

特集 1

膵頭部癌のリンパ節・周囲結合組織進展と 遠隔成績からみた至適郭清範囲

大阪府立成人病センター外科

石川 治 大東 弘明 中野 博史 安田 卓司
中森 正二 平塚 正弘 亀山 雅男 佐々木 洋
甲 利幸 古河 洋 今岡 真義

我々は1981年来膵頭部癌切除に際し、郭清範囲を1群リンパ節のみ(D1)から1, 2群リンパ節および周囲結合組織(D2 α)へと拡大してきた。その結果、局所再発は減少し5年生存率も9%から29%へと向上した(p<0.05)。リンパ節転移陽性例の5年生存率も0%から14%へと向上した(p<0.05)。D2 α 群のうち、n(+)で5年生存した例の大半はn₁、特に⑬/⑰リンパ節に転移が限局していた例であった。その他のリンパ節に転移が及んでいた場合の遠隔成績は有意に不良であった。しかしリンパ節転移が陰性あるいは⑬/⑰リンパ節に限局していても、約40%の症例が膵周囲結合組織内に微小浸潤(MI)を有していて、膵頭部・上腸間膜動脈・腹腔動脈神経叢方向にMIが見られても約40%の5年生存率が得られた。一方、総肝動脈・肝十二指腸靱帯あるいは膵頭部下縁方向にMIの見られた症例からはいまだ5年生存を得ていない。以上より、リンパ節転移が陰性あるいは⑬/⑰に限局する症例にこそ、膵頭部・上腸間膜動脈・腹腔動脈神経叢を始めとする膵周囲結合組織郭清の意義は大きい。

Key words: pancreatic head cancer, lymphadenectomy, connective tissue clearance

緒 言

膵癌切除後の遠隔成績は極めて不良であり、半数以上の症例が術後2年以内に局所再発や遠隔(主に肝)転移によって死亡している。ところで膵癌局所進展の特徴はリンパ節転移に加えて、神経周囲浸潤を初めとする後腹膜結合組織への微小浸潤¹⁾²⁾であり、これらの不完全郭清は局所再発死亡につながる。そこで我々は局所再発を減少させ遠隔成績を向上させるため、1981年来膵頭部癌切除時の郭清範囲を従来の1群リンパ節(D1)から1, 2群リンパ節および周囲結合組織(D2 α)へと拡大してきた³⁾。本稿では遠隔成績から見て、D2 α 郭清が膵癌局所進展の意義ある郭清となっているのか、否かを検討した。また、それらは如何なる症例かを解析し、D2 α 郭清の適応と限界を検討した。

対象症例

1996年までに大阪府立成人病センター外科にて手術を施行した通常型膵管癌(粘液産生膵癌・嚢胞腺癌・潜在癌を除く)は437例であった。このうち、肉眼的治癒切除例は184例(42%)で、膵頭部癌は153例であった。術前放射線治療施行27例を除く126例を対象とした(Table 1)。1981年までの37例に対しては1群リンパ節のみの郭清(D1)、それ以後の89例には1および2群リンパ節とその周囲結合組織の徹底郭清(D2 α)が施行された。切除したリンパ節および結合組織は膵癌取扱規約(4版)⁴⁾の部位分類に従って、組織学的に転移・浸潤の有無を検索し、遠隔成績との相関関係を検索した。

結 果

手術関連死亡9例を除く耐術117例の背景因子をD1群32例とD2 α 群85例の間で比較した(Table 1)。その結果、D2 α 群の方に進行癌(ts, t)症例がやや多い傾向であったが、有意の差ではなかった。但し、1981年まで(D1群)は門脈浸潤例はすべて切除適応外となっていた。

*第49回日消外会総会シンポ1・消化器癌における至適切除範囲(胆・膵)

<1997年7月2日受理>別刷請求先:石川 治
〒537 大阪市東成区中道1-3-3 大阪府立成人病センター外科

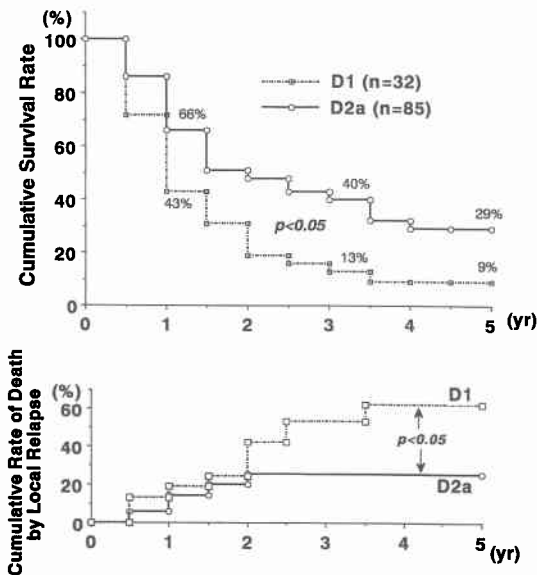
Table 1 Background factors in patients who tolerated the pancreatic head cancer resection

