原　著

当院で施行した切除不能膵癌48剖検症例における予後規定因子の検討

成瀬　宏仁*　鈴木茉理奈*　平田　甫*
鈴木　和治*　大野　正芳*　工藤　大樹*
畑中　一映*　山本　義也*　下山　則彦**

Evaluation of Prognostic factor of unresectable pancreatic cancer in 48 autopsy cases

Hirohito NARUSE，Marina SUZUKI，Hajime HIRATA
Kazuharu SUZUKI，Masayoshi OHNO，Taiki KUDO
Kazuteru HATANAKA，Yoshiya YAMAMOTO
Norihiko SHIMOYAMA

Key words：pancreatic cancer ── autopsy ── Glasgow Prognostic Score（GPS）

はじめに

膵臓癌の剖検は，最終的かつ組織学的に膵臓癌を確定診断する。さらに，剖検により，臨床経過と照らし合わせて，治療効果，その生存期間延長への寄与，死亡時の病勢進行度と死因との関係等様々な情報を得ることが可能となる。しかし，膵臓癌に関しては，病理学的のみならず臨床分野からもまとまった剖検症例の検討は少ない。今回，切除不能膵臓癌に限定して，当院で経験した48剖検症例を検討したので報告する。

対　象

1998-2015．３月までに当科で経験した切除不能膵癌，剖検48症例。

方　法

対象症例に関して，①初診時遠隔転移部位，②初診時の予後規定因子，③予後規定因子区分による生存期間，④剖検時遠隔転移部位と局所進行度に関して検討した。生存期間は，カプランマイヤー法で算出し，統計学的有意差検定は，Cox 比例ハザードモデル，ログランクテストにて行った。

*市立函館病院　消化器病センター　消化器内科
**市立函館病院　病理診断科

結　果

1987-2015．３月までに当院で剖検を施行した検体数は487体で，膵癌は55体11.3％，切除不能膵癌は48体9.9％であった。今回検討した膵癌症例の背景は，平均年齢69.3±11.0歳，男女比27：21，初診時臨床病期は，StageⅢ３例（6.3％），StageⅣa14例（29.1％），StageⅣb 31例（64.6％）であった。初診時の腫瘍局在は，膵頭部22例（45.8％），膵体部16例（33.3％），膵尾部７例（14.6％），膵全体３例（6.3％）であった。初診時遠隔転移を有した症例は，31/48例，64.6％であった。転移臓器別に検討すると，肝転移19/48例（39.6％）と最も多く，遠隔リンパ節転移9/48例（18.8％），肺転移4/48例（14.6％），癌性腹膜炎7/48例（14.6％）の順であった。遠隔転移の多くは，単独転移と重複転移がほぼ同数であったのに対し，肺転移の単独転移は認めなかった（Table１）。

今回の対象症例に関して，初診時の諸因子に関して，Cox 比例ハザードモデルにより，予後予測因子を検討した。この結果，単変量解析では，臨床病期がＰ値0.0066，肝への遠隔転移がＰ値0.0014，化学療法施行がＰ値0.0017，アルブミン（ALB）がＰ値0.0097，CRP がＰ値0.0014と有意な因子として抽出された。炎症と栄養状態の予後予測因子である Modified Glasgow Prognostic Score（以下 mGPS）（Table２）に関して，Cox 比例ハ

ザードモデルを用いて同様に，生存期間との関連を単変量解析した。その結果，mGPS0とmGPS1＆2の区分にて，mGPS0はＰ値0.0019と有意な因子として抽出された。この結果をもって，単変量解析で有意であった因子を多変量解析すると，肝への遠隔転移がＰ値0.0012，化学療法施行がＰ値0.0011，mGPS0がＰ値0.019と有意な予後予測因子として最終的に抽出された（Table３）。

