

慢性唾液腺炎の病理学的研究

— 特に顎下腺炎の組織計量的検討 —

竹下 信義 佐藤 方信 鈴木 鍾美

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: 1980年12月3日〕

抄録: 著者らは岩手医科大学中央臨床検査部臨床病理検査室で、過去15年間に扱った顎下腺の慢性唾液腺炎37症例を病理組織学的に検索し、さらに浸潤細胞の動態とその分布、およびこれらと腺実質の変動との関連について組織計量的に追究した。慢性顎下腺炎は病理組織学的に限局性と瀰漫性に分類され、さらに後者は細胞型と線維型に分けられた。検索した37症例において限局性顎下腺炎4症例(10.8%)、細胞型瀰漫性顎下腺炎14症例(37.8%)および線維型瀰漫性顎下腺炎19症例(51.4%)であった。また、唾石および放射線照射は線維型瀰漫性顎下腺炎の原因として重要であることが示唆された。瀰漫性顎下腺炎における浸潤細胞の動態とその分布および腺房の変動に関する組織計量的検索の結果から、細胞型と線維型との間に浸潤細胞の動態に多少の差が認められた。腺房数は浸潤細胞数の少ないところで著明な減少傾向を示していたことから、顎下腺炎における腺房細胞の変性、崩壊は病変の初期に起こることが推察された。また瀰漫性顎下腺炎において形質細胞がしばしば腺房間に集簇していることや、浸潤細胞の動態、分布に関する組織計量的結果から、形質細胞は慢性顎下腺炎の病変の推移に何らかの重要な役割を演じていると考えられた。

はじめに

慢性唾液腺炎は唾液腺に発症する非特異的炎症であり、その原因として唾石、細菌感染および放射線照射などが挙げられている。唾液腺の中でも顎下腺はその好発部位として知られているが、これは顎下腺導管の解剖学的特性と顎下腺に唾石の形成、異物の介入が起りやすいことなどに由来する¹⁻³⁾といわれている。

慢性唾液腺炎の病態に関して Seifert and Donath⁴⁾ はその病変の初期段階は電解質分泌異常による“electrolyte sialadenitis”であり、その後期は免疫機序に基づいた“immune sialadenitis”であると仮説している。このような慢性唾液腺炎の病態をさらに詳細に解析するためにはその原因と組織学的特徴との関連性

をはじめ、その病変の病理学的意義について追究、検討を加えなければならない。

今回、著者らは慢性唾液腺炎の浸潤単核細胞の動態とその分布およびこれらと腺実質の組織学的推移について検討することを目的として、特に顎下腺の慢性唾液腺炎を病理組織学的に検索した。また浸潤単核細胞、特に形質細胞の動態およびその分布と腺房の変化について組織計量的に追究し、慢性顎下腺炎の原因とその組織像との関連性についても検討を加えた。

材料と方法

I. 材料

研究材料は岩手医科大学中央臨床検査部臨床病理検査室で1965年から1979年までの15年間に検査された顎下腺のうち、病理組織学的に慢性

Analysis of lesions and morphometric study in chronic sialadenitis of the human submandibular gland.

Nobuyoshi TAKEISHITA, Masanobu SATOH and Atsumi SUZUKI

(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. 6: 40-47, 1981

唾液腺炎と診断された症例である。

II. 検索方法

1. 標本作製方法

標本は10%ホルマリンで固定、脱水後パラフィン包埋し、3μの薄切切片を作製した。次にヘマトキシリン・エオジン染色、マッソン三重染色およびメチルグリーン・ピロニン染色を施して光顕的に観察した。

2. 慢性唾液腺炎の病理組織学的分類の基準 (Table. 1)

顎下腺の慢性唾液腺炎にみられる細胞浸潤の様相および腺実質の崩壊状態などの組織学的特

Table 1. Histopathological characteristics of chronic sialadenitis of the submandibular glands

I. Focal sialadenitis

- 1) focal periductal infiltration of lymphocytes
- 2) slight destruction of acinar cells
- 3) ectasia of ducts

II. Diffuse sialadenitis

1. Cellular type

- 1) varying degree of diffuse infiltration of plasma cells, lymphocytes and other mononuclear cells
- 2) periductal lymphfollicles
- 3) moderate or severe destruction of salivary gland parenchyma
- 4) alteration of duct epithelium (metaplasia, proliferation and regeneration of duct epithelium etc.)

