

# 膵胆道癌におけるリンパ管内皮増殖因子VEGF-Cの発現と役割に関する実験

|       |   |
|-------|---|
| 著者    | 北川 裕久   |
| 著者別表示 | Kitagawa Hirohisa   |
| 雑誌名   | 平成15(2003)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C)<br>研究成果報告書  |
| 巻     | 2001-2003   |
| ページ   | 33p.  |
| 発行年   | 2004-05   |
| URL   | <a href="http://doi.org/10.24517/00055860">http://doi.org/10.24517/00055860</a> |



KAKEN  
2003  
37

膵胆道癌におけるリンパ管内皮増殖因子VEGF-Cの  
発現と役割に関する実験

(13671290)

平成 13 年度～平成 15 年度科学研究費補助金基盤研究 C 研究成果報告書

平成 16 年 5 月

研究代表者 北川裕久  
(金沢大学医学部附属病院)

## 研究組織

研究代表者：北川裕久（金沢大学医学部附属病院助手）

研究分担者：太田哲生（金沢大学医学部助教授）

## 交付決定額（配分額）（金額単位：千円）

|          | 直接経費 | 間接経費 | 合計   |
|----------|------|------|------|
| 平成 13 年度 | 900  | 0    | 900  |
| 平成 14 年度 | 900  | 0    | 900  |
| 平成 15 年度 | 900  | 0    | 900  |
| 総計       | 2700 | 0    | 2700 |

## 研究発表

### (1)学会誌等

（北川裕久、手術方針についてのエビデンス 進行胆嚢癌に対する拡大リンパ節郭清の適応と意義、  
外科、65 巻 4 号、2003 年 4 月）

（北川裕久、リンパ節転移、膵後面に接する組織への浸潤を伴った膵頭部小膵癌の 1 例、膵臓、18 巻  
5 号、2003 年 8 月）

（北川裕久、膵癌治癒切除のためのリンパ節転移診断、消化器画像、5 巻 5 号、2003 年 9 月）

（太田哲生、膵癌に対するセンチネルリンパ節生検に基づく手術、手術、56 巻 1 号、2002 年）

（Ohta T, Sentinel lymph node navigation surgery for pancreatic head cancers, Oncology Report,  
10 巻 2 号、2003 年）

### (2)口頭発表

（北川裕久、胆嚢癌における Sentinel node navigation surgery、日本外科学会、2001 年 4 月 11 日）

（北川裕久、膵癌におけるリンパ管内皮増殖因子 VEGF-C の発現と臨床病理学的因子との関係、  
日本外科系連合学会、2002 年 6 月 21 日）

進行胆嚢癌に対する拡大リンパ節郭清の適応と意義

金沢大学大学院がん局所制御学

北川裕久、太田哲生、萱原正都、西村元一、藤村 隆、清水康一、  
三輪晃一

和文キーワード：進行胆嚢癌、リンパ節郭清の個別化、センチネル  
リンパ節、key nodes

英文タイトル：Indication and significance of extended radical  
lymphadenectomy for gallbladder cancer

H. Kitagawa, T. Ohta (助教授), M. Kayahara, G. Nishimura, T.  
Fujimura, K. Shimizu, K. Miwa (教授)

はじめに

胆嚢癌はその解剖学的位置関係から、肝内直接浸潤（以下hinf）、肝十二指腸間膜浸潤（以下binf）、リンパ節転移（以下n）など多彩な伸展を示す。したがって、根治手術にはhinf、binf、nの状況を十分に検討し、遺残なく切除することが必要である。特にnについては、リンパ流を考慮し、術中病理検査を活用して過不足ない郭清を行うべきである。本稿では過去の症例のリンパ節転移状況と予後をもとに、どのような症例に拡大リンパ節郭清を行うべきかを中心に、症例ごとの過不足ないテーラード的郭清とその意義について述べたい。

## 対象と方法

当科で手術されたss以深の進行胆嚢癌107例のうち、詳細なリンパ節転移状況を検索しえた51例を対象とし、リンパ節転移経路、および理想的な郭清範囲について検討した。なおリンパ節分類は胆道癌取り扱い規約第4版（金原出版、東京、1997）に従った。

### I. リンパ節転移状況と予後

深達度別のリンパ節転移状況は、ssでは21例中6例（29%）にリンパ節転移がみられたが、n2以下にとどまっていた（表1）。一方se、siでは30例中24例（80%）にリンパ節転移が存在し、しかもn3、n4と広範囲に転移のみられた症例が多かった。

リンパ節転移程度別の5年生存率は、n0が66%、n1が62%とn0、n1の間には差はなかったが、n2では29%、n3では10%、n4は0%であり、2群以上に転移が拡がるにつれ、予後が著しく不良となっていた（図1）。ちなみにn2、n3の5年以上生存例はそれぞれ2例、1例であったが、全例膵頭十二指腸切除術（以下PD）付加症例であった。

リンパ節転移の部位は、1群である胆管に沿うリンパ節・胆嚢管リンパ節（以下No.12bc）への転移が最も多く26例（52%）にみられ、次いで上膵頭後部リンパ節（以下No.13a）が13例（26%）であった

(表2)。総肝動脈幹リンパ節(以下No.8)は9例(18%)にみられ、大動脈周囲リンパ節(以下No.16)にも9例(18%)に転移がみられた。また転移陽性例のうち実に87%がNo.12bcに転移陽性であった。

## II. リンパ節転移の広がり方からみた至適郭清範囲

最近乳癌・胃癌などでセンチネルリンパ節(以下SLN)生検を利用して個別化による過不足ない郭清を目指した術式が確立しつつある

(1)(2)。SLNとは腫瘍からのリンパ流を最初に受けるリンパ節のことであり、リンパ節転移もこのSLNから始まるとする仮説がsentinel node conceptである。この仮説に従えば、SLNに転移がなければ他のリンパ節にも転移は存在せず、SLNに転移があれば他のリンパ節にも転移している可能性があると考えられる(3)(4)。教室では進行胆嚢癌の郭清範囲の決定にもsentinel node conceptが応用できるのではないかと考えた。

従来より胆嚢癌のリンパ流としてNo.12bcより、No.13aあるいはNo.8を經由してNo.16の左腎静脈周囲大動静脈間にはいるルートが指摘されている(5)(6)(7)。実際術中に胆嚢癌の腫瘍周囲の漿膜下にリンパ指向性色素である2%のパテントブルーを注入してリンパの流れを観察すると、胆嚢から胆管周囲を経て、臍頭後面にはいるリンパ管が見られ、No.12bcには数個の青染されたリンパ節がみいだされる。さらにKocherのmobilizationを行って観察すると、13aから直接No.16の左腎静脈周囲大動静脈間に色素が流入するのが観察された。そこでリンパ節転移の相互関係をNo.12bc、No.13a、No.8、No.16を中心に検討した(図2)。まずNo.12bcとNo.13a、No.8との関係をみると、No.12bc転移陽性例では42%にNo.13a転移が、18%にNo.8転移が存在した。さらに統計学的にNo.12bcの転移の有無と、No.13aあるいはNo.8転移の有無との間には有意差をもって密接な関係がみられ(表3)、No.12bcに転移があればNo.13a、No.8にも転移のある可能性が、逆にNo.12bcに転移がなければNo.13a、No.8にも転移のない可能性が高いことが示された。

次にNo. 16についてみると転移は9例に存在し、そのすべてに12bc転移が、8例（89%）にNo. 13aあるいはNo. 8転移がみられた。さらに統計学的にNo. 13aあるいはNo. 8転移の有無とNo. 16転移の有無の間には有意差をもって密接な関係がみられ（表4）、No. 13aあるいはNo. 8に転移があればNo. 16にも転移のある可能性が、逆にNo. 13aあるいはNo. 8に転移がなければNo. 16にも転移のない可能性が高いことが示された。

