シェーグレン症候群の口唇小唾液生検組織に 関する診断基準の検討

崔 国 恵・菅 井 進
小 川 淑 美・竹 下 昌 一・正 木 康 史

Jpn. J. Clin. Immun., 22 (2) : 72~79, 1999.

Evaluation of the Histologic Criteria for the Diagnosis of Sjögren's Syndrome

Guohui Cui, Susumu Sugai
Yoshimi Ogawa, Shoichi Takeshita and Yasufumi Masaki

*Division of Hematology & Immunology, Department of Internal Medicine,
Kanazawa Medical University*

【Summary】

Objective : The most important diagnostic criterion in Sjögren's syndrome (SS) is considered to be the histologic focus score of the labial salivary glands. The focus score is defined as the number of lymphocytic foci per 4 mm² of the salivary gland according to the criterion of Chisholm & Mason. On the other hand, in the criteria of the Sjögren's Disease Research Committee of the Ministry of Health and Welfare in Japan it is defined as the number of lymphocytic foci per a lobule of the salivary gland. By setting the limited criteria for SS on the basis of objective signs of both dry eyes and dry mouth, we compared the usefulness of these two diagnostic criteria for the diagnosis of SS in terms of the sensitivity, the specificity and laboratory data.

Methods : The biopsy of labial salivary glands was performed in 245 patients (230 females and 15 males, with a mean age of 54.9 years) who were suspected of SS in our hospital during the time between 1975 and 1996. Labial salivary glands were histologically assessed and the focus score was calculated according to the criterion of Chisholm & Mason and to that of the Sjögren's Disease Research Committee, respectively.

Results : The average area per a lobule of the salivary gland was 0.70 mm². According to the limited criteria for SS, the Japanese histologic diagnostic criteria showed a higher specificity (93.3%) and a lower sensitivity (23.5%). The sensitivity of the criterion of Chisholm & Mason was 72.1%, and the specificity was 80.0%. The margin of the lobule was sometimes difficult to be identified because of the fatty change and fibrosis in some salivary

glands.

Conclusions : By comparing the two different histologic criteria using our limited criteria, it was better to use the histologic criterion of Chisholm & Mason as a criterion for the diagnosis of SS than that of the Sjogren's Disease Research Committee of the Ministry of Health and Welfare in Japan in terms of the sensitivity, the specificity and laboratory data.

Key words : dianostic criteria,
focus score,
lip biopsy,
Sjögren's syndrome

【概 要】

シェーグレン症候群 (SS) に関する小唾液腺生検の組織診断基準については厚生省基準は小葉内導管周囲に 50 個以上の単核細胞の浸潤が「同一小葉内に少なくとも一カ所以上認められること」であり、Chisholm らの基準では「4 mm² に一個以上認められること」となっている。この両者を検討し、いずれがより妥当であるかを明らかにすることを目的とした。方法は眼乾燥、或は口腔乾燥を自覚し、又は自己抗体の陽性等であった症例 245 例について口唇小唾液腺生検の HE 組織像で各症例面積、即ち 4 mm²、1 小葉、および 1 小唾液腺当たりの focus を算定し、比較した。その結果、1 小葉の平均サイズは 0.70 mm² に相当した。眼と口腔の両方に客観的な乾燥所見があれば SS ありと規定し、両方に客観的な乾燥所見なければ SS なしと規定すると、厚生省の組織診断基準の特異度は 93.3% であったが、感度は 23.5% であった。Chisholm らの組織診断基準を用いると、感度は 72.1%，特異度は 80.0% であった。従って、現行の SS の診断基準とは別に客観的な目と口の乾燥所見を有するものを SS と規定した場合、その診断基準としては 4 mm² に 1 Focus 以上の基準を取り入れる方が良いと考えられた。

I. はじめに

シェーグレン症候群 (SS) は涙腺、唾液腺におけるリンパ球浸潤により外分泌腺が破壊され、眼乾燥、口腔乾燥を主徴とする臓器特異的自己免疫疾患であるが、同時に多種類の自己抗体産生と全身性の臓器障害を伴い、リンパ増殖疾患を発症するユニークな全身性の自己免疫疾患でもある。SS の診断については、今日までに種々の診断基準が存在するが、小唾液腺生検の組織における小葉内導管周囲の単核細胞の浸潤程度が診断に最も重要な指標と考えられている¹⁻⁴⁾。しかし、現在使用されているシェーグレン症候群の診断基準においては、生検陽性の基準となる所見について各診断基準によって多少異なっている。50 個以上のリンパ球浸潤を 1 focus とみなすことに関してはほぼ共通しているが、focus の出現程度の設定に差が認められる。Chisholm らは⁵⁾「小唾液腺生検組織の小葉内導管周囲に 50 個以上の単核細胞の浸潤が 4 mm² に一個以上」を SS の基準として報告した。この基準はそ

