

逆流性唾液腺病変の実験病理学的検討

Moses 市川 誠

信州大学医学部第1病理学教室

(主任: 重松 秀一教授)

Experimental Analysis of Reflux Sialoadenopathy in the Rabbit Submandibular Gland

Moses Makoto ICHIKAWA

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Hidehazu SHIGEMATSU)

Experimental reflux sialoadenopathy was induced in rabbit submandibular gland by using an active Arthus type reaction, with bovine serum albumin (BSA) as an antigen. Intraglandular reflux was greatly influenced by the permeability of the basement membrane (BM) around secretory endpieces and duct systems, which acts as a size barrier, and the inflammation was related to the microvascular architecture around these.

Postcapillary venules and collecting venules were found in the lobule, forming a continuous network around the secretory endpieces and striated and interlobular ducts.

Arthus type sialoadenopathy was characterized by the formation of immune complexes as electron-dense deposits in the interlobular spaces around the terminal secretory endpieces, in lymphoid space and the lymphocapillary lumen around the duct system.

The inflammatory events developed from exudation, severe inflammatory cell infiltration, destruction of acini and interstitial spaces, to adhesion and fibrosis of inter- and intralobular spaces.

Even one month after the instillation of BSA, striated and interlobular duct cells contained C3, showing abnormal regeneration of duct cells.

It was suggested that in the sensitized state the reflux of the same antigen could induce immune complex-mediated sialoadenopathy. *Shinshu Med. J.*, 39: 479-498, 1991

(Received for publication April 1, 1991)

Key words: rabbit submandibular gland, permeability, reflux Arthus type reaction, immunohistochemistry, microvascular architecture

ウサギ顎下腺, 透過性, 逆流性 Arthus 反応, 免疫組織化学, 微小血管構築

I 緒 言

近年, 腎臓¹⁾, 脾臓²⁾等に生じる間質性炎症において導管内容物が逆流性に間質へ漏出し, その臓器組織障害の惹起, 進展に関与している可能性が指摘されている。

唾液腺においても, 導管壁の圧迫, 外傷等により導

管が狭窄, あるいは閉塞された時, 唾液腺内で分泌された内容物が, 間質へ漏出し, その結果, 組織障害を生じることが報告されている³⁾⁻¹⁰⁾, 著者¹¹⁾も口唇腺における自験例を報告した。武田¹²⁾は, ヒト顎下腺導管上皮に由来する微小石灰化物の存在を示し, 導管腔内に出現する石灰化物には, 導管上皮由来のものと, 凝集した唾液成分に石灰沈着をきたして生ずるもの²

種類があることを指摘して、高頻度の腺体内圧亢進の可能性を示唆した。

また、唾液腺の実験免疫病理学的研究についてはいくつかの報告があり、Arthus反応を応用したアレルギー性唾液腺炎の実験もある¹⁹⁾⁻²⁰⁾。しかし、唾液腺の微細組織構築と、これらの病変との関係については、ほとんど解明されていない。そこで、家兎顎下腺を用いた各種異物逆行性注入実験、唾液腺の血管構築を知るための合成樹脂注入血管鑄型作製実験、さらに、感動物へ経導管的に、逆行性の抗原投与による active Arthus 型の顎下腺病変惹起実験を行い、組織学的、免疫組織化学的、走査電顕的、透過電顕的に病変を探索し、逆流にもとづく唾液腺病変の発症初期の微細変化を中心に病変の進展過程について解析した。

II 材料と方法

A 家兎顎下腺への異物注入と顎下腺の組織反応

1 家兎顎下腺導管内への逆行性異物注入

a フェリチン、フェリチン-ラテックスビーズ混合液の注入

実験には、体重2.3kg前後の成熟雄家兎5羽（長野県安曇農業協同組合，豊科）を用いた。ネプタール麻酔下で開口器（マルマ，東京）を使って開口させ、0.20mlのフェリチン溶液（50mg/ml, ferritin, cadmium free 6X cry. TAAB Laboratories, England），また、0.20mlのフェリチンとラテックスビーズ（0.077~0.057 μ m, コスモバイオ社，東京）の等量混合液を，ポリエチレンチューブ（PE-10, Cray-Adams CO., USA）に専用アダプター（A7540, Cray-Adams CO., USA）をとりつけ、0.25mlのマイクロシリンジ（MS-250, イトー社，東京）に接続したユニットに満たして抜気した後，チューブを顎下腺導管開口部よりカニューレションし，アロンアルファ（東亜合成化学工業，東京）で接着固定して閉鎖系とした。注入は吉浦ら²¹⁾，GarrettとParsons²²⁾²³⁾の方法を参考にして1 μ l/secの注入速度で200 μ lの各液を顎下腺に注入し，5分後チューブを撤去して開放した。

注入後，15分，1時間，および4時間経過した後ネプタール麻酔下で屠殺し，直ちに顎下腺を摘出して二分割した。一方を光顕標本用に10%ホルマリン水溶液で固定し，通法に従ってパラフィン包埋後2~3 μ mの切片を作製した。ヘマトキシリン-エオジン（H-E）染色，ベルリンブルー（Fe）染色を行い，オ

リンバスBH-2型光学顕微鏡で観察した。また，他方を電顕標本用に細切し，リン酸緩衝2.5%グルタルアルデヒド液（pH7.4）中で4 $^{\circ}$ C，2時間前固定後，リン酸緩衝液（pH7.4）で洗浄し，リン酸緩衝2%四酸化オスミウム液（pH7.4）中で2時間，4 $^{\circ}$ Cで後固定した。通法に従って脱水後，Quetol-812（日新EM，東京）に包埋した。超薄切はLKB-4800型超ミクロームにダイヤモンドナイフ（Di-ATOME Ltd., Swiss）を装着し，干涉色シルバーゴルドの厚さに切られた超薄切片を銅グリッド（Veco, Holland）にのせ，1%酢酸ウラニール水溶液と4%クエン酸鉛による二重染色を施してカーボン蒸着後，日立HU-11A透過型電子顕微鏡（75Kv）で観察した。

b カーボン-生理食塩水混合液の注入

前出と同様の成熟雄家兎3羽（安曇農協，豊科）をaと同じ方法でネプタール麻酔下に開口させ，黒インク（パイロット万年筆社）と生食水（大塚製薬）の1:1混合液をマイクロシリンジ（MS-250, イトー社，東京）で200 μ l注入した。4時間経過後ネプタール麻酔下で屠殺し，顎下腺を摘出した。その顎下腺を二分割し，通法に従って脱水，包埋して，それぞれ光顕標本と電顕標本を作製した。光顕標本にはH-E染色，ケルンエヒトロート染色を施し，電顕標本には1%酢酸ウラニールと4%クエン酸鉛による二重染色を施してカーボン蒸着後aと同様にして観察した。

B 家兎顎下腺血管構築の検討

1 合成樹脂注入血管鑄型標本の作製と走査電顕的観察

実験には体重2.5kg前後の雄家兎（安曇農協，豊科）を10羽用いた。

ネプタール麻酔下で手術的に左頸動静脈を露出し，左頸動静脈にエラストー針（21G, 八光社）を刺入結紮固定し，動脈側より生理食塩水500ml（大塚製薬）を用い，120mmHg以下の圧力で洗浄後，2.5%グルタルアルデヒド水溶液にて灌流固定を行った。その後，メルコックス樹脂（大日本インキ，東京）を混和調合し，10mlシリンジ（テルモ社）で120mmHg以下の圧力で動脈側より注入し，静脈側のエラストー針より樹脂が溢出するのを確認してから両側のエラストー針を閉鎖した。室温で1時間放置後，樹脂の完全硬化を待って左顎下腺を摘出してビーカー温水中に移し，50 $^{\circ}$ Cのふ卵器内で30分エージングした後，次亜塩素酸ナトリウム水溶液（花王ハイター）中に浸漬し，有機質を溶解除去後，水洗した。その後，試料を50 $^{\circ}$ Cのふ

卵器中で乾燥し、血管鑄型樹脂標本とした。鑄型標本を実体顕微鏡下で任意に分割し、走査電顕試料台（日新 EM 社，東京）上に両面粘着テープにて固定後パラジウムを蒸着し、日本電子走査型 JSM-1 電子顕微鏡にて検索した。

2 家兎顎下腺血管系の組織学的電顕的観察

1 で用いた 10 羽の雄家兎の右側顎下腺を左側処置前に手術的に摘出し、一部を 0.1M リン酸緩衝 2.5% グルタルアルデヒド液 (pH7.4) 中に細切固定し、残りを 10% ホルマリン水溶液中で固定し、通法に従って電顕および光顕ブロックを作製した。A-1-a と同様にして光顕用パラフィン連続切片を作製し、H-E、過ヨウ素酸メセナミン銀 (PAM)、マッソントリクローム (MT) の各染色を行い、光学顕微鏡にて検索した。また、電顕用エポキシ超薄切片は、銅メッシュ上に載せ、ウラニル-鉛二重染色を施してカーボン蒸着後、日立 HU-11A 透過型電子顕微鏡にて検索した。

C 家兎顎下腺の逆流性 active Arthus 型唾液腺病変の作製

1 牛血清アルブミン (BSA) による感作

抗原として bovine serum albumin powder (BSA, fraction V from bovine plasma, Armour Pharmaceutical Company, USA) を用いた。Shigematsu ら²⁴⁾の方法により、3 mg/ml の BSA 生食溶液と等量の Freund's complete adjuvant (ヤトロン社，東京) を、連結管 (Top, 東京) にて混和して乳剤を作った。体重 2.5kg 前後の成熟雄家兎 20 羽 (安曇農協，豊科) を用い、2 週間に 1 回の割合で乳剤 2 ml を背部皮下に 3~5 回注入して感作した。最終感作より 2 週間経過後、耳介静脈より採血して血清を分離し、毛細試験管内で血清上に 1 mg/ml の BSA 生食溶液を重ねて、沈降線を形成することを確認した²⁴⁾。

2 抗原液 (BSA) の経導管的逆行性注入による唾液腺病変の惹起

感作の成立した雄家兎 12 羽を用い、ネンブタール麻酔下で実験 A-1-a と同様の方法を用い、開口器で開口させ、ポリエチレンチューブとアダプターを装着したマイクロシリンジ (MS-250, ITO 社，東京) を、顎下腺開口部よりカニューレションして閉鎖系とした。1 μ l/sec の注入速度で、藤林²⁰⁾の方法を参考にして 200 μ l の BSA 生食溶液 (40mg/ml, BSA 量 8 mg) を左側顎下腺へ、等量の生食液を右側顎下腺へ注入した。注入後 5 分間放置し、ポリエチレンチューブを除去した。

注入して 1 時間後、4 時間後、48 時間後、および 1 カ月後、ネンブタール麻酔下に屠殺し、両側顎下腺を摘出して肉眼的、組織学的、免疫組織化学的、電顕的に観察を行った。

すなわち、肉眼的観察後それぞれの顎下腺を二分割し、一方を光顕標本用に 10% ホルマリン水溶液中で固定し、通法に従ってパラフィン包埋し 2~3 μ m の切片を作製し、H-E, MT, PAM, アミロイド (AM), の各染色を行った。

免疫組織化学的検索には、同じパラフィンブロックより厚さ 2~3 μ m の切片を作製し、酵素抗体直接法を用い、渡辺ら²⁰⁾の方法により、抗ウサギ IgG, 抗 BSA, 抗ウサギ C3 血清 (Cappel 社, USA) で反応させ、ベンチジンによって反応産物を可視化した。核染色にはメチル緑 (Chroma 社, Germany) を用いた。光顕標本の観察にはオリンパス BH-2 型光学顕微鏡を用い、BH2-PC 位相差コンデンサー、BH2-DCD 暗視野コンデンサーとそれらに対応する対物レンズを装着して使用した。二分割した顎下腺の他方を細切し、電顕標本用として実験 A-1-a と同様に処理し、日立 HU-11A 型透過型電子顕微鏡 (75Kv) で観察した。

