

原発性十二指腸癌の臨床病理学的検討

大垣市民病院外科

菅原 元 山口 晃弘 磯谷 正敏
原田 徹 金岡 祐次 鈴木 正彦
芥川 篤史 鈴村 潔 臼井 達哉

原発性十二指腸癌は消化管癌のなかでは発生頻度が低いものの、比較的進行した状態で発見されることが多く予後も不良である。原発性十二指腸癌切除20例を対象とし臨床病理学的に検討した。施行術式は膵頭十二指腸切除術15例、十二指腸部分切除術3例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術2例であった。壁深達度では20例中14例に膵浸潤を認め、リンパ節転移を20例中15例に認めた。累積5年生存率は30.0%であった。単変量解析での有意な予後規定因子は組織学的分類、膵浸潤、リンパ節転移、静脈侵襲の4項目で、原発性十二指腸癌に対しては、2群リンパ節郭清を伴う幽門輪温存膵頭十二指腸切除術が標準術式と考えられた。胃への浸潤の程度によっては膵頭十二指腸切除術が必要となり、深達度mでリンパ節転移を認めない早期癌に対しては十二指腸部分切除術で根治可能と考えられた。

緒 言

乳頭部癌を除く原発性十二指腸癌は消化管癌のなかでは発生頻度が低く、通常の上部消化管検査では見逃されやすい¹⁾ため比較的進行した状態で発見されることが多く予後も不良である。今回、我々は原発性十二指腸癌を臨床病理学的に検討し、原発性十二指腸癌の予後規定因子および、適正な術式について検討したので報告する。

対象および方法

1975年1月から1999年12月までに大垣市民病院外科で治癒切除術を施行し、病理組織学的に原発性十二指腸癌(乳頭部を除く)と確認しえた20例を対象として臨床病理学的に検討した。原発性十二指腸癌の手術所見、病理組織学的所見の記載は日本胆道外科研究会、外科・病理胆道癌取り扱い規約第4版²⁾(以下、規約と略記)の乳頭部癌の項に従い、肉眼的分類だけは胃癌取り扱い規約に準じて行った。原発性十二指腸癌の予後規定因子は、性、年齢、腫瘍の占居部位、肉眼的形態分類、腫瘍の最大径、組織学的分類、膵浸潤の有無、胃浸潤の有無、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲の12項目についてLogrank検定による単変量解析を行い(Table 1)、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。また、累積生存率(以下、生存率)はKaplan-Meier法により算出した。

結 果

(1) 臨床病理学的所見

男性14例、女性6例で、年齢は35歳から86歳まで、平均63.3歳であった。

主訴は嘔吐11例、心窩部痛7例、検診による異常指摘2例であった。2例で、来院時に腹部腫瘍を触知したが、黄疸を認めた症例はなかった。

1) 術前検査所見

全例に上部消化管造影(UGI)、および上部消化管内視鏡検査(GIF)を施行した。UGIとGIFの両者を組み合わせることで、20例中18例を術前に十二指腸癌と診断した。生検で組織学的診断が不可能であった2例はいずれも十二指腸第III部の病変であった。腹部超音波検査(US)は20例全例に施行し、11例に腫瘍を検出することができた。コンピュータ断層撮影(CT)は16例に施行し、12例で腫瘍を指摘しえた。超音波内視鏡(EUS)による術前深達度診断は、5例に施行し、3例でM、2例でSSと診断した。

2) 施行術式

15例に膵頭十二指腸切除術(以下、PD)、2例に幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(以下、PpPD)、3例に十二指腸部分切除術を施行した。

十二指腸部分切除術を施行した3例では、腫瘍の占居部位は、乳頭より肛門側の十二指腸第II部または第III部で、EUSによる術前の壁深達度診断は、3例ともMであった。再建は端々吻合が1例、Roux-en-Y吻合

