

膵腺扁平上皮癌

鬼澤 俊輔* 羽鳥 隆* 高崎 健*

索引用語：膵腫瘍，膵腺扁平上皮癌

膵腺扁平上皮癌は、比較的稀な疾患で日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括では膵癌 11,819 例中 247 例で全体の 2.1% にあたり、年齢、性別、発生部位に関して浸潤性膵管癌と差はないといわれている¹⁾。

膵癌取扱い規約第 5 版によると組織学的には浸潤性膵管癌の一型で、腺癌成分と扁平上皮癌成分が相接してあるいは混在し、扁平上皮成分が腫瘍全体の 30% 以上存在するものとされている²⁾。発生機序としては、1)

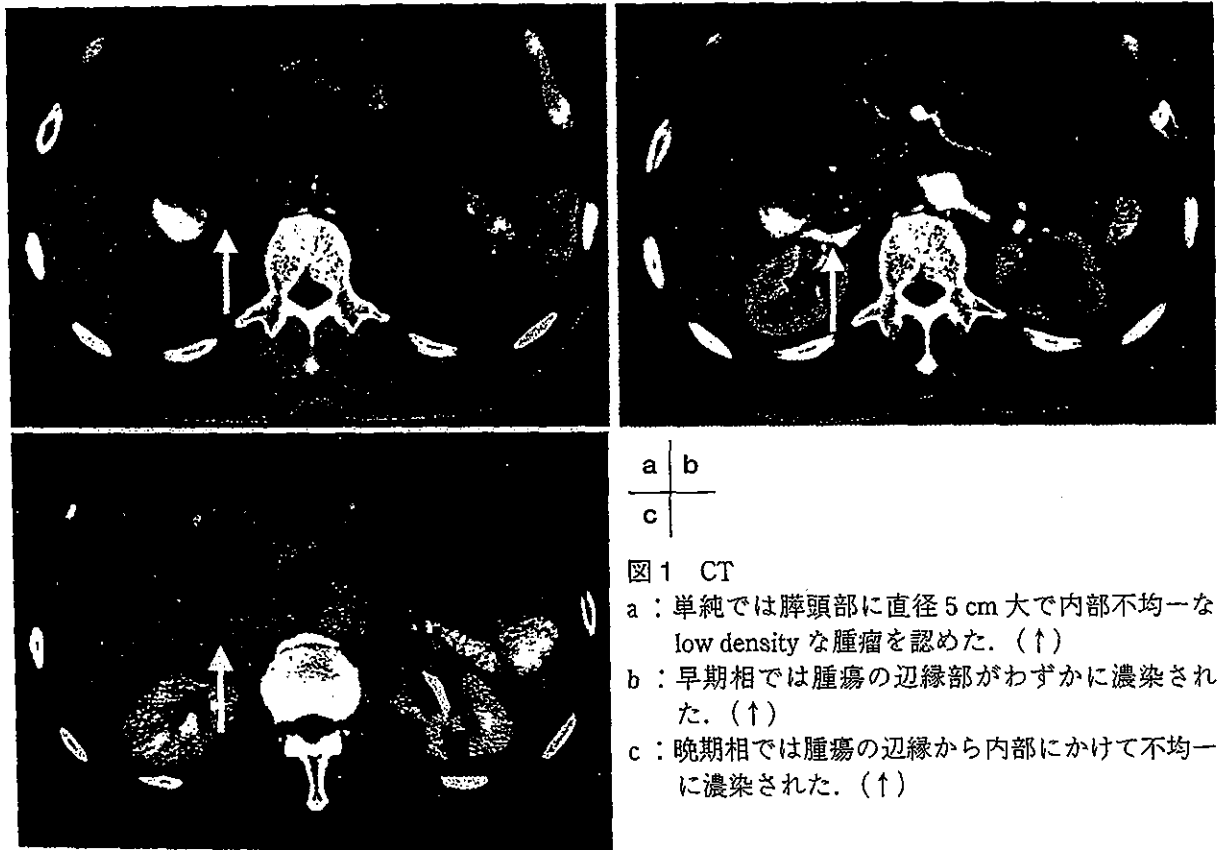


図1 CT

- a：単純では膵頭部に直径 5 cm 大で内部不均一な low density な腫瘍を認めた。(↑)
- b：早期相では腫瘍の辺縁部がわずかに濃染された。(↑)
- c：晩期相では腫瘍の辺縁から内部にかけて不均一に濃染された。(↑)

Shunsuke ONIZAWA et al : Adenosquamous carcinoma of the pancreas

*東京女子医科大学消化器病センター外科 [〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]



図2 標本剖面

腫瘍の剖面は辺縁黄白色で内部は白色調の充実性腫瘍であった。

円柱上皮と扁平上皮への分化能を有する細胞からの癌化説、2) 異所性扁平上皮の癌化説、3) 膵管上皮の扁平上皮化生からの癌化説、4) 腺癌の直接扁平上皮癌化説などが考えられている³⁾。

画像診断では、腹部超音波検査で腫瘍の内部エコーが不均一で、時に壊死による無エ

コー像を伴うことがある。ERCP 検査では浸潤性膵管癌と同様の所見で本腫瘍に特徴的な所見はないとされているが、血管造影検査で hypervascularity ないし腫瘍濃染像が 36% に認められたという報告もある⁴⁾。造影 CT 検査では辺縁から中心にかけて不均一に濃染され、腫瘍が大きくなると内部壊死や嚢胞形成により中心部の造影効果が乏しくなることが多いというのが特徴とされている。時に膵外発育をきたす例や静脈内、主膵管内腫瘍栓を認める症例も存在する。

腫瘍マーカーについては、腺癌成分、扁平上皮癌成分の割合により CA19-9 や SCC が高くなることがあるとされているが、明確なものではない。

治療としては外科切除が第一であるが、本腫瘍は巨大腫瘍として見つかる場合が多く、診断時既に高度に進行していて根治切除の適応となる症例は必ずしも多くない。

そのため予後は通常型膵管癌に比べ不良であるとの報告例が多く、平均生存期間は切除例で約 6 カ月、非切除例で約 1.5 カ月とされ

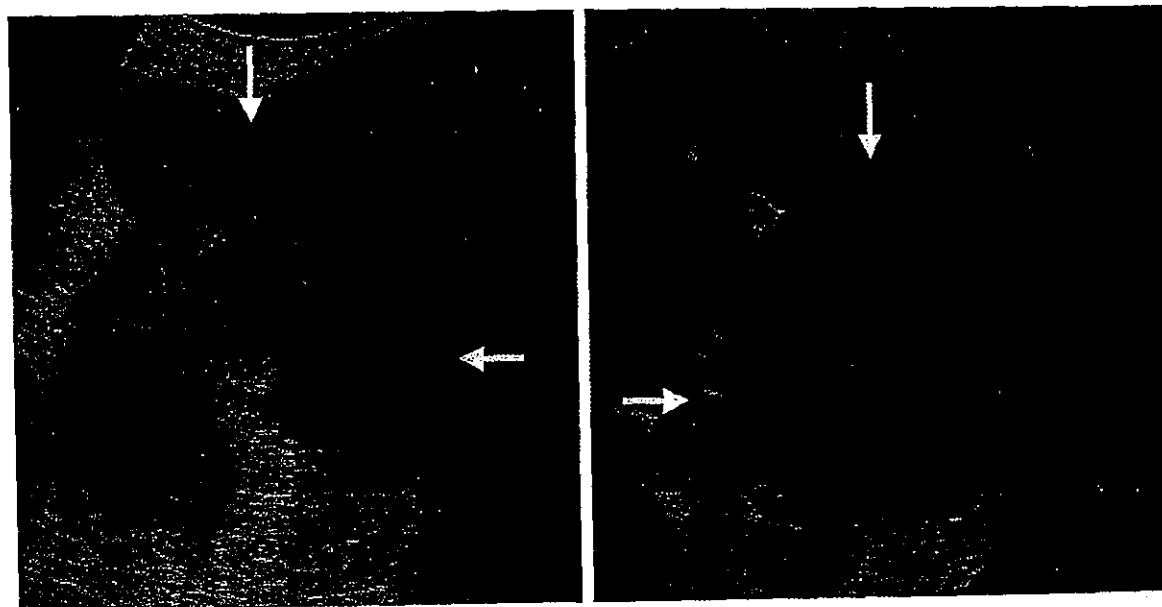
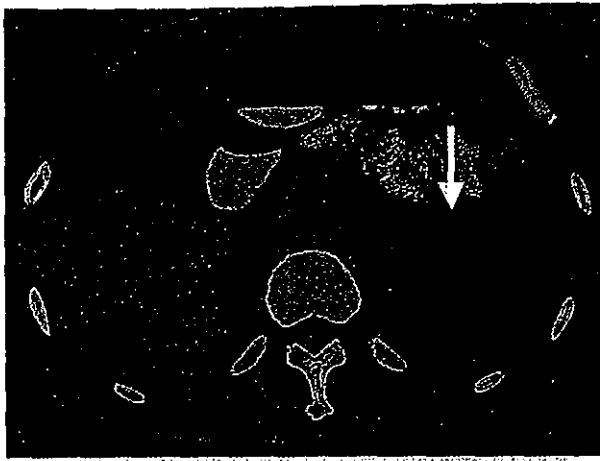