III 結 果

A 家兎顎下腺への異物注入と顎下腺の組織反応

1 家兎顎下腺導管内への逆行性異物注入

a フェリチン、フェリチン-ラテックスビーズ混合液の注入

(1) フェリチン光顕所見

15 分後: Fe 染色では、腺房細胞と線条部導管細胞に Fe 反応陽性所見を認めた (Fig. 1)。ほとんどのフェリチンは腺房細胞内と小葉を取り囲む間質結合織にみられた。

4 時間後: Fe 染色では、腺房細胞周囲と小葉間結合織、および小葉間導管周囲と線条部導管周囲の間質結合織に陽性所見を認めた。腺房細胞周囲のフェリチン粒子はマクロファージに貪食されていた (Fig. 2)。導管周囲の間質にはリンパ間隙に多量の Fe 染色陽性物を認めたが、それらはほとんど貪食されずリンパ間隙へ移行する所見であった。

(2) フェリチン-ラテックスビーズ混合液光顕所見

15 分後: Fe 染色では、小葉間導管から腺房に至る管腔内に反応陽性物を認めた。腺房細胞の一部が破壊され、基底膜と腺腔の間および間質結合織に反応陽性物がみられた (Fig. 3)。

4時間後：Fe染色では、腺房細胞周囲と小葉間導管周囲の間質結合織に反応陽性物を認め、一部では貪食細胞に貪食されていた (Fig. 4)。

電顕所見

4時間後、導管部では、腔内に多量のフェリチン-ラテックスビーズ混合物を認め、線条部導管細胞に貪食されている所見がみられた (Fig. 5)。

腺房部では、多量の混合物が腺房細胞と腺房細胞間の閉鎖帯、接着帯、接着斑の一部を破壊し、基底膜と腺腔面の間に停留していた (Fig. 6)。フェリチン粒子は基底膜を透過し、ラテックス粒子は透過していなかった (Fig. 7)。

導管部では、上皮細胞間の閉鎖帯、接着帯、接着斑の明らかな破壊はみられず、残存上皮細胞と脱落していく上皮細胞の間に接着構造の破壊と、わずかなラテックス-フェリチン粒子がみられたにすぎなかった。

b カーボン-生理食塩水混合液の注入

光顕所見

4時間後、多量のインク粒子を腺房部と線条部から介在部に至る導管部で、上皮細胞内と上皮細胞と基底膜の間に認めたが間質に漏出する所見はなかった (Fig. 8a, inset)。

電顕所見

4時間後、介在部、線条部導管細胞内にインク粒子を貪食している所見を認め、貪食空胞とライソゾームの融合所見もみられた。また、基底膜と上皮細胞基底側および上皮細胞とその隣接する上皮細胞の間隙にもインク粒子を認めた。しかし、基底膜外にはインク粒子を認めなかった (Fig. 8a, b)。

腺房部では、腺細胞の離開と腺細胞の破壊がみられ、同部はインク粒子で満たされていた。インク粒子は腺細胞基底側と基底膜の間にも多量にみられ、一部の基底膜には断裂とインク粒子の間質への漏出や、腺上皮細胞外側の筋上皮細胞との境界部に集積した貪食細胞によるインク粒子貪食像がみられた (Fig. 9)。また、一部では腺細胞間の基底膜に至る多量のインク粒子の貯留がみられたが、基底膜を透過する所見はなかった (Fig. 10)。

B 家兎顎下腺血管構築の検討

1 合成樹脂注入血管鋳型標本の作製と走査電顕的観察

血管鋳型標本の所見

顎下腺門部より小葉門まで比較的太い動静脈が入り、急速に多くの小動静脈に分岐していた (Fig. 11)。ま

た、顎下腺門部には大導管壁周囲毛細血管網とそれに伴走する動静脈がみられた。これらの動静脈と導管周囲毛細血管網の間には、細葉間導管周囲相当部まで各所に直接分枝による交通がみられた。

動静脈は小葉門部で小動静脈に分岐し、小葉内に入して細動静脈に分岐後、さらに腺房を取り囲む毛細血管網へと分かれていた。後毛細血管静脈と細静脈は、腺房部にきわめて近い位置より発生していた (Fig. 12)。

集合管部の毛細血管網に伴走する静脈には、弁を持つ中等大の静脈もみられた。各小葉の毛細血管網間には、わずかではあるが、微小血管による交通枝がみられ、また、被膜外より入り被膜内を走行する動静脈も観察された。

顎下腺の腺房部周囲毛細血管網は細葉間の導管周囲毛細血管網へと移行していた。導管周囲毛細血管網は、大導管部に至るまで連続的に合流吻合しながら管径をまし、しだいに疎な網目になっていた。

2 家兎顎下腺血管系の組織学的電顕的観察

a 組織学的所見

家兎顎下腺は、結合織性被膜に包まれ、疎性結合織によって実質を支えられていた。結合織は導管周囲に多く、顎下腺の構築に重要な軸を形成し、血管、リンパ管、神経線維を多く含んでいた。小葉の腺細胞周囲には疎な結合織がみられ、毛細血管に富んでいた。小葉間、細葉間の間隙は組織液で満たされ、線維成分はほとんどみられなかった。

血管系は1で得られた所見に一致し、顎下腺門部より大導管周囲の毛細血管網とそれに伴走する動静脈系がみられた。細動静脈系は、細葉間および小葉間導管周囲に最も発達していた。腺房周囲には毛細血管網が発達していた。

b 電顕的所見

腺房周囲と導管周囲の毛細血管と細静脈には小孔がみられた。

線条部導管上皮細胞に管腔側へ脱落していくものがあり、その下方には好中球が集積していた。

C 家兎顎下腺の逆流性 active Arthus 型唾液腺病変の作製

1 肉眼所見

1時間後：BSA注入側顎下腺では、被膜下に浮腫と点状出血がみられた。対照側では著変を認めなかった。

4時間後：BSA注入側では、1時間後より強度の

浮腫と巣状出血がみられた。対照側では著変を認めなかった。

48時間後：BSA 注入側では、強度の被膜下出血と実質の凝固壊死がみられた。対照側では著変を認めなかった。

1 ヶ月後：BSA 注入側では、被膜下の分葉構造が不明であった。対照側では著変を認めなかった。

2 組織所見

1 時間後：被膜下結合織の浮腫と出血を認めた。細葉間導管周囲結合織から小葉間導管周囲結合織にかけて好中球を主とする炎症細胞浸潤および小葉内結合織に細静脈の拡張がみられた (Fig. 13 a,b)。また小葉内導管上皮細胞には空胞変性があり、一部の腺房終末部には腺房細胞の破壊がみられた。

4 時間後：被膜下結合織における浮腫の増強があり、細葉間導管周囲から小葉間導管周囲結合織および大導管周囲結合織に、出血、さらに好中球を主とする炎症細胞浸潤と高度の浮腫を認めた。

48時間後：細葉間、小葉間結合織に高度の出血と壊死が、また一部の細葉には腺房細胞の壊死がみられた (Fig. 14)。細葉内には単核球、好中球および形質細胞の浸潤が認められた。導管上皮細胞は、腺房細胞と比較して破壊は軽度で、一部の上皮細胞間に好中球の浸潤と上皮細胞の脱落をみた。病変は腺房部と小葉内結合織を主座としていた。

1 ヶ月後：小葉間質の間隙が縮小し、分葉状態が対照群に比して不良で、小葉間に好銀線維および膠原線維の増加と癒着がみられた。また線条部と小葉間導管上皮細胞には、形態異常、特に管腔面の微絨毛に異常な発達がみられた (Fig. 15)。細胞浸潤はほとんどみられなかった。

アミロイド染色は、すべての標本で陰性だった。

3 免疫組織化学的所見

1 時間後：抗 BSA 抗体陽性反応物は小葉内腺房周囲の間質結合織に多くみられ (Fig. 16)、ほとんどが遊離したまま導管周囲のリンパ間隙に集まり、小葉間導管周囲から大導管周囲のリンパ管中に流入していた。線条部導管より間質に流出している像もみられた。抗 IgG 抗体陽性反応物は腺房周囲の結合織にみられ、ほとんどが遊離して導管周囲のリンパ間隙に集まり、小葉間導管周囲から大導管周囲のリンパ管中にみられた。一部の小葉間導管上皮細胞内にもみられ、これらは抗 BSA 抗体陽性反応物の部位とほぼ一致していた。抗 C3 抗体陽性反応物はごく微量であるが、抗 BSA 抗体、

抗 IgG 抗体陽性反応物と同様に腺房周囲の結合織、導管周囲結合織とリンパ管中、および小葉間導管と線条部導管上皮細胞内に陽性所見がみられた (Fig. 17, 18, 19a, b)。

4 時間後：抗 BSA 抗体反応陽性物は腺房周囲の結合織と小葉内結合織中のリンパ間隙に、ほとんどが遊離したまま多量に存在し、導管周囲のリンパ間隙に集まり、小葉間導管周囲から大導管周囲のリンパ管へ 1 時間後よりさらに多く流入していた。小葉内導管細胞内にもわずかにみられた。

抗 IgG 抗体反応陽性物は、抗 BSA 抗体反応陽性物にはほぼ一致する分布を示していた。腺房間結合織には IgG を含有する形質細胞とマクロファージが多数みられた。小葉内結合織中のリンパ間隙、小葉内導管周囲のリンパ間隙、および小葉間導管周囲から大導管周囲のリンパ管中にも遊離の抗 IgG 抗体反応陽性物がみられ、その分布は 1 時間後より広範囲であった。一部の小葉内導管上皮細胞内と脱落する導管上皮細胞内にも抗 IgG 抗体反応陽性物が存在した (Fig. 20)。

抗 C3 抗体反応陽性物は微量であるが、抗 BSA 抗体、抗 IgG 抗体反応陽性物と同様に腺房周囲結合織、導管周囲結合織および介在部から線条部に至る上皮細胞内と導管の微絨毛にみられた (Fig. 21)。また、対照群でも小葉間導管の微絨毛に陽性所見がみられた。

48時間後：抗 BSA 抗体反応陽性物は、小葉内と小葉間の結合織中に浸潤したマクロファージの胞体内と破壊された腺房細胞周囲にみられた。結合織中のリンパ間隙やリンパ管中にもわずかに認められた。

抗 IgG 抗体反応陽性物は、間質結合織と腺房細胞間に浸潤した形質細胞中とマクロファージ胞体内、間質のリンパ間隙と間質結合織に瀰漫性に、また破壊を受けた腺房細胞周囲と門部のリンパ管内に認められた。

抗 C3 抗体反応陽性物は、微量ながら間質結合織中に浸潤したマクロファージ胞体内とリンパ間隙、また、小葉内導管上皮細胞の微絨毛、胞体内および門部のリンパ管、血管内にみられた。破壊された腺房周囲にはみられなかった。

1 ヶ月後：抗 BSA 抗体反応陽性物は認められなかった。

抗 IgG 抗体反応陽性物は、小葉内腺房細胞間に浸潤している形質細胞内と一部の腺房細胞、小葉内導管周囲の結合織に陽性であった。

抗 C3 抗体反応陽性物は線条部と小葉内導管上皮細胞の微絨毛に陽性であった。

4 電顕的所見

1～4時間経過後の小葉内、小葉間導管上皮細胞に vacuolation がみられ、基底膜直下には高電子密度物質 (DD) の沈着がみられた。その一部は好中球に貪食されていた。また、腺房上皮の一部には腺房上皮細胞間の断裂性破壊がみられた。他部位の腺房間隙では、毛細血管および細静脈と腺房細胞の外側に DD の沈着と間質への分散がみられた (Fig. 22, 23)。