以上No. 12bcに胆嚢癌のSLNが存在するであろうこと、No. 13aまたはNo. 8がNo. 16転移のkey nodesになりうるであろうことがわかった。

### III. 大動脈周囲リンパ節の郭清

解剖学的に腹膜・筋膜の層構造から臍頭部周辺のリンパ管は間膜の起始部である腹腔動脈、上腸間膜動脈起始部に集合した後に腎前筋膜後面（後腹膜腔）に移行し左腎静脈周囲の大動脈周囲リンパ節に至ると言われている（8）（9）（10）。そこで自験例胆嚢癌でのNo. 16転移陽性9例のNo. 16転移状況を検討した。転移マップ（図3）ではいずれの症例も左腎静脈周囲大動静脈間に転移があり、同部位はhot spotと考えられた。さらに高度転移例ではlateroにまで広く転移が及んでいた。前述の色素によるリンパ流観察の結果から、Itora（7）も述べているように胆嚢癌においてNo. 16はまず左腎静脈周囲大動静脈間にリンパ流を受け、頭側、尾側方向のinter～lateroに広がっていくものと判断され、hot spotである左腎静脈周囲大動静脈間は、3群のうちでも最も2群に近い存在と考えられた。そもそもNo. 16の群分類は血管分枝との解剖学的な位置関係から便宜的に行われたにすぎず、リンパ流を考慮した論理的なものとはなっていない。胆嚢癌ではNo. 16のなかで左腎静脈周囲大動静脈間リンパ節が最上位のリンパ節でそこから広がっていくことより、No. 16の郭清範囲は従来の群分類にとらわれず、リンパ流と症例個々の進行度に応じて決定されるべきである。

以前教室では胆管に沿うリンパ節に転移があれば画一的にNo. 16の

予防的広範囲郭清を行ってきたが、key nodes (No. 13a、No. 8) の転移の有無でNo. 16転移を予測できることから、key nodesの転移の有無でNo. 16郭清の範囲を縮小しうるのではないかと考えた。すなわちkey nodesに転移がなければNo. 16の郭清範囲を最も上流の左腎静脈周囲大動静脈間に限定し、key nodesに転移があればNo. 16a2b1のinter、pre、lateroの広範囲な郭清を施行すべきとし(図4)、これによって過不足なく根治度Aに導くことができると考えている。

一般的にNo. 16転移陽性の場合には非常に予後が不良と言われている。当科の症例でもNo. 16転移陽性例の予後は最長22ヶ月であり、肉眼的にも明らかなNo. 16転移陽性例にはNo. 16郭清の意義はないと考える。しかし微小転移程度にとどまっている場合のNo. 16郭清の意義は未だ未知数である。Case 8の転移はNo. 16に1個であるが、当初転移陰性と言われていたリンパ節を全割標本にし16 $\mu$ mごとに観察して初めて発見できた直径100 $\mu$ m程度の微小転移巣であった。このように小さくても癌巣(nest)を形成している場合には遺残すると再発(再燃)の原因となるであろうが、これほかのリンパ節には全割検索でも転移はなかったため郭清効果もえられるのではないかとと思われる。

#### IV. 郭清範囲決定の実際

教室での胆嚢癌の郭清は術中に胆嚢漿膜下に色素(2%パテントブルー)を注入し、①まずNo. 12bcの青染したリンパ節を術中病理診断に提出し、転移陰性ならば胆管切除(D2)にとどめ、転移陽性ならばNo. 13aとNo. 8を確実に郭清するためPpPD(D3)を付加、さらにNo. 16郭清を加える。②No. 16の郭清範囲はNo. 13a, 8(Key nodes)転移の有無で細分し、key nodesに転移がなければhot spotである左腎静脈周囲の大動静脈間にとどめ、転移があればNo. 16a2b1のinter~lateroまでの郭清を行うという方針である(図5)。

郭清のためのPD付加に関しては異論もあるところだが、lymphatic basinを含めて確実に郭清するために解剖学的見地から幽門輪温存腓



頭十二指腸切除 (PpPD) を付加している。また教室の症例ではn2, n3転移陽性例での5年以上生存例はすべてPD付加症例であったこともその根拠のひとつと考えている。

おわりに

進行胆嚢癌の予後はリンパ節転移の広がりや深く関係し(11)、リンパ節転移があれば予後不良で根治手術の意義がないという報告(12)もある。しかし教室では積極的にリンパ節転移に対して予防的'広範囲郭清を行ってきた。その結果n1症例はn0症例と同等の予後となり、n2やn3転移陽性症例でも少数ながら5年以上生存例が得られてきている。しかしリンパ節転移状況を振り返ってみると、過剰郭清であったと判断せざるを得ない症例も散見された。今回の検討からkey nodes (No. 13a, No. 8) の存在が明らかとなったことより、郭清範囲を縮小しうる症例を拾い上げ、過不足ない郭清めざすべきと考えている。

文献

- 1) Noguchi M, Tsugawa K, Kawahara F et al: Dye-guided sentinel lymphadenectomy in clinically node-negative and node-positive breast cancer patients. Breast Cancer 5: 381~387, 1998
- 2) Miwa K, Taniguchi K, Ajisaka H et al: Mapping sentinel node in patients with early stage gastric carcinoma. (submission)
- 3) Cabanas R: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 39: 456~466, 1977
- 4) Morton D L, Wen D R, Wong J H et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 127: 392~399, 1992
- 5) Ramafis B Fahim, John R Mcdonald, John C Richards et al: Carcinoma of the gallbladder: a study of its modes of spread.

Annals of Surg156:114~124, 1962

- 6) Uesaka K, Yasui K, Morimoto T et al: Visualization of routes of lymphatic drainage of the gallbladder with a carbon particle suspension. J. Am. Coll. Surg183:345~350, 1996
- 7) Ito M, Mishima Y: Lymphatic drainage of the gallbladder. HBPsurg 1:302~308, 1994
- 8) 太田哲生、三輪晃一、萱原正都ほか：膵癌における sentinel node navigation surgery 消化器外科23:1667~1673, 2000
- 9) 佐藤健次：胆道のリンパ系．リンパ系局所解剖カラーアトラス、佐藤達夫（編）、佐藤健次、出来尚史ほか、南江堂、東京、p19-31, 1997
- 10) 出来尚史：膵臓のリンパ系．リンパ系局所解剖カラーアトラス、佐藤達夫（編）、佐藤健次、出来尚史ほか、南江堂、東京、p33-49, 1997
- 11) Jens C. Ruckert, Ralph I Ruckert, Klaus Gellert et al: Surgery for carcinoma of gallbladder Hepato-gastroenterology43:527~533, 1996
- 12) Stephane Benoist, MD, Yves Panis, MD, Pierre-Louis Fagniez, MD: Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. Am J Surg175:118~122, 1998

|             | n0 | n1 | n2 | n3 | n4 |
|-------------|----|----|----|----|----|
| ss (21)     | 15 | 4  | 2  | 0  | 0  |
| se, si (30) | 6  | 5  | 5  | 10 | 4  |

金沢大学大学院がん局所制御学教室 1968.12~2001.12

表 1. 癌深達度とリンパ節転移との関係

|          |      |      |
|----------|------|------|
| No. 12bc | 52 % | (26) |
| 13a      | 26 % | (13) |
| 12ap     | 22 % | (11) |
| 8        | 18 % | (9)  |
| 16       | 18 % | (9)  |
| 13b      | 12 % | (6)  |
| 14       | 10 % | (5)  |
| 17       | 6 %  | (3)  |
| Total    | 60 % | (30) |

表 2. リンパ節転移状況

|      |   | 12bc |    |
|------|---|------|----|
|      |   | -    | +  |
| 13a* | - | 23   | 15 |
|      | + | 2    | 11 |
| 8**  | - | 24   | 18 |
|      | + | 1    | 8  |

