

原 著

原発性十二指腸癌 27 切除例の臨床病理組織学的検討

新潟県立がんセンター新潟病院外科, 同 病理*

猪瀬 悟史 土屋 嘉昭 野村 達也
梨本 篤 瀧井 康公 藪崎 裕
中川 悟 田中 乙雄 太田 玉紀*

はじめに：原発性十二指腸癌は頻度の少ない疾患であり，また十二指腸特有の解剖学的特性などもあり治療方針や手術術式などが確立されていないのが現状である．今回，当科における手術成績を検討したので報告する．方法：1992年1月から2007年12月までに当科で外科的切除を施行した原発性十二指腸癌27例を対象とし，臨床病理組織学的に検討した．結果：壁深達度が進むにつれリンパ節転移陽性率が上昇する傾向がみられた．深達度 pSI 症例のほとんどが腭浸潤陽性であった．5年累積生存率は50.0%で，単変量解析での有意な予後規定因子は症状の有無，腫瘍マーカー上昇の有無，壁深達度，腭浸潤の有無，リンパ節転移の有無であった．リンパ節転移陽性例の転移個数においても5年累積生存率に有意差を認めた．考察：手術術式に関しては，粘膜癌に対しては内視鏡的粘膜切除や十二指腸局所切除などの縮小手術が可能と考えられた．深達度 pSS 以上の進行癌に対しては幽門輪温存腭頭十二指腸切除術または腭頭十二指腸切除術を標準術式とし，十二指腸乳頭部癌に準じた2群リンパ節郭清に加え No.6, 8ap, 9, 12ap など郭清すべきと考えられた．治療方針確立のためには，リンパ節転移個数，壁深達度，腭浸潤の有無に応じたステージ分類，あるいは主占居部位に応じたリンパ節群分類など，十二指腸癌独自の取扱い規約が望まれる．

はじめに

原発性十二指腸癌は全消化管癌の約0.3%，小腸癌の中では25~45%と比較的まれな疾患である¹⁾．そのため，治療成績や予後因子などについてまとまった報告が少なく，治療方針や至適術式が確立されていないのが現状である．今回，当科における原発性十二指腸癌切除例に対し臨床病理組織学的検討を行ったので報告する．

対象と方法

1992年1月から2007年12月までに当科で外科的切除を施行し，病理組織学的に原発性十二指腸癌と診断した27例を対象とした．乳頭部癌や他の腭頭領域癌と鑑別困難な症例は除外した．具体的には，①十二指腸乳頭まで病変が及んでいる

症例は除外した．②腭浸潤を伴った場合の腭癌との鑑別は，組織学的に分化型腺癌からなる粘膜内癌成分を確認しえた病変を十二指腸癌とした．組織形態および免疫染色検査の結果から膵管上皮由来の浸潤癌と考えられる病変は除外した．免疫染色検査は MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, HGM, CK7, CK20, HIK, CA19-9, CEA などを施行した．便宜上，手術所見，病理組織学的検査所見は胆道癌取扱い規約第5版²⁾の乳頭部癌の項目に準じ，肉眼型分類と壁深達度は胃癌取扱い規約第13版³⁾に準じて記載した．5年累積生存率は Kaplan-Meier 法により算出した．予後規定因子は年齢，性別，症状の有無，腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) 上昇の有無，主占居部位，腫瘍径，肉眼型，組織型，リンパ管侵襲，静脈侵襲，壁深達度，腭浸潤の有無，リンパ節転移の有無の各項目について Log-rank 検定による単変量解析を行い， $p <$

<2009年6月18日受理>別刷請求先：猪瀬 悟史
〒270-0114 流山市東初石2-132-2 流山中央病院
外科

0.05 を統計学的に有意差ありと判定した。

結 果

1. 年齢, 性別

平均年齢は67歳(39~85歳)で, 性別は男性17例, 女性10例であった。

2. 症状

有症状例は18例で, いずれも深達度pSS以上の進行癌であった。内訳は腹痛10例, 嘔気, 貧血, 黄疸がそれぞれ2例, 腹部腫瘤, 血便がそれぞれ1例であった。無症状例は9例で, 検診や他疾患の経過観察中に発見されたものがほとんどで, そのうち5例はpM癌であった。

