



Title	腭頭部癌における門脈浸潤の診断と予後予測に関する研究
Author(s)	寺村, 紘一
Description	配架番号 : 2269
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12480号
Issue Date	2016-12-26
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12480
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/64458
Type	doctoral thesis
File Information	Koichi_Teramura.pdf



学 位 論 文

膵頭部癌における門脈浸潤の診断と予後
予測に関する研究

(A study of the diagnosis for portal venous
invasion and the prognostic prediction of
pancreatic head cancer)

2016 年 12 月

北 海 道 大 学

寺 村 紘 一

Koichi Teramura

学 位 論 文

膵頭部癌における門脈浸潤の診断と予後 予測に関する研究

(A study of the diagnosis for portal venous
invasion and the prognostic prediction of
pancreatic head cancer)

2016 年 12 月

北 海 道 大 学

寺 村 紘 一

Koichi Teramura

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	10 頁
対象と研究方法	12 頁
結果	18 頁
考察	31 頁
総括および結論	35 頁
謝辞	36 頁
引用文献	37 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Koichi Teramura, Takehiro Noji, Toru Nakamura, Toshimichi Asano, Kimitaka Tanaka, Yoshitsugu Nakanishi, Takahiro Tsuchikawa, Keisuke Okamura, Toshiaki Shichinohe, Satoshi Hirano
Preoperative diagnosis of portal vein invasion in pancreatic head cancer: appropriate indications for concomitant portal vein resection.
Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2016 Oct;23(10):643-649

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 寺村紘一、田中栄一、加藤健太郎、松本 譲、土川貴裕、七戸俊明、平野 聡、近藤 哲
演題名：膵頭部癌切除後における予後規定因子の検討
学会名：第 66 回日本消化器外科学会総会、2011 年 7 月、名古屋
2. 寺村紘一、田中栄一、松本 譲、加藤健太郎、土川貴裕、七戸俊明、平野 聡
演題名：術前 CT による膵頭部癌門脈浸潤の診断
学会名：第 112 回日本外科学会定期学術集会、2012 年 4 月、千葉
3. 寺村紘一、平野 聡、松本 譲、野路武寛、加藤健太郎、土川貴裕、七戸俊明、田中栄一
演題名：膵頭部癌切除症例における病理学的門脈浸潤陽性例の検討
学会名：第 24 回日本肝胆膵外科学会・学術集会、2012 年 5 月、大阪

緒言

研究施設である北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野Ⅱでは、膵頭部癌に対して1999年より一貫した方針で膵頭十二指腸切除術（Pancreaticoduodenectomy：PD）を行ってきた。すなわち、術前画像診断で門脈（Portal vein：PV）浸潤を少しでも疑う所見があれば癌遺残（Residual tumor：R）のないR0切除のために門脈合併切除（Portal vein resection：PVR）を施行する方針で手術を行ってきた。また、総肝動脈（Common hepatic artery：CHA）、腹腔動脈（Celiac artery：CA）、上腸間膜動脈（Superior mesenteric artery：SMA）への直接浸潤、またはCA神経叢浸潤、半周以上のCHA、SMA神経叢浸潤を認めた症例は、根治度にして手術の危険度が高いため手術非適応としてきた。

本研究ではこの一貫した手術戦略により得られた臨床データから、全生存率、無再発生存率、予後規定因子を解析したところ、病理学的リンパ節転移、病理学的PV浸潤、術後補助化学療法が予後規定因子として抽出された。これは既存の報告と矛盾しない結果であったが、これらの予後規定因子はすべて切除後に判明する結果、および切除後の治療であった。根治切除を達成しても予後不良となるこれらの因子を有する症例に対して、予後改善に結びつく治療法を検討する必要があると考え、まずはこれらの因子を術前に正確に診断、予測が可能かという点に着目した。リンパ節転移およびPV浸潤の術前診断についてはComputed tomography（CT）検査で診断することが一般的であり、術前診断の精度を高めることで予後不良患者の推定が可能ではないかと考えた。しかし、リンパ節転移の術前診断に関しては、Nojiら¹が胆道癌での研究結果を報告しており、術前CT検査による所属リンパ節転移のPositive Predictive value（PPV）が23-67%であった。同様の結果が大腸癌、食道癌、肺癌といった他の癌種でも報告されており、いずれもPPVは低いためCTによる術前診断は困難性であり、予後予測には適さないと考えた。一方、PV浸潤の診断に関しては高い診断能を示す報告がいくつかみられ、術前に病理学的診断にいかに関与できるかを検討した。

まず、術前CTを再読影し、PVと腫瘍の関係を接する距離、中心角の測定、PVの画像上の変化による分類を行い、病理学的PV浸潤（Pathological findings of portal venous system invasion: pPV）との関係から診断能を評価した。画像上、PVおよび周囲の変化を5段階に分類し、術後、病理学的に診断したPV浸潤との関係を分析した。また、PV浸潤の診断と生存率の関係を解析し、予後不良となる症例を術前に選別可能か否かについて検討し

た。その結果、病理学的 PV 浸潤陰性 (pPV-) 症例を高い精度で診断することは可能であったが、病理学的 PV 浸潤陽性 (pPV+) 症例を術前 CT で正確に診断することは困難であることが判明した。しかしながら、CT 上の PV の形態学的所見と生存率には一定の関連性があり、程度の軽いものは PVR により予後延長が見込める可能性があり、また狭窄や閉塞を伴うような症例は PVR を行っても予後不良であった。このように、新たな CT 画像分類を用いて術前に PV の形態学的変化を評価することで、切除によって恩恵を受ける症例を予測でき、予後不良が見込まれる症例に対しては、化学（放射線）療法と手術療法の組み合わせなど集学的治療の効果を追求すべきと考えられた。本研究の結果は、腭頭部癌の治療戦略において新しい知見を見出す可能性を有すると考えられた。

膵臓癌について

膵臓の解剖、膵臓癌の疫学

膵臓は舌状の細長い臓器であり、第 1、2 腰椎の高さで後腹壁に接し、前面のみが腹膜で被われている。膵臓は右側から左側に向かって頭部、体部、尾部の 3 部に分けられる。本邦の膵癌取り扱い規約第 7 版²では、膵頭部と膵体部の境界は上腸間膜静脈（Superior mesenteric vein : SMV）・門脈（Portal vein : PV）の左側縁、膵体部と膵尾部の境界は大動脈の左側縁と定義されている。膵臓は周囲に腹腔動脈（CA）、総肝動脈（CHA）、脾動脈（Splenic artery : SPA）、上腸間膜動脈（SMA）、門脈（PV）、上腸間膜静脈（SMV）、脾静脈（Splenic vein : SPV）、膵頭神経叢（Extrapancreatic nerve plexus of pancreatic head : PLph）といった腹腔内の重要な構造物が隣接する（図 1、2）。

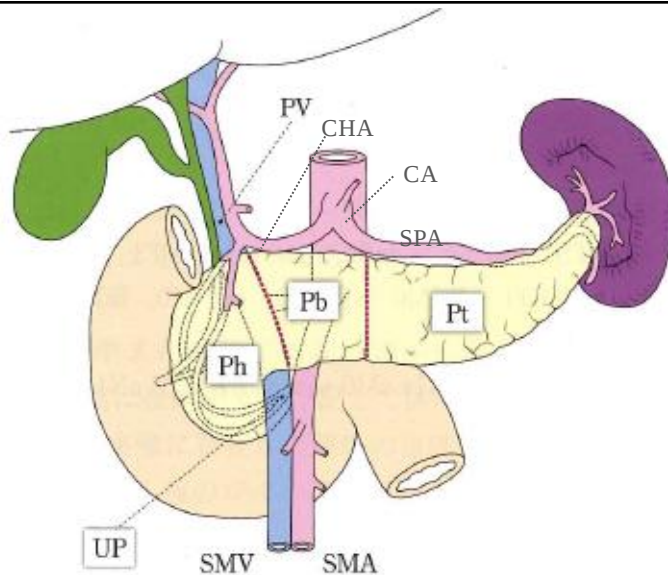
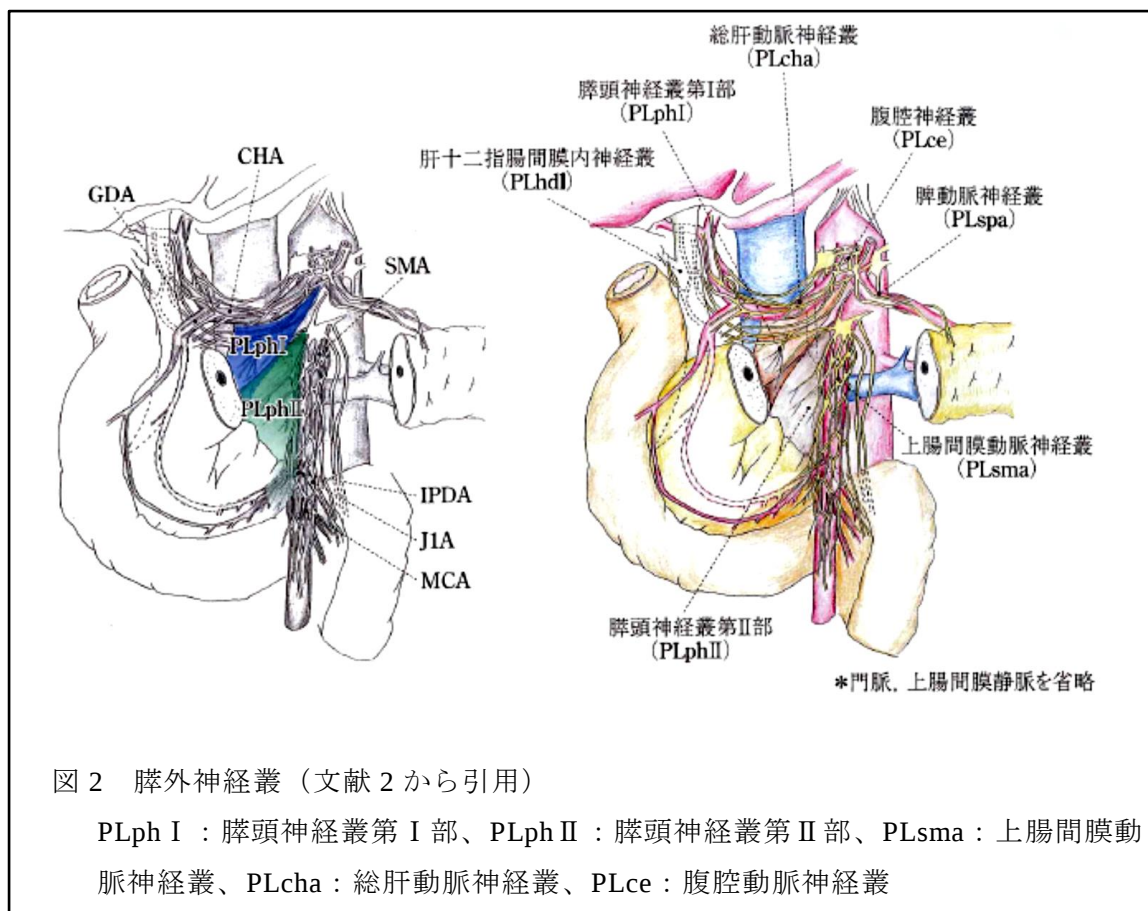


