

十二指腸乳頭部癌の臨床病理組織学的予後規定因子の 検索と至適術式の検討

渡邊利広, 安次富裕哉, 平井一郎, 木村 理

山形大学大学院医学系研究科外科学第一講座
(平成29年11月20日受理)

抄 録

【背景】 本研究では当科における十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的予後規定因子を検索し、至適術式を検討することを目的とした。

【方法】 1999年から2016年までに当科で手術を施行し、病理組織学的に十二指腸乳頭部癌と診断された32例を対象とした。後方視的に臨床病理学的因子を抽出し、Kaplan-Meier法を用いて予後との関連関係を検討した。

【結果】 平均年齢は63.2歳、男女比20:12であった。膵頭十二指腸切除は28例、経十二指腸的乳頭切除術は4例であった。単変量解析では十二指腸浸潤、膵臓浸潤、リンパ節転移、神経周囲浸潤、根治度が有意な予後因子であった。多変量解析ではリンパ節転移のみが独立した予後規定因子であり、領域リンパ節転移例の5年生生存率は28.6%で、転移なしの91.7%に比し有意に予後不良であったが、傍大動脈リンパ節転移より予後良好であった。Oddi筋にとどまる早期癌でも3年後にリンパ節再発を1例に認めた。

【結論】 十二指腸乳頭部癌の根治的術式は膵頭十二指腸切除術であるが、粘膜内癌や高齢で耐術困難例では乳頭切除術も考慮され得る術式である。

キーワード：十二指腸乳頭部癌、膵頭十二指腸切除術、経十二指腸的乳頭切除術、リンパ節転移

緒 言

十二指腸乳頭部癌は膵頭部領域悪性腫瘍の中では比較的予後の良い腫瘍とされているが、進行癌ではリンパ節転移率も高く、他臓器癌に比べれば予後不良であるといえる。十二指腸乳頭部癌の予後規定因子として局所進展度、膵浸潤、リンパ節転移、リンパ管浸潤、神経浸潤、組織型、分化度などが報告されている¹⁾。腺腫といえどもadenoma-carcinoma sequenceによる前癌病変として積極的な切除が勧められている。癌の進展範囲が局限していれば、内視鏡的あるいは経十二指腸的な乳頭切除術の有用性が示されているが^{2),3)}、本邦のguidelineでは十二指腸乳頭部癌の標準術式は膵頭十二指腸切除術(PD)とされている¹⁾。胆道癌取扱い規約が2013年に第6版に改訂され⁴⁾、局所進展度因子が変更されたことで、国内外で十二指腸乳頭部癌に対する臨床病理学的因子や至適術式が再検討され、2017年にAJCCのT分類も改変された⁵⁾。本研究では

当科における十二指腸乳頭部癌の予後規定因子を検討することを目的とした。

対象と方法

1999年から2016年までに当科にて手術を施行し、病理組織学的に十二指腸乳頭部癌と診断された32例を対象とした。

対象症例の診療録を用いて後方視的に以下の項目を検討した。術前因子として、年齢、性別、症状、血清CEA値、血清CA19-9値を、術中因子として術式、手術時間、出血量、輸血の有無を、臨床病理組織学的因子として、肉眼径、腫瘍長径、主組織型、局所進展度、十二指腸浸潤、膵実質浸潤、リンパ節転移、Stage、間質量、浸潤増殖様式、リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経周囲浸潤、肝側断端、膵断端、剥離面断端、根治度を検討した。臨床病理学的因子は胆道癌取扱い規約第5版(以下、第5版と略)⁶⁾ならびに胆道癌取扱い規約第6版(以下、第6版と略)に従って分類した。第

Table 1. 患者背景 n= 32

年齢	歳	63.2 ± 14.0		
性別	男性/女性	20/ 12		
症状	なし/黄疸/腹痛	8/ 14/ 10		
術前 CEA	(ng/ml)	4.1 ± 4.4		
術前 CA19-9	(U/ml)	113.2 ± 278.0		
術式		PD (n= 28)	乳頭切除 (n= 4)	p 値
手術時間	(min)	525 ± 131	278 ± 41	0.0052
出血量	(ml)	563 ± 276	167 ± 78	0.0019
輸血	あり/なし	3/ 25	0/ 4	NS