の後いくつかの論文^{1,6,7)}に採用され、今日、国際的に受け入れられている⁴⁾。一方、1977 年の日本厚生省シェーグレン病診断基準⁸⁾によると、小唾液腺生検の組織所見は「小葉内導管周囲に 50 個以上の単核細胞の浸潤が、同一小葉内に少なくとも一カ所以上認められること」とされ、我が国ではこの基準が主に使用され今日に至っている。この組織診断基準は同一小葉内という表現については何も説明をしていないが、我々は小唾液腺生検の組織のすべての小葉に平均一カ所以上あると理解した。宮脇ら⁹⁾はその各々を使って厚生省とヨーロッパ基準全体の比較を行い、両者の感度と特異度について大きな差は認められなかったと報告している。しかし、その中の最も重要な組織の診断基準について比較した報告は見当たらない。厚生省シェーグレン病の組織診断基準による陽性所見を Chisholm らの基準の Grade 3 に相当するか、Grade 4 に相当するかは人によって考えが異なるようである。我々の経験では厚生省と Chisholm のいずれを基準として採用するかによって SS の診断にかなりの差異が生ずる。実際

に二つの組織の診断基準はどんな差があるのか、今回、我々は口唇小唾液腺生検をした症例 245 例について面積 4 mm^2 、1 小葉および 1 小唾液腺当たりの focus 数を算定、比較し、この両者のいずれが優れた診断基準項目であるかを明らかにすることを目的とした。

II. 症例と方法

1. 症 例

症例は 1975 年より 1996 年までに本院を受診した患者で、眼乾燥、或は口腔乾燥を自覚し、又は自己抗体が陽性であった症例の中で口唇小唾液腺生検をした 245 例で、女性 230 例、男性 15 例である。平均年齢は 54.9 ± 14.9 歳であった。

2. 方 法

a) 方法は下口唇を約 1 cm 切開し、粟粒大の小唾液腺を通常 3 個以上採取し、小唾液腺生検の HE 組織像について検討した。面積の測定は血球数算定用目盛盤に合わせて接眼レンズ下に 1 mm^2 相当の正四角型の穴を接合して計測した。focus はリンパ球を主体とする 50 個以上の単核細胞の導管周囲の集簇巣とした。各症例について面積 4 mm^2 、1 小葉および 1 小唾液腺当たりの focus 数を算定し、比較した。1 小葉当たりの focus の算定は採取した小唾液腺についてすべての小葉を数えてそれを分母として、認められた focus 数を分子とし算定した。1 小唾液腺当たりの focus の算定は採取した小唾液腺の数を分母とした。

b) 眼乾燥と口腔乾燥の評価

眼乾燥の異常所見としては、Schirmer 試験で 5 mm 以下/5 分で、ローズベンガル染色スコア 9 点中 3 点以上、又は蛍光色素試験 3 点中 1 点以上とした。口腔乾燥の異常所見としては、ガムテストにて 10 分間で 10 ml 以下、又は Saxon テストにて 2 分間で 2.5 g 以下で、唾液腺シンチグラフィーの grade は 1.5 以上とした¹⁰⁾。

c) SS の診断について：この 245 例に対して、厚生省基準は使用せず、上述の眼乾燥と口腔乾燥の評価基準に準じて行った。即ち、目については、Schirmer 試験陽性とローズベンガル陽性、又は蛍光色素試験陽性で、口については、ガムテスト又は Saxon テストが陽性で且つ唾液腺シンチグラフィーの grade 1.5 以上とした。目と口腔の両方に客観的な乾燥所見あれば SS と規定し、各症例について日本厚生