2. Fibrous type

- 1) varying degree of diffuse infiltration of plasma cells, lymphocytes and other mononuclear cells
- 2) prominent destruction of salivary gland parenchyma
- 3) extensive interstitial fibrosis
- 4) alteration of duct epithelium (metaplasia, proliferation and regeneration of duct epithelium etc.)
- 5) periductal hyalinosi

Table 2. Relationship between the causative factors and chronic sialadenitis of the submandibular glands

	Focal sialadenitis	Diffuse sialadenitis	
Sialolith	1	8 (c : 1, f : 7)	(9)
Radiation		9 (c : 3, f : 6)	(9)
?	3	16 (c : 10, f : 6)	(19)
	4	33 (c : 14, f : 19)	(37)

c : cellular type of diffuse sialadenitis
f : fibrous type of diffuse sialadenitis

徴から、慢性唾液腺炎をSeifert and Donath¹⁾の基準を参考にして次のように分類して種々の検索を行なった。

I. 限局性唾液腺炎 (Focal sialadenitis)

II. 瀰漫性唾液腺炎 (Diffuse sialadenitis)

1. 細胞型 (Cellular type)

2. 線維型 (Fibrous type)

3. 瀰漫性唾液腺炎における浸潤単核細胞総数、好ピロニン形質細胞数および腺房数の算定方法

メチルグリーン・ピロニン染色を施した標本にて浸潤単核細胞総数、好ピロニン形質細胞数および腺房数を算定した。算定は接眼レンズ10X、対物レンズ40Xを用い、エルマ製接眼網状マイクロメーターで単位面積を240×240μ²とし、500カ所を無作為に選んで行なった。また、腺房数の算定に際しては5個以上の腺房細胞から構成され、特に病変のみられないものを腺房として判定した。

成 績

I. 病理組織学的所見

検索した37症例は病理組織学的に限局性顎下腺炎4症例(10.8%)、瀰漫性顎下腺炎33症例(89.2%)であり、瀰漫性のもののうち細胞型が14症例(37.8%)、線維型が19症例(51.4%)であった (Table. 2)。

限局性顎下腺炎ではリンパ球を主体とする単核細胞が小葉内あるいは小葉間導管周囲に限局性に浸潤し、腺房をはじめとする唾液腺実質の変性、崩壊は軽度であった (Fig. 1)。

瀰漫性顎下炎では小葉内および小葉間結合組

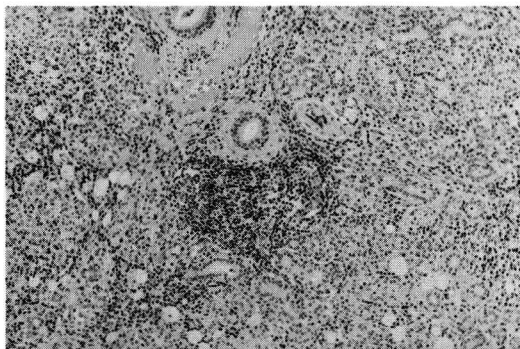


Fig. 1. Focal sialadenitis of the submandibular gland. Mononuclear cells, chiefly lymphocytes, locally infiltrate in the periductal parenchyma. Peripheral cells of the mononuclear infiltrated focus extend into periacinar connective tissue but there is only the slight destruction of acinar cells. H-E stain, X40.

