
手術 第58巻 第10号 平成16年9月15日発行 別冊

Operation

新たに形成した大伏在静脈
による肝静脈・門脈再建

阪本良弘 山本順司 山口俊晴
佐野 力 島田和明 小菅智男

金原出版株式会社



新たに形成した大伏在静脈 による肝静脈・門脈再建

阪本良弘* 山本順司** 山口俊晴*³

佐野 力* 島田和明* 小菅智男*⁴

はじめに

肝胆膵外科領域の悪性腫瘍切除術においては主要肝静脈や門脈の合併切除・再建を余儀なくされる場合がある。静脈の再建にはさまざまなグラフトが使用されている。総腸骨静脈は太い静脈の再建を行うのに十分な口径があるが、静脈採取側下肢の浮腫を必ず伴う。左腎静脈の採取は左腎機能の低下を招くことがあり、症例によっては適切ではない。大伏在静脈は採取後の下肢の浮腫は伴わないが、そのまま使用するには口径が小さすぎるといふ不具合がある。最近我々は伏在静脈を形成して口径の大きな静脈グラフトを作製し、肝静脈や門脈の間置再建を行ってきたので紹介する。

I. 肝静脈・門脈再建の適応

① 主要肝静脈（左・中・右肝静脈）の合併切除が必要でかつ、その静脈のドレナージ領域の肝実質を温存したい場合、

② 浸潤性膵管癌などの膵腫瘍症例で門脈や上腸間膜静脈の比較的広範な合併切除が必要な場合、
が肝静脈・門脈再建の主な適応である。

移植を除く通常の肝切除で肝静脈の再建が絶対適応となる場合²⁾はまれである。しかし、大腸癌肝転移症例では再肝切除を行うことが少なくなく、のちの肝切除の可能性を広げるために、我々は症例を選んで積極的に主要肝静脈を再建してきた。静脈の合併切除・再建を行う場合も、静脈壁の部分切除で十

分な場合が多く、間置再建は必ずしも必要ではない。しかし、膵体尾部切除における門脈合併切除例で門脈-上腸間膜静脈間を端端に吻合するのは、膵頭部切除の場合に比べて困難であるし、また、肝S7-8を占居する、右肝静脈に浸潤した腫瘍を切除する場合に肝S6を温存しようとするれば（下右肝静脈の欠損例においてであるが）、右肝静脈は部分切除よりも間置再建したほうが術式を単純化できるメリットがある。

II. グラフトの作製

再建する静脈の口径と必要なグラフトの長さを術中超音波などで確認する。およそ1cmの口径と2cmの長さがあれば、グラフトは伸びるので、十分な場合が多い。大伏在静脈の口径はせいぜい3~4mmであり、そのまま間置するには細すぎる。大伏在静脈をおよそ〔必要な静脈の口径(cm)]×9(cm)採取する。静脈は *ex situ* では収縮するので9~12cm程度採取することになる。大伏在静脈の大腿静脈への流入部から尾側5cm以内には分枝が多いため、これより末梢を使用している。静脈を長軸方向に切開し、これを長軸に対して3等分し、3~4cmの小片に分け、これらを短冊状に並べて7-0ナイロン糸の結節縫合で1枚のシートを作製する(図1)。シートを短冊が横並びになるように円筒状に巻き、7-0ナイロンの結節縫合で円筒状に形成する。できあがるグラフトは径1cm、長さは(大伏在静脈の円周)×3(cm)で *ex situ* では約2~3cmとなるが、円筒の長軸方向によく伸展する。

III. 口径差のある静脈の再建

たとえば右肝静脈は下大静脈側が径1cmでも、末梢側では径が細い場合があり、口径差に応じてグラフトを作製したほうが収まりが良い。その場合は

* Yoshihiro SAKAMOTO et al. 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科

** Junji YAMAMOTO 癌研究会附属病院消化器外科 副部長

*³ Toshiharu YAMAGUCHI 同外科 部長

*⁴ Tomoo KOSUGE 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 部長

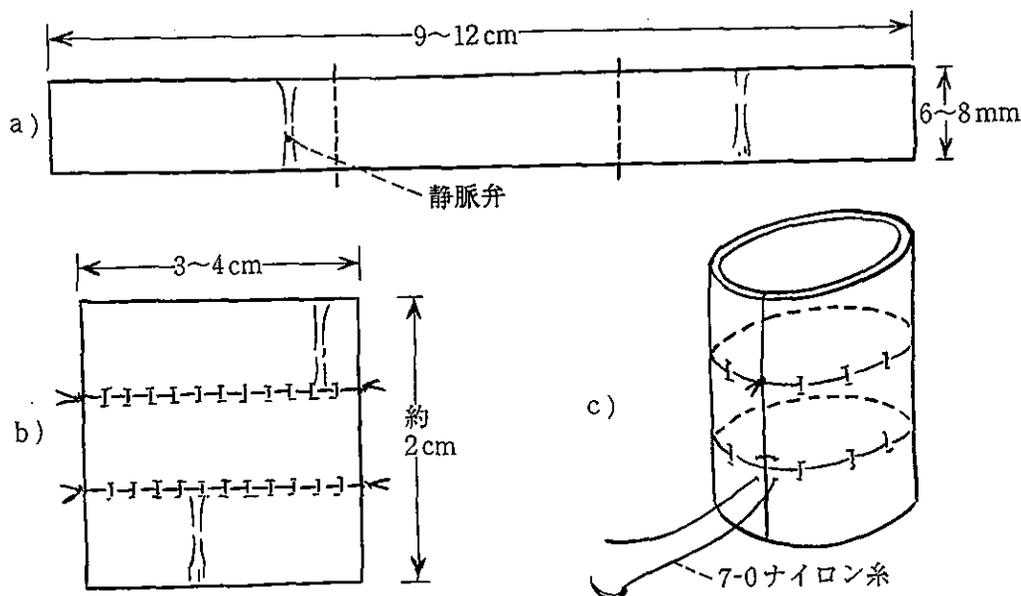


図 1 (文献 1 Figure 1 より改変)

- a) 通常約 9 cm の大伏在静脈を採取し、長軸方向に切開する。静脈弁を確認、切開する。約 3 cm の切片に 3 等分する。
- b) 3 つの切片を並べてシートを作製する。7-0 ナイロン糸による結節縫合で行う。
- c) シリコンドレーンにシートを巻きつけて、円筒状のグラフトを作製する。切片の境界の隅はとくに入念に縫合閉鎖する。

表 1 大伏在静脈グラフトの間置使用症例

症例	年齢(歳)性別	疾患	腫瘍浸潤静脈	術式	再建静脈
1	73 女	大腸癌肝転移	右・中肝静脈	肝 S 7-8 部分切除	中肝静脈
2	53 男	食道癌肝転移	右肝静脈	肝 S 7-8 部分切除	右肝静脈
3	62 女	大腸癌肝転移	中肝静脈	肝 S 4-8 部分切除	中肝静脈
4	58 男	膵島細胞腫	門脈	腫瘍切除・門脈合切	門脈
5	57 男	膵癌	門脈	膵頭十二指腸切除	門脈

下記の症例 2 にあるように、少しずつ長さの違う切片を並べて台形のシートを作り、それらを円筒状に並べることで解決される。

IV. 結 果

表 1 のように、大伏在静脈グラフトを 5 症例の肝静脈や門脈に間置した。グラフトの血栓症や下肢の浮腫を生じた症例は 1 例もなかった。以下に具体例を提示する。

V. 症例 2：右肝静脈再建例

53 歳男性、食道癌同時性肝転移症例。S7-8 に 4.2 cm の肝転移を認め、右肝静脈は腫瘍に浸潤されていた (図 2)。食道癌と転移性肝癌の同時切除であり、肝切除による侵襲は極力減らすべきであると判断した。切除量の大きな右肝切除は避け、肝 S7-8 の部分切除を行うと、本症例は下右肝静脈を認めないために、肝 S6 領域のうっ血をもたらす可能性があることから、肝 S7-8 部分切除と右肝静脈の合併切除、再建術を施行することにした。

