症 例

剝離細胞診により発見しえた根治手術可能な 膵・十二指腸膨大部領域癌の2例

静岡県西部浜松医療センター消化器外科

室 久 敏 三 郎

同検査科

笹木 信朝 土井 久平 大山 都子

国立がんセンター研究所病理部

山 田 喬

はじめに

かつて、十二指腸液中に胆道・膵ないし膨大部の悪性細胞を発見することは、全くの偶然に近く、僅かに症例報告を認めるにすぎなかったが、Howard & Raskin⁵⁾等により始められたセクレチンによる膵外分泌亢進作用を利用した細胞採取方法の開発によりようやくこの領域の細胞診も実用段階に達したと云われている。最近特にこの領域の細胞診を試みる者も多くなり、漸次良い成績が得られつつあると思われる^{6,8,9,12,14)}。しかし従来の報告例をみると、必ずしも患者の予後についての記載は多くなく、特に切除可能であったか否かについての記載はきわめて少ない⁷⁾。残念ながら多くの症例では根治手術が不可能な状態において初めて発見されるのが普通であろう。

われわれは過去1ヶ年前よりこの膵十二指腸膨大部癌について、国立がんセンター、石井兼央ならびに竹内正、両博士によるパンクレオザイミン・セクレチン試験(PSテスト¹³⁾)により細胞を採取し種々の興味ある知見を得たので、とくに根治術可能であった膵十二指腸膨大部癌の診断経過を中心として報告し、あわせてPSテス

トによる細胞診の有効性について論じてみたい。

方 法

細胞採取の方法は、多賀須・乾・竹内らの報告に^{6,12,13)}基づき、次の順で行なった。

1. アレルギーテスト
2. 抗ヒスタミン剤、筋注
3. 前採血、採尿
4. 胃・十二指腸二重ゾンデ挿入(TV X線透視にてゾンデの位置確認)
5. 胃・十二指腸液それぞれ約20分間吸引
6. パンクレオザイミン1単位/kgを静注
15分間十二指腸液採取(試験管 No. 1)
7. セクレチン1単位/kgを静注
15分間十二指腸液採取(試験管 No. 2)
8. 20分間十二指腸液採取(試験管 No. 3)
9. 25分間十二指腸液採取(試験管 No. 4)
10. 後採血、採尿

試験管(1)~(4)の採取液は、すべて氷冷下に行ない、可及的速やかに2,000ないし3,000回転5分間遠心し各試験管よりそれぞれ2枚の塗抹標本を作り、各症例計8枚の標本を作成した。固定はエーテル・アルコール等量混合液で行ない、パパニコロー染色を施行した。

症 例

県西部浜松医療センター外来および入院患者95例に

Two cases of the curable pancreatico-duodenal cancer detected firstly by a diagnostic cytology.

Binzaburo MUROHISA, Nobutomo SASAKI, Kyuhei DOI, Satoko OOOYAMA

Dept. of Gastroenterological Surgery, Hamamatsu Medical Center, Shizuoka.

Takashi YAMADA

Division of Pathology, National Cancer Center Research Institute

表 1 PS テストによる剝離細胞診断 (95 例)

最終診断	PS 細胞診			合計
	-	±	+	
膵十二指腸膨大部癌	1	0	5	6
慢性膵炎	11	0	0	11
*膵外分泌機能低下	18	0	0	18
胆道疾患	24	2	0	26
その他	32	2	0	34

* 慢性膵炎の疑いがあるがなお経過を観察中

表 2 膵十二指腸膨大部癌症例

症例	性	年齢	細胞診成績	膵外分泌機能	備 考
1	Y.S.	♂ 50	-	軽度低下	根治術不能死亡
2	S.T.	♂ 65	+	軽度低下	根治術不能死亡
3	K.T.	♂ 44	+	正 常	根治術不能死亡
4	K.O.	♂ 53	+	正 常	根治術不能死亡
5	H.N.	♂ 61	+	中等度低下	根治術不能入院中
6	K.Y.	♂ 58	+	高度低下	根治術施行し

ついて本法を施行したが、その内訳は表 1 のごとくであり膵・十二指腸膨大部癌の疑われた症例は表 2 のごとく 6 症例である。その予後は表 2 右に示すごとくであり、いずれも手術の開腹により癌と確認された例である。陰性であった症例 1 は class II であった。非癌症例中 4 例に class III と診断したが、いずれも悪性の可能性は全く否定した例であり、現在のところ悪性と認むべき臨床的症候は自他覚的に全くない。現在予後を追究中である。癌例中、根治術を施行し得た症例 3 (K.T.) および症例 6 (K.Y.) についての経過を次に示す。

