

# 膵頭十二指腸領域癌切除例の臨床病理学的研究 —膵管, 胆管の狭窄・拡張に及ぼす癌間質反応の影響—

獨協医科大学第1外科

東 宗 徳 信 田 重 光

同 第1病理

山 田 喬

県西部浜松医療センター外科

室 久 敏 三 郎

## CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON SURGICAL MATERIALS OF PANCREATODUODENAL CANCER —ENHANCEMENTAL EFFECT OF STROMAL REACTION ON STENOSIS AND DILATATION OF THE PANCREATIC DUCT AND INTRAPANCREATIC PORTION OF THE COMMON BILE DUCT INDUCED BY CANCER—

Munenori AZUMA and Shigemitsu SHIDA

The First Department of Surgery, Dokkyo University School of Medicine

Takashi YAMADA

The First Department of Pathology, Dokkyo University School of Medicine

Binzaburo MUROHISA

The Department of Surgery, Hamamatsu Medical Center

外科的に切除された膵頭部癌15例, 膵内胆管癌5例, 乳頭部癌9例について, 主として全割切片より癌の間質反応を3群に分けて, これがそれぞれの主たる導管に与える影響を中心に検討した。癌の間質反応の豊かな群では, 膵頭部癌が88.8%(9/11例)と多く, 比較的小型で(平均3.5cm)あり, 81.8%(9/11例)に膵・胆管の狭窄・拡張をきたし, 60.0%(6/10)に膵管の変位を認めた。狭窄の主体は導管周囲での強い間質反応を伴う癌浸潤であった。癌の管外増殖はしばしば間質反応と密接な関係があり, 膵・胆管の狭窄・拡張, 膵管の変位は腫瘍細胞そのものの増殖による圧排, 破壊によるが, これよりも反応性に増殖した間質とその瘢痕収縮により起るものと推定した。

索引用語: 膵頭部癌, 膵内胆管癌, 十二指腸乳頭部癌, 癌間質反応, 膵・胆管狭窄・拡張

### 序 論

従来, 膵頭十二指腸領域癌に関しては, 主として剖検材料を用いて, 組織分類, 進展様式, 転移あるいは組織発生などに関する病理組織学的な研究<sup>1)~6)</sup>が主体であった。一方近年目覚ましい各種診断法の進歩によ

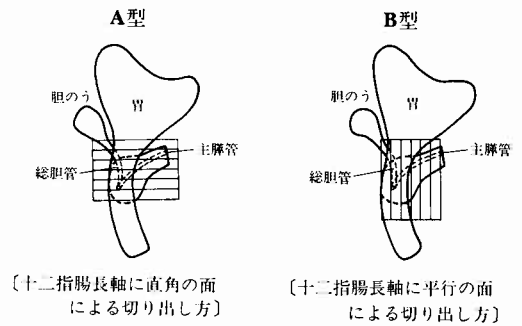
り外科的切除対象が増え, 手術材料を用いた検索<sup>7)~11)</sup>も進んでいる。しかし手術症例で比較的小さい癌に対する詳細な検討例の報告は, 1980年代になって各方面で出始めてきているものの, いまだ少ない<sup>12)~16)</sup>。本研究では, 従来行われている病理組織学的検索に加えて, 癌による膵管・胆管の狭窄及び狭窄後拡張, 膵管の走行の変位を主として検討した。

研究方法

A) 材料：1) 手術例材料…膵頭十二指腸切除例によってえられた膵頭十二指腸領域癌29症例（獨協医科大学病理部症例13例，県西部浜松医療センター症例16例）。2) 剖検例材料…獨協医科大学病理部における1976年から1982年までの剖検例より最終的に膵頭十二指腸領域癌と診断された20症例。

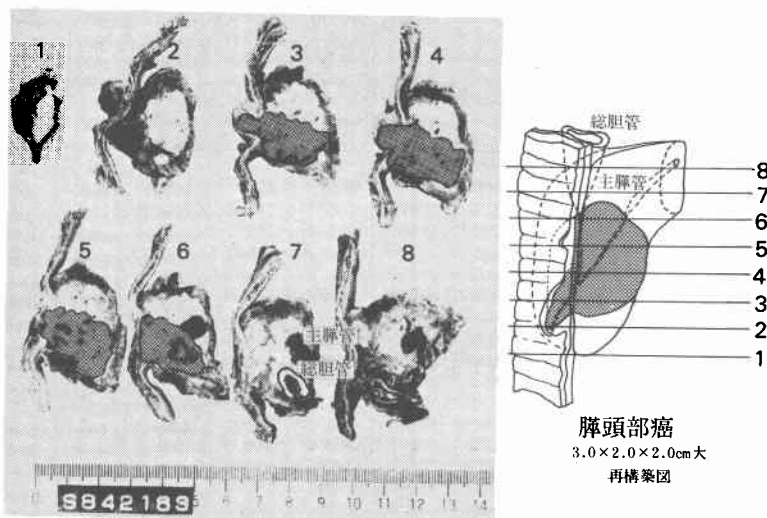
B) 検索方法：標本切り出し方法は，図1に示す様に，1) 十二指腸長軸に直角の面による切り出し方法（A型），2) 十二指腸長軸に平行の面による切り出し方法（B型）の2つに分けて原則として約0.5cmおきの階段状切片を作成し，全断面による観察を行った。なお全断面切片による詳細な検討ができた例は23例で残り6例は切り出し方法が不適切であったり部分切片しかえられなかった症例であった。組織切片は通常どおり，10%ホルマリン固定後パラフィン包埋，薄切を行った。染色は，通常の Hematoxylin・Eosin 染色（H・E 染色），間質反応観察のためには主として，Elastica・Masson 染色（E・M 染色）他に必要に応じて Alcian blue-PAS 染色（ALP 染色）を施行した。腫瘍の大きさは，全割切片より腫瘍の再構築を行い，3次元で示した。組織型分類及び INF は，日本膵臓病研究会「膵癌取り扱い規約」(第2版)<sup>17)</sup>に基づき分類を行った。癌の間質反応（stromal reaction, 以下 st-r と略す）はその程度により，-（軽度），+（中等度），++（高度）の3段階に分類し，それぞれを S1, S2, S3型と記載した。なお，この分類は「膵癌取り扱い規約」<sup>17)</sup>の癌の実質と

