再発率が高く、予後も不良であると報告し、またSzantoら²⁾も、15年にわたる生存率の検討において、充実性嚢巢の割合が増すにつれ予後不良であるとしている。自験例においても充実性嚢巢が優位なgradeⅢで局所再発、転移が多く認められた。またgradeⅢの症例5例中4例が腫瘍死であり、gradeⅠの腫瘍死の症例に比し、その経過も短かった。これらよりgradeⅢの症例は、gradeⅠ、Ⅱの症例に比べ予後不良であり、より悪性度の高いことが示唆された。腫瘍細胞の神経侵襲は本腫瘍の大きな特徴であるが、このことが局所再発、転移、予後に関係するという報告²¹⁻²³⁾や最終的な予後には影響しないとする報告^{1,24)}などさまざまである。自験例においては、脈管への侵襲の有無もあわせて検討したが、局所再発、転移などとの相関はあきらかにできなかった。

癌遺伝子産物による腫瘍組織の検討は、これらの腫瘍マーカーとしての性格のみでなく、細胞の癌化や悪性

度、転移性といった腫瘍の性格そのものを予測しうるのではないかと考えられ、臨床への応用も試みられるようになってきた。

c-myc はトりに myelocytomatosis を引き起こすレトロウイルスで最初につまかった遺伝子である。*c-myc* 蛋白は 62 kD の蛋白で細胞の増殖に関与すると考えられており、大腸癌、胃癌などにおいて過剰に発現することが知られている²⁵⁻²⁷⁾。今回の検索において *c-myc* 蛋白は、その組織型にかかわらず84.2%と多くの症例で陽性所見を認めた。そしてその陽性所見は、腫瘍細胞の核に認めるものが多かったが、局所的には核に強陽性所見を示したり、細胞質に陽性所見を示す部分を認めるものもあった。*c-myc* 蛋白の細胞内における局在については、正常細胞株を用いた研究で核に局在することが示されているが^{28,29)}、細胞分裂に際しては、細胞質に分散すること、また分裂に関与しない状態でも少量の *c-myc* 蛋白(5%以下)は細胞質に見出されている^{7,30)}。Williamsら⁴⁾は、大腸癌に対する *c-myc* 蛋白の検討において、非腫瘍性粘膜では核に陽性を示すものが多く、大腸癌では細胞質に陽性を示すことが多いとし、固定条件の関与もあるが、非腫瘍性粘膜と大腸癌では核に対する *c-myc* 蛋白の状態に差異があるとしており、草深ら³¹⁾も唾液腺腫瘍での *c-myc*、*N-myc* 蛋白の検討において同様の報告をしている。われわれの結果からも、核に対する *c-myc* 蛋白の状態が多様であることが示唆され、さらにこのような同一腫瘍内において多様性をもつ症例の予後が悪かったことは興味深いと思われた。

ras p 21 蛋白は、細胞内伝達機構に関与していると考えられており、その量的、質的変化が、癌化での重要な役割を果たしていると考えられている。免疫組織化学検討においても種々の報告がなされているが、悪性度、予後の推定は困難であるとの報告も多い^{8,32,33)}。今回、*ras p 21* 蛋白は、より分化していると考えられているgradeⅠの症例の全例で陽性所見を示し、予後との関連は見い出せなかった。しかしながら、佐藤³⁴⁾が、ヒト唾液腺癌培養細胞を用いた実験系において、*ras p 21* 蛋白がその細胞分化と密接に関連していると報告しているように、われわれの *in vivo* における免疫組織化学的検討でも分化の程度が異なると考えられている各gradeにより発現に差を認め、同様のことが示唆された。

c-erbB₂ 蛋白は、EGF-R と類似の構造をもち、なんらかのレセプターとしての働きをもっていることが示唆されている。Sembaら³⁵⁾により、ヒト顎下腺癌において *c-erbB₂* 遺伝子の増幅があきらかにされて以来注目され、乳癌においては本遺伝子の増幅ならびに遺伝子産物の発現を認める症例で予後が悪いなど悪性度との相関があることが報告されている^{11,36,37)}。また、辻ら¹³⁾は唾液腺腫瘍の *c-erbB₂* 蛋白の検討において、本蛋白が、正常唾液腺では導管細胞に陽性であり細胞分化に関係して