Table 1 Factors affecting survival

factor	category	number	5 year survival	P Value
age	< 65 years	10	26.70%	p = 0.74
	65 years	10	40.00%	
sex	male	14	14.30%	p = 0.076
	female	6	66.70%	
location	supraampulla	13	30.80%	p = 0.92
	infraampulla	7	42.90%	
macroscopic appearance	polypoid/elevative	4	75.00%	p = 0.12
	ulcerative	16	23.40%	
size of tumor	T < 5 cm	11	34.10%	p = 0.97
	T ≥ 5 cm	9	33.30%	
differentiation	well	7	71.40%	p = 0.019
	moderate	10	10.00%	
	poorly	3	0%	
depth	pancreas invasion(-)	6	83.30%	p = 0.0013
	pancreas invasion(+)	14	7.10%	
invasion to stomach	stomach invasion(-)	18	31.10%	p = 0.467
	stomach invasion(+)	2	50.00%	
lymph node metastasis	LN meta(-)	5	80.00%	p = 0.012
	LN meta(+)	15	13.30%	
lymphatic invasion	lymphatic invasion(-)	3	100%	p = 0.21
	lymphatic invasion(+)	17	17.60%	
vessel invasion	vessel invasion(-)	7	83.30%	p = 0.0018
	vessel invasion(+)	13	7.10%	

が2例であった。

PDもしくはPpPDを施行した症例では、2群リンパ節まで郭清を行い、6例には大動脈周囲リンパ節郭清も行った。再建はChild法が5例、Whipple法が12例であった。

3) 腫瘍の占居部位と肉眼的形態分類

十二指腸第I部3例、第II部14例、第III部3例であった。第II部に病変があった14例中10例は乳頭部より口側に病変が存在した。腫瘍最大径は1.8~9.0cmで、平均5.2cmであった。肉眼的形態分類では早期癌のI型が3例、Borrmann 1型1例、Borrmann 2型13例、Borrmann 3型3例であった。

4) 組織学的所見

組織学的分類は乳頭状腺癌1例、高分化型腺癌6例、中分化型腺癌10例、低分化型腺癌3例であった。

壁深達度ではm 3例、ss 2例、se 1例、si 14例であった。si症例では全例が隣に浸潤し、panc1b 5例、panc 2 9例であった。また、結腸間膜への浸潤を1例に認めた。

幽門輪を越え、胃への浸潤を2例に認めた。

リンパ節転移はn₀ 5例、n₁ 2例、n₂ 7例、n₃ 6例で

あった。転移陽性リンパ節は、1群リンパ節のNo13a 12例(60%)、No13b 3例(15%)、2群リンパ節のNo 8a 5例(25%)、No12a 1例(5%)、No12b 4例(20%)、No12p 2例(10%)、No14b 4例(20%)、No14d 1例(5%)、3群リンパ節のNo3 1例(5%)、No4d 4例(20%)、No5 1例(5%)、No6 3例(15%)、No 16 1例(5%)であった。

リンパ管侵襲はly₀ 3例、ly(+) 17例であった。

静脈侵襲はv₀ 7例、v(+) 13例であった。

5) 予後

対象20例の予後は、癌死14例、無再発6例で、このうち3例は十二指腸部分切除術を施行した深達度m、n(-)の症例で、それぞれ4年2か月、5年8か月、6年6か月生存中である。他の3例はPD施行例であり、組織学的にはsi(panc1b)・n₂、ss・n₂、ss・n₀の症例で、それぞれ13年3か月、10年5か月、5年3か月生存中である。

