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

A Histopathological Study of 60 Autopsied Cases of the Primary
Pancreatic Carcinoma with Reference to Pathogenesis of
the Tumor Concomitant Pancreatitis.

井 上 照 信*
TERUNOBU INOUE, M.D.

膵癌に基因する主膵管の癌性閉塞は慢性膵炎を続発せしめることが推定されるが、このいわゆる腫瘍随伴性膵炎の成り立ちの病理学的研究は、腫瘍以外の原因による膵炎の成立過程を考察する上できわめて重要な視点である。著者は原発性膵癌剖検例の病理組織学的検索を第一篇とし、第二篇については膵管系の癌性閉塞により惹起する腫瘍随伴性膵炎の病理学的研究を行ない、腫瘍前後にある非腫瘍部膵組織の比較検討を試み、次の結果を得た。第一篇：腫瘍発生頻度は1.3%(男1.4%, 女1.2%)で男女とも60才代に最高頻度を示す。腫瘍部位別では頭部(41.7%), 尾部および体尾部(15.0%), 頭体部および全体(10.0%), 体部(8.3%)の順に発生している。腫瘍組織分類では、導管癌(88.3%), 腺房細胞癌(8.3%), 帰属決定不能(3.3%)である。黄疸は63%, 腹水は82%に見られた。更に腫瘍の広がりや、腫瘍組織発生についても言及した。第二篇：腫瘍より中枢側(尾側)膵組織に高率に認められた所見は線維化、膵管拡張、膵管上皮変化、周辺性脂肪浸潤、弾性線維増加、炎症細胞浸潤であり、腫瘍随伴性膵炎の特徴的所見と考えられる。特に著者のⅡ～Ⅲ度の強い線維化は、腫瘍発生前の慢性炎症または腫瘍浸潤に伴うDesmoplasiaの結果ではなく、腫瘍の緩慢な主膵管閉塞による膵実質萎縮と線維組織増生であると考えられた。腫瘍の多くは主膵管閉塞を来したが、これにより慢性膵炎と一致し、しかも高度の病変が生じうることを45例の剖検例により確かめえた。

膵は、解剖学的位置構造の関係から、1642年JOHAN GEORG WIRSUNGがヒトの膵管を発見するまでは、単に胃が硬い脊椎に直接接触しないためのクッションであると考えたり、(VESA-LIUS), 内腔を持たない単なる肉の塊り(Pankreas = totum carnosum, CASPAR BAUHINの訳語)と考えられたりしていたが、漸く19世紀に入ってからCLAUDE BERNARD(1856)やPAUL LANGERHANS(1869)らの努力によって、外

分泌を営む消化腺であり内分泌腺でもある特殊な臓器であることが明らかにせられたとされているものの、膵の生理機能についても形態学についても未だ解明しえない点がおおいに残されている。

膵の示す病変についても、従来、膵癌と糖尿病¹⁾²⁾、膵石形成³⁾、静脈血栓症⁴⁾⁵⁾、など膵癌に合併する興味ある症例の研究報告は少なからず発表されて来たが、著者がここに取り上げようとする膵癌に伴って生じうるがごとき膵炎、すなわち腫瘍随伴性膵炎に注目した研究報告はきわめて少数であり、膵癌の発生とその進展に伴って生ずる病変ないし症状の理解にとり、この方面に関する研究の集積が重要と考えられる。

* 順天堂大学医学部助手(病理学, 主任: 橋本敬祐教授)
Department of Pathology, Juntendo University,
School of Medicine.
(Sept., 25, 1975 受付)

著者は原発性膵癌 60 剖検例に就いて、病理解剖組織学的検索を行ない若干の知見を得たのでここに報告するものである。

I 原発性膵臓癌 60 剖検例の病理組織学的研究

緒 論

最近の目醒ましい臨床診断技術の向上にも拘らず、原発性膵癌の診断率⁶⁾⁷⁾は満足すべきものでない。早期癌の発見に対しては更に困難な状態であり、膵癌の治療成績はきわめて悪いものとなっている。その理由の一つは膵の解剖学的特殊性から容易には早期症状を呈しにくいこともあるが、膵癌の進展の生物学的様相を把握すべき病理学的研究の不足していることも見逃しえない理由であろう。従来も膵癌そのものについての病理組織学的研究報告は少なくないのであるが、広範囲に亘り、総合的に知見をまとめ上げた報告は少ないと考える。

研究材料および方法

順天堂大学医学部病理学教室にて、1941 年より 1974 年までの 33 年間の剖検総数は 4515 例で、そのうち原発性膵癌は 60 例である。この中には十二指腸および、いわゆる膨大部領域より、発生した疑いのある症例は除外してある。肉眼的に膵を頭・体・尾部に区別し、腫瘍の存在部位を決め、次いでその大きさ、性状、広がり、周囲臓器との関連を調べた。組織学的検索には腫瘍主部および浸潤部より数カ所組織片を切り出し、10%ホルマリンに固定し、通常の方法でパラフィン包埋とし、全例に HE 染色、AZAN 染色、PAS 染色、EV 染色などを施行し検鏡に供した。

結 果

1) 頻度、性別、年令

1974 年 5 月まで約 33 年間の剖検総数 4515 例（男 2821，女 1694）中、原発性膵癌は 60 例（男 40，女 20）で、剖検総数に占める頻度は約 1.328% であ

る。男女別発生頻度では、男 40 例（1.4%）、女 20 例（1.2%）となる。年令別では 30 才代 2 例（男 1，女 1）、40 才代 6 例（男 5，女 1）、50 才代 15 例（男 12，女 3）、60 才代 23 例（男 14，女 9）、70 才代 11 例（男 6，女 5）、80 才以上 3 例（男 2，女 1）である（表 1）。

2) 腫瘍の部位と大きさ

腫瘍の部位（表 2）を組織標本と肉眼所見を対比しつつ剖検時における腫瘍の占居部位によって分類すると次の如くになった。頭癌 25 例（42%）、体癌 5 例（8%）、尾癌 9 例（15%）、頭体癌 6 例（10%）、体尾癌 9 例（15%）、全体癌 6 例（10%）である。腫瘍の大きさを鶏卵大と拇指頭大を基準にして分類すれば、測定ができた 54 例については、鶏卵大以上の 33 例（頭癌 7，体癌 3，尾癌 4，頭体癌 4，体尾癌 9，全体癌 6）、拇指頭大より鶏卵大までのもの 13 例（頭癌 8，体癌 1，尾癌 4）、および拇指頭大以下 8 例（頭癌 6，体癌 1，尾癌 1）であった。

表 1 年 令

年 令	例 数	男 : 女
80 ~	3	2 : 1
70 ~ 79	11	6 : 5
60 ~ 69	23	14 : 9
50 ~ 59	15	12 : 3
40 ~ 49	6	5 : 1
30 ~ 39	2	1 : 1
計	60	40 : 20

表 2 腫 瘍 部 位

部 位	例 数	%
頭	25	41.7
体	5	8.3
尾	9	15.0
頭 体	6	10.0
体 尾	9	15.0
全 体	6	10.0
計	60	100.0

3) 腫瘍の進展様式

脾組織外への進展を連続性浸潤、血行性転移およびリンパ行性転移、腹胸膜播種に区分した(表4)。連続性浸潤として頻度の高いのは、総胆管29例(48%)、十二指腸20例(33%)、門脈16例(27%)、後腹膜腔13例(22%)、胃12例(20%)などである。脾外浸潤を示さず腫瘍がすべて脾内に留まっていた例は僅かに11例(18%)に過ぎない。門脈内浸潤の大部分は上・下腸間膜静脈が脾を通過する部分であるが、少数例では肝門部門脈幹周囲に浸潤し、腫瘍血栓を形成していた。脾静脈が直接的に癌性閉塞を来したものは3例(全体癌2、尾癌1)であるが、血栓性閉塞は9例(頭癌3、尾癌2、頭体癌1、体尾癌3)も見られ、そのうちの4例は門脈内腫瘍血栓に連続して生じ

た血栓であった。

血行性転移の頻度の圧倒的に高い臓器は肝39例(65%)、肺27例(45%)であり、右副腎、心筋、皮下、腎、脾などは5~8%に止まっている。

リンパ行性転移で頻度の高いものは、脾周囲リンパ節群44例(73%)、次いで傍大動脈リンパ節群28例(47%)、傍胃リンパ節群13例(22%)、腸間膜リンパ節群13例、肝門部リンパ節群11例(18%)などである。リンパ節転移の認められないものは8例(13%)のみである。漿膜播種では腹膜播種26例(43%)、胸膜播種6例(10%)であり、胸膜播種はすべて腹膜播種に伴ったものである。

4) 腫瘍の広がりや腫瘍部位、大きさ、組織型との関係(表5)。

連続性浸潤と腫瘍部位では総胆管浸潤を来す

表3 腫瘍部位と大きさの相関(54例)

部 位 例 数	頭	体	尾	頭 体	体 尾	全 体	計
大 き さ	22	5	9	4	8	6	54
鶏 卵 大 以 上	8	3	4	4	8	6	33
鶏卵大迄・拇指頭大以上	8	1	4	—	—	—	13
拇 指 頭 大 ま で	6	1	1	—	—	—	8

表4 腫瘍の進展様式

連 続 性 浸 潤		血 行 性 転 移*		リ ン パ 行 性 転 移		播 種	
総 胆 管	29 (48)	肝	39 (65)	脾 周 囲	44 (73)	腹 膜	26 (43)
十 二 指 腸	20 (33)	肺	27 (45)	傍 大 動 脈	28 (47)	胸 膜	6 (10)
門 脈	16 (27)	副 腎 (右)	5 (8)	胃 周 囲	13 (22)		
後 腹 膜	13 (22)	心	5 (8)	腸 間 膜	13 (22)		
胃	12 (20)	皮 下	4 (7)	肝 門	11 (18)		
副 腎 (左)	9 (15)	腎	3 (5)	傍 気 管	9 (15)		
結 腸	7 (12)	脾	3 (5)	ウイルヒョウ	6 (10)		
肝	6 (10)	胆 の う	2 (3)	気 管 支	5 (8)		
脾	6 (10)	骨	1 (2)	鎖 骨 (右)	4 (7)		
腎	2 (3)	卵 巢	1 (2)	腋 窩	3 (5)		
卵 巢	1 (2)	転 移 な し	15 (25)	鼠 径	1 (2)		
浸 潤 な し	11 (18)			転 移 な し	8 (13)		

*脳を除く、()内%

表 5 腫瘍の進展様式と腫瘍部位・大きさ・組織型との相関

例 数	位			部			大 き さ			組 織 型				
	頭	体	尾	頭 体	体 尾	全 体	大	中	小	腺	癌 類	腺 癌	房 腺 癌	決定不能
腫瘍の進展様式														
連続性浸潤	25	5	9	6	9	6	33	13	8	48	5	5	5	2
	19 (76)	2 (40)	1 (11)	1 (17)	3 (33)	3 (50)	16 (48)	7 (54)	4 (50)	25 (52)	2 (40)	2 (40)	—	—
	13 (52)	2 (40)	—	3 (50)	—	2 (33)	12 (36)	6 (46)	1 (13)	16 (33)	1 (20)	2 (40)	1 (50)	1 (50)
	5 (20)	1 (20)	1 (11)	1 (17)	4 (44)	4 (67)	13 (39)	2 (15)	1 (13)	10 (21)	1 (20)	5(100)	—	—
血行性転移	3 (12)	1 (20)	4 (44)	1 (17)	3 (33)	1 (17)	8 (24)	2 (15)	1 (13)	10 (21)	2 (40)	—	1 (50)	1 (50)
	13 (52)	3 (60)	7 (78)	4 (67)	8 (89)	4 (67)	24 (73)	9 (69)	1 (13)	30 (63)	5(100)	3 (60)	1 (50)	1 (50)
	10 (40)	2 (40)	3 (33)	1 (17)	7 (78)	4 (67)	17 (56)	5 (38)	—	19 (40)	4 (80)	2 (40)	2(100)	2(100)
	2 (8)	1 (20)	1 (11)	—	—	1 (17)	4 (12)	—	1 (13)	3 (6)	—	2 (40)	—	—
リンパ行性転移	3 (12)	—	—	1 (17)	—	1 (17)	5 (15)	—	—	2 (4)	—	1 (20)	2(100)	2(100)
	18 (72)	5(100)	6 (67)	4 (67)	6 (67)	5 (83)	27 (82)	9 (69)	5 (63)	34 (71)	4 (80)	4 (80)	1 (50)	1 (50)
	6 (24)	4 (80)	9(100)	2 (33)	4 (44)	3 (50)	18 (55)	7 (54)	2 (25)	19 (40)	4 (80)	3 (60)	1 (50)	1 (50)
	3 (12)	2 (40)	3 (33)	—	2 (22)	3 (50)	8 (24)	2 (15)	1 (13)	10 (21)	1 (20)	1 (20)	1 (50)	1 (50)
播種	5 (20)	—	3 (33)	1 (17)	1 (11)	3 (50)	11 (33)	—	1 (13)	8 (17)	1 (20)	2 (40)	2(100)	2(100)
	6 (24)	2 (40)	6 (67)	2 (33)	6 (67)	3 (50)	16 (48)	4 (31)	3 (38)	19 (40)	2 (40)	3 (60)	1 (50)	1 (50)
	1 (4)	1 (20)	2 (22)	—	1 (11)	1 (17)	5 (15)	1 (8)	—	3 (6)	1 (20)	2 (40)	—	—

