

症例報告

膵中央切除術で5年生存が得られた膵体部小膵管癌の2例

東海大学医学部外科学系消化器外科学, 同 基盤診療学系病理診断学*

飛田 浩輔 今泉 俊秀 大谷 泰雄 石井 正紀
柏木 宏之 堂脇 昌一 杉尾 芳紀 石過 孝文
鬼島 宏* 幕内 博康

われわれは、膵中央切除術を施行し5年生存が得られた小膵癌2例を経験した。症例1: 72歳の女性で、心窩部痛で来院し超音波検査で膵体部腫瘤が指摘された。精査の結果、小膵癌と診断、膵中央切除術を施行。病理診断は中分化型管状腺癌, stage Iであった。術後5年7か月無再発生存中である。症例2: 68歳の男性で、無症状にて検診超音波検査で膵管拡張と膵腫瘍が指摘され来院した。精査の結果、膵体部小膵癌と診断、膵中央切除術を施行、病理診断は中分化型管状腺癌, stage IV aであったが術後5年3か月無再発生存中である。従来、予後不良な膵管癌では、脈管侵襲、膵外進展および転移率の高さから、小膵癌でも拡大手術を求める傾向があるが、縮小手術でも長期生存する症例もある。TSP-1, EGFRなどの癌増殖転移関連因子の発現の有無を検討することは、拡大手術を避け、縮小手術の可能性を示唆するものと考えられた。

はじめに

早期膵管癌の定義は確立されていない。Nagaiら¹⁾, Manabeら²⁾は小膵癌でも組織学上、リンパ節転移や膵外進展の頻度は低くないことを報告しており、小膵癌が早期癌を意味するものでない。また、小膵管癌の遠隔成績は腫瘍径の大きなものに比較して相対的に良好である³⁾反面、術後短期間での再発も認められることから、小膵癌といえども拡大手術を中心とした集学的治療を行うべきとされている^{4,5)}。しかし、早期癌が含まれる小膵癌全例に拡大手術をするべきであろうか? われわれはこれまで治療適応の指標としてきた形態診断学である病理組織診断に加えて癌増殖転移関連因子の組織発現を免疫染色で確認し、生物学的悪性を評価することを試みてきた^{3,6,7)}。今回、腫瘍径が1cm以下であること、明らかな膵外進展を認めないこと、そしてリンパ節転移を認めないことを理由に2例の膵体部小膵管癌に対して中央切除術

を施行し、5年以上の長期生存中である。さらに、自験例における臨床病理学的所見ならびに癌増殖転移関連因子の発現状況を検討し、長期生存の特徴を分析、小膵癌における縮小手術の可能性・条件を考察した。

症 例

症例1: 72歳, 女性

主訴: 心窩部痛

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成8年10月より主訴出現し、近医受診、超音波検査にて膵体部腫瘤が指摘され精査加療目的に紹介受診となった。

理学所見: 眼球眼瞼結膜に貧血黄疸を認めず。腹部平坦、軟で圧痛はなし。

入院時検査成績: WBC 5,000/ml, RBC 4.08 × 10⁶/ml, Hb 12.9g/dl, Plt 16.1 × 10⁴/ml, T Protein 6.4g/dl, Albumin 3.9g/dl, GOT 16U/l, GPT 12U/l, LDH 256U/l, ALP 132U/l, g-GTP 11U/l, T-bil 0.3mg/dl, Amylase 91U/l, Lipase 4U/l, Elastase-I 124ng/dl と異常値を認めず, CEA 0.5ng/ml, CA19 9は46U/ml と軽度上昇を

<2004年4月28日受理> 別刷請求先: 飛田 浩輔
〒259 1193 伊勢原市望星台 東海大学医学部外科学系消化器外科学

Fig. 1 A : Ultrasonic examination recognized small, irregular and low echoic pancreatic tumor in pancreatic body(), and distal dilated pancreatic duct. B : CT scan showed slightly low density tumor of pancreatic body in early phase ()

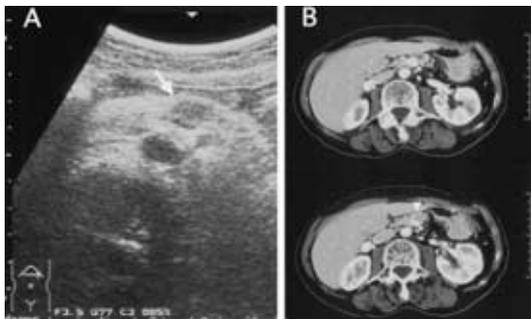


Fig. 2 MRCP showed about 1cm defect of main pancreatic duct of the pancreatic body, and distal pancreatic duct was obviously dilated.



