特集 5*

十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的検討 —とくに予後に影響をおよぼす諸因子について—

東京女子医科大学消化器病センター

中村 光司 今泉 俊秀 高田 忠敬
内田 泰彦 福島 靖彦 鈴木 重弘
鈴木 博孝 羽生富士夫

CLINICOPATHOLOGIC OBSERVATIONS FOR CANCER OF THE PAPILLA OF VATER

Mitsuji NAKAMURA, Toshihide IMAIZUMI, Tadahiro TAKADA,
Yasuhiko UCHIDA, Yasuhiko FUKUSHIMA, Shigehiro SUZUKI,
Hiroyoshi SUZUKI and Fujio HANYU

Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

索引用語：十二指腸乳頭部癌，膵十二指腸切除術，リンパ節転移，Oddi 筋

I. はじめに

近年，いろいろの検査法の進歩とともに，膵胆道疾患は，比較的容易に診断されるようになった．なかでも，十二指腸乳頭部癌は，その解剖学的特異性から，多彩な病態を呈し，様々な経過をたどるものであるが，その診は比較的容易であり，早期に診断されるものもある．従って他の膵胆道の悪性疾患に比して，切除率の高いのも事実である．ちなみに東京女子医大消化器病センターに於て，昭和43年1月から昭和52年12月までの過去10年間に切除された乳頭部癌は，43例中37例，切除率，86.1%と高率である．しかも，膵頭部領域癌の中では，下部胆管癌，50.0%，膵頭部癌，24.4%，原発不明癌，0%に比べて，きわめて高い切除率を示している（表1）．

しかしながら，遠隔成績をみると，他の消化器癌と比べて必ずしも満足すべきものとは云えない．膵頭部領域癌切除例の生存率をみると，下部胆管癌，膵頭部癌の3年生存率が，惨憺たる成績であるのに比し，乳頭部癌では，3年生存率は，54%（7/13），5年生存率は，44%（4/9）と良好であると云えるが，なお一層，乳頭部癌

表1 膵頭部領域癌の切除手術成績（S52.12）

	症例数	切除数	切除率
乳頭部癌	43	37	86.1%
下部胆管癌	40	20	50.0%
膵頭部癌	78	19	24.4%
原発不明癌	52	0	0%
	213	76	35.7%

の遠隔成績を向上せしめるために，いろいろの努力が必要である．したがってまず第一に，いかなる因子が予後を左右するのか，という点について，充分な検討がなされなければならない．今回，われわれは，自験例を中心に，乳頭部癌の予後に与えるいろいろの因子について，臨床病理学的に検討を加え，二，三興味ある知見を得たので報告する．

II. 対 象

過去10年間に，消化器病センターに於て切除された乳頭部癌37例の手術術式についてみると，乳頭切除術3例，膵十二指腸切除術34例である．今回は，膵十二指腸切除施行例34例のうち，非癌死例（他因死例），1年未満生存例を除く23例について，切除標本を中心に，病理組

* 第12回日消外総会シンポ I
十二指腸乳頭部をめぐる諸問題

組織的に以下の項目別に予後との相関につき比較，検討した．検索項目は，① 腫瘍の大きさ，② 腫瘍の肉眼型，③ 脈管侵襲の有無，④ リンパ節転移の有無，⑤ 腫瘍の発育様式である．

III. 成 績

(1) 腫瘍の大きさと予後

腫瘍の最大径を，2cm 以下，4cm 未満，4cm 以上の3段階に分けて平均生存期間についてみたが，それぞれ2年6ヵ月，3年3ヵ月，1年11ヵ月と一定の相関をみない(表2)．

表2 腫瘍の最大径と予後 (S52. 12)

腫瘍の最大径 (cm)	例数	癌死例 (%)	平均生存期間
≤ 2	9	2 (22.2)	2年6月
2 < < 4	12	5 (41.7)	3年3月
4 ≤	2	1 (50.0)	1年11月

表3 肉眼型と予後 (S52. 12)

(2) 内眼型と予後

切除標本の肉眼所見から，肉眼型を，腫瘍型と浸潤型に大別し，さらにおのおのを潰瘍形成の有無から細分し，4型に分類し，予後との相関について検討した．

腫瘍型は14例で，このうち癌死例は4例で，平均生存期間は3年5ヵ月である．浸潤型の9例では，4例が癌死例で，平均生存期間は1年7ヵ月と予後が悪い．一方，潰瘍形成の有無という面からみると，潰瘍非形成群16例では，癌死例が4例で，平均生存期間は，3年4ヵ月であるのに対して，潰瘍形成群7例では，癌死例4例で，平均生存期間は1年4ヵ月と予後が悪い．すなわち，腫瘍型，潰瘍形成群の予後がきわめて悪いと云える(表3)．

