

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592005

研究課題名(和文)膵癌のMesopancreasへの進展に対する臓器発生と筋膜の構造からみた戦略

研究課題名(英文)Significance of meso-pancreatoduodenum for en bloc resection of pancreatic head carcinoma

研究代表者

北川 裕久 (Kitagawa, Hirohisa)

金沢大学・大学病院・講師

研究者番号：80272970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円、(間接経費) 1,290,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌の手術でも、直接浸潤の範囲と所属リンパ流域をen blocに切除すべきである。

後方組織への浸潤RPに対して腎筋膜前葉は防護策の役割を果たしていた。膵頭部癌では、術前CTで「癌巣が広くIVCに接して且つ一部が突出している」場合に、腎筋膜前葉を越えてIVCに浸潤していた。

膵頭部、特に腹側膵領域の所属リンパ流域をmeso-pancreatoduodenumと名付けたが、IPDAを幹とし、発生の腸回転のためSMAの5時方向付近から膵鉤部へと巻くように存在するため、SMAの背側を中心として切除すべきであり、従来言われていたSMA右半周の郭清では取り残しが生じる。

研究成果の概要(英文)：Resection of lymphatic basin and clearance of direct invasion are required for curative resection of pancreatic carcinoma. The anterior renal fascia acts as a barrier against retropancreatic invasion. The principle underlying our surgical strategy for resectable pancreatic head carcinoma is total excision of the lymphatic basin of the pancreatic head, which is termed meso-pancreatoduodenum (meso-pd). Our meso-pd concept refers to the mesentery of the pancreatic head and the duodenum, which is a firm and well-vascularized perineural lymphatic layer located dorsal to the pancreas that reaches behind the mesenteric vessels. The meso-pd is fan-shaped and its trunk is the inferior pancreaticoduodenal artery, which is a tributary of the SMA. Therefore, a total meso-pd resection was performed with respect to the PLX surrounding the SMA and including the anterior renal fascia.

研究分野：膵癌の外科治療

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：膵頭部癌 Mesopancreatoduodenum 腎筋膜前葉 後方組織への浸潤 リンパ行性進展 直接浸潤 上腸間膜動脈神経叢 膵頭神経叢

1. 研究開始当初の背景

膵頭部癌の手術成績は消化器癌の中でも最も不良である。その主要な原因は、切除症例において高い確率で、実際には“膵後面～上腸間膜動脈方向の癌進展”に対する切離・剥離面が、癌陽性(R1、R2)となっているためと言われている。研究計画当初、上腸間膜動脈を幹として膵頭部を支配する間膜“Mesopancreas”が存在し、その中に固有の動脈、神経、リンパ管が走向し、上腸間膜動脈周囲を経由して後腹膜の大動脈、腹腔神経節、リンパ集合管に至る、という概念が生まれ、この“Mesopancreas”こそがAJCCのCancer Staging Manual 2010で指摘されている“膵後面～上腸間膜動脈方向の膵癌進展”の経路であるといわれていた。我々は以前より、腹側膵領域の癌の進展経路は上腸間膜動脈方向であることを証明してきたが、まさに上腸間膜動脈を幹に膵鉤部に至るこの“Mesopancreas”がその進展経路そのものと考えられ、腹側膵領域の癌の根治手術では、この“Mesopancreas”をen blocに切除することが望まれる。ここで問題となるのは、“Mesopancreas”が、大腸や胃における間膜の様に臓側腹膜で覆われ他の組織から遊離して存在するものではないという点である。そもそも膵は腹腔内臓器であり、発生学的に腹側膵臓芽と背側膵臓芽が成長に伴い回転・癒合して一つの“膵”として形成され後腹膜前面に固定される。それとともに上腸間膜動脈から腹側膵領域に至る“Mesopancreas”も回転し後腹膜前面に固定されるため、膵～Mesopancreasの後面ではfascia(筋膜)が折り重なり接合・癒合している。すなわち、膵後面では、本来膵臓～Mesopancreasを被っていた固有の漿膜と、後腹膜を腹腔内と境(さかい)している“腎筋膜前葉”とが接着・癒合していることになる。このような解剖学的発生学的複雑さが、膵後面～上腸間膜動脈方向の切離・剥離面の