() 内%

ものは、頭部癌 19/25 例 (76%) が多く、次いで全体癌 3/6 例 (50%)、体部癌 2/5 (40%)、体尾部癌 3/9 (33%)、頭体部癌 1/6 (17%)、尾部癌 1/9 (11%) であった。十二指腸への浸潤は頭部癌 13/25 例 (52%)、頭体部癌 3/6 例 (50%)、体部癌 2/5 例 (40%)、全体癌 2/6 例 (33%) であり、頭部癌および頭体部癌に多いことがわかる。そのうち 12 例 (20%) は十二指腸の癌性潰瘍を形成した。門脈内浸潤を示したものは全体癌 4/6 例 (67%)、体尾部癌 4/9 例 (44%)、頭部癌 5/25 例 (20%)、体部癌 1/5 例 (20%)、頭体部癌 1/6 例 (17%)、尾部癌 1/9 例 (11%) の順に認められ全体癌、体尾部癌に多い。組織型との相関はここに認められない。

血行性転移では体尾部癌や全体癌および類腺癌は血行性肝肺転移を来し易い傾向が見られ、また腫瘍の増大に伴って遠隔転移の頻度も高くなっている。

リンパ行性転移では腫瘍の大きさの増大に従って頻度も増し、僅かに相関が見られるが、腫瘍部位および組織型との間にきわ立った相関は認められない。

腹膜播種では尾部癌、体尾部癌、全体癌に頻度が高く、組織型では腺房細胞癌に高い。

5) 神経、血管、リンパ管浸潤

膵腫瘍内における神経(写真1)、血管、リンパ管浸潤は、それぞれ 24 例 (40%)、29 例 (48%)、59 例 (98%) である。リンパ管浸潤には神経周囲リンパ管腔浸潤が 21 例 (35%) 含まれる。

6) 黄疸

黄疸の発現は、不明 3 例を除く 57 例中、黄疸指

数 (M.G. 値) 15 以上の黄疸を示すものは 36 例 (63%) である。腫瘍部位別に見ると頭部癌 20/22 例 (91%)、体部癌 2/6 例 (33%)、尾部癌 4/9 例 (44%)、頭体部癌 3/5 例 (60%)、体尾部癌 4/9 例 (44%)、全体癌 3/6 例 (50%) で頭部癌および頭体部癌に頻度が高い (表 6)。

7) 腹水

腹水は 57 例 (不明 3 例を除く) 中 47 例 (82%) に認められた。その内腹水量 500cc 以下は 10 例、500cc 以上は 37 例である。500cc 以上の腹水例の原因を検索すると、最も頻度が高く且つ主因と考えられるものは癌性腹膜炎であり、これが単独に又は他の要因と合併している場合が 23 例に認められた。他の要因としては癌性浸潤による門脈閉塞、肝転移、肝硬変、化膿性腹膜炎などが挙げられる。3000cc 以上の多量の腹水が認められたのは 12 例であり、そのすべてに癌性腹膜炎が見られ、更にその内 5 例は門脈閉塞も伴っていた。次に 500cc 以上の腹水例について、腫瘍部位との関連を見ると、頭部癌 12/24 例 (50%)、体部癌 4/5 例 (80%)、尾部癌 6/9 例 (67%)、頭体部癌 3/5 例 (60%)、体尾部癌 7/8 例 (88%)、全体癌 5/6 例 (83%) で体尾部癌および全体癌に多いと言える (表 7)。

8) 腫瘍組織分類

原発性膵癌は導管上皮細胞由来の腺癌が大部分を占め、60 例中 53 例 (88%) である。これを更に腫瘍形態により管状腺癌 40 例 (67%) (写真 2)、乳頭状腺癌 8 例 (13%) (写真 3)、類腺癌 5 例 (8%) (写真 4) の 3 型に細分した。腺房細胞癌は 5 例 (8%) (写真 5)、いずれの組織にも腫瘍発生

表 6 黄疸と腫瘍部位との相関 (57 例)

黄 疸	部 位 例 数	頭	体	尾	頭 体	体 尾	全 体	計
		22	6	9	5	9	6	57
高 度 (M.G. 100以上)		16	2	—	—	1	2	21
中 等 度 (M.G. 30～99)		4	—	—	1	1	1	7
軽 度 (M.G. 15～29)		—	—	4	2	2	—	8
な し		2	4	5	2	5	3	21

表 7 腹 水 の 原 因 (57例)

原 因 腹 水	癌性腹膜炎	門 脈 閉 塞	肝 転 移	肝 硬 変	化膿性腹膜炎	例 数
500 ml 以 上	+		+			9
	+	+	+			7
	+					6
	+		+	+		1
		+	+			5
		+				4
			+	+		3
						1
					+	1
500 ml 以 下						8
	+					2
な し						10

母地を求めえない帰属決定不能の癌腫が2例(3%) (写真6)認められた。次に腫瘍細胞の分化度より見ると、導管癌では明らかに管腔を形成するものを分化型腺癌(写真2)とし、僅かに小管腔形成の傾向はあっても、大部分はビマン性に浸潤増殖し、多型性、異型性の強い腫瘍細胞が優位を占めるものを未分化型腺癌(写真7)として分類すると、著者例の乳頭状および管状腺癌(計48例)では圧倒的に分化型腺癌が多く44例であるのに対し、未分化型腺癌は僅か4例に過ぎない。また乳頭状腺癌は全例分化型に属し、腫瘍細胞は正常睪導管上皮にきわめてよく類似している。更に高度の分化をとげたものとして纖毛を有する腫瘍細胞(写真8)よりなるものを1例認めたが、纖毛を除けば他の分化型腺癌との相異はない(表8)。

考 案

著者の原発性睪癌の剖検総数に対する頻度は1.3%で、文献上報告されている Halpert et al⁸⁾の2.0%, Klintrup⁹⁾の1.67%, 石館¹⁰⁾の0.6%, Duff¹¹⁾の0.4%, Döring および Lindler⁶¹⁾の1.079%, Hedinger⁶²⁾の0.85%などに比べると高

表 8 腫瘍組織分類 (60例)

組 織 型	例 数	%
Ductal cell carcinoma	53	88.3
{ papillary	(8)	(13.3)
{ tubular { differentiated	(36)	(60.0)
undifferentiated	(4)	(6.7)
{ adenoacanthoma	(5)	(8.3)
Acinar cell carcinoma	5	8.3
Indeterminate carcinoma	2	3.3

い値に位置している。男女別発生頻度では僅かに男が女を上まると過ぎず、今まで報告されている男女比は剖検総数に占める男女比を考慮していない場合が多く、一般に言われているように、男は女の2倍以上高率に発生するということは当を得ていないと言えよう。著者例では、男子は剖検総数2821例中40例(1.418%), 女子は1694例中20例(1.180%), 男女総計で1.329%であった。年齢は38才から89才までに分布し、表1の如く男女とも60才代に最も多く、次いで50才代、70才代が続く、全体の97%は40才以上に発生している。

腫瘍部位別では頭部に発生するもの 25例 (41.7%) で最も多いが、他の報告例の値、V. Becker 66%, Bell 59.1%, 飛田⁶⁸⁾ 60.3%, Leach 54%, Mikal 67%, Klintrup 77%と比べると、やや低いものとなっている。この差は腫瘍部位の決定の方法に起因するものと考えられ、腫瘍部位を決める際に注意しなくてはならないことは、肉眼的に明らかに腫瘍境界をなして限局しているように見えても、組織学的には腫瘍は広範にビマン性浸潤をなして残存脾組織に広がっていることがあり、このような場合腫瘍発生部位と占居部位とは必ずしも一致するとは限らない。たとえば肉眼的に頭部癌であっても組織学的には頭部癌あるいは全体癌と言わねばならないこともあるわけである。腫瘍部位と大きさとの相関はきわだつ程ではないが、明らかに認められ、頭部癌よりも体尾部癌の方が腫瘍は大きくなる傾向が見られた。これについては両者間の相関性はないとするものや¹⁰⁾¹⁶⁾、逆に体尾癌よりも頭癌の方が大きいものが多いとする報告⁹⁾もあるが、一般的に考えられているように、頭部癌は速やかに進行性閉塞性黄疸などの重篤な合併症を来し易い為に患者生命を早期に死に至らしめるのに対し、Lisa¹⁷⁾らも指摘するように体尾癌は長期に亘り潜在性に進行し、結果として腫瘍は拡大浸潤し広範な転移を来すと考えられている。著者例では両者の相関性は軽度に過ぎないが、その理由として黄疸を呈した 36例中、内外胆汁瘻造設術などの姑息的手術をした例が 17例も含まれている為に、総胆管閉塞を伴う頭癌でも、必ずしも患者生命が早期に死に至るとは限らず、剖検時までには腫瘍はかなり大きく発育しうると考えられる。

腫瘍の広がりでは脾癌の大部分は脾外に連続性に浸潤し、頭部癌では総胆管、十二指腸への浸潤が多く、逆に全体癌および体尾部癌で門脈浸潤が目だったが、これは解剖学的な位置関係によるものと考えられる。更に門脈浸潤に関して腺房細胞癌の全例に浸潤が認められたが、他の臓器への浸潤では特に腺房細胞癌が顕著であると言えず、偶発的なでき事と考えたい。血行性転移では他の報

告⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾同様に肝、ついで肺に高率に認められるが、肝肺以外では著しく少ない。血行性転移と腫瘍の大きさとの関係を見ると、腫瘍の増大にほぼ比例して肝肺などの遠隔転移の増す傾向が見られ、血行性転移のまったく認められないものは腫瘍も小さく限局している。また腫瘍組織型との関連を見ると、概して通常の腺癌よりも類腺癌が、また肝肺以外の遠隔転移では腺房細胞癌が転移し易いと言える。文献上⁹⁾¹⁰⁾導管癌に比べ腺房細胞癌および帰属決定不能の癌腫は高率の遠隔転移を来すとされているが、導管癌の中でも類腺癌は同じく転移し易いことは留意すべきことである。更に腫瘍部位別では、肝肺転移とも体尾部癌や全体癌に多く、Lisa¹⁷⁾やLeach¹²⁾もほぼ同様な結果を示している。このことは一般にこれら体尾部癌が頭部癌に比べ、より増大していることが多く、腫瘍の大きさに関連があるようにも考えられるが、実際には、その解剖学的位置からして、体尾部癌は門脈浸潤を来し易く、より高率の血行性転移を起こすと考えられる。次にリンパ行性転移と腫瘍の大きさの関連を見ると、脾周囲リンパ節転移は、腫瘍の大きさに関係なく最も高率に認められるのに対し、後腹膜腔、肝門部、傍気管、ウィルヒョウリンパ節転移は腫瘍の増大にほぼ比例して頻度も増しており、特にウィルヒョウ、鼠径部リンパ節などの遠隔リンパ節転移は腫瘍がかなり増大しないうちは起こりにくいと言える。逆に言えば、たとえ腫瘍が小さく限局していても、脾周囲リンパ節転移が 73%に認められることは臨床上問題とされよう。脾周囲リンパ節転移では他の報告⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾(30%~48%)に比べてきわだって高いが、肉眼的のみならず組織学的検索をも含めての結果である。

脾癌における末梢神経内浸潤 endoneural invasion は 24例(40%)であるが、これにリンパ管浸潤に属すべき神経周囲浸潤 perineural invasion を加えると広い意味での神経浸潤 neural invasion は 75%の高度にのぼる。神経周囲浸潤に止まるものは 21例もあり、神経周膜 perineurium は腫瘍浸潤に対し強い抵抗性を有していると言えよう。

Anderson¹⁸⁾は神経周囲浸潤は膵癌の一般的特徴であると述べ、Drapiewski¹⁹⁾は83例の膵癌の84%に神経浸潤を認め、膵癌における腹痛を神経周囲浸潤によると強調し、更に Frantz²⁰⁾は神経浸潤が後腹膜腔浸潤の経路として重視している。

