

ヒト小唾液腺における oncocyte の病理組織学的研究

とくに口唇部小唾液腺における退行性変化との関連
ならびに超微構造について

渡辺 匡 武田 泰典

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座* (主任: 鈴木鍾美教授)

〔受付: 1984年10月5日〕

抄録: 剖検例より得た口唇部小唾液腺154例を用い、oncocyte の出現状況、唾液腺体の退行性変化との関連性などについて光顕的に検索し、また、生検より得た同部小唾液腺5例を用いて、その超微構造を検索した。その結果、剖検例より得た材料の79.2%に oncocyte が存在し、他家の報告による耳下腺におけるそれよりも高率に出現していた。その出現には性差はなく、終末部、導管系のいずれにもみられたが、小葉内導管と小葉間導管に多く、ことに増殖傾向を有する oncocyte は導管系のみにもみられた。一般に oncocyte は、加齢とともに増加の傾向がみられ、出現程度と出現頻度との関係では程度の軽度のものが最も多く、程度の高度になるにつれて減少し、また、出現程度と年代別との関係では80歳以上のものに増殖傾向を示さない中等度のもののみが増加するなど複雑な様相がみられた。また、出現程度と唾液腺体の退行性変化との間には相関性は見出せなかった。なお、超微構造的には mitochondria に多形性の少ないものと著しいもの、mitochondria の基質内に intramitochondrial granule のあるものとないものを見出した。

Key words : oncocytes, minor salivary gland, atrophic changes, histopathology, ultrastructure

I 緒 言

Oncocyte は好酸性の膨大した顆粒状あるいは網状を呈する胞体と濃縮性の核を有する細胞であり、唾液腺をはじめとして、甲状腺、上皮小体、睪丸、卵管、脾、肝、胃、食道、咽頭、気管などの腺上皮に出現してみられる。この oncocyte は Schaffer が1897年に舌の小唾液腺の導管ならびに腺房に特殊な細胞を見出し、“Körnige gequollene Zellen” として最初に記載¹⁾して以来、Pyknocyten (Zimmermann 1927)²⁾、Onkocyten (Hamperl 1931)³⁾、あるいは oxyphilic granular cell (Meza-Chávez 1949)⁴⁾などと種々の名で呼ばれてきた。Oncocyte は一般に加齢的变化により出現すると考えられていたが、ある種の腫瘍の増殖上皮成分

として腫瘍性性格を示すこと、超微構造的に胞体内にぎわめて多くの mitochondria が存在していること、組織化学的にある種の酵素活性が亢進してみられることなどからなんらかの活性をもつ細胞とも考えられている。しかしながら、oncocyte の成り立ちおよび存在意義については未だ定見はない。

唾液腺における oncocyte に関する報告のなかで、多数の剖検例より得られた唾液腺を用いての系統的な検索は、Hamperl (1931)³⁾が口蓋腺、顎下腺、舌下腺で、Steinhardt (1933)⁵⁾が三大唾液腺で、Skorpil (1940)⁶⁾が舌下腺、顎下腺で、秋吉ら (1965)⁷⁾ならびに川村 (1977)⁸⁾が口蓋腺で、岡部 (1972)⁹⁾ならびに岩田ら (1977)¹⁰⁾が耳下腺で、武田ら (1981)¹¹⁾が口唇腺でそれぞれ検討を試みている。これらの報告を総合す

Histopathological study of oncocytes in the human labial minor salivary gland

Tadashi WATANABA and Yasunori TAKEDA

(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

*岩手県盛岡市内丸19-1 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 9 : 207-225, 1984

ると, oncocyte は舌下腺, 口蓋腺ならびに口唇腺の如き粘液腺を主体とする唾液腺により高頻度に出現してみられるようである。また, oncocyte の性別, 年齢別出現状況, 組織構成部位別にみた oncocyte の出現頻度とその腺体内での拡がりについても詳細な検討がなされているものの, oncocyte の出現状況と唾液腺腺上皮との退行性変化については武田ら(1981)¹¹⁾が簡単に述べているにすぎない。一方, 唾液腺における oncocyte の超微構造については主として好酸性細胞腺腫ならびに腺リンパ腫の如き腫瘍性病変に伴って増殖したものについて検索がなされており, 病変のない唾液腺に出現した oncocyte の超微構造については Tandler(1966)¹²⁾, Shimono and Yamamura (1975)¹³⁾および武田ら(1978, 1981)^{11, 14)}の報告をみるにすぎない。

今回筆者らは剖検例より得られた口唇部小唾液腺における oncocyte の出現状況, とくに腺体の退行性変化との関連について光顕的に検討を加えるとともに, 生検例より得られた口唇部小唾液腺の oncocyte についてその超微構造を検討したので報告する。

II 試料と方法

検索には 154例の剖検例より得られた口唇部小唾液腺を用いた。これらの剖検例の内訳は Table 1 に示すとおりであり, 生後2か月より93歳までで, 男性例 105例, 女性例49例である。剖検時の基礎疾患は悪性腫瘍(頭頸部原発のものは除外), 循環器疾患, 肝疾患などであり, 口腔領域に病変のみられなかったものである。また, 白血病, 悪性リンパ腫, 膠原病などの系統的疾患例も検索材料から除外した。口唇部小唾液腺の採取部位はいずれも下口唇右側とし, この部の粘膜に小切開を加え, 1例につき4~5個の小唾液腺を摘出した。これらの小唾液腺は採取後ただちに10%中性磷酸緩衝ホルマリンにて固定し, 通法の如くパラフィン包埋をした後, 10 μ m ほどの準連続切片を作製, ヘマトキシリン・エオジン染色を施し観察した。

組織学的検索にあたって oncocyte とした細

Table 1. Age and sex distribution of materials.

Age	Sex		Total
	Male	Female	
—9	5	1	6
10—19	4	2	6
20—29	8	5	13
30—39	11	5	16
40—49	8	8	16
50—59	15	10	25
60—69	30	5	35
70—79	20	9	29
80—	4	4	8
Total	105	49	154

胞は Hamperl (1931)³⁾の記載に従って「胞体は腫大し, 好酸性で, 細顆粒状あるいは網状を呈し, 核は濃縮性で不定形あるいは類円形を呈する細胞」とした。Oncocyte の出現程度は武田ら(1981)¹¹⁾の基準にならって次の4段階とした。すなわち, grade 0 : oncocyte のみられないもの, grade I : 終末部あるいは導管系の上皮細胞間に oncocyte が孤在性あるいは散在性にみられるもの (Fig. 4a), grade II : 終末部あるいは導管系の全周に oncocyte をみる, 多層化ならびに増殖傾向のないもの (Fig. 4b), grade III : 多くの oncocyte が多層化してみられ, 増殖傾向を呈するもの (Fig. 4c) とした。また, 腺体の線維化ならびに脂肪組織の増生を伴う萎縮性変化の程度は Takeda (1980)¹⁵⁾の基準にならって次の4段階とした。すなわち, grade 0 : 退行性変化のみられないもの, あるいはごく軽度のもの, grade I : 退行性変化による腺上皮の消失の程度が全体の1/4未満のもの, grade II : 退行性変化による腺上皮の消失が全体の1/4~1/2のもの, grade III : 退行性変化による腺上皮の消失が全体の1/2以上におよぶもの (Fig. 5) とした。

超微構造の検索のための試料としては下口唇部の mucocele 摘出時に同時に採取することのできた小唾液腺5例を用いた。これらは摘出後直ちに4%グルタルアルデヒドにて固定, 2%

四酸化オスミウムで後固定したのち、通法の如く脱水、樹脂包埋を行った。次いで超薄切片を作製し、クエン酸鉛・酢酸ウラニル二重染色を施し、日立HU-12型電子顕微鏡で観察した。

Ⅲ 結 果

1. 光顕的所見

1) Oncocyte の光顕所見

口唇部小唾液腺における oncocyte は終末部・導管系のいずれの部位にも認められたが、とくに小葉内導管と小葉間導管に多く出現してみられる傾向にあった。Oncocyte の出現程度は孤在性あるいは散在性に上皮細胞間にみられるもの(Fig. 4a矢印)から終末部あるいは導管系の全周にわたってみられるもの(Fig. 4 b)まで種々のものが観察された。また、導管部に oncocyte が孤在性あるいは散在性にみられた場合にはその導管の形態に著変はみられなかったが、導管の全周にわたって oncocyte がみられた場合にはその導管腔は種々の程度に不規則に拡張する傾向にあった。Oncocyte が増殖傾向を呈し、導管の全周にわたって多層性にみられる場合には導管の管腔面ならびに基底面のいずれも波状の凹凸を呈していた(Fig. 4c)。この様に oncocyte が多層化してみられた場合には個々の oncocyte は円柱形を呈し、その核は管腔側あるいは基底側のいずれかに偏在していた。また、多層化した oncocyte よりなる導管壁の一部には小さな管状構造もみられた(Fig. 4c矢印)。このような小管状構造を連続切片にて観察すると、導管腔と連続しているものや末梢導管への分枝であるものもあったが、なかにはいずれとも交通のみられないものもあった。なお、oncocyte が増殖傾向を呈する所見は導管系、なかでも小葉間導管に多くみられる傾向にあったが、終末部にはこの様な所見は認められなかった。

2) 加齢に伴う oncocyte の出現状況

口唇部小唾液腺での oncocyte の出現は検索例 154例中 122例(79.2%)にみられ、これを年代別ならびに性別にみると Table 2 に示すとおりである。Oncocyte の出現率を年代別にみ

Table 2. Prevalence of oncocytes in each decade of age and sex.