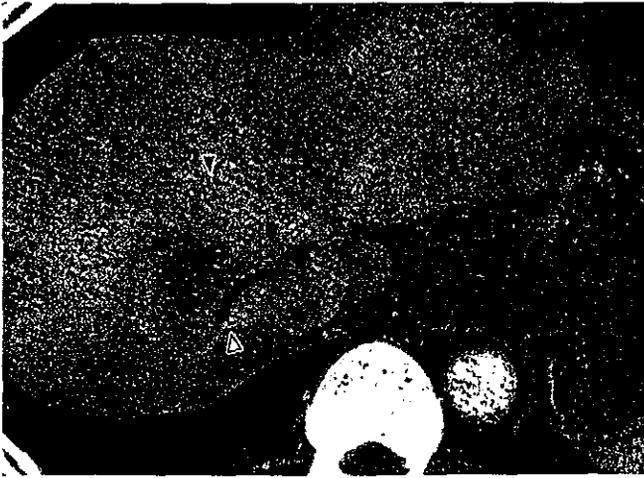


図2 CTスキャンの晩期相で、肝7-8にわたる低濃度領域を認め(矢尻)、食道癌の肝転移と診断された。右肝静脈に浸潤している(白矢尻)。

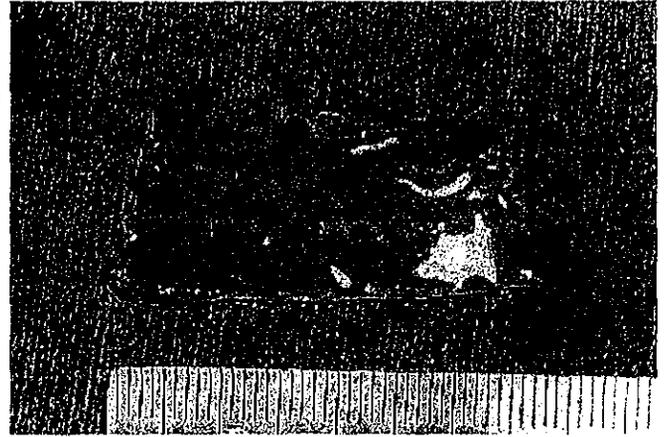


図3 大伏在静脈をそれぞれ4.0, 3.5, 3.0 cmの3枚の切片に切り分け、それらを並べて台形のシートを作製する(文献1 Figure 2より転載)。

原発食道癌は胸部下部食道の長さ4 cm, 約半周性の病変で、右開胸開腹、食道亜全摘、後縦郭胃管挙上、胸腔内食胃吻合術を肝切除に先行して施行した。術中超音波検査で観察すると、肝部分切除を行う予定切離面上で右肝静脈の中枢側と末梢側に口径差を認めたため、約10 cmの大伏在静脈を採取後、図のように4.0, 3.5, 3.0 cmに三分して台形のシートを作製した(図3)。このシートをシリコンドレーンの周囲に円筒状に巻くと、口径差のある静脈グラフトができあがった(図4)。右肝静脈を合併切除後(図5)、グラフトによる間置再建を行い(図6)、ドプラ超音波で右肝静脈末梢の血流を確認した(図7)。術後3週目のCT画像でも再建静脈の開在が確認された(図8)。

VI. 考 察

大伏在静脈の形成方法には、静脈を開いて二等分し、縦に2列に並べてから円筒状に形成するUrayamaの報告もあるが³⁾、やや口径が細く、主要肝静脈や門脈の再建には不向きであると思われる。最近、再報告されたSpiral graft⁴⁾⁵⁾はドレーンチューブの周囲に大伏在静脈を巻きつけて形成する方法であり、本質的には我々が紹介した方法と同様であるが、伸長した場合にねじれや狭窄が生ずる恐れがあると思われる。紹介した大伏在静脈グラフト作製

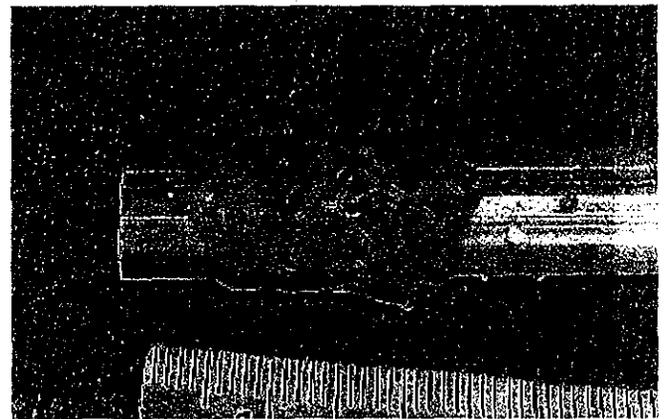


図4 シートをドレーンに巻き付けて結節に縫合すると、口径差のあるグラフトができあがる。

法は、その採取と作製に約1時間を要するものの、必要な静脈の口径や長さを考慮しながら、計画的に大伏在静脈を採取でき、十分な口径と壁の強度を持ったグラフトを得ることが可能で、術後の下肢の浮腫も来さない有用な方法と思われる。

生体肝移植においては中肝静脈付あるいは中肝静脈を再建した右葉グラフトが移植後の好成績につながり、積極的にレシピエント中肝静脈を再建する方向にあるが⁶⁾⁷⁾、通常の肝切除、とくに転移性肝癌の肝切除で肝静脈再建が絶対的適応となる場合はほとんどない。しかし一方、1本の肝静脈の犠牲から



