小唾液腺の腺腫様過形成における細胞増殖能の検討および文献的考察

大内 知之・安彦 善裕・齊藤 正人・藏口 潤
西村 学子・荒井 滋朗・小川 優・佐藤 昌明*
小浜 源郁**・賀来 亨

Adenomatoid hyperplasia of minor salivary glands: Analysis of proliferative activity and a review of the literature

Tomoyuki OHUCHI・Yoshihiro ABIKO・Masato SAITOH・Jun KURAGUCHI
Michiko NISHIMURA・Jiro ARAI・Masaru OGAWA・Masaaki SATOH*
Gen-iku KOHAMA**・Tohru KAKU

Abstract: Adenomatoid hyperplasia is an uncommon clinicopathological entity, which is a non-neoplastic, non-inflammatory enlargement of the minor mucous salivary glands. This lesion presents clinically as an asymptomatic tumor-like nodule that is characterized microscopically by a proliferation of minor salivary gland tissue. Very few reports of this lesion have appeared in the literature, and the proliferative activity of adenomatoid hyperplasias has not been studied previously.

The number of argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNOR) can be used to study the degree of cell proliferative activity. The mean number of AgNOR increased in a stepwise fashion from normal salivary glands (1.47 ± 0.05) to adenomatoid hyperplasia (1.58 ± 0.05) and pleomorphic adenomas (1.73 ± 0.07). The clinical features also were discussed with a review of the literature.

Key words: adenomatoid hyperplasia (腺腫様過形成), minor salivary gland (小唾液腺), proliferative activity (増殖活性), sensitive AgNOR

緒 言

小唾液腺の腺腫様過形成は、非炎症性・非腫瘍性の増殖性病変である。その肉眼的所見から臨床的には腫瘍性病変を疑わせるが、その本態は固有小唾液腺の過形成であり、口蓋部に発生することが多いとされている¹⁾。1991年にBuchnerら²⁾が40例を、1995年に

Barrett and Speight³⁾が20例を臨床統計的にまとめた報告があるが、それ以外の報告例は少ない⁴⁻¹⁶⁾。本疾患はその組織学的所見および臨床経過より良性病変とされているが、発生機序、増殖能を含めその本態について不明な点も少なくない。今回われわれは、正常唾液腺および良性唾液腺腫瘍との病理組織学的比較検討および文献的検索を行い、本疾患の細胞増殖能を

北海道医療大学歯学部口腔病理学講座
(主任：賀来 亨教授)

*札幌医科大学医学部附属病院病理部
(主任：森 道夫部長)

**札幌医科大学医学部口腔外科学講座
(主任：小浜源郁教授)

Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

(Chief: Prof. Tohru Kaku)

*Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Sapporo Medical University (Chief: Prof. Michio Mori)

**Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Sapporo Medical University (Chief: Prof. Gen-iku Kohama)

受付日：平成8年7月5日

含む臨床病理学的特徴を考察した。

研究対象および方法

1. 研究対象

検索には口蓋に生じた腺腫様過形成 2 例を用いた。また対照には下唇に生じた粘液嚢胞に付随した小唾液腺組織 2 例および小唾液腺（上唇・口蓋）に生じた多形性腺腫 3 例を用いた。

腺腫様過形成・症例 1 は 53 歳男性例。数年前より自覚放置していた右側硬・軟口蓋移行部の約 5×8 mm の無茎性腫瘤を通院中の歯科医院で、口蓋部良性腫瘍の疑いにて摘出。腫瘤の表面粘膜は健常部と同色、弾性硬。可動性を認めず周囲組織との連続性もなく術後の経過は良好。

腺腫様過形成・症例 2 は 22 歳の男性例。通院中の歯科医院にて左側軟口蓋部に約 20×15 mm の無茎性腫瘤を指摘される。腫瘤表面は健常粘膜色で、弾性軟。軟口蓋部腫瘍の疑いのもと 1980 年 〇〇医科大学附属医院歯科口腔外科にて摘出。術後の経過は不明。

2. 研究方法

1) 組織

摘出組織は 10% 中性緩衝ホルマリン溶液にて、24~48 時間浸漬固定後通法どおり硬パラフィン包埋し、約 $4 \mu\text{m}$ の薄切片としたものを用いた。病理組織学的検索にはヘマトキシリン・エオジン（H-E）染色、PAS 染色およびムチカルミン染色を用いた。

