

表1 組織型分類

	1981～2000年	2001～2002年	合計
漿液性嚢胞腺腫	項目なし	22 (1.0%)	22 (0.1%)
漿液性嚢胞腺癌	27 (0.1%)	0 (0.0%)	27 (0.1%)
粘液性嚢胞腺腫	項目なし	23 (1.0%)	23 (0.1%)
粘液性嚢胞腺癌	327 (1.4%)	9 (0.4%)	336 (1.3%)
膵管内乳頭腺腫—粘液高産生性	項目なし	50 (2.2%)	50 (0.2%)
膵管内乳頭腺腫—粘液非高産生性	項目なし	17 (0.7%)	17 (0.1%)
膵管内乳頭腺癌—粘液高産生性	227 (1.0%)	38 (1.7%)	265 (1.0%)
膵管内乳頭腺癌—粘液非高産生性	項目なし	13 (0.6%)	13 (0.1%)
膵管内管状腺腫	項目なし	8 (0.3%)	8 (0.0%)
膵管内管状腺癌	項目なし	6 (0.3%)	6 (0.0%)
異型過形成および上皮内癌	16 (0.1%)	0 (0.0%)	16 (0.1%)
乳頭腺癌	1,028 (4.4%)	24 (1.0%)	1,052 (4.1%)
分化度の記載のない管状腺癌	1,751 (7.5%)	260 (11.3%)	2,011 (7.9%)
高分化型管状腺癌	2,148 (9.2%)	192 (8.4%)	2,340 (9.1%)
中分化型管状腺癌	3,724 (16.0%)	413 (18.0%)	4,137 (16.2%)
低分化型管状腺癌	1,141 (4.9%)	107 (4.7%)	1,248 (4.9%)
腺扁平上皮癌	247 (1.1%)	16 (0.7%)	263 (1.0%)
粘液癌	148 (0.6%)	16 (0.7%)	164 (0.6%)
退形成性膵管癌	19 (0.1%)	5 (0.2%)	24 (0.1%)
浸潤性粘液性嚢胞腺癌	56 (0.2%)	13 (0.6%)	69 (0.3%)
膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌	72 (0.3%)	52 (2.3%)	124 (0.5%)
腺房細胞腺腫	項目なし	項目なし	項目なし
腺房細胞癌	87 (0.4%)	6 (0.3%)	93 (0.4%)
内分泌腫瘍—インスリノーマ	項目なし	21 (0.9%)	21 (0.1%)
内分泌腫瘍—ガストリノーマ	項目なし	2 (0.1%)	2 (0.0%)
内分泌腫瘍—グルカゴノーマ	項目なし	5 (0.2%)	5 (0.0%)
内分泌腫瘍—ソマトスタチノーマ	項目なし	0 (0.0%)	0 (0.0%)
内分泌腫瘍—MEN-1型	項目なし	2 (0.1%)	2 (0.0%)
内分泌腫瘍—非機能性腫瘍	項目なし	41 (1.8%)	41 (0.2%)
その他の内分泌腫瘍	307 (1.3%)	6 (0.3%)	313 (1.2%)
併存腫瘍	8 (0.0%)	1 (0.0%)	9 (0.0%)
Solid-pseudopapillary tumor	項目なし	20 (0.9%)	20 (0.1%)
未分化癌	111 (0.5%)	5 (0.2%)	116 (0.5%)
分類不能	44 (0.2%)	58 (2.5%)	102 (0.4%)
その他	322 (1.4%)	7 (0.3%)	329 (1.3%)
不明	11,474 (49.3%)	840 (36.6%)	12,314 (48.1%)
合計	23,284 (100.0%)	2,298 (100.0%)	25,582 (100.0%)

表2 IPMN・MCNの組織型と深達度分類 2001～2002年症例

	上皮内	微小浸潤あり	浸潤癌	不明	合計
粘液性嚢胞腺腫	9 (39.1%)			14 (60.9%)	22 (100.0%)
粘液性嚢胞腺癌	4 (44.4%)	3 (33.3%)		2 (22.2%)	9 (100.0%)
浸潤性粘液性嚢胞腺癌			13 (100.0%)		13 (100.0%)
膵管内乳頭腺腫—粘液高産生性	28 (56.0%)			22 (44.0%)	50 (100.0%)
膵管内乳頭腺腫—粘液非高産生性	7 (41.2%)	1 (5.9%)		9 (52.9%)	17 (100.0%)
膵管内乳頭腺癌—粘液高産生性	21 (55.3%)	15 (39.5%)		2 (5.3%)	38 (100.0%)
膵管内乳頭腺癌—粘液非高産生性	6 (46.2%)	7 (53.8%)			13 (100.0%)
膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌	1 (1.9%)	2 (3.8%)	49 (94.2%)		52 (100.0%)

表3 通常型膵癌 Stage ごとの組織型(切除例のみ)

Stage	I	II	III	IVa	IVb	合計
乳頭状腺癌	29 (22.5%)	62 (32.1%)	143 (13.4%)	157 (8.2%)	237 (8.7%)	628 (10.4%)
管状腺癌	14 (10.9%)	19 (9.8%)	120 (11.3%)	255 (13.3%)	366 (13.5%)	774 (12.8%)
高分化型管状腺癌	36 (27.9%)	32 (16.6%)	250 (23.5%)	481 (25.0%)	561 (20.7%)	1,360 (22.6%)
中分化型管状腺癌	35 (27.1%)	52 (26.9%)	422 (39.6%)	795 (41.4%)	1,119 (41.2%)	2,423 (40.2%)
低分化型管状腺癌	9 (7.0%)	9 (4.7%)	81 (7.6%)	133 (6.9%)	296 (10.9%)	528 (8.8%)
腺扁平上皮癌	1 (0.8%)	3 (1.6%)	17 (1.6%)	49 (2.5%)	54 (2.0%)	124 (2.1%)
粘液癌	5 (3.9%)	6 (3.1%)	16 (1.5%)	20 (1.0%)	31 (1.1%)	78 (1.3%)
退形成性癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	9 (0.5%)	5 (0.2%)	15 (0.2%)
腺房細胞癌	0 (0.0%)	8 (4.1%)	10 (0.9%)	14 (0.7%)	21 (0.8%)	53 (0.9%)
未分化癌	0 (0.0%)	2 (1.0%)	6 (0.6%)	9 (0.5%)	24 (0.9%)	41 (0.7%)
合計	129 (100.0%)	193 (100.0%)	1,066 (100.0%)	1,922 (100.0%)	2,714 (100.0%)	6,024 (100.0%)

による全国調査において病理標本の専門医による見直しを行ったところ、MCNの男性例は1例もなくなったことから、男性例でMCNとして今後登録される症例においては組織学的な裏づけをとる必要があるであろう⁷⁾。膵管内乳頭腫瘍(IPMN)については、これまでいわゆる“粘液産生膵腫瘍”として登録されたものが2000年までに227例あった。それに対して取扱い規約第5版のもとに登録された症例には膵管内乳頭腺腫(IPMA)・腺癌(IPMC) [それぞれに粘液高産生性 with mucin hypersecretion (with MHS)], 粘液非高産生性 (without MHS) がある], 膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌の分類に加えて膵管内管状腺腫(ITA)・腺癌(ITC)によって登録された。その分布をみると、IPMC由来の浸潤癌が52例と最も多く、次いでIPMA with MHSが50例、IPMC with MHSが38例、IPMA without MHS, IPMC without MHS, ITA, ITCの順である。表2にIPMN, MCNの組織型と深達度の関係を示す。腺腫のなかで微小浸潤を伴ったものは1例のみである。浸潤を伴う腺腫があるのか、単なる登録時の入力誤りなのかは不明である。微小浸潤はIPMC with MHSで39.5%, IPMC without MHSで53.8%に存在した。その一方で上皮内や微小浸潤にとどまる“浸潤癌”の登録もあり、なお混乱をきたさない登録方式の開発が求められる。浸潤癌と微小浸潤を伴う癌の予後の違いについては今後の症例の追跡調査が必要である。注目すべきは2000年までに16例存在した異型過形成および上皮内癌(CIS)の登録が2001~2002年には全くなかったことであり、CISとITA, ITCとの混同がおきている可能性を示唆している。症例数の多い乳頭腺癌、管状腺癌、腺扁平上皮癌の登録は例年と同様であった。内分泌腫瘍で

はインスリノーマが最も多く、2001~2002年の2年間で21例、ガストリノーマが2例、グルカゴノーマが5例、MEN-1型が2例、非機能性腫瘍が41例であり、わが国における内分泌腫瘍の発生率および特徴を知るうえで重要な登録となっていくであろう。新しく登録が始まった組織型として solid-pseudopapillary tumorがある。2年間で20例の登録があり、女性16例男性4例で女性に多いことが裏づけられた。

II. 通常型膵癌の組織型細分類と Stage

表3に Stage ごとにみた通常型膵癌切除例のなかでの組織学的細分類の分布を示す。Stage I, IIでは乳頭腺癌および高分化型管状腺癌の頻度が高い。Stageが進むにつれて中分化型管状腺癌さらに低分化型管状腺癌の頻度が増す。腺扁平上皮癌、退形成性癌、未分化癌は Stageの進行した癌でのみみられる組織型と言ってよい。粘液癌や腺房細胞癌の症例数は少ないが Stageの低い段階で頻度が高い傾向がある。これらの結果は膵癌の Stageの進行と、より未分化な組織型への変化が同時進行していることを示している。図1には全切除例における組織学的分類と術後生存率の関係を示す。粘液癌の予後が最もよく術後生存期間中央値 median survival time (MST)は32.2ヵ月、5年生存率は44.8%である。次いで腺房細胞癌、乳頭腺癌の成績が良く、いずれも有意に管状腺癌の成績より良好である。管状腺癌の MSTは11.3ヵ月、5年生存率は10.7%である。腺扁平上皮癌の MSTは7.6ヵ月、退形成性癌の MSTは6.6ヵ月、未分化癌の MSTは4.4ヵ月といずれも非常に不良である。図2には管状腺癌の分化度と術後生存率の関係を示す。生存率は分化度が高いほど良く、分化度の記載のない