症例：K.T. 44 才、男性

2 ヶ月前より全身倦怠と食欲不振あり、某医で治療を受けていたところ黄疸が現われ、黄疸指数は 31~45 の間を動揺し診断確定のため入院した。経皮胆管造影で総胆管の末梢に閉塞あり、急性胆嚢十二指腸吻合を施行した。開腹時には、膵頭部に僅かに硬結をふれたのみで、悪性腫瘍の有無は明らかでなかった。術後順調に経過し、黄疸も全くなく、全身状態は著しく改善され正常生活を送れるまでに自他覚所見も回復してきた。さらに診断確定のため精密検査を施行したところ、低緊張性十二指腸造影では胆嚢十二指腸吻合の所見以外はとくにみるべき所見を認めなかったが、PS テストを行ない同時に細胞診を施行した。膵機能には全く異常がみられなかった。

細胞診所見、十二指腸流出液は No. 1 分画に 60 ml の流出があり正常健康者よりやや量が多く、No. 2, 3 では

図 1

図 2

非常に多く、No. 2 120 ml、No. 3 133 ml と正常健康者より 2 倍以上の流出量であり、No. 4 64 ml とこれも正常健康者と変わらない。剝離細胞は一般に多く、特に炎症性細胞がかなり認められ、同時に正常十二指腸上皮細胞はシート状ならびに遊離散在性に剝離していた。これらの細胞の間に図 1 に示すごとく環状細胞を含む比較的均一な形を示す異型細胞群が多くは群塊となり剝離しており、この細胞塊の中まで白血球の浸潤を認めた。特に No. 2、No. 4 分画にこの異型細胞が多く出現した。一般に核膜は肥厚しクロマチンは顆粒状に凝集しているが、核小体は一部の細胞のみに大型化していた。

Class IV 悪性と診断し剝離細胞診の結果より再び開腹。この時も胆嚢十二指腸吻合以外みるべき所見なく、膵頭部に僅かに弾力性の硬結をふれるのみであったが、細胞診陽性であるので十二指腸膵頭部切除が施行された。

病理組織学的所見；切除された十二指腸には乳頭に一致して隆起性の腫瘍がみられ (図 2)、その大きさは 1×1 cm で粘膜下に大部分は存在し、一部総胆管末梢にも浸潤しているが十二指腸粘膜への浸潤はごく一部であり、所属リンパ節には全く転移を発見し得なかった。組

図 3

図 4

図 5

図 6

組織学的にはよく分化した乳頭状腺癌であり、強い炎症性変化を伴っていた（図 3）。

本症例は術前細胞診以外は、全く悪性の疑いが持たれず、しかも 2 回目の開腹時に直接触診してもなお自信を持って悪性という知見を得るにいたらないような小型の膵十二指腸膨大部癌の 1 例であった。剥離細胞診断のみで悪性と診断し得た貴重な例と考えられる。

なお、患者は術後 1 カ年を順調に経過し、再発の兆候は全くない。

症例：K.Y. 58 才、男性

10 カ月前に黄疸に気づいて入院。黄疸は次第に増強し、血清および尿アミラーゼも上昇。低緊張性十二指腸造影では、一応乳頭部ないしは膵頭部の悪性腫瘍の疑いもあったが、なお確診するにいたらなかった。状態が悪化したため経皮経肝胆管造影は行なわれなかった。

急拠、閉塞性黄疸の診断の下に開腹したところ、膵頭部に腫瘍を発見し、一応胆嚢十二指腸吻合術を行ない膵頭部の腫瘍を試験切除した。しかしこの組織は壊死組織のみで悪性の知見は得られなかった。

術後、黄疸も消失し、全身状態は著しく改善されたが、最近 2 カ月前より、時折 39°C 前後の発熱ありて再入院

した。

低緊張性十二指腸造影では、乳頭部の異常像経皮胆管造影で総胆管末梢の悪性腫瘍の浸潤と考えられる所見がみられた。

細胞診所見；十二指腸流出液は総量 234 ml であり、ほぼ正常値を示す。剥離細胞の大部分は炎症性細胞と遊離散在性ならびにシート状の十二指腸上皮細胞であり、異型細胞は比較的少なく、No. 3, 4 分画にのみ認められた。その細胞の異型性は比較的弱く、相互の結合は疎で、お互いからみあうような配列を示していた。クロマチンは顆粒状凝集を示し、一部の細胞には核小体が数コ認められた。

