

---

## 話 題

---

### 膵 臓 の 腫 瘍

京都大学腫瘍外科 土 井 隆 一 郎

膵臓には外分泌膵と内分泌膵がある。内分泌膵はランゲルハンス島のことであり、膵ホルモンを血中に分泌して生体の栄養代謝を制御している。一方、外分泌膵は膵腺房細胞と膵管によって構成され、膵酵素を消化管に流入させる器官であり、やはり生体の栄養を制御するという意味あいにおいては然りである。しかしながら、なぜこのように遙か機能のかけ離れた器官が、同じ空間の中にひしめく様な臓器が創られてしまったのであろう。この疑問に対するそれらしい答えはなかなか見あたらない。単に血糖値をコントロールするだけであるなら、何も外分泌膵の中に散らばる必要などなかろうに。ましてや、外分泌膵が疾患に侵されたときに、内分泌膵は真っ先に影響を受けるだろう。膵炎、膵癌の臨床経過、手術・治療過程において、内分泌膵に気を使う場面は少なくない。

形態学的に膵臓は非常に複雑な発生を遂げる。膵臓の2つの原基は胎生5週頃に原腸の腹側と背側に現れる。背側膵原基は胃の尾側に出現し、腹側膵原基は原腸を挟んで反対側に形成される。原腸が6週頃に時計方向に回転するときに背側膵原基は対側左方に延長し、また腹側膵原基は背側から左方へ遊走して、2つの原基が癒合し、成人において見られる位置において膵を形づくる。腹側膵管、背側膵管はもう少し後、8週頃に形成され、吻合し十二指腸壁を貫通して乳頭から十二指腸へ開口する。

組織学的な発生はどうであろう。胎生5週頃の膵原基には、未分化な上皮細胞が“管腔のようなもの”を形成し、結合織の中に浮かんでいるに過ぎない。8週頃になって初めて、この管腔の基底部に内分泌細胞の名札を付けた細胞がばらばらと出現する。しかも驚くことに、この時点ですでにA細胞もB細胞も、D細胞も存在する。このようにして膵臓は形態的に、機能的に発生を遂げ、新生児においては成人膵とほぼ同様のコンポーネントを形成する。ランゲルハンス島の成分は成人では1-2%だが、新生児には10%近く存在するといわれる。

複雑な過程を経て形成された内分泌膵、外分泌膵も、やがて加齢と共に、ときとして腫瘍化する。そしてその腫瘍としての性質はまた、内分泌腫瘍、外分泌腫瘍で全く違った様相を呈する。インスリノーマに代表される膵内分泌腫瘍は機能性腫瘍であり、その一部は悪性腫瘍であるが、ヒトに対する主たる障害はホルモンの過分泌による。通常の画像検査では描出できないような微小膵インスリノーマも、教室で開発された選択的動脈内カルシウム注入試験（今村-Doppman 法）によってその局在を的確に診断することが可能である。局在の診断されたインスリノーマの処理は、外科医にとって容易であり、診断から治療のプロセスはほぼ完成された。本試験はインスリノーマと正

---

RYUICHIRO DOI: Tumors of the Pancreas

Assistant Professor, Department of Surgery and Surgical Basic Science, Kyoto University

索引用語: 膵腫瘍, 内分泌腫瘍, 膵癌, 遺伝子異常

Key words: Pancreatic neoplasms, Endocrine tumor, Insulinoma, Adenocarcinoma, Genetic alteration

常膵ではカルシウム刺激に対する反応性が異なることを利用して、局在を明らかにするものである。この方法は臨床的には非常に有用であるが、これまでインスリノーマのカルシウムに対する反応性の違いが、なぜ存在するのかは不明であった。最近、ヒトインスリノーマの手術摘出標本を用いた研究から、この反応性の違いを説明する結果も得られてきた<sup>1)</sup>。ヒトインスリノーマ細胞と正常B細胞に近いグルコース反応性を示す MIN6 細胞の細胞内シグナル伝達経路を詳細に検討した結果、カルシウム刺激からインスリン分泌にいたるシグナル伝達機構に、カルシウム感受性受容体 (calcium-sensing receptor) が関与していることがわかった。カルシウム感受性受容体は副甲状腺組織に存在する血中カルシウム濃度を感知する受容体であるが、インスリノーマ細胞における発現を mRNA レベルで証明したのは初めてである。おそらく腫瘍化にともなってインスリノーマ細胞に特異的に発現したと推定されるが、このことが現在、今村-Doppman 法の基礎となってインスリノーマの診断に役立っているというのも、また興味深い事である。

内分泌腫瘍の扱いと違って、外分泌系の細胞からでる腫瘍、すなわち膵癌は様子が全く異なる。一部の粘液産生腫瘍は手術によって治癒の可能性が高い。しかしながら膵管上皮から発生する通常型浸潤性膵管癌は、膵癌の70から80%を占めており、非常に予後が悪いことで知られている。膵癌 (浸潤性膵管癌) は切除によってのみ長期生存が期待されるが、全国統計では全膵癌の49%は Stage IV で、Stage IVa 膵頭部癌の3年、5年の生存率はそれぞれ17%、6%と、早期発見にむけての診断医の努力、また治癒切除をめざした外科医の努力にもかかわらず、その治療成績は他の消化器癌に比較して決して満足できるものではない。膵癌の外科治療において、日本は世界をリードしており、積極的切除による膵癌に対するアプローチと補助療法により多少の成績向上が認められている。膵癌を手術療法の対象としない施設が多い欧米でも、日本における成績の向上によって、積極的切除による治療法を取り入れるようになってきている。ただ今後、膵癌の治療成績を画期的に改善するには、手術療法にプラスする新しい治療法である「何か」を開発するか、または早期発見の新たな手だてを見つけること以外に方法はないようにさえ思われる。先人のたゆまぬ努力のお陰で、われわれは自分たちの手技の包括しうる範囲は比較的よく把握している。敵を知り己を知らば、の言葉にしたがって今度は、悪性度の高い膵癌のキャラクターに迫らなければならない。膵癌の浸潤あるいは転移機構を研究する過程で、膵癌が残してゆくある種の足跡が少しずつではあるが明らかになってきている。そしてそれは特定の遺伝子変異であったり接着分子の発現異常であったりする。

同じ膵原基に存在した細胞から発生した内分泌細胞と外分泌細胞。それがさらに変身を遂げた内分泌腫瘍と浸潤性膵管癌は、それぞれ違ったアプローチで治療されているように見えるが、目的とするところは同じ、確かな診断と確実な切除である。われわれがインスリノーマを扱うときに手が必要になったような「なにか」を、膵癌はもっていないだろうか。研究の方向は多岐に及ぶとも必ず実を結ぶ日がくるに違いない。今、二十一世紀を前に、いまだに膵癌は難治性疾患である。

## 文 献

- 1) Kato M, Doi R, Imamura M, Furutani M, Hosotani R, Shimada Y: Calcium-evoked insulin release from insulinoma cells is mediated via calcium-sensing receptor. *Surgery* 122: 1203-1211, 1997.