

## 膵頭部癌における神経浸潤とリンパ節転移

金沢大学医学部第2外科

萱原 正都 永川 宅和 上野 桂一  
太田 哲生 小林 弘信 角谷 直孝  
森 和弘 中野 達夫 宮崎 逸夫

膵頭部癌切除例44例を対象に神経浸潤を膵内神経浸潤と神経叢内神経浸潤にわけ、リンパ管浸潤、リンパ節転移との関係を臨床病理学的に比較検討した。44例中39例がrpeであり、膵内神経浸潤を40例(91%)にみた。神経叢浸潤はrpe 39例中27例(69%)に認められ、膵内神経浸潤とリンパ管浸潤、リンパ節転移とは相関がなかった。神経叢浸潤と膵内神経浸潤は有意な正の相関がみられたが、リンパ管浸潤やリンパ節転移とは明らかな相関はみられなかった。リンパ管浸潤とリンパ節転移は正の相関をみた。神経叢浸潤陽性例が陰性例に比べ、リンパ節転移率が高く、とくに④転移率は神経叢浸潤陽性例が有意に高率であった。しかし、④転移陰性例でも10例に膵頭神経叢第2部に浸潤がみられ、神経叢の完全切除が重要と考えられた。

**Key words:** pancreas head cancer, neural invasion of the pancreas cancer, plexus invasion of the pancreas cancer, lymph node metastasis of the pancreas cancer, radical retroperitoneal dissection of the pancreas cancer

### はじめに

消化器癌のなかでも膵癌は治療成績不良な疾患の一つであり、発見時にはすでに進行癌の様相を呈していることが多く、肉眼的に治癒切除と判定されてもその約半数が主に後腹膜剝離面癌浸潤陽性のため組織学的には非治癒切除に終わっている。また、再発形式からみても大動脈周囲リンパ節、神経浸潤、リンパ管浸潤を主体とした後腹膜再発が高率にみられることも膵癌の大きな特徴といえる<sup>1)</sup>。なかでも神経浸潤を含めたいわゆる間質浸潤とリンパ節転移は膵癌外科治療のうえで重要な問題のひとつである。しかし、神経浸潤についてはいまだ十分には解明されておらず、膵頭神経叢を中心とした神経叢浸潤とリンパ節転移についてその臨床病理学的特徴を把握しておくことは膵癌治療成績向上のために重要である。

そこで今回、教室で経験した膵頭部癌切除例について神経浸潤とリンパ節転移を臨床病理学的に検討し、興味ある知見を得たので報告する。

### 対象と方法

対象は過去16年間に教室で経験した膵頭部癌切除症

例のうち大動脈周囲リンパ節を含めたR<sub>2</sub>以上の郭清がなされ、かつ詳細な臨床病理学的検索が可能であった膵管癌44例である。これら44例の手術術式は膵頭十二指腸切除(PD)が31例、膵全摘術(TP)が13例であった。PD 31例のうち門脈合併切除が16例、上腸間膜動脈合併切除が1例、下大静脈切離または部分切除が3例、腎静脈切離が3例に施行された。TP 13例のうち門脈合併切除は11例に施行された。郭清度別にみると、上腸間膜動脈周囲神経叢の完全郭清がなされた拡大郭清例が34例、右側半周性の郭清にとどめた準拡大郭清例は10例であった。

組織学的所見は膵癌取扱い規約<sup>2)</sup>に従ったが、腫瘍径の計測は組織学的に行った。その最大径“t”により、2.0cm以下のものをt<sub>1</sub>、2.1cm~4.0cmのものをt<sub>2</sub>、4.1cm~6.0cmのものをt<sub>3</sub>、6.1cm以上のものをt<sub>4</sub>とした。さらに、t<sub>2</sub>については3cm以下のt<sub>2a</sub>と3.1cm以上のt<sub>2b</sub>に細分した。また、本論文では神経叢浸潤を膵外神経叢内の神経浸潤と定義し、Plx-neで表現した<sup>3)</sup>。