※PD：膵頭十二指腸切除術，乳頭切除：経十二指腸的乳頭切除術

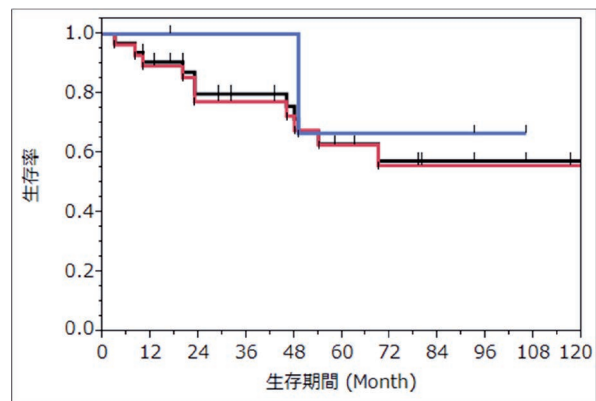
5版では十二指腸浸潤と膵臓浸潤が独立した因子であったが、第6版⁴⁾ではこれらがまとめられて局所進展度因子となった。また、リンパ節転移は第5版では膵頭周囲リンパ節転移は1群(N1)、上腸間膜動脈周囲と肝十二指腸間膜リンパ節転移は2群(N2)、大動脈周囲リンパ節は3群(N3)と分類されていたが、第6版では第5版のN1, N2は領域リンパ節転移としてN1に、N3は遠隔転移としてM1に改訂された。そのため、これらの因子については両規約で検討した。

全例の生存曲線並びに術式別の生存曲線を求め、さらに上述のそれぞれの因子に対してKaplan-Meier法を用いて予後との相関関係を検討した。ログランク検定で有意差のあった予後規定因子に対して多変量解析を行い、独立した予後規定因子を検討した。統計ソフトはJMP version 10.0.2 statistical software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。P<0.05を統計学的有意差ありとした。

結 果

対象32例の患者背景(術前、術中因子)をTable 1に示す。32例の5年生存率は検診や他病経過観察中に発見された無症状症例は8例であった。その他の背景因子としては、胃切除術後が2例、FAPで大腸全摘術施行後が2例、肝門部胆管癌で肝拡大右葉切除+胆道再建術施行後が1例、Wegener肉芽腫が1例、第10因子欠乏症が1例であった。術式は膵頭十二指腸切除術(以下、PDと略)が28例、経十二指腸的乳頭切除術(以下、乳頭切除と略)が4例であった。両術式間で手術時間、出血量に有意差を認めた。手術関連死亡は0%であった。

対象症例32例の臨床病理学的因子をTable 2に示す。



黒線：全32例
青線：経十二指腸的乳頭切除術 (n=4)
赤線：膵頭十二指腸切除術 (n=28)

Figure 1. 十二指腸乳頭部癌32例の生存曲線と術式別の生存曲線

乳頭切除4例に対してリンパ節郭清は省略しているため、リンパ節転移は不明とした。PDにおけるリンパ節転移率は10/28(35.7%)で、第6版局所進展度別の領域リンパ節転移は、T1a/T1bが0例、T2が1例(25%)、T3aが3例(27.7%)、T3bが3例(50%)であった。傍大動脈リンパ節転移はT3aで2例、T3bで1例に認めた。例組織学的に癌遺残を認める根治度R1は5例であったが、全例がPD症例で、傍大動脈リンパ節転移陽性のStageⅣ3例全例とリンパ節転移を有するStageⅡBの2例であった。肉眼的癌遺残である根治度R2は0例であった。第6版StageⅢ(T4, N0, M0)症例は認めなかった。十二指腸乳頭部癌32例の予後曲線と術式別の予後曲線をFigure 1に示す。32例の平均観察期間は54.8±4.2か月であり、5年生存率は63.1%であった。PDの5年生存率は62.8%であった。乳頭切除は1例が原病死していたが、T1b(oddi筋に