図5 肝S7-8を右肝静脈とともに部分切除した。右肝静脈の中枢と末梢側をそれぞれ血管鉗子で把持している。

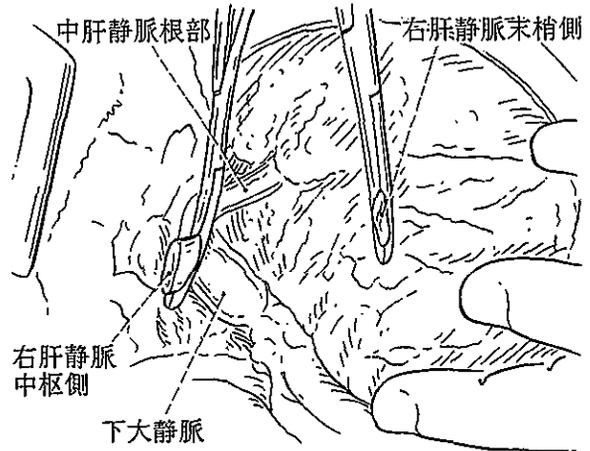


図6 口径差を持たせたグラフトで右肝静脈を再建した。グラフトには伸縮性があり、もともと2cmのグラフトでも4~5cm長にまで伸びる。

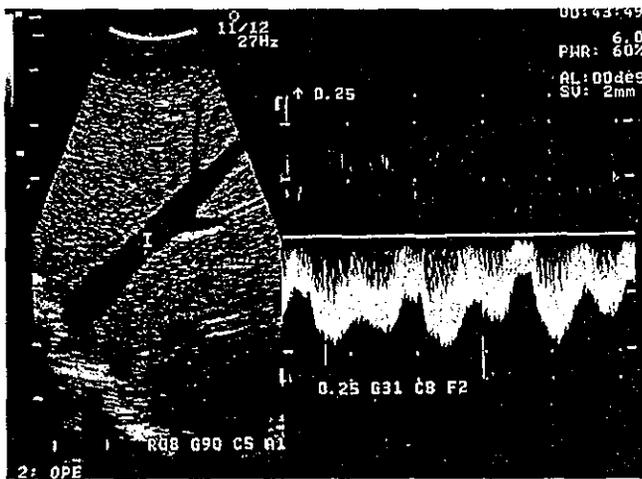
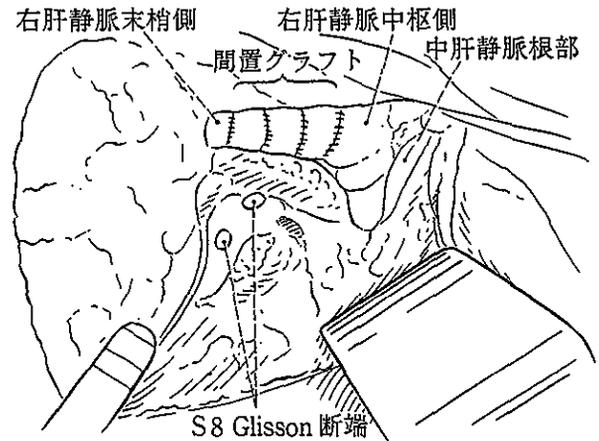


図7 ドプラ超音波検査で右肝静脈の血流波形を確認する。



図8 術後3週間目のCTスキャンで再建後の右肝静脈(矢尻)が十分に造影されることを確認した。

うっ血領域の壊死に至る場合もあることを念頭におき⁴⁾主要静脈再建や門脈本幹の間置再建の手段を持ち、いつでも再建可能なように準備しておくことが、手術の適応拡大や術後の安全性の確保には重要である。

文 献

- 1) Sakamoto Y et al : Reconstruction of hepatic or portal veins using newly customized great saphenous vein grafts. *Langenbeck's Arch Surg* 389 : 110—113, 2004
- 2) Takayama T et al : Re-reconstruction of a single remnant hepatic vein. *Br J Surg* 83 : 762—763, 1996
- 3) Urayama H et al : Reconstruction of jugular and portal blood flows using remodeled great saphenous vein grafts. *Surg Today* 23 : 936—938, 1993
- 4) Nghiem DD : Spiral gonadal vein graft extension of right renal vein in living renal transplantation. *J Urol* 142 : 1525, 1989
- 5) Veroux P et al : Compete renal vein disruption during living kidney transplantation : Successful repair with spiral vein graft. *Surgery* 134 : 511—512, 2003
- 6) Sano K et al : Evaluation of hepatic venous congestion : proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg* 236 : 241—247, 2002
- 7) Fan ST et al : Determinants of hospital mortality of adult recipients of right lobe liver donor liver transplantation. *Ann Surg* 238 : 864—870, 2003
- 8) Kakazu T et al : Reconstruction of the middle hepatic vein tributary during right anterior segmentectomy. *Surgery* 117 : 238—240, 1995

* * * * *

 * * *

 * *

胆嚢癌手術を見直す

胆管切除の根拠
—臨床成績からみた検討*—小菅 智男¹⁾・島田 和明¹⁾・佐野 力¹⁾・阪本 良弘¹⁾

要約：胆嚢癌根治手術における肝外胆管切除の意義を切除成績から検討した。組織学的胆管浸潤がなく、病変の主座が胆嚢管ではない症例で肝外胆管切除を行ったもので行わなかったものの長期予後を比較した。進行度分布の違いを考慮しても、肝外胆管切除によって予後が改善したことを示唆する所見は得られなかった。むしろ、肝外胆管切除がかえって悪影響を及ぼしている場合もあり得ると考えられた。したがって、胆嚢癌に対する肝外胆管切除の適応は慎重に検討するべきである。

Key words：胆嚢癌, 胆管切除, 術式

はじめに

胆嚢癌に対する根治手術としていわゆる拡大胆摘術が提唱されてから久しい。その原型は1950年代にGlennらによって提唱された術式にまで遡る¹⁾。これは、胆嚢に胆嚢床(肝床)切除と肝十二指腸間膜のリンパ節郭清を加えたものであった。しかし、その成績は必ずしも満足できるものではなかった。本邦では、1980年代に入ると、これに肝外胆管切除や膵頭十二指腸切除あるいは肝葉切除を加えることによって根治性の向上を図ろうとする試みがなされるようになった。その結果、さまざまな「拡大根治切除術式」が行われてきた。これらの付加術式のうち、肝外胆管切除は手術侵襲をあまり増大させずに根治性を向上させる方法として推奨された²⁾。

かつては、ほとんどの症例が進行癌であったため、肝外胆管切除による不利益が議論されることはなかった。しかし、画像診断の発達に伴って比較的早期の症例が増加しつつあり、肝外胆管切除の意義と適応を検討するべき時期に至っていると考えられる。

I. 肝外胆管切除の功罪

1. 肝外胆管切除によって期待される効果

肝外胆管切除を付加することによって期待される腫瘍学的な効果としては次のようなものがあげられる。

1) 直接的な効果

胆嚢管を介した進展あるいは肝十二指腸間膜浸潤による肝外胆管への直接浸潤を除去することができる。

2) 潜在的な効果

肝十二指腸間膜は脈管構造が複雑なため(図1)、十分な郭清を行うことは容易ではない。特に、結合組織の郭清は技術的に難しいばかりではなく、総胆管の虚血性障害を惹起する危険性もある。肝外胆管切除を行えば、脈管構造が単純化され、胆管虚血の危険性も回避することができるため、肝外胆管を温存した場合に比べると徹底した郭清を容易に行うことができる。

2. 肝外胆管切除による不利益

1) 手術侵襲

切除範囲を拡大することは手術侵襲の増大につながる。しかし、肝十二指腸間膜の郭清を前提とするのであれば、肝外胆管を温存する場合でも全長を露出することになるので、胆管切除を加えることによる侵襲はわずかである。ただし、胆管切除を行えば、胆道再建が必要になるので手術時間は多少延長する。

* Resection of Extrahepatic Bile Duct in Radical Surgery for Gallbladder Cancer—Surgical Results

1) 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科(〒104-0045 中央区築地5-1-1)

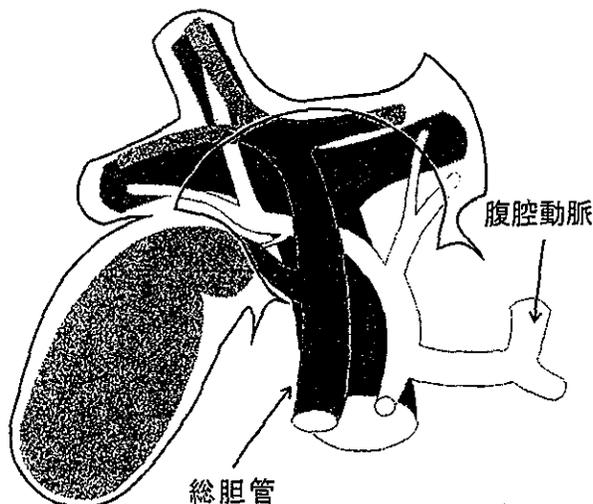


図 1 胆嚢・肝十二指腸間膜の構造

2) 十二指腸乳頭機能の廃絶

肝外胆管を切除すると胆管（肝管）消化管吻合が必要となり、十二指腸乳頭機能は失われる。その結果、腸内細菌の胆道系への逆流が起こりやすくなり、胆管炎の発生が助長されることになる。ただし、通常は一過性の発熱を起こす程度にとどまり、日常生活に支障を来すほどのことはない。しかし、全身状態が悪化した場合や何らかの理由で免疫力が低下した場合には重篤化する危険性がある。例えば、術後に再発を来した状態がこれにあたる。抗癌剤治療の副作用として骨髄抑制が起こった場合や癌の進行によって全身状態が低下した場合には、胆管炎が致命的な敗血症を引き起こすかもしれない。肝外胆管切除による不利益は、切除手術によって治療に至った症例では最小限度にとどまる。その一方で、再発を来した症例では逆に生命予後を短縮させる危険性もあるのである。