3. 腫瘍マーカー

血清CEA値上昇は6例, 血清CA19-9値上昇は10例に認めた。いずれも上昇していたのは3例であった。

4. 術式

幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy; 以下, PPPD)15例, 膵頭十二指腸切除術(pancreaticoduodenectomy; 以下, PD)7例, 十二指腸局所切除術(segmental resection; 以下, SR)3例, 膵頭温存十二指腸全摘術(pancreas-sparing duodenectomy; 以下, PSD)2例であった。PSDは家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis; 以下, FAP)に併発した十二指腸ポリープ2例に対して施行した。SRはcT1N0で内視鏡的切除が困難と判断した3例に対して施行した。

5. 切除標本所見

主占居部位は球部4例, 下行部22例(うち乳頭口側15例, 乳頭肛側7例), 水平部1例であった。腫瘍径は平均4.3cm(1.7~12cm)であった。肉眼型は0型が5例, 1型が1例, 2型が16例, 3型が5例であった。FAPに併発した十二指腸ポリープ2例はいずれも下行部にpM癌を認めたため, 主占居部位を下行部とした。

6. 病理組織学的検査所見

組織型は高分化型16例, 中分化型10例, 低分化型1例であった。リンパ管侵襲陽性は21例, 静脈侵襲陽性は15例であった。壁深達度はpM5

例, pSS4例, pSI18例であった。pSI18例の浸潤臓器は膵臓17例, 総胆管6例, 胃2例, 横行結腸2例, 下大静脈2例であった。リンパ節転移陽性は18例で, 平均転移個数は8.3個(1~36個)であった。切除27例中19例に15個以上のリンパ節郭清を行った。リンパ節転移部位は, 下行部ではNo.13ab, 17ab, 14abcd, 8ap, 6に転移が多くみられ, 球部ではNo.6, 8ap, 9, 12ap, 13ab, 17a, 3, 4に転移を認めた。水平部の1例はpN0であった。

7. 術後合併症

膵液漏2例, 胃内容排泄遅延2例, 術後膵炎1例, 腸閉塞1例, 腹腔内膿瘍1例で, いずれもドレナージまたは保存的に軽快した。

8. 予後

27例の平均観察期間は36か月で, 原病死10例, 他病死2例, 無再発生存中15例であった。原病死10例の再発部位は局所6例, 肝臓3例, 腹膜播種2例, 肺1例, 骨1例であった。他病死2例はいずれも5年以上無再発であった。Kaplan-Meier法による5年累積生存率は50.0%であった。

9. 予後規定因子

単変量解析での有意な予後規定因子は症状の有無, 腫瘍マーカー上昇の有無, 壁深達度, 膵浸潤の有無, リンパ節転移の有無であった(**Table 1**)。壁深達度が進むにつれリンパ節転移陽性率が上昇する傾向がみられた(**Table 2**)。深達度pSI18例中17例が膵浸潤陽性であり, 深達度と膵浸潤の有無は相関すると考えられた。膵浸潤とリンパ節転移がいずれも陰性の症例の5年累積生存率は100%と良好であったが, いずれも陽性の症例では20.8%と有意に不良であった。リンパ節転移のみ陽性の3例では, 2例が無再発生存中で, 1例は他病死したものの5年以上無再発生存であった。膵浸潤のみ陽性の2例では, 1例は10か月で肝・腹膜再発を来し死亡したが, 1例は10年3か月無再発生存中である。また, リンパ節転移陽性例を転移個数別にそれぞれ検討したところ, 5年累積生存率に有意差を認めたのは7個以下:8個以上~10個以下:11個以上においてであった。

