

ブランダン・ヌーン腺の導管内乳頭腫の 1例と文献的考察

原田 直, 今田 忍, 井上 伸吾
辻野 哲弘, 田中 浩二, 杉山 勝
石川 武憲

An intraductal papilloma of Blandin-Nuhn's gland and its consideration from the literature

Tadashi Harada, Shinobu Imada, Shingo Inoue, Tetsuhiro Tsujino, Kohji Tanaka,
Masaru Sugiyama and Takenori Ishikawa

(平成10年 3月23日受付)

緒 言

導管乳頭腫は、唾液腺導管に発生する乳頭状増殖病変であるが、病理組織学的には、①導管上皮に由来する外向性の乳頭状増殖を特徴とする乳頭状唾液腺腫、②上皮下組織中へ内向性に増殖する逆生乳頭腫、③円柱または扁平上皮細胞が結合組織を伴って導管内に乳頭状に増殖する導管内乳頭腫の3つの型に大別されている^{1,2)}。導管内乳頭腫の発生頻度は極めて稀であり、本腫瘍の発見例では、小腫瘍塊の例が大多数であるせいか、免疫組織化学的にも検討された例はほとんどない。また、その発生由来につき、組織学的に言及した例は少なく、未だ明解な説明はない。この導管内乳頭腫の内容の一部は英文誌に掲載したが³⁾、極めて希有な例であり、分量の問題から十分に記載できなかった点多かった。外国文献には、少ないながら散見される本病変は、極めて少ない点から、詳細を報告する意義があると考えた。

今回、本病変に関する文献的な臨床統計的分析や考察に加え、免疫組織化学的検索の結果も併せて報告する。

症 例

症 例：58歳，女性。
初診日：1990年 8月24日

広島大学歯学部口腔外科学第二講座（主任：石川武憲教授）本論文の要旨は平成5年10月の第38回日本口腔外科学会総会において発表した。

既往歴：特記事項なし

現病歴：顎下腺唾石症（キュットナー病）で、当科の関連病院へ紹介された患者の右側ブランダン・ヌーン腺部に本腫瘍を発見した。この指摘時まで、患者には自覚症状はなかった。

現 症：上記部粘膜下に 1.5×0.7 cm 大の黄色無痛性の比較的硬い平滑な限局性腫瘤が透視された（写真1，上段）。その硬度などから、臨床的に良性の唾液腺

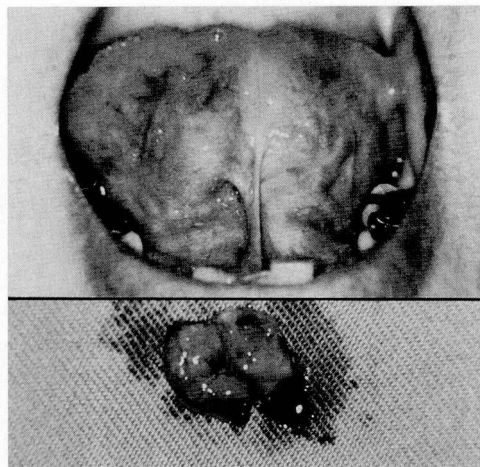


写真1 本腫瘍の臨床所見
上段：右側ブランダン・ヌーン腺部にみられた初診時の腫瘤状態
下段：粘液物質を有する摘出物の断面

腫瘍か神経腫瘍を疑った。

処置：キュットナー病変の摘出同日に、生検無しに本腫瘍を全摘出した。断面は不規則な細顆粒状であったが、少量の貯溜粘液を認め（写真1，下段），術前の触診時には予測できない病態であった。

病理組織像：一列ないし二列に配列した立方形や長方形の細胞が，導管内に向かって乳頭状に増殖している組織像がみられた（写真2）。鍍銀染色でも，基底膜は良く保持され，腫瘍細胞群は，導管内側へ乳頭状に増殖していた（写真3）。なお，PASやアルシャンブルーによる特殊染色により，一部の腫瘍細胞はともに陽性反応を呈した。

免疫組織学的検討：ホルマリン固定のパラフィン包埋連続切片に対し，酵素抗体間接法で，各種の免疫組織化学的検討を行った。細胞マーカーとして用いたKeratin (Ke), Lactferrin (Lf), S-100 蛋白 (S-100) の

一次抗体は，Dako社製のもので，Keは1/100希釈，他の2つは1/200希釈で用いた。Carcinoembryonic antigen (CEA) は Serotec 社製のもを1/1000希釈して用いた。また，Epithelial membrane antigen (EMA) はDako社製，monoclonal抗体で1/20希釈にて使用した。Keは，ほとんどの腫瘍細胞の胞体に免疫活性がみられ（写真4，左側），EMAは一部の腫瘍細胞の細胞膜に強陽性を呈した（写真4，右側）。Lfは一部の腫瘍細胞ではあるが，その細胞質に顆粒状に免疫活性を示し，またS-100は一部の腫瘍細胞の核や細胞質に陽性反応を呈した。これらの結果は，表1のごとくであった。以上から，導管内乳頭腫と診断した。