図 1 膵臓と周囲の血管（文献 2 から引用一部改変）

Ph : 膵頭部、Pb : 膵体部、Pt : 膵尾部、CA : 腹腔動脈、CHA : 総肝動脈、
SPA : 脾動脈、SMA : 上腸間膜動脈、SMV : 上腸間膜静脈、PV : 門脈、SPV :
脾静脈、UP : 膵鉤部



膵臓癌は膵臓に発生する上皮性の悪性腫瘍であり、生物学的悪性度が極めて高く予後不良な腫瘍の一つである。本邦の膵臓癌による死亡者数は増加傾向であり、2014年には年間31,716人とすべての悪性新生物の8.6%を占め、部位別死亡者数の第4位となった³。膵臓癌の地域がん登録における5年生存率は7.0%と他の悪性腫瘍と比べてもはるかに低い⁴。生存率が低い要因の一つに、その解剖学的特性から早期発見が困難であり、診断時には隣接する構造物に進展し、高度進行状態にあることがあげられる。そのため、唯一の根治が見込める治療は外科切除であるにもかかわらず、発見、診断時に切除適応と診断される膵臓癌患者は15～20%と低率⁵⁻⁸である。切除不能例と診断された患者に対しては延命もしくは緩和を目的とした治療が行われている。外科的切除の適応となった膵臓癌患者の5年生存率は12～17%、生存期間の中央値は11～20ヶ月と報告され、外科切除だけでは十分な結果を得られていないのが現状である⁹⁻¹⁴。

膵臓癌に対する外科治療

膵臓癌に対する唯一の根治的治療は外科切除である。その手術術式は腫

瘍の占拠部位によって異なり、膵頭部癌に対しては膵頭十二指腸切除（Pancreaticoduodenectomy：PD）、膵体部癌、膵尾部癌に対しては尾側膵切除（Distal pancreatectomy：DP）、腫瘍が広範囲にわたる場合には膵全摘（Total pancreatectomy：TP）が標準術式となっている。また、術式ごとにそれぞれの領域リンパ節を郭清することが基本となっている。

一般的に膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除術では、過去には幽門側2/3の胃切除を伴い、十二指腸、膵頭部、総胆管、胆嚢を切除するものであった¹⁵（図3）。しかし、広範囲の胃切除によるダンピング症状などの消化器症状が患者の Quality of life（QOL）を低下させることが問題となったため、近年は幽門輪を温存し胃切除を行わない幽門輪温存膵頭十二指腸切除（Pylorus preserving PD：PPPD）や、幽門輪を切除し胃を温存する亜全胃温存膵頭十二指腸切除（Subtotal stomach preserving PD：SSPPD）が主流となっている。北海道大学病院消化器外科Ⅱでは膵頭部癌に対し SSPPD を標準術式としている。

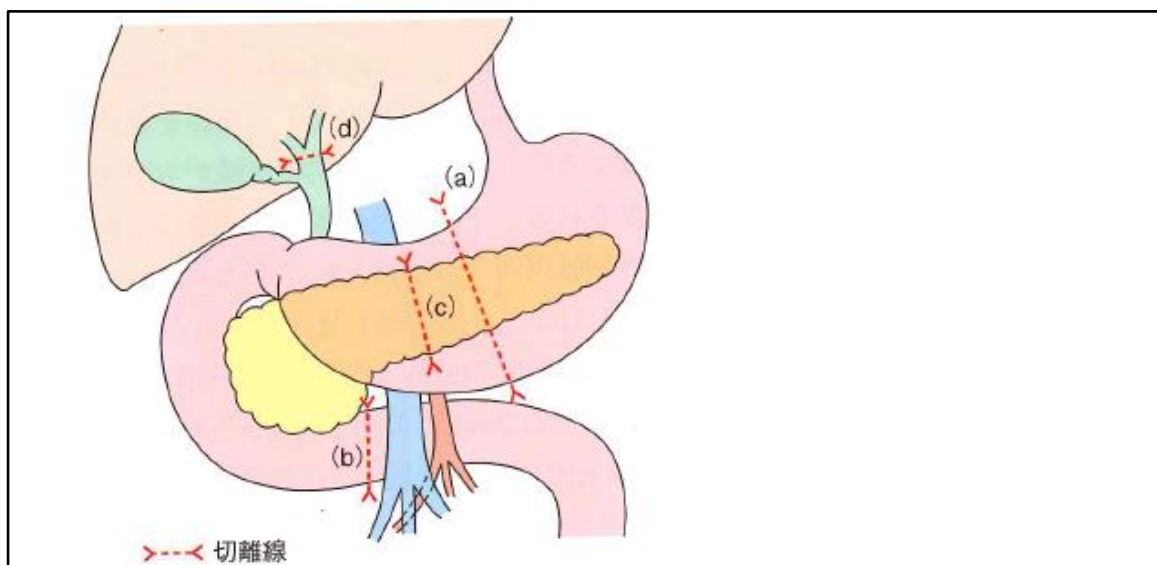


図3 膵頭十二指腸切除術の切除範囲（文献15から引用）

かつて行われていた本術式の切除範囲は、幽門側2/3の胃切除（a）を伴い、十二指腸（b）、膵頭部（c）、総胆管（d）、胆嚢を含むものであった。

根治的切除とは切除断端や剥離断端に組織学的な癌遺残（Residual tumor：R）を認めないこと、すなわちR0切除であり、遺残を認める場合にはその程度により、R1、R2と表現する²。前述のように、膵臓は複数の重要臓器や血管に近接して存在するため、R0切除を達成するためには浸潤臓器や血管の合併切除を要することが多い。1973年に Fortner¹⁶が膵頭十二

指腸切除に PV や主要動脈、あるいは両者を合併切除し、リンパ節、神経叢を *en bloc* に切除する **Regional pancreatectomy** を報告した。以後、局所進行膵臓癌であっても外科的切除により組織学的に癌遺残のない R0 切除が施行できれば長期生存が得られる可能性があるとして、外科医はこの拡大切除にその精力を傾けてきた¹⁷⁻¹⁹。主要動脈を合併切除する術式は高度の侵襲を伴うことが懸念されるが、これにより長期生存が得られるか否かについては一定の見解が得られていなかった。2000 年代に諸外国の **high volume center** から報告された **Randomized controlled trial (RCT)** の結果からは、膵頭部癌においては広範なリンパ節郭清・神経叢郭清を伴う拡大手術によっても、生命予後の改善が見込めないことが判明した²⁰⁻²²。本邦で行われた RCT においても、拡大リンパ節・神経叢郭清を伴う手術で生命予後を改善することができないことが証明された²³。従って、現在では高度の局所浸潤やリンパ節転移を伴う進行癌症例においても拡大郭清は推奨されていない。しかしながら、手術では癌を遺残なく切除することが最低限の予後を得るには重要であり、その目的のため、どこまで郭清を行うべきか、切除範囲を広げるべきかについては未だ議論が続いている。

膵臓癌に対する集学的治療

前述のように膵臓癌患者の予後を改善するには外科治療のみでは不十分であり、化学療法や放射線療法といった補助療法を組み合わせた集学的治療が提唱され、さまざまな治療戦略が検討されてきた。外科切除後の補助化学療法に関しては **gemcitabine** や **S-1** といった抗癌剤の有用性が示され²⁴⁻²⁶、外科切除に続き術後に補助化学療法を行う事が世界的に標準治療となっている。

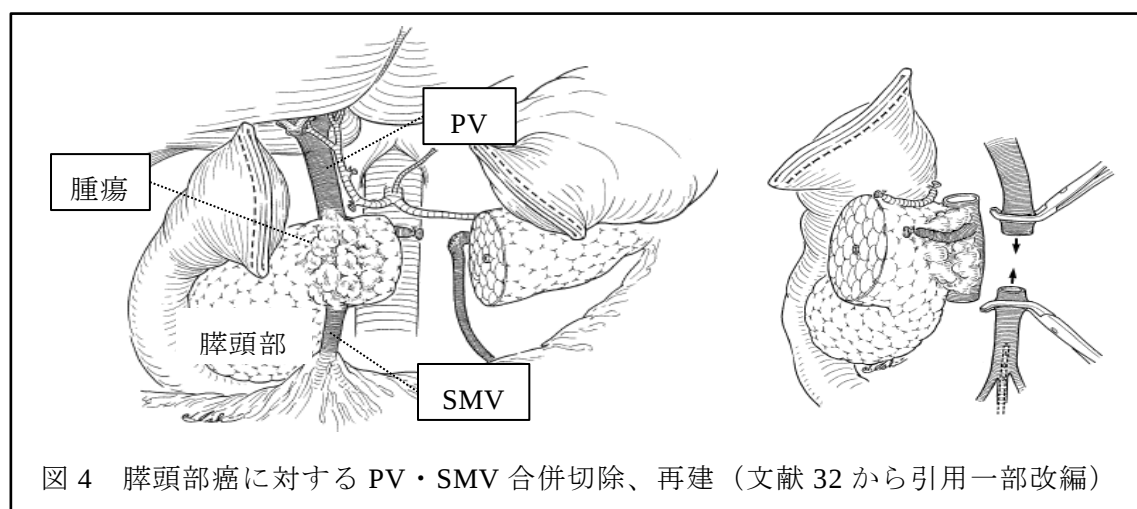
膵臓癌切除後の予後因子に関しては、これまでの諸家の報告により腫瘍の進展度により規定されることが示されている^{9,13,27-32}。その理由として、高度の局所浸潤を伴う症例では切除を行っても癌が高率に遺残し、術後補助療法を組み合わせたとしても生存期間の延長効果が得られない症例の存在が考えられている。これを受けて 2012 年に米国の **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** から、このような高度局所浸潤症例を **Borderline resectable case** と定義する概念が提唱された。2016 年の **NCCN Guidelines Version 2³³** では **Borderline resectable case** を次のように定義している。すなわち、①動脈に関しては **CHA** への腫瘍の接触を認めるが、腹腔動脈または肝動脈分岐部への進展を認めず、安全かつ完全な切除、および再建が可能な状態か、あるいは **SMA** に血管の半周を超えない

腫瘍の接触を認める場合、②静脈に関しては **SMV** または **PV** に血管の半周を超える腫瘍の接触を認めるか、静脈の輪郭不正を伴う血管の半周を超えない接触を認める場合、もしくは血栓症を認めるが、浸潤部位の安全かつ完全な切除および再建が可能な状態、とされている。このような症例に対して現在、術前治療の有効性を見出すための多くの臨床試験が行われているが、**Borderline resectable** の定義を術前治療後の適応とすべきかは評価が十分に行われておらず、術前治療の真の適応症例に関して研究を行うことは喫緊の重要課題である。

膵頭十二指腸切除における門脈合併切除（portal vein resection :PVR）

切除断端に組織学的に癌遺残を認めないこと（R0）は膵臓癌切除後の予後規定因子の中で最も重要な要素の一つである³²。後述するように膵癌により浸潤を受けやすい血管である **PV** は、比較的再建術が容易であるため、歴史的に **PV** に浸潤を疑う症例に対しては門脈合併切除（portal vein resection :PVR）が実施されてきた。しかし、その意義に関しては現在も意見が分かれており、前述の **NCCN** ガイドラインにおいて、**PV** 浸潤と考えられる画像所見を呈する例を **Borderline resectable** と定義しているのがその現れである。