考 察

原発性十二指腸癌は全消化管癌のなかで比較的

Table 1 Factors affecting survival

Factor	Category	Number	5-y survival (%)	P value
Age	< 65	8	52.5	0.76
	≥ 65	19	53.3	
Gender	male	17	55.6	0.3
	female	10	37.5	
Symptom	(-)	9	100	0.0094
	(+)	18	28	
Serum CEA	normal	21	58.3	0.026
	elevated	6	20	
Serum CA19-9	normal	17	63.8	0.025
	elevated	10	25.4	
Location	1st	4	75	0.46
	2nd	22	40.8	
	3rd	1	100	
	4th	0	(-)	
Tumor size	< 5cm	18	50.2	0.67
	≥ 5cm	9	51.4	
Macroscopic appearance	elevate	6	100	0.058
	ulcerative	21	37.8	
Differentiation	well	16	52.5	0.51
	mod/por	11	45.5	
ly	(-)	6	100	0.058
	(+)	21	37.8	
v	(-)	12	61.1	0.61
	(+)	15	38.2	
Depth	m/ss	9	100	0.014
	si	18	31.1	
Pancreatic invasion	(-)	10	100	0.0045
	(+)	17	25.7	
LN metastasis	(-)	9	85.7	0.038
	(+)	18	30	

Table 2 Relationship of tumor invasion depth and lymph node metastasis

	pN (-)	pN (+)
pT1 (M, SM) (n=5)	5	0
pT2 (MP, SS) (n=4)	1	3
pT3 (SE) (n=0)	0	0
pT4 (SI) (n=18)	3	15

まれな疾患であり、外科的切除が唯一の根治的治療法である。しかし、治療成績や予後因子などについてまとまった報告が少なく、依然として不明な点が多い。原発性十二指腸癌は乳頭部癌のような特有の症状を呈しにくいため進行した状態で発見されることが多く、早期発見、早期診断が困難である。また、十二指腸は漿膜を隔てず膵臓に付

着しているという解剖学的特性から膵浸潤を来しやす⁴⁾。しかし、最近では上部消化管内視鏡検査で十二指腸深部までルーチン観察を行う施設が増加しているなどの理由から早期十二指腸癌の報告例が増加傾向にある⁵⁾⁶⁾。

我々が「原発性十二指腸癌」あるいは「primary duodenal carcinoma」をキーワードとして1983年から2008年までの医学中央雑誌、PubMedおよびその引用文献をもとに検索したところ、20例以上の外科的切除を施行し、治療成績が明らかな報告は自験例を含め15件^{7)~20)}であった (Table 3)。5年累積生存率は25~71%と差がみられたが、これは進行癌の割合が異なるためと考えられた。しかしながら、十二指腸癌は乳頭部癌や胆管癌、膵頭部癌といった他の膵頭領域癌のなかでは

Table 3 Published results including more than 20 patients undergone resection for primary duodenal adenocarcinoma

Author	Year	Period	Number	5-y survival	Prognosis factor
1 Delcore ⁷⁾	1993	1975-1990	20	62%	(-)
2 Rotman ⁸⁾	1993	1978-1988	46	45%	(-)
3 Barnes ⁹⁾	1994	1967-1991	36	54%	N (+)
4 Rose ¹⁰⁾	1996	1983-1994	42	60%	N (+)*, stage
5 Sexe ¹¹⁾	1996	1987-1991	34	23%	(-)
6 Santoro ¹²⁾	1997	1980-1994	65	25%	stage, location
7 Ohigashi ¹³⁾	1998	1981-1996	24	57%	Panc (+)
8 Sohn ¹⁴⁾	1998	1984-1996	48	53%	R1, segmental resection, location
9 Ryder ¹⁵⁾	2000	1957-1998	31	43%	size*, depth*, differentiation*
10 Bakaeen ¹⁶⁾	2000	1976-1996	68	54%	N (+)**, stage**, R1*, weight loss**, depth, age
11 Kaklamanos ¹⁷⁾	2000	1979-1998	37	37%	N (+)*
12 Sugawara ¹⁸⁾	2001	1975-1999	20	30%	N (+), Panc (+), v (+), differentiation
13 Sarela ¹⁹⁾	2004	1983-2000	72	71%	N (+)**, age**
14 Takahashi ²⁰⁾	2008	1993-2006	20	68%	N(+), depth, differentiation, macroscopic appearance, ly(+), symptom
15 Our case		1992-2007	27	50%	N (+), Panc (+), depth, tumor marker, symptom