\* p=0.0049, \*\* p=0.0128

表 3. No.12bcとNo.13a・No.8との関係

|    |   | 13a, 8 |   |
|----|---|--------|---|
|    |   | -      | + |
| 16 | - | 33     | 9 |
|    | + | 1      | 8 |

P=0.0003

表 4. No.13a・No.8とNo.16との関係

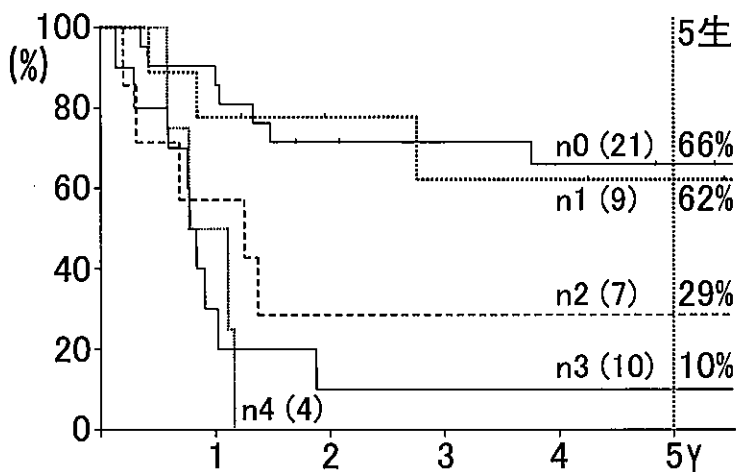


図 1. リンパ節転移状況からみた生存曲線

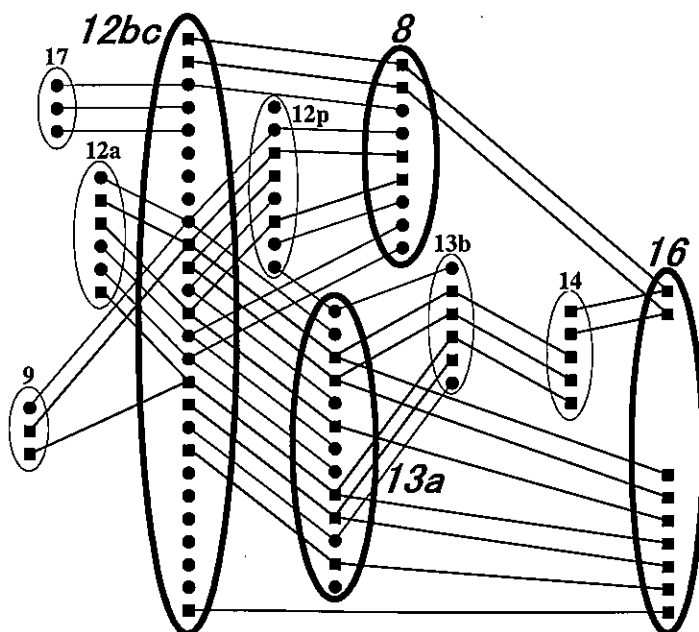
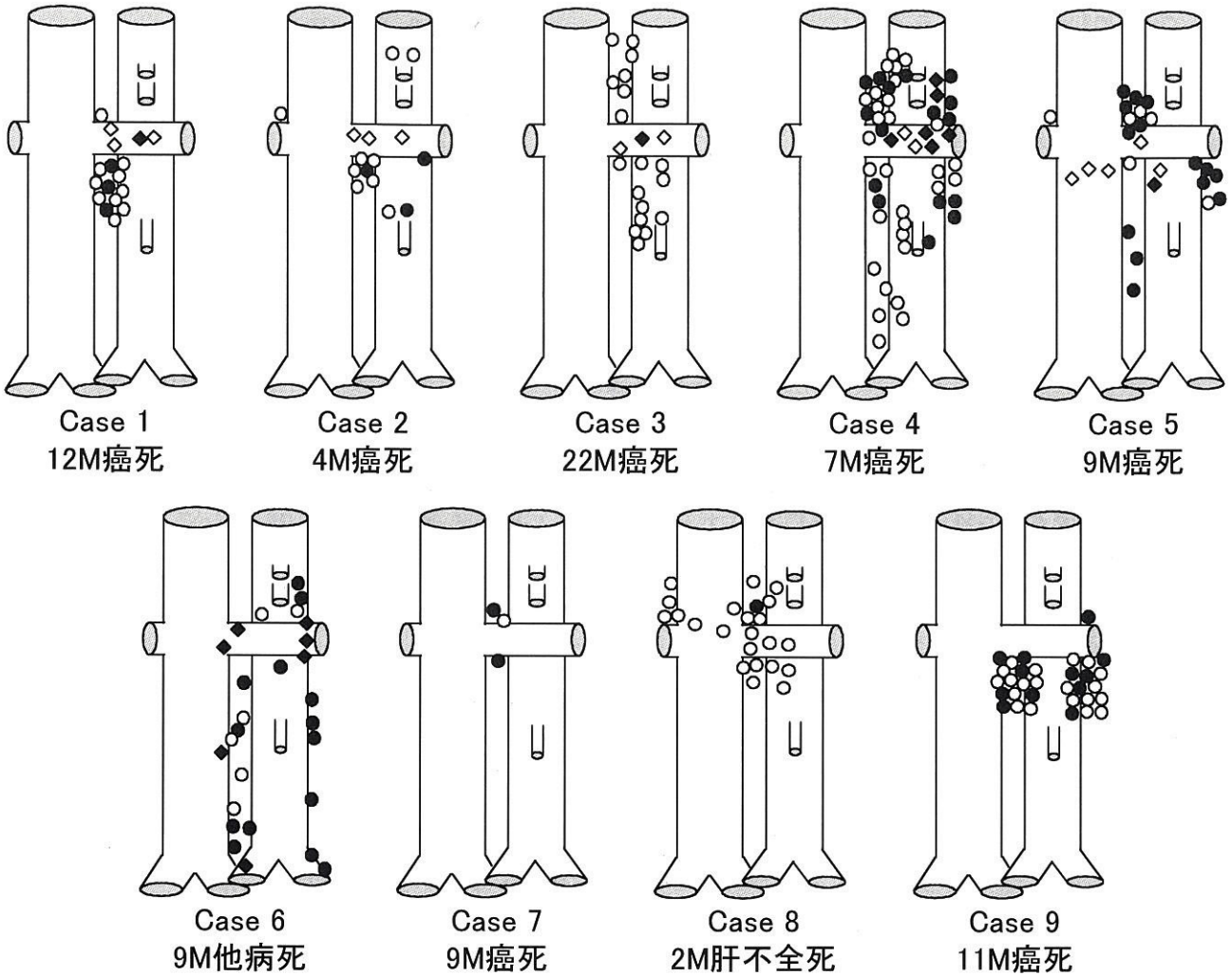


図 2. 転移リンパ節の相互関係  
同一症例の転移は直線で連結した。■はNo. 16転移陽性例である。

図3. No.16転移状況



○は転移陰性、●は転移陽性を表し、□・■は血管の裏面に存在することを表す。

**No.13a, No.8 : *negative!!***

□ 左腎静脈周囲の大動静脈間

**No.13a, No.8 : *positive!!***

□ 16a2, b1 (int, pre, latero)

