

膵頭部領域癌の手術成績

—特に腫瘍の進展様式と遠隔成績について—

三重大学医学部第1外科

伊佐地秀司 大橋 直樹 久留宮 隆
中村 菊洋 山本 敏雄 小倉 嘉文
野口 孝 川原田嘉文 水本 龍二

膵頭部領域癌手術140例(膵頭部癌92例, 乳頭部癌28例, 下部胆管癌15例, 十二指腸癌5例)中, 膵頭十二指腸切除71例, 膵全摘22例の切除例計93例を対象として病理組織学的に腫瘍の進展様式や予後因子を検討した。1) 手術成績: 切除率は膵頭部癌(粘液産生膵癌を除く)53.3%, 乳頭部癌92.9%, 下部胆管癌86.7%, 十二指腸癌100%であり, 5年生存率は乳頭部癌52.0%, 下部胆管癌38.0%, 十二指腸癌25.0%, 膵頭部癌6.8%と膵頭部癌が最も不良であった。2) 腫瘍進展様式: リンパ節転移は十二指腸癌80.0%, 膵頭部癌73.5%, 乳頭部癌34.6%, 下部胆管癌30.8%。静脈浸潤や神経浸潤は膵頭部癌や十二指腸癌で60%以上と高率で, 下部胆管癌, 乳頭部癌では50%以下であった。3) 予後因子: 膵頭部領域癌ではいずれも静脈浸潤, 神経浸潤が重視され, この他膵頭部癌では膵被膜浸潤や門脈浸潤, 乳頭部癌では膵浸潤, 下部胆管癌では十二指腸浸潤が重要で, また3年以上の長期生存例はいずれも高分化型管状腺癌であった。

Key words: carcinoma of the pancreatic head, carcinoma of the periampullary region, operative results of the pancreatic duodenal carcinoma, mode of tumor spread of the pancreatic duodenal carcinoma, factors influencing survival of the pancreatic duodenal carcinoma

はじめに

膵頭部領域癌としては膵頭部癌, 乳頭部癌, 下部胆管癌および十二指腸癌などがあげられるが, 近年増加傾向の著しい癌として注目されている。これら膵頭部領域癌は極めて近接した部位から発生するのにもかかわらず, 原発部位により異なった発育, 進展様式を示すため切除率や予後にも相違がみられる。

すなわち, 膵頭部癌は手術術式の工夫にもかかわらず, 他の消化器癌に比べその成績は極めて不良である。近年その根治性を高める目的で広範なリンパ節郭清を伴った膵全摘や膵頭十二指腸切除などのいわゆる拡大手術が施行されるようになっており, 膵頭部癌の切除率は著しく向上し, 少数例ながら長期生存例も得られるようになってきているが, 術後合併症や遠隔時の quality of life などの問題があり, 拡大手術に対して再検討が加えられるようになってきている。一方, 乳頭部癌や下部

胆管癌では症状の発現から手術までの期間も膵頭部癌に比べ短く, 切除率も高く, 膵頭十二指腸切除により十分に根治が期待できる腫瘍であり, 膵頭部癌に比べ予後も良好であるが, 長期予後についてはいまだ満足すべき成績とはいえない。また十二指腸癌は比較のまれな疾患であるが, 手術時すでにかなり進行していることが少なくなく, その予後も不良である。

そこで教室で経験した膵頭部領域癌のうち切除例を対象として手術死亡や術後合併症, ならびに遠隔成績を検討するとともに, 病理組織学的に腫瘍の進展度や進展様式を検討し, 特に予後と関係が深いと考えられる因子について検討したので報告する。

対象および方法

1976年9月から1989年6月までの12年10か月間に教室で経験した膵頭部領域癌は膵頭部癌100例(いずれも膵管癌であって粘液産生膵癌の2例および嚢胞腺癌の1例は除外), 乳頭部癌28例, 下部胆管癌15例および十二指腸癌5例の計148例であり, うち手術例は140(94.6%)で, 膵頭部癌の8例を除いて全例に手術

Table 1 Site of origin and type of resection for pancreatoduodenal carcinoma

Site of origin	Admission cases	Operative cases	Resected cases	Type of resection		Cases with curative resection (curative rate in resected cases)
				PD	TP	
Head of the pancreas	100	92 (92.0%)	49 (53.3%)	27[7]	22[10]	27 (55.1%)
Papilla of Vater	28	28 (100%)	26 (92.9%)	26	0	24 (92.3%)
Lower bile duct	15	15 (100%)	13 (86.7%)	13	0	11 (84.6%)
Duodenum	5	5 (100%)	5 (100%)	5[1]	0	4 (80.0%)
Total	148	140 (94.6%)	93 (66.4%)	71[8]	22[10]	66 (71.0%)

PD : pancreaticoduodenectomy, TP : total pancreatectomy, [] : resection of the portal vein

が施行されている(**Table 1**)。手術例140例中切除例は93例(66.4%)で、原発部位別の切除率は膵頭部癌53.3%、乳頭部癌92.9%、下部胆管癌86.7%であり、十二指腸癌100%である。切除術式は膵頭十二指腸切除71例、膵全摘22例であり、膵全摘例はいずれも膵頭部癌であった。切除例中の治癒切除率をみると膵頭部癌55.1%、乳頭部癌92.3%、下部胆管癌84.6%、十二指腸癌80.0%であった。これら切除例93例を対象として以下の検索を行った。

(1) 手術死亡および術後合併症：術後1か月以内のいわゆる手術死亡や術後早期の合併症につき検討した。

(2) 病理組織学的検索：摘出標本につき腫瘍の肉眼的形態を観察し、これを10%ホルマリン液にて固定後、胆管、膵管が1つの面上に切り出されるように剖面をつくり、光顕標本に供するとともに、各領域のリンパ節を採取してホルマリン固定の後、組織標本を作成した。染色はH.E.染色を行い、日本膵臓学会編、膵癌取り扱い規約(第3版, 1986年)および日本胆道外科研究会編、胆道癌取り扱い規約(第2版, 1986年)に基づいて組織型、リンパ管浸潤(ly)、静脈浸潤(v)、神経浸潤(膵癌ではne、胆道癌ではpn)、膵臓浸潤(panc)、十二指腸浸潤(膵癌ではdu、胆道癌ではd)につき検索するとともに、膵頭部癌については膵前方被膜への浸潤(s)、膵後面に接する組織への浸潤(rp)、門脈系静脈壁への浸潤(pv)についても検索した。

