原 著

順天堂医学 46 (2)
p. 211~218 (2000)

膵内分泌腫瘍における腺管構造の病理学的検討

田 所 洋 行*

HIROYUKI TADOKORO

目的：膵内分泌腫瘍に見出される腺管構造の意義について、正常膵組織の膵管構造を踏まえて検討する。

対象：順天堂医院および関連施設で外科的に切除された膵内分泌腫瘍30例と肝胆膵疾患のない50例の剖検膵組織を対象とした。

方法：組織片は内分泌腫瘍より1~3個、剖検膵では頭部・体部・尾部より1個ずつ切り出し、HE染色・EVG染色を行った。腫瘍内腺管ならびに剖検例の膵管の長径・短径を測定し、後者では周囲の弾性線維の厚さも併せ光学顕微鏡下40倍で10視野以上で行った。また、膵島と膵管との連続性についても調べた。さらに腺管・膵管に対し、CA19-9・リパーゼ・NSEおよびCarbonic anhydrase-Ⅱの免疫組織化学を行った。

結果：1) 膵内分泌腫瘍30例中9例において、腫瘍内に腺管がみられた。腺管は9例全例がCA19-9・CA-Ⅱに陽性、リパーゼも9例中7例が陽性であった。9例中7例の腺管は、腫瘍細胞と連続性があり、その6例では周囲を弾性線維で囲まれなかった。一方、9例中5例の腺管では腫瘍細胞と連続性がなく、いずれも弾性線維で囲まれていた。2) 剖検例の80 μ m以下の膵管では、弾性線維が50.8%に存在しなかった。膵管の長径・短径と弾性線維の厚さの間には相関係数0.745・0.707と強い相関関係がみられた。膵島と膵管との連続性は50例中8例(16%)にみられた。

結語：膵内分泌腫瘍の腺管構造の中で、弾性線維が腺管周囲に存在するものは既存の膵管で、弾性線維が存在せず、かつ腫瘍細胞と連続性がみられるものは新生の腺管で、腫瘍細胞からの分化と考えられた。

キーワード：膵内分泌腫瘍、腺管構造、弾性線維

緒 言

膵内分泌腫瘍は、形態学的に類似する膵島細胞から発生する説と、多分化能を有する幹細胞に由来する説¹⁾²⁾とが唱えられており、現在のところその発生源については確定していない。

膵内分泌腫瘍には、従来より腺管構造が見出されていたが³⁾、それが内分泌腫瘍の成分なのか、

ただ単に腫瘍の増殖によって取り込まれた既存の膵管なのかは明らかではなかった。筆者らは前回の検討⁴⁾で腫瘍内の腺管構造がいずれも膵胆管系の上皮性マーカーであるCA19-9に陽性で、その周囲が弾性線維で囲まれるものと囲まれないものとがあることを見出した。つまり弾性線維で囲まれた腺管は、ほとんどが腫瘍細胞との連続性が認められないことから、腫瘍内に孤立性に取り残された既存の膵管であり、弾性線維で囲まれないものは腫瘍細胞との連続性があることより、腫瘍から分化した新生の腺管と考察した。しかしながら、既存膵管と新生腺管の鑑別の指標とした弾性

* 順天堂大学医学部病理学第一講座

Department of Pathology (I), Juntendo University
School of Medicine, Tokyo, Japan

[July 4, 2000 原稿受領] (Sept. 14, 2000 掲載決定)

線維がすべての膵管壁にあるのか否か、膵島と膵管との相互関係・移行について詳細に検討された報告は少ない。

そこで、剖検例を用いて正常の膵管を調べ、膵内分泌腫瘍内の腺管構造と比較検討した。

材料と方法

対象は1990年から1999年の間に順天堂医院臨床検査部病理および関連施設で外科的に切除された膵内分泌腫瘍30例（平均年齢50.4±15.1歳，男女比16：14）（表-1）と順天堂医院において剖検された肝胆膵疾患のない50例（平均年齢63.3±14.7歳，男女比38：12）の膵組織である。組織片の切り出しは、腫瘍より1～3個、剖検脾については頭部・体部・尾部から各1個ずつ行った。