省シェーグレン病の小唾液腺生検の組織診断基準と Chisholm らの組織診断基準によって focus を算定し、focus スコア ≥ 1 の症例を真の陽性 (true positive)、口唇小唾液腺生検で focus スコア < 1 の症例を偽陰性 (false negative) とした。目と口腔の客観的な乾燥所見がなければ SS なしと規定し、focus スコア ≥ 1 の症例を偽陽性 (false positive)、口唇小唾液腺生検で focus スコア < 1 の症例を真の陰性 (true negative) とし、2 つの組織診断基準の感度と特異度を計算した。

d) 統計学的解析は対応のない t 検定と χ^2 独立性の検定を用いた。

III. 結 果

1) 4 mm^2 、1 小葉および 1 小唾液腺当たりの focus 数の比較

245 例について得られた組織は小唾液腺が 1~2 個の症例は 42 例、3~4 個は 88 例、5 個以上は 115 例であった。表 1 に示す如く、1 focus/ 4 mm^2 以上の症例は 137 例、1 focus/1 小葉以上の症例は 37 例、1 focus/1 個小唾液腺以上の症例は 99 例であった。245 例における小唾液腺生検組織の focus スコアを 4 mm^2 の基準の focus スコアと 1 小葉および 1 小唾液腺の focus スコアとの相関係数は夫々 0.92 、 0.89 であった (図 1 a)。1 小葉の大きさは平均 $0.70 \pm 0.27\text{ mm}^2$ となり、図 1 b に示すように、枠中の 100 例が 4 mm^2 当たりの focus 数が ≥ 1 であったが、1 小葉当たりの focus 数は < 1 であった。1 小唾液腺の大きさは平均 $2.05 \pm 0.93\text{ mm}^2$ に相当し、1 小唾液腺の平均小葉数は 4.49 ± 1.9 個であった。

2) 客観的な乾燥所見による分析

客観的な乾燥所見により 3 グループに分けた。即ち、A 群は目と口腔の両方に異常所見を認めるもの、B 群は目、又は口腔のいずれかに異常所見を認めるもの、C 群は目と口腔の両方に異常所見を認めないものとした。245 例中 37 例は眼乾燥、又は口腔乾燥のい

表 1 4 mm^2 、1 小葉および 1 小唾液腺あたり Focus の例数

	Focus ≥ 1 例数	Focus < 1 例数
4 mm^2 あたり Focus	137	108
1 小葉あたり Focus	37	208
1 小唾液腺あたり Focus	99	146

図1 三つの基準, 4mm², 小葉, 小唾液腺当たりによる focus スコアの違い

245 例における小唾液腺生検組織の focus スコアについて 4mm² の focus スコアと 1 小葉および 1 小唾液腺の focus スコアとの相関係数は夫々 0.93, 0.90 であった (図 1 a)。図 1 b では 4mm² と小葉当りの focus スコアの関係を示す。枠中の 100 例は 4mm² 当たりの focus 数が ≥ 1 であったが, 1 小葉当たりの focus 数は < 1 であった。

表 2 208 例における眼乾燥, 口腔乾燥の出現頻度

	A 群 例数 (%)	B 群 例数 (%)	C 群 例数 (%)
Focus/4 mm ² ≥ 1	98 (74.8)	30 (22.9)	3 (2.3)
Focus/4 mm ² < 1	38 (49.3)	27 (35.1)	12 (15.6)
Focus/1 小葉 ≥ 1	32 (86.5)	4 (10.8)	1 (2.7)
Focus/1 小葉 < 1	104 (60.8)	53 (31.0)	14 (8.2)
Focus/1 小唾液腺 ≥ 1	69 (73.4)	22 (23.4)	3 (3.2)
Focus/1 小唾液腺 < 1	67 (58.8)	35 (30.7)	12 (10.5)

A 群: 眼と口腔の両方に異常所見を認める

B 群: 眼又は口腔のいずれかに異常所見を認める

C 群: 眼と口腔の両方に異常所見を認めない

いずれかの検査値が欠落していたので除いた。残った 208 例についての結果を表 2 に示す。4mm² の基準で focus スコア ≥ 1 の症例では, A 群は 98 例 (74.8%), B 群は 30 例 (22.9%), C 群は 3 例 (2.3%) であった, この C 群の 3 例は目と口腔客観的な乾燥所見がないが, 4mm² 当たりの focus スコア 1 以上で, 診断に対して検討すべきである。focus スコア < 1 の症例では, A 群は 38 例 (49.3%), B 群は 27 例 (35.1%), C 群は 12 例 (15.6%) であった。1 小葉の基準で focus スコア ≥ 1 の症例では, A 群は 32 例 (86.5%), B 群は 4 例 (10.8%) で, C 群は 1 例 (2.7%) のみで, この例は診断に対して検討すべきである。focus スコア < 1 の症例では, A 群は