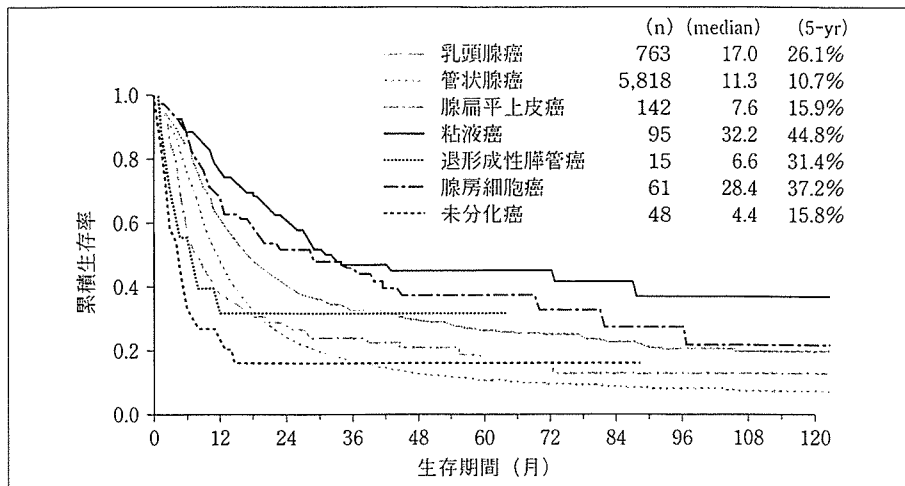


図1 通常型膵癌切除例の組織型と生存率

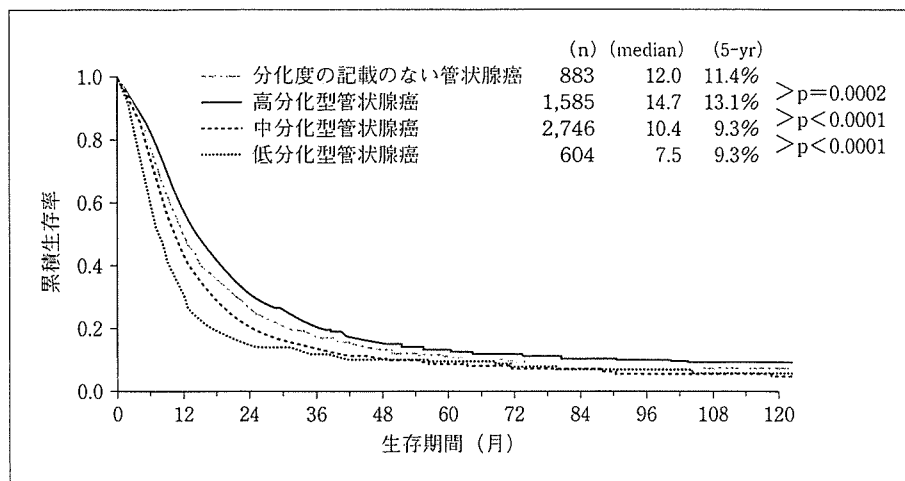


図2 管状腺癌の分化度と生存率(切除例)

管状腺癌は高分化型腺癌と中分化型腺癌の中間の生存率を示す。

これらの組織学的な生存率の差は Stage が同じであっても存在するのであろうか。図3には Stage IVa の切除例における組織学的分類と生存率の関係を示す。ここでは図2の結果を踏まえて管状腺癌を高・中分化型と低分化型に分けている。粘液癌と腺房細胞癌は Stage IVa であっても予後が良好であるが、乳頭腺癌は Stage IVa の場合は分化度の高い管状腺癌と変わらない。低分化型腺癌は腺扁平上皮癌、退形成性癌、未分化癌とともに有意に予後不良である。他の Stage についてみると、Stage I の症例数は少ないものの、乳頭腺癌と高・中分化型腺癌には生存率の差はなく、低分化型腺癌の成績は有意に不良である(図4)。一

方、Stage II では乳頭腺癌の生存率は高・中分化型腺癌の生存率よりも有意に良好であった(図5)。Stage II は T1N1 もしくは T2N0 と規定されるため、組織型による T 因子、N 因子の分布を検討したところ、乳頭腺癌では 62 例中 60 例(96.8%)で T2N0 であったが、管状腺癌では 103 例中 81 例(78.6%)のみが T2N0 であり、管状腺癌でリンパ節転移の頻度が高かった。しかし、T2N0 に限って生存率の比較を行っても管状腺癌の生存率は有意に乳頭腺癌よりも不良であるため(生存曲線は図5と類似しているため示さず)、予後不良な理由がリンパ節転移の頻度だけではなく、組織学的分類は Stage とは独立した予後因子である可能性が示唆される。

Stage III では乳頭腺癌の生存率は管状腺癌に比較し

図3 通常型膵癌 Stage IVa 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌, 中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。

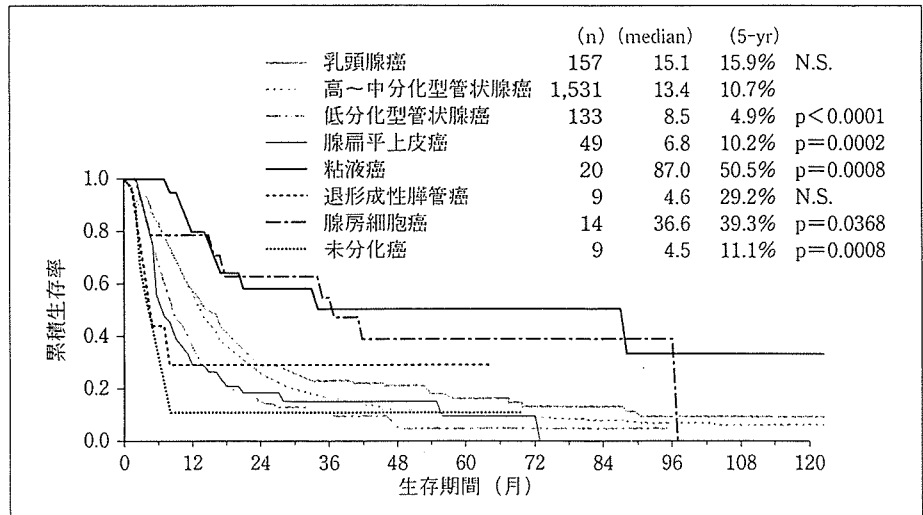


図4 通常型膵癌 Stage I 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌, 中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。

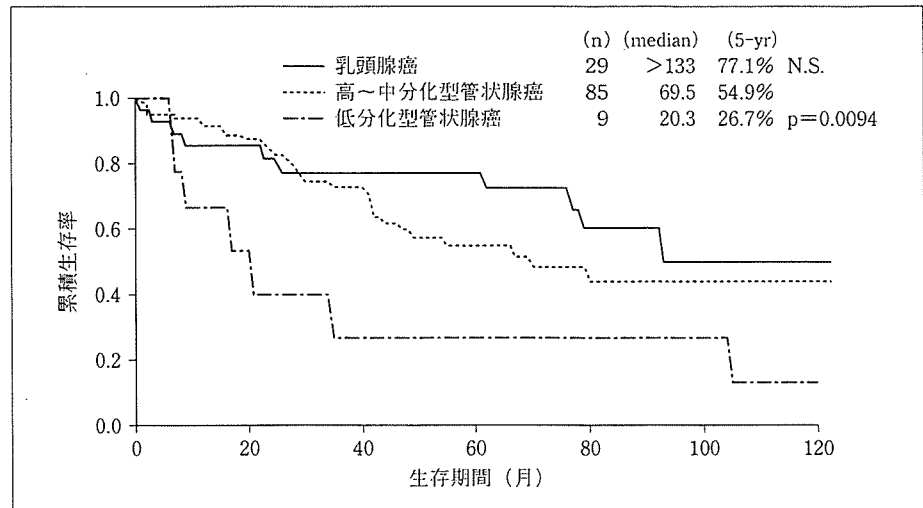
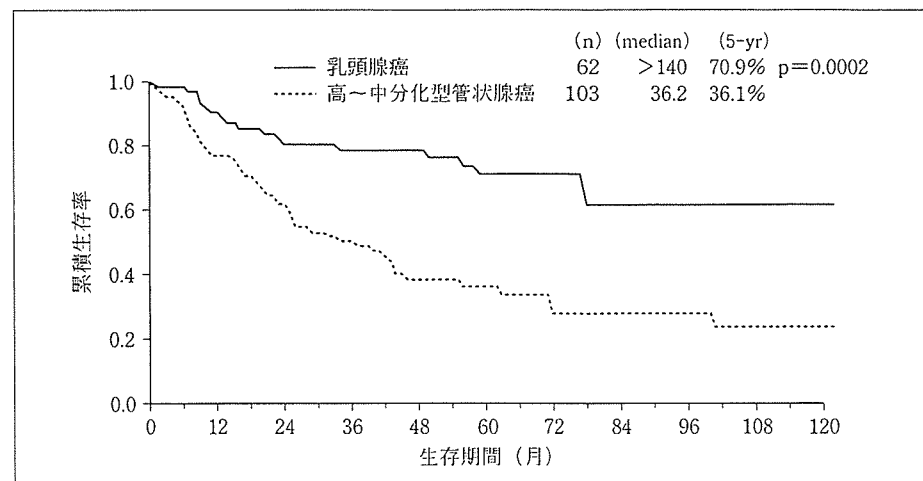


図5 通常型膵癌 Stage II 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌, 中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。



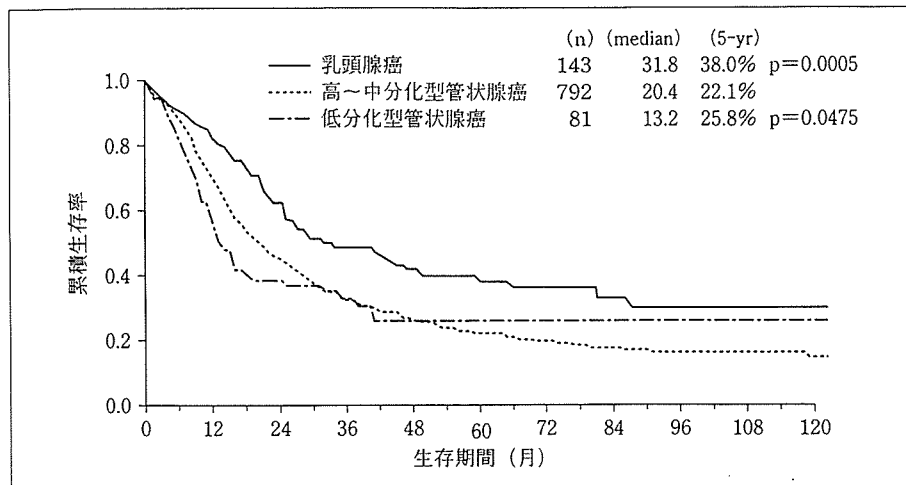


図6 通常型膵癌 Stage III 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌，中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。

