

## 膵癌の膵内発育浸潤について

京都大学医学部外科学教室第1講座（主任：本庄一夫教授）

小 泉 正・中 瀬 明

### Intrapancreatic Growth and Infiltration of Malignant Tumor Arising in the Pancreas

TADASHI KOIZUMI and AKIRA NAKASE

The 1st Department of Surgery, Kyoto University Medical School

To get radicality, pancreatoduodenectomy has been performed for malignant tumors arising in the head of the pancreas, or periampullary region. But long term survival of this operation is quite dismal. Reoperation or autopsy often reveals recurrent tumor in the remnant pancreas.

To improve the rate of long term survival, the problem of recurrence in the remnant pancreas should be overcome, and so we have advocated total pancreatectomy for malignant tumor arising in the head of the pancreas or periampullary region.

To confirm our advocacy, experimental pancreatic cancer was produced by implantation of  $Vx_2$  carcinoma cell suspension with HANKS' solution into the pancreatic duct of rabbit.

Two experimental models were made;

MODEL A; At the midpoint of the pancreas, pancreatic duct was ligated, and 0.2-0.25 ml of  $Vx_2$  carcinoma cell suspension with HANKS' solution was implanted into the pancreatic duct proximal to the ligation. Pancreatic duct was ligated again just distal to the duodenum, and compartment of the duct containing  $Vx_2$  carcinoma cells was made.

MODEL B; At the midpoint of the pancreas, pancreatic duct was ligated, and 0.2-0.25 ml of  $Vx_2$  carcinoma cell suspension with HANKS' solution was implanted into the pancreatic duct distal to the ligation. The pancreatic duct proximal to the ligation remained free.

MODEL A corresponds to malignant tumor arising in the head of the pancreas or periampullary region. In this type, flow of pancreatic juice is obstructed by the tumor, compressing or infiltrating the duct.

MODEL B corresponds to malignant tumor arising in the body or tail of the pancreas. In this type, flow of pancreatic juice proximal to the tumor is not influenced.

10-14 days after implantation of the  $Vx_2$  carcinoma cell suspension, the animal was sacrificed, and pancreas and spleen were resected en bloc. In some cases, 0.1-0.2 ml of

Lipiodol was injected into the chief tumor 24-48 hours before sacrifice for lymphangiography, or, 0.1-0.2 ml of Indian ink was injected into the chief tumor 2-4 hours before sacrifice.

In MODEL A, implanted  $V_{x_2}$  carcinoma grew into a large tumor in the pancreas, proximal to the ligation of the pancreatic duct, and moreover, in the pancreas distal to the ligation, small tumors were found in places. Histologically, both proximal and distal to the ligation, intrapancreatic lymph vessels containig tumor cells were found very often. Particules of Indian ink which had been injected into the tumor proximal to the ligation were found in the intrapancreatic lymph vessels distal to the ligation. Lipiodol injected into the tumor proximal to the ligation showed intrapancreatic lymph vessels running for the tail of the pancreas.

In MODEL B, implanted  $V_{x_2}$  carcinoma grew into a large tumor distal to the ligation, but proximal to the ligation, tumor was found nowhere. Histologically, distal to the ligation, tumor cells were very often found in the intrapancreatic lymph vessels, but proximal to the ligation, normal pancreatic tissue was fully maintained, and tumor cells were found nowhere. Particules of Indian ink injected into the tumor distal to the ligation could not be found in the intrapancreatic lymph vessels proximal to the ligation. Lipiodol injected into the tumor distal to the ligation failed to show lymph vessels running for the head of the pancreas.

From the result of the experiment, we conclude that total pancreatectomy should be advocated for malignant tumor arising in the head of the pancreas or periampullary region.