図3 腹部エコー

膵尾部～脾にかけて直径 8 cm 大の high と low の混在する内部不均一な腫瘤を認めた。(↓)



a	b
c	

図4 CT

- a : 単純では脾尾部, 脾, 左副腎間に 8 cm 大の内部不均一な low density な腫瘍を認めた. (↓)
- b : 早期相では腫瘍の辺縁部は淡く濃染されるも中心部は壊死と思われる low density を呈した. (↓)
- c : 晩期相では腫瘍辺縁と内部が索状に不均一に濃染された. (↓)

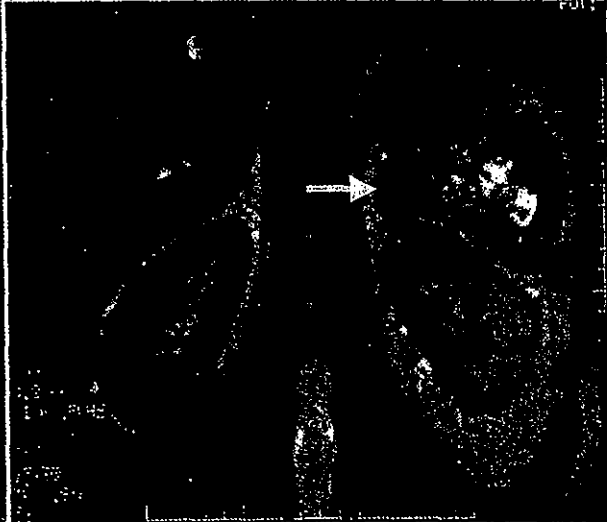
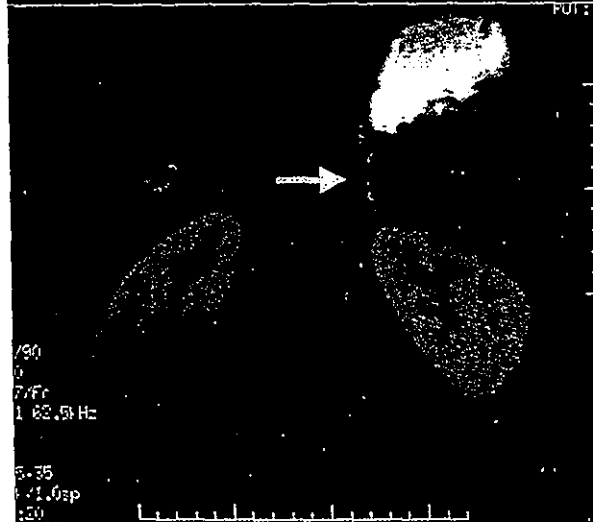
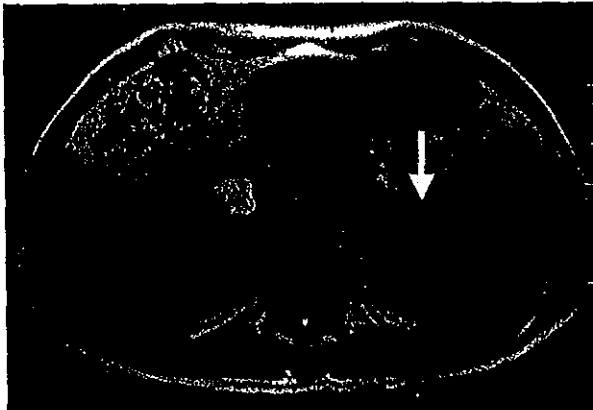


図5 MRI

腫瘍は T1 強調像で不均一な低信号 (左), T2 強調像で不均一な中~高信号であった. (右)

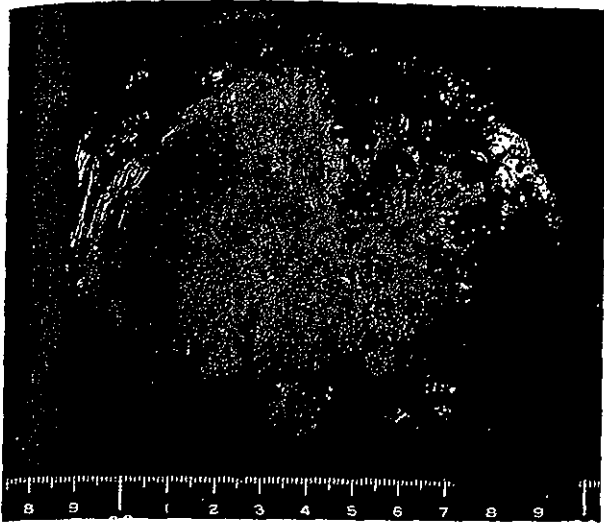


図6 標本剖面

腫瘍の剖面は白色調で内部には索状構造がみられ一部壊死に陥っている部分を認めた。また脾、腎、副腎への直接浸潤を認めた。

ている⁵⁾。その原因として腫瘍の扁平上皮癌部の増殖速度が早いことが関連していると考えられている。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会報告：膵癌登録20年間のまとめにあたって。膵臓18：97-169, 2003
- 2) 日本膵臓学会：膵癌取り扱い規約。第5版，金原出版，2002，23-29
- 3) 佐々木淳，伊藤祐信，柏木征三郎，他：膵腺扁平上皮癌の1例。内科39：337-341, 1977
- 4) 八木俊和，阿部弘毅，金盛彦，他：空洞形成を伴った膵腺扁平上皮癌の1例。京都市病紀9：66-70, 1989
- 5) 池井聰，片淵茂，別府透，他：膵腺扁平上皮癌の1切除例。膵臓8：545-551, 1993