48時間後には DD は認められず、Arthus 反応によるフィブリンの析出や変性壊死した好中球がみられた (Fig. 24)。

IV 考 察

A 家兎顎下腺への異物注入と顎下腺の組織反応

今回、家兎の顎下腺にラテックスビーズ、フェリチン、ラテックスビーズ-フェリチン混合液、パイロット黒インクを導管より逆行性に注入し、粒子のサイズによりやや異なった所見を得た。すなわち、注入された異物のほとんどは、分泌終末部まで到達するが、小葉間導管、線条部、介在部の導管上皮細胞に取り込まれ、腺房部上皮細胞間や導管上皮細胞間と、それぞれの上皮細胞と基底膜の間に異物が集積し、そのサイズによって間質への漏洩機序に相違がみられた。ラテックスビーズ (0.057～0.077 μm) は基底膜を透過できず、フェリチン (0.005～0.011 μm) は基底膜を透過して間質へ漏出した。インク粒子は基底膜を透過できないが、筋上皮細胞に隣接する部分でマクロファージに貪食された。これは、筋上皮細胞に貪食と排出機能がある²⁷⁾ことに関係する所見とも考えられる。これらは顎下腺の基底膜にサイズ障壁があることを示唆している。これらの顎下腺内腔面から上皮細胞部を経て基底膜に到達する最も易透過性がみられるのは腺房部で、この部分では接着装置の破壊によって細胞間に離開を生じ、腺腔から基底膜に直接通じた部分がみられた。この所見は、Hand²⁸⁾の次の所見を裏付けるものである。すなわち、ラット耳下腺の、腺房部と線条部およびその他の導管系の閉鎖帯について、フリーズフラクチャーレプリカ法で検討したところ、腺房部は導管系に比べて透過性が高く、特に腺房部と介在部の境界領域で最も透過性が高いと推測し、分泌中の閉鎖帯の透過性亢進が、唾液成分の血清中への出現を容易にするという所見である。しかし、必ずしも介在部と腺房部の境界部にみられたわけではなかった。介在部と線条部上皮細胞の接着装置は、腺房部に比して強固で明ら

かに離開した部分を見つけられなかったが、上皮細胞内に貪食された異物粒子がみられ、導管上皮部では細胞間隙よりも、細胞内を経由する異物取り込みが盛んに行われている所見を得た。取り込まれた異物は、細胞間隙や基底膜と導管上皮細胞の細胞膜との間および、細胞膜と筋上皮細胞間に、粒子のサイズによって種々の形式に貯留または間質へと拡散していた。これらは、比企²⁹⁾や湯浅³⁰⁾の言うように吸収能が線条部に限られたものではなく、むしろ Garrett と Parsons²²⁾や奥井³²⁾の言うように腺房部と介在部、線条部導管など小葉内での各所から間質への漏出を生じ、また漏洩機序も部位や異物のサイズによって異なることがわかった。しかし、線条部と介在部導管上皮細胞の貪食能が高いこと³²⁾は、生理的にも多様な唾液成分の再吸収が生じることを示唆している。腺房細胞部が leaky epithelia に相当するという赤尾と黒田³³⁾や Hand²⁸⁾の見解は生理学的立場よりみた Takai ら³⁾、Uchihashi ら⁴⁾、佐々木ら³⁴⁾、菅野³⁵⁾の見解と比較すると、腺房細胞間接着装置の機能的意義を考察する上で興味深い。また、分泌経路に閉塞性病変が生じた際容易に腺腔内容物が間質へ漏洩する可能性があることを示唆しており、確かに前述のように本実験では異物が間質へ漏洩する所見がみられ、これを裏付けるものと考えられる。

B 家兎顎下腺血管構築の検討

家兎顎下腺の血管鑄型標本を観察した報告は少なく、森永³⁶⁾がメタアクリリック樹脂を注入して完成した標本を実体顕微鏡で観察し、また上条³⁷⁾が種々の方法で同様の標本を光学顕微鏡を用いて観察しているが、走査電顕による観察は、岸ら³⁸⁾がイヌの耳下腺について行っているにすぎない。森永は、犬³⁹⁾、家兎³⁶⁾、家鶏⁴⁰⁾、人⁴¹⁾の唾液腺血管鑄型を観察し、それぞれに種差があること、また、機能との関係を唾液腺内分泌と線条部の毛細血管網の構築を中心に述べ、リンパ路だけでなく導管周囲の毛細血管網の形成が内分泌と重要な関係があると報告した。上条³⁷⁾は、人の顎下腺、耳下腺、舌下腺についてのみ観察し、小葉内動脈と小葉間動脈との交通枝を認め、血流調整に有意義であり、小葉間導管壁の毛細血管網と、導管に沿って走る動静脈の間に、多数の吻合枝をみたことは急激に増加した血流量を、平等に分配するのに好都合だとしている。また、終末部の周囲を囲む毛細血管網は分枝吻合をくりかえし、1つの網目は1～3個の終末部を囲み、腺房細胞と1層の結合織を介して接しているとしている。小葉の静脈系は、集まるごとに著明に口径を増大し、

唾液分泌機構に、静脈が大きな意義を持つと推測している。

今回の実験では、毛細血管の鋳型再現性に優れたメルコックス樹脂を用いて、家兎の顎下腺血管鋳型を作製し、走査電顕により検索した。この方法により、腺門部から小葉の末梢部毛細血管に至る、完全な血管鋳型を得ることができた。腺門部より小葉間まで、比較的太い動静脈が入って、急に多くの小動静脈に分枝し、さらに細小動静脈に分かれ、細葉部の毛細血管網を形成していたことは、顎下腺が機能時に大量の循環血流を受け入れ、急激に血圧を下げ、腺房周囲と導管周囲の毛細血管と細静脈系を通して大量の組織液の供給を受ける可能性を示唆している。

森永³⁰⁾は、家兎の顎下腺では被膜や小葉中隔の結合織内を走行する血管は認められないとしているが、今回、明らかに小動静脈と導管壁周囲を取り巻く毛細血管を軸部の小葉中隔に認めた。これら毛細血管網と動静脈間には直接交通枝による交通がみられた。しかし、小葉間、細葉間の結合織相当部と被膜には、微小血管によるごくわずかの交通枝と被膜内を走行する被膜外よりの動静脈枝を認めたにすぎなかった。顎下腺の腺房部毛細血管網が細葉間の導管周囲毛細血管網へ移行していたことは、導管での再吸収機能に影響を与える可能性を示唆している。導管周囲血管網は犬やヒトでは2重の層を成しているというが³⁸⁾⁴¹⁾家兎では伴走する小動静脈との交通はあっても1層の血管網を形成しているにすぎなく、種差が大きいと考えられた。しかし、導管周囲毛細血管網の形成と伴走する小動静脈との交通枝の存在は、導管の能動的機能を組織液の代謝効率の面から示唆する所見である。これらは組織学的にも鋳型の所見と一致しており、急性炎症の発症初期に、高度の透過性亢進を生じる細静脈系⁴²⁾が、腺房周囲の毛細血管にごく近い部位からみられたことは特記すべきで、Arthus 反応の発症時に、免疫複合体が形成されるのに重要な所見と考えられた。また、毛細血管が有窓型であったことは、間質結合織が高度に組織液で満たされることを示唆する所見である。

導管上皮細胞が、管腔側へ脱落していくのがみられたことは、細胞極性が管腔側を向いており、導管上皮細胞の改築が細胞の管腔内への脱落というかたちで、行われることを示している。

C 家兎顎下腺の逆流性 active Arthus 型唾液腺病変

抗原性異物で感作されたラットの耳下腺へ経導管的に同一異物を注入し、腺体内で Arthus 反応を生じさ

せる術式が Sela ら¹³⁾によって確立され、実験的アレルギー性耳下腺炎が作製された。

今回、この方法を応用して家兎の顎下腺に実験的逆流性 active Arthus 型唾液腺病変を惹起させ、特に発症初期の微細変化を中心に病変の進展過程を検討した。Sela ら¹³⁾⁻²⁰⁾は一連の実験を行い、Arthus 反応によって、24~48時間後に、小葉間結合織、腺上皮導管上皮細胞周囲、中隔部結合織への、軽度から強度の好中球を主とした、組織球、リンパ球および形質細胞の浸潤を生じ、浸潤細胞のみられない部位においても腺房細胞の破壊を生じたとしている¹³⁾。

また、抗ラット血漿抗血清を非感作ラットの耳下腺導管に注入すると、逆 Arthus 反応が生じた¹⁴⁾としている。また、耳下腺導管に2~4回抗原液を注入すると唾液腺炎を生じたが、慢性炎症を惹起する目的で6~8回抗原液を注入した際には炎症を生じなかったという¹⁵⁾。しかし、1回の抗原液の耳下腺導管注入で、それに対する抗血清が産生されるラットもあったが、炎症反応はみられなかったという¹⁵⁾。これらの報告は、抗原液が間質へ漏洩し、血管カリンパ管に流入したことを示唆している。凍結切片による蛍光抗体間接法で、小葉間中隔の血管周囲にラットγ-グロブリンが弱陽性で、腺房腔面の輪郭にそって強陽性であった。また、抗ヒト補体が腺腔側に認められ、免疫複合体の関与を示唆しているとしている¹⁵⁾。BSA で感作したラットの耳下腺導管に、BSA 生食溶液を連日、5日、6日、7日、8日間の4群に分けて注入した時、以下のような多彩な慢性耳下腺炎の所見を得たとしている²⁰⁾。①リンパ球を主とし、僅かな組織球と形質細胞をまじえた炎症細胞浸潤が小葉中隔部の結合織にみられ、実質細胞がほとんど影響を受けないものから、小葉周囲にまで単核球浸潤を受けたもの、②末梢の腺房周囲へ腺房細胞の破壊を伴った、単核球が浸潤したもの、③さらに、リンパ球、形質細胞および組織球が腺房のほとんどを破壊し、小葉を置き換えてしまい、拡張した導管のみが残ったもの、などである。しかし、これらの実験は、いずれも光顕レベルでなされたもので、特に、病変発生初期の微細構築については検索されていない。

今回の実験では、BSA で感作された家兎顎下腺に200μl (BSA 量: 8 mg) の BSA 生食溶液を経導管的に注入し、BSA の漏洩経路を酵素抗体直接法で光顕的に検索するとともに、電顕的に高電子密度沈着物の形成を検索させた。BSA の漏洩経路は光顕的に二系統が考えられた。1つは腺房上皮細胞間を透過また

は腺上皮細胞に取り込まれて間質に至るもの、もう1つは導管上皮細胞間を透過または導管上皮細胞内に貪食されて、間質に至るものである。腺房部周囲の結合織にBSA, IgG, C3が、早期から陽性所見を示したことは興味深く、免疫複合体(IC), 電顕的には高電子密度沈着物(DD)が、腺房部周囲の細葉間隙で早期に形成され、Arthus反応を引き起こす引きがねになったことが証明された。また、導管上皮細胞内に、BSA, IgG, C3が証明された点については、間質からのICの流入、上皮細胞内でのICの形成、あるいは変性上皮細胞への非特異的なしみ込みなども考えられたが結論をうるに至らなかった。

導管部周囲の結合織では、介在部、線条部、小葉間導管ともに腺房部周囲の結合織より遅れてBSA, IgG, C3が陽性を増してくる。これは抗原液の通過機序に、細胞間、細胞内の透過性通過と貪食性通過という相違があることを示唆している。電顕的には介在部と線条部導管上皮の基底膜直下にDDがあり、一部では好中球に貪食される所見を得た。

また、導管上皮細胞の一部に空胞変性を認め、酵素抗体法で、光顕的にBSA陽性部位と一致しており、抗原液の取り込みが示唆された。

BSA液注入後1時間時に小葉間導管周囲を伴走するリンパ管内にBSA, IgG, C3陽性物をみたことは、小葉よりの排出路が存在し、間質に漏洩した異物の浄化が貪食細胞によるだけでなくリンパ路による浄化機構も重要であることを示唆している。