## 結 言

膵癌の治療に際し、根治性を求めるなら、現段階に於ては、腫瘍の根治的切除以外には方法がない。然るに、膨大部癌・膵頭部癌に対して、根治手術としての、も癌細胞指腸切除手術を行い、断端には、組織学的に膵頭十二の浸潤を認めなかったにもかかわらず、やがて、残存膵断端に再発を起したり、残存膵全体が腫瘍化することが、稀ならずみられる<sup>1)2)6)11)</sup>。このような事実から、膵癌が膵内を非連続性に浸潤発育するのではないかと言うことが考えられる。

著者らは、以前に、 $V_{x_2}$  カルチノームを用いて、家兎に移植膵癌を作製し、それが膵内を非連続性に浸潤発育することを証明したが<sup>3)</sup>、今回は更に臨床例に近い実験モデルを作製し、検討を加えた。

## 実 験 方 法

### 1) $V_{x_2}$ カルチノーム浮遊液作製法

1.5kg前後の大腿筋骨膜間に移植継代した $V_{x_2}$  カルチノームを無菌的操作下に採取し、手動ホモゲナイザーにて磨砕した。これをハンクス液と混和したのち網

目の細かい金網で濾過し、ハンクス液浮遊液とした。詳細はさきに日本癌治療学会誌第8巻に報告した通りである。

### 2) 移植膵癌作製法

1.5kg前後の家兎に、ネンブタール静脈麻酔を行い、開腹後、膵管内に、24又は、26ゲージ注射針を用いて $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液を直接注射した。

この際、次に述べるような、A、B、2群の実験モデルを作製した。

#### A群

膵管を膵のほぼ中央部で結紮する。膵管の十二指腸開口部付近で針先を膵尾側に向けて膵管を直接穿刺し、膵管内に $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液を注入する。針抜去と同時に、刺入部で膵管を結紮する。注入した浮遊液量は0.2~0.25mlである。

#### B群

膵管を膵のほぼ中央部で結紮する。結紮部より膵尾側で、針先を尾側に向けて膵管を直接穿刺し、 $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液を注入する。針抜去と同時に、刺入部をガーゼで圧迫し、注入した浮遊液の漏出を防ぐ。注入した浮遊液量は0.2~0.25mlである。

各群とも、 $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液注入後7日～14日目に屠殺し、膵脾を一体として剔出し、連続切片を作製して組織学的に検索した。一部のものには屠殺前24～48時間に開腹し、膵腫瘍内にリビオドールを注入し、屠殺後直ちに剔出標本のX線撮影を行った。又、別の一部のものには、屠殺前2～4時間に膵腫瘍内に墨汁を注入した。注入したリビオドール又は墨汁の量は、いずれも0.1～0.2mlである。

## 結 果

### I. 内眼的所見

#### A群

膵管結紮部よりも膵頭側（以下「膵頭側半部」と称する。）に腫瘤を形成するとともに、その腫瘤は膵管結紮部をこえて膵尾部に向って連続性、拡大性に発育した。更に、移植後10～14日目のものでは、膵管結紮部よりも膵尾側（以下「膵尾側半部」と称する。）に、非連続性に、散在又は、密生した腫瘤形成がみられた（写真1）。近接リンパ節、肝、脾等、他臓器への転移は認められなかった。

#### B群

膵尾側半部は腫瘍と化し、腫瘤を形成し、その腫瘤は、膵管結紮部をこえて膵頭部に向って連続性、拡大性に発育していた。然し、膵頭側半部に非連続性の腫瘤形成はみられなかった（写真2）。近接リンパ節、肝、脾等、他臓器への転移は認められなかった。

### II. 組織学的所見

#### A群

膵管を十二指腸開口部で結紮するため、膵全体に於いて、膵腺細胞は大部分が変性萎縮し、結合織に置換されていた。 $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液注入部、即ち、膵頭側半部では、大きい腫瘍巣が形成され、中心部には壊死のみられることもある。これらを発育増生した間質が取囲んでいる。腫瘍に近接した膵被膜下、間質内、神経周囲のリンパ管内には腫瘍細胞の集団が諸所にみられる。腫瘍巣に近接した静脈の中に腫瘍細胞の集団をみることもある。一方、 $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液非注入部、即ち、膵尾側半部では大小種々の腫瘍巣の形成がみられ、やはり発育増生した間質に取囲まれている。更に、膵被膜下、間質内、神経周囲のリンパ管内には腫瘍細胞の集団がかなりの頻度で認められる。このリンパ管内の腫瘍細胞は、膵尾側半部の頭側に近い部分だけでなく、膵尾端部付近にも証明された（写真3）。なお、膵尾側半部及びその周囲の血管の中