以上の結果を踏まえて，化学療法の有無，肝転移の有無，mGPS0が，実際に生存期間にどう関与していたか，さらに検証した。

膵癌において，化学療法可能かつ化学療法施行例で，生存期間が延長されることは明白である。切除不能膵癌剖検症例中，化学療法施行例に関して，肝転移の有無が予後に影響を与えるかを検討した。GEM単剤にて化学療法を導入した31例に関して，肝転移の有無で２群に区分して，生存期間を検討した。肝転移あり群では，生存期間中央値167日に対し，肝転移なし群では生存期間中央値は408日で，Ｐ値＜0.01と有意差をもって，肝転移あり群で，生存期間が短い結果であった（Figure１）。

mGPSが切除不能膵癌剖検症例において，生存期間にどの程度関与していたか検討した。切除不能膵癌剖検症例全例をmGPS0，mGPS1，mGPS2の３群に区分して，生存期間を検討した。生存曲線はmGPS0.1.2で３層に層別化された。しかし，３群間の生存期間中央値に関して，各群間すべてにおいては有意差は認められなかった（Figure２）。前述の多変量解析にて，mGPS0のみが有意な因子として抽出されていたため，全対象例をmGPS0とmGPS1&2の２群に区分して，生存期間を検討した。この結果，mGPS0群の生存期間中央値は380日に対し，mGPS1＆2群の生存期間中央値は122日でＰ値0.0011と有意差をもってmGPS0群で生存期間が延長していた（Figure３）。切除不能膵癌において，mGPS0とmGPS1&2の区分は，予後予測因子と思われた。

膵癌剖検症例における化学療法施行例において，mGPSは予後規定因子となりうるかを検討した。膵癌剖検症例中，GEM単剤で化学療法導入した対象症例を，mGPS0とmGPS1&2の２群に区分して，生存期間を検討した。

Table 1　初診時遠隔転移の状況

初診時遠隔転移 転転移部位	31/48例	64.6%
肝転移	19/48例	39.6%
肝転移のみ	9/48例	18.8%
肝転移＋他の遠隔転移	10/48例	20.8%
遠隔リンパ節転移	9/48例	18.8%
遠隔リンパ節転移のみ	4/48例	8.3%
遠隔リンパ節＋他の遠隔転移	5/48例	10.4%
肺転移	7/48例	14.6%
肺転移のみ	0/48例	0.0%
肺転移＋他の遠隔転移	7/48例	14.6%
癌性腹膜炎	7/48例	14.6%
癌性腹膜炎のみ	4/48例	8.3%
癌性腹膜炎＋他の遠隔転移	3/48例	6.3%

Table 2　mGPS（modified Glasgow Prognostic Score）

	血清アルブミン	CRP
Score0	≧3.5g/dl	≦1.0mg/dl
Score1	≧3.5g/dl	＞1.0mg/dl
	＜3.5g/dl	≦1.0mg/dl
Score2	＜3.5g/dl	＞1.0mg/dl

Table 3　膵癌剖検症例の初診時予後規定因子の検討

検討因子		単変量	多変量
年齢		N.S	－
性別		N.S	－
臨床病期		0.0066	N.S
腫瘍占拠部位	膵頭部	0.0763	N.S
	膵体部	N.S	－
	膵尾部	N.S	－
	全体	N.S	－
遠隔転移	肝	0.0014	0.0012
	遠隔リンパ節	0.4336	N.S
	肺	0.0673	N.S
	癌性腹膜炎	0.4669	N.S
組織型	低分化腺癌	0.0594	N.S
化学療法		0.0017	0.0011
ALB		0.0097	N.S
CRP		0.0014	N.S
mGPS0		0.0019	0.019

