

Title	K-ras Point Mutation in the Nerve Plexuses Around the Superior Mesenteric Artery in Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas Head - Distribution Pattern and Related Factors-
Author(s)	大東, 弘明
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/42882
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	おお ひがし ひろ あき 大 東 弘 明
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 6 3 9 0 号
学位授与年月日	平成13年3月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	K-ras Point Mutation in the Nerve Plexuses Around the Superior Mesenteric Artery in Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas Head —Distribution Pattern and Related Factors— (膵頭部膵管癌切除例におけるK-ras点突然変異から見た上腸間膜動脈周囲神経叢への癌微小浸潤の分布とその背景因子)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人 (副査) 教授 青笹 克之 教授 野口眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

膵管癌に唯一有効な治療は外科切除であるが、遠隔成績は未だ極めて不良である。再発死亡例の検討では再発部位は半数以上の症例で局所再発であった。膵管癌では肉眼的には認識できない微小な癌浸潤が膵後方の神経、特に上腸間膜動脈周囲神経叢（SMA神経叢）に高率に存在することから、これらの不完全切除が局所再発の要因であると考えられる。そこで、我々は膵頭部膵管癌切除時に後腹膜結合組織、特にSMA神経叢を全周徹底郭清することにより、局所再発を減少させ、5年生存率を9%から24%まで向上させたが、この全周郭清は術後約2年に及ぶ水様下痢・吸収障害を招いた。激しい下痢は同神経叢の半周を温存できれば防止可能で、患者のQOLを損なわないことが明かにされている。本研究では、膵頭部膵管癌切除時に根治性を損なわずSMA神経叢を（半周だけでも）温存できる症例の選択を目的とし、膵管癌切除材料を用いて同神経叢への微小癌浸潤の分布様式を組織診断とK-ras遺伝子診断によって解析し、その結果を肉眼・組織学的背景因子別に比較した。

【対象症例、方法】

膵頭部膵管癌治療切除時肉眼的にSMA神経叢浸潤が陰性で、且つ原発巣のK-ras遺伝子codon12点突然変異が陽性であった24例を対象とした。同神経叢は膵下縁からSMA根部までの範囲にわたって全周切除し、SMAの長軸方向の腹・背面正中線を境として右半周と左半周とに2分した。各々を生理食塩水にて洗浄後さらに2分割し、一方を液体窒素凍結保存後K-ras点突然変異の検索に供し、他方を20%ホルマリン固定後、組織診（H&E染色）に供した。なお、K-ras点突然変異と組織学的検索との間で結果が異なった全標本と両者とも陰性であった標本の中から無作為に抽出した6検体に対しては、100-200枚の連続切片を作成し、組織学的に検索した。

【結果】

SMA神経叢にK-ras点突然変異を認めた症例は9例（38%）で、右半周のみ陽性6例（25%）、両側陽性3例（13%）で、両側陰性は15例（62%）であった。左半周のみ陽性の症例は無かった（0%）。一方、組織診では3例（5検体）に微小癌病巣を認め、右半周のみ陽性が1例、両側陽性が2例であり、これらは全てK-ras点突然変異が陽性であった。さらに、K-ras点突然変異陽性と診断されたが組織学的検索で癌を認めなかった7検体に対して組織学的追加検索を施行したところ、新たに右半周2検体、左半周1検体の計3検体に癌病巣が検出された。この結果、追加検索を含めた組織学的検索で癌浸潤陽性であった症例は、右半周陽性の2例、両側陽性の3例で、計5例と

なった。なお、組織診と K-ras 変異の両者が陰性であった 6 検体に対して組織学的に追加検索を施行したが、新たな癌巣は認められなかった。

次に、K-ras 診断で少なくとも半周陽性であった 9 例と両側陰性であった 15 例との間で肉眼及び病理学的背景因子を比較した。その結果、2 群間で性、年齢、初発症状、組織型、リンパ節転移の有無、SMA 周囲リンパ節転移の有無やリンパ管侵襲の頻度には有意な差異を認めなかったが、陽性群の腫瘍径は $32 \pm 11 \text{mm}$ で、陰性群の $20 \pm 7 \text{mm}$ に比べて有意に大きかった ($P < 0.05$)。原発巣の腓外浸潤 (T 因子: UICC 分類) は、T 1-2 が 4 例、T 3 が 11 例、T 4 が 9 例であったが、T 1-2 例には K-ras 陽性例はなかった。右半周のみ陽性 6 例は T 3 に 4 例、T 4 に 2 例であった。両側陽性の 3 例は全て T 4 で ($P < 0.05$)、組織学的にも全例門脈浸潤陽性であった ($P < 0.05$)。なお、K-ras 陽性例は全て組織学的腓後方浸潤陽性であったが ($P < 0.05$)、腓前方浸潤や十二指腸・胆管浸潤の程度との間には有意な相関を認めなかった。

【総括】

膵頭部膵管癌の SMA 神経叢進展では、右側から左側へ向かう連続性進展の可能性があり、T 3 症例に対しては SMA 周囲神経叢の右半周の切除だけで根治性を損なわない可能性が示唆された、また T 4 症例では両側に癌浸潤が及んでいる確率は $1/3$ であり、今後術中迅速遺伝子診断などによって同神経叢右半周に浸潤が無い症例が選別できれば、T 4 症例であっても左半周を切除せずに根治性を保てる症例はさらに増えるものと期待できる。

論文審査の結果の要旨

膵管癌では肉眼的には認識できない微小な癌浸潤が腓後方の神経、特に上腸間膜動脈周囲神経叢 (SMA 神経叢) に高率に存在することから、これらの不完全切除が局所再発の要因であると考えられる。我々は膵頭部癌切除時に後腹膜結合組織、特に SMA 神経叢を全周徹底郭清することにより、局所再発を減少させ、5 年生存率を有意に向上させたが、この全周郭清は術後約 2 年に及ぶ水様下痢・吸収障害を招いた。この激しい下痢は同神経叢の半周を温存できれば防止可能で、患者の QOL を損なわないことが明かにされている。そこで根治性を損なわず SMA 神経叢を (半周だけでも) 温存できる症例の選択を目的とし、膵管癌切除材料を用いて同神経叢への微小癌浸潤の分布様式を組織診断と K-ras 遺伝子診断によって解析し、その結果を肉眼・組織学的背景因子別に比較した。

膵頭部膵管癌の SMA 神経叢浸潤は、組織型やリンパ節転移とは相関はなかったが、腫瘍径が大きく腓後腹膜側浸潤を来した症例に高率、且つ、右側から左側へ向かう連続性進展の可能性が示唆された。

腓外進展の無い症例 (T 1-2) には SMA 神経叢浸潤は認められず、腓外進展があっても門脈浸潤陰性例 (T 3) では SMA 神経叢浸潤は右側までであった。左側にまで浸潤を認めた全症例が T 4 症例であった。

本研究は T 3 以下、特に T 1-2 症例では SMA 神経叢を右側のみ切除し左側を温存しても根治性を損なわないことが示唆された。膵頭部癌に対する神経叢温存術式は、術後の QOL の改善に大きく寄与するものと評価でき、博士 (医学) の学位に値するものと認める。