には、腫瘍細胞の集団は証明されなかった。

#### B群

$V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液注入部、即ち、膵尾側半部では大きい腫瘍巣が形成され、中心壊死をみることもあり、これを発育増生した間質が取囲んでいる。又、膵管結紮のため、残った膵腺細胞は大部分が変性萎縮し、結合織に置換されている。腫瘍に近接した膵被膜下、間質内、神経周囲リンパ管の中には、諸所に、腫瘍細胞の集団をみる。腫瘍巣に近接する静脈の中に腫瘍細胞の集団をみることもある。一方、 $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液非注入部、即ち膵頭側半部では、膵尾側半部の腫瘍が連続性、拡大性に発育浸潤した部分以外には腫瘍巣の形成や、間質への腫瘍細胞の浸潤はみられなかった。この部分は膵管結紮が行われていないため、正常の膵腺組織が存在し、その構築にも乱れはない。又、膵被膜下、間質内、神経周囲のリンパ管の中には腫瘍細胞は証明できなかった。この部分の膵内及び膵周囲の血管の中にも腫瘍細胞は証明できなかった。

### III. リビオドールによるリンパ管造影の所見

#### A群

$V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液注入部、即ち、膵頭側半部に形成された腫瘍内に、リビオドール0.1～0.2mlを注入した場合、膵尾部に向うリンパ管が造影されたり、膵尾部付近に造影剤の集合がみられた（写真4）。

#### B群

$V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液注入部、即ち、膵尾側半部に形成された腫瘍内にリビオドール0.1～0.2mlを注入した場合、膵頭部に向うリンパ管が造影されることなく、又、造影剤の膵頭部への集合もみられなかった。

### IV. 腫瘍内墨汁注入による組織学的所見

#### A群

$V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液注入部、即ち、膵頭側半部に形成された腫瘍内に墨汁を注入した場合、膵尾側半部の変性した膵腺組織周囲や間質のリンパ管の中に墨汁を認めることができた。

#### B群

$V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液注入部、即ち、膵尾側半部に形成された腫瘍内に墨汁を注入した場合、膵頭側半部に於いて、墨汁を証明することはなかった。

## 考 按

膵管内に $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液を注入移植する場合、注入部より十二指腸寄り膵管結紮を行い、移植された腫瘍細胞が十二指腸へ流失することを妨げるこ

とによって、腫瘍細胞の膵組織への着床、発育、浸潤を促進させることができることは、既に報告した<sup>3)11)</sup>。この際、移植部位を膵頭側半部、或は、膵尾側半部に限局することによって、その後の膵内での発育浸潤形態に相違があるということは興味深い。

腫瘍は本来、連続性、拡大性に、周囲組織を圧排しつつ、浸潤増殖するものであるから、A、B、両群とも、 $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液注入部に形成された腫瘍が膵のほぼ中央にある膵管結紮部をこえて、反対側、即ち、非注入部に連続性、拡大性に浸潤し、発育して行くのは当然のことであろう。

しかしながら、A群では $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液非注入部である膵尾側半部に、非連続性に、大小種々の腫瘍巣を散在性に、又は密生して形成したのに対して、B群では $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液注入部に形成された腫瘍が膵管結紮部をこえて、膵頭側半部に向って、連続性、拡大性に浸潤発育したのみで、非連続性に腫瘍巣を形成することはなかった。

肺癌が膵内を浸潤発育する経路としては、①膵管、②膵被膜下、間質内、神経周囲のリンパ管、③膵内血管、が考えられる<sup>3)</sup>。

今回の実験モデルでは、膵管を膵のほぼ中央で結紮することによって、膵頭側半部と膵尾側半部との間の膵管を経由しての連絡は断たれている。従って、少なくとも $V_{x_2}$  カルチノーム膵管内移植後早期には非移植側へ腫瘍細胞が膵管經由で移入されることはない。ただ、 $V_{x_2}$  カルチノーム膵管内移植によって生じた腫瘍が、膵管結紮部をこえて、非移植部に連続性の拡大浸潤を行った時、膵管外から膵管内に腫瘍が浸潤し、その後、膵管經由の浸潤を起すことはあるかもしれない。この際、A群の腫瘍は膵管結紮によって膵液の流れを失った膵管に浸潤して行くこととなり、B群の腫瘍は、膵液の流れをもち、十二指腸に開口する膵管に浸潤して行くことになる。この時、膵液の流れの有無は腫瘍細胞の膵組織への浸潤と発育の難易に関して大きい意味を持つものと考えられる。即ち、結紮された膵管内に注入された墨汁が、膵管結紮による膵腺細胞の変性崩壊に伴って、膵管外に逸脱することことが知られている<sup>1)</sup>が、腫瘍細胞の膵管經由での浸潤もこのような機序で行われるものと思われるから、膵管閉塞による膵細胞の変性崩壊がなければ腫瘍細胞の膵管外への浸潤は起り難いと考えられる。又、膵管壁に、腫瘍細胞が直接着床し、実質に向って浸潤発育することも考えられる<sup>3)11)</sup>が、膵管内に膵液の流れのない方が、こう