また膵頭部癌では膵全摘標本を用いて、膵尾側への連続性あるいは非連続性癌浸潤および膵体尾部周囲リンパ節転移の有無についても検索した。

(3) 遠隔成績と予後因子：遠隔成績としては耐術例を対象としてKaplan-Meier法による累積生存率を求め、腫瘍の肉眼的や組織学的進展様式との関係を検討

するとともに予後決定因子についても検討した。

結果

1. 手術死亡および術後合併症

手術死亡は切除例93例中膵頭部癌、乳頭部癌および下部胆管癌の各1例計3例(3.2%)であった。なお下部胆管癌の1例は術後22日目に肺塞栓症で死亡した症例であった。術後合併症は20例(21.5%)にみられており、胆管炎10例、膵腸吻合部の縫合不全3例、消化管出血3例、その他4例であった(**Table 2**)。

2. 病理組織学的検討

腫瘍の大きさや肉眼的形態並びに腫瘍進展度をみると、まず膵頭部癌では49例中T₁4例(8.2%)、T₂30例(61.2%)、T₃11例(22.4%)、T₄4例(8.2%)であり、またStage I 3例(6.1%)、Stage II 4例(8.2%)、Stage III 24例(49.0%)、Stage IV 18例(36.7%)であって、腫瘍最大径2cm以下のT₁は4例にすぎず、しかもその1例は手術時すでに膵被膜浸潤および後腹膜浸潤を認めStage IIIであって、Stage Iは3例、6.1%にすぎず、しかもStage III、IVの高度進行癌があわせて85.7%と大多数を占めた。

乳頭部癌では26例中、腫瘍型18例(69.2%) (うち非露出腫瘍型6例、露出腫瘍型12例)、混在型3例(11.5%) (うち腫瘍潰瘍型2例、潰瘍腫瘍型1例)、潰瘍型5例(19.2%)で、またStage I 5例(19.2%)、Stage II 7例(26.9%)、Stage III 13例(50.0%)、Stage IV 1例(3.8%)であって、膵頭部癌や下部胆管癌に比べStage I、IIのものが多く、限局性の症例が多かった。下部胆管癌では13例中乳頭型2例(15.4%)、結節型3例(23.1%)、結節浸潤型7例(53.8%)、浸潤型1例(7.7%)であり、またStage I 2例(15.4%)、Stage II 2例(15.4%)、Stage III 7例(53.8%)、Stage IV 2例(15.4%)であり、Stage III、IVがあわせて69.2%

Table 2 Operative mortality and morbidity in 93 cases with resection of pancreatoduodenal carcinoma

Site of origin	Resected cases	Operative death	Cases with postoperative complications	Type of complications			
				Cholangitis	Leakage*	GI bleeding	Others
Head of the pancreas	49	1 (2.0%)	8 (16.3%)	6	0	2	0
	PD 27	0	5 (18.5%)	4	0	1	0
	TP 22	1 (4.5%)	3 (13.6%)	2	—	1	0
Papilla of Vater	26	1 (3.8%)	5 (19.2%)	1	2	1	1
Lower bile duct	13	1 (7.7%)	6 (46.2%)	2	1	0	3
Duodenum	5	0	1 (20.0%)	1	0	0	0
Total	93	3 (3.2%)	20 (21.5%)	10	3	3	4

PD : pancreaticoduodenectomy, TP : total pancreatectomy, * : leakage of pancreaticojejunostomy

Table 3 Histological classification of pancreatoduodenal carcinoma

Site of origin	Resected cases	Papillary adc.	tubular adc.			undiff. ca.	others
			well diff.	mod. diff.	poor diff.		
Head of the pancreas	49	2 (4.1%)	23 (47.0%)	20 (40.8%)	2 (4.1%)	1 (2.0%)	1* (2.0%)
Papilla of Vater	26	0	22 (84.6%)	3 (11.5%)	0	0	1+ (3.9%)
Lower bile duct	13	1 (7.7%)	6 (46.2%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	0	1* (7.6%)
Duodenum	5	0	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0	0	0

adc : adenocarcinoma, well diff. : well differentiated, mod. diff. : moderately differentiated
poor diff. : poorly differentiated, undiff. ca : undifferentiated carcinoma

* : adenosquamous carcinoma, + : signet ring cell carcinoma

と高度進展しているものが多かった。

十二指腸癌では5例全例が潰瘍型でいずれも乳頭上部より発生しており、乳頭部癌の肉眼的進行度分類に準じて分類すると Stage I 1例, Stage III 3例, Stage IV 1例であった。

組織型をみると、いずれの原発部位のものでも高分化型管状腺癌の頻度が最も高かった (Table 3)。すなわち乳頭部癌および十二指腸癌では高分化型管状腺癌が80%以上を占め、ついで中分化型管状腺癌がそれぞれ11.5%, 20.0%であり、また膵頭部癌および下部胆管癌でも高分化型管状腺癌がそれぞれ47.0%, 46.2%を占め、ついで中分化型管状腺癌がそれぞれ40.8%, 23.1%であった。

リンパ節転移の頻度を原発部位別にみると膵頭部癌73.5%, 乳頭部癌34.6%, 下部胆管癌30.8%, 十二指腸癌80.0%と十二指腸癌および膵頭部癌でリンパ節転移の頻度が高かった (Table 4)。リンパ節の部位別に転移陽性率をみると膵頭部癌では第1群中17aが35.3%と最も高率で、ついで17b 26.5%, 13a, 13bが

それぞれ23.5%で、14は2.9~11.8%であり、第2群では16が20.6%と高く、ついで11, 18がいずれも6.1%であった。なお11および18リンパ節の検索は臍全摘症例22例について施行されており、うち3例 (13.6%) が転移陽性であった。乳頭部癌における各リンパ節の転移陽性率は第1群では13bが14.3%, 13a, 17a, 17bがそれぞれ9.5%であり、第2群では12b₂が9.5%, 14d 4.8%であって、その他の部位のリンパ節には転移を認めなかった。下部胆管癌では第1群中12a₂, 12p₂, 13aがそれぞれ16.7%, 第2群では8a, 13bがそれぞれ8.3%, また14bの第3群リンパ節も8.3%が転移陽性であった。十二指腸癌における各リンパ節の転移陽性率は13aが80.0%, ついで8a, 13bがそれぞれ40.0%, 12a₂, 12b₂, 12p₂, 14d, 17a, 17bがそれぞれ20.0%であった。