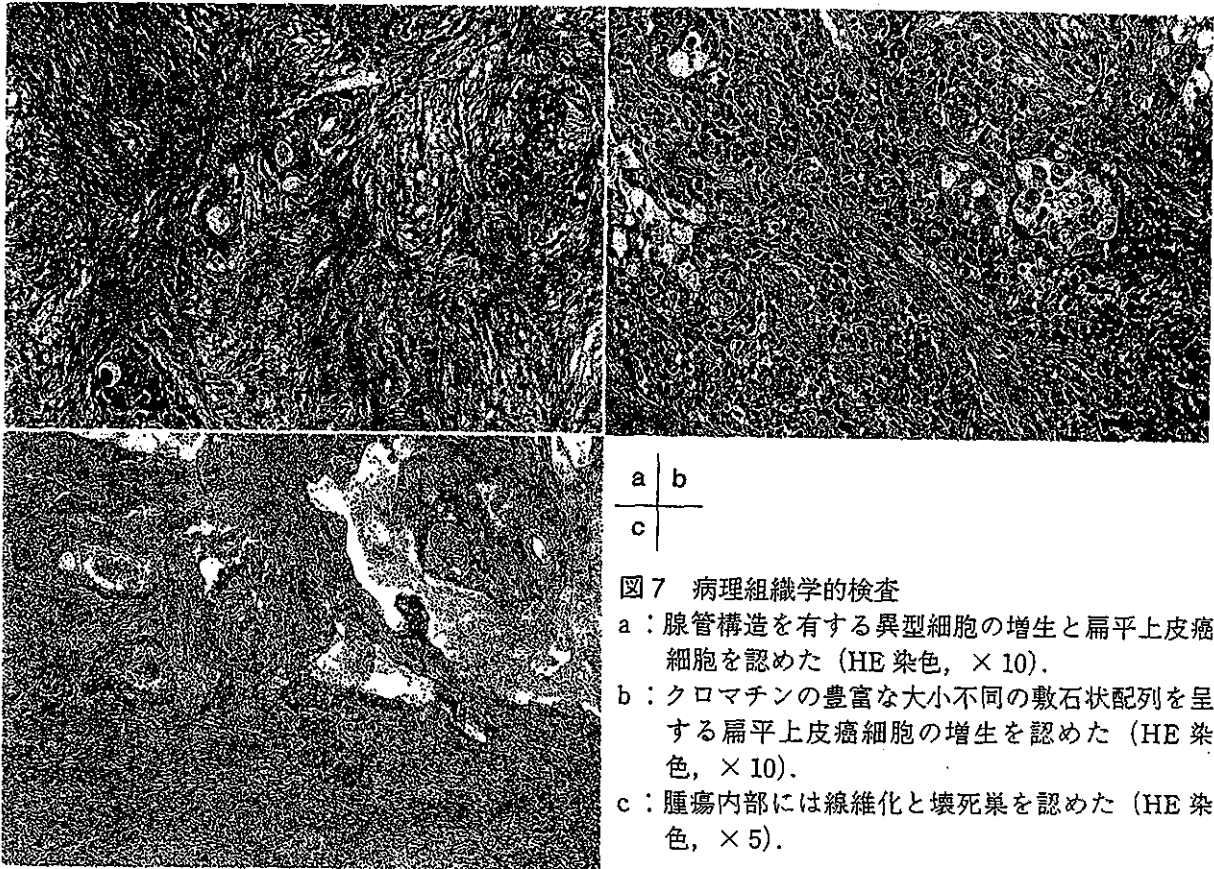


図7 病理組織学的検査

- a：腺管構造を有する異型細胞の増生と扁平上皮癌細胞を認めた (HE 染色，×10)。
- b：クロマチンの豊富な大小不同の敷石状配列を呈する扁平上皮癌細胞の増生を認めた (HE 染色，×10)。
- c：腫瘍内部には線維化と壊死巣を認めた (HE 染色，×5)。

カレントセラピー

別刷

月刊カレントセラピー [別刷] 2004 VOL.22 NO.6

6月号

Key words

壊死性膵炎

神戸大学大学院医学系研究科消化器外科学 上田 隆
同教授 黒田嘉和

膵壊死とはびまん性または限局性に膵実質が非可逆的壊死に陥ったもので、典型例では膵周囲脂肪組織の壊死を伴う。膵壊死の有無や範囲は重症度と相関し、合併症や生命予後と密接に関係している。臨床的には、単純CTによる診断は通常困難で、造影CTが浮腫性膵炎と壊死性膵炎を鑑別する最も有用な方法であり、重症度スコアが高値である症例や臓器不全を伴う症例には造影（ダイナミック）CTの施行が望ましい。狭い範囲の非造影域は膵実質の浮腫性変化を表すのに対して、広い範囲の非造影域は膵壊死を表す。Atlanta symposiumでは膵の30%以上の領域あるいは直径3cm以上の造影不良域（造影後のdensityの上昇が30 Hounsfield units未満の領域）を膵壊死と定義したが、最近では、この定義よりも狭い範囲の造影不良域も膵壊死と判断することが多い。しかし、現在のところ、浮腫性変化と狭い範囲の膵壊死を鑑別する明確な基準はない。壊死性膵炎においてタンパク分解酵素阻害薬・抗菌薬持続動注療法は死亡率および感染合併率を低下させる可能性があると考えられている。

細菌感染の有無から無菌性膵壊死（sterile pancreatic necrosis）と感染性膵壊死（infected pancreatic necrosis）に分けられるが、両者の死亡率に著明な差を認めるため、その鑑別は重要である。しかし、両者の臨床像や検査所見は類似しているため鑑別困難なことが少なくなく、感染性膵壊死と診断するためには画像ガイド下の穿刺吸引による細菌培養（fine needle aspiration：FNA）が必要である。無菌性膵壊死は、多くの場合、外科的治療を必要としないが、感染性膵壊死は、外科的治療の適応であり、壊死に陥った膵および周囲組織を摘除するネクロセクトミーが標準術式として確立しつつある。

重症度判定

熊本大学消化器外科 講師 広田昌彦

膵疾患の重症度判定とのことであるので、主たる膵疾患である膵癌、急性膵炎、慢性膵炎の重症度判定ということになる。しかし、膵癌の場合は「重症度」という用語はあまり用いられない。通常、同じような意味合いではあるが、「進行度」と表現する。したがって、本稿では膵炎（急性膵炎と慢性膵炎）の重症度判定について述べる。炎症が当該臓器（膵臓）にとどまる状態は致死的ではなく、軽症といえる。炎症が周囲臓器や全身（サイトカイン血症やエンドトキシン血症を介して）に及ぶ状態では、原因病態を早く鎮静化しなければ多臓器不全への進展が危惧される。このような状態を重症と考えることができる。

急性膵炎に対しては、1990年、厚生省（当時）特定疾患難治性膵疾患調査研究班により、重症度判定基準が定められた。これは5項目の臨床徴候、10項目の血液検査所見、およびCT gradeの計16の評価項目（予後因子）からなるもので、臓器機能の障害を表す予後因子と、細胞・組織の程度を表す予後因子から構成される。また、予後因子をそれぞれ①、②、③と3項目に分け、予後因子①を2点、予後因子②を1点とした場合の合計点に予後因子③の点数を加算したものが重症度スコアである。本スコアの計算により、治療法の選択に必要な入院時の重症度評価や治療経過の評価（改善か、悪化か）などが可能となった（図1）^{1)~3)}。

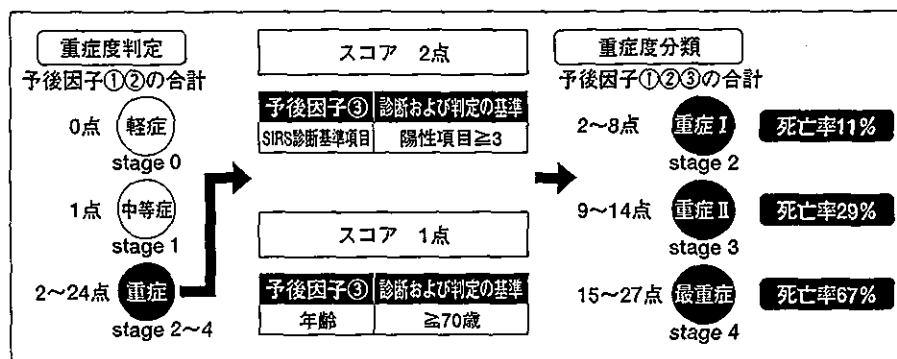


図1 急性膵炎重症度判定フローチャート
〔文献3〕より引用

一方、慢性膵炎に対しては、1998年に、厚生省（当時）特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班により、重症度分類が定められた。これは、膵外分泌機能、膵管像、耐糖能、疼痛、をそれぞれ0から4点の5段階に分け、飲酒の程度と膵炎の合併症の有無を0から2点の3段階に分け、その合計点で重症度を評価するものである。本スコアも慢性膵炎の経過観察や治療法の評価に有用であることが報告されている^{4), 5)}。

参考文献

- 1) Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, et al: Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 25: 325~336, 2002
- 2) 広田昌彦, 小川道雄: 急性膵炎患者の重症度判定法, 重症度スコア, ステージ分類. *救急医学* 26: 770~777, 2002
- 3) 広田昌彦, 小川道雄: 急性膵炎. *外科* 62: 1600~1606, 2000
- 4) 早川哲夫, 小川道雄, 松野正紀・他: 慢性膵炎の重症度分類の提案. *膵臓* 14: 4~7, 2000
- 5) 早川哲夫, 北川元二, 成瀬 達・他: 慢性膵炎のStage分類. *膵臓* 16: 381~385, 2001

遺伝性膵炎

東北大学大学院消化器病態学分野 教授 下瀬川 徹

常染色体優性遺伝によって伝達される慢性膵炎の家系が知られる。遺伝性膵炎とよばれるこの疾患は、1952年にComfortとSteinbergによって初めて報告され¹⁾、現在までに世界中から200家系以上の報告が集積している。Grossは遺伝性膵炎の診断基準を、①同一家系内に膵炎患者が3例以上みられ、②発症年齢が若く、③膵炎の発症に関連する飲酒などの成因がみられないこと、④連続した世代で発症していることの4項目を満たすものとしている²⁾。

