多形性腺腫の臨床病理学的ならびに免疫組織化学的研究

三 浦 正 明

九州歯科大学口腔外科学第2講座 (指導: 梶山 稔教授)

平成4年10月26日受理

A Clinicopathological and Immunohistochemical Study of Pleomorphic Adenoma

Masaaki Miura

Second Department of Oral Surgery (Director: Prof. Minoru Kajiyama)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

Pleomorphic adenoma occurring in the oral cavity is neoplastic salivary gland tumor originating from the major and minor salivary glands and has the most frequent rate of occurrence among salivary gland tumors.

Although this tumor is said to be benign clinically, it presents various structures, and recurrence and malignancy occasionally occur. Many reports therefore have been made on this tumor as a disease of interest. However, there are still many matters yet to be clarified such as correlation between clinical symptoms and histopathological structures, histogenesis, and histological types. A sufficient grasp of this tumor has not yet been attained.

A clinicopathological and immunohistochemical investigation therefore was performed to elucidate these matters.

The results were as follows :

1. In histopathological types of the 32 cases of pleomorphic adenoma, cellular type was most frequent with 15 cases (46.9%), followed by simple type with 10 cases (31.3%), and adenomatous type with 7 cases (21.9%).
2. As to histological types and sites of occurrence, simple type and cellular type occurred more at the palatal mucosa and adenomatous type at the palatal mucosa or buccal mucosa in many cases.
3. Regarding histological types and age of occurrence, simple type occurred in ages from thirties to sixties, adenomatous type in forties, and cellular type in fifties in many cases.
4. Although no differences were seen between histological types and tumor sizes, cellular type was seen in relatively larger tumors in many cases. In histological types and tumor hardness, simple type was elastic soft and adenomatous type was elastic hard, in many cases.
5. In histopathological structure of the 32 cases, chondroid pattern accounted for 18 cases (56.3%), myxomatous pattern 15 cases (46.9%), and cartilage pattern 10 cases (31.3%). Squamous cell metaplasia was seen in 8 cases (25.0%). Recurrence was seen in 3 (9.4%) of the

32 cases and findings of myxomatous pattern were found in the 3 cases. Capsule was incomplete.

In treatment of this tumor, therefore, enough care must be given to presence or absence of formation of capsule and of extracapsular infiltration as well as histological types and histopathological structure, and surgical extirpation as wide as possible is desirable.

6. In histochemical investigation of this tumor, Periodic Acid Schiff (PAS) stain showed positive reactions at the portions of squamous cell metaplasia, myxomatous pattern, and cartilage pattern. Mucicarmin (MC) stain and Alucian-Blue (AB) stain showed positive reactions at the portion of myxomatous pattern.

7. In immunohistochemical investigation of this tumor, S-100 protein reacted negatively to normal myoepithelial cells and positively to tumorous myoepithelial cells and cartilaginous myoepithelial cells. Carcinoembryonic antigen (CEA) reacted positively to tumorous cells showing squamous cell metaplasia. Furthermore, localization of Keratin (KER) was suggestive of differentiation tendency toward squamous epithelia of tumorous myoepithelial cells.

On the basis of the foregoing investigation results, it was suggested that epithelial cell of the intercalated duct is the histogenesis of pleomorphic adenoma.

Key words : Pleomorphic adenoma / Salivary gland / Clinicopathological study / Immunohistochemical study / Human

緒 言

唾液腺腫瘍は大・小唾液腺に由来する腺系腫瘍で、他の口腔腫瘍や他科領域における腫瘍に比べ、その組織像がきわめて複雑で、加えて良性から悪性にいたるまで幅広い多様性を有している¹⁾。また、臨床症状においても、良性あるいは悪性かの診断に苦慮する 경우가多く、良性であっても臨床的には再発傾向が強く、なかには他臓器へ転移する症例も報告されている²⁾。しかしながら、本腫瘍の臨床経過はきわめて緩慢で、一見、良性を思わせる場合も少なくない。このような観点から、臨床症状と病理組織像との関連性に興味を持たれ、これまで数多く論究されているが、本腫瘍を十分に把握するには至っていない。

多形性腺腫は唾液腺腫瘍のなかでも発現頻度の最も高い腫瘍で、組織学的に上皮成分と間葉成分とが種々程度に混在し、多彩な組織像を示し、ときには悪性化や再発、転移を来すことから、今日なお興味ある疾患として多くの報告がみられる²⁻¹¹⁾。しかしながら、多形性腺腫の発生起源や組織型、さらに治療法については不明な点が多く、これらを解明する目的から病理組織学的ならびに組織化学的な検索が多く行われている^{3,5,7-11)}が、統一

的な見解をみないのが現状である。

一方、免疫組織化学的研究も著しく進歩し、さらに染色法でも改良、簡便化が進み、Sternbergerら(1969)⁴⁾によるPeroxidase antiperoxidase method (PAP法)の開発以来、通常の病理組織診断に使用されるパラフィン切片上においても、様々な抗原物質の局在が検出され、種々な腫瘍組織における免疫組織化学的な研究が盛んとなってきた。多形性腺腫においても、腫瘍の組織発生やその由来、さらに組織を免疫組織化学的に検索することは本腫瘍を解明するうえからも、きわめて重要と考えられる。

著者は当科において経験した発現頻度の高い多形性腺腫を対象として、臨床病理学的ならびに免疫組織化学的な検索を行い、知見を得たのでその成績を報告する。

研究対象

1978年より1986年までに、当科を受診した唾液腺腫瘍のうち、外科的切除を受け、病理組織学的に多形性腺腫と診断された32症例を対象とした(表1)。

研究方法

手術時に得られた摘出物を10%の中性緩衝ホルマリ

表1 研究対象

唾液腺腫瘍 (1978~1986)	44例
A. 良性腫瘍 (34例)	
* a) 多形性腺腫……………	32例 (72.7%)
b) ワルチン腫瘍……………	1例 (2.3%)
c) オンコサイトーマ……………	1例 (2.3%)
B. 悪性腫瘍 (10例)	
a) 粘表皮癌……………	6例 (13.6%)
b) 腺様嚢胞癌……………	3例 (6.8%)
c) 腺癌……………	1例 (2.3%)

ン水溶液にて固定後、パラフィン包埋を行い、4~6 μ m の連続薄切切片を作製した。病理組織学的にはヘマトキシリン・エオジン重染色 (以下、H・E染色と略す) を、組織化学的には過ヨウ素酸シッフ反応 (以下、PAS染色と略す)、アルシャン・ブルー染色 (以下、AB染色と略す)、ムチカルミン染色 (以下、MC染色と略す) をそれぞれ行った。また、免疫組織化学的にはS-100蛋白 (以下、S-100と略す)、Carcinoembryonic antigen (以下、CEAと略す)、Keratin (以下、KERと略す) の各抗体 (DAKO社製、ポリクローナル) を

用い、Peroxidase antiperoxidase method (PAP法) により、その局在性を検索した。なお、免疫組織化学的染色の特異性は、一次抗体のかわりに Normal rabbit serum (NRS) を用いて、非特異的反応の対照として、陰性であることを確認した (表2)。

成 績

I. 発現頻度について

1978年より1986年までに当科で経験した唾液腺腫瘍は44例で、良性腫瘍が34例 (77.3%)、悪性腫瘍が10例 (22.7%) であった。このうち、多形性腺腫は32例 (72.7%) で、唾液腺良性腫瘍の大部分を占めていた。

