

血管周囲の郭清

Dissection procedure along the vessels

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●血管に沿った郭清は、消化器悪性腫瘍に対する根治手術ではもっとも基本的な手技のひとつである。動脈に沿った郭清では、動脈周囲の神経叢も含めて郭清する方法と神経叢を温存する方法がある。悪性腫瘍の手術では、病態に応じて根治性と安全性のバランスをとることが必要である。そのためには、神経叢を意識した郭清手技に習熟し、どちらの方法でも選択できることが重要である。

● key words : 悪性腫瘍, 根治性, 神経叢

はじめに

消化器癌の大部分を占める腺癌は浸潤性の高い癌なので、リンパ節転移や神経周囲浸潤の頻度が高い。そのため、切除手術の根治性を高めるために予防的郭清を行うのが一般的である。本稿ではこの郭清にかかわる手技について解説する。

郭清の原理

消化器癌の進展形式としては、①局所における周辺組織への浸潤、②リンパ行性転移、③血行性転移、④播種性転移の4種類がある。これらのうち後2者は遠隔転移なので手術で対応することはできない。これに対して、前2者は原発病巣の近くほど存在する可能性が高いものなので、切除に際して離断面までの距離を長くするほど、癌細胞が遺残する危険性を減らすことができる。このために、切除目的の臓器だけではなく、近傍の結合組織を含めて切除することを郭清と呼ぶ。癌細胞が存在する危険性に対して行う手技なので予防的郭清という用語も使われる。ただし、癌の存在が明

らかな部分を切除することは郭清とは呼ばないのが普通なので、郭清と予防的郭清はおおむね同義と考えてよい。歴史的な経緯から「リンパ節郭清」と表現されることも多いが、正確にはリンパ節を含む結合組織の切除という意味である。少なくとも本邦では、リンパ節のみを拾い出すような手技を郭清とは呼ばない。

同じ臓器に対する切除手術でも良性疾患に対する場合と悪性疾患に対する場合では考え方が根本的に異なる。良性疾患に対する場合は「何を切除するか」であるが、悪性腫瘍の切除手術は「何を残すか」という手術である(図1)。一定の安全性を確保できる範囲で外科断端をできるだけ大きくとるということになるが、主要な血管は温存するべき構造物のうちでも代表的なものである。したがって、血管に沿った郭清の技術は、消化器悪性腫瘍に対する手術手技のなかでもっとも重要な基本手技のひとつなのである。

郭清操作の手順とコツ

1. 解剖の理解

郭清操作を確実にしかも安全に行うためには局所の解剖を把握しておくことが重要である。第一は正常な局所解剖の学習である。これをもとにして、目印となる解剖学的な指標を確認しながら郭清を進めていくと

* 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科



図1 郭清範囲の概念

青色で示した範囲の中で設定する。外側に設定するほど根治度は向上するが、リスクも高くなる

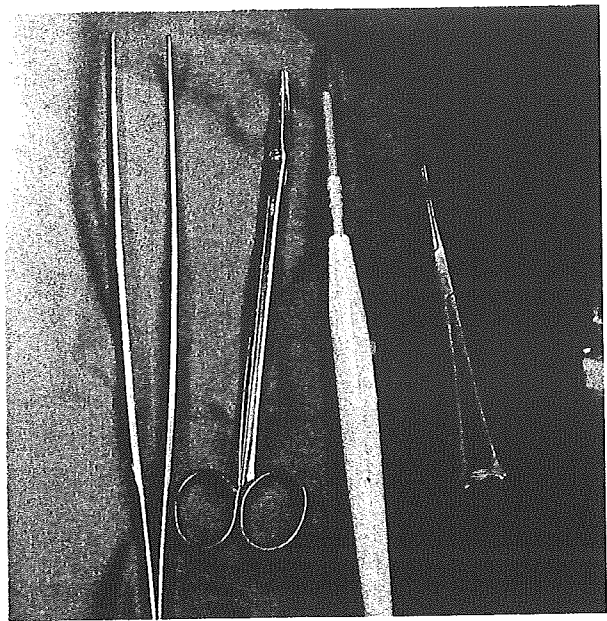


図2 郭清操作で使用する用具の例

左から血管用鑷子、メツェンバウム剪刀、電気メス、小型の剝離鉗子

というのが基本的な方法である。しかし、脂肪が厚い場合や再手術で癒着が多い場合などには、脈管を正確に同定するのが困難なこともある。また、血管の分岐形態や走行に変異があることも少なくない。したがって、安全を確保するためには、CTや超音波などの術前画像診断を詳細に検討しておき、状況に応じて術中超音波の助けを借りるなどの工夫が必要である。