Class IV 悪性と診断（図 4）し、根治手術のため、再開腹十二指腸膵頭部切除術が行なわれた。

手術時所見；胆嚢十二指腸吻合が行なわれており、膵頭部（膨大部を含めて）にかなり大きいが限局した硬結が認められた。膵と門脈の癒着はみられたが、門脈への浸潤はみられなかった。

病理組織学的所見；乳頭部に 5×4 cm 大の腫瘍があり中心は壊死状で膵頭部まで浸潤していた（図 5）。組織学的にはよく分化した粘液産生の強い乳頭状腺癌であ

図 7

り、所属リンパ節の転移は全く認められなかった（図 6）。

本例はレ線検査では悪性を疑われたが、開腹時試験的切除標本が全くの壊死組織であり、診断不能であった例である。

第 1 例にくらべてはるかに大きい膵十二指腸癌であるが、完全切除が出来た例である。現在、術後 4 ヶ月になり元気に生活している。

考 察

身体の最も深部にあり、しかも直接容易に器具の挿入しにくい臓器から細胞を採取することは困難であることはいうまでもない。たとえ細胞採取が出来ても、その細胞の保存が不良であったりまた採取量が少なく、十分に観察が出来ないから、従来、深部の臓器の細胞診成績はきわめて悪く、広く一般に普及されることは困難であった。この種の領域としては、膵、肝、小腸、腎、腎盂等が代表であるが、最近膵頭部十二指腸膨大部癌の細胞診は漸次多くの人々により試みられるようになった。^{2,5-9,12,14)}。しかしこの部位の癌の診断について X 線その他の方法からは、必ずしも多くの成果を期待しえない現状であるから、なおさらこの領域の細胞診の臨床的効用の点でも早急に開発が望まれている現状である。

われわれの発見しえた膵・十二指腸膨大部癌 5 症例のうち 3 例は、すでに進展癌であり根治手術は出来なかったが、症例として報告した 2 症例は、細胞診によってのみ確信しえた例であり、もしこの診断法を施行しなかったら、あるいは、手術の時期を失したかもしれない。特に症例 3 K.T. は比較的早期の癌であり、この例は今

図 8 各種細胞の出現率

後のこの領域の早期癌発見の可能性を示唆するものといえよう。しかし両症例とも早期に黄疸が発生したために精検を行なった幸運な例であり、無症状の例をどのようにして、発見して行くかは、今後の問題である。まずはレ線内視鏡の進歩と共に胃の早期癌発見と同様の経過を経て、早期膵十二指腸癌の発見も日常化してくるであろう。

採取細胞の保存は必ずしも不良ではない：従来の報告を見ると、特に本邦の報告例ではいずれもこの部位から採取した細胞の保存はきわめて悪いことを強調する論文が多いが、われわれの経験では必ずしも採取細胞の保存は大部分の症例において、それ程に不良ではなかった。十二指腸液は細胞を消化する作用が強いことはいうまでもない。それ故、従来 Meltzer-Lyon テストによる流出液中からの細胞発見はきわめて困難であることは、しばしばわれわれも経験しており、図 7 に示すような変性した癌細胞を流出液内に発見し、辛うじて癌と診断した例を 1 例経験したにすぎない。

しかし本法により採取した細胞は従来のごとく、上記の種々の消化液の混合液と一緒に採取していないところに細胞保存の良い理由があるように思われる。この PS テストに用いる刺激剤のうち、セクレチンは水分および重炭酸塩分泌を刺激させる物質であり、消化酵素の分泌亢進は少ないといわれる。したがって細胞剥離を亢進する主役は、セクレチンと考えられる^{2,3)}。水分流出により細胞の剥離が促進されると思われる。図 8 に示すごとく、パンクレオザイミン注射後より、セクレチン注射後の方がより多くの細胞が出現する。癌細胞の出現頻度は症例により多少異なるが、やはり平均的にみると、図 9 に示すごとくセクレチン注射後の方が多い。事実アメリ

図 9 癌細胞の出現頻度

カ学派はセクレチン・テストと称してセクレチンのみを注射して細胞診を専門に施行している^{2,5)}。

したがって細胞診のみを行なうならば、消化酵素を刺激するパンクレオザイミンは有害無益といわねばならない。しかし実際に PS テストを行なってみると、パンクレオザイミンにも効用があることを特に指摘したい。パンクレオザイミンは、各種の消化酵素分泌を刺激するが同時に、胆嚢を収縮させるために胆汁の多くがあらかじめ、採取液の早期分画に集中的に採取される。図 8、図 9、に示すごとく結果として、採取細胞が少ない理由の一部には胆汁の影響がこの分画に特に強いからかもしれない。