神経浸潤の程度を膵内神経浸潤に関してはne<sub>0</sub>、ne<sub>1</sub>、ne<sub>2</sub>、ne<sub>3</sub>、膵外神経叢浸潤に関してはPlx-ne<sub>0</sub>、Plx-ne<sub>1</sub>、Plx-ne<sub>2</sub>、Plx-ne<sub>3</sub>の4段階に分類した。44例のうち組織学的治癒切除例は24例、非治癒切除例が20例であった。なお、相関の検定にはSpearmanの順位

相関係数を使用した。

結 果

1. 組織学的腫瘍径と膵後方浸潤, 膵内神経浸潤

膵頭部癌44例のうち rpo が 5 例, rpe が 39 例であった。腫瘍径と膵後方浸潤とは相関がなく, いずれの腫瘍径においても膵後方浸潤は高率にみられた。とくに t<sub>1</sub> 3 例中 2 例が rpe であった。膵内神経浸潤は膵後方浸潤と同様, 腫瘍径とは相関がなく, 44 例中 40 例(91%)に認められた。また, t<sub>1</sub> 3 例中 2 例が神経浸潤陰性であったが, 2 例の組織型は乳頭腺癌で, INF $\alpha$ , INF $\beta$  がそれぞれ 1 例ずつであった (Table 1)。

2. 膵内神経浸潤とリンパ管浸潤, リンパ節転移

44 例について膵内神経浸潤とリンパ管浸潤, リンパ節転移の関係について検討した。リンパ管浸潤が高度なものほど膵内神経浸潤も高度となる症例が多いが, 両者の順位相関係数は r=0.29 と明かな相関はみられなかった (Fig. 1)。また, 膵内神経浸潤とリンパ節転移の関係も同様に相関係数 r=0.24 と相関はみられなかった (Fig. 2)。

3. 組織学的腫瘍径と神経叢浸潤

Table 1 Correlation between histological tumor size and retroperitoneal invasion or neural invasion in the pancreas

	rpo	rpe	ne(+)
t <sub>1</sub> (n= 3)	1	2	3 (100%)
t <sub>2a</sub> (n=12)	1	11	12 (100%)
t <sub>2b</sub> (n=15)	1	14	15 (100%)
t <sub>3</sub> (n=11)	1	10	9 ( 82%)
t <sub>4</sub> (n= 3)	1	2	1 ( 33%)
	5	39	40 ( 91%)

t<sub>1</sub>: ≤2.0 cm t<sub>2a</sub>: 2.1~3.0 cm t<sub>2b</sub>: 3.1~4.0 cm  
t<sub>3</sub>: 4.1~6.0 cm t<sub>4</sub>: 6.1 cm ≤

Fig. 1 The relationship between intrapancreatic neural invasion and lymphatic invasion

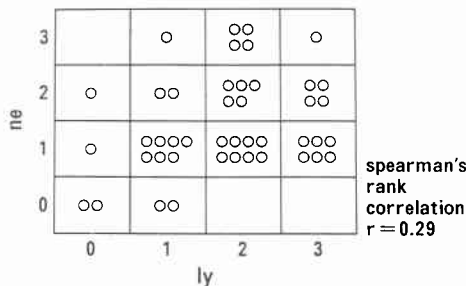


Fig. 2 The relationship between intrapancreatic neural invasion and lymph node involvements

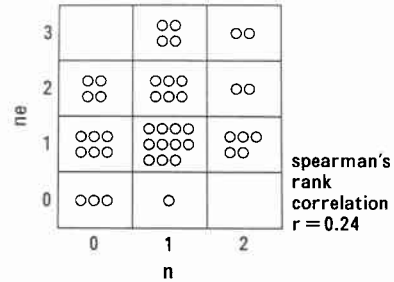


Table 2 Correlation between histological tumor size and plexus invasion (rpe 39 cases)