Age	Sex		Total	Positive (%)
	Male	Female		
—9	3/ 5	0/ 1	3/ 6	50.0
10—19	2/ 4	2/ 2	4/ 6	66.7
20—29	4/ 8	3/ 5	7/ 13	53.8
30—39	6/ 11	4/ 5	10/ 16	62.5
40—49	6/ 8	7/ 8	13/ 16	81.3
50—59	12/ 15	8/ 10	20/ 25	80.0
60—69	27/ 30	4/ 5	31/ 35	88.6
70—79	18/ 20	9/ 9	27/ 29	93.1
80—	4/ 4	3/ 4	7/ 8	87.5
Total	82/105	40/ 49	122/154	79.2

Table 3. The number of subjects with oncocytes in various degrees.

Age	No. with grade of severity			
	0	I	II	III
—9	3	3	—	—
10—19	2	4	—	—
20—29	6	5	2	—
30—39	6	10	2	—
40—49	3	10	2	1
50—59	5	11	5	2
60—69	4	19	6	6
70—79	2	15	7	5
80—	1	2	4	1
Total	32	79	28	15

ると30歳代までには50~65%前後であるが、40歳代、50歳代では80%前後、60歳代、70歳代ならびに80歳以上では90%前後となり、加齢とともに oncocyte の出現率は徐々に高くなる傾向にあった。性別では男性例 105例中82例(78.1%)、女性例49例中40例(81.6%)とほぼ同じ割合でみられ、oncocyte の出現に関しては明らかな性差はみられなかった。

次に oncocyte の出現程度については Table 3 に示すごとく、154例のなかで上皮細胞間に oncocyte の出現をみなかった grade 0 としたものが32例(20.8%)、上皮細胞間に oncocyte が孤在性あるいは散在性にみられた grade I

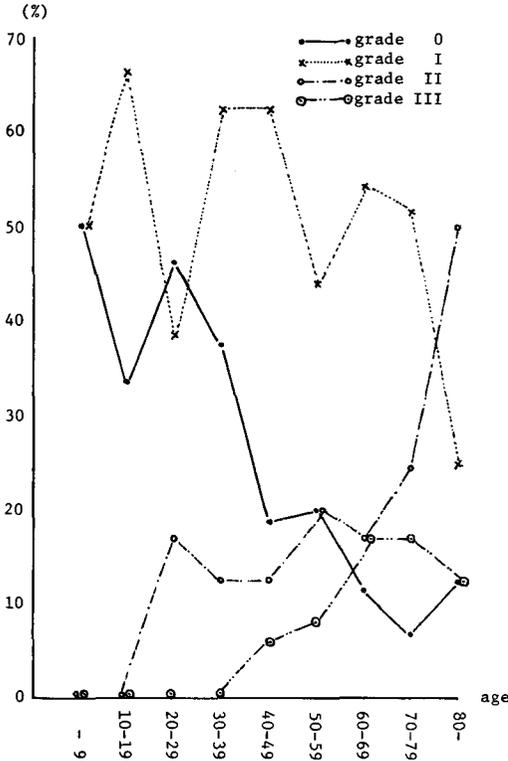


Fig. 1. The prevalence of oncocytes in various degrees in each decade of age.

としたものが79例 (51.3%)，終末部あるいは導管系の全周にわたって oncocyte のみられた grade II としたものが28例 (18.2%)，oncocyte の多層化ならびに増殖傾向のみられた grade III としたものが15例 (9.7%)であり，grade I としたものが全体の約半数を占めていた。また，oncocyte の出現程度を各年代別にみると，grade I は10歳未満から，grade II は20歳代以降に，grade III は40歳代以降でみられた。これら各年代別にみた oncocyte の出現程度の割合を示したのが Fig. 1 である。すなわち，grade I は10歳未満より70歳代まで38~66.5%の割合でみられているが，80歳以上では急に25%と減少している。また，これに対して grade II は20歳代より17%にみられるが，その後の加齢に伴う割合は60歳代まで12.5~20%とその変動は少なかったが，70歳代では24.5%に，80歳以上では50%にまで急速な増加をみた。一方 grade III

Table 4. The number of subjects with fibrosis in various degrees.

Age	No. with grade of severity			
	0	I	II	III
-9	5	1	—	—
10-19	4	2	—	—
20-29	10	3	—	—
30-39	9	6	1	—
40-49	7	6	3	—
50-59	7	7	8	3
60-69	9	9	11	6
70-79	6	8	8	7
80+	2	2	3	1
Total	59	44	34	17

は40歳代より6%にみられ，60歳代，70歳代の17%とその割合は徐々に増加していたが，80歳以上になるとわずかに減少する傾向を示していた。

3) 加齢に伴う線維化

口唇部小唾液腺での線維化 (今回の検索で grade 0 としたものの以外のもの) は154例中95例 (61.7%) にみられ，この線維化の程度を各年代別にみたのが Table 4 である。すなわち，154例のなかで線維化が全くないかごくわずかで grade 0 としたものの59例 (38.3%)，線維化が腺体の1/4未満で grade I としたものが54例 (28.6%)，線維化が腺体の1/4~1/2のもので grade II としたものが34例 (22.1%)，線維化が腺体の1/2以上に及んでおり，grade III としたものが17例 (11.0%) であった。また，grade I はわずかなではあるが10歳未満よりみられたが，grade II は30歳代以降に，grade III は50歳代以降よりみられた。これら年代別にみた線維化の程度の割合を示したのが Fig. 2 である。すなわち，grade I は10歳未満で約16.5%にみられ，以降30歳代，40歳代で37.5%とその割合は増加するものの，50歳代から80歳以降まで25.5~28%と減少の傾向を示した。一方，grade II は20歳代まではみられず，30歳代でもわずか5.5%であったが，それ以降加齢とともに増加し，80歳以上では37.5%に達していた。また，grade III

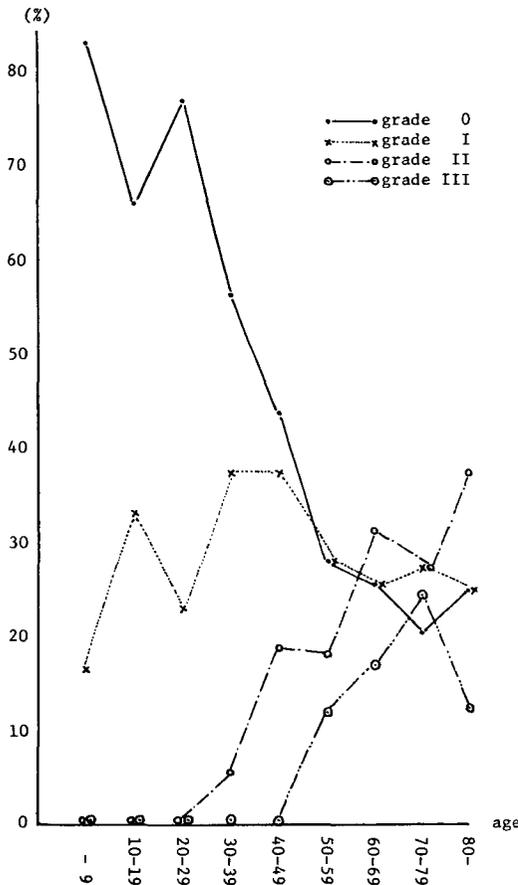


Fig. 2. The prevalence of fibrosis in various degrees in each decade of age.

は50歳代から12%にみられ、それ以降その割合は加齢とともに増加し70歳代では24.5%に達したが、80歳以上になると12.5%と減少していた。

4) 加齢に伴う脂肪組織の補空的増生

口唇部小唾液腺における脂肪組織の補空的増生(今回の検索で grade 0 としたものの以外のもの)は154例中110例(71.4%)にみられた。この脂肪組織の補空的増生の程度を各年代別に示したのが Table 5 である。すなわち、154例中脂肪組織の増生のみられないかあるいはごくわずかで grade 0 としたものが44例(28.6%)腺体の1/4未満にみられ grade I としたものが51例(33.1%)、腺体の1/4~1/2にみられ grade II としたものが32例(20.8%)、腺体の1/2以上に

Table 5. The number of subjects with fatty replacement in various degrees.

Age	No. with grade of severity			
	0	I	II	III
-9	6	—	—	—
10-19	4	2	—	—
20-29	5	6	2	—
30-39	9	4	2	1
40-49	6	8	2	—
50-59	5	8	7	5
60-69	6	13	8	8
70-79	3	9	8	9
80-	—	1	3	4
Total	44	51	32	27

及んでおり grade III としたものが27例(17.5%)であった。また、10歳未満では脂肪組織の

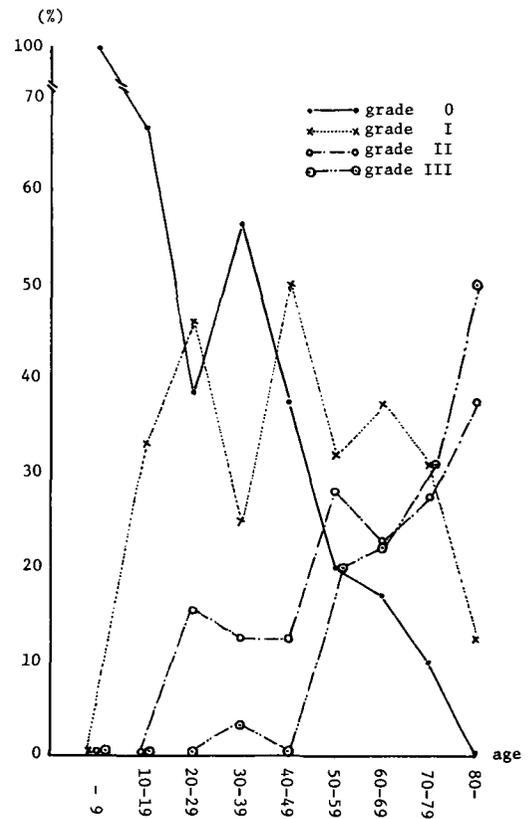


Fig. 3. The prevalence of atrophy with fatty replacement in various degrees in each decade of age.