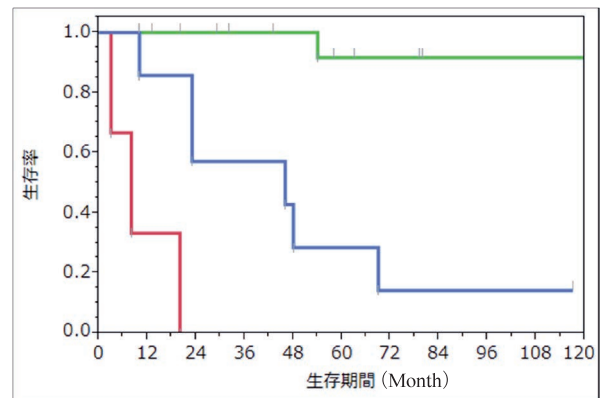
Table 2. 臨床病理組織学的因子の内訳

臨床病理組織学的因子			n
肉眼型	腫瘍型	非露出型／露出型	5/ 15
	混在型	腫瘍潰瘍型／潰瘍腫瘍型	6 / 3
	潰瘍型		0
	その他	正常型／ポリープ型／特殊型	1/ 1/ 1
腫瘍長径	cm		2.3 ± 1.4
		<2cm/ <4cm/ <6cm/ >6cm	21/ 7/ 3/ 1
主組織型	第6版	pap/ tub1/ tub2	10/ 10/ 12
局所進展度	第6版	T1a / T1b/ T2/ T3a/ T3b/ T4	8/ 3/ 4/ 11/ 6/ 0
十二指腸浸潤	第5版	Du0/ Du1/ Du2/ Du3	11/ 3/ 9 /9
膵臓浸潤	第5版	panc0/ 1a/ 1b/ 2/ 3	14/ 4/ 7 /5/ 2
リンパ節転移	第6版	N0/ N1 / M1/ 不明	18/ 7/ 3/ 4
	第5版	N0/ N1 /N2/ N3 / 不明	18/ 4/ 3/ 3/ 4
Stage	第6版	I A/ I B/ II A/ II B/ III/ IV	11/ 3 /8 /7 / 0/ 3
間質量	第6版	int / med/ sci/ 不明	19/ 5 / 2 / 6
浸潤増殖様式	第6版	INFa/ INFb/ INFc/ 不明	3/ 18/ 5 / 6
リンパ管浸潤	第6版	ly0/ ly1/ ly2/ ly3 / 不明	17/ 10/ 2/ 2 / 1
静脈浸潤	第6版	v0/ v1/ v2/ v3 / 不明	27/ 3/ 0/ 1 / 1
神経周囲浸潤	第6版	ne0/ ne1/ ne2/ ne3	24/ 6/ 2
肝側断端	第6版	陰性/ 組織学的陽性/ 不明	31/ 0/ 1
膵断端	第6版	陰性/ 組織学的陽性/ 不明	31/ 0/ 1
剥離面断端	第6版	陰性/ 組織学的陽性/ 不明	27/ 4/ 1
根治度	第6版	R0/ R1/ R2	27/ 5/ 0

※ 第5版：胆道癌取扱い規約第5版，第6版：胆道癌取扱い規約第6版

達する)で、術後に多発リンパ節転移再発例であった。そのため、両術式間の予後に有意差を認めなかった。

前述の患者背景・臨床病理学的因子と予後との相関関係をTable 3に示す。術前因子で有意な予後規定因子は症状ありのみであった。術前CEA, CA19-9値は施設基準をカットオフとしたが有意な予後因子ではなかった。予後と相関関係が強かった因子は、十二指腸浸潤、膵臓浸潤、リンパ節転移、第6版Stage、神経周囲浸潤、根治度であった。PD症例の第6版リンパ節転移別の生存曲線をFigure 2に示す。N0, N1, M1の5年生存率はそれぞれ91.7%、28.6%、0%であった。第5版のN1, N2の生存率に有意差は認めなかった。第6版Stage別の生存曲線をFigure 3に示す。Stage I A, I B, II A, II B, IVの5年生存率はそれぞれ87.5%、100%、80%、28.6%、0%でありII B以上は有意に予後不良であった。II B以上はリンパ



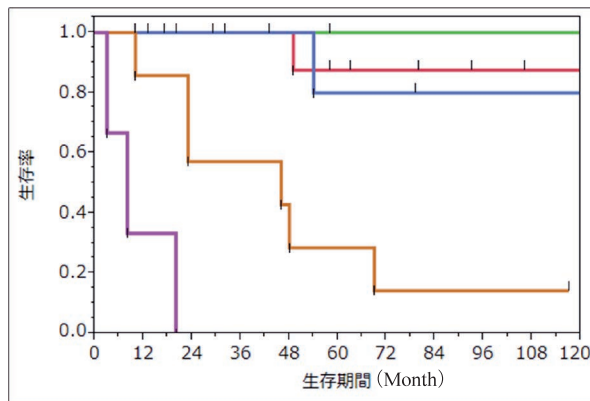
緑線：リンパ節転移なし(N0)
青線：領域リンパ節転移あり(N1) n=7
赤線：傍大動脈リンパ節転移あり(M1) n=3