解剖学的に **PV** および、その末梢の上腸間膜静脈（**SMV**）は膵頭部と膵体部の境界部の背側を上行し肝臓に入る。**PV・SMV** の右側は膵頭部と接しており、膵頭部癌は容易にこれに浸潤する。**PVR** は **PV** に浸潤する腫瘍を切除膵とともに切除する方法であり、膵頭十二指腸切除においては腫瘍の浸潤範囲の上下で **PV** および **SMV** を遮断した後にこれらの間を環状に離断し、断端同士を吻合するか、欠損距離によっては自家静脈を間置するのが一般的である³⁴（図4）。



本邦では PVR が積極的に行われてきた歴史を有している。近年の系統的レビューによれば、膵頭部癌に対する PVR を含む膵頭十二指腸切除術は、これを行わないものと比較し、術後合併症、手術死亡が同等であり、安全に施行可能であるとされている³⁵。しかし、現在のところ膵頭部癌に対する PVR が生存率向上に寄与するか否かについては、前向き研究や RCT がないため明確なエビデンスはない。

この問題を解決すべく、本研究では、所属施設で手術を行った膵頭部癌症例を後方視的に解析し、術前診断の時点で PVR によって恩恵を受けることができる症例をあらかじめ選別することが可能であるかを検討した。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AUC	Area under the curve
CA	Celiac artery
CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonic antigen
CHA	Common hepatic artery
CI	Confidence interval
cPV	Clinical findings of portal venous system invasion
CRP	C-reactive protein
CT	Computed tomography
DFS	Disease free survival
DP	Distal pancreatectomy
MST	Median survival time
N	Node
NPV	Negative predictive value
OS	Overall survival
PD	Pancreaticoduodenectomy
PLph	Extrapancreatic nerve plexus invasion of pancreatic head
PPPD	Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy
PPV	Positive predictive value
pPV	Pathological findings of portal venous system invasion
PV	Portal vein
PVR	Portal vein resection
QOL	Quality of life
R	Residual tumor
RCT	Randomized controlled trial
ROC	Receiver operating characteristic
SMA	Superior mesenteric artery
SMV	Superior mesenteric vein
SPA	Splenic artery
SPV	Splenic vein
SSPPD	Subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy
TNM	Tumor-Node-Metastasis

TP	Total pancreatectomy
UICC	Union for International Cancer Control
UP	Uncinate process

対象と研究方法

対象症例

1999 年 1 月から 2009 年 3 月までに北海道大学病院 消化器外科 II において一貫した手術方針のもとで膵頭部癌の診断にて膵頭十二指腸切除術により根治的切除を施行した症例のうち、病理組織学的検査結果の結果 mucinous cystic adenocarcinoma、intraductal papillary adenocarcinoma、acinar cell carcinoma、endocrine carcinoma と診断された症例を除外した 112 例を解析対象とし、これらの臨床データを後方視的に検討した。男性 71 例、女性 41 例、年齢中央値 65 (35-89) 歳であった (表 1)。

表 1 対象症例の臨床データ

	Median (range) or actual number
Age (year)	65 (35-89)
Gender Male/ Female	71/ 41
Preoperative CEA (mg/dl)	4.5 (1.1-70.8)
Preoperative CA19-9 (mg/dl)	114.6 (1.0-19238.4)
Type of resection PD/ PPPD/ SSPPD	4/ 5/ 103
Operation time (minutes)	536 (298-854)
Blood loss (ml)	1236 (295-4880)
Concomitant PVR	72
Morbidity (%)	33.9
Mortality (%)	0
Residual tumor status R0/ R1	95/ 17
UICC stage IA/ IB/ IIA/ IIB/ III/ IV	1/ 2/ 28/ 79/ 1/ 1
Pathological differentiation well/ mod/ por/ others	12/ 73/ 18/ 9
Lymph node metastasis	81
Portal vein involvement	44
Adjuvant chemotherapy yes/ no	36/ 76

手術の適応と方法

1999 年より以下の方針で手術を行った。ただし、術前画像で CHA、CA、SMA への直接浸潤、または CA 神経叢浸潤、半周以上の CHA、SMA 神経叢浸潤を認めた症例は R0 切除不可能と判断し手術非適応とした。手術は亜全胃温存脾頭十二指腸切除(SSPPD)を 103 例、幽門輪温存脾頭十二指腸切除(PPPD)を 5 例、脾頭十二指腸切除(PD)を 4 例に施行し、全例 regional lymph node dissection を行った。腫瘍の局在が脾鉤部に存在するものは、SMA 周囲神経叢の右半周切除を併施した。PVR の要否は術前の CT で評価し、PV または SMV が腫瘍と接しているもの、および腫瘍と連続する軟部組織の濃度上昇が PV または SMV に接しているものは浸潤を疑い合併切除を行う方針とした。

術後病理学的診断

TNM 分類 (UICC 第 7 版, 2009) に従い分類した。Tumor Stage はそれぞれ IA/ IB/ IIA/ IIB/ III/ IV : 1/ 2/ 28/ 79/ 1/ 1 例であった。PV 浸潤の病理学的評価は、門脈壁筋層までの腫瘍浸潤を陽性とした。一方、PV 合併切除を施行していない症例は、摘出標本上の PV 剥離面に病理学的に腫瘍細胞を認めないものを陰性とした。

術後観察期間および術後補助療法

観察期間の中央値は 114 (2-194) ヶ月であった。術後補助療法は 2005 年より S-1 もしくは gemcitabine による化学療法を施行した。

予後因子の解析

対象となった112症例の臨床データのうち、患者因子、治療因子、腫瘍因子を用い、各々の因子における生存率分析を行った。単変量解析を行うにあたり年齢、血液検査データ、腫瘍径、時間などの連続変数はLog-rank検定で最も有意な差を認めた値をcut off値に設定し、名義変数化して解析を行った。多変量解析で得られた予後規定因子については、その関連因子の解析も行った。

術前 CT の撮像条件

1998 年から 2006 年 3 月までの期間、CT の機種は Aquilion™ (Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan)または Somatom Plus 4™ (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany)を使用した。

1998 年から 2005 年までは 5mm 間隔のスライス断面を再構築した。撮像方法は、300mg/ml のヨードを含む非イオン性造影剤であるイオプロミドを自動注入装置 Zto Enhance A-50TM (Nemoto Kyorindo, Tokyo, Japan) を用いて 3.5ml/秒の速度で患者の静脈ルートより注入し、投与から 25 秒、6 秒、100 秒のタイミングで動脈層、門脈層、平衡層をそれぞれ撮像した。

2006 年 4 月からは、Aquilion 64 (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan)、Aquilion 4-slice CT (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan)、light Speed VCT (GE, Waukesha, WI, USA)、Somatom Volume Zoom (Siemens Medical Solutions, NY, USA)、Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solutions, NY, USA)のいずれかの機種で撮像し、2mm 間隔のスライス断面を再構築した。造影剤注入後のそれぞれの層の撮像タイミングは Real Prep bolus tracking program (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan)を用いてボーラストラッキング法で測定し撮像した。測定部位は第一腰椎椎体の高さにある腹部大動脈に $0.8 \sim 2.0 \text{cm}^2$ の領域を設定し、造影剤注入から 10 秒後にトラッキング開始とした。トリガー閾値レベルは 200HU に設定し、動脈層、門脈層はそれぞれトリガーから 20 秒、40 秒後に撮像、平衡層は造影剤注入から 180 秒後に撮像した。造影剤は患者の体重 1kg あたり平均 450mg のヨード造影剤を 30 秒間で注入した。

術前 CT 画像による PV 浸潤の評価

対象 112 例のうち、CT 画像で評価不能であった 5 例を除く 107 例を門脈浸潤の再評価対象とした。全て匿名化した術前 CT 画像を 2 名の外科医により読影し、以下の 3 つの項目を測定・評価した。①PV の長軸方向に接する腫瘍の距離（以下、距離）、②PV の単軸方向に接する腫瘍の弧長に対する中心角（以下、中心角）、③腫瘍が PV に接触する程度、または PV の変形の程度（以下、程度）。①の距離は腫瘍と PV が接している CT のスライス数にスライスの厚さ（mm）を乗じたものとした。③の程度については段階的に Type0～4 まで基準を設定した（CT-cPV 分類）。すなわち、腫瘍と PV が離れているものを Type 0、腫瘍と PV の間に軟部組織陰影が介在する場合を Type 1、腫瘍が PV の変形をきたさずに接する場合を Type 2、腫瘍が PV の変形や狭窄をきたす場合を Type 3、腫瘍により PV が完全閉塞している場合を Type 4 とした（図 5）。また、2008 年に Klauss ら³⁶が発表した PV 浸潤の CT における診断基準（①腫瘍と PV が接する距離、②中心角、③程度の 3 項目をそれぞれ段階的にスコア化したもの）（図 6）も評価に加えた。

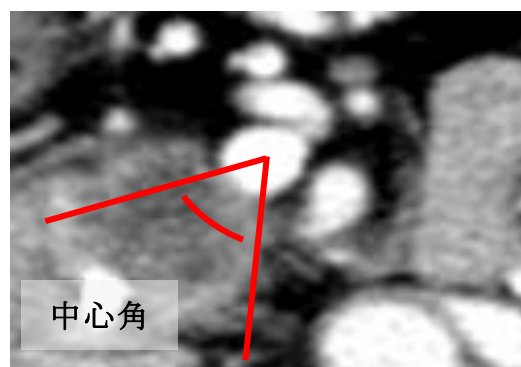
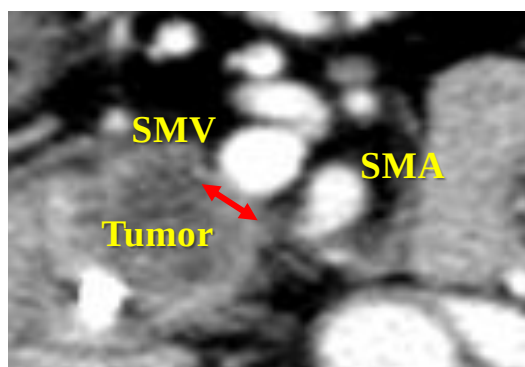
上記の術前 CT における PV 浸潤診断規準の診断能を病理学的 PV 浸潤浸潤と比較した。また、CT-cPV 分類および Klauss らの診断基準の術後生存期間との関連を検討した。

図 5 術前 CT による PV 浸潤の評価方法

① PV の長軸方向に接する腫瘍の距離

$$\begin{array}{|c|} \hline \text{腫瘍と PV が接する} \\ \text{スライス数} \\ \hline \end{array} \times \begin{array}{|c|} \hline \text{スライスの厚さ} \\ \text{(mm)} \\ \hline \end{array} = \begin{array}{|c|} \hline \text{腫瘍と PV が} \\ \text{接する距離} \\ \hline \end{array}$$