頭部癌における黄疸発生率は高く著者例では91%に見られており、他の報告例(小黒²¹⁾ 80%, Mikal¹³⁾ 88%, Miller²²⁾ 89%, Cerney¹⁴⁾ 91%)も同様である。しかも頭部癌、頭体部癌、全体癌は高度の黄疸を呈している。言うまでもなく、膵癌における黄疸発現機序の主因は癌浸潤による総胆管閉塞である。高度の黄疸(M.G.値100以上)を示す21例は、すべて総胆管の癌性狭窄または閉塞が認められ、これらの大部分は頭部癌や全体癌が占めているが、一部体癌2例、体尾部癌1例も含まれており、この場合膵外癌浸潤または総胆管周囲リンパ節転移巣より二次的に総胆管浸潤を来した結果と考えられる。中等度黄疸を示す7例中2例、同様に軽度黄疸8例中5例の計7例は総胆管癌浸潤が認められなかったが、黄疸の原因として、肝転移結節による肝内胆道閉塞が挙げられる。この点に関して Kaplan & Angrist²³⁾は広汎肝転移 massive liver metastasisは必ずしも黄疸を伴うとは限らず、肝転移だけで黄疸を呈するには肝門に近い肝内胆管または肝内深部の多領域の胆管を侵襲する転移結節が必要であるとし、広汎肝転移においても胆管浸潤が欠くべからざるものであることを指摘している。著者例の総胆管閉塞の見られなかった黄疸例の大部分は肝転移によるものと考えられるが、同様に広汎肝転移が見られても黄疸を呈さない症例が10例も認められた。逆に肉眼的に広汎肝転移や総胆管閉塞も認められない例で、閉塞性黄疸を呈したのも僅か1例認められたが、DrapiewskiやMillerは、これを総胆管の physiological block によるものと説明しており、総胆管末梢部を走る choledochoduodenal junction の支配神経の癌浸潤によるものとしている。

腹水を起こす原因は種々あるが、膵癌に限ると、直接腹水を起こす主たるものは次の如くで、即ち

(1)癌性腹膜炎、(2)門脈腫瘍血栓、(3)肝転移の3つの要素が単独または合併して腹水を生じると考えられる。(1)は癌細胞の腹膜播種による滲出、(2)(3)は共に門脈圧亢進に基づく漏出によるものである。著者例では頭部癌および頭体部癌よりも尾部癌、体尾部癌、全体癌の例に腹水の発生頻度および程度が高かったが、このことは頭癌に比べ体尾癌、全体癌の腹膜播種、門脈浸潤および肝転移の頻度がより高率であることに関連づけられると考えられる。同様に、Mikal¹³⁾の報告でも頭部癌における腹水の頻度56.7%に対し、体尾部癌では67.7%とやや高値を示している。しかし梅原¹⁵⁾は逆に頭癌の方が高率と報告し、また腹水と腫瘍部位との相関はない(Bell¹⁾)とするなど必ずしも一定の結論はない。この他腹水の諸因として悪液質における低蛋白血症、腎障害、鬱血性心不全なども考えられるが、検索例にどれ程の影響があったかは不明である。

原発性膵癌の組織分類について、従来より腫瘍形態学的⁸⁾¹²⁾²⁴⁾、腫瘍発生学的⁹⁾¹⁷⁾²²⁾および両者併合¹⁰⁾²⁰⁾などの種々の分類法、命名法があるが、著者は腫瘍発生学的分類法を主体として、一部腫瘍発生母地の不明なものに対しては、腫瘍形態学的分類をも加味し、できるだけ単純化して分類した。

膵癌の組織分類で、最多のものは膵導管上皮より発生する腺癌である(著者88.3%, Klintrop⁹⁾ 62%, Leach¹²⁾ 71.8%, Miller²²⁾ 81.6%, Lisa¹⁷⁾ 95.2%, Cihak²⁵⁾ 95.6%)。腫瘍発生学的に見れば膵外分泌腫瘍のほとんどすべては導管上皮由来であり、主膵管から腺房中心細胞に至る導管系のうち、障害に際し最も再生力旺盛なところは、予備細胞 reserve cell とも言える腺房間細管ないし腺房中心細胞で、Glennner & Mallory²⁶⁾はこれを膵管上皮、腺房細胞およびラ氏島細胞まで分化しうる前駆体で、膵実質における潜在的に最も活発な neoplastic unit であると述べている。このことは稀ならず膵組織標本を検鏡する際に、ラ氏島に直接突き当たる腺房間細管や、ラ氏島内に不定の小管腔の存在することや、あるいは稀ではあるが

ラ氏島と管上皮の移行も認められることがあることから理解される(写真9)。したがって導管癌と言っても、主膵管より腺房中心細管に至る長い導管系のどの部位の上皮細胞が癌化したかによって、腫瘍組織型にそれぞれ特徴が現われる筈である。比較的太い導管上皮由来の腺癌では、正常膵管上皮に酷似し、形の揃った高円柱状ないし立方状腫瘍細胞よりなる高度の分化傾向を示す乳頭状腺癌を呈し、管腔も中ないし大型のことが多い。著者の当たり得た範囲内では高度の分化をとげた状態にある主膵管上皮から直接悪性腫瘍が発生したという明らかな報告は見ないが、著者例の中に頭部主膵管内にポリープ状の高度に分化した乳頭状腺癌が認められ、膵管は嚢状拡張しており、ポリープ茎は明らかに主膵管壁より出ていた(写真3)。このような組織学的に高度の分化を示す腫瘍では、どの部位をとって見ても一様に分化した腫瘍細胞からなっていることが多い。太い導管上皮由来のものとしては、次に papillary cystadenocarcinoma も考えられるが、著者例には一例も含まれていない。極端な分化をとげたものと見なされる ciliated adenocarcinoma も一例認められた。ciliated adenocarcinoma はごく稀だが、Frantz²⁰⁾, Sommers & Meissner²⁷⁾, Anderson¹⁸⁾などの報告があり、その由来として Sommers らは胎児膵の太い導管上皮内に時に認められる纖毛上皮を示唆している。次に終末導管上皮より発生する癌腫は、膵に見られる腺癌の大部分を占めると考えられ、ほとんど分化型ないし未分化型腺癌でしばしば scirrhus に広がる性質を示す。腫瘍の分化度を Frantz²⁰⁾ の分類における大小導管別に対比すれば、大導管由来のものは殆んどすべて分化型腺癌であり、小導管由来のものは分化型もあるが未分化型腺癌を示すものもあると言える。さらに終末導管上皮より腺房細胞癌およびラ氏島細胞癌発生の可能性がある。著者例の腺房細胞癌の一部に腺管構造の見られた例、白井²⁴⁾ Sommers & Meissner²⁷⁾ らの腺癌、腺房細胞癌および島細胞癌の混在した症例、Glennner & Mallory²⁶⁾ らの Mixed acinar-insular-duct adenoma の報告など

はその例証であろう。Frantz や Glennner & Mallory らによれば腺房および島細胞は分化の頂点であるから相互に変換はできないが、両者に共通した起源である未分化導管上皮の腫瘍においてのみある程度の関連性を示すものであると述べ、高度の分化をとげた腺房および島細胞が直接腫瘍化する可能性についてはありうるにしてもごく稀であると推察される。したがって著者の5例の腺房細胞癌の大部分は終末導管上皮由来と考える。Frantzの分類にも腺房細胞癌は腺癌に所属させている。しかし習慣上は腺房細胞癌と島細胞癌は導管癌には所属させず別項目を立てている筆者が多い。現在腺房細胞癌の腫瘍発生学は明らかでないから著者も腺房細胞癌は別項目に分類する方がよいと考える。導管上皮由来では、さらに扁平上皮癌あるいは類腺癌がある。著者の5例はすべて扁平上皮成分と腺管上皮成分の両者を持つ類腺癌で純粋な扁平上皮癌は認められなかった。Cihak²⁶⁾ は純粋な扁平上皮癌と思われても、腫瘍の多くの部分を精査すれば腺癌構造の見出されることが多いと述べている。類腺癌の組織発生について種々考えられるが、膵の類腺癌は最初に存在した腺癌のうちに malignant potential を有する扁平上皮化生が存在するために腺管ならびに扁平上皮両成分が生じると述べている(Cihak)。非癌膵にしばしば認められる扁平上皮化生巣との関係については、著者の類腺癌5例の残存膵組織では扁平上皮化生巣は2例(40%)にのみ認められたが、この頻度は他の組織型の膵癌と比較して決して多くない。扁平上皮化生巣に異型増殖または悪性化の認められた報告は Lowry²⁸⁾ の一例に過ぎず、高木²⁹⁾ も257例の無選択剖検例の末梢膵管に11.2%の扁平上皮化生を認めたが、特に異型増殖や前癌性変化は認めなかったとしている。

腺房細胞癌は前述した如く、腫瘍発生学上からは大部分腺房細胞への分化を示した終末導管上皮由来であり、一部は腺房細胞から直接発生することも考えられるが、この場合前者に比べ腫瘍は腺房構造のみからなり、腺管またはラ氏島への分化は見られないと言う(Anderson¹⁸⁾)。著者の腺房細

胞癌の大部分は髄様であり、細胞異型高度であった。細胞境界明瞭で豊富な好酸性原形質と比較的小型の円形核を有し、時に bizarre な多核巨細胞を混じえている。したがってこの型の腫瘍は従来言われている未分化な pleomorphic carcinoma に相当する部分像を含むが、一部では同一腫瘍内に良く分化した腺房構造を示すことから腺房細胞癌と診断した。しかし如何なる organoid architecture をも示さない場合は、その腫瘍発生は不明とならざるをえないが、多切片を精査すれば部分的に腫瘍発生母地を推定しうる組織構造を見出すことが多い。この場合腫瘍細胞内に酵素原顆粒の存否を問題にすることもあるが、高度に分化した場合を除けば通常は見出されず、実際の診断基準とはならない。腺房細胞癌は一樣に悪性度が強いが、腫瘍細胞の分化度は生物学的悪性度とは無関係であり、Auger³¹⁾、Titone³⁰⁾の報告にも非常に高度に分化した腺房細胞癌で、機能的にも腫瘍の酵素活性による全身脂肪壊死を伴い且つ広範な転移を来した例が見られる。脾癌における腫瘍発生母地不明な腫瘍に対して、従来より種々の名称がつけられ、その発生母地について言及している報告も多い。たとえば、indeterminate origin (Miller²²⁾、Klintrup⁹⁾、石館¹⁰⁾), undifferentiated neoplasma (Leach¹²⁾), pleomorphic carcinoma (Frantz²⁰⁾), carcinoma simplex (Sommers & Meissner²⁷⁾、白井²⁴⁾) などであり、indeterminate origin は、large cell ca., small cell ca., ca. resembling sarcoma に、また pleomorphic carcinoma は spindle cell form, giant cell form, carcinosarcoma にそれぞれ細別されている。Miller²²⁾ の分類に従えば、indeterminate origin に相当する腫瘍は著例の2例に認められたに過ぎず、腫瘍形態学的には単純癌または小細胞癌と見なされるもので、粘液分泌能はまったくなく、腫瘍のどこにも腫瘍発生母地を推定されうのような分化傾向は認められなかった(写真6)。pleomorphic carcinoma は medullary な giant cell carcinoma とも言われるが、carcinoma simplex と同じ意味で、その発生母地の推定されう

る場合とそうでない場合とがある。Sommers & Meissner²⁷⁾ は pleomorphic carcinoma が cystadenocarcinoma や分化型腺癌より経時的に移行して見られたと報告している。Guillan³²⁾ の5例の pleomorphic adenocarcinoma の症例は、すべて部分的に分化型腺癌が併存して認められている。

小 括

1) 順天堂大学医学部病理学教室保存の1974年5月までの33年間における原発性脾癌の発生頻度は1.3%で、男女別頻度は男1.4%、女1.2%である。年齢領域は最小38才より最大89才までで男女とも60才代に最多頻度を示している。

2) 腫瘍の進展様式で、連続性浸潤では総胆管および十二指腸浸潤は頭部癌に多く、門脈浸潤は体尾部癌、全体癌に多い。血行性およびリンパ行性転移、腹膜播種は頭部癌よりも体尾癌、全体癌に、また腫瘍組織型では類腺癌に遠隔転移の傾向が強い。

3) 腫瘍内における神経、血管およびリンパ管浸潤は高率で、特に神経浸潤は神経内および神経周囲浸潤を合わせると75%に達している。

4) 脾癌における黄疸発生は36/57例(63%)であり、腫瘍部位別では頭部癌(91%)、頭体部癌(60%)に頻度が高く、原因としてはほとんど総胆管癌性閉塞によるものであった。

5) 腹水は47/57例(82%)に認められ、500cc以上の腹水例は37例で、腫瘍部位別では体尾部癌(88%)、全体癌(83%)、体部癌(80%)の順に多く、原因として癌性腹膜炎、肝転移、門脈閉塞によることが多い。

6) 腫瘍組織分類では導管癌(88.3%)が多数を占め、ついで腺房細胞癌(8.3%)、帰属決定不能(3.3%)の順で発生している。更に腫瘍組織発生について検討した。