図1 膵頭十二指腸切除標本切り出し方法



間質の量比の表現の項目の，medullary, intermediate, scirrhous に相当するものである。癌の神経周囲リンパ管侵襲（perineural invasion）は，その程度により，-，+，++の3段階に分類した。癌の st-r とは別に，癌辺縁部及び癌の占居するそれぞれの導管周囲での st-r を区別して検索した。加えて癌浸潤のない膵組織の変化も記載した。膵・胆管の狭窄，狭窄後拡張と変位，及び管内・管外増殖の検討では，階段状切片の各切り出し面での基本的な膵管・胆管の位置をもとに，各導管の走行を含めた狭窄・拡張像を観察し，再構築図を製作して検討した。実際例を写真1に示す。膵管については，狭窄の部位とか，副膵管の開口の有無によっては必ずしも狭窄の尾側での拡張が起ることとはかぎらないが，明らかに癌による狭窄が認められる例での拡張像を拡張と認識し，胆管の拡張についても同様の基準を用いたが，胆管がすでに長軸にわたり切り

写真1 膵頭部癌の全割切片例と再構築図



開かれている症例で拡張の程度が必ずしも明らかでない場合は、術前の造影所見をも参考とした。膵管の変位については、術前のERP像あるいは術後の切除標本造影所見を組み合わせないと、組織切片上のみでの判定は困難であるが、標準の切り出し面を参考に隣り合う各切片を相互に比較して、明らかに癌による膵管の狭窄がある例で、癌病変により、膵管が圧排されて変位が起こっている場合に限り変位と判定した。

研究結果

1) 病理組織学的形態

各症例の病変の大きさ、及び顕微鏡的所見は表1に示すとおりである。発生部位の検討により、膵頭部癌15例、膵内胆管癌5例、乳頭部癌9例に部位別分類された。

2) 癌の間質反応

臨床病理学的所見との比較：症例をS1～S3の3群に分けて検討したところ表2に示す結果を得た。S1は乳頭部癌が77% (7/9例) を占めた。S2では膵頭部癌と膵内胆管癌がそれぞれ55.5% (5/9例)、33.3% (3/9例) を占め、S3では膵頭部癌が81.8% (9/11例) でその多くを占めた。すなわち st-r のないものは乳頭部癌、多

いのは膵頭部癌、中間型は膵内胆管癌であった。

腫瘍最大径においては、S1では平均2.3cm、S2では平均2.4cm、S3では平均3.5cmと st-r が強くなるにつれて、若干大きさが増す傾向が見られた。組織型分類においては、S1では乳頭状腺癌(pap)が多く、88.8% (8/9例)。S2では乳頭状管状腺癌(pap-tub)、高分化型管状腺癌 (tub 1) がそれぞれ44.4% (4/9例)、33.3% (3/9) を占め、S3では高分化型管状腺癌 (tub 1)、中分化型管状腺癌 (tub 2) がそれぞれ54.5% (6/11例)、36.3% (4/11例) を占めた。st-r の少ない癌は乳頭状腺癌に、豊かな癌は高分化型～中分化型管状腺癌に多い傾向を認めた。癌辺縁に対する浸潤増殖様式 INF については、S1では癌は膨張性の発育を示し、周囲組織との境界が明瞭な α 型が多く、S3では癌は浸潤性で、周囲組織との境界が不明瞭な γ 型が多かった。すなわち st-r の多い癌は癌辺縁で浸潤性であり、st-r の少ない癌は癌辺縁で比較的限局性であり、癌の st-r は癌辺縁の浸潤度と相関する傾向にあった。神経周囲侵襲については見ると、S1では、神経周囲侵襲を認めず、S2、S3では中等度から高度に認めた。st-r の強いものは、神経周囲侵襲が強いという結果を得た。