Cox比例ハザードモデル

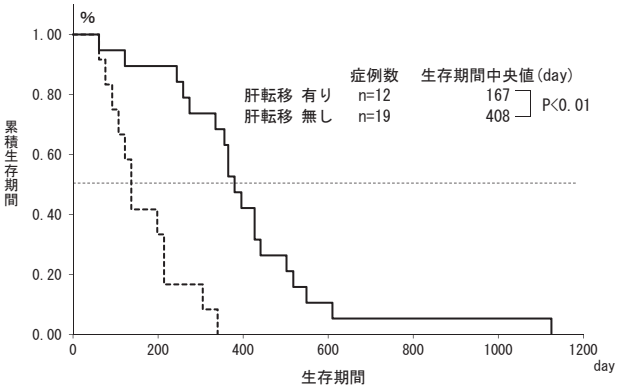

Figure 1　膵癌剖検例・化学療法施行　肝転移有無の生存期間

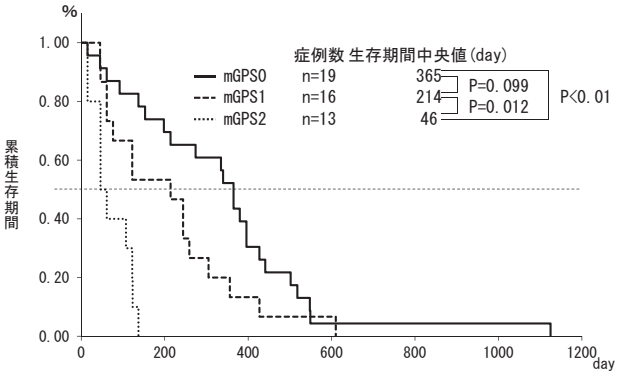

Figure 2　膵癌剖検全症例のmGPS０・１・２別生存期間

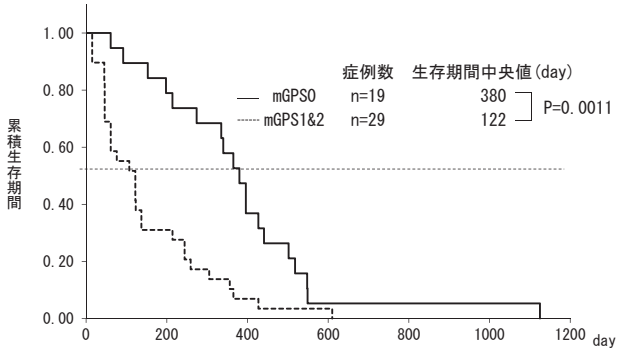

Figure 3　膵癌剖検全症例の mGPS0と mGPS1&2 の生存期間

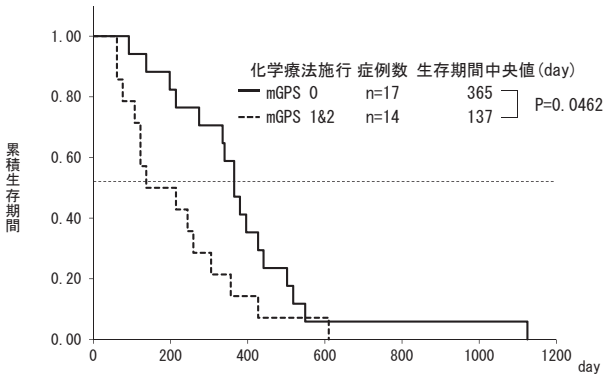

Figure 4　膵癌剖検例中・GEM 単独化学療法導入例の mGPS0群と mGPS1&2群の生存曲線

mGPS0群の生存期間中央値は365日に対し，mGPS1＆2群の生存期間中央値は137日で，P 値0.0462で mGPS0群の GEM 単独化学療法導入群で，生存期間が延長していた（Figure 4）。切除不能膵癌剖検症例における GEM 単独化学療法施行例において，mGPS0と mGPS1&2の区分は，予後規定因子となると思われた。

剖検時の遠隔転移に関して検討した。自験例での転移臓器とその頻度は，肝78％，遠隔リンパ節73％，肺60％，副腎37％，癌性腹膜炎28％であった。初診時に転移の頻度が高かった臓器，肝，遠隔リンパ節，肺，腹膜に対して，剖検時の転移がさらに高くなる傾向が認められた。副腎は，初診時転移は殆ど認められなかったが，剖検時には37％に転移を認めていた。剖検時，骨髄転移を８例（17％）に認めた（Figure 5）。骨髄転移を認めた症例では，単一の遠隔転移として骨髄転移を認めた症例はなかった。骨髄転移の併存転移として，肝転移100％，リンパ節転移100％，肺転移75％，副腎転移75％，癌性腹膜炎12.5％を認めた。剖検時重複転移を有する症例が多かったが，剖検時の転移部位別に各症例を区分して，生存期間を検討した。その結果，剖検時骨髄転移を認めた症例では，生存期間が著しく短かった。剖検時骨髄転移を認めなかった群の生存期間中央値は259日であったのに対し，剖検時骨髄転移を認めた群では61日と，P 値0.0015で。有意に生存期間は短かい結果であった（Figure 6）。このことは，長期間の担癌状態の経過で骨髄転移に進展するのではなく，腫瘍の高い悪性度により，多臓器転移の一環で骨髄転移が起こり，生存期間を短縮させるものと推察された。