1996年、Whitcombらによって、この疾患がカチオニックトリプシノーゲン遺伝子（PRSSI）の点突然変異によって起こることが明らかにされ、膵炎の分子機序を推測させる新知見として一躍脚光を浴びることになった。最初に発見されたR122H変異は、PRSSIの遺伝子変異によって122番目のアルギニンがヒスチジンに変化する³⁾、アミノ酸置換を伴ったミスセンス変異であった。これまでに18種類以上の遺伝子異常が遺伝性膵炎家系の60~70%に検出されているが、いずれもPRSSI遺伝子の異常である。アミノ酸の変異によって、トリプシノーゲンが不安定性を増してトリプシンに活性化されやすくなる、あるいはトリプシノーゲンが腺房細胞内で過剰に活性化された場合、生成されたトリプシンがトリプシンによって分解される自己融解に破綻が生じる可能性が指摘されている。このため腺房細胞内に変異トリプシンが蓄積し、他の膵酵素を活性化して膵臓の自己消化が始まり、膵炎に進展すると考えられるようになった⁴⁾。

遺伝性膵炎の臨床経過は、急性膵炎の繰り返しによって典型的な慢性膵炎に移行する。ここに、急性膵炎と慢性膵炎という2つの疾患の連続性が明らかにされた。また、長期経過した遺伝性膵炎症例では膵癌発症のリスクがきわめて高いことも指摘されており、両者の関連や膵癌の発症機序が注目されている⁹⁾。

参考文献

- 1) Comfort MW, Steinberg AG: Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 21: 54~63, 1952
- 2) Gross JB, Gambill EE, Ulrich JA: Hereditary pancreatitis. Description of a fifth kindred and summary of clinical features. *Am J Med* 33: 358~364, 1962
- 3) Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 14: 141~145, 1996
- 4) Witt H: Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut* 52 (Suppl. II): ii31~ii41, 2003
- 5) Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 89: 442~446, 1997

早期膵癌

山形大学医学部消化器・一般外科 教授 木村 理

悪性腫瘍に罹患した場合の死亡率は膵癌、肝癌、食道癌、肺癌の順に低くなり、あらゆる悪性疾患のうちで通常型膵癌（以下膵癌）が最も悪い¹⁾。切除率を含めて計算すると膵癌に罹患した100人のうち生還できるのは約1%にすぎない²⁾。膵癌の悪性度が高い理由は①膵癌の進行が早いこと②膵が後腹膜の臓器であり腹膜というバリアーが周囲組織との間に存在しないこと③そのため早期に広範に浸潤し、発見されたときには大多数が進行癌であること④抗癌剤が効きにくいこと——などである。

小さくても予後が悪いことから「早期膵癌」の定義はいまだに存在しない。2cm以下の膵癌を「小膵癌」というが、これは臨床的に膵癌の大部分がこれよりも大きくなって発見されるためである。しかし、膵の大きさを頭に浮かべて、直径2cmの球形・浸潤性の腫瘍を膵頭部あるいは膵体尾部に置いて考えてみると、これが膵実質内にとどまり、胆管にも十二指腸にも膵後面結合織にも膵前面漿膜にも浸潤していないものを想定するのはかなり困難である。膵実質は膵頭部にしろ膵体尾部にしろ、それほど厚くないし、胆管・十二指腸・門脈、上腸間膜動脈もそれほど離れていない。またNagaiらは、剖検例の検索で、8mmの膵癌がすでにリンパ節に転移していたと報告している³⁾。したがって小膵癌といってもすでに広く進展しており、stage Iの範疇にとどまるものは非常に少ない。術後5年生存率も約40%と不良であるため⁴⁾、もはや小膵癌は「早期膵癌」の概念にはあてはまらない。また実際に癌が膵実質内にとどまる小膵癌でも術後の5年生存率は膵頭部癌で46%、膵体尾部癌で52%とやはり十分な成績ではない⁵⁾。

しかし1cm以下の膵癌では長期生存例をしばしば経験することから、これは「早期膵癌」に該当することが期待される。われわれは上流に仮性嚢胞を伴った径8mmの膵管癌で術後10年以上生存している症例を経験している⁶⁾。しかし、1cm以下の膵癌の発見頻度がきわめて低く分析が不十分なことから、これを「早期膵癌」の定義とするまでには至っていない。1cm以下の膵癌の発見が非常に困難なのは通常型膵癌が5~8mm程度膵管を這った後に浸潤するから⁷⁾とわれわれは考えている。

一般的に「早期膵癌」の概念としては通常型膵癌を念頭に置いた検討が行われてきたが、それを膵外分泌系の腫瘍に広げて考えてみると、膵管内乳頭粘液性腺癌（IPMC）のなかには「早期膵癌」の概念にあてはまるものがありそうである。切除術後の5年生存率は75%と高く⁸⁾、特に膵内に癌がとどまるもの予後はかなり良好で、「早期膵癌」の概念にあてはまると考えられる。

参考文献

- 1) 堀井 明：難治がんの分子生物学. 実験医学 19: 2672~2676, 2001
- 2) 木村 理：「膵脾外科の要点と盲点」序文. 膵脾外科の要点と盲点 (幕内雅敏・監, 木村 理・編), p.vii, 文光堂, 東京, 2002
- 3) 木村 理：膵臓の外科解剖. 膵脾外科の要点と盲点 (幕内雅敏・監, 木村 理・編), p.6~11, 文光堂, 東京, 2002
- 4) Nagai H, Kuroda A, Morioka Y: Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. Ann Surg 204: 65~71, 1986
- 5) 膵癌登録委員会報告：膵癌全国登録調査報告 (1995年度症例の要約). 膵臓 11: 479~506, 1996
- 6) 膵癌登録委員会報告：日本膵臓学会膵癌登録, 20年間の総括. 膵臓 18: 97~169, 2003
- 7) Kimura W, Sata N, Nakayama H, et al: Pancreatic carcinoma accompanied by pseudocyst: Report of two cases. J Gastroenterol 29: 786~791, 1994
- 8) Kimura W: How many millimeters do atypical epithelia of the pancreas spread intraductally before beginning to infiltrate? Hepato-gastroenterology 50: 2218~2224, 2003
- 9) Kimura W, Sasahira N, Yoshikawa T, et al: Duct-ectatic type of mucin producing tumor of the pancreas - New concept of pancreatic neoplasia. Hepatogastroenterol 43: 692~709, 1996

拡大手術

名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科学 教授 中尾昭公

膵癌の外科切除術に対して縮小手術, 標準手術, 拡大手術といった用語が日常使用されているが, 実際にははっきりとした定義はない. 日本膵臓学会の膵癌取扱い規約第3版 (1986年出版) までは標準手術 (standard operation) と拡大手術 (extended operation) についての定義を記載していた. すなわち標準手術とは第1群リンパ節郭清 (D1) を伴う膵切除術であり, 拡大手術とは第1群および第2群以上のリンパ節郭清 (D2+ α) を伴った膵切除術, あるいはD1と膵周囲臓器 (または組織) を含めた広範な膵切除術をいうと定義されていた. そして膵周囲臓器 (または組織) とは直接癌浸潤が及ぶ腎, 副腎, 結腸, 血管, 神経叢などをさすとされていた. しかし第4版 (1993年出版) からは標準手術や拡大手術といったこれらの用語は用いないこととなっている. 欧米でもlimited, standard, extended, extended radicalなどの用語が使用されているが, はっきりとした定義はない. 膵切除術を郭清範囲, 合併切除臓器などによって正確に区分し標準と拡大を区別することは実際上困難な点が多い. また本邦ではD2+ α のリンパ節郭清, 膵外神経叢切除, 必要なら門脈系血管合併切除が一般に行われていて, これらの手術を膵癌に対する標準的手術と考えている外科医が多い. 一方欧米では本邦で一般に行われているこの標準的手術はextended operation (拡大手術) とみなされており, 欧米でのstandard operation (標準手術) はregional lymph node (本邦のD1+ α) の郭清で膵外神経叢切除や血管合併切除は一般になされていない. この点からも本邦と欧米の間に大きな差が生じている. 私見を述べれば, 膵癌における拡大手術とは①大動脈周囲リンパ節郭清を伴う広範リンパ節郭清②上腸間膜動脈周囲神経叢全切除を伴う膵外神経叢切除③門脈系, 動脈系血管合併切除再建④他臓器合併切除, これらを伴う膵切除術——と定義したい.