Ⅱ 腫瘍随伴性膵炎の成因について

緒 論

近年臨床学的に膵炎に対する関心が高まり、膵炎の原因としてきわめて多くの疾患が考えられるようになっている³³⁾。同時に病理学的立場から観た膵炎の研究報告も、漸時見られるようになったが、これらは主として急性膵炎に関するもので、慢性膵炎に関しては今だ充分ではなく、慢性膵炎についての一定の病理学的基準も明確には定まっていない現状である。実験的には膵管閉塞が慢性膵炎の原因としては重要な要素と見なされるようになり³⁴⁾、一方膵癌によって生じうる主膵管閉塞はそれに続発する膵炎、即ち腫瘍随伴性膵炎のすべての原因であるとは言えないまでも、かなり濃厚な因果関係が存在することは明らかであり、腫瘍随伴性膵炎の成り立ち方を病理組織学的に研究することは、腫瘍以外の原因に基く膵炎の成り立ち方を考える上にも重要な示唆を与えるものと考えられる。膵癌の残存膵組織に見られる変化に対してはこれまでも種々の表現がなされており、Balo & Ballon³⁵⁾ (1929) は膵液鬱滞の影響を重要視したが特別な呼称は用いなかった。Mikal¹³⁾ (1950) は pancreatitis および fibrosis と言う表現をし、Haunz & Baggenstoss³⁶⁾ は fibrosis と表現している。鈴木³⁷⁾ (1955) は膵硬変と呼び、慢性線維性膵炎と同じ像を呈するとしている。小島³⁸⁾ (1968) は文献上初めて腫瘍随伴性膵炎という言葉を用い、Gambill³⁹⁾ (1971) は pancreatitis とし、白井²⁴⁾ (1973) らは慢性膵炎および膵線維症と区

別して記載している。以上の如く、統一された呼称はないが、著者は腫瘍より中枢側(尾側)残存膵組織に、腫瘍により二次的に引き起こされた膵炎という意味で、腫瘍随伴性膵炎という用語を使用し、腫瘍より末梢側(頭側)残存膵組織の病変や、腫瘍近傍の直接腫瘍浸潤に伴う desmoplastic な反応は含めない。しかしこの変化の最も特徴とするものは膵線維症であり、剖検時には必ずしも炎症反応の伴わないこともあり、膵炎として促えることに多少異論の向きもあるが、Haunz & Baggenstoss も指摘する如く、終局的な膵線維症に至る過程には、種々の急性あるいは慢性炎症が存在することに異論なく、この意味からは炎症の概念を逸脱するものではないと考える。著者は第一篇において取扱った原発性膵癌の60例中に見られた腫瘍随伴性膵炎に注目し、その成り立ち方などについて病理組織学的検索を行ない報告する。

研究材料及び方法

第一篇に用いた原発性膵癌 60 例のうち、腫瘍が膵全体に広がった全体癌および手術侵襲の影響を避ける為に、内外胆汁瘻造設術や消化管吻合術などの姑息的手術以上の外科手術を受けた例を除いた 45 例を検索対象とした。上記 45 例の内訳は頭部癌 21 例、頭体部癌 4 例、体部癌 4 例、体尾部癌 9 例、尾部癌 7 例である。病理学的検索は肉眼的に腫瘍部位および範囲を確認し、腫瘍前後の非腫瘍部残存膵組織における主膵管の拡張の有無、程度および形式を調べ、膵実質の萎縮、線維化、脂肪浸潤、脂肪壊死などを観察した後、腫瘍浸潤の直接的影響を避ける為に、腫瘍より可及的に離れた残

表 9 検索対象群の分類

分 類		腫 瘍 部 位	検 索 対 象 領 域
A 群 (25 例)		頭癌 (21例) + 頭体癌 (4 例)	中 枢 側 膵 組 織
B 群	Ba (4 例)	体 癌 (4 例)	
	Bc (4 例)		
C 群 (16 例)		体尾癌 (9 例) + 尾癌 (7 例)	末 梢 側 膵 組 織

存脾組織より頭、体、尾部の区分に従って切片を切り出し、第一篇と同様に組織標本作製、さらに必要に応じ切り出しを追加し、あるいは連続切片も作製した。この篇では主として腫瘍より中枢側残存脾組織と、末梢側残存脾組織との病理組織学的変化の対比を研究目標とするために、症例を表9および図1の如く3群に分類して検索に供した。即ちA群25例（頭部脾21例および頭体部癌4例）、B群4例（体部癌4例）、C群16例（体尾部癌9例および尾部癌7例）である。更にB群は腫瘍を中心として、その中枢側残存脾組織をBa群、末梢側をBc群に細分した。

結 果

〔肉眼的所見〕

腫瘍の占居部位によって、腫瘍前後の残存脾組織の肉眼的所見は大いに異なる。A群25例（写真10）では、中枢側脾組織は一樣に線維性硬化を示すことが多い。主脾管に垂直な断面では中心部に萎縮硬化し分葉構造のほとんどないし全く識別不可能な実質を認める。主脾管は4例を除いた全例において拡張している。拡張状態は嚢状 saccular（写真11）12例（57%）、円柱状 cylindric（写真12）9例（43%）である（表10）。脾実質の萎縮硬化の存在する場合は、それらを埋没する如くに被

表 10 主脾管拡張形式

	A	Ba	Bc	C
嚢状拡張	12 (57)	2 (50)	—	—
円柱状拡張	9 (43)	2 (50)	—	—

() 内%

表 11 脂 肪 浸 潤

	A	Ba	Bc	C
周 辺 性	15 (60)	4 (100)	—	1* (6)
ビマン性	1 (4)	1* (25)	1 (25)	8 (50)
—	9 (36)	—	3 (75)	8 (50)

* 他の型の脂肪浸潤と併存 () 内%

膜下に脂肪組織の増生を認めることが多い。このような周辺性脂肪浸潤は25例中15例（60%）であり、脂肪浸潤が脾被膜下に限らずビマン性にあったものは1例のみであった（表11）。腫瘍が主脾管を閉塞する場合は、4例を除いて完全閉塞であった。完全閉塞の見られない4例（頭部癌3例、頭体部癌1例）は、残存脾組織の硬化が軽く、主脾管拡張も認められない。C群16例（写真13）では腫瘍より末梢側脾組織は全例において著変を認めず、脂肪浸潤の見られた9例も周辺性1例を除く残りは、すべてビマン性のものであった。B群4例（写真14, 15）では1例を除く3例に主脾管完全閉塞を認め、Ba群はおおむねA群に、Bc群はC群の肉眼所見に酷似していた。即ちBa群では、全例主脾管拡張（嚢状2例、円柱状2例）、脾硬化および周辺性脂肪浸潤を認めたが、Bc群ではビマン性脂肪浸潤1例を除いては著変は見られない。

〔病理組織学的所見〕

(1) 脾管上皮の変化

脾管上皮の変化では主脾管と、それ以下の末梢脾管に分け、それぞれ扁平化、剝離消失、増生、化生上皮出現について検索した（表12）。主脾管上皮の扁平化（写真16）はA: 13例（52%）、Ba: 3例（75%）、Bc: 0例、C: 3例（19%）。剝離消失はA: 10例（40%）、Ba: 1例（25%）、Bc & C: 0例。増生はCのみ1例（6%）。杯細胞化生はAのみ1例（4%）。扁平上皮化生はA: 4例（16%）、Ba & Bc: 0例、C: 1例（6%）である。同じく末梢脾管上皮では扁平化（写真19）はA: 16例（64%）、Ba: 2例（50%）、Bc: 0例、C: 1例（6%）。剝離消失はA: 6例（24%）、Ba: 1例（25%）、Bc: 0例、C: 2例（13%）。増生はA: 8例（32%）、Ba: 2例（50%）、Bc: 4例（100%）、C: 8例（50%）。杯細胞化生は、A: 4例（16%）、Ba: 2例（50%）、Bc: 4例（100%）、C: 3例（19%）。扁平上皮化生はA: 8例（32%）、Ba: 1例（25%）、Bc: 0例、C: 3例（19%）である。

脾管破綻（写真17）は拡張した小葉間脾管に限って見られ、A: 2例、C: 1例にのみ認められ

表 12 脾管上皮の変化

			A	Ba	Bc	C	
主 脾 管	扁 剝 增	平 離 消 失 生	13 (52) 10 (40) —	3 (75) 1 (25) —	— — —	3 (19) — 1 (6)	
		化 生	杯 細 胞	1 (4)	—	—	—
			扁 平 上 皮	4 (16)	—	—	1 (6)
	末 梢 脾 管	扁 剝 增	平 離 消 失 生	16 (64) 6 (24) 8 (32)	2 (50) 1 (25) 2 (50)	— — 4 (100)	1 (6) 2 (13) 8 (50)
化 生			杯 細 胞	4 (16)	2 (50)	4 (100)	3 (19)
			扁 平 上 皮	8 (32)	1 (25)	—	3 (19)
脾 管 破 綻			2 (8)	—	—	1 (6)	

() 内%

た。

(2) 弾性線維増加

弾性線維増加(写真 18)は脾管周囲性に見られ、一部では血管周囲性にも著しく、A : 20例 (80%), Ba : 4例 (100%) に限って認められた。

(3) 脾管拡張

脾管拡張は組織学的に上皮の変化(扁平化, 剥離消失), 壁菲薄化, 内腔拡大度を考慮し, その程度に従って軽度, 中等度, 高度に区分した。主脾管では肉眼的所見と一致しており, A : 21例 (軽度 5例, 中等度 6例, 高度 10例), Ba : 4例

(中等度 1例, 高度 3例)であるが, BcおよびCには脾管拡張は認められなかった。末梢脾管(写真 19)ではA : 22例, Ba : 3例, Bc : 0例, C : 1例で主脾管拡張にほぼ比例して認められる(表 13)。次に肉眼的所見に基づく主脾管の拡張形式と, 病理組織学的な脾管拡張の程度と対比させると, 嚢状拡張を示したA群の12例は中等度 2例, 高度 10例で, 拡張高度のものが大部分を占め, 円柱状拡張 9例では軽度 5例, 中等度 4例で, 拡張度は比較的軽いものが多い。

(4) 腺房拡張および腺房中心細胞増生(表 13)

腺房拡張は, 圧迫萎縮に陥った腺房細胞よりなる腺房内腔の拡大を言い, 単なる腺房細胞の一次的な萎縮による相対的拡大は含めない。腺房拡張はA : 9例 (36%), Ba & Bc : 1例 (25%), C : 4例 (25%) で, その分布状態は総じて散在性に認められた。

腺房中心細胞増生(写真 20)は往々にして腺房拡張に伴って認められることが多く, A : 6例 (24%), Ba & Bc : 1例 (25%), C : 5例 (31%) で, C群の1例を除いては総じて散在性に認められた。

表 13 脾管拡張・腺房拡張・腺房中心細胞増生

		A	Ba	Bc	C
主 脾 管	軽度	5 (20)	—	—	—
	中等度	6 (24)	1 (25)	—	—
	高度	10 (40)	3 (75)	—	—
末 梢 脾 管	軽度	3 (12)	—	—	—
	中等度	11 (44)	2 (50)	—	1 (6)
	高度	8 (32)	1 (25)	—	—
腺房拡張		9 (36)	1 (25)	1 (25)	4 (25)
腺房中心細胞増生		6 (24)	1 (25)	1 (25)	5 (31)

() 内%

(5) 線維化 (表14)

線維化はビマン性, 小葉性, 局所性に区分し, 更にビマン性のものは Grade 0~Ⅲまでの4段階に細分した. 即ち Grade 0: 何ら線維化の認められないもの, Grade I (写真21): 主として小葉間結合組織増生を示すもの, Grade II (写真22): 小葉間結合組織増生に加えて小葉内結合組織増生の認められるもの, Grade III (写真23): 小葉内外の結合組織増生が著明で, ほとんど脾実質の萎縮消失を来したものである. ビマン性線維化は A: 24例 (96%), Ba: 4例 (100%), Bc: 2例 (50%), C: 1例 (6%) である (表14). 小葉性および局所性のものはC群にのみ少数例認められたに過ぎない. 更に腫瘍部位別にビマン性線維化の程度と対比すると, A: 24例は Grade I: 3例, Grade II: 9例 (36%), Grade III: 12例 (48%), Ba: 4例は Grade I: 1例, Grade III: 3例 (75%), Bc: 2例およびC: 1例は共に Grade Iであり, A・Ba群ではBc・C群に比べ圧倒的に高度の線維化を示すものが多い.

(6) 脂肪壊死および小葉内実質壊死 (表15)

脂肪および実質壊死は45例中8例 (18%) で, 群別では A: 3例 (12%), Ba & Bc: 1例 (25%), C: 3例 (19%) である.

