

原 著

シェーグレン症候群における口唇小唾液腺生検に関する検討

下山久美子, 小川法良, 澤田 仁
木本 理, 鈴木大介, 林 秀晴

Study of procedure of labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome

Kumiko SHIMOYAMA, Noriyoshi OGAWA, Jin SAWADA,
Osamu KIMOTO, Daisuke SUZUKI and Hideharu HAYASHI*The Third Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine*

(Received November 6, 2008)

summary

Minor salivary gland biopsy is useful for diagnosis of Sjögren's Syndrome, because it has 87.4% of sensitivity, 87.3% of specificity and 87.4% of accuracy. However, SS cannot be diagnosed solely on focus score (FS). Moreover, FS is at most semi-quantitative. We questioned 30 registered facilities of Society of Japan Sjögren's Syndrome about the method and evaluation of minor salivary gland biopsy. As a result, it turned out that there were no standard methods in the procedure of salivary gland biopsy. The small salivary gland can be reached easily with little invasive method, however there are several problems, which include ①necessity of a standard technique, ②minimization of the pain and ③establishment of proper evaluation system. It is thought that the establishment of a standard technique and evaluation method is necessary to minimize the pain and collect the sufficient amount of tissue. Here we report the analysis of the procedure of minor salivary gland biopsy performed in other institutions as well as in our hospital in order to propose a standardized procedure and evaluation system.

Key words—minor salivary gland biopsy; focus score; Sjögren's syndrome

抄 録

シェーグレン症候群 (Sjögren's Syndrome : SS) の診断における病理学的検査は感度 87.4%, 特異度 87.3%, 正確度 87.4% と非常に優れた検査であり, SS 診断に重要であると考えられる。一方で, Focus score (FS) は focal lymphocytic sialadenitis の半定量的な評価法であり, FS のみで SS の確定診断はできない。今回, 我々は口唇小唾液腺生検の手技および評価に関して検討するため, 日本シェーグレン症候群研究会の登録施設, 30 施設に口唇小唾液腺生検に関するアンケートを行なった。その結果, 用いる器材や手技, 摘出する唾液腺の個数など, 基本的な手技や評価法が統一されていないことが判明した。口唇小唾液腺は到達しやすく, 簡便で侵襲性が少ない手技ではあるが, ①標準的手法の確立, ②苦痛の軽減, ③評価者による差の是正などの課題が残されていると考えられる。十分な検体の採取や, 被験者の苦痛を最小限にするために, 標準的手法および評価法の確立が必要であると考え, 当科および他施設で施行している口唇小唾液腺生検法および評価法に関して報告する。

はじめに

口唇小唾液腺生検は 1968 年, Chisholm と Mason によって報告された¹⁾。それ以前は大唾液腺の生検または針生検が施行されていたが, 侵襲性が高いことや十分な評価が行えないなどの問題があり¹⁾, より簡便な口唇小唾液腺生検が考案された。口唇小唾液腺生検は主にシェーグレン症候群 (Sjögren's Syndrome : SS) の診断のため施行にされるが, ア

ミロイドーシス^{2,3)}, サルコイドーシス⁴⁾, 骨髄移植後の移植片対宿主病⁵⁾, 悪性リンパ腫^{6,7)}などの診断に用いられることもあり, 有用性は高い。

SS は外分泌腺, おもに唾液腺および涙腺の慢性炎症により口腔乾燥症状や眼乾燥症状を来す疾患である⁸⁾。現時点では確定診断が可能な単一の検査は存在せず, 診断は臨床症状 (口腔・眼乾燥症状), 機能的検査 (サクソントテストやシンチグラフィー, 眼科検査), 画像検査 (シアログラフィー, MR シアログラフィー), 血清学的検査 (抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体) および病理組織学的検査 (口唇小唾