膵管内乳頭腫瘍・粘液性嚢胞腫瘍に対する 外科治療の最近の動向

藤井 努 中尾 昭公

今日の問題

膵管内乳頭腫瘍・粘液性嚢胞腫瘍に対する
外科治療の最近の動向*The latest trend of surgical treatment of intraductal papillary-mucinous neoplasm
and mucinous cystic neoplasm of the pancreas*

藤井 努 中尾 昭公*

FUJII Tsutomu

NAKAO Akimasa

膵管内乳頭腫瘍と粘液性嚢胞腫瘍の鑑別は以前ほどの混乱はなくなったものの、各施設での診断・治療の基準が異なっているなど、解決すべき問題が残っている。以前よりも手術適応は狭まってきており、現在では術前評価で軽度異型腺腫までと考えられれば経過観察とされ、高度異型腺腫以上と考えられた場合に手術適応とされている。非浸潤癌までの症例に対しては機能温存手術が積極的に試みられている。

はじめに

膵管内乳頭腫瘍 (intraductal papillary-mucinous neoplasm : 以下 IPMN) と粘液性嚢胞腫瘍 (mucinous cystic neoplasm : 以下 MCN) は、両者が混同されていた時期もあったが、膵癌取扱い規約 (第 5 版)¹⁾ で定義され議論されたことにより、最近ではその鑑別は比較的容易になったといえる。また、2002 年に行われた全国多施設症例調査など過去の症例の再検討により、それぞれの腫瘍の特徴・性質が明らかになりつつあり、それに伴って手術適応・術式も変化してきている。本稿では全国症例調査の結果と自験例を踏まえながら、IPMN と MCN に対する外科治療の最近の動向について概説する。また、この疾患群の診断・治療における現時点での問題点と今後の課題についても述べる。

I. 膵管内乳頭腫瘍 (IPMN)

1. IPMN の臨床病理学的特徴

IPMN は、粘液貯留による主膵管拡張や分枝膵管の嚢胞状拡張などの所見を呈する、比較的前後が良いといわれる膵上皮性腫瘍である。ぶどうの房状の形態、と表現される。日本膵臓学会の全国症例調査²⁾ によると、平均 67 歳と比較的高齢者で、男性に好発していた (表 1)。その約 6 割が膵頭部に発生しており、随伴性膵炎、膵管との交通、膵管内進展を認めるが、被膜を認めないことが多い。有症状例は 37% にすぎなかった。多臓器の悪性腫瘍の合併は、諸家の報告では約 30% とされていた³⁾ が、今回の調査では 19% に認められた。腫瘍タイプでは分枝膵管型が 60%、主膵管型が 18%、複合型が 15% であった。

2. 手術適応

以前より IPMN には adenoma-carcinoma

表1 IPMN, MCNの臨床病理学的特徴の比較(文献1より)

	IPMN(n=1379)	MCN(n=179)
年齢(歳) Mean±SD	67±9	56±16
性別	男2:女1	全例女性
症状あり	37.0%	43.6%
多臓器悪性腫瘍の合併	19.0%	11.2%
占拠部位		
膵頭部	57.4%	18.5%
膵体部	21.4%	26.0%
膵尾部	8.3%	46.2%
膵全体	2.9%	0.0%
多発	8.1%	8.7%
腫瘍径(mm)	(分枝膵管型)27.3±15.9	58.9±41.3

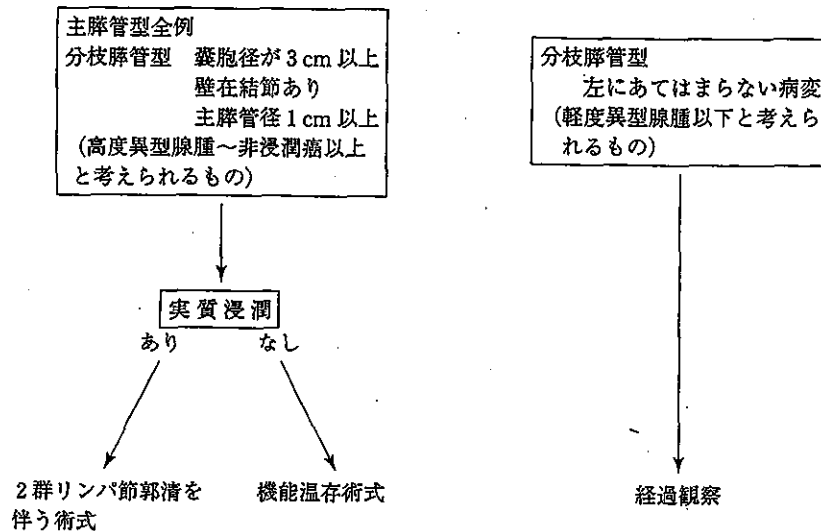


図1 一般的なIPMNの手術基準

sequenceの関与が考えられており、前癌病変であるとの考えのもと、ほとんどのIPMNが手術適応と考えられていた。しかし症例の集積により、経過観察としても問題のないことが多く、またたとえ悪性であっても通常型膵管癌に比べて進行は緩徐であることなどから、近年における手術適応は限られつつある。現在では術前診断で過形成～軽度異型の腺腫と考えられた場合、手術適応とはせずに慎重な経過観察とすることが多い。手術適応の基準に関しては多くの報告がなされてきたが、その基準は実にさまざまで、報告する施設ごとに細かく異なっているといっても過言ではない。一般的には分枝膵管型では嚢胞径が3cm以上のもの、壁在結節を有するもの、主膵管拡張が

1cm以上のもの、および主膵管型全例が手術適応とされていることが多い(図1)⁴)。

3. 高度異型腺腫～非浸潤癌に対する術式

術前評価で高度異形成以上とされた場合、切除の適応と考えられている。癌が粘膜内にとどまっていれば広範なリンパ節郭清の必要はないとされる。断端陰性となる膵切除であれば長期予後が望めるため、現在までにさまざまな機能温存縮小膵切除が試みられてきている。膵頭部が主座であることが多いIPMNに対し、当教室では膵頭十二指腸第II部切除術(Pancreatic head resection with segmental duodenectomy: PHRS)を行っている(図2, 3)⁵⁶)。術後の十二指腸や下部胆

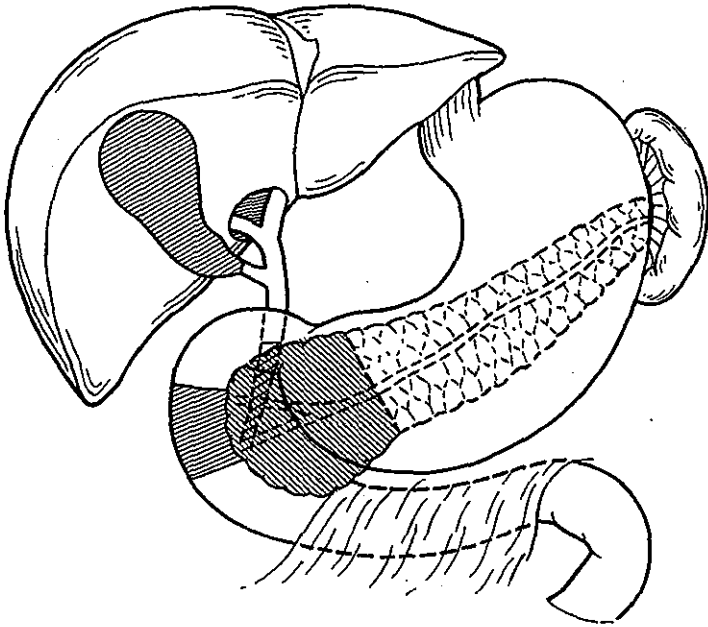


図2 膵頭十二指腸第II部切除術における切除範囲
(斜線部分, 文献6より改変)

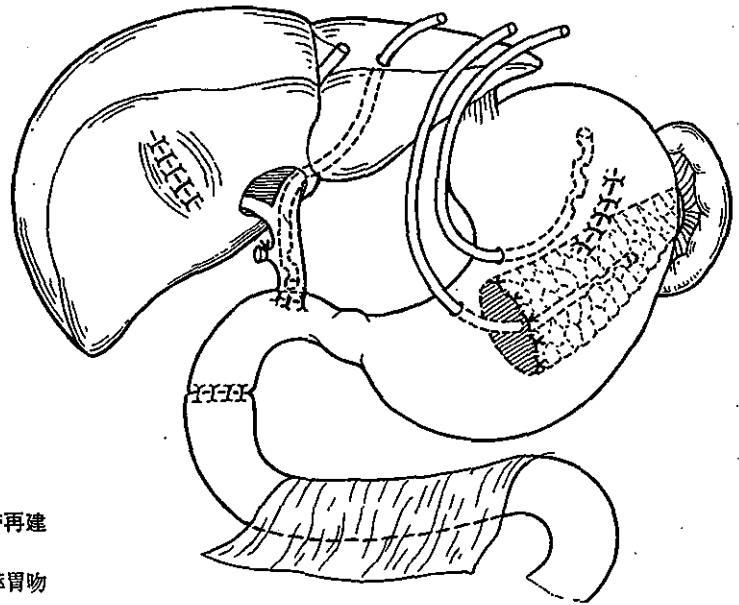


図3 膵頭十二指腸第II部切除術における消化管再建
(文献6より改変)
十二指腸端々吻合, 総胆管十二指腸端側吻合, 膵胃吻合にて再建する。

管の壊死の懸念がなく, また胃十二指腸動脈を温存することにより, 縫合不全による致命的な出血を回避することができる⁷⁾。また他の膵縮小切除術式では時に対応が困難となる膵炎合併症例に対しても, 術式を変更せず対応することが可能である。