II. 胆管切除の意義を臨床的に評価するには

切除手術を前提とする限り、病変が胆管に及んでいる場合には胆管切除を行うことに議論の余地はない。問題となるのは予防的な切除の意義である。肝外胆管切除は根治性の向上を期待して行うわけであるが、上に述べたように悪影響のあることも考えられる。効果と不利益のバランスはどのように評価したら良いのであろうか。臨床病理学的方法で予後に関わる因子を比較したり、胆管炎の発生頻度を調査したりしても、全体としての有益性を評価することは難しい。むしろ、単純に生存期間を比較するほうが、肝外胆管切除を行うことによる長期成績への影響を総合的に評価できると考えられる。

表 1 進行度の分布

fStage	肝外胆管	
	温存	切除
I	13 (31.7%)	2 (13.3%)
II	12 (29.3%)	3 (20.0%)
III	5 (12.2%)	4 (26.7%)
IVa	4 (9.8%)	3 (20.0%)
IVb	7 (17.1%)	3 (20.0%)
合計	41	15

*stage 分類は胆道癌取扱い規約第 5 版による

客観的な比較を行うためには、どちらの術式も腫瘍学的に許容できる症例を対象とした無作為化比較試験を行うのが理想的ではあるが、現実的には難しい。

次善の策としては、過去の症例を用いた症例対照研究で治療成績を検討することになる。しかし、この場合にはバイアスの発生を最小限度にするように留意する必要がある。背景因子の頻度に有意差がなくても、バイアスが隠れていることは少なくない。特に、比較する 2 群間での分布が極端に異なる因子はそれ自体がバイアスになる可能性が高いので注意が必要である。例えば、病変の主座が胆嚢管にあれば、特別な理由がない限り肝外胆管切除を行うであろう。その結果、胆嚢管癌に特有な要素は胆管切除群に偏ることになる。

III. 自験例でのデータ

1. 対象

上記のような考察に基づき、自験例を retrospective に検討した。1980 年から 2000 年の間に切除手術を行った胆嚢癌症例のうち組織学的肝外胆管浸潤がなかったのは 76 例であった。これらのうち他臓器悪性腫瘍を合併していたものと腫瘍の主座が胆嚢管であったものを除いた 56 例を対象とした。平均年齢は 65 歳 (32 歳～81 歳) で男女比は 23 : 33 であった。これらのうち、肝外胆管切除が行われていたのは 15 例で残りの 41 例では胆管は温存されていた。なお、胆管浸潤がない場合に肝外胆管切除を行うかどうかは、術者の好みによった。また、進行度分類は胆道癌取扱い規約第 5 版を用いた。

2. 結果

胆管切除群と胆管温存群の年齢に差はなかった。男女比は胆管温存群が 19 : 22 であったのに対して胆管切除群では 4 : 11 と女性がやや多かった。腫瘍の進行度については、有意差はなかったものの、胆管温存群では Stage II 以下のものが多く、胆管切除群では Stage

III以上のものが多い傾向にあった(表1)。両群の成績を単純に比較すると、有意差は認めなかったものの、全般に胆管温存群の方が生存率は高い傾向にあった(図2)。ただし、これは進行度分布に偏りがあったためである可能性がある。そこで、Stage II以下とStage III以上に分け、その中でそれぞれの生存曲線を比較した(図3, 4)。Stage II以下ではやはり胆管温存群のほうが胆管切除群を上回っていたが、Stage III以上では胆管切除群の成績がわずかに上回っていた。

IV. 考 察

肝外胆管切除は比較的容易に行えることから胆嚢癌根治手術ではルーチンに行う施設も少なくない。胆管を切除したほうが肝十二指腸間膜の郭清が容易になるのは確かである。また、手術のリスクが問題になるほど高まることもない。しかし、長期的には悪影響があるかもしれないという点に関してはあまり検討されてこなかった。

筆者らはこの問題に関して以前から触れてきた³⁾が、症例が増え、経過観察が長くなるにつれて予防的な胆管切除の有用性はますますはっきりしなくなってきた。以前にも同じような検討を行ったことはある⁴⁾が、その後、胆道癌取り扱い規約が改訂され、stage分類が変更されたことを受けて、新しい分類を使用し、しかも対象をさらに絞り込んで検討した。しかし、結果は同様であった。

胆嚢癌は神経周囲浸潤などの結合組織内への浸潤傾向が強いので、胆管を切除して確実に結合組織を除去すべきであるという論理はもつともである。しかし、生存曲線をみる限り、予防的な胆管切除の効果ははっきりせず、進行度の低い症例ではむしろ逆効果のようにさえみえる。もちろん、生存期間に有意差があるわけではない。また、対象とした症例群において肝外胆管切除を行うかどうかの判断は、進行度ではなく術者の好みによったはずではある。しかし、まったく中立的に術式の選択が行われたと保障するのは難しい。したがって、肝外胆管切除を行ったほうが治療成績は不良であるとまでは言えないと考える。しかしながら、少なくとも、組織学的な肝外胆管浸潤がないという条件のもとで行う予防的な肝外胆管切除が長期成績に貢献することを示す証拠はまったく得られなかった。