した現象も生じ易いものと考えられる。

次に、腫瘍内に注入したりピオドールによって、膵内リンパ管が造影されたり、注入部以外の膵に造影剤の集合がみられたりする事実や、腫瘍内に注入された墨汁が膵内リンパ管の中にみられるという事実は、腫瘍がリンパ管に浸潤し、リンパの流れによって膵内に連続性、或は、非連続性に浸潤発育して行くことを示している。実際、膵内リンパ管の中には、腫瘍細胞がしばしば認められる。

A群、即ち、 $V_{x_2}$  カルチノームを膵頭側半部に移植した場合には、膵尾側半部にも腫瘍を散在性に生じるとともに、膵頭側半部の腫瘍にリビオドールを注入すると、膵尾側半部に於いてもリンパ管が造影されたり、造影剤の集合がみられたりする。組織学的にも、膵尾側半部に大小種々の腫瘍巣を認めるとともに、腫瘍細胞を含んだリンパ管を諸所に証明する。又、膵頭側半部の腫瘍内に注入された墨汁が膵尾側半部の間質リンパ管内や腺組織周囲に認められる。他方、B群、即ち、腫瘍細胞を膵尾側半部に移植した場合、膵尾側半部に生じた腫瘍にリビオドールを注入しても、膵頭側半部に於いてリンパ管が造影されたり、造影剤の集合がみられたりすることはなかった。又、組織学的にも、膵尾側半部の腫瘍の連続性、拡大性の浸潤以外には膵頭側半部に腫瘍巣をみることはなく、正常の膵腺組織が残っており、瘍腫細胞を入れたリンパ管の存在は証明されなかった。又、膵尾側半部の腫瘍内に注入された墨汁は膵頭側半部に於いては組織学的にも認められなかった。

膵内血管が腫瘍の膵内発育浸潤にいかなる役割を演じるかは、今後の研究課題であるが、今回得られた所見としては、A、B、両群ともに組織学的に腫瘍細胞を血管内に証明する頻度は腫瘍細胞をリンパ管内に証明する頻度よりはるかに少なく、又、両群とも、 $V_{x_2}$  カルチノーム浮遊液非注入部には、血管内腫瘍細胞を証明することができなかった。一方、血管内に腫瘍細胞の証明される場合は、それに近接して、巨大な腫瘍巣が存在することが殆どであるため、今回の所見だけでは、血管系が腫瘍の膵内浸潤にどの程度関与しているかは結論できないものと考えられた。

以上が、 $V_{x_2}$  カルチノームを用いての家兎の移植膵腫瘍に関して得られた事実に対する考察である。

さて、人の膵腫瘍を今回の実験と関連させて考えてみたい。人の膵腫瘍は、その発生母地の如何を問わず、ある程度の大きさに成長すると必ず膵管を圧迫

し、狭窄ないし閉塞を生ぜしめる。手術時や剖検時に腫瘍より尾側の膵管に高度の拡張をみることは珍らしいことではない。膵管の狭窄ないし閉塞を起すに至った膨大部癌、或は、膵頭部癌を想定すると、これが今回の実験モデルA群に相当する。腫瘍より尾側の膵体尾部に於いては膵液の流れはないか、あっても極めて緩徐であり、家兎膵で膵管結紮を行なった場合と同様に、膵腺細胞は変性崩壊を起している。この状態の膵管内に腫瘍細胞が存在すれば、膵管内を浮遊する腫瘍細胞は任意の膵腺細胞の変性崩壊部から膵実質内に逸脱し、浸潤発育をし得る。或は、任意の膵管壁に直接着床し実質に向かって浸潤し、発育することも可能である<sup>3)</sup>。これらの現象は腫瘍より尾側の膵管のどこの部分でも起りうるものと思われる。又、膵被膜下、神経周囲リンパ管や増生した間質内の豊富なリンパ管の中に浸潤すれば、このリンパ流にのって尾側の任意の部に到達し、着床発育しうる。