	Plx-ne(-)	Plx-ne(+)
t <sub>1</sub> (n= 2)	0	2 (100%)
t <sub>2a</sub> (n=11)	6 (55%)	5 ( 45%)
t <sub>2b</sub> (n=14)	2 (14%)	12 ( 86%)
t <sub>3</sub> (n=10)	3 (30%)	7 ( 70%)
t <sub>4</sub> (n= 2)	1 (50%)	1 ( 50%)
	12 (31%)	27 ( 69%)

Plx-ne(-): negative neural invasion in the plexus  
Plx-ne(+): positive neural invasion in the plexus

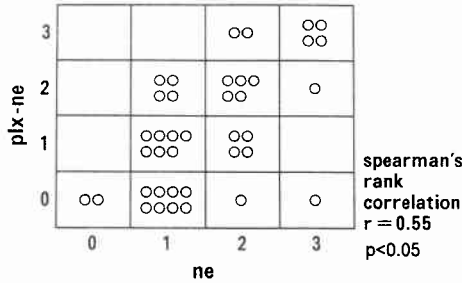
rpe 39 例において組織学的腫瘍径と神経叢浸潤の関係をみると, 全体では 27 例(69%)に神経叢浸潤がみられたが, 腫瘍径による神経叢浸潤の差異はなく, t<sub>1</sub> 100%, t<sub>2a</sub>, t<sub>2b</sub> を合わせた t<sub>2</sub> 25 例中 17 例(68%)に神経叢浸潤がみられ, 腫瘍径が小さくても高率に神経叢浸潤が認められた (Table 2)。また, rpo を含めても t<sub>1</sub> 3 例中 2 例が神経叢浸潤を伴っており注目された。

4. 膵内神経浸潤, 神経叢浸潤, リンパ管浸潤, リンパ節転移の相互関係

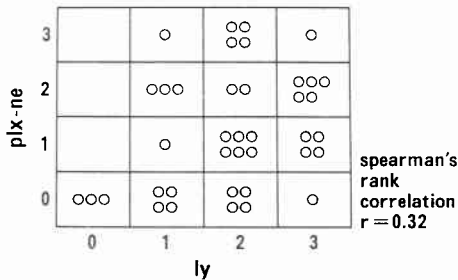
rpe 39 例について膵内神経浸潤と神経叢浸潤の関係を検討した。膵内神経浸潤が高度になるにつれて神経叢浸潤も高度となり, これら両者の順位相関係数は r=0.55 と有意の相関がみられた (Fig. 3)。また, 膵内神経浸潤を ne<sub>0-1</sub> と ne<sub>2-3</sub> に神経叢浸潤を plx-ne<sub>0-1</sub> と plx-ne<sub>2-3</sub> にわけても有意な相関がみられた。

一方, 神経叢浸潤とリンパ管浸潤の関係はリンパ管浸潤が高度なものほど神経叢浸潤が高度となっていたが, 相関係数は r=0.32 で有意な相関はみられなかった (Fig. 4)。神経叢浸潤の程度とリンパ節転移の関係をみると, リンパ節転移があっても神経叢浸潤がみら

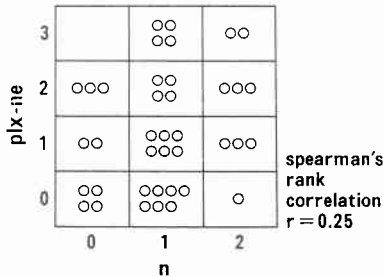
**Fig. 3** The relationship between intrapancreatic neural invasion and extrapancreatic plexus invasion (rpe 39 cases)



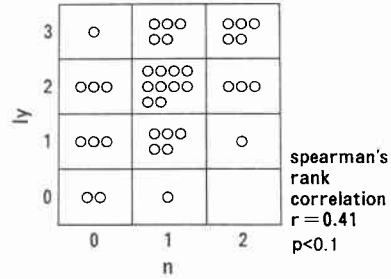
**Fig. 4** The relationship between plexus invasion and lymphatic invasion



