

膵癌切除例の臨床病理学的特性 —特に予後に及ぼす因子について—

山口大学第1外科

松井 則親 守田 信義 平岡 博 衛藤 泉
野島 真治 榎 忠彦 沖野 基規 江里 健輔

膵癌切除20例を対象に臨床病理学的に検索し、予後に及ぼす因子について検討した。切除膵癌の大部分は管状腺癌で周囲組織に浸潤性に増殖し、リンパ管浸潤は90%、膵内神経浸潤は80%、静脈浸潤は60%にみられた。

Stage 決定因子では腫瘍の大きさが4cm以上で、膵前方被膜への浸潤、膵後方組織への浸潤がみられる症例の予後は特に悪かった。組織型別では予後に差はみられなかったが、静脈浸潤、リンパ管浸潤の認められる症例の予後は悪く、特に1年以内肝転移再発死例では全例に静脈、リンパ管浸潤が認められた。

膵癌に対して拡大手術のみならず、肝転移に対する予防対策が重要と考えられた。

Key words: carcinoma of the pancreas, liver metastasis of carcinoma of the pancreas

I. 緒 言

近年、膵癌の死亡率は癌死亡第4位とその発生率は増加している。各種画像診断法の進歩により、腫瘍径2cm以下の小膵癌も発見されるようになる¹⁾とともに、各施設で積極的な拡大手術が施行されるようになり、その切除率は向上してきた^{2)~4)}。

しかしながら小膵癌症例の占める割合はまだまだ低く⁵⁾、拡大手術成績も満足のものではない²⁾。局所再発はもとより短期間で肝転移を起こす症例が多く⁶⁾、これが遠隔成績を不良にしているようである。そこで教室で経験した膵癌切除例の病理組織学的特性を検討し、予後に関与する因子を追求した。

II. 対象と方法

1977年から1988年末までの12年間に教室で入院加療した膵癌症例は55例であった (Table 1)。癌の占拠部位別に分けると、膵頭部癌(頭部(Ph)、頭体部(Phb))が43例、膵体部癌(体部(Pb)、体頭部(Pbh)、体尾部(Pbt))が12例で、膵尾部癌症例はなかった。切除術が施行されたものは、Ph 32例中16例、Phb 11例中3例、Pb 4例中2例、計21例で、性別は、男性13例、女性8例であり、年齢は50歳より77歳、平均63歳であ

Table 1 Number of cases

Site	Cases (%)	Resected cases	Percentage of Resection	Operative procedure (No. of cases)
Head	43 (78.2%)	19	44.2%	PD (15) TP (4)
Body and tail	12 (21.8%)	2	16.7%	DP (2)
Total	55	21	38.2%	

PD: Pancreaticoduodenectomy TP: Total pancreatectomy
DP: Distal pancreatectomy

た。Pbh、Pbtには切除例はなく、切除率は38.2%であった。膵頭部癌に対しては、膵頭十二指腸切除(PD)が15例、膵全摘(TP)が4例に施行され、体部癌に対しては、膵体尾部切除(DP)が2例に施行された。PDの4例、DPの1例に門脈合併切除、TPの1例に腹腔動脈・門脈合併切除が施行された。これら切除例のうち臨床病理学的に十分な検討を行いえた20例を対象とし、膵癌取扱い規約⁷⁾に準じ病理組織学的に検索し、予後との関連について検討した。

なお、病理組織学的検索では切除標本を5mmごとに全割切片しHematoxylin-Eosin染色を施行した。生存率をKaplan-Meier法で算出し、生存率が50%となった期間を50%生存期間とした。

<1989年11月8日受理>別刷請求先: 松井 則親
〒755 宇部市大字小串1144 山口大学医学部第1外科

III. 結 果

(1) 組織学的検索

① 各組織型および実質と間質の量比

組織型は全例膵管癌で、乳頭腺癌(pap) 2例(10%)、高分化型管状腺癌(tub₁) 6例(30%)、中分化型(tub₂) 8例(40%)、低分化型(por) 3例(15%)、腺扁平上皮癌(as) 1例(5%)であった。asの1例では癌の7割が中分化型管状腺癌であり進展様式も腺癌主体であったので、以下 tub₂に含み検討した (Table 2)。