表1 検索症例一覧表

(1) 膵頭部癌

症例	年齢	性	切り出し型	大きさ (cm)	** 組織型	*** stromal reaction	INF	
1	K・W	48	m	*	<1.0	pap	S1	α
2	T・T	68	m	*	2.0	por	S3	γ
3	M・K	62	f	A	3.0×3.0×2.0	tub <sub>2</sub>	S2	γ
4	M・T	69	f	A	3.0×3.0×2.0	tub <sub>2</sub>	S3	γ
5	S・O	68	m	*	2.0×2.0×2.2	tub <sub>1</sub>	S3	β
6	A・I	78	m	B	1.2×1.0×2.5	tub <sub>2</sub>	S2	β
7	R・T	67	m	A	2.0×2.0×2.5	tub <sub>1</sub>	S3	γ
8	M・I	62	m	A	2.5×2.5×3.0	tub <sub>2</sub>	S3	γ
9	T・F	57	m	A	2.0×2.0×3.0	tub <sub>2</sub>	S3	γ
10	I・O	76	f	*	3.0	tub <sub>1</sub>	S3	γ
11	N・Y	60	f	B	4.0×2.0×1.5	tub <sub>2</sub>	S3	β
12	M・N	67	m	A	2.0×2.0×4.0	tub <sub>1</sub>	S2	γ
13	K・H	71	m	A	2.5×2.5×4.5	tub <sub>1</sub>	S3	γ
14	S・T	50	m	A	4.0×2.0×4.5	tub <sub>1</sub>	S3	γ
15	T・K	72	m	A	1.5×1.5×1.5	tub <sub>1</sub>	S2	β

(2) 膵内胆管癌

症例	年齢	性	切り出し型	大きさ (cm)	** 組織型	*** stromal reaction	INF	
1	S・S	74	f	B	1.5×1.5×1.0	tub <sub>1</sub>	S2	β
2	S・I	69	m	B	1.5×1.5×1.0	pap	S1	α
3	S・H	42	f	B	2.1×1.6×1.5	pap-tub	S2	γ
4	Y・U	66	f	A	2.0×2.5×3.0	tub <sub>2</sub>	S3	γ
5	S・S	71	m	A	1.0×1.5×3.0	tub <sub>1</sub>	S2	β

(3) 乳頭部癌

症例	年齢	性	切り出し型	大きさ (cm)	** 組織型	*** stromal reaction	INF	
1	M・K	71	f	B	0.8×0.3×0.5	pap	S1	α
2	M・A	51	f	B	1.0×1.5×1.5	pap-tub	S2	β
3	S・U	66	m	A	2.0×2.0×1.5	pap-tub	S1	α
4	R・S	70	f	B	2.3×0.8×2.0	pap	S1	α
5	A・M	81	f	B	2.5×2.5×2.5	pap	S1	β
6	K・M	65	m	*	3.5×1.5×1.5	pap	S1	α
7	M・S	62	f	*	4.0×4.0×2.5	pap	S1	α
8	M・I	37	m	A	2.0×3.5×4.5	tub <sub>2</sub>	S3	γ
9	H・M	80	m	B	4.5×4.0×1.3	pap	S1	α

\* : 全切片の得られなかった症例  
 \*\* : 組織型  
 \*\*\* : stromal reaction (癌場内間質反応)  
 (-----) S1  
 (+-----) S2  
 (-----) S3

1. Papillary adenocarcinoma : pap  
 2. Papillo-tubular adenocarcinoma : pap-tub  
 3. Tubular adenocarcinoma (well differentiated : tub<sub>1</sub>, moderately differentiated : tub<sub>2</sub>, poorly differentiated : por)

表2 癌の間質反応と臨床病理学的所見

stromal reaction	* 部位			腫瘍最大径(cm)					組織型				I N F			神経周囲侵襲					
	頭	胆末	乳	1	2	3	4	5	pap	pap-tub	tub <sub>1</sub>	tub <sub>2</sub>	por	α	β	γ	(-)	(+)	(#)		
S1 (9例)	●	■	▲	●	■	▲	▲	▲	●	▲				●	▲		●	▲	▲		
				 <1.0~4.5 平均 2.3cm																	
S2 (9例)	●	■	▲	▲	■	■	■	●	●	▲	■	●			▲	■	●	■	●		
				 1.5~3.0 平均 2.4cm																	
S3 (11例)	●	■	▲	●	■	■	■	▲	●	▲	■	●	●	●	▲		●	▲	●		
				 2.0~4.5 平均 3.5cm																	

\* : ●……頭…膵頭部癌, ■……胆末…膵内胆管癌, ▲……乳…乳頭部癌

表3 癌の間質反応の詳細と、非癌部膵組織の変化

stromal reaction	最大径 (cm)	部位	腫瘍部の間質反応				非癌部膵組織の変化						
			辺	部	主膵管周囲	膵内胆管周囲	乳頭部	膵管周囲線維化	葉間周囲線維化	炎症性細胞浸潤	膵管の拡張像		
S1 (9例)	<1.0	頭	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0.8	乳	—	—	*	*	*	+	+	+	+	+	
	1.5	胆	—	—	*	—	*	—	—	—	—	—	
	2.0	乳	+	—	—	—	+	+	+	+	+	—	
	2.3	乳	—	—	*	*	—	+	+	+	+	—	
	2.5	乳	+	—	—	*	—	+	+	+	+	—	
	3.5	乳	—	—	*	*	—	—	—	—	—	—	
4.0	乳	—	—	*	—	—	—	—	—	—	—		
4.5	乳	—	—	*	—	—	—	—	—	—	—	+	
S2 (9例)	1.5	乳	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+
	1.5	胆	+	+	*	+	*	—	—	—	—	—	—
	1.5	頭	+	+	*	+	*	—	—	—	—	—	—
	2.2	頭	+	+	*	+	*	—	—	—	—	—	—
	2.1	胆	+	+	+	+	*	—	—	+	+	+	+
	2.5	頭	+	+	+	—	*	—	—	+	+	+	+
	3.0	胆	+	+	—	+	*	—	—	—	+	+	—
3.0	頭	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	+	
4.0	頭	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	+	
S3 (11例)	2.0	頭	+	+	+	+	*	+	—	—	—	—	+
	3.0	胆	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	+
	3.0	頭	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	+
	3.0	頭	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	+
	3.0	頭	+	+	*	*	*	+	+	+	+	+	+
	3.0	頭	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	+
	3.0	頭	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	+
	3.0	頭	+	+	+	+	*	+	+	+	+	+	+
4.0	頭	—	—	—	*	*	—	—	+	+	—	+	
4.5	頭	—	—	+	+	*	+	+	+	+	+	+	
4.5	乳	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
4.5	頭	+	+	+	+	*	—	—	+	+	+	+	