累積生存率は、1年生存率50.0%、3年生存率35.0%、5年生存率30.0%であった(Fig. 1)。

(2) 予後規定因子

前記の12項目をTable 1のようにカテゴリーに分類

Fig. 1 Overall survival rate

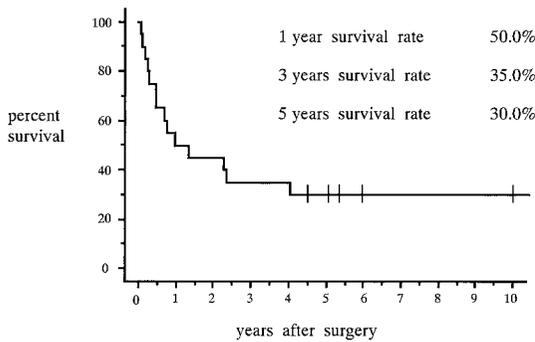


Fig. 3 Survival by pancreas invasion

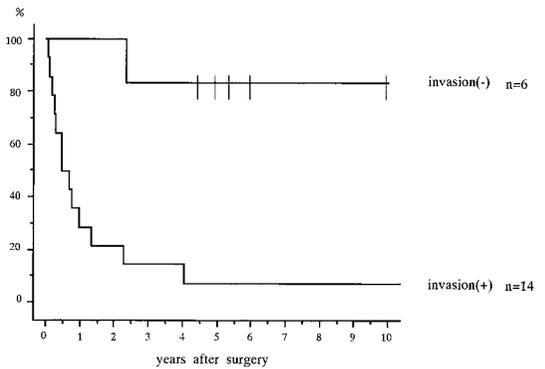


Fig. 2 Survival by pathological differentiation

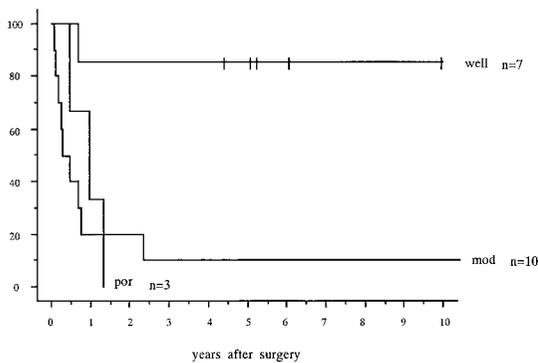


Fig. 4 Survival by lymphnode metastasis

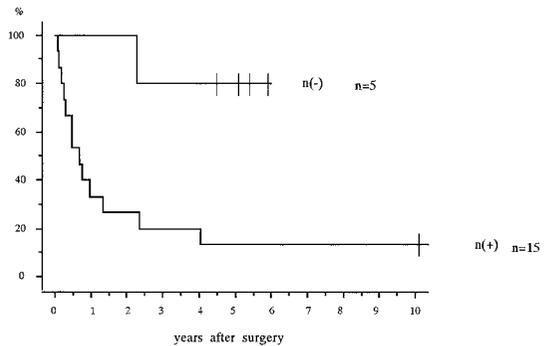
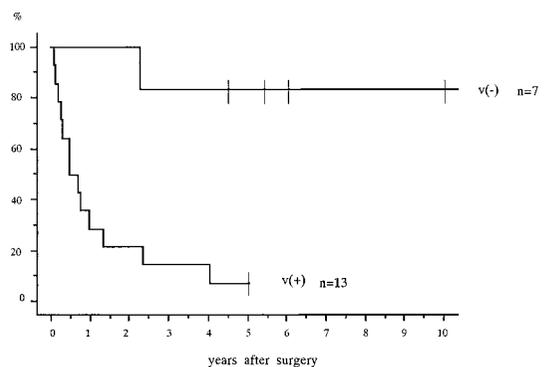


Fig. 5 Survival by vessel invasion



して、単変量解析を用いて検討した結果、組織学的分類 ($p = 0.019$)、膵浸潤の有無 ($p = 0.0013$)、リンパ節転移の有無 ($p = 0.012$)、静脈侵襲の有無 ($p = 0.0018$) の4項目が、予後規定因子として適切であると考えられた。有意な予後規定因子と考えられた4項目のカテゴリ分類ごとの累積生存率を Fig. 2 ~ Fig. 5 に示す。

組織学的分類による5年生存率は高分化型が83.7%、中分化型が10%、低分化型が0%であった。膵浸潤の有無による5年生存率は膵浸潤のない症例が83.3%、ある症例が7.1%であり、リンパ節転移の有無による5年生存率はリンパ節転移のない症例が80%、ある症例が13.3%であり、静脈侵襲の有無による5年生存率は静脈侵襲のない症例が83.3%、ある症例が7.1%であった。

考 察

原発性十二指腸癌はまれな疾患であり、剖検例における頻度は0.06 ~ 0.12%³⁾で、臨床例においては全消化

管癌中0.08 ~ 0.19%⁵⁾と報告されている。膵頭十二指腸領域癌のうちの原発性十二指腸癌の占める割合は4 ~ 9.2%⁷⁾と報告により幅があるが、自験例では4.6%(20/

435)であった。十二指腸は消化管および臍頭十二指腸領域のいずれにおいても癌の発生頻度は低い臓器といえる。

原発性十二指腸癌における腫瘍の占居部位は十二指腸乳頭の口側と肛門側にわけると、乳頭部の口側に多いとされ、自験例でも乳頭部の口側65%に対し、肛門側は35%であった。解剖学的には十二指腸第I部15%、第II部70%、第III部15%であり、第II部が圧倒的に多い。十二指腸潰瘍が十二指腸第I部に好発するのに比べて、十二指腸癌は第II部に好発するという事実は診断上ことに上部消化管造影の読影にあたっては留意すべきことであろう。臨床的には、体重減少や閉塞症状を呈して発症した症例は、消化管出血を呈して発症した症例に比べ予後が不良であるとする報告⁹⁾や、十二指腸第I部、II部を占居する癌より十二指腸第III部、IV部の方が予後良好とする報告¹⁰⁾などがあるが、自験例ではそのようなことを証明することはできなかった。