おわりに

胆嚢癌では癌の進展により肝外胆管切除を必要とす

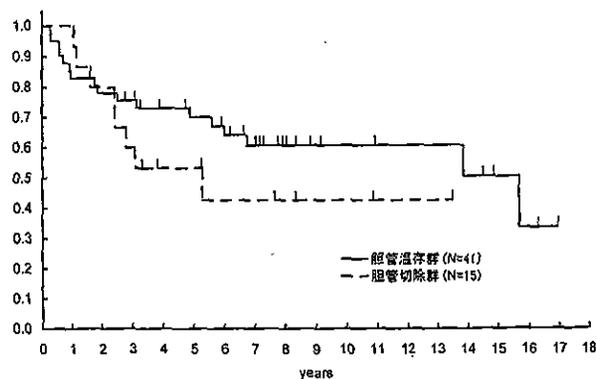


図2 対象全例での比較

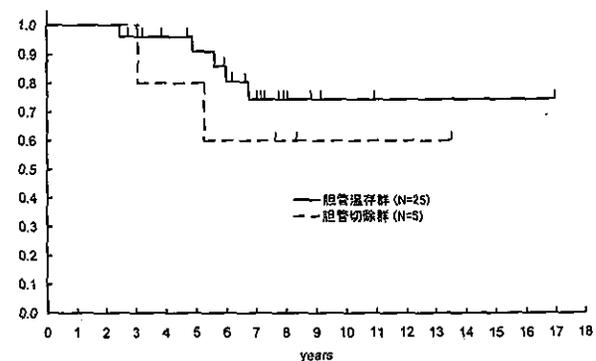


図3 fStage IおよびfStage II症例での比較

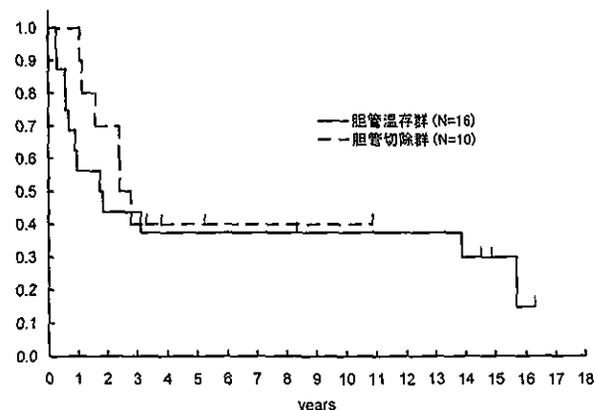


図4 fStage III, fStage IVa, fStage IVb 症例での比較

る症例が少ないが、治療成績は芳しくない。したがって、「より進行度の低い症例にこそ胆管切除の恩恵が現れるのではないか。万一、あまり効果がなかった場合でも、さしたる負担になることはないだろう。」という仮説のもとに予防的な肝外胆管切除が行われてきた。しかし、われわれの成績は、予防的な肝外胆管切除の効果に疑問を呈するばかりか、症例によっては不利に働く可能性をも示唆するものである。したがって、適応に関しては検討を重ねていくことが必要である。

参考文献

- 1) Glenn F, Hays DM : The scope of radical surgery in the treatment of malignant tumors of the extrahepatic biliary tract. Surg Gynecol Obstet 99 : 529-541, 1954.
- 2) 吉田奎介, 川口英弘, 武藤輝一 : 胆嚢癌に対する肝床胆管合併切除術. 臨外 43 : 896-901, 1988.
- 3) Kosuge T, Sano K, Shimada K, et al. : Should the bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer? Hepato-Gastroenterology 46 : 2133-2137, 1999.
- 4) 小菅智男, 島田和明, 佐野 力, ほか : 胆嚢がん手術における胆管切除の意義. 外科 65 : 411-414, 2003.

* * *

集学的治療法

小菅 智男 島田 和明 佐野 力 阪本 良弘

消化器外科 2005年2月 第28巻第2号 通巻第341号

へるす出版

集学的治療法

Multidisciplinary treatment for pancreatic cancer

小菅 智男* 島田 和明* 佐野 力* 阪本 良弘*

Tomoo Kosuge

Kazuaki Shimada

Tsuyoshi Sano

Yoshihiro Sakamoto

●要旨●膵癌の集学的治療としては、切除手術後の補助化学療法や補助放射線化学療法が代表的である。しかし、これらが臨床的に有用であることはいまだ十分には確認されておらず、臨床試験の結果が集積するのを待つ必要がある。免疫療法や術前補助療法などについてはさらにエビデンスが乏しい。膵癌に対する集学的治療は一般治療としては確立されていないと考えるべきである。

● key words : 膵癌, 補助療法, 臨床試験

はじめに

集学的治療という用語は、原理の異なる複数の治療法を組み合わせるということの意味で使われる。通常、こうした方法をとるのは、異なった特徴を組み合わせることによって相乗的な効果を狙うためである。しかし、膵癌の場合には、手術による治療成績があまりに不良なため、窮余の策として他の治療を加えたという側面が強い。前者を「積極的な集学的治療」とするならば、後者は「消極的な集学的治療」とでもいうべきものである。このような背景があるために、膵癌に関する集学的治療とは慣習的に「切除手術と何らかの補助療法との組み合わせ」という意味で用いられることが多い。また、治療の内容や方法は確立していない。本稿では、膵癌に対する集学的治療の現状を、術後補助療法を中心に解説する。

切除可能膵癌に対する集学的治療

1. 治療法の種類

切除可能膵癌に対する集学的治療とは、切除手術と

表1 補助療法として用いられる治療法の種類

放射線療法	体外照射 術中照射
化学療法	全身化学療法 動脈（門脈）内注入化学療法
その他	温熱療法 免疫療法 遺伝子治療

補助療法の組み合わせである。したがって、補助療法の内容と施行する時期によっていくつもの組み合わせがある。

補助療法として行われる治療の種類としては、表1のようなものがあげられる。これらのうちで一般の臨床に用いられるのは放射線療法と化学療法のみであり、そのほかは実験的治療の域を脱していない。

膵癌に対する補助療法は、術中・術後に行われるのが主であった。しかし、なかなか治療成績が向上しないため、最近は術前治療の試みも一部で行われるようになってきている¹⁾。術前に行う補助療法をとくに neoadjuvant treatment と呼ぶこともある。

* 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科

補助療法の評価における臨床試験の意義

補助療法の効果を客観的に評価するのは難しい。とくに、主たる治療（ここでは切除手術）の成績が不良なために補助として行われるものは、もともと、単独での効果がそれほど高いわけではない。高い効果があるのなら主たる治療に取って代わっているはずである。補助療法が行われる環境では、主たる治療や腫瘍の性質、患者側の因子など総合的な治療成績により大きな影響力のある因子がいくつも存在しているのである。したがって、集学的治療のなかで特定の補助療法がどれほど貢献したのかを評価するのは難しいことなのである。

例えば、ある補助療法を加えたところ、治療成績がよくなったとする。こうした「事実」を根拠として行われている治療が少なくない。しかし、これは事実の記載に過ぎず、この結果だけで、その補助療法が有用であると結論づけるのは危険である。新たな治療を加えたことに直接関連して、あるいは治療の行われた時期の違いによって、他の予後因子に偏りを生じたのかもしれない。相対的に影響力の大きな因子であれば偏りが小さくても無視することはできない。

したがって、補助療法の有用性を評価するためには、他の因子による影響を可能な限り排除する必要がある。評価したい因子以外は同等になるよう条件づけして選択した他の集団と比較するというのがひとつの解決策であり、これを症例対照研究という（表2）。しかし、この方法では同等性を検討した因子以外に別の偏った予後因子があることを否定できない。また、「同等」と判定した因子の偏りが無視できないものであったりすることも否定できない。症例対照研究は後ろ向きの研究であるため、対照を選び出す集団での結果に関する情報が知られている。そのため、選択する際にバイアスを生じやすいのである。

症例対照研究と同様に観察的研究であってもコホート研究と呼ばれるものは、通常、前向きに行われるので信頼性は高いとされる。例えば、胆石症患者に胆嚢癌が発生しやすいのかどうかを確かめるために、胆石のある症例群と胆石のない症例群を選び、一定期間経過観察を行って胆嚢癌の発生率を比較するというような方法である。症例を選択する時点で結果がわかっていないため、研究者の作為が入り込みにくいのである。治療に関することでも、対象とする集団の全体に適用

表2 臨床研究の種類

記述的研究	症例報告 横断的研究
観察的研究	横断的研究 症例対照研究 コホート研究
実験的研究	無作為化比較試験 自己対照試験

横断的研究とは時間的経過を追わない研究を指す。例：罹患率（記述的）、診断能（観察的）

できる条件、例えば疾患の程度に応じた治療方針などなら比較することができる。しかし、この方法も治療法の比較には適さない。治療法を決定する段階で病状や全身状態などの重要な予後因子に偏りを生じてしまうからである。

治療結果に関して比較する因子以外の予後因子による影響を受けないようにするには、それらを均等化すればよい。そのために考え出されたのが、無作為化比較試験（randomized controlled trial；RCT）である。多数の症例に対して、ある補助療法を行うかどうかをまったく無作為に決定していけば、ほかの因子は知られていないものを含めて均等に分布するはずである。もちろん、対象とするのはどちらの選択肢も適用できる症例でなければならない。このようにすれば、バイアスの影響を受けることなく、特定の治療法による影響を公平に評価できることになる。近年、推奨されるようになった evidence based medicine (EBM) において RCT が重要視されるのはこうした理由による。