考 察

唾液腺の導管に発生する乳頭状増殖病変の発生は稀である。唾液腺に類似した組織構築をもつ乳腺でも，導



写真2 病理組織像（HE染色，×50）
導管内に向い乳頭状過増生を示す病変



写真3 病理組織像（鍍銀染色，×100）
乳頭状過増生部においても，基底膜は明瞭に温存されている

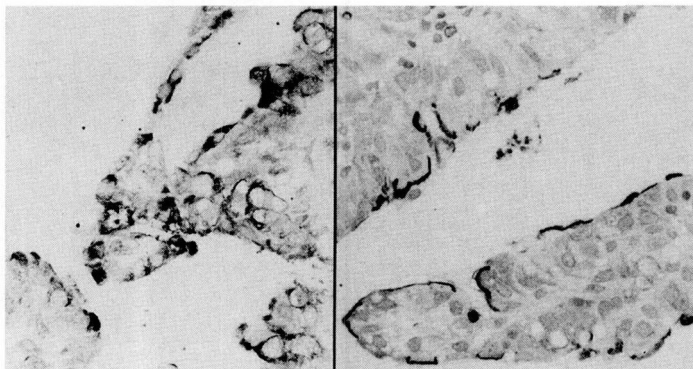


写真4 免疫染色
左側：細胞質に特異的の分布を示すケラチン（×200）
右側：細胞膜上に限局するEMA（×200）

表 I 免疫染色結果

マーカー物質	反応強度	反応部位
Keratin	+～±	核周囲の細胞質
EMA	+～-	細胞質, 管腔に面する細胞表面
CEA	-	
S-100	+～-	核, 細胞質
LF	+～-	細胞質, 特に管腔面

+～- : 免疫反応の陽性細胞と陰性細胞の混在

± : 弱陽性反応

管内乳頭腫の発生頻度は乳癌腫瘍の約1～2%であり⁴⁾, 膵臓では外分泌系膵臓腫瘍中で0.8%であった⁵⁾。唾液腺における本病変の発生頻度も極めて低く, Auclairら(1991)¹⁾による導管乳頭腫45例の統計では, 大唾液腺発生例7例に対し, 小唾液腺発生例は38例(84.4%)と小唾液腺に好発していた。このうち, 導管内乳頭腫は, 半数以上の24例を占めていた。発生部位は大唾液腺では耳下腺および顎下腺に各々3および1例のみで舌下腺には発生していない。我々の知り得た他の文献¹⁶⁾でも, ブランダン・ヌーン腺から発生した報告例はなく, 本例は, 部位的にその唯一の例であった。また, 口唇, 口蓋および口底に各々10, 5および5例がみられ, 80%以上が小唾液腺から発生しており, このうち半数例は口唇(上唇と下唇の比は約1:1)に好発していた¹⁾。一般に, 乳頭腫は, 皮膚や粘膜の表面が乳頭状に異常発育して隆起する良性腫瘍である。多くは慢性刺激による反応性増殖物で, 真の腫瘍とみなされる例は比較的少ないと考えられており, 本症が下唇に好発することもうなずける。導管内乳頭腫は, 上皮が導管内側に向かって, 乳頭状に増殖する特徴的パターンを示し, 本例を導管内乳頭腫と診断した。また, 基底膜の良好な保持所見の確認は大切であり, この点には鍍銀染色が有用である。

導管乳頭腫の一型である逆性乳頭腫では, 癌の合併を認めることや乳頭腫の悪性転化した例の報告がみられる^{7,8)}。本症が増大することにより, 管内を充満し逆性乳頭腫に変化する可能性は十分に考えられるが, その決定的根拠は得られていない。一方, 乳癌の孤立性乳管内乳頭腫では, 癌化の危険はないとされているが, 乳管内多発性乳頭腫では, 乳管系の3次元構築の復元図の検討で, 約34%が癌と共存した報告もあり⁹⁾, 興味を引く点である。また, Chenら¹⁰⁾は膵癌に合併した本腫瘍の1例を報告し, 良性腫瘍でありながら悪性転化能を潜在していることを示唆している。乳癌や膵臓例では, 良性と悪性の鑑別が困難な例もあり, 乳頭状腺