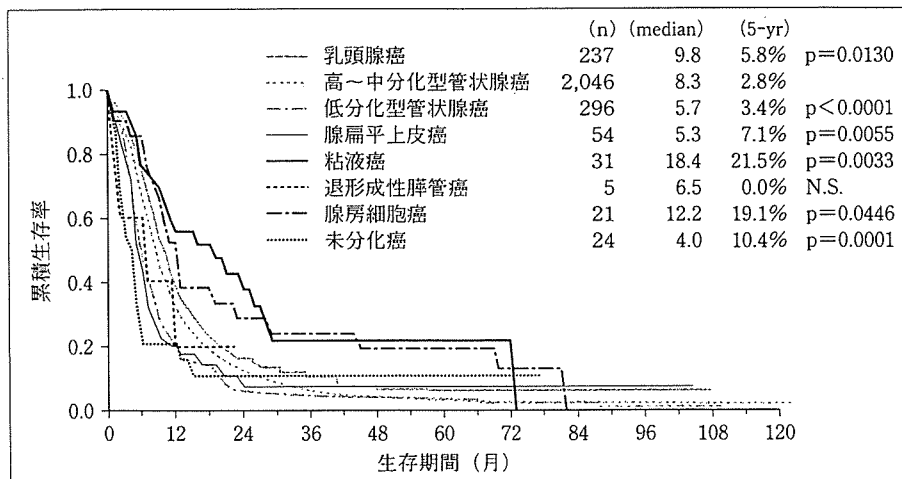


図7 通常型膵癌 Stage IVb 切除例の組織型と生存率 高～中分化型管状腺癌は高分化型管状腺癌，中分化型管状腺癌および分化度の記載のない管状腺癌を含む。有意差検定は高～中分化型管状腺癌との間で行った。

表4 Stage III 症例における組織型と T 因子，N 因子

	乳頭腺癌	高～中分化型管状腺癌	低分化型管状腺癌
T1	1 (0.7%)	14 (1.8%)	1 (1.2%)
T2	12 (8.4%)	44 (5.6%)	6 (7.4%)
T3	130 (90.9%)	734 (92.7%)	74 (91.4%)
N0	92 (64.3%)	450 (56.8%)	47 (58.0%)
N1	47 (32.9%)	310 (39.1%)	30 (37.0%)
N2	4 (2.8%)	32 (4.0%)	4 (4.9%)
合計	143 (100.0%)	792 (100.0%)	81 (100.0%)

いずれも χ^2 検定にて有意差なし。

て有意に良好で，高・中分化型管状腺癌と低分化型管状腺癌の間にもMSTで7ヵ月の差がある (p=0.0475, 図6)。表4に Stage III における組織学的分類と T 因子，N 因子の頻度を示す。乳頭腺癌に比較して，管状腺癌，低分化型管状腺癌では若干リンパ節転移の頻度と程度が高くなる傾向があるが，統計学的な有意差はなかった (χ^2 検定)。

Stage IVb では，低分化型腺癌において肝転移と3群のリンパ節転移の頻度が高く，その結果として遠隔転移を有する症例が乳頭腺癌や分化度の高い管状腺癌よりも多かった(表5)。取扱い規約が改訂になる前の症例で，遠隔転移を有するといっても切除された症例であるから肝転移や腹膜播種の頻度は少なく，おそらく小さな転移巣であろうと考えられる。大部分の症例

表5 Stage IVb 切除症例における組織学的分類と遠隔転移形式

	乳頭腺癌	高～中分化型管状腺癌	低分化型管状腺癌
遠隔転移のない T4N2 症例	70 (29.5%)	606 (29.6%)	46 (15.5%)
遠隔転移を有する症例	167 (70.5%)	1,440 (70.4%)	250 (84.5%)*
腹膜播種	19 (8.0%)	223 (10.9%)	39 (13.2%)
肝転移	27 (11.4%)	303 (14.8%)	80 (27.0%)*
3 群リンパ節転移	140 (60.3%)	1,147 (58.5%)	182 (64.5%)*
全症例数	237 (100.0%)	2,046 (100.0%)	296 (100.0%)

* : p<0.0001 vs 乳頭腺癌 or 高～中分化型管状腺癌.

は3群のリンパ節転移のため切除の対象となった可能性がある。図7にStage IVb 切除例における組織型と生存率を示す。乳頭腺癌は管状腺癌よりも生存率が良好で、低分化型管状腺癌は生存率が不良であるが、お互いのMSTは近接している。粘液癌や腺房細胞癌のStage IVb 切除症例のMSTは1年を超えており、管状腺癌に比較して有意に生存率が良好である。Stage IVbの未分化癌のMSTは4ヵ月であり、切除の意義は疑わしい。以上のことから、たとえ切除不能な膵癌であっても組織学的な確定診断を行い、治療方針を決定していくのが重要なことである。

ま と め

20年間に蓄積された膵癌登録のデータと新しい取扱い規約のもとに集積された2年間のデータから膵癌の臨床病理学的な問題を概説した。より詳細な病理組織学的分類に沿って登録された症例の予後に関する情報は今後の綿密な追加調査が必要である。また、IPMNにおいては切除せずに経過を観察されている症例が増加していることもあり、より正確な情報の収集が求められる。膵癌登録とは別に行われたIPMN・MCNの実態調査の貴重なデータも膵癌登録のデータとつぎ合わせてデータベースを改善していかなければならない。

膵癌の予後がStageによって規定されるのは言うまでもないが、Stageが同じであっても組織学的診断が異なると術後生存率が有意に異なることも示された。膵癌の進展度診断は困難で、術前画像診断技術の向上にもかかわらず、開腹して初めて発見される肝転

移や腹膜播種が存在する。開腹あるいは腹腔鏡などによる直接的な進展度診断を行うことは確実な組織生検を行うことにもつながり、膵癌の予後の予見や治療方針の決定にはきわめて重要である。分子生物学の進歩により病理学的な組織型分類は今後も変化していくことが予想される。形態分類のみならず分子生物学的なマーカー(遺伝子変異・発現情報)も膵癌登録の対象になる可能性がある。個人情報に厳重に保護されなくてはならないが、多面的なデータを関連させるデータベースが今後ますます重要性を帯びてくる。膵癌登録と病理学が歩調をそろえ、お互いに補い合い、わが国の膵癌診療の進歩に貢献できることを願ってやまない。

文 献

- 1) 松野正紀：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓 2003, 18: 97-169
- 2) Matsuno, S., Egawa, S., Fukuyama, S. et al.: Pancreatic cancer registry in Japan: 20 years of experience. Pancreas 2004, 28: 219-230
- 3) 日本膵臓学会：膵癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 1993
- 4) 日本膵臓学会：膵癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 2002
- 5) 江川新一, 武田和憲, 松野正紀 他：わが国の膵癌—全国登録から—。肝胆膵 2003, 46: 683-696
- 6) 福山尚治, 武田和憲, 松野正紀：漿液性嚢胞腺癌。胆と膵 2003, 24: 265-267
- 7) Suzuki, Y., Atomi, Y., Sugiyama, M. et al.: Cystic neoplasm of the pancreas: A Japanese multi-institutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. Pancreas 2004, 28: 241-246

通常型膵管癌（頭部・体尾部）

江川 新一* 大石 英和* 佐藤 明弘**
 石橋 忠司** 森谷 卓也*** 砂村 眞琴*
 武田 和憲* 松野 正紀*

索引用語：膵癌，病理組織診，MDCT，CTAP，SPIO-MRI

1 はじめに

膵癌の治療成績を決定する最大の因子は診断時の腫瘍進展度である¹⁻³⁾。したがって、スクリーニングにより早期に発見すること、ならびに術前の画像診断による正確な進展度診断は治療方針の決定に極めて重要な役割をはたす。一方、通常型膵癌で、同じ腫瘍径であっても切除術後生存率の比較的良好な組織型とそうでない組織型があり、両者で生物学的性質が異なる可能性がある⁴⁾。本論では、自験例をもとに、通常型膵癌の典型例を提示し、病理組織学的所見と対比して画像の臨床的価値を再検討する。特に膵癌では、切除率が30%前後であり、大多数の症例は非切除に終わり、病理組織診断がなされていない場合も多いため、非切除例の画像診断についても述べる。

2 画像診断方法

画像診断法は日進月歩で進歩しており、現時点で膵癌の画像診断に有用な方法を3つ挙げるとするならば、第一に挙げられるのは近年飛躍的な進歩をとげたMulti-detector (MD) CTである。膵疾患に対しては16チャンネル、ピッチ15でダイナミックCTが有用であり、造影剤を秒速4 mlでボラス注入後のdelayは動脈相が30秒、門脈相が50秒、後期相が70秒で撮影し、画像の再構成は1 mmで行っている。

つぎに、術前に高感度の肝転移検出方法として、CT during arterio-portography (CTAP)とSPIO (super-paramagnetic iron oxide)-MRIのいずれか、場合によっては両者を必ず行うようにしている。膵癌の肝転移頻度は極めて高く、また、肝転移の個数と大きさを大腸癌と比較した場合、圧倒的に小さなものが多数発生する場合が多い。

Shinichi EGAWA et al : Histopathology and image diagnosis of pancreatic cancer

*東北大学大学院消化器外科学教室 [〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1]