48時間を経過した顎下腺に単球系細胞、好中球、および巨噬細胞の浸潤が間質結合織と破壊された腺房細胞部にみられ、導管系細胞の受けた障害が軽度で観察されたことは、Bossら²⁰⁾の腺房部破壊が強度であった所見に似ている。これは、導管系細胞の異物排除機構が、障害を受けた導管上皮細胞の管腔内への脱落という形式をとり、残存した導管上皮細胞が導管を再構成する能力を持っていることに大きく関係していると考えられる。腺房細胞系は、炎症反応を受けやすい腺房周囲の間質結合織に近いだけでなく、導管系より多様な酵素や分泌物を含有し、好中球の分泌するライソゾームによる破壊以上に炎症反応を増強し、著しい細胞破壊を招来するものとも考えられる。

1カ月たった顎下腺には、ほとんど炎症細胞はみられず、細葉、小葉間の結合織性癒着と膠原線維、好銀線維の増加がみられ、炎症反応が間質の組織間隙を主座として生じたものであることを示唆している。これ

は特記すべきことで、感作の成立した動物においては、顎下腺内での1回の逆流が顎下腺の機能に重大な影響を与えることを示唆している。

今回、実験的逆流性唾液腺病変について液性抗体の関与を中心に解析してきた。腎内逆流に際してみられる間質性腎炎の発症については最近細胞性免疫の関与⁴³⁾⁴⁴⁾も注目されており、唾液腺についてもこの面からの検討が必要にならう。いずれにせよ、逆流によって生体が感作された際、再度の逆流で病変が惹起されることは十分に考慮しておく必要があると思われる。

V 結 語

家兎顎下腺を用いて、A 逆行性異物注入実験、B 血管構築の検討、C active Arthus型顎下腺病変作製の各実験を行い、以下の結果を得た。

A 逆行性異物注入実験

- 1 家兎顎下腺に経導管的逆行性異物注入を行うと、ほとんどの異物粒子は分泌終末部に至り、粒子の大きさによって基底膜を透過するものとしめないものがあつた。
- 2 介在部と線条部の導管上皮細胞には管腔内の異物を貪食する能力がある。
- 3 腺房部の一部に基底膜の断裂が起こり、異物の漏洩とマクロファージによる貪食を生じた。
- 4 経時的に基底膜外へ漏洩した異物は、粒子の大きさにより、大きいものはマクロファージに貪食され、小さいものは間質のリンパ間隙に流入して、しだいに大きなリンパ管に集合する傾向を示した。
- 5 腺房部では細胞間または腺房細胞の断裂性破壊が主に生じ、導管部では、脱落していく上皮細胞と残存上皮細胞間に異物がみられたに過ぎず、漏洩性に相違があつた。

B 血管構築の検討

- 1 家兎顎下腺の血管系は太い動静脈が門部より出入りし、分枝を繰り返しながら、比較的太いまま小葉門部に至って小動静脈となり、さらに細小動静脈へと急激に分枝し、末梢の毛細血管網へ移行していた。
- 2 終末部の毛細血管は有窓型で、高度の透過性が示唆された。
- 3 後毛細管静脈と細静脈は終末部の毛細血管網にごく近い部位より生じ、炎症時に終末部の透過性が著しく亢進する可能性を示唆した。
- 4 小葉中隔の軸部をなす結合織中にある導管周囲には、発達した導管周囲毛細血管網があり、伴走する

小動静脈や細動静脈と各所で交通枝を有していた。

- 5 小葉中隔部の結合織内には各所に微小血管による交通枝があり、また、腺門部で分枝した小動静脈が被膜内を走行し、終末部に被膜側からの、血液供給路があることがわかった。

C Active Arthus 型顎下腺病変作製

- 1 BSA で感作の成立した家兎顎下腺に経導管的逆行性の抗原物質 (BSA) 注入を行い、active Arthus 型の唾液腺病変作製に成功した。

- 2 病変は、経時的に間質の浮腫と出血、好中球を主とした細胞浸潤、導管上皮の抗原物質取り込みによる空胞変性と腺房細胞の断裂性破壊に始まり、終末部と間質を中心とした炎症反応を展開し、浸潤細胞は単核細胞へと移行して行った。細胞浸潤は細葉間と細葉内の導管周囲結合織に始まり、細葉内と細葉間および被膜下の浮腫性間質に広がって行く傾向がみられた。導管系の受けた破壊性障害は終末部腺房上皮細胞より少なかった。1 カ月後には小葉間に結合織性癒着と線維成分の増加、導管上皮細胞の再生異常がみられた。

- 3 免疫組織化学的手法で経時的にみると、まず終末部を取り巻く細葉間隙に早期より抗 BSA, IgG, C3 反応陽性物質がみられ、ほとんどが、リンパ間隙からリンパ管へ流入していた。線条部導管上皮細胞内に取り込まれた抗 BSA 抗体反応陽性物質がみられた。しかし、導管上皮細胞内には、IgG, C3 はほとんど陰性で、BSA が間質に漏洩して、はじめて免疫複合体になることが示唆された。これは、電顕的に高電子密度沈着物の形成部位と一致していた。

以上より、家兎顎下腺の逆流性 active Arthus 型唾液腺病変は、毛細血管網、細静脈系などの血管構築と、腺房終末部の易漏出性、および間質で形成された免疫複合体の排出除去過程と好中球を主とする炎症細胞浸潤が関与した臓器組織障害に複雑な影響を与える病変であると結論された。

今後の課題として、1 カ月後に導管上皮細胞内に補

体の活性化と上皮細胞の再生異常、また、細葉、小葉間の結合織性癒着がみられたことは、病変が引き続き進行していることを示し、長期に渡るこの唾液腺病変について、液性抗体の関与だけでなく、細胞性免疫の関与も含めて、機能と形態の両面から検討されることが望まれる。

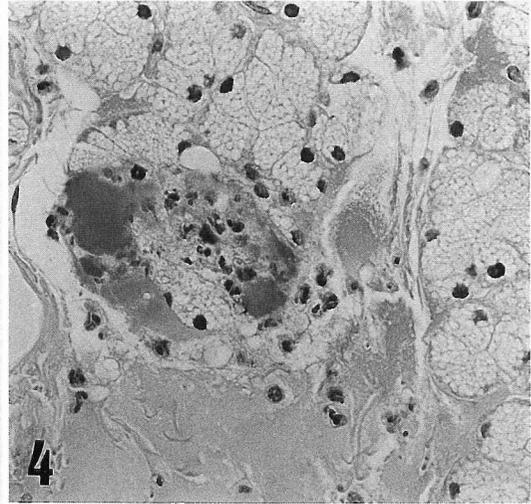
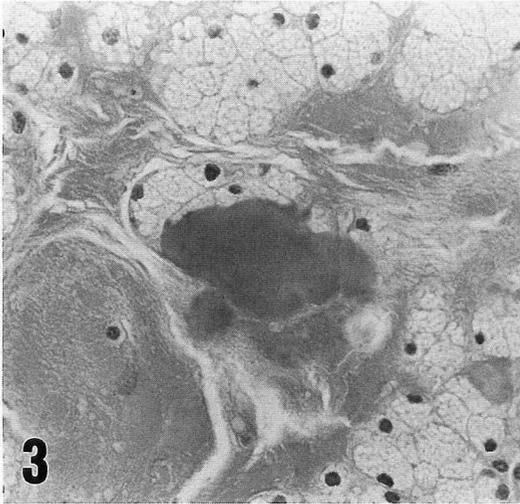
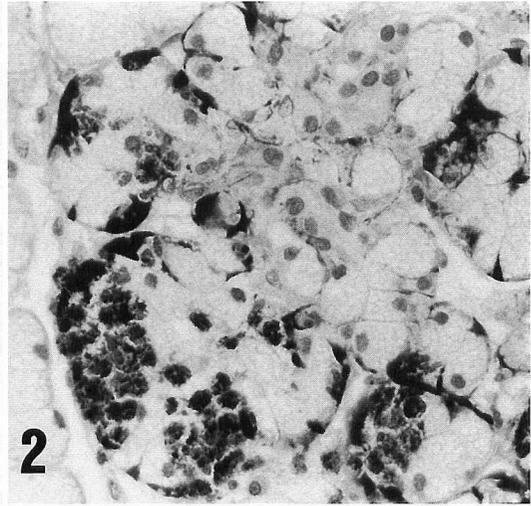
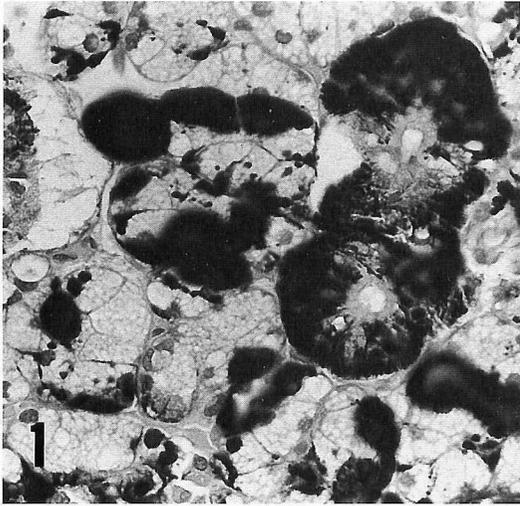
本論文の要旨は第29回日本口腔外科学会総会 (1984年9月, 札幌), 第77回日本病理学会総会 (1988年5月, 札幌) において発表された。

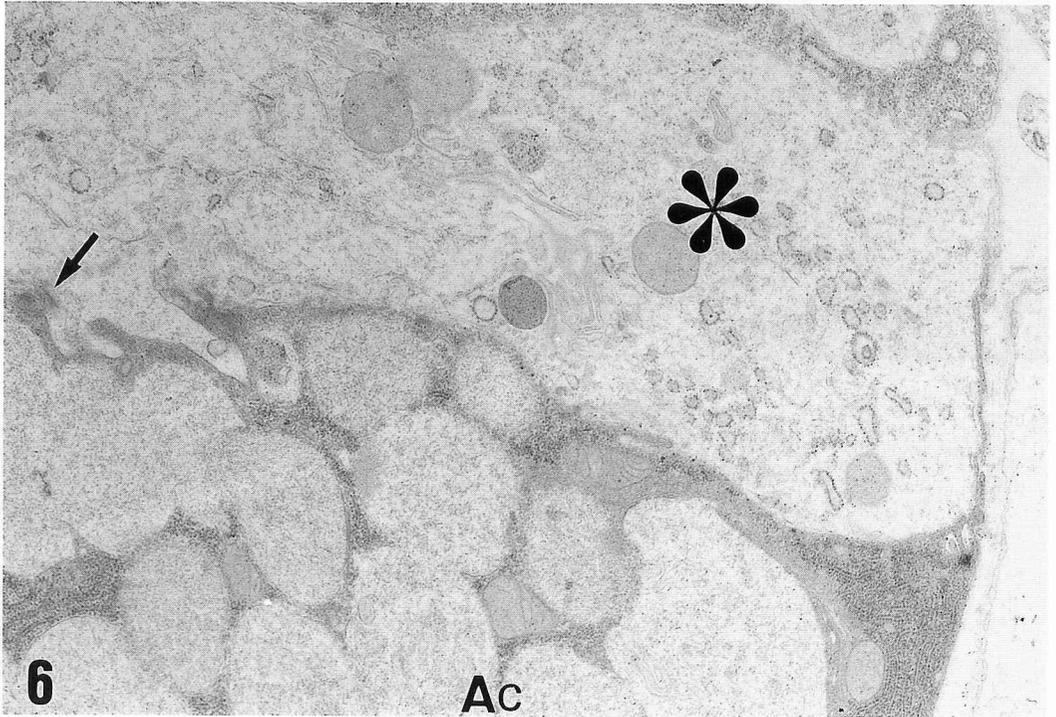
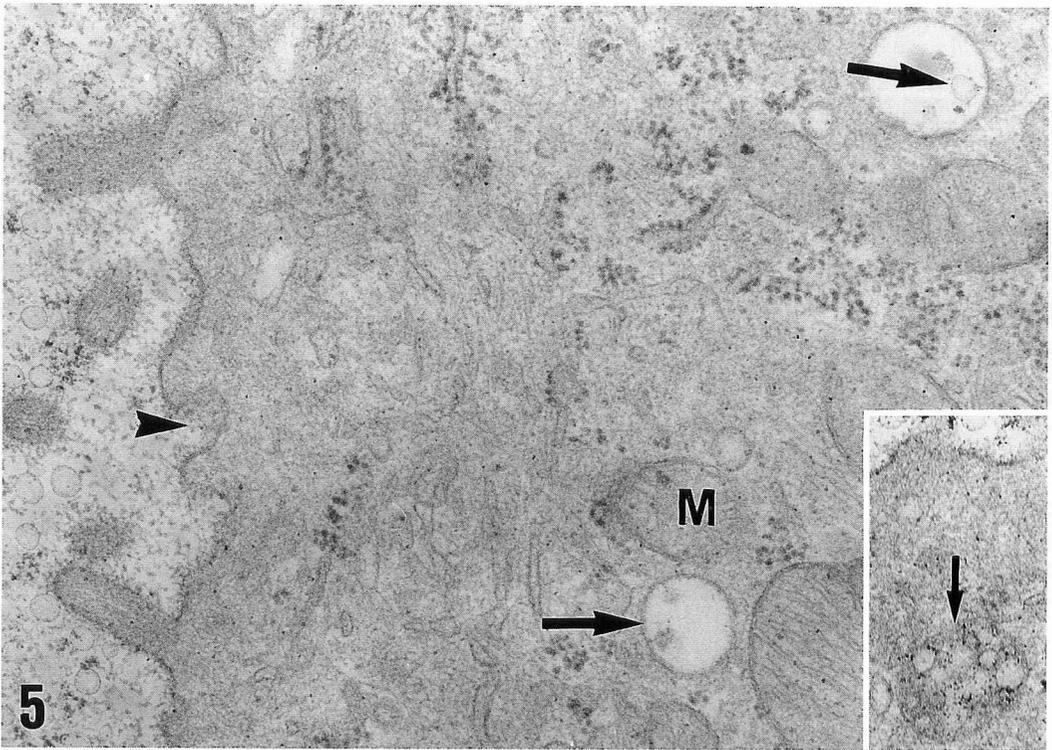
謝 辞