髓様型 2例、中間型12例、硬性型 6例と中間型が多かった。組織型別にみると pap, tub₁では髓様型か中間型が多く、tub₂, por と分化度が低くなるにつれて硬性型が多かった。

② 癌の周囲組織に対する浸潤増殖様式 (INF)

Table 2 The relation between histological types and quantity of interstitial connective tissue

Histological type	Interstitial connective tissue			
	Medullary	Intermediate	Scirrhus	
pap	1	1	0	2 (10%)
tub ₁	1	5	0	6 (30%)
tub ₂	0	5	4	9 (45%)
por	0	1	2	3 (15%)
	2 (10%)	12 (60%)	6 (30%)	20

pap: papillary adenocarcinoma tub₁: well differentiated tubular adenocarcinoma
 tub₂: moderately differentiated tubular adenocarcinoma
 por: poorly differentiated tubular adenocarcinoma
 *: including a case of adenosquamous carcinoma

Table 3 The relation between histological types and infiltrative growth (INF)

	INF			
	α	β	γ	
pap	0	2	0	2
tub ₁	1	3	2	6
tub ₂	0	4	5	9
por	0	2	1	3
	1 (5%)	11 (55%)	8 (40%)	20

Table 4 The relation between histological types and invasion to vessels and nerves

	ly (+)	v (+)	ne (+)
pap	1	1	1
tub ₁	5	3	5
tub ₂	9	8	7
por	3	0	3
	18 (90%)	12 (60%)	16 (80%)

ly, v and ne: invasion to lymphatic vessels, veins and nerves respectively

INFαは tub₁の1例のみで、他はすべてβあるいはγと浸潤性に増殖していた。また分化度の低い癌に INFγが多かった (Table 3)。

③ 脈管および神経浸潤

リンパ管浸潤(ly)は18例、90%と高率に認められた。浸潤が認められなかったのは、papの1例、tub₁の1例のみで、分化度の低い tub₂, por では全例に浸潤が認められた。

静脈浸潤(v)は12例、60%に認められた。組織の分化度とは関係なく、むしろ por 症例に静脈浸潤がなかった。

膵内神経浸潤(ne)があったものは16例、80%であった。その内訳は ne₁ 4例、ne₂ 4例、ne₃ 8例と浸潤が高度な症例が多かった (Table 4)。

(2) 膵癌切除例の予後 (Fig. 1)

切除21例のうち手術死は3例であった。死因は膵空腸縫合不全、肺炎、脳梗塞で(各1例)、いずれもPD施行例であった。他病死したものは4例で、PD施行例のうち1例が脳出血で1年3か月、1例が肝膿瘍で1年10か月目に死亡し、TP症例のうち1例が腎周囲膿瘍で4か月、1例が敗血症で5か月で死亡した。

手術死あるいは他病死した7例を除く14例中10例はすでに再発死し生存例はわずか4例であった。最長生存期間は生存例で1年8か月、再発死例で2年9か月であった。再発死10例中7例が1年未満で死亡し、そのうち5例は肝転移による再発死で、他の2例は腹膜播種および後腹膜局所再発で死亡した。一年以上生存し再発死した3例はいずれも局所再発で死亡した。

以下、切除21例中手術死3例を除く18例について検討した。

① Stage 決定因子別にみた予後 (Fig. 2, 3)

肉眼的腫瘍の大きさ(T)別に予後をみると、T₁ 3例中2例はそれぞれ術後2か月、13か月の現在生存中である。T₂の50%生存期間は18.4か月であったが、T₃, T₄ではそれぞれ2.9か月、4.1か月と50%生存期間は非常に短かった。T₄ 2例はいずれもTP症例で、血糖管