組織片は、いずれも通常ホルマリン固定・パラフィン包埋を行った後、3 μ mの薄切片を作製し、剖検脾にはHematoxylin Eosin染色・Elastic van Gieson染色および鍍銀染色を、また免疫染色として膵胆管系の上皮性マーカーであるCA19-9・carbonic anhydrase II（CA-Ⅱ）、神経内分泌マーカーNeuron specific enolase（NSE）、および膵酵素のリパーゼに対して行った。膵内分泌腫瘍については、前述の染色に加えて、内分泌マーカー（クロモグラニン・シナプトフィジン）、膵内分泌ホルモン〔インスリン・グルカゴン・ソマトスタチン、パンクレアテック・ポリペプチド（PP）〕・膵外分泌系腫瘍マーカー（CEA）・膵酵素（アミラーゼ・トリプシン）に対する免疫染色を行った（表-2）。

腫瘍内の腺管ならびに剖検例の膵管の長径・短

表-1 膵内分泌腫瘍の臨床病理学的所見

症例	診断	年齢	性	大きさ (cm)	部位	転移または脈管侵襲	腺管
良性							
1	インスリノーマ	46	M	4.0×2.5	尾部	—	+
2	インスリノーマ	35	M	1.5×1.5	体部	—	—
3	インスリノーマ	53	M	2.0×2.0	尾部	—	+
4	インスリノーマ	63	M	1.4×1.4	体部	—	+
5	インスリノーマ	45	M	2.5×1.5	頭部	—	—
6	インスリノーマ	58	M	2.0×2.0	頭部	—	+
7	インスリノーマ	64	M	3.0×2.0	体部	—	+
8	インスリノーマ	73	M	2.0×2.0	体部・尾部	—	—
9	インスリノーマ	56	F	2.7×2.7	尾部	—	—
10	グルカゴノーマ	63	F	1.0×1.0	体部	—	—
11	ソマトスタチノーマ	46	F	2.5×2.0	頭部	—	—
12	ソマトスタチノーマ	31	M	5.0×5.0	頭部	—	—
13	非分泌性腫瘍	31	M	2.7×2.5	体部	—	+
14	非分泌性腫瘍	24	F	4.5×4.5	体部	—	—
15	非分泌性腫瘍	51	F	1.5×1.2	体部・尾部	—	—
16	非分泌性腫瘍	60	M	1.5×1.0	体部	—	+
17	非分泌性腫瘍	26	F	3.5×2.0	体部	—	—
18	非分泌性腫瘍	24	F	1.0×0.7	体部	—	—
悪性							
19	ガストリノーマ	47	F	4.0×3.5	頭部	肝臓	—
20	ガストリノーマ	46	M	3.0×3.0	頭部	リンパ節	—
21	カルチノイド	63	F	1.4×1.3	頭部	脈管侵襲	+
22	グルカゴノーマ	43	F	4.0×3.5	尾部	肝臓	—
23	非分泌性腫瘍	63	F	2.3×1.5	体部	リンパ節	+
24	非分泌性腫瘍	39	M	5.5×4.5	頭部	肝臓	—
25	非分泌性腫瘍	59	F	2.5×2.2	頭部	脈管侵襲	—
26	非分泌性腫瘍	55	M	8.0×6.0	体部・尾部	肝臓	—
27	非分泌性腫瘍	47	F	8.0×8.0	体部・尾部	リンパ節	—
28	非分泌性腫瘍	91	M	17.0×15.0	体部・尾部	脈管侵襲	—
29	非分泌性腫瘍	53	M	5.2×5.0	頭部	脈管侵襲	—
30	非分泌性腫瘍	56	F	5.0×4.5	頭部	脈管侵襲	—

表-2 膵内分泌腫瘍内腺管構造の組織学的・免疫組織化学的所見

症 例	弾性線維	連続性	分 布	CEA	CA19-9	CA-Ⅱ	AMY	LIP	TRY
良性									
1	+	-	P	-	+	+	-	-	-
	-	+	P	-	+	+	-	+	-
3	+	-	P	-	+	+	-	-	-
	-	+	P, C	-	+	+	-	+	-
4	+	-	P	-	+	+	-	+	-
	-	+	P, C	-	+	+	-	+	-
6	-	+	P	-	+	+	-	+	-
7	-	+	P	-	+	+	-	-	-
13	+	-	P	-	+	+	-	-	-
16	+	-	P	-	+	+	-	+	-
悪性									
21	-	+	P, C	-	+	+	-	-	-
23	+	+	P	-	+	+	-	+	-
	-	+	P, C	-	+	+	-	+	-