いること、多形性腺腫の症例において散在性に増殖した腫瘍細胞や、腺管構造様の腫瘍細胞に強陽性所見を示すことを報告している。われわれの検討した腺様嚢胞癌においても導管細胞類似の細胞および正常唾液腺導管細胞に陽性所見を認めた。また、先に示した *ras p 21* 蛋白と同様に浸潤性増殖を示す細胞に強く陽性反応を示したことから、*ras p 21* 蛋白、*c-erbB₂* 蛋白は分化への関与とは別に、腫瘍細胞の浸潤性増殖にも関与し何らかの働きをしていると考えられた。

癌遺伝子産物に関しては、その生理機能の研究のみならず、腫瘍診断への応用が期待されているが、活性化された癌遺伝子産物を区別、認識する抗体はなく、量的な差としてのみとらえるというのが現状である。しかし、これらは癌の発生、増殖、進展といった癌そのものの性格に直結することだけに今後、より多面的に研究を進める必要があると思われる。

結 語

腺様嚢胞癌症例19例に対し、臨床および組織学的検討とともに癌遺伝子産物に対する免疫組織学的検討を行った。臨床的には、病期分類 (UICC, 1987) での stage I 2例, stage II 4例, stage III 5例, stage IV 8例であり、予後不良例は stage IV の高度進行例がほとんどであった。組織学的には grade III の充実性胞巣が優位なものが予後不良であり、悪性度が高いと思われた。神経、脈管への浸潤と、局所再発、遠隔転移の関係についてはあきらかにできなかった。癌遺伝子産物の免疫組織学的検討においては、*c-myc* 蛋白は組織学的 grade に関係なく 84.2% に陽性所見を認めたが、同一腫瘍内で多様な染色所見を示す症例で予後不良であった。*ras p 21* 蛋白、*c-erbB₂* 蛋白は分化度が高いと考えられている grade I, II の症例で高率に陽性所見を認め、細胞分化に関連していると考えられた。また、散在性に増殖した腫瘍細胞や、腺管構造様の腫瘍細胞に強く陽性を認め、浸潤性増殖に関与している可能性が示唆された。

本論文の一部は、第20回日本口腔外科学会中国・四国地方会 (平成3年4月20日, 米子市) において発表した。

引用文献

- 1) Perzin, K.H., Gullane, P., et al.: Adenoid cystic carcinoma arising in salivary glands: A correlation of histologic features and clinical course. *Cancer* 42: 265-282 1978.
- 2) Szanto, P.A., Luna, M.A., et al.: Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 54: 1062-1069 1984.
- 3) Matsuba, H.M., Spector, G.J., et al.: Adenoid cystic salivary gland carcinoma: A histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer* 57: 519-524 1986.
- 4) Williams, A.R.W., Piris, J., et al.: Immunohistochemical demonstration of altered intracellular localization of the *c-myc* oncogene product in human colorectal neoplasms. *J Pathol* 160: 287-293 1990.
- 5) Kinouchi, T., Saiki, S., et al.: Correlation of *c-myc* Expression with Nuclear Pleomorphism in Human Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res* 49: 3627-3630 1989.
- 6) Matsumura, T., Doki, K., et al.: Alteration and enhanced Expression of the *c-myc* Oncogene in human Colorectal carcinomas. *Pathol Res Pract* 186: 205-211 1990.
- 7) Persson, H. and Leder, P.: Nuclear Localization and DNA Binding Properties of a Protein Expressed by Human *c-myc* Oncogene. *Science* 225: 718-721 1984.
- 8) Czerniak, B., Chen, R., et al.: Expression of protein in relation to regional spread of human Breast carcinomas. *Cancer* 63: 2008-2013 1989.
- 9) Tahara, E., Yasui, W., et al.: *Ha-ras* oncogene product in human gastric carcinoma: Correlation with invasiveness, metastasis or prognosis. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 77: 517-522 1986.
- 10) 東 雅之, 川又 均, 他: ヒト口腔扁平上皮癌における RAS 癌遺伝子産物 p 21 の発現とその病態・予後との関連性. *日口外誌* 33: 1281-1286 1987.
- 11) MacCann, A., Dervan, P.A., et al.: *C-erbB-2* oncoprotein expression in primary human tumors. *Cancer* 65: 88-92 1990.
- 12) Riviere, A., Wilckens, C., et al.: Expression of *c-erb B 2* and *c-myc* in squamous cell carcinomas of the head and neck and the lower female genital tract. *J Oral Pathol Med* 19: 408-413 1990.
- 13) 辻 龍雄, 田垣内幸士, 他: 口腔腫瘍における *c-erb B-2* 遺伝子産物関連抗原の発現. *日口外誌* 37: 944-947 1991.
- 14) 立本行宏, 広田重水, 他: 口腔白板症, 扁平上皮癌における EGF 受容体の免疫組織学的検討. *日口外誌* 36: 1438-1444 1990.
- 15) Yasui, W., Hata, J., et al.: Interaction between epidermal growth factor and its receptor in progression of human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 41: 211-217 1988.
- 16) Yasui, W., Sumiyosi, H., et al.: Expression of epidermal growth factor receptor in human gastric and colonic carcinomas. *Cancer*