そのほかに, 十二指腸温存膵頭切除術⁸⁾, 腹側膵切除術などが報告されている。また膵体部病変

に対しては膵分節切除術⁹⁾, 膵尾部病変に対しては膵温存膵尾部切除術¹⁰⁾が行われる。

IPMNは膵管粘膜内進展を広範にきたしていることがあり, 病変の範囲によっては膵全摘が行われる場合もあるが¹⁰⁾¹¹⁾, その多くは悪性度が低く長期予後が期待できる疾患であることから, 術後のQOLを十分考慮した術式を選択する必要がある。膵切除断端はborderline levelの

adenoma までであれば、残存させても予後には影響しないと報告されている¹²⁾。ただし機能温存手術は病変を完全に切除することが大前提であるため、術前のみならず術中においても、残脾に病変の遺残のないこと、浸潤癌でないことの入念な確認が必要である。これまでに多くの縮小手術の短期成績が報告されてきたが、今後は縮小手術の長期的利点を客観的に示すことが課題であると考えられる。

4. 微小浸潤癌～浸潤癌に対する術式

微小浸潤癌は本邦特有の分類であるが明確な基準はなく、膵癌取扱い規約でもその定義は明らかにされていない。一般的には浸潤が5 mm 以内とする考えが多いようである。

IPMN 由来の浸潤癌は、以前は通常型膵管癌と同様の予後を経過すると考えられていたが、本邦の症例では5年生存率57%と膵管癌ほど不良ではないことが明らかになった²⁾。欧米でも同様の結果が報告されている¹³⁾。術前、術中で間質への浸潤が強く疑われれば、膵管癌と同様の術式、つまり周辺リンパ節郭清を含めた膵切除の適応となる¹⁴⁾。膵頭部病変であれば膵頭十二指腸切除術、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を、体尾部病変であれば脾合併膵体尾部切除術が行われる。

当教室では術中の病変の確認、切離線の決定に、アニュラレイエコーを用いている¹⁵⁾。アニュラレイエコーはとくに方位分解能において優れており、画像全体に均一な高精細画像が得られる。とくに長軸方向に当たった場合の空間分解能が非常によく、壁在結節の検出には適している。残脾への腫瘍の残存のないことを確認するため、術中膵管鏡が用いられることもあるが、腫瘍細胞の散布に十分注意すべきである¹⁶⁾。

II. 粘液性嚢胞腫瘍(MCN)

1. MCN の臨床病理学的特徴

MCN は厚い線維性被膜をもつ巨大球形の多房性腫瘍で、夏ミカン様の像、と表現される。全国

多施設症例調査²⁾では平均年齢は56歳とIPMNの平均年齢よりやや若く、全例女性という結果となった。占拠部位は膵頭部が18%であったのに対し、膵体尾部をあわせて72%を占めた(表1)。原則としては膵管との交通がないとされている。

近年MCNの診断に関する議論をする際、卵巣様間質の有無が必ず問題となる。WHO分類、AFIP分類では、卵巣様間質(ovarian-type stroma: OS)の存在がMCNの診断基準の一つとされている。しかし本邦では現在のところ、診断の必要条件とはされていない。したがって全国調査では、OSが確認された症例は42%にすぎなかった。

2. MCN の手術適応

MCNの手術適応は、IPMNと同様である。MCNの平均嚢胞径は58.9 mmで、IPMNの分枝膵管型の平均腫瘍径よりも有意に大きい傾向にあり²⁾、したがって腹痛、腰背部痛などの症状を認めることが多い。癌化が疑われなくとも、腫瘍の増大による症状を強く認めるようであれば手術適応となることが多い。

3. MCN に対する手術術式

MCNに対する術式の選択基準も、基本的にはIPMNと同様である。MCNは体尾部に主座があることが多いので、非浸潤癌までと考えられれば膵分節切除術または脾温存膵体尾部切除術が、間質浸潤が疑われれば2群リンパ節郭清を伴う膵体尾部切除術が適応となる。

III. 現在の問題点

IPMN, MCNをめぐっては、現在のところ以下の問題点があげられる。

① 現在の診断法、画像診断基準では、術前の腫瘍の異型度を正確に評価することは困難である。

② 各施設間での術前の画像診断基準が一定していない。とくに、主膵管型、分枝型、混合型の区分が明確になっていない。

③ 病理診断基準が統一されていない。腫瘍の鑑別、異型度の評価には施設間のばらつきがみられる。また、卵巣様間質の定義などもいまだに明確ではないため、MCNの病理診断には病理医間での相違がある。全国症例調査でMCNと報告されたものの中にIPMNの分枝型が混在している可能性がある。

④ 微小浸潤癌という区分の明確な定義、もしくは区分する意義について議論する必要がある。

IV. 今後の課題

全国症例調査が行われ、それぞれの腫瘍の特徴・性質の傾向が明らかになってきた。典型例の鑑別、治療方針に関しては、一般に認識されつつあるといえる。しかし国内での、画像診断、病理

診断、分類の基準がよく統一されているとはいいがたく、判断に迷う症例の診断、治療に関してはいまだ混乱がみられているのが現状である。そのため全国調査で集計された症例も、正確に分類されたものではない可能性がある。明確な診断基準、治療のガイドラインの設定が今後の急務であり、それに基づいて過去の症例を見直し、さらに手術適応を検討していくべきと考えられる。そのうえで欧米との議論にあたり、とくにMCNの診断基準など日本と欧米との相違点を解決していくことが今後の課題であろう。

おわりに

IPMNとMCNに対する外科治療、現在の問題点と今後の課題について概説した。

文 献

- 1) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約，第5版，金原出版，東京，2002。
- 2) 鈴木 裕，跡見 裕，杉山政則ほか：IPMT，MCTにおける全国症例調査の分析と現状における問題点。膵臓 18：653-663，2003。
- 3) Sugiyama M, Atomi Y: Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 94: 470-473, 1999.
- 4) 山口幸二，小林毅一郎，白羽根健吾ほか：臨床病理学所見からみた膵管内乳頭粘液性腫瘍の治療方針。外科 65：202-205，2003。
- 5) Nakao A: Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepatogastroenterology* 45: 533-535, 1998.
- 6) 中尾昭公，井上総一郎，梶川真樹ほか：膵頭十二指腸第II部切除術。手術 48：635-638，1994。
- 7) 中尾昭公，金子哲也，竹田 伸ほか：膵頭十二指腸第II部切除術の適応と術式。消外 24：71-78，2001。
- 8) Takada T, Yasuda H, Uchiyama K, et al: Duodenum-preserving pancreatoduodenostomy. A new technique for complete excision of the head of the pancreas with preservation of biliary and alimentary integrity. *Hepatogastroenterology* 40: 356-359, 1993.
- 9) Kimura W, Inoue T, Futakawa N, et al: Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *Surgery* 120: 885-890, 1996.
- 10) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an increasingly recognized clinicopathologic entity. *Ann Surg* 234: 313-321, 2001.
- 11) Nakao A, Tokoro T, Inoue S, et al: Total pancreatectomy with segmental duodenectomy for benign or low-grade malignancy tumors of the whole pancreas. *Hepatogastroenterology* 50: 912-914, 2003.
- 12) D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, et al: Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg* 239: 400-408, 2004.
- 13) Salvia R, Castillo CF, Bassi C, et al: Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 239: 678-687, 2004.
- 14) Tanaka M: Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: diagnosis and treatment. *Pancreas* 28: 282-288, 2004.
- 15) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al: Intraoperative ultrasonography by high-resolution annular array transducer for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Surgery* 129: 55-65, 2001.
- 16) Kaneko T, Nakao A, Nomoto S, et al: Intraoperative pancreatoscopy with the ultrathin pancreatoscope for mucin-producing tumors of the pancreas. *Arch Surg* 133: 263-267, 1998.