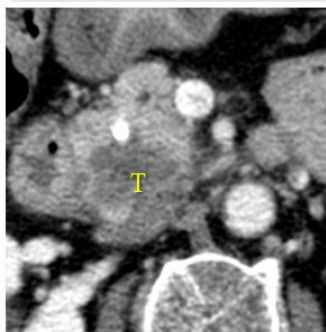
② PV の単軸方向に接する腫瘍の弧長に対する中心角



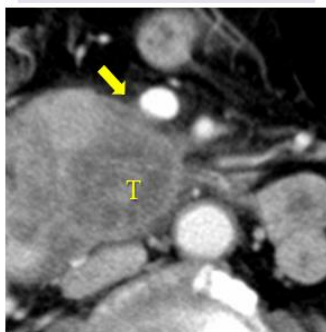
③ CT 上の PV および周囲の変化による分類（CT-cPV 分類）

Type	浸潤の 診断	接触・変形の程度	
0	陰性	なし	腫瘍と PV との間に fat density の層がある または正常脾実質が介在する
1		濃度上昇	腫瘍の輪郭・辺縁と PV との間の濃度上昇
2		近接	腫瘍の辺縁と PV に境界がない かつ P V の変形がない
3	陽性	軽度狭窄	PV 弧長 < 180° の変形
3		高度狭窄	PV 弧長 ≥ 180° の変形
4		閉塞	PV 内の造影剤が確認できない

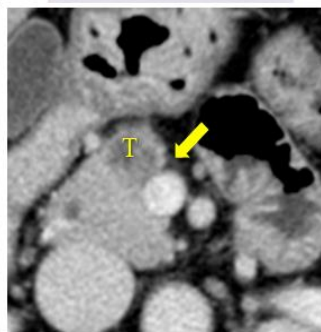
<0. なし>



<1. 濃度上昇>



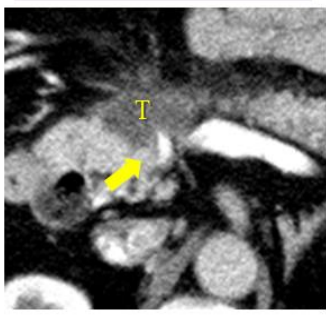
<2. 近接>



<3. 軽度狭窄>



<3. 高度狭窄>



<4. 閉塞>

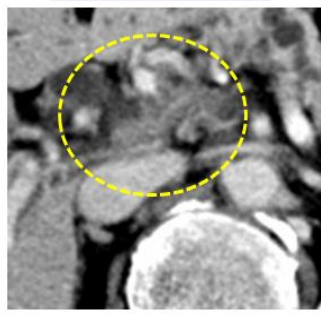


図 6 Klauss らの診断基準³⁶

Length of tumor contact (mm)	Circumferential involvement	Other abnormalities	Score
0	0	-	1
<5	1-45	-	2
5-10	46-90	-	3
11-20	91-180	Flattened	4
21-40	181-270	Long segment contour deformity	5
>40	>270	Obliteration/ severe contour deformity	6
Total Score			$\Sigma =$

統計学的解析方法

生存率分析は Kaplan-Meier 法を用い、また、生存率の差の検定は Logrank 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。予後規定因子の検討においては Cox 比例ハザードモデルを使用して多変量解析を行った。生存期間は Overall Survival (OS) を用いた。抽出された予後規定因子と関連因子については、 χ^2 乗検定または Fisher's exact test と Mann-whitney U test を用いて単変量解析を行い、さらに多重ロジスティック回帰分析で多変量解析を行い、 $p < 0.05$ を有意な関連因子とした。統計学的解析には StatFlex Ver.6.0 (Artech, Osaka, Japan) および JMP Ver.11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。

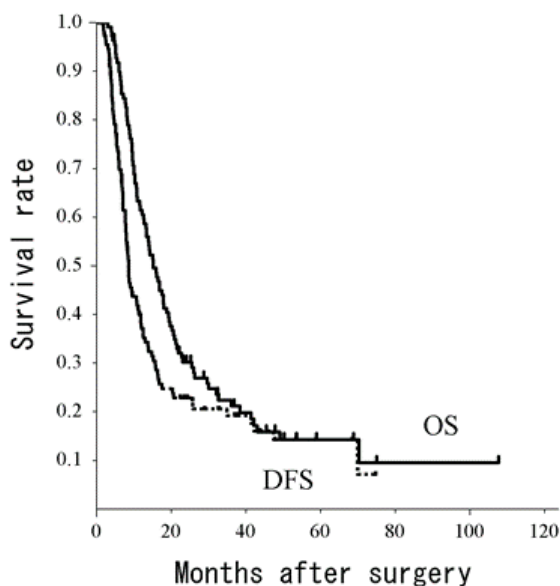
結果

①生存率の解析と予後因子の抽出

術後生存率と手術成績

112 例のうち 95 例（85%）に R0 手術を施行できた。また、R1 症例は 17 例（15%）であった。門脈合併切除（PVR）を 72 例（64%）に施行した。PVR を施行しなかった症例の摘出標本において、PV 剥離面は全症例で病理学的に陰性であった。在院死はなく、術後合併症を 38 例（34%）に認めた（表 1）。PVR 症例では術後合併症 33%、死亡率 0%、PVR を施行しなかった症例ではそれぞれ 32%、0%であり、PVR に起因する合併症は認めなかった。全 112 症例の全生存率（Overall survival : OS）は 3 年、5 年でそれぞれ 21.6%、14.6%であり、生存期間中央値（Median survival time : MST）は 15.1 ヶ月であった。再発は 85 例（75.9%）に認め、無再発生存期間中央値は 8.1 ヶ月であった（図 7）。再発部位の内訳は、肝転移が 45 例、局所再発が 24 例、腹膜再発が 15 例、その他 22 例（重複あり）であった。

図 7 112 例の全生存率と無再発生存率



全 112 症例の生存期間中央値は 15.1 ヶ月、無再発生存期間中央値は 8.1 ヶ月であった。

予後規定因子の検討

単変量解析では、術中出血量>1236ml、輸血施行、PVR、術前 Hb $\leq$ 12mg/dl、術前腫瘍径 $\geq$ 4cm(cTS $\geq$ 3) 、術前門脈浸潤(cPV)あり、術前 CA19-9>300U/ml、pStage(UICC) $\geq$ II B、術後腫瘍径 $\geq$ 4cm(pTS $\geq$ 3) 、病理学的リンパ節転移(pN)陽性、病理学的門脈浸潤(pPV)あり、リンパ管侵襲(ly)あり、術後補助化学療法なし、の 13 因子が予後不良因子として抽出された (表 2)。

表 2 生存率における単変量解析

Factors	No.	Survival rate (%)		Median survival time (MST) (months)	p-value
		3-year	5-year		
Gender					
Male	71	15.5	8.9	15.1	0.1366
Female	41	31.8	24.7	15	
Age(years)					
≤65	59	18.5	13.2	14.2	0.3232
>65	53	25.5	16.5	17.8	
Operative time (minutes)					
≤536	56	27.6	15.4	20.2	0.0632
>536	56	15.6	13.4	12.6	
Operative blood loss (mL)					
≤1,236	55	31.4	22.8	17.8	0.0314*
>1,236	57	12.9	7.7	14	
Transfusion					
+	21	4.8	0	11.6	0.0049*
-	91	25.5	18.7	16.7	
Portal vein resection					
+	72	15	10.7	12.6	0.0153*
-	40	33.7	22.5	20.5	
Postoperative hospital stay(days)					
≤34	57	23.4	13.4	16.4	0.5668
>34	55	19.7	14.6	14	
Postoperative complications					

+	38	26	19.5	16.4	0.5819
-	74	19.1	11.5	14.9	
Tumor size (cm)					
≤4.0	85	28.5	19.2	16.7	0.0047*
>4.0	27	0	0	11.4	
Lymph node metastasis					
+	81	17.2	10.7	13.8	0.0141*
-	31	33.1	24.8	21.4	
Stage (UICC)					
IA, IB, IIA	31	33.1	24.8	21.4	0.0141*
IIB, III, IV	81	17.2	10.7	13.8	
Portal vein invasion					
+	44	10.9	0	11.4	0.0002*
-	68	28.9	20.8	19.2	
Lymph vascular invasion					
+	77	14.4	9.6	13.9	0.0168*
-	35	39.8	27.3	17.8	
Residual tumor					
R0	95	23.4	15.3	15.8	0.2197
R1	17	12.5	0	12.6	
Adjuvant chemotherapy					
+	36	29.2	21.9	20.7	0.026*
-	76	17.7	11.3	13.3	
Preoperative CA19-9 (U/mL)					
≤300	82	25.9	19.4	17.8	0.0086*
>300	29	11.1	3.7	10.8	
Preoperative tumor size (cm)					
≤4.0	99	23.7	16	16.7	0.0026*
>4.0	13	7.8	7.7	7.7	
Preoperative portal vein invasion					
+	76	15.5	11.1	13.3	0.0234*
-	36	34.1	22.7	20.5	
Preoperative lymph node metastasis					
+	16	13.3	0	13.1	0.3111
-	96	23.3	15.7	15.8	
Preoperative Hb (mg/dL)					
≤12.0	43	16.3	10.9	12.6	0.0336*
>12.0	69	24.8	17	17.9	

Preoperative platelet counts ($\times 10^4/\mu\text{L}$)					
≤ 15.0	5	40	0	10.7	0.6904
> 15.0	107	20.5	15.8	15.8	
Preoperative albumin (mg/dL)					
≤ 3.4	11	9.1	0	16	0.1795
> 3.4	101	23.2	16.7	15.1	
Preoperative CRP (mg/dL)					
≤ 0.39	81	23.1	13.2	16.7	0.2699
> 0.39	31	17.7	17.7	12.1	
*, Statistically significant, UICC; 7 th edition of the UICC-TNM classification					

これら 13 因子を多変量解析で検討すると、病理学的門脈浸潤（pPV）陽性（ $p=0.0392$ ）、病理学的リンパ節転移（pN）陽性（ $p=0.0496$ ），術後補助化学療法なし（ $p=0.0127$ ）が独立した予後規定因子として抽出された（表 3）。

表 3 生存率における多変量解析

Factors	Relative		
	hazard	95% CI	p-value
Blood loss ($>1,236$ mL)	1.678	0.993–2.837	0.0532
Transfusion (+)	1.113	0.607–2.042	0.7294
Portal vein resection (+)	1.118	0.579–2.159	0.74
Pathological tumor size (>4.0 cm)	1.363	0.79–2.352	0.2655
Pathological lymph node metastasis (+)	1.897	1.1–3.27	0.0212*
Pathological portal vein invasion (+)	1.858	1.016–3.401	0.0444*
Lymph vascular invasion (+)	1.382	0.832–2.296	0.2116
CA19-9 (≥ 300 U/mL)	1.367	0.82–2.279	0.231
Adjuvant chemotherapy (-)	2.368	1.365–4.107	0.0022*
Preoperative Hb (≤ 12.0 mg/dL)	1.074	0.665–1.735	0.7701
Clinical tumor size (>4.0 cm)	1.573	0.737–3.358	0.2415
Clinical portal vein invasion (+)	1.18	0.632–2.201	0.603
* Statistically significant			

各予後規定因子とその関連因子

上記で得られた3つの予後規定因子について、それぞれ表2と同じ臨床病理学的因子との関連性を解析した。pPV との関連因子は、病理学的腫瘍径 ($p=0.003$)、術前 CA19-9 値 ($p=0.0456$)、病理学的静脈侵襲 ($p=0.0259$) であった (表 4-1)。pN と有意に関連する因子は認めなかった (表 4-2)。術後補助化学療法と関連する因子は、術後在院日数であった ($p=0.038$) (表 4-3)。この中で唯一の術前因子であったのは、pPV と有意に関連する術前 CA19-9 値であった。これについて ROC 曲線による解析を行った結果、AUC は 0.627 であり PV 浸潤の診断に有用なカットオフ値を算出できなかった。