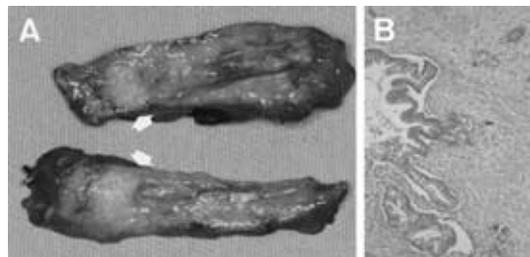
認めた。75gOGTTで60分値229mg/dlと糖尿病パターンであった。

腹部超音波検査：膵体部門脈左側に径1cmの低エコー性腫瘤を認め、この腫瘤より尾側の膵管の拡張を認めた (Fig. 1-A)。

腹部CT：動脈相でやや低吸収域、平衡相で周囲膵組織とisodensityに染色される小腫瘤を門脈左側膵体部に認める (Fig. 1-B)。周囲リンパ節の腫脹を認めず、動脈、門脈への浸潤も認められなかった。また、他臓器転移を認めなかった。

MRCP：膵頭部主膵管に異常を認めなかった。膵体部において1cmほど膵管は描出されず、これに続く尾側膵管は著明に拡張していた (Fig. 2)。

Fig. 3 A : Resected specimen showed asymmetric tumor (), and distal pancreatic duct dilatation. B : The histological findings of the tumor was moderately differentiated type tubular adenocarcinoma (HE, x30)



以上の画像所見から、肝転移や腹膜播種がなく、また前方浸潤や後腹膜浸潤のない径1cmの膵体部小膵癌の診断の元、平成8年12月3日膵体部中央切除術 (MR：第5版膵癌取扱い規約⁹⁾) を施行した。

手術所見：腫瘍は肉眼的に前方浸潤や後腹膜浸潤を認めなかった。リンパ節は8, 9, 11番そして14番を郭清し術中迅速病理組織検査の結果転移はなかった。さらに16b-1番をサンプリングし、頭側尾側膵断端に癌浸潤のないことを確認した。膵尾部は膵胃吻合 (陥入法) で再建し、手術時間は328分、術中出血量は257gであった。

病理所見：切除標本断面を Fig. 3-A に示し、HE染色による組織を Fig. 3-B に提示した。病理組織診断は、中分化型腺癌、ts1 (1.0×0.8cm), schirrous, INF γ , ly 1, v 1, ne 1, mpd (+), ch(-), du(-), s(-), rp(-), pv(-), a(-), pl(-) で pT1, pN0, pM0, fStage I, PCM(-), DPM(-), R0であった。

癌増殖関連因子免疫組織染色所見：Thrombospondin-1 (TSP-1) が癌組織内30%未発現の focally positive, Epidermal growth factor receptor (EGFR) は組織発現を認めなかった (Table 1, Present case 1 参照)。Fig. 4 に症例1における、TSP-1免疫染色を示す。術後5年7か月 CA19 9 は70~80U/mlの高値を認めるものの無再発生存中である。