表 3 シェーグレン症候群の診断におけるの感度と特異度

診断基準	感度*		特異度**	
	例数	%	例数	%
Focus/4 mm ²	98/(98+38)	72.1	12/(12+3)	80.0
Focus/1 小葉	32/(32+104)	23.5	14/(14+1)	93.3
Focus/1 小唾液腺	69/(69+67)	50.7	12/(12+3)	80.0

*感度: 真陽性/(真陽性+偽陰性) $\times 100$

**特異度: 真陰性/(真陰性+偽陽性) $\times 100$

104 例 (60.8%), B 群は 53 例 (31.0%), C 群は 14 例 (8.2%) であった。1 小唾液腺の基準で focus スコア ≥ 1 の症例では, A 群は 69 例 (73.4%), B 群は 22 例 (23.4%) で, C 群は 3 例 (3.2%) であった。focus スコア < 1 の症例では, A 群は 67 例 (58.8%), B 群は 35 例 (30.7%), C 群は 12 例 (10.5%) であった。口唇小唾液腺生検組織の感度と特異度は 4mm² の基準では, 感度は 72.1% (感度 = 真陽性/(真陽性+偽陰性) $\times 100$), 特異度は 80.0% (特異度 = 真陰性/(真陰性+偽陽性) $\times 100$) で, 1 小葉の基準では, 感度は 23.5%, 特異度は 93.3% となった (表 3)。

さらに目と口腔の両方に客観的な乾燥所見があった症例 A 群について 1 focus/4mm² 以上の症例と 1 未

図2 検査値の二つの基準による比較

眼と口腔の両方に異常所見を認めるA群について1 focus/4 mm²以上の症例と1未満の症例、1 focus/小葉以上の症例と1未満の症例との比較。

Scin: 唾液腺シンチグラフィー, grade

GumT: ガムテスト, ml/10 min

SchiT: Schirmer テスト, mm/5 min

Saxon: g/2 min

γ -gl: γ -グロブリン

SSA: Anti-Ro/SS-A

SSB: Anti-La/SS-B

満の症例とを比べると図2の如く、ガムテスト、Saxon値の有意な減少と、唾液腺シンチグラフィーのgradeの有意な増加が認められた。リウマトイド因子(RF)、抗Ro/SS-Aと抗La/SS-Bの陽性率にも有意な差が認められた。又、 γ -グロブリン、IgG、IgA値の有意な増加も認められた。1 focus/1小葉以上の症例と1未満の症例とを比べると、ガムテスト値の有意な減少と、唾液腺シンチグラフィーのgradeの有意な増加が認められ、抗Ro/SS-Aと抗La/SS-Bの陽性率にも有意な差が認められた。Saxonの値と免疫グロブリンには有意な差は認められなかった。

IV. 考 察

SSは涙腺、唾液腺に浸潤したリンパ球により外分泌腺が破壊され、眼乾燥、口腔乾燥を主徴とする自己

免疫疾患である。SSの診断にあたっては唾液腺の組織所見を確認することが重要である。1968年、Chisholmら⁹⁾は40例の結合組織病の患者と60例の剖検対照について口唇小唾液腺生検組織を検討し、生検組織の4 mm²中に50個以上のリンパ球、形質細胞が集簇性に浸潤すれば1 focusとして、SSの90%にgrade 3以上、すなわちfocusスコアが1以上の変化が認められ、対照群はリンパ球の浸潤がないか、軽度の浸潤、中等度の浸潤でfocusスコアが1未満であったと報告した。さらに彼らは口唇小唾液腺生検の病理組織所見として、導管周囲のリンパ球の浸潤の範囲とパターン、腺房細胞の萎縮・消失、間質の線維化、脂肪細胞の増生が耳下腺、顎下腺における同所見とよく相関をしているとした¹¹⁾。その後の研究により口唇小唾液腺組織の4 mm²における1 focusスコア以上の