II. 病理組織学的所見について

A. 腺管様構造を示す部分

腺管を形成する腫瘍細胞は立方形ないしは円柱形で、内腔には好酸性の分泌物を容れ、この内容液が多量となり管腔を嚢胞状に拡大している部もみられる。また、腺管を形成する多層上皮は一層から数層にわたって細胞が配列し、基底膜は比較的良好に発達し、保持されている (写真1)。

B. 充実型を示す部分

表2 研究方法

- ★病理組織学的観察 ヘマトキシリン・エオジン重染色 (H・E染色)
- ★免疫組織化学的観察 Carcinoembryonic Antigen (CEA)
Keratin (KER), S-100 Protein (S-100)

Peroxidase-Antiperoxidase Method (PAP法)

1. ホルマリン固定、パラフィン切片、脱パラフィン
- ↓
2. 内因性ペルオキシダーゼ除去 (3% H_2O_2 ・室温・5分間)
- ↓
3. 正常ブタ血清 (NSS・室温・20分間)
- ↓
4. 一次抗体 (Primary Antibody・室温・20分間)
- ↓
5. 二次抗体 (Secondary Antibody・室温・20分間)
- ↓
6. PAP (室温・20分間)
- ↓
7. 基質液 (AEC+ H_2O_2 ・室温・30~40分間)
- ↓
8. 核染色 (マイヤーヘマトキシリン・5分間)
- ↓
9. グリセリン・ゼラチン封入

小葉状構造が著明で, 充実性の胞巣形態を呈し, 腫瘍細胞の多くは多角形, ときには紡錘形で, 細い索状または大きな塊状の胞巣を形成して増殖している。また, 紡錘形細胞が密に増殖している部もみられる (写真2)。

C. 扁平上皮化生を示す部分

充実型の腫瘍では, 扁平上皮化生はほとんどみられず, 腺管様構造を示す部で多く認められる。また, 扁平上皮化生の程度をみると, 角化の著明なものから角化のみられないものまで, さまざまである (写真3)。

D. 粘液腫様, 軟骨様および硝子化を示す部分

間質は実質胞巣と明瞭に境される線維性結合組織からなっているが, 腫瘍細胞の基底層では離開が大きく, 粘液腫様所見を呈し, 実質胞巣との境界は不明瞭となっている。さらに, 粘液腫様組織から移行して軟骨様組織が形成されている部もみられる。この軟骨様組織は塩基好性で, 基質のなかには濃縮した核を有する細胞もみられ, 真の軟骨組織とは明瞭に区別される。また, ときには著明な間質の硝子化を呈するものも認められる (写真4～6)。

Ⅲ. 組織型について

多形性腺腫は上皮成分と間葉成分とがさまざまな割合で混在する組織像を呈する。したがって, その組織学的な分類については, これまでに多くの報告がみられるが, いまだ統一的な分類はみられない。そこで, 多形性腺腫 32 例をこれまでの代表的な分類にしたがって分類を試みた。すなわち, 島田 (1955)⁵⁾ の分類では, 典型例 (間質に粘液腫様ならびに軟骨様組織のみられるもの) のうち腺腫型 (腫瘍細胞が腺管様構造を示すもの)

が 7 例 (21.9%), 充実型 (腫瘍細胞が充実性に増殖しているもの) が 15 例 (46.9%) で, 単純型 (間質内に粘液腫様所見や軟骨様組織のみられないもの) が 10 例 (31.3%) であった。また, 西嶋ら (1973)⁶⁾ の分類では, I 型 (腺腫型) 10 例 (31.3%), II 型 (充実型) 16 例 (50.0%), III 型 (移行型) 4 例 (12.5%), IV 型 (混合型) 2 例 (6.3%) となっていた。さらに, 白川 (1980)⁷⁾ の分類では間質型 (粘液腫様成分優勢型) 1 例 (3.1%), 腺腫型 (上皮成分優勢型) 10 例 (31.3%), 充実型 (筋上皮成分優勢型) 21 例 (65.6%) であった。以上のように, いずれの分類においても充実型が最も多く, 約半数を占めていた (表3)。

そこで, 諸家により広く引用されている島田 (1955)⁵⁾ の分類にしたがって, 病理組織像をさらに詳細に検討すると, 典型例の充実型 15 例のうち, 腫瘍実質が充実性で細い策状をなして増殖しているもの 10 例と, 多角形の腫瘍細胞が充実性に増殖しているもの 5 例であった (写真7)。また, 腫瘍実質が著明な腺管状構造を示す典型例の腺腫型が 7 例 (写真8), 間質内に粘液腫様所見や軟骨様組織のみられない, いわゆる単純型が 10 例であった (写真9)。

以下, この島田 (1955)⁵⁾ 分類にしたがって, 種々と検討を行った。

A. 組織型と発現部位

多形性腺腫 32 例は, すべて小唾液腺に原発したもので, このうち口蓋が 16 例 (50.0%) と最も多く, ついで上顎歯肉が 4 例 (12.5%), 顎下部が 4 例 (12.5%), 頬粘膜が 3 例 (9.4%), 耳下腺咬筋部が 2 例 (6.3%),

表3 多形性腺腫の組織学的分類

1 島田 (1955) の分類			
典型例	{	腺腫型	7例 (21.9)
間質に粘液腫様ならびに		充実型	15例 (46.9) *
軟骨様組織がみられる			
単純型			10例 (31.3)
2 西嶋ら (1973) の分類			
I 型 (腺腫型)			10例 (31.3)
II 型 (充実型)			16例 (50.0) *
III 型 (移行型)			4例 (12.5)
IV 型 (混合型)			2例 (6.3)
3 白川 (1980) の分類			
間質型 (粘液腫様成分優勢型)			1例 (3.1)
腺腫型 (上皮成分優勢型)			10例 (31.3)
充実型 (筋上皮成分優勢型)			21例 (65.6) *

図1 多形性腺腫の組織型（島田分類・1955）と発現部位（1978～1986, 32例）

上唇, 舌, 下顎歯肉がそれぞれ1例 (3.1%) であった。また, 組織型でみると, 単純型や充実型が口蓋に多く, 腺腫型は口蓋あるいは頬粘膜に多発していた (図1)。

B. 組織型と発現年齢

多形性腺腫 32 例の発現年齢は 11 歳から 81 歳までの幅広い年齢層に発現していたが, 10 歳代 1 例 (3.1%), 20 歳代 2 例 (6.3%), 30 歳代 6 例 (18.8%), 40 歳代 7 例 (21.9%), 50 歳代 7 例 (21.9%), 60 歳代 5 例 (15.6%), 70 歳以上 4 例 (12.5%) となり, 40 歳代, 50 歳代をピークとして 30 歳代から 60 歳代に多発していた。また, 組織型でみると, 単純型は 30 歳代から 60 歳代の各年齢層にわたってほぼ同程度に発現していたが, とくに 70 歳以上で多発していた。これに対し, 腺腫型は 40 歳代に, 充実型では 50 歳代に多く発現していた。なお, 全般的な平均年齢は 49.4 歳で, 単純型 57.0 歳, 腺腫型 42.1 歳, 充実型 47.7 歳であった (図2)。

C. 組織型と臨床所見

1. 腫瘍の大きさ

多形性腺腫 32 例の大きさは, 米粒大から小児手拳大

図2 多形性腺腫の組織型（島田分類・1955）と発現年齢（1978～1986, 32例）

までにわたり様々であったが、拇指頭大が11例(34.4%)と最も多く、ついで小指頭大が6例(18.8%)、鳩卵大が4例(12.5%)となり、以下、鶏卵大3例(9.4%)、米粒大、大豆大、示指頭大が各2例(6.3%)、小豆大、小児手拳大が各1例(3.1%)であった。また、組織型では単純型で小指頭大から鳩卵大のものが多く、腺腫型は大豆大から拇指頭大が多かった。これに反し、充実型では拇指頭大から小児手拳大までみられ、比較的大きな症例が多くなっていた(図3)。