癌陰性化を困難にしてきた原因である。過去にも膵癌根治手術のためには“後面の切離・剥離ラインをどう設定するか”がしばしば議論され、膵癌根治のため、膵の後面は大動脈周囲組織とともにen blocに一括切除するといった拡大手術も行われてきたが、侵襲が高く術後障害も多いわりには期待されたほどの予後改善はえらなかった。盲目的に切除範囲を拡げるやり方は否定され、理論的根拠に基づいた過不足ない切除範囲の設定が望まれていた。

2. 研究の目的

我々は膵頭部癌では、膵臓～Mesopancreasをen blocに切除するために、これら筋膜のうち、“腎筋膜前葉”を含めた層で切除すべきと考えている。その理由は、いわゆるKocherの授動術を行った場合、腎筋膜前葉と本来の膵～Mesopancreasの固有の漿膜との間の癒合筋膜の層で剥離されるが、本来の固有の漿膜は非常に薄く腎筋膜前葉とほとんど癒合しており、剥離の際に腎筋膜前葉側に残存して膵臓～Mesopancreasの実質が露出してしまうのが顕微鏡で観察されるためである。そもそも上腹部では腎筋膜前葉は腹腔内と後腹膜腔を境している。腹腔内臓器と後腹膜とは腹腔動脈・上腸間膜動脈で連絡しているため、これらの動脈の立ち上がる部位には径2～3cmの腎前筋膜の孔「後腹膜腔への門」が存在するが、リンパ管・神経もこれらの動脈と併走して「後腹膜腔への門」にすべてが集合して後腹膜に至るという仮定を打ち立てた。すなわち、腹腔内臓器の動脈、リンパ流、神経のすべてにおいて扇の要となるのが「後腹膜腔への門」であり、ここを基部として扇のように広がるmesopancreasから膵臓に至るまでを切除郭清するのが基本的な癌の標準手術であると考え。また「後腹膜腔への門」よりも後方の後腹膜腔の郭清は生存率には寄与しないと考える。この扇の

要となるこの「後腹膜腔への門」の存在を証明しその範囲を明かするとともに、これまでに我々が証明してきた、“膵癌のリンパ行性進展と神経浸潤は、発生学的な解剖に従って、腹側膵領域は上腸間膜動脈を幹とした、背側膵領域は腹腔動脈を幹としたリンパ管網・神経系を形成しており、腹側膵領域の癌は上腸間膜動脈方向へのみ進展し、背側膵領域の癌は腹腔動脈方向へのみ進展する”という研究結果を更に進歩させ、腹側膵臓芽と背側膵臓芽における膵原基固有の臓側腹膜と腎筋膜前葉との関係、膵後面でのリンパ流の走行位置とこれら臓側腹膜、腎筋膜前葉との関係を三次元的に解明し、それをもとに局所再発のない膵癌の手術の確立をめざしたいと考えた。

3. 研究の方法

解剖実習の献体より、腹腔・上腸間膜動脈起始部を中心とし、大動脈、下大静脈、膵体頭部、十二指腸、副腎、横隔膜脚を含む、12cm×12cmの範囲の組織を採取し、体軸に直行する面で5mmごとに連続的に切り出して、それぞれのプレパラートを作製する。プレパラートは通常より大きな、40×80mmのサイズのもを特注し、できるだけ一枚で広い範囲が観察できるように切片を作製し、HE染色、Elastica van Gieson染色、リンパ管の免疫組織染色を施す。腎筋膜、癒合筋膜、膵後筋膜が組織学的にどのように観察され、お互いがどのように接着・癒合しているのか、また「後腹膜腔への門」は、それが腹腔・上腸間膜動脈の立ち上がり何ミリのところで、どのくらいの範囲に存在するのか(水平・垂直方向の広がり)、またその形状はどうか、さらにリンパ管、神経、動脈が「後腹膜の門」をどのように通過していくのかを全体像を捉えやすいよう広視野の顕微鏡で観察して、三次元的に解明する。また膵癌切除例から得られた切除標本を使