抗がん剤適正使用のガイドライン

膵がん

ワーキンググループ委員：中尾 昭公(名古屋大学医学系研究科病態制御外科)

協力委員：井上総一郎(名古屋大学医学系研究科病態制御外科)
奥坂 拓志(国立がんセンター中央病院内科)

評価委員：武田 和憲(東北大学医学系研究科消化器外科)

平成16年8月25日

International Journal of Clinical Oncology
Vol. 9 Supplement August 2004

抗がん剤適正使用のガイドライン

脾がん

1. 切除不能脾がんに対する従来の化学療法

[ガイドライン] 5-FUを中心とした多剤併用化学療法の非切除脾がんに対する生存期間延長効果は明らかではない。

- エビデンスのレベル：II
- 勧告のグレード：B

歴史的見地より5-FUの出現が脾がん化学療法にもたらした意義は大きい。実際、切除不能脾がんに対し、1990年代前半までは、5-FUが主に使用されていた。しかし進行脾がんに対して、生存期間を延長させる可能性はあるが、標準的治療といえるほどの治療成績は得られなかった。

無治療群(best supportive care: BSC)を対照として5-FUを中心とした多剤併用療法を有効とした二つの臨床試験の報告が認められる。一つは手術不能症例を対象として5-FU/CPA/MTX/VCR併用で導入し5-FU/MMC併用で維持した21例とBSC19例を比較した報告であり、この成績では遠隔転移の無い場合の併用化学療法群のMSTが48週であるのに対しBSC群のMSTは12週、遠隔転移の有る場合の併用化学療法群のMSTが30週であるのに対しBSC群のMSTは7週、合計で併用化学療法群のMSTが44週であるのに対しBSC群のMSTは9週であった¹⁾。他の一つは全43例の非切除症例を対象とした5-FU/ADM/MMC(FAM療法)とBSCの比較で、前者のMST33週に対し後者のそれは15週であった²⁾。それに対して、152例の非切除例を対象とした5-FU/CCNU(cyclohexylchloroethylnitrosourea)併用療法とBSCの比較試験では、両群の生存期間に有意差を認めなかった³⁾。さらに、各群44~50例で行われた5-FU単独、5-FU/ADM、5-FU/ADM/MMCの比較試験では、各奏効率が30%・30%・8%であり、生存期間もすべて22週と優れた化学療法の成績は得られなかった⁴⁾。

したがって、これらの成績のみから進行脾がんに対し5-FUによる化学療法を実地医療で行うことの意義を明確

に認めることはできないと言わざるをえない。さらに、進行脾がんに対しての5-FU単独の奏効率は0-67%と幅広い報告があり再現性に乏しく、臨床試験の化学療法レジメンは種々行われているが、いずれも小規模な比較試験、あるいは第II相試験的なものである。したがって、実地医療としてはこれらのレジメンで化学療法を行うことが可能であり、また5-FUの種々のbiochemical modulatorの使用が可能であるが、これらの多剤併用化学療法が5-FU単独投与を凌駕するものではなく、薬物有害反応の観点からは現時点では5-FU単独投与が「勧告の強さB」として勧められる。ただし5-FUの投与量のみならず投与方法も、レジメンによってbolusから24時間持続静注まで様々な報告がある(表1)。

表1 5-FUの本邦における承認用法・用量について
(5-FU製品情報概要から引用)

単独使用時

- a. 1日1回5~15mg/kgを最初の5日間連日静注、または点滴静注、以後1日1回5~7.5mg/kgを隔日に静注または点滴静注
- b. 1日1回5~15mg/kgを隔日に静注または点滴静注
- c. 1日1回5mg/kgを10~20日間連日静注または点滴静注
- d. 週1回10~20mg/kgを静注または点滴静注
- e. 必要時1日5mg/kg動注

放射線、他剤併用時

- f. a法に準じ、1日5~10mg/kg
- g. 間歇投与の場合は週1~2回

2. 切除不能脾がんに対する現在の化学療法

[ガイドライン] 進行脾がんの第一選択薬剤はGEMである。

- エビデンスのレベル：I
- 勧告のグレード：A

米国で行われた各群63例ずつのGEMの臨床試験では5-FU単独と比較し生存期間、寛解期間(time to progres-

表2 GEMと5-FUの無作為化比較試験

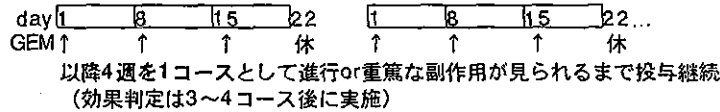
	GEM群	5-FU群	P値
症例数	63	63	
症状緩和効果	23.8%	4.8%	0.0022*
MST	5.7か月	4.4か月	0.0025**
1年生存率	18%	2%	—
TTP	2.3か月	0.9か月	0.0002**

*: χ^2 検定, **: Log-rank検定.

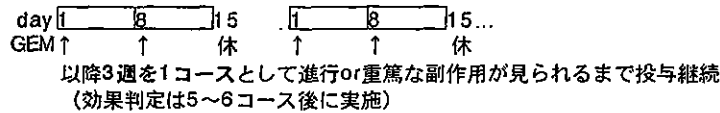
Burris H. A., et al: J. Clin. Oncol., 15: 2403, 1997⁵⁾

表3 GEMの本邦における承認用法・用量について
(GEM製品情報概要から引用)

- 通常、成人にはゲムシタピンとして1回1,000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。
- 本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いる。



day15にGEM投与ができない場合



投与開始前の基準

PS (ECOG)	0~2
白血球数	≥4000/μL (ただし2回目以降 ≥2000/μLでも投与可能)
血小板数	≥10万/μL (ただし2回目以降 ≥7万/μLでも投与可能)
好中球数	≥2000/μL
ヘモグロビン量	≥9.5g/dL
GOT・GPT	正常値上限の2.5倍以下 (閉塞性黄疸or肝転移のある場合 3倍以下)
総ビリルビン	正常値上限の2倍以下 (閉塞性黄疸ある場合ドレナージ施行、減黄後 3倍以下)
クレアチニン	≤1.5mg/dL
BUN	(正常値上限以下)
胸部単純X線	間質性肺炎or肺線維症の所見なし

図1 ジェムザール(GEM)投与スケジュール

sion: TTP)の他に、がん性疼痛軽減などの症状緩和効果 (clinical benefit response: CBR)に有意な効果を示し、GEMは進行臓がんに対する第一選択の薬剤と位置付けられている⁵⁾。このCBRは23.8%対4.8%(p=0.022)で、その後CBRによる評価の重要性が指摘され、最近では有効性評価のend pointのひとつとしてあげられるようになってきている。ところがMSTは4.41か月対5.56か月(p=0.025)で、有意差はあるものの大きく生存期間の延長を認めたものではない(表2)。1,000mg/m²を週1回30分の点滴投与で3投1休を1クールとして続けるというのが、日本人に対するGEMの一般的な投与方法であろう(表3, 図1)。

現在、GEMを中心とした様々な併用化学療法が検討されている。例えば、米国で行われた進行臓がんに対する第Ⅲ相試験では164例のGEM/5-FUと163例のGEM単独が比較されたが、MSTはそれぞれ6.7か月と5.4か月と有意な差を認めなかった⁶⁾。また、イタリアで行われた進行がんに対する第Ⅲ相試験では、54例のGEM/CDDPと53例

のGEM単独の比較試験でMSTが30週対20週と有意差は認められなかった⁷⁾。このほか、過去数年間に実施された多くのRCTにおいても、GEM投与下では、MSTはほぼ一貫して5〜6か月、1年生存率は18〜20%という、再現性の高い成績が得られており(表4)、これまでの報告では、RCTにおいて、他の単剤療法がGEM単剤に対し優越性を示すことが確認されたという報告はない。

さらに29のRCTから3,458例を集めたメタアナリシスの検討によると、①5-FUをベースとした併用化学療法は、その有用性は若干ではあるがBSCより優れていることが9つのRCTで証明されている。②5-FU単剤の生存期間は5-FUをベースとした併用療法と大きく変わらず、様々な5-FUをベースとした併用療法どうしの比較でも有意な差はみられなかった。③他の古い抗がん剤の単剤または併用は、5-FUより優れた結果を示さなかった。④GEMは効果判定の指標であるMST, PFS (progression free survival), CBRにおいて5-FUよりも統計学的に優れた結果を示した。⑤現在まで開発された新規薬剤(主に分子

表4 GEM単剤投与の治療成績まとめ(第Ⅲ相無作為化比較試験より)