剖検時の局所進行度は，隣接臓器への浸潤が多く，胃28％，小腸20％，十二指腸18％，大腸14％，門脈12％，大動脈８％，腹腔動脈８％等であった（Figure 7）。剖検時浸潤していた隣接臓器別に症例の生存期間を比較検討したが，剖検時の局所進行度は，生存期間とは相関がなかった。

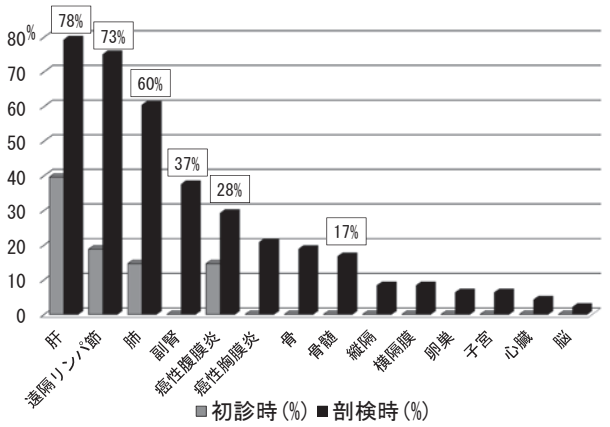

Figure 5　初診時と剖検時の転移状況

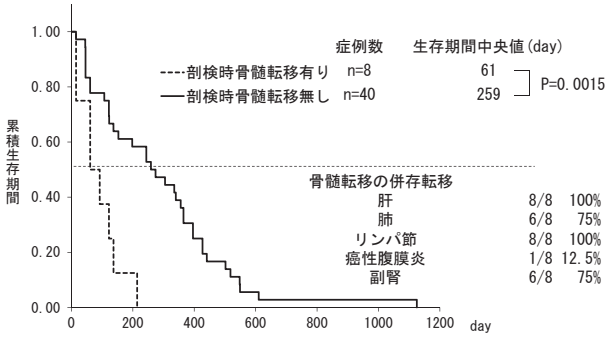

Figure 6　剖検時 骨髄転移の有無別 生存期間

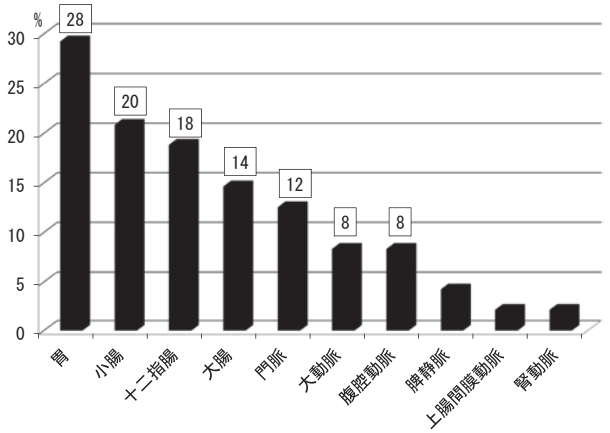

Figure 7　剖検時局所浸潤の状況

考　　察

これまでの本邦でのまとまった膵癌剖検例の報告として，井上らは1942年から1974年までの33年間で，剖検総数4515例（男2821，女1694）中，原発性膵癌は60例（男40例，女20例）で，剖検総数に占める膵癌の頻度は約1.328％であったと報告している。膵癌剖検例の男女別頻度は，男性40例（1.4％），女性20例（1.2％）であった。また，腫瘍占拠部位は，膵頭癌25例（42％），膵体癌５例（８％），尾癌９例（15％），頭体癌６例（10％），体尾癌９例（15％），全体癌６例（10％）であった[1]。当院での膵癌の剖検数は55体11.3％，切除不能膵癌は48体9.9％で，既報と比べ，当院での剖検取得には，胆・膵領域にやや偏りがあると思われた。腫瘍の主座は，膵頭部22例（45.8％），膵体部16例（33.3％），膵尾部７例（14.6％），膵全体３例（6.3％）で，既報とほぼ同じと思われた。