2) Sensitive AgNOR 染色法による細胞増殖能の検討

細胞増殖能の検索には Yekeler ら¹⁷⁾ の Sensitive AgNOR 染色法を改良して行ない、その評価を行った。すなわち脱パラ洗浄した切片を、1% 蟻酸にて溶解した 2% ゼラチンと 50% 硝酸銀を 1:2 の比率で混合した溶液に、室温暗室下にて 30 分間浸漬する。洗浄後、脱イオン水を通し、チオ硫酸ナトリウムで 3 分間定着を行う。定着後水洗し、Blue toning 溶液 (FeCl_3 30mM/l, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 11mM/l, Oxalic acid 33mM/l) に 2 秒間通す。その後脱イオン水にて充分洗浄・浸漬した後、脱水・透徹・封入を行なった。計測部位は腺腫様過形成および粘液嚢胞に付随した小唾液腺では、腺房細胞および近接した導管部の細胞を用いた。粘液嚢胞症例に付随した小唾液腺組織は、HE 染色で導管の拡張および腺房の萎縮や炎症性変化のみられない、ほぼ正常に近いと思われる部位を用いた。多形性腺腫は粘液腫様組織や軟骨様組織部位以外の充実性および腺管状の上皮細胞の部位で計測を行なった。評価方法は、1 か所につき 500 個の細胞で核内ドット数を計測し、細胞核 1 個あたりのドット数を求め、1 症例につき 5 か所計測し、その平均値を用いた。

写真 1 腺腫様過形成の病理組織像（症例 1, H-E 染色）
上；ルーペ像。口蓋粘膜上皮下に、小葉構造を呈する唾液腺組織を認める
下；強拡大像。正常な唾液腺構造を認める。細胞異型は認めない。

3) 文献検索

臨床統計学的検索には渉猟し得た 15 編 84 症例から年齢、性別、発生部位、大きさ、性状、臨床診断、治療経過について検索した。

結 果

1. 病理組織学的所見

症例 1：摘出組織は一部錯角化し、軽度の上皮脚延長を認める重層扁平上皮に被覆された腫瘤状を呈していた。上皮下には毛細血管や脂肪組織を伴った結合組織がみられ、その下に粘液腺の増生が認められる。粘液腺組織は比較的大きな小葉単位からなり、小葉間は少量の線維性結合組織で境されており腫瘤の本体はこの粘液腺の増生と考えられる。一部萎縮している部位が認められるが、核異型を含む細胞異型、構造異型および細胞分裂像はほとんど観察されなかった（写真 1 上下）。また炎症性細胞浸潤や、毛細血管の増生・拡張・充血もほとんど認められなかった。PAS 染色およびムチカルミン染色でも正常粘液腺と同様の性状を示した。

写真2 腺腫様過形成の病理組織像（症例2，H-E 染色）上；弱拡大像，下；強拡大像．軽度の導管拡張は認められるが，細胞異型は認めない．

写真3 腺腫様過形成（症例1）の sensitive AgNOR 染色所見．細胞核内に1～2個のドットが認められる．

症例2：軽度の錯角化を呈する重層扁平上皮に被覆されており，上皮下に毛細血管や導管を認める膠原線維束を主体とする一層の結合組織層が認められる．結合組織層下には脂肪組織がみられ，その下に粘液腺の増生が認められる．粘液腺は小葉構造をとり，導管および神経線維束の比較的目立つ小葉間結合組織に境されている．粘液腺に細胞・組織異型および細胞分裂像

写真4 粘液嚢胞付随の小唾液腺 sensitive AgNOR 染色所見．

写真5 多形性腺腫 sensitive AgNOR 染色所見．

表1 核1個あたりの平均 AgNOR 数

病理組織診断名	平均 AgNOR 数±標準偏差
小唾液腺の腺腫様過形成（n = 2）	1.58±0.050
多形性腺腫（n = 3） （上唇および口蓋）	1.73±0.073
正常小唾液腺（n = 3） （下口唇粘液嚢胞）	1.47±0.049

や炎症性変化もほとんどみられないが，導管は全体的に拡張傾向にあった（写真2上下）．PAS 染色およびムチカルミン染色は症例1と同様の所見であった．

2. AgNOR 染色による細胞増殖能の検討

粘液嚢胞周辺の正常唾液腺組織，腺腫様過形成，および多形性腺腫において，AgNOR ドットの形態はともに比較的均一な円形～楕円形であり，核小体と一致するタイプの大きく明瞭なドットを主体としていた（写真3～5）．AgNOR 数は正常小唾液腺：1.47±