って、腹側膵領域・背側膵領域を Pancreatic polypeptide の免疫染色にて区別し、腫瘍の占居部位に応じた癌のリンパ行性進展経路、神経浸潤経路を、膵とその近傍の組織の筋膜構造、特に腎前筋膜との関係を主眼に置いて解析し、腎前筋膜が癌進展のバリアの役割を果たし、癌進展も「後腹膜腔への門」をのみ通過することを証明する。以上の結果を臨床にフィードバックすべく、MDCT画像と対比し、癌の進展を3D imagingで表し、直感的に理解・検討できるようにする。

4. 研究成果

(1) 膵癌の後方組織への浸潤 RP に対して、癒合筋膜(臓側腹膜+腎筋膜前葉)は防護柵として働いているのか?

膵の後面は癒合筋膜で被われており、癒合筋膜は、後腹膜腔を被う腎筋膜前葉と腹腔内臓器の固有の筋膜(臓側腹膜)とが癒合して形成されるものである。膵癌における周囲への浸潤として、後方組織への浸潤 RP がどの程度みられ、さらにその後方に広がっている癒合筋膜(臓側腹膜+腎筋膜前葉)をどの程度の割合で越えて後腹膜腔へと及ぶのかを病理学的に解明することに取り組んだ。

その結果、当科で切除された膵頭部癌94例、膵体尾部癌46例の計140例において、膵実質を越えて後方に浸潤が及んでいたのは106例76%であった。しかし、さらにその後方にある癒合筋膜(臓側腹膜+腎筋膜前葉)を越えて浸潤が後腹膜腔に及んでいたのは4例3%にすぎなかった。膵実質と癒合筋膜(臓側腹膜+腎筋膜前葉)との間にはマクロでは確認できないほどの非常に薄い脂肪層しか存在せず容易に癒合筋膜(臓側腹膜+腎筋膜前葉)にまで及ぶが、癒合筋膜(臓側腹膜+腎筋膜前葉)を越えて後腹膜腔にまで進むことは非常に少ないという結果であった。癒合筋膜(臓側腹膜+腎筋膜前葉)が癌浸潤の防護柵として重要な働きをしていることを明ら

かにした。膵癌では癒合筋膜（臓側腹膜 + 腎筋膜前葉）を含めて切除することは根治性をえるための重要な要素であることを証明するのに意義あるものである。

(2) 膵頭部癌における「後方組織への浸潤 (RP)」の検討 (MDCT 画像所見と病理組織との対比から)

膵頭の後方にはいくつかの筋膜が癒合して存在し、後腹膜腔の IVC や Aorta などの大血管や、腎臓、副腎などの臓器と境界をなしている。膵頭部癌では、後方組織への浸潤 (RP) はよくみられる所見であるが、後方剥離面の surgical margin が陽性となることは少ない。特に IVC 前面は、術前画像診断で浸潤が疑われても、実際に浸潤があることは稀である。今回我々は、膵頭部癌の RP を 3 段階に分類して、術前 MDCT 画像所見と組織学的所見を対比し、どの様な所見がみられる場合、IVC 浸潤の可能性があるのかを検討した。対象は、2003 年から 2012 年までに当科で膵頭十二指腸切除を施行した膵頭部癌 70 例である。MDCT での RP 所見は axial (水平断) と sagittal (矢状断) の 2 方向で評価し、膵実質に留まるものを CTRP0、膵実質を越えるが IVC との間に低吸収域の間隙がみられるものを CTRP1、IVC との境界が不明瞭となっているものを CTRP2 とした。また組織学的所見は、膵実質内に留まるものを pRP0、膵実質を越えるが IVC には及んでいないものを pRP1、IVC への浸潤があるものを pRP2 とした。更に CTRP2 群の画像所見における浸潤様式を、癌巣が広く接している widely abutment type (A type)、癌巣から突出した部分が接している budding type (B type)、癌巣が広く接して且つ一部が突出している combination type (C type) の 3 つに分け、axial (水平断) と sagittal (矢状断) の 2 方向で評価し、組織学的に検討した。結果：CTRPO は 11 例、CTRPI は 43 例、CTRPII は 16 例であった。CTRPII は全て pRP0 と診断されていた。CTRPI では、