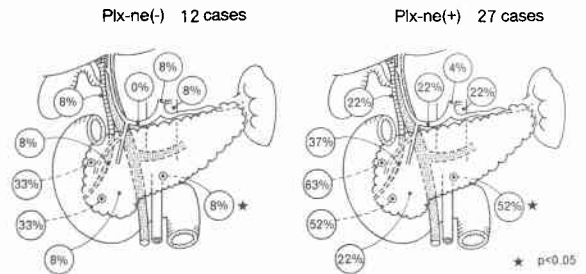
**Fig. 5** The relationship between plexus invasion and lymph node involvements



**Fig. 6** The relationship between lymphatic invasion and lymph node involvements



**Fig. 7** The relationship between plexus invasion and incidence of lymph node metastasis



**Table 3** Comparison between positive and negative plexus invasion

	Plx-ne(-)	Plx-ne(+)	
stage	I	1	0
	II	6	5
	III	13	6
	IV	7	1
INF	$\alpha$	0	1
	$\beta$	12	6
	$r$	15	5
stroma	med	2	2
	int	11	6
	sci	14	4

れない症例や、逆に、リンパ節転移がなく神経叢浸潤陽性例もあり両者間の相関係数は $r=0.25$ と相関は認められなかった(Fig. 5)。しかし、リンパ管浸潤とリンパ節転移は $r=0.41$ であり、リンパ管浸潤の高度なものほどリンパ節転移が高度となる傾向がみられた(Fig. 6)。

5. 神経叢浸潤とリンパ節転移部位

リンパ節の部位別転移率を神経叢浸潤の有無に分けて検討した。神経叢浸潤陰性例では⑬転移率は33%であったが、神経叢浸潤陽性例では⑬転移率は50%を越

え、⑧⑭⑯転移率も高率となっていた。とくに⑭転移率は神経叢浸潤陽性例が陰性例に比べ、有意に高率であった(Fig. 7)。なお、神経叢浸潤陽性例と陰性例の背景因子の差は認めなかった(Table 3)。

6. 神経叢浸潤部位

神経叢浸潤部位は膵頭神経叢第2部が最も多く17例で、第1部が5例、1部と2部の両者に認められたものが3例であった(Table 4)。また、⑭転移率を第2部とそれ以外の神経叢浸潤部位に分けて検討したが、

**Table 4** Localization of plexus invasion

Localization	case
Plx. hdl.	2
Plx. pc I	5
+hdl	1
Plx. pc II	17
+asm	2
+ce	2
+hdl	3
Plx. pc I + II	3

Plx. hdl. : Plexus in the hepatoduodenal ligament

Plx. pc I : 1st portion of the plexus pancreaticus capitalis

Plx. pc II : 2nd portion of the plexus pancreaticus capitalis

Plx. asm : Plexus around the superior mesenteric artery

Plx. ce : Plexus around the celiac axis

**Table 5** Plexus invasion and No. 14 lymph node

	No. 14 LN meta	
	positive	negative
Plx. pc II	10	10
other plexus	4	3

⑭転移陰性例でも10例に膵頭神経叢第2部に浸潤がみられた (Table 5).

### 考 察

われわれの教室では1973年末より徐々に郭清範囲を拡大し、1977年には translateral retroperitoneal approach による広範囲後腹膜郭清膵切除術を開発し<sup>4)</sup>、現在までに5年以上生存例も7例とわずかながらではあるが治療成績の向上をみている<sup>5)</sup>。

しかしながら比較的早期に再発をきたす症例も少なくなく、切除例での再発形式をみると後腹膜局所再発が高率であり、膵後方組織への進展様式とくに神経浸潤と大動脈周囲リンパ節転移が重要な因子を占めていた<sup>1)</sup>。最近になり膵癌の神経浸潤の進展様式、臨床病理学的意義<sup>3)6)~8)</sup>などがしだいに解明されつつあるが、いまなお不明な点が多い。そこで今回教室における切除例をもとに神経浸潤、リンパ管浸潤、リンパ節転移を中心に各因子間の相互関係について検討した。