すなわち細胞を破壊する胆汁をあらかじめ分離して採取するところに、細胞診からみるとパンクレオザイミンの効用があるように思われる。

もちろん少数例はセクレチン刺激後にも多少胆汁が混入する場合もあるが、多くは無色の膵十二指腸液がセクレチン注射後に得られる。

採取液の氷中保存の意義；従来、この領域の細胞診においては、消化液の細胞消化作用を抑制するために採取液を直ちに氷中に保存した試験管内に採取することが行

なわれている。さらに消化酵素の作用を化学的に中和しようとする試みが 2, 3 発表されている。しかも後者は必ずしも成功していない。酵素の作用が温度に依存することはいうまでもないから、採取液を冷すことは確かに好ましい。しかし著しい胆汁が混入していたら単に冷すだけでその作用が抑制出来るであろうか？

胆汁に含まれる胆汁酸の作用は、表面張力を低下せしめて脂肪の乳化（すなわち小粒子化）を促進せしめる作用があるといわれる⁴⁾。いわゆる表面活性剤的な作用があり、それ故に消化酵素が作用しやすくさせる作用があると思われる。この作用を細胞破壊の面から考えてみると、細胞の表面における二重膜（unit membrane）の磷脂質に作用して脂質を溶解させる。あるいは膜内における有機的な脂質の結合を切断して小単位の脂質（あるいは磷脂質）の塊りとして細胞外に遊出させる作用があると考えられる。もちろんこの反応は化学反応であるから温度に依存するであろうが、消化酵素にみるような著明な温度依存性は相対的にみれば低いと思わざるをえない。すなわち低温度にしても消化酵素のごとくその細胞破壊性が著しく抑制されるとは思われない。

したがって胆汁混入の場合は、単に試料の温度をさけても細胞破壊作用が著しく抑制されるとは思われない。事実さきに引用したごとくトリプシン inhibitor を初めとして消化酵素を中和する薬剤を試料に入れてもたいした細胞保存への効果がみられていない。

すなわち PS テストの場合は胆汁の混入が比較的少ないために、温度は下げることによってのみ細胞の保存が保たれていると解釈せざるをえない。この観点からみると、さらに中和剤として望まれる物質は抗消化酵素剤と共に表面活性作用を有するものであろう。

PS テストの本来の目的は膵機能検査の目的に工夫されたものであり、初めから細胞採取についての考慮があったとは思われない。しかし結果的にみると、この方法により胆汁を出来るだけ分離するように両刺激剤を分けて経時的に注射する点が、細胞保存にも幸いしていると考えられる。

技術的に比較的容易な細胞採取；既に深部臓器のうち、胃、肺、その他の領域ですすぐれた細胞診成績が発表されているが、それらの細胞採取方法を見ると、かなり熟練を要する場合が少なくないと思われる。長年それぞれの専門領域の人々がいわば名人芸的な技術を駆使して細胞採取する場合もあるように思われる。特に 95% 以上の信頼度（確診率）を得る場合にはよほどの細胞採取技術が必要と思われる。PS テストによる細胞採取は全く患者自身の外分泌作用によるものであるから、

図 10 十二指腸液量とアミラーゼ排泄量/kg の相関関係

図 12

そのような特殊な技術を必要としない。十二指腸液量は膵機能と関係し、その機能が良ければそれだけ量が多いことはわれわれの基礎的検索結果をみても明らかである(図 10)。

しかし細胞採取量は必ずしも膵機能とは関係しない(図 11)。したがって本法による細胞採取は患者の状態しだいであり、「あなたまかせの採取法」ともいえよう。すなわちチューブを十二指腸内に挿入しその分泌液を確実に得られれば、それ以上の技術は不必要であり、あとは細心な細胞収集と保存さえ出来ればよい。この事実こそはわれわれのごときこの領域では初心者であり、しかも初めてこの方法を用いて約 1 年間に報告したような成績が得られた最大の理由と考えられる。

正診断率の向上；われわれの症例では、必ずしも正診断率を論ずるに充分ではない。しかし 6 例中 5 例の正診断を得、しかもそのうち 2 例は根治手術が可能であったという事実はこの正診断率の高さを示す 1 つの証左とみるべきではなかろうか。しかし自験例はすべて膵頭部ないし

図 11 平均細胞出現頻度と膵外分泌機能因子の相関関係

図 13

十二指腸膨大部癌であるから、将来膵体部、尾部癌症例が対象となる場合はこのような成績を得るとは、もちろん期待出来ない。報告によると診断率は低いが体尾部の膵癌でも PS テストにより癌細胞を発見出来る場合もあるというから全く不可能ではあるまい。そのような例での癌細胞の発見が全く偶然による幸運な発見であるか否かは今後の研究にまたねばならない。