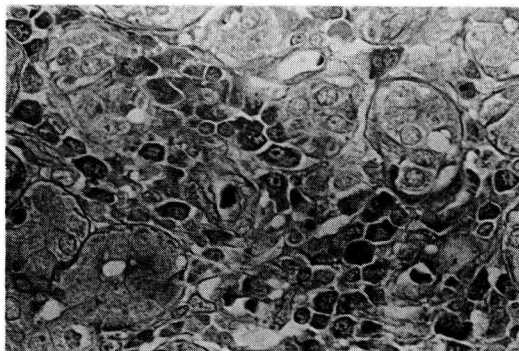


Fig. 3. Cellular type of the diffuse sialadenitis of the submandibular gland. Note a marked accumulation of plasma cells between the acini. Methyl-green-pyronin stain, X400.

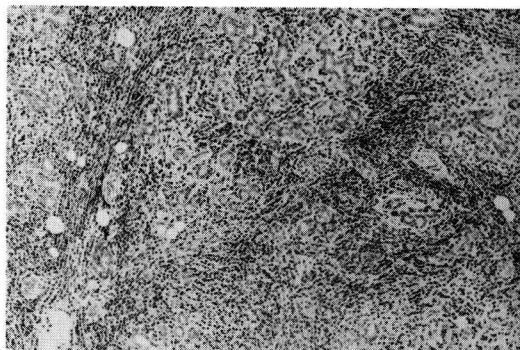


Fig. 2. Cellular type of the diffuse sialadenitis of the submandibular gland. Numerous inflammatory cells, i. e., lymphocytes, plasma cells and histiocytes, widely infiltrate and destruction of salivary parenchyma is prominent. H-E stain, X40.

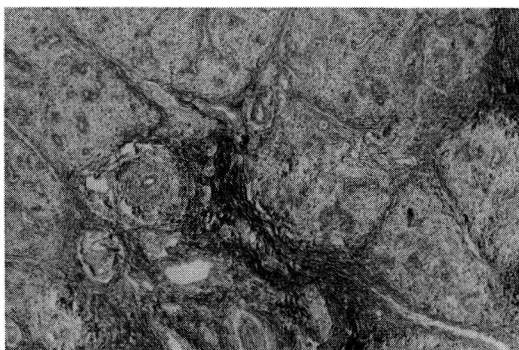


Fig. 4. Fibrous type of the diffuse sialadenitis of the submandibular gland. The lobules are separated by band like fibrous tissue and the severely advanced destruction of salivary parenchyma is present. Masson's trichrome stain, X40.

織内にリンパ球、形質細胞および組織球などが瀰漫性に中等度ないし高度に浸潤するとともに、しばしば唾液腺実質の崩壊、消失が著明に認められた。(細胞型, Fig. 2)。また胞体が軽度に空胞化あるいは萎縮した腺房細胞またはほとんど病変の認められない腺房細胞などから構成された腺房周囲には多数の形質細胞が集簇する傾向が認められた (Fig. 3)。リンパ球や形質細胞などの瀰漫性細胞浸潤および唾液腺実質の顕著な崩壊とともに、小葉間結合組織や導

管周囲に線維性結合組織の著明な増生と高度な線維化が認められた (線維型, Fig. 4)。また腺房や導管が著明に崩壊、消失し線維性組織に置換された小葉内にはしばしば小導管が散在し、一部には小導管の増殖も認められた。

Ⅱ. 唾石あるいは放射線照射と慢性顎下腺炎の組織像との関連 (Table. 2)。

著者らが検索した37症例において、唾石がみられたのは9症例で、口腔癌の治療のために放射線照射を受けたものは9症例であった。しか

し、他の19症例においては唾液腺炎発生の原因となる因子を見い出せなかった。

唾石が原因と考えられた9症例は限局性顎下腺炎1症例、瀰漫性顎下腺炎8症例であった。また口腔癌の治療のためにうけた放射線照射が原因と考えられた9症例はすべて瀰漫性顎下腺炎であった。特に瀰漫性顎下腺炎に関して唾石あるいは放射線照射と組織像との関係についてみると、唾石を伴ったものでは8症例中7症例(87.5%)、放射線照射をうけたものでは9症例中6症例(66.7%)が線維型であった。このように唾石が顎下腺炎の原因と考えられる症例では線維型を示すものが多く認められた。