補空的増生をみたものはなく, grade I は10歳代以降で, grade II は20歳代以降で, grade III は30歳代以降よりそれぞれみられた。これら年代別にみた脂肪組織の補空的増生の程度の割り合いを示したのが Fig. 3 である。すなわち, grade I は10歳代以降70歳代まで25~50%の割合でみられ, 80歳以上で12.5%に減少していた。一方, grade II は20歳代から40歳代まで15.5~12.5%にみられ, それ以降は加齢とともに増加し, 80歳以上では37.5%を占めていた。また, grade III は50歳代より20%にみられ, 加齢とともにその割合が著明に増加しはじめ, 80歳以上では50%を占めていた。

2. 電顕所見

光顕所見で記載した如く, 口唇部小唾液腺における oncocyte は小葉内導管ならびに小葉間導管で最も多く出現してみられ, また超微構造の検索のために用いた試料もこれらの導管部における oncocyte がほとんどであった。したがって, 本論文に記載した oncocyte の超微構造所見は導管部に出現したものを主体とした。

1) Oncocyte の細胞形態

Oncocyte は類円形, 多角形, 立方形, 円柱形など種々の形態を呈するが, 多角形ならびに円柱形のものが多くみられた。大きさは長径20~25 μm 前後, 幅径15~20 μm 前後のものが多かった。胞体内には多数の mitochondria が充満してみられ, 他の小器官は乏しかった (Fig. 6)。これら胞体内に充満してみられる mitochondria の形状より oncocyte を大きく二つの type に分けることができた。すなわち, その第1は胞体内に充満した mitochondria の多くが類円形ないし長円形で正常なものに比較的近い構築を呈するもの (Fig. 7. 右下半部) であり, その第2は胞体内に充満した mitochondria が種々の不規則な形態を呈するもの (Fig. 7. 左上半部) である。さらに, この2つの type の oncocyte を比較すると, 不規則な形態を呈する mitochondria を有する oncocyte は比較的正常的なものに近い構築を呈する mitochondria

を有する oncocyte に比較して胞体の膨化の程度がより顕著な傾向にあった。

2) Oncocyte の核形態

Oncocyte の核は長径5~6 μm , 幅径3~5 μm で卵円形を呈し, その辺縁は著しく凹凸不正を呈していた (Fig. 6, 7)。また, 核小体は不明瞭であり, 染色質は核膜に接するか, あるいは核全域にびまん性にみられたが, それほど豊富ではなかった。

3) 細胞膜ならびに隣接細胞との関連

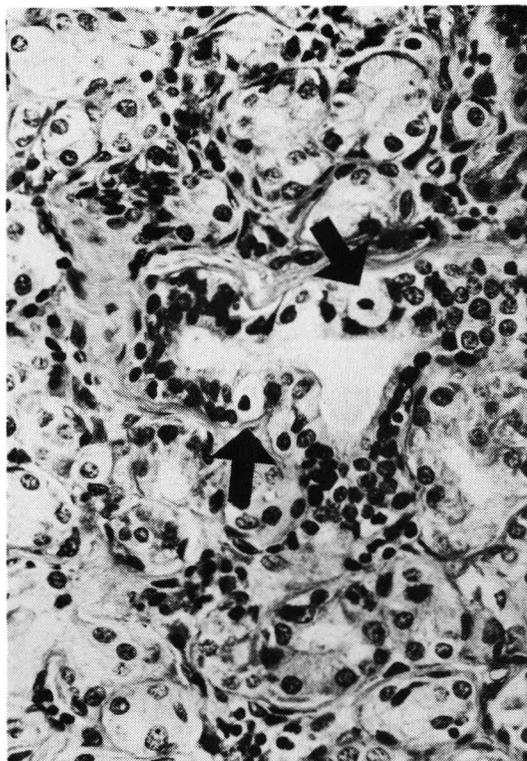
Oncocyte とそれに隣接する細胞との関連はその形態より2つの type に分けることが出来た。その第1は oncocyte ならびにそれに隣接する細胞の両者の細胞膜が比較的平坦であり, このような部分ではほぼ一定の間隔をもって desmosome が形成されていた (Fig. 8)。しかしながら terminal bar を形成する tonofilament は少なかった。その第2は, oncocyte と隣接細胞との間に複雑な interdigitation を形成しており, かつこのような部分に0.1 μm 前後の intercellular space がみられた (Fig. 9)。なお, oncocyte が上皮細胞間に孤在性に出現していた場合には主として前者の type がみられ, oncocyte が多数集簇してみられた場合には前者と後者の type が混在している傾向にあった。

Oncocyte の管腔側面にはところにより微少な microvilli が形成されている部分もみられたが, 大部分は管腔側に面する細胞膜が管腔側に向って不規則に突出し, この突出した部分の胞体には種々の大きさを呈する不定形の vesicle がみられた (Fig. 10)。しかしながら, 管腔側胞体内には分泌顆粒に類するものは認められなかった。また, 管腔側隣接面には junctional complex が明瞭にみられた (Fig. 10)。

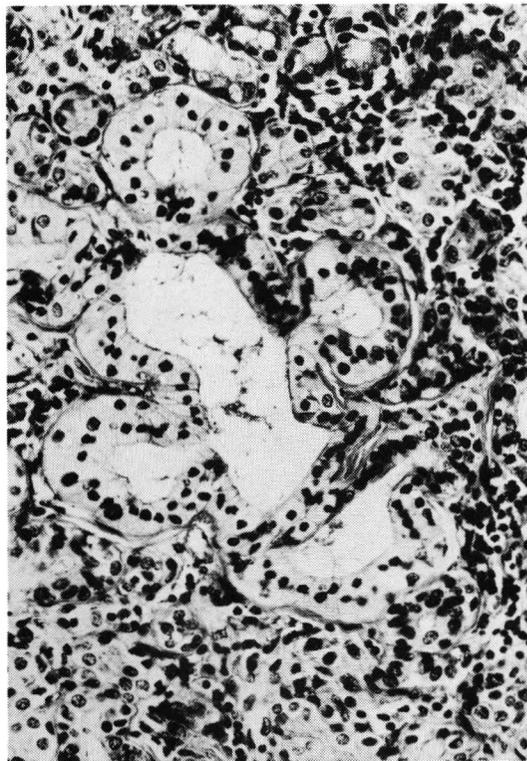
Oncocyte の基底側面は波状の凹凸を呈し, ところどころに half desmosome が散見された。なお, 基底側面に basal infolding は形成されていなかった。

4) 胞体内小器官

細胞形態の項で述べた如く, oncocyte の胞



4 a



4 b

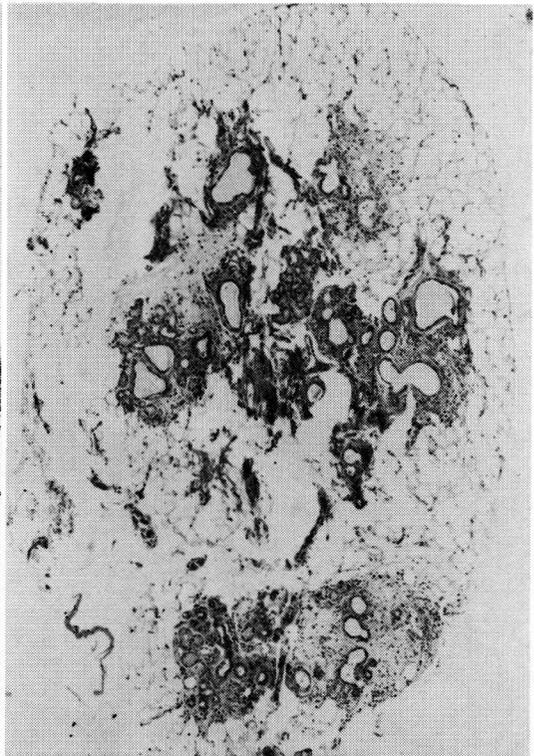


4 c

Fig. 4 a-c. Light microscopic findings of oncocytes in various degrees in the labial minor salivary glands. (a) is graded in I, (b) is graded in II and (c) is graded in III. H.E., (a) $\times 400$, (b) $\times 200$, (c) $\times 80$.



5 a



5 b

Fig. 5 a, b. Light microscopic findings of marked atrophy of the salivary gland parenchyma with fibrosis (a) and fatty replacement (b). H·E., (a) and (b) × 20.

体内には多くの mitochondria が充満してみられ、また、これらの mitochondria は種々の形態を呈していた。すなわち、類円形、棍棒状、紡錘形、不定形などを呈し、かつ、これらの mitochondria は互いに密接に接していた (Fig. 11)。Mitochondria 内には同心円状あるいは渦巻状の cristae が非常に多くみられ、これらの cristae が密に接して層状をなしている部分では全体として高電子密度を呈していた (Fig. 11, 12)。一方、これら cristae の著明に発達した mitochondria 間には cristae の構築が不明瞭で細顆粒状あるいは絮状を呈する mitochondria (Fig. 13) と、cristae の構築の明瞭なものと同型に位する mitochondria などが散見された。また、mitochondria 内には微小な高電子密度の顆粒 (intra-mitochondrial granule) が種々の程度にみられた (Fig. 11-13) が、Warthin's tumor で

みられるような crystalloid structure は認められなかった。

Mitochondria 以外の小器官としては mitochondria 間、核周囲あるいは胞体辺縁部に遊離リボソーム、グリコーゲン顆粒、ライソソーム様顆粒がわずかながらみられた (Fig. 7, 9, 11) だけであり、Golgi 装置は不明瞭であった。また、明らかな分泌顆粒と考えられるものは認められなかった。

5) 導管上皮細胞と oncoocyte の移行像

Oncoocyte の出現をみた導管において、oncoocyte に近接する上皮細胞に胞体の膨化、mitochondria の増加、核の marginal indentation など、oncoocyte への移行を示唆する所見がところどころにみられた。このような所見は小葉内導管に最も多くみられ、basal infolding は未だ消失していないものの、胞体内には核上部にまで mitochondria が充満してみられ、かつ、