* multivariate analysis

** univariate and multivariate analysis

比較的予後良好と報告されている^{4)21)~23)}。予後規定因子は報告例により異なるが、ステージを含め、リンパ節転移の有無と壁深達度が多くみられた。Sarela¹⁹⁾はリンパ節転移の有無が予後規定因子であったとしたうえで、15個以上のリンパ節採取でより有意差を認めたと報告している。海外の報告例では腭浸潤の有無について記載してあるものはほとんどみられなかったが、前述のように壁深達度と腭浸潤の有無は相関すると考えられ、腭浸潤の有無も重要な予後規定因子と考えられた。Ohigashi¹³⁾は、肉眼的腭浸潤の有無が最も重要な予後規定因子で、術前血管造影検査とよく相関し、手術適応症例の選別に有用であったと述べている。

我々が検討した予後規定因子の単変量解析では症状の有無、腫瘍マーカー上昇の有無、壁深達度、腭浸潤の有無、リンパ節転移の有無において有意差を認めた。有症状例はいずれも深達度 pSS 以上の進行癌であったが、無症状例は9例中5例が粘膜癌の段階で発見されたことが予後良好であった理由と考えられた。腭浸潤陽性例、リンパ節転移陽性例の5年累積生存率はそれぞれ25.7%、30%と不良で、いずれも陽性例では20.8%とさらに不良であった。リンパ節転移部位はNo.13ab, 17ab,

14abcdに転移が多くみられたが、No.8ap, 6や、球部ではNo.9, 12ap, 3, 4にも転移を認め、十二指腸乳頭部癌に準じた2群リンパ節郭清のみでは不十分であることが推測された。また、リンパ節転移個数では7個以下：8個以上～10個以下：11個以上において5年累積生存率に有意差を認め、リンパ節転移個数も予後規定因子になりうる可能性が示唆された。

当科における治療成績から検討すると、粘膜癌ではリンパ節転移や腭浸潤は見られず、内視鏡的粘膜切除や十二指腸局所切除などの縮小手術が可能と考えられた。深達度 pSS 以上の進行癌では PPPD または PD を標準術式とし、十二指腸乳頭部癌に準じた2群リンパ節郭清に加えNo.6, 8ap, 9, 12apなども郭清すべきと考えられた。当科における検討では pSM, pMP 症例はみられなかったが、高橋²⁰⁾は、早期癌に対しては内視鏡的粘膜切除が困難な症例では SR または PSD が適応となり、進行癌に対してはNo.6, 8, 12, 13, 14, 17リンパ節郭清を伴う腭頭十二指腸切除が必要であると述べている。また、水平部～上行部の進行癌に対しては腸管近傍のリンパ節郭清のみでは不十分であり、PSDは行うべきではないと述べている。

十二指腸は周囲臓器との位置関係やリンパ流・血行支配が複雑であり、病変の部位によって進展形式が異なる²⁰⁾。リンパ節転移の有無や転移個数、壁深達度や隣浸潤の有無に応じたステージ分類、あるいは主占居部位に応じたリンパ節群分類など、十二指腸癌独自の取扱い規約が望まれ、今後更なる症例の集積と検討が必要である。

