

# 膵頭十二指腸領域疾患の診断と治療—病理学的立場から—

秋田大学病理

石 舘 卓 三

## “ANALYSIS OF THESE PROBLEMS FROM PATHOLOGICAL STANDPOINT”, M.D.

Takuzo ISHIDATE

1st. Department of Pathology, Akita University School of Medicine

### はじめに

膵頭部十二指腸領域の疾患は、同部の複雑な解剖学的構成により、同一疾患でありながら、病変の局在部ならびに進行程度のちがいに、異なる病態を呈したり、あるいは原疾患を異にしながら、ほぼ同様の理学的、機能的所見を呈することがある。したがって、この領域疾患の診断には、機能的検査法の進歩とともに形態学的所見を基盤とした諸検査法の確立が必要とされる。かかる観点から、著者は該部疾患の病理組織学的問題点中、同部組織の直接的アプローチとして原発性膵癌の組織学的特徴をのべ、この領域における悪性腫瘍の組織学的鑑別点にふれるとともに、膵疾患の間接的アプローチとしては、最近、われわれが開発検討している膵疾患の唾液検査法について形態学を中心に紹介する。

#### 1) 原発性膵癌の組織学的特徴

臨床的に膵に原発する癌腫を確実に診断することは必ずしも容易ではなく、昭和46年、日本剖検輯報集計(表1)の調査でも、剖検に至る時点において膵癌と診断が下されていたものは約50%にすぎない。これに閉塞性黄疸とのみ記載されている症例をすでに膵癌の疑をいただいていたと仮定して加えても、診断適中率は60%にもみならず、約40%に確定診断が得られてない。図1はこれらを

表1 原発性膵癌の臨床診断(昭46剖検輯報集計)

1) 原発性膵癌の診断のあるもの	186 (49.5%)
2) 閉塞性黄疸とのみ記載されているもの	27 (7.2%)
3) 原発不明乃至他臓器原発悪性腫瘍が疑われたもの	138 (36.7%)
4) 腫瘍性疾患の臨床診断がないもの	25 (6.7%)
計	376 (例)

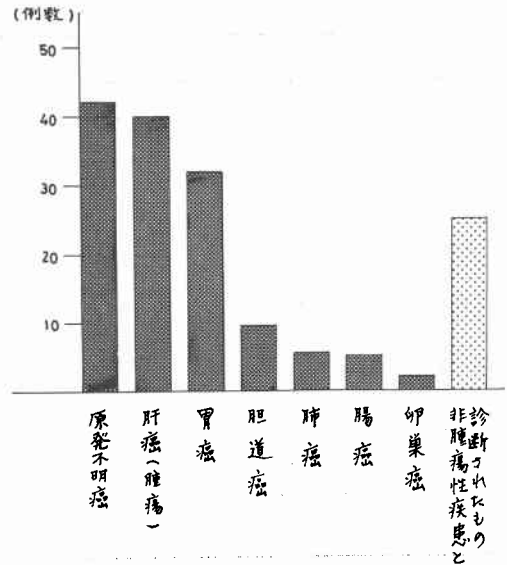


図1 表1 (3) (4)の不定診断症例の疾患別分類

診断疾患別に分類したもので、原発不明の癌腫が最も多いが、膵に密接する胆道系の癌腫とはもちろん、それより離れた臓器由来のものとも鑑別に困難を来すことが少なくない。臨床的に膵に癌腫を見出した場合、それが膵原発か、あるいは転移性のものかの鑑別は、その後の治療方針を決定する上に、とくに外科的には手術適応を左右する上に必要なことである。しかし、実際には組織学的にも両者の鑑別が困難な場合が少なくなく、しばしば病理学者をも悩ます問題点の1つである。そこで著者は、剖検により膵癌と確認された症例を組織学的に検討して得られた原発性膵癌の組織学的特長にふれ、転移性癌との鑑別に資したい。

a) 原発性膵癌組織像の多数性について

原発性膵癌では、通常、組織発生の分類が重視され、(1) 導管癌、(2) 腺房癌、(3) ラ氏島細胞癌の3群に大別される(表2)。

表2 原発性膵癌の組織分類

原発性膵癌の組織分類		例数	%
昭和46年度 日本剖検輯報			
腺癌		369	86.2
腺棘細胞癌および扁平上皮癌		11	2.6
腺房癌		15	3.5
混合型癌		1	0.2
単純癌		17	4.0
多型細胞癌および巨細胞癌		9	2.0
ラ氏島細胞癌		6	1.4
計		428	
原発性膵癌の組織分類		例数	%
自検剖検症例			
導管癌		48	67.6
	大導管癌	33	
	小導管癌	15	
腺棘細胞癌		8	11.3
腺房癌		8	11.3
混合型癌		3	4.2
帰属決定不能癌		4	5.6
	小円型細胞癌	2	
	紡錘型細胞癌	1	
	多型細胞癌	1	
計		71	

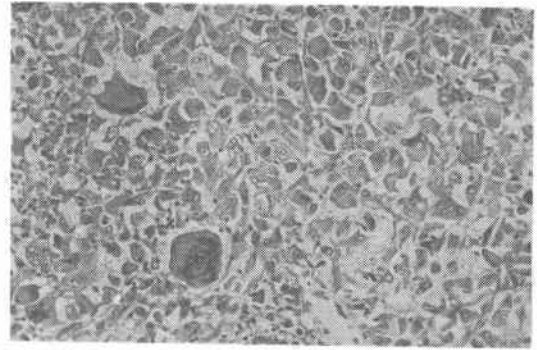


図2 多型細胞癌H&E染色

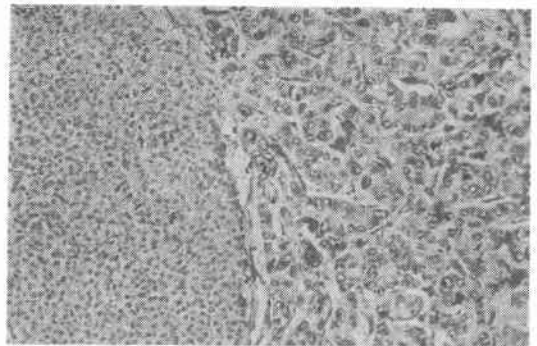


図3 混合型癌H&E染色

とラ氏島細胞を彷彿させる小型細胞癌の混合型癌であつた。それぞれ異つた方向に分化した癌細胞は原発巣においてはもちろん、転移巣においても、それぞれ異なる癌胞巣を形成したりあるいは、正常膵腺房と腺房中心細胞との位置関係を取りながら、腺房癌腺腔に小型細胞癌が増殖し、両者の間に移行をみる部分もあつた。これら巨細胞癌、混合型癌の特異型は、膵癌としては比較的稀ではあるが、組織診断に際し念頭におくべきものと考えられる。

b) 腺棘細胞癌について

膵導管上皮にしばしば扁平上皮化生をみることは周知の事実であるが、この領域の癌腫に腺棘細胞癌ないし扁平上皮癌がかなりの頻度にみられることは比較的知られていない。著者集計では膵癌71例中8例(約11%)、剖検輯報集計では、428例中11例(2.6%)に認められており、決して稀な組織像とはいえない。この場合、組織学的に純粹の扁平上皮癌の形態をとることは比較的少なく、腺癌と扁平上皮癌の共存する腺棘細胞癌の組織像を示すものが多い(図4)。中には、癌細胞が大型化して胞体内に好酸性の Keratohyaline が出現したり、細胞間橋を形成し、扁平上皮への分化が伺える充実性癌胞巣中に、PAS、ムチカルミン染色陽性の粘液分泌細胞を認

しかし、実際には機能的にはもちろん形態学的に発生源細胞を推定しうる程の分化がみられず、未分化癌ないし多型細胞癌の組織像を示すものも稀ではない。このような症例は、日本剖検輯報集計例に約6%、著者集計例で約5.6%みられるが、とくに興味深いのは、多型細胞癌はしばしば巨細胞性癌の形態を示すことである(図2)。一方、膵癌では同一癌腫でありながら、それぞれある程度分化した2つ以上の組織要素をもつ混合型の存在が知られている。このような組織型を示すものは剖検輯報に1例、著者集計例中3例に認められている。著者経験剖検症例(図3)は、22才の男子で、剖検により膵に手拳大の腫瘍を形成する膵癌で、肝、肺、骨などに転移をみとめ、組織学的には、チモゲン顆粒をもつ腺房癌

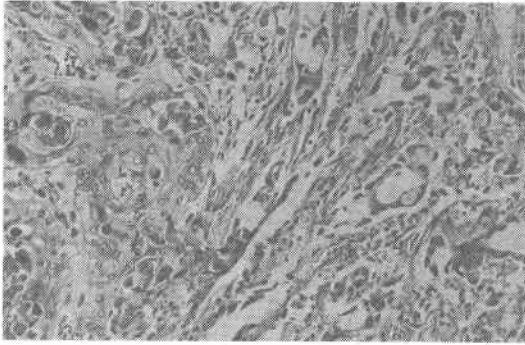


図4 腺棘細胞癌H&E染色

め、mucoepidermoid carcinoma の性格をもつものもある。胆のう癌、胆管癌などにもかかる組織型の癌腫を認めるが、膵生検で、扁平上皮型の癌腫を見出した場合、直ちに肺癌、食道癌などの転移と考えず、この領域原発の癌腫かどうか慎重に判断すべきものと考えられる。

c) 導管癌について

導管癌は、通常、管状腺癌の形態をとり、膵癌の大多数を占めている。導管上皮組織との形態学的類似性から大導管癌と小導管癌に大別されるが、他臓器の腺癌との組織学的鑑別は必ずしも容易ではなく、末期症例を対象とする剖検材料のみならず、外科的生検材料をみた場合、その判断に苦しむことが少なくない。とくに、小導管癌は組織学的特徴が極めて乏しく、十二指腸乳頭、胆道系の癌腫はもとより、胃、腸管の腺癌との鑑別が困難である場合がある。これに対し、分化型の大導管癌は、導管上皮由来であるとの組織学的特徴を比較的保っているものがある。すなわち、大型腺腔を形成する高円柱上皮が、通常一層に配列し、ときにこれらが腺腔内に向つて多層性ないし乳頭状に増殖する腺癌で、癌細胞はH&E染色で胞体が空胞性で明るく、比較的小型の核が基底部に配列する傾向がある(図5)。異型性が乏しく浸潤像が明らかでない場合には、しばしば導管上皮の過形成と殆ど

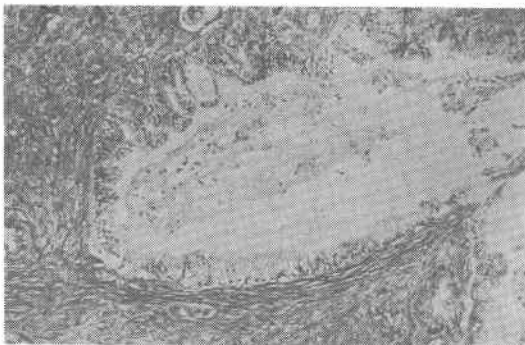


図5 大導管癌H&E染色

分布パターン	[Diagram 1: Columnar cells with apical secretory granules]			[Diagram 2: Columnar cells with apical secretory granules]		
	PAS	アルシアンブルー	コロイド鉄	PAS	アルシアンブルー	コロイド鉄
膵導管上皮	+	+	+			
胃被蓋上皮	+	-	-			
副細胞				+	-	-
幽門腺				+	-	-
杯細胞				+	+	+
アレンセル腺				+	-	-

図6 膵導管上皮の粘液多糖類染色性とそのパターン

区別をつきかねる場合さえある。粘液多糖類の組織化学的染色では、PAS, Alcian Blue, Colloid鉄、ムチカルミン染色ともに陽性であり、これら分泌顆粒は腺腔側の胞体内に分布し、正常膵導管上皮と同様の粘液多糖類の染色性を示している。図6は、膵導管上皮の粘液多糖類染色性とその分布パターンを示したものである。胃腸管の細胞と比較すると、粘液多糖類の染色性では杯細胞に類似するが、分布パターンはこれと異つていることがわかる。膵腺癌でも杯細胞型の粘液細胞の出現を伴う腸上皮型の腺癌の組織像をとる場合もあるが、H&E染色でも特徴的組織形態を示す分化型導管癌は糖液多糖類組織化学上特徴的である。このような組織型態と粘液多糖類の染色性を合せもつ腺癌は比較的乏しいことから、転移性癌ことに胃腸管由来の癌腫と鑑別し得る膵癌の組織学的特徴といえよう。

II) 膵疾患の際の耳下腺の形態

著者は共同研究者、柿崎らとともに膵と耳下腺の組織学的構造および機能の類似性に着目し、両組織の連関性に関する一連の研究を行つてきた<sup>1)-5)</sup>。その結果、実験的には急性膵炎に際し耳下腺の機能が低下し、しかも膵機能の変動に平行して耳下腺機能が変化することを明らかにし、またこれらの事実を逆に臨床的に応用した唾液機能検査で、膵疾患の多くで耳下腺の機能低下をみることを知つた。以下、著者はこれら実験的ならびに臨床的観察の形態学的裏づけを要約して紹介する。

a) 実験的観察

Wistar系ラットを使用、Blockの方法により糸糸で総胆管を十二指腸流入部に結紮、急性膵炎を惹起させた。術後96時間には図7の如く耳下腺の臓器アミラーゼ値は対照群に比し明らかに低値を示した。組織学的に膵は、96時間目に急性膵炎の像が最も顕著であるが、この際の耳下腺にも腺房配列の乱れ、腺房細胞々体内脱顆粒

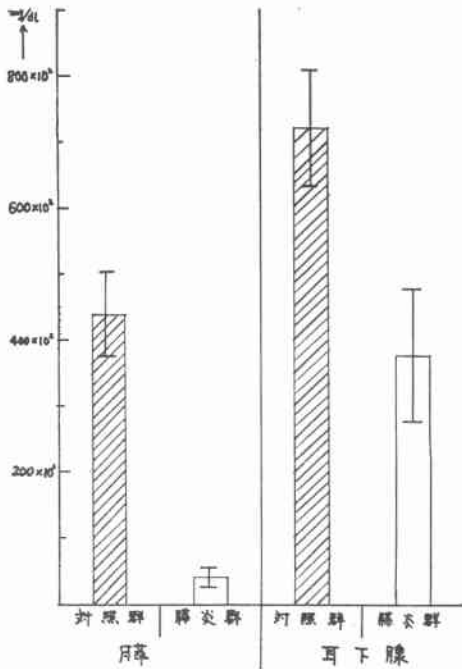


図7 ラット実験急性膵炎時の膵および耳下腺膵臓器アミラーゼ値の変動

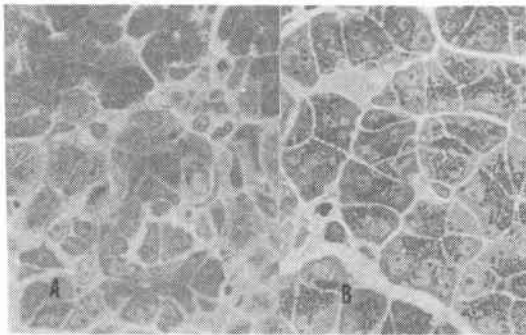


図8 ラット実験急性膵炎・総胆管結紮後96時間後の耳下腺組織像(A)と対照例耳下腺(B)トルイジンブルー染色

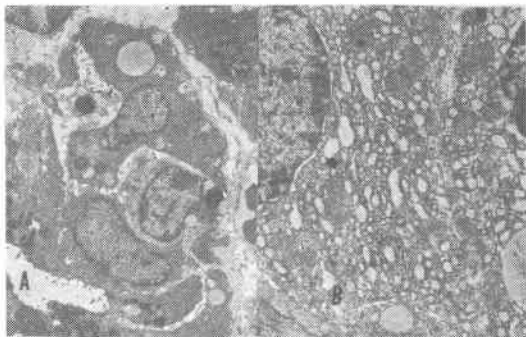


図9 同耳下腺の電顕所見

表3 実験的膵炎の修復過程における耳下腺の組織学的変化

組織所見	クリップ解除後経過日程				
	解除時	4日	7日	10日	17日
膵					
腺房配列のみだれ	+	+	+	-	-
腺房細胞の空胞化	+	+	+	+	±
酵素原顆粒の消失	+	+	+	+	±
導管, 腺房内腔拡張	+	+	+	±	-
滲出性変化	+	+	+	-	-
耳下腺					
腺房配列のみだれ	+	+	-	-	-
腺房細胞の空胞化	+	+	±	-	-
分泌顆粒の消失	+	+	+	-	-
導管, 腺房内腔拡張	-	-	-	-	-
滲出性変化	+	+	-	-	-

と空胞化が認められた(図8)。電顕的観察では分泌顆粒の減少, 粗面小胞体の不規則な拡張があり, 組織所見とはほぼ対応する細胞学的変化がみられた(図9)。

つきに, 膵炎修復過程の耳下腺の機能と形態を観察すべく, 前述の絹糸の代わりに, 脳動脈瘤手術用銀クリップをもつて総胆管を閉塞し, 96時間後にクリップを除去し, その後4日, 7日, 10日, 17日目に膵および耳下腺の臓器アミラーゼ値を測定, 同時に組織学的検索も行った。その結果, 表3のように膵炎の像が暫時正常化するにつれ, それにほぼ平行して耳下腺も組織学的に改善され, 膵および耳下腺の臓器アミラーゼ値の変動と同様の推移を示した。なお, 同じくラットを使用, 穿孔性腹膜炎, イレウス, 総胆管閉塞の諸病態も作成したが, 膵に病的変化が波及した場合を除き, 耳下腺に急性膵炎時にみられたような形態学的変化はみられない。

b) 臨床的観察

著者らは開腹手術で膵病変の有無を確認した88症例を対象とし(表4), これら患者の唾液のアミラーゼ, 最高重炭酸濃度, 分泌量を測定した。その結果, 膵疾患群の大部分では非膵疾患群に比し, 各検査成績とも低値を示すことを知った(図10)。しかし, 膵石症術後遠隔症例中に逆にこれらの値が高値を示す症例もあり, 膵疾患時にはその大半が耳下腺機能の低下をきたすが, 稀に耳下腺機能が異常に亢進する病態もあることが注目された。人間を対象とする耳下腺の病理組織学的検討は, 主として剖検例を用い, これに手術材料を加え検討した。

(症例一) 46才, 男性。

2~3年前より飲酒後, 悪心嘔吐があつたが, 腹部全体の膨満, 発熱, 上腹部痛で発病, 翌日突然意識不明で卒倒, 入院した。入院時ショック状態であつたが, 緊急手術後3日目で死亡剖検した。血清アミラーゼは高値で

表4 検索症例

膵疾患群	26例
膵頭領域癌	7
胆石症兼慢性膵炎	5
胃癌の膵浸潤	5
膵石症	3
膵嚢胞	3
その他	3
膵石症術後遠隔症例	8例
非膵疾患群	54例
胃癌	23
胆石症	11
胃良性疾患	8
腸疾患	4
胆嚢炎	2
その他	6
計	88例

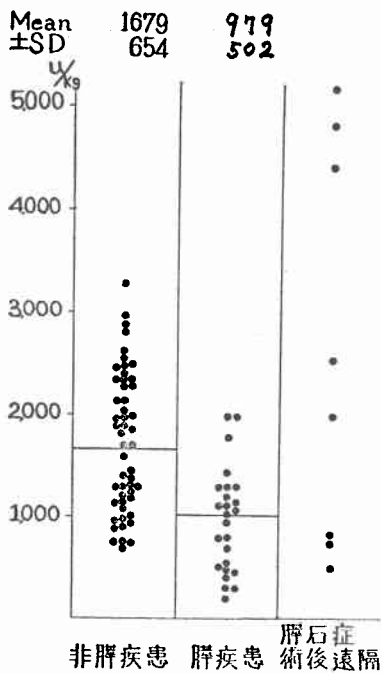


図10 アミラーゼ値 (25分間)

あつたが、PS Test, 唾液検査は施行していない。

病理学的事項：典型的急性出血性膵炎で膵の全体にわたる実質細胞壊死と出血があり、腹腔内に広範な脂肪壊死が認められた。耳下腺組織所見は、膵腺房細胞の脱顆粒を伴う空胞化、あるいは、萎縮がみられ、腺房配列の乱れと大小不同がある (図11)。電顕的観察では、分泌顆粒のいちじるしい減少、粗面小胞体の拡張など、実験急

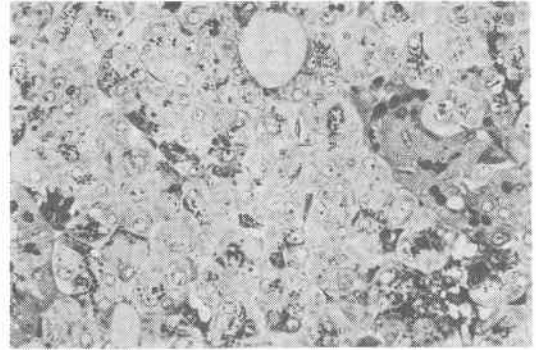


図11 症例1の耳下腺組織像トルイジンブルー染色

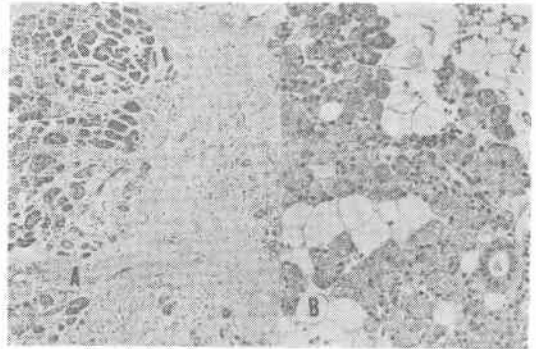


図12 症例2の膵 (A) と耳下腺 (B) の組織像 H E 染色

性膵炎時の耳下腺の細胞所見と同様の変化を認めた。

(症例2) 64才, 女性。

約3カ月前より、全身倦怠感、食慾不振があり、黄疸を主訴として入院、乳頭部癌として膵頭十二指腸切除術を行った。PS Test (+), 唾液検査で機能低下をみた。

病理学的事項：乳頭部に発生した乳頭状腺癌で総胆管を閉塞、膵頭部で、癌巣に接する膵腺房の萎縮と小葉間ならびに小葉内線維化がみられ、比較的限局性ながら慢性膵炎の像がある (図12 A)。耳下腺は、やや萎縮性であり腺房細胞は分泌顆粒に乏しく、明るく空胞性に認められた (図12 B)。

(症例3) 58才, 男性。

約4年前より、ときおり右季肋部痛あり、3カ月前より、全身倦怠感、体重減少があつた。食後膨満感を主訴として入院、膵頭部癌の診断で胃曠置術を施行したが、急性肝不全で死亡し、ただちに剖検した。PS Test(卅), 唾液検査成績は正常の上限を越え 機能亢進傾向にあつた。

病理学的事項：膵頭部導管癌で主膵管の閉塞を伴い、体尾部は全く萎縮性で膵実質組織は殆どみられない。組織学的には、膵腺房細胞は殆ど萎縮消失し、わずかに脂

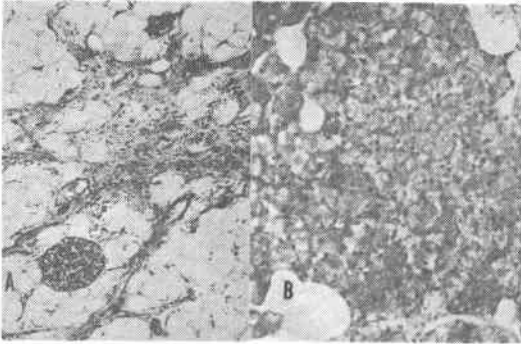


図13 症例3の膵(A)と耳下腺(B)の組織像  
H E 染色

肪組織中に、ラ氏島細胞のみが見られる(図12 A)。耳下腺は腺房細胞々体中に分泌顆粒を密に入れ、個々の細胞もやや肥大性である(図12 B)。

以上、代表的3症例を供覧したが、臨床例においても膵炎などで膵実質細胞の変性、萎縮がある場合、同時に耳下腺も機能低下を来し、腺胞細胞脱顆粒、空胞化、萎縮などの形態学的変化がみられることは、ほぼ確かである。しかし症例3の如く膵実質組織の萎縮消失がいちじるしい場合、むしろ耳下腺々房細胞の肥大、顆粒の増加などをみるものもあり、膵石症術後遠隔例の唾液機能亢進症例ともに注目される。

今後、個々の膵疾患、および異つた病態における膵病変と耳下腺機能との関係を明らかにすることにより、唾液検査は膵疾患診断の有力な方法となり得ると考えられる。

#### 文 献

1) Kakizaki, G., Noto, N., Onuma, T., Saito,

- T. & Izumi, S.: Experimental Study on the Correlation between the Pancreas and Parotid Gland, 1st Report, Effect of Acute Pancreatitis on the Parotid Gland from the Viewpoint of Histologic Finding and Amylase Level. *Tohoku J. exp. Med.*, **105**: 223—231, 1971.
- 2) Kakizaki, G., Noto, N., Fujiwara, Y., Ohizumi, T., Soeno, T. & Saito, T.: Experimental Study on the Correlation between the Pancreas and Parotid Gland, 2nd Report, Histologic Findings and Amylase Content of the Parotid Gland of Rats with Recovery from Acute Pancreatitis. *Tohoku J. exp. Med.*, **108**: 141—153, 1972.
- 3) Kakizaki, G., Noto, N., Fujiwara, Y., Ohizumi, T., Soeno, T. & Saito, T.: Experimental Study on the Correlation between the Pancreas and Parotid Gland, 3rd Report, Histologic Findings and Amylase Contents of the Pancreas and parotid Gland of Rats with Experimental Peritonitis or Ileus. *Tohoku J. exp. Med.*, **108**: 155—164, 1972.
- 4) Kakizaki, G., Noto, N., Fujiwara, Y., Kato, E., Ishidate, T. & Saito, T.: Experimental Study on the Correlation between the Pancreas and Parotid Gland, 4th Report, Histologic Findings of the Parotid Gland and Bicarbonate Content in parotid saliva of dogs with experimentally produced pancreatitis. *Tohoku J. exp. Med.*, **108**: 165—177, 1972.
- 5) Kakizaki, G., Noto, N., Saito, T., Fujiwara, Y., Ohizumi, T., Soeno, T. & Ishidate, T.: Laboratory Diagnostic Test for Pancreatic Disorders by Examination of Parotid Saliva. *Tohoku J. exp. Med.*, **109**: 121—133, 1973.