P：腫瘍周辺部 C：腫瘍中心部

CA-Ⅱ：carbonic anhydrase Ⅱ, AMY：amylase, LIP：lipase, TRY：trypsin

径を測定し、剖検脾では周囲の弾性線維の厚さも併せ、光学顕微鏡下40倍・10視野以上で観察されるものすべてについて行った。腺管・膵管は管の形が様々のため、管径の比較は短径で行った。統計学的有意差はStudentのt検定を用いた。

結 果

1. 膵内分泌腫瘍30例中、腺管構造が9例に認められた(表-1)。腺管構造は9例全例においてCA19-9・CA-Ⅱが陽性で、7/9例(77.8%)はリパーゼも陽性であった(表-2)。CEA・アミラーゼ・トリプシン・NSE・クロモグラニン、およびシナプトフィジンはすべての腺管構造で陰性であった(図-1a～d)。腺管はその周囲が弾性線維で囲まれるもの、囲まれないもの、および両方がみられるものがあり、それぞれ6例7例4例であった。弾性線維で囲まれた腺管では6例中1例のみが腫瘍細胞との連続性・移行があり、残りの5例には認められなかった。これに対し、弾性線維で囲まれない腺管7例はいずれも腫瘍細胞との連続性が存在した。

腺管の直径は、弾性線維で囲まれないものと囲

まれるものとが短径でそれぞれ、 $150\sim 20\mu m$ ($48.6\pm 24.8\mu m$) (85腺管)・ $80\sim 20\mu m$ ($51.5\pm 12.2\mu m$) (20腺管) (mean±SD)であった(図-2)。特に2群間で有意差を認めなかった。弾性線維で囲まれない腺管をさらに $80\mu m$ で分けると、 $150\sim 80\mu m$ ($110.0\pm 19.1\mu m$) (7腺管)・ $80\sim 20\mu m$ ($43.0\pm 16.4\mu m$) (78腺管)であった。

2. 剖検例の膵管は50例(2513膵管)で観察すると、長径 $4000\sim 10\mu m$ 、短径 $1500\sim 10\mu m$ で、うち短径 $1500\sim 80\mu m$ までの膵管壁すべてに弾性線維が認められた。短径 $80\sim 10\mu m$ の977膵管では弾性線維で囲まれないものが496膵管(50.8%)に認められた(図-3, -4)。弾性線維で囲まれた膵管の長径・短径と弾性線維の厚さとの相関係数は $0.745\cdot 0.708$ で強い相関関係を示した(図-5)。

膵島内膵管を含め膵島と膵管との移行像は8/50例(16%)にみられ(図-6a～b)、いずれも膵管周囲には弾性線維が認められなかったが、膵管上皮がCA19-9・CA-Ⅱ、およびリパーゼに陽性であった。

図-1 膵内分泌腫瘍にみられた腺管構造 (各40倍)

- a. HE 染色 腺管は腫瘍細胞と連続性がみられる。
b. EVG 染色 腺管周囲は弾性線維がみられない。
c. 腺管はCA19-9に陽性である。
d. 内分泌腫瘍細胞はNSEに陽性である。

図-2 膵内分泌腫瘍における腺管の弾性線維の有無と管径

図-3 剖検膵における膵管周囲の弾性線維の有無と膵管径

図-4 正常膵における膵管と膵内分泌細胞の免疫組織化学 (各100倍)

a. HE 染色 b. EVG 染色 膵管は弾性線維によって囲まれている。
c. HE 染色 d. EVG 染色 膵管は弾性線維によって囲まれていない。

図-5 剖検膵における膵管径と弾性線維の厚さとの相関関係

図-6 正常膵における膵管と膵内分泌細胞の移行（各100倍）

- a. HE染色 膵管と膵内分泌細胞に連続性がみられる。
b. EVG染色 膵管壁に弾性線維がみられない。

考 察

今回の膵内分泌腫瘍30切除例の検討において、腺管構造が9例（30.0%）に認められた。Creutzfeldtら⁵⁾やHeitzら⁶⁾はこのような腺管構造を膵内分泌腫瘍内に多数見出したとするも、その頻度を含め詳細な組織学的な検討がされなかった。今回の検討で、腺管構造は弾性線維に囲まれるものと囲まれないものとがほぼ半々で、一般に前者は腫瘍細胞との連続性がないことより既存の膵管が腫瘍の増殖により取り残された可能性が考えられた。

膵管を取り囲む弾性線維はどんな膵管径でも存在するか否かについては明らかにされていない。そこで剖検膵で検討したところ、短径1500～80 μm の膵管には弾性線維がすべて存在したが、80～10 μm では50.8%で認められなかった。すなわち、80 μm 以下では弾性線維で囲まれない膵管が半数存在した。