表 4-1 pPV と関連する因子の多変量解析結果

factors	Odds ratio	95% CI	p-value
Tumor size	1.91281	1.24594–2.93666	0.003*
CEA	1.08628	0.99878–1.18144	0.0534
CA19-9	0.99962	0.99924–0.99999	0.0456*
Venous invasion	8.49051	1.29361–55.7266	0.0259*
* Statistically significant			

表 4-2 pN と関連する因子の多変量解析結果

factors	Odds ratio	95% CI	p-value
Retroperitoneal invasion	2.35783	0.94004 - 5.91401	0.0675
Extrapaneatic nerve invasion	2.17620	0.78958 - 5.99797	0.1328
Lymph vascular invasion	1.74374	0.66249 - 4.58971	0.2601
Perineural invasion	3.28690	0.69002 - 15.6571	0.1351
* Statistically significant			

表 4-3 術後補助化学療法と関連する因子の多変量解析結果

factors	Odds ratio	95% CI	p-value
Postoperative hospital stay	1.03198	1.00175 - 1.06312	0.0380*
Tumor size	1.35458	0.92201 - 1.99009	0.1220
CA19-9	1.00114	0.99954 - 1.00275	0.1627

* Statistically significant

(小括 1)

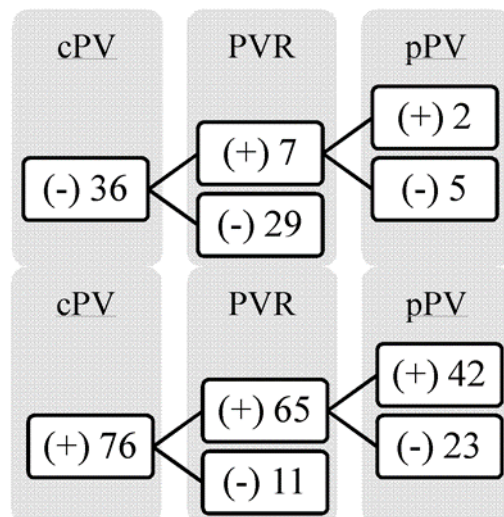
予後因子の解析において、独立した予後規定因子として抽出されたのは病理学的 PV 浸潤 (pPV)、病理学的リンパ節転移 (pN)、術後補助化学療法の 3 因子であった。これらの因子はすべて術後の因子であった。これらの 3 因子とそれぞれ関連する因子を解析すると、pPV は病理学的腫瘍径、術前 CA19-9 値、病理学的静脈侵襲と有意に関連し、pN と関連する因子は認めなかった。術前 CA19-9 値は pPV と関連を認める唯一の術前因子であったが、術前 CA19-9 値を用いて pPV を予測することは困難であると考えられた。

②術前 CT での門脈浸潤の診断

臨床的・病理学的門脈浸潤例の内訳

全 112 例において 76 例を cPV+と術前診断し、実際 72 例に PVR を施行した。72 例中 65 例は cPV+の診断のもと PVR を実施したが、残りの 7 例は cPV-と診断していたが術中に PV 浸潤ありと診断し PVR を行った。cPV+と診断された 76 例中 11 例は手術中に PV 浸潤所見を認めず PVR を行わなかった。最終的に pPV+であったのは 44 例であった (図 8)。

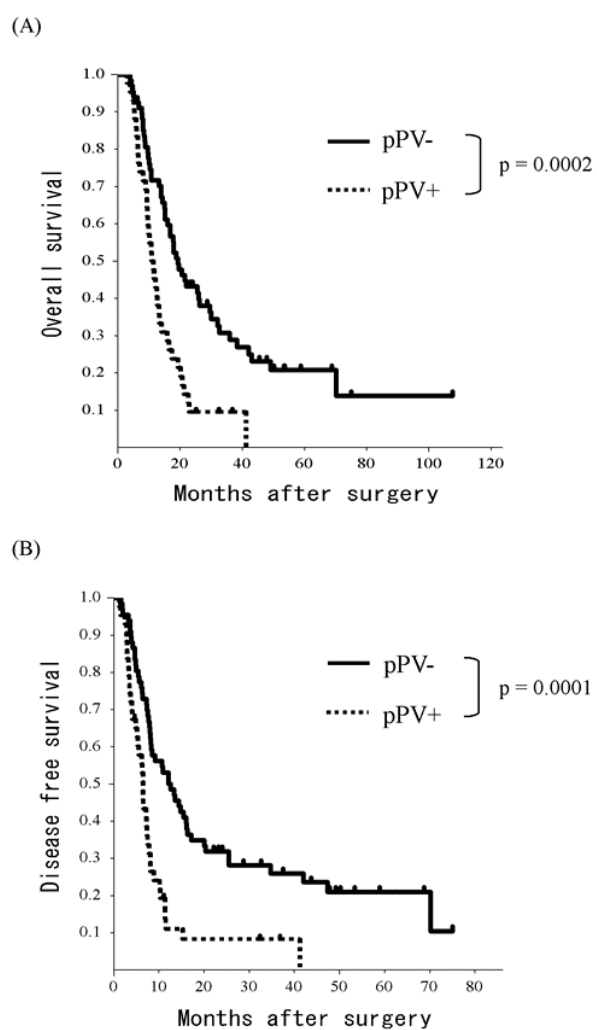
図 8 臨床的 PV 浸潤 (cPV) の診断と実際の PVR 実施症例数、および病理学的 PV 浸潤 (pPV) の結果



cPV 陰性と診断した 36 例のうち、術中に PV 浸潤を疑い PVR を施行した症例は 7 例であり、そのうち 2 例が pPV 陽性であった。また、cPV 陽性と診断した 76 例のうち、術中に PV 浸潤陰性と診断した 11 例は PVR を施行しなかった。

pPV+ の 44 例、pPV- の 68 例についてそれぞれの全生存期間および無再発生存期間を検討すると、中央値は 11.4 ヶ月、19.2 ヶ月 ($p=0.0002$)、および 6.5 ヶ月、12.6 ヶ月 ($p=0.0001$) であり、pPV+ の方が有意に生存率が低かった (図 9)。

図 9 pPV の有無と全生存率 (A) および無再発生存率 (B)



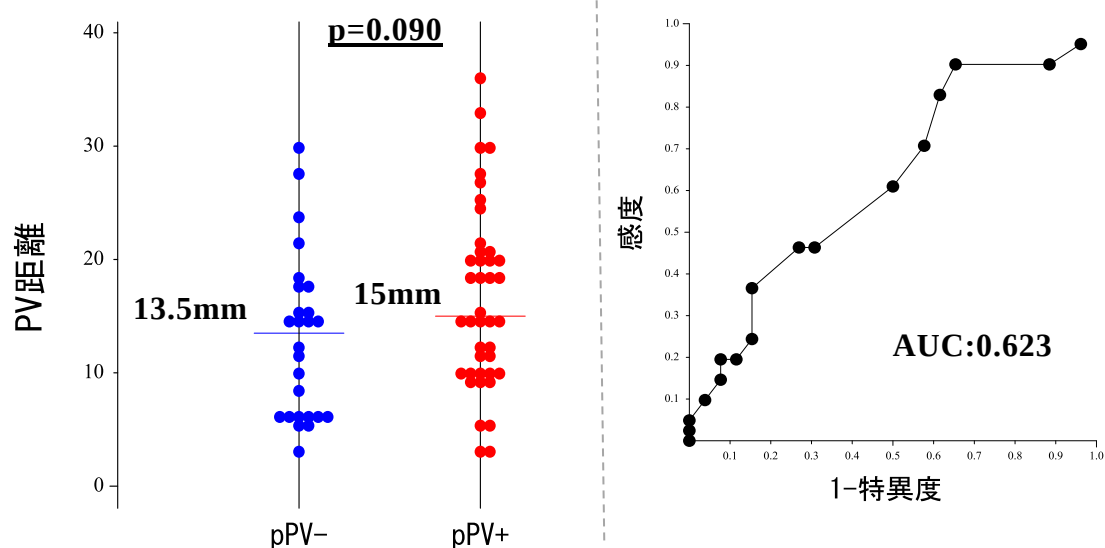
pPV+症例および pPV-症例の全生存期間中央値は 11.4 ヶ月、19.2 ヶ月 ($p=0.0002$) (上)、無再発生存期間中央値は 6.5 ヶ月、12.6 ヶ月 ($p=0.0001$) (下) であった。

術前 CT による PV 浸潤の評価

112 例中、評価不能の 5 例を除く 107 例の CT 画像の PV 浸潤について評価した結果、腫瘍と PV が離れている cPV-と診断できる症例は 40 例であった。それ以外の 67 例 (cPV+) において再評価した結果を以下に示す。

①PV の長軸方向へ接する腫瘍の距離 (距離) の中央値は、pPV+が 15.0mm、pPV-が 13.5mm であり、有意差は認めなかった ($p=0.090$)。ROC 曲線による解析では AUC は 0.623 と低値であった (図 11-1)。

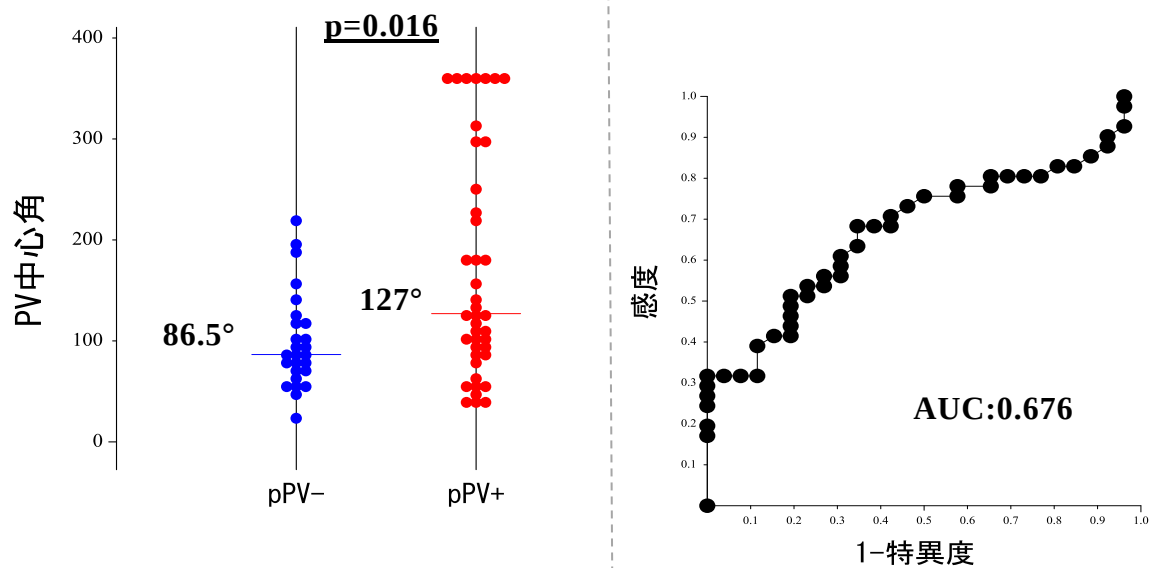
図 11-1 pPV の有無と腫瘍が PV と接する距離



(左) 腫瘍が PV の長軸方向へ接する距離の中央値は、pPV+が 15.0mm、pPV-が 13.5mm であり有意差を認めなかった ($p=0.090$)。 (右) ROC 曲線による解析では AUC は 0.623 であった。