他の小器官は非常に乏しくなっていた。

6) 終末部における oncocyte

終末部における oncocyte の出現は超微構造的にも導管のそれにくらべ著しく少なかった。終末部に出現した oncocyte は多角形を呈し核は中央に位置するものの、核の marginal indentation は著明ではなかった。また、mitochondria の pleomorphism も少なく、かつ、その数も導管部のものにくらべて少ないようであった。さらに胞体内には 0.5~0.6 μ m 前後の大きさを有し、低電子密度で、かつ、均一無構造の分泌顆粒様の顆粒や粗面小胞体が mitochondria と混在して認められた。

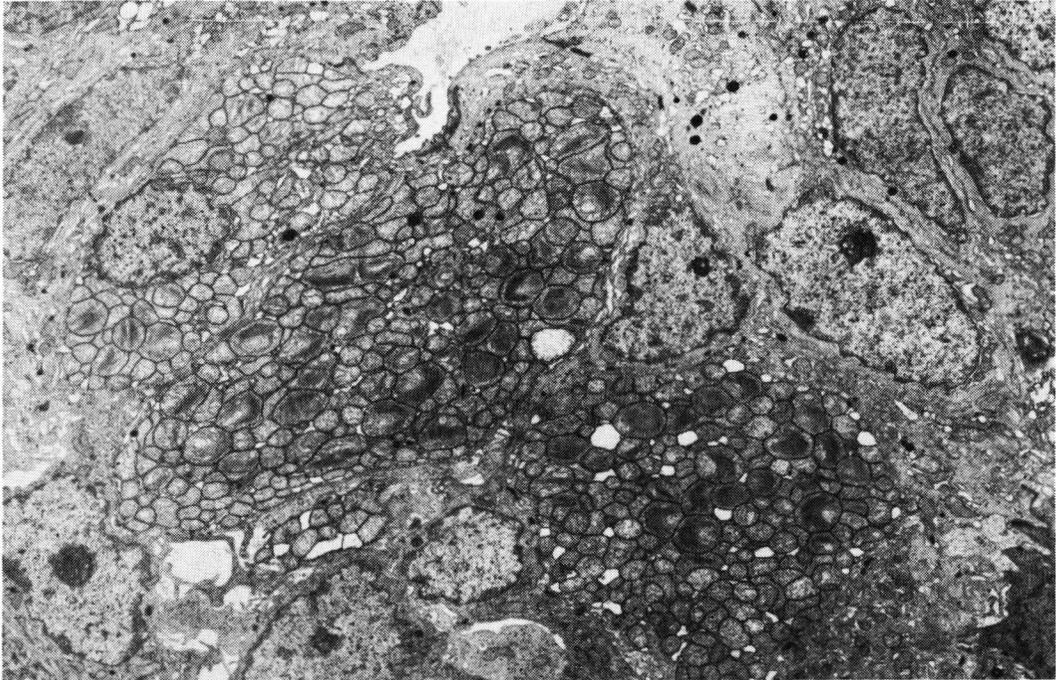
考 察

Oncocyte は舌の小唾液腺において Schaffer (1897)¹⁾ により最初に記載され、その後この oncocyte は唾液腺のみならず、外分泌腺ならびに内分泌腺の諸臓器に広くみられることが知られるようになった¹⁶⁻²⁰⁾。唾液腺における oncocyte の形態的研究は主として oncocyte の腫瘍性増殖よりなると考えられる oncocytoma (oxyphilic adenoma) ならびに Warthin's tumor (adenolymphoma) を用いて、これらの組織学的、組織化学的ならびに超微構造的な検索が行われている。一方、病変のない多数例の唾液腺を用いての oncocyte の系統的な検索は Hamperl (1931)²⁾、Steinhardt (1933)³⁾、Skorpil (1940)⁴⁾、Meza-Chávez (1949)⁵⁾、秋吉ら (1965)⁷⁾、岡部 (1922)⁹⁾、岩田ら (1977)¹⁰⁾、川村 (1977)⁸⁾、武田ら (1981)¹¹⁾ によりなされ、oncocyte の出現様式、性別ならびに年齢別出現状態が検討されている。これらの報告を総合すると、oncocyte は加齢に伴ってその出現頻度が増加すること、また、唾液腺にはこの他に加齢に伴う変化として腺上皮の退行性変化と線維化および脂肪組織の補空的増生のみられることが一般に良く知られている。したがって、oncocyte の出現状況と腺実質の退行性変化に伴う線維化および脂肪組織の補空的増生との

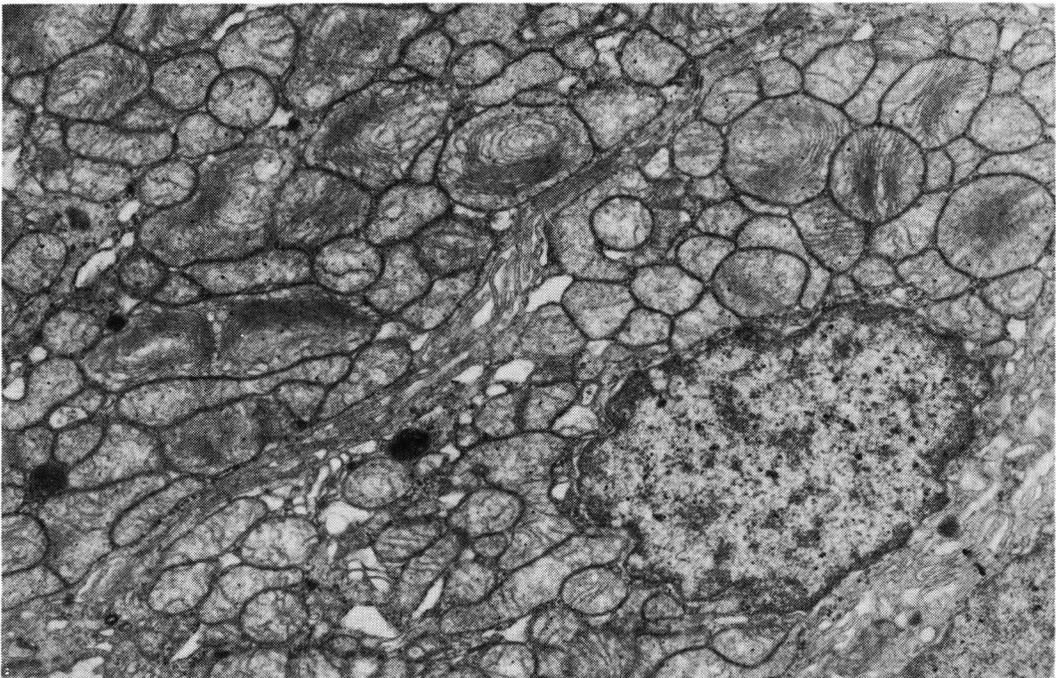
関連を検討することは oncocyte の性状を理解するうえで重要であると考えられる。しかしながらこの点に関しては過去に武田ら (1981)¹¹⁾ が簡単に触れているにすぎない。ことに、病変のない唾液腺に出現した oncocyte についてその超微構造を検索した報告は Tandler (1966)¹²⁾、Shimono and Yamamura (1975)¹³⁾ および武田ら (1978, 1981)^{11, 14)} の報告をみるにすぎず、また、これらの検索結果には一致しない点が少ない。そこで著者は採取の容易な口唇部小唾液腺を用いて、oncocyte の形態的变化、出現状況と腺体の退行性変化との関連などについて光顕的に検索し、その結果について考察を加えた。

1. Oncocyte の組織所見について

Oncocyte は終末部ならびに導管系において孤立性に上皮細胞間に出現するものから、終末部ならびに導管部を全周性に占めるもの、さらには導管部において増殖傾向を呈するものまで種々のものが観察された。従来報告でも唾液腺における oncocyte の出現は終末部と導管系のいずれにもみられているが、組織構成部位別に oncocyte の出現状態とその拡がりを検討したものは岩田ら (1977)¹⁰⁾、川村 (1977)⁸⁾、武田ら (1981)¹¹⁾ の報告をみるにすぎない。岩田ら (1977)¹⁰⁾ は耳下腺における oncocyte の出現率は線条部と介在部で最も高いとし、川村 (1977)⁸⁾ は口蓋腺で、武田ら (1981)¹¹⁾ は口唇部小唾液腺でそれぞれ小葉内導管 (線条部) と小葉間導管で oncocyte の出現率が最も高かったと述べている。今回の著者らの検索においては組織構成部位別にみた oncocyte の詳細な出現状態の比較は行なわなかったが、川村 (1977) および武田ら (1981)¹¹⁾ の報告と同様に、oncocyte は小葉内導管ならびに小葉間導管に多く出現してみられる傾向にあった。耳下腺と小唾液腺での oncocyte の出現部位の相違は、oncocyte の腫瘍性増殖である oncocytoma の発生と何らかの関連があるものと武田ら (1981)¹¹⁾ は指摘している。すなわち、導管末梢部、とくに介在部導管は多分化能を有するものと考えられており²¹⁾