我々が検討した予後規定因子の解析では、組織学的所見と予後との間に有意な関係がみられ、組織学的分類と臍浸潤、リンパ節転移、静脈侵襲の有無がLogrank検定による単変量解析では統計学的に有意な差($p < 0.05$)がみられた。組織学的分類では高分化型腺癌が中、低分化型腺癌に比べて有意に($p < 0.05$)予後良好であった。臍浸潤の有無では臍浸潤のない症例での累積5年生存率は83.3%であり、臍浸潤のある症例でのそれは7.1%と、統計学的にも有意に($p < 0.05$)臍浸潤のない症例で予後良好であった。自験例で5年以上生存した5例のうち臍浸潤陽性症例は1例で、臍浸潤陽性14例のうちでは唯一の症例であった。この症例は、癌浸潤が臍実質に達するものの5mm未満と考えられる症例であった。十二指腸乳頭部癌では臍実質浸潤の有無により予後が大きく異なること¹¹⁾が示されているが、原発性十二指腸癌でも乳頭部癌と同様に臍浸潤例の予後は極めて不良¹²⁾であった。

十二指腸癌が幽門輪を越え胃へ浸潤していた症例は2例であり、いずれも占居部位は十二指腸第I部でPDを施行した。1例が5年以上生存したが、深達度はssであった。胃壁への浸潤を認めてもPDを施行することにより病変部は完全に切除しえたものと考えられる。

リンパ節転移は全症例のうち75%に認められ、 n_0 5例、 n_1 2例、 n_2 7例、 n_3 6例と高度なものが多かった。リンパ節転移陰性例の累積5年生存率は80.0%、陽性

例のそれは13.3%であり、リンパ節転移陽性例の予後は有意に($p < 0.05$)陰性例よりも不良である。リンパ節転移陽性例で5年以上生存した症例は2例で、それぞれ n_2 症例であった。原発性十二指腸癌のリンパ節転移について、Taylorら¹³⁾はリンパ節転移陽性例の予後は有意に($p < 0.05$)不良であると述べているが、自験例でも同様である。しかし、自験例でも5年以上生存例のうち2例がリンパ節転移陽性であることからしても、積極的なリンパ節郭清の重要性が指摘できる。

臍浸潤とリンパ節転移の関連を調べてみると、臍浸潤例ではよりリンパ節転移の頻度が高い。自験例でも臍浸潤例では92.8%にリンパ節転移がみられ、臍浸潤のない症例での、リンパ節転移の割合は33.3%であった。手術時に肉眼的に臍浸潤陽性と考えられる症例に対しては、より積極的なリンパ節郭清をすることが重要である。

脈管侵襲のうち静脈侵襲は65%に認められ、静脈侵襲陽性症例の累積5年生存率は7.1%であるのに対し、陰性症例では83.3%であった。これは統計学的にも有意な($p < 0.05$)差が認められた。一方、リンパ管侵襲は20例中17例(85%)にみられ、リンパ管侵襲陽性例の累積5年生存率は17.6%で、陰性例のそれは100%であった。リンパ管侵襲は統計学的に有意な($p < 0.05$)予後規定因子とはなりえなかったが、リンパ管侵襲を認めなかった症例の3例はすべて壁深達度mの早期癌であり、進行癌ではすべてリンパ管侵襲があったことになる。

本検討からは、組織学的分類、臍浸潤、リンパ節転移、静脈侵襲の4項目が十二指腸癌の有意な予後規定因子として適切であると考えられた。

十二指腸癌切除例の5年生存率は8.3%から33%¹⁴⁾⁻¹⁶⁾と、報告されている(Table 2)。自験例の5年生

Table 2 5-year survival in patients with adenocarcinoma of the duodenum

Author	No. of cases	5-yr survival
Kerremans 1979	14	15%
Ourier 1984	34	25%
Lai 1988	24	8.3%
Guivarch 1990	17	22%
Barnes 1994	29	29%
Santoro 1997	89	25%
Cangemi 1997	14	33%
Present series	20	30%

存率は、30%と諸家の報告より若干良好であった。これは十二指腸部分切除術で切除しえた早期癌が含まれていたことと、進行癌に対しても積極的にリンパ節郭清を行ったためと考えている。