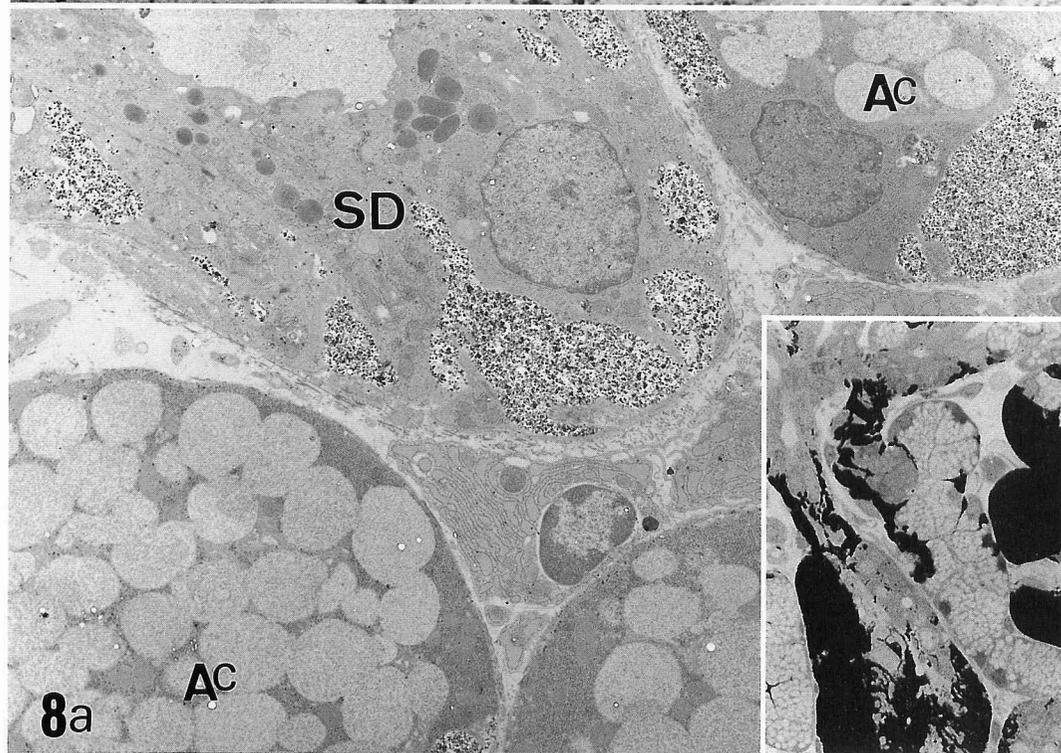
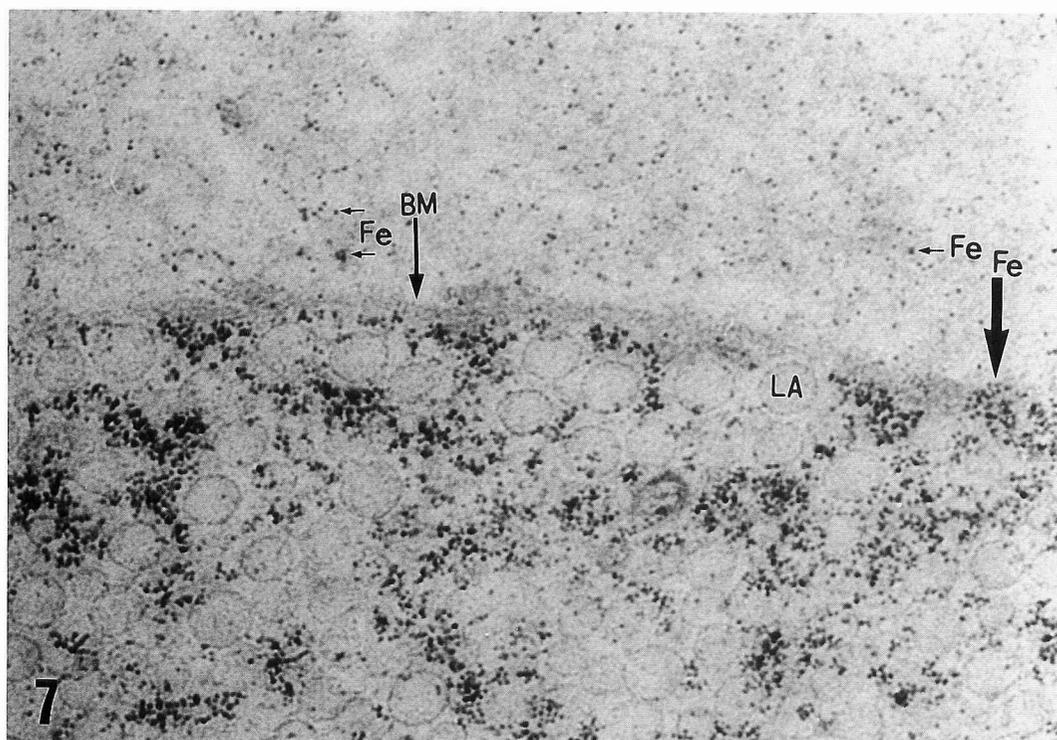
稿を終るにあたり、本研究をまとめるに際し、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師重松秀一教授に深甚なる感謝の意を表します。同時に、本論文に貴重な御助言を頂きました信州大学第2病理学教室、笈地雅夫教授、同歯科口腔外科学教室、小谷 朗教授、免疫組織化学に関して御助言を頂きました同臨床検査医学教室、勝山 努助教授に深謝致します。さらに、唾液腺病理学に関しまして貴重な御意見を頂きました帝京大学医学部市原病院病理部、長尾孝一教授、Israel, Hebrew University Hadassah Medical School, Department of Pathology, Professor E. Rosenmann に心から感謝いたします。また、本研究に際しまして御教示御協力下さいました、伊藤信夫助教授、石亀廣樹博士、石井恵子博士、加藤正裕博士をはじめとする第1病理学教室の諸先生方、キッセイ薬品第2研究所病理研究室長、柴田信男博士、標本作製その他に御協力頂きました当教室、西沢朋子氏、青島典子氏、山口真貴子氏、渡辺松子氏、山下みよ子氏、国立松本病院病理検査室、山下幸作氏、電顕技術等に御協力頂きました信州大学医学部総合研究室、市川良治博士、亀谷清和氏、御支援下さった、松本歯科大学生物学教室、川原一祐教授、同口腔病理学教室、枝 重夫教授、他多くの皆様に、心より厚く御礼申し上げます。

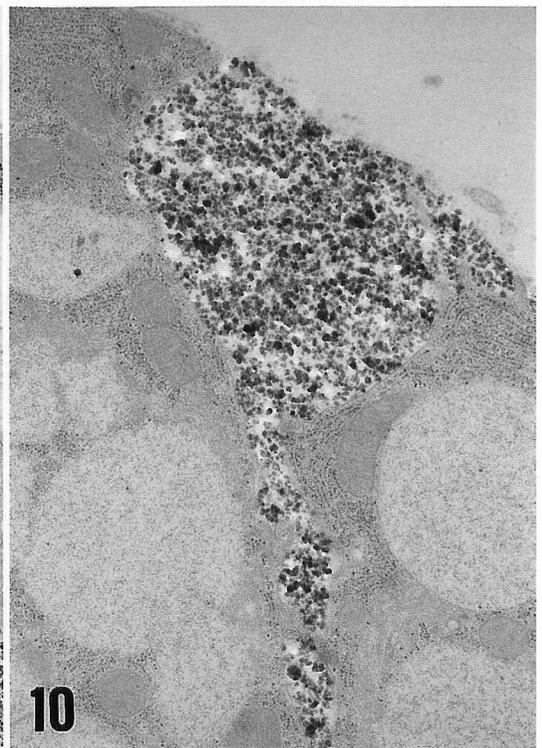
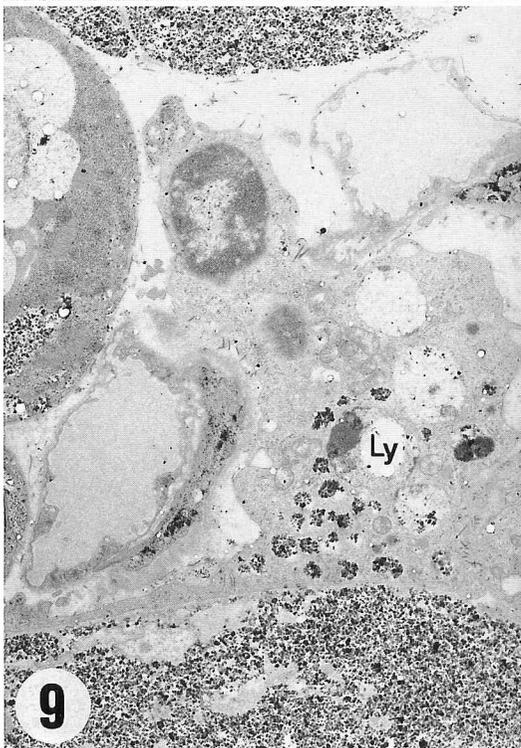
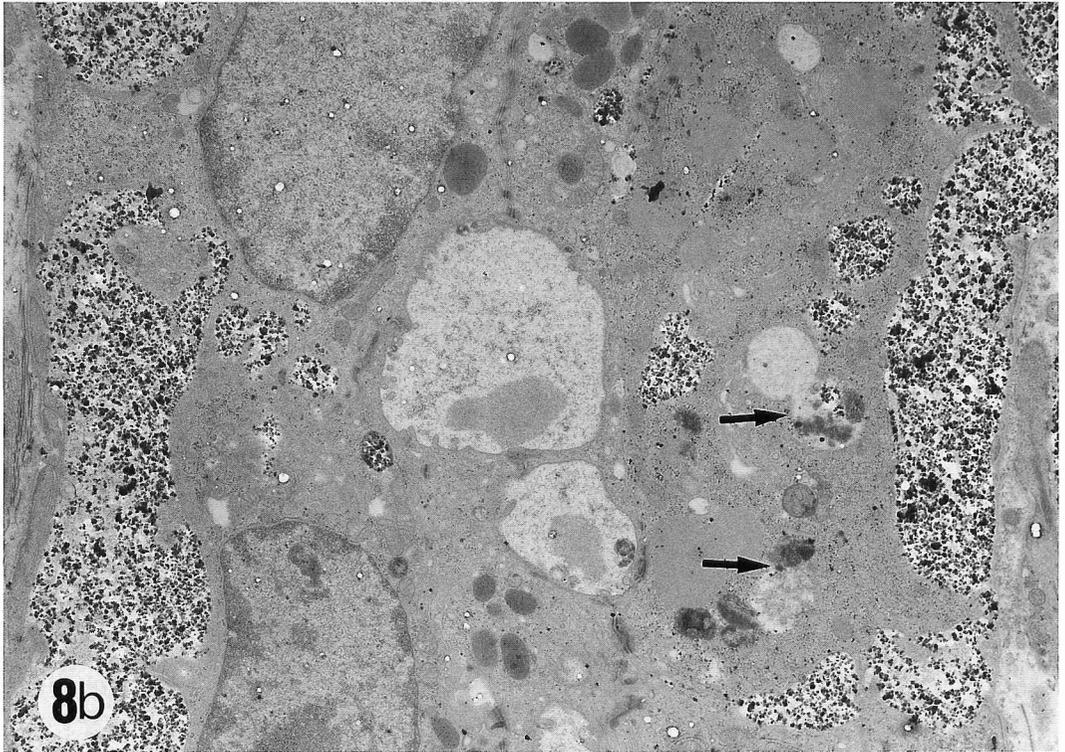
Figures 説明