さきに言及したごとく、本法による採取細胞の保存は良好で、しかも通常の消化器癌の剝離癌細胞の判定規準により多くの症例は正しく診断しうと思われる。図 12、図 13 にみられるように判定は容易である。しかも図 14 にみられるように class III と判定した症例の剝離細胞像にみるごとく、その細胞は大型化し配列の異常はみられるが、細胞そのものの異型性はそれ程に著しくない。現

図 14

在のところ、剝離細胞の判定については^{8,10-12)}、胃その他の消化管の腺上皮細胞由来の悪性細胞の判定規準と異なるところは少ないように思われる。

能率的な細胞診断の背景；この方法はかなり時間を要する検索方法であり、病院を訪れるすべてのこの領域の癌の疑いのある患者に施行したり、または本法を集団検診に採用することは大変困難である。検索診断対象の選択が本法の活用には大きな要素といわねばならない。その意味で、われわれのような病院でしかも少人数のチームで年間5例の膵癌を発見しえた理由の大きな背景は単なる検索者の努力以外に、病院の性格に負うところが少ないことも特に強調したい。

当院はオープン・システムによる病院であり、開業医の集団である医師会のメンバーが疑わしい患者のみを精密検査および治療目的で受診させているので、PSテストを施行する以前に既に一次スクリーニングが行なわれ、しかも広い範囲からの患者を能率的に本法により検索しようという背景がある。しかしながら、発見された5例中、3例はすでに根治手術不能であったことから、診療所における初診の技術になお一層の向上が望まれる。このように地域医師団と医療センターの有機的関係と地域医師団の生涯教育の効果が、今後さらに根治手術可能な、この領域の癌の発見につながる面のあることを強調したい。

総 括

パンクレオザイミン・セクレチン試験(PSテスト)により採取した分泌液中の剝離細胞を採取して検索したところ、6例の膵十二指腸膨大部癌5例に癌細胞を発見しえた。そのうち2例は根治手術を施行しえたので、その症例報告を行なうと共に、PSテストによる細胞診の効

用とその背景と若干の問題点について考察を加えた。

稿を終るに臨み、日頃、ご支援をいただいている順天堂大学医学部白壁彦夫教授ならびに長崎大学医学部土屋涼一教授に謝意を表すると共に、浜松市医師会、ならびに当センター医師各位、内田雅子技師のご援助に対し心から感謝します。なお、本研究に対し研究補助金を交付された静岡県にお礼を申し上げます。

本論文の要旨は第13回日本臨床細胞学会総会シンポジウムにおいて発表しました。

文 献

- 1) 赤司光弘他：胆汁細胞診の方法および成績の検討，日臨細胞誌，10：43～48，1971.
- 2) Dreiling, D.A. et al. : The combined secretin and cytology test in the diagnosis of pancreatic and biliary tract cancer. *Med. Clin. North Amer.* 44 : 801～815, 1960.
- 3) Gibbs, D. : Degenerating cells in bile-stained gastric aspirates. *Acta Cytol.* 7 : 311～314, 1964.
- 4) Harrow, B. and Mazur, A. : *Text book of Biochemistry.* Saunders Co., Philadelphia, 1958.
- 5) Howard, F. and Raskin, H.F. : The Diagnosis of cancer of the pancreas, biliary tract and duodenum by combined cytologic and secretory methods. *Gastroenterology*, 34 : 996～1017, 1958.
- 6) 乾純和，多賀須幸男他：PS-test に於ける膵液細胞診について，第13回日臨細会シンポジウム抄録，1972.
- 7) 石井兼央，竹内正：根治手術が可能であった膵体部癌，臨床科学，1：923～828，1965.
- 8) 石岡国春：胃・十二指腸液細胞診，最新医学，20：1240～1251，1965.
- 9) 小塚正雄他：胆汁，十二指腸液の細胞診，日臨細胞誌，11：15～20.
- 10) Nieburgs, H.E. et al. : The morphology of cells in duodenal-drainage smears; Histologic origin and pathologic significance. *Am. J. Digest. Dis.*, 7 : 485～505, 1962.
- 11) Orell, S.R. and Ohlsen, P. : Normal and postpancreatic cytologic patterns of the duodenal juice. *Acta Cytol.*, 16 : 165～171, 1972.
- 12) 多賀須幸男他：膵癌の細胞診，日本臨牀，24：1889～1894，1966.
- 13) 竹内正他：Pancreozymin-Secretin 試験，日本臨牀，23：749～756，1965.
- 14) 山形敏一他：膵液細胞診，日本臨牀，23：804～810，1965.