

## 十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的研究 —予後規定因子と再発様式について—

東京女子医科大学消化器外科学教室 (指導:羽生富士夫教授)

新井田 達雄

### A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON CARCINOMA OF THE PAPANICOLAOU PAPILLA WITH SPECIAL REFERENCE TO FACTORS INFLUENCING ITS PROGNOSIS AND RECURRENT MODE

Tatsuo ARAIDA

(Professor and Chairman: Fujio Hanyu)

Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical College

乳頭部癌67例を対象に、胆道癌規約の項目について、生存期間への影響の大きさをCoxの比例ハザード法で解析し予後規定因子を検討した。さらに、再発様式を再手術、剖検、画像診断から検討した。有意な予後規定因子は、リンパ節転移と膵臓浸潤であった。十二指腸、膵臓浸潤と脈管浸潤、リンパ節転移、肉眼型は強い相関を示し、膵臓浸潤を認めると潰瘍形成群が増加し、神経周囲浸潤も認められた。⑭腸間膜根部リンパ節に22.3%と高率に転移を認めた。再発様式は同リンパ節再発が19.4%と特徴的であった。とくに膵臓浸潤がない例では、リンパ節転移が予後を規定し、晩期に同リンパ節に再発した。膵臓浸潤例は、リンパ節転移にかかわらず予後不良で、血行性転移も認め、75.0%が早期に再発した。

索引用語: 十二指腸乳頭部癌, 乳頭部癌予後規定因子, 乳頭部癌リンパ節転移, 乳頭部癌膵臓浸潤, 乳頭部癌の⑭腸間膜根部リンパ節再発

#### 緒言

十二指腸乳頭部癌(以下乳頭部癌)は、膵・胆道の悪性腫瘍の中では切除率、生存率ともに良好で外科治療成績を最も期待できる癌である<sup>1)</sup>。また最近、超音波内視鏡などの画像診断の進歩にもない、術前に癌の存在診断のみならず進展度までも予測することが可能となりつつある<sup>2)3)</sup>。膵癌の拡大郭清手術の概念の導入<sup>4)</sup>、術前・術後管理の進歩<sup>5)</sup>によって、治癒切除率が向上し手術死亡率が低下した。しかし治癒切除例のうちで、早期に再発するものもあれば、一方では比較的晩期に再発するものもあり、臨床病理学的に十分検討された報告はない。特に予後規定因子、再発様式の特徴は十分に解明されていないのが現状である。予後規定因子を明らかにし、再発様式の特徴を正確に把握し

て初めて外科治療に反映し、遠隔成績の向上につながる。そこで本研究において、胆道癌取扱い規約<sup>6)</sup>(以下規約)の乳頭部癌の遠隔成績に影響をおよぼすと思われる項目から、予後規定因子を統計学的に解析し、さらに再発様式の特徴を検討した。

#### 対象

1968年1月から1988年6月までに東京女子医科大学消化器外科学教室で経験した乳頭部癌は、102例で切除例は96例、切除率94.1%であった。そのうち治癒切除は85例、治癒切除率88.5%、手術死亡は7例、手術死亡率7.3%であった。

今回対象としたのは、102例のうち、非切除3例、非手術3例、非治癒切除11例、手術死亡7例、明らかな他病死12例、乳頭部切除3例、重複癌1例を除く、67例である(除外症例に重複5例あり)。対象の性別は男38例、女29例、年齢は33~81歳、平均年齢は58.87±9.53(Mean±SD)であった。

<1989年3月8日受理>別刷請求先: 新井田達雄  
〒162 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器病センター外科

図1 膵臓浸潤の規定 (panc<sub>1α</sub>, panc<sub>1β</sub>の提唱)

## 組織学的膵臓浸潤

- panc<sub>0</sub> : 癌浸潤がOddi筋内にとどまるか、十二指腸壁内にとどまるもの……………①  
 panc<sub>1α</sub> : 癌浸潤がOddi筋および十二指腸壁を越えるが膵実質に達していないもの……………②  
 panc<sub>1β</sub> : 癌浸潤が膵実質に達するが5mm未満のもの……………③  
 panc<sub>2</sub> : 癌浸潤が膵実質に達し、5mmから20mmにあるもの……………④  
 panc<sub>3</sub> : 癌浸潤が膵実質に達し、20mm以上に及ぶもの、または膵臓外に及ぶもの……………⑤



## 方 法

## 1. 予後規定因子

## 1) 検討項目

規約より(1)～(10)の項目を選び予後規定因子に関する検討項目とした。さらに臨床的および統計学的見地より各項目を2～4のカテゴリーに区分した。記載法は規約に基づいて表記した。

(1) 組織学的膵臓浸潤(以下膵臓浸潤)：本研究において、規約上の膵臓浸潤をさらに厳密に規定し、panc<sub>1</sub>(癌浸潤がOddi筋および十二指腸壁を越えるが膵実質に達していないもの、または癌浸潤が膵実質に達するが5mm未満のもの)を、panc<sub>1α</sub>(膵実質に達しないもの)とpanc<sub>1β</sub>(膵実質に達するが5mm未満のもの)に分け、①panc<sub>0</sub>、②panc<sub>1α</sub>、③panc<sub>1β</sub>、④panc<sub>2,3</sub>に区分した(図1)。

(2) 組織学的十二指腸浸潤(以下十二指腸浸潤)：十二指腸浸潤をd<sub>0</sub>とd<sub>1</sub>、d<sub>2</sub>とd<sub>3</sub>ではほぼ同様の予後が得られたので、①d<sub>0</sub>d<sub>1</sub>、②d<sub>2</sub>d<sub>3</sub>に区分した。