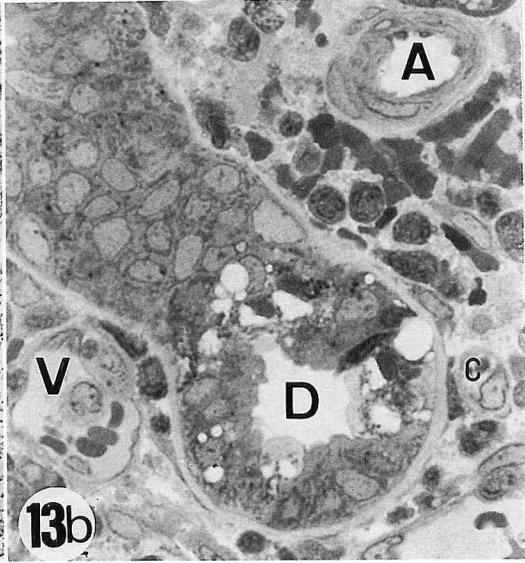
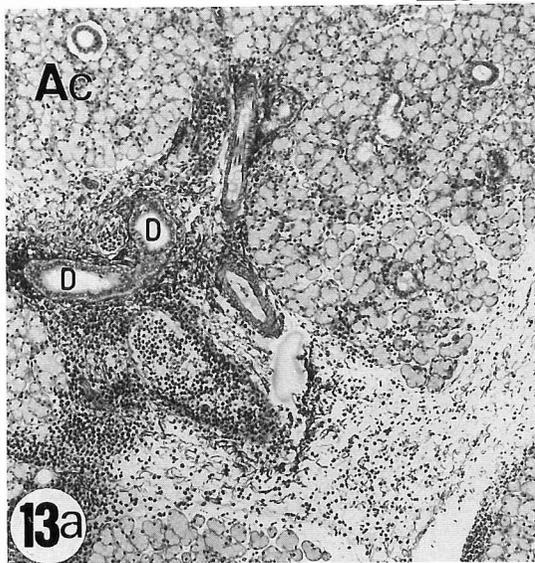
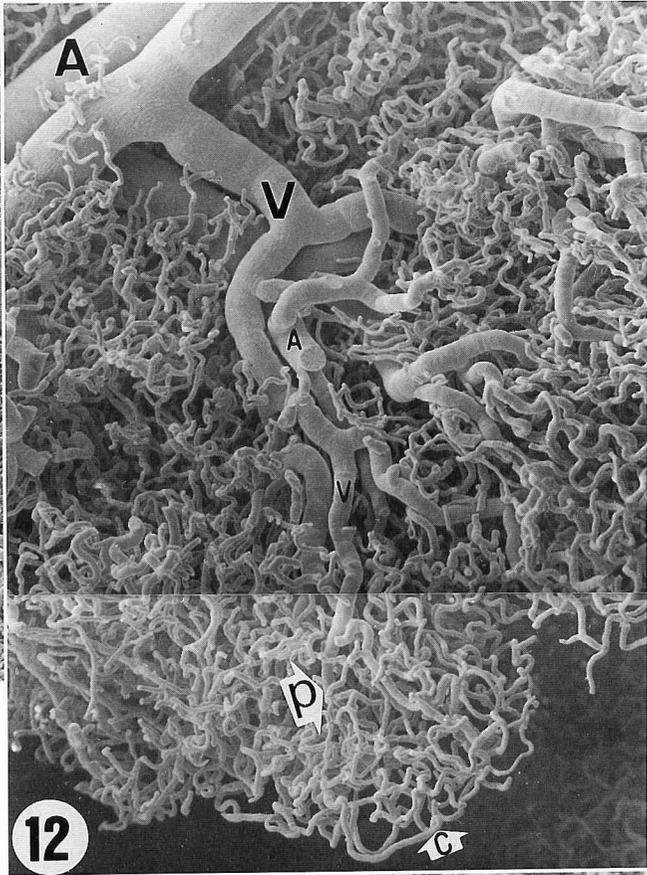
- Fig. 1 腺房細胞と線条部導管細胞の Fe 反応陽性所見。Fe 染色, $\times 1,800$
- Fig. 2 腺房細胞周囲にマクロファージがフェリチン粒子を貪食する所見。Fe 染色, $\times 1,800$
- Fig. 3 腺房細胞の破壊と Fe 反応陽性物が基底膜と腺腔の間, 間質結合織にみられる。Fe 染色, $\times 1,800$
- Fig. 4 腺房細胞周囲と間質結合織に Fe 反応陽性物を認め, 一部では貪食細胞による貪食像を認める。Fe 染色, $\times 1,800$
- Fig. 5 線条部導管上皮細胞にラテックスフェリチン混合物の貪食所見 (矢頭) と貪食空胞 (矢印) を認める。(M: ミトコンドリア) $\times 43,200$
Inset: 貪食空胞内にみられたラテックスフェリチン混合物 (矢印)。 $\times 43,200$
- Fig. 6 腺房部には接着装置の断裂 (矢印) を伴った腺房細胞の破壊 (*) を認める。(Ac: 腺房細胞) $\times 11,400$
- Fig. 7 腺房細胞の基底膜 (BM) 下に注入されたラテックスビーズ (LA) とフェリチン粒子 (Fe) を認める。Fe は BM を透過し間質に分散している。 $\times 84,230$
- Fig. 8a 線条部と腺房部の上皮細胞にインク粒子の取り込みがあるが, 基底膜外への漏洩所見はなかった。(Ac: 腺房細胞, SD: 線条部導管上皮細胞) $\times 4,000$
Inset: 介在部, 線条部, 腺房部に取り込まれたインク粒子の光顕所見。腺房部と線条部に多くの取り込みがみられる。 $\times 1,580$
- Fig. 8b 介在部導管上皮細胞にみられたインク粒子取り込み所見。貪食空胞とライソゾームの融合所見がみられる (矢印)。ほとんどのインク粒子は基底膜と上皮細胞の間に貯留し, 基底膜を透過する所見はみられない。 $\times 7,000$
- Fig. 9 腺房上皮細胞外側の筋上皮細胞との境界部に集積した貪食細胞によるインク粒子貪食像。(Ly: ライソゾーム) $\times 4,666$
- Fig. 10 腺房細胞間に基底膜へ至る多量のインク粒子貯留がある。インク粒子の基底膜透過はみられない。 $\times 10,650$
- Fig. 11 合成樹脂血管鑄型の走査電顕所見。比較的太い動脈(A), 静脈(V)が末梢腺房部近くまで到達している。 $\times 38$
- Fig. 12 後毛細血管静脈(P)は腺房周囲毛細血管網(C)にきわめて近い部位より発生している。(A: 動脈系, V: 静脈系) $\times 175$
- Fig. 13a,b 小葉間結合織の浮腫と出血, 細葉間, 小葉間導管周囲結合織に好中球を主とする炎症細胞浸潤, 細静脈の拡張がみられる。(D: 細葉間導管, A: 細動脈, V: 細静脈, C: 毛細血管, Ac: 細葉) a; $\times 320$, b; $\times 1,700$
- Fig. 14 48時間後, 小葉内結合織と腺房部に高度な出血と壊死がみられる。PAM 染色, $\times 485$
- Fig. 15 1 カ月後, 小葉間に膠原線維, 好銀線維の増加と小葉間導管上皮細胞に再生異常と微絨毛の発達がみられる。PAM 染色, $\times 840$
- Fig. 16 抗 BSA 抗体陽性反応物が小葉内結合織にみられる。 $\times 2,000$
- Fig. 17 抗 IgG 抗体陽性反応物が腺房周囲の結合織にみられ, 抗 BSA 抗体陽性反応物とはほぼ同一部位に陽性である。 $\times 2,000$
- Fig. 18 抗 C3 抗体陽性反応物が, ごく微量であるが抗 BSA, 抗 IgG 抗体陽性体陽性反応部と同様の部位にみられる。 $\times 2,000$
- Fig. 19a 線条部導管上皮細胞内に抗 BSA 抗体反応陽性物の取り込みと間質への漏洩がみられる。 $\times 3,850$
- Fig. 19b Fig. 19a の暗視野所見。DAB 反応物の顆粒状の局在が明瞭に確認され, 細胞内だけでなく管腔面にも陽性所見がみられる。 $\times 3,360$
- Fig. 20 抗 IgG 抗体反応陽性物をもった導管上皮細胞が管腔内に脱落する所見がみられる。 $\times 1,600$
- Fig. 21 線条部導管上皮細胞内および微絨毛にみられる抗 C3 抗体反応陽性所見。 $\times 3,500$
- Fig. 22 細静脈 (Ve) と腺房細胞 (Ac) 間の組織間隙に高電子密度斑 (DD) の沈着がみられる。細静脈は有窓型である (矢印), $\times 13,300$
- Fig. 23 小葉間導管上皮細胞に空胞変性 (Va) がみられ, 基底膜直下に高電子密度斑 (DD) の形成と好中球による貪食像 (矢頭) がある。好中球には貪食空胞とライソゾームの融合像 (矢印) がみられる。また, 基底膜と導管上皮細胞の間に侵入した好中球 (拳) もみられる。 $\times 3,930$
- Fig. 24 変性壊死した好中球 (矢印), 腺房細胞 (Ac) と, フィブリンの析出 (矢頭) がみられる。 $\times 3,235$