膵頭部領域癌切除例について腫瘍の組織学的な進展状況をみると (Table 5), 膵頭部癌ではly, v, ne, n, s, rpがいずれも70%以上に陽性であり、その他 du, pvがそれぞれ55.1%, 42.9%陽性であった。なお臍全

Table 4 Metastatic involvement of peripancreatic lymph node in pancreatoduodenal carcinoma

Site of origin	Positive cases	percentage of patients with metastasis in each lymph node group																			
		6	8a	8p	11	12a ₁	12a ₂	12b ₁	12b ₂	12p ₁	12p ₂	13a	13b	14a	14b	14c	14d	16	17a	17b	18
Head of the pancreas	36/49 (73.5%)	14.7	11.8	5.9	6.1	0	1.0	0	11.8	0	8.3	23.5	23.5	8.8	11.8	0	2.9	20.6	35.3	26.5	6.1
Papilla of Vater	9/26 (34.6%)	0	0	0	0	0	0	0	9.5	0	0	9.5	14.3	0	0	0	4.8	0	9.5	9.5	0
Lower bile duct	4/13 (30.8%)	0	8.3	0	0	0	16.7	0	0	0	16.7	16.7	8.3	0	8.3	0	0	0	0	0	0
Duodenum	4/5 (80.0%)	0	40.0	0	0	0	20.0	0	20.0	0	20.0	80.0	40.0	0	0	0	20.0	0	20.0	20.0	0

Table 5 Mode of tumor spread examined histologically in pancreatoduodenal carcinoma

Site of origin	Resected cases	Positive rate of tumor spread(%)											Intrapancreatic spread in 19 cases with total pancreatectomy	
		ly	v	ne (pn)	panc	du (d)	n	s	rp	pv	continuous	skip		
		Head of the pancreas	49	95.9	75.5	87.8	—	55.1	73.5	71.4	75.5	42.9	21.1 (4/19)	10.5 (2/19)
Papilla of Vater	26	73.1	23.1	38.5	50.0	76.9	34.6	—	—	—	—	—		
Lower bile duct	13	92.3	30.8	46.2	92.3	7.7	30.8	—	—	—	—	—		
Duodenum	5	80.0	80.0	60.0	80.0	—	80.0	—	—	20.0	—	—		

摘22例中尾側膵への癌進展が検索できた19例についてみると、上腸間膜動脈根部より尾側の膵に連続性の浸潤を認めたものが21.1%あり、また非連続性の進展を10.5%に認めており、また11および18リンパ節転移陽性例が3例(15.8%)であった。乳頭部癌ではlyおよびd因子がそれぞれ73.1%、76.9%と高率に陽性であり、pancも50.0%陽性であったが、v、pn、n因子陽性例はそれぞれ23.1%、38.5%、34.6%といずれも膵頭部癌に比べ低率であった。下部胆管癌ではlyおよびpanc因子陽性例がいずれも92.3%と極めて高率であったが、v、pn、n因子の陽性率はそれぞれ30.8%、46.2%、30.8%と膵頭部癌に比べ低率であり、またd因子の陽性率は7.7%であって乳頭部癌の76.9%に比べ著しく低率であった。十二指腸癌(5例)では各因子の陽性率が60~80%と高く、pv陽性例も1例(20.0%)に認められた。

膵頭部癌でこれらの進展様式と腫瘍の大きさとの関係を見ると、ly、v、neはT₁症例でも50.0~75.0%が陽性であり、T₂以上のものと明らかな差はなかった。一方du、n、rp、pv因子についてはT₁ではいずれも0%~25%と陽性率は低かったが、T₂以上ではいずれの因子も陽性率は25.0~100%と高かった。乳頭部癌に

ついて肉眼型との関係をみるとly因子陽性例がいずれも66.6~80.0%を示し肉眼形態による差はなかったが、v因子は潰瘍型では60.0%が陽性を示したのに対し、腫瘤型では16.7%が陽性を示したにすぎず、また混合型3例ではv因子陽性例はなかったが、pancおよびd因子については腫瘤型ではそれぞれ33.3%、66.7%が陽性であったのに対し、混合型や潰瘍型では80.0~100%と陽性率がさらに高かった。下部胆管癌では結節浸潤型や浸潤型ではpn因子が70%以上陽性であったのに対し、乳頭型および結節型の非浸潤型ではpnおよびd因子陽性のものはなかった。また乳頭型ではvおよびn因子が陽性のものはなかった。

3. 膵頭領域癌の遠隔成績

膵頭部領域癌切除93例中手術死亡3例をのぞく耐術例90例について原発部位別に遠隔成績を検討してみると(Fig. 1)、累積5年生存率は乳頭部癌(25例)では52.0%、下部胆管癌(12例)では38.0%、十二指腸癌(5例)では25.0%、膵頭部癌(48例)では粘液産生膵癌を除外した成績であるが6.8%であり、乳頭部癌の成績が最もよく、ついで下部胆管癌、十二指腸癌であった。膵頭部癌の成績が最も不良であった。

これを手術の根治度別にみると(Table 6)、膵頭部

Table 6 Survival rate of patients with curative or non-curative resection in pancreatoduodenal carcinoma

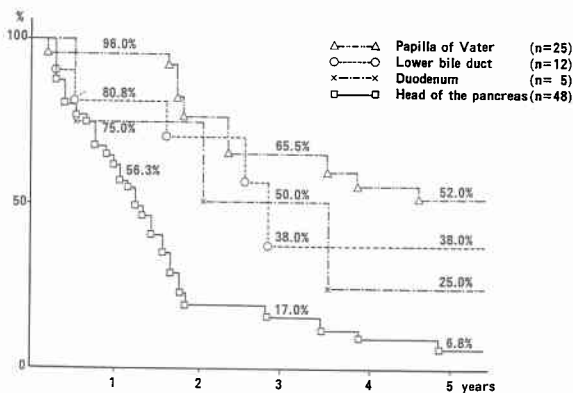
Site of origin	Resected cases	Curability	Cumulative survival rate(%)			Longest survival
			1 year	3 year	5 year	
Head of the pancreas	48 [#]	curative (n=27)	72.5*	25.9	10.8	dead at 5 years and 5 months
		non-curative (n=21)	27.9*	9.3	0	dead at 3 years and 5 months
Papilla of Vater	25 [#]	curative (n=24)	95.8	68.4	54.3	alive at 11years and 7 months
		non-curative (n= 1)	100	0	0	dead at 1 year and 6 months
Lower bile duct	12 ^{##}	curative (n=11)	88.9	38.9	38.9	alive at 9 years and 11 months
		non-curative (n= 1)	100	0	0	dead at 6 months
Duodenum	5	curative (n= 4)	100	66.7	33.3	alive at 8 years
		non-curative (n= 1)	0	0	0	dead at 6 months