症例2：68歳、男性

Table 1 Clinicopathological feature*1 of ts1 pancreatic cancers

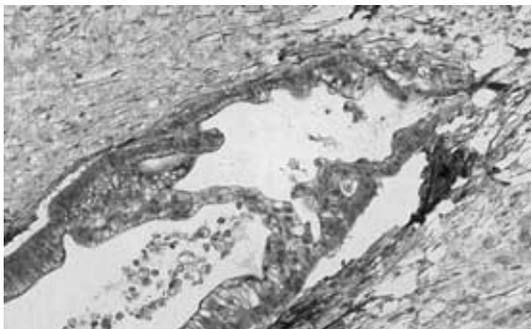
Case	Age	Gender	Symptom	Jaundice	Detect examination	CA19 9	CEA	location	Procedure of surgery	tumor size (cm)	Vessels and neural invasion			Lymph node metastasis	Molecular marker*2		Stage	Survival days	Outcome
											ly	v	ne		TSP-1	EGFR			
1	63	m	Jaundice	+	CT	WNL	WNL	Ph	PD	1.7 × 1.8	2	1	3	-	+	-	a	1,236	Died by another disease
2	56	m	Appetite loss	-	US	200	6.1	Ph	PD	1.5 × 0.9	1	1	2	-	-	++	a	359	Died by liver metastasis
3	60	f	Jaundice	+	CT	290	WNL	Ph	PPPD	0.8 × 0.5	1	2	0	-	-	-	a	744	Died by another disease
4	64	m	Abdominal pain and Jaundice	+	CT	WNL	WNL	Ph	PPPD	2.0 × 1.4	2	3	2	-	++	++	a	164	Died by liver metastasis
5	50	m	Jaundice	+	CT	2,634	9.8	Ph	PPPD	2.0 × 1.5	2	2	2	-	++	++	a	2,230	living
6	62	f	none	-	CT	WNL	WNL	Pb	DP	1.4 × 1.0	1	1	1	+	+	-	a	993	living
7	59	f	Abdominal pain	+	US	WNL	WNL	Ph	PPPD	1.5 × 0.9	2	2	0	+	-	-	a	840	living
8 present case 1.	73	f	Abdominal pain	-	US	46	WNL	Pb	MP	1.0 × 0.8	1	1	1	-	+	-	a	2,127	living
9 present case 2.	68	m	none	-	US	WNL	WNL	Pb	MP	1.0 × 1.0	1	1	1	-	+	-	a	1,901	living

PD : Pancreaticoduodenectomy, PPPD : Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, MP : middle pancreatectomy, DP : distal pancreatectomy

* 1 : General Rules for the Study of Pancreatic Cancer (The 5th Edition ³⁾)

* 2 : Expression pattern by immunohistochemical study : diffusely positive = ++ , focally positive = + , negative = -

Fig. 4 Microscopic findings of a TSP1 focally positive adenocarcinoma of the pancreas. TSP1 immunoreactivity was focally detected in the desmoplastic cancer stroma (LSAB method, $\times 50$)



主訴：無症状

既往歴：20歳時肺結核 55歳時に直腸癌にてマイルス手術 (stage 詳細は不明)

家族歴：特記事項なし。

現病歴：近医における検診の腹部超音波検査にて膵体部腫瘍および尾側膵管の拡張が指摘され、精査加療目的に紹介受診となった。

理学所見：眼球眼瞼結膜に貧血黄疸を認めず。人工肛門 (+)。腹部平坦、軟で圧痛はなし。

入院時検査成績：WBC 3,700/ μ l, RBC 4.71 $\times 10^6$ / μ l, Hb 13.6g/dl, Pt, 19.8 $\times 10^4$ / μ l, T. protein 7.0g/dl, Albumin 4.1g/dl, GOT 14U/l, GPT 9U/l, LDH 267U/l, ALP 173U/l, γ -GTP 31U/l, T-bil 0.4mg/dl, Amylase 90U/l, Lipase 20IU/l, Elastase-I 250ng/dl と異常値を認めず。CEA 3.2ng/ml, CA19 9 21.0U/ml と正常値であった。75gOGTT は境界型パターンを示した。

腹部超音波検査：門脈左側膵体部に境界不明瞭な低エコー性腫瘍を認め、これに連続する尾側膵管の拡張を認めた (Fig. 5-A)。

腹部CT：膵体部から明らかに主膵管の拡張が認められるが同部は、動脈相、平衡相とも周囲膵組織と isodensity で腫瘍性病変を指摘することはできない (Fig. 5-B)。

ERCP および MRCP：ERCP では、膵体部で膵管は途絶 (Fig. 6-A), MRCP では数 mm の膵管途絶とその尾側の数珠上の膵管拡張を認めた

Fig. 5 A : Ultrasonic examination recognized small, irregular and low echoic pancreatic tumor in pancreatic body (), and dilated distal pancreatic duct. B : CT scan could not show tumor like density of pancreatic body in early and delayed phase.