Figure2. 膵頭十二指腸切除術症例 (n=28) のリンパ節転移別の生存曲線

Table 3. 臨床病理学的因子と予後との相関 (単変量解析)

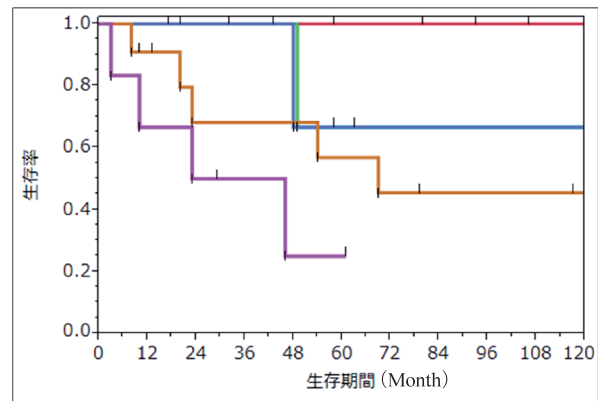
臨床病理学的因子		p 値
性別	男性/ 女性	0.2449
症状	あり/ なし	0.0459
術式	PD/ 乳頭切除	0.2023
腫瘍長径	<2cm/ <4cm/ <6cm/ >6cm	0.2032
主組織型	pap/ tub1/ tub2	0.1639
局所進展度	T1a / T1b/ T2/ T3a/ T3b/ T4	0.0217
十二指腸浸潤	Du0/ Du1/ Du2/ Du3	0.0031
膵臓浸潤	panc0/ 1a/ 1b/ 2/ 3	0.0013
リンパ節転移	N0/ N1 / M1	<0.0001
	N0/ N1 /N2/ N3	<0.0001
Stage (第6版)	I A/ I B/ II A/ II B/ III/ IV	<0.0001
間質量	int / med/ sci	0.0593
INF	INFa/ INFb/ INFc	0.0318
リンパ管浸潤	あり/ なし	0.0279
静脈浸潤	あり/ なし	0.1473
神経周囲浸潤	あり/ なし	0.0004
根治度	R0/ R1/ R2	<0.0001

※ 第6版：胆道癌取扱い規約第6版⁴⁾



赤線：Stage I A (T1, N0, M0) n= 11
 緑線：Stage I B (T2, N0, M0) n= 3
 青線：Stage II A (T3, N0, M0) n= 8
 黄線：Stage II B (T1-3, N1, M0) n= 7
 紫線：Stage IV (Any T, Any N, M1) n= 3

Figure3. 胆道癌取扱い規約第6版Stage別の生存曲線



赤線：T1a (乳頭部粘膜内にとどまる) n= 8
 緑線：T1b (Oddi 筋に達する) n= 3
 青線：T2 (十二指腸浸潤) n= 4
 黄線：T3a (5mm 以内の膵実質浸潤) n=11
 紫線：T3b (5mm を超えた膵実質浸潤) n=6

Figure4. 胆道癌取扱い規約第6版局所進展度 (T分類) 別の生存曲線

節転移陽性のバイアスが大きいのと思われる。第6版局所進展度別の生存曲線をFigure 4 に示す。T1a, T1b, T2, T3a, T3bの5年生存率はそれぞれ100%、66.7%、66.7%、45.5%、25.0%であった。T1bの死亡例は先へのべた乳頭切除1例のみであり、層別化は概ね良好であったが、第5版の十二指腸浸潤、膵臓浸潤の方が予

後との相関が強いのと思われる。

十二指腸浸潤、膵臓浸潤、リンパ節転移、神経周囲浸潤、根治度で行った多変量解析の結果をTable 4 に示す。独立した予後規定因子はリンパ節転移のみであった。

Table 4. 臨床病理学的因子と予後との相関 (多変量解析)

因子	尤度比	p 値
十二指腸浸潤	9.467442955	0.0504
膵臓浸潤	6.278661187	0.1793
リンパ節転移	13.06188641	0.0015
神経周囲浸潤	1.887714681	0.1695
根治度	1.297175607	0.2547