Ⅲ. 瀰漫性顎下腺炎の浸潤細胞中における好ピロニン形質細胞の変動と腺房分布の変動に関する組織計量的検討

1. 細胞型 (Fig. 5)

単位面積あたりの浸潤細胞数が少ないところでは浸潤細胞中に占める好ピロニン形質細胞数の割合は多かったが、浸潤細胞数が増加するにしたがって浸潤細胞中に占める好ピロニン形質細胞の割合は徐々に低くなっていった。特に、単

位面積あたり400個以上の細胞浸潤がみられるところでは、好ピロニン形質細胞の占める割合が顕著に減少していた。しかし、単位面積あたりの浸潤細胞数が100~300個のところでは、好ピロニン形質細胞の占める割合にやや大きなばらつきがみられた。このことは細胞型瀰漫性唾液腺炎において、リンパ球、形質細胞および組織球などの浸潤細胞の動態に多様性があったためと考えられた。

腺房数は単位面積あたりの浸潤細胞数が0~50個のところでは15個前後であるのに対して、浸潤細胞数が150~400個のところでは1個前後であった。このように腺房数は単位面積あたりの浸潤細胞数が200個以内のところでは急激に減少していた。また浸潤細胞数が400個以上のところでは腺房数は著しく少なかった。このように腺房は細胞浸潤の初期において変性、崩壊を起こし、著しくその数が減少するものと理解したい。

2. 線維型 (Fig. 6)

細胞型の病変においてみられたと同様に、単位面積あたりの浸潤細胞数が増加するにしたが

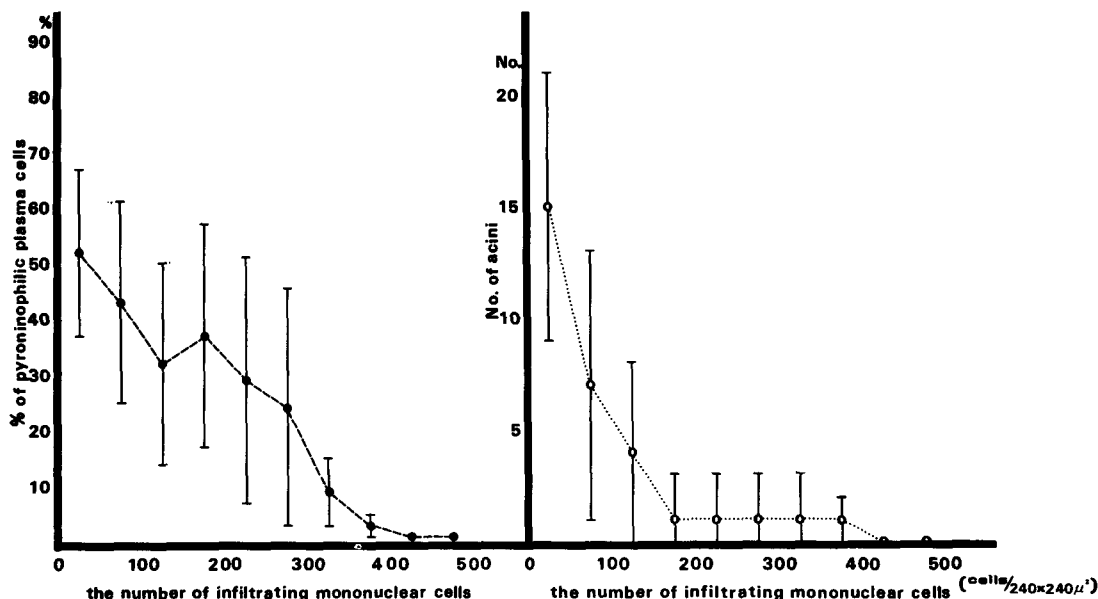


Fig. 5. Relationship between an increase in infiltrating mononuclear cells, and percentage of pyroninophilic plasma cells and the number of the acini in cellular type of the diffuse sialadenitis of the submandibular gland.