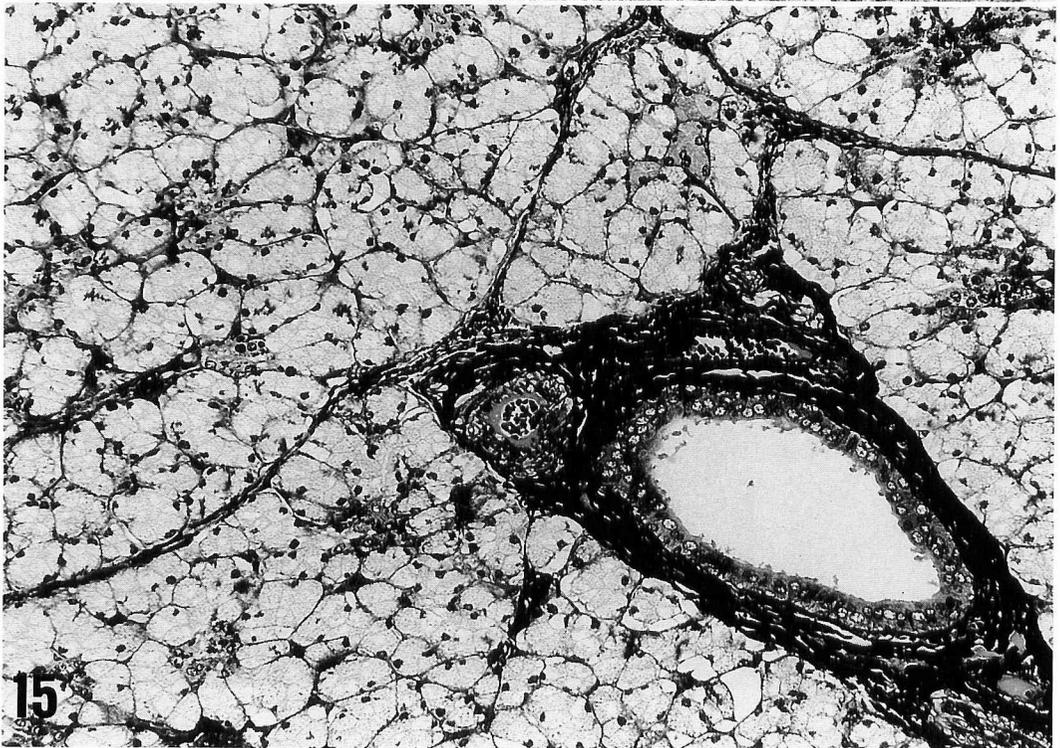
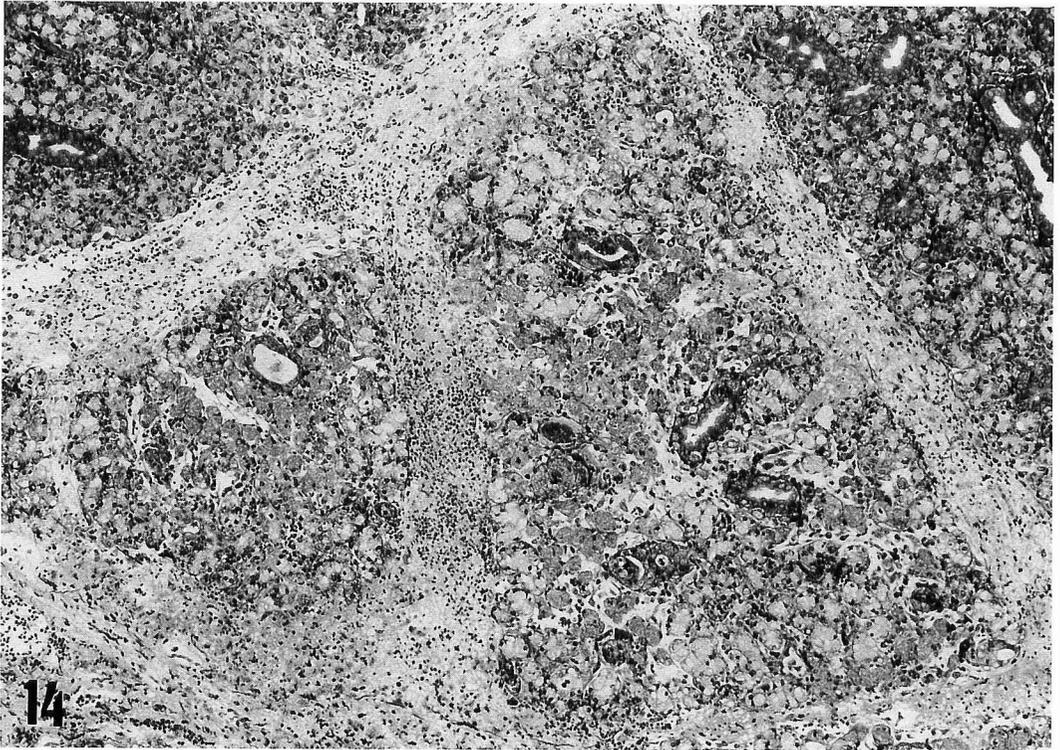




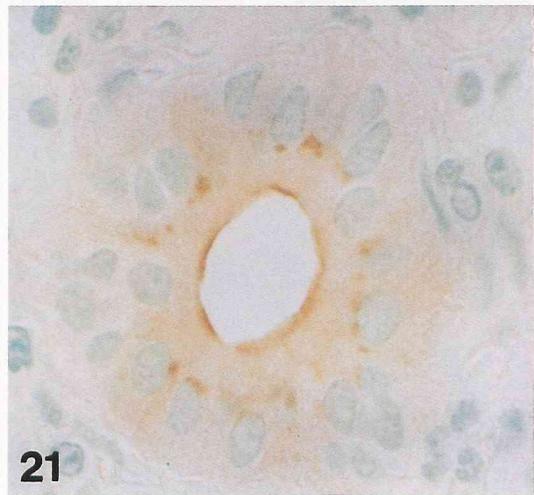
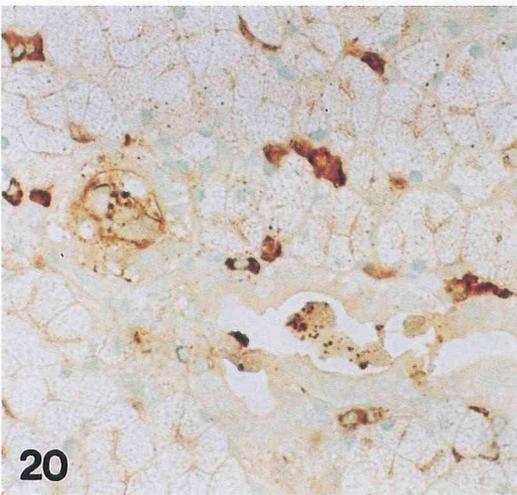
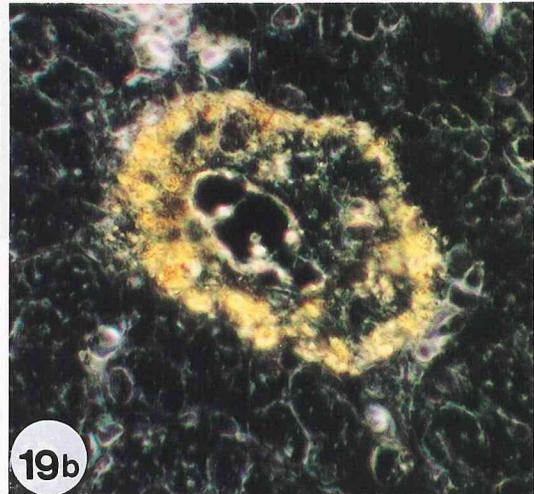
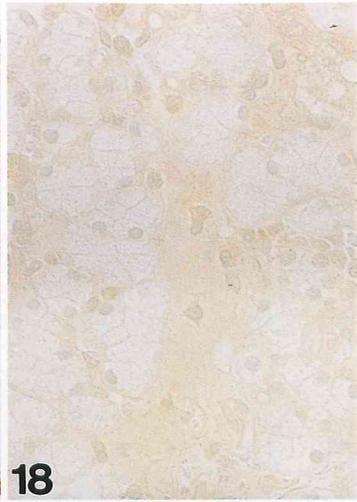
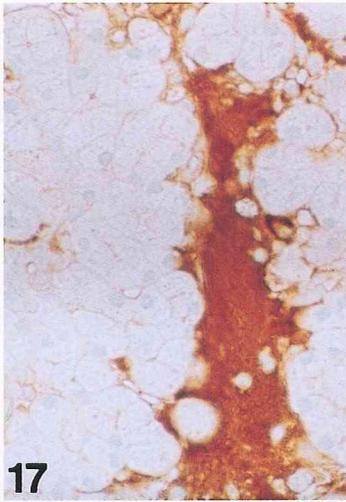
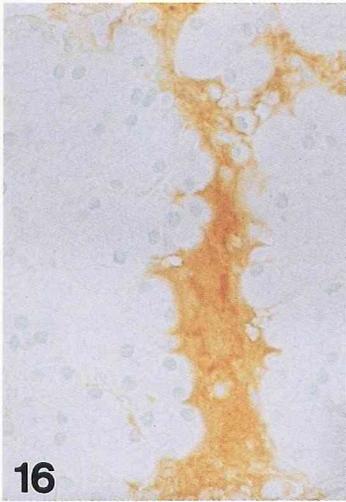


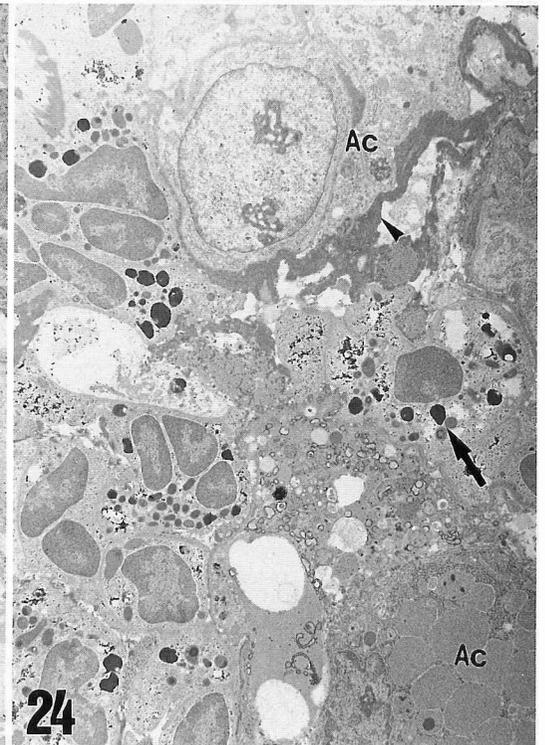
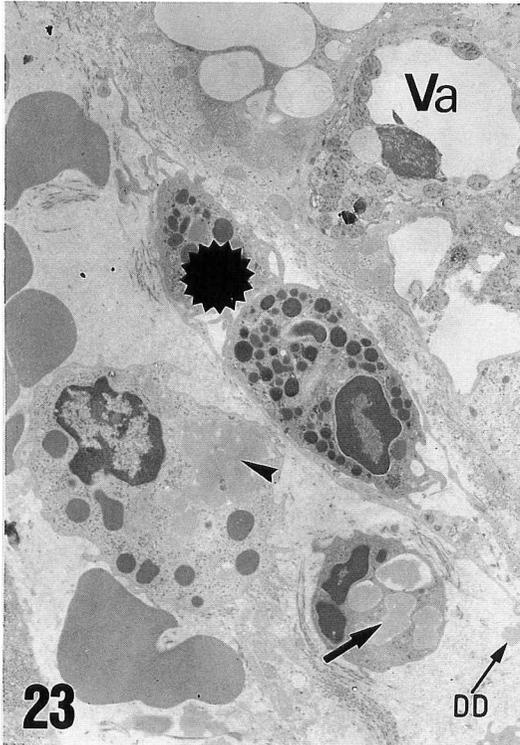
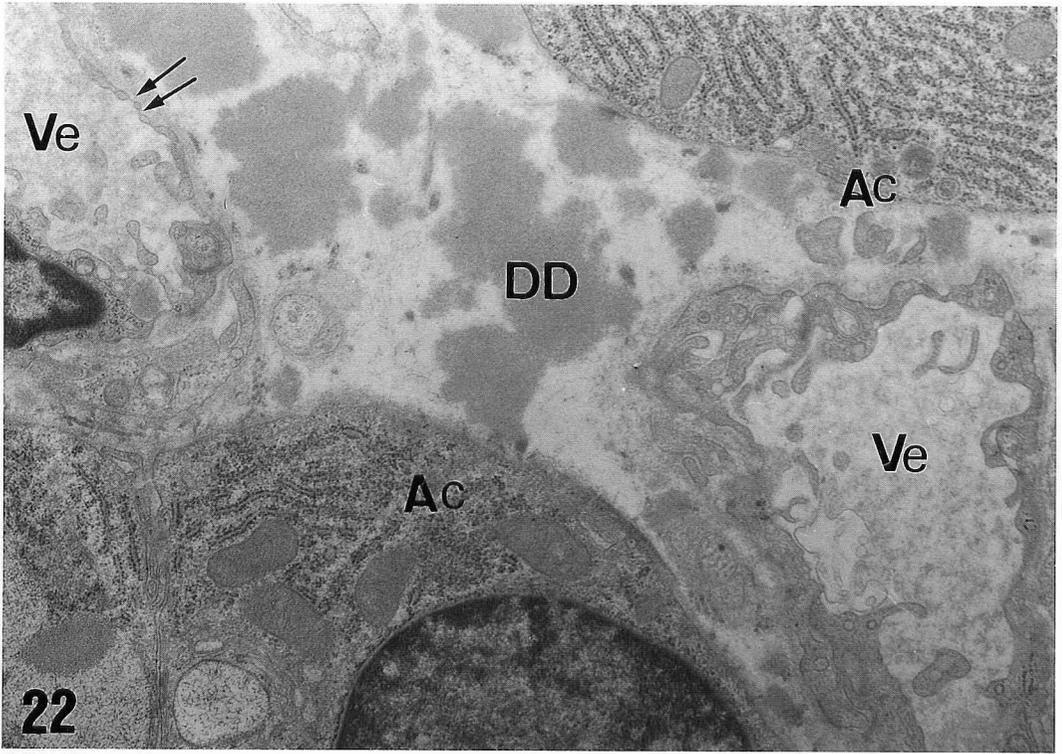