** 同 量子診断学教室, *** 同 病理部

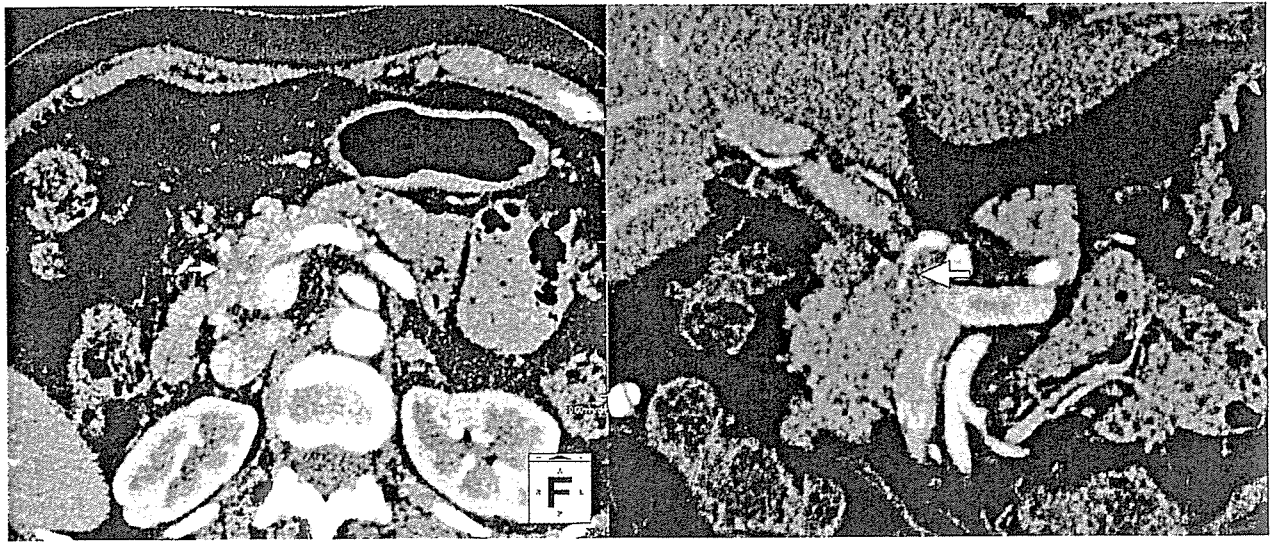


図1 膵頭部癌 MDCT画像

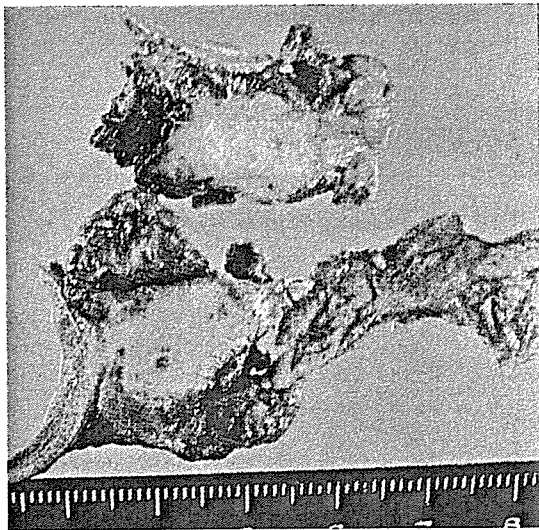


図2 膵頭部癌剖面

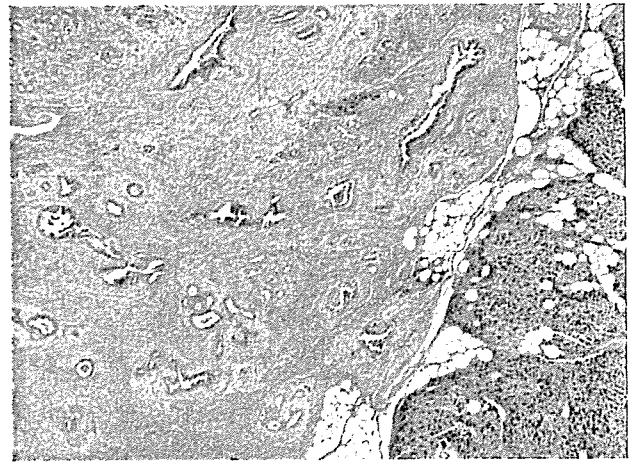


図3 中分化型腺癌

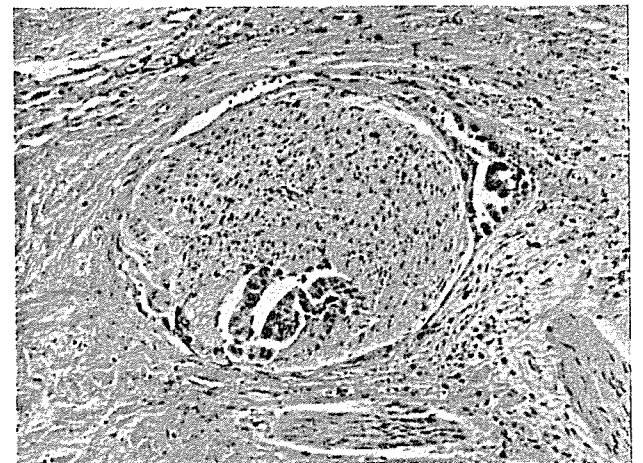


図4 神経周囲浸潤

MRIは1.5テスラの磁場で脂肪抑制T1WI, T2WI, MRCP, SPIOによる造影を行っている。また、CTAPは血管造影とCT撮影が同時にできるシステム(Interventional CT)を用いて短時間に施行可能である。

3 切除例の画像診断と病理

膵癌全国登録によれば、非切除例も含めた9,703例の通常型膵癌に占める割合は、Stage Iが129例(1.3%)、Stage IIが197例(2.0%)、Stage IIIが1,075例(11.1%)、Stage IVaが1,954例(20.1%)、Stage IVbが

4,409(45.4%)で、Stageが決定されなかった症例も1,939例(20.0%)存在した¹⁾。すなわち、現時点で典型的な膵癌とはStage III以

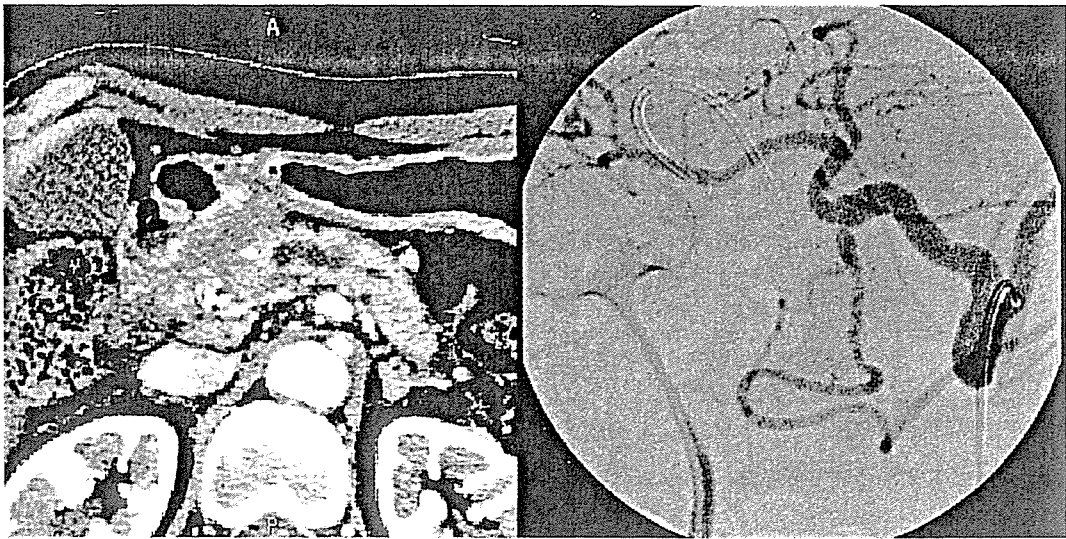


図5 進行膵頭部癌

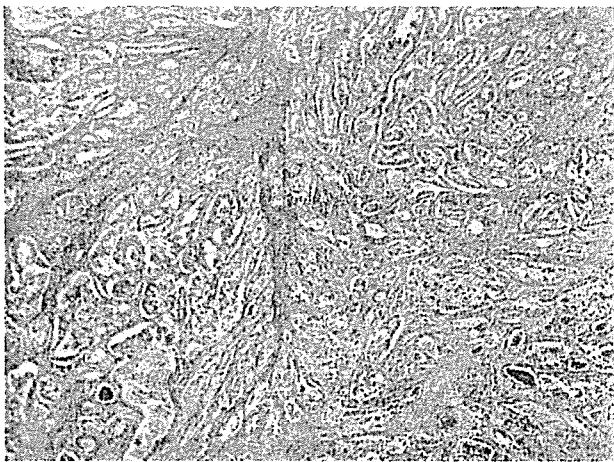


図6 中分化型腺癌



図7 再発時のCT

上の進行癌ということになる。

1. Stage III膵頭部癌

図1はMDCTで膵頭部に20mmの腫瘍があり、CTの再構成により、胃十二指腸動脈に浸潤が疑われた。血管造影でも胃十二指腸動脈の encasement が確認されている。術中所見では右肝動脈への浸潤も疑われ、同部の迅速診断を行ったが、陰性であった。膵頭十二指腸切除術を行い術後5-FUによる補助化学療法を施行している。腫瘍の断面は図2のようであり、図3に示すごとく、切除された腫瘍は中分化型腺癌で、膵実質側にはやや膨張性に発育するが、図4のごとき神経周囲浸潤も散見され、浸潤傾向が強いことが

わかる。

2. Stage IVa膵頭部癌

より浸潤傾向した場合の画像を図5に示す。門脈および十二指腸は狭窄し、胃十二指腸動脈に encasement があるが、上腸間膜動脈および総肝動脈は剥離可能であると判断した。膵頭十二指腸切除、門脈合併切除、術中放射線照射 (IOR) 20 Gy を施行した。組織学的所見は図6に示すごとく中分化型腺癌あるいはさらに分化度の低い腺癌であった。術後にGEMによる化学療法を行ったが、5カ月目に図7のごとく局所再発し、術後6カ月目には癌性腹膜炎と肝転移が出現、術後12カ月で死亡した。

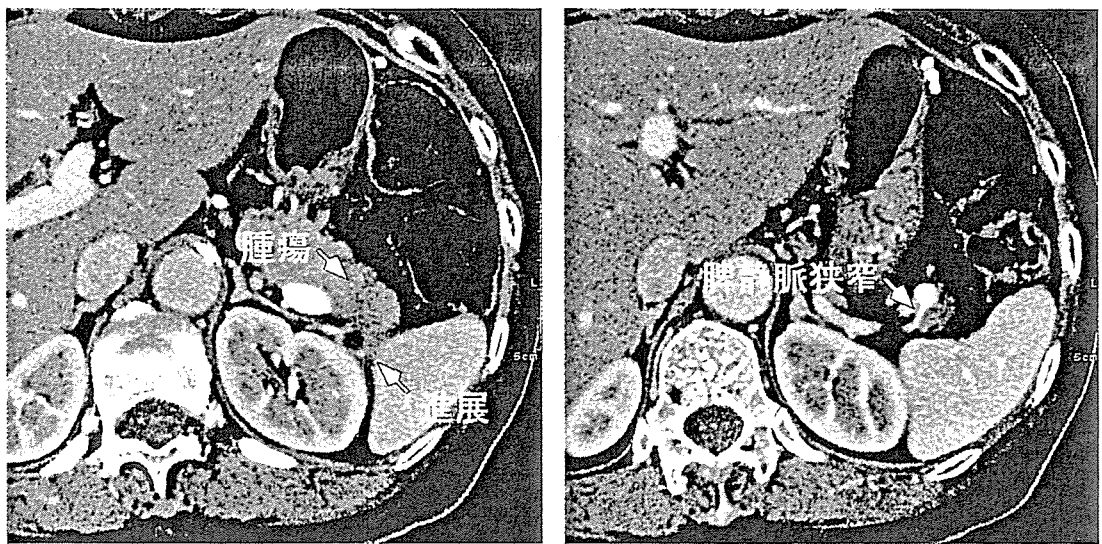


図8 膵尾部癌 MDCT (左腎被膜, 脾静脈浸潤)