今回の切除不能膵癌剖検症例が，実際に当院で経験した膵癌症例と，相違ある集団であるか比較検討した。2009年から2013年に当科にてEUS-FNAで組織学的に診断した切除不能膵癌症例の背景とほぼ同等であった（Table４）。また，当科にて塩酸ゲムシタビン（GEM）単剤で化学療法を導入した膵癌cStageⅣa，cStageⅣb症例と比べ，今回検討した切除不能膵癌剖検症例中，化学療法を施行した症例の生存期間中央値に大きな差は認めず，剖検症例は，通常の切除不能膵癌と大きくかけ離れた集団ではないと考えた（Figure８，Figure９）。

切除不能膵癌剖検症例の，初診時諸因子に関する予後予測因子の検討では，単変量解析にて，臨床病期，肝転移，化学療法施行の有無，アルブミン（ALB），CRPが有意な因子として抽出された。

今回検討した剖検症例のほとんどは，GEM単独にて化学療法が導入されていた。切除不能膵癌に関して，化学療法施行可能例は，BSC症例と比べ，生存期間が延長するか検証した。当科での切除不能膵癌143例に関して，初回GEM単剤にて化学療法を導入した80例と，Best supportive care（BSC）を施行した63例の生存期間を検討した。化学療法施行群の生存期間中央値は254日であったのに対し，BCS群では60日と短い傾向であった（Figure10）。これをもって，切除不能膵癌剖検症例中，GEM単剤にて化学療法を導入した症例中，肝転移の有無に関して生存期間を検討した。その結果，肝転移のある症例で生存期間は有意に短く，初診時諸因子の多変量回析の結果同様，肝転移は予後不良因子と考えた。

予後予測因子としてのALBとCRPに注目してみると，2006年McMillanらは，CRPと血清アルブミン値が独立した膵癌の予後因子であるとして，Glasgow Prognostic Score（GPS）を提唱している。2007年には大腸癌にお

Table 4　切除不能膵癌症例の背景

	1998-2015切除不能膵癌剖検症例	2009-2013 EUS-FNAにて膵癌確定症例
症例数	48	55
年齢（歳）	69.3±11.0	71.7±9.1
男女比	27：21	29：26
初診時　臨床病期		
Stage　Ⅲ	3（ 6.3%）	8（14.5%）
Ⅳa	14（29.1%）	15（27.3%）
Ⅳb	31（64.6%）	31（56.4%）
初診時　腫瘍局在		
膵頭部	22（45.8%）	26（45.5%）
膵体部	16（33.3%）	22（41.8%）
膵尾部	7（14.6%）	7（12.7%）
膵全体	3（ 6.3%）	0（　0%）