		D1 (-1981)	D2a (1981-)	
No. Operations		37	89	
Operative deaths		5	4	
Patients tolerating operation		32	85	
Size of tumor	ts=1	5(16%)	12(14%)	ns.
	ts=2	23(72%)	52(61%)	
	ts=3	4(13%)	21(25%)	
Nodal involvement	n=0	7(22%)	22(26%)	ns.
	n=1	25(78%)	34(40%)	
	n=2	-----	29(34%)	
Primary tumor extension	t=1	7(22%)	10(12%)	ns.
	t=2	19(59%)	18(56%)	
	t=3	6(19%)	27(32%)	
Portal vein resection*		0(0%)	45(53%)	

* : involved by cancer

Fig. 1 Comparisons of cumulative survival rate (upper) and cumulative rate of cancer death by locoregional recurrence (lower) between D1-and D2a-groups

The D2a-group was significantly superior to the D1-group in both cumulative survival rate and cumulative rate of cancer death by locoregional recurrence alone.



耐術例について累積生存率を比較すると (Fig. 1上), D1群の1, 3, 5年生存率43%, 13%, 9%と較

Table 2 Comparison of 5-year survival rates in relation to the status of nodal involvement between D1-ans D2a-dissection

	n(-)	n(+)	n1	n2
D1	43% (3/7)	0% (0/25) ^a	-----	-----
D2a	53% (8/15)	16% (9/57) ^a	27% (8/30) ^b	4% (1/27) ^b

a, b: p<0.05

* : The patients who have been still alive for less than 5-postoperative years are excluded

Table 3 Distribution of positive nodes in 85 pancreatic head cancers

Lymph node-Group	Positive cases (%)	NI* limited to this group	Overlapped with NI* in ⑬/⑭/⑰
⑬	44 (52%)	9/44 (20%)	-----
⑭	41 (48%)	2/41 (5%)	-----
⑰	32 (38%)	5/32 (16%)	-----
⑯	15 (18%)	0/15 (0%)	15/15 (100%)
⑫	13 (15%)	0/13 (0%)	12/13 (92%)
⑧	9 (11%)	0/9 (0%)	8/9 (89%)
⑪	7 (8%)	0/7 (0%)	7/7 (100%)
⑮	5 (6%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)
⑤⑥	4 (5%)	0/4 (0%)	4/4 (100%)
⑱	4 (5%)	0/4 (0%)	4/4 (100%)
⑦	2 (2%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)
⑨	2 (2%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)
⑩	1 (1%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)
①④	0 (0%)	-----	-----

NI* : nodal involvement

Lymph node grouping is based on the classification⁴ proposed by Japan Pancreas Society

べて, D2a群ではおのおの66%, 40%, 29%と有意に改善していた。局所再発巣独による累積再発死亡率を比較すると (Fig. 1下), D1群に較べてD2a群では局所再発による死亡率は有意に減少していた。なお, 遠隔転移による再発死亡率には著差はなかった。

リンパ節転移度別に5年生存率を比較した (Table 2)。その結果, D1群の5年生存者(3例)はすべてn₀であったが, D2a群ではn(+)でも9例(16%)の5年生存例が得られた (p<0.05)。しかし, D2a群n(+)症例をn₁とn₂に分けて5年生存率を比較すると, それぞれ27%と4%であり, これら両者間にも有意差が見られた (p<0.05)。

D2a群耐術85例において, リンパ節の部位別に転移陽性率を比較した (Table 3)。その結果, ⑬⑭⑰への転移率は圧倒的に高く (p<0.05), 以下⑯⑫⑧の順に減少していた。転移陽性例のうち1部位にのみ転移し

Table 4 The incidence of microinvasion and 5-year survival rates in groups (a)-(d)

	(a) n(-)	n(+) but limited in ⑬⑭⑰		(d) n(+) beyond ⑬/⑰/⑱
		(b) : limited in ⑬⑰	(c) : positive in ⑱	
No. of patients	22	15	15	33
Microinvasion				
(1) negative	15 (68%)	7 (47%)		14 (29%)
5-yr surv. rate	6/9 (67%)	5/7 (71%)		1/11 (9%)
(2) positive in ph/sma/ce	6 (27%)	6 (40%)		31 (65%)
5-yr surv. rate	2/5 (40%)	2/5 (40%)		1/20 (5%)
(3) ch/hdl/inferior head	4 (18%)	4 (27%)		11 (23%)
5-yr surv. rate	0/3 (0%)	0/3 (0%)		0/9 (0%)