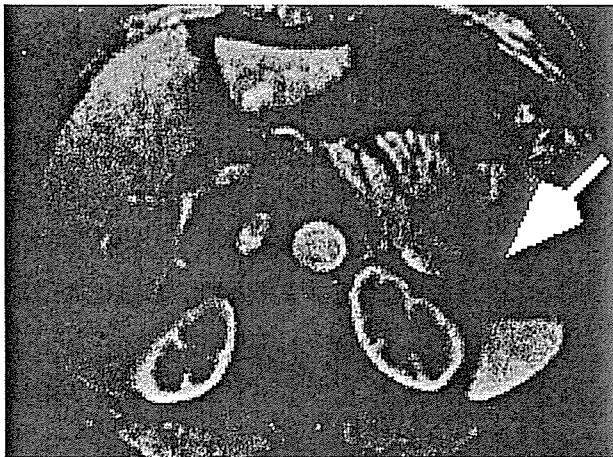


図9 膵尾部癌 MRI

3. 膵尾部の高分化型腺癌

左背部痛を主訴とする膵体尾部癌のCTを図8に示す。左腎被膜に浸潤が疑われ、脾静脈も脾門部において狭窄している。脂肪抑制 T1WI で low intensity の腫瘍を MRI でも認める(図9)。手術所見は画像診断どおりであり、膵体尾部切除、左腎被膜合併切除を行った。

原発巣の病理組織所見では、豊富な間質の増生を伴い硬性に浸潤するが、腺管構造と癌細胞上皮の比較的保たれた高分化型腺癌であ



図10 高分化型腺癌の組織像

核の大小不同と核小体の明瞭化を示す円柱状の異型細胞が大小不同な腺管構造をとって浸潤増殖。腫瘍内部に間質の増生が豊富で scirrhous, $INF\ \gamma$ に相当。

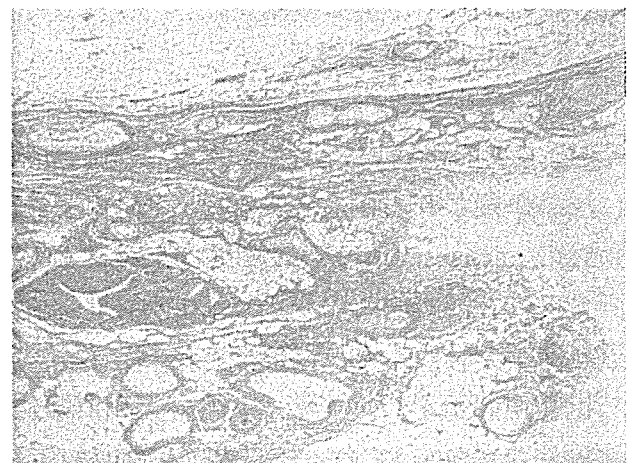


図11 左腎被膜にむかう間質内を浸潤する高分化型腺癌

単層の癌細胞に裏打ちされた大小不同の腺管構造をとりながら、神経、血管束にそって浸潤している。

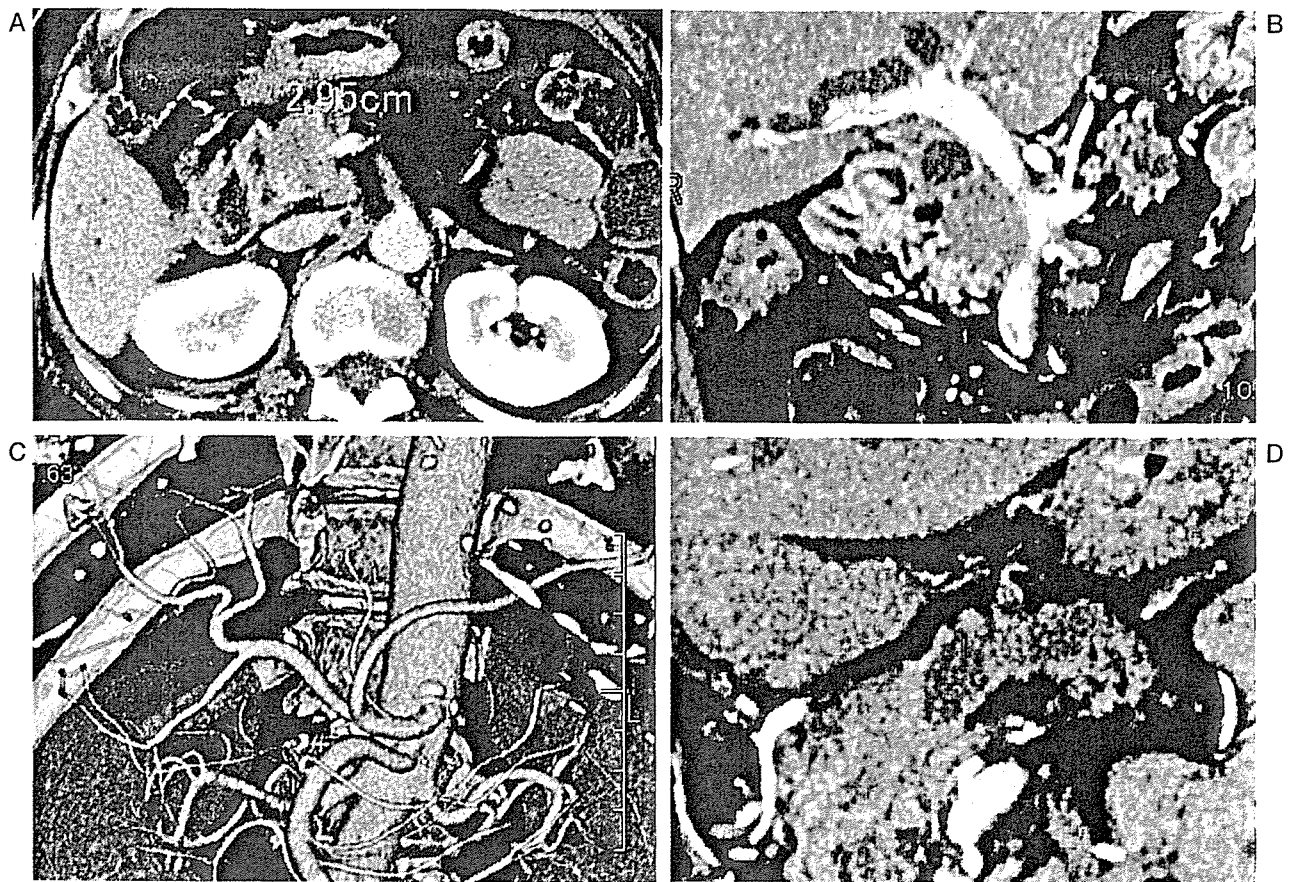


図 12 膵全体癌

る(図 10)。この腺管構造は、そのまま血管・神経束に沿いながら後腹膜へと浸潤し、左の腎被膜へと続いている(図 11)。#11d のリンパ節に転移があり、総合的進行度は T4N1M0 で Stage IV a である。術後 GEM による補助化学療法を 3 クール施行。終了後 2 カ月で腫瘍マーカーの上昇と左背部痛の再出現を認めたため、再発と判断し GEM を再開。GEM は効果的に背部痛を抑制し、腫瘍マーカー高値と左背部痛の存在にもかかわらず、画像診断上は CT, PET のいずれにおいても再発腫瘍は指摘できない。1 年 6 カ月後も GEM を継続しながら元気に外来通院中で、他臓器浸潤を起こす進行度ではあるが、他の分化度の癌に比較して良好な経過をたどっている。膵癌全国登録のデータからも、乳頭腺癌と高分化型腺癌の間には有意差がないが、高分化型腺癌と中分化型腺癌との間には有意

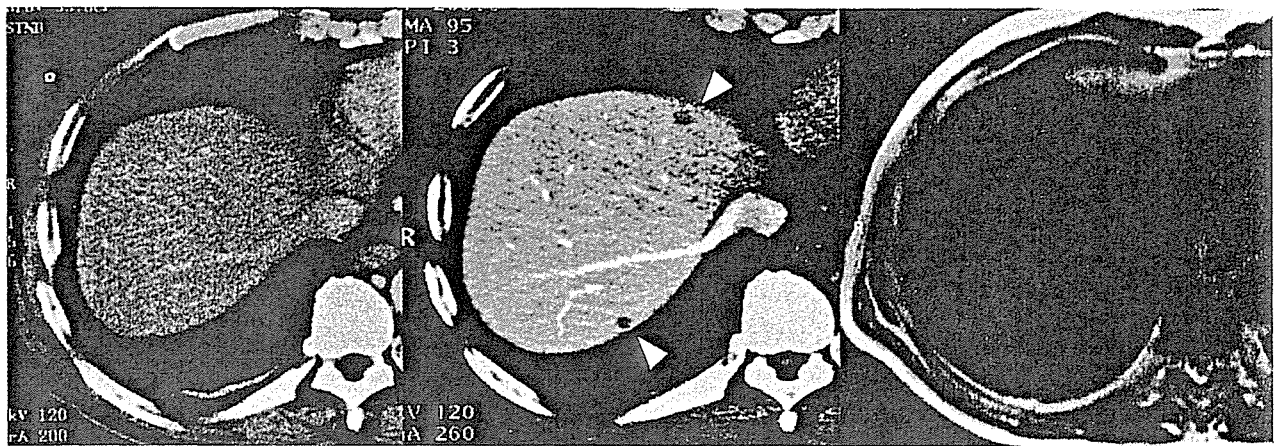
な差があり⁴⁾、高分化型腺癌と確診できれば、より積極的な切除の対象となる。

4. 膵全体癌

図 12 は術前に膵頭部癌の診断であるが、最終的に膵全摘を行わざるを得なかった症例である。図 12A に示すごとく、膵頭部に病変の主座と思われる約 3 cm の腫瘍があり、図 12B に示されるごとく、門脈に右背側から浸潤しているが、図 12C で血管を 3 次元再構築すると SMA や腹腔動脈の根部は保たれており、門脈合併切除により切除可能と判断した。図 12D には膵尾部まで 1 cm 以上に拡張した膵体部の膵管が示されている。術中に門脈より左側で膵を切離したところ断端の癌陽性であり、さらに 2 cm 追加切除しても再度陽性であったため、最終的に膵全摘を行った。病理組織所見では膵体部の拡張した主膵管内の上皮を癌が進展する mpd (+) で、