2. 腫瘍の性状

腫瘍の硬度を触知してみると、弾性硬と弾性軟が同数であった。組織型からみると、単純型は弾性軟が多く、

腺腫型には弾性硬のものが多くみられた。また、充実型では弾性硬あるいは弾性軟を呈するものがほぼ同数例であった。

一方、潰瘍形成がみられたものは7例(21.9%)、発赤のみられたものは2例(6.3%)、圧痛を訴えたものは4例(12.5%)で、いずれも単純型と充実型に多くなっていた(表4)。

D. 組織型と予後

多形性腺腫32例のうち、硝子化のみられたものが18例(56.3%)と最も多く、ついで粘液腫様所見が15例(46.9%)、軟骨様所見が10例(31.3%)、扁平上皮化生がみられたものは8例(25.0%)であった。なお、再発

図3 多形性腺腫の組織型(島田分類・1955)と腫瘍の大きさ(1978～1986, 32例)

表4 多形性腺腫の組織型（島田分類・1955）と臨床所見（1978～1986, 32例）

島田の分類 (1955) 臨床所見	単純型	典 型 例		計 (%)
		腺腫型	充実性	
弾 性 硬	3	6	7	16(50.0)
弾 性 軟	7	1	8	16(50.0)
潰瘍形成	3	1	3	7(21.9)
発 赤	1		1	2(6.3)
圧 痛	2		2	4(12.5)

表5 多形性腺腫のおもな病理所見（1978～1986, 32例）

- a) 硝子化…18/32(56.3%)・*2/18(11.1%)
 b) 粘液腫様所見…15/32(46.9%)・*3/15(20.0%)
 c) 軟骨様所見…10/32(31.3%)・*1/10(10.0%)
 d) 扁平上皮化生… 8/32(25.0%)・*1/ 8(12.5%)

* は再発例を示す

.....

再発例（3例）のおもな病理所見

- 粘液腫様所見+硝子化+扁平上皮化生……………1例
 粘液腫様所見+硝子化……………1例
 粘液腫様所見+軟骨様所見……………1例

のみられたものは32例中3例（9.4%）で、組織型はすべて充実型であった。そこで、再発例の病理組織像をみると、硝子化が18例中2例（11.1%）に、粘液腫様所見が15例中3例（20.0%）に、軟骨様所見が10例中1例（10.0%）に、扁平上皮化生が8例中1例（12.5%）

表6 多形性腺腫の再発3例と腫瘍被膜との関係（1978～1986, 32例）

被膜 被膜外浸潤	完 全	不完全	計
	25 (0)	3 (1)	28 (1)
無 有	—	4 (2)	4 (2)

() 内は再発を示す

にそれぞれ再発がみられた。したがって、再発例ではいずれも粘液腫様所見が認められ、注目された（表5）。

つぎに、腫瘍組織の被膜について検討を行った。被膜の完全なものは32例中25例（78.1%）で、不完全なものは7例（21.9%）となり、大部分は被膜によく被覆された限局性の腫瘍であった。しかしながら、再発例はすべて被膜の不完全なものに認められ、しかも腫瘍細胞が被膜外に浸潤した4例のうち2例に再発がみられた。なお、再発3例の病理組織像と初発時の病理組織像との所見に差異は認められなかった（表6）。

IV. 組織化学的所見

多形性腺腫32症例のうち、組織化学的に検索し得たものは25症例であった。

A. 過ヨウ素酸シッフ反応（PAS 染色）

腫瘍細胞の充実性増殖を示す部分はPAS染色強陽性から中等度陽性であったが、腺管様構造を呈する部分はPAS染色に一部陽性で、大部分は陰性であった。また、扁平上皮化生の部分はPAS染色に陽性で、粘液腫様および軟骨様部分ではPAS染色に陽性から中等度陽性を示していた。なお、H・E染色のエオジンに好染する好

表7 多形性腺腫の組織化学的ならびに免疫組織化学的所見（1978～1986, 24例）

	PAS	AB	MC	S-100	CEA	KER
管腔内側の細胞	—～(+)	—	—	—	—～++	—～(+)
管腔外側の細胞	—～(+)	—	—	—～(+)	—	—
充 実 部	(+)～(++)	—	—	—～++	—～+	—～(+)
扁平上皮化生部	(+)～(++)	—	—	—～(+)	—～+	—～++
粘 液 腫 様 細 胞	+～++	+～++	(+)～++	—～++	—	—
軟 骨 様 細 胞	+～++	—～(++)	—～(+)	—～++	—	—
管 腔 内 容 液	—～++	—～++	(+)～++	—～+	—～++	—

判定基準 { 強陽性：++
 陽性：+
 陰性：—
 一部が陽性：()

写真1 腫瘍細胞の腺管様構造 (↑印)を示す(H・E染色)

写真2 充実性の胞巣形態を示す (H・E染色)

写真3 扁平上皮化生 (S)を示す (H・E染色)

写真4 粘液腫様所見 (M)を示す (H・E染色)

写真5 軟骨様所見 (C)を示す (H・E染色)

写真6 硝子化 (H)を示す (H・E染色)

写真7 充実型 (H・E染色)

写真8 腺腫型 (H・E染色)

写真9 単純型 (H・E染色)

写真10 扁平上皮化生(S)に陽性反応が認められる (PAS 染色)

写真11 粘液腫様部 (M) に陽性反応が認められる (MC 染色)

写真12 粘液腫様部 (M) に陽性反応が認められる (AB 染色)

写真13 充実性増殖を示す部に S-100蛋白の陽性反応が認められる

写真14 軟骨様部に S-100蛋白の陽性反応が認められる

写真15 粘液腫様部に S-100蛋白の一部陽性反応が認められる

写真16 扁平上皮化生部に CEA の陽性反応が認められる

写真17 印環様細胞に CEA の陽性反応が認められる

写真18 扁平上皮化生部に KER の陽性反応が認められる

酸性の管腔内容物はPAS染色に中等度陽性から強陽性を呈していた(写真10)。

B. ムチカルミン染色(MC染色)

腫瘍実質を構成し, 充実性の増殖を示す部分や腺管様構造を呈する部分は, MC染色に反応は全く認められず, 陰性であった。また, 扁平上皮化生を呈する部分では陽性を呈する部分と陰性を呈する部分とが混在していた。粘液腫様所見を呈する部は大部分が強陽性を呈し, 軟骨様部分は一部が陽性で, 大部分は陰性であった。なお, 管腔内容物はムチカルミン染色に強陽性であった(写真11)。

C. アルシアンブルー染色(AB染色)

腫瘍細胞の充実性増殖を示す部分や腺管様構造を示す部分は, アルシアンブルー染色に陰性であった。また, 扁平上皮化生を示す部分も陰性であったが, 粘液腫様部分は陽性から強陽性までの様々な反応を呈していた。一方, 軟骨様部分は大部分が陰性であったが, 一部が強陽性を示す部分も散見された。なお, 管腔内容物は陰性のものから強陽性のものまで, 様々な程度の染色性を呈していた(写真12)。

V. 免疫組織化学的所見

A. S-100蛋白

腫瘍細胞の腺管様構造を呈する部分は一部陽性であったが, 大部分は陰性であった。また, おもに立方細胞で構成され, 充実性増殖を示す部分では強陽性から陰性と様々な反応を呈していた。