2. 使用する器具

血管に沿った郭清を正確に行うためには、繊細な器具を用いるべきである。とくに、鑷子や剪刀は血管外科用のものが望ましい。図2は筆者がよく用いる用具である。

3. 手技

郭清の手技は温存すべき構造を切除される側から分離する操作によって成り立っている。したがって、血管に沿った郭清とは、温存すべき血管を剝離していくことにほかならない。

1) 血管の露出

目的の血管の存在する近傍で漿膜を切開し、結合組織を鈍的に剝離して血管の表面に到達する。門脈系の血管は薄い外膜に覆われているだけであるが、中規模の動脈では血管が厚い神経叢に覆われているので血管壁というよりはまず神経叢を露出することになる。この後の操作は、神経叢を郭清する場合と温存する場合

とで異なる。

2) 神経叢ごと郭清する場合

血管周囲の神経線維を注意深く切断していくと平滑な血管壁が現れる。神経叢を鑷子で把持し、血管壁を閉じたメツェンバウム剪刀や電気メスの先端で押し下げるようにすると容易に血管壁と神経叢の間に入ることができる(図3, 4)。この隙間を利用して、メツェンバウム剪刀あるいは電気メスで神経叢を血管の長軸方向に切離する。あとは、順次、血管壁を神経叢の内側面から外していけばよい。このとき、数は少ないが神経叢内へ入っていく小さな動脈枝に遭遇することがあるので、引き抜かないよう注意する。

3) 神経叢を温存する場合

近年は、神経叢郭清を行うことによる不利益も注目されるようになってきたため、病態によっては神経叢を温存した郭清を行うことも少なくない。この場合は神経叢の表面に沿って結合組織を剝離していくことになる。脂肪組織を主体とした周囲の結合組織と神経叢を含んだ外膜の組織とは境界が必ずしも明瞭ではないが、鈍的な剝離を慎重に行えば密な線維性の組織として同定できる。郭清の観点からは、少し神経叢側に入り込んだ位置を剝離していくべきである(図5)。