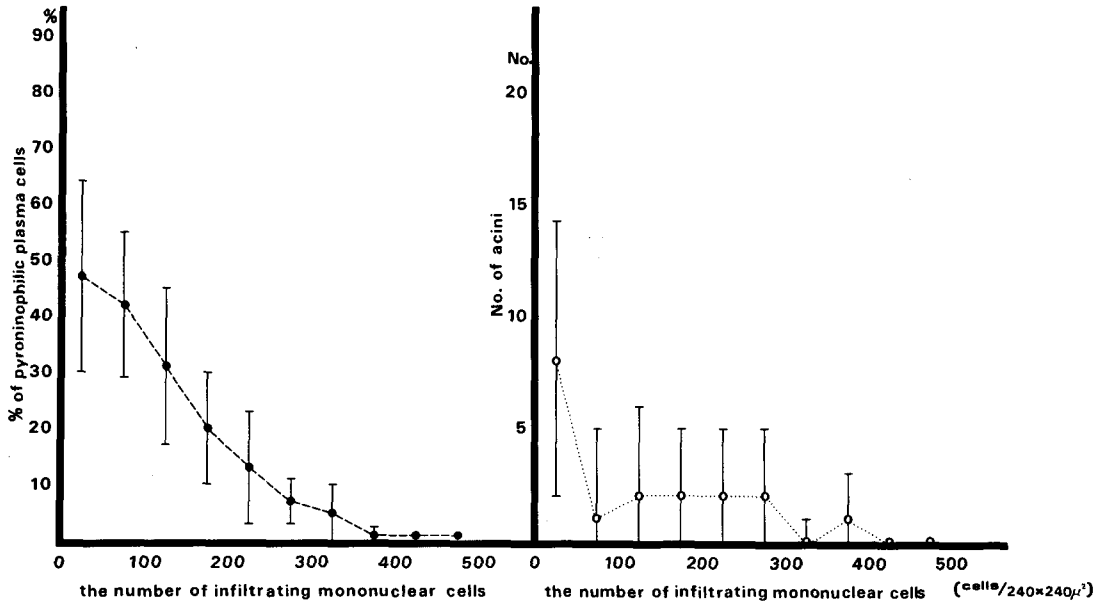


Fig. 6. Relationship between an increase in infiltrating mononuclear cells, and percentage of pyroninophilic plasma cells and the number of the acini in fibrous type of the diffuse sialadenitis of the submandibular gland.

って、好ピロニン形質細胞の占める割合は減少傾向を示し、細胞浸潤の高度なところではその占める割合は著明に低くなっていた。しかし、細胞型と比較して浸潤細胞数の増加にしたがった好ピロニン形質細胞の単位面積に占める割合はばらつきが少なく、規則的に減少する傾向がみられた。また浸潤細胞数の増加による腺房の変動については、単位面積あたりの浸潤細胞数が0~50個のところの腺房数が8個前後であるのに対して、浸潤細胞数が51~100個のところでは腺房数が1個前後と明らかな減少が認められた。また単位面積あたりの浸潤細胞数が100~300個のところでは腺房数が2個前後で著明な変動はみられないが、浸潤細胞数が300個以上のところでは腺房数は著しく減少していた。

考 察

慢性唾液腺炎は病変の初期から慢性の経過を示す場合や、急性炎から移行する場合があり、おもに耳下腺、顎下腺に発症する³⁾。Seifert and Donath⁵⁾は生検材料を基にして各種唾液腺炎の発症頻度を検討したところ、顎下腺の慢