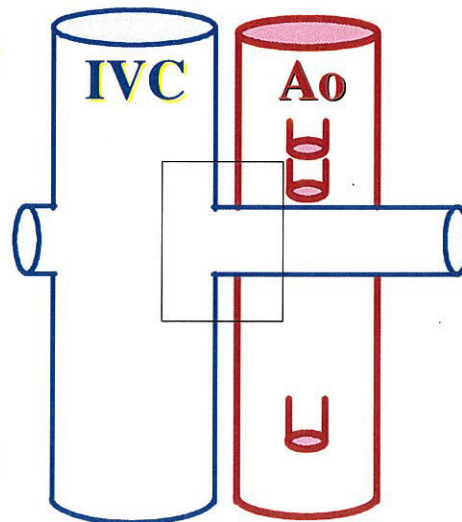


図4. No.16郭清範囲

No.16 郭清は No.12bc 転移陽性の場合行うが、その範囲は No.13a・No.8 (key nodes) の転位状況で決定する。

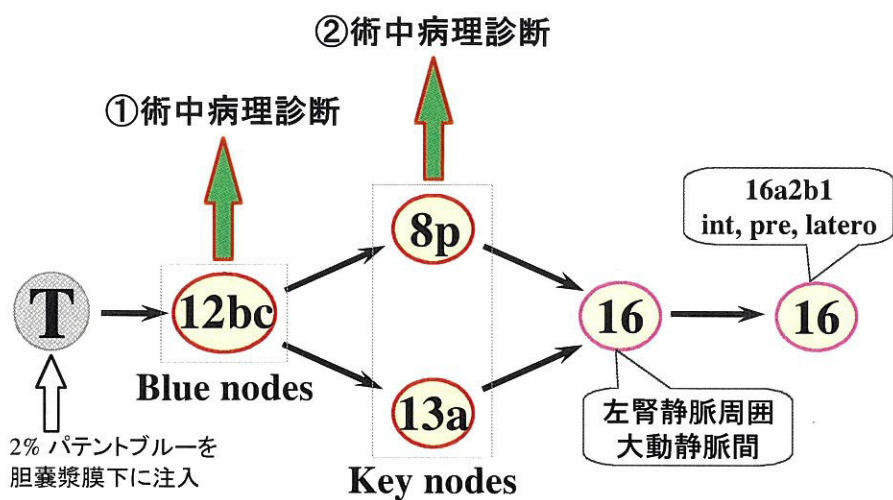


図5. ① No.12bc の青染リンパ節 (Blue nodes) を術中病理診断に提出し、郭清を以下のように決定する。

転移(-): D2 郭清(胆管切除)、転移(+): D3 郭清(No.16を含めて3群までの郭清を行うが、Lymphatic basinを確実に郭清するため PpPDを付加する)。

② No.16 郭清範囲は No.13a・No.8 (Key nodes) を術中病理診断に提出し、以下のように決定する。

転移(-): 左腎静脈周囲大動静脈間にとどめる、転移(+): 16a2b1 の int、pre、latero に及ぶ範囲を郭清する。

膵癌治癒切除のためのリンパ節転移診断

Detection of lymphnode involvement in pancreatic cancer for surgical treatment

北川裕久、太田哲生、萱原正都、西村元一、藤村 隆、清水康一、三輪晃一<sup>1)</sup>、蒲田敏文、松井 修<sup>2)</sup>

1) 金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学 (〒920-8641 金沢市宝町13-1)

2) 同放射線科

Key Words: 膵癌、リンパ節転移、CT、術中リンパ流検索

## はじめに

膵癌の進行度分類（Stage）が膵局所進展度（T）とリンパ節転移の程度（N）で決定される<sup>1)</sup>ように、リンパ節転移は予後に重要な意味を持っている。さらにリンパ節転移の程度によって、たとえば明らかに大動脈周囲リンパ節転移が多数みられる場合などは切除を控えるべきとされているように、手術の適応さえも決定する重要な因子である。日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括によると、膵頭部通常型膵癌切除例の5年生存率はN0で25.8%であるのに対してN1では9.8%、N2では5.8%、N3では3.1%、膵体尾部通常型膵癌切除例ではN0が20.5%であるのに対してN1は17.3%、N2は6.8%、N3は4.3%とリンパ節転移程度が進むにつれて予後が不良となっている<sup>2)</sup>。一般的にリンパ節転移はCT、US、MRIで腫大したリンパ節として捉えられるが、解像度の点からも現在のところCTで検索するのが最も良いと思われる。本稿ではCTでのリンパ節転移陽性例の画像と、一部切り出し標本と対比させながら、検出の限界とその対策について述べたい。

## CTによるリンパ節転移の診断と限界

転移リンパ節のCT画像上の特徴としては、大きさが非癌症例で通常見られるものより大きいこと、形状が楕円形や、円板状というよりも比較的球形に近いこと、造影した際に原発巣と同様な造影効果がみられること、などが挙げられる。実際には図1～6に示したように、膵腫瘍近傍から大動脈周囲に至るまで充実性の腫瘤として、孤立性の場合もあれば、集簇して存在する場合もある。しかしこれらは、リンパ節のほとんどすべての部位が癌で置き換わってしまっている場合に得られる所見で、図7のようなリンパ節の一部にしか転移巣が存在しない場合には画像として捉えることは現時点では不可能である。

最近小膵癌の発見にはCTやMRIよりもFDG-PETが低侵襲で有用であり、リンパ節転移もみつけることが出来る<sup>3)</sup>といわれているが、現時点での空間分解能は理論的にも4mmとされており、小さなリンパ節転



移までも正確に捉えることは不可能であろう。また術中に分子生物学的手法で微小転移を検出する努力もなされているが、技術的、時間的、経済的問題もあり未だ一般的とはいえない。術中迅速病理診断を活用する方法がより確実ではあるが、この程度の小さな転移は割の入れ方によってははずれてしまう可能性が高く、連続全割標本を作製して初めて見つかることが多い。

## Keyとなるリンパ節の確立

リンパ節の微小な転移であっても、図7のようにnestを形成しているような場合は取り残せば再発（再燃）の原因となると考えられ、郭清してしまわなければ予後は得られない。従来まではその対策として全症例に予防的画一的拡大郭清を行ってきた<sup>4,5)</sup>が、術後QOLが損なわれる場合も多く、また拡大郭清したリンパ節に転移がほとんどみられず、やりすぎであったと考えられる症例もあった。そこで従来の予防的画一的拡大郭清に対する反省から、どの範囲までを予防的に郭清すれば良いのかを示す指標が必要であると考えた。

教室ではそれぞれの症例で、術中に腫瘍周囲に色素（パテントブルー）を注入してリンパ流を検索して癌のリンパ行性の拡がりを示すkeyとなるリンパ節を探し出し、その転移の有無とリンパの流れの方向から郭清範囲を決定すべきではないかと考え、研究を進めている<sup>6)</sup>。今までのところ腭頭部癌では腭頭後部リンパ節No. 13にkeyとなるリンパ節が存在すると考えており、実際にはパテントブルー注入によって青染した13番リンパ節を術中迅速病理診断に提出、転移陰性と診断されたならNo. 13からNo. 16へ向かうリンパ流域に相当する部位と、SMA根部を含む大動脈前面部のみを重点的に郭清し、それより以遠のNo. 16リンパ節は郭清しない、転移陽性と診断されたなら従来通りの広範囲No. 16郭清を施行するという方針で望んでいる。

## おわりに

腭癌は消化器癌の中でも最も予後が悪く難治性であるといわれ

るが、手術による切除のみが治癒させることのできる唯一の方法である。その点においてリンパ節転移を確実に漏らすことなく診断することは非常に重要である。しかしその方法がない現在は、拡大郭清と機能温存という相反する要素の両立をめざし、個々の症例に応じたテーラーメイド的郭清を行うことが重要であると思われる。



図1 症例1 膵頭部癌で直径約4cmの腫瘍が存在し門脈浸潤が疑われた(図1b)。またNo. 8a、12bリンパ節の腫大がみられる(図1a)。矢頭は主腫瘍、矢印はリンパ節転移を示す。

(以下同様)