4) 手技上のコツ

内膜の損傷を防止するため、血管壁を直接把持することはできるだけ避ける。血管はベッセルループを用いて軽く牽引し、切除側の結合組織を把持するように

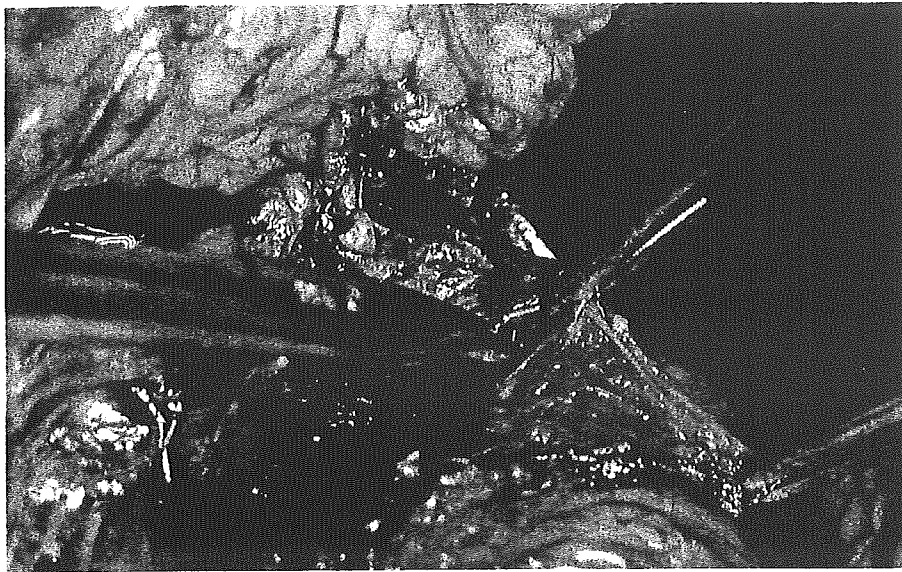


図3 メツェンバウム剪刀を用いた剝離

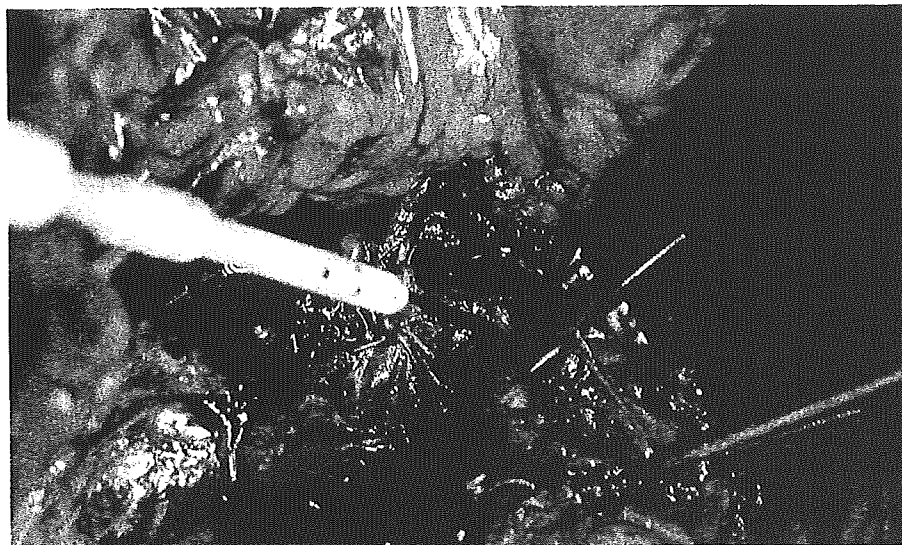


図4 電気メスの先端を用いた剝離

する (図6)。

組織の切離には電気メスを用いてもよいが、血管のごく近傍を剝離するときは、凝固モードでの切開は使わない。凝固モードでは電極からかなり離れたところにまで火傷の及ぶことがあるからである。

5) 実際の例

最後にこれまでに述べた手技を駆使して行った郭清の例を示す (図7)。膵頭部癌根治切除術における広範囲後腹膜郭清の様子である。周囲神経叢を郭清した総肝動脈と温存した神経叢に覆われた上腸間膜動脈を対比することができる。両者は同規模の動脈であるが、郭清の仕方によって残った血管の状態は大きく異なっ