(3) リンパ節転移：①n(-)、②n(+)に区分した。

(4) 肉眼型：①腫瘍形成群(非露出腫瘍型、露出腫瘍型、腫瘍潰瘍型およびポリープ型)、②潰瘍形成群(潰瘍腫瘍型および潰瘍型)とに区分した。

(5) 組織型：①乳頭腺癌と②その他(管状腺癌、カルチノイド腫瘍)とに区分した。

(6) 癌の周囲組織に対する浸潤増殖様式：①INF<sub>α</sub>、②INF<sub>β</sub>、③INF<sub>γ</sub>に区分した。

(7) リンパ管浸潤：①ly(-)、②ly(+)に区分した。

(8) 静脈浸潤：①v(-)、②v(+)に区分した。

(9) 腫瘍の大きさ：腫瘍の最大径で、①0～2.0cm、②2.1～4.0cm、③4.1cm以上に区分した。

(10) リンパ節郭清の程度：①R<sub>1</sub>は第1群のリンパ

節郭清のみを行ったもの、②R<sub>2,3</sub>は規約で規定された、第1～2群のリンパ節郭清を行ったものまたは第1～3群のリンパ節郭清をおこなったもの、③R<sub>2,3</sub>\*はR<sub>2,3</sub>のリンパ節郭清に加え、とくに④腸間膜根部リンパ節郭清を重点的に行ったものに区分した。

2) 10項目の各カテゴリー別の累積生存率(以下生存率)をKaplan-Meier法で算出し、単独の生存率を検討した。各カテゴリー間の生存率の有意差検定は3群以上の検定が可能なLogrank検定で行った。

3) 各項目が術後生存期間に与える影響の大きさや臨床的意義の解析には、Coxの比例ハザード法を用いた。

4) 各項目間相互の関係についてはカテゴリー間の相関を求めることができるSpearmanの連関係数を用いた。

## 2. 再発様式

1) 再発様式の確認は再手術時の手術所見、剖検診断、画像所見より行った。

2) 治癒切除となった下部胆管癌19例、2cm以下の小膵頭部膵管癌15例と再発様式を比較した。

3) 膵臓、十二指腸への進展度別とリンパ節転移の有無による再発様式の特徴を検討した。

## 結 果

## 1. 予後規定因子

## 1) 対象67例の生存率

1年生存率は90.9%、3年生存率67.2%、5年生存率55.1%であった(図2)。

## 2) 単独項目の生存率

(1) 膵臓浸潤：5年生存率はpanc<sub>0</sub> 82.6%、panc<sub>1α</sub> 71.4%、panc<sub>1β</sub> 0%、panc<sub>2,3</sub> 27.8%であった。これらのカテゴリー別生存率に有意差を認めた(p=near0)(図3)。

(2) 十二指腸浸潤：5年生存率は、d<sub>0</sub>、d<sub>1</sub> 81.8%、d<sub>2</sub>、d<sub>3</sub> 40.4%で2つのカテゴリー別生存率に有意差を認めた(p=0.002)(図4)。

(3) リンパ節転移：5年生存率は、n(-) 73.5%、n(+) 24.6%で2つのカテゴリー別生存率に有意差を認めた(p=near0)(図5)。

(4) 肉眼型：5年生存率は、腫瘍形成群65.7%、潰瘍形成群27.7%で2つのカテゴリー別生存率に有意差を認めた(p=0.004)(図6)。

(5) 組織型：5年生存率は、乳頭腺癌60.5%、その他47.3%で、2つのカテゴリー別生存率に有意差は認められなかった(p=0.451)。

図2 乳頭部癌の累積生存率

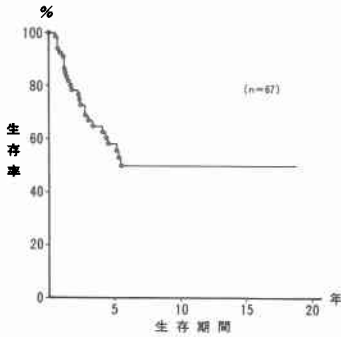


図5 リンパ節転移別の累積生存率  
Logrank 検定統計量：16.12, p: near0

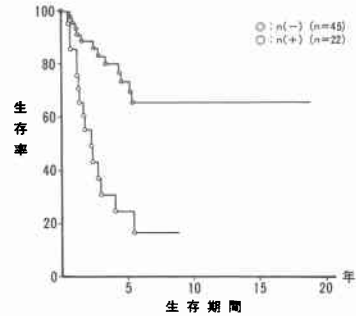


図3 臓器浸潤度別の累積生存率  
Logrank 検定統計量：25.00, p: near0

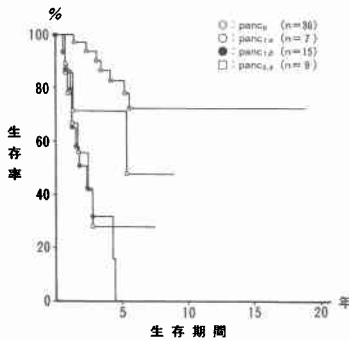


図6 肉眼型別の累積生存率  
Logrank 検定統計量：8.28, p: 0.004

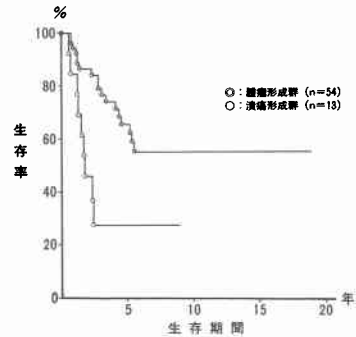


図4 十二指腸浸潤度別の累積生存率  
Logrank 検定統計量：9.66, p: 0.002

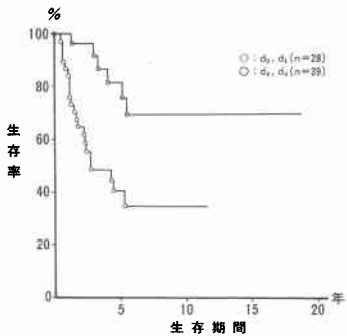
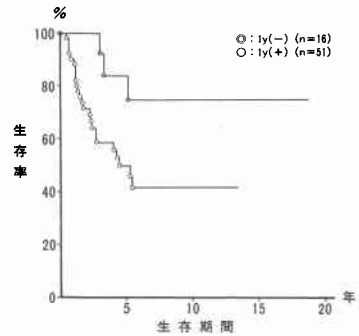