扁平上皮化生を呈する部分は陰性であったが, 粘液腫様部分は一部強陽性から陰性を示し, 軟骨様部分は陽性から強陽性反応を示していた。なお, 管腔内容物は陰性であった(写真13～15)。

B. CEA

腫瘍細胞の腺管様構造を示す部分は陰性であったが, 充実性増殖を示す部分は大部分は陰性で, 一部陽性反応を示していた。また, 扁平上皮化生を示す部分は一部陽性反応を示していたが, 粘液腫様部分や軟骨様部分はいずれも陰性であった。なお, 管腔内容物は陰性から強陽性のものまで, 様々な反応を示していた(写真16, 17)。

C. ケラチン(KER)

腫瘍細胞の腺管様構造を示す部分は陰性であった。また, 充実性増殖を示す部分はほとんどが陰性であったが, 扁平上皮化生に連続する部分は一部陽性を示していた。

扁平上皮化生を示す部分は大部分が陽性を示していた

が, 粘液腫様部分や軟骨様部分は陰性であった(写真18, 表7)。

総括ならびに考察

多形性腺腫は, 口腔領域では古くは混合腫瘍という名称で呼ばれていたが, 近年, 上皮性起源の唾液腺腫瘍に属するものであることが明らかにされ, さらに, WHO(1972)⁶⁾により唾液腺腫瘍の新しい分類基準が提示されて以来, この名称が広く用いられるようになってきた。

本腫瘍の発現頻度をこれまでの報告からみると, 唾液腺腫瘍のうち, Bauerら(1953)⁹⁾は約70%, 児玉(1969)¹⁰⁾は56.6%, 馬場ら(1973)¹¹⁾は42%, 白川(1980)⁷⁾は68%, 石川(1982)¹⁾は60～65%, Shaferら(1983)¹²⁾は約60%, 梶山ら(1983)¹³⁾は64%であったと, それぞれ報告している。このように, いずれの報告者も唾液腺腫瘍のなかでは最も発現頻度の高い疾患であることで一致している。ちなみに, 今回の対象とした多形性腺腫は, 唾液腺腫瘍44例のうち32例で, その発現頻度は72.7%となり, 諸家の報告成績に概ね類する成績であった。

本腫瘍は大・小唾液腺のいずれにも発現するが, Rauch(1959)¹⁴⁾は大唾液腺が93.5%(耳下腺84%, 顎下腺8%, 舌下腺0.5%), 小唾液腺が6.5%であったとし, Thomaら(1960)¹⁵⁾は大唾液腺が90.5%(耳下腺80%, 顎下腺10%, 舌下腺0.5%), 小唾液腺が9.5%を占め, 大唾液腺での多発を報告している。また, Seifertら(1966)¹⁶⁾は大唾液腺が90.4%(耳下腺75.9%, 顎下腺14.5%), 小唾液腺が9.6%であったとし, Yoel(1975)¹⁷⁾は大唾液腺が97.9%(耳下腺79.9%, 顎下腺8%), 小唾液腺が2.1%であったと報告し, いずれも大唾液腺, とくに耳下腺での多発を報告している。これに反し, 本邦では玉生(1959)¹⁸⁾が大唾液腺由来12.5%, 小唾液腺由来87.5%とし, 梶山ら(1981)¹⁹⁾は大唾液腺由来が32.1%(耳下腺26.9%, 顎下腺5%, 舌下腺0.2%), 小唾液腺由来が67.9%であったと報告している。また, 磯貝ら(1986)²⁰⁾は大唾液腺由来が16.5%(耳下腺18.9%, 顎下腺11.1%, 舌下腺0.4%), 小唾液腺が83.5%を占めていたと報告している。このように, 大唾液腺由来では耳下腺に多発することに一致している。しかしながら, 欧米では大唾液腺由来の多発が報告されている反面, 本邦では小唾液腺由来の発現頻度が高率に報告されているようである。とくに, 口腔領域では, 小唾液腺由来の発現が多く, 医療機関の特殊性

による差異とも考えられる。一方、小唾液腺由来の本腫瘍についてみると、Chaudhry ら (1961)²¹⁾ は口蓋が 65% を占め、森本ら (1977)²²⁾ は口蓋が 82%、茂木ら (1970)²³⁾ は口蓋が 57.6%、斉藤ら (1977)²⁴⁾ は口蓋が 52.9%、梶山ら (1984)²⁵⁾ は口蓋が 74.1%、磯貝ら (1986)²⁰⁾ は口蓋が 86.2% であったとそれぞれ報告し、小唾液腺由来における本腫瘍の好発部位は口蓋という点ではほぼ一致している。口蓋に多発する理由としては、Bhaskar ら (1955)²⁶⁾ によれば、硬・軟口蓋には他の口腔粘膜における小唾液腺に比べ、粘液腺が多く存在するためと説明している。ちなみに、本検索症例はすべて小唾液腺に発現したもので、多形性腺腫 32 例のうち、口蓋が 16 例 (50.0%)、上顎歯肉が 4 例 (12.5%)、顎下部が 4 例 (12.5%)、頬粘膜が 3 例 (9.4%)、耳下腺咬筋部が 2 例 (6.3%)、上唇、舌、下顎歯肉がそれぞれ 1 例 (3.1%) となり、口蓋に最も多く発現し、諸家の見解に類似する成績であった。

本腫瘍は病理組織学的に、上皮性成分と間葉性成分とが種々な割合で混合し、きわめて多彩な組織像を呈し、また、同一腫瘍でも部位によっては組織像が異なっている。したがって、その組織学的分類においても、これまでに種々と論究され、統一されてた見解をみないのが現状である。すなわち、島田 (1955)⁵⁾、Fukushima (1968)²⁷⁾ らはその組織像から、間質に粘液腫様あるいは軟骨様組織のみられるものを典型例、みられないものを単純型とし、さらに典型例を腺腫型と充実型に分類している。さらに、奥山 (1970)²⁸⁾ は島田 (1955)⁵⁾ の腺腫型を腺房型と管腫型に、充実型を立方形や多房形の細胞が密に配列しているものと、紡錘形や多角形の細胞が比較的疎に配列しているものとの 2 型に分類している。また、西嶋ら (1973)⁶⁾ は I 型 (腺腫型)、II 型 (充実型)、III 型 (移行型)、IV 型 (混合型) の 4 型に分類している。一方、岡本ら (1977)²⁹⁾ は酵素組織化学的ならびに細胞形態学的につぎの 6 型に分類している。すなわち、1. 腺管様構造を有する腺腫型 (腺管型、導管型、囊胞型、基底細胞型、脂腺型)、2. 結節、策状、梁状、乳頭様構造型、3. 充実型またはび漫型 (充実型、肉腫様型)、4. 扁平上皮化生型、5. 好酸性細胞腺腫型、6. 粘液腫様型およびヒアリン様間質型である。さらに、白川 (1980)⁷⁾ は組織成分の比率により、粘液腫様成分優勢型 (間質型)、上皮成分優勢型 (腺腫型) 筋上皮成分優勢型 (充実型) の 3 型に分類している。

これらの分類における組織構造の出現率について、島田 (1955)⁵⁾ は明記していないが、西嶋ら (1973)⁶⁾ は II

型が 52.6% と最も多く、ついで I 型が 21.1%、III 型が 21.1%、IV 型が 5.2% であったとし、白川 (1980)⁷⁾ は腺腫型が 55.7%、間質型が 26.2%、充実型が 18.1% であったと報告している。本症例 32 例をこれらの分類にあてはめると、島田 (1955)⁵⁾ の分類では典型例の充実型が 46.9% (15 / 32 例)、西嶋ら (1973)⁶⁾ の分類では II 型 (充実型) が 50.0% (16 / 32 例)、さらに、白川 (1980)⁷⁾ の分類では筋上皮成分優勢型 (充実型) が 65.6% (21 / 32 例) となり、いずれの分類においても充実型が最も多くなっていた。