[#] : excluding one case of operative death

^{##} : excluding one death due to pulmonary emboli 22 days after surgery

* : p<0.05 between the two groups

Fig. 1 Cumulative survival rates in pancreatoduodenal carcinoma



癌では治癒切除27例の1, 3, 5年累積生存率はそれぞれ72.5%, 25.9%, 10.8%であり, 5年以上生存例は5年5か月目に原発性肺癌で死亡した1例と術後5年の現在再発の徴なく健在の1例の計2例であり, いずれも膵全摘施行例であった。一方非治癒切除の21例では5年生存例はなく, 1, 3年の累積生存率がそれぞれ27.9%, 9.3%と治癒切除例に比べ極めて不良であった。乳頭部癌の25例では治癒切除が24例を占め, 5年以上生存例は11例で2例が5年7か月, 8年6か

月で他病死し, 他の9例は5年8か月~11年7か月の現在再発の徴なく健在であるが, 非治癒切除の1例は術後1年6か月で再発死亡している。下部胆管癌の12例でも治癒切除が11例を占めており, その3, 5年累積生存率は38.9%であって5年以上生存例は2例で, 1例は8年11か月後の現在再発の徴なく健在であるが, 他の1例は9年目に肺転移を認め, 肺切除術を施行して初回手術後9年11か月の現在生存中であり, 非治癒切除の1例は術後6か月で再発死亡している。十二指腸癌の5例では4例が治癒切除例であり, その3, 5年累積生存率はそれぞれ66.7%, 33.3%であって, うち1例が術後8年の現在再発の徴なく健在であり, 非治癒切除の1例は術後6か月で死亡している。

4. 各種予後因子の検討

1) 膵頭部癌

膵頭部癌49例中T₃でStage IVの1例が手術死亡しており, この症例を除く48例についてStageおよび肉眼的腫瘍径(T)と予後との関係を検討した(Table 7). Stage Iの3例は1例が1年7か月目に肝転移で死亡し, 他の2例は現在術後2か月目および3か月目であり, 未だ予後を論じるには至っていないため, Stage II~IVの症例で予後を比較した。累積3年生存率はStage II, III, IVではそれぞれ50.0%, 15.7%, 9.2%

Table 7 Cumulative survival rates in carcinoma of the pancreatic head according to Stage and the size of tumor

	No. of cases	Cumulative survival rate(%)			Longest survival
		1 year	3 year	5 year	
Stage I	3	100	0	0	dead at 1 year and 7 months
Stage II	4	100	50.0	50.0	alive at 5 year
Stage III	24	51.9	15.7	0	dead at 4 years and 10 months
Stage IV	17*	58.7	9.2	9.2	dead at 5 year and 5 months ⁺
T1 (0~2cm)	4	100	50.0	0	dead at 3 years and 10 months
T2 (2.1~4cm)	30	59.1	8.6	8.6	alive at 5 years
T3 (4.1~6cm)	10*	41.7	41.7	0	dead at 4 years and 10 months
T4 (6.1cm~)	4	25.0	25.0	25.0	dead at 5 years and 5 months ⁺

* : excluding one case of operative death + : died of primary lung cancer

と Stage の進行につれ予後は不良となった。なお、5年以上生存例は Stage II, IV の各 1 例であり、Stage III には 5 年以上の生存例はなかった。

腫瘍の大きさと予後との関係を見ると累積 1 年生存率は T₁ では 100% と良好であったが、T₂, T₃, T₄ ではそれぞれ 59.1%, 41.7%, 25.0% と腫瘍径の増大につれ生存率は低下した。しかるに 3 年および 5 年生存率をみると腫瘍径と生存率との間に明らかな関係はみられず、T₄ でも 1 例が術後 5 年 5 か月生存した。

ついで腫瘍の組織学的な進展様式と予後との関係を見ると (Table 8), ly (-) の 2 例はいずれも膵頭十二指腸切除例であって術後 2 か月生存中の 1 例と 4 年 10 か月目に再発死亡した 1 例である。ly (+) の 3, 5 年累積生存率は 16.4%, 8.2% と不良であった。v (-) では 3, 5 年の累積生存率はそれぞれ 40.0%, 26.7% であったのに対し、v (+) ではそれぞれ 9.4%, 0% と極めて不良であった。ne 因子では累積 3 年生存率は ne (-) 40.0%, ne (+) 14.7% と ne (+) の方が生存率が低かった。その他の因子についてみると、rp 因子では浸潤の有無により生存率に明らかな差を認めなかったが、n 因子では n (-) では 1, 3, 5 年の累積生存率はそれぞれ 83.3%, 33.3%, 11.1% であったのに対し、n (+) ではそれぞれ 41.3%, 9.3%, 4.6% とリンパ節転移陽性例の方が予後不良であった。s 因子をみると s (-) では 3, 5 年の累積生存率がそれぞれ 33.3%, 22.2% であったのに対し、s (+) ではそれぞれ 9.6%, 0% と不良であった。pv 因子では 3, 5 年の

Table 8 Cumulative survival rates in carcinoma of the pancreatic head according to the mode of tumor spread examined histologically

Mode of tumor spread [#]	Cumulative survival rate(%)		
	1 year	3 year	5 year
ly (-) (n= 2)	100	100	0
ly (+) (n=46)	58.4	16.4	8.2
v (-) (n=12)	70.0	40.0*	26.7
v (+) (n=36)	55.6	9.4*	0
ne (-) (n= 6)	60.0	40.0	0
ne (+) (n=42)	57.9	14.7	7.3
n (-) (n=14)	83.3*	33.3	11.1
n (+) (n=34)	41.3*	9.3	4.6
s (-) (n=15)	66.7	33.3	22.2
s (+) (n=33)	51.7	9.6	0
rp (-) (n=12)	57.1	22.9	0
rp (+) (n=36)	59.4	16.0	8.0
pv (-) (n=27)	60.2	30.6	12.2
pv (+) (n=21)	58.6	0	0