図7 リンパ管浸潤別の累積生存率  
Logrank 検定統計量：4.77, p: 0.029



(6) 浸潤増殖様式：5年生存率は,  $INF\alpha$  100%,  $INF\beta$  56.6%,  $INF\gamma$  20.0%で, 3つのカテゴリー別生存率に有意差は認められなかった ( $p=0.08$ ).

(7) リンパ管浸潤：5年生存率は,  $ly(-)$  83.9%,  $ly(+)$  49.8%で, 2つのカテゴリー別生存率に有意差を認めた ( $p=0.029$ ) (図7).

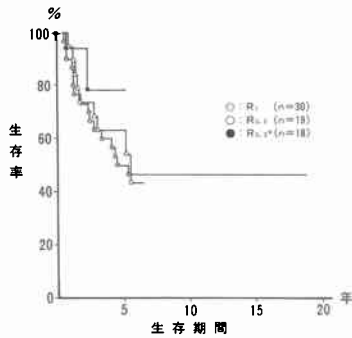
(8) 静脈浸潤：5年生存率は,  $v(-)$  61.1%,  $v(+)$

54.8%で, 2つのカテゴリー別生存率に有意差を認めなかった ( $p=0.123$ ).

(9) 腫瘍の大きさ：5年累積生存率は, 0~2cm 69.4%, 2.1~4.0cm 50.5%, 4.1cm以上46.9%で, 3つのカテゴリー別生存率に有意差を認めなかった ( $p=0.365$ ).

(10) リンパ節郭清度：5年生存率は,  $R_1$  50.0%,

図8 リンパ節郭清度別累積生存率  
Logrank 検定統計量: 1.87, p: 0.393  
\*⑭腸間膜根部リンパ節郭清例



R<sub>2,3</sub> 63.2%, R<sub>2,3</sub>\* 78.4%で、3つのカテゴリー別生存率に有意差を認めなかった (p=0.393) (図8)。

ただし、生存率は5年以降ほぼ同一なので5年生存率をもって記載した。

3) 各項目が術後生存期間へおよぼす影響

10項目が術後生存期間におよぼす影響の大きさを、Coxの比例ハザード法により解析した。有意性検定の指標となる $\chi^2$ 値でみると、リンパ節転移が24.873と最大で、術後生存期間に最も有意な影響をおよぼし(p=near 0)、次に膵臓浸潤14.812であった (p=0.002)。他の項目の $\chi^2$ 値は小さく、有意な影響はなかった(p>0.1)。各カテゴリーの予後への重みは回帰係数で表わされ、マイナスは予後良好に、プラスでは予後不良に作用することを示している。リンパ節転移でn(-)の回帰係数は-0.620で予後に対して良好に作用することを示し、n(+ )の回帰係数は1.359とプラスに大きく作用し予後不良なことを示した。膵臓浸潤項ではpanc<sub>0</sub>, panc<sub>1 $\alpha$</sub> が回帰係数-0.549, -0.011とマイナスに作用し予後良好であることを示したのに対して、panc<sub>1 $\beta$</sub> が1.337と大きくプラスに作用し panc<sub>1 $\beta$</sub> を境に予後がきわめて不良であることを示した。リンパ節郭清度、浸潤増殖様式、組織型、腫瘍の大きさ、静脈浸潤、リンパ管浸潤、肉眼型、十二指腸浸潤の順に各項目の $\chi^2$ 値は小さく、有意性は少なくなり、術後生存期間への影響が小さくなることを示した (表1)。

なお、全10項目を考慮し、因子間の偏りを補正して算出したCoxの比例ハザード法による推定生存率曲線とKaplan-Meier法による実測生存率曲線の解離は少なく長期にわたり良く一致した (図9)。

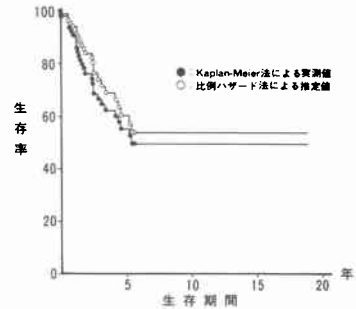
4) 規約項目相互の関係

表1 Coxの比例ハザード法による項目別生存期間への影響

項目	カテゴリー	症例数	回帰係数	$\chi^2$ 統計量
膵臓浸潤 (panc)	0	36	-0.549	14.812 (p=0.002)
	1 $\alpha$	15	-0.011	
	2,3	9	1.337	
十二指腸浸潤 (d)	0,1	28	0.007	0.001 (p=0.981)
	2,3	39	-0.005	
リンパ節転移	(-)	45	-0.620	24.873 (p=near0)
	(+)	22	1.359	
肉眼型	腫瘍形成群	54	0.003	0.002 (p=0.968)
	潰瘍形成群	13	-0.014	
組織型	乳頭腺癌	52	-0.132	1.768 (p=0.184)
	その他	15	0.459	
浸潤増殖様式 (INF)	0	10	-1.030	3.898 (p=0.143)
	1	51	0.088	
リンパ管浸潤 (ly)	(-)	16	-0.067	0.020 (p=0.888)
	(+)	51	0.021	
静脈浸潤 (v)	(-)	36	0.104	0.328 (p=0.567)
	(+)	31	-0.120	
腫瘍の大きさ	0~2cm	32	-0.145	0.442 (p=0.802)
	2.1~4.0cm	27	0.133	
	4.1cm以上	8	0.126	
リンパ節郭清度 (R)	R <sub>0</sub>	30	0.018	4.329 (p=0.115)
	R <sub>1</sub>	18	-0.681	
	R <sub>2,3</sub> *	18	-0.748	