(Fig. 6-B)。

以上の画像所見から遠隔転移リンパ節転移のない径 1cm の膵体部小膵癌の診断で平成 9 年 7 月 18 日、膵体部中央切除術を施行した。

手術所見：腫瘍による前方浸潤や後腹膜浸潤は肉眼的に認められず、リンパ節は 8, 9, 11 番そして 14 番を郭清し術中迅速病理組織検査で転移のないことを確認、さらに 16b-1 番をサンプリングし、頭側尾側膵断端に癌浸潤のないことを確認した。膵尾部は膵胃吻合 (陥入法) で再建し、手術時間は 345 分、術中出血量は 1,357g であった。

病理検査所見：切除標本断面を Fig. 7-A に示し、HE 染色による組織を Fig. 7-B に提示した。中分化型腺癌, ts1 (1.0 \times 0.8cm), schirrous, INF γ , ly 1, v 0, ne 1, mpd (+), ch (-), du (-), s (-), rp (+), pv (-), a (-), pl (+) で pT3, pN0, pM0, fStage IV a, PCM (-), DPM (-), R0 であった。

癌増殖関連因子免疫組織染色所見：TSP-1 が癌組織内 30% 未満発現の focally positive, EGFR は組織発現を認めなかった (Table 1. Present case 2 参照)。

術後 5 年 3 か月腫瘍マーカーの上昇もなく (CEA 2.2ng/ml, CA19 9 15.4U/ml) 無再発生存中である。

ts1 膵管癌の臨床病理学的因子の比較：Table 1

Fig. 6 A : ERCP showed a stricture of pancreatic duct in the pancreatic body. B : MRCP showed a short defect in the pancreatic body, and distal pancreatic duct was obviously dilated.

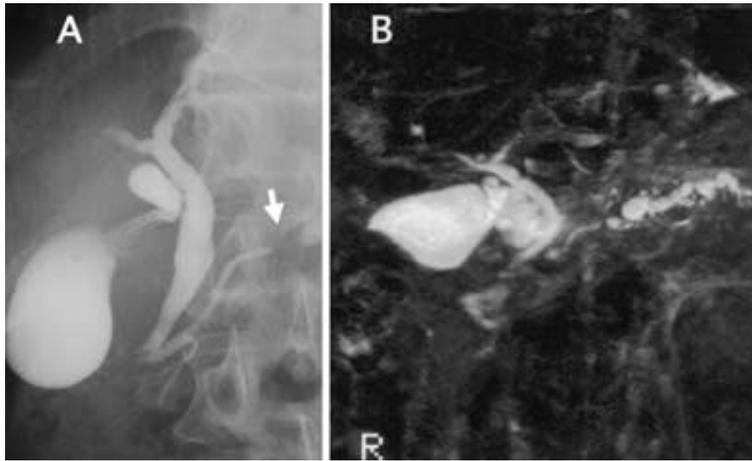
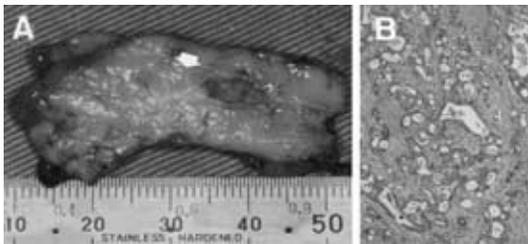


Fig. 7 A : Resected specimen showed asymmetric tumor () and distal pancreatic duct dilatation. B : The histological findings of the tumor was moderately differentiated type tubular adenocarcinoma (HE, $\times 30$)



に1990年以降当院で経験した本報告例を含むts1膵管癌自験例9例の臨床病理組織学的因子およびTSP-1ならびにEGFRの癌組織発現,再発形式予後を示した。

考 察

膵癌全国登録調査報告(1999年度症例の要約)において,組織学的腫瘍径が2cm以下の膵癌(ts1膵癌)の割合は切除膵癌全体の14.7%と少なく,その5年生存率は31.3%と,ts1膵管癌=小膵癌=早期癌とは言い難い⁹⁾。小膵癌でも脈管浸潤や膵外浸潤が認められる頻度は高く¹⁰⁾⁻¹³⁾,これら

のことを理由に本邦では小膵癌に対しても拡大手術および集学的治療の必要性が主張されている^{4,5,9)}。一方,小膵癌に含まれる早期癌に対する縮小手術の可能性の検討に及んだ報告はない。膵癌に対する郭清概念についてはIshikawa¹⁴⁾,萱原ら¹⁵⁾は,拡大郭清にて膵癌治療成績が有意に延長することを報告しているが,prospective studyとしてはまだ拡大郭清の意義に関する結論は出ていない。同様に拡大手術の必要のない縮小手術の適応症例が小膵癌の中に含まれていることを論証する文献も我々の検索しえたかぎりで見つられず,これからの課題と考える。