図3 外分泌腺の構造

最外層の被膜から結合組織が腺内に入り込み、腺を先ず大きく葉、次いでに小葉に分ける。時に小葉がさらに細かい微小葉に細分される〔文献¹⁶⁾より引用〕。

基準がSS診断に有効であるとする報告がなされた^{1,12-14)}。

一方、日本の厚生省シェーグレン病診断基準⁹⁾では小唾液腺生検の組織所見は「小葉内導管周囲に50個以上の単核細胞の浸潤が、同一小葉内に少なくとも一カ所以上認められること」とされている。この診断基準は同一小葉内という表現については何も説明がないが、我々は小唾液腺生検の組織のすべての小葉に平均一カ所以上あると理解した。Takeda¹⁵⁾は厚生省シェーグレン病診断基準では小唾液腺生検組織の陽性所見がChisholmらの基準のGrade 3, 4にあたるとみなしている。実際に二つの組織の診断基準はどんな差があるのかを見るために図3に外分泌腺の構造図を示した。最外層の被膜から結合組織が腺内に入り込み、腺を先ず大きく葉、次いでに小葉に分ける。時に小葉がさらに細かい微小葉に細分される¹⁶⁾。厚生省基準はこの小葉を1単位とするのに比べて、Chisholmらの基準は腺の構造に関係なく4mm²という面積に基準をおいている。

我々は口唇小唾液腺生検を行った245例についてHE組織像を検討したところ、1小葉の大きさは平均0.70±0.27mm²となり、4mm²の約六分の一となった。245例中100例が4mm²当たりのfocus数が≥1であったが、1小葉当たりのfocus数は<1であった。すなわち、厚生省シェーグレン病診断基準で組織所見が陽性とはならない100例がChisholmら

の診断基準では陽性となり大きな違いとなった。目と口腔の両方に客観的な乾燥所見あればSSありと規定し、両方共に客観的な乾燥所見なければSSなしと規定すると、4mm²の基準では、感度は72.1%、特異度は80%で、1小葉の基準では、感度は23.3%、特異度は93.3%であった。

検査値について検討すると、目と口腔の両方に客観的な乾燥所見があった症例(A群)について4mm²と1小葉の基準による1 focus以上の症例と1未満の症例と比べると、4mm²当たりのfocusの基準の方が1小葉の基準よりも群間の差がより明らかに表示されることが判明した。

我々が検討した208例の中では4mm²当たりのfocus数1以上で目と口腔検査の両方客観的な乾燥所見を認めなかった症例が3例あった。1例は10歳の女子で、口周囲の紅斑によって受診し、眼乾燥、口腔乾燥の自覚症状は認めず、目と口腔検査も正常であったが、小唾液腺生検4mm²当たりのfocusスコアが3.2で、抗Ro/SS-A、抗La/SS-B抗体の両者が陽性であり、SSの早期と考えられた。2例目は61歳の女性で、眼乾燥、口腔乾燥を訴えて来院し、目と口腔検査が正常であったが、小唾液腺生検4mm²当たりのfocusスコアが6.5で、レイノー現象が陽性、抗核抗体陽性(斑紋状型)、抗RNP抗体も陽性でMCTDと診断され、この症例は厚生省の1小葉当たりのfocus基準ではfocusスコアも1以上となった。もし

日本厚生省シェーグレン病診断基準に準じて三つの項目いずれかが陽性であればシェーグレン病と診断すると、続発性SSと判断された。3例目は58歳の女性で、眼乾燥だけを訴え、目と口腔検査は正常で、抗核抗体、RF、抗Ro/SS-A、抗La/SS-B抗体は陰性で、4 mm²当たりのfocusスコアは2.08であり、SSの初期か、加齢による変化か、今後の観察を続ける必要があると考えられた。厚生省の1小葉当たりのfocus基準では1例がfocusスコアが1未満となり、SSとはならないが、Chisholmらの基準ではSSの組織診断基準に該当した。

口唇小唾液腺生検のリンパ球の浸潤はSSの重要な診断指標であるが、必要且つ充分条件であるとは言えないのが現状である。Scottら¹⁷⁾は18~90歳まで70例の剖検例で明らかな病気のない症例の口唇小唾液腺について報告し、その中で5例にリンパ球の浸潤を認め加齢による変化と考えている。Syrjanenら¹⁸⁾は18~87歳までの78例の健康人の口唇小唾液腺について年齢との相関について検討し、focusが30~39歳より出現し、加齢につれて増加することを報告した。又、加齢による腺房細胞の萎縮・消失に伴って、間質の線維化、導管の増生も認められている^{14,17~19)}。し