本腫瘍は各年代に幅広く発現するとされ、その好発年齢について、Bergman (1969)³⁰⁾ は 40 ~ 60 歳、西嶋ら (1973)⁶⁾ は 40 歳代、岡本ら (1977)²⁹⁾ は 50 歳代に好発していたとし、斉藤ら (1977)²⁴⁾ は 40 歳代、石川 (1982)¹⁾ は 20 ~ 50 歳、磯貝ら (1986)²⁰⁾ は 40 ~ 50 歳に多くみられたと報告している。また、その平均年齢は Epker ら (1969)³¹⁾ は 41 歳、藤林ら (1972)³²⁾ は 44.6 歳、Spiro ら (1973)³³⁾ は 48 歳、森本ら (1977)²²⁾ は 41.8 歳、伴ら (1986)³⁴⁾ は 43.6 歳と、ほぼ 40 歳代での好発を報告している。本検索症例では 40 歳代と 50 歳代が 43.8% (14 / 32 例) と最も多く、平均年齢は 49.4 歳となり、諸家の報告に類似していた。また、組織型では単純型や腺腫型では 40 歳代に、充実型では 50 歳代に多発していた。

多形性腺腫は臨床的に緩慢な発育を示し、しかも潰瘍形成や疼痛を伴うことは少なく、比較的長期間にわたって放置されることが多いとされている¹⁾。また、腫瘍の大きさは耳下腺の発現例において、手拳大のような大きなものまで報告されている³⁵⁾ が、一般的には拇指頭大から鶏卵大のことが多いようである。本検索症例では米粒大から小児手拳大までの症例がみられたが、小指頭大および拇指頭大が 53.1% (17 / 32 例) と多くを占め、諸家の報告にほぼ一致していた^{1, 6, 7, 10-16)}。また、腫瘍の大きさと組織型との関係を見ると、単純型は小指頭大から鶏卵大に多く、腺腫型は大豆大から拇指頭大、充実型は拇指頭大から小児手拳大に多くみられた。このことからすれば、充実型のものは比較的大きな症例に多くなっていた。一方、腫瘍の硬度は一般的に弾性硬とされている^{1, 29)} が、本検索症例では弾性軟と弾性硬が同数にみられた。また、腫瘍の硬度と組織型との関係を見ると、充実型では弾性軟と弾性硬が同数であったが、単純型は弾性軟に、腺腫型は弾性硬の症例が多くみられた。なお、潰瘍形成は 21.9% (7 / 32 例)、圧痛は 12.5% (4 / 32 例)、発赤は 6.3% (2 / 32 例) にみられた。したがっ

て、本腫瘍は40～50歳代に好発し、潰瘍形成や炎症症状を伴うことは少なく、腫瘍の大きさが小指頭大から拇指頭大で、弾性硬あるいは弾性軟の腫脹として発現することが多いと思われる。さらに、組織型では、単純型は年齢に関係なく小指頭大から拇指頭大、弾性軟で、腺腫型は40歳代に好発し、小豆大から拇指頭大、弾性硬で、充実型は50歳代に好発し、拇指頭大以上の大きさで、弾性硬あるいは弾性軟の腫瘍として発現する傾向にあった。

多形性腺腫のおもな病理組織像について、上皮成分と間葉成分との割合は種々であるが、上皮成分は立方状ないし円柱状の小型細胞からなり、腺管様構造ないし嚢胞様構造を示すか、あるいは充実性で索状ないしは胞巣状に増生し、なかには扁平上皮化生もみられるとされている^{1, 5-7, 11, 29}。また、間質では上皮細胞が粘液性基質内に孤立し、粘液腫様の像を呈したり、さらに、粘液性の基質が硝子化または軟骨様の組織へ移行することも知られている^{1, 5-7, 11, 29}。本検索症例では、間質に硝子化のみられたものが56.3%（18/32例）、粘液腫様所見のみられたものは46.9%（15/32例）、軟骨様所見のみられたものは31.3%（10/32例）で、扁平上皮化生のみられたものは25.0%（8/32例）であった。

多形性腺腫の治療法は、従来より外科的に切除あるいは摘出する方法がおもに実施されている^{10, 36, 37}。しかしながら、組織学的に腫瘍細胞が被膜外に浸潤したり、異型性の強い細胞がみられること、さらに、部位によっては組織像が異なり、生検による悪性度の確定が困難なことなどから、最近では周囲健康組織を1～2cm含めた切除法あるいは拡大根治療法が必要とされている^{22, 24, 31, 38}。本検索症例における治療法は、生検後切除術を基本としており、口蓋や歯肉に発現した症例では生検後に切除術が実施されていたが、顎下部、頬粘膜、口唇などの比較的深部に発現した症例で、周囲組織との癒着がない場合には生検を行わず摘出され、癒着のみられる場合には、比較的広範囲の切除術が実施されていた。

本腫瘍の経過について、その再発率はFooteら（1953）³⁹が12～36%、太田（1955）⁴⁰は20～30%、島田（1955）⁵は8.5%と比較的高く報告されているが、最近では森本ら（1977）²²は4.9%、白川（1980）⁷は7.4%、梶山ら（1981）¹⁹は5.7%となり、5%前後の再発率が報告されている。再発の原因として、適切な外科的処置を欠き、腫瘍細胞の残存が指摘されている。さらに、組織学的に腫瘍細胞の周囲組織への浸潤、腫瘍細胞の悪性度、異型性、核分裂像の有無、著明な扁平上皮化

生、被膜形成の状態などが挙げられている。また、Footeら（1953）³⁹は細胞成分の多い充実型に再発が多いと述べているのに対し、Krollsら（1972）⁴¹、Naeimら（1976）⁴²、Bataskisら（1979）⁴³らは細胞成分の少ない粘液腫様の間質を有するものに再発が多いとする報告もみられる。さらに、江崎（1975）⁴⁴は粘液腫様構造の多い腫瘍は被膜形成が薄く、手術時に破れて再発しやすいとし、白川（1980）⁷は組織型と再発例との関係は粘液腫様成分優勢型に最も多くみられたと報告している。

本検索症例では、32例のうち3例（9.4%）に再発がみられた。これを治療法別にみると、切除術で8.0%、摘出術で14.3%であった。また、組織型では3例とも充実型で、いずれも粘液腫様所見が観察された。さらに、再発例と腫瘍の被膜との関連をみると、被膜の完全なものには再発例がみられず、被膜の不完全なもの7例のうち3例（42.9%）に再発がみられた。また、被膜が不完全で被膜外に腫瘍細胞の浸潤がみられた4例のうち2例（50.0%）に再発がみられた。したがって、本腫瘍の治療にあたっては組織型や病理組織像のみならず、被膜の形成や腫瘍細胞の被膜外浸潤の有無に十分留意し、外科的には可及的に広範囲な切除が望まれる。

多形性腺腫の腫瘍発生あるいはその由来を免疫組織化学的に検索することは発生解明の糧となりうるものと考えられる。まず、S-100蛋白は、Moore（1965）⁴⁵が牛脳より抽出したカルシウム結合蛋白の1つである。これまでに、神経組織の特異蛋白として脳のグリア細胞や末梢のシュワン細胞に局在が認められ、神経系腫瘍のマーカーとして広く用いられてきた。しかしながら、最近では軟骨細胞、脂肪細胞、色素細胞、ランゲルハンス細胞など、神経系以外の細胞にも存在することが知られるようになった^{46, 47}。一方、正常唾液腺では、筋上皮細胞の局在が種々と論究されているが、正常な筋上皮細胞には明確な局在を示さず、むしろ多形性腺腫などの腫瘍性筋上皮細胞に局在性が強いとされている⁴⁸。