— : なし, + : 軽度, # : 高度, \*……腫瘍の占居部位により関与しないもの。

癌辺縁部と癌の占居するそれぞれの各導管周囲のst-r：表3に示す様に、S1では、癌辺縁部のst-rは乏しく、+は22.2% (2/9例)に認め、各導管周囲においても、乳頭部に+は14.2% (1/7例)であり、st-rは少なかった。S2では、辺縁部のst-rは、+は66.6% (6/9例)、+は33.3% (3/9例)に見られ、各導管周囲では、主膵管周囲には+は42.8% (3/7例)、+は28.5% (2/7例)、膵管・胆管周囲には+は44.4% (4/9例) +は33.3% (3/9例)、乳頭部周囲には+は50.0% (1/2例)、+は50.0% (1/2例)に認められた。さらにS3では、辺縁部のst-rは+は27.2% (3/11例)、+は63.6% (7/11例)に認め、各導管周囲では、主膵管周囲には+は60.0% (6/10例)、+は30.0% (3/10例)、膵内胆管周囲には+は88.8% (8/9例)、+は11.1% (1/9例)、乳頭部周囲には+は66.6% (2/3例)に認めた。すなわち癌のst-rが強くなるにつれて、辺縁のst-rが強くなり、それにつれて癌の占居する各導管周囲のst-rも認められた。

癌の直接浸潤のない非癌部の膵組織の変化：表3の右側に示す様に、癌のst-rの程度が強くなるにつれて、膵実質の線維化、炎症性細胞浸潤、膵管の拡張像が著明に認められた。この変化のある部分はいわゆる腫瘍随伴性膵炎の像と思われた。すなわちS3では膵管

周囲線維化+は54.5% (6/11例)、+は27.2% (3/11例)、葉間周囲線維化+は45.4% (5/11例)、+は45.4% (5/11例)、炎症性細胞浸潤+は36.3% (4/11例)、+は45.4% (5/11例)、膵管の拡張像+は63.6% (7/11例)、+は36.3% (4/11例)であった。S1では膵石を伴った慢性膵炎に合併した癌症例 (表1の膵頭部癌症例のNo 1)を除くと3例が軽度を示したのみであった。

膵・胆管の狭窄、狭窄後拡張と変位及び管内・管外増殖：表4に示すとおり、S1では、膵管の狭窄、狭窄後拡張像は腫瘍がほとんど乳頭部に局限しているために関与せず、胆管の狭窄、狭窄後拡張像は、+は77.7% (7/9例)で、+は1例もなかった。S2では、膵管の狭窄、狭窄後拡張像は、+は83.3% (5/6例)、+は16.6% (1/6例)、胆管の狭窄、狭窄後拡張像は、+は44.4% (4/9例)、+は55.5% (5/9例)に認めた。S3では、膵管の狭窄、狭窄後拡張像は、+は55.5% (5/9例)、+は44.4% (4/9例)で、胆管の狭窄、狭窄後拡張像は、+は77.7% (7/9例)、+22.2% (2/9例)に認めた。膵管の変位については、S1, S2で認めず、S3にのみ+は60.0% (6/10例)に認めた。すなわちst-rの程度にかかわらず、胆管は狭窄、狭窄後拡張をきたすが、膵管の狭窄、狭窄後拡張及び変位は、st-rの強い例の多くに見られた

表4 癌の間質反応と膵・胆管狭窄、狭窄後拡張、変位および管内・管外増殖。

stromal reaction	最大径 (cm)	部位	腫瘍浸潤範囲内 膵管狭窄、狭窄後拡張	胆管の狭窄 狭窄後拡張	膵管の変位	管内 増殖	管外 増殖
S1 (9例)	<1.0	頭	*	-	不明	+ (主膵管上皮)	-
	0.8	乳	*	+	-	+ (乳頭)	-
	1.5	胆	*	+	-	+ (胆末)	-
	2.0	乳	-	-	-	+	-
	2.3	乳	+	+	-	+	+
	2.5	乳	+	+	-	+	+
	4.0	乳	*	+	-	+	+
S2 (9例)	4.5	乳	*	+	-	+	+
	1.5	乳	+	+	-	+	+
	1.5	胆	+	+	-	+	+
	1.5	頭	*	+	-	-	+
	2.2	頭	*	+	不明	-	+
	2.1	胆	*	+	-	+	+
	2.5	頭	+	+	-	-	+
S3 (11例)	3.0	胆	+	+	-	-	+
	3.0	頭	+	+	-	-	+
	3.0	頭	+	+	-	-	+
	3.0	頭	+	+	-	-	+
	3.0	頭	+	+	-	-	+
	3.0	頭	+	+	-	-	+
	3.0	頭	+	+	-	-	+
S3 (11例)	3.5	頭	+	+	不明	+	+
	4.0	頭	+	+	+	+	+
	4.5	頭	+	+	+	+	+
	4.5	乳	+	+	*	+	+
	4.5	頭	+	+	+	+	+
	4.5	頭	+	+	+	+	+