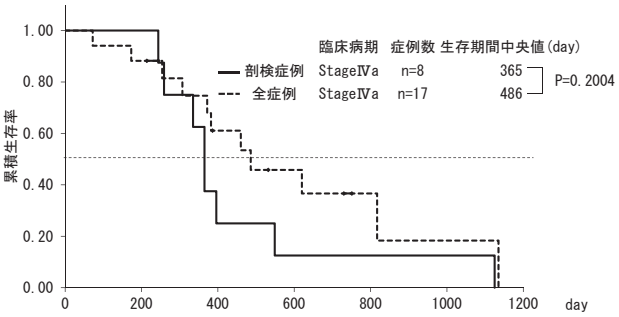

Figure 8　初回化学療法GEM単剤導入Stage Ⅳa剖検症例と当科全症例の生存期間

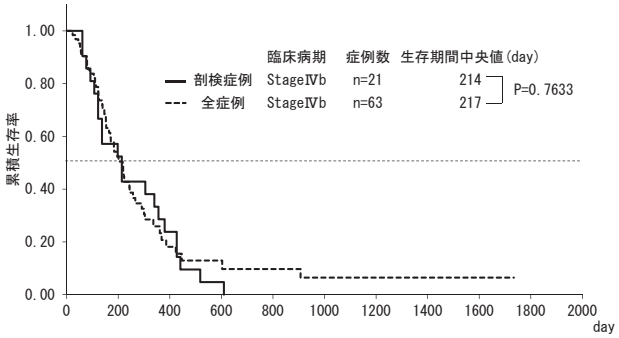

Figure 9　初回化学療法GEM単剤導入Stage Ⅳb剖検症例と当科全症例の生存期間

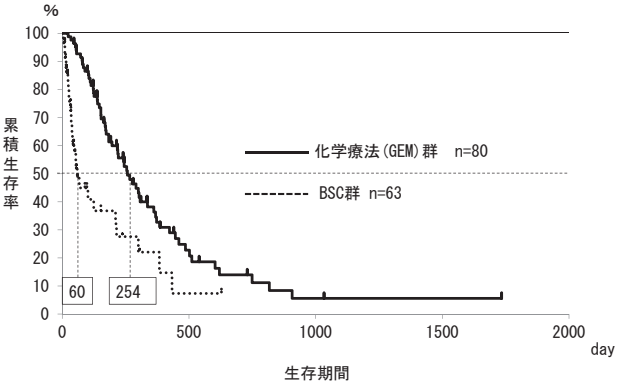

Figure10　当科での切除不能膵癌の生存期間

いて，modified GPS（mGPS）が提唱され[2]，現在種々の癌の予後因子として検討されている（Table２）。また，Glenらは，切除不能膵管の予後予測因子として，GPSが有用であると報告している[3]。今回我々はmGPSに関して，切除不能膵癌剖検症例の生存期間との関連を多変量回析したが，mGPS0とmGPS1＆2の区分にて有意な予後予測因子であった。この結果を踏まえて，切除不能膵癌剖検症例全例，切除不能膵癌剖検症例中GEM単剤で化学療法を導入した症例に関して，生存期間をmGPS0とmGPS1＆2の区分で比較検討した。その結果，いずれもmGPS0の症例で生存期間が有意に延長し，予後規定因子と考えた。

剖検時の遠隔転移に関して，井上らは，肝65％，肺45％，副腎８％，癌性腹膜炎43％と報告している。これは，自験例で副腎転移の比率が多かった以外は，ほぼ同様の結果と思われた。

膵癌の骨髄転移に関して，森脇らは，四国がんセンターで剖検を施行した膵管癌19/91例（20.9％）に骨髄転移を認めたと報告している[4]。骨髄転移と膵癌の予後に関しては，長期の罹病期間により骨髄にまで転移が拡大すると考える向きもあるが，自験例の検討では，短期間で骨髄および多臓器転移していた症例が殆どであった。その生物学的悪性度の違いがどこにあるのか，今後検討する必要があるのではと思われた。

膵癌の局所進行度と予後はさほど相関しておらず，炎症の制御や栄養状態の改善，遠隔転移を制御する治療法の確立が重要と思われた。

結　　論

切除不能膵癌 48症例の検討から，初診時肝転移，初診時mGPS0，化学療法施行の有無が予後規定因子と思われた。剖検時の遠隔転移は，肝78％，遠隔リンパ節73％，肺60％，副腎37％，癌性腹膜炎28％であった。剖検時骨髄転移を有していた症例で，生存期間が短かった。

文　　献

１）井上照信．原発性膵癌60剖検例の病理組織学的研究並びに腫瘍随伴性膵炎の成因について．順天医学．1975；22(1)：62-90.

２）McMillan DC, Crozier JE, Canna K et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score（GPS）in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2007；Aug；22(8)：881-886.

３）Glen P, Jamieson NB, McMillan DC et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable pancreatic cancer. Pancreatology. 2006；6(5)：450-453.

４）森脇昭介，万代光一，神野健二ほか．膵・胆道癌剖検例からみた骨髄転移の病理学的検討．癌の臨床．2001；47(9)：737-746.