本検索症例の多形性腺腫におけるS-100蛋白の局在は、二層性の腺管構造を呈する外層の細胞および充実型の腫瘍細胞の一部に局在し、陽性反応を呈していた。また、間質の粘液腫様細胞や軟骨様細胞にも強陽性を呈し、これらの所見は諸家の研究成績と一致する所見であった。したがって、本検索症例におけるS-100蛋白の陽性細胞は正常な唾液腺で認められる筋上皮細胞とは性格を異にした腫瘍性の筋上皮細胞と考えられる。一方、腫瘍間質のS-100蛋白陽性細胞について、甲村（1985

)⁴⁸⁾, 浜川ら (1986)⁴⁹⁾ らは筋上皮細胞への分化よりも、むしろ軟骨芽細胞あるいは神経系細胞への分化を示すものと考えている。本検索症例においても、腫瘍間質における S-100蛋白は正常な筋上皮細胞では陽性反応を示さず、むしろ軟骨様細胞や紡錘形細胞に陽性反応を示し、甲村 (1985)⁴⁸⁾ や浜川ら (1986)⁴⁹⁾ らの成績と一致していた。

一方、Gold ら (1965)⁵⁰⁾ によって発見された CEA は、ヒト消化器癌と胎児の消化器に共通する特異物質として報告された癌胎児性抗原である。当初は消化器癌の癌特異抗原と考えられていたが、最近では消化器以外の癌、良性腫瘍、非腫瘍性疾患のみならず健康人の血液中にもその存在が確認され、さらに唾液腺腫瘍においてもその局在が報告されている⁵¹⁻⁵⁵⁾。正常唾液腺での CEA の局在について、McDicken ら (1981)⁵³⁾ は正常小唾液腺の腺房細胞に、まれではあるが陽性反応が認められたとし、浜川ら (1986)⁴⁹⁾ は導管上皮細胞や腺上皮細胞の luminal border を認識し得ると報告している。しかしながら、Saito ら (1982)⁵⁶⁾ のように正常小唾液腺組織はすべて陰性であったとする報告もみられる。一方、多形性腺腫における CEA の局在について、佐藤 (1984)⁵⁵⁾ は管腔状構造の内腔側辺縁およびその細胞質や内容物、また扁平上皮化生を示す腫瘍細胞の辺縁部、二層性管腔状構造における外層細胞の細胞間、さらに印環様細胞における細胞質内の空胞状構造などに CEA 陽性反応が認められたと報告している。

本検索症例では、佐藤 (1984)⁵⁵⁾ の成績とほぼ同様な CEA の局在性を示していたが、二層性管腔状構造における外層細胞の細胞間では陽性反応が認められなかった。一方、本検索症例において CEA の局在性が強くみられた部分は、PAS 染色で強陽性、AB 染色や MC 染色で陽性を示す管腔内分泌物および印環様細胞における細胞質内の空胞状構造、さらに扁平上皮化生を示す部分であった。このことは、島田 (1955)⁵⁾ の報告、すなわち管腔内容物の貯溜が著明になると上皮細胞はその圧迫により扁平化し、時には導管上皮細胞の扁平上皮への化生が認められるという報告に類似するもので、その知見を示唆するものと考えられた。また、長尾ら (1977)⁵⁷⁾ によれば多形性腺腫の上皮性増殖を示す腫瘍細胞は、しばしば扁平上皮へと分化し、腫瘍細胞層の中心部に角化を認めると述べ、佐藤 (1984)⁵⁵⁾ は管腔状構造の外層を構成する細胞は、扁平上皮への分化傾向を示すものと考えられると報告している。したがって、本検索症例において CEA 陽性を示していた管腔状構造部分および上皮

性の充実性増殖を示す腫瘍細胞は、扁平上皮への化生を示唆するものと思われた。

上皮細胞骨格成分の中間系フィラメントであるケラチンは、分子量 41 ~ 65 KDa で、上皮細胞に特異的とされ、各種上皮性腫瘍のマーカーとして広く応用されている⁵⁸⁾。正常唾液腺組織におけるケラチンの局在性は、おもに導管上皮細胞に広く分布し、筋上皮細胞にも局在を示すとされている^{49, 59)}。また、多形性腺腫では正常唾液腺と同様に、導管上皮細胞、筋上皮細胞に局在を示すが、正常唾液腺組織よりも腫瘍細胞に強い反応が認められるとされている^{48, 49)}。なお、ケラチンは分子量や等電点の相違により、19 種類の亜型が存在するとされている⁶⁰⁾が、筆者が今回使用したケラチンは分子量 50 ~ 60 KDa の中高分子量に相当するものであった。浜川ら (1986)⁴⁹⁾ によれば、分子量 41 ~ 56 KDa のモノクローナル抗体である PKK 1 は、腺管様構造部にしか局在を示さないと報告している。しかしながら、本検索症例におけるケラチンの局在は、腺管様構造部には反応が認められなかったものの、扁平上皮化生部では強陽性を示し、とくに棘細胞様細胞に強く反応していた。したがって、多形性腺腫における中高分子量のケラチンは腺管様構造部には局在しないと考えられ、扁平上皮化生へと分化傾向を示す部分に局在性を示すことが示唆された。また、二層性の腺管様構造のうち、外側細胞は腫瘍性の筋上皮細胞とされているが、本検索症例において外側細胞が扁平上皮化生を示す部分にケラチンの局在が認められた。この成績はケラチンの局在性が腫瘍性筋上皮細胞の扁平上皮への分化傾向を示唆しているという興味ある知見であった。

多形性腺腫の組織発生について、これまでに結合組織腫瘍説、内皮細胞性腫瘍説、迷芽説、上皮性腫瘍説などが提唱されてきたが、近年では一般に上皮性腫瘍説が支持されている^{1, 5, 29, 61)}。すなわち、介在部の細胞が導管上皮細胞と筋上皮細胞とに分化する性質を有し、その腫瘍化により二層性の管腔構造を形成して、前者は腺腫様、後者は粘液腫様となり、その混在が多形性腺腫であると考えられている。また、坂下ら (1988)⁶¹⁾ は二層性管腔構造のうち、外側の腫瘍性筋上皮細胞が増殖して扁平上皮への化生を示すと述べている。本検索症例においても CEA とケラチンの局在性から、筋上皮細胞が腫瘍化するのではなく、介在部導管上皮細胞が腫瘍化にともない筋上皮細胞に分化し、さらにこの腫瘍性筋上皮細胞の扁平上皮への化生を示唆する成績が得られた。

一方、腫瘍間質成分の組織発生について、粘液腫様部

の星状細胞が細胞間橋を有することを根拠とした導管上皮細胞由来説, 筋上皮細胞を含む上皮性腫瘍成分の影響下で間質内に軟骨が生じるという誘導説, 筋上皮細胞自体が軟骨を含めた間質成分に変化するという化生説など, 様々な説が報告されている^{1, 5, 29, 61)}。このように, おもに筋上皮細胞に関連した報告が支持されているが, いまだ統一された見解は得られていないのが現状である。本検索症例における S-100 蛋白の局在性は, 腫瘍性筋上皮細胞および粘液腫様細胞, 軟骨様細胞に陽性を示し, また, 正常な筋上皮細胞に明確な陽性を示さなかったこと, さらに S-100 蛋白が神経細胞のマーカーでもあることなどから, 多形性腺腫の間質成分と神経系との関連性を示唆するものと思われたが, その組織発生を明確にすることはできなかった。今後, 間質成分の細胞構築, 組織発生についての免疫組織化学的な検索をさらに継続, 追加することが肝要である。