6



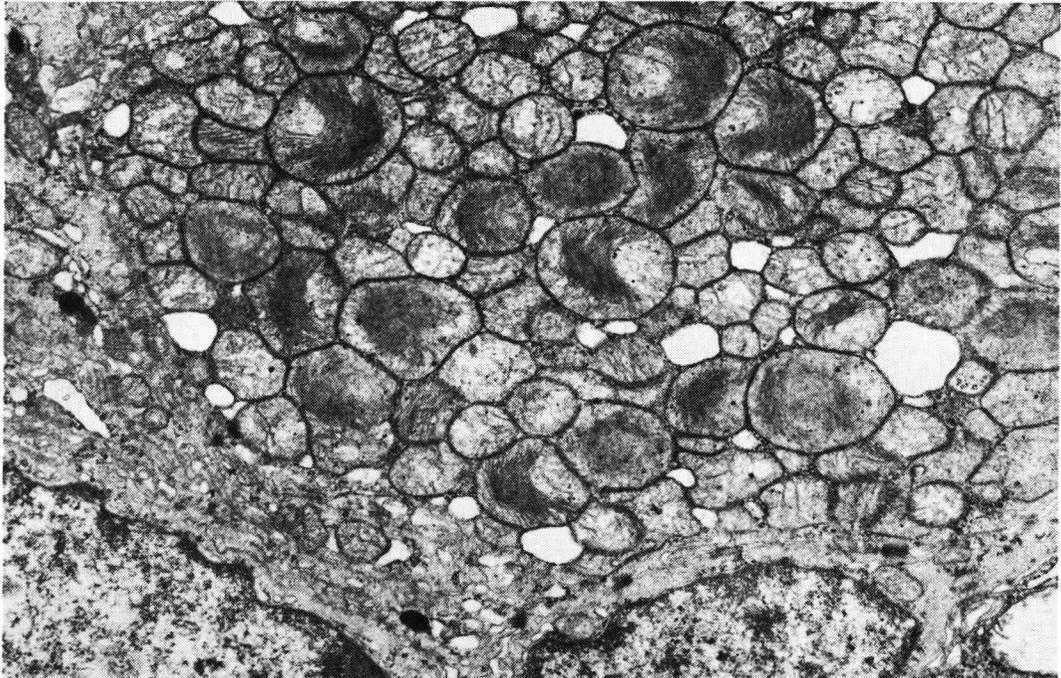
7

Fig. 6. Oncocytes in duct wall, showing numerous tightly-packed mitochondria in the cytoplasm and pyknotic nuclei. $\times 4,100$.

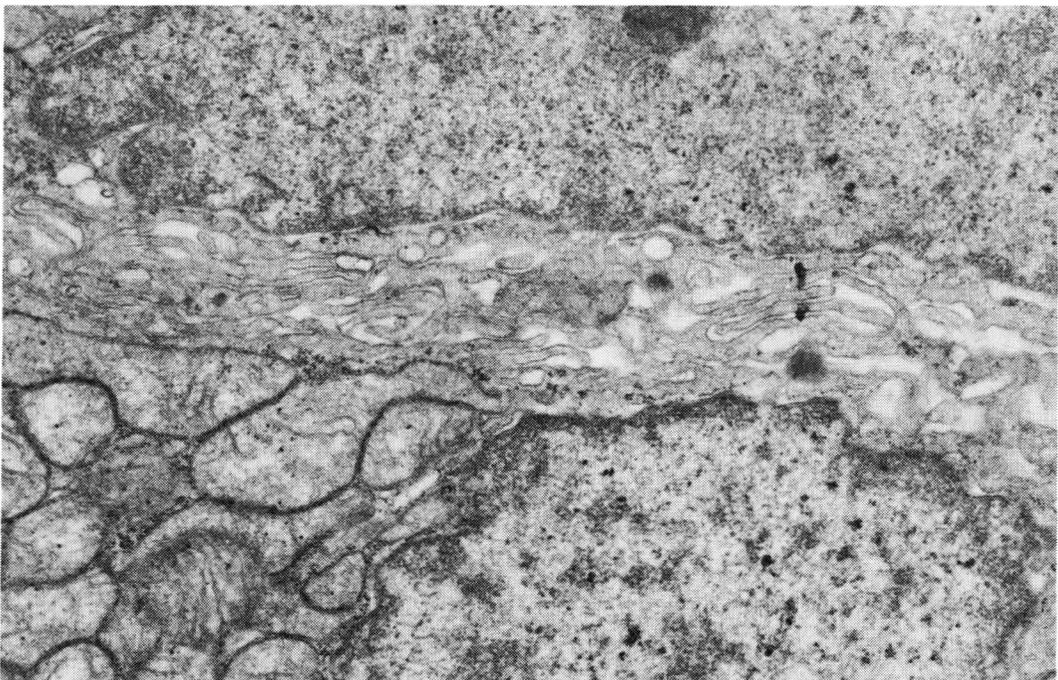
Fig. 7. Two types of oncocytes differed by their mitochondrial pleomorphism. Upper left half shows marked mitochondrial pleomorphism, and lower right half shows little mitochondrial pleomorphism. $\times 10,800$.

²³⁾，唾液腺腫瘍の発生からその動態が注目されている。その結果，小唾液腺にくらべて耳下腺

介在部に oncocyte の出現頻度の高いことは，oncocytoma のほとんどが耳下腺に発生してい



8



9

Fig. 8. Oncocytes are attached to adjacent cells by desmosomes, and in such area, the cytoplasmic membrane is rather smooth. $\times 13,200$.

Fig. 9. Interdigitations are formed between oncocytes, in part. $\times 19,200$.

ることと何らかの関連があるものと推察される。Oncocyteの多層化が著明な像については、武田ら(1981)¹¹⁾の報告と同様に、oncocyteの

増殖傾向を示唆する変化と考えた。このようなoncocyteの多層化は導管系にのみみられ、終末部にみることはできなかった。導管壁におけ

る oncocyte の多層化が著しい場合には、その中に管状構造が形成されていた。Oncocyte が増殖傾向を有することは Hamperl (1931)²⁾により最初に指摘され、さらに彼は oncocyte は充実性ないし腺腫様の腫瘍状増殖を呈することも併せて記載している。その後も同様の報告がみられるが^{4,11)}、oncocyte の著明な増殖像を過形成とするか、あるいは腫瘍とするかについては未だ一致した見解は得られていない。この問題は今後さらに多数例の検索をもとに解明されなければならない重要な課題の1つである。

2. oncocyte の年齢別・性別出現状況について

剖検例より得られた多数例の唾液腺を用いての oncocyte の検索は耳下腺と小唾液腺で検討されている。耳下腺での oncocyte の出現頻度について Meza-Chávez (1949)⁹⁾は17.6%、岡部 (1972)⁹⁾は6.6%と、その頻度は低いと考えられていた。しかし、岩田ら(1977)¹⁰⁾は耳下腺の50.0%に oncocyte を認め、耳下腺における oncocyte の出現はそれほど少ないものではないと述べている。一方、口蓋部小唾液腺で Hamperl (1931)²⁾は46.3%、川村 (1977)⁸⁾は87.2%、口唇部小唾液腺で武田ら(1981)¹¹⁾は85.0%と報告しており、今回の著者らは口唇部小唾液腺での検索では79.2%であった。したがって、耳下腺に比べ小唾液腺における oncocyte の出現頻度はより高いものと考えることができよう。

oncocyte の出現頻度は加齢と強く関連のあることが Hamperl (1931)²⁾により指摘されて以来、同様の報告がなされている。すなわち、Hamperl (1931)²⁾は口蓋部小唾液腺での oncocyte の出現は20歳代以下ではみられないが、30歳代以上では加齢とともにその出現頻度を増し、70歳代以上では全例にみられたと報告している。秋吉ら(1965)⁷⁾も口蓋部小唾液腺で、低年齢層では oncocyte の出現頻度は低かったが、30歳以上ではほぼ100%にみられたこと、また、川村 (1977)⁸⁾も同様の傾向であったと述べている。今回の著者らの口唇部小唾液腺における検

索においても oncocyte はすでに10歳未満でその50%にみられ、以降30歳代までのものには50~60%前後、40歳代、50歳代で80%前後、60歳代以上で90%前後にみられ、加齢とともに oncocyte の出現頻度は徐々に高くなる傾向にあった。

Oncocyte の出現程度と加齢との関連についての検討は岩田ら(1977)¹⁰⁾が耳下腺で、川村 (1977)⁸⁾が口蓋部小唾液腺で、武田ら(1981)¹¹⁾が口唇部小唾液腺でそれぞれ行っている。岩田ら(1977)¹⁰⁾によれば oncocyte の出現程度が軽度ならびに中等度のものは加齢とともに多くみられたが、高度のものはとくに加齢との関連はなかったと述べている。これに対して、川村 (1977)⁸⁾は oncocyte の出現程度が高度なものも加齢とともに増加してみられたとしている。一方、武田ら(1981)¹¹⁾は oncocyte の出現程度について(-)~(卅)の4段階の具体的評価基準を設定して検討を行い、川村 (1977)⁸⁾の報告に近い傾向にあることを指摘するとともに、増殖傾向を示す oncocyte は80歳以上ではみられなかったと述べている。著者らは oncocyte の出現程度の検索にあたっては、武田ら(1981)¹¹⁾の評価基準を用い grade 0~Ⅲ の4段階に分けて行った。その結果、grade I とした軽度の oncocyte の出現は10歳代から70歳代まで38~67%にみられたが、80歳以上では減少していた。これに対して grade II としたものは20歳代よりみられ、60歳まではあまり変動していなかったが、70歳代で急速に増加し、80歳以上では50%にも達していた。一方、grade III とした oncocyte が増殖傾向を呈するものは40歳代からみられ、60歳代、70歳代に最も増加し、80歳以上では減少の傾向を示していた。これらの結果は岩田(1977)¹⁰⁾の成績に近かった。以上の結果より、oncocyt の出現は加齢とともに高頻度となることは従来の報告と類似の傾向を示していたが、増殖傾向を有する oncocyte の出現についてはその出現状態からみて単なる加齢の因子のみによるものではないと考えられる。