表 2 過去の報告例

No.	報告者 (報告年)	年齢・性別	部位	大きさ・性状	臨床診断 (生検)
1.	Giansanti ら (1971) ⁴⁾	44・F	硬口蓋正中部	不明	唾液腺腫瘍の疑い (salivary gland hyperplasia)
		24・M	右硬軟口蓋移行部	無茎性 不明 硬・無茎性	pleomorphic adenoma
2.	Devildos ら (1976) ⁵⁾	63・M	硬・軟口蓋移行部	12mm 無茎性	pleomorphic adenoma
3.	Arafat ら (1981) ⁶⁾	~29 1例 30~39 3例 40~49 2例 50~ 1例 不明 3例 M 7例 F 2例 不明 1例	口蓋部 3例 硬口蓋 2例 軟口蓋 3例 硬軟口蓋移行部 1例 白後部 1例	不明	fibroma 2例 pleomorphic adenoma 1例 acinic cell tumor 1例 glandular hyperplasia 1例 cylindroma 1例 glandular tissue VS adenoma 1例
4.	Brannon ら (1985) ⁷⁾	31・F	右白後部	11×6×6 mm 無茎性外方増殖	hyperplastic glandular tissue
5.	Aufdemorte ら (1985) ⁸⁾	57・M	右硬口蓋部	20×10mm 軟・無茎性	low-grade mucoepidermoid carcinoma
6.	Austin ら (1986) ⁹⁾	17・F	左軟口蓋中央側	10mm 球形	不明
7.	石橋 ら (1986) ¹⁰⁾	57・M	軟口蓋	20×15×3 mm 弾性軟・球状	多形性腺腫の疑い
8.	Brown ら (1987) ¹¹⁾	22・M 31・M	右軟口蓋 右大白歯部口蓋歯肉	9×8×6 mm 不明	benign salivary tumor or neural tumor 不明

表3 年齢

摘出時年齢(歳)	症例数(%)
0～9	1(1.2)
10～19	4(4.8)
20～29	8(9.6)
30～39	18(21.7)
40～49	17(20.5)
50～59	17(20.5)
60～69	15(18.1)
70～79	3(3.6)

表4 発現部位

部 位	症例数(%)
硬口蓋	32(37.2)
軟口蓋	21(24.4)
硬・軟口蓋移行部	17(19.8)
口蓋	5(5.8)
下顎白後三角	6(7.0)
頬粘膜	2(2.3)
上口唇	1(1.2)
下口唇	1(1.2)
舌	1(1.2)

表5 初診時の大きさ

大きさ(mm)	症例数(%)
5～9	10(21.3)
10～15	21(44.7)
16～20	11(23.4)
21～25	3(6.4)
26～30	2(4.3)

0.05, 腺腫様過形成: 1.58 ± 0.05 , 多形性腺腫 1.73 ± 0.07 と腺腫様過形成の AgNOR 数は正常唾液腺より大きい値を, 多形性腺腫より小さい値を示した(表1).

考 察

小唾液腺の腺腫様過形成は 1971 年に Giansanti ら⁴⁾ によって臨床的に腫瘍状を呈する粘液性小唾液腺病変として, 口蓋に生じた 2 例がはじめて報告された. 本疾患は以後まれな疾患として報告されているが²⁻¹⁶⁾, いずれも臨床的には, 口蓋部をはじめとする口腔粘膜に, 腫瘤状・結節状に発生し唾液腺腫瘍を疑