ある程度の大きさに成長した膵体尾部癌を想定すると、これがB群に相当する。この場合、腫瘍より膵頭側の膵管には狭窄や閉塞はない。膵液の流れは、十二指腸に向って正常にあり、膵細胞の変性崩壊はない。従って、膵管内腫瘍細胞の膵実質への逸脱機転は成立し難く、又、膵管壁への着床も、膵液の流れのない場合に比して困難であろう。

人の膵リンパ系は、膵頭部では幽門下リンパ節と腸間膜根部リンパ節に向い、膵体尾部では、膵上縁に沿い腹腔リンパ節に向うか、脾門部に向う<sup>4)12)</sup>。膵癌という病的状態に於いて、これらのリンパ流がどのように変化するのか、癌の大きさ、占居部位等により区々であろう。しかし、今回の実験で得られた結果が人の膵癌にそのままあてはまるものとするならば、少なくとも主腫瘍より尾側の膵内リンパ管の中には、腫瘍細胞の存在する可能性が十分にあり、又、主腫瘍より尾側の膵管が主腫瘍により閉塞ないし、狭窄されているという状態は、膵管を経由しての、腫瘍の連続性、或は、非連続性の浸潤に極めて有利な条件となるばかりでなく、膵管閉塞による膵尾側の間質の増生は膵内に豊富なリンパの流れをもたらし、リンパ管を介しての癌浸潤を容易にしている。したがって、膵癌に対して根治手術を行なおうとするなら、少なくとも癌占居部位より尾側の膵はたとえ一見正常のようであっても、切除するべきであると言えよう。こうすることによって、膵内に非連続性の浸潤を行っているかも知れない腫瘍組織を完全に除去することができる。従って、膵

大部癌、膵頭部癌の根治手術にあたっては、膵全切除を考慮しなくてはならない。膵癌の外科的治療に対する術後遠隔成績の極めて不満足な現在<sup>7)8)9)13)14)15)</sup>、膵全切除に伴う術後管理の多少の繁雑さ<sup>10)</sup>を恐れるべきではないと考える。