報告者	レジメン	総症例数	Stage IV (%)	MST (か月)	1年生存率 (%)	PFS (か月)
Burris ⁵⁾	GEM (vs 5-FU)	126	74	5.7	18	2.3
Berlin ⁶⁾	GEM (vs GEM + bolus 5-FU)	327	90	5.4	<20	2.2
Colucci ⁷⁾	GEM (vs GEM + CDDP)	107	58	5	11	2(TTP)
Rocha-Lima ⁸⁾	GEM (vs GEM + CPT-11)	342	84	6.3	22	3.0
Heinemann ⁹⁾	GEM (vs GEM + CDDP)	192	70	6	15	2.5

標的薬剤)は、GEM単剤あるいはGEMを含む併用療法を超える有用性を認めていない。⑥ GEMと他の抗がん剤との併用は、GEM単剤より十分な統計学的上乗せ効果を示さなかったが、併用の可能性についてはさらに検討されるべきである¹⁰⁾、としている。

米国では、信頼性の高いevidenceを基にNational Comprehensive Cancer Network (NCCN: 全米総合がん情報ネットワーク)が作成したガイドラインが広く参照されている¹¹⁾。本ガイドラインの治療の項目では切除不能および再発症例に対して、PS (performance status)良好で転移を有する症例にはGEM単剤あるいはBSCを推奨している(図2)¹²⁾。

では、通常型膵がん5年生存例における治療法のほとんどが切除術であり、切除術群は統計学的に有意に予後が良かった。ただし姑息手術や単開腹に終わった場合は、何れ非手術群と予後に変わりはない。以上からいかに予後が悪いといえども、根本的治療は切除術であることを認識しなければならない。その中で、切除例に対する術後制がん療法は有意に(p<0.0001)非施行群より予後良好となっているが、施行例2,804例のMSTおよび5年生存率が12.9か月、13.1%に対して非施行例3,811例が11.0か月、13.8%であった。ただし制がん療法の内容に関する検討はなされていない。また切除例に対する術後放射線療法は施行例、非施行例の間に有意差は認めなかった。この報告では詳細な検討がなされており、是非参照されたい。

近年、European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)によって、参加施設70以上、適格対象症例541例と膵がん切除例に対する術後補助療法のRCTとしては最大規模のもので、術後の化学療法(5-FU+LV)と放射線化学療法(20Gy+5-FU)について、ESPAC-1試験として実施された(図3)。複合解析の結果、術後化学療法群では、治療群のMSTが19.7か月で、無治療群の14.0か月に比べ有意に(p=0.0005)良好であった。一方、術後放射線化学療法群では、治療群15.5か月、無治療群16.1か月と、放射線化学療法が手術単独と比較して予後の改善を認めなかった¹⁵⁾。このESPAC-1試験で用いられた化学療法剤は5-FUであったが、単剤でより高い効果が期待されるGEMを含めたESPAC-3試験が計画された(図4)。治癒切除可能と考えられる膵がん患者990例を対象として試験開始当初は、無治療群と、術後化学療法群として5-FU+LV群およびGEM単剤群の3群を各群330例の予定で設定していたが、2003年6月の中間解析において、安全性および有効性についての見直しが行われ、術後化学療法群に比べ無治療群の成績が不良であったことから無治療群の設定がは

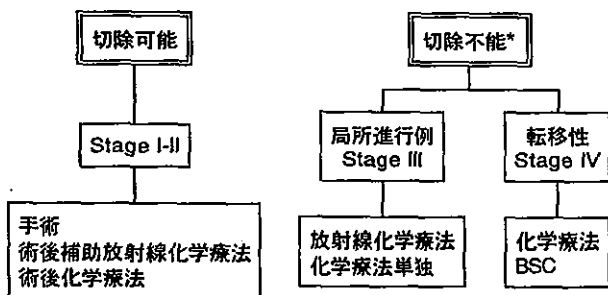


図2 UICCにみたNCCNの膵がんの各Stageに対する治療法¹²⁾

Stageは国際対がん連合(UICC)第6版¹³⁾による。

* 腹腔鏡検査ないしは開腹手術後に切除不能と判定された症例を含む。

3. 術後の補助化学療法

[ガイドライン] 膵がん切除症例に対する補助療法(放射線化学療法あるいは化学療法)が有用であることを示す明白な証拠はない。

- エビデンスのレベル: II
- 勧告のグレード: B

この度報告された日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括¹⁴⁾

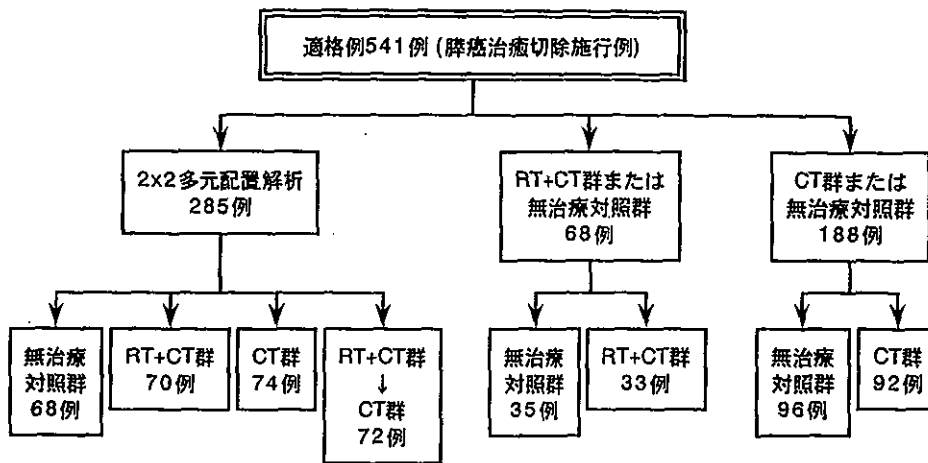


図3 ESPAC-1 試験デザイン

Neoptolemos J. P., et al: Lancet, 358: 1576, 2001¹⁶⁾

ずされ、すべての症例が5-FU群またはGEM単剤群のいずれかに振り分けられることとなった。

一方、米国の Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)は約500例の切除例を対象として、5-FU主体の放射線化学療法の前後にGEMを投与する群と、5-FUを投与する群を設定し¹⁶⁾、すでにデータの収集を終了し、結果が待たれている。さらに European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)では、膵頭部がんの切除例を対象にGEMを用いた放射線化学療法施行群と切除術単独群を設定し、RCTを施行している。

小菅らは、これまでに発表された膵がん切除例の補助療法に関するRCTを検討し、膵がん切除症例に対する補助療法(放射線化学療法あるいは化学療法)が有用であることを示す明白な証拠はなく、したがって現時点では、膵がんに対して確立した補助療法はないと考えるべきであり、すべての補助療法は臨床試験として行われるべきであると結論している¹⁷⁾。

4. 総括

膵がんに対してはGEM単剤が標準的な治療法である。しかし、膵がん切除例に対する術後の補助化学療法の有用性は現時点では明らかではない。実地医療では術後化学療法の実施は抗がん剤による副作用やQOLの低下などの可能性を含めて、慎重に考慮すべきである。

文献

- 1) Mallinson CN, et al: Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomized multicentre trial. Br Med J 281: 1589-1591, 1980.
- 2) Palmer KR, et al: Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. Br J Surg 81: 882-885, 1994.
- 3) Frey C, et al: Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: report of the Veterans Administration Surgical Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group. Cancer 47: 27-31, 1981.
- 4) Cullinan SA, et al: A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil versus fluorouracil and doxorubicin versus fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. JAMA 253: 2061-2067, 1985.
- 5) Burris III HA, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. A randomized trial. J Clin Oncol 15: 2403-2413, 1997.
- 6) Berlin JD, et al: Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 20: 3270-3275, 2002.
- 7) Colucci C, et al: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. A prospective,

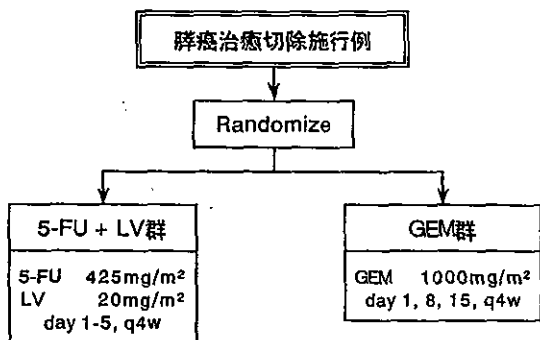


図4 ESPAC-3 試験デザイン

European Study Group for Pancreatic Cancer Trial 3