わせるが, 病理組織学的には正常な小唾液腺組織の過形成からなる病変である. Buchner ら²⁾ は, 過去に minor salivary gland hyperplasia, minor salivary gland hypertrophy, salivary glandular hyperplasia, adenomatous hyperplasia of minor salivary glands および adenomatoid hyperplasia of mucous salivary glands と診断された症例を組織学的に再確認し, 同一疾患として報告している. 本疾患には多彩な診断名が付されてきたが^{4-6, 9, 10, 13)}, その本態は同様のものであり, 本疾患に該当すべき症例が潜在的に存在することが推測される. 自験例を含む渉猟しえた症例をまとめると(表2), 年齢は 30 代から 60 代が全体のほぼ 8 割を占めており, 平均年齢は約 45 歳であった. 性別では男性が約 65%, 女性が約 35% と中年期男性に多い傾向が認められた(表3). 発生部位の約 9 割が口蓋部であり(表4), 大きさは最大径 15～20mm の症例が全体の約 9 割を占めていた. 性状(形状)は, 弾性硬または弾性軟の広基性腫瘍として認められたものが多く, ほとんどが健常色を呈する口腔粘膜に完全に被覆されていたが, 軽度の赤色や青色を呈する症例も認められた. また潰瘍形成も数例で認めた(表5). 臨床診断名は良性唾液腺腫瘍を疑ったものが最も多く, 良性悪性を含む唾液腺腫瘍を疑ったものが半数以上に及んだ. 一方, 腫瘍性病変以外の唾液腺の過形成および増殖性病変, 外傷などによる反応性病変などが数例づつあった. また, 無症候性に経過するのも本疾患の特徴であり, 一般歯科受診中に発見された症例も少なくない^{3, 7, 8, 15)}. 組織学的には正常組織と同様の所見であった. Scully ら¹²⁾ の潰瘍部に帯状のリンパ球浸潤を認めた症例以外, 特徴的な炎症所見はみられず, 線維化, 萎縮, 導管拡張, 粘液漏出などもあるが, いずれもおおむね軽度であった. 治療効果は摘出 12 年後に粘表皮癌を生じた報告例が 1 例あるが⁶⁾, これは本疾患摘出部と反対側口蓋に発生したもので, 本疾患との関係は疑問で, それ以外は術後 3 か月～10 年で再発例は 1 例もなく, 良好であった. 文献的考察からも本疾患は緩慢な発育を示す病変であると推測でき, 今回の増殖能の検討で得られた結果も症例数は少ないが, これを指示するものと思われた. 本疾患に関して Arafat ら⁶⁾ や Aufdemorte ら⁸⁾ はほとんどの症例で, 既往に外傷などもなく, 全身的な要因も認められないことから特発性増殖の可能性を述べている. また, Barrett ら³⁾ は喫煙習慣および上顎義歯の使用すなわち慢性炎症, 局所的外傷との関係が本症発生の要因となる可能性を指摘している. その他にも喫煙習慣のある患者^{8, 10, 16)} や義歯使用患者での報告があり^{5, 10, 12)}, 喫煙習慣や義歯装着などの長期間に及ぶ複数の軽微な刺激が, 本症の発生要因のひとつとなっている可能性も考えられた.

一方, One-step 法の開発・改良により AgNOR 染

表 6 初診時臨床（仮）診断名

臨床（仮）診断名	症例数
多形性腺腫	11
多形性腺腫または他の疾患 （好酸性肉芽腫） （腺様嚢胞癌） （線維上皮性ポリープ）	3
良性唾液腺腫瘍	1
良性唾液腺腫瘍または神経系腫瘍	1
唾液腺腫瘍	3
悪性唾液腺腫瘍	—
低悪性度粘表皮癌	1
腺房細胞腫	1
腺様嚢胞癌	1
唾液腺腫瘍またはリンパ腫	1
リンパ腫または唾液腺腫瘍	2
リンパ管腫	1
リンパ増殖性疾患	—
線維腫	3
線維増殖性過形成または腺腫	1
腺組織または腺腫	1
腺過形成	1
腺組織過形成	1
局所的小唾液腺過形成	1
唾液腺過形成	—
過形成組織	—
外傷性神経腫	1
義歯による外傷または粘液嚢胞 または粘表皮癌	1
粘液貯留状態	—
唾液腺炎	—
診断名なし	4

色は、腫瘍性病変の悪性度や予後評価の指標として、その有用性が示され唾液腺腫瘍でも多くの報告例がある¹⁸⁻²¹⁾。Yekeler ら¹⁷⁾によって報告された Sensitive AgNOR 染色法は高感度に AgNOR ドットを識別することが可能とされ、今回われわれは同法を応用し、検討した。2 症例のみで明確な言及はできないが、本症例は正常唾液腺組織と良性腫瘍である多形性腺腫との中間的な数値を示し、正常組織より活発な増殖能を有し、異型性を示さずに緩徐かつ持続的な増殖をした可能性が示唆された。AgNOR 染色の評価法としては、細胞核 1 個あたりのドット数で表現することが多いが、近年ドットの形態や分布様式も含めて評価している報告もみられる²²⁾。本症のドットの形態は、正常唾液腺および多形性腺腫と同様に、境界明瞭な核小体と一致するタイプのものが多いことから、小唾液腺の腺腫