\*⑭腸間膜根部リンパ節の置換的新清例

図9 Kaplan-Meier法による実測生存率および比例ハザード法による推定生存率



(1) 膵臓浸潤、十二指腸浸潤と脈管浸潤、神経周囲浸潤、リンパ節転移

d<sub>0</sub>panc<sub>0</sub>は脈管浸潤は認めず、全例n(-)であった。d<sub>1</sub>panc<sub>0</sub>ではly (+) 57.9%, v (+) 31.6%, n (+) 22.1%であった。panc<sub>1 $\beta$</sub> はly(+ )100%, v(+ )60.0%, pn(+ )20.0%, n(+ )46.7%であった。さらに、pancならびにdの進展度とly, v, nの陽性率の相関をSpearmanの連関係数で求めると有意の相関を示した (p<0.001) (表2)。

(2) 膵臓浸潤、十二指腸浸潤と肉眼型

対象67例を規約に準じて肉眼的分類を行い、pancとdとの関係を検討した。d<sub>0</sub>panc<sub>0</sub> 9例は、非露出腫瘍2例、露出腫瘍4例、腫瘍潰瘍型1例、ポリープ型2例で全例腫瘍形成群で潰瘍形成群は認めなかった。膵臓浸潤(panc<sub>1 $\beta$</sub> , panc<sub>2,3</sub>)を認めると、潰瘍形成群が40%以上に増加した。pancならびにdの進展度と潰瘍形成

表 2 膵臓浸潤, 十二指腸浸潤と脈管浸潤, 神経周囲浸潤, リンパ節転移

	例数	ly(+)*	v(+)*	pn(+)	n(+)*
d <sub>0</sub> panc <sub>0</sub>	9	0 %	0 %	0 %	0 %
d <sub>1</sub> panc <sub>0</sub>	19	57.9%	31.6%	0 %	22.1%
d <sub>2</sub> panc <sub>0</sub>	8	100%	37.5%	0 %	25.0%
d <sub>2</sub> panc <sub>1a</sub>	7	100%	71.4%	0 %	42.9%
d <sub>2-3</sub> panc <sub>1β</sub>	15	100%	60.0%	20%	46.7%
d <sub>2-3</sub> panc <sub>2-3</sub>	9	100%	88.9%	0 %	66.7%
計	67	74.6%	46.3%	4.5%	31.3%

\* Spearman の連関係数による p<0.001

表 3 膵臓浸潤, 十二指腸浸潤と肉眼型

	例数	腫瘍形成群					潰瘍形成群		
		腫瘍型 非顕出	腫瘍型 顕出	腫瘍型 潰瘍型	特殊型 (pT-2型)	顕度 (例数)	潰瘍 潰瘍型	潰瘍型	#顕度 (例数)
d <sub>1</sub> panc <sub>0</sub>	9	2	4	1	2	100% (9)			0 %
d <sub>1</sub> panc <sub>1</sub>	19	2	13	4		100% (19)			0 %
d <sub>2</sub> panc <sub>0</sub>	8		4	3		87.5% (7)	1		12.5% (1)
d <sub>2-3</sub> panc <sub>1a</sub>	7	2	2	1		71.4% (5)	2		28.6% (2)
d <sub>2-3</sub> panc <sub>1β</sub>	15		5	4		60.0% (9)	5	1	40.0% (6)
d <sub>2-3</sub> panc <sub>2-3</sub>	9	1	3	1		55.6% (5)	1	3	44.4% (4)
計	67	7	31	14	2	80.6% (54)	9	4	19.4% (13)

\* Spearman の連関係数による p=near 0

の顕度の相関を Spearman の連関係数を用いて求めると, 強い相関を示した (p=near 0) (表 3).

2. 再発様式

1) 再発様式と平均生存期間

再発は, 67例中32例で再発率は47.8%であった。各再発様式の再発率, 再発死までの平均生存期間 (Mean±SD) は, ⑭腸間膜根部リンパ節再発13例, 19.4%, 2.44±1.81年, 肺・肝・骨への血行性転移13例, 19.4%, 1.64±1.10年, 特殊な腹腔内播種 (他医にて胆嚢摘出, 胆汁外瘻造設, 経十二指腸の乳頭生検術後, 膵頭十二指腸切除術をうけ治療切除が得られたにもかかわらず播種をきたした例) 6例, 9.0%, 1.45±1.49年であった (表 4).

2) 膵頭領域癌との再発様式の比較

治療切除となった下部胆管癌19例, 2cm以下の小膵頭部膵管癌15例と再発様式を比較すると, 乳頭部癌に⑭腸間膜根部リンパ節再発が19.4%と多かった。下部胆管癌の再発様式は, 全例肝転移で, 小膵頭部癌では肝転移33.3%, 後腹膜再発20.0%であった。下部胆管

表 4 再発様式と平均生存期間

再発様式	例数	再発率 (%)	平均生存期間 (Mean±SD) (年)
⑭腸間膜根部リンパ節	13	19.4	2.44±1.81
肺・肝・骨転移	13	19.4	1.64±1.10
特殊な腹腔内播種	6	9.0	1.45±1.49
計	32	47.8	

表 5 膵頭領域癌との再発様式の比較

	再発例	再発率	リンパ節再発	肺・肝・骨転移	後腹膜再発	腹腔内播種
乳頭部癌 (n=67)	32	47.8%	19.4%***	19.4%	—	9.0%
下部胆管癌* (n=19)	4	21.1%	—	21.1%	—	—
小膵頭部癌** (n=15)	8	53.3%	—	33.3%	20.0%	—

\* 治療切除となった下部胆管癌  
 \*\* 治療切除となった2cm以下の膵頭部膵管癌  
 \*\*\* ⑭腸間膜根部リンパ節再発

癌, 膵頭部癌ともリンパ節転移のみの再発は認めず, 乳頭部癌の⑭腸間膜根部リンパ節再発は特徴的であった (表 5).