②腫瘍が接する PV の弧長が 50%を超えている症例は 16 例（15%）であった。PV の単軸方向に接する腫瘍の弧長に対する中心角（中心角）の中央値は pPV+が 127° 、pPV-が 86.5° であり、有意に pPV+が大きかった（ $p=0.016$ ）。しかし、ROC 曲線での解析では AUC が 0.676 と低値であった（図 11-2）。この 2 つの基準による結果では AUC が小さく pPV を診断するために有用なカットオフ値は得られなかった。

図 11-2 pPV の有無と腫瘍が PV と接する弧長に対する中心角



（左）腫瘍が PV と接する弧長に対する中心角の中央値は、pPV+が 127° 、pPV-が 86.5° であり、有意に pPV+が大きかった（ $p=0.016$ ）。（右）ROC 曲線による解析では AUC は 0.676 であった。

③全 107 例において、今回設定した分類（CT-cPV）と、Klauss らが提唱するスコアを用いて CT を評価し、病学的 PV 浸潤の診断能を検討した（図 12）。CT-cPV 分類では、Type 1～Type 4 を cPV 浸潤陽性とする、NPV は 95.0%と高かったが、PPV は 61.2%と低かった。感度は 95.3%、特異度は 59.4%であった。Klauss らのスコアで作成した ROC 曲線の AUC は 0.815、カットオフ値となるスコアは約 10 であった。この結果に基づきスコア 10 以下を cPV 浸潤陰性、11 以上を cPV 浸潤陽性とする、pPV 診断は PPV が 65.3%、NPV が 82.8%、感度 76.2%、特異度 73.8%であった（表 5）。

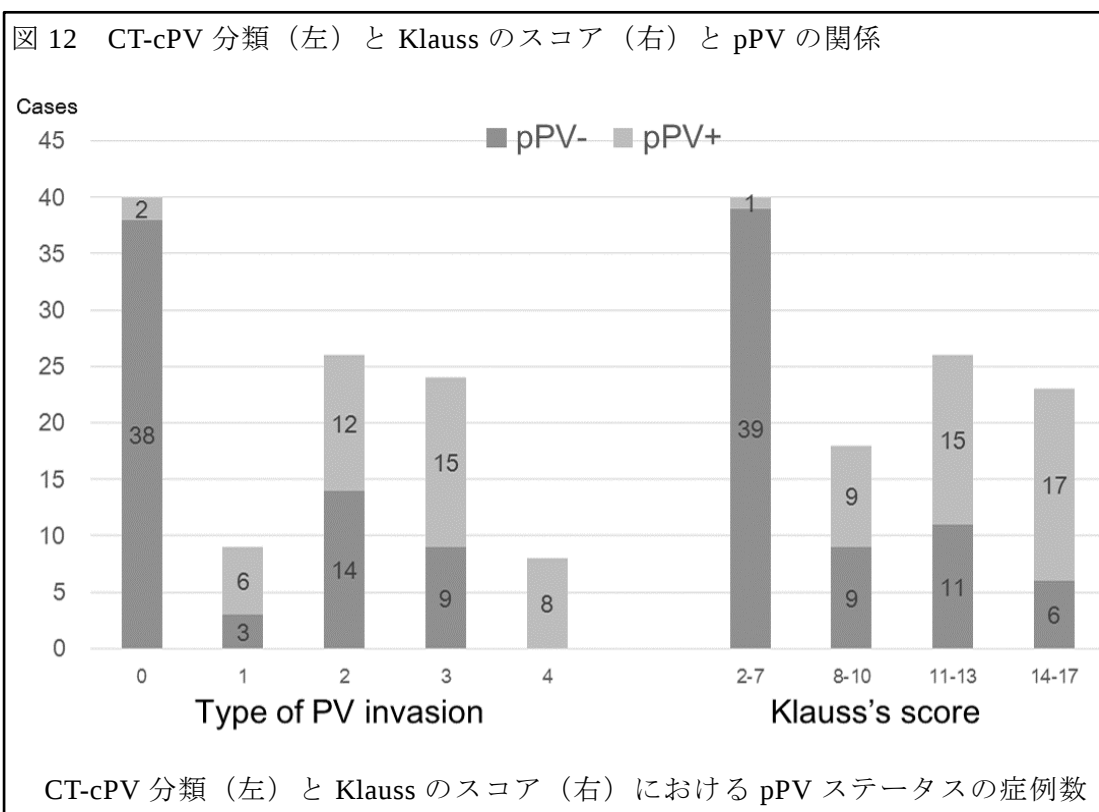
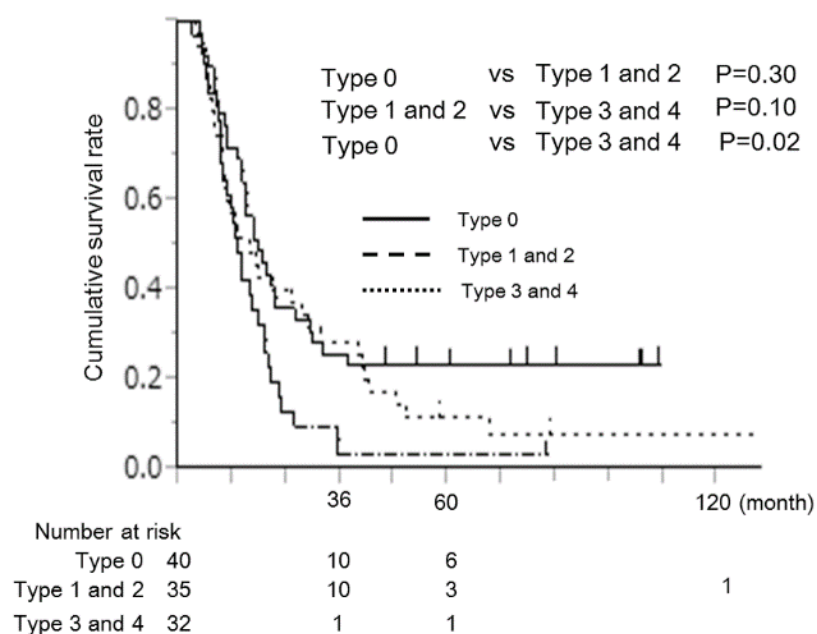


表 5 CT-cPV 分類と Klauss のスコアにおける pPV の診断能

	感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
CT-cPV 分類	95.3	59.4	61.2	95.0
Klauss のスコア	76.2	73.8	65.3	82.8

CT-cPV 分類での Type 別に生存率を分析すると、Type 0 は Type 3/ 4 と比較し有意に生存率が高かったが ($p=0.02$)、Type 0 と Type 1/ 2、Type 1/ 2 と Type 3/ 4 では生存率に有意差はなかった ($p=0.30$, $p=0.10$)。5 年生存率は、Type 0、Type 1/ 2、Type 3/ 4 でそれぞれ 23.1%、11.4%、3.2%であった。Type 1/ 2 と Type 3/ 4 では生存率に有意差はなかった (図 13-1)。

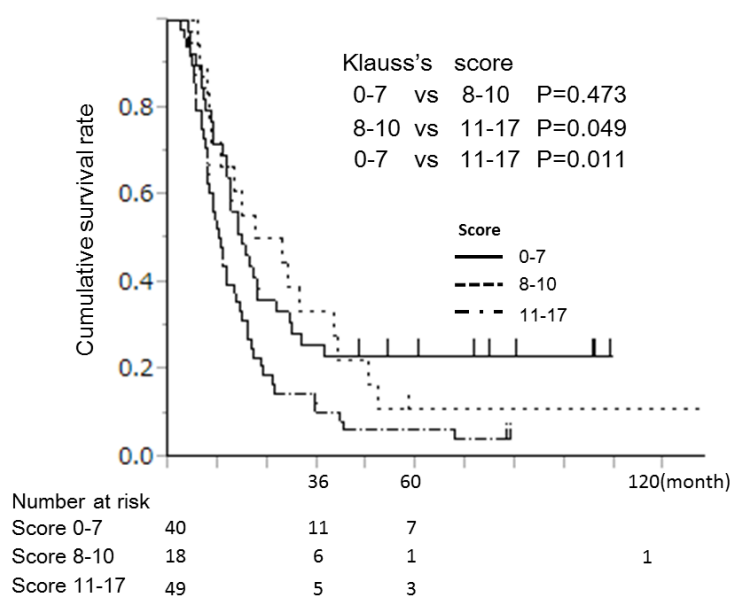
図 13-1 CT-cPV 分類による生存分析



5 年生存率は、Type 0、Type 1/ 2、Type 3/ 4 でそれぞれ 23.1%、11.4%、3.2%であった。Type 0 は Type 3/ 4 と比較し有意に生存率が高かった ($p=0.02$)。

Klauss らのスコアで生存率を分析すると、スコア 0-7 とスコア 11 以上、スコア 8-10 とスコア 11 以上ではそれぞれ有意にスコア 11 以上の群で生存率が低かった ($p=0.01$, $p=0.049$)。一方、スコア 0-7 とスコア 8-10 では差はなかった (0.473)。5 年生存率は、スコア 0-7、8-10、11 以上でそれぞれ 23.1%、11.1%、6.3%であった (図 13-2)

図 13-2 Klauss のスコアによる生存分析



5 年生存率は、スコア 0-7、8-10、11 以上でそれぞれ 23.1%、11.1%、6.3%であった。スコア 0-7 とスコア 11 以上、スコア 8-10 とスコア 11 以上ではそれぞれスコア 11 以上の群で有意に生存率が低かった ($p=0.01$, $p=0.049$)。

(小括 2)

今回設定した 3 つの測定基準、および Klauss らのスコアでは門脈浸潤を診断するための有用な基準が得られなかった。しかし、CT-cPV 分類と Klauss らのスコアによる生存率の層別化が可能であった。

考察

① 生存率の解析と予後規定因子

本検討の結果、腭頭部癌切除後の独立した予後因子として病理学的 PV 浸潤 (pPV)、病理学的リンパ節転移 (pN)、術後補助化学療法が抽出された。また、術前因子は予後不良因子として抽出されなかった。腭臓癌は予後不良の疾患であり、従来は外科治療が主流であったが、手術のみでは術後生存率は低く十分な成績とは言えないのが現状である。臓癌の予後予測因子に関しては多数の報告があるが、多くは腫瘍の組織学的因子が挙げられている。特に切除断端は重要な予後因子である^{9,10,12,13,27-32,37}。

所属施設では、切除断端陰性 (R0) を達成するために、術前診断で腫瘍の進展が疑われた症例に対しては積極的に PVR を含む拡大切除を行ってきた。この結果、今回の研究対象症例の R0 率は 85% であり、諸家の報告^{10-13,31,32,38} (58-87%) に遜色ない結果であった。また、このような拡大切除を行っても、合併症率に関して諸家の報告^{9,10,13} (22-35%) と差異を認めず、PVR についても手技に起因する合併症を招来することはなかった。