Fig. 1 Follow-up results

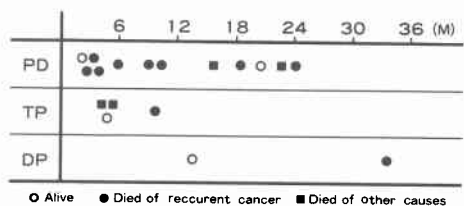


Fig. 2 Follow-up results and clinicopathological factors

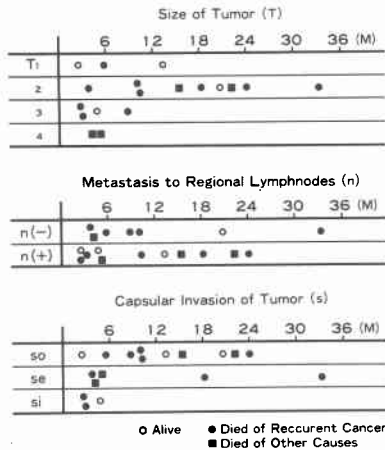
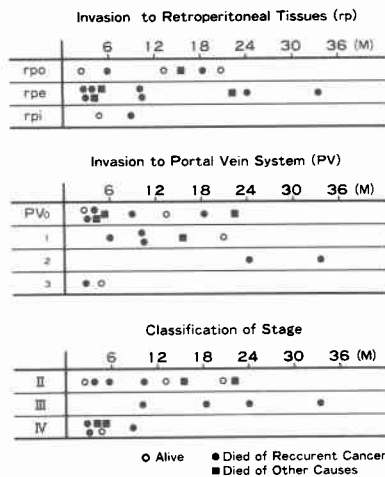


Fig. 3 Follow-up results and clinicopathological factors



理不十分のため他病死したと思われた。

組織学的リンパ節転移(n)ではn(-)7例, n₁(+)10例, n₂(+)1例でn₂(+)の1例は術後5か月で他病死した。50%生存期間はn(-)8.8か月, n₁(+)15.5か月とn₁(+)で50%生存期間が長かった。

組織学的にみた膵前方被膜への浸潤の有無(s)ではso10例, se5例, si3例であった。50%生存期間はおのおの15.5か月, 4.9か月, 2.8か月とse, si症例の予後は極めて悪かった。

組織学的にみた膵後面組織への浸潤の有無(rp)ではrpo6例, rpe10例, rpi2例で, rpiの1例は術後8か月再発死し, 他の1例は術後5か月の現在生存中

である。rpo, rpeの50%生存期間はおのおの18.2か月, 5.3か月とrpeの予後は悪かった。

門脈系への浸潤の有無(PV)ではPV₀9例, PV₁5例, PV₂2例, PV₃2例であった。PV₃の1例は術後2か月再発死し, 他の1例は術後5か月の現在生存中であつた。PV₂の2例はいずれも門脈合併切除を施行した症例で, 2年以上生存した。PV₀, PV₁の50%生存期間はおのおの4.0, 8.1か月であつた。

進行度別にみると, Stage I症例はなく, Stage II 8例, Stage III 4例, Stage IV 6例であつた。50%生存期間はおのおの15.5, 18.4, 4.4か月とStage IVの50%生存期間は極めて短かつた。

② 他の因子別にみた予後 (Fig. 4)

組織型別にみた50%生存期間はpap4.1か月, tub₁8.6か月, tub₂9.7か月, por9.9か月と組織分化度と予後との関係はみられなかつた。lyの認められなかつた2例はいずれも術後13か月, 20か月の現在生存中であり, ly(+)症例の50%生存期間は9.7か月であつた。v(+)の50%生存期間は5.5か月, v(-)では15.5か月であり, 特に1年以内に肝転移で再発死した5例では全例v(+)で, 小静脈内腔への癌細胞浸潤像がみられた (Fig. 5)。v(+)でも門脈合併切除を施行した2例は2年以上生存した。ne(+)の50%生存期間は15.5か月, (-)で9.5か月であつた。