性唾液腺炎が全症例の50%を占めていたと報告している。このように顎下腺の慢性唾液腺炎が他の唾液腺におけるよりも高い頻度で発症する理由として、顎下腺はその導管の長さや形態が唾液の停滞や濃縮をきたしやすいこと、また唾石形成や異物の介入が起り易いことなどが挙げられている¹⁻³⁾。

Seifert and Donath^{4,5)}は顎下腺の慢性唾液腺炎における病変の進行状態を形態的に、focal sialadenitis, diffuse lymphocytic sialadenitis with salivary gland fibrosis, chronic sclerosing sialadenitis with salivary gland sclerosis および chronic progressive sialadenitis with salivary gland cirrhosis の4段階に分けている。著者らは慢性唾液腺炎の病変を明確に分類するために、Seifert and Donath^{4,5)}の分類を参考にするとともに、慢性唾液腺炎の形態的变化のうち特にその細胞浸潤の様相に主眼をおき、病理組織学的に次のように分類した。すなわち、導管周囲のリンパ球を主体とする限局性細胞浸潤を特徴とする限局性唾液腺炎 (Focal sialadenitis),

リンパ球, 形質細胞などの瀰漫性細胞浸潤と腺実質の崩壊, 消失を特徴とする細胞型瀰漫性唾液腺炎 (Cellular type of Diffuse sialadenitis) および小葉間結合組織などにおける線維性結合組織の増生と著明な線維化を特徴とする線維型瀰漫性唾液腺炎 (Fibrous type of Diffuse sialadenitis) とした。このうち線維型瀰漫性唾液腺炎は慢性硬化性唾液腺炎³⁾あるいはいわゆる Küttner 腫瘍⁴⁾⁵⁾⁶⁾とほぼ一致する組織学的特徴を示していた。

著者らの検索した慢性顎下腺炎37症例で, 唾石が原因と考えられるもの9症例, 口腔癌の治療を目的とした放射線照射が原因と考えられるもの9症例そして発症原因の明らかでないもの19症例であった。また慢性顎下腺炎の組織像と原因との関係を見ると, 限局性唾液腺炎4症例中1症例は唾石が原因と考えられるものであった。一方, 瀰漫性唾液腺炎33症例では唾石が原因と考えられるもの8症例, 放射線照射が原因と考えられるもの9症例であった。さらに瀰漫性唾液腺炎において細胞型14症例中唾石あるいは放射線照射を原因とするものは4症例 (28.6%) にすぎないが, 線維型19症例中には13症例 (68.4%) が認められ, 細胞型の症例に比して高い頻度を示していたことが注目された。Seifert and Donath⁷⁾ は Küttner 腫瘍の約50%が唾石を伴っていたと述べ, また伊東ら⁸⁾ は Küttner 腫瘍は唾石と密接な関係があり, さらに口腔領域の悪性腫瘍に対する放射線治療によってもその反応性変化として発症すると推察している。著者らの成績からも唾石や放射線照射に起因する慢性顎下腺炎においては線維性結合組織の増生ないし強い線維化の特徴がみられ, これらの要因がその大きな誘因となるものと考えられた。

これまでに, 慢性唾液腺炎の病変に関してその浸潤細胞の動態とそれに伴う腺実質の変化に関する組織計量的検索はほとんど報告されていないのが現状である。著者らは慢性唾液腺炎の病態の一端を解析することを目的として, 細胞型ならびに線維型瀰漫性顎下腺炎における形質