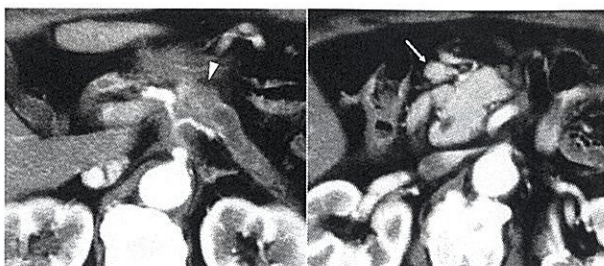


図2 症例2 膵体部癌で腹腔動脈根部にまで浸潤が及んでおり(図2a)、No. 17aリンパ節の腫大がみられた(図2b)。

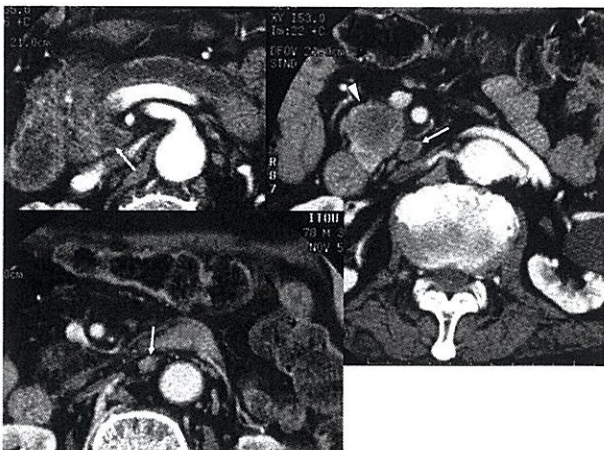


図3 症例3 膵頭部癌で門脈浸潤が疑われた。膵頭後面のNo. 13a、13b(図3a、3b)、さらには大動静脈間16b1 inter(図3c)のリンパ節腫大がみられた。

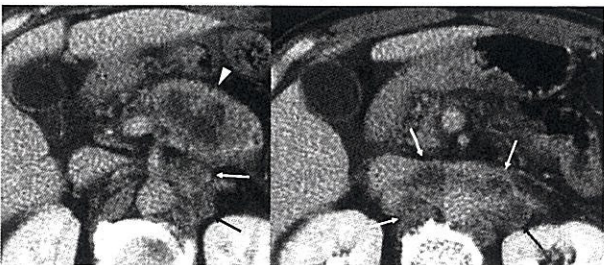


図4 症例4 膵体部癌で直径6cmの腫瘍が存在し、上腸間膜動脈根部のリンパ節腫大(図4a)、さらには大動脈周囲に累々と腫大したリンパ節

がみられる(図4a、4b)。

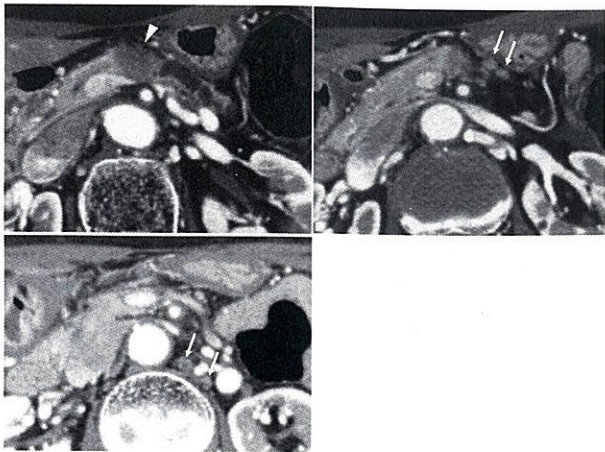


図5 症例5 膵体部癌で直径約2.5cmの腫瘍が存在し、尾側の膵管拡張と膵萎縮がみられる（図5a）。小腸間膜のリンパ節の腫大（図5b）と大動脈周囲リンパ節（latero）の腫大（図5c）がみられる。

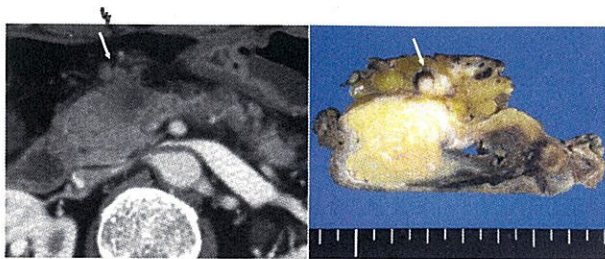


図6 症例6 膵頭部癌リンパ節転移（No.15） 切除標本との比較（切除標本はほぼCTと同じ切り方で5mmごとにスライスした。）

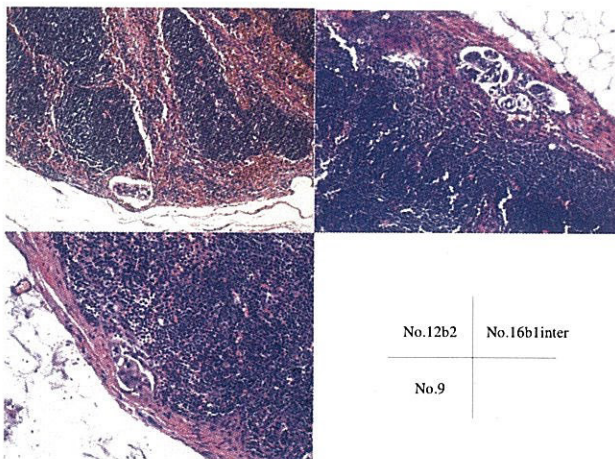


図7 図6と同一症例の、リンパ節腫大を伴わない微小な転移（No.12b2、9、16blinter） この程度の小さな転移は術前画像診断で捉えることはまず不可能である。術中病理診断でも割の入れ方によってはははずれてしまう可能性が高く、連続全割

標本を作製して初めて見つかることが多い。

文献

- 1) 日本膵臓学会 膵臓癌取扱い規約 (第5版) 金原出版、2002
- 2) 日本膵臓学会癌登録委員会 日本膵臓学会癌登録20年間の総括.  
膵臓 2003; 18: 101-169
- 3) 東達也、佐賀恒夫、石守崇好、他 PET. 胆と膵2002; 23: 381-386
- 4) Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, et al. Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathologic analysis of nodal involvement and plexus invasion. Surgery 1995;117:616-623
- 5) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, et al. Analysis of paraaortic lymph node involvement in pancreatic carcinoma. Cancer 1999;85:583-590
- 6) 太田哲生、三輪晃一、萱原正都、他 膵癌における sentinel node navigation surgery. 消化器外科 2000; 23: 1667-1673

リンパ節転移、膵後面に接する組織への浸潤を伴った膵頭部小膵癌の1例

北川裕久、太田哲生、萱原正都、西村元一、藤村 隆、清水康一、三輪晃一<sup>1)</sup>、蒲田敏文、松井 修<sup>2)</sup>

金沢大学附属病院消化器外科<sup>1)</sup>、同放射線科<sup>2)</sup>

索引用語：小膵癌、リンパ節転移、膵後面に接する組織への浸潤

はじめに

膵癌は消化器癌の中で最も予後不良な癌である。膵癌が広範なリンパ節転移、神経浸潤を伴うため、その対策として拡大郭清を行ったり<sup>1),2)</sup>、一方で治癒せしめるためには早期に発見すべきであるとの考え<sup>3),4)</sup>から、そのための努力が続けられている<sup>5),6)</sup>。しかし小膵癌が発見された際にそれに対してどの程度の手術を行うべきかに対する根拠のある明確な解答を示している報告はみられない。今回我々は、小膵癌でありながら術後の病理学的検討で、リンパ節転移(n)、膵後面に接する組織への浸潤(rp)が陽性で、今後小膵癌に対する手術方針を決定する一助となると考えられる症例を経験したので報告する。なお手術所見、組織学的所見は膵癌取扱い規約第4版<sup>7)</sup>を使用した。

症例

患者：52歳男性

主訴：心窩部痛

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：2001年12月頃より心窩部痛を自覚し近医受診、CTにて胆管拡張と膵頭部の嚢胞状病変を指摘され、手術を目的に当科へ紹介入院となった。

入院時検査成績：T-BIL、D-BIL、ALT、ASTの上昇がみられ、閉塞性黄疸のパターンを示していた。腫瘍マーカーではCEA、CA19-9は正常範囲であったが、DUPAN-IIは211U/mlと軽度上昇していた (Table 1)。