表 14 線 維 化

		A	Ba	Bc	C
程 度	Grade 0	1 (4)	—	2 (50)	15 (94)
	Grade I	3 (12)	1 (25)	2 (50)	1 (6)
	Grade II	9 (36)	—	—	—
	Grade III	12 (48)	3 (75)	—	—
範 囲	ビマン性	24 (96)	4 (100)	2 (50)	1 (6)
	小葉性	—	—	—	1 (6)
	局所性	—	—	—	2 (13)

() 内%

表 15 脂肪壊死・実質壊死

		A	Ba	Bc	C
壊 死	(脂肪)	(2)	(1)	(1)	(2)
		3 (12%)	1 (25%)	1 (25%)	3 (19%)
	(実質)	(1)	(—)	(—)	(3)

(7) 炎症細胞浸潤 (写真 24) は滲出細胞の種類により, 急性および慢性炎症に区分し, またその範囲によりビマン性および局所性に区分した. 更にビマン性慢性炎症細胞浸潤の程度により, 軽度, 中等度, 高度の3段階に区別した (表16). 各群とも急性炎症細胞浸潤は少なく, C群のビマン性の1例は急性間質性肺炎を呈していたものであり, 局所性のもの2例は脂肪壊死巣および脾管破綻に伴っていたものである. これに対し慢性炎症細胞浸潤では, ビマン性に見られるものが大部分であり, A: 22例 (88%), Ba: 3例 (75%), Bc: 2例 (50%), C: 2例 (13%) であり, A・Ba群に特徴的に高率に認められ, 浸潤の程度も中等度ないし高度のものが過半数を占めている.

(8) 特異所見

稀な所見として石灰化 (脾石) がA群の1例に認められた. 小出血は A: 4例, C: 1例に, また血鉄素沈着は A: 3例, C: 1例に見られた.

(9) ラ氏島所見

ラ氏島変化では肥大増生 (写真18, 23) および新生 neogenesis (写真9) が注目される. 新生は小葉内脾管末枝にラ氏島が直接接している像や, ラ

表 16 炎症細胞浸潤

		A	Ba	Bc	C
急 性	ビマン性	3 (12)	—	—	1 (6)
	局所性	1 (4)	1 (25)	—	2 (13)
慢 性	ビマン性	22 (88)	3 (75)	2 (50)	2 (13)
	局所性	4 (16)	1 (25)	—	3 (19)
	軽度	6 (24)	1 (25)	2 (50)	1 (6)
	中等度	11 (44)	2 (50)	—	1 (6)
	高度	5 (20)	—	—	—

() 内%

表 17 特異所見

	A	Ba	Bc	C
石灰化	1 (4)	—	—	—
小出血	4 (16)	—	—	1 (6)
血鉄素沈着	3 (12)	—	—	1 (6)

() 内%

氏島内に小膵管の管腔が認められたものを新生または再生と見なした。肥大(新生)は、A:17例(9例), Ba:2例(1例), Bc:0例, C:2例(1例)でA・Ba群に目打ち、且つ肥大例のほぼ半数に新生が認められた。硝子化や鬱血は稀にしか認められない(表18)。

考 案

膵管拡張に関する報告は、膵石症を除いてはきわめて少ない。Berens³⁴⁾らは16例の慢性膵炎における膵管拡張を検索し、そのうち3例に主膵管内結石を認めたが、膵管拡張は膵癌例に比べると遙かに軽いと述べている。小松⁴⁰⁾は、85例の膵癌を除く無選択剖検例中、小膵管の嚢状拡張を37例(43.5%)に認めている。

膵癌においては、Haunzは25例の頭癌の全例に正常膵の3倍もの主膵管拡張を認め、膵管拡張を円柱状型(cylindric type)と嚢状型(saccular type)に区分し、嚢状型拡張は膵管壁を構成する膠原線維性結合組織の厚さの不均等性によると示唆している。著者の検索例ではA群25例中、嚢状拡張12例(57%)、円柱状拡張9例(43%)で、前者がより一般的な拡張形式と考えられる。更に腫瘍近傍では拡張強く嚢状で、腫瘍から離れるにしたがって、拡張は軽く円柱状になる傾向が認められる。検索例の5例(頭癌3、頭体癌1、体癌1)は中枢側膵管拡張および線維化がごく軽度か、またはまったく認められなかったが、この場合腫瘍は次の状態を呈していた。即ち、(1)膵頭鉤部 pars uncinatusに限局性に存在するもの(1例)、(2)膵周辺組織に発生し、主として膵外に发育したもの(2例)、(3)専ら浸潤性发育形式を示し、ほとんど

膨張性发育の見られないもの(1例)、(4)拡張膵管内にポリープ状に发育していたもの(1例)(写真3)である。前3者の場合主膵管の完全閉塞は認められず、最後の例も中枢側膵管拡張はなく、腫瘍は樹枝状ないし絨毛状发育をなし、膵液の通過障害を来たさなかったと考えられる。またHaunzは頭部主膵管が閉塞しても、Santorini氏管が、safety valveとして作動する場合も同様に膵管拡張を来たさないと述べている。しかし何れにしても腫瘍が拡大浸潤すれば主膵管は完全閉塞し、中枢側膵管の拡張を来とし、腫瘍随伴性膵炎を必発してくると思われる。ちなみに膵管閉塞点は腫瘍の境界よりやや腫瘍内部に入った所で閉塞されていることが多い。

脂肪浸潤は膵実質萎縮に伴って認められるが、膵癌の残存膵組織に見られる脂肪浸潤には二種類を区別できる。即ちビマン性と周辺性である。前者は加齢変化または脂質代謝障害として促えるべきもので、腫瘍随伴性膵炎とは無関係なものである。腫瘍随伴性膵炎に特徴とされるのは周辺性脂肪浸潤で、特に高度の実質萎縮と線維化を示す例では、例外なく認められ、この場合膵割面の中心には萎縮性実質があり、周辺部は脂肪組織に置換されて、それを覆う被膜が辛うじて元の膵輪廓を保っている状態になっている。これはおそらく膵実質が萎縮瘢痕化するにつれ、中心部に収縮した結果と考えられる。Baló & Ballonは膵の lipomatosisは膵分泌液の慢性鬱滞により生ずることがあり、壊死巣の脂肪置換の結果であると述べている。

腫瘍随伴性膵炎に認められる病理組織学的所見には、膵管上皮変化、腺房拡張および腺房中心細胞増生、線維化、脂肪壊死および小葉内実質壊死、炎症細胞浸潤などが挙げられる。まず膵管上皮変化で、腫瘍前後のA・Ba群とC・Bc群に明らかな差の認められるものは、扁平化および剥離消失であり、その出現頻度は膵管拡張度に比例して高くなり、共に膵管内圧上昇による二次的な変化と考えられる。扁平上皮化生は僅かであるがA群がC群より多く認められたが、杯細胞化生には

表 18 ラ氏島所見

	A	Ba	Bc	C
肥 大 増 生	17 (68)	2 (50)	—	2 (13)
新 生	9 (36)	1 (25)	—	1 (6)
硝 子 化	—	—	—	1 (6)
鬱 血	1 (4)	—	—	3 (19)

() 内%

差がなく、また、両者とも Baló & Ballon³⁵⁾、高木²⁹⁾、須田⁴¹⁾らと同様に末梢膵管に多く見られた。一般的に扁平上皮化生は加齢に伴って増加することが多く⁴¹⁾、検索例がいわゆる癌年令に相当することから特に膵癌に多いとは言えない。ちなみに Baló & Ballon、高木、須田らの非癌例における頻度 (0.75~30.9%) の上限にはほぼ一致する。しかし腫瘍前後で出現頻度に差が見られることから、扁平上皮化生が膵管内圧上昇と何らかの関連性のあることが示唆される。

膵管破綻は非常に稀で、末梢膵管にのみ認められ (3例)、管壁の破綻と多少の急性炎症反応を伴っている。膵線維化の進んだ症例に認められないことより、膵液鬱滞の比較的初期に起きる現象で、膵癌の初期ではおそらく少なからず発生すると考えられるが、その大部分は線維組織に置換され、膵線維化の進展と共に根跡なく埋没されると推察される。しかし膵管破綻が、ビマン性の膵線維化に果たす役割は少ないと考えられよう。

膵炎と関連して弾性線維について言及している報告は現在までほとんど無いと言ってよい。須田⁴²⁾らは老人膵などの局限した萎縮性小葉内の末梢膵管周囲などに弾性線維増生を認めている。腫瘍随伴性膵炎については、弾性線維増加は特異的で、A群 (80%) および Ba群 (100%) に限って認められ、大膵管よりも萎縮荒廃した小膵管周囲に著明で高度の線維化を示す例に多い (表18)。更にこれらの大部分は小動脈周囲にも弾性線維増加を伴っている。H.E. 染色標本では、単に線維化しか認められないような領域に、El・V 染色で検索すると線維に置換され完全に萎縮消失した小膵管の走行に一致するように弾性線維が増生しているのが認められ、むしろ嚢状拡張を示す膵管では弾性線維は目立たない。Haunz³⁶⁾ は拡張膵管に弾性線維が染色されないことから、弾性線維が消失するらしいとしているが、著者例では僅かであるが、決して消失することなく認められ、拡張により弾性線維が伸展するために目立たなくなったものと考えられる。弾性線維増加は膵管周囲を螺旋状に纏絡している弾性線維が膵管自体の荒廃によりそ

の支柱が失われた為に収斂し、弾性線維が増加した如く見られるとも考えられるが、病変の始まる以前にくらべて絶対量に増加があったか否かは断定し難い。

腺房拡張は腺房中心細胞増生と共に、膵液鬱滞のおそらく最も初期の変化であろうことは想像にかたくない。腺房拡張は内腔に濃縮した膵液と考えられる好酸性物質を貯溜していることが多いが、腺房拡張の直接原因が腺房ないし小膵管内に認められる好酸性物質による閉塞によるものか、または主膵管の腫瘍性閉塞により派生的に生じた膵管内圧亢進によるものかは断定し難い。この点に関して、腺房拡張が仮に膵管閉塞によるとすると、膵管内圧はすべての腺房に等しく加わるので腺房拡張はビマン性に見られるはずであるが、著者例の腺房拡張は巣状で且つ散在性に認められることが多く、間接的には主膵管閉塞も遠因となろうが、直接的には前者即ち好酸性物質による閉塞の可能性が強いと言える。もち論、扁平上皮化生による腺房拡張 (Wainwright⁴³⁾、須田⁴¹⁾) または膵管上皮増生 (高木²⁹⁾) によるものも考えられるが、この場合は局限性でありビマン性または散在性の腺房拡張には当てはまらないと言えよう。腺房拡張は通常の剖検例にも比較的多く認められ、(Baggenstoss⁴⁴⁾ 20%, Walter⁴⁵⁾ 32%, 高木 33.8%, Wallace⁴⁶⁾ 45.5%), 種々の基礎疾患 (腎疾患、肝胆道系疾患、悪液質、上部腸管閉塞、Steroid 投与、潰瘍性大腸炎など) に伴って見られることが知られている。中でも尿毒症に高率に併発すると言われ (Baggenstoss⁴⁴⁾ 48%, Becker⁴⁷⁾ 70%), この場合腺房拡張は膵液濃縮化による膵管および腺房閉塞に基づくとされている。膵癌では腺房拡張についての報告は僅少であるが、Haunz の頭部癌例の52%に認めている。著者例では B・C群に比べ A群がやや多いが、腫瘍前後での出現率に差はなく、またその値も決して高いとは言えない。この理由として次のことが考えられる。即ち A群ではその残存膵組織に著明な実質萎縮と線維化が進行するために、膵液鬱滞の初期変化である腺房拡張は、剖検時にはすでに消失して見られなくな

ると考えられる。試みにA群で、膵実質萎縮の比較的軽い症例(線維化 Grade 0~Ⅱ)に限れば、13例中9例(69%)に認められることになり、C群の25%に比べると腫瘍より中枢側では圧倒的に高い出現率を示すと言える。ちなみにC群の4例に腺房拡張が認められたが、それぞれ高窒素血症、水腎症、腎梗塞、門脈・脾静脈血栓症に合併しており、特に腎病変との関連性に関心がもたれた。なおA群では腺房拡張例に腎病変は見られない。

腺房中心細胞についての知見は、現在あまり知られていない。橋本⁴⁹⁾は腺房中心細胞増生を腺房の亜急性病変として促え、腺房中心細胞増生は小導管の異常所見(内腔拡大、上皮増生、化生)に伴うことがあると述べている。著者例では腺房中心細胞増生は、腺房拡張に伴って認められることが多く、膵液鬱滞のごく初期では腺房内腔は肥大増生した腺房中心細胞によって、むしろ狭小化している。更に腺房中心細胞増生を伴わない腺房拡張に比べて、貯溜膵液はより強く濃染していることが多い。そしておそらく腺房中心細胞増生は腺房拡張にやや先立って起こるものと推察される。この点についてWalter⁴⁵⁾らも200例の無選択剖検例の32%に腺房拡張を認め、そのすべてに腺房中心細胞増生を伴っており、腺房拡張の最も初期の変化として挙げている。腺房拡張が持続すれば、腺房細胞は漸時圧迫萎縮に陥ると考えられる。また腺房細胞萎縮について村地⁴⁹⁾は老人膵においては、一次的な実質細胞の退行性変化があり、これが脂肪組織や線維性結合織に置換されていくと述べているが、膵癌の中枢側残存膵組織の萎縮は、膵液鬱滞による二次的な圧迫萎縮と見なされるべきである。実質の萎縮消失と同時にしくは続発して反応性線維性結合織増生を生じ、膵液鬱滞が持続する限りは、この過程が進行しつづけ、遂にはGradeⅢに見られるような高度の実質の荒廃と、線維増生に至ると考えられる。