これまで膵癌の治療方針を決定してきた大きな根拠は病理組織診断による形態診断学である。しかし,近年,癌の発生および癌細胞の接着増殖転移に関わる細胞膜レセプター,癌関連遺伝子産物が数多く発見され,臨床組織標本において検出可能になってきた。われわれは浸潤・増殖・転移に関わる因子の免疫染色を行うことで,形態学的診断に代わる癌細胞の機能的あるいは生物学的悪性度の評価を試みてきた。そして,ts1膵癌において癌増殖転移関連因子の発現を検討し,小膵癌でも生物学的悪性度の高いことを報告した³⁾。それら癌関連因子の中でもTSP-1の組織発現を,膵癌切

除標本を用いて検討し、TSP-1 の発現の強さが、リンパ節転移、膵内神経侵襲そして TNM stage と統計学的有意に相関し ($p < 0.01$)、治療成績の検討では、組織学的分化度、リンパ管侵襲、静脈侵襲、膵内神経侵襲、TNM stage と並ぶ有意な予後規定因子 ($p < 0.01$) となることを報告した⁶⁾。また、EGFR の癌組織強発現は肝転移再発の危険因子であることを報告した⁷⁾。

Table 1 に 1990 年以降当院で経験した本報告例を含む ts1 膵管癌自験例 9 例の臨床病理組織学的特徴および TSP-1 ならびに EGFR の癌組織発現を示した。stage I は 1 例のみで、stage III, IV a が 8 例、5 年生存率が 3 例含まれるものの、肝転移再発癌死も 2 例認められた。病理組織学的にも脈管侵襲が全例に認められ³⁾、ts1 膵管癌はすなわち早期癌とは言い難い。

では、長期生存する小膵癌の特徴・条件は何か？ 出来るかぎり小さい早期癌の発見が必要であることは言うまでもないが、径 1cm 以下の膵癌本邦報告例 36 例を Ishikawa らは追跡調査し、閉塞性黄疸や有症状で腫瘍が指摘されて来院した症例では 5 年生存率 34% と予後不良と指摘しており、径 1cm 以下の小膵癌でさえも早期癌を意味しないことを示した¹⁶⁾。

自験例における癌関連因子の発現の検討 (Table 1) では TSP-1 が広範囲発現している症例の 2 例中 1 例、EGFR の広範囲発現 3 例中 2 例で肝転移再発による癌死を経験した。また、逆に、病理組織診断で stage IVa となった症例でも TSP-1, EGFR とも組織発現を認めず術後 840 日無再発生存中の症例もあった。このことは、これら癌関連因子の発現が形態診断学のみでは評価しえない、癌の生物学的特性を表現している可能性を示唆している。

われわれは、術前画像診断および術中所見で遠隔転移のない、径 1cm, stage I の小膵癌と判断し、周囲への進展や浸潤がないことから膵中央切除術という縮小手術を 2 例施行した。結果的に final stage では症例 2 は RP(+)、PL(+)で stage IV a になってしまったが、治癒切除は得られた。この 2 症例は、癌増殖転移関連因子発現は軽度で

あり、すなわち生物学的悪性度は高くなく、その結果 5 年生存が得られた可能性もある。病理組織学的にリンパ節転移を認めず (n0) 治癒切除 (R0) 可能な小膵癌では、術中に生物学的悪性度を評価することができれば縮小手術の適応選択を判断することが可能になる。TSP-1, EGFR などの癌増殖浸潤関連因子の発現を分析することによって、腫瘍径や病理組織学的因子だけでは得られない生物学的悪性度の評価を把握することが、可能となることが期待される¹⁷⁾¹⁸⁾。

われわれは、現在、癌関連因子の術中あるいは術直後の免疫組織染色で生物学的悪性度の評価を行い、それに応じた術式選択や術後補助療法の適応を検討中である。実際の臨床応用に関しては、今後症例数を増やしてさらに、検討を重ねる必要がある。