細胞の動態とそれにともなる腺房の動態との関連について組織計量的に検索を行なった。その結果, 細胞型および線維型瀰漫性顎下腺炎ともに, 単位面積あたりの浸潤細胞数の少ないところでは浸潤細胞中に占める好ピロニン形質細胞の割合が比較的高いが, 浸潤細胞数の増加にもなって形質細胞数の減少傾向がみられた。特に細胞浸潤の高度なところでは, 好ピロニン形質細胞数の顕著な減少が認められた。さらに, 好ピロニン形質細胞の浸潤態度は, 線維型瀰漫性顎下腺炎では単位面積あたりの浸潤細胞数の増加にもなって, 好ピロニン形質細胞の占める割合は概ね規則的な減少傾向を示した。これに対して, 細胞型瀰漫性顎下腺炎では単位面積に占める好ピロニン形質細胞の割合はやや大きなばらつきが認められ, 比較的不規則な減少を示していた。このように形質細胞の浸潤態度に関して細胞型と線維型との間には多少の差異が認められたが, これは細胞型瀰漫性顎下腺炎における軽度ないし中等度の細胞浸潤を示す病変ではリンパ球, 形質細胞および組織球などの単核細胞が多彩な浸潤態度を示していることによるものであろう。また腺房数は単位面積あたりの浸潤細胞数が100個前後のところでは急激に減少し, 浸潤細胞数が400個前後のところでは腺房数は顕著に減少していた。このことから, 慢性顎下腺炎では, 腺房細胞はその病変の初期の段階において著明に変性, 崩壊するものと推測された。

唾液腺において, 形質細胞が分泌型 IgA の産生に関与していることがすでに証明されている⁹⁻¹¹⁾。また顎下腺炎においても IgA を含有する形質細胞の小集団が認められている¹²⁾。著者らの検索結果においても瀰漫性顎下腺炎では多数の形質細胞がしばしば腺房間に集簇しているのが認められ, また組織計量的には単位面積あたりの浸潤細胞数の少ないところで形質細胞の占める割合が比較的高いことが示された。このような事実から, 形質細胞は慢性顎下腺炎の病変の推移に何らかの重要な役割を演じているものと推察された。しかし, このような形質細胞

胞の腺房間での集簇や、軽度の細胞浸潤における形質細胞の計量的に優勢な浸潤傾向などが顎下腺の機能、特に分泌型 IgA 産生機能を維持するための機能的表現なのか、あるいは慢性炎症にみられる非特異的現象と解すべきかは大いに興味あるところである。この点に関して、中田¹²⁾は慢性唾液腺炎においては腺実質組織は崩壊、減少をきたすが、残存腺組織では免疫グロブリンの局在が増加し、機能の亢進が起り、このことは顎下腺全体として正常と同等の機能を営もうとする生体の合目的性の表現であることを示唆している。

結 論

1. 慢性顎下腺炎37症例を組織学的に検索したところ、限局性顎下腺炎4症例(10.8%)、瀰漫性顎下腺炎33症例(89.2%)であった。また瀰漫性顎下腺炎では細胞型が14症例、線維型が19症例であった。
2. 線維型瀰漫性顎上腺炎19症例中13症例(68.4%)は唾石あるいは放射線照射が原因と考えられるものであった。すなわち、慢性顎下腺

炎における小葉間あるいは導管周囲組織の強い線維化は唾石の存在あるいは放射線照射などに強い関連性のあることを示唆しているものと考えられた。

3. 細胞型瀰漫性顎下腺炎と線維型瀰漫性顎下腺炎との間には、浸潤細胞の浸潤態度について多少の差異が認められた。また腺房細胞は病変の初期において著明に変性、崩壊することが推察された。

4. 特に瀰漫性顎下腺炎においては、形質細胞がしばしば腺房間に集簇していることや、軽度ないし中等度の単核細胞浸潤における形質細胞の占める割合が比較的高いことなどから、形質細胞は慢性唾液腺炎の病変の推移に何らかの重要な役割を演じているものと推察された。