膵線維化は慢性膵炎の概念上最も重要な病理組織学的特徴の一つであるが、腫瘍随伴性膵炎においても最も著明な変化と言わねばならない。線維化は膵実質萎縮の程度とほぼ平行して認められ、

線維化の高度な例では膵実質がほとんど萎縮消失したあとに、ラ氏島のみが線維化結合織中に多数もしくはやや少く肥大した状態で認められる状態に陥る。Haunzは頭部癌の72%に高度の線維化を認め、その成因に、(1)膵管閉塞による変化、(2)以前の炎症による変化、(3)腫瘍のdesmoplasiaによる変化を挙げている。鈴木³⁷⁾は61例の原発性及び続発性膵癌における膵硬変の成因について、(1)腫瘍増殖に基因する圧力の直接影響によるもの16例、(2)主として主膵管閉塞によって生じた膵液鬱滞の間接的影響によるもの1例、(3)両者の混合によるもの42例、(4)その他の因子を含むもの2例としているが、検索例残存膵組織片に腫瘍浸潤を認めることが多いので腫瘍——非腫瘍膵境界部の線維増生所見を膵線維化に算入したものと考えられる。著者は(1)腫瘍前後の組織検索に当たっては、特に腫瘍浸潤の影響のない部位より採取し、腫瘍浸潤に伴うdesmoplasiaの影響を可及的除外したこと。(2)A・Ba群とC・Bc群とで残存膵組織の線維化に著明な差があること、すなわち、GradeⅡ~Ⅲの線維化はA・Ba群に限って認められること。(3)A・Ba群では僅か5例を除いた24例において主膵管は完全に腫瘍性閉塞を示したこと。(4)著者のGradeⅢの線維化はBlumenthal⁵⁰⁾の分類によるGradeⅢより遙かに高度のもので、高木²⁹⁾のⅦ型に相当するものであり、これほど高度の線維化は、膵石症以外には存在しないほどのものであることなど、およそ4種類の理由から推論した結果、著者のGradeⅡ~Ⅲの線維化は膵癌発生以前に既に存在していた炎症性変化とは考え難く、むしろ腫瘍による緩慢な主膵管閉塞と膵液鬱滞に基づく、膵実質萎縮と線維組織増生であると考えられる。この主因のほかにも脂肪および実質壊死や循環障害あるいは二次感染などの二次的要因も関与することは否定しえないとしても、著者がA・Ba群において認めた如き、高度の線維化は腫瘍そのものの膵組織とくに主膵管に対する攻撃的増殖(aggressive Wachstum)を主因と考えざるをえない。GradeⅡとⅢの程度の相違は症例ごとのバラツキを別とすれば、ほぼ膵管閉塞期間の

時間的長短に基づくものと理解したい。なお A・Ba 群に見られた Grade 0~1 の軽度の線維化 (5 例) は主膵管閉塞が不完全であることに第一原因があると考えたい。Grade I の線維化は C・Bc 群にも認められ各群に少数ずつ出現するものであるから、管原性因子と考えるよりも、他の二次的要因を考慮した方がよい。膵線維化と発癌に関しては興味深い報告がある。即ち (1) 膵癌は肝癌と同様に膵硬変を基盤として発生する (Hulst)⁵¹⁾, (2) 膵癌と膵硬変の境界部は他部より一層硬変が高度であることから、間質結合組織増殖高度の所に発癌した可能性がある (鈴木)³⁷⁾, (3) 膵石症と膵癌の合併例の報告が多く見られる (Poulin Netto)⁵²⁾, Howard & Jordan⁵³⁾, Johnson⁵⁴⁾ などである。著者は、しかし膵石症の場合を除けば上記 (1)(2) は肯定できないと考える。その理由は、腺房細胞は再生力が弱く、肝硬変にみるごととき著明な改築像を生じるような再生結節を認めることができなかったのみならず、腺房細胞癌の発生頻度は肝細胞癌にくらべて、はるかに少いという事実があるによる。一方では膵癌には硬性癌が多く、腫瘍境界部は特に tumor desmoplasia による線維化が強いという一般的な特徴があつて、線維化は膵癌に先行するよりは続発するものであるということができよう。但し高度な線維化を示す膵石症に関しては膵癌が、これに続発するという報告は多い。膵石による慢性刺激が癌を誘発すると考えられている。一方その逆は非常に稀とされ、(Poulin Netto)⁵²⁾ 1.4%, Mikal¹³⁾ 2%, Gambill³⁹⁾ 4%),

著者例では僅か 1 例 (2.2%) の頭部癌のみに脆い小さい膵石を認めたに過ぎず、膵石は膵癌の結果と考えられる。著者の検索しえた限りでは膵癌に膵石症もしくは慢性膵炎が先行したと考えねばならぬような症例は見出せなかった。

Popper⁵⁵⁾ は実験的に主膵管結紮後 secretin 投与による膵外分泌亢進により膵浮腫を生じせしめ、浮腫は膵液の間質への拡散によって成ることを示し、この際膵動脈の一時的閉塞を加えることによって、出血壊死を起こすことを実証した。1901 年 Opie⁵⁶⁾ 以来急性膵炎の特徴とも言える出血・壊死の原因について種々の論議があるが、最近では膵炎発生の原因は膵液鬱滞による末梢膵管または腺房の破裂が生じ、その結果膵液が間質に流入し、膵酵素の活性化を生じ、chemical inflammation が発現すると言われている。腫瘍随伴性膵炎は慢性炎症を基盤としており、古典的意味での急性膵炎を伴うことは非常に稀である。(Gore)⁵⁷⁾。著者例でも 45 例中僅かに 1 例の尾部癌の末梢側残存膵に急性ビマン性間質炎を併発していたが、腫瘍発生部位から見ても、主膵管閉塞などは認められず、いわゆる末期膵炎 terminal pancreatitis と言うべきものと考えられる。しかし限局性の急性膵炎としての脂肪および実質壊死 (18%), 小出血 (11%) または陳旧性出血を示す血鉄素沈着 (9%) などの病変は稀ならず認められる。現在に至るまで、膵癌における限局性急性膵炎の出現頻度の報告は少ないが、脂肪および実質壊死については高橋⁵⁸⁾ 24 例中 2 例 (8%), Haunz³⁶⁾ 25 例中 3 例 (12

表 19 線維化と弾性線維増加の関係

弾性線維増加 線維化	A (25例)		Ba (4例)	
	無	有	無	有
Grade 0	1	—	—	—
Grade I	1	—	—	1
Grade II	3	8	—	—
Grade III	—	12	—	3
計	5 (20)	20 (80)		4 (100)

() 内%

表 20 線維化と脂肪・実質壊死の関係

線維化	脂肪・実質壊死			
	A	Ba	Bc	C
Grade 0	—	—	—	3
Grade I	1	1	1	—
Grade II	2	—	—	—
Grade III	—	—	—	—
計	3 (12)	1 (25)	1 (25)	3 (19)

() 内%

%), 白井²⁴⁾ら53例中7例(13%)であり, 著者例の場合は僅かにそれよりも高い値に位している. 更にこれに上記の急性ビマン性間質炎(1例)や膵管破綻に伴う反応性急性炎症(2例)を加えると24%に及び, 組織学的には従来言われている如く膵癌に急性膵炎を伴うことが少ないとは一概に言えないと考えられる. 腫瘍前後における急性膵炎の出現頻度では, 白井は頭部癌例18%に対し, 体尾部癌例5%と報告しており, この場合, 腫瘍による膵管閉塞に関連付けることも可能ではあるが, 著者例では何ら差異が認められず, 更にA群ではフィブリノイド変性や, 石灰化性硬化を伴う血管病変も2例認められ, 頭部癌例に見られる限局性膵炎が, 腫瘍性膵管閉塞以外の因子(たとえば血管原性)によることも否定できない. 一方C群で見られた脂肪および実質壊死は16例中3例(19%)であり, 普通の剖検例における出現頻度(高橋⁵⁸⁾4.6%, 高木²⁹⁾13.6%)に比べるとやや高いと言える. 原因としては, 腫瘍部位より末梢側の所見であるから当然腫瘍性膵管閉塞以外の要因に求められるべきであるが, これらには膵管上皮増生, 扁平上皮化生, 循環障害, 手術侵襲, 肝・胆道系感染症など, 何ら原因的に結びつけられるものはなく, 不明の要素が多い. 次に脂肪および実質壊死と膵線維化との関連を見ると, 表20の如く腫瘍前後に関係なく壊死巣は線維化 Grade II 以下の症例に限って見られる病変であり, Grade III の高度の線維化例には認められない. 換言すれば, 壊死は膵実質萎縮の軽度のものに, 多く認められるということであり, このことは前述した如く, 急性膵炎の原因を直接的には腺房ないし末梢膵管破綻によると考えると, 壊死が起きるにはその前提条件として膵液中の酵素活性が維持されていなくてはならないが, 頭部癌の剖検時には残存膵組織の外分泌部の多くは著明な萎縮消失に陥っており, この時期にたとえ腺房ないし末梢膵管が破綻したとしても, 既に膵液の酵素活性は失われているために壊死が生じ難いと推測される. このことは大部分の腺房細胞萎縮の初期に酵素原顆粒の減少が見られることから窺われる. 一方膵内

外脂肪織に広範な脂肪壊死を伴った原発性膵癌が報告(Titone³⁰⁾, Auger³¹⁾)されており, 腫瘍組織は高度に分化した腺房細胞癌で腫瘍細胞内に酵素原顆粒と考えられる多くの好酸性顆粒を認め, 脂肪壊死は腫瘍細胞の functional activity によると推論している. 著者の腺房細胞癌5例では僅か1例に膵脂肪壊死を伴っていたに過ぎず, 腫瘍組織型も一部を除いてほとんど全例が未分化型であり, 腫瘍細胞内に酵素原顆粒と思われるものは認められなかった. また脂肪および実質壊死の見られた7例の腫瘍組織型は, 腺癌5例, 類腺癌1例, 腺房細胞癌1例で, 特に腺房細胞癌に多く見られるということはない.

炎症細胞浸潤は線維化および膵管拡張などの変化と同様に, C・Bc群に比べて, A・Ba群に高率に認められ, 腫瘍前後での差が著しいと言える. 炎症細胞浸潤の大部分はリンパ球, 形質細胞を主体とする慢性炎症細胞よりなり, 分布にはとくに局在性なくビマン性であるが, 線維化 Grade II までの例では小葉周辺部に密であり, むしろ小葉間質の中央部では, 疎に分布している. 更に線維化 Grade III の強い実質萎縮例では, 炎症細胞浸潤は萎縮消失した小葉領域内に集簇し, 残存ラ氏島周囲, 一部末梢神経周囲に認めることが多いが(写真24), 詳細に観察すると炎症細胞浸潤は腺房細胞消失後に置換した線維芽細胞の目立つ若い線維化組織の毛細血管周囲に著明であった. これに反し膵管周囲には炎症細胞浸潤はほとんど認められず, また腺房および膵管破綻はきわめて稀であることから, 膵液の直接的な chemical inflammation によるとは考えにくい, 原因的に慢性炎症細胞浸潤が膵液鬱滞による腺房萎縮と密接に関係しているように考えられる.