Fig. 4 Follow-up results and histopathological factors

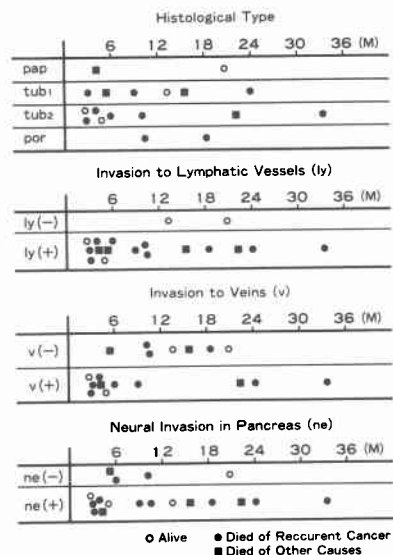
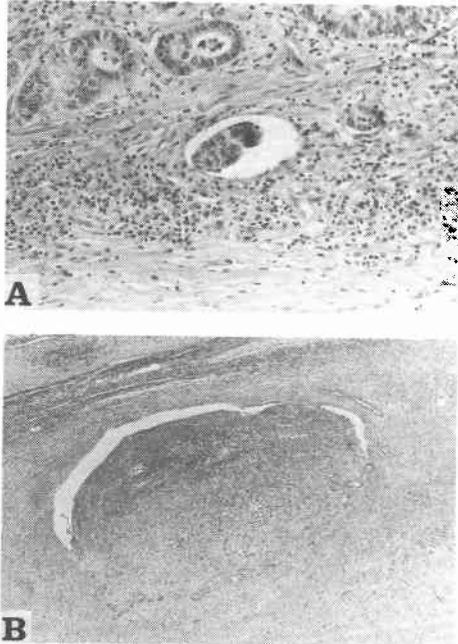


Fig. 5 Invasion of cancer cells to veins.

A: The cancer cells are seen in the lumen of the small vein (H & E, $\times 50$).

B: The comparatively large vein is invaded by tumor nest (H & E, $\times 10$).



IV. 考 察

1973年, Fortner⁸⁾は近接組織, リンパ節とともに門脈を合併切除する膵全摘あるいは膵垂全摘術 (regional pancreatectomy) を報告した。彼は腹腔動脈・上腸間膜動脈も浸潤がみられれば積極的に合併切除し根治性の向上を目指したが, その後の報告⁹⁾では遠隔成績は改善されていない。同じ頃より本邦でも拡大手術が積極的に施行されるようになり, 治癒切除率の向上とともに長期生存例も報告されるようになって^{2)~4)}。しかし Gudjonsson¹⁰⁾は膵癌196例中27例が1年以上生存し, このうち非切除例が81.5%を占め, 5年以上生存例の1例は非切除例であったと報告している。さらに文献的に約37,000例を集計しそのうち4,100例が切除をうけ, 非切除例12例を含み5年以上生存例が156例で, 全症例に対する5生率は0.42%であり, 膵癌治癒切除に対する過去50年間の努力はみじめなものであったと悲観的な結論を出している。斉藤ら⁵⁾の膵癌全国集計による報告でも切除例の5年生存率は10.4%と, 他の消化器癌と比較しいまだ遠隔成績は不良である。

教室の切除例を組織学的に検討したところ, 中~高分化型管状腺癌が多く, 線維性間質反応は中間型から硬性型を呈し, 浸潤増殖様式も β あるいは γ と浸潤性に増殖するものが大部分で, 生物学的悪性度が高く, このことが予後を不良にしている原因と考えられる。本症におけるリンパ管浸潤, 静脈浸潤の頻度は, 真辺ら¹¹⁾によるとそれぞれ52%, 60%, 大山¹²⁾によると97.8%, 70.8%であるとされ, 自験例と同様いずれも浸潤陽性例の予後は不良であると報告している。膵内神経浸潤は自験例では80%に認められ, 松田ら¹³⁾は100%にみられると報告し, さらに膵外神経叢内神経浸潤についても, 松田らは64%, 萱原¹⁴⁾は72%に認め連続性進展を呈することを報告している。また, 腫瘍径3cm以下の小型膵癌においても進行癌と同様に脈管浸潤や膵内神経浸潤が高頻度にみられ, 間質の結合織の増生も著しく, 癌巣が浸潤性発育を示すことが特徴づけられる¹⁵⁾。