癌と一連の腫瘍性増殖病変と考えられているようである。唾液腺においても, Shiotaniら⁶⁾は導管内乳頭腫の悪性転化した可能性のある耳下腺原発癌腫の例を報告しているが, 唾液腺導管内乳頭腫の生物学的性状に言及した報告はほとんどない。乳管内乳頭腫は, 臨床的には境界明瞭な球状平滑の腫瘍として触れることが多く, 摘出物の断面は粘稠液を排出し¹¹⁾, 本例の所見と類似する。乳癌発生例は, 組織学的に, 拡張した乳管内に乳管上皮性腫瘍細胞が, 筋上皮細胞や結合織性の間質を伴って乳頭状に増殖し, Toth¹²⁾は, 乳癌の導管内乳頭腫から発生したと考えられる筋上皮腫を報告している。導管内乳頭腫の好発部位である小唾液腺では, 筋上皮細胞のみられない線条部は存在しないことから, 筋上皮細胞との関連も否定できない。本例では, 導管様腫瘍細胞が一行ないし二列に配列し, 導管内に向かって乳頭状増殖した組織像を示したが, 筋上皮細胞との関連所見はなく, また悪性所見も認めなかった。自験例の免疫組織化学的検索では, Ke, EMAは, ほとんどの腫瘍細胞に陽性, Lf, S-100は一部の腫瘍細胞の核や細胞質に陽性反応を呈した。乳管内乳頭腫でも, 腫瘍細胞にEMA, CEA, S-100が免疫組織学的に陽性を示したとの報告もあり¹³⁾, 本例と類似した結果であった。S-100は, 多形性腺腫の間葉様成分や筋上皮腫に陽性所見を示すことから, 腫瘍性筋上皮細胞に特異的に発現する可能性が高いように思われる。しかし, 唾液腺や汗腺の導管上皮細胞がS-100蛋白を含有していることも事実であるが, 正常唾液腺組織におけるS-100蛋白の局在も研究者によって一致していないのが現状である。発生母床については, 本腫瘍の導管様腫瘍細胞が二層性増殖を主体として, また免疫組織化学的検索の結果から導管上皮由来であり, その形質を比較的よく保持していた例と考えられる。筋上皮細胞と関連性の強い唾液腺から発生した可能性や乳管内乳頭腫の報告を併せ考えれば, 筋上皮細胞との関係も, 更に検討する必要がある。

本病変は, 臨床的および組織学的に乳管内乳頭腫と酷似し, 摘出が完全であれば予後は良好と思われる。本例も, 術後7年以上経過した現在, 再発等の異常は認めていない。

結 語

今回, ブランダン・ヌーン腺に発生した導管内乳頭腫の希有な一例の臨床病態と好発部位の考察に, 免疫組織学的所見を加えて, 報告した。

引 用 文 献

- 1) Ellis, G.L., Auclair, P.L., et al.: Surgical pathology

- of the salivary glands. MPP 25: WB Saunders, Philadelphia 238-251, 1991.
- 2) Seifert, G., Brocheriou, C., et al.: WHO international histological classification of tumours. Tentative histological classification of salivary gland tumour. *I. Patol. Res. Pract.* **186**: 555-581, 1990.
 - 3) Ishikawa, T., Imada, S., et al.: Intraductal papilloma of the anterior lingual salivary gland. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **22**: 116-117, 1993.
 - 4) 藤沢秀樹, 他: 千葉医学雑誌 **65**: 315, 1988
 - 5) 諸星利男, 神田実喜男, 他: 膵管内乳頭腫 (Intraductal papilloma of the pancreas) の1例. 膵臓 **2**(1): 112-117, 1987.
 - 6) Shiotani, A., Kawaura, M., et al.: Papillary adenocarcinoma possibly arising from an intraductal papilloma of the parotid gland. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* **56**: 112-115, 1994.
 - 7) Lasser, A., Rothferd, P.R., et al.: Epithelial papilloma and squamous cell carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study. *Cancer* **35**: 2503-2510, 1976.
 - 8) 石橋俊夫, 野村恭也, 他: 副鼻腔の乳頭腫. 日耳鼻 **90**: 1972-1932 1987.
 - 9) 阿部力哉: 管内性乳頭腫. 乳腺疾患. 163-170, 1986
 - 10) Chen, JIE., Baithun, SI.: Morphological study of 391 cases of exocrine pancreatic tumours with special reference to the classification of exocrine pancreatic carcinoma. *J Pathol.* **146**: 17-29, 1985.
 - 11) 石川七郎 (編): 臨床腫瘍学, 朝倉書店, 東京, 1982.
 - 12) Toth, J: Benign human mammary myoepithelioma. *Virchows Arch. A.*, **374**: 293-269, 1977.
 - 13) 大島昭博, 松本博子, 他: 乳管内乳頭腫. 臨皮 **50**: 297-301, 1996