結 論

唾液腺腫瘍, とくに多形性腺腫を対象として, その臨床症状と病理組織像との関連性, さらには発生起源, 組織型などを究明する目的から, 臨床病理組織学的ならびに免疫組織化学的な検索を行い, 以下の成績を得た。

1. 多形性腺腫 32 例の組織型は, 充実型が 15 例 (46.9%) と最も多く, ついで, 単純型が 10 例 (31.3%), 腺腫型が 7 例 (21.9%) であった。
2. 組織型と発現部位との関係は, 単純型や充実型は口蓋粘膜に多く, 腺腫型は口蓋粘膜と頬粘膜に多発していた。
3. 組織型と発現年齢との関係は, 単純型が 30 歳から 60 歳代に, 腺腫型は 40 歳代に, 充実型は 50 歳代にそれぞれ多発していた。
4. 組織型と腫瘍の大きさに差異はみられなかったが, 充実型は比較的大きな腫瘍に多くみられた。また, 組織型と腫瘍の硬度では, 単純型は弾性軟が多く, 腺腫型は弾性硬のものが多くみられた。
5. 病理組織像では, 32 例のうち硝子化が 18 例 (56.3%), 粘液腫様所見が 15 例 (46.9%), 軟骨様所見が 10 例 (31.3%) であった。また, 扁平上皮化生は 8 例 (25.0%) にみられた。一方, 再発した症例は 32 例中 3 例 (9.4%) で, いずれも粘液腫様所見を呈し, 被膜の不完全なものであった。
- したがって, 本腫瘍の治療にあたっては, 組織型や病理組織像のみならず, 被膜の形成や被膜外浸潤の有無に十分留意し, 可及的に広範な外科的切除が望まれる。

6. 本腫瘍の組織化学的な検索では, PAS 染色は, 扁平上皮化生, 粘液腫様及び軟骨様部分に陽性反応がみられ, MC 染色および AB 染色では粘液腫様部分が陽性であった。

7. 本腫瘍の免疫組織化学的な検索では, S-100 蛋白は正常な筋上皮細胞は陰性で, 腫瘍性筋上皮細胞および軟骨様細胞に陽性反応がみられた。また, CEA は扁平上皮化生を示す腫瘍細胞に陽性反応がみられた。さらに, ケラチンの局在性は腫瘍性筋上皮細胞の扁平上皮への分化傾向がうかがわれた。

以上の検索成績から, 多形性腺腫の発生起源は介在部導管上皮細胞であることが示唆された。

稿を終るにあたり, 終始, 御懇切なる御指導ならびに御校閲の労を賜った恩師・梶山 稔教授に深甚なる敬意と感謝の意を捧げます。また, 種々と御教示を戴いた黒川英雄助教授に深謝するとともに, 終始御協力を戴いた野村俊夫博士をはじめ医局員各位に御礼申し上げます。

本論文の要旨は, 1989 年 5 月 25 日, 第 43 回日本口腔科学会総会 (長崎市) において発表した。

引用文献

- 1) 石川梧朗監修: 口腔病理学 II. 永末書店, 京都, 1969, 716-729.
- 2) 吉田好範, 山口 操, 大橋三喜男, 新藤潤一, 小園 知: 顎下腺に発生した悪性多形性腺腫の 1 例. 日口外誌 35 (1): 127-133, 1989.
- 3) 岡本次郎: 唾液腺多形性腺腫の組織化学的研究. 日口外誌 23 (2): 212-226, 1977.
- 4) Sternberger, L. A. and Cuculis, J. J.: Method for enzymatic intensification of the immunocytochemical reaction without use of labeled antibodies. J. Histochem. Cytochem. 17 (3): 190-194, 1969.
- 5) 島田義弘: 所謂唾液腺混合腫瘍の組織発生について, —唾液腺腫瘍の諸型の比較検討—. 日病会誌 44: 243-266, 1955.
- 6) 西嶋克巳, 日高豊蔵, 岸 幹二, 駒井正昭, 樋口 満, 田村淳一: わが教室における唾液腺腫瘍の臨床統計的観察, 1 多形性腺腫. 日口外誌 19 (4): 348-352, 1973.
- 7) 白川正順: 唾液腺腫瘍の臨床病理学的研究. 慈医誌 95: 1402-1419, 1980.
- 8) Thackray, A. C. and Sobin, L. H.: International histological classification of tumors, No 7., Histological typing of salivary gland tumors. 1st ed, WHO, Geneva, 1972, 16.
- 9) Bauer, W. H. and Bauer, J. D.: Classification of glandular tumors of salivary glands. Arch. pathol. 55:

- 328-335, 1953.
- 10) 児玉 学：唾液腺腫瘍の臨床病理学的研究. 日大歯学 43：307-329, 1969.
 - 11) 馬場謙介, 鷺津邦雄, 海老原 敏, 小野 勇, 下里幸雄, 竹田千里：唾液腺腫瘍—その組織型と予後—. 癌臨 19 (9)：893-911, 1973.
 - 12) Shafer, W. G., Hine, M. K. and Levy, B. M. : A text book of oral pathology. W. B. Saunders Co., West WASHINGTON Square, Philadelphia, P. A., 1983, 230.
 - 13) 梶山 稔, 黒川英雄：最近5か年間に於ける口腔腫瘍の臨床的観察—唾液腺腫瘍について—. 九州歯会誌 37 (6)：1081-1095, 1983.
 - 14) Rauch, S. : Die Speicheldrüsen des Menschen. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1959, 354-433.
 - 15) Thoma, K. H., Gorlin, R. J., and Goldman, H. M. : Oral Pathology. 6th ed, Mosby, St. Louis, 1960, 1003-1016.
 - 16) Seifert, L. B. and Kleinasser, O., 細見英雄：唾液腺腫瘍の病理と臨床. 耳鼻臨床 59：627-634, 1966.
 - 17) Yoel, J. : Pathology and Surgery of the salivary glands. C. C. Thomas, 1975, 123-128.
 - 18) 玉生みい：唾液腺腫瘍の臨床的研究（特に、小口腔腺腫瘍について）. 日口外誌 5 (1)：2-18, 1959.
 - 19) 梶山 稔, 銅城将紘, 矢野茂良, 三浦正明, 重住十成, 河野博之, 中尾元彦, 福山 宏：顎下部に再発した多形性腺腫の1例. 日口外誌 27 (7)：989-995, 1981.
 - 20) 磯貝治喜, 平 博彦, 館山良樹, 村瀬博文, 谷内健司, 額賀康之, 金澤正昭, 館山美樹, 賀来 亨, 奥山富三：6歳女兒にみられた口蓋多形性腺腫の1例. 口科誌 35：329-337, 1986.
 - 21) Chaudhry, A. P., Vickers, R. A. and Gorlin, R. J. : Intraoral minor salivary gland tumors, An Analysis of 1,414 cases. OS. OM. OP. 14 (10)：1194-1226, 1961.
 - 22) 森本忠三, 辻本守孝, 虫本浩三, 高須 淳, 岡野博郎, 内海 潔：小唾液腺の臨床統計的観察. 1) 良性腫瘍. 日口外誌 23 (6)：864-869, 1977.
 - 23) 茂木克俊, 大畑直暉, 関山三郎, 清水正嗣, 小守 昭：頬部小唾液腺に原発した良性多形性腺腫の5例. 口科誌 19：222-229, 1970.
 - 24) 齊藤利夫, 手島貞一, 田中広一, 佐藤義隆, 齊藤隆一, 岡辺治男, 前田栄一, 山崎嘉幸：唾液腺腫瘍の臨床統計的観察. 口科誌 26：154-165, 1977.
 - 25) 梶山 稔, 黒川英雄, 橋本清徳, 野村信人, 矢野茂良：上唇に発現した多形性腺腫の1症例. 日口外誌 30 (7)：1000-1005, 1984.
 - 26) Bhaskar, S. N. and Weinmann, J. P. : Tumors of the minor salivary glands, A study of twenty-three cases. OS. OM. OP. 8：1278-1297, 1955.
 - 27) Fukushima, M. : An electron microscopic study of human salivary gland tumors, —Pleomorphic adenoma and adenoid cystic carcinoma—. Bull. Tokyo Med. Dent. Univ. 15：387-408, 1968.
 - 28) 奥山 雅：口蓋腺より発生した多形性腺腫および粘表皮癌の超微細構造について. 歯科学報 70 (5)：593-645, 1970.
 - 29) 岡本次郎, 森 昌彦：多形性腺腫の臨床的病理学的研究. 日口外誌 23 (2)：193-211, 1977.
 - 30) Bergman, F. : Tumors of the minor salivary glands, A report of 46 cases. Cancer 23 (3)：538-543, 1969.
 - 31) Epker, B. N. and Henny, F. A. : Clinical histopathologic and surgical aspects of intraoral minor salivary gland tumors, review of 90 cases J. Oral Surg. 27：792-804, 1969.
 - 32) 藤林孝司, 小幡幸雄, 曾田忠雄, 榎本昭二, 植木直之, 外堀章司, 伊藤秀夫, 清水正嗣, 小浜源郁, 中川茂美, 上野正：小唾液腺腫瘍の臨床的研究. 口科誌 21：901-928, 1972.
 - 33) Spiro, R. H., Koss, L. G., Hajdu, S. I. and Strong, E. W. : Tumors of minor salivary origin, A clinico-pathologic study of 492 cases. Cancer 31 (1)：117-129, 1973.
 - 34) 伴 邦晃, 長島駿一郎, 高木 慎, 貞森平樹, 三好鈴代, 東原あかね, 宮脇守男：頬部に発生した多形性腺腫の1例. 口科誌 35：935-940, 1986.
 - 35) 小林明男, 諏訪 勝, 天野 正, 佐藤泰則, 高久 暹, 小守 昭：巨大な耳下腺部多形性腺腫の1例. 口科誌 26：591-592, 1977.
 - 36) Stuteville, O. H. and Corley, R. D. : Surgical management of tumors of intraoral minor salivary glands, Report of eighty cases. Cancer 20 (10)：1578-1586, 1967.
 - 37) Reynolds, C. T., McAuley, R. L. and Rogers, W. P. : Experience with tumors of minor salivary glands. Am. J. Surg. 111：168-174, 1966.
 - 38) Potdar, G. G. and Paymaster, J. C. : Tumors of minor salivary glands. OS. OM. OP. 28：310-319, 1969.
 - 39) Foote, F. W. Jr. and Frazell, E. I. : Tumor of the major salivary glands. Cancer 6：1065-1133, 1953.
 - 40) 太田邦夫：唾液腺腫瘍について. 臨床病理 3：203-213, 1955.
 - 41) Krolls, S. O. and Boyer, R. C. : Mixed-tumor of salivary glands, Long-term follow-up. Cancer 30 (1)：276-281, 1972.
 - 42) Naein, F., Forsberg, M. I., Waisman, J. and Coulson, W. F. : Mixed tumors of the salivary glands. Arch. Pathol. Lab. Med. 100：271-275, 1976.
 - 43) Bataskis, J. G., Regezi, J. A. and Bloch, D. : The pathology of head and neck tumor, Salivary gland part 3. Head and Neck Surg. 1：263, 1979.
 - 44) 江崎民夫：唾液腺腫瘍にみられる弾性線維と被膜に関する組織学的, 組織化学的研究. 愛院大歯誌 13 (2)：215-233, 1975.
 - 45) Moore, B. W. : A soluble protein characteristic of the nervous system. Biochem. Biophys. Res. Comm. 19：739-744, 1965.
 - 46) Stefanson, K., Wollmann, R. L., Moore, B. W. and

- Arnason, B. G. W.: S-100 protein in human chondrocytes. *Nature* 295: 63-64, 1982.
- 47) Cocchia, D., Michetti, F. and Donato, R.: Immunohistochemical and immunocytochemical localization of S-100 antigen in normal human skin. *Nature* 294: 85-87, 1981.
- 48) 甲村雄二: 大唾液腺, 多形性腺腫の免疫組織化学的研究, —特に組織発生についての検討—. *日口外誌* 31 (11): 2561-2574, 1985.
- 49) 浜川裕之, 土井 正, 兵頭いづみ, 森 恵造, 谷岡博昭: ヒト唾液腺腫瘍の免疫組織化学的研究. *日口外誌* 32 (7): 1109-1120, 1986.
- 50) Gold, P. and Freedman, S. O.: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J. Exp. Med.* 122: 467-481, 1965.
- 51) Goldenberg, D. M., Sharkey, R. M. and Primus, F. J.: Immunohistochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathological specimens. *Cancer* 42 (3): 1546-1553, 1978.
- 52) Caselitz, J., Jaup, T. and Seifert, G.: Immunohistochemical detection of carcinoembryonic antigen (CEA) in parotid gland carcinomas, Analysis of 52 cases. *Virchows Arch. [Pathol. Anat.]* 394: 49-60, 1981.
- 53) McDicken, I. W. and Scott, J.: The presence and distribution of carcinoembryonic antigen in tumors of human minor salivary glands. *J. Oral Pathol.* 10: 296-303, 1981.
- 54) 立本行宏, 熊佐俊介, 荒井克正, 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—腫瘍マーカーに関する免疫組織化学的研究—. *日口外誌* 34 (5): 814-823, 1988.
- 55) 佐藤 徹: 小唾液腺腫瘍における Carcinoembryonic antigen (CEA) の免疫組織化学的研究. *口病誌* 51 (2): 29-49, 1984.
- 56) Saito, I., Miyake, M., Suto, K. and Kusahara, H.: Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen, amylase, secretory component, immunoglobulin A and lysozyme in human minor salivary gland tumors, a preliminary study. *Jpn. J. Oral Biol.* 24: 1055-1057, 1982.
- 57) 長尾孝一, 松崎 理, 井出源四郎, 北村 武, 金子敏郎, 内藤準哉: 耳下腺腫瘍の臨床病理学的研究. *癌臨* 23 (6): 519-526, 1977.
- 58) Osborn, M. and Weber, K.: Biology of disease tumor diagnosis by intermediate filament typing, A novel tool for surgical pathology. *Lab. Invest.* 48 (4): 372-394, 1983.
- 59) Franke, W. W., Schmidt, E., Freudenstein, C., Appelhaus, B., Osborn, M., Weber, K. and Keenan, T. W.: Intermediate-sized filaments of the prekeratin type in myoepithelial cells. *J. Cell Biol.* 84: 633-654, 1980.
- 60) Moll, R., Franke, W. W. and Schiller, D. L.: The catalog of human cytokeratins, patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 31: 11-24, 1982.
- 61) 坂下英明, 宮田 勝, 林 守源, 仲井雄一, 藤元栄輔, 中新敏彦, 中川清昌: 唾液腺腫瘍の病理組織学的研究. *口科誌* 37 (3): 586-599, 1988.