pRP2 (過小評価) はなかったが pRP0 (過大評価) は 9 例 (21%) にみられた。CTRPII では、pRP2 (正診) は 1 例のみで、pRP0 はなかったものの pRP1 (過大評価) が 15 例 (94%) であった。CTRPII の 16 例の画像所見における浸潤様式では、A type が 6 例、B type が 8 例、C type が 2 例であり、これらのうち組織学的な IVC 浸潤は C type に 1 例のみみられた。まとめ：1. 膵頭部癌における後方組織への浸潤の評価は、MDCT では過大評価となっているものが多かった。2. MDCT で IVC への浸潤が疑われた CTRPII 症例は 16 例であったが、癌巣が広く接して且つ一部が突出している combination type (C type) の 1 例にのみに実際に浸潤が見られた。

(3) 膵頭・十二指腸の間膜 “Meso-pancreatoduodenum” の検討

我々は膵頭部の所属リンパ流域として、特に腹側膵領域では “meso-pancreatoduodenum (meso-pd)” という概念を新たに提唱した。腸間膜の発生から、膵頭の間膜は上腸間膜動脈 (SMA) を基軸として横行結腸間膜のほぼ対側に位置し、その中心となる動脈は下膵十二指腸動脈 (IPDA) であると理論付け、更にそれは十二指腸の間膜でもあるとの考えから、改めて “meso-pd” とした。所属リンパ流域である「間膜」は、その臓器の支配動脈を中心に構築されていることより、下膵十二指腸動脈 (IPDA) を幹として膵頭部・十二指腸の所属リンパ流域が存在するという考えである。従来、“mesopancreas” という言葉が存在し、われわれも用いてきたが、それは癌遺残の好発部位として SMA と膵鉤部との間の軟部組織を指していた。しかし、この部の癌遺残は直接浸潤部の切離面であり、“mesopancreas” は所属リンパ流域を意識したものではなかった。更に、IPDA は SMA の 5 時方向を中心として分岐するため “meso-pd” は SMA の背側を中心として分布するが、従来の SMA と膵鉤部との間の軟部組織を指す

“mesopancreas”とはズレがみられる。従って、膵頭部癌、特に腹側膵領域の癌では、門脈・動脈浸潤を伴う症例には癌が遺残しないように過不足ない血管合併切除を併施することは勿論であるが、所属リンパ流域である IPDA を中心とした“meso-pd”を含めて en bloc に切除しなければ、根治性は低くなってしまふ。門脈・動脈浸潤が術前画像で評価できるのに対して、“meso-pd”は「所属リンパ流域」でありながら見落とされてきた。しかし、胃・大腸癌手術の歴史を鑑み、“meso-pd”の切除は膵頭部癌の手術治療成績の改善につながると確信される。meso-pd の幹は IPDA であるが、SMA からの IPDA 分岐形態を MD-CT にて 123 例で検討した。第 1 空腸枝と共通幹をなすもの (type A) 64%、IPDA が単独分岐するもの (type B) 29%、後下膵十二指腸動脈 (PIPDA) と前下膵十二指腸動脈 (AIPDA) がそれぞれ別分岐するもの (type C) 7% にみられた。SMA からの分岐方向は時計回りに 12 時方向を起点として、type A は 148 度、type B は 187 度、type C は 182 度であった。この結果より、meso-pd は SMA の背側～左側寄りから生じ膵鉤部方向に至っており、膵頭部癌に対して多くの施設で行われている SMA 周囲右半周郭清では、かなりの部分の meso-pd が残存し、根治性を欠いていると考えられた。更に、Cadaver において膵頭神経叢～SMA 神経叢の組織学的検討を行った。その結果、1. 神経叢は非常に脂肪織に富む組織であり神経線維束は疎らにみられるのみである、2. SMA 神経叢では同心円状・年輪状に膠原線維・弾性線維がみられ、神経線維束やリンパ管はこれらの線維組織の近傍を寄り添うように走行する、3. SMA 神経叢は小腸末梢方向から連続して SMA 起始部方向に向かうが、末梢から起始部方向へと次第に太くなっている、4. 膵頭神経叢は SMA 神経叢の最外層へと続いて移行していくようである、といったことが明らかとなった。meso-pd は SMA 神経