手術術式としては、15例にPDを、2例にPpPDを、3例に十二指腸部分切除術を施行した。

十二指腸球部癌に対しては胃切除術で根治切除が可能とする報告¹⁷⁾があるが、自験例での十二指腸球部癌3例では、1例は肛側断端陽性のためにPDとなり、2例は膵浸潤のためにPDを施行した。十二指腸球部癌に対しては膵頭十二指腸切除術を標準術式として考え、主病巣を確実に切除できれば、幽門側胃切除術でも根治が可能と考えられた。

十二指腸部分切除術を施行した3例は、いずれも術前の超音波内視鏡で深達度Mと診断した症例であった。病理組織学的診断では、全例が高分化型腺癌、深達度m, n(-), ly₀, v₀で、無再発生存中である。十二指腸癌はリンパ節転移を高頻度に認め、第2群リンパ節までの郭清が標準術式¹⁴⁾とされるが、高分化型腺癌で、深達度m, n(-)と考えられる場合には十二指腸部分切除術のみでも根治が得られる可能性が示唆された。また、Toddら⁹⁾は十二指腸癌のうち第III, IV部の癌に関しては上腸間膜動脈周囲リンパ節郭清を行えば十二指腸の部分切除でも根治可能であると報告している。自験例では十二指腸第III, IV部癌は20例中3例である。1例は深達度mの症例で十二指腸部分切除術を施行し5年生存している。リンパ節は上腸間膜動脈周囲リンパ節を郭清したが転移はみられなかった。他の2例はPDを施行し、2群リンパ節まで郭清している。2例ともNo14bリンパ節(下膵十二指腸動脈起始部リンパ節)に転移を認め、1例はNo14dリンパ節(第1空腸動脈起始部リンパ節)にも転移を認めた。いずれも術後2年以内に癌死した。十二指腸第III, IV部癌の切除範囲および郭清範囲については、今後、症例数を積み重ねることで検討していく課題であると考えられた。

PDもしくはPpPDを施行した17例は全例が、乳頭部癌取扱い規約に定める2群リンパ節郭清(膵部後部リンパ節、膵部前部リンパ節、総肝動脈幹リンパ節、肝十二指腸間膜内リンパ節、腸間膜根部リンパ節)を行い、15例にリンパ節転移を認めた。部位別にみると、1群リンパ節のNo. 13aには60%と、特に高率なリンパ節転移を認めた。2群リンパ節のNo. 8a, No. 12b, No. 14b, 3群リンパ節のNo. 4dにもそれぞれ20%以上の

リンパ節転移がみられた。膵浸潤を認める十二指腸癌では高率にリンパ節転移がみられたことは前述したが、3群リンパ節に転移を認めた6例は全例が7か月以内に癌死しており予後不良であった。一方で、2群リンパ節に転移を認めた7例の平均生存期間は4年6か月であり、1例は13年3か月生存中である。したがって、十二指腸癌進行例に対しては2群リンパ節郭清を徹底することが、予後改善のためには重要であると考えられた。

乳頭部癌取扱い規約に定める2群リンパ節郭清を徹底するためには、PpPDが十二指腸癌の標準術式と考えられる。

Raymondら¹⁸⁾は十二指腸癌のPD施行例でリンパ節転移を認めなかった症例の術後平均生存期間は56.6か月、リンパ節転移を認めた症例の術後平均生存期間は6か月であり、リンパ節転移陽性例では、PD施行の適応はないと述べている。自験例でもリンパ節転移を認めなかった症例の5年生存率はリンパ節転移を認めた症例よりも有意に予後良好であった。しかしながら、リンパ節転移を認めた症例でも、2群リンパ節郭清を徹底することで長期生存が得られた症例があり、明らかな非治癒因子がない限り、PDもしくはPpPD施行の適応があると考えられる。

今後は、早期癌の発見に努めることと、リンパ節郭清の徹底によりさらに十二指腸癌の予後は改善することが期待される。

なお、自験例では3群リンパ節に転移を認めた症例では全例膵浸潤も認め、術後1年以内に癌死しており、十二指腸癌に対する3群リンパ節郭清の有用性はこれからの検討を必要とする。