図 13 低分化型腺癌
 拡張した主膵管（下）と分枝内に低分化型腺癌の進展を認める。



	CT	CTAP	F-MRI
感度	低い	高い	高い
特異度	高い	偽陽性あり	高い

図 14 CT, CTAP, SPIO-MRI の比較

分枝膵管を主体に腺管構造をとり、強い間質の増殖を伴う中分化から低分化の管状腺癌であった。剥離断端陽性で術後 GEM による化学療法を行っている。膵頭部癌による随伴性膵炎と体尾部までの主膵管内進展の区別は画像上困難であるが、主膵管の拡張程度が強いこと（尾部まで直径 1 cm 以上）や尾部の分枝膵管内にも癌の上皮が進展していることから主膵管型の膵管内乳頭腫瘍に類似した発生過程をとった浸潤癌であった可能性も考えられる。

4 非切除例の画像と病理

診断時に最も多い膵癌は遠隔転移により切除不能なものを含めた Stage IVb である。開

腹して初めてわかる肝転移や腹膜播種も珍しくはない。図 14 に CT, CTAP, SPIO-MRI による肝転移の検出に関する比較を示す。図 14 のごとく、CTAP によってのみ描出される転移巣があり、感度は最も CTAP が高い。一方で、CTAP が偽陽性を示す生理的な肝の領域や、偽陽性を示す場合があり、特異度は SPIO-MRI にやや劣る。MRI は磁場の強さや呼吸による影響を受けやすく、感度がやや CTAP に比較して劣る可能性がある。図 15 左には術前の CTAP で肝転移が診断され、教室で行っている樹状細胞を用いた免疫治療に治療方針を転換した症例を示す。膵癌の組織学的確定診断は治療方針の決定に極めて重要であるが、開腹所見によっても困難な場合

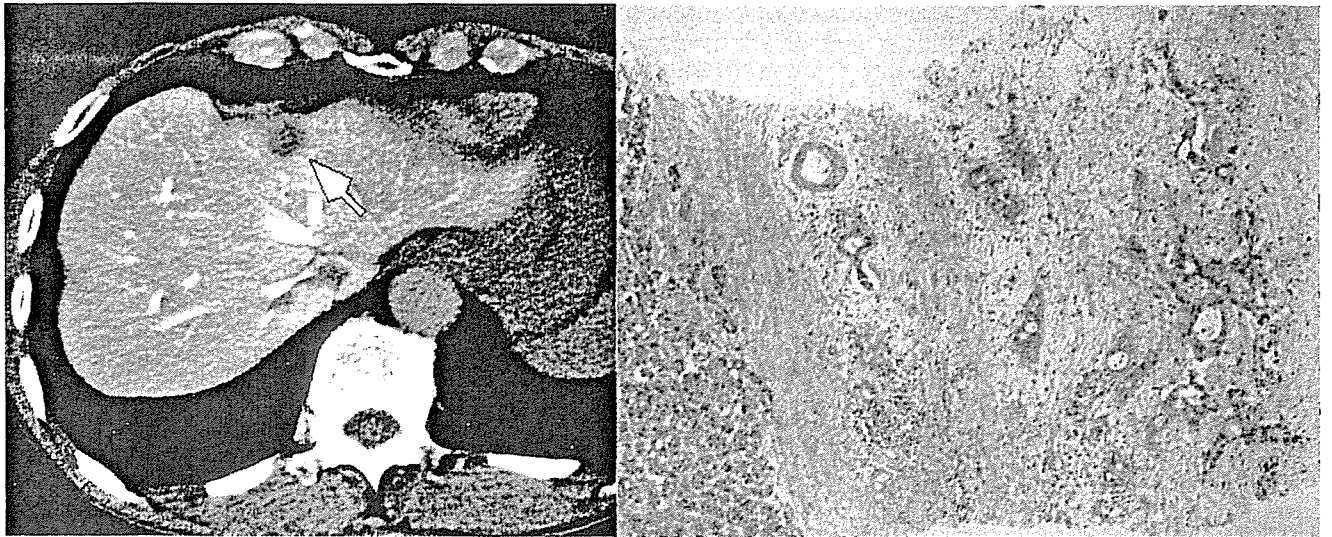


図15 肝転移症例のCTAPと原発巣の針生検



図16

がある。針生検は約2cmの深さに到達し、随伴性腓炎を起こした実質や、厚い線維性被膜を通して癌の本体に到達し得る。図15右は開腹時に行った原発巣の針生検の標本である。

癌性腹膜炎の術前画像診断は現在でも困難である。図16に術前Stage IVaと診断され、術中所見にて癌性腹膜炎だった症例を示す。腹水はなく、腸間膜の肥厚なども指摘できない。バイパス手術後にGEMによる化学療法を行い、6カ月後も奏功して、原発巣の縮小

が得られている。

5 おわりに

膵癌に対しては正確な画像診断と、生物学的な特徴に基づいた合理的な治療が必要である。診断技術の進歩はよく見えるメガネと同じで、ますます分解能が上がると思われるが、見ている病理組織診断の裏に隠された遺伝子異常を含めた生物学的特徴を明らかにして、造影剤(抗体, RI, 蛍光物質など)で生体内で染め分けるような工夫が求められるのでは

ないだろうか。

文 献

- 1) 松野正紀：日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括. 膵臓 18 : 97-169, 2003
- 2) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S et al : Pancreatic cancer registry in Japan: 20 years of experience. Pancreas 28 : 219-230, 2004
- 3) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 他：日本における全国登録集計 (20 年間) からみた膵癌手術の変遷. 胆と膵 24 : 887-893, 2003
- 4) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治, 他：全国膵癌登録からみた膵癌の臨床病理学的問題点. 病理と臨床 22 : 791-797, 2004

* * *

全国集計による長期生存膵管癌の実態*

江川 新一¹⁾ 砂村 眞琴 松野 正紀 海野 倫明

Key Words : 膵癌, 5年生存率, がん登録, 多変量解析, 臨床病理

要旨 通常型膵管癌(膵癌)の術後生存率は, 切除例・非切除例ともに, 1980年代, '90年代と比較してジェムシタピンが使用可能となった2001年からの登録例で明らかに改善している。病理組織学的分類は, 膵癌のStageと密接に関連しており, Stageの早いものほど分化度が高く, 術後生存率も良好である。その一方で, どの組織型, どの進行度にも5年以上の長期生存者が少数ながら存在し, 登録例の中における長期生存者の数は1990年代にピークを迎えて, それほど増加していない。多変量解析によるStageごとの治療因子では, 拡大郭清や, 術中放射線照射療法は術後生存率に影響することはできず, Stage IVaではR0が有意に生存率が良好であるものの, Stage IVbではR0とR1に有意差がなかった。術後制癌療法の有無は, 特にStage IVa, IVbにおいて有意に術後生存率を改善した。

消化器画像 2006 ; 8 : 413-419

はじめに

日本膵臓学会による全国膵癌登録は1981年から行われ, 2004年までの24年間に重複症例や治療法不明例を除いて28,646例が登録されている。そのうち生存期間に関する情報が不明な1,311例(4.6%)を除いた27,335例の組織学的分類は表1のごとくである。

本論における“通常型膵管癌”の定義は「膵癌取扱い規約 第5版」¹⁾の“浸潤性膵管癌”とは異なり, 膵管内乳頭腫瘍由来の浸潤癌と浸潤性粘液性嚢胞腺癌を含まず, 乳頭腺癌と管状腺癌, 粘液癌, 腺扁平上皮癌, 未分化癌を含んでいる^{2, 3)}。以下, 通常型膵癌12,612例を対象として, 長期生存者の実態を報告する。

通常型膵管癌の生存率の年代的推移

1981～2004年までの通常型膵管癌切除例の10年ごとにみた術後生存率を示す(図1)。2001～2004年の症例は, 観察期間が最長でも4年であるため, 5年以上の長期生存者は特定できないが, 1990年代と比較して1年生存率は63.9%, 3年生存率は24.2%と, ともに大幅に改善していることがわかる。また, 図2は非切除例の生存率を示しており, 1990年代まで10%以下であった1年生存率が26%と著明に改善

* Long Term Survivors of Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas ; Analysis of the National Pancreatic Cancer Registry

1) 東北大学大学院医学系研究科消化器外科(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1) Shinichi EGAWA, Makoto SUNAMURA, Seiki MATSUNO, Michiaki UNNO : Department of Gastroenterological Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai

表 1 組織学的分類(*は、本文での通常型膵癌に含まれるもの)

	症例数(%)
01a. 漿液性嚢胞腺腫	58 (0.2)
01b. 漿液性嚢胞腺癌	27 (0.1)
02a. 粘液性嚢胞腺腫	55 (0.2)
02b. 粘液性嚢胞腺癌	343 (1.3)
03a. 膵管内乳頭腺腫—粘液高産生性	125 (0.5)
03b. 膵管内乳頭腺腫—粘液非高産生性	52 (0.2)
03c. 膵管内乳頭腺癌—粘液高産生性	341 (1.2)
03d. 膵管内乳頭腺癌—粘液非高産生性	33 (0.1)
04a. 膵管内管状腺腫	10 (0.0)
04b. 膵管内管状腺癌	14 (0.1)
05. 異型過形成および上皮内癌	19 (0.1)
06. 乳頭腺癌*	1,046 (3.8)
07. 管状腺癌*	2,287 (8.4)
08. 高分化型管状腺癌*	2,545 (9.3)
09. 中分化型管状腺癌*	4,628 (16.9)
10. 低分化型管状腺癌*	1,391 (5.1)
11. 腺扁平上皮癌*	283 (1.0)
12. 粘液癌*	171 (0.6)
13. 退形成性膵管癌*	38 (0.1)
14. 浸潤性粘液性嚢胞腺癌	75 (0.3)
15. 膵管内乳頭腺癌由来の浸潤癌	152 (0.6)
16a. 腺房細胞腺腫*	1 (0.0)
16b. 腺房細胞癌*	111 (0.4)
17a. 内分泌腫瘍—インスリノーマ	44 (0.2)
17b. 内分泌腫瘍—ガストリノーマ	5 (0.0)
17c. 内分泌腫瘍—グルカゴノーマ	7 (0.0)
17d. 内分泌腫瘍—ソマトスタチノーマ	1 (0.0)
17e. 内分泌腫瘍—MEN-1 型	5 (0.0)
17f. 内分泌腫瘍—非機能性	94 (0.3)
17g. その他の内分泌腫瘍	311 (1.1)
18. 併存腫瘍	9 (0.0)
19. Solid-pseudopapillary tumor	43 (0.2)
20. 膵芽腫	0 (0.0)
21. 未分化癌*	111 (0.4)
22. 分類不能	135 (0.5)
24. その他	331 (1.2)
25. 非上皮性腫瘍	3 (0.0)
99. 不明	12,431 (45.5)
合計	27,335 (100.0)