3) 肉眼型と脈管侵襲，リンパ節転移の陽性率．

つぎにこれら4型の肉眼型と脈管侵襲，リンパ節転移の陽性率をみると，リンパ管侵襲の陽性率では，いずれの肉眼型においても60%以上の高頻度であるが，静脈侵襲の陽性率では腫瘍型，潰瘍非形成群が30%台であるのに対して浸潤型，潰瘍形成群が50%台とやや高率となる．同様のことが，リンパ節転移では，腫瘍型，潰瘍非形成群が30%以下と低率であるが，浸潤型，潰瘍形成群では，50%前後とやや高率になる(表4)．

また，肉眼型と胆管，脾への浸潤の有無について比較してみると，胆管浸潤には肉眼型相互に有意の差を認めないが，脾への浸潤については腫瘍型，潰瘍非形成群に比して，浸潤型では67%，潰瘍形成群では66%と明らかに高頻度に認められた(表5)．

表4 肉眼型と脈管侵襲，リンパ節転移の陽性率 (S52. 12)

	例数	リンパ管侵襲	静脈侵襲	リンパ節転移
腫瘍型群	14	64%	36%	29%
浸潤型群	9	100%	56%	44%
潰瘍非形成群	16	75%	38%	25%
潰瘍形成群	7	86%	57%	57%

表5 肉眼型と胆管，脾浸潤の有無 (S52. 12)

	例数	胆管浸潤		脾浸潤	
		(-)	(+)	(-)	(+)
腫瘍型群	14	50%	50%	57%	43%
浸潤型群	9	56%	44%	33%	67%
潰瘍非形成群	16	56%	44%	63%	37%
潰瘍形成群	7	43%	57%	14%	66%

以上のことから，脈管侵襲，リンパ節転移，胆管，脾への浸潤という因子から，4群の肉眼形態と予後についてみても，腫瘍型，潰瘍非形成群では，予後良好と思われるが，浸潤型，潰瘍形成群では，予後不良であることが推測できる．

(4) 癌の発育様式と予後

癌の局在，および発育，進展様式を考える際，十二指腸乳頭部の位置する解剖学的特異性からみて，われわれは，図1の如く次の5群に分類した(図1)．

まず，脾浸潤のないものを2群に分け，第I群：癌腫が十二指腸乳頭，乳頭膨大部に局限し，Oddi筋を破らないもの(図2-1)．第II群：癌腫が十二指腸乳頭，乳

図1 癌の発育様式(分類, 定義)

() : 癌死例

頭部膨大部に限局し、Oddi筋を破るが、膵へ浸潤しないものとした(図2-2)。つぎに膵浸潤の有るものを3群に分け、第Ⅲ群: 癌腫が十二指腸乳頭、乳頭膨大部を越え、主として、胆管膵管へ管内性に発育するもの(図2-3)。第Ⅳ群: 癌腫が膵実質へ直接浸潤するが、胆管には浸潤しないもの(図2-4)。第Ⅴ群: 癌腫が、膵、胆管へ広汎に浸潤するもの(図2-5)に分類した。

癌の発育様式と、脈管侵襲、リンパ節転移の陽性率をみると、表6の如く第1群のOddi筋を破らないものでは、脈管侵襲も、リンパ節転移もなく、いわゆる「早期の癌」と云える。しかし、第Ⅱ群の如く、癌が一度、Oddi筋を破ると、リンパ管侵襲が86%と高率となる。このことは、Oddi筋が、癌発育のBarrierとなっていることと推測され、十二指腸乳頭癌の予後を左右する最も重大な因子であることが考えられる。また、第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ群の如く、膵浸潤の有る群では、リンパ管侵襲は、100%に認められるばかりでなく、リンパ節転移も、50%、40%、80%と陽性率が高い。とくに、第Ⅴ群では、リンパ節転移陽性率が80%となる。このことは膵頭部癌のリンパ節転移陽性率が81%であることから考える

表6 癌の発育様式と脈管侵襲、リンパ節転移の陽性率(S52.12)

		例数	リンパ管侵襲	静脈侵襲	リンパ節転移
膵浸潤の無い群	Oddi筋を破らない	4	0	0	0
	Oddi筋を破る	7	86%	29%	14%
膵浸潤の有る群	管内性浸潤	2	100%	50%	50%
	直接性浸潤	5	100%	40%	40%
	広汎性浸潤	5	100%	100%	80%