今回の検討では rpe のほぼ全例に膵外神経叢内神経浸潤だけでなく、リンパ管浸潤や脂肪組織内結合織内浸潤が認められたが、永井ら<sup>9)</sup>は神経叢浸潤を広い意味でとらえ、ほぼ同様の成績を報告している。2cm以

下のいわゆる小膵癌においても膵後方浸潤が高率であり<sup>9)7)10)</sup>、自験例でも腫瘍径と関係なく膵後方浸潤、膵外神経叢浸潤が高率であった。この結果は術前に各種画像診断を駆使しても膵後方浸潤の有無の正確な判定が困難である現在、膵後方組織を en bloc に切除することの重要性を裏付けているものと考えられる。

組織型、浸潤増殖様式、間質結合織の多寡などと膵内外神経浸潤の有無とは相関がないことが多い<sup>3)</sup>。今回の検討では t<sub>4</sub> の3例中2例に神経浸潤がみられなかったが、これら2例の組織型は乳頭腺癌であり、浸潤様式は INF $\alpha$ ,  $\beta$  であった。長与ら<sup>8)</sup>は膵癌の53.5%に神経浸潤がみられ、高分化型の腺癌にその傾向が強いと報告し、Miller ら<sup>11)</sup>、Drapiewski<sup>12)</sup>は悪性度と神経浸潤の頻度とは相関しなかったと報告している。

神経浸潤とリンパ管浸潤について松田ら<sup>7)</sup>は両者間に相関はなかったと述べている。今回の検討では膵内神経浸潤とリンパ管浸潤とは相関はなかったものの、リンパ管浸潤の高度なものほど膵外神経叢浸潤が高度になる傾向がみられた。さらに、神経叢浸潤と膵内神経浸潤とは有意な相関が認められた。

ところで、膵癌取り扱い規約では膵内神経浸潤の程度分類の記述はされているが、神経叢内神経浸潤の程度については規定されていない。われわれは以前より神経浸潤のなかでも膵外神経叢内神経浸潤に着目してその臨床病理学的意義を報告してきたが<sup>3)</sup>、今回の成績をみても神経浸潤の程度を膵内と膵外神経叢に分類することは今後の臨床病理学的検討の際に重要と考えられる。

膵外神経叢浸潤部位について Plx. pcII. が74%を占め、Plx. asm, Plx. ce までの浸潤を伴っていたものがそれぞれ2例ずつみられた。松田ら<sup>7)</sup>も8例中7例が Plx. pcII. に浸潤をみ、そのうちの2例は Plx. asm. へまで浸潤を認めたと報告している。

リンパ節転移部位については松田ら<sup>7)</sup>は⑬⑰⑱⑲⑳の転移率が高いと報告しているが、自験例でもほぼ同様の成績であり、とくに⑭転移については神経叢浸潤陽性例の方が有意に高率であった。Drapiewski<sup>12)</sup>は膵癌剖検例83例のうち神経浸潤のみられた膵癌70例中17例はリンパ節転移がみられなかったと報告し、自験例でも5例がリンパ節転移陰性かつ神経叢浸潤陽性であった。⑭転移率について Plx. pcII. 浸潤陽性例と陰性例にわけて比較検討したが両者間に差はみいだされなかった。すなわち SMA 周囲にリンパ節転移がなくとも膵頭神経叢第2部や上腸間膜動脈周囲神経叢への

浸潤が多く、第2部への浸潤が10例にみられた結果を考慮すると上腸間膜動脈周囲神経叢の切除を含めたリンパ節郭清がきわめて重要であり、リンパ節転移と神経叢浸潤は異なった進展様式と考えて外科治療を行う方が良策と考える。