膵内分泌腫瘍に見出された腺管についても同様に調べると、弾性線維で囲まれない腺管は短径が150～20 μm 、囲まれたものは短径80～20 μm であった。前者の弾性線維で囲まれない腺管で、管径80 μm 以上は正常膵組織では認められないことから、たとえ腫瘍細胞との移行がなくとも新生の腺管と考えられた。また80 μm 以下では、腺管周囲に弾性線維を伴わず、膵内分泌腫瘍細胞との連続性がみられた腺管は新生したものと考え

られた。

今回取り上げたような膵内分泌腫瘍内の腺管について、Heitzら⁷⁾および他の研究者ら⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾は、腫瘍細胞との連続性が存在することから、胎生期¹¹⁾やNesidioblastoma¹²⁾に見られるような多分化能をもち、内分泌腫瘍の発生母地と考察した。一方、Pourら¹³⁾は、ラットを用いた実験系において膵内分泌細胞から腺管および腺癌が発生することを観察し、内分泌細胞が腺管の発生母細胞となることを示した。また、Teradaら¹⁴⁾はZollinger-Ellison症候群の患者にみられた腺癌と内分泌腫瘍（ガストリノーマ）の混合腫瘍について経時的に腫瘍マーカーを測定し、内分泌腫瘍から腺癌が発生したと考察した。以上のことから、筆者は膵内分泌腫瘍内の新生の腺管は、同腫瘍からの分化であると推測した。

剖検例において、短径1500～80 μm の膵管はいずれも弾性線維で囲まれていたが、80 μm 以下では、約半数で弾性線維が存在しなかった。さらに膵管径と管周囲の弾性線維の厚さには相関関係がみられた。これは、太い膵管では膵液量が多く膵管内圧も高いため、弾性線維が生理的に厚くなり、逆に細い膵管では膵液量が少なく膵管内圧も低いため弾性線維が薄い、または存在しないと考えられる。

膵管から膵島の発生する状態〈budding〉は胎生期や膵管を結紮したラットでみられることから¹⁵⁾、

膵島の新生が活発な状態であると考えられている。今回、膵管と膵島との移行像は、剖検例では50例中8例(16%)にしか見られず、成人において膵島の新生は余り見られないことが判明した。

膵管はCA19-9・CA-Ⅱ陽性に加えて、リパーゼも陽性であった。この理由として、Ohtaら¹⁶⁾は膵管自体にリパーゼ産生能があることを、またTeradaら¹⁷⁾は、胆管においても膵管同様にリパーゼ陽性となることから、胆管にもリパーゼ産生能があると推測している。

膵内分泌腫瘍腺管構造のうち、その周囲が弾性線維で囲まれたものが、既存の膵管で、膵内分泌腫瘍細胞との連続性があるものは、新生の腺管で同腫瘍からの分化したものと考えられた。

稿を終えるにあたりご指導・ご校閲を賜りました須田耕一教授に深甚なる謝意を表します。また快く病理組織をお貸しくださった関東労災病院病理科 植草利公先生、武蔵野日赤病院病理科 塩津英俊先生・瀧和博先生、山梨県立中央病院検査部病理細胞検査科 小山敏雄先生・高瀬優先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第88回日本病理学会総会(1999年、東京)において発表した。