もちろん、形式的には RCT であっても、研究デザインや運営法に問題があるとバイアスの入る余地がある。例えば、治療を担当する医師が研究の途中で成績をみてしまうことは重大なバイアスを引き起こしかねない。症例数が少ないうちは本来均等なはずのもので大きく偏ることがあり得る。偏った情報が届いていれば、臨床試験への参加を勧めたり、内容を説明したりする時点で中立性を保ちにくくなるからである。

RCT の結果は高く評価されるため、ひとたび誤った結果が発表されると、その悪影響は甚大である。補助療法の有用性を客観的に評価するためには欠かすことのできない方法論であるが、発表された結論を鵜呑みにせず、批判的に検討するようにならなければならない。

膵癌に対する補助療法の評価

膵癌については、外科的な治療成績が不良なことを理由にして補助療法の必要性を唱える論理が少なくない。しかし、この発想は一面的過ぎる。補助療法を行うということは、侵襲の大きな膵癌根治切除術からようやく回復した患者に新たな負担を強いるということでもある。治療を行うからには、その負担に相応する効果が期待できなければならない。膵癌の場合、たとえ切除例であっても期待できる生存期間はさほど長くない。多少は有効な治療であったとしても、効果の低い治療は患者に残された貴重な時間を浪費することになってしまう。つまり、他の疾患では有効な補助療法であっても、膵癌の症例に対しては、総合的に有害であることもあり得るのである。

このような理由から、膵癌に対する補助療法の意義は、臨床試験を行って慎重に見きわめなければならない。しかし、膵癌の切除症例数は大腸癌や胃癌に比べるとかなり少ない。そのうえ、手術の侵襲が大きいいため、術後経過のばらつきが大きい。そのため、RCTに適した症例はあまり多くない。しかも、疾患が重篤であるために、無作為化を行う臨床試験への同意は得られにくい。こうした事情があるためか、膵癌の補助療法に関して、これまでに発表されたRCTの数は世界的にみても驚くほど少ない(表3)。

これまでに行われた術後補助療法に関するRCT

1. GITSG

1985年に発表されたアメリカのGastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)によるものが膵癌の切除症例に対する最初の本格的なRCTである²⁾。膵癌の組織学的治癒切除症例を対象として、術後補助放射線化学療法の効果を検討する多施設共同研究であった。補助療法の内容は、5-FUの投与下に40Gyの体外照射を行い、照射終了後は5-FUの全身投与を2年間継続的に繰り返すというものであった。100例を集積する予定で開始されたが8年間に49例(うち適格例は43例)しか登録されず、中間解析を行った結果、有意差があったので中止したことになっている。

この結果をもとに、アメリカでは補助療法として放射線化学療法が標準とみなされるようになった。時代

表3 これまでに報告された主なRCT

グループ	報告年	治療法
GITSG	1985	chemoradiotherapy*
Norway	1993	chemotherapy
EORTC	1999	chemoradiotherapy
ESPA-1	2004	chemoradiotherapy, chemotherapy*

* 有意差ありとされたもの

が古いため止むを得ないが、現在の常識からすると試験の運営から結果の解釈にいたるまで数々の問題があり、結論の信頼性にはかなりの疑問がある。筆者の個人的な見解としては、この試験のデータからは「放射線化学療法の補助療法としての有用性が示唆されるものの統計学的には証明できなかった」と結論するのが妥当であったと考える。しかし、その後長い間、このGITSGの結論に反駁する者はなく、立派なエビデンスとして診療方針に大きな影響を与えてきた。先にも触れたが、RCTの危険な側面を示す例といえる。

2. ノルウェー・グループ

Bakkevoldらは1993年に乳頭部癌を含む膵頭部領域癌を対象としてdoxorubicinとMMCおよび5-FUの3者併用療法(AMF療法)を用いた補助化学療法に関するRCTの結果を発表した³⁾。全体で60例が登録され、治療群(n=31)と観察群(n=29)の生存期間にgeneralized Wilcoxon検定で有意差を認めなかったが、中間生存期間に有意差があったと記述されており、これを元に補助化学療法は有用であると主張している。この結論も、はなはだ疑問の残るものである。

3. EORTC

1999年にEuropean Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)は、症例数の不足に対処するため、国際多施設共同研究で5-FUをベースにした補助放射線化学療法を評価するために行ったRCTの結果を発表した⁴⁾。膵頭部領域のすべての癌(膵頭部癌、乳頭部癌、下部胆管癌)を対象としたものであったが、114例の膵癌適格症例を別個に扱った分析結果も示された。生存曲線は放射線化学療法群のほうが若干良好であったが、統計学的な有意差はなかったと結論された。他の予後因子に多少の偏りがみられるなどしていたので、妥当な結論と考えられる。

表4 ESPAC-1の症例内訳

		放射線化学療法		合計
		なし	あり	
化学療法	なし	69	73	142
	あり	75	72	147
合計		144	145	

重要なことは、これによって、14年前のGITSGの結論にはじめて疑問が投げかけられることになったことである。

4. ESPAC-1

European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) は補助放射線化学療法と補助化学療法の有用性を評価する目的でEORTCよりさらに大規模な国際多施設共同研究を行った。この試験は、2種類の補助療法をそれぞれに無作為化するtwo-by-two factorial designという方法(表4)で開始されたが、途中でプロトコルが変更され、どちらかを無作為かすれば他方は任意でよいことになった。2001年に541例の適格例による中間解析という形で報告があり⁵⁾、補助化学療法は有効だが、補助放射線化学療法は無効であると結論された。しかし、症例は多かったものの治療の内訳が非常に複雑であったため、信頼性に疑問がもたれた。こうした批判に答える形で、two-by-two factorial designで集積された289例のみを対象とした解析結果が最終報告として2004年に発表された。結論は変わらず、補助化学療法の有効性を支持し、補助放射線化学療法はむしろ逆効果とするものであった⁶⁾。

補助療法に関するエビデンス

術後補助療法としての化学療法や放射線化学療法の評価に関するRCTは数が少なく、しかも詳細にみていくと結論の信頼性が必ずしも高くはないものが多い。したがって、有用性についての評価は定まっていないと考えるべきであろう。ましてや、免疫療法、遺伝子治療、neoadjuvant療法などについては臨床的な有用性について評価に値する臨床試験の報告はまだない。パイロット的なもので一見良好な成績を報告しているものはあるが、きちんとした臨床試験の結果が出揃うまでは試験的治療と認識するべきである。

切除不能膵癌に対する集学的治療

切除不能膵癌に対する治療としては局所進行膵癌に対する放射線化学療法が代表的なものである。これについてもエビデンスは微妙なところがある。1981年前出のGITSGが放射線単独療法との比較を行うRCTの結果を報告し、放射線化学療法の治療成績が優れていたとした⁷⁾。しかし、ECOGが5-FU単独の化学療法と比較した結果では放射線化学療法の優位性は認められなかった⁸⁾。したがって、切除不能膵癌に対しても集学的治療の有用性は十分に実証されているとは言いがたい。

おわりに

膵癌に対する集学的治療について補助療法を中心に解説した。少なくとも現時点では、有用性が十分に確立された集学的治療はない。したがって、臨床試験以外の目的で集学的治療を積極的に勧める理由はない。治療にあたる医師はこうした現実を理解し、説明していかなければならない。

参考文献

- 1) Ghaneh, P., Slavin, J., Sutton, R., Hartley, M. and Neoptolemos, J. P.: Adjuvant therapy in pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.*, 7: 482~489, 2001.
- 2) Kalsner, M. H. and Ellenberg, S. S.: Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch. Surg.*, 120: 899~903, 1985.
- 3) Bakkevold, K. E., Amesjo, B., Dahl, O. and Kambestad, B.: Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: Results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. *Eur. J. Cancer*, 5: 698~703, 1993.
- 4) Klinkenbijn, J. H., Jeekel, J., Sahnoud, T. and van Pei, R., Couvreur, M. L., Veenhof, C. H., Arnaud, J. P., Gonzalez, D. G., de Wit, L. T., Hennipman, A. and Wils, J.: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative

resection of cancer of the pancreas and periamпуляр region : Phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann. Surg., 230 : 776~784, 1999.