文 献

- 1) Alwmark A, Andersson A, Lasson 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：胆道癌取扱い規約。第5版。金原出版、東京、2003
- 3) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約。第13版。金原出版、東京、1999
- 4) 近藤 哲, 蜂須賀喜多男, 山口晃弘ほか：原発性十二指腸癌7切除例の臨床的検討。日消外会誌 **17** : 1987—1995, 1984
- 5) 中山善文, 門脇康二, 永田直幹ほか：陥凹型早期十二指腸癌の1例。日消外会誌 **33** : 477—481, 2000
- 6) 小澤 隆, 三室昌弘, 北村慶一ほか：原発性早期十二指腸癌の1例—過去5年間の手術例の検討—。日外科系連会誌 **29** : 58—63, 2004
- 7) Delcore R, Thomas JH, Forster J et al : Improving resectability and survival in patients with primary duodenal carcinoma. *Ann Surg* **191** : 13—18, 1980
- 8) Rotman N, Pezet D, Fagniez PL et al : Adenocarcinoma of the duodenum : factors influencing survival. *Br J Surg* **81** : 83—85, 1994
- 9) Barnes GJ, Romero L, Hess KR et al : Primary adenocarcinoma of the duodenum : management and survival in 67 patients. *Ann Surg Oncol* **1** : 73—78, 1994
- 10) Rose DM, Hochwald SN, Klimstra DS et al : Primary duodenal adenocarcinoma : a ten-year experience with 79 patients. *J Am Coll Surg* **183** : 89—96, 1996
- 11) Sexe RB, Wade TP, Virgo KS et al : Incidence and treatment of periampullary duodenal cancer in the U.S. veteran patient population. *Cancer* **77** : 251—254, 1996
- 12) Santoro E, Sacchi M, Scutari F et al : Primary adenocarcinoma of the duodenum : treatment and survival in 89 patients. *Hepatogastroenterology* **44** : 1157—1163, 1997
- 13) 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
- 14) Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL et al : Adenocarcinoma of the duodenum : factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg* **2** : 79—87, 1998
- 15) Ryder NM, Ko CY, Hines OJ et al : Primary duodenal adenocarcinoma : a 40-year experience. *Arch Surg* **135** : 1070—1075, 2000
- 16) Bakaeen FG, Murr NM, Sarr MG et al : What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma. *Arch Surg* **135** : 635—642, 2000
- 17) Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D et al : Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg* **179** : 37—41, 2000
- 18) 菅原 元, 山口晃弘, 磯谷正敏ほか：原発性十二指腸癌の臨床病理学的検討。日消外会誌 **34** : 1283—1288, 2001
- 19) Sarela AI, Brennan MF, Karpeh MS et al : Adenocarcinoma of the duodenum : importance of accurate Lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer. *Ann Surg Oncol* **11** : 380—386, 2004
- 20) 高橋 遍, 小西 大, 木下 平ほか：原発性十二指腸癌に対する外科的治療方針。臨外 **63** : 1571—1575, 2008
- 21) Nova MR, Clifford YK, Oscar JH et al : Primary duodenal adenocarcinoma. *Arch Surg* **135** : 1070—1075, 2000
- 22) 斎浦明夫, 山本順二, 山口俊晴ほか：十二指腸癌と化療 **31** : 327—330, 2004
- 23) 尾上俊介, 加藤岳人, 柴田佳久ほか：原発性十二指腸癌自験例10例の臨床病理学的検討。日消外会誌 **39** : 1458—1463, 2006

A Clinicopathological Study of Our 27 Cases Undergone Resection for Primary Duodenal Adenocarcinoma

Satoshi Inose, Yoshiaki Tsuchiya, Tatsuya Nomura,
Atsushi Nashimoto, Yasumasa Takii, Hiroshi Yabusaki,
Satoru Nakagawa, Otsuo Tanaka and Tamaki Ohta*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Niigata Cancer Center Hospital

Introduction : Primary duodenal adenocarcinoma is a rare malignant gastrointestinal tract neoplasm. The unique anatomy of the duodenum makes many factors, such as treatment and surgical procedure, uncertain.

Patients and Methods : We retrospectively analyzed clinical records of 27 patients who had undergone resection for primary duodenal adenocarcinoma between January 1992 and December 2007. **Results** : The rate of lymph node metastasis increased with tumor invasion depth. Most tumors invading beyond the serosal layer invaded the pancreas. Overall 5-year survival was 50.0%. Statistical analysis suggested that symptoms, serum CEA and CA19-9, tumor invasion depth, pancreatic invasion, and lymph node metastasis were significant prognostic factors. **Discussion** : Endoscopic or segmental resection is appropriate for patients whose tumor invasion depth is limited to the mucosal layer. Advanced cancer invading beyond the subserosa requires pancreaticoduodenectomy or pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy with lymph node dissection in the pancreatoduodenal region, celiac artery, and superior mesenteric artery. Rules and regulations must be determined for treating primary duodenal adenocarcinoma based on staging by numbers of lymph nodes involved in metastasis, tumor and pancreatic invasion depth, and lymph node grouping by tumor location.

Key words : primary duodenal adenocarcinoma, pancreaticoduodenectomy, prognostic factor, pancreatic invasion

[Jpn J Gastroenterol Surg 43 : 135—140, 2010]

Reprint requests : Satoshi Inose Department of Surgery, Nagareyama Central Hospital
2-132-2 Higashihatsuishi, Nagareyama, 270-0114 JAPAN

Accepted : June 18, 2009