文 献

- 1) Creutzfeldt W: Endocrine tumor of the pancreas: Clinical, chemical, and morphological findings. In: The pancreas. Fitzgerald PJ, Morrison AB (eds). Williams & Wilkins, Baltimore, 1980; 208~230.
- 2) Heitz PU: Pancreatic endocrine tumor. In: Pancreatic pathology. Kloppel G, Heitz PU (eds). Churchill Livingstone, London, 1984; 206~232.
- 3) Kimura W, Kuroda A, Morioka Y: Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. analysis of autopsy cases. Dig Dis Sci., 1991; **369**: 33~44.
- 4) 田所洋行, 須田耕一, 信川文誠: 膵内分泌腫瘍における外分泌成分の病理組織学的・免疫組織学的検討. 膵臓, 2000; **15**: 6~11.
- 5) Creutzfeldt W, Arnold R, Creutzfeldt C, et al.: Pathomorphologic, biochemical, and diagnostic aspects of gastrinomas (Zollinger-Ellison syndrome). Hum Pathol., 1975; **6**: 47~76.
- 6) Heitz PU, Kasper M, Polak JM, et al.: Pathology of the pancreas. J Histochem Cytochem., 1979; **27**: 1401~1402.
- 7) Heitz PU, Karper M, Polak JM, et al.: Pancreatic endocrine tumors: immunocytochemical analysis of 125 tumors. Hum Pathol., 1982; **13**: 263~271.
- 8) Creutzfeldt W, Arnold R, Creutzfeldt C, et al.: Biochemical and morphological investigations of 30 human insulinomas correction between the tumor content of insuline and pro-insuline like components and histological and ultrastructural appearance. Diabetologia, 1973; **9**: 217~231.
- 9) Reid JD, Yuh SL, Petrelli M, et al.: Ductoinsular tumor of the pancreas: A immunohistochemical study. Cancer, 1982; **49**: 908~915.
- 10) Tomita T, Bhatia P, Gourley W: Mucin producing islet cell adenoma. Hum Pathol., 1982; **12**: 850~853.
- 11) Pictet R, Rutter WJ: Development of the embryonic endocrine pancreas. In: Geiger SR, ed, Handbook of Physiology. Sect. 7. Endocrinology. Vol 1. Baltimore, Waverly Press, 25~66.
- 12) Laidlaw GF: Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. Am J Pathol., 1938; **14**: 125~134.
- 13) Pour PM, Weide L, Liu G, et al.: Experimental evidence for the origin of ductal type adenocarcinoma from the islets of Langerhans. Am J Pathol., 1997; **150**: 2167~2180.

- 14) Terada T, Matsunaga Y, Maeta H, *et al.* : Mixed ductal-endocrine carcinoma of the pancreas presenting as gastrinoma with Zollinger-Ellison syndrome : an autopsy case with a 24-year survival period. *Virch Arch.*, 1999 ; **435** : 606~611.
- 15) Wang RN, Kloppel G, Bouwens L : Duct- to islet-cell differentiation and islet growth in the pancreas of duct-ligated adult rats. *Diabetologia*, 1995 ; **38** : 1405~1411.
- 16) Ohta T, Terada T, Nagakawa T, *et al.* : Presence of alpha-amylase, trypsinogen, and lipase immunoreactivity in normal human pancreatic ducts. *Pancreas*, 1994 ; **9** : 382~386.
- 17) Terada T, Kida T, Nakanuma Y, *et al.* : Extrahepatic peribiliary glands express alpha-amylase isozymes, trypsin, and pancreatic lipase ; an immunohistochemical analysis. *Hepatology*, 1993 ; **18** : 803~808.

Summary

Immunohistochemical study of the ductal structures in endocrine tumors of the pancreas

Purpose : The purpose of this study was to evaluate the effect of the ductal structure on the neogenesis of pancreatic endocrine tumors, compared with the pancreatic ducts in normal pancreases.

Objects : This study consisted of 30 endocrine tumors of the pancreas and 50 normal pancreatic tissues from autopsies.

Methods : Tissue blocks were made from the head, body, and tail portion of the autopsy pancreases and the endocrine tumor of the pancreases. The diameter of the pancreatic ducts and the thickness of the elastic fiber around the ducts were measured and the relationship between them was examined. The continuity between the endocrine cells and the pancreatic ducts in normal pancreases, and the continuity between the tumor cells and the ductal structures were examined. Immunohistochemical studies were performed using antisera against CA19-9, lipase, NSE, carbonic anhydrase- II. Ductal structures were found in 9 of 30 endocrine tumors. The positivity rate of the expression of CA19-9, CA- II, and lipase were 100%, 100%, 77.8% in the ductal structures of the pancreas. In 7 of the 9 cases, the ducts were connected to the tumor cells and except for 1 case, they were not surrounded by elastic fibers. In 2 of the 9 cases, the ducts were not connected to the tumor cells and were surrounded by elastic fibers. The elastic fibers were not present in the 50.8% of the pancreatic ducts, which had a diameter less than 80 μm . There is a correlation between the diameter of the pancreatic ducts and the thickness of the elastic fibers in normal pancreases. Continuity between the ducts and the endocrine cells was found in 8 of 50 cases (16%).

Conclusion : It is considered that the ducts surrounded by elastic fibers were preexisting ducts and the ducts that had no elastic fibers around them and were connected to the tumor cells were newborn ducts. We speculate that the newborn ducts were differentiated from the tumor cells.

Key words : endocrine tumor of the pancreas, ductal structure, elastic fiber