5) Neoptolemos, J. P., Dunn, J. A., Stocken, D. D., Almond, J., Link, K., Beger, H., Bassi, C., Falconi, M., Pederzoli, P., Dervenis, C., Fernandez-Cruz, L., Lacaine, F., Pap, A., Spooner, D., Kerr, D. J., Friess, H., Buchler, M. W. and European Study Group for Pancreatic Cancer : Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer : A randomized controlled trial. Lancet, 358 : 1576~1585, 2001.

6) Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., Hickey, H., Beger, H., Fernandez-Cruz, L., Dervenis, C., Lacaine, F., Falconi, M., Pederzoli, P., Pap, A., Spooner, D., Kerr, D. J., Buchler, M. W. and European Study Group for Pancreatic Cancer : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N. Engl. J. Med., 350 : 1200~1210, 2004.

7) Moertel, C. G., Frytak, S., Hahn, R. G., O'Connell, M. J., Reitemeier, R. J., Rubin, J., Schutt, A. J., Weiland, L. H., Childs, D. S., Holbrook, M. A., Lavin, P. T., Livstone, E., Spiro, H., Knowlton, A., Kalsner, M., Barkin, J., Lessner, H., Mann-Kaplan, R., Ramming, K., Douglas, H. O., Jr., Thomas, P., Nave, H., Bateman, J., Lokich, J., Brooks, J., Chaffey, J., Corson, J. M., Zamcheck, N. and Novak, J. W. : Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil : The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer, 48 : 1705~1710, 1981.

8) Klaassen, D. J., MacIntyre, J. M., Catton, G. E., Engstrom, P. F. and Moertel, C. G. : Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : A randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil-an Eastern Cooperative Oncology Group Study. J. Clin. Oncol., 3 : 373~378, 1985.

癌についての

505の質問

に答える

編著 ■ 小川道雄 熊本大学外科学第二講座教授

一般外科で治療する癌に関する正確な知識を、
専門医がQ&A形式により平易に解説！

患者・家族に対するインフォームド・コンセント、
専門医への紹介・情報提供のための参考書として、
また癌についての正しい理解を深めるために最適！

好評！

癌診療専門医に
一般実地医家に
レジデント及び研修医に
癌専門看護師に

- B5判・536ページ
- 図307点／表226点／写真210点
- 定価6,090円(税込)・配送料420円
- ISBN4-89269-444-4

へるす出版 〒164-0001 東京都中野区中野2-2-3 TEL.03-3384-8035 FAX.03-3380-8645 <http://www.herusu-shuppan.co.jp>

外科治療 Vol. 90 (2004:増刊)

癌の標準手術アトラス

肝癌・胆嚢癌・膵癌の標準手術－膵癌に対する標準手術
幽門輪温存膵頭十二指腸切除術

元井 冬彦 福山 尚治 江川 新一
砂村 眞琴 武田 和憲 松野 正紀

永 井 書 店

膵癌に対する標準手術 - 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術

Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for pancreatic carcinoma (PpPD)

元井 冬彦
MOTOI Fuyuhiko

福山 尚治
FUKUYAMA Naoharu

江川 新一
EGAWA Shinichi

砂村 眞琴*
SUNAMURA Makoto

武田 和憲**
TAKEDA Kazunori

松野 正紀***
MATSUNO Seiki



東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野 *講師 **助教授 ***教授

Key word 幽門輪温存膵頭十二指腸切除/膵頭部癌/幽門リンパ節/膵管内乳頭粘液腺癌

幽門輪温存十二指腸切除は、良性疾患に対する術式として考案されたが、現在は膵頭部癌に対しても適応を拡大しつつある。全胃と十二指腸球部を温存することで、術後のQOLが良好に保たれ、膵管内乳頭粘液腺癌は良い適応となる。また、後腹膜郭清や血管合併切除を併施することで、大部分の浸潤性膵管癌に対して適応可能である。しかし、浸潤性膵管癌の治療成績は不良であり、最適な術式かどうか無作為比較試験で確認する必要がある。

概 説

■手術適応■

膵頭部の悪性腫瘍に対する適応として、①幽門部・十二指腸球部に腫瘍の直接浸潤がないこと、②幽門リンパ節に転移のないこと、③腫瘍が切除範囲に含まれること、があげられる^{1)~4)}。膵管上皮に限局する膵管内乳頭粘液腺癌(Intraductal papillary-mucinous carcinoma: 以下IPMC)は、良い適応である。しかし、膵実質浸潤が進行すると、浸潤性膵管癌と同様の転帰を辿るとされるため、幽門部・十二指腸への浸潤・穿破がないこと、幽門リンパ節に転移がないことを確認する。浸潤性膵管癌に対する適応は、議論の分かれるところである。膵癌の切除例および剖検例の十二指腸浸潤の陽性率は、病理所見で約40%に達している⁵⁾。

十二指腸浸潤陽性例では、幽門輪・十二指腸球部が温存可能か、慎重に判断する。また、高率にリンパ節転移を来し、癌取扱い規約上も6番リンパ節が2群リンパ節に分類されており、肉眼的に腫大がない場合でも、術中迅速病理診断で確認する。

■術前の注意点■

開腹手術に必要な検査に加え、合併病変や合併症に対するリスクを把握しておく。悪性腫瘍では腫瘍マーカーを、ラウ腫瘍では膵内分泌ホルモンを測定する。胆管と膵を切除するため、ERCPやPTCDの情報は重要である。同時に、採取液の細胞診検査も行う。浸潤性膵管癌では、CTAP

やMRIで肝転移の有無を確認する。血管浸潤の評価は血管造影で行うが、動脈根部の所見が見落とされる場合があり、静脈造影ヘリカルCTやCTAPでも確認する。

閉塞性黄疸例は、PTCDなどで減黄しておく。胆管炎合併例では、胆汁培養と胆汁性移行性の良い抗生物質の投与を行う。またしばしば出血傾向が存在するため、凝固系の検査と必要に応じてビタミンKの投与を行う。多くの症例で耐糖能異常が存在しており、血糖/尿糖日内変動を測定し、経口血糖剤使用例ではインスリンに切り替えておく。浸潤性膵管癌の場合、結腸を合併切除することがあり、大腸の前処置が必要である。

術後管理の要点

膵空腸吻合部近傍のドレーンは、術後数日間、低圧持続吸引にしている。排液中の膵酵素を測定し、膵空腸吻合部の縫合不全を早期に診断するように努める。蛋白栓や屈曲により閉塞しやすいので注意する。膵空腸吻合部の縫合不全は、残膵が正常で膵管拡張がない症例で、術後1週間前後で生じることが多い。炎症所見(発熱、腹痛、白血球やCRPの増加)などで推測でき、ドレーン排液中アミラーゼ値で診断する。排液のアミラーゼ値は、通常1,000単位以下であり、5,000単位以上の場合には縫合不全の可能性が高い。プロテアーゼインヒビターを投与し、CT検査にて腹腔内貯留液やドレーン位置を確認する。ドレナージ良好であれば、持続吸引で保存的に治療できる。有効なドレナージができず、炎症所見が進行する場合、