: excluding one case of operative death

* : p<0.05 between the two groups

累積生存率は pv (-) でそれぞれ 30.6%, 12.2% であったが、pv (+) のものでは 3 年以上の生存例はなく予後不良であった。なお 3 年以上長期生存した 6 例の組織型はいずれも高分化型管状腺癌で、かつ pv は陰性であり、また v, ne, n, s 因子も 66.7% が陰性であった。

Table 9 Cumulative survival rates in carcinoma of the papilla of Vater according to macroscopic classification of the tumor and Stage

	No. of cases	Cumulative survival rate(%)			Longest survival
		1 year	3 year	5 year	
Protruding type	18	100	76.5	58.2	alive at 11years and 7 months
intramural exposed	6 12	100 100	80.0 75.0	60.0 58.3	
Mixed type	3	100	50.0	50.0	alive at 9 year and 5 months
protrudent ulcerating ulcerated protrudent	2 1	100 100	100 0	100 0	
Ulcerating type	4*	75.0	25.0	25.0	alive at 8 year and 11 months
Stage I	5	100	80.0	60.0	alive at 9 years and 8 months
Stage II	7	100	100	100	alive at 11years and 7 months
Stage III	12*	91.7	30.6	10.2	alive at 9years and 5 months
Stage IV	1	100	100	0	dead at 4 years and 2 months

* : excluding one case of operative death

2) 乳頭部癌

乳頭部癌26例中潰瘍型で Stage III の1例が手術死亡しており、この症例を除く25例について、まず肉眼形態および Stage と予後との関係を検討した (Table 9)。肉眼形態が腫瘍型のものでは3、5年の累積生存率はそれぞれ76.5%、58.2%に対し、混在型ではいずれも50.0%であり、さらに潰瘍型ではいずれも25.0%と潰瘍型の予後は著しく不良であった。またこれを Stage 別にみると Stage I の5例では2例がそれぞれ術後2年4か月、4年6か月で再発死亡したが、他の3例はそれぞれ5年8か月、6年6か月、9年8か月の現在再発の徴なく健在である。Stage II の7例は全例が5年以上生存し、術後5年7か月および8年6か月他病死の2例を除く5例が8年6か月~11年7か月の現在再発の徴なく健在である。しかるに Stage III の12例では3、5年の累積生存率はそれぞれ30.6%、10.2%と Stage I, II に比べ予後は極端に不良であり、Stage IV の1例も術後4年2か月で再発死亡している。

ついで組織学的な進展様式と予後との関係をみると (Table 10)、脈管浸潤では ly (-) や v (-) のものでは、これらが陽性のものに比べ予後は良好であり、特に累積5年生存率は v (-) では64.7%であったのに対し、v (+) では16.7%と不良であった。pn, d, panc の各因子が陽性の症例では陰性例に比べ予後は不良で

Table 10 Cumulative survival rates in carcinoma of the papilla of Vater according to the mode of tumor spread examined histologically

Mode of tumor spread#	Cumulative survival rate(%)		
	1 year	3 year	5 year
ly (-) (n= 6)	100	100	80.0
ly (+) (n=19)	94.7	55.7	44.6
v (-) (n=19)	100	76.5*	64.7*
v (+) (n= 4)	83.3	33.3*	16.7*
pn(-) (n=16)	100	80.0	60.0
pn(+) (n= 6)	88.9	38.1	38.1
d (-) (n= 6)	100	83.3	66.7
d (+) (n=19)	94.7	47.3	47.3
panc(-) (n=13)	100	84.6*	69.2*
panc(+) (n=12)	91.7	40.6*	30.6*
n (-) (n=16)	93.8	73.7	53.6
n (+) (n= 4)	100	50.0	50.0

: excluding one case of operative death

* : p<0.05 between the two groups

あったが、n 因子については転移の有無で予後に明らかな差は認められなかった。なお3年以上長期生存した15例の組織型はいずれも高分化型管状腺癌で、さらに panc₀ が73.3%、pn₀ が80.0%と多かった。

3) 下部胆管癌

Table 11 Cumulative survival rates in carcinoma of the lower bile duct according to macroscopic classification of the tumor and Stage

	No. of cases	Cumulative survival rate(%)			Longest survival
		1 year	3 year	5 year	
Papillary type	1*	100	100	100	alive at 8 years and 11 months
Papillary-invasive type	0	—	—	—	—
Nodular type	3	50.0	0	0	dead at 1 year and 7 months
Nodular-invasive type	7	83.3	55.6	55.6	alive at 9 years and 11 months
Invasive type	1	100	0	0	dead at 2 years and 10 months
Stage I	1*	100	100	100	alive at 8 years and 11 months
Stage II	2	100	—	—	alive at 2 years
Stage III	7	80.0	40.0	40.0	alive at 9 years and 11 months
Stage IV	2	50.0	0	0	dead at 2 years and 10 months

* : excluding one case of operative death

下部胆管癌13例中乳頭型で Stage I の1例が術後22日に肺塞栓症で死亡しており、この症例を除く12例につき肉眼形態および Stage と予後との関係を検討した(Table 11)。乳頭型の1例は術後8年11か月目の現在再発の徴なく健在であり、結節型3例では他病死の1例を除く2例が術後9か月、1年7か月でそれぞれ再発死亡しており、結節浸潤型の7例では1, 3, 5年の累積生存率がそれぞれ83.3%, 55.6%, 55.6%であって、最長生存例は術後9年11か月目の現在生存中の症例であり、術後9年目に肺転移巣の切除を受けている。浸潤型の1例は術後2年10か月で肝転移のため死亡している。Stage 別では、Stage I の1例は術後8年11か月の現在再発の徴なく生存中であり、Stage II の2例は術後1年10か月、および2年の現在再発の徴なく健在である。Stage III の7例では1, 3, 5年生存率はそれぞれ80.0%, 40.0%, 40.0%であり、Stage IV の2例は術後6か月および2年10か月で再発死亡している。

つぎに組織学的進展様式と予後との関係を検討したところ(Table 12)、ly, panc, dについてはそれぞれ対照例が1例にすぎず、これら因子の有無により比較はできなかったが、v および pn 因子をみるとこれらが陰性のもでは累積5年生存率はそれぞれ56.3%, 62.5%と比較的良好であったのに対し、これらが陽性のもではいずれも3年以上の生存例はなく極めて予後不良であった。一方、n 因子では転移の有無による予後

Table 12 Cumulative survival rates in carcinoma of the lower bile duct according to the mode of tumor spread examined histologically