-: なし, +: 軽度, #: 高度, #: きわめて高度, \*: 占居部位により関与しないもの

(写真2). 管内増殖・管外増殖を検討すると, S1では乳頭部を中心とする管内増殖主体で, 管外増殖は腫瘍径の大きいもの(2.3~4.5cm)大に認めた. S2では, 管内増殖は, 主膵管を中心として, +は44.4%(4/9例), ++は11.1%(1/9例)と軽度に見られるが, 管外増殖は膵管・胆管末端部を中心として++は88.8%(8/9例)に認め, 管外増殖主体であった. S3ではS2とほぼ同様の所見をえた. すなわち管内増殖は+は60.0%(6/10例), ++は10.0%(1/10例), 管外増殖は+は20.0%(2/10例), ++は80.0%(8/10例)であった. (写真3, 4) 又, 表4はS1, S2, S3をそれぞれの腫瘍の大きさ順に記載されているが, S2, S3では, 腫瘍の大きさと各検討項目との間に一定の関係を認めなかった. 以上をまとめると, 腫瘍径の2.0cm未満のst-rの少ない癌は管内増殖型, st-rが中等度以上の癌は大きさにかかわらず, 管内増殖よりも管外増殖生体型で, 膵・胆管の狭窄, 狭窄後拡張をきたし, しばしば変位を伴うという結果をえた.

臨床経過との関連: S2, S3の各症例間に病悩期間の差を認めなかった. 黄疸期間について見ると, S2, S3

写真2 S3症例: 写真上段は総胆管, 主膵管の狭窄部を示す. 写真下段は拡張した総胆管, 主膵管を示す(\*). 主膵管はやや変位を認める.

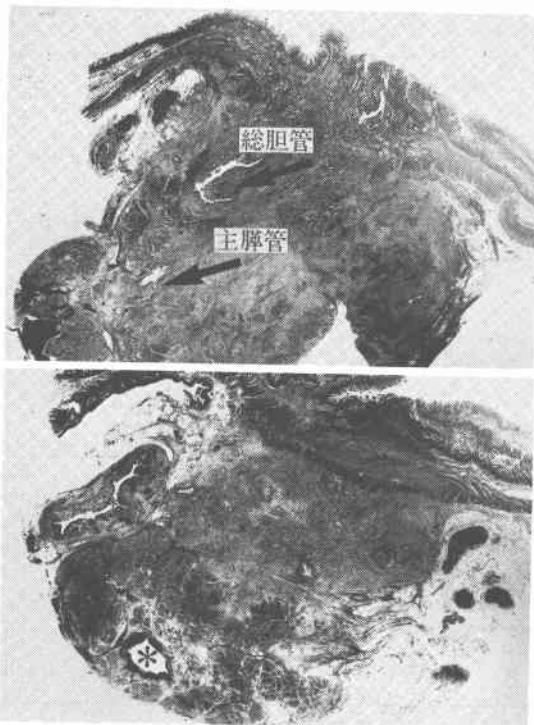
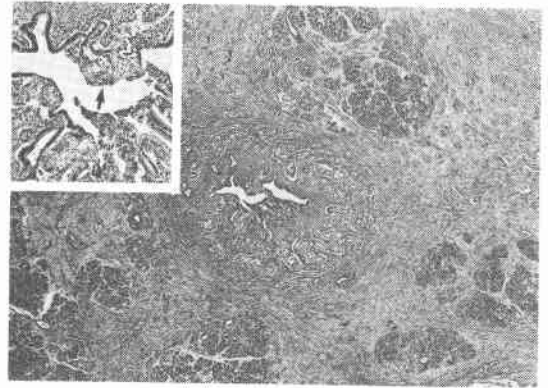


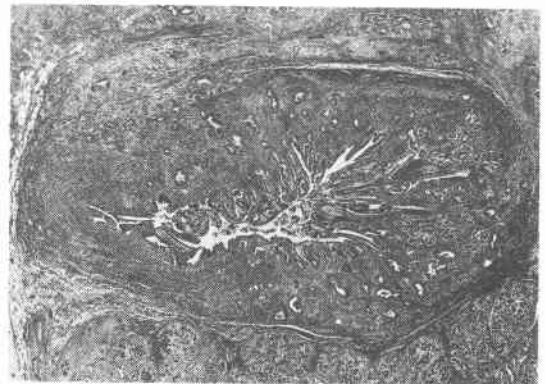
写真3 S3症例: 膵頭部癌による主膵管狭窄像, 主膵管周囲のst-rが著しく, 導管上皮は一部癌の露出を認める(矢印).



D-84-1789-3

×4.5倍H・E〔×25倍H・E〕

写真4 S3症例: 膵頭部癌による膵内胆管の狭窄像(胆管壁内にst-rの豊かな癌による管外増殖を認める).



D-82-1575-7

×4.5倍H・E

では, 平均20~30日程度の黄疸期間を有するが, S1では黄疸のない症例が55.5%(5/9例)と多い, 又直接Bilirubin値においても, S1では黄疸のある症例でもごく軽度で全例5mg/dl以下であったのに対して, S2, S3では平均10mg/dl以上の上昇を示した. 術後1年未満の症例を除いた術後の生存期間においては, S1では平均37.7カ月であったのに対して, S2, S3ではそれぞれ, 18.6カ月, 17.9カ月と短かった.