小膵癌といえども膵後方浸潤が高率に認められることより、術中迅速検査で④転移陰性と判定された場合でも門脈合併切除に加え膵外神経叢の完全郭清を含む広範囲後腹膜郭清膵切除術を膵頭部癌の基本術式とすべきである<sup>3)</sup>。

最後に、神経浸潤は膵癌の特徴的病理学的所見であるとともに、外科治療の大きな問題かつ壁であり、今後の臨床病理学的追求が望まれる。

#### 文 献

- 1) 萱原正都, 永川宅和, 上田順彦ほか: 再発形式からみた膵頭部癌の手術術式の検討. 日消外会誌 21: 1277—1281, 1988
- 2) 日本膵癌取扱規約. 第3版, 金原出版, 東京, 1986
- 3) 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
- 4) 永川宅和, 倉和 圓, 小西孝司ほか: 膵癌における後腹膜郭清法—translateral retroperitoneal approach—. 医のあゆみ 111: 339—341, 1979
- 5) 永川宅和, 上野桂一, 太田哲生ほか: Quality of life よりみた膵胆道系癌拡大手術の評価. 日消外会誌 23: 967—972, 1990
- 6) 永川宅和, 東野義信, 宮崎逸夫: 膵・胆道系癌の神経周囲浸潤について. 胆と膵 5: 1031—1033, 1984
- 7) 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
- 8) 長与健夫, 村上信之, 松岡幸彦: 胆嚢癌, 胆管癌および膵管癌の局所神経侵襲について. 癌の臨 22: 1406—1409, 1976
- 9) 永井秀雄, 黒田 慧, 和田祥之ほか: 膵癌根治手術の条件. 胆と膵 4: 1091—1104, 1983
- 10) 東野義信, 永川宅和, 宮崎逸夫: 病理組織学的進行度の対比よりみた小膵癌の外科治療の考え方. 胆と膵 4: 1085—1090, 1983
- 11) Miller JR, Baggenstoss AH, Comfort MW: Carcinoma of the pancreas: Effect of histological type and grade of malignancy on its behavior. Cancer 4: 233—241, 1951
- 12) Drapiewski JF: Carcinoma of the pancreas: A study of neoplastic invasion of nerves and its possible clinical significance. Am J Clin Pathol 14: 549—556, 1944

### Neural Invasion and Lymph Node Metastasis in the Head of the Pancreas Carcinoma

Masato Kayahara, Takukazu Nagakawa, Keiichi Ueno, Tetsuo Ohta, Hironobu Kobayashi,  
Naotaka Kadoya, Kazuhiro Mori, Tatsuo Nakano and Itsuo Miyazaki  
The Second Department of Surgery, Kanazawa University, School of Medicine

Clinicopathological studies of 44 ductal carcinomas of the head of the pancreas revealed 39 cases of retroperitoneal invasion (rpe) and 40 cases of perineural invasion in the pancreas. In the 39 rpe cases, perineural invasion in the plexus was observed in 27 cases (69%). Neither perineural invasion in the pancreas nor that in the plexus bore any relationship to tumor size. There was no correlation between the degree of intrapancreatic perineural invasion and that of lymphatic invasion or lymph node involvement. However the degree of perineural invasion in the plexus had a statistically significant correlation with that of intrapancreatic perineural invasion. The cases of positive plexus invasion showed high frequency of lymph node involvement. In particular, the No. 14 lymph node. In cases of absence of involvement of No. 14 lymph node, 10 involved perineural invasion in the plexus, particularly in the second portion of the extrapancreatic plexus. These results indicate that perineural invasion is a different manner of invasion from that in lymph node metastasis. We concluded that complete dissection of the extrapancreatic plexus, including the lymph nodes and soft tissue around the pancreas is necessary in order eradicate ductal carcinoma of the pancreas.

**Reprint requests:** Masato Kayahara Second Department of Surgery, Kanazawa University School of Medicine  
13-1 Takaramachi, Kanazawa, 920 JAPAN