画像所見：入院後直ちに経皮経肝胆道ドレナージ (PTCD) を行った。下部胆管が約2cmにわたり完全狭窄しており、チューブは狭窄部を越して挿入して内瘻化した (Fig. 1)。

ダイナミックCTでは膵頭部に直径約1cmで造影早期では周囲正常膵に比較してわずかに造影され、後期相で徐々に濃染される腫瘍がみられ、それによって胆管は浸潤を受けて閉塞していた。またそれよ

りも末梢には嚢胞性病変がみられた (Fig. 2)。

ダイナミックMRIの脂肪抑制法併用T1強調像で、膵頭部に後期相でやや濃染される病変がみられ、そこから膵後面に接する組織に向かってshaggyなひろがりがあり、浸潤 (RP1)が疑われた (Fig. 3)。

血管造影で膵頭部の動脈系、門脈系には壁の不整、狭窄等の所見はみられなかった。

以上より腫瘍の大きさはTS1で、S0、RP1、CH3、DU0、PV0、A0、N0 Stage IIIと診断し、2002年1月29日に幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PPPD) を施行した。開腹所見では膵の腫瘍は触知せず、またリンパ節の腫大も認められなかった。郭清はD2、再建はPPPD-II Bで行った。画像上門脈は腫瘍から10mm以上の距離があったため合併切除は行わなかった。SMA神経叢は根部から5cmまでを全周性に郭清した。術後経過は良好で、術後1週間目から水分の経口摂取を開始、16日目には全粥の経口摂取も可能となり、20日目には輸液をすべて終了した。24日目にはすべてのドレーンを抜去し、45日目に退院した。

切除標本はホルマリン固定後、図のごとく5mm間隔にスライスしてパラフィン包埋し、プレパラートを作製した (Fig. 4)。主病巣は直径12mmで、切片Fを中心にE、Gに及ぶ中分化型の管状腺癌であった。癌巣は膵の後面寄りに存在し、実質から後面に接する脂肪組織へ浸潤していた。またリンパ管侵襲もみられ、切片Fでは主癌巣から離れた膵後面脂肪織内に径2×1mmの副病巣を形成していた。神経周囲浸潤は切片Dで膵後面の神経に認められた。リンパ節転移は切片E、GでNo. 13aの転移が1個ずつ、HでNo. 14b (SMAの左側) の転移が1個、合計3個の転移がみつかった (Fig. 5, 6, 7, 8)。切片H~Lでは拡張した末梢膵管がみられたが、細胞異型は少なく癌の膵管閉塞による変化と考えられた (Fig. 9)。組織学的所見は、tubular adenocarcinoma, moderately differentiated type, t1, intermediate type, I NFβ, lyl, v0, nel, mpd(-), s0, rp1, ch1, du0, pv0, a0, pl(-), PW(-), bdw(-), ew(-), n1, 膵周囲進展度t2, stage III, curability Aであった (Fig. 10)。



## 考按

日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括<sup>8)</sup>によると、2cm以内のいわゆるTS1膵癌は最近では通常型膵癌切除例のうちで10%以上を占めるようになってきているが、膵頭部TS1癌の5年生存率は28.5%と期待されるほどではない。進行度でもTS1膵癌のうちStage I, IIは19.6%を占めるにすぎず、TS1であることをもって早期の癌とはいえないのが実状である。さらにTS1膵癌の膵周囲への進展は、RPが21.0%、PVが20.5%、Sが18.5%で陽性、Nも37.9%に陽性で、TS1膵癌は進行癌として局所の十分な切除が必要であることが示唆される。本症例も直径12mmの小膵癌でありながら、膵後面に接する組織への浸潤があり、リンパ管侵襲によって膵後面の組織内に副病巣を形成し、また膵後面組織内の神経周囲浸潤もみられ、さらには13a、14b (SMAの左側) にリンパ節転移を認めた。

術前の画像診断・術中所見でこれらの膵周囲への進展や、リンパ節転移を正確に捉えることができたかという点については、術前の画像診断で膵後面に接する組織への浸潤は疑われていたが、リンパ節転移は全く予想できなかった。さらに術中の触診、切除標本の観察では主腫瘍すら認識できず、リンパ節腫脹も認められなかった。このような場合何を指標に郭清範囲を決めるかは非常に難しい問題である。現時点では術前の画像所見での占居部位から、周囲組織への浸潤、リンパ節転移の拡がりを予想し、進展の可能性のある範囲を広く郭清せざるをえないと考えられた。

今回の症例は膵頭部の小膵癌であったが、特に膵後面に接する組織への進展、SMA周囲のリンパ節転移がみられ、膵後面に接する組織を十分に郭清する必要性、No. 14b などSMA周囲のリンパ節を全周性に確実に郭清する必要性が示唆された。

|       |       |          |     |       |
|-------|-------|----------|-----|-------|
| WBC   | 7200  | LAP      | 210 | IU/L  |
| RBC   | 419万  | ChE      | 98  | IU/L  |
| Hb    | 12.8  | AMY      | 963 | IU/L  |
| Ht    | 37.6  | T-Bil    | 6.8 | mg/dL |
| Plt   | 30.6万 | D-Bil    | 4.6 | mg/dL |
| CRP   | 0.5   | TP       | 7.4 | g/dL  |
| AST   | 54    | Alb      | 4.4 | g/dL  |
| ALT   | 256   | CEA      | 4.2 | ng/mL |
| γ-GTP | 586   | CA19-9   | 21  | U/mL  |
| ALP   | 1519  | DUPAN II | 211 | U/mL  |
| LDH   | 166   |          |     |       |

Table 1 入院時検査成績

直接ビリルビン優位の総ビリルビンの上昇、胆道系酵素、肝酵素、アミラーゼの上昇を認めた。

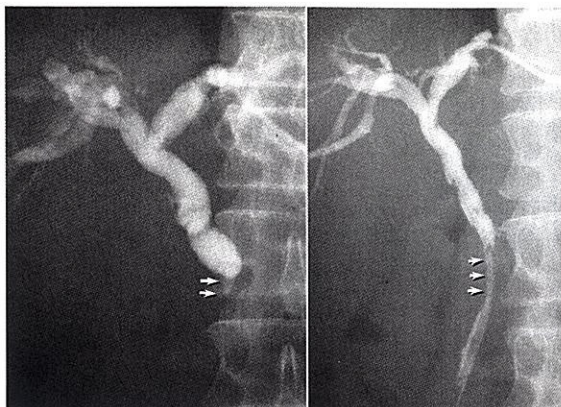


Fig.1 PTC

胆管下部が約2cmにわたり完全狭窄しており、チューブを狭窄部を越えて挿入し内瘻化した。

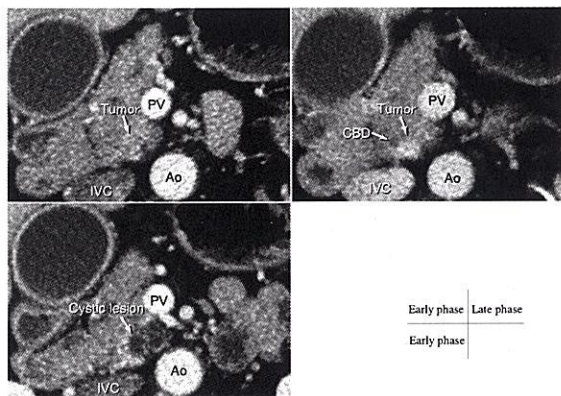


Fig.2 ダイナミックCT

膵頭部に直径約1cmで造影早期では周囲正常膵に比較してわずかに造影され、後期相で徐々に濃染される腫瘍がみられ、それによって胆管は浸潤を受けて閉塞していた。またそれよりも下部に