液腺生検、涙腺生検)を評価し、総合的に行う^{9,10)}。1999年厚生省SS改訂診断基準では、病理組織、口腔、眼科、血清学的検査の4項目のうち2項目以上を満たす場合にSSと診断される。このため、必ずしも口唇小唾液腺生検を行う必要はない。しかし、藤林らの報告によれば¹¹⁾、病理学的検査は感度87.4%、特異度87.3%、正確度87.4%と非常に優れた検査であり、SS診断に重要であると考えられる。一方で、Focus score (FS)はfocal lymphocytic sialadenitisの半定量的な評価法であり¹¹⁾、評価者により結果が異なることや^{9,12)}、加齢¹³⁾、喫煙¹⁴⁾などによる影響を認めるという報告もあり、FSのみでSSの確定診断はできない^{9,10)}ことに留意すべきである。また、基本的な手技や評価法が統一されていないのが現状である。適切なFSの評価のためには十分なホルマリン固定とパラフィン包埋組織が必要であるが、手技に伴う患者の苦痛や合併症の発生、小さな組織のため検体の量が限られるという問題がある。

我々はシェーグレン症候群国際協力臨床連盟(Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA))に参加し、統一した手技や評価法の重要性を認識した¹⁵⁾。今回、日本シェーグレン症候群研究会の登録施設30施設に口唇小唾液腺生検に関するアンケート調査を行ない、解析した。この結果をもとに、当科および他施設で施行している口唇小唾液腺生検法およびその評価法を再考し、文献的考察を含め述べる。

当科における口唇小唾液腺生検法

1. 準備

血管収縮剤含局所麻酔剤(エピネフリン含(0.5~2%)リドカイン(一般に歯科で使用されているカートリッジは、8万倍エピネフリン含2%リドカイン))、注射器と注射針(27G)、メス#15刃(丸刃)、眼科剪刀(直/曲)、眼科鑷子あるいはアドソン鑷子(有鉤/無鉤)、ヘガール持針器、縫合剪刀、針付き縫合糸(吸収糸:VICRIL 5.0, DEXON 5.0, Polysorb 5.0等)、滅菌ガーゼ、保冷剤、術者が一人の場合には挟瞼器(クント氏挟瞼器など)。

2. 方法

1) 体位および消毒

歯科用リクライニングシートあるいはベッドを使用し、坐位、半坐位、臥位問わず、患者の不安が少

なく、術者に負担のかからない姿勢で行なう。ガーゼなどで視界をさえぎり、患者の恐怖感を軽減する。出血や痛みに対する過度の不安や緊張が予想される場合には、施行前に切開部位を保冷剤により冷却する。ベンザルコニウム、ヒビテングルコネートなどの消毒薬を使用して、口唇、歯芽、歯肉などの消毒を行う。

2) 麻酔

粘膜を観察して切開部位を決定する。切開する部位は外見上正常な下口唇の粘膜部位で口唇赤線(図1a☆)と口唇前庭(図1a★)のほぼ中間のラインで、小唾液腺の開口部の多い部位を選択する。下口唇粘膜には唾液腺開口部が観察されるため、開口部が多く見られる部位を選択し、切開する。血管収縮剤含局所麻酔剤(エピネフリン(0.5~2%)含塩酸リドカインなど)を用い、浸潤麻酔を行う。

3) 切開

アシスタントは下口唇を展開するため適宜伸展・保持する。この際、指腹で下口唇を押し上げるように固定すると、より小唾液腺の摘出が容易になる。切開後は滅菌ガーゼで適宜、血液を除去し、視界を保つ。この際、組織の挫滅や非特異的炎症を惹起しないようやさしく押さえるよう心がける。アシスタントの確保が困難な場合、挟瞼器を用いた下口唇展開を試みる(図1b)。

麻酔時に決定した切開部位を1.5~2.0cmに渡り、メス(#15刃)で横切開する(図1a, b☆-★)。切開が不十分であった場合は、メスによる切開を再び加える。剪刀による切開は深さの調節が困難であり、血管および神経を損傷する恐れがあるためできるだけ行わない。切開部は楕円形となり、唾液腺が露出している状態がよい。

4) 摘出

小唾液腺を切開部位直下に露出し、小唾液腺を有鉤鑷子(アドソン鑷子)で牽引し、同時に眼科剪刀で付着している結合織を鈍的に剥離、摘出する。摘出された唾液腺は大きさや色調などの肉眼的所見を観察する。切開部位直下に露出した小唾液腺(図1c①~⑤)を摘出した後、眼科剪刀で1回ずつ計6カ所(図1c(a)~(f))を鈍的剥離し、切開部周辺の小唾液腺を残らず摘出する。

5) 縫合

唾液腺を摘出した後、縫合糸(5.0等)で3~4針縫合し、止血を確認する。縫合の際、切開面や針を保持しやすいため、無鉤鑷子を使用する。縫合した

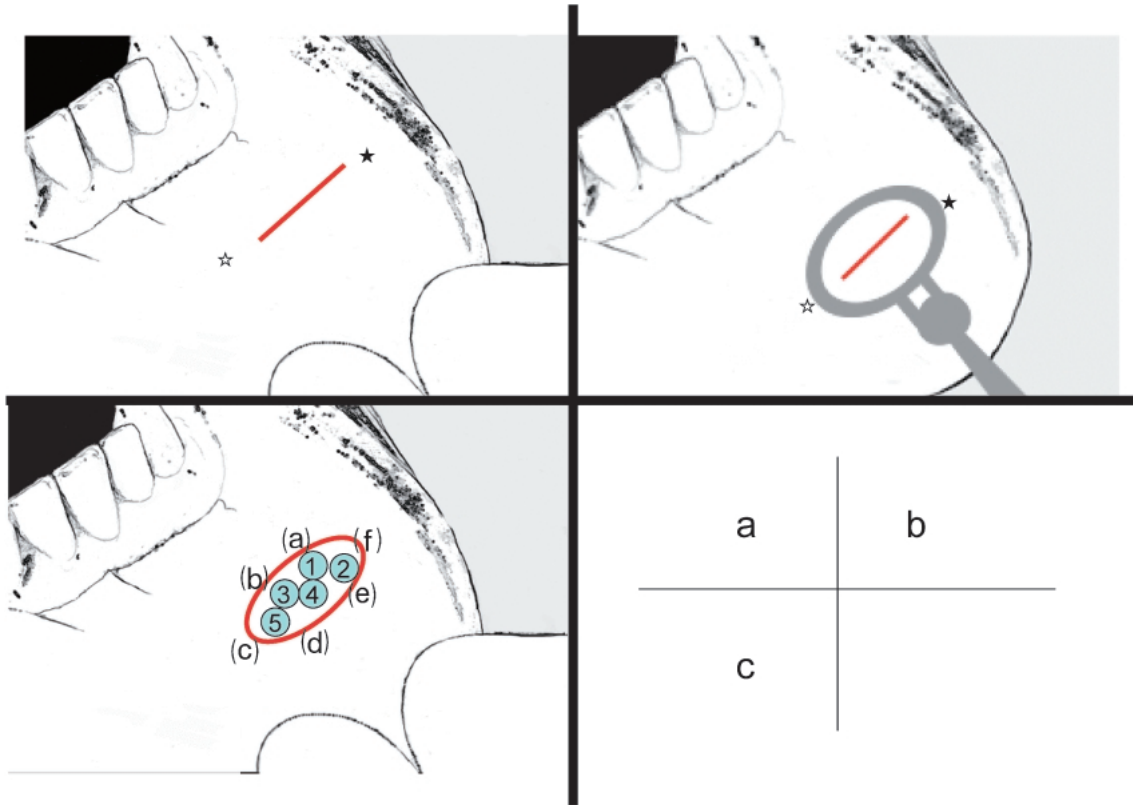


図 1

- a. アシスタントは下口唇を展開するため適宜伸展・保持する (図 1a). 切開する部位は外見上正常な下口唇の粘膜部位で口唇赤線 (☆) と口唇前庭 (★) のほぼ中間のラインで、小唾液腺の開口部の多い所を選択する. 1.5~2.0 cm に渡り、メス (#15 刃) で横切開する (図 1a☆-★).
- b. 術者が一人の場合、挟瞼器を用いて下口唇を展開し、1.5~2.0 cm に渡り、メス (#15 刃) で横切開する (図 1b☆-★).
- c. 切開部位直下に露出した小唾液腺 (図 1-c①~⑤) を摘出した後、眼科剪刀で 1 回ずつ 6 カ所 (図 1-c(a)~(f)) を鈍的剥離し、切開部周辺の小唾液腺を残存なく摘出する.

後はベンザルコニウム、ヒビテングルコネートなどの消毒薬で消毒後、2×5 cm 程度のガーゼを創傷部に当て、体表面より保冷剤で冷却する。経過観察の後、止血を確認して終了とする。感染予防として抗生剤を 5 日間程度、疼痛に対して鎮痛剤の屯用で対処する。帰宅後、紫斑、腫脹、疼痛などが見られた場合には保冷剤で冷却させる。また、直後より水分や食事の摂取は可能であるが、数日間には可能な限り軟らかく刺激の少ないものを摂取するように指導する。吸収糸は翌日~7 日程度で吸収され脱落するため抜糸は行わないが、吸収糸の残存によりひきつれなどによる不快感や疼痛の遷延、感染症などの原因となることから、7~10 日経過しても残存している場合には抜糸を行っている。

6) 検体の提出

我々の施設においては、病理検体は断面積約 12~15 mm² 以上を目標として提出している。腺直径と大まかな切片面積は表の通りである (表 3)。

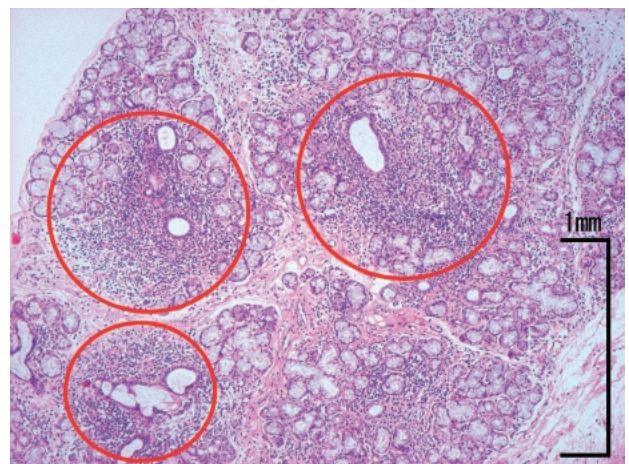


図 2

小葉内導管周囲の 50 個以上の巣状またはびまん性リンパ球浸潤を 1 focus (図 2-○) とし、口唇小唾液腺 4 mm² あたりの focus として Focus Score FS) を算出する。1 focus/4 mm² (FS 1) 以上を陽性とし、びまん性の細胞浸潤を認めるときには FS 12 を最高とする。本症例は 25 focus/18 mm²=FS 5.6/4 mm² と判定。

7) スコアリング

小唾液腺は摘出後 10%ホルムアルデヒドで固定後、パラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色で観察する。小葉内導管周囲の 50 個以上の巣状またはびまん性リンパ球浸潤を 1

focus とし⁹⁾、口唇小唾液腺 4 mm² あたりの focus として FS を算出する (図 2)。1 focus/4 mm² (FS 1) 以上を陽性とし、びまん性の細胞浸潤を認めるときには FS 12 を最高とする¹⁰⁾。

表 1

小澤病院	内科・リウマチ科
鹿児島大学	医学部保健学科看護学専攻母性・小児看護学 医学部聴覚頭頸部疾患学
金沢医科大学	医学部血液免疫制御学
金沢大学	医学部リウマチ膠原病内科
九州大学	医学部大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学 医学部口腔顎顔面外科学
京都大学	医学部感覚運動系外科学講座口腔外科学 大学院医学系研究科臨床免疫学
倉敷成人病センター	リウマチ膠原病センター
久留米大学	医学部第一内科 医学部口腔外科
高知大学	医学部腫瘍病態学講座口腔腫瘍制御学 医学部消化器病態学
国立病院機構 東京医療センター	内科
国立病院機構 横浜医療センター	歯科口腔外科 内科
埼玉医科大学	総合医療センター リウマチ膠原病内科
佐賀大学	医学部内科学 医学部口腔外科
札幌医科大学	医学部第一内科 医学部耳鼻科
産業医科大学	医学部第一内科学 医学部歯科口腔外科学
市立札幌病院	免疫血液内科 耳鼻科
市立室蘭総合病院	内科 耳鼻科
千葉耳鼻咽喉科医院 (盛岡市)	
筑波大学	大学院 人間総合科学研究科 先端応用医学専攻臨床免疫学 医学部歯科口腔外科
鶴見大学	歯学部口腔外科学
徳島大学	医学部耳鼻科
富山赤十字病院	耳鼻科
長岡赤十字病院	内科 耳鼻科
長崎大学	大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・制御学
名古屋大学	医学部皮膚科
日本歯科大学	新潟歯学部附属病院 口腔外科・口のかわき治療外来 新潟歯学部口腔外科学教室第 2 講座
日本大学	付属歯科病院口腔外科 練馬光が丘病院内科
浜松医科大学	医学部第三内科
兵庫医科大学	内科学リウマチ・膠原病科
藤田保健衛生大学	医学部 リウマチ・感染症内科 医学部耳鼻科

表2 各施設における口唇小唾液腺生検法の比較

施行している診療科	口腔外科	37%	耳鼻科	31%	内科	26%	その他	6%		
スタッフの数	1人	9.4%	2人以上	82%						
体位	臥位	52%	坐位	45%						
所要時間	14±8.49 (5~40) 分									
切開前の消毒	している	71%	していない	23%						
局所麻酔	エピネフリン含リドカイン	81%	リドカイン	9%	その他	10%				
	局所麻酔アレルギーの対処	行なわない	43%	他剤へ変更	37%	経験なし	12%	その他	7%	
メス	角刃	43%	丸刃	40%						
鑷子	無鈎鑷子	66%	有鈎鑷子	20%	両方	7%	その他	7%		
切開	縦切開	51%	横切開	23%	その他	26%				
鈍的剥離数	2.25±1.49 (0~5) 箇所									
摘出唾液腺組織数	4.79±2.09 (2~12) 個									
縫合糸	非吸収糸	82%	吸収糸	11%	その他	7%				
縫合数	2.78±1.50 (1~8) 箇所									
合併症	腫脹	56.7%	疼痛	50.0%	不快感	46.7%	出血	36.7%	感染	10.0%
予防的抗菌剤	行っている	73%	行っていない	20%	その他	7%				
鎮痛剤の処方	行っている	77%	行っていない	20%	その他	3%				
局所の冷却	行っていない	94%	行っている	3%	その他	3%				
生検後の食事指導	行っている	56%	行っていない	37%	その他	5%				

各施設における口唇小唾液腺生検法の比較

日本シェーグレン症候群研究会の登録施設、30施設（表1）に口唇小唾液腺生検に関するアンケート調査を行った（表2）。

1) スタッフ、体位および消毒、麻酔

施行する診療科は口腔外科37%、耳鼻咽喉科31%、内科26%の順で、スタッフの数は、1人9.4%、2人以上82.0%であった。施行する体位は、臥位52%、座位45%、所要時間は平均14±8.49(5~40)分、切開前の消毒は約70%の施設が行なっていた。局所麻酔は約80%の施設で血管収縮剤含有の局所麻酔薬を使用していた。局所麻酔剤アレルギーの症例に関しては、43%が検査の中止、37%が他剤に変更して行なうと回答した。

2) 切開、摘出、縫合

各施設で使用しているメスは角、丸刃半数、鑷子は無鈎鑷子が66%と多く選択される傾向にあった。切開は、縦切開(51%)がやや多い傾向にあったが、ほぼ同数であった。鈍的剥離数は平均2.25±1.49(0~5カ所)で、摘出唾液腺組織数は平均

表3 唾液腺の直径と切片面積

腺直径		切片面積
1.0 mm	≒	1 mm ²
1.5 mm	≒	2 mm ²
2.0 mm	≒	3 mm ²
2.5 mm	≒	5 mm ²
3.0 mm	≒	7 mm ²

4.79±2.00(2~12)個であった。縫合糸は約80%の施設で非吸収糸を用い、縫合数は平均2.78±1.50(1~8)箇所であった。

3) 合併症と対策

合併症は腫脹56.7%、疼痛50.0%、不快感46.7%、出血36.7%、感染10.0%であった。予防的抗菌剤の投与は73%の施設で行なっていた。また鎮痛剤の処方率は77%、局所の冷却は3%、食事指導は56%が行なっていた。

考 察

今回我々は、2つの大きな目的があり、各施設における口唇小唾液腺生検法に関するアンケートを行った。第一は局所麻酔薬、切開法、摘出する唾液腺数など、正確な評価のための必要かつ十分な検体をどのように確保しているかを知ることであり、第二は局所の冷却や体位、縫合などの具体的な手技および患者の苦痛を和らげるためにどのような方法を用いているかを調べるためである。その結果、使用する薬剤や器材、切開法、摘出唾液腺数、術前から術後までの対処など、各施設や検者により一定していないことが判明した。

1) スタッフ、体位および消毒、麻酔

我々の施設では原則的に主に診療する科が生検を行なっている。これには2つの利点があり、一つは大きさや色調などの肉眼的所見の観察が可能であり、十分かつ適切な検体を提出することができる点である。もう一つは余剰組織を迅速かつ適切に処理し、追加検査の為に保存検体や研究へ供することができる点である。適切な focus の算出には少なくとも断面積が 12–15 mm² の唾液腺を必要とする。我々の施設では一般に、約 5 個のホルマリン固定、3～6 個の凍結保存を行なっている。我々は、FS は判定者によりその結果が大きく変わる可能性があることから、時として複数の判定者が必要なこともであると報告した¹⁵⁾。アミロイドーシスや悪性リンパ腫などを疑う症例では、HE 染色以外に特殊染色を提出している。

視野の確保は小唾液腺、末梢神経、血管を可視状態にすることで、唾液腺摘出を容易にすると同時に、神経や血管の損傷などの術中合併症を予防するという重要な意義がある。下口唇の展開および血液の除去は良好な視野を確保する為に重要であり、当院では、アンケート結果と同様、可能な限り術者 2 人あるいは術者 1 人とアシスタント 1 人を確保している。アシスタントの確保が困難な場合、挟瞼器を用いた下口唇展開を行なうこともある (図 1b)。この方法は出血がやや少ない印象があるが、唾液腺が残存する危険が高く、摘出できる唾液腺数が限られることや、挟瞼器による圧迫感、絞扼による紫斑の発生などに注意が必要である。

切開前の消毒は欧米はじめ、諸外国では行なわないことがほとんどであり、感染が多いなどの問題はみられず、必須ではないと考えられる。消毒を行な

うことにより視野を清潔に保ち、さらに乾燥した粘膜による操作の困難性を回避するため、当科では消毒を行なっている。

出血を最小限にとどめることができる点で有用であるため、血管収縮剤含有の局所麻酔剤を用いることが多い。局所麻酔剤の有害事象は、中毒、アレルギー、エピネフリンの過量反応がある。中毒は血中濃度が一定以上に上昇したときに起こる反応で、安全使用量は使用条件、肝、腎機能障害、心不全、血漿蛋白低下、貧血などによって異なるが、エピネフリン添加リドカインの場合で総量 300 mg (エピネフリン添加 2% リドカインで 15 ml 以内) とされている。エピネフリンの過量反応は注射後数分で出現し、通常は数分で消失する。交感神経を刺激するため、用量依存性に心悸亢進、血圧上昇、心拍出量の増加、呼吸困難感などが現れる。健常人が耐えうるエピネフリンの最大使用量は 200 μg (8 万倍エピネフリン含 2% リドカイン 1 mL 中には 12.5 μg のエピネフリンが添加)、心疾患患者で 40 μg とされる。アレルギー反応は即時型のアナフィラキシー反応が特に重要で、典型的には薬剤投与後数分で紅斑、蕁麻疹、嘔気、嘔吐、下痢などが出現するが、重篤な場合は呼吸困難感、喘息様症状、喉頭浮腫による気道閉塞、顔面蒼白、動悸、頻脈、不整脈、意識喪失、心停止に至ることもある。実際にはリドカインによるアレルギーは少なく、症例の多くは、不安感や緊張感、疼痛による神経原性ショック、エピネフリンの過量反応、過呼吸症候群であろうと推定されることが多い。このため、当施設では問診やパッチテストなどにより局所麻酔アレルギーが除外され得た場合は、施行している。

2) 切開、摘出、縫合

切開は浅すぎると小唾液腺は数個のみしかとれず、深すぎると神経損傷の危険があり、微妙な切開の深さの調節には角刃より丸刃のほうが優れていることから、当科では丸刃を使用している。ランゲルハンス皮膚割線に沿い、自然な創傷治癒が期待でき、血管や神経の損傷が少ないという理由で縦切開が選択されることが多いようであるが、縦切開では牽引により切開部が閉鎖し、十分な術野を得難く、横切開は牽引により切開部が楕円形に広がり、唾液腺の摘出が容易であることから、我々は横切開を選択している。現在まで創傷治癒の問題や重篤な合併症は認めていない。

鑷子は組織の挫滅への懸念から無鉤鑷子が好まれ

る傾向にあるが、有鉤鑷子を使用し、一度の牽引で、素早く摘出するほうがより組織の坐滅は少ない。無鉤鑷子であっても何度も牽引し直すことや、強く牽引することにより組織は挫滅し、非特異的な炎症細胞浸潤を招く。眼科剪刀による鈍的剥離は最小限にとどめることで生検後の疼痛と腫脹を最小限に抑えることができる。創傷の修復過程における、粘液の流出や創傷治癒遅延、唾液腺嚢胞、結節状の肉芽形成などを防ぐために切開部周辺の小唾液腺組織は残らず摘出を試みる。我々の施設では、可視範囲の唾液腺を摘出した後、切開部位直下に露出した小唾液腺（図 1c①～⑤）を摘出した後、眼科剪刀で1回ずつ計6カ所（図 1c(a)～(f)）を鈍的剥離し、切開部周辺の小唾液腺を残らず摘出する。一回の生検で約10～12個の唾液腺を摘出している。

吸収糸による結節状の肉芽形成や唾液腺嚢胞などの懸念から非吸収糸が好まれる傾向にあるようであるが、このような合併症は切開面付近の小唾液腺組織残存や、強く縫合しすぎた為に生じていることが多い。唾液腺の摘出を残存組織がないように行い、強く縫合しすぎないようにすることでこれらの合併症はある程度予防することができる。我々の施設では吸収糸を使用しているが結節状の肉芽形成や唾液腺嚢胞の合併を認めた例はない。一方、非吸収糸を使用した例で、縫合糸が埋没し、抜糸が困難となった症例を経験している。以上の理由で我々の施設では吸収糸を使用している。

3) 合併症と対策

腫脹や疼痛、不快感、出血および感染などの合併症は少数ながら経験された。当科では予防的抗菌剤の投与、鎮痛剤の処方、局所の冷却、食事指導などを施行し、極力合併症を防ぐよう、努力している。出血が予想される場合や出血が多く見られた症例では術後に保冷剤で冷却し、さらに、帰宅後に出血、疼痛、腫脹など見られた場合には、保冷剤で冷却するよう指導し、効果を得られている。とくに、抗血小板療法や抗凝固療法中の症例は、以前は生検前に薬剤を中止していたが、近年、中止に伴う血栓症のリスクから、中止することなく維持量投与下に行うことが推奨されており、このような症例では出血が予想されるため、術前にも冷却を行なっている。

口唇小唾液腺生検は下口唇が使用される理由として、到達しやすく、薄い膜によって粘膜層と分けられている筋層の上に存在すること、および動脈は唾液腺より深部に走行していることから、大量出血の

危険が少ないことなどがあげられる¹⁾。SSにおける組織病理学的検査は口唇腺と涙腺で行われるが、藤林らの報告によれば、涙腺生検を施行している施設はわずかであり、病理学的検査は主に口唇小唾液腺生検に依存していると報告している¹¹⁾。簡便で侵襲性が少ない手技ではあるが、被検者の心理的負担や検体量が限られているなどの問題点が存在し、検討すべき課題は残されている。可能な限り苦痛を少なくし、必要かつ最善の努力を行い、十分な検体を採取するために不断の努力が必要である。このため、手技および評価法の標準化が急務であり、今後議論が深まることを期待したい。

謝 辞：稿を終えるにあたり、本研究に関して、アンケートにご回答いただき、多大なご協力を頂いた30施設の先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Chisholm DM, Mason DK : Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol.* **21** : 656-660, 1968.
- 2) Dupond JL, et al. : Systemic amyloidosis in the elderly : diagnostic value of the test of subcutaneous abdominal fat and the labial salivary glands. Prospective study in 100 aged patients. *Rev Med Interne.* **16** : 314-317, 1995.
- 3) Hachulla E, et al. : Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. A prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum.* **36** : 691-697, 1993.
- 4) Fatahzadeh M, Rinaggio J. : Diagnosis of systemic sarcoidosis prompted by orofacial manifestations : a review of the literature. *J Am Dent Assoc.* **137** : 54-60, 2006.
- 5) Soares AB, et al. : Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa : histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med.* **34** : 368-373, 2005.
- 6) Berrebi D, et al. : MALT lymphoma of labial minor salivary gland in an immunocompetent child with a gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr.* **133** : 290-292, 1998.
- 7) Van Mello NM, et al. : B cell MALT lymphoma diagnosed by labial minor salivary gland biopsy in patients screened for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* **64** : 471-473, 2005.

- 8) Talal N. : Overview of Sjögren's syndrome. *J Dent Res.* **66** : 672-674, 1987.
- 9) Waterhouse JP, Doniach I. : Post-mortem prevalence of focal lymphocytic adenitis of the submandibular salivary gland. *J Pathol Bacteriol.* **91** : 53-64, 1966.
- 10) Patrizia Morbini, et al. : Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjögren's Syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Rest Ther.* **7** : 343-348, 2005.
- 11) Fujubayashi T, et al. : Revised Japanese criteria for 1999 Sjögren's Syndrome (1999) : availability and validity. *Mod Rheumatol.* **14** : 425-434, 2004.
- 12) Meskin LH, et al. : Biopsy of the Labial Mucous Salivary Glands in Cystic Fibrosis. *JAMA.* **188** : 82-83, 1964.
- 13) Kikuchi M, et al. : Histopathological investigation of salivary glands in the asymptomatic elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* **38** : 131-138, 2004.
- 14) Manthorpe R, et al. : Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis.* **59** : 54-60, 2000.
- 15) 下山久美子, 小川法良 : シェーグレン症候群国際臨床協力連盟 [Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA)]. *リウマチ科* **35**; 287-293, 2006.