剖検例における膵頭十二指腸領域癌: 通常の切り出し, 染色された標本を用い, 手術例と同じくst-rを3群に分けて検討したところ, 腫瘍の大きさは, 全体の平均では, 6.1cm大であったが, S1では平均7.3cm, S2

では平均6.6cm, S3では平均5.5cmとst-rの多いものほど小さい傾向をえた。この点では、手術例とは逆の傾向をえた。組織型では、乳頭状管状腺癌、高分化型管状線癌が大部分を占め、手術例と同じ傾向を示した。導管の拡張については、特に腫瘍が大きいため確認できない症例も多かったが、st-rの強さにあまり影響されずに、膵管の拡張75%(9/12例)、胆管の拡張88.2%(15/17例)に認めた。全経過期間は、全体では平均約6カ月であった。S3の中には4カ月未満のもの58.3%(7/12例)にあり、比較的早い経過をとるものが多く含まれているが、平均期間では一定の傾向を示さなかった。

### 考 察

膵頭十二指腸領域癌としては、膵頭部癌、膵内胆管癌、乳頭部癌及び十二指腸癌があげられているが<sup>17)18)</sup>、それらの発生部位は極めて近接しており、又発生部位の解剖学的位置関係も複雑である。特に進行癌症例では、病理組織学的にも発生部位を同定できない場合も多く、膵頭十二指腸領域癌と総称されることが多い<sup>18)</sup>。しかし最近それぞれの部位の癌については、手術症例の臨床病理学的検討が進み、各部位に発生する癌についての臨床像、病理組織学的特徴、手術成績、あるいは予後などが比較検討されつつある<sup>9)~12)</sup>。従来よりその発生母地の異なる膵頭部癌、膵内胆管癌、乳頭部癌の3者については、増殖の形態あるいは生物学的態度が異なると言われているが、膵頭領域という解剖学的にはきわめて狭い場所に発生するので、膵管・胆管あるいは乳頭部共通管などの導管に著しく変化を与える点では、共通の要素があり、相互の関係はきわめて密接である。今回の研究の目的は、各部位の腫瘍がこれらの導管に与える影響を、主として腫瘍間質の程度の差より検討した。

一般に膵癌の場合、間質の増生が他の消化器癌に比較し著明であり剖面は白色調をおび硬度のある例が多いことはよく知られている<sup>19)20)</sup>。過去の文献を見ると、この腫瘍間質に注目して、石舘<sup>1)</sup>、中村<sup>2)</sup>は剖検膵癌症例において、腫瘍間質増生と血行性臓器転移との関係を検討した。間質増生の多い血行性肝転移が少ないという結果をえて、剖検膵癌における癌間質の多寡と生物学的悪性度との間には逆相関のあることを明らかにした。近年福田<sup>8)</sup>らは、剖検及び手術例の膵癌全剖検例を用いて、線維基質の多い癌の膵内、膵外での進展様式の特徴をより具体的に解析して間質と浸潤・進展形式に相関があることを報告した。著者らの研究では、

腫瘍st-rの程度を福田<sup>8)</sup>らに準じて3群に分類したが、主たる対象を手術材料とし、しかも膵頭部癌、膵内胆管癌、乳頭部癌の3者について、主として、腫瘍のst-rが膵・胆管に与える影響を検討した点が今までの研究と異なる点である。

癌の間質反応と病理組織学的型態：腫瘍の大きさの検討では、st-rの豊かな癌では、腫瘍最大径の平均は3.5cmと、st-rの乏しい癌に比較すると大きかったが、これはst-rの豊富な群に膵頭部癌が多く含まれ、st-rの少ない群にごく小さい乳頭部癌が多く含まれていたことによるものと考えた。福田<sup>8)</sup>らの膵癌に限った検討では、st-rの豊かな癌は3.0cm未満が多かったという報告があり、一般には膵頭部癌はst-rが豊かで、剖検例も含めて考えると比較的小型であるとされている(2.0cm~5.0cm大)<sup>20)</sup>一方、膵頭部癌でst-rの少ない癌は、自験例(手術例)では、主膵管上皮より発生した乳頭状腺癌の1例しかないがMorohoshi<sup>21)</sup>らの報告を見ると、一般にst-rの少ない膵頭部癌の組織型とされている低分化型腺癌、腺扁平上皮癌、多形細胞未分化癌の報告例は少なく、そのほとんどが剖検例であり、平均の大きさも5.5~8.6cm大とst-rの豊富な群よりはるかに大きかった。

st-rの豊富な癌の組織学的特徴としては、高分化型管状腺癌が主体であったが、これは諸家らの報告と同じ傾向をえた<sup>12)20)</sup>。INFについて、 $\gamma$ が多いということは、中村<sup>2)</sup>の剖検例の検討と逆の結果を得たが、この理由については、本研究において検討した対象は手術症例であり、平均3.5cmの大きさで、剖検症例に比較し、小型の癌が多く、まだ浸潤・発育の途中のものが多いという点によるものと思われた。神経周囲侵襲については、著明に認めたが、これは一般に膵頭部癌の特徴と言われている<sup>4)</sup>。しかし乳頭部癌でも十二指腸筋層に浸潤するものは神経周囲侵襲を高度に認めることがあり、さらに癌の辺縁部でも高度に認めることから、癌辺縁部でのst-rと密接な関係を持つものと考えた。しかし、永川<sup>22)</sup>らの、神経周囲侵襲が癌の先進部をなすことが多いという報告もあり、st-rの豊富な癌の特徴とは言い切れない。