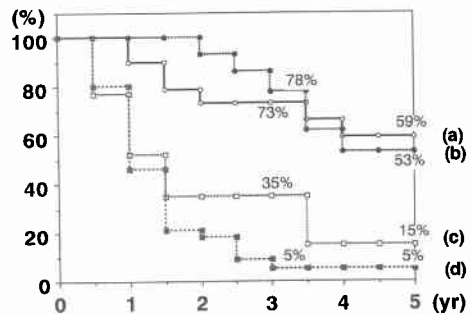
ていた症例の頻度を部位別に比較すると、⑬20%、⑰16%、⑱5%であった。その他のリンパ節11部位は単独転移部位となっていなかった。一方、これら11部位へリンパ節転移のあった症例のほとんどが、⑬⑭⑰のいずれかにも転移を有していた。

以上の結果に基づいて、これら85例を以下の4群に分類した (Table 4)。

①群：リンパ節転移陰性例(22例)、②群：転移部位が⑬および/または⑰に局限していた例 (15例)、③群：⑱に転移を認めたが、⑬⑰以外のリンパ節に転移のなかった例(15例)、④群：⑬⑭⑰以外のリンパ節に転移のあった例(33例)。これら4群の累積生存率を比較すると (Table 2)、①②群の5年生存率はそれぞれ59%、53%と良好であった。一方、③群の5年生存率は15%、④群では5%でいずれも①②群と比較して有意に低率であった。

膵周囲結合組織を膵頭部・上腸間膜動脈・腹腔動脈神経叢方向と総肝動脈・肝十二指腸靱帯あるいは膵頭部下縁方向の2方向に分けた。それぞれの中に、神経周囲浸潤や脈管侵襲などの形で微小浸潤 (MI: microinvasion) していた (原発巣からの直接浸潤を除く) 頻度とそれらの5年生存率を見た (Table 4)。その結果、いずれの方向にも MI を認めなかった頻度は、①群68%、②群47%、③+④群29%であった。膵頭部・上腸間膜動脈・腹腔動脈神経叢方向に MI が認められた頻度は①群27%、②群40%、③+④群65%と増加した。なお、総肝動脈・肝十二指腸靱帯あるいは膵頭部下縁方向に MI の見られた頻度は①群18%、②群27%、③+④群23%で、各群間で著差は無かった。①群と②群の5年生存率は、MI の無い場合67%、71%と良好であった。膵頭部・上腸間膜動脈・腹腔動脈神経叢方向に MI の見られた場合の5年生存率は40%、40%で、MI の無かった場合の5年生存率と較べて有意差はなかった。

Fig. 2 Cumulative survival rates compared among the four groups (a~d).
p<0.05: (1) or (b) vs. (c) or (d).



しかし、総肝動脈・肝十二指腸靱帯あるいは膵頭部下縁方向に MI の見られた場合には両群 (①群と②群) ともに5年生存率を認めていない。なお、③+④群の5年生存率は MI の有無や部位にかかわらずすべて不良であった (0~9%)。

考 察

我が国では早くから膵癌の膵外進展様式 (リンパ節転移や神経周囲浸潤など¹⁾²⁾が詳細な病理学的研究によって解明され、その結果として拡大郭清の必要性が提唱されてきた。また、我々はすでに、D2a 郭清が D1 郭清に較べて局所再発を減少させ、5年生存率を8%から27%まで向上させたことを報告してきた³⁾。本報告でも、その後進行癌症例の占める割合が増えたにもかかわらず、5年生存率は依然29%と低下しなかった。また Henne-Brunce らも prospective study で拡大郭清の意義を認めつつある⁵⁾。

すでに⑬⑭⑰リンパ節は膵頭部癌の好転移部位で^{6)~8)}、14a を除くとすべて1群リンパ節に分類されている⁴⁾。我々の結果でも同様に⑬⑭⑰リンパ節への転移率は高く、さらにその他の11部位に転移のあった例

の大半が⑬⑭⑰リンパ節にも転移陽性であった。また、⑬⑰⑱のうち、⑭にのみ転移のあった症例は最も少なかったことから、上記①～④の4群に分けて成績を比較した。その結果、我々のD2 α 群のうちn(+)で長期生存した例の大半はn₁までの、しかも⑬あるいは/および⑰への転移限局例(⑤群)であったことから、n₂症例やn₁症例のなかでも⑧⑫⑱にまで転移のあるもの(③④群)に対して、拡大郭清を行う意義は少ないことが明かとなった。なお、⑭や⑰リンパ節に転移があっても(郭清によって)5年生存が得られたという報告がまれに見られる。実際、我々の③や④群でもそのような症例が極めて少数ながら経験されている。このような症例はむしろ例外的であって、これをもって同部リンパ節転移陽性例はすべて切除すべしと結論づけるわけにはいかない。その他の短期再発死亡例と較べて背景因子にどのような差異があったのかを検討する必要がある。