しかし、このように高い R0 率と安全な PVR を行ったにも関わらず、今回の検討結果では pPV+ が独立した予後不良因子として抽出された。すなわち、pPV+ 症例は R0 を得られても予後不良であるということを意味する。今回の検討における pPV+ 症例の生存期間中央値は 11.4 ヶ月であり、切除不能腭癌に対する近年の化学療法の成績³⁹⁻⁴² (生存期間中央値 8.5-11.1 ヶ月) と比較して、良好な成績とはいえない。本研究では pPV+ が腫瘍径と術前腫瘍マーカー値と関連することを示したが、これらの結果は pPV+ 所見が単純に隣接している脈管への浸潤という解剖学的な位置関係に依存する進展を示しているのみならず、生物学的悪性度の高さをも反映している可能性が示唆された。これらの結果を踏まえ、pPV+ 症例を術前に正確に診断する、つまり外科的切除を行っても予後不良となりうる症例を術前に選別する手法を確立することを目的として、術前 CT 検査による PV 浸潤の診断方法について、既報の診断基準の Validation と共に新たな基準の作成を試みた。

② PV 浸潤の CT 診断

Zeman ら⁴³ は血管径の不整や弧長 50% 以上の接触、血管内血栓があれば血管浸潤と診断しうるとし、この診断基準を用いた場合の感度、特異度はそれぞれ 60-80%、78-89% であったと報告している。また、Li ら⁴⁴ による

と PV の閉塞、弧長 50%以上の接触、PV 壁の不整、狭窄や滴状を呈する SMV といった診断基準を組み合わせると pPV の診断が可能となり、感度、特異度はそれぞれ 92%、100%を達成できたとしている。さらに、Marinelli ら⁴⁵は腫瘍が血管と接する長さ、弧長、臨床的特徴を組み合わせで作成した診断基準で高い診断能（感度 80%、特異度 96%、正診率 93%）を得たと報告している。いずれの報告も血管浸潤、PV 浸潤を正確に診断しようと主張しているが、我々が行った検討では、腫瘍が血管と接する長さ、角度、画像所見などの診断基準を用いても、pPV+を正確に診断することは困難であることが明らかになった。また、多くの報告で用いられている、腫瘍との接する距離が 180° 以上という基準に当てはまる症例は全体の 15%（16/107 例）に過ぎなかった。図 6 に示したように Klauss ら³⁶は画像所見をスコア化し、11 点以上を示した症例を臨床的 PV 浸潤陽性症例（cPV+）としている。彼らの検討では感度 100%、特異度 95%以上と高い診断能を報告している。しかし、本研究の症例に当てはめてみると彼らのスコアは PPV 65.3 %、NPV 82.8 %（感度 76.2%、特異度 73.8%）となり、報告とは異なっていた。彼らのスコアの問題点は、スコアの数値の意味合いが不明確であり、スコア間での重み付けがなされていないことであると考えられた。今回の新分類では PV 浸潤を正確に診断することは困難であったが、NPV は高く、PV 浸潤を有さない症例を選別することは可能と思われた。

今回の新分類やこれまでに報告されてきた診断基準を用いても、膵頭部癌の PV 浸潤は診断できない理由を考察すると、その理由として、①膵臓癌には強い線維化を伴うという組織学的な特徴を有すること、②腫瘍随伴性膵炎をきたす症例が多いことの 2 つが挙げられる。すなわち、CT では腫瘍と PV が接しているように見えても組織学的には腫瘍と PV の間に線維組織が介在することや、炎症による軟部組織の浮腫があるため画像上濃度上昇として捉えられ、浸潤と区別がつかないことが要因と考えられる。また、線維化により PV の変形や狭窄をきたしている可能性がある。

③ CT での PV 所見と予後

本研究では CT による画像所見で pPV を正確に診断し得なくても、画像診断所見の違いにより術後の生命予後を予測出来る可能性を示した。今回新たに作成した分類における Type 1、Type 2（門脈周囲の濃度上昇・腫瘍が門脈に近接）、または Klauss らのスコア 10 以下の症例は PVR により予後延長が見込める可能性がある。Type 3、Type 4（狭窄・閉塞）または

Klauss ら³⁶ のスコア 11 以上の症例は外科的切除を行っても生命予後不良な症例と考えられる。Nakao ら⁴⁶ の研究結果も本検討と同様であり、CT の PV 所見と長期予後に関連があると報告している。この研究によれば、CT 所見で門脈の片側性の変形をきたす症例は、両側性の変形や狭窄、閉塞をきたす症例よりも予後が良いとしている。CT 画像上の PV 浸潤所見による患者の層別化は予後と関連すると結論付けている。このように、PV 浸潤を疑う膵臓癌症例に対して CT 所見から外科的切除の適応症例を選別できる可能性がある。

④ 予後改善に向けた治療の方向性

ごく最近発表された NCCN の膵臓癌ガイドライン 2016³³、および本邦の膵癌取り扱い規約²では、膵頭部癌の PV 浸潤の CT 所見に基づいて

「Resectable」、「Borderline resectable」が定義されている。具体的に Borderline resectable は PV の弧長の 180° 以上、もしくは 180° 以下でも壁の不整を呈しているものとしている。このガイドラインでは resectable 症例は第一に切除を推奨し、borderline resectable 症例に関しては術前治療の科学的根拠が限定的であることから、臨床試験によりその有用性を確かめるべきことが述べられている。本検討では、Type 3、Type 4 は Type 0 よりも予後が悪いことが示され、NCCN の提唱する Borderline resectable 症例と同様、術前治療を考慮すべきと考える。

近年、膵臓癌に対して術前治療による予後延長効果が期待されている。すでに根治切除後の補助療法はコンセンサスを得ているが、術後補助療法を行ってもなお再発率が高く、生存率が低いことや、手術を直後は患者の performance status が低下し、十分な補助療法が実施できないことなどがその限界としてあげられている^{10,24,47-49}。一方、術前治療に関していくつかの報告によると、潜在的に微小な転移に対する抗腫瘍効果や、認容性が低下する術後よりも治療を完遂する可能性が高いことが期待されている⁵⁰⁻⁵⁶。前述のように、本検討で得られた type 3、type 4 の所見を有する患者は予後不良が見込まれるため、このような症例には術前治療の効果を確認する臨床試験を積極的に行うべきと考える。

本研究は 1999 年から 2009 年までの手術を先行した膵頭部癌症例の後方視的なコホート研究であること、単一施設での 112 例の予後因子の検討および 107 例の PV 浸潤の検討であることが研究の限界である。今後、この結果を踏まえ、予後不良が予測される症例への術前治療を多施設で前向きに研究することが重要と考える。予後不良とされる膵臓癌患者に対し、腫

瘍の進展度による的確な予後予測と最良な治療法の選択が生存率改善に不可欠である。

総括および結論

- ・本研究では、腭頭部癌において病理学的 PV 浸潤が独立した予後不良因子の一つであることが判明した
- ・PV 浸潤を術前 CT で正確に診断することで予後不良患者を術前に識別することは困難であることが判明した
- ・術前 CT において腫瘍が PV に及ぼす形態学的な変化により患者の予後を一定程度予測できることが新たに示された
- ・術前 CT における PV の形態学的変化により、切除を先行させるべき症例、また切除前に化学療法や化学放射線療法といった術前治療をすべき症例かを選別でき、予後改善に寄与できる可能性がある
- ・今後の課題として、予後不良が予測される症例に対する術前治療の効果を多施設で前向きに研究する必要がある

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会をお与え頂き、全般にわたり直接御指導・御鞭撻を賜りました、北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野Ⅱ 前教授 故 近藤 哲先生、現教授 平野 聡先生、同助教 野路武寛先生に深く感謝申し上げます。

また、本研究の遂行、学位論文の作成にあたり、様々な点で御助言や御協力を頂きました北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野Ⅱ 教室員一同、および事務補助員の皆様に厚く御礼を申し上げます。

引用文献

- 1 Noji, T., Kondo, S., Hirano, S., Tanaka, E., Suzuki, O., Shichinohe, T.
Computed tomography evaluation of regional lymph node metastases in patients with biliary cancer. *Br. J. Surg.* **95**, 92-96 (2008).
- 2 日本膵臓学会. 膵癌取り扱い規約第7版. 金原出版株式会社 (2016).
- 3 厚生労働省ホームページ. 平成 25 年 (2013) 人口動態統計 (確定数) の概況
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/dl/11_h7.pdf.
- 4 全国がん罹患モニタリング集計. 2006-2008 年生存率報告 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター.
http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/mcij2006-2008_report.pdf (2016).
- 5 Conlon, K. C., Klimstra, D. S. & Brennan, M. F. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann. Surg.* **223**, 273-279 (1996).
- 6 Engelken, F. J., Bettschart, V., Rahman, M. Q., Parks, R. W. & Garden, O. J. Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* **29**, 368-373 (2003).
- 7 Michelassi, F., Erroi, F., Dawson, P. J., Pietrabissa, A., Noda, S., Handcock, M., Block, G.E. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas, and distal common bile duct. *Ann. Surg.* **210**, 544-554; discussion 554-546 (1989).
- 8 Shahrudin, M. D. Carcinoma of the pancreas: resection outcome at the University Hospital Kuala Lumpur. *Int. Surg.* **82**, 269-274 (1997).
- 9 Ueda, M., Endo, I., Nakashima, M., Minami, Y., Takeda, K., Matsuo, K., Nagano, Y., Tanaka, K., Ichikawa, Y., Togo, S., Kunisaki, C., Shimada, H. Prognostic factors after resection of pancreatic cancer. *World J. Surg.* **33**, 104-110 (2009).
- 10 Sohn, T. A., Yeo, C. J., Cameron, J. L., Koniaris, L., Kaushal, S., Abrams, R.A., Sauter, P. K., Coleman, J., Hruban, R. H., Lillemoe, K. D. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J. Gastrointest. Surg.* **4**, 567-579 (2000).
- 11 Cleary, S. P., Gryfe, R., Guindi, M., Greig, P., Smith, L., Mackenzie, R., Strasberg, S., Hanna, S., Taylor, B., Langer, B., Gallinger, S. Prognostic

- factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J. Am. Coll. Surg.* **198**, 722-731 (2004).
- 12 Han, S. S., Jang, J. Y., Kim, S. W., Kim, W. H., Lee, K. U., Park, Y. H. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas* **32**, 271-275 (2006).
 - 13 Moon, H. J., An, J. Y., Heo, J. S., Choi, S. H., Joh, J. W., Kim, Y. I. Predicting survival after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* **32**, 37-43 (2006).
 - 14 Alexakis, N., Halloran, C., Raraty, M., Ghaneh, P., Sutton, R., Neoptolemos JP. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* **91**, 1410-1427 (2004).
 - 15 高田忠敬, 天野穂高. 膵頭十二指腸切除術 (Whipple 手術) 膵脾外科の要点と盲点 文光堂. 101-105 (2002).
 - 16 Fortner, J. G. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* **73**, 307-320 (1973).
 - 17 Ozaki, H., Kinoshita, T., Kosuge, T., Yamamoto, J., Shimada, K., Inoue, K., Koyama, Y., Mukai, K. An aggressive therapeutic approach to carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* **77**, 2240-2245 (1996).
 - 18 Mayumi, T., Nimura, Y., Kamiya, J., Kondo, S., Nagino, M., Kanai, M., Miyachi, M., Hamaguchi, K., Hayakawa, N. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Int. J. Pancreatol.* **22**, 15-21 (1997).
 - 19 Hishinuma, S., Ogata, Y., Tomikawa, M. & Ozawa, I. Stomach-preserving distal pancreatectomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body. *J. Gastrointest. Surg.* **11**, 743-749 (2007).
 - 20 Yeo, C. J., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Sohn, T. A., Campbell, K. A., Sauter, P. K., Coleman, J., Abrams, R.A., Hruban, R. H. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann. Surg.* **236**, 355-366; discussion 366-358 (2002).
 - 21 Farnell, M. B., Pearson, R. K., Sarr, M. G., DiMagno, E. P., Burgart, L. J., Dahl, T. R., Foster, N., Sargent, D. J. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy

- with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* **138**, 618-628; discussion 628-630 (2005).
- 22 Iqbal, N., Lovegrove, R. E., Tilney, H. S., Abraham, A. T., Bhattacharya, S., Tekkis, P. P., Kocher, H. M. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* **35**, 79-86 (2009).
 - 23 Nimura, Y., Nagino, M., Takao, S., Takada, T., Miyazaki, K., Kawarada, Y., Miyagawa, S., Yamaguchi, A., Ishiyama, S., Takeda, Y., Sakoda, K., Kinoshita, T., Yasui, K., Shimada, H., Katoh, H. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **19**, 230-241 (2012).
 - 24 Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., Gellert, K., Langrehr, J., Ridwelski, K., Schramm, H., Fahlke, J., Zuelke, C., Burkart, C., Guberlet, K., Kettner, E., Schmalenberg, H., Weigang-Koehler, K., Bechstein, W. O., Niedergethmann, M., Schmidt-Wolf, I., Roll, L., Doerken, B., Riess, H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* **297**, 267-277 (2007).
 - 25 Ueno, H., Kosuge, T., Matsuyama, Y., Yamamoto, J., Nakao, A., Egawa, S., Doi, R., Monden, M., Hatori, T., Tanaka, M., Shimada, M., Kanemitsu, K. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br. J. Cancer* **101**, 908-915 (2009).
 - 26 Uesaka, K., Boku, N., Fukutomi, A., Okamura, Y., Konishi, M., Matsumoto, I., Kaneoka, Y., Shimizu, Y., Nakamori, S., Sakamoto, H., Morinaga, S., Kainuma, O., Imai, K., Sata, N., Hishinuma, S., Ojima, H., Yamaguchi, R., Hirano, S., Sudo, T., Ohashi, Y. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* **388**, 248-257 (2016).
 - 27 Waraya, M., Yamashita, K., Katagiri, H., Ishii, K., Takahashi, Y., Furuta, K., Watanabe, M. Preoperative serum CA19-9 and dissected peripancreatic

- tissue margin as determiners of long-term survival in pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **16**, 1231-1240 (2009).
- 28 Dominguez, I., Crippa, S., Thayer, S. P., Hung, Y. P., Ferrone, C. R., Warshaw, A. L., Fernández-Del Castillo, C. Preoperative platelet count and survival prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J. Surg.* **32**, 1051-1056 (2008).
 - 29 Smith, R. A., Bosonnet, L., Raraty, M., Sutton, R., Neoptolemos, J. P., Campbell, F., Ghaneh, P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am. J. Surg.* **197**, 466-472 (2009).
 - 30 Massucco, P., Ribero, D., Sgotto, E., Mellano, A., Muratore, A., Capussotti, L. Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. *Ann. Surg. Oncol.* **16**, 3323-3332 (2009).
 - 31 Kondo, N., Murakami, Y., Uemura, K., Hayashidani, Y., Sudo, T., Hashimoto, Y., Nakashima, A., Sakabe, R., Shigemoto, N., Kato, Y., Ohge, H., Sueda, T. Prognostic Impact of Perioperative Serum CA 19-9 Levels in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **13**, 2321-2329 (2010).
 - 32 Kato, K., Yamada, S., Sugimoto, H., Kanazumi, N., Nomoto, S., Takeda, S., Kodera, Y., Morita, S., Nakao, A. Prognostic factors for survival after extended pancreatectomy for pancreatic head cancer: influence of resection margin status on survival. *Pancreas* **38**, 605-612 (2009).
 - 33 NCCN Guidelines Version2. Pancreatic Adenocarcinoma, National Comprehensive Cancer Network, Inc. Fort Washington, Pennsylvania, USA. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
 - 34 加藤紘之, 二村雄次, 中村達, 吉野邦英, 宮崎勝. 膵頭部癌切除における門脈処理. 消化器癌手術における血行再建 南江堂, 128-142 (2000).
 - 35 Chua, T. C. & Saxena, A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J. Gastrointest. Surg.* **14**, 1442-1452 (2010).
 - 36 Klauss, M., Mohr, A., von Tengg-Kobligh, H., Friess, H., Singer, R., Seidensticker, P., Kauczor, H. U., Richter, G. M., Kauffmann, G. W., Grenacher, L. A new invasion score for determining the resectability of

- pancreatic carcinomas with contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Pancreatology* **8**, 204-210 (2008).
- 37 Riediger, H., Keck, T., Wellner, U., zur Hausen, A., Adam, U., Hopt, U. T., Makowiec, F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Surg.* **13**, 1337-1344 (2009).
 - 38 Bhatti, I., Peacock, O., Lloyd, G., Larvin, M. & Hall, R. I. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am. J. Surg.* **200**, 197-203 (2010).
 - 39 Ueno, H., Ioka, T., Ikeda, M., Ohkawa, S., Yanagimoto, H., Boku, N., Fukutomi, A., Sugimori, K., Baba, H., Yamao, K., Shimamura, T., Sho, M., Kitano, M., Cheng, A. L., Mizumoto, K., Chen, J. S., Furuse, J., Funakoshi, A., Hatori, T., Yamaguchi, T., Egawa, S., Sato, A., Ohashi, Y., Okusaka, T., Tanaka, M. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J. Clin. Oncol.* **31**, 1640-1648 (2013).
 - 40 Okusaka, T., Funakoshi, A., Furuse, J., Boku, N., Yamao, K., Ohkawa, S., Saito, H. A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **61**, 615-621 (2008).
 - 41 Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouché, O., Guimbaud, R., Bécouarn, Y., Adenis, A., Raoul, J. L., Gourgou-Bourgade, S., de la Fouchardière, C., Bennouna, J., Bachet, J. B., Khemissa-Akouz, F., Péré-Vergé, D., Delbaldo, C., Assenat, E., Chauffert, B., Michel, P., Montoto-Grillot, C., Ducreux, M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1817-1825 (2011).
 - 42 Von Hoff, D. D., Ervin, T., Arena, F. P., Chiorean, E. G., Infante, J., Moore, M., Seay, T., Tjulandin, S. A., Ma, W. W., Saleh, M. N., Harris, M., Reni, M., Dowden, S., Laheru, D., Bahary, N., Ramanathan, R. K., Tabernero, J., Hidalgo, M., Goldstein, D., Van Cutsem, E., Wei, X., Iglesias, J., Renschler, M. F. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1691-1703 (2013).
 - 43 Zeman, R. K., Cooper, C., Zeiberg, A. S., Kladakis, A., Silverman, P. M., Marshall, J. L., Evans, S. R., Stahl, T., Buras, R., Nauta, R. J., Sitzmann, J. V., al-Kawas, F. TNM staging of pancreatic carcinoma using helical CT.

- AJR Am J Roentgenol* **169**, 459-464 (1997).
- 44 Li, H., Zeng, M. S., Zhou, K. R., Jin, D. Y. & Lou, W. H. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. *J Comput Assist Tomogr* **29**, 170-175 (2005).
 - 45 Marinelli, T., Filippone, A., Tavano, F., Fontana, A., Pellegrini, F., Königer, J., Richter, G. M., Bonomo, L., Büchler, M. W., di Sebastiano, P., di Mola, F. F. A tumour score with multidetector spiral CT for venous infiltration in pancreatic cancer: influence on borderline resectable. *Radiol Med* **119**, 334-342 (2014).
 - 46 Nakao, A., Kanzaki, A., Fujii, T., Kodera, Y., Yamada, S., Sugimoto, H., Nomoto, S., Nakamura, S., Morita, S., Takeda, S. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann. Surg.* **255**, 103-108 (2012).
 - 47 Raut, C. P., Tseng, J. F., Sun, C. C., Wang, H., Wolff, R. A., Crane, C. H., Hwang, R., Vauthey, J. N., Abdalla, E. K., Lee, J. E., Pisters, P. W., Evans, D. B. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann. Surg.* **246**, 52-60 (2007).
 - 48 Regine, W. F., Winter, K. A., Abrams, R. A., Safran, H., Hoffman, J. P., Konski, A., Benson, A. B., Macdonald, J. S., Kudrimoti, M. R., Fromm, M. L., Haddock, M. G., Schaefer, P., Willett, C. G., Rich, T. A. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* **299**, 1019-1026 (2008).
 - 49 Hsu, C. C., Herman, J. M., Corsini, M. M., Winter, J. M., Callister, M. D., Haddock, M. G., Cameron, J. L., Pawlik, T. M., Schulick, R. D., Wolfgang, C. L., Laheru, D. A., Farnell, M. B., Swartz, M. J., Gunderson, L. L., Miller, R. C. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 981-990 (2010).
 - 50 Katz, M. H., Pisters, P. W., Evans, D. B., Sun, C. C., Lee, J. E., Fleming, J. B., Vauthey, J. N., Abdalla, E. K., Crane, C. H., Wolff, R. A., Varadhachary, G. R., Hwang, R. F. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J. Am. Coll. Surg.* **206**, 833-846; discussion 846-838 (2008).

- 51 Varadhachary, G. R., Tamm, E. P., Abbruzzese, J. L., Xiong, H. Q., Crane, C. H., Wang, H., Lee, J. E., Pisters, P. W., Evans, D. B., Wolff, R. A. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann. Surg. Oncol.* **13**, 1035-1046 (2006).
- 52 Evans, D. B., Erickson, B. A. & Ritch, P. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Definitions and the Importance of Multimodality Therapy. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 2803-2805 (2010).
- 53 Abbott, D. E., Baker, M. S. & Talamonti, M. S. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a current review. *J. Surg. Oncol.* **101**, 315-320 (2010).
- 54 Artinyan, A., Anaya, D. A., McKenzie, S., Ellenhorn, J. D. & Kim, J. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* **117**, 2044-2049 (2010).
- 55 Evans, D. B., Varadhachary, G. R., Crane, C. H., Sun, C. C., Lee, J. E., Pisters, P. W., Vauthey, J. N., Wang, H., Cleary, K. R., Staerkel, G. A., Charnsangavej, C., Lano, E. A., Ho, L., Lenzi, R., Abbruzzese, J. L., Wolff, R. A. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3496-3502 (2008).
- 56 Varadhachary, G. R., Wolff, R. A., Crane, C. H., Sun, C. C., Lee, J. E., Pisters, P. W., Vauthey, J. N., Abdalla, E., Wang, H., Staerkel, G. A., Lee, J. H., Ross, W. A., Tamm, E. P., Bhosale, P. R., Krishnan, S., Das, P., Ho, L., Xiong, H., Abbruzzese, J. L., Evans, D. B. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3487-3495 (2008).