表7 癌の発育様式と予後

<膵浸潤の無い群>

	例数	癌死例(%)	平均生存期間
oddi筋を破らない	4	0	5年
oddi筋を破る	7	0	3年11月

<膵浸潤の有る群>

	例数	癌死例(%)	平均生存期間
管内性浸潤	2	0	2年6月
膵実質へ直接浸潤	5	4(80%)	2年3月
膵、胆管へ広汎浸潤	5	4(80%)	11月

と、十二指腸乳頭癌と云えども、膵頭部癌と同一視して外科的治療を行う必要があると思われる。すなわち、Ⅴ群だけでなく膵浸潤の認められる群では、予後良好ならしめるためには、膵頭部領域のリンパ節郭清をより徹底的に行うことが不可欠である(表6)。

さて、癌の発育様式と予後についてみると、膵浸潤の無い第Ⅰ、Ⅱ群では、全例生存中であるが、第Ⅳ、Ⅴ群では、癌死率が80%と極めて予後が悪く平均生存期間も2年3カ月、11カ月と短い。また、Ⅳ、Ⅴ群の生存例では、再発がはっきりと認められ、現在、積極的に免疫化学療法を行い延命をはかっている(表7)。最後は再発癌死例8例について、その再発形式を検討してみた。いずれも、膵への浸潤があり、リンパ節転移も、No. 13に高率に認められる。再発形式は、腹膜播種、肝転移、膵断端再発などであるが、術後4年3カ月で死亡した1例を除き、全例1年2月以内に死亡している(表8)。

5) 症例

症例1; 59歳、男性。

無痛性黄疸と高熱、体重減少を主訴として来院、入院後精査にて乳頭癌であった。昭和44年9月、膵十二指腸切除術施行。本症例は減黄処置を行わず、一次的に切

図2-1 I群

図2-3 III群

図2-4 IV群

図2-2 II群

図2-5 V群

除したものである。摘出標本の病理所見は、肉眼的には $3.2 \times 1.9 \times 1.7\text{cm}$ の腫瘤型であった。組織型は、乳頭管状腺癌で、脈管浸襲、リンパ節転移はなく、脾浸潤も認めず、Oddi 筋を破らない第1群の症例である。8年9月後の現在、何んらの再発徴候もなく社会復帰している(図3)。

症例2; 57歳, 女性。

持続する黄疸, 皮膚掻痒感を主訴とし来院。直ちにPTCD 施行。黄疸の軽減をはかり, 2週間後の昭和49年11月, 脾十二指腸切除術施行。摘出標本の病理所見は $2.8 \times 2.5 \times 1.4\text{cm}$ の腫瘤型で, リンパ管浸襲を認めたが, リンパ節転移を認めない。本例は脾実質へ直接浸潤

表8 乳頭部癌再発癌死例の検討 (S52. 12)

	肉眼型	発育様式		脈管浸襲	リンパ節転移	再発形式	生存期間
		腫瘍浸潤	胆管浸潤				
Y.A	腫瘍型	直接性	—	+	—	播種	4年3月
A.N	"	広汎性	+	+	+	"	1年2月
T.O	腫瘍・潰瘍型	直接性	—	+	+	播種・肝転移	"
F.S	浸潤・潰瘍型	直接性	—	+	+	肝転移	11月
E.Y	腫瘍型	広汎性	+	+	+	肝転移・脾断端再発	10月
Y.S	浸潤・潰瘍型	直接性	—	+	—	肝転移	"
T.H	浸潤型	広汎性	+	+	+	播種	6月
G.O	浸潤・潰瘍型	広汎性	+	+	+	播種・脾断端再発	5月

図3 奈崎○雄 65 Y

図4 北○徳○, 女, 57 Y

している第IV群である。しかし術後2年後に、腹部不定愁訴出現、精査の結果、残存脾周囲の再発と診断し、抗癌剤投与を行ったその結果、術後3年6カ月の現在、わずかに不定愁訴を残すのみに軽快している。本症例の如く積極的に合併療法を行えば、十分に延命効果が期待される症例もある(図4)。

症例3; 65歳、男性。

間歇的に腹痛、発熱、黄疸あり。某医にて PTC 施行、乳頭部の閉塞と診断。昭和50年10月、開腹した。この際、乳頭部の拇指頭大の腫瘍を試験摘出し、悪性像と

図5 岡○源○ 65 Y

の組織診断のもとに、減黄処置として総胆管ドレナージ術のみ施行。1ヵ月後、当院へ紹介され、昭和50年11月末、膵十二指腸切除術施行。摘出標本の病理所見では、2.0x1.2cm の浸潤潰瘍型で、組織型は、乳頭管状腺癌で、脈管侵襲を認め、No. 13にリンパ節転移を認め、膵、胆管へ広汎に浸潤する第V群であった。術後3ヵ月で上腹部再発による、胃腸吻合部及び横行結腸の癌性狭窄を来し、術後4ヵ月半で死亡した。本例は第V群であり、きわめて予後不良である。また本例の如く、安易に癌の生検などを行うと、潰瘍形成を促進し、癌の進展を進める結果となる場合もあるので、充分注意する必要がある(図5)。