ラ氏島所見の詳細に亘ることは本論文の主旨でないが, 二, 三興味ある点に言及したい. 膵癌の残存膵組織に肥大増生したラ氏島のみが残存して線維化組織内に埋没して認められることは多くの文献に指摘されている. ラ氏島残存は腫瘍随伴性膵炎に限らず慢性膵炎一般の線維化巣に認められるが, 何故ラ氏島のみ残存しうるかについて現在

些かの議論があるように思われる。即ち膵外分泌部とラ氏島との血管分布の相違によるという説明が多く与えられている。しかし、著者は腫瘍随伴性膵炎に関して言えば腫瘍による膵管閉塞が明らかであり、それに起因する膵管内圧上昇が外分泌部の圧迫萎縮を来すのに対し、ラ氏島は外分泌系に属しない故にその影響を受けないことによるとすることが妥当と考える。またラ氏島は新生 *neogenesis* するや否やの問題があり、Haunz³⁶⁾、山形⁵⁹⁾らは新生 *neogenesis* という言葉を用いているが、前者は新生を否定し、後者は肯定している。Jorns⁶⁰⁾は実験的にラ氏島の肥大再生を起こす原因として飢餓および膵管結紮を挙げている。一方新生はなく、膵実質が萎縮瘢痕化する際に中心部に寄せ集まった結果、ラ氏数が増加した如く見えるに過ぎないとの考えもあるが、著者の検索した限りでは、ラ氏島の肥大増生を示す症例のほぼ半分近くに、新生と考えられるラ氏島を認めている。

小 括

腫瘍随伴性膵炎の成り立ち方を研究するために、45例の原発性膵癌を用い、腫瘍前後での非腫瘍部残存膵組織における病理組織変化を比較検討した。症例を腫瘍占居部位により、検索対象領域が腫瘍より中枢側膵組織であるものをA群(頭部癌21例、頭体部癌4例)およびBa群(体部癌4例)とし、反対側の末梢側であるものをBc群(体部癌4例)およびC群(体尾部癌9例、尾部癌7例)とし、それぞれ肉眼的および病理組織学的検索を行ない次の結論を得た。

(1) 肉眼的所見で、A・Ba群では5例を除く残り24例に、腫瘍による主膵管閉塞が完全であり、主膵管拡張(嚢状および円柱状)、周辺性脂肪浸潤が特徴的に認められるのに対し、C・Bc群には一例も認められない。

(2) 病理組織学的には、膵管上皮変化のうち、扁平化および剝離消失がA・Ba群に高率に見られ、その出現頻度は膵管拡張度にほぼ比例して高くなる。膵管破綻は45例中3例(7%)で、末梢膵管

に限って見られ、膵液鬱滞の比較的初期に起こる現象と考えられた。

(3) 腺房拡張および腺房中心細胞増生は、膵液鬱滞の最も初期の変化と見なされ、剖検時の膵実質萎縮の進行した状態では、腫瘍前後での出現頻度の差は少ないが、実質萎縮の軽い症例に限れば、明らかに中枢側膵組織に高率であり、特徴的变化の一つに挙げられよう。

(4) 膵線維化は、腺房拡張および実質細胞萎縮と同時に、または続発して生じ、線維化の程度によってGrade 0～Ⅲの4段階に分類すると、高度の線維化(Grade Ⅱ～Ⅲ)はA・Ba群に限って認められ、腫瘍随伴性膵炎の最も特徴的な所見と考えられる。

(5) 弾性線維増加はA・Ba群に限って認められ、高度の線維化例の萎縮荒廃した小膵管周囲および血管周囲に著明であった。

(6) 炎症細胞浸潤も、C・Bc群に比べてA・Ba群に高率に認められ、慢性炎症細胞が主体をなし、萎縮消失した小葉内、ラ氏島周囲、末梢神経周囲に巣状散在性に認められることが多い。

(7) 脂肪壊死および小葉内実質壊死は45例中8例(18%)で、更に急性びまん性間質炎(1例)や、膵管破綻に伴う反応性急性炎症巣(2例)を加えると24%に及び、従来言われる如く膵癌に急性膵炎が少ないとは、一概には言えない結果を示している。しかし腫瘍前後での出現頻度に有意差はなく、原因的に不定の要素が多い。

(8) 脂肪および実質壊死と線維化との関連は、腫瘍前後に関係なく、線維化Grade Ⅱ以下の症例に限って見られ、高度の線維化例には認められない。

(9) 腫瘍随伴性膵炎に認められる膵管拡張、周辺性脂肪浸潤、膵管上皮変化(扁平化および剝離消失)、線維化、弾性線維増加、炎症細胞浸潤などの所見は、腫瘍よりも中枢側残存膵組織に特徴的に認められ、原因的に腫瘍によるmechanicalな主膵管閉塞および膵液鬱滞が主因をなしていると考えられる。

(10) 膵石灰化(結石)は45例中僅か1例(2%)

図1 検索対象群の分類

に過ぎず、膵癌の原因というより結果と考えられ、著者例に膵石症または慢性膵炎が膵癌に先行して存在していたと思われるものはない。

(11) ラ氏島残存肥大は、高度の線維化を示すA・Ba群に高率に見られ、更にラ氏島肥大を示す症例のほぼ半分近くに、新生と考えられるラ氏島を認めた。

結 論

慢性膵炎の原因について多くの要因が挙げられるなかで、膵管閉塞と膵液鬱滞は慢性膵炎の原因のなかでも、特に重要な要素であることが実験的にも証明されるようになった。一方膵癌に基因する主膵管の癌性閉塞は、膵炎を続発せしめることが推定せられるに至ったが、このいわゆる腫瘍随伴性膵炎の成り立ちの病理学的研究は、腫瘍以外の原因による膵炎の成立過程を考察する上できわめて重要な視点である。著者は原発性膵癌60剖検

例の病理組織学的検索を第一篇とし、第二篇においては主膵管系の癌性閉塞により惹起する腫瘍随伴性膵炎の病理学的研究とし、腫瘍存在部位の前後にある非腫瘍部膵組織の比較検討を試みた。第一篇で取扱った症例より主膵管閉塞のみられた45例（頭部癌21例、頭体部癌4例、体部癌4例、体尾部癌9例、尾部癌7例）を選んで検索し、次の結果を得た。

第一篇：腫瘍発生頻度は1.3%（男1.4%：女1.2%）で男女とも60才代に最高頻度を示す。腫瘍部位別では頭部（41.7%）、尾部および体尾部（15.0%）、頭体部および全体（10.0%）、体部（8.3%）の順で発生している。

腫瘍の広がりや腫瘍部位との関係は、頭部癌は総胆管および十二指腸に浸潤し易く、体尾部癌および全体癌は門脈浸潤並びに血行性、リンパ行性転移と播種を起こし易い。

腫瘍組織型では、類腺癌に遠隔転移の傾向が高い。黄疸は63%に見られ、頭部癌・頭体部癌に頻度が高い。腹水は82%に見られ、体尾部癌・全体癌に多く、多量腹水の原因として癌性腹膜炎・門脈腫瘍性閉塞が主因をなしていると考えられる。

腫瘍組織分類では導管癌（88.3%）、腺房細胞癌（8.3%）、帰属決定不能の癌（3.3%）である。なお膵癌の組織発生についても言及した。

第二篇：腫瘍より中枢側（尾側）膵組織に特徴的に認められ、末梢側（頭側）と比較して圧倒的な有意差で高率に見られた所見は、線維化、膵管拡張、膵管上皮変化、周辺性脂肪浸潤、弾性線維増加、炎症細胞浸潤である。腫瘍前後の膵組織での出現頻度に差の見られなかった所見は、腺房拡張および腺房中心細胞増生、膵管破綻、脂肪および実質壊死で、これらの病変は腫瘍随伴性膵炎に特有なものとは言えないが、時期的に疾患初期の膵液鬱滞により生ずる変化と見なされ、剖検時には出現頻度を減じると考えられた。膵線維化は慢性膵炎の概念として、主要な組織学的特徴であるが、腫瘍随伴性膵炎においても同様に主要所見である。しかも線維化は膵実質萎縮の程度にほぼ平行して認められ、線維化高度の部位では膵実質は

写真 1 末梢神経内癌浸潤
(体尾部癌 S:2372, H E×40)

写真 4 Ductal cell carcinoma, adenoacanthoma
type. (尾部癌, S:4200, H E×250)

写真 2 Ductal cell carcinoma, differentiated
type. (体尾部癌, S:3712, H E×250)

写真 5 Acinar cell carcinoma.
(全体癌, S:3264, PAS 左×100, 右×400)

写真 3 Ductal cell carcinoma, papillary type.
写真左は拡張主膵管内にポリープ状に発育した腫瘍。右は拡大組織像。(頭部癌, S:3899, 左ルーペ拡大, 右 H E×100)

写真 6 Indetermined carcinoma.
(頭体部癌, S:3507, H E×250)

写真 7 Ductal cell carcinoma, undifferentiated type. (頭部癌, S:4450, HE×250)

写真 10 頭部癌例. 写真左より頭・体・尾部を示す. 腫瘍より中枢側膵組織は中等度の主膵管円柱状拡張・実質萎縮・線維化を示す. (S:2712)

写真 8 Ciliated adenocarcinoma. (頭部癌, S:3104, HE油浸)

写真 11 主膵管囊状拡張 (頭部癌, S: 3255)

写真 9 ラ氏島新生. 写真左右とも終末膵管とラ氏島細胞群が接しており, 一部互に移行している. 写真右は腺房中心細胞増生によるラ氏島化と考えられる. (左. 尾部癌, S:4200, HE×250, 右, 頭部癌, S:4411, HE×400)

写真 12 主膵管円柱状拡張, この例では多少囊状拡張が加わっている. (頭部癌, S:2712)

写真 13 尾部癌例, 写真左より頭・体・尾部を示す.
腫瘍より末梢側膵組織には著変を認めない.
(S: 4380)

写真 16 主膵管上皮のピランおよび扁平化,
(頭部癌, S: 1600, EIV×250)

写真 14 体部癌例, 写真左より頭・体・尾部を示す.
腫瘍より中枢側膵組織は中等度の膵管拡張・実質萎縮・
線維化および高度の周辺性脂肪浸潤を示す. 末梢側は
ビマン性脂肪浸潤の他に著変を認めない. (S: 4267)

写真 17 膵管破綻と膵液濃縮, 周辺部に好中球浸潤
を伴う. (体尾部癌, S: 3699, HE×100)

写真 15 体部癌例, 写真左より頭・体・尾部を示す.
腫瘍より中枢側膵組織は, 高度の主膵管嚢状拡張・
実質萎縮・線維化・周辺性脂肪浸潤を示す.
末梢側には著変を認めない. (S: 2779)

写真 18 弾性線維増加, 写真右下より左上に走る荒廃
した小葉間膵管周囲の弾性線維増加を認め, 実質は
高度の線維化(Ⅲ度)を示し, ラ氏島肥大増生が著
明. (体部癌中枢側膵組織, S: 3991, EIV×100)

写真 19 末梢膵管拡張および上皮扁平化，実質は萎縮消失し，線維化Ⅲ度を示す．この例ではラ氏島は減少している．（頭部癌中枢側膵組織，S：415，HE×40）

写真 22 線維化Ⅱ度．（頭部癌中枢側膵組織，S：2712，HE×100）

写真 20 腺房拡張および腺房中心細胞増生，淡明腫大した腺房中心細胞よりなる内腔は拡張し，濃縮膵液鬱滞を認め，周辺の腺房細胞は核濃縮・原形質濃染等の変性を示す．（体尾部癌，S：4386，PAS×400）

写真 23 線維化Ⅲ度．外分泌部の完全消失とラ氏島残存を示す．（頭部癌中枢側膵組織，S：221，HE×100）

写真 21 線維化Ⅰ度．（尾部癌末梢側膵組織，S：4380，HE×100）

写真 24 ラ氏島周囲の高度の円形細胞浸潤，小葉外分泌部は略完全に萎縮消失している．（頭部癌中枢側膵組織，S：1879，HE×100）

殆ど萎縮消失し、ラ氏島のみが線維化結合織中に多数もしくはやや少なく、肥大した状態で認められる状態に陥っていることが多い。頭部癌例における中枢側膵組織の線維化の成因は、(1)膵管閉塞による変化、(2)腫瘍発生以前の炎症による変化、(3)腫瘍の desmoplasia による変化などが挙げられている (Haunz) が、著者は(1)腫瘍前後の組織検索に当っては、特に腫瘍浸潤の認められない部位より組織切片を採取し、腫瘍浸潤に伴う desmoplasia の影響を可及的除外した、(2)腫瘍前後での膵組織の線維化に著明な差が見られる。(3)頭部癌・頭体部癌および体部癌の、腫瘍より中枢側膵組織を検索対象とした群では、僅か5例を除く24例において主膵管は完全に癌性閉塞を示していた。(4)著者の認めた高度の線維化(著者の基準に基づくⅢ度)は膵癌を除けば、膵石症以外には求めえない程高度であることなどの理由から推論した結果、著者のⅡないしⅢ度の線維化は、膵癌発生以前に存在した炎症性変化ではなく、むしろ緩慢な主膵管癌性閉塞による機械的な膵液鬱滞に基づく、膵実質萎縮と線維組織増生であると考えられる。

膵癌の多くは主膵管閉塞を来たすが、これにより慢性膵炎に一致し、しかも高度の病変が生じうることを剖検例により確かめえた。

終りに、終始一貫ご懇切なるご指導を賜った順天堂大学医学部病理学教室橋本敬祐教授、吉井恒雄講師並びに材料提出および標本作製上御協力をいただいた教室員、技術員各位に心からの感謝の意を捧げます。

(本論文の要旨は第60回日本病理学会総会において報告した。)