考 察

乳頭部はOddi筋に囲まれた部分で、膵管・胆管が十二指腸固有筋層に貫入するあたりから共通管を形成して十二指腸乳頭開口部にいたるまでの導管系であり、大十二指腸乳頭の十二指腸粘膜上皮・粘膜筋板・粘膜下層を含む総称として規定されている⁴⁾。T因子として我が国で重要視されてきたのは、胆道癌取扱い規約第5版まで示されてきた十二指腸浸潤と膵臓浸潤である。胆道癌取扱い規約第6版では、AJCC分類第7版⁷⁾に準じたT分類に改められたが、T3を膵臓浸潤の程度によりT3a、T3bに細分類したことは、これらの因子が依然として本邦では予後規定因子として重要ということと思われる。我が国での胆道癌登録2008-2013年の解析データでは⁸⁾、T1aとT1bの5年生存率には有意差は認められなかったが、T3a、T3bの5年生存率はそれぞれ44.8%、25.1%と有意差を認めた。本研究でも全く同様の結果であり、T2の十二指腸浸潤を含め、T3の膵臓浸潤は重要な因子であろうと思われた。今年発表されたAJCC第8版でT分類の改変が行われ⁹⁾、T3をT3a (0.5cmまでの膵臓浸潤)、T3b (0.5cmを超えた膵臓浸潤あるいは十二指腸漿膜浸潤)と本邦の現規約と同様の細分化になり、海外でもこれらの因子が重要であると再認識されたものと思われる。

十二指腸乳頭部癌のリンパ節転移の頻度は全体で23.6%と報告されている⁸⁾。本研究ではPD症例に限れば35.7%とそれよりも高率であった。また、領域リンパ節転移の5年生存率は30.8%であり、リンパ節転移なしの74.4%と比べ、有意に予後不良で、比較的早期からリンパ節転移をきたすと報告されている。我が国のリンパ節転移率はT1aは0.6%、T1bは4.6%、T2は23.6%、T3aは33.3%、T3bは42.3%と報告されており、T因子が上がるにつれリンパ節転移率は高くなっている。特に腫瘍がOddi筋に達するのみのT1b症例で

もリンパ節転移は多く、欧米でも10%程度に認めるとする報告が多い^{9),10)}。本研究でも領域リンパ節転移は28.6%と同様に予後不良であったが、PDを施行した症例に限ればT1aの5例、T1bの2例ともにリンパ節転移は認めず、術後再発も認めていない。ただし、リンパ節転移なしと判断した早期乳頭癌に対して乳頭切除を施行し、術後病理結果でT1bと判明した症例が、術後3年目で膵頭部背側、大動脈周囲、上縦隔に多発リンパ節転移再発を来し原病死したことを我々は報告している¹¹⁾。この症例は高齢でperformance status不良であったため、乳頭切除を選択せざるを得なかった。本研究でStage I Aの3例の内の1例がこの症例にあたり、これにより5年生存率が87.5%となった。リンパ節転移率に差があるとする報告と合わせると、Oddi筋を超えるか否かは、局所切除術の適応決定やリンパ節郭清の程度の判断として重要であると思われた。

十二指腸乳頭部癌の遠隔転移はリンパ節転移と肝転移が多く予後規定因子となっている。遠隔リンパ節転移を有する症例の5年生存率は15.4%と非常に予後不良である(胆道癌データ)。胆道癌診療ガイドラインでは¹⁾、傍大動脈リンパ節などの遠隔リンパ節転移例には強いエビデンスはないが切除を行わないことを推奨している。本研究でも傍大動脈リンパ節転移例は早期に再発し、非常に予後が悪く、5年生存を得られていない。第6版で遠隔転移に含まれたことの妥当性が本研究でも示された。

早期癌から領域リンパ節転移を来しやすい十二指腸乳頭部癌に対する根治的術式は、膵頭十二指腸切除術(PD)である。現行規約である第6版の領域リンパ節を郭清することが推奨されている¹²⁾。本研究でもPD症例で旧規約の第5版でのN1とN2との間に予後の差は認められなかったことで、領域リンパ節郭清が妥当であることを確認した。しかし、PDは膵消化管吻合や術後管理の進歩によりかなり安全にPDが施行されるようになってきたが、依然としてその侵襲は大き

く、術後合併症の発生率は全体で40%程度と報告されている¹³⁾。このことから縮小手術の可能性について近年盛んに報告されてきている。われわれも、露出型のintestinal typeのT1aに対して乳頭切除を行って根治が得られた症例を経験している¹⁴⁾。さらに、本研究で示したようにT1a乳頭部癌に対して乳頭切除を行った3例は再発を認めていないため、T1aに対する縮小手術の可能性は十分にあると思われる。ただし、T1aとT1bの術前鑑別診断は困難であり、十二指腸乳頭癌に対する縮小手術の適応は慎重にすべきであろうと思われる。本研究から十二指腸乳頭部癌の根治には、やはり領域リンパ節郭清を伴うPDを軸にすべきと考えられた。