叢に移行し境界はないが、meso-pd 全切除を行う場合、SMA 神経叢を SMA 外膜から数ミリ程度残すことが出来る可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

Kitagawa H, Tajima H, Nakagawara H, (他 7 名、1 番目). A Modification of Radical Antegrade Modular Pancreato-splenectomy for Adenocarcinoma of the Left Pancreas: Significance of En Bloc Resection Including the Anterior Renal Fascia World journal of surgery 2014 (査読有り)

DOI: 10.1007/s00268-014-2572-5

Kitagawa H, Tajima H, Nakagawara H, (他 8 名、1 番目). En bloc vascular resection for the treatment of borderline resectable pancreatic head carcinoma Molecular and clinical oncology 2014; 2; 369-374 (査読有り)

DOI: 10.3892/mco.2014.266

Kitagawa H, Tajima H, Nakagawara H, (他 8 名、1 番目). The retropancreatic fusion fascia acts as a barrier against infiltration by pancreatic carcinoma Molecular and clinical oncology 2013; 1; 418-422 (査読有り)

DOI: 10.3892/mco.2013.98

北川 裕久, 田島 秀浩, 中川原 寿俊, (他 8 名、1 番目). 膵頭部癌術後の消化吸収障害に対する高力価・腸溶性膵消化酵素剤投与の有用性についての検討 膵臓 2013; 28; 178-184 (査読有り)

北川 裕久, 田島 秀浩, 中川原 寿俊, (他 5 名、1 番目). 【膵癌外科切除成績の向上を目指した治療戦略】 Mesopancreatoduodenum (Meso-PD) に重点を

置いた膵頭部癌に対する治療戦略 癌の臨床
2013: 59; 75-82 (査読なし)

北川 裕久, 太田 哲生, 田島 秀浩, (他
3名、1番目). 【エキスパートの膵切除術】
膵頭部癌に対する SMA 合併切除を伴う膵頭一
括切除術 手術 2012: 66; 1203-1209 (査読
なし)

〔学会発表〕(計 5 件)

北川 裕久, 田島 秀浩, 中川原 寿俊他.
Borderline Resectable 膵癌に対する治療戦
略 Borderline resectable 膵頭部癌の予後向
上を目指した外科治療戦略 日本臨床外科学
会 2013 年 11 月 22 日 (名古屋国際会議場、
名古屋)

北川 裕久, 田島 秀浩, 中川原 寿俊 他.
膵体尾部癌に対する確実な根治的膵後方剥
離層を得るための Modified RAMPS 日本膵
臓学会 2013 年 7 月 25 日 (仙台国際会議セ
ンター、仙台)

北川 裕久, 田島 秀浩, 中川原 寿俊 他.
局所進行膵頭部癌に対する手術戦略
Mesopancreatoduodenum(meso-PD)に重点
を置いて 日本外科学会 2013 年 4 月 11 日
(福岡国際センター、福岡)

北川 裕久, 太田 哲生 局所進行膵癌に
対する治療戦略 局所進行膵頭部癌に対する
治療戦略 Mesopancreas に重点を置いて
日本消化器外科学会 2012 年 10 月 13 日(神
戸国際会議場、神戸)

北川 裕久, 田島 秀浩, 中川原 寿俊他.
膵癌外科切除成績の向上を目指した治療戦
略 Mesopancreas に重点を置いた膵癌外科
切除成績の向上を目指した治療戦略 日本外
科学会 2012 年 4 月 12 日 (幕張メッセ、千
葉)

〔図書〕(計 1 件)

北川 裕久 他、学研メディカル秀潤社、
画像と病理の対比から学ぶ膵癌診療アトラ

ス、2012 (全 183 ページ、5, 12-14, 32-41,
88-173, 174-177)

6. 研究組織

(1)研究代表者

北川 裕久 (KITAGAWA, Hirohisa)

金沢大学・大学病院・講師

研究者番号: 80272970

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

太田 哲生 (OHTA Tetsuo)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号: 40194170

蒲田 敏文 (GABATA Toshifumi)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号: 00169806

易 勤 (I Tsutomu)

首都大学東京・人間健康科学研究科・教授

研究者番号: 70334753