本症の予後を左右する因子として腫瘍の大きさ, リンパ節転移, 膵前方被膜への浸潤, 膵後方浸潤, 門脈系浸潤などが検討され¹¹⁾¹²⁾, 膵癌取り扱い規約でもStage分類試案として提示されている。われわれの症例でもT_{3,4}, si, rpiの症例の予後は極めて悪かった。各施設における癌切除後長期生存例の特徴は, やはり進行度のより低い癌で, かつ治癒切除例である³⁾⁴⁾ことに意見は一致しているが, さらに松野ら¹⁶⁾, Mannellら¹⁷⁾は長期生存例の組織学的な特徴として膨張性発育を呈し, 膵被膜浸潤, 脈管浸潤のないものとしている。

膵管内への連続性進展¹⁸⁾, 膵頭神経叢への連続浸潤¹³⁾¹⁴⁾, リンパ節転移陽性率の高いこと¹²⁾¹⁹⁾などより, 膵切除断端での浸潤の有無, 膵周囲切離剥離面における浸潤の有無, リンパ節転移の有無は残膵再発, 後腹膜局所再発の原因として重要な因子である。これらの対策として門脈合併切除を含む膵全摘術, 膵頭神経叢の徹底した郭清, 大動脈周囲リンパ節の郭清などの拡大郭清が施行され検討されてきたが, 必ずしも生存率の向上にはつながっていない。その原因は松尾ら²⁰⁾も報告しているように局所再発と同時に肝転移による再発死が多いためと考えられる。自験例の検討でも, 1年以内肝転移再発死例では脈管浸潤が全例陽性であり, 組織レベルでの潜在性肝転移が膵癌切除時にすでに存在していた可能性も示唆され, 手術操作による癌細胞の門脈血内への採み出しも肝転移再発に大きく関与していると考えられる。

大腸癌手術におけるno touch isolation technique²¹⁾

が大腸癌の予後改善に大きく関与したと同様、膵癌においても門脈を早期に遮断することにより揉み出しを防ぐことが重要と思われる。このような術中操作のほかに、実験的に抗癌剤の門脈内反復投与は肝転移予防対策の1つとして有効であること²²⁾が報告されている。Gastrointestinal tumor study group²³⁾は膵癌治療切除例に対し放射線・化学療法を施行し、2年生存率46%と良好な成績を報告し、非施行例の2年生存率が18%であったことより adjuvant therapy の有効性を述べている。

このように膵癌に対しては小膵癌の発見率の向上²⁴⁾、術式の改善²⁵⁾、放射線・化学療法などの adjuvant therapy の考慮²⁶⁾など、まだまだ対策を練る余地は残されていると思われる。現在、教室では膵頭神経叢、後腹膜郭清の前に、上腸間膜静脈-臍静脈バイパス下に門脈を遮断し、門脈は浸潤の有無に関係なく全例切除し、術中・術後に adjuvant chemotherapy を施行している。