ところで⑬⑰リンパ節は郭清度を上げなくても完全切除できる部位にあるので、「D1郭清で十分であり、D2郭清を行う必要があるのか」という疑問が湧く。実際、Satakeら⁹⁾は2cm以下の小膵癌を集計したところ、その遠隔成績はD1とD2(すべてがD2 α ではない)で差がなかったと報告している。しかし、リンパ節転移陰性例(①群)や⑬⑰に転移が限局している症例(⑤群)のうち、膵頭部・上腸間膜動脈・腹腔動脈神経叢方向にMI陽性であった例が約40%に見られ、このうちの40%が5年生存したことは極めて重要な知見であった。もしこのような症例に結合組織郭清が不十分(リンパ節のみの郭清)であったならば、これらのMI巣が遺残した可能性が強いからである。特に上腸間膜動脈周囲の完全郭清は術後の頑固な下痢につながるため、同部の郭清を回避(神経温存)してその周辺にある⑭リンパだけを郭清してはどうかという提唱もされ始めているが、我々の結果からは同部結合組織の郭清こそが最重要郭清領域であると考えられた。なお、⑭⑰リンパ節領域の結合組織を徹底郭清すれば、同リンパ節も自ずから切除されることになる。一方、総肝動脈・肝十二指腸靱帯あるいは膵頭部下縁方向にMIの見た場合には、郭清の意義は見いだせなかった。この

方向には肝動脈など残すべき脈管との間に介在する結合組織量が少なく、十分なsurgical marginが取れなかったためと推察される。

以上より、D1群とD2 α 群間で生存率と局所再発死亡率に有意の差が見られたが、転移リンパ節を切除しえたことよりもむしろ結合組織内のMIを根絶しえたことの方に意義があると考えられた。

文 献

- 1) Nagai H, Kuroda A, Morioka Y: Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreas cancer. A study of autopsy material. *Ann Surg* 204: 65-71, 1986
- 2) Nagakawa T, Kayahara M, Ueno K et al: A clinicopathologic study on neural invasion in cancer of the pancreatic head. *Cancer* 69: 930-935, 1992
- 3) Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y et al: Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 208: 215-220, 1988
- 4) 日本膵臓学会: 膵癌取り扱い規約. 金原出版, 東京, 1993
- 5) Henne-Brunnce D, Kremer B, Meyer-Pannwit U et al: Partial duodenopancreatectomy with radical lymphadenectomy in patients with pancreatic and peri-ampullary carcinomas: Initial results. *Hepato-Gastroenterology* 40: 145-149, 1993
- 6) Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y et al: Practical grouping of positive lymphnodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy. *Surgery* 121: 244-249, 1997
- 7) Nakao A, Harada A, Nonami T et al: Lymph node metastases in carcinoma of the head of the pancreas region. *Br J Surg* 82: 399-402, 1995
- 8) 斎藤洋一(膵癌登録委員会): 膵癌全国登録調査報告(1993年度症例の要約). *膵臓* 9: 499-527, 1994
- 9) Satake K, Nishiwaki H, Yokomatsu H et al: Surgical curability and prognosis for standard versus extended resections for T1 carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 175: 259-265, 1992

Histopathologic Appraisal of Lymphatic and Connective Tissue Clearance in Resection of Pancreatic Head Cancer

Osamu Ishikawa, Hiroaki Ohigashi, Hiroshi Nakano, Takushi Yasuda,
Shoji Nakamori, Masahiro Hiratsuka, Masao Kameyama, Yo Sasaki,
Toshiyuki Kabuto, Hiroshi Furukawa and Shingi Imaoka

Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

We have improved the 5-year survival rate from 9% to 29% by extending the range of lymphatic and connective tissue clearance (D2a) in resection of pancreatic head cancer. When D2a was performed, the long-term survivors were obtained mainly from the groups in which the positive nodes were absent or limited in the pancreaticoduodenal regions. Among these two groups, 40% of patients had cancer extension at a microscopic levels (microinvasion), in the nerve plexi or connective tissues beyond the pancreatic confines. The 5-year survival rate was around 40% even in the patients who had microinvasion around the superior mesenteric artery, celiac artery and aorta. Whereas, the long-term survival would be scarcely expected when the patients had either positive nodes beyond the pancreaticoduodenal region or microinvasion around the hepatic artery or inferior pancreatic head. These data lead us to conclude that the D2a-procedure is recommended for the selected patients with pancreatic head cancer.

Reprint requests: Osamu Ishikawa Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases
3-Nakamichi, 1-chome, Higashinari-ku, Osaka, 537 JAPAN