3) 膵臓浸潤, 十二指腸浸潤, リンパ節転移別の再発様式

膵臓浸潤を認めない43例中, 再発は11例, 再発率は25.6%であった。そのうち, n(-)34例の再発は3例, 再発率8.8%であったのに対し, n(+ ) 9例の再発は8例, 再発率88.9%と有意に高率であった (p<0.001)。とくに術後5年以上経過した晩期の再発4例をみると全例⑭腸間膜根部リンパ節再発であった。d<sub>0</sub> panc<sub>0</sub> 9例はすべて n(-) で, リンパ節郭清の程度にかかわらず全例生存中であり, 最長18年9か月の生存例も認めた (図10-1)。膵臓浸潤を認める24例は全例 d<sub>2</sub> ~d<sub>3</sub> で, 再発は21例, 再発率は87.5%であった。そのうち n(-)11例中, 再発は10例, 再発率は91.0%であった。n(+ ) 13例中, 再発は11例, 再発率は84.6%で, リンパ節転移の有無による再発率に有意差を認めなかった (p>0.10)。術後3年以内の早期の再発率が75.0% (18/24) と高率で, ⑭腸間膜根部リンパ節再発7例, 肺・肝・骨転移8例, 特殊な腹腔内播種3例とさまざまな再発様式を示した (図10-2)。

全67症例のうち, 術後3年以上経過例での再発は9例で, ⑭腸間膜根部リンパ節再発が6例66.7%を占めた。これら6例のリンパ節郭清は, すべて⑭腸間膜根部リンパ節右側片側だけの不徹底な郭清症例であった

図10-1 膵臓浸潤を認めない症例の十二指腸浸潤リンパ節転移と再発様式 (n=43)

膵臓浸潤	リンパ節転移	十二指腸浸潤	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 (年)	再発率
panc <sub>0-1a</sub> (n=43)	(-) (n=34)	d <sub>0</sub> (n=9)										14年9ヶ月 18年9ヶ月 13年6ヶ月	0% (n=0)
		d <sub>1</sub> (n=15)			●肝								13.5% (n=2)
		d <sub>2-3</sub> (n=10)											10% (n=1)
	(+) (n=9)	d <sub>1</sub> (n=4)	●骨 ●播				●肺						100% (n=4)
		d <sub>2-3</sub> (n=5)	●肝 ●播										80% (n=4)
													8.8% (n=3)
													* 25.6% (n=11)

\* p<0.001

図10-2 膵臓浸潤症例のリンパ節転移と再発様式 (n=24)

膵臓十二指腸浸潤	リンパ節転移	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 (年)	再発率
d <sub>2-3</sub> panc <sub>1β-2,3</sub> (n=24)	(-) (n=11)											91.0% (n=10)
	(+) (n=13)											84.6% (n=11)

\* p>0.10

14: ④腸間膜根部リンパ節再発 ●死亡  
 ●肝・骨: 肝・骨転移 ○生存  
 ●播: 特殊な腹腔内播種 △再発生存

(図10-1, 2).

4) 第2群以上とくに④腸間膜根部リンパ節の重点的郭清を施行した18例のリンパ節転移状況

乳頭部癌に④腸間膜根部リンパ節再発が特徴的であったことから、第2群以上とくに④腸間膜根部リンパ節を重点的に郭清した。これら18例のリンパ節転移状況は、⑬a 27.8%, ⑬b 5.6%, ⑬a 5.6%, ⑬ 0%, ⑭ 22.3%であった。とくに、規約上状況により郭清しなくてもよいとされる⑭aに11.1%, ⑭cに5.6%, ⑭

dに5.6%の計22.3%の転移を認めた(表6)。

考 察

乳頭部癌は、他の膵頭領域癌に比べると切除率、遠隔成績ともに良好なのは周知の事実である。最近の報告では各施設でも90%前後の切除率を挙げており、教室の成績から切除率の推移をふりかえてみても、1978年86.1%<sup>6)</sup>, 1981年87.5%<sup>7)</sup>, 1984年92.4%<sup>9)</sup>, 1988年94.1%と10年間に8.0%の切除率向上をみたことになる。一方、遠隔成績では5年生存率67.5%と良好な

表6 第2群以上とくに⑭腸間膜根部リンパ節重点的郭清例(n=18)のリンパ節転移率

群別	郭清用リンパ節名	転移陽性例	転移率(%)	
第1群	⑬膵頭後部リンパ節	a 上膵頭後部リンパ節	5	27.8
		b 下膵頭後部リンパ節	1	
	⑰膵頭前部リンパ節	a 上膵頭前部リンパ節	1	5.6
		b 下膵頭前部リンパ節	0	0
第2群	⑫十二指腸間膜内リンパ節	a <sub>2</sub> 下肝動脈リンパ節	0	0
		p <sub>2</sub> 下門脈リンパ節	0	0
		b <sub>2</sub> 下腸管リンパ節	0	0
	⑭腸間膜根部リンパ節	* a 上腸間膜動脈起始部に沿うリンパ節	2	11.1
		b 下腸十二指腸動脈起始部に沿うリンパ節	0	0
		* c 中腸動脈起始部に沿うリンパ節	1	5.6
		* d 空腸初部の動脈に沿うリンパ節	1	5.6
				22.3