稿を終えるにあたり、病理学的診断に関してご指導いただいた当病院臨床病理科、坂田慶太先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Alwmark A, Anderson A, Lason A et al: Primary carcinoma of the duodenum. *Ann Surg* 191: 13-18, 1980
- 2) 日本胆道外科研究会編: 外科・病理胆道癌取扱い規約. 第4版. 金原出版, 東京, 1997
- 3) Kleinerman J, Yardumian K, Tamaki HT et al: Primary carcinoma of the duodenum. *Ann Intern Med* 32: 451-465, 1950
- 4) Burgerman A, Baggenstoss AH, Cain JC et al: Primary malignant neoplasms of the duodenum excluding the papilla of Vater. *Gastroenterology* 30: 421-431, 1956
- 5) Barclay THC, Kent HP: Primary carcinoma of

- the duodenum. *Gastroenterology* 30 : 432-446, 1956
- 6) Arai T, Murata T, Sawabe M et al : Primary adenocarcinoma of the duodenum in the elderly. *Patho Int* 49 : 23-29, 1999
- 7) Charles J Yeo, John L Cameron : Improving results of pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *World J Surg* 23 : 907-912, 1999
- 8) 森岡恭彦, 斉藤英昭, 渡辺千之ほか : 臍頭十二指腸切除術とその術後管理. *消外* 7 : 177-183, 1984
- 9) Todd B, David A, Evans P et al : Primary Nonampullary / Periapillary adenocarcinoma of the duodenum. *Am J Surg* 64 : 1165-1169, 1998
- 10) Lowell JA, Rossi RL, Munson JL et al : Primary adenocarcinoma of third and fourth portions of duodenum. *Arch Surg* 127 : 557-560, 1992
- 11) 小針雅男, 網倉克己, 浅野晴彦ほか : 十二指腸乳頭部癌切除例の進展様式からみた長期生存因子の検討. *日消外会誌* 22 : 2248-2255, 1989
- 12) Ohigashi H, Ishikawa O, Tamura S et al : Pancreatic invasion as the prognostic indicator of duodenal adenocarcinoma treated by pancreaticoduodenectomy plus extended lymphadenectomy. *Surgery* 124 : 510-515, 1998
- 13) Sohn Taylor, Lillemoie KD, Cameron JL et al : Adenocarcinoma of the duodenum : Factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg* 2 : 79-87, 1998
- 14) 奥井勝二, 鈴木 秀 : 十二指腸癌. 和田達雄編. 新外科学体系22C. 中山書店, 東京, 1992, p298-300
- 15) Joelsing DR, Beart RW, Heerden JA et al : Improving survival in adenocarcinoma of the duodenum. *Am J Surg* 141 : 228-231, 1981
- 16) Cangemi V, Volpino P, Gentili S et al : Carcinoma of the duodenum : management and survival in 14 cases. *Panminerva Med* 39 : 24-29, 1997
- 17) 斉藤智裕, 中村 潔, 小西義男ほか : 十二指腸球部進行癌の1例. *日消外会誌* 27 : 2161-2165, 1994
- 18) Raymond PK, Lerut J, Dennicky FM et al : Primary malignant duodenal tumors. *Ann Surg* 190 : 179-182, 1979

A Clinicopathological Study on Primary Carcinoma of the Duodenum

Gen Sugawara, Akihiro Yamaguchi, Masatoshi Isogai, Tohru Harada,
Yuji Kaneoka, Masahiko Suzuki, Atsushi Akutagawa,
Kiyoshi Suzumura and Tatsuya Usui
Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital

The incidence of primary duodenal cancer is low among digestive tract cancers, but since it is often diagnosed a few considerable progression, prognosis is poor. We clinicopathologically examined for 20 patients undergoing resection for primary duodenal cancer. Pancreatoduodenectomy numbered 15, partial duodenal excision numbered 3, and pancreaticoduodenectomy with preservation of the pyloric ring numbered 2 cases. Mural invasion into the pancreas was observed in 14 cases and metastasis to lymph nodes in 15. Cumulative 5-year survival was 30%. Statistical analysis revealed 4 prognostic indicators of the extent of mural invasion, metastasis to lymph nodes, histological classification, and invasion of veins. Pancreatoduodenectomy with preservation of the pyloric ring accompanied by resection of the second group of lymph nodes was the standard mode for primary duodenal cancer. Pancreatoduodenectomy was required when the degree of invasion of the stomach was high, and partial duodenal excision was sufficient to radically cure early cancer with invasion of the mucosa but no metastasis to lymph nodes.

Key words : primary carcinoma of the duodenum, prognostic factor, pylorus preserving pancreaticoduodenectomy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 34 : 1283-1288, 2001]

Reprint requests : Gen Sugawara Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital
4-86 Minamikawa-cho, Ogaki, 503-0864 JAPAN