Mode of tumor spread [#]	Cumulative survival rate(%)		
	1 year	3 year	5 year
ly (-) (n= 1)	100	100	100
ly (+) (n=11)	77.8	33.3	33.3
v (-) (n= 8)	87.5	56.3	56.3
v (+) (n= 4)	66.7	0	0
pn(-) (n= 6)	83.3	62.5	62.5
pn(+) (n= 6)	80.0	0	0
d (-) (n=11)	77.8	50.0	50.0
d (+) (n= 1)	100	0	0
panc(-) (n= 1)	0	0	0
panc(+) (n=11)	90.0	47.3	47.3
n (-) (n= 8)	100	42.9	42.9
n (+) (n= 4)	90.0	33.3	33.3

* : excluding of one case of operative death

の差はみられなかった。なお3年以上長期生存した3例の組織型はいずれも高分化型管状腺癌で、かつv およびpn 因子が陰性であった。

4) 十二指腸癌

十二指腸癌5例(Table 13)のうち治癒切除の4例についてみると、術後8年生存中の症例ではly 因子は陽性(ly₁)であったが、v, panc およびn 因子はいず

Table 13 Clinical findings in carcinoma of the duodenum

	operative procedures	curability	histological type	mode of tumor spread						prognosis	
				H	P	depth of cancer invasion	ly	v	panc		n
1. 55y.o. M	PD	curative	well diff.	0	0	ss	1	0	0	0	alive at 8 years
2. 59y.o. M	PD Resection of the portal vein	curative	well diff.	0	0	si	1	1	2	3	dead at 3 years and 6 months
3. 63y.o. F	PD Right hemicolectomy	curative	well diff.	0	0	si	2	1	3	2	dead at 2 years
4. 54y.o. F	PD Right hemicolectomy	curative	mod. diff.	0	0	si	3	1	2	2	alive at 5 months
5. 70y.o. M	PD Tubing in the proper hepatic artery	non curative	well diff.	1	0	si	3	1	1	2	dead at 6 months

PD : pancreaticoduodenectomy, well diff. : well differentiated adenocarcinoma, mod. diff. : moderately differentiated adenocarcinoma

れも陰性であった。一方、他の3例では、v, panc および n 因子がいずれも陽性であって、門脈を合併切除した1例は術後3年6か月で再発死亡しており、結腸右半切除を併施した2例は1例が2年後に再発死亡しており、他の1例ははまだ術後5か月であるが再発の徴なく生存中である。また非治癒切除の1例は手術時すでに肝転移を認めており膵頭十二指腸切除を施行し、同時に肝動脈に挿管して動注療法を施行したが、術後6か月で死亡した。

考 察

膵頭部領域癌の予後をみると累積5年生存率は自験例では膵頭部癌(粘液産生腺癌を除く)、乳頭部癌、下部胆管癌および十二指腸癌でそれぞれ6.8%, 52.0%, 38.0%, 25.0%と乳頭部癌が最も良好で、ついで下部胆管癌、十二指腸癌の順であり、膵頭部癌が最も不良であった。本邦報告例¹⁾²⁾では累積5年生存率は乳頭部癌で33.3~56.4%、下部胆管癌では28.6~47.7%、膵頭部癌では10.5~27.5%であり、十二指腸癌については報告例が少なく十分に検討されていない。これを欧米の報告例の集計³⁾でみると5年生存率は乳頭部癌1,088例で23.8%、十二指腸癌109例では24.8%、下部胆管癌346例では14.5%、膵頭部癌1,443例では6.4%と本邦の報告例より全体に低率である。

そこでこれら膵頭部領域癌の病理組織学的特徴を明らかにすべく自験例の成績を報告例と対比しながら検討した。まず切除率をみると10年以前までは膵頭部癌14.0~25.5%、乳頭部癌66.7~87.5%、下部胆管癌54.5~58.6%、十二指腸癌60~70%と報告されてお

り⁴⁾⁵⁾、膵頭部癌の切除率は著しく低かったが、近年、画像診断法の進歩により比較的小さい膵癌が増加しており、またいわゆる拡大手術の導入により切除率は向上している。日本膵臓学会による全国膵癌登録調査によれば1981年度の切除率は37.0%であったが、1987年度では43.6%であり、血管合併切除を積極的に施行している施設では69.6%と高い切除率をあげているところもある⁶⁾。一方、乳頭部癌や下部胆管癌、十二指腸癌の切除率はこの10年間ほとんど変化はみられない。自験例の切除率は膵頭部癌53.3%、乳頭部癌92.9%、下部胆管癌86.7%、十二指腸癌100%と積極的に切除に努めている。特に膵頭部癌では広範なリンパ節郭清や門脈合併切除などのいわゆる拡大手術を導入した1981年5月を境に前期では膵頭部癌25例中切除例9例、切除率は36.0%にすぎなかったが、後期では67例中切除例40例、59.7%と高い切除率となっている。

膵頭部領域癌の摘出標本についてその進展状況を検索した報告をみると、まず組織学的にリンパ節転移陽性例の頻度は膵頭部癌では50~88%、乳頭部癌33~59%、下部胆管癌50~60%と報告されている⁴⁾⁷⁾。自験例では膵頭部癌が73.5%、乳頭部癌34.6%、下部胆管癌30.8%と乳頭部癌および下部胆管癌ではこれまでの報告例に比べリンパ節転移陽性例はやや低率であった。さらにこれをリンパ節の部位別にみると、中迫⁸⁾は膵頭部癌80例の検索で組織学的なリンパ節転移陽性率は13aが38.8%と最も高く、ついで17a 27.5%、8 20.0%、17b 15.0%、14a, b, c, dは6.3~10.0%であり、16は7.5%と低く、また11, 18にはそれぞれ

7.5%, 3.8%であったと報告している。自験例の膵頭部癌49例の検討でもほぼ同様の成績であったが、16の転移陽性率は20.6%と中迫の成績より高率であった。なお16の転移陽性率については中山ら⁹⁾は11.1%, 永川ら⁹⁾は21.1%と報告しており、報告によりかなりの相違があり、これは16リンパ節郭清の程度が異なるためと考えられた。一方、乳頭部癌についてみると吉田ら¹⁾の50例の検討では24例(48%)がリンパ節転移陽性で、部位としては第1群のリンパ節転移が主であるが、第2群の14にも2~8%と第1群の17の6%との間で転移率に差はなかったことから、14の系統的な郭清の必要性を指摘している。自験例26例の成績では第1群リンパ節の転移が主であり第2群の14のうち14a, b, cには転移はみられなかったが、14dが4.8%に転移陽性であり14の郭清が必要と考えている。下部胆管癌については田代ら¹⁰⁾の16例の検討では第1群のリンパ節転移が主であったが、第3群である14a, bにも12.5%に転移を認めたと報告しており、上腸間膜動脈根部の郭清の必要性を強調している。自験例でもこれとはほぼ同様の成績であり、14bにも8.5%が転移陽性であった。したがってリンパ節転移の部位と頻度からは膵頭部癌では14はもちろんのこと16のリンパ節郭清も必要であり、乳頭部癌、下部胆管癌では14リンパ節の系統的郭清が必要と考えられた。