Oncocyte の出現と性差について、Hamperl

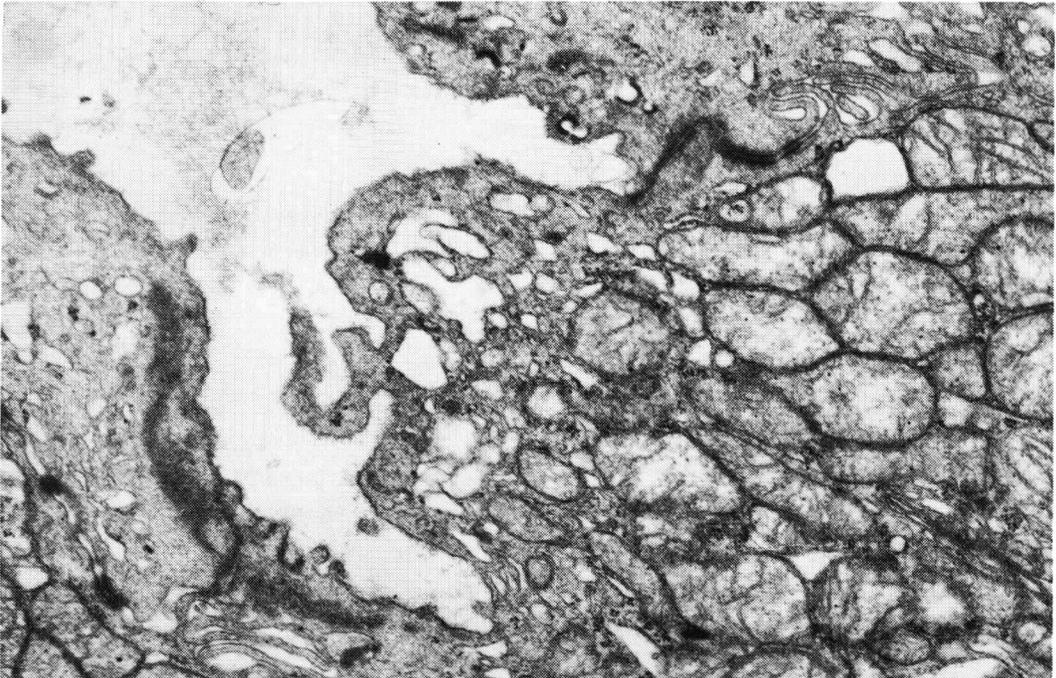
(1931)³⁾は口蓋部小唾液腺で1.4:1で女性に、武田ら(1981)¹¹⁾は口唇部小唾液腺で1.2:1で女性に、また岩田ら(1977)¹⁰⁾は耳下腺で1.4:1で女性に *oncocyte* が多くみられたと報告している。一方、Meza-Chávez (1949)⁹⁾は耳下腺で性差はみられず、岡部(1972)⁹⁾は耳下腺で3.8:1と圧倒的に男性に多く、川村(1977)⁸⁾は1.1:1でやや男性に多いとしている。以上のように *oncocyte* の出現と性差の関連については各報告者により異なるが、岡部(1972)⁹⁾の報告を除いては大差はみられず、今回の著者らの検索でも性差はほとんどなかった。したがって、目下のところ *oncocyte* の出現と性差は関連のないものと考えられる。

3. 唾液腺の退行性変化と *oncocyte* について
 一般に唾液腺には加齢とともに線維化ならびに脂肪組織の補空的増生を伴う退行性変化がみられる。したがって、これら唾液腺の退行性変化と *oncocyte* の出現状況の比較検討も有意義なことと思われる。しかし、この点に関しては武田ら(1981)¹¹⁾が簡単に触れているにすぎない。すなわち、武田ら(1981)¹¹⁾は唾液腺の線維化と脂肪組織の補空的増生は10歳未満ではみられないが、10歳代以上より加齢に比例して急速に増化し、これらの変化が腺体の1/2以上にも及ぶ高度のものは80歳以上では80%も認められる。しかしながら、これら唾液腺の線維化と脂肪組織の補空的増生の加齢に伴う増加の *pattern* は *oncocyte* のそれとは異なるとしている。今回の著者らの検索では、線維化の軽度のものは全年代を通じて概ね10~40%内外にみられ、中等度のものは30歳代より、高度のものは50歳代よりみられ、それ以降はそれぞれ加齢とともに増加していた。しかし、80歳以上では中等度の線維化を示すもの以外はやや減少していた。脂肪組織の補空的増生は軽度のものは10歳代よりみられ、それ以降では各年代ごとに変動が多かったものの概ね10~50%内外にみられた。また脂肪組織の補空的増生の中等度のものは20歳代より、高度のものは30歳代ないし50歳代よりみられ、それ以降はそれぞれ加齢に伴ない急速

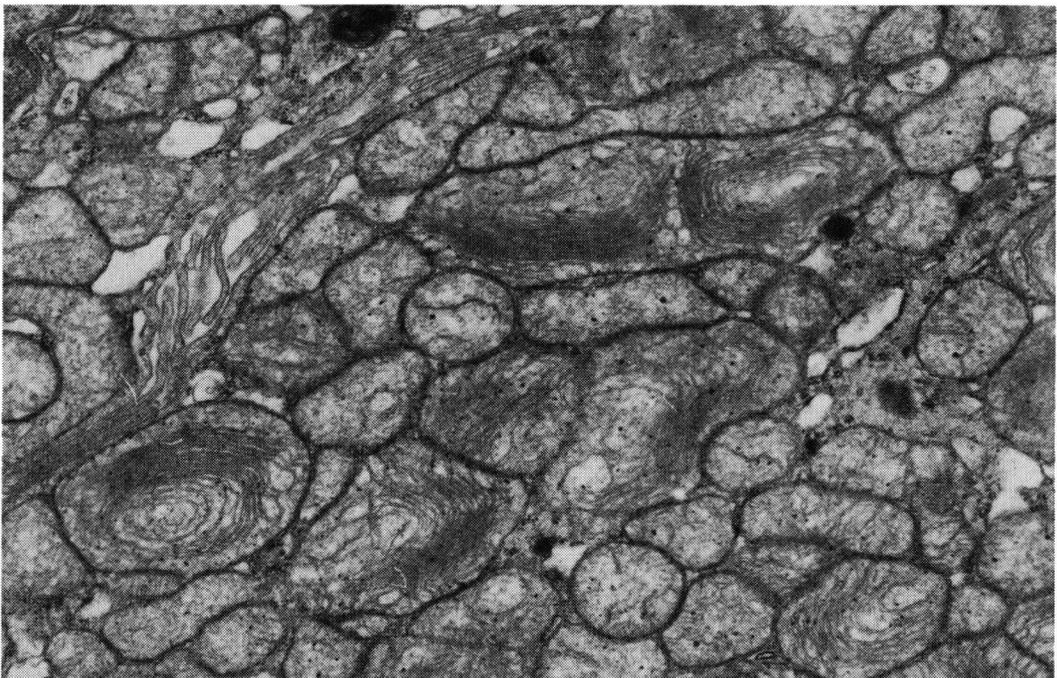
に増加してみられた。なお、線維化ならびに脂肪組織の補空的増生は10歳未満では極くわずかか、あるいはほとんどみられなかった。これに対して *oncocyte* は *grade I* とした軽度のものは10歳未満ですでに50%にも出現してみられたが、10歳代より70歳代までは38~68%と年代層によって差異を示し、80歳以上では減少していた。また *grade II* とした中等度のものは20歳代よりみられたものの、60歳代までは大きな変動はなく、70歳代以降よりその出現頻度が著しく増加していた。さらに、*oncocyte* が増殖傾向を呈する *grade III* としたものは40歳代よりみられ、50歳代でやや増加し、60歳代と70歳代をピークとして増加していたが、80歳以上では減少の傾向にあった。以上のように加齢に伴う *oncocyte* の出現状況は唾液腺の退行性変化の指標である線維化あるいは脂肪組織の補空的増生の *pattern* とは異なる傾向にあった。したがって、唾液腺における *oncocyte* の出現に関しては加齢に伴う単なる退行性変化とは考え難いようである。この点に関しては今後組織化学的手法を用いて腺上皮あるいは導管上皮の活性の変動などと *oncocyte* の出現状況をも比較検討する必要がある。

4. *Oncocyte* の超微構造について

唾液腺における *oncocyte* に関する超微構造の検討は主として *oncocytoma* ならびに *Warthin tumor* でなされており²⁵⁻³⁸⁾、病変のない唾液腺での報告は少ない¹¹⁻¹⁴⁾。しかし、悪性のものを除いたこれら腫瘍性病変に出現する *oncocyte* と正常唾液腺中に出現する *oncocyte* は形態学的に同一のものと考えられている。超微構造的には胞体内に種々の大きさならびに形態を呈する *mitochondria* が充満しており、他の小器官に乏しいことが *oncocyte* の特徴とされている。今回の超微構造的検索においても従来の諸家の報告と同様の所見であったが、胞体内に充満した *mitochondria* の形態より *oncocyte* を2つの *type* に分けることができた。すなわち、*pleomorphism* の少ない *mitochondria* を有するものと、著明な *pleomorphism*



10



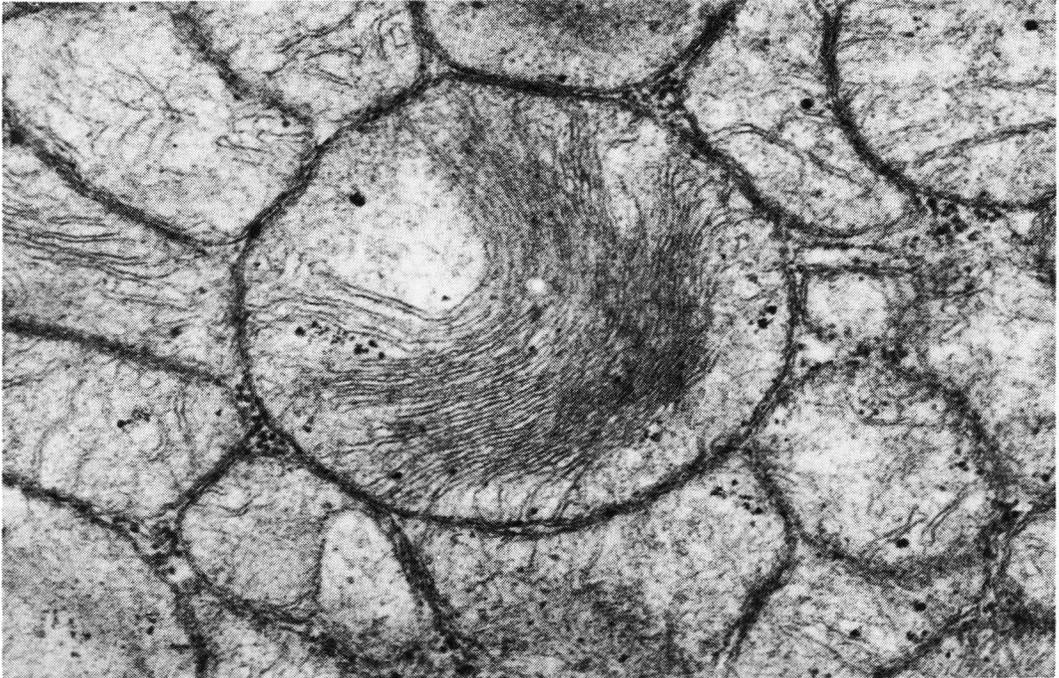
11

Fig. 10. No microvilli are formed in apical cytoplasmic membrane, and many small vesicles are noted in the apical cytoplasm. $\times 19,200$.