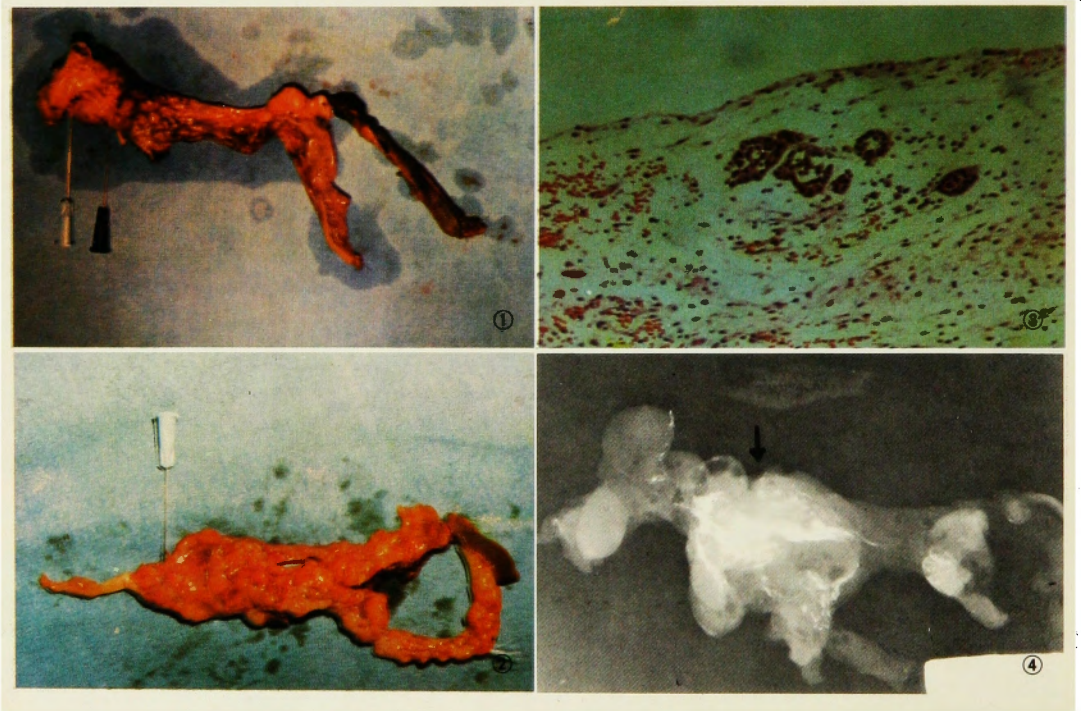
## 総 括

- 1) Vx<sub>2</sub> カルチノーム浮遊液を家兎膵管内に注入して移植膵癌を作製した。
- 2) この際、膵中央部で膵管を結紮し、膵頭側半部に移植したものをA群とし、人の膵頭部癌を想定した。膵尾側半部に移植したものをB群とし、人の膵体尾部癌を想定した。
- 3) A群では、膵尾側半部に向って、連続性、拡大性に腫瘍の発育浸潤をみるとともに、非連続性に膵尾側半部に腫瘍を生じた。
- 4) B群では、膵頭側半部に向って、連続性、拡大性に腫瘍の発育浸潤をみたが、膵頭側半部に非連続性の腫瘍を生じることがなかった。
- 5) 上述の相違には、膵管閉塞の有無と、膵のリンパの流れが重大な意味を持つものと思われる。
- 6) 膵癌の根治手術を行うにあたっては、腫瘍占居部より膵尾側の膵は、腫瘍とともに切除すべきである。従って、膵頭部の悪性腫瘍に対しては、膵全切除を考慮すべきである。

## 文 献

- 1) 中瀬 明：膵癌切除後の再発，日本癌治療学会誌，第7巻3号，43—47，1972。
- 2) Collins J.J.：Rationale for totalpancreatectomy for cancer of the pancreatic head. New Eng. J. Med. 274; 599. 1966.
- 3) 小泉 正：膵癌の膵内発育浸潤径路，日本癌治療学会誌，第8巻2号，22—28，1973。
- 4) 本庄一夫：現代外科学大系，Vol. 39. 11.
- 5) Hicks, R.E.：Total pancreatectomy for ductal carcinoma. Surgery, Gynec. Obst. 133; 16-20. 1971.
- 6) Elias, G.：Carcinoma of the pancreas, Arch. Surg, 98; 138, 1969.
- 7) 今永 一：膵癌5年生存例の検討，臨床外科，第20巻8号，1041，1965
- 8) 小野慶一：膵頭十二指腸切除の術後成績，外科治療，第8巻1号，19，1968。
- 9) 中瀬 明：癌の遠隔治療成績，外科治療，第30巻1号，70，1974。
- 10) 本庄一夫：膵大量切除後の治療，外科診療，第13巻2号，146，1971。

- 11) 中瀬 明：膵癌に対する膵全切除術，日本外科学会雑誌，第74巻10号，1122，1973。
- 12) Evans, B.P. The gross anatomy of the lymphatics of the human pancreas. *Surgery*, 36; 177, 1954.
- 13) Glenn, F. : Carcinoma of the pancreas, *Ann. Surg.* 159: 945, 1964.
- 14) Bowden, L. Cancer of the head of the pancreas, *Separata de G.E.N.* 23: 339, 1969.
- 15) Goyanes, A. : Cancer of the body and tail of the pancreas. *Rev. Surg.* 28: 53, 1971.



- 写真1 A群例. 注射針の示す部位で膵管結紮が行われている。膵頭側半部は腫瘍と化し；膵尾側半部には大小種々の腫瘍がみられる。
- 写真2 B群例. 注射針の示す部位で膵管結紮が行われている。膵尾側半部は腫瘍と化し，膵頭側半部に連続性に浸潤している。
- 写真3 A群例. 膵尾端部，被膜下リンパ管の中に腫瘍細胞の集団がみられる。
- 写真4 A群例. リピオドール注入後48時間で屠殺。↑はリピオドール注入部位を示す。膵内リンパ管が描出され，膵尾部に造影剤の集合をみる。