している。図3に示すように、対象症例の Stage は 1990年代と2000年代に差がないことから、治療因子による生存率の改善が考えられる。すなわち、1980年代は膵疾患の診断と治療が積極的に行われるようになった時期、1990年代は、膵切除後の合併症が少なくなり、門脈合併切除・拡大後腹膜郭清、術中放射線照射などが積極的に施行された時期、2001年4月からはジェムシタピン(以下 GEM)が国内で利用可能となり、瞬く間に全国で第一選択薬として使用されるようになった時期と考えると、GEM がわが国の膵癌治療成績を大幅に改善させたことは容易に想像がつく。膵癌治療の新しい時代に突入したことを示していると思われる。

病理組織型と長期生存

Stage ごとに切除例の組織学的分類からみた生存率を示す(図4~6)。Stage が小さいほど乳頭腺癌や高分化型腺癌の割合が高くなっている。Stage II でのみ、乳頭腺癌の生存率は中分化型腺癌よりも有意に良好であるが、Stage III では乳頭腺癌と高分化型腺癌の間には生存率に差がなく、高分化型腺癌と中分化型腺癌の間に有意差がある。さらに Stage IVa になると、管状腺癌のすべての分化度間に有意差があるが、乳頭腺癌は高分化型腺癌と同じ治療成績である。このことは、分化度と腫瘍進展度は密接な関係にあることを示しており、癌は進展の過程において生物学的悪性度も獲得していることを示唆する。

腫瘍進展度と長期生存

各登録年の5年生存者数の推移を示す(図7)。2000年以後は、観察期間が達していないため掲載していない。予後調査は毎年行われているが、1986~87年に登録された症例の予後調査になんらかの問題があったと思われる。登録開始から少しずつ長期生存者が増加し、1990年代前半にピークを迎えているが、その後増加していない。予後調査は施設の熱意に大きく依存するため、1990年代の後半からの長期生存者が正確に把握されていないのか本当に増えていないのかは不明であるが、それほど増えているとも考

図1 通常型膵癌切除例の年代別生存率

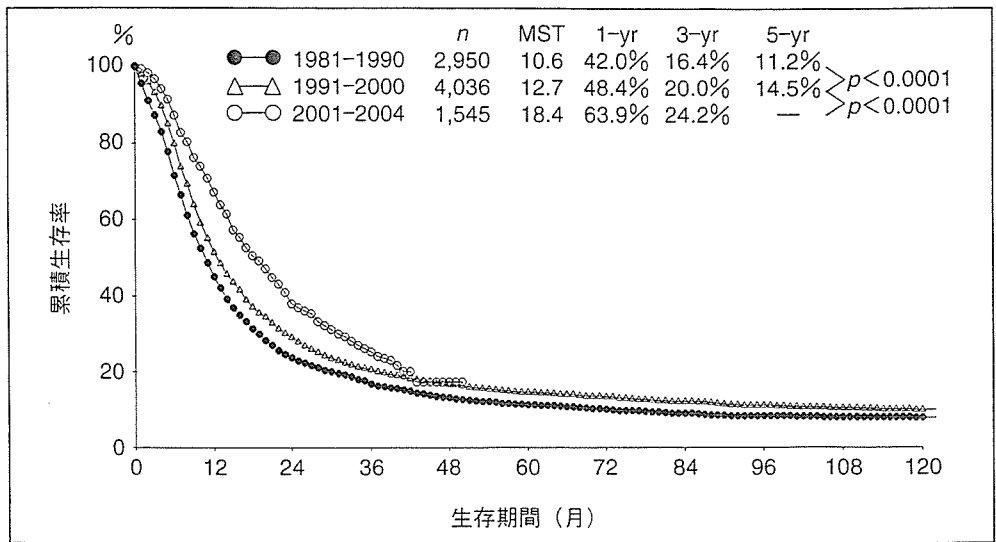


図2 通常型膵癌非切除例の年代別生存率

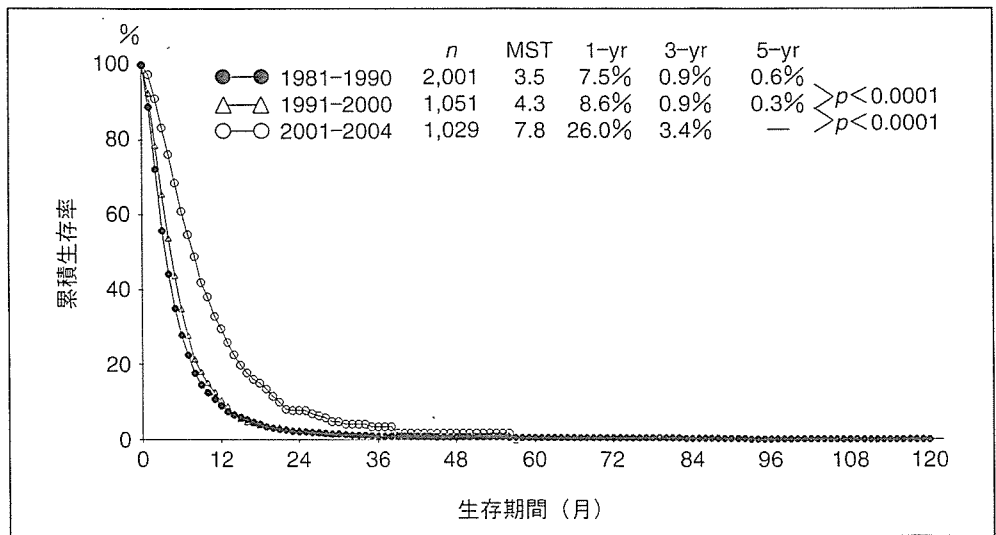
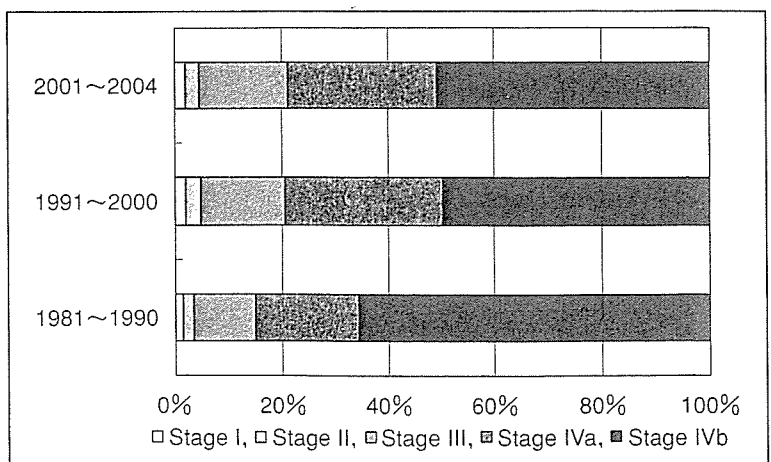