様過形成が良性病変であることを示唆するものと思われた。

結 語

1. 口蓋部に生じた小唾液腺の腺腫様過形成は、粘液腺の増生からなり、細胞異型および構造異型は認められなかった。
2. 小唾液腺の腺腫様過形成の AgNOR ドットの形態は均一で、核小体と一致するタイプの大型のものが多かった。
3. 小唾液腺の腺腫様過形成の AgNOR 数は、1.58 ± 0.05 で、正常小唾液腺 1.47 ± 0.05 と多形性腺腫 1.73 ± 0.07 の中間的な値を示した。

謝辞

本研究において、sensitive AgNOR 染色はじめ標本作製にご協力頂いた当教室の矢上了子臨床検査技師に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Warnock, G.R., Jensen, J.L., et al.: In: Ellis, G.L., Auclair, P.L., et al. ed. Surgical Pathology of the Salivary Glands, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 10-25 1991.
- 2) Buchner, A.B., Merrell, P.W., et al.: Adenomatoid hyperplasia of minor salivary glands. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 71: 583-587 1991.
- 3) Barrett, A.W., Speight, P.M.: Adenomatoid hyperplasia of oral minor salivary glands. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 79: 482-487 1995.
- 4) Giansanti, J.S., Baker, G.O., et al.: Intraoral, mucinous, minor salivary gland lesions presenting clinically as tumors. Oral Surg 32: 918-922 1971.
- 5) Devildos, L.R., Langrois, C.C.: Minor salivary gland lesion presenting clinically as tumor. Oral Surg 41: 657-659 1976.
- 6) Arafat, A., Brannon, R.B., et al.: Adenomatoid hyperplasia of mucous salivary glands. Oral Surg 52: 51-55 1981.
- 7) Brannon, R.B., Houston, G.D., et al.: Adenomatoid hyperplasia of mucous salivary glands: a case involving the retromolar area. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 60: 188-190 1985.
- 8) Aufdemorte, T.B., Ramzy, I., et al.: Focal adenomatoid hyperplasia of salivary glands. A differential diagnostic problem

- in fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytologica* 29: 23-28 1985.
- 9) Austin, M.B., Frierson Jr, H.F.: Pathologic quiz case I. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112: 336-339 1986.
- 10) 石橋利文, 高坂栄一, 他: 腫瘍を疑わしめた口蓋腺過形成の1例. *日口外誌* 32: 1042-1045 1986.
- 11) Brown, F.H., Houston, G.D., et al.: Adenomatoid hyperplasia of mucous salivary glands: report of two cases. *J Periodontol* 58: 125-127 1987.
- 12) Scully, C., Eveson, J.W., et al.: Adenomatoid hyperplasia in the palate: another sheep in wolf's clothing. *Br Dent J* 173: 141-142 1992.
- 13) 小野芳男, 対馬壽夫, 他: 多形性腺腫を思わせた口蓋腺過形成の1例. *日口外誌* 38: 496-497 1992.
- 14) Petri III, W.P., Carr, R.F., and Kahn, C.S.: Adenomatoid hyperplasia of the palate. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 310-311 1993.
- 15) 坂下英明, 宮田 勝, 他: 臼後部に発生した小唾液腺の腺腫様過形成の1例. *口科誌* 43: 591-594 1994.
- 16) 濱田良樹, 濱田明子, 他: 軟口蓋に発生した小唾液腺過形成の1例. *日口外誌* 41: 838-840 1995.
- 17) Yekeler, H., Erel, Ö., et al.: A sensitive staining method for NORs. *J Pathol* 175: 449-452 1995.
- 18) Eagan, M.J., Clocker, J.: Nucleolar organizer regions in pathology. *Br J Cancer* 65: 1-7 1992.
- 19) Fujita, S., Takahashi, H., et al.: Nucleolar organizer regions in malignant salivary gland tumors. *Acta Pathol Jpn* 42: 727-733 1992.
- 20) Vuhahula, E.A.M., Nikai, H., et al.: Correlation between argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) counts and histologic grades with respect to biologic behavior of salivary adenoid cystic carcinoma. *J Oral Pathol & Med* 24: 437-442 1995.
- 21) Ohuchi, T., Abiko, Y., et al.: Polymorphous low grade adenocarcinoma of minor salivary gland origin in the oral floor: Report of a case with immunohistological study and analysis of proliferative activity. *Oral Med & Pathol* 1: 103-108 1996.
- 22) Xu, L.Z., Zhu, W.P., et al.: Studies on morphological typing of argyrophilic nucleolar organizer regions. *Pathology International* 45: 860-865 1995.