文 献

- 1) Bell, E. T.: Carcinoma of the pancreas. I. A clinical and pathologic study of 609 necropsied cases. II. The relation of carcinoma of the pancreas to diabetes mellitus. *Amer. J. Path.*, **33**, 499~523, 1957.
- 2) Green, R. C. et al.: Diabetes mellitus in association with primary carcinoma of the pancreas. *Diabetes*, **7**, 308~311, 1958.
- 3) Edmondson, H. A., Bellock, W. K., Mehl, J. W.: Chronic pancreatitis and lithiasis. Pathology and pathogenesis of pancreatic lithiasis. *Amer. J. Path.*, **26**, 37~55, 1950.
- 4) Sproul, E. E.: Carcinoma and venous thrombosis. —The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis—. *Amer. J. Cancer*, **34**, 566~585, 1938.
- 5) Lafler, C. J.: A morphologic study of pancreatic carcinoma with reference to multiple thrombi. *Cancer*, **14**, 944~952, 1961.
- 6) 山形敏一: 膵臓病学, 南山堂, 1964.
- 7) 土屋涼一: 膵癌, 臨床外科, **23**, 1914~1917, 1968.
- 8) Halpert, B., Makk, L., Jordan, G. L. Jr.: A retrospective study of 120 patients with carcinoma of the pancreas. *Surg. Gynec. Obst.*, **121**, 91~96, 1965.
- 9) Klintrup, H. E.: Carcinoma of the pancreas. *Acta. Chir. Scand. Suppl.*, **363**, 1~96, 1966.
- 10) 石館卓三: Pathologic —anatomical studies on carcinoma of the pancreas, with special reference to diabetes mellitus as a complication—, 癌学会記事, 19回, 103, 1960.
- 11) Duff, G. B.: The clinical and pathological features of carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **65**, 69~68, 1939.
- 12) Leach, W. B.: Carcinoma of the pancreas. —A clinical and pathologic analysis of thirty-nine autopsied cases—. *Amer. J. Path.*, **26**, 333~347, 1950.
- 13) Mikal, S., Campbell, A. J. A.: Carcinoma of the pancreas. —Diagnostic and operative criteria based on one hundred consecutive autopsied surgery—. *Surg.*, **28**, 963~969, 1950.
- 14) Cerney, C. I., Wallace, R. B.: Carcinoma of the pancreas. —A review of 160 cases—. *Amer. Pract. Diag. Treat.*, **6**, 1370~1376, 1955.
- 15) 梅原 裕, 他: 剖検例に於ける原発性膵癌の組織学的検索, 青森県立中央病院医誌, **7**, 113~121,

- 1962.
- 16) Grauer, F. W.: Pancreatic carcinoma. —A review of 34 autopsies—. Arch. Int. Med., **63**, 884~898, 1939.
 - 17) Lisa, J. R. et al.: Pulmonary manifestations of carcinoma of the pancreas. Cancer, **17**, 395~410, 1964.
 - 18) Anderson, W. A. D.: Pathology. Ed. 2, Philadelphia, C. V. Mosby Company, 1953.
 - 19) Drapiewski, J. F.: Carcinoma of the pancreas. —A study of neoplastic invasion of nerves and its possible clinical significance—. Amer. J. Clin. Path., **14**, 549~556, 1944.
 - 20) Frantz, V. K.: Tumor of the pancreas. —Atlas of tumor pathology—. Section VII., A. F. I. P. Washington, D. C., 1959.
 - 21) 小黒忠太郎, 他: 膵癌14症例の臨床的考察, 新潟医学会誌, **76**, 443, 1962.
 - 22) Miller, J. R. et al.: Carcinoma of the pancreas. —Effect of histological type and grade of malignancy on its behavior—, Cancer, **4**, 233~241, 1951.
 - 23) Kaplan, N., Angrist, A.: The mechanism of jaundice in cancer of the pancreas. Surg. Gyne. Obst., **77**, 199~204, 1943.
 - 24) 白井智之, 他: 原発性膵癌60剖検例の病理学的研究. 名市大医誌, **23**, 685~694, 1973.
 - 25) Cihak, R. W., Kawashima, T., Steer, A.: Adenoacanthoma (adenosquamous carcinoma) of the pancreas. Cancer, **29**, 1133~1140, 1972.
 - 26) Glenner, G. G., Mallory, G. K.: The cystadenoma and related nonfunctional tumor of the pancreas. Cancer, **9**, 980~996, 1956.
 - 27) Sommers, S. C., Meissner, W. A.: Unusual carcinoma of the pancreas. Arch. Path., **58**, 101~110, 1954.
 - 28) Lowry, C. C., Whitaker, H. W. Jr., Greiner, D. J.: Squamous cell carcinoma of pancreas. South. Med. J., **42**, 753~757, 1949.
 - 29) 高木俊孝: 膵癌の病理組織学的知見補遺, 一特に膵外分泌部における結合組織増生について, 順天堂医学, **9**, 146~170, 1964.
 - 30) Titone, M.: Über ungewöhnlich ausgebreitete Fettgewebs und Gewebnekrosen bei Pankreaskrebs. Virch. Arch. Path. Anat., **297**, 416~424, 1936.
 - 31) Auger, C.: Acinous cell carcinoma of the pancreas with extensive fat necrosis. Arch. Path., **43**, 400~405, 1947.
 - 32) Guillan, R. A.: Pleomorphic adenocarcinoma of the pancreas. —An analysis of five cases—. Cancer, **21**, 1072~1079, 1968.
 - 33) 内藤聖二, 斉藤敏夫: 膵炎の病理, 日本臨床, **25**, 2666~2672, 1967.
 - 34) Berens, J. J., Baggenstoss, A. H., Cray, H. K.: Ductal changes in chronic pancreatitis. Arch. Surg., **68**, 723~733, 1954.
 - 35) Balo, J., Ballon, H. C.: Effects of retention of pancreatic secretion. Surg. Gyne. Obst., **48**, 1~13, 1929.
 - 36) Haunz, E. A., Baggenstoss, A. H.: Carcinoma of the head of the pancreas. —The effect of obstruction on the ductal and acinar system—. Arch. Path., **49**, 367~386, 1950.
 - 37) 鈴木利夫: 膵癌と膵硬変の併存並に膵硬変の成因に関する病理組織学的研究, 東北医誌, **52**, 115~128, 1955.
 - 38) 小島国次, 他: 慢性膵炎の病理, 日病会誌, **57** (補), 35~47, 1968.
 - 39) Gambill, E. E.: Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma. —A study of 26 cases—. Mayo Clin. Proc., **46**, 174~177, 1971.
 - 40) 小松勝彦: 小膵管拡張における膵管造影および病理組織学的研究(主として嚢状拡張について), 順天堂医学, **19**, 250~269, 1973.
 - 41) 須田耕一: 小膵管の上皮化生に関する病理組織学的研究, 順天堂医学, **17**, 101~112, 1972.
 - 42) 須田耕一: 膵の老化について, 一病理組織学的検討一, 日膵研プロシーディングス, **3**, 45~46, 1973.
 - 43) Wainwright, C. W.: Intrapancreatic obstruction. New. Engl. J. Med., **244**, 161~170, 1951.
 - 44) Baggenstoss, A. H.: The pancreas in uremia. —A histopathologic study—. Amer. J. Path. **24**, 1003~1017, 1948.
 - 45) Walters, M. N. I. et al.: Studies on the exocrine pancreas. —Non specific pancreatic duc-

- tular ectasia—. *Amer. J. Path.*, **44**, 973~981, 1964.
- 46) Wallace, T.: 50) より引用.
- 47) Becker, V.: *Sekretionsstudien am Pankreas*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1957.
- 48) 橋本敬祐: 膵臓組織成分の容積比率の変化と膵臓病変との関係, *日病会誌*, **57** (補), 48~59, 1968.
- 49) 村地梯二: 膵臓と老化, *診療*, **14**, 74~82, 1961.
- 50) Blumenthal, H. T., Probststein, J. G.: *Pancreatitis. —A clinical pathological correlation—*. Springfield. Illinois. 1959.
- 51) Hulst.: 29) より引用.
- 52) Paulino-Netto, A. et al.: The relationship between pancreatic calcification and cancer of the pancreas. *Ann. Surg.*, **151**, 530~537, 1960.
- 53) Howard, J.M., Jordan, G.L.: *Surgical disease of the pancreas*. J. B. Lippincott, 1960.
- 54) Johnson, J.R. Zintel, H.A.: Pancreatic calcification and cancer of the pancreas. *Surg. Gyne. Obst.*, **117**, 585~588, 1963.
- 55) Popper, H.L. et al.: Transition of pancreatic edema into pancreatic necrosis. *Surg. Gyne. Obst.*, **87**, 79~82, 1948.
- 56) Opie, E. L.: Etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **12**, 182~188, 1901.
- 57) Gore, I.: Thrombosis and pancreatic carcinoma. *Amer. J. Path.*, **27**, 1093~1103, 1953.
- 58) 高橋健一, 他: 膵臓の壊死性病変の病理組織学的研究, *日病誌*, **52** (総会号), 165, 1963.
- 59) 山形敬一, 建部高明: 慢性膵炎, *胃と腸*, **2**, 65~71, 1967.
- 60) Jorns.: 35) より引用.
- 61) Döring, C.H., Lindler, F.: Klinisch primäres Lungenkarzinom, —autoptisch Metastase eines Pankreaskarzinom—, *Med. Welt*, **20** (N.F.), 407, 411, 1969.
- 62) Hedinger, Chr.: Die Nebennierenrinde. In: A. Labhart, *Klinik der inneren Sekretion*. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer, 1957.
- 63) 飛田祐吉, 原 吉雄, 木村 元: 膵癌30例の臨床的観察, *日内会誌*, **57**, 95, 1968.

Summary

A Histopathological Study of 60 Autopsy Cases of the Primary Pancreatic Carcinoma and with References to Pathogenesis of the Tumor Concomitant Pancreatitis.

A number of pathogenetic factors have been proposed as the etiology of chronic pancreatitis. It is also recognized in laboratory animals the pancreatic duct obstruction or the stasis of pancreatic juice produced findings similar to the human chronic pancreatitis. On the other hand, several authors have been suggested that obstruction of the main pancreatic duct caused by carcinoma of the pancreas give rise secondary to chronic pancreatitis. It is sure, therefore, that the pathological investigation of the so-called tumor concomitant pancreatitis will be also very important for the pathogenesis of the chronic pancreatitis in general.

In the part I of this paper, sixty autopsy cases of primary carcinoma of the pancreas are studied histopathologically, and in the part II, the tumor concomitant pancreatitis which is located proximal (tail side) to the tumor, is studied histopathologically in comparison with the pancreatic tissue distal (head side) to the tumor.

Part I: Incidence of carcinoma of the pancreas in my series of the autopsy cases is 1.3% (1.4% in male and 1.2% in female). The peak incidence is between 60 and 70 years of age in both sexes. Sites of the tumors in order of the frequency are the head (41.7%), the tail (15.0%), the body and tail (15.0%), the head and body (10.0%), the whole (10.0%),

and the body (8.3%). The histologic classification of the tumor and its incidence are as follows; ductal carcinoma (88.3%), acinar cell carcinoma (8.3%) and indeterminate origin (3.3%). The modes of the tumor extension show some relationships with primary site of the tumor; carcinoma of the head easily infiltrates to the common bile duct and duodenum, whereas the portal invasion, hematogenous and lymphogenous metastases or pleuroperitoneal dissemination are frequently occurred in the carcinoma of the body and tail, and the whole. A higher incidence of hamatogenous metastases are observed in the histological type of adenoacanthoma. Generalized jaundices are observed clinically and anatomically in 63% of the subjects and it has been seen in high frequency with the carcinoma of the head or the head and body. Ascites was found in 82%. Carcinoma of the body and tail, and whole type tend to produce ascites. Carcinomatous peritonitis and tumorous portal obstruction have been considered as the main cause of the severe ascites. In this paper, histogenesis of the carcinoma of the pancreas has also been discussed.

Part II: The characteristic findings which belong to the chronic pancreatitis are noted in non-tumor bearing pancreatic tissue proximal (tail side) to the tumor. These findings are observed in very high frequency and with significant differences to the distal (head side) part of the pancreas beyond the tumor. The feature has been manifested by fibrosis, pancreatic duct dilatation, epithelial changes of the pancreatic ducts elastic fiber proliferation, inflammatory cell infiltration and peripheral fatty infiltration.

Changes such as acinar dilatation with proliferation of centroacinar cells, rupture of the pancreatic ducts and fatty and/or parenchymal necrosis revealed no significant differences to the distal (head side) part of the pancreas beyond the tumor. These findings could not be said as the main features for the tumor concomitant pancreatitis. However, it is considered that these findings were caused by the stasis of the pancreatic juice in the early stage of the main pancreatic duct obstruction and the incidence decreased in the late stage of the disease. The fibrotic change of pancreas is the most important conception and characteristic change for the chronic pancreatitis in view of pathology and it is also the most dominant change in the tumor concomitant pancreatitis. In most cases with intensive fibrosis, the pancreatic parenchyma almost disappear and falls into pancreatic cirrhosis with persistent and/or hypertrophic islets of Langerhans.

The intensive fibrosis (Grade II ~ III based on the author's criteria) and parenchymal atrophy in the remaining pancreatic tissues proximal (tail side) to the tumor have been considered as the secondary changes to the stasis of the pancreatic secretion due to insidious mechanical obstruction of the main pancreatic duct by the carcinoma, rather than preexisting chronic inflammation or tumor desmoplasia.

Terunobu INOUE, M. D.

*Department of Pathology, Juntendo University,
School of Medicine.*