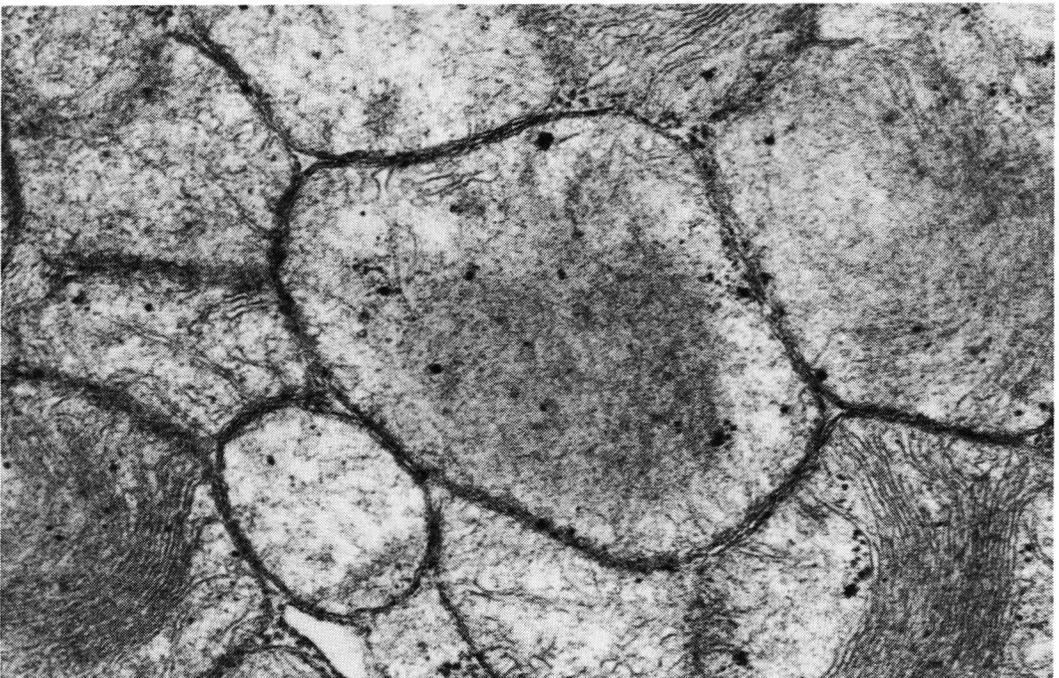
Fig. 11. Mitochondria with pleomorphism and increased in numbers of cristae. $\times 18,100$.

を呈する mitochondria を有するものである。この点については他に Tandler(1966)¹²⁾のみが同様の所見を指摘しており、彼は pleomorphi-

sm の少ない mitochondria を有するものは oncocytic change の early stage と考えている。今回の検索結果のみからではこの二つの



12



13

Fig. 12. High magnification of mitochondria with densely-lamellated cristae. Intramitochondrial granules are also found. $\times 39,400$.

Fig. 13. High magnification of mitochondria with inconspicuous cristae. $\times 40,000$.

type の oncoocyte の存在意義についてはまだ言及できない。しかしながら、mitochondria の形態の変化に伴って酸化酵素活性の相違のある

ことは古くから知られており^{39,40)}、今後検討を要する興味あるところである。また、mitochondria 内の cristae は著明に発達し層状構造を

呈しているものが多かったが、mitochondria内の cristae の構築が明瞭でないものも散見された。このような cristae の構築が不明瞭な mitochondria は標本作製過程における人工的な影響も考慮しなければならないと思われるが、この所見は mitochondria の全てにみられた訳ではないことより何らかの細胞機能の変化を示唆するものと考えられる。Oncocyte における mitochondria の基質は正常のそれとは異なり、intramitochondrial granule は認められない¹²⁾とされていた。しかし、今回の筆者らの検索では mitochondria 基質内に微小な高電子密度の intramitochondrial granule と考えられる顆粒が種々の程度にみられた。したがって、oncocyte の胞体内に充満した mitochondria には intramitochondrial granule を有するものと、有さないものとの2種の存在が考えられ、今後、これらの相違の意義についても検討されなければならないであろう。

5. Oncocyte の成り立ちについて

最後に oncocyte の成り立ちについて文献をもとに考察を加える。Oncocyte の成り立ちに関しては種々検討がなされているものの、現在のところ未だに定見はない。すなわち、古典的には、最初に記載した Schaffer(1897)¹⁾は唾液腺上皮の化生的なものとし、Pischinger(1924)⁴⁾は腺組織の損傷に際して出現する未分化細胞と考え、Zimmermann(1927)²⁾は腺上皮の異常分化の結果として出現する奇形細胞と記載している。また、Hamperl(1931)³⁾は上皮の退行性変化の結果生ずる不可逆性細胞とし、同時にこの細胞は分裂、増殖能を有していると述べている。さらに Skorpil(1940)⁶⁾は老年者における腺上皮の不可逆性変化を示した新生細胞とし、また、Meza-Chávez(1949)⁹⁾は退行性変化に陥った細胞とするかたわら、未分化型の細胞とも考えられるとしている。しかしながら、近年報告された組織化学的ならびに超微構造学的検索結果では、oncocyte には酸化酵素をはじめ2, 3の酵素活性の亢進がみられること³⁹⁾⁴⁰⁾、胞体内にきわめて多くの mitochondria がみら

れること¹¹⁾¹⁴⁾など、いずれも mitochondria の質的变化ならびに量的増加の事実を指摘しており、単なる退行性過程にある細胞としての概念で理解されようとしていたこれまでの一般的な考え方は受け入れられなくなってきている。また、Schulz(1974)³⁸⁾はなんらかの影響により活性の低下した腺上皮細胞が mitochondria の数と表面積を増加することにより機能回復をはかろうとした結果、oncocyte に転化すると考えている。さらに、mitochondria の量的増加ならびに質的变化の原因を mitochondria そのものの代謝異常によるものと考え、mitochondrial disease あるいは mitochondriopathy なる見解も提唱されている²⁶⁾²⁷⁾⁴¹⁾。以上のように oncocyte に関する多くの研究があるにもかかわらず、その成り立ちや存在意義については依然として未解決と言わざるを得ないのが現状である。なお、Takeda ら(1984)⁴²⁾は最近マウスにおける動物実験で興味ある報告をしている。すなわち、彼らはマウスを用いて自己免疫性唾液腺炎を実験的に惹起し、その実験例の中に oncocyte の多発性結節性増殖巣を見出して、その超微構造を詳細に検討している⁴³⁾。その結果から増殖傾向を呈する oncocyte の多くは顆粒管細胞由来であり、顆粒管細胞は齧歯類においては内分泌相同器官であることを併せて考えると、oncocyte の出現に関してはある種のホルモン作用も関与するかもしれないと述べている。ことに唾液腺におけるホルモン様物質の存在が注目され、また唾液腺以外の臓器では内分泌臓器に oncocyte の出現頻度が高い事実を考慮すると、今後、oncocyte の成り立ちと意義を検討するにあたってはホルモンとの関連も無視できないものと考えられる。

結 語

剖検例より得られた口唇部小唾液腺を用いて oncocyte の出現状況と腺体の退行性変化との関連について光顕的に検討を加えるとともに、生検例より得られた口唇部小唾液腺の oncocyte についてその超微構造を検索し以下の結

果を得た。

1. Oncocyte は 154例中 122例 (79.2%) にみられた。
2. Oncocyte は終末部ならびに導管系のいずれにも出現してみられたが、なかでも小葉内導管と小葉間導管に多くみられる傾向にあった。
3. Oncocyte が増殖傾向を呈したものは導管系のみにもみられた。
4. Oncocyte の出現に関して性差はなかった。
5. Oncocyte の出現を年代別にみると10歳未満より30歳代までは50~65%前後、40歳代と50歳代で80%前後、60歳代以上では90%前後にみられ、その出現率は加齢とともに徐々に高くなっていった。
6. Oncocyte の出現程度をその頻度別にみると孤在性にもみられる軽度のものが最も多く、全周性にもみられ、増殖傾向のない中等度のもはその半数以下に、また、増殖傾向を有する高度のもはさらにその半数と少なくなっていた。
7. Oncocyte の出現程度を年代別にみると軽度のもは10歳代より、中等度のもは20歳代、増殖傾向を示す高度のもは40歳代よりみられ、これらは一般に加齢とともに増加の傾向を示した。しかしながら軽度のもは、増殖傾向

を示す高度のもは80歳以上で減少していたのに反して、中等度のもは、70歳代、80歳以上で急速に増加していた。

8. Oncocyte の出現程度と唾液腺の退行性変化（線維化ならびに脂肪組織の補空的増生）との間には明らかな相関性はみられなかった。
9. 小唾液腺における oncocyte の出現率は、他家の報告にもみられる耳下腺におけるそれよりも高い値を示していた。
10. Oncocyte は、超微構造的に pleomorphism の少ない mitochondria を有するものと、pleomorphism の著明な mitochondria を有するものの2型に分けられた。
11. Mitochondriaの基質内に intramitochondrial granule と考えられる顆粒を見出し、これらから mitochondriaには intramitochondrial granule を有するものと、有しないものの2種の存在が考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたり本研究の機会を与えて下さり、かつ種々の御助言と御校閲を頂いた岩手医科大学歯学部口腔病理学講座鈴木鍾美教授、ならびに貴重な多くの御助言を賜った東邦大学医学部第一病理学教室福永 昇教授の御好意に対して衷心より謝意を表します。

Abstract : Oncocytes in human labial salivary glands were examined light microscopically and ultrastructurally, and the possible mode of development and a significance of these cells were discussed. For light microscopy, 154 cases of the human labial salivary glands were collected from autopsy cases, and serial sections were made. The designation of "oncocyte" was in accordance with Hamperl's description (1931). Materials for ultrastructural examination were obtained from five patients with mucocele of the lip. The results were as follows :

Oncocytes were found in 79.2% of 154 cases without sex predilection. Oncocytic changes in the human labial salivary glands had a tendency to be more frequent in the intralobular and interlobular ducts and less in the intercalated ducts and the acini. Although oncocytes were noted in all decades of age, their proliferative changes were not found either in the youngest or in the oldest cases. There was no definite correlation between the oncocytic changes and atrophic changes of the salivary gland parenchyma.