つぎに腫瘍の組織学的進展様式をみると、自験例では脈管浸潤のうちリンパ管浸潤はいずれの部位の癌でも70%以上が陽性であったが、静脈浸潤および神経浸潤は膵頭部癌、十二指腸癌では60~87.5%が陽性であったのに対し、乳頭部癌、下部胆管癌では23.1~46.2%と比較的低率であった。これはリンパ節転移の陽性率が膵頭部癌、十二指腸癌で高く、乳頭部癌、下部胆管癌で低率であったと同様の成績であった。これをこれまでの報告例でみると、リンパ管、静脈および神経浸潤の頻度は膵癌では切除例429例中(1987年の膵癌全国集計、不明例を除く)それぞれ68.0%, 56.2%, 66.1%であり、乳頭部癌ではYamaguchiら¹¹⁾の104例の検討ではそれぞれ75%, 38%, 24%であり、さらに下部胆管癌では切除450例中(第18回胆道外科研究会アンケート調査)それぞれ69.7%, 37.7%, 59.2%と乳頭部癌で静脈浸潤や神経浸潤の陽性率が最も低かった。

膵頭部癌を除いて膵実質への浸潤の陽性率をみると乳頭部癌では25.0~43.6%¹¹⁾、下部胆管癌では50~75%¹⁵⁾と報告されており、下部胆管癌では膵実質

浸潤の頻度が高いが、自験例では乳頭部癌が50.0%、下部胆管癌92.3%といずれもこれまでの報告よりも高頻度であった。一方、十二指腸浸潤をみると自験例では膵頭部癌、乳頭部癌、下部胆管癌がそれぞれ55.1%, 76.9%, 7.7%と下部胆管癌ではまれであり、乳頭部癌では極めて高率であった。

つぎに膵頭部癌につきs, rp, pv各因子の陽性率をみると膵癌切除429例(1987年の膵癌全国集計、不明例を除く)の集計ではs 51.1%, rp 33.7%, pv 28.0%であるが、自験例ではs 71.4%, rp 75.0%, pv 42.9%といずれの因子も陽性率が高く、これらは教室では進行癌に対しても積極的に切除していることを反映しているものと考えられた。

一方、膵頭部癌の手術術式については膵頭十二指腸切除か膵全摘かという問題があるが、膵全摘の適応として重要な因子は尾側膵への連続性あるいは非連続性癌進展と膵体尾部周囲リンパ節の転移の有無があげられる。Nakaoら¹²⁾は膵頭部癌に対する膵全摘34例の検討から、H.E.染色では41.1%に尾側膵への連続性進展を認め、非連続性進展は5.9%で、さらに免疫組織学的に検索すると73.5%が陽性であり、H.E.染色で非連続性と診断されたものも免疫組織学的には連続性であったと報告している。一方Klöpffelら¹³⁾は同様に膵全摘37例を免疫組織的に検索した結果、連続性進展は8%にすぎず、非連続性進展は1例もなかったと報告している。自験例の膵全摘19例では連続性進展が21.1%、非連続性進展が10.5%に認められており、11や18番へのリンパ節転移も15.8%に認められた。以上のごとく膵尾側への進展は膵全摘症例の進行度や検索方法の違いにより、施設により成績にかなりの相違がみられるが、われわれは尾側膵の線維化が著明のため癌との境界が不明で、かつ尾側膵の連続進展が疑われる症例では術中迅速標本にて膵浸潤の有無を検索し、さらにリンパ節転移の有無を十分に検索して膵全摘の適応を判定している。

ついで自験例の肉眼的形態と組織学的腫瘍進展様式との関係をみると、膵頭部癌では肉眼的腫瘍径とly, v, ne各因子の陽性率とは相関はみられず、n, s, rp, pv各因子はT₁ではT₂₋₄に比べ低率であった。乳頭部癌についてみると腫瘍型では脈管浸潤や膵浸潤の頻度が潰瘍型に比べて低率であったが、柯ら⁴⁾の報告でも膵浸潤の陽性率は腫瘍型では17%であったのに対し、潰瘍型では83%も高率であって、自験例と同様の成績である。また下部胆管癌では症例が少なく十分に検討

できていないが、結節浸潤型では乳頭型や結節型の非浸潤型に比べ神経浸潤の頻度が高かった。

つぎに膵頭部領域癌について各種予後因子について検討した。

膵頭部癌：自験例では Stage の進行につれ遠隔成績は不良となり、特に Stage III, IV では累積 3 年生存率はそれぞれ 15.7%, 9.2% と Stage II のそれぞれ 50.0% に比べ明らかに不良であったが、Stage IV であっても 17 例中 1 例ではあるが膵全摘後 5 年以上生存した。Metsuo ら¹⁴⁾の成績も Stage I, II では平均生存月数はそれぞれ 34.8 か月、26.4 か月であったが、Stage III では 7.1 か月と極端に不良である。ついで腫瘍の大きさと予後との関係をみると T₂₋₄ では腫瘍の大きさと遠隔成績との間で明らかな関係はなく、T₁ の 4 例でも 2 例がそれぞれ 1 年 7 か月で肝転移、および 3 年 10 か月で副腎および肝転移で死亡している。日本膵臓学会による全国膵癌登録の 7 年間 (1981~1987) の集計で膵癌切除例の累積 5 年生存率をみると T₁ (177 例) では 39.6%, T₂ (783 例) 21.7%, T₃ (463 例) 15.1%, T₄ (304 例) 13.4% と T₁ では予後は比較的良好であるが、T₃, T₄ では低率であった。なおこの集計例の中には予後のよい膵嚢胞腺癌や島細胞癌も含まれている。