稿を終るにあたり、本研究のために臨床病理検査室保管の貴重な材料について検索の機会を与えて下さった臨床病理室長矢川寛一教授に深謝します。

本論文の要旨は第34回日本口腔科学会総会(1980・5, 岡山)で発表した。

Abstract: Submandibular gland specimens from thirty-seven patients evaluated for the chronic sialadenitis were examined histologically and histometrically. Histopathologically, the chronic sialadenitis was classified into 2 types, i. e., the focal sialadenitis and the diffuse sialadenitis. The diffuse sialadenitis was also subclassed into cellular type and fibrous type. The focal sialadenitis occupied 10.8% in 37 cases of the chronic sialadenitis; cellular type of the diffuse sialadenitis occupied 37.8% and fibrous type of it occupied 51.4% of the chronic sialadenitis. Many fibrous types of the diffuse sialadenitis were caused by the sialolith and the radiation for a therapy of the oral cancer. The histometric study demonstrated that a change of pyroninophilic plasma cell proportions with increasing the number of infiltrating mononuclear cells in the area of $240 \times 240 \mu^2 / 3 \mu$ showed a little difference between the cellular type and fibrous type of diffuse sialadenitis. Moreover, the histometric change of the distribution of the acini with increasing the number of infiltrating mononuclear cells in $240 \times 240 \mu^2 / 3 \mu$ suggested that the degeneration and/or destruction of acinar cells occurred in the early stage of lesions of the chronic sialadenitis. Plasma cells frequently accumulated among the acini and the proportion of pyroninophilic plasma cells in the areas containing a small number of infiltrating mononuclear cells was relatively a high percentage in the diffuse sialadenitis. These suggest that plasma cells may have some significant roles in the development of lesions of the chronic sialadenitis

文 献

1) Seifert, G. : Die Sekretionsstörungen (Dyschyl ien) der Speicheldrüsen. *Ergebn.*

Allg. Pathol. 44: 103-169, 1964.

2) Seifert, G. : Die pathologische Anatomie der Speicheldrüsenkrankungen (Sialadenitis, Sialadenose, Sialome, Syndrome). *H. N. O.*

- 13 : 1-11, 1965.
- 3) 石川悟朗, 秋吉正豊 : 口腔病理学Ⅱ, 永末書店 京都, 891-893, 1971.
- 4) Seifert, G. and Donath, K. : On the pathogenesis of the Küttner tumor of the submandibular gland—Analysis of 349 cases with chronic sialadenitis of the submandibular—*H. N. O.* 25 : 81-92, 1977.
- 5) Seifert, G. and Donath, K. : Classification of the pathohistology of diseases of the salivary glands—Review of 2,600 cases in the salivary gland register. *Beitr. Pathol. Bd.* 159 : 1-32, 1976.
- 6) Räsänen, O., Jokinen, and Dammert, K. : Sclerosing inflammation of the submandibular gland (Küttner Tumor) A progressive plasmacellular ductitis. *Acta Otolaryng.* 74 : 297-301, 1972.
- 7) 伊藤祐久, 貴島徳昭 : Küttner-Tumor の 3 症例, 耳鼻, 20 : 39-43, 1974.
- 8) 奥井 寛, 石川武憲, 藤本欣司, 大沢曜子, 安田教子, 下里常弘 : 唾石に起因したいわゆる “Küttner Tumor” の電子顕微鏡的観察, 日口外誌, 23 : 553-563, 1977.
- 9) Brandtzaeg, P. : Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components : differential localization of free and bound SC in secretory epithelial cells. *J. Immunol.* 112 : 1553-1559, 1974.
- 10) Rossen, R. D., Morgan, C., Hsu, K. C., Butler, W. T. and Rose, H. M. : Localization of IgA external secretory IgA by immunofluorescence in tissues lining the oral and respiratory passages in man. *J. Immunol.* 100 : 706-717, 1968.
- 11) Kraehenbuhl, J. P., De Grandi, P. B. and Campiche, M. A. : Ultrastructural localization of intracellular antigen using enzyme-labelled antibody fragments. *J. Cell Biol.* 50 : 432-445, 1971.
- 12) 中田道男 : 唾液腺の免疫組織学的研究 顎下腺における各種免疫グロブリンの局在について, 日大歯学, 54 : 619-624, 1980.