再開腹により洗浄ドレナージを行う。腹腔内出血の最たる要因は、膵空腸吻合部の縫合不全である。縫合不全を認めた症例では腹腔内出血が起こることを予想し、もし認めた場合、速やかに血管造影を行い破綻動脈に対し塞栓術を行う。止血できない場合、再手術を行う。全胃が温存されるため、Delayed gastric emptying やストレス潰瘍の発生に留意し、経鼻胃管からの排液に注意する。

遠隔成績

Traversoの原法では郭清が行われず、その後徐々に膵頭部領域の悪性腫瘍に対しても適応が拡大されてきた経緯があり、本邦では浸潤性膵管癌に対してはD2郭清を伴うPpPDが行われている¹²⁾。膵頭部癌切除術式に占めるPpPDの割合は40%近くに達しており¹⁴⁾、標準術式の一つとして認知されつつある。D2郭清を伴うPpPDにより、浸潤性膵管癌に対してもPDと遜色のない予後が得られるという報告もみられる¹⁾。欧米でもPDとPpPDで生存率に差がなかったとされている⁴⁾⁹⁾⁻¹¹⁾。本邦でも術後QOLが良好で、集学的治療の遂行率が高いため、良好な予後が得られているとの報告や¹²⁾、長期予後や再発形式で差がないとの報告がある⁴⁾。当科症例で膵頭部癌切除例の生存率を比較すると、膵頭部癌に対しても、PDとPpPDで生存率に有意差はなく、むしろPpPDで良好な成績であった(図1)。浸潤性膵管癌に比し、IPMCでは5年生存率87.5%と良好であり、PpPDの良い適応と考えられる。

手術手技

1 皮膚切開

上腹部正中切開、上腹部横切開、両側肋弓下切開(アンブレラ切開)等が用いられる。通常は上腹部正中切開で十分な視野が得られるが、肥満体などの場合、良好な視野が得られ、また術後の腸閉塞も少ない、両側肋弓下切開が有用である。

2 膵頭部および十二指腸の授動

十二指腸の外側縁に沿いWinslow孔より横行結腸間膜根部にいたるまで後腹膜を切離する。下大静脈が露出される層で、上腸間膜動脈および腹腔動脈の起始部が確認できるまで十二指腸と膵頭部を後腹膜腔より剝離する。この際、上行結腸外側縁で後腹膜を切開して上行結腸を遊離しておく

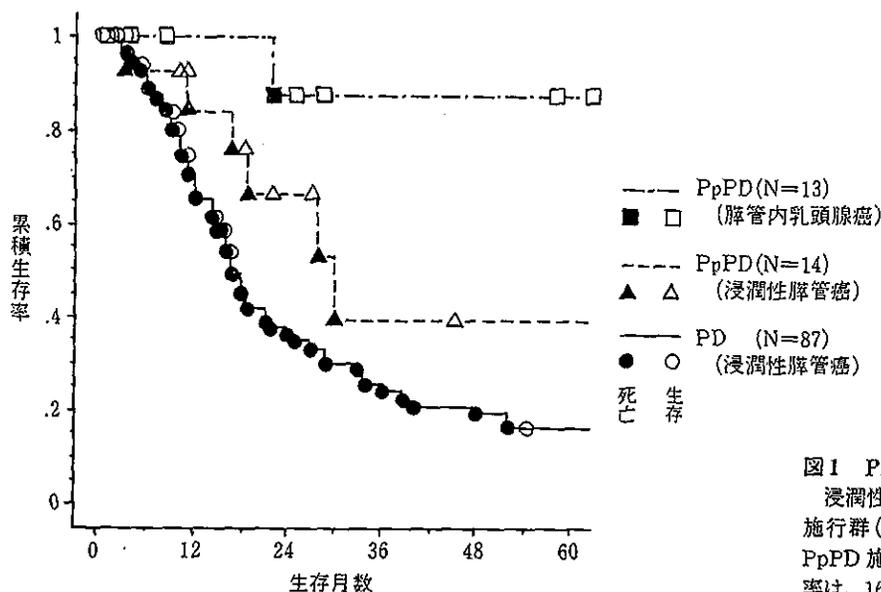


図1 PDとPpPDの治療成績

浸潤性膵管癌に対するPD施行群(86例)とPPPD施行群(14例), および膵管内乳頭腺癌に対するPpPD施行群(13例)の術後生存率. 各々の5年生存率は, 16.6%, 39.9%, 87.5%であった.

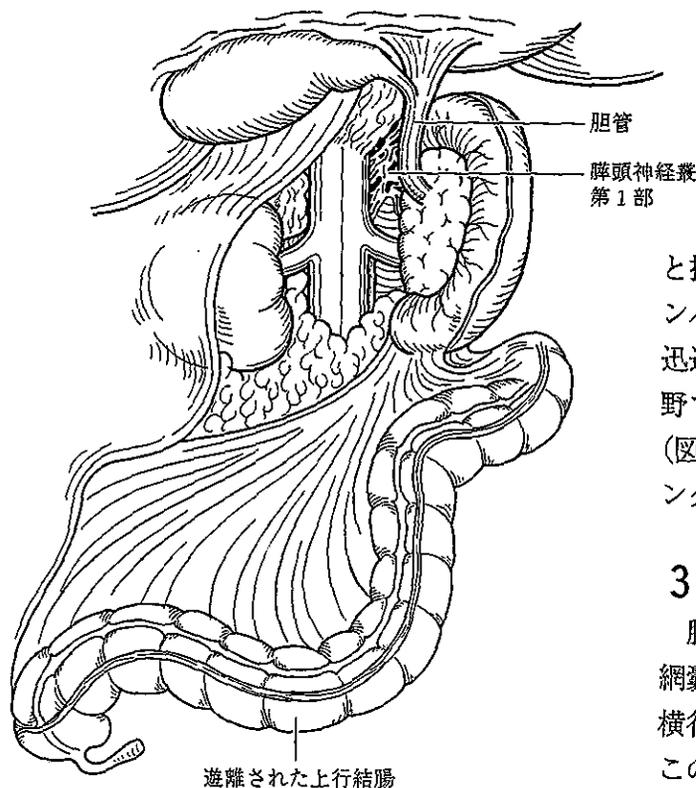


図2 膵頭部・十二指腸の授動

十二指腸の外側縁に沿い Winslow 孔～横行結腸間膜根部まで後腹膜を切離し, 下大静脈が露出される層で, 上腸間膜動脈および腹腔動脈の起始部が確認できるまで十二指腸・膵頭部を後腹腔より剝離する.

と操作が容易になる. ここで, 腹部大動脈周囲リンパ節(#16a₂, 16b₁)サンプリングを行い, 術中迅速病理診断に提出する(根治性の確認). この視野で16番リンパ節の郭清を可及的に行っておく(図2). 可能な症例では, 上腸間膜動脈にテーピングを行い, 膵頭神経叢第1部を切離しておく.

3 上腸間膜静脈の露出

膵前面および上腸間膜静脈に到達するために, 網嚢を切除するように胃結腸間膜, 大網, および横行結腸間膜前葉を横行結腸に接して切離する. この操作を右方に進めると膵頭部および十二指腸が露出されてくる. 胃結腸静脈幹に入る右胃大網静脈(図3)・右副結腸静脈を流入部で結紮切離した後, 膵下縁にて上腸間膜静脈を全周にわたって剝離しテーピングする. さらに上腸間膜静脈, 門脈, 脾静脈を剝離しトンネリングに備える. この操作の際, 上腸間膜静脈前面と膵との間に手指を挿入して, 腫瘍の門脈系への浸潤の有無, 程度を検索することができる.