\*規約上状況により郭清しなくてもよい。 転移率 = (陽性例数 / 検査例数) × 100%

報告もある<sup>10)</sup>。教室でも、5年生存率は1981年36%<sup>7)</sup>から1988年55.1%へと著しく向上した。しかし、多数の要因が相互に複雑に関与しあう乳頭部癌では予後規定因子、再発様式とも充分解明されていないのが現状である<sup>11)</sup>。多くの項目のうち生存期間に対しどの項目が重要でどの程度影響するかを明らかにするには、単独または2~3の項目の単純な比較では困難で、多変量解析が適している。しかし、従来の多変量解析では生存中の症例や観察不能例のため対象数が少なくなり、対象がさほど多くない乳頭部癌の予後規定因子の解析には適さない。Coxの提唱した比例ハザード法<sup>12)</sup>は重回帰分析などの多変量解析と生命表法の両方の長所をそなえており、生存期間に対する各項目の影響を適格にとらえ、特定の項目の重みを推定したり、全項目を考慮した影響力の推定も可能である。しかも対象例の観察期間が異なっても全症例の結果を使用することが可能なため、比較的对象が少ないにもかかわらず、検討項目が多数ある乳頭部癌の予後規定因子の解析には最も適していると思われた<sup>13)14)</sup>。そこでこの比例ハザード法を用いて予後規定因子の解析を行った。

1. 予後規定因子について

(1) 膵臓浸潤：諸家<sup>7)~11)15)~18)</sup>と同様、脈管浸潤陽性率、リンパ節転移率は膵臓浸潤と強く相関し、膵臓実質への浸潤を認めると生存率も不良であった。ところが現在の規約では、癌浸潤が膵実質に達しないものと膵実質に達するが5mm未満のものをあわせて  $panc_1$  と規定しており、膵実質浸潤に対する規定がきわめてあいまいである。そこで  $panc_1$  を癌浸潤が膵実質へ達するか否かで  $panc_{1\alpha}$ 、 $panc_{1\beta}$  とに厳密に規定し、予後規定因子としての検討を行った。5年生存率は  $panc_0$

82.6%、 $panc_{1\alpha}$  71.4%と良好であったのに対し、 $panc_{1\beta}$  0%、 $panc_{2,3}$  27.8%と有意に不良で、膵臓浸潤を同様に規定した吉田ら<sup>18)</sup>の成績と同じ結果を示した。膵実質への癌浸潤を厳密に規定した結果、予後が明瞭に二極分化されたと思われた。さらに、 $panc_{1\beta}$  に進展すると  $pn(+)$  さえも20.0%となった。中村ら<sup>8)</sup>、佐藤ら<sup>16)</sup>の報告するごとく、予後良好な乳頭部癌といえども、膵実質に癌が浸潤すると生物学的悪性度の高い膵癌の様相を呈してくると思われた。また、Coxの比例ハザード法により求めた回帰係数も  $panc_0 - 0.549$ 、 $panc_{1\alpha} - 0.011$  と予後良好であることを示したのに対し、 $panc_{1\beta}$  1.337と大きく予後不良を示した。有意性検定の指標となる  $\chi^2$  値は14.812とリンパ節転移に次いで有意な統計量で、諸家<sup>7)~11)15)~17)</sup>が共通して報告するごとく膵臓浸潤が重要な予後規定因子であると考えられた。

(2) 十二指腸浸潤：われわれの教室では従来よりOddi筋の“barrier”としての存在に着目し、病理学的進展様式と遠隔成績の両面から検討してきた。規約でいう  $d_0$  9例は、全例脈管浸潤、リンパ節転移を認めず、リンパ節郭清の程度にかかわらず生存中であり、早期癌の特徴を備えていると思われた<sup>9)</sup>。諸家の報告<sup>7)~9)11)15)~18)</sup>と同様に十二指腸浸潤と脈管浸潤陽性率、リンパ節転移率は強く相関し、Oddi筋を越えて癌が進展すると脈管浸潤陽性率、リンパ節転移率ともに上昇した。 $d_0$ 、 $d_1$ の生存率は良好で、脈管浸潤陽性率、リンパ節転移率ともに低く、長期生存の背景因子となりえると思われたが、予後規定因子としての十二指腸浸潤の  $\chi^2$  値は小さく、吉田ら<sup>18)</sup>の報告と同様に有意な予後規定因子ではないと考えられた。

(3) リンパ節転移： $n(-)$ の5年生存率は73.5%と良好であるのに対して、 $n(+)$ では24.6%と不良であった。同様に、Warrenら<sup>19)</sup>も  $n(-)$ では、5年生存率40.0%であるのに対して、 $n(+)$ では9.8%と著しい差を認めたと報告している。リンパ節転移の有無による回帰係数の差は大きく、予後を明瞭に二分することを示した。 $\chi^2$  値も24.873と、検索項目中最大値を示した。水本ら<sup>20)</sup>はリンパ節転移と予後との間には関係がないと述べているが、リンパ節転移は生存期間への影響が最も大きく、有意な予後規定因子と思われた。

(4) 肉眼型：十二指腸、膵臓への癌の進展度と肉眼型との関係は、強い相関を示し、癌が進展するにつれ、腫瘤形成群から潰瘍形成群が増え予後不良であること

は諸家の一致した見解である<sup>7)~11)15)~18)20)~24)</sup>。しかし、癌の発生部位により、十二指腸粘膜面からみた肉眼型に差異が生じるのは当然で、肉眼型のみから進行度を類推し予後を論ずることは森岡ら<sup>22)</sup>の述べるように適当ではないと思われた。予後規定因子としての $\chi^2$ 値は小さく、肉眼型の違いが予後を規定しないと思われた。