癌の間質反応の膵・胆管への影響：この点に関しては、主膵管の狭窄像の成因に対する少数例を対象とした研究があり、膵管周囲の線維化の関与が報告されている<sup>23)</sup>。しかし多数の症例による系統的な研究は見られなかった。

一般には、癌による導管の狭窄・拡張のメカニズム

は、癌による狭窄（直接所見）と、それに伴う狭窄後拡張（間接所見）と理解できる。狭窄の成因については、図2 A)に示す様に大きく2つに分類される。すなわち、1)の正常像に比べて2)の管内増殖型、3)の管外増殖型である。著者らの観察結果では3)はさらに、導管壁内の浸潤あるいは粘膜層を一部置換するかあるいは導管周囲の小腺腔が癌によって置き変わることに よって、狭窄をきたすもの（導管周囲浸潤型）、また壁外周囲よりびまん性にst-rを伴った癌により狭窄をきたすもの（びまん浸潤型）の2つの型に分けられた。結果に示した様に腫瘍のst-rの豊かなものは、膵・胆管共に管外増殖が主体であったわけであるが、実際例では、上記2つの型の狭窄像の混合が多く見られ、狭窄の主体は導管周囲での強いst-rを伴う癌浸潤であった。すなわち、癌の管外増殖はしばしば間質反応と密接な関係があり、膵・胆管の狭窄・拡張は腫瘍細胞のもの増殖による圧排、破壊によっても起こるが、これよりも反応性に増殖した間質が、二次的な組織の線維化瘢痕収縮を経て、さらに強く狭窄・拡張を起こすものと考えた。この結果と同じ所見を中沢ら<sup>24)</sup>は膵・胆管X線造影法により解析しているが、この研究では狭窄部附近の限られた切片での間質量の検討にとどまっておき、組織学的に詳細に行われていない。

腫瘍による膵管の変位の点に関しては、図2 B)-1)に示すごとく腫瘍による圧排が関与していると思われるが、図2 B)-2)のごとく単なる圧排でなく、実際例では、狭窄+狭窄後拡張+変位の組み合わせで見られることが多い。従って、st-rの強い癌における変位のメカニズムも、狭窄のメカニズムに加えて、結合織の瘢痕

収縮による周囲組織の巻き込みが2次的に作用して、狭窄像+変位像を形成すると推測したい。

癌の間質反応と臨床との関連：臨床との関連において一番問題となるのは予後との関係である。研究結果では、腫瘍st-rの少ない群の平均生存日数は豊かな群に比べて長かったが、これは間質の少ない癌の発生部位が乳頭部に多かったことも一因であろう。すなわち間質量とは関係なしに、一般に乳頭部癌、膵内胆管癌は膵頭部癌に比較すると予後が良いとされているからである。予後を左右する因子としては、その発生部位以外にもいくつかあげられているが、本研究では特にリンパ節転移の系統的検討に触れなかったため、予後と腫瘍st-rとの相関については詳細な検討は出来なかった。

st-rの豊かな癌と少ない癌とで、黄疸期間とその程度の関連において明らかな差を認めたと、この理由を考えると、st-rの少ない癌では乳頭部癌が多く、管内性の主として乳頭状増殖であり、その乳頭状増殖のすき間を縫って、胆汁が流れることができる。又管内を完全に埋めつくすことはまれであり、一過性に閉塞しても再開通も十分考えられる。一方st-rの豊かな癌では、主として膵頭部癌であり、狭窄の機転は除々に胆管周囲よりのst-rを伴う癌浸潤によって起こる。この変化は進行性で、不可逆性であり、ついには完全閉塞をきたす。これらの点が両者の黄疸期間とその程度における臨床像の差をもたらすものと考えた。

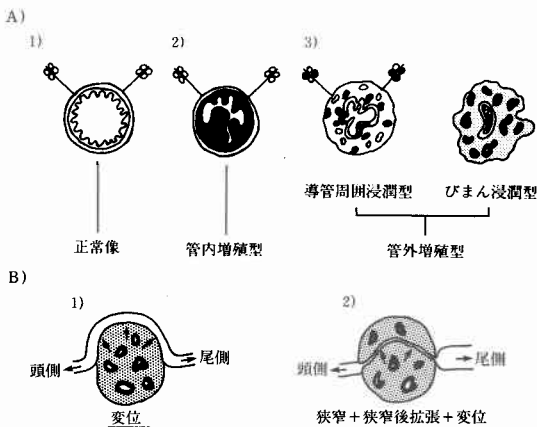
剖検例の検討では、腫瘍の大きさとst-rの程度との関係で、st-rの豊かな癌が小さい傾向を示した点では、福田らの報告例と一致を見た。腫瘍st-rの程度にかかわらず大多数の例では、臨床的に黄疸を伴い、膵・胆管の拡張を認めた。このことはある程度腫瘍が進展すると、st-rが与える影響が不明になっていくことを示した。すなわち膵内で、癌のst-rの影響を及ぼすものは比較的小型の癌に限られると言える。