参考文献

1. 日本肝胆膵外科学会, 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編: エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第2版, 医学図書出版, 東京, 2014
2. Napoleon B, Gincul R, Ponchon T, et al.: Endoscopic papillectomy for early ampullary tumors : longterm results from a large multicenter prospective study. *Endoscopy* 2014; 46: 127-134
3. De Castro SM, van Heek NT, Kuhlmann KF, et al.: Surgical management of neoplasms of the ampulla of Vater: Local resection or pancreatoduodenectomy and prognostic factors for survival. *Surgery* 2004; 136: 994-1002
4. 日本肝胆膵外科学会編: 臨床・病理 胆道癌取扱い規約, 第6版. 金原出版, 東京, 2013
5. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al.: American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer staging manual*, 8th edition, Springer, New York, 2017
6. 日本胆道外科研究会編: 外科・病理 胆道癌取扱い規約, 第5版. 金原出版, 東京, 2003
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al.: American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer staging manual*, 7th edition, Springer, New York, 2010
8. Ishihara S, Horiguchi A, Miyakawa S et al.: Biliary tract cancer registry in Japan from 2008 to 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23: 149-157, 2016
9. Alvarez-Sanchez MV, Oria I, Luna OB, et al.: Can endoscopic papillectomy be curative for early ampullary adenocarcinoma of the ampulla of Vater? *Surg Endosc* 31: 1564-1572, 2017
10. Yoon SM, Kim MH, Kim MJ, et al.: Focal early stage cancer in ampullary adenoma: Surgery or endoscopic papillectomy? *Gastrointest Endosc* 66: 701-707, 2007
11. 安次富裕哉, 木村 理, 平井一郎, 他: 経十二指腸的乳頭切除術後に再発した早期乳頭部腺癌の1例. *胆道*. 29: 279-284, 2015
12. Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A, Takada T, Miyazaki M, Nagakawa T: Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the biliary tract cancer statistics registry from 1998 to 2004 in Japan. *JHBPS* 16: 1-7, 2009
13. Kimura W, Miyata H, Gotoh M, et al.: A Pancreaticoduodenal Risk Model Derived From 8575 Cases From a National Signal-Race Population (Japanese) Using a Web-Based Data Entry System: The 30-Day and In-hospital Mortality Rates for Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 259: 773-780, 2014
14. 木村 理, 平井一郎, 渡邊利広, 他: 家族性大腸腺腫症術後に発生したVater乳頭部癌に対して乳頭切除術を施行した1例. *胆道*. 22: 732-735, 2009

Prognostic factor and optimum surgical treatment for the ampullary adenocarcinoma

Toshihiro Watanabe, Yuya Ashitomi, Ichiro Hirai, Wataru Kimura

First Department of Surgery, Yamagata University Graduate School of Medical Science

ABSTRACT

Backgrounds: This study aims to identify a clinicopathological prognostic factor for the ampullary adenocarcinoma and optimum surgical treatment.

Methods: The study subjects were 32 patients diagnosed with ampullary adenocarcinoma who underwent resection between 1999 to 2016. Retrospectively, the correlation between the clinicopathological factor and prognosis was analyzed by Kaplan-Meier method.

Results: The mean age of the 32 subjects was 63.2 year, and they comprised 20 men and 12 women. Pancreaticoduodenectomy was performed in 28 patients and trans-duodenal ampullary resection was performed in 4 patients. Duodenal invasion, pancreas invasion, lymph node metastases, perineural invasion and evidence of residual tumor were statistically significant prognostic factors by the univariate analysis. Lymph node metastases was only independent prognostic factor by the multivariate analysis. the 5-years survival rate was significantly lower (28.6%) for patients in whom present regional lymph node metastases compared with those in absent (91.7%), but significantly higher compared with in whom present para-aortic lymph node metastases. We had an experience with recurrence of lymph nodes metastases in the early cancer not invade sphincter of Oddi at 3 years after surgery.

Conclusion: The standard curative operation for the ampullary adenocarcinoma is pancreaticoduodenectomy. In addition, ampullary resection is considered as one option for patients with carcinoma in situ and elderly patients who tolerate surgery poorly.

Key words: ampullary adenocarcinoma, pancreaticoduodenectomy, trans-duodenal ampullary resection, lymph node metastases