嚢胞性病変がみられた。

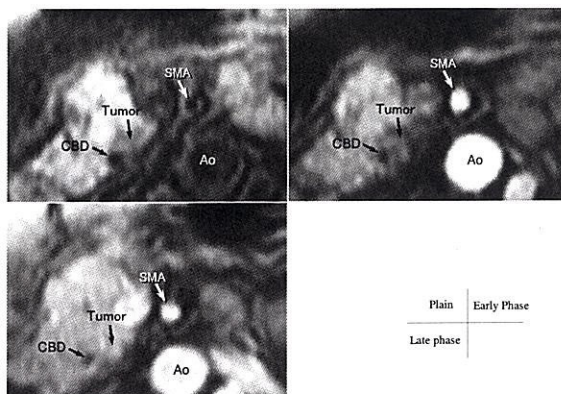


Fig.3 ダイナミックMRI (脂肪抑制法併用T1強調像)

後期相でやや濃染される病変がみられ、そこから膵後面に接する組織に向かってshaggyなひろがりがあり、膵後面に接する組織への浸潤が疑われた。

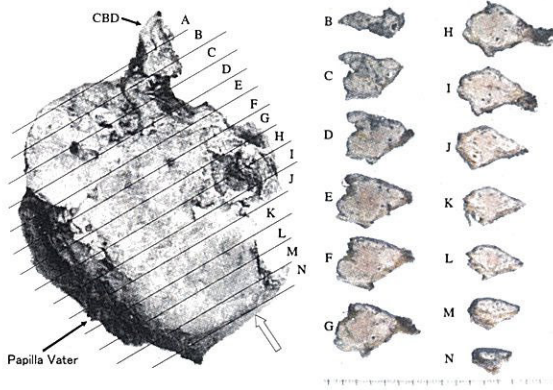


Fig. 4 切除標本はホルマリン固定後、  
図のように5mm間隔にスライスしてパラ  
フィン包埋し、プレパラートを作製し  
た。

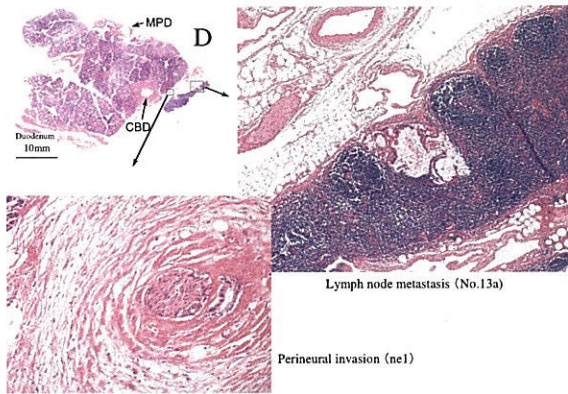


Fig. 5 切片D

No. 13aリンパ節転移と、膵後面に接  
する組織内に神経周囲浸潤が認められ  
た。

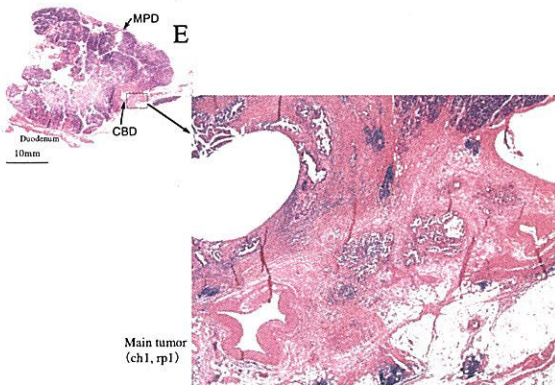


Fig. 6 切片E

主病巣はE、F、Gに及んでいた。

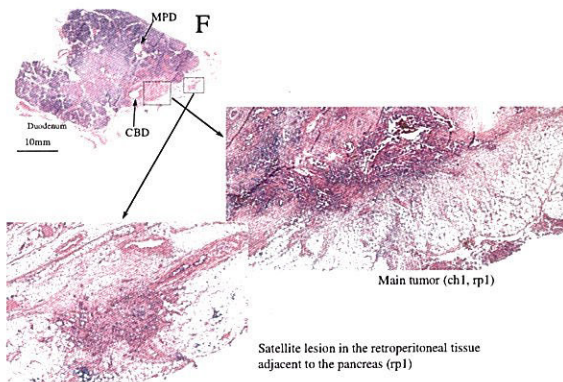


Fig. 7 切片F

癌巣は実質から後面に接する脂肪組  
織へ浸潤していた。またリンパ管侵襲  
によって主癌巣から離れた膵後面脂肪  
織内に、径2×1mmの副病巣を形成して  
いた。

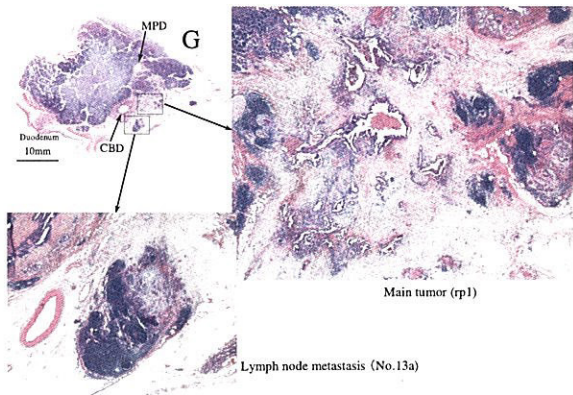


Fig. 8 切片G

主病巣近傍にNo.13aリンパ節転移が見られた。

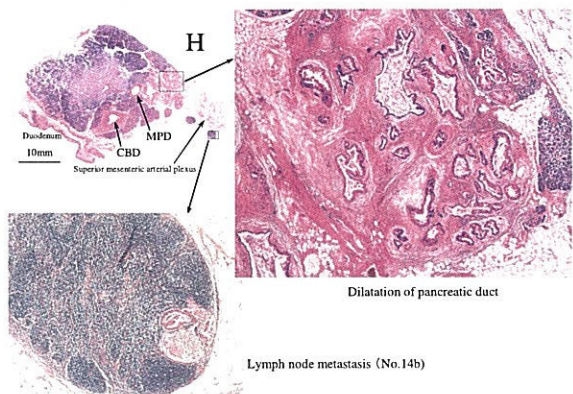


Fig. 9 切片H

上腸間膜動脈周囲神経叢の周囲（左側）にNo.14bリンパ節転移が見られた。

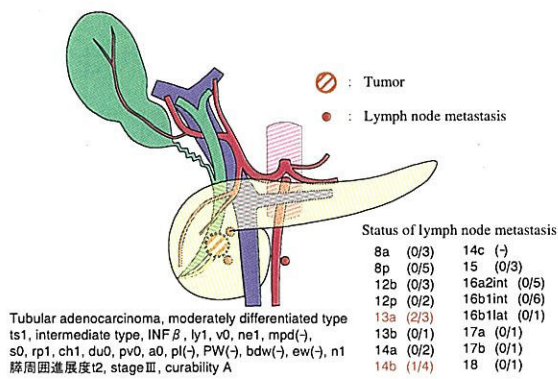


Fig.10 病理診断では、管状腺癌（中分化型），intermediate type, INFβ, P0, H0, n1, s0, ts1(φ1.2cm), ch1, du0, rp1, A0, PV0, ly1, v0, ne1, pl(-), pw(-), bdw(-), ew(-), stage III 根治度Aであった。

## 文献

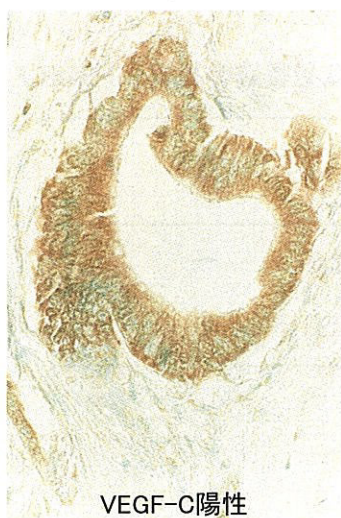
- 1) Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, et al. Surgical strategy for carcinoma of the pancreas head area based on clinicopathologic analysis of nodal involvement and plexus invasion. *Surgery* 1995;117:616-23.
- 2) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, et al. Analysis of paraaortic lymph node involvement in pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999;85:583-90.
- 3) Tsunoda T, Yamamoto Y, Kimoto M, et al. Staging and treatment for patients with pancreatic cancer. How small is an early pancreatic cancer? *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 1998; 5: 128-32.
- 4) 藤原典子、別府倫兄、二川俊二. 切除後長期生存可能な浸潤性膵管癌の条件に関する検討. *膵臓* 1998; 13: 473-82.
- 5) Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluro-2-deoxy-d-glucose for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 194-9.
- 6) 土井隆一郎、藤本康二、光宮義博、他. 膵頭部小膵癌の1例. *消化器画像* 2002; 4: 147-50.
- 7) 日本膵臓学会編. 膵癌取扱い規約第4版. 東京: 金原出版、1993
- 8) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 日本膵臓学会膵癌登録 20年間の総括. *膵臓* 2003; 18: 101-69.