**結 論**

膵頭部癌、膵内胆管癌、乳頭部癌の各腫瘍のst-rを3群に分けて検討したところ下記の結論をえた。

st-rの豊かな癌の特徴としては、膵頭部癌が多く、比較的小型(平均3.5cm)であり、組織像は高分化～中分化型管状腺癌が主体で、腫瘍の大きさにかかわらず比較的容易に膵・胆管の狭窄・拡張をきたし、膵管の変位を伴うことが多い。組織学的にはこの狭窄の主体は導管周囲での強いst-rを伴う癌浸潤であった。臨床的には特に胆管の狭窄による閉塞性黄疸により診断され

図2 A) 導管の狭窄像の分類  
B) 膵管の変位の成因





て、切除可能な対象となるものが多い。

st-rの少ない癌の特徴としては、主として乳頭部癌であり、Oddi括約筋内で管内性に乳頭状に発育するものが多く、これが狭窄の主体をなす。腫瘍が小さい状態では(2.0cm台)、臨床的に黄疸を生じにくい、あっても軽度である。軽度の胆管の拡張像を認めるが、膵管への影響は少ない。病変は小さく(平均2.3cm)、限局性であるが、腫瘍が大きくなると(2.3cm以上)、管外増殖も認められた。

稿を終えるにあたり、終始適切な助言を賜った第1病理学教室の正和信英助教授、本間浩一助手、高木道生助手、大久保幸俊研究員に深謝し、標本作製・写真撮影その他に多大な協力をいただいた鈴木盛一郎・関矢猶二・小島由起子技術員及び病院病理部職員の方々に感謝致します。

本論文の要旨は第72回日本病理学会総会(1983, 4, 大阪)において発表した。

#### 文 献

- 1) 石館卓三：原発性膵癌の病理学的研究。秋田医師会誌 4：96—123, 1967
- 2) 中村宣生：膵癌の病理組織学的研究—特に癌組織像と転移に関する知見に就いて。千葉医誌 47：35—44, 1971
- 3) 岸紀代三：膵癌の臨床病理学的検索。日大医誌 37：103—120, 1978
- 4) 井上照信：原発性膵癌60剖検例の病理組織学的研究並びに腫瘍随伴性膵炎の成因について。順天堂医学 22：62—90, 1975
- 5) 白井智之、荒井昌之、花之内基夫ほか：原発性膵癌60剖検例の病理学的研究。名古屋市大医会誌 23：685—694, 1973
- 6) 渡辺浩之：膵癌の臨床病理解剖学的ならびに実験的膵癌の病理組織学的電顕的研究。昭和医会誌 38：187—196, 1978
- 7) 柯 鵬飛、松野正紀、能登 陸ほか：膵頭部十二指腸領域癌の臨床病理学的研究—予後を左・右する因子の検討—。日外会誌 81：562—574, 1979
- 8) 福田芳郎、炭田正孝、有山 囊ほか：原発性膵癌の病理組織学的研究。—膵癌全剖例からみた癌の膵内・膵外での進展様式について—。胃と腸 15：627—635, 1980
- 9) 木南義男、永川宅和、上野桂一ほか：膵癌の悪性度—膵頭部領域症例における病理学的所見と予後

- 一. 癌の臨 27：929—925, 1981
- 10) 永川宅和、米村 豊、山口明夫ほか：膵癌、膵内胆管癌、Vater乳頭部癌切除症例の検討—とくに、進展様式と遠隔成績の相関について—。日消外会誌 14：665—671, 1981
- 11) 真辺患夫、鈴木 敏、内田耕太郎ほか：進展様式からみた膵頭部癌切除の検討。日外会誌 83：665—675, 1982
- 12) 和田祥之、黒田 慧：膵・十二指腸領域癌の臨床病理。並木正義、小西陽一編。膵癌の基礎と臨床、東京、新興医学出版、1979, p83—102
- 13) 鈴木 敏、内田耕太郎、戸部隆吉：小膵癌(2cm以下)症例—膵頭部癌6例の諸病像—。胃と腸 15：641—645, 1980
- 14) 高木国夫、高橋 孝、堀 雅晴ほか：尿アマラーゼ値の一過性上昇がきっかけとなって発見された無黄疸の膵頭部小膵癌。胃と腸 15：637—639, 1980
- 15) Miwa A, Kitagawa M, Tsuji M: Histopathological study of early lesions of pancreatoduodenal cancer. Acta Pathol Jpn 32：293—305, 1982
- 16) 野田剛稔、土屋涼一、織部孝史ほか：膵癌の病型と進展様式。外科治療 49：141—146, 1983
- 17) 日本膵臓病研究会編：膵癌取り扱い規約(第2版)、1982
- 18) 林 活次：膵癌の病理。内科 43：731—736, 1979
- 19) Virginia KF: Tumor of the pancreas. Atlas of Tumor Pathology. Section VII. Fascicles 27—72, AFIP Washington DC 1959
- 20) Klöppel G, Heitz PU: Pancreatic Pathology, London, Churchill Livingstone, 1984, p79—113
- 21) Morohoshi T, Held G, Klöppel G: Exocrine pancreatic tumors and their histological classification. A Study based on 167 autopsy and 97 surgical cases. histopathology 7：645—661, 1983
- 22) 永川宅和、東野義信、宮崎逸夫ほか：膵・胆道系癌の神経周囲浸潤について。胆と膵 5：1031—1033, 1984
- 23) 黒田 慧、小泉金次郎：主膵管の狭窄像とその成り立ち。東京、医学図書出版、1982, p31—87
- 24) 中沢三郎、内藤靖夫：膵・胆管造影法の意義とその実際。並木正義、小西陽一編、膵癌の基礎と臨床、東京、新興医学出版、1979, p117—139