ついで自験例で組織学的な腫瘍の進展様式と予後との関係をみると、v, ne, s, pv, およびリンパ節転移の有無が予後因子として重要であり、ly や rp と予後との間には明らかな相関はみられなかった。長期予後因子を検討してみると、3 年以上の長期生存例 (6 例) では全例が高分化型管状腺癌であって、かつ pv 因子陰性であり、さらに v, ne, n, s 因子陰性例が多かった。Mannel ら¹⁵⁾も組織学的な予後不良因子として、膵被膜浸潤、脈管浸潤、リンパ節転移などをあげている。

乳頭部癌：自験例では肉眼形態からは潰瘍型が腫瘤型や混合型に比べ予後不良であり、Stage では I, II は良好であったが、Stage III では極めて不良であった。組織学的進展様式では予後不良因子として ly, v, pn, panc, du があげられたが、n 因子は予後とほとんど関係がなかった。さらに 3 年以上の長期生存例 (15 例) は肉眼形態では腫瘤型や混合型が多く、Stage I, II が 60% 以上を占め、さらに組織型は全例が高分化型管状腺癌であり、また panc および pn 因子の陰性例が多かった。吉田ら¹⁾も膵実質、十二指腸および脈管浸潤のない症例では長期生存の可能性が高いが、リンパ節転移の有無は長期予後と関係がないと報告している。すなわちこの成績は系統的なリンパ節郭清の重要性を指

摘するものである。

下部胆管癌：肉眼形態や Stage と予後の関係は自験例では症例数が少なく十分な検討はできなかったが、組織学的進展様式の間をみると v および pn 因子陽性例は予後不良であったが n 因子については乳頭部癌と同様に予後と明らかな関係はみられなかった。また 3 年以上の長期生存例 (3 例) の組織型は全例が高分化型管状腺癌であり、また pn 因子も全例が陰性であった。

十二指腸癌：自験例は 5 例と少なく十分な検討はできなかったが、組織学的進展様式と予後との関係をみると、v, panc および n 因子陽性例は予後不良であった。また術後 8 年生存中の 1 例はこれらの因子が陰性であり、かつ組織型は高分化型管状腺癌であった。

文 献

- 1) 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
- 2) 中山和道, 友田信之, 溝口博保: 膵癌の外科的治療, 癌の臨 32: 1228—1233, 1986
- 3) Jordan GL Jr: Surgical disease of the pancreas. Lea and Febigar, Philadelphia, 1987, p666—714
- 4) 柯 鵬飛, 松野正紀, 能登 陸ほか: 膵頭部領域癌の臨床病理学的研究—予後を左右する因子の検討, 日外会誌 81: 562—574, 1979
- 5) 羽生富士夫, 中村光司, 今泉俊秀: 膵頭部領域癌の外科的治療, 手術 34: 637—647, 1980
- 6) 尾形佳郎, 高橋 伸: 膵頭部癌に対する拡大手術—血管合併切除の意義, 胆と膵 7: 961—970, 1986
- 7) 柏野博正, 三村 久, 上田佑三ほか: 十二指腸乳頭部癌切除例の臨床病理学的検討, 日消外会誌 15: 1519—1524, 1982
- 8) 中迫利明: 膵頭部癌の切除範囲に関する病理組織学的研究—特に膵全摘の適応について, 日消外会誌 19: 2382—2389, 1986
- 9) 永川宅和, 小西一郎, 八木雅夫ほか: 膵癌広範囲郭清の意義, 胆と膵 7: 951—959, 1986
- 10) 田代征記, 持永端惠, 平岡武久ほか: 胆道癌のリンパ節転移について, 胆と膵 2: 849—856, 1981
- 11) Yamaguchi K, Enjoji M: Carcinoma of the ampulla of Vater. Cancer 59: 506—515, 1987
- 12) Nakao A, Ichihara T, Nonami T et al: Clinicohistopathologic and immunohistochemical studies of intrapancreatic development of carcinoma of the head of the pancreas. Ann Surg 209: 181—187, 1989
- 13) Klöppel G, Lohse T, Bosslet K et al: Ductal

- adenocarcinoma of the head of the pancreas: Incidence of tumor involvement beyond the Whipple resection line. Histological and immunocytochemical analysis of 37 total pancreatectomy specimens. *Pancreas* 2: 170—175, 1987
- 14) Matsuno S, Sato T: Surgical treatment for carcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 152: 499—504, 1986
- 15) Mannell A, Weiland LH, Heerden JH, et al: Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 203: 403—407, 1986

Results of Resection for Pancreatoduodenal Carcinoma: Mode of Tumor Spread and Factors Influencing Survival

Shuji Isaji, Naoki Ohashi, Takashi Kurumiya, Kikuhiko Nakamura, Toshio Yamamoto, Yoshifumi Ogura, Takashi Noguchi, Yoshifumi Kawarada and Ryuji Mizumoto
First Department of Surgery, Mie University School of Medicine

The mode of tumor spread and factors influencing survival were analyzed in 93 patients with resection for pancreatoduodenal carcinoma, including 71 pancreaticoduodenectomies and 22 total pancreatectomies. 1) Resectability: 53.3% in 92 surgical patients with carcinoma of the pancreatic head, 92.9% in 28 patients with carcinoma of the papilla of Vater, 86.7% in 15 patients with carcinoma of the lower bile duct, and 100% in 5 patients with carcinoma of the duodenum. 2) Prognosis: The cumulative 5-year survival rate was 52.0% in carcinoma of the papilla of Vater, 38.0% in carcinoma of the lower bile duct, 25.0% in carcinoma of the duodenum, and 6.8% in carcinoma of the pancreatic head. 3) Mode of tumor spread: The incidence of lymph node involvement was 80.0% in carcinoma of the duodenum, 73.5% in carcinoma of the pancreatic head, 34.6% in carcinoma of the papilla of Vater, and 30.8% in carcinoma of the lower bile duct. The incidence of venous and perineural invasions was more than 60% in carcinoma of the pancreatic head and the duodenum, but it was less than 50% in carcinoma of the papilla of Vater and the lower bile duct. 4) Factors influencing survival: Venous and perineural invasions were highly associated with poor prognosis in pancreatoduodenal carcinoma. Other important factors were pancreatic capsular and portal vein invasions in carcinoma of the pancreatic head, pancreatic parenchymal invasion in carcinoma of the papilla of Vater, and duodenal invasion in carcinoma of the lower bile duct. All patients with survival of more than 3 years had well differentiated tubular adenocarcinoma.

Reprint requests: Shuji Isaji First Department of Surgery, Mie University School of Medicine
2-174 Edobashi, Tsu, 514 JAPAN