かし、唾液腺にリンパ球浸潤が認められ、臨床症状がない例が真に正常人なのか、または、SSの初期であるのかについては議論の分れるところであり、今後慎重に検討すべき課題であろう。

V. 結 語

1小葉の平均サイズは0.70 mm²に相当し、目と口腔の乾燥所見ありをSS、両者なしをSSなしと規定すると、厚生省基準の1小葉を診断基準によるSSの特異度は高かった(93.3%)が、感度は低かった(23.5%)。このような限定的SSについてその組織診断基準とする場合に厚生省基準は感度が悪すぎると考えられる。又、組織が脂肪化、繊維化している場合は小葉の判定がしばしば困難であった。Chisholmらの基準では、感度は72.1%、特異度は80.0%であった。従って、SSの組織診断基準としては4 mm² 1 focus以上のChisholmらの基準を取り入れるべきと考えられる。

謝辞：本研究は金沢医科大学共同研究(C 91-6, C 98-8)の援助に依った。

文 献

- 1) Daniels, T.E.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 27: 147~156, 1984.
- 2) Skopouli, F.N., Drosos, A.A., Papaioannou, T., Moutsopoulos, H.M.: Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl. 61: 22~25, 1986.
- 3) Fox, R.I., Robinson, C.A., Curd, J.G., Kozin, F., Howell, F.V.: Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.*, 29: 577~585, 1986.
- 4) Vitali, C., Bombardieri, S., Moutsopoulos, H. M., Balestrieri, G., Bencivelli, W., et al: Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.*, 36: 340~347, 1993.
- 5) Chisholm, D.M., Mason, D.K.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J. Clin. Pathol.*, 21: 656~660, 1968.
- 6) Daniels, T.E., Silverman, S., Michalski, J.P., Greenspan, J.S., Sylvester, R.A., Talal, N.: The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 39: 875~885, 1975.
- 7) Adamson, T.C., Fox, R.I., Frisman, D.M., Howell, F.V.: Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjögren's syndrome using monoclonal antibodies. *J. Immunol.*, 130: 203~208, 1983.
- 8) 大藤 真: シェーグレン病診断基準, 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班研究業績, P 6, 1978.
- 9) 宮脇昌二・西山 進: シェーグレン症候群の診断基準. *日本臨床.*, 53: 13~17, 1995.
- 10) 小川淑美: Sjögren's 症候群の診断における唾

- 液腺シンチグラフィとMR imaging (MRI) 所見の検討. 金医大誌., 22 : 35~42, 1997.
- 11) Chisholm, D.M., Waterhouse, J.P., Mason, D. K. : Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands : a correlation in postmortem subjects. J. Clin. Pathol., 23 : 690~694, 1970.
- 12) Bertram, U., Hjorting-Hansen, E. : Punch-biopsy of minor salivary glands in the diagnosis of Sjögren's syndrome. Scand. J. Dent. Res., 78 : 295~300, 1970.
- 13) Davies, J.D., Berry, H., Bacon, P.A., Issa, M. A., Schofield, J.J. : Labial sialadenitis in Sjögren's syndrome and in rheumatoid arthritis. J. Pathol., 109 : 307~314, 1973.
- 14) Drummond, J.R., Chisholm, D.M. : A qualitative and quantitative study of the ageing human labial salivary glands. Arch Oral Biol., 29 : 151~155, 1984.
- 15) Takeda, T. : Histopathological studies of the labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. Part 1 : Light microscopic study. Bull. Tokyo Med. Dent. Univ., 27 : 9~25, 1980.
- 16) 小川和朗・溝口史郎 : 組織学上皮組織 文光堂, 東京, 1993, pp. 96.
- 17) Scott, J. : Qualitative and quantitative observations on the histology of human labial salivary glands obtained post mortem. J. Biol. Buccale., 8 : 187~200, 1980.
- 18) Syrjanen, S. : Age-related changes in structure of labial minor salivary glands. Age Ageing, 13 : 159~165, 1984.
- 19) De Wilde, P.C., Baak, J.P., Houwelingen, J.C., Kater, L., Slootweg, P.J. : Morphometric study of histological changes in sublabial salivary glands due to aging process. J. Clin. Pathol., 39 : 406~417, 1986.