なお本論文の要旨は第50回日本臨床外科医学会総会(東京, 1988)、第33回日本消化器外科学会総会(東京, 1989)にて発表した。

文 献

- 1) 高木國夫：膵癌早期診断へのアプローチ。日臨外医学会誌 49：398-408, 1988
- 2) 川原田嘉文, 喜多豊志：拡大手術の問題点。胆と膵 9：651-657, 1988
- 3) 今泉俊秀, 羽生富士夫：膵頭部癌長期生存例の背景因子。胆と膵 8：1653-1656, 1987
- 4) 永川宅和, 太田哲生：膵頭部癌長期生存例の臨床病理学的検討。胆と膵 8：1643-1646, 1987
- 5) 斉藤洋一, 大柳治正, 奥村修一ほか：膵癌の標準術式と遠隔成績。外科治療 56：453-460, 1987
- 6) 佐藤寿雄：膵臓外科の歩みと展望。日外会誌 89：799-804, 1988
- 7) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約。第3版, 金原出版, 東京, 1986
- 8) Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: A new surgical approach. Surgery 73: 307-320, 1973
- 9) Fortner JG: Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Ann Surg 199: 418-425, 1984
- 10) Gudjonsson B: Cancer of the pancreas - 50 years of surgery - . Cancer 60: 2284-2303, 1987
- 11) 真辺忠夫, 鈴木 敏, 内田耕太郎ほか：進展様式からみた膵頭部癌切除症例の検討。日外会誌 83: 665-676, 1982
- 12) 大山廉平：膵癌切除例の臨床病理学的検討-臨床病理学的にみた予後左右因子およびリンパ節転移の検討-。日外会誌 85: 820-834, 1984
- 13) 松田真佐男, 二村雄次：膵頭部癌における神経周囲侵襲。日外会誌 84: 719-728, 1983
- 14) 萱原正都：膵癌進展様式の臨床病理学的ならびに実験的研究-とくに膵外神経叢内神経浸潤について-。日消外会誌 21: 1363-1372, 1988
- 15) 安部宗顕, 山口幸二, 有山 襄ほか：小型膵癌の臨床病理。消外セミナー 25: 20-30, 1986
- 16) 松野正紀, 宮下英士, 小針雅男ほか：膵癌切除後長期生存例の背景因子。胆と膵 8: 1647-1651, 1987
- 17) Mannell A, Weiland LH, Heerden JA et al: Factors influencing survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg 203: 403-407, 1986
- 18) 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-特に膵全摘術の適応について-。日消外会誌 19: 2382-2389, 1986
- 19) 永井秀雄：膵癌の傍大動脈リンパ節転移およびその経路に関する研究-剖検材料による検討-。日外会誌 88: 308-317, 1987
- 20) 松尾繁年, 角田 司, 原田 昇ほか：再発形式からみた膵癌治療のあり方。消外セミナー 25: 290-304, 1986
- 21) Turnbull RB Jr: Cancer of the colon. The five and ten year survival rates following resection utilizing the isolation technique. Ann R Col Surg Engl 46: 243-250, 1970
- 22) 岩崎 甫, 中込 博, 上野 明ほか：抗癌剤門脈内反復投与による肝転移予防の実験的研究。日消外会誌 21: 1050-1053, 1988
- 23) Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer 59: 2006-2010, 1987
- 24) 相部 剛, 野口隆義, 中田和幸ほか：超音波内視鏡。胆と膵 9: 181-186, 1988
- 25) 三村 久, 高倉範尚, 浜崎啓介ほか：胆膵領域癌に対する門脈合併切除。手術 40: 15-19, 1986
- 26) 尾崎秀雄, 木下 平, 上坂克彦ほか：進展様式からみた膵癌の手術術式と合併療法。胆と膵 9: 645-650, 1988

**Clinicopathological Characters in Resected Cases with Carcinoma of the Pancreas
—with Special Reference to Factors Affecting the Prognosis—**

Norichika Matsui, Nobuyoshi Morita, Hiroshi Hiraoka, Izumi Etoh, Shinji Noshima,
Tadahiko Enoki, Motonori Okino and Kensuke Esato

First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine

Twenty patients who underwent resection for carcinoma of the pancreas were reviewed clinicopathologically with respect to factors influencing their prognosis. The pancreatic cancer was characterized by mostly tubular adenocarcinoma spreading invasively into the surrounding tissues, and the incidence of invasion to lymphatic vessels, nerves and veins was 90%, 80% and 60%, respectively. Tumor size of more than 4 cm, capsular invasion of the tumor, and invasion to retroperitoneal tissues shortened the survival time. Invasion to veins and lymphatic vessels influenced the outcome, and was demonstrated in all cases in which the patient died of liver metastasis within one year after resection of the tumor. Therefore, methods for preventing liver metastasis as well as extended surgery should be used in the treatment for carcinoma of the pancreas.

Reprint requests: Norichika Matsui First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine
1144 Kogushi, Ube, 755 JAPAN