IV. 考 察

十二指腸乳頭部癌は、その解剖学的特異性から、多彩な病態を展開し、早期に症状を発見する事も多く、膵頭部領域癌の中では、切除率が最も良好である。しかも、手術死亡率が種々の工夫によって低減されて来ており、遠隔成績も向上しつつある。しかしなお一層、遠隔成績を向上せしめるために種々の努力が必要であらう。

十二指腸乳頭部癌の予後を左右する因子を病理学的に検討する際、癌の発生母地を問題にすることは、十二指腸乳頭部の解剖学的位置関係から見て、臨床的には適当ではない。むしろ臨床的には肉眼型分類から予後を検討するのが妥当と思われる。臨床的に最もよく使われる分類は、肉眼型であらう。出雲井¹⁾は、腫瘍型、潰瘍型に分け、由良²⁾は潰瘍形成の有無を分類し、中瀬³⁾は、結節型、潰瘍型に分類している。われわれも、基本的には、同じ考え方に立っているが、腫瘍型、浸潤型に大別し、おのおのをさらに潰瘍形成の有無で分類してみた。われわれの成績では、腫瘍型よりも、浸潤型が、また潰瘍非形成群よりも潰瘍形成群が予後が悪いことが云え

た。すなわち組織学的には、浸潤の頻度が高く、また、リンパ節転移の陽性率も高いことが云え、したがって予後を悪くする裏付けが明らかになった。このことは、諸家の報告とはほぼ同じ結論になっている。

われわれは、さらに乳頭部癌の予後を明らかにするために、癌の発育様式から見た分類を試みた。林は⁴⁾、乳頭部癌の進展形式を、① 乳頭侵襲型、② 脾侵襲型、③ 十二指腸侵襲型に分類している。我々は、表6の如く5群に分類した。

第Ⅰ群(4例)では、脈管侵襲や、リンパ節転移がないが、第Ⅱ群(7例)では、とくにリンパ管侵襲が86%と高率となり、リンパ節転移も14%に認められる。このことは、Oddi 筋の存在が、癌発育の Barrier として位置している事を示しており、第Ⅰ群こそ、胃癌でいう「早期癌」に相当するものと思われる。林は Oddi 筋が、癌発育の防禦的役割を努めている事を推測しているが、われわれの経験でも同様な結果となっており、全例生存中で最長8年3カ月、平均5年である。しかし、たとえ Oddi 筋を破っていても、脾浸潤がない第Ⅱ群でも積極的にリンパ節廓清をすれば、充分良好な予後が期待出来、われわれの症例では、全例生存中であり、生存期間は、最長6年9カ月、平均3年11カ月である。一方、第Ⅲ群(2例)、第Ⅳ群(5例)、第Ⅴ群(5例)では、脾浸潤を認め、リンパ管侵襲は100%、リンパ節転移も40~80%と高率である。しかも、癌死率が極めて高く、その再発形成は、腹膜播種、肝転移、脾断端再発と多種

多様である。また、現在生存中の症例も、再発が明らかであり、これらの群では、十二指腸乳頭部癌と云うものの、臨床的には脾頭部癌と同様の悪性度と予後を示している。手術をする際には、脾全摘術をも念頭に置きながら、脾をできうる限り尾側へと切除を進め、かつ、脾頭部領域のリンパ節は勿論、上腸間膜動脈根部リンパ節、肝十二指腸靱帯周囲リンパ節も徹底的に廓清する必要がある。さらに、術後、可及の早期に、抗癌剤等、免疫化学療法も積極的に行うべきものと考えている。事実、症例3の如く、第Ⅳ群に属するものでも、再発徴候の出現した術後2年目より、積極的に抗癌剤などの投与を行い、腹部に腫瘤を触れてはいても、3年6カ月の現在、元気に社会生活を営んでいる。

V. おわりに

乳頭部癌の予後を左右する諸因子を検討し、これらの事柄をふまえて遠隔成績を向上させるために、外科治療指針として、術式、切除範囲、リンパ節廓清、および術後の免疫化学療法について言及した。

文 献

- 1) 出雲井士朗：十二指腸悪性腫瘍の検討。日消外会誌，8(1)：44—55，1975。
- 2) 由良二郎：乳頭部癌の臨床と組織学的検討。外科治療，33(6)：564—571，1975。
- 3) 中瀬 明：脾頭十二指腸領域の診断と治療。日消外会誌，7(4)：40—44，1974。
- 4) 林 活次：知られざる臓器“脾”脾臓の病理。エーザイ(株)