家兔の逆流性唾液腺病変





文 献

- 1) Shigematsu, H., Murakami, S. and Akikusa, B. : Extratubular efflux and nephropathy. *Acta Pathol Jpn*, 34 : 715-726, 1984
- 2) Koizumi, T., Oguchi, H., Kawa, S., Yanagisawa, Y., Kobayashi, T. and Homma, T. : The role of oxygen free radicals in experimental acute pancreatitis in the rat, *Int J Pancreatol*, 5 : 135-143, 1989
- 3) Takai, N., Yoshida, Y. and Kakudo, Y. : Permeability changes to glucose in paracellular pathway of rat submandibular glands by exposure to intraductal pressure. *Jpn J Oral Biol*, 24 : 214-215, 1982
- 4) Uchihashi, K., Takai, N., Yoshida, Y. and Kakudo, Y. : Actual pathway of intraductally injected substances in the rat submandibular gland. *Jpn J Oral Biol*, 24 : 1043-1048, 1982
- 5) Harrison, J. D. and Garrett, J. R. : The effects of ductal ligation on parenchyma of salivary glands of cat studied by enzyme histochemical methods. *Histochem J*, 8 : 35-44, 1976
- 6) 園部英俊 : 家兎耳下腺排せつ管結紮に関する実験的研究—組織化学的検索. *日口外誌*, 24 : 1091-1107, 1978
- 7) 守谷友一 : 家兎耳下腺排せつ管結紮に関する実験的研究—電子顕微鏡的観察. *日口外誌*, 28 : 604-619, 1982
- 8) 佐藤隆吉 : 家兎耳下腺排せつ管結紮に関する実験的研究—回復過程の電顕的検討. *日口外誌*, 27 : 1721-1735, 1981
- 9) Yoshiura, K. and Kanda, S. : Radiological studies of experimentally induced sialoadenitis of the mouse parotid gland, quantitative microsialography and histology. *Dentomaxillofac Radiol*, 18 : 25-30, 1989
- 10) 前多一雄, 小坂井透, 村山俊一 : 家兎耳下腺に対する造影剤の影響 (第2報). 第17回日本歯科放射線学会会誌 : 66, 1982
- 11) M. 市川 誠 : 導管破綻による逆流性唾液腺病変. —SLE患者の口唇腺生検の病理組織像—. *松本歯学*, 15 : 46-50, 1989
- 12) 武田泰典 : ヒト顎下腺導管内にみられる微小石灰化物. *日本唾液腺学会誌*, 30 : 57-59, 1989
- 13) Sela, J., Ulmansky, M., Dishon, T., Rosenmann, E. and Boss, J. H. : Experimental allergic sialoadenitis. I. Acute sialoadenitis induced by a local immune reaction. *Virchows Arch [A]*, 335 : 213-219, 1972
- 14) Dishon, T., Sela, Y., Ulmansky, M., Rosenmann, E. and Boss, Y. H. : Experimental allergic sialoadenitis. III. Acute parotitis induced by instillation of antiserum to rat plasma into the glandular duct of rats. *Experimentia*, 28 : 1360-1361, 1972
- 15) Ulmansky, M., Dishon, T., Rosenmann, E., Sela, J. and Boss, J. H. : Experimental allergic sialoadenitis. IV. Studies on the etiopathogenetic mechanisms of the acute and chronic inflammatory process. *Isr J Med Sci*, 8 : 1791-1798, 1972
- 16) Sela, J., Dishon, T., Rosenmann, E., Ulmansky, M. and Boss, J. H. : Experimental allergic sialoadenitis. V. Comparison of the response of the parotid gland and synovial membrane to multiple antigenic challenges. *J Oral Pathol*, 2 : 7-15, 1973
- 17) Dishon, T., Sela, J., Ulmansky, M., Rosenmann, E. and Boss, J. H. : Experimental allergic sialoadenitis. VI. Prevention by antihistamine and induction by intraductal instillation of preformed immune complexes. *Virchow Arch [A]*, 359 : 283-288, 1973
- 18) Sela, J., Bab, J. A., Dishon, T., Rosenmann, E. and Boss, J. H. : Experimental allergic sialoadenitis. VII. Reactivity of the parotid gland to antigenic challenge in passively immunized rat. *J Oral Pathol*, 4 : 11-18, 1975
- 19) Sela, J., Bab, J. A., Rosenmann, E. and Boss, J. H. : Experimental allergic sialoadenitis. VIII. Acute parotitis following intraductal instillation of antiserum to salivary antigens in the rat. *J Pathol*, 119 : 129-133, 1976
- 20) Boss, J. H., Rosenmann, E. and Sela, J. : Experimental allergic sialoadenitis. X. Chronic destructive parotitis induced in immunized rats by daily intraductal challenges with antigen. *Pathol* 96-105, 1977

- 21) 吉浦一紀, 中村 卓, 荒木和之, 小野容子, 神田重信: マウス耳下腺の微小唾液腺造影法. 日口科誌, 36: 156-161, 1987
- 22) Garrett, J. R. and Parsons, P. A.: Movement of horseradish peroxidase in rabbit submandibular glands after ductal injection. *Histochem J*, 8: 177-189, 1976
- 23) Parsons, P. A. and Garrett, J. R.: Movement of horseradish peroxidase in submandibular glands of dogs after ductal injection. *Med Biol*, 55: 249-260, 1977
- 24) Sigematsu, H., Niwa, Y., Takizawa, J. and Akikusa, B.: Arthus-type nephritis. I. Characterization of glomerular lesions induced by insoluble and poorly soluble immune complexes. *Lab Invest*, 40: 492-502, 1979
- 25) 藤林孝司: 口腔粘膜における Arthus 反応の研究. 第1報 組織学的研究, 歯基礎誌, 8: 71-82, 1966
- 26) 渡辺慶一, 和泉伸一, 堤 寛, 伊藤丈夫, 武市光司: 酵素抗体法の染色手技, 光学顕微鏡写真撮影, 渡辺慶一, 中根一穂 (編), 酵素抗体法 (改訂版), pp. 37-136, 学際企画, 東京, 1985
- 27) 福島祥紘: 唾液腺, 構造と機能. 現代病理学大系13A, pp. 3-12, 中山書店, 東京, 1985
- 28) Hand, A. R.: Functional ultrastructure of the salivary glands. V. Intercellular junctions: A tight junctions and epithelial permeability. In: Sreebny, L. M. (ed.), *The salivary system*, pp. 55-57, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1987
- 29) 比企能達: 唾液腺ノ内分泌ニ就テ. 第2編, 唾液腺条紋部ノ機能ニ就テ. 東京医学会雑誌, 47: 777-815, 1933
- 30) 湯浅 辛: 唾液腺条紋部の吸収作用に関する実験的研究. 日病会誌, 30: 244, 1940
- 31) 湯浅 辛: 唾液腺条紋部の吸収作用に関する実験的研究 (第2報). 日病会誌, 31: 728-730, 1941
- 32) 奥井 寛, 八谷忠伸, 野村雅久, 安井良一, 江崎正人, 山原幹正, 石川武憲, 下里常弘: イヌ顎下腺における経導管的逆行性注入異物の消長に関する電顕的検索. 日口外誌, 34: 832-844, 1988
- 33) 赤尾周一, 黒田 慧: (凍結割断レプリカ法による電子顕微鏡像) 腺外分泌細胞間の結合. 代謝, 18: (11) i-ii, 1981
- 34) 佐々木康人, 柴 芳樹, 菅野義信: ラット顎下腺の唾液分泌に伴うギャップ結合細胞間連絡の長時間周期の変動. 日本唾液腺学会誌, 30: 39-41, 1989
- 35) 菅野義信: 唾液腺腺房細胞のギャップ結合の役割を考える. 日本唾液腺学会誌, 31: 11-23, 1990
- 36) 森永泰信: 唾液腺血管系の合成樹脂鑄型法による立体的研究. II. 家兎の唾液腺の血管系に就いて. 岐阜医紀, 3: 150-159, 1955
- 37) 上条彦彦: 唾液腺の微小循環, 図説口腔解剖学, 5 内臓学, pp. 1475-1479, アナトーム社, 東京, 1971
- 38) 岸 好彰, 原田庸平, 高橋和人: イヌ耳下腺の血管構築. 日本唾液腺学会誌, 31: 71-72, 1990
- 39) 森永泰信: 唾液腺血管系の合成樹脂鑄型法による立体的研究. I. 犬の唾液腺の血管系に就いて. 岐阜医紀, 3: 26-39, 1955
- 40) 森永泰信: 唾液腺血管系の合成樹脂鑄型法による立体的研究. III. 家鶏の唾液腺血管系に就いて. 岐阜医紀, 3: 242-249, 1955
- 41) 森永泰信: 唾液腺血管系の合成樹脂鑄型法による立体的研究. IV. 人の唾液腺の血管系に就いて. 岐阜医紀, 4: 131-135, 1956
- 42) 高橋和人: 歯周組織の血管網を視る. 歯肉を知らう(2)一だれも知らなかった歯肉の microcirculation一. 歯界展望, 70: 104-120, 1987
- 43) Mayrer, A. R., Kashgarian, M., Ruddle, N. H., Marier, R., Hodson, C. J., Richards, F. F. and Androle, V. T.: Tubulointerstitial nephritis and immunologic responses to Tamm-Horsfall protein in rabbits challenged with homologous urine or Tamm-Horsfall protein. *J Immunol*, 128: 2634-2642, 1982
- 44) Sato, K., Oguchi, H., Yoshie, T. and Koizumi, T.: Tubulointerstitial nephritis induced by Tamm-Horsfall protein sensitization in guinea pigs. *Virchows Arch [B]*, 58: 357-363, 1990

(3. 4. 1 受稿)