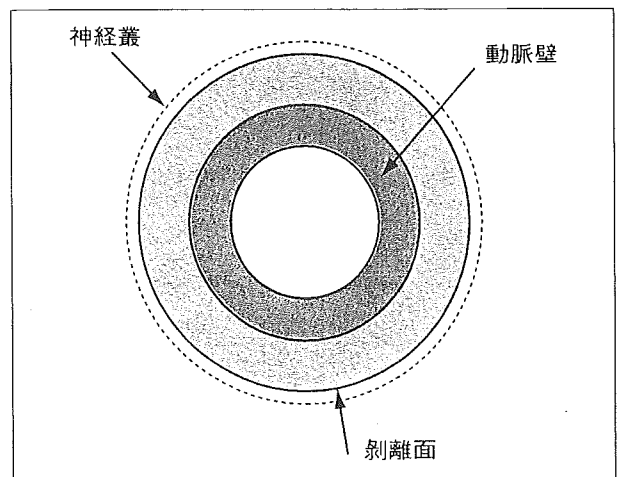


図5 動脈神経叢を温存する場合の剝離面設定

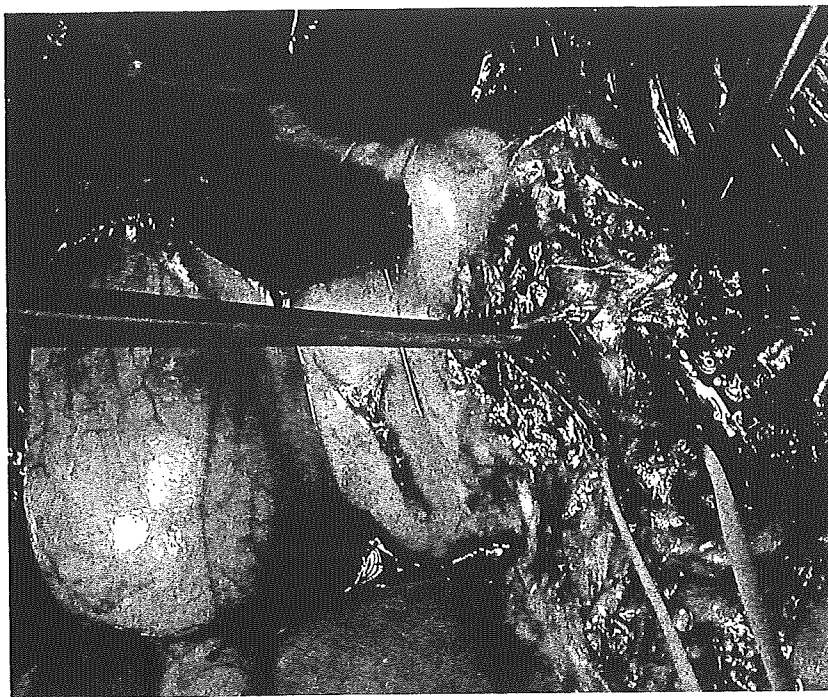


図6 ベッセルループと鑷子を用いた操作

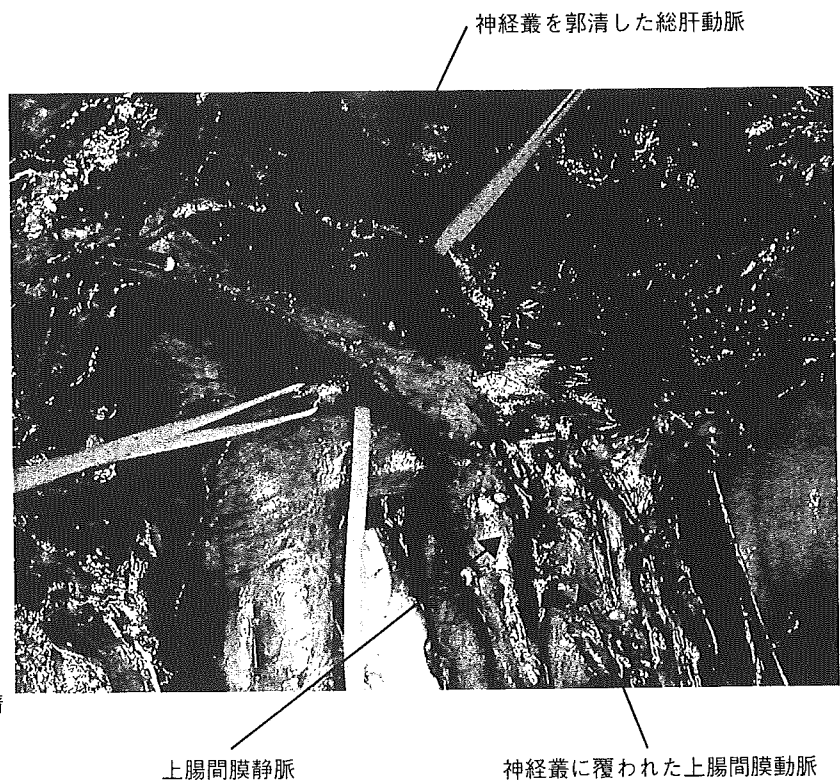


図7 膵頭十二指腸切除における郭清の例

神経叢を郭清した総肝動脈

上腸間膜静脈

神経叢に覆われた上腸間膜動脈

たものになる。

おわりに

郭清とは温存するべきものだけを意識して温存し、それ以外を切除する手技である。多くの場合、郭清範囲を決定する要因となるのは主要な血管である。した

がって、血管に沿った郭清は、消化器悪性腫瘍に対する根治手術ではもっとも基本的な手技のひとつである。ただし、徹底した郭清はリスクの増加を伴うので、病態を勘案して郭清の程度を柔軟に調整できるように、動脈周囲神経叢を意識した剝離の方法には習熟しておくべきである。