膵癌におけるリンパ管内皮増殖因子VEGF-Cの発現と臨床病理学的因子との関係

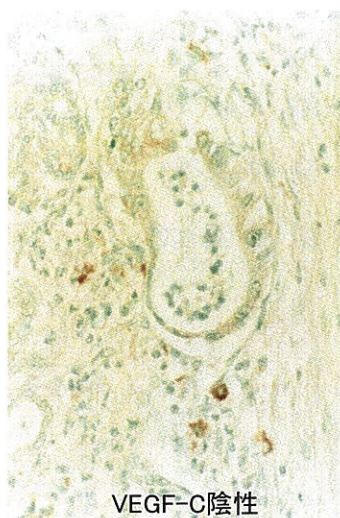
[目的] 膵癌はSMA・肝十二指腸間膜方向への連続浸潤に加えて大動脈周囲リンパ節を含めた広範なリンパ節転移を伴うことが多い。リンパ管内皮増殖因子VEGF-Cはリンパ管内皮に選択的に作用する増殖因子であり、リンパ節転移の形成に重要な役割を果たしていると考えられる。そこで膵癌におけるVEGF-Cの発現を免疫組織学的に検討し、その臨床病理学的因子との関連について調べた。

[対象] 1986年以降に当科にて外科切除が行われた膵癌症例より無作為に抽出した51例を対象とした。内訳は男性26例、女性25例で、年齢は33歳から78歳で平均62歳、占居部位は頭部32例、体尾部19例、StageはⅡが1例、Ⅲが7例、Ⅳaが18例、Ⅳbが25例（肝転移12例を含む）であった。

[方法] ホルマリン固定、パラフィン包埋切片を用いてデキストランポリマー法（ENVISIONキット；DAKO社）にて免疫染色を行った。1次抗体には抗ヒトVEGF-Cマウスモノクローナル抗体（Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA）を用い、microwaveにて増幅を行ったのちに染色した。癌細胞の10%以上に発現のみられるものを陽性とした。さらに発現と臨床病理学的因子との関連を統計学的に検討した。



VEGF-C陽性



VEGF-C陰性

[結果] 51例中31例(61%)にVEGF-Cが発現陽性であった。

**51例中30例(59%)が陽性**

VEGF-Cとリンパ節転移(n)との関係

|        |   | n |    |
|--------|---|---|----|
|        |   | - | +  |
| VEGF-C | - | 9 | 12 |
|        | + | 0 | 30 |

**P=0.0001**

臨床病理学的因子との関連は、VEGF-C発現陽性群では陰性群に比べて有意にリンパ節転移(n)が多くみられた(p=0.0003)。

VEGF-Cと膵内神経浸潤(ne)との関係

|        |   | ne |    |
|--------|---|----|----|
|        |   | -  | +  |
| VEGF-C | - | 11 | 10 |
|        | + | 11 | 17 |

P=0.534

VEGF-Cとリンパ管侵襲(ly)との関係

|        |   | ly |    |
|--------|---|----|----|
|        |   | -  | +  |
| VEGF-C | - | 13 | 8  |
|        | + | 14 | 16 |

P=0.430

VEGF-Cと静脈侵襲(v)との関係

|        |   | v  |    |
|--------|---|----|----|
|        |   | -  | +  |
| VEGF-C | - | 10 | 10 |
|        | + | 11 | 19 |

P=0.520

VEGF-Cと膵周囲進展度(t)との関係

|        |   | t  |    |    |
|--------|---|----|----|----|
|        |   | 1b | 2  | 3  |
| VEGF-C | - | 2  | 7  | 12 |
|        | + | 0  | 13 | 13 |

P=0.186

VEGF-Cと膵外神経叢浸潤(pl)との関係

|        |   | pl |    |
|--------|---|----|----|
|        |   | -  | +  |
| VEGF-C | - | 11 | 10 |
|        | + | 11 | 19 |

P=0.408

リンパ管侵襲、静脈侵襲、膵内神経浸潤、膵外神経叢浸潤、膵周囲進展度とは有意な関係はみられなかった。



VEGF-Cと組織型(分化度)との関係

|        |   | 組織型      |      |     |
|--------|---|----------|------|-----|
|        |   | pap,tub1 | tub2 | por |
| VEGF-C | - | 12       | 9    | 0   |
|        | + | 7        | 15   | 8   |

**P=0.0085**

組織型との関係を見ると、有意差を持って分化度の高いものではVEGFの発現が低かったが、中分化、低分化のものでは発現が多くみられた。

肝転移との関係では、手術時での肝転移の有無と有意差を持って関連が示されたが、術後の肝転移の予測因子とはなりえないと考えられた。

VEGF-Cと肝転移(手術時)との関係

|        |   | 肝転移(手術時) |    |
|--------|---|----------|----|
|        |   | -        | +  |
| VEGF-C | - | 20       | 1  |
|        | + | 19       | 11 |

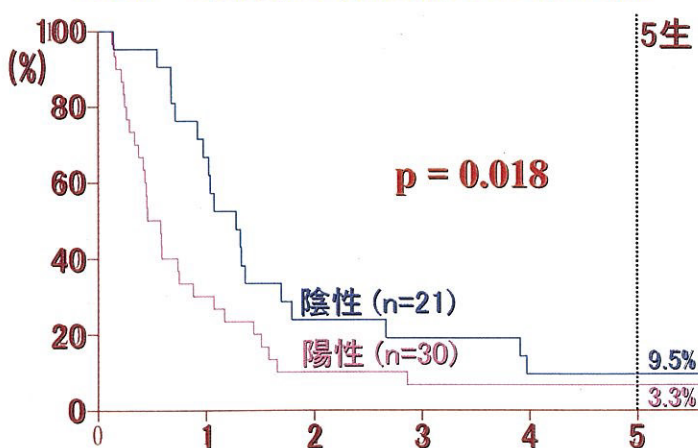
**P=0.0088**

VEGF-Cと肝転移(観察終了時)との関係

|        |   | 肝転移(観察終了時) |    |
|--------|---|------------|----|
|        |   | -          | +  |
| VEGF-C | - | 7          | 9  |
|        | + | 6          | 22 |

**P=0.223**

VEGF-C発現の有無別の生存曲線



またVEGF-C発現の有無で生存率をみると両群間で生存率に有意な差がみられた (p=0.018)。

〔まとめ〕免疫組織染色にて膵癌におけるVEGF-Cの発現を確認した。VEGF-Cが膵癌のリンパ節転移に深く関わっていることより、膵癌の生物学的悪性度を示す指標となる可能性が示唆された。

〔展望〕VEGF-Cとメタロプロテアーゼ(MMP)、セリンプロテアーゼ等との相互関係を検討してリンパ節転移のメカニズムを解明するとともに、リンパ節再発の予防について研究を進めたい。