図3 年代ごとにみた進行度



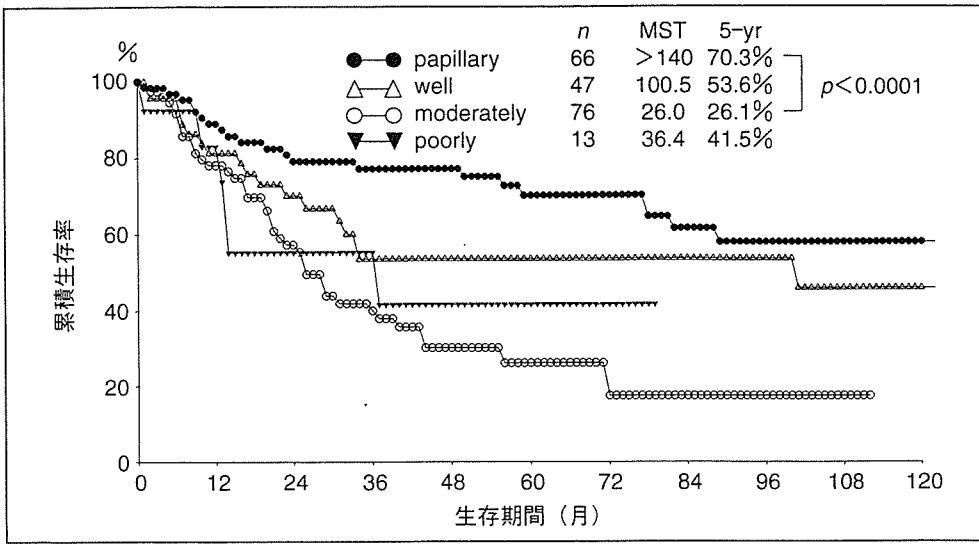


図4 Stage II切除例の分化度別生存率

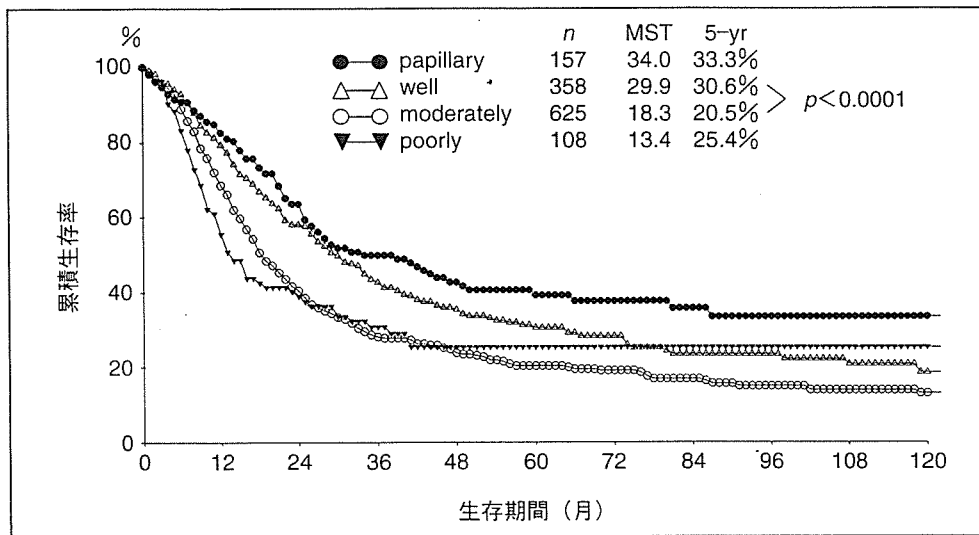


図5 Stage III切除例の分化度別生存率

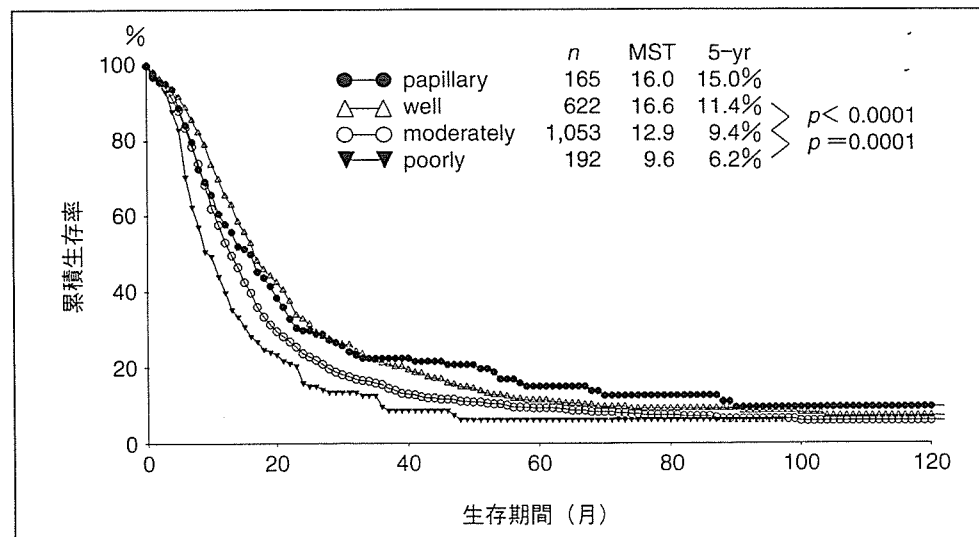


図6 Stage IVa切除例の分化度別生存率

図7 5年生存者数の推移

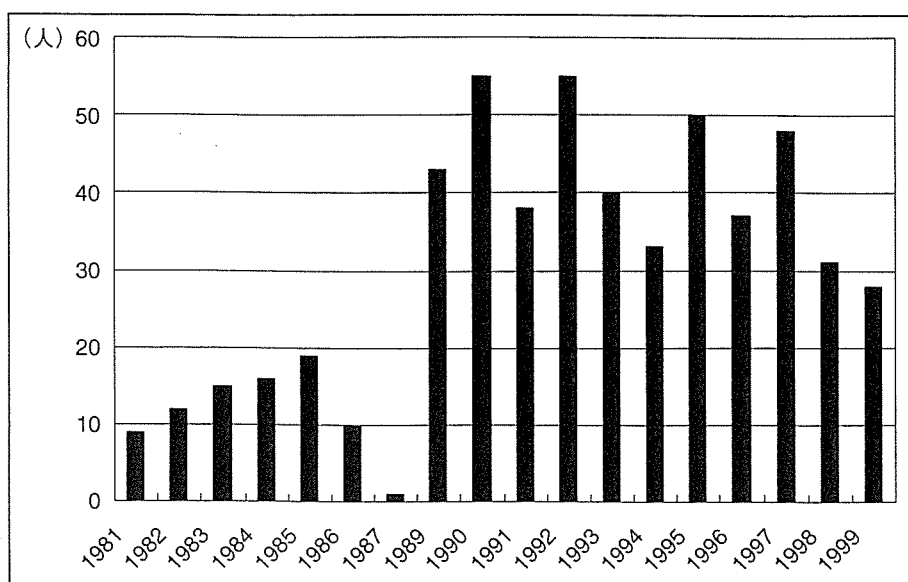


表2 5年生存者と切除術後5年未満での死亡例(観察打ち切り例を除く)の比較

1) 5年生存者 540例(98.5%は切除例, 8例の非切除例を含む) 有効症例数(%)

組織学的分類	T	N	M	Stage	
乳頭腺癌	122 (22.6)	T1 58 (11.4)	N0 316 (66.9)	M0 493 (92.0)	I 44 (9.7)
管状腺癌	62 (11.5)	T2 75 (14.7)	N1 83 (17.6)	M1 43 (8.0)	II 58 (12.8)
高分化型管状腺癌	131 (24.3)	T3 200 (39.3)	N2 39 (8.3)	LYM 34	III 167 (36.9)
中分化型管状腺癌	143 (26.5)	T4 176 (34.6)	N3 34 (7.2)	HEP 7	IVa 122 (26.9)
低分化型管状腺癌	27 (5.0)			PER 4	IVb 62 (13.7)
腺扁平上皮癌	10 (1.9)				
粘液癌	21 (3.9)				
退形成性膵管癌	2 (0.4)				
腺房細胞癌	17 (3.1)				
未分化癌	5 (0.9)				
有効データ数合計	540 (100.0)	509 (100.0)	472 (100.0)	536 (100.0)	453 (100.0)

2) 切除術後5年未満死亡例 6,232例(観察打ち切り例を除いたもの)

組織学的分類	T	N	M	Stage	
乳頭腺癌	512 (8.2)	T1 106 (1.8)	N0 1,652 (29.4)	M0 4,221 (68.0)	I 58 (1.1)
管状腺癌	747 (12.0)	T2 186 (3.2)	N1 1,174 (20.9)	M1 1,990 (32.0)	II 99 (1.8)
高分化型管状腺癌	1,386 (22.2)	T3 1,345 (23.1)	N2 1,245 (22.1)	LYM 1,551	III 819 (14.9)
中分化型管状腺癌	2,688 (43.1)	T4 4,181 (71.9)	N3 1,551 (27.6)	HEP 476	IVa 1,800 (32.7)
低分化型管状腺癌	613 (9.8)			PER 296	IVb 2,732 (49.6)
腺扁平上皮癌	124 (2.0)				
粘液癌	62 (1.0)				
退形成性膵管癌	21 (0.3)				
腺房細胞癌	38 (0.6)				
未分化癌	41 (0.7)				
有効データ数合計	6,232 (100.0)	5,818 (100.0)	5,622 (100.0)	6,211 (100.0)	5,508 (100.0)

えにくい。2001年以後に登録された症例の5年生存者が出揃う時期が楽しみである。

振り返って5年以上生存した540例(98.5%は切除例)からみた組織学的分類と腫瘍進展度を、5年未満

表3 5年生存者と切除術後5年未満での死亡例(観察打ち切り例を除く)の治療法の比較

1) 5年生存者 症例数(%)

治療法	術中照射療法	合併切除臓器	申告による郭清度	申告による遺残度	術後制癌療法
膵切除術 532(98.5)	なし 451(86.4)	門脈 78(17.8)	D0 54(10.7)	R0 214(55.9)	なし 289(55.9)
姑息手術 7(1.3)	あり 71(13.6)	神経叢 95(39.4)	D1 205(40.6)	R1 46(12.0)	あり 228(44.1)
単開腹 1(0.2)		動脈 15(3.5)	D2 246(48.7)	R2 123(32.1)	
有効データ数合計 540(100.0)	522(100.0)	それぞれ有効例数を 100%とした場合	505(100.0)	383(100.0)	517(100.0)

2) 切除術後5年未満死亡例(観察打ち切り例を除いたもの)

治療法	術中照射療法	合併切除臓器	申告による郭清度	申告による遺残度	術後制癌療法
膵切除術 6,232(100.0)	なし 5,040(84.4)	門脈 1,834(34.8)	D0 682(11.5)	R0 1,321(30.5)	なし 3,372(56.8)
	あり 933(15.6)	神経叢 1,144(38.4)	D1 2,070(34.8)	R1 476(10.9)	あり 2,564(43.2)
		動脈 359(7.0)	D2 3,107(52.2)	R2 2,552(58.7)	
			D3 88(1.5)		
有効データ数合計 6,232(100.0)	5,973(100.0)	それぞれ有効例数を 100%とした場合	5,947(100.0)	4,349(100.0)	5,936(100.0)

表4 Stage別切除例における治療因子の多変量解析

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IVa	Stage IVb
門脈合併切除	.0006*	.5979	.0001*	.1025	.3064
神経叢合併切除	.6658	.4486	.3658	.7432	.2860
動脈合併切除	.3809	.3698	.4531	.1115	.8183
申告による郭清度	.0054+	.8202	.4495	.5019	.2608
計算による郭清度	.0652	.2522	.9222	.3231	.0055++
申告による遺残度	.0351**	.6765	.3408	.0002***	.0017****
計算による遺残度	.9830	.9907	.8042	.1069	.0753
術中照射療法	.8238	.8533	.3411	.6466	.6090
術後制癌療法	.2585	.4388	.8192	.0001++	.0036++
有効症例数	74	110	713	1,093	1,045

網掛け部分は、有意差があるもの。

Cox 回帰(強制投入法)による有意確率を示す。有効症例数は、すべての因子について解析可能であった症例の数。

* : 単変量解析では切除しないほうが有意に予後がよい。

+ : 単変量解析では D0-D2 まで有意差なし。D3 は有意に不良。

++ : 単変量解析では D0 と D1 に有意差あり。D1 と D2, D3 には有意差なし。

** : 単変量解析では、有意差なし。

*** : 単変量解析では、R0 と R1 には有意差あり。R1 と R2 には有意差なし。

**** : 単変量解析では、R0 と R1 に有意差なし。R1 と R2 に有意差あり。

++ : 単変量解析では施行したほうが有意に予後がよい。

で死亡した切除例と比較して表2に示す。組織学的分類では、分化度の高い癌の比率が高くなっているが、低分化型腺癌や未分化癌も5年生存している。腫瘍進展度はTNM, Stageともに進行していないものが多く、Stage III以下が59.4%を占める。この結果からは、長期生存を得るためには、早期発見、早

期治療の割合を少しでも高くすることが肝要であることがわかる。一方で、分化度の低い癌にも、進行度が進んでいても5年以上生存した症例が少数なりとも存在することから、有効な治療法によっては長期生存が得られることを示唆している。