特集：肝門部胆管癌 — 手術と成績

I. 術前処置の意義とエビデンス

2. 門脈塞栓術

阪本良弘 佐野 力 島田和明 小菅智男

2. 門脈塞栓術*

阪本良弘 佐野 力 島田和明 小菅智男**

【要旨】肝門部胆管癌の術前処置として、門脈塞栓術(PVE)は1982年に幕内らによって始められた。門脈塞栓後約2週間で、塞栓肝の萎縮と非塞栓肝の機能的・形態的再生が促される。PVEを併用した拡大肝葉切除の導入によって、肝門部胆管癌の短期および長期予後が飛躍的に向上した。1998～2004年に切除を行った肝門部胆管癌76例中、術前にPVEを併用したのは48例であった。これにより、温存肝容積は中央値で全肝の36%から47%に増大した。拡大肝葉切除を74例に施行したが、在院死を認めなかった。減黄を要する肝門部胆管癌症例は多少とも胆汁うっ滞性肝障害を伴っており、広範な肝切除を行う場合には安全性を向上させるためにPVEを併用するべきである。

はじめに

肝門部胆管癌に対する右側からの拡大肝葉切除は、術後肝不全や縫合不全を合併しやすく、1984年当時の手術死亡率は15%程度であった¹⁾。肝不全を予防する術前処置として、切除側の門脈枝を経皮的あるいは経回結腸静脈的に塞栓する工夫が1982年に幕内らによって始められた^{1,2)}。術前に門脈塞栓術(PVE)を行うことにより、切除側肝葉の萎縮と、対側葉の代償性肥大が促される。PVEを導入後、肝門部胆管癌に対する拡大肝葉切除の短期成績は向上し、肝葉切除例が増加する

ことで長期成績も向上した³⁻⁵⁾。その後、PVEは、肝両葉を占める多発性転移性肝癌⁶⁾や障害肝に発生した肝細胞癌⁷⁾の治療にも応用されてきた。

I. 門脈塞栓術の適応

肝門部胆管癌に対するPVEの適応は、おおまかにいえば閉塞性黄疸症例で、拡大肝右葉切除以上の術式を予定する場合であるが⁸⁾、実際の適応決定にあたっては、CTから切除・温存予定肝容積を計算し、肝機能を加味して決定されるべきである。Imamuraらは肝門部胆管癌を含めた84例の肝切除にさいして、温存肝の容積が全肝の45%以下になる場合をPVEの適応とした⁹⁾。Seyamaらは、その適応を①減黄例で切除予定肝容積が50%以上の場合、②非減黄例ではa) ICGR-15の値が10%以下なら切除予定肝が60%以上の場合、b) 10%以上なら切除予定肝が50%

キーワード：肝門部胆管癌，門脈塞栓術，拡大肝切除

* Portal vein embolization for hilar bile duct cancer

** Y. Sakamoto, T. Sano(医長), K. Shimada(医長), T. Kosuge(部長)：国立がんセンター中央病院外科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)。

以上の場合とし、この方針で肝切除を行った58例の肝門部胆管癌症例には1例の肝不全症例も発生しなかったと報告した³⁾。肝臓の切除限界は個々の症例によって異なるが、術後肝不全は多くの場合、致死的事であることを十分に考慮して、門脈塞栓術の適応を決定するべきである。

II. 門脈塞栓術の方法

大きく経回結腸静脈的門脈塞栓術(transileocolic portal embolization: TIPE)と経皮経肝的門脈塞栓術(percutaneous transