

膵線維化と膵管上皮の変化 特に膵頭部領域癌における尾側膵の変化について

三重大学第1外科

世古口 務 吉良 勝正 水本 龍二

CHANGES OF DUCTAL EPITHELIUM AND FIBROSIS OF THE DISTAL PANCREAS IN PANCREATICODUODENAL CANCER

Tsutomu SEKOGUCHI, Katsumasa KIRA and Ryuji MIZUMOTO

The 1st Department of Surgery, Mie University, School of Medicine

膵および関連臓器疾患で死亡した症例を除く連続剖検300例の剖検膵と慢性膵炎8例、膵頭領域癌58例（膵頭部癌20例、乳頭膨大部癌30例、膵内胆管癌8例）の膵切除標本について膵の線維化や膵管上皮の変化について検討した。膵の線維化や膵管上皮過形成、異型的増生は剖検例の検索で加齢により頻度を増し、特に膵線維化高度のものでは67.2%に膵管上皮過形成が、さらに5.5%には異型的増生がみられた。慢性膵炎、膵頭部領域癌でも膵線維化高度のものではこれらの膵管上皮の変化が著明に認められた。この成績は膵頭部癌における膵癌多中心性発生の可能性を示すものであって膵頭部癌に対する膵全摘の妥当性を支持するものと考えられる。

索引用語：膵管上皮過形成，膵線維化，膵頭部領域癌，膵全摘術

はじめに

一般に膵頭部領域癌の根治手術としては膵頭十二指腸切除が行われ、乳頭膨大部癌、膵内胆管癌、十二指腸癌では切除率も高く、遠隔成績も良好であるが、膵頭部癌では切除率が低だけでなく、膵頭十二指腸切除後、残存膵からの再発により死亡することが多く、遠隔成績も不良である。本研究では膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除後の再発要因として、切除断端のとり残しによるものを除き、残存膵における非連続的癌浸潤や膵癌の多中心性発生の可能性さらに膵癌根治術としての膵全摘術の妥当性について検討した。

研究対象ならびに方法

膵および関連臓器の疾患で死亡したものを除いた連続剖検300例の剖検膵および慢性膵炎に対する膵切除8例（膵全摘1例、膵体尾部切除7例）、膵頭部領域癌（膵内胆管癌8例、乳頭膨大部癌30例、膵頭部癌20例）に対する膵切除58例（膵頭十二指腸切除52例、膵全摘6例）の膵切除標本を対象とした。標本は剖検例においては膵頭

部及び膵体尾部で主膵管に直角の面でおのおの1枚の切片をつくり、膵切除例においては主膵管に直角の面で約5mm 間隔の連続切片をつくり、ヘマトキシリン・エオジン染色を行って、膵の線維化と膵管上皮の変化を観察した。膵の線維化の程度はこれを高度（図1）、中等度（図2）、軽度（図3）、ほとんどなしの4段階に分けた。また膵管上皮の変化としては杯細胞化生 goblet cell metaplasia, 幽門腺化生 pyloric gland metaplasia, 乳頭状増生 papillary hyperplasiaなどを過形成とし、このうち乳頭状増生が著明でかつ多方向に分岐し、核の配列が乱れ、大小不同をきたし基底側から離れて内腔側に不規則に位置しているものを異型的増生 atypical hyperplasia とした（図4, 5, 6, 7）。

成 績

1. 加齢による変化

膵および関連臓器以外の疾患で死亡した300例の剖検膵の膵管上皮の変化についてみると膵頭部は98例（32.7%）、膵体尾部では72例（24.0%）に過形成が認められ、

図1 膵線維化高度

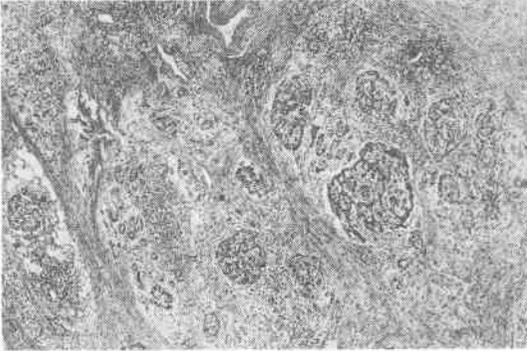


図2 膵線維化中等度

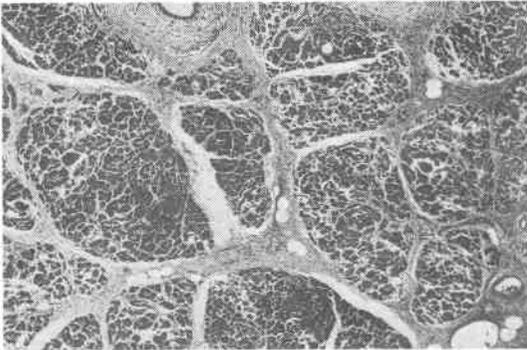


図3 膵線維化軽度

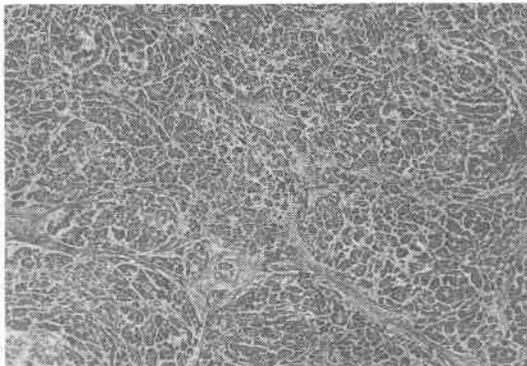


図4 杯細胞化生及び乳頭状増生

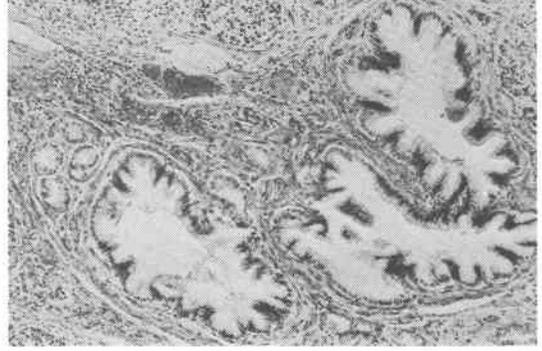


図5 膵管をほとんど閉塞した膵管上皮の乳頭状増生

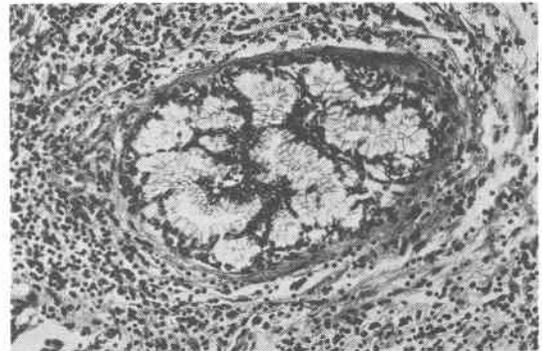
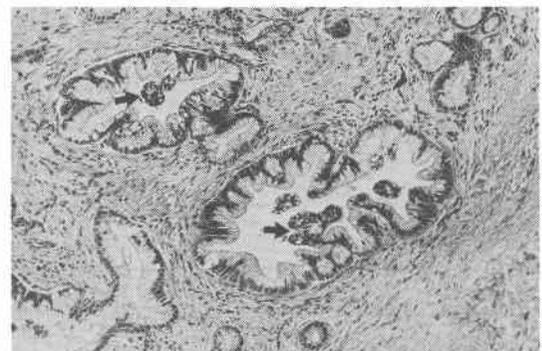


図6 一部に異型的増生を伴った乳頭状増生



このうちそれぞれ7例(2.3%), 2例(0.6%)に異型的増生が認められ, その膵管上皮過形成に対する比率はそれぞれ7.1%, 2.8%であった. これを年代別にみると, かかる膵管上皮の変化は30歳未満ではみられず, 30歳以上加齢とともに出現頻度が増す傾向があり, さらに異型的増生は50歳以上でのみ認められた(表1).

剖検膵の線維化は高度のもの55例(18.3%), 中等度のもの134例(44.7%), 軽度のもの69例(23.0%), ほとんどないもの42例(14.0%), であり, 30歳未満では膵の線維化は軽度またはほとんどなく, 30歳以上になって初めて中等度以上の線維化が出現し, 加齢とともに高度のものが増加した(表2).

表1 年齢別にみた剖検脾の膵管上皮の変化

年齢	症例数	膵 頭 部			膵 体 尾 部		
		膵管上皮過形成(%)	異型的増生(%)	上皮過形成の異型率	膵管上皮過形成(%)	異型的増生(%)	上皮過形成の異型率
~20	4	0	0	—	0	0	—
21~30	6	0	0	—	0	0	—
31~40	19	4 (21.1)	0	0%	1 (5.3)	0	0%
41~50	36	5 (18.9)	0	0%	3 (8.3)	0	0%
51~60	63	13 (20.6)	1 (1.6)	7.7%	12 (19.0)	0	0%
61~70	82	31 (37.8)	2 (2.4)	6.5%	27 (32.9)	1 (1.2)	3.7%
71~80	72	38 (52.8)	3 (4.2)	7.9%	22 (30.6)	1 (1.4)	4.5%
81~	18	7 (38.9)	1 (5.5)	14.3%	7 (38.9)		0%
	300	98 (32.7)	7 (2.3)	7.1%	72 (24.0)	2 (0.6)	2.8%

図7 異型的増生

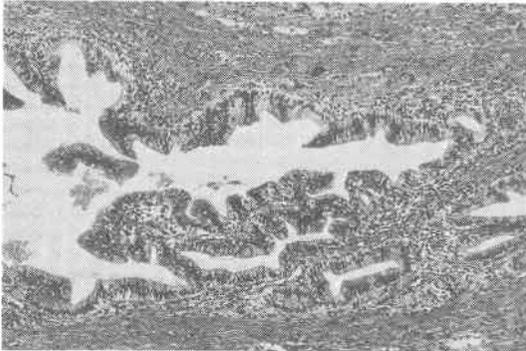


表2 年齢別にみた剖検脾の線維化
(カッコ内数字は%)

年齢	症例数	膵 線 維 化			
		高度	中等度	軽度	なし
~20	4	0	0	1 (25.0)	3 (75.0)
21~30	6	0	0	4 (66.7)	2 (33.3)
31~40	19	1 (5.3)	9 (47.3)	4 (21.1)	5 (26.3)
41~50	36	2 (5.6)	16 (44.4)	11 (30.6)	7 (19.4)
51~60	63	17 (27.0)	20 (31.7)	17 (27.0)	9 (14.3)
61~70	82	14 (17.1)	40 (48.7)	18 (22.0)	10 (12.2)
71~80	72	14 (19.4)	40 (54.6)	13 (18.1)	5 (6.9)
81~	18	7 (38.8)	9 (50.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
	300	55 (18.3)	134 (44.7)	69 (23.0)	42 (14.0)

そこで脾の線維化の程度と膵管上皮の変化との関係を検討すると膵管上皮過形成は膵頭部で脾の線維化高度の場合には67.2%，中等度の場合34.3%，軽度の場合17.4

%に認められ，異型的増生は線維化高度，中等度の場合にのみみられ，それぞれ5.5%，3.0%であり，その膵管上皮過形成に対する比率はそれぞれ8.1%，8.7%であった。膵体尾部の場合も同様で膵管上皮過形成の出現頻度は脾の線維化の程度が増すにつれ明らかに増加しており，さらに異型的増生のみられたものはいずれも脾の線維化が中等度以上であり，線維化高度のものに出現頻度が大きであった。すなわち加齢により脾線維化，膵管上皮過形成は助長され，脾線維化の強いものではより一層膵管上皮過形成の頻度は増加し，異型的増生も出現しやすくなるものと考えられた(表3)。

2. 慢性膵炎

慢性膵炎にて膵切除を行った8例(膵全摘1例，膵体尾部切除7例)のうち脾の脂肪化 fatty metamorphosis を認めた1例を除いて7例全例に膵管上皮過形成が，このうち4例に異型的増生が認められた。年齢は39~62歳で，これらの変化は同年代の剖検脾における変化より著明であった(表4)。脾線維化は高度のもの6例，中等度のもの1例，軽度のもの1例であり，脾の fatty metamorphosis があり線維化も軽度であった1例を除いて線維化中等度以上のものでは全例に膵管上皮過形成が認められ，また線維化高度のもの6例中4例(66.7%)には部分的に異型的増生が認められ，その膵管上皮過形成に対する比率は66.7%であった(表5)。

3. 膵頭部領域癌

1) 膵頭部癌 (20例)

膵全摘6例，膵頭十二指腸切除14例であり，腫瘍近接部では15例(75.0%)に膵管上皮過形成があり，このう

表3 剖検膵における膵線維化と膵管上皮の変化

膵線維化	症例数	膵 頭 部			膵 体 尾 部		
		膵管上皮過形成(%)	異型的増生(%)	上皮過形成の異型率	膵管上皮過形成(%)	異型的増生(%)	上皮過形成の異型率
高 度	55	37 (67.2)	3 (5.5)	8.1%	34 (61.8)	1 (1.8)	2.9%
中 等 度	134	46 (34.3)	4 (3.0)	8.7%	27 (20.1)	1 (0.7)	3.7%
軽 度	69	12 (17.4)	0	0%	8 (11.6)	0	0%
な し	42	3 (7.1)	0	0%	8 (7.1)	0	0%
	300	98 (32.7)	7 (2.3)	7.1%	77 (24.0)	2 (0.6)	2.8%

表4 慢性膵炎膵切除例の年齢別にみた膵管上皮の変化

年齢	症例数	膵 管 上 皮 の 変 化		
		膵管上皮過形成(%)	異型的増生(%)	上皮過形成の異型率
~30	0	—	—	—
31~40	1	1	0	0%
41~50	2	2 (100)	1 (50)	50%
51~60	4	3 (75)	2 (75.0)	66.7%
61~	1	1 (100)	1 (100)	100%
	8	7 (87.5)	4 (50.0)	57.1%

表5 慢性膵炎膵切除例における膵線維化と膵管上皮の関係

膵線維化	症例数	膵管上皮過形成(%)	異型的増生(%)	上皮過形成の異型率
高 度	6	6 (100)	4 (66.7)	66.7
中 等 度	1	1 (100)	0	0
軽 度	1*	0	0	0

* : Fatty metamorphosis例

ち8例(40.0%)には異型的増生が認められた。腫瘍より1cm以上離れた部でも膵管上皮過形成および異型的増生がそれぞれ12例(60.0%)、8例(40.0%)に認められた。年齢は39歳の1例を除いて52~75歳の高齢者で加齢とともに膵管上皮の変化は著明となり、61~70歳では16例中13例(81.3%)に膵管上皮過形成があり、このうちの8例(50.0%)に異型的増生が認められたが、これらの変化は同年代の剖検例におけるよりはるかに高頻度であった(表6)。つぎに膵の線維化との関係をみると線維化高度のもの12例中腫瘍近接部では11例(91.7%)に膵管上皮過形成があり、その6例(50.0%)には異型的増生が認められ腫瘍より離れた部では9例(75.0%)に膵管上皮過形成があり、その6例(50.0%)には異型的増生が認められた。線維化中等度の7例中腫瘍近接部では3例(42.9%)に膵管上皮過形成があり、その1例(14.3%)に異型的増生が認められ腫瘍と離れた部では3例(42.9%)に膵管上皮過形成が、2例(28.6%)に異型的増生が認められた。線維化軽度のもの1例では腫瘍近接部のみ異型的増生を伴った膵管上皮過形

表6 膵頭部領域癌における膵線維化と膵管上皮の変化(カッコ内数字は%)

膵頭部領域癌の分類	膵線維化	腫瘍近接部		腫瘍と離れた部	
		膵管上皮過形成	異型的増生	膵管上皮過形成	異型的増生
膵内 胆管癌(8)	軽 度 8	1 (12.5)	0	0	0
	高 度 4	3 (75.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
	中 等 度 3	1 (33.3)	0	0	0 7
	軽 度 15	5 (33.3)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (6.7)
乳頭 膨大部癌 (30)	な し 8	0	0	0	0 0
	高 度 12	11 (91.7)	6 (50.0)	9 (75.0)	6 (50.0)
	中 等 度 7	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (42.9)	2 (28.6)
	軽 度 1	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0
膵頭部癌 (20)	な し 0	—	—	—	—

表7 膵頭部癌、乳頭膨大部癌の年齢別にみた膵管上皮の変化

年齢	症例数	膵頭部癌			症例数	乳頭膨大部癌		
		膵管上皮の変化				膵管上皮の変化		
		膵管上皮過形成(%)	異型的増生(%)	上皮過形成の異型率		膵管上皮過形成(%)	異型的増生(%)	上皮過形成の異型率
~30	0	—	—	—	0	—	—	—
31~40	1	0	0	—	1	0	0	—
41~50	0	—	—	—	4	2 (50.0)	1 (25.0)	50.0%
51~60	2	1 (50.0)	0	0%	7	1 (14.3)	1 (14.3)	100.0%
61~70	16	13 (81.3)	8 (50.0)	61.5%	13	4 (30.8)	1 (7.7)	25.0%
71~	1	1 (100.0)	0	0%	5	2 (40.0)	2 (40.0)	100.0%
	20	15 (75.0)	8 (40.0)	53.3%	30	9 (30.0)	5 (16.7)	55.0%

成が認められたが、腫瘍より離れた部では膵管上皮の変化は明らかでなかった。

次に膵全摘の6例について検討してみると5例(83.3%)は高度の膵線維化を伴っており、これらにはいずれも腫瘍とは非連続的に体尾部に膵管上皮過形成が認められ、その3例(60.0%)に異型的増生が認められた。

2) 乳頭膨大部癌(30例)

いずれも膵頭十二指腸切除例であり、腫瘍近接部に膵管上皮過形成のみられたものは9例(30.0%)で、その5例(16.7%)に異型的増生が認められ、腫瘍と離れた部では膵管上皮過形成が5例(16.7%)にみられ、その3例(10.0%)に異型的増生が認められた。年齢は35~75歳で年代別に検討すると、41~50歳を除けば剖検例に比して膵管上皮過形成の出現頻度はやや低いが、いずれの年代でも膵管上皮過形成に対する異型的増生の比率ははるかに高かった。膵線維化との関係についてみると、線維化高度のもの4例中腫瘍近接部では3例(75.0%)に膵管上皮過形成があり、いずれも異型的増生を伴っており、腫瘍と離れた部では2例(50.0%)に膵管上皮過形成があり、ともに異型的増生を伴っていた。線維化中等度のもの3例では腫瘍近接部で1例(33.3%)に膵管上皮過形成がみられたが、異型的増生はなく腫瘍と離れた部では膵管上皮に変化は認められなかった。線維化軽度のもの15例中腫瘍近接部では5例(33.3%)に膵管上皮過形成がみられ、その2例(13.3%)に異型的増生が認められ、腫瘍と離れた部では(20.0%)に膵管上皮過形成がみられ、その1例(6.7%)に異型的増生が認められた。線維化のほとんどないものでは膵管上皮に異常は認められなかった。すなわち乳頭膨大部癌でも膵線維化高度のものでは膵管上皮過形成や異型的増生が出

現しやすく、また膵以外の疾患で死亡した剖検例に比して膵管上皮過形成に対する異型的増生の比率は高かった。

3) 膵内胆管癌(8例)

いずれも膵線維化軽度であり、このうち1例(12.5%)にのみ膵管上皮過形成が認められたが異型的増生は認められなかった。

考 察

従来、膵頭部癌に対する根治手術として膵頭十二指腸切除術が広く行われてきたが、その手術成績はきわめて悪く、この原因として膵頭部癌の早期診断が困難であること他に、膵頭十二指腸切除後残存膵よりの癌再発が指摘されている。残存膵よりの癌再発の原因として、①

膵管内連続性癌進展、② 膵液内遺残癌細胞の着床、増殖、③ 癌の多中心性発生などが考えられる。

膵頭十二指腸切除後、膵管内連続性の癌浸潤のため残存膵より再発したという報告は少なくない¹⁾²⁾。Hicks³⁾は膵全摘を行った11例を検討し、6例に通常の膵頭十二指腸切除では膵切離線上に、或はこれよりさらに尾側膵に癌浸潤を認めており、通常の膵頭十二指腸切除では残存膵に癌の遺残する可能性のあることを指摘している。また松井⁴⁾も膵癌18例中5例で主病巣から尾側に向って膵管壁に沿った連続性の進展が認められたと報告し、宮崎⁵⁾は膵頭十二指腸切除後死亡し剖検のできた5例はいずれも膵腸吻合部に再発を認めたと報告している。われわれが今回検討した症例の中には主病巣より尾側に膵管上皮過形成を認めたが、癌の膵管壁に沿った連続性の進展は認められなかった。

残存膵よりの癌再発に関連して、Gaston⁶⁾は膵管内浮遊癌細胞の症例を報告し、Collins⁷⁾も尾側膵管内の浮

遊癌細胞に注目しており、膵癌症例における膵液中には癌細胞が浮遊していることに異論はないが、はたしてどの程度の着床、増殖を示すかに関してあまり検討されていない。小泉ら⁹⁾は実験的に家兎の膵管を結紮し、その中に VX2 癌細胞を注入すると膵液のうっ滞をきたし、さらに膵細胞の変性をもたらして、これが腫瘍細胞増殖の上で好環境を与え、膵組織上どこにでも着床が可能であることを示している。臨床的には Ross⁹⁾ は膵頭部癌の 1 例で 13cm 尾側の主膵管上皮に浮遊癌細胞の着床によるとみられる癌病巣を指摘し、また松井ら⁴⁾は膵頭部癌 15 例中 5 例に拡張した膵管内に浮遊癌細胞を認めており、1 例には癌の浸潤先端部より約 3cm 離れた尾側膵管壁に癌細胞集団を認めている。実験的ならびに臨床的なこれらの研究から膵管浮遊癌細胞の着床、増殖による癌再発の可能性を念頭におく必要がある。

一方、最近膵癌の多中心性発生が注目されている。すなわち膵頭部癌のため主膵管が閉塞し、長期間にわたり膵液のうっ滞が起り膵尾側の膵管上皮に過形成が起り、異型的増生が現われ、そのうちの一部分が癌化するという考え方である¹⁰⁾。Sommers ら¹¹⁾は 14 例の膵癌剖検例において 41% に膵管上皮過形成を認めたが対照例では 150 例中 9% にすぎなかったことから膵癌発生母地としての膵管上皮過形成の重要性を指摘している。Cubilla ら¹²⁾も膵癌 227 例と対照例 100 例を比較検討し、乳頭状増生は膵癌で 37%、対照例で 12% であり、さらに膵癌では高度の異型上皮 20%、Carcinoma in situ 18% を認めたが対照例ではいずれも認めなかったと報告している。Kozuka ら¹⁰⁾も膵癌 27 例および膵癌以外の対照群 1,174 例の剖検例を検討し、乳頭状を示さない過形成は膵癌で 79.2%、対照群で 25.5%、乳過過形成は膵癌で 37.5%、対照群で 10.4%、異型的増生は膵癌で 29.2%、対照群で 0.7% であり、いずれの過形成も膵癌において高頻度に認められたと報告している。われわれも剖検例 300 例と膵癌 20 例を比較したが同様の傾向を認めることができた。和田ら¹³⁾は膵癌に対する膵頭十二指腸切除 67 例における膵管上皮の異型的増生の出現頻度や分布を詳細に検討した結果、癌を完全に否定できない異型上皮を膵癌病巣から離れた部位にも認めており、膵癌の背景病変としての膵管上皮の異型的増生の重要性を指摘している。われわれの膵および関連臓器以外の疾患で死亡した剖検例での検索では 30 歳以上になると膵管上皮過形成が出現し、さらに 50 歳以上になるとこの一部に異型的増生が出現し、これらの変化は加齢とともに増加する傾向がみら

れた。膵の線維化の程度と膵管上皮過形成との関係をみると、剖検例で膵線維化高度のものでは 60% 以上の高頻度に膵管上皮過形成が認められ、異型的増生も膵頭部で 5.5%、膵体尾部で 1.8% に認められた。慢性膵炎手術例でも 40 歳以上の症例では膵管上皮過形成や異型的増生が高率に認められ、また膵線維化高度の例では全例に膵管上皮過形成がみられ、このうち 66.7% に異型的増生がみられ、剖検例の変化より著明であった。膵頭部領域癌のうち膵内胆管癌では膵の線維化は軽度であり、膵管上皮過形成もほとんど認められなかったが、乳頭膨大部癌では 40 歳以上になると膵管上皮過形成が出現し、さらに異型的増生を伴い、剖検例に比して膵管上皮過形成に対する異型的増生の比率は高く、さらに膵線維化高度のものでは膵管上皮過形成や異型的増生が高頻度にみられた。しかしながらこれらの変化はいずれも膵頭十二指腸切除の切除標本による検索であり、このような変化が膵尾側にまで及んでいるかどうかは不明である。膵頭部癌では 50 歳以上の例で膵管上皮過形成が出現し、60 歳以上では膵管上皮過形成の 78.5% に異型的増生が認められ、剖検例に比してさらに高頻度であった。また膵線維化高度のものが多く、このような例では膵管上皮過形成が高頻度に認められるが、膵頭十二指腸切除後の残存膵よりの再発を検索するには膵頭十二指腸切除の膵組織を検索しても不十分である。そこで膵全摘 6 例について検討したところ膵線維化高度の 5 例にはいずれも主腫瘍とは非連続的に膵管上皮の過形成がみられ、その 3 例 (60.0%) に部分的に異型的増生が認められた。しかしながら明らかに癌と断定できる病巣はわれわれの症例には認められなかった。二村ら¹⁴⁾は膵全摘 10 例中 4 例に主腫瘍と離れた尾側膵に異型上皮を認め、さらに 4 例には癌を認めたと報告している。

すなわち膵頭部癌では膵体尾部に高度の線維化を伴い、これは膵管上皮過形成や異型的増生を合併しやすく、ついには癌化して多中心性発生をまねく可能性を有するものと考えられ、根治的切除が可能と思われる症例に対しては積極的に膵全摘術を施行することにより手術成績の向上が期待できるものと考えられる。

結 語

膵および関連臓器疾患で死亡した症例を除いた 300 例の剖検膵と慢性膵炎 8 例、膵頭部領域癌 58 例の膵切除標本について膵の線維化や膵管上皮の変化について検討した。膵の線維化や膵管上皮の過形成或は異型的増生はいずれも加齢により頻度が増加し、とくに膵線維化高度の

ものでは高率に膵管上皮過形成や異型的増生がみられ、これらの変化は慢性膵炎や膵頭部領域癌で著明であった。かかる成績は膵頭部癌における膵癌多中心性発生の可能性を示すものであって、膵癌の連続性浸潤や膵液内浮遊癌細胞の着床の問題とともに膵頭部癌に対する膵全摘術の妥当性を支持するものと考えられた。

なお本論文の要旨は日本膵臓病研究会第10回秋季大会で発表した。また本研究は財団法人三重県対癌協会、昭和54年度癌特別研究助成金によった。

参考文献

- 1) Portner, M.R.: Carcinoma of the pancreaticoduodenal area. *Ann. Surg.*, **148**: 711—724, 1958.
- 2) Elias, E.G.: Carcinoma of the pancreas. *Arch. Surg.*, **98**: 138—140, 1969.
- 3) Hicks, R.E., et al.: Total pancreatectomy for ductal carcinoma. *Surg. Gyn. and Obstet.*, **133**: 16—20, 1971.
- 4) 松井征雄ほか：膵癌の膵管内進展について—膵全摘術の適応決定のために—。日外会誌, **79**: 500—507, 1978.
- 5) 宮崎逸夫ほか：日本における膵臓外科について。総合臨床, **24**: 163—168, 1975.
- 6) Gaston, E.A.: Total pancreatectomy. *N. Engl. J. Med.*, **238**: 345—354, 1972.
- 7) Collins, J.J., et al.: Rationale for total pancreatectomy for carcinoma of the pancreatic head. *N. Engl. J. Med.*, **274**: 599—602, 1966.
- 8) 小泉 正ほか：膵癌の膵内浸潤発育に関する実験的研究 (I), (II) 日消会誌, **72**: 1144—1151, 1152—1159, 1975.
- 9) Ross, D.E.: Cancer of the pancreas. A plea for total pancreatectomy. *Am. J. Surg.*, **87**: 20—33, 1954.
- 10) Kozuka, S., et al.: Relation of pancreatic duct hyperplasia to carcinoma. *Cancer*, **43**: 1418—1428, 1979.
- 11) Sommers, S.C., et al.: Pancreatic duct hyperplasia and cancer. *Gastroenterology*, **27**: 629—640, 1954.
- 12) Cubilla, A.C., et al.: Morphological lesions associated with human primary invasive non-endocrine pancreatic cancer. *Cancer Res.*, **36**: 2690—2695, 1980.
- 13) 和田祥之ほか：膵癌の組織発生における膵管上皮増生の意義。胆と膵, **1**: 23—35, 1980.
- 14) 二村雄次ほか：膵癌切除例の臨床病理学的検討—膵全摘例を中心に—。日膵研プロシーディング, **9**: 223—224, 1979.