- Res 48: 137-141 1988.
- 17) 古江美保, 岡本哲治, 他: 口腔領域悪性腫瘍組織における上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor) の発現. 日口外誌 37: 937-943 1991.
 - 18) Hermanek, P. and Sobin, L.H.: TMN classification of malignant tumor. 4th Ed UICC Geneva 30-32 1987.
 - 19) 白砂兼光, 川本真奈美, 他: 腺様嚢胞癌の増殖様式. 日口外誌 36: 2538-2543 1990.
 - 20) 矢島幹人, 峯村俊一, 他: 唾液腺に発生した腺様嚢胞癌13例の臨床的ならびに病理組織学的検討. 日口外誌 34: 1716-1722 1988.
 - 21) 野口高昭, 関谷透, 他: 腺様嚢胞癌一病理組織像と予後一. 日耳鼻 88: 776-783 1985.
 - 22) Spiro, R.H., Huvos, A.G., et al.: Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. Amer J Surg 128: 512-520 1974.
 - 23) Blanck, C., Eneroth, C.M., et al.: Adenoid cystic carcinoma of the parotid gland. Acta Radiol 6: 177-196 1967.
 - 24) Eby, L.S., Johnson, D.S., et al.: Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Cancer 29: 1160-1168 1972.
 - 25) Stewart, J., Evan, G.I., et al.: Detection of the *c-myc* oncogene product in colonic polyps and carcinomas. Br J Cancer 53: 1-6 1986.
 - 26) Slamon, D.J., deKernion, J.B., et al.: Expression of cellular oncogenes in human malignancies. Science 224: 256-262 1984.
 - 27) Ciclitira, P.J., Macartney, J.C., et al.: Expression of *c-myc* in non-malignant and pre-malignant gastrointestinal disorders. J Pathol 151: 293-296 1987.
 - 28) Eisenmann, R.N., Takchibana, C.Y., et al.: *V-myc* and *c-myc* encoded proteins are associated with the nuclear matrix. Mol Cell Biol 5: 114-126 1985.
 - 29) Beimling, P., Benter, T., et al.: Isolation and characterisation of the human cellular *myc* gene product. Biochemistry 24: 6349-6355 1985.
 - 30) Widqvist, R., Saksela, K., et al.: The *myc* proteins are not associated with chromatin in mitotic cells. EMBO J 3: 2947-2950 1984.
 - 31) 草深公秀, 茅野照雄, 他: 唾液腺原発腺様嚢胞癌における癌遺伝子産物の検索. (抄) 歯科基礎 32 (補冊) 157 1990.
 - 32) Radsevizh, J.A., Gould, V.E., et al.: Immunohistochemical analysis of normal and mutated *ras* oncogene p 21 expression in human pulmonary and pleural neoplasms. Virchows Archiv (Cell Pathol) 56: 377-383 1989.
 - 33) Tujii, T., Sasaki, K., et al.: The immunohistochemical detection of *ras* p 21 and its correlation with differentiation in oral cancers. J Tumor Marker Oncol 4: 415-420 1989.
 - 34) 佐藤光信: ヒト唾液腺癌細胞の増殖・分化と癌遺伝子. 日口科誌 36: 957-981 1985.
 - 35) Semba, K., Kamata, N., et al.: A *v-erb B*-related protooncogene, *C-erb B-2*, is distinct from the *C-erb B-1*/epidermal growth factor receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 82: 6497-6501 1985.
 - 36) Barnes, D.M., Lammie, R.R., et al.: An immunohistochemical evaluation of *c-erb B-2* expression in human breast carcinoma. Br J Cancer 58: 448-452 1988.
 - 37) 豊島久真男: *C-erbB-2* とがん. 癌と化学療法 17: 309-314 1990.