文 献

- 1) Nagai H, Kuroda A, Morioka Y : Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer : a study of autopsy material. *Ann Surg* 204 : 65-71, 1986
- 2) Manabe T, Miyashita T, Ohshio G et al : Small carcinoma of the pancreas. Clinical and pathological evaluation of 17 patients. *Cancer* 62 : 135-141, 1988
- 3) 飛田浩輔, 鬼島 宏, 柏木宏之ほか : ts1 膵管癌における糖鎖抗原・細胞増殖関連因子の発現からみた癌浸潤の特性. *消化器科* 33 : 327-334, 2001
- 4) 今泉俊秀, 小澤文明, 中迫利明ほか : 小膵癌の治療成績. *消内視鏡* 7 : 1069-1074, 1995
- 5) 真辺忠夫, 真下啓二, 花井拓美 : 小膵癌の治療方針. *胆と膵* 16 : 227-232, 1995
- 6) Tobita K, Kijima H, Dowaki S et al : Thrombospondin-1 expression as a prognostic predictor of pancreatic ductal carcinoma. *Int J Oncol* 21 : 1189-1195, 2002
- 7) Tobita K, Kijima H, Dowaki S et al : Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in human pancreatic cancer ; a clinicopathological study and relationship with liver metastasis. *Int J Mol Med* 11 : 305-309, 2003
- 8) 日本膵臓学会編 : 膵癌取り扱い規約. 第 5 版. 金原出版, 東京, 2002
- 9) 松野正紀 : 膵癌全国登録調査報告 (1999 年度症例の要約). *膵臓* 16 : 115-147, 2001
- 10) Matsukuma S, Suda K : Small pancreatic tubular

- adenocarcinoma : Clinicopathological analysis with immunohistochemical and histochemical evaluation. *Pathol Int* 46 : 581-588, 1996
- 11) Matsuno S, Sato T : Surgical treatment for carcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 152 : 499-504, 1986
- 12) Tsuchiya R, Noda T, Harada N et al : Collective review of small carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 203 : 77-81, 1986
- 13) Satake K, Nishiwaki H, Yokomatsu H et al : Surgical curability and progress for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 175 : 259-265, 1992
- 14) Ishikawa O : Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 46 : 320-325, 1996
- 15) 萱原正都, 永川宅和, 安居利晃ほか : 膵頭部癌に対する拡大郭清膵切除の評価 . *日消外会誌* 32 : 2409-2413, 1999
- 16) Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S et al : Minute carcinoma of the pancreas measuring 1cm or less in diameter. Collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology* 46 : 8-15, 1999
- 17) Qjan X, Rothman VL, Nicosia RF et al : Expression of thrombospondin-1 in human pancreatic adenocarcinoma : role in matrix metalloproteinase-9 production. *Pathol Oncol Res* 7 : 251-259, 2001
- 18) Durkin AJ, Bloomston PM, Rosemurgy AS et al : Defining the role of the epidermal growth factor receptor in pancreatic cancer grown in vitro. *Am J Surg* 186 : 431-436, 2003

2 Long Term Survival Cases of Small Pancreatic Cancers Performed Middle Pancreatectomy

Kosuke Tobita, Toshihide Imaizumi, Yasuo Ohtani, Masanori Ishii, Hiroyuki Kashiwagi,
Shoichi Dowaki, Yoshinori Sugio, Takafumi Sekka, Hiroshi Kijima* and Hiroyasu Makuuchi
Department of Surgery, Pathology*, Tokai University, School of Medicine

We conducted middle pancreatectomy in 2 patients who had small pancreatic cancer measuring 1 cm in diameter. Case 1 : A 72-year-old woman seen for epigastralgia was found in ultrasonic examination to have a tumor on the pancreatic body. Further examination led to a diagnosis of small pancreatic cancer, necessitating middle pancreatectomy. The pathological diagnosis was moderately differentiated tubular adenocarcinoma type stage I. The patient remains alive without recurrence 5 years and 7 months after surgery. Case 2 : A 68-year-old man with a dilated pancreatic duct and a pancreatic body tumor which were detected ultrasonically during routine screening was found on further examinations to have a small cancer on the pancreatic body, for which the patient underwent middle pancreatectomy. The pathological diagnosis was moderately differentiated tubular adenocarcinoma stage IV a. The patient remains free of recurrence 5 years and 3 months after surgery. Extended surgery is generally indicated even when the tumor diameter is relatively small because of the high incidence of vascular invasion and metastasis. In addition to morphological diagnosis, we evaluated the expression of thrombospondin-1 and epidermal growth factor receptor as molecular markers associated with cancer invasion and metastasis. We suggest these molecular markers point to the possibility of nonextended operation in pancreatic cancer with low-grade metastatic potential.

Key words : small pancreatic cancer, middle pancreatectomy, 5 year survival

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 37 : 1754-1760, 2004]

Reprint requests : Kosuke Tobita Department of Surgery, Tokai University, School of Medicine
Bohseidai, Isehara, 259-1193 JAPAN

Accepted : April 28, 2004