(5) 脈管浸潤：脈管浸潤の有無や程度は、リンパ行性、血行性転移の潜在性をも示しうるもので、一般には吉田ら<sup>18)</sup>、松野ら<sup>23)</sup>の述べるように生存期間に大きな影響を与える。予後規定因子としてみると、リンパ管浸潤、静脈浸潤とも $\chi^2$ 値は小さく、乳頭部癌においては脈管浸潤が、有意には予後を規定しないと考えられた。

(6) 組織型、浸潤増殖様式、腫瘍の大きさ：組織型では乳頭腺癌が52例と多かったが、その他の組織型と生存率に有意差が認められなかった。 $\chi^2$ 値は小さく、組織型の違いが有意に予後を規定することはないと思われた。浸潤増殖様式ではINF $\alpha$ の5年生存率が100%、回帰係数-1.030で予後良好であることを示した。荒木ら<sup>24)</sup>は浸潤増殖様式を重要な予後規定因子と報告しているが、 $\chi^2$ 値は小さく浸潤増殖様式の違いが予後を規定しないと思われた。腫瘍の大きさ別の生存率に有意差は認められず、 $\chi^2$ 値も小さく、水本ら<sup>20)</sup>の述べるように腫瘍の大きさが予後を規定することはないと思われた。

(7) リンパ節の郭清度：⑭腸間膜根部リンパ節への転移率が22.3%と第1群である⑬膵頭後部リンパ節に次いで高いことから、リンパ節の郭清度による治療効果を検討した。R<sub>1</sub>とR<sub>2,3</sub>では、回帰係数もプラスに働き予後不良であることを示したが、⑭腸間膜根部リンパ節を重点的に郭清したR<sub>2,3</sub>\*で、回帰係数はマイナスを示し予後良好であることを示した。今回、リンパ節郭清度の違いによる治療効果に有意差が得られなかった一つの原因は、R<sub>2,3</sub>\*群の観察期間が最長5年と短く生存率の差の検定に必要な症例数を満たしていないため、実際の有意差を見逃す確率が大きくなった<sup>13)</sup>ことによると思われた。

## 2. 再発様式

乳頭部癌の再発様式の特徴は、他の膵頭部領域癌に比べると、米村ら<sup>25)</sup>も剖検例で指摘しているように⑭腸間膜根部のリンパ節再発と考えられた。とくに、膵臓浸潤を認めない症例の特徴は、リンパ節転移により予後が規定され、術後晩期の⑭腸間膜根部リンパ節再発であると思われた。これらはすべて米村ら<sup>25)</sup>も報告

しているように、⑭腸間膜根部のリンパ節郭清が不十分な症例であった。しかも同リンパ節を重点的に郭清すると22.3%と高率に転移を認めた。松野ら<sup>23)</sup>、吉田ら<sup>18)</sup>もそれぞれ⑭腸間膜根部リンパ節に17.9%、20.0%と高い転移率を認め、リンパ節転移を認める症例は治癒切除例であっても、予後不良であったと報告している。Evansら<sup>26)</sup>、三輪ら<sup>27)</sup>の色素を膵頭部に注入した研究や、出来ら<sup>28)</sup>の剖検例での膵頭部のリンパ経路に関する報告は、⑭腸間膜根部への高率なリンパ節転移・再発を裏付ける根拠となるものと思われた。さらに、われわれの教室では、吉田ら<sup>18)</sup>、松野ら<sup>23)</sup>、永川<sup>29)</sup>と同様に、R<sub>2</sub>のリンパ節郭清とくに⑭腸間膜根部リンパ節を重点的に郭清する膵頭十二指腸切除術を膵臓浸潤の有無にかかわらず行い、治療効果を検討してきたが、今回有意な結果は得られなかった。この理由は、観察期間が短く症例が少ないために治療効果の有意差判定が困難ということのほか、膵臓浸潤例では、リンパ節転移にかかわらず予後不良で、⑭腸間膜根部リンパ節再発のほか血行性転移も早期から認めたことから、リンパ節郭清のみでは遠隔成績の向上は望めないことを示唆していると考えられた。しかし、永川<sup>29)</sup>は⑭腸間膜根部リンパ節を重点的に郭清した結果、5年生存率が17.6%から66.1%と向上したと報告しており、さらに⑭腸間膜根部への高率なリンパ節転移率・再発率を考えると、少なくとも膵臓浸潤を認めない症例の遠隔成績の向上のためには、⑭腸間膜根部リンパ節の重点的な郭清は必要と思われた<sup>30)</sup>。

最後に、特殊な再発様式として、初回手術時に術中散布したと考えられる早期の腹腔内播種を6例経験したが、いたずらに腹腔内操作での生検は厳に慎むべきと考えられた。

## 結 論

乳頭部癌67例を対象に、規約上の項目について、生存期間へ及ぼす影響の大きさをCoxの比例ハザード法で解析し、予後規定因子を検討した。さらに進展度別の再発様式の特徴を検討した結果、以下の結論を得た。