By ultrastructure, the cytoplasm of the oncocytes was found to be completely filled with non-oriented mitochondria with or without intramitochondrial granules. Furthermore, oncocytes were classified into two types by their mitochondrial pleomorphism, i. e., the first type had mitochondria with normal in morphology and the other type had various mitochondrial pleomorphism.

文 献

- 1) Schaffer, J. : Beiträge zur Histologie menschlicher Organe (IV. Zunge, V. Mundhöhle Schlundkopf, VI. Oesophagus, VII. Kardia). Sitzungsber. d. kais. d. Wissensch. in Wien, Bd. 106, Abt. III : 353-455, 1987.
- 2) Zimmermann, K. W. : Die Speicheldrüsen der Mundhöhle. Handbuch der mikroskopischen Anatomie der Menschen, Bd. 5, von W. v. Möllendorf, Springer, Berlin, 1927.
- 3) Hamperl, H. : Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie Menschlicher Speicheldrüsen. Z. Mikr. Anat. Forsch. 27 : 1-55, 1931.
- 4) Meza-Chávez, L. : Oxyphilic granular cell adenoma of the parotid gland (oncocyoma). Report of five cases and study of oxyphilic granular cells (oncocytes) in normal parotid glands. Am. J. Path. 25 : 523-547, 1949.
- 5) Steinhart, G. : Über besondere Zellen in den Alternden Mundspeicheldrüsen (Onkocyten) und ihre Beziehungen zu den Adenolymphomen und Adenomen. Virchows Arch. Path. Anat. 289 : 624-635, 1933.
- 6) Skorpil, F. : Über das Speicheldrüsenadenom. Virchows Arch. Path. Anat. 306 : 714-736, 1940.
- 7) 秋吉正豊, 高橋妙子, 雨宮 璋, 佐藤喜一, 北野元生 : 軟口蓋の腺組織に現われる Onkozyten の発生機序について. 日病会誌, 54 : 145-146, 1965.
- 8) 川村啓造 : ヒト口蓋腺の oncocyte の出現に関する病理組織学的研究. 九州歯会誌, 31 : 103-124, 1977.
- 9) 岡部貞夫 : 人耳下腺の病理組織学的研究, とくにそのリンパ装置およびオンコサイトについて. 歯基礎誌, 14 : 523-547, 1972.
- 10) 岩田 康, 川村啓造, 篠原正徳, 松本文隆, 橋本紀三 : ヒト耳下腺の病理組織学的研究. II. oncocyte について. 口科誌, 26 : 234-248, 1972.
- 11) 武田泰典, 鈴木鍾美, 尾関雅彦, 石川悟朗, 小守 昭 : ヒト口唇腺における oncocyte の病理組織学的検討. 歯基礎誌, 23 : 26-42, 1981.
- 12) Tandler, B. : Fine structure of oncocytes in human salivary glands. Virchows Arch. Path. Anat. 341 : 317-326, 1966.
- 13) Shimono, M., Yamamura, T. : Ultrastructure of the oncocytes of normal human palatine salivary glands. J. Electron Microscopy 24 : 119-121, 1975.
- 14) 武田泰典, 小守 昭, 石川悟朗 : ヒト口唇腺の電子顕微鏡的研究. 第2報, 導管系. 口科誌. 27 : 280-295, 1978.
- 15) Takeda, Y. : 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) Hamperl, H. : Über das Vorkommen von Onkocyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten. Virchow Arch. Path. Anat. 298 : 372-375, 1936.
- 17) Hamperl, H. : Oncocytes and the so-called Hürthle cells tumor. Arch. Path. 49 : 563-567, 1950.
- 18) Roth, S. I. : Pathology of the parathyroids in hyperparathyroidism. Discussion of recent advances in the anatomy and pathology of the parathyroid glands. Arch. Path. 73 : 495-510, 1962.
- 19) Stout, A. P. : Cellular origin of bronchial adenoma. Arch. Path. 35 : 803, 1947.
- 20) Zippel, L. : Zur Kenntnis der Onkozyten. Virchows Arch. Path. Anat. 308 : 360-382, 1942.
- 21) Hanks, C. T., Chaudhry, A. P. : Regeneration of the rat submandibular gland following partial extirpation. A light and electron microscopic study. Am. J. Anat. 130 : 195-230, 1971.
- 22) Chang, W. W. L. : Cell population changes during acinus formation in the postnatal rat submandibular gland. Anat. Rec. 178 : 187-201, 1974.
- 23) 山根 瞳 : ラット耳下腺部分切除後の再生に関する研究. 歯科学報, 74 : 46-82, 1974.
- 24) Hamperl, H. : Onkocyten und Geschwülste der Speicheldrüsen. Virchows Arch. Path. Anat. 282 : 724-736, 1931.
- 25) Kleinsasser, O., Klein, H. J., Steinbach, E., Hübner, G. : Onkocytäre adenomartige Hyperplasien, Adenolymphome und Onkocytome der Speicheldrüsen. Arch. Klin. exp. Ohr-, Nas-, Kehlk. Heilk. 186 : 317-336, 1966.
- 26) Hübner, G., Paulussen, F., Kleinsasser, O. : Zur Feinstruktur und Genese der Onkocyten. Virchows Arch. Path. Anat. 343 : 34-50, 1967.
- 27) Tandler, B., Hutter, R. V. P., Erlandson, R. A. : Ultrastructure of oncocyoma of the parotid gland. Lab. Invest. 23 : 567-580, 1970.
- 28) Askew, J. B., Fechner, R. E., Bentinck, D. C., Jenson, A. B. : Epithelial and myoepithelial oncocytes. Ultrastructural study of a salivary gland oncocyoma. Arch. Otolaryngol. 93 : 46-54, 1971.
- 29) Gray, S. R., Cornog, J. L., Seo, I. S. : Oncocytic neoplasms of salivary gland. A report of fifteen cases including two malignant oncocytomas. Cancer 38 : 1306-1317, 1976.
- 30) Kay, S., Still, W. J. S. : Electron microscopic observations on a parotid oncocyoma. Arch. Path. 96 : 186-188, 1973.

- 31) Allegra, S. R. : Warthin's tumor : A hypersensitivity disease ? Ultrastructural, light and immunofluorescent study. *Human Path.* 2 : 430-420, 1971.
- 32) Roth, S. I., Olen, M. E., Hansen, L. S. : The eosinophilic cells of the parathyroid (oxyphil cell), salivary (oncocyte) and thyroid (Hürthle cell) gland. *Lab. Invest.* 11 : 933-941, 1962.
- 33) Tandler, B., Shipkey, F. H. : Ultrastructure of Warthin's tumor. *J. Ultrastruct. Res.* 11 : 933-941, 1964.
- 34) Balogh, K., Roth, S. I. : Histochemical and electron microscopic studies of eosinophilic granular cells (oncocytes) in tumors of the parotid glands. *Lab. Invest.* 14 : 310-320, 1965.
- 35) Hübner, G., Klein, H. J., Schümmelreder, N. : Zur Ultrastruktur der Onkocytome. *Klin. Wschr.* 43 : 798-800, 1965.
- 36) McGavran, M. H. : The ultrastructure of papillary cystadenoma lymphomatosum of the parotid gland. *Virchows Arch. Path. Anat.* 338 : 195-202, 1965.
- 37) Tandler, B. : Warthin's tumor. Electron microscopic studies. *Arch. Otolaryngol.* 84 : 90-98, 1966.
- 38) Schulz, H. : Electron microscopy of oncocytomas and carcinoid tumors. *Cancer Res.* 44 : 63-70, 1974.
- 39) Tremblay, G., Pearse, A. G. E. : A cytochemical study of oxidative enzymes in the parathyroid oxyphil cell and their functional significance. *Brit. J. Exp. Path.* 40 : 66-70, 1959.
- 40) Balogh, K. Jr., Roth, S. I. : Histochemical and electron microscopic studies of eosinophilic granular cells (oncocytes) in tumors of the parotid gland. *Lab. Invest.* 14 : 310-320, 1965.
- 41) Pischinger, A. : Beiträge zur Kenntnis der Speicheldrüsen, besonders der Glandula sublingualis und submaxillaris des Menschen. *Z. Mikr. Anat. Rorsch.* 1 : 437-489, 1924.
- 42) Takeda, Y., Ishikawa, G. : Experimental autoallergic sialadenitis in mice. *Histopathological and ultrastructural studies. Virchows Arch. [Pathol. Anat.]* 400 : 143-154, 1983.
- 43) Takeda, Y., Suzuki, A., Ishikawa, G. : Nodular hyperplasia of oncocytes in mouse submandibular glands. *J. Oral Path.* (in press).