1. リンパ節転移、膵臓浸潤の順で有意な予後規定因子であった。

2. 膵臓浸潤、十二指腸浸潤と脈管浸潤陽性率、リンパ節転移率、肉眼型は強い相関を示し、膵臓浸潤を認めると神経周囲浸潤さえ認め、潰瘍形成群が増加した。

3. ⑭腸間膜根部リンパ節に22.3%と高率に転移を認めた。



4. 再発様式としては術後3年前後の④腸間膜根部リンパ節再発が19.4%と特徴的であった。

5. 膵臓浸潤を認めない症例は、リンパ節転移が予後を大きく規定した。再発様式の特徴は晩期の④腸間膜根部リンパ節再発であった。

6. 膵臓浸潤を認めると、④腸間膜根部リンパ節再発のほかに、血行性転移も認め、リンパ節転移にもかかわらず予後不良で、3年以内の早期に75.0%が再発した。

稿を終えるにあたり、直接御指導、御校閲をいただいた東京女子医科大学消化器外科学教室 羽生富士夫教授、中村光司助教授、今泉俊秀講師、病理学的御指導を戴いた吉川達也講師、御助言をいただいた膵・胆道グループの諸兄、統計解析の御援助をいただいた塩野義製薬解析センターの諸氏に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第88回日本外科学会総会(1988年4月新潟)、第32回日本消化器外科学会総会(1988年6月金沢)において発表した。

#### 文 献

- 1) 斎藤洋一, 大柳治正, 藤原英利ほか: 胆道癌長期生存例の全国集計. 胆と膵 8: 1249—1314, 1987
- 2) 山中恒夫, 上野規男, 木村 健ほか: 超音波内視鏡による十二指腸乳頭部癌浸潤範囲判定. Gastroenterol Endosc 28: 3100—3109, 1986
- 3) 山雄健次, 中澤三郎, 内藤靖夫ほか: 乳頭部癌の内視鏡診断—その有用性と限界. 消化器科 8: 267—274, 1988
- 4) Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. Surgery 73: 307—320, 1973
- 5) 新井田達雄, 羽生富士夫, 今泉俊秀ほか: 膵頭十二指腸切除術500例の早期合併症の検討. 膵臓 3: 27—34, 1988
- 6) 日本胆道外科研究会編: 外科・病理胆道癌取扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 1984
- 7) 今泉俊秀: 乳頭膨大部癌の臨床病理学的検討—特に肉眼型および進展形式について—. 東京女医大誌 51: 1115—1131, 1981
- 8) 中村光司, 今泉俊秀, 高田忠敬ほか: 十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的検討—とくに予後に影響をおよぼす諸因子について—. 日消外会誌 11: 941—946, 1978
- 9) 羽生富士夫, 今泉俊秀, 中村光司ほか: 早期乳頭部癌の概念. 胆と膵 5: 847—852, 1984
- 10) 高木國夫, 高橋 孝, 大橋一郎ほか: 乳頭部癌の診断と治療. 外科診療 21: 407—414, 1979
- 11) 市場康之, 田中恒夫, 藤井康史ほか: 十二指腸乳頭部癌手術症例の検討—進展様式と予後の関係について—. 日消外会誌 20: 1858—1862, 1987
- 12) Cox DR: Regression models and life tables. J Roy Statist Soc B 34: 187—220, 1972
- 13) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学. 第4版, 蟹書房, 東京, 1987, p77—134
- 14) 浜辺 豊, 佐藤美晴, 斎藤洋一: 食道癌の予後因子に関する臨床病理学的研究. 日外会誌 89: 805—814, 1988
- 15) 吉田 正: 乳頭部癌の進展度診断における臨床病理学的検討—とくに組織学的進展度と画像診断との比較検討—. 久留米医学会誌 49: 1358—1371, 1986
- 16) 佐藤寿雄, 松野正紀, 山内英生ほか: 膵頭部領域癌切除術後における長期生存例の検討. 外科 45: 259—266, 1983
- 17) 山口晃弘, 蜂須賀喜多男, 磯谷正敏ほか: 十二指腸乳頭部癌の組織学的検討—特に組織像と予後との関連について—. 日消外会誌 15: 1231—1237, 1982
- 18) 吉田 正, 中山和道, 嬉野二郎ほか: 胆道癌長期生存例の検討—乳頭部癌. 胆と膵 8: 1205—1210, 1987
- 19) Warren KW, Choe DS, Plaza J: Results of radical resection for periamпуляр癌. Ann Surg 181: 534—540, 1975
- 20) 水本龍二, 世古口務: 乳頭部癌の進展度と手術成績: 胆と膵 5: 875—880, 1984
- 21) 黒田 慧, 木村 理, 和田祥之ほか: 乳頭部癌. 外科診療 41: 323—329, 1987
- 22) 森岡恭彦, 和田祥之, 黒田 慧: 乳頭部癌の臨床病理学的特徴と手術成績. 肝胆膵 6: 273—280, 1983
- 23) 松野正紀, 小針雅男, 山内英生ほか: 十二指腸乳頭部癌の外科治療. 胆と膵 5: 869—874, 1984
- 24) 荒木京二郎, 岡島邦雄, 富士原彰ほか: Vater 乳頭部癌40例の臨床病理学的検討. 外科 44: 1493—1502, 1982
- 25) 米村 豊, 永川宅和, 宮崎逸夫: 膵頭部領域癌拡大郭清術症例の検討—リンパ節転移を中心に—. 日消外会誌 15: 31—39, 1982
- 26) Evans BP, Oshsner A: The gross anatomy of the lymphatics of the human pancreas. Surgery 36: 177—191, 1954
- 27) 三輪晃一, 三村 豊, 山岸 満ほか: 膵頭部領域癌のリンパ節転移, 乳頭部癌, 膵内胆管癌を中心に. 癌の臨 25: 21—26, 1979
- 28) 出来尚史, 佐藤達夫: 臨床解剖からみたリンパ系(I) 上腸間膜リンパ系について. リンパ学 6: 33—37, 1983
- 29) 永川宅和: 膵頭部領域癌に対する拡大郭清術. 外科治療 52: 189—196, 1985
- 30) 今泉俊秀, 新井田達雄, 羽生富士夫: 乳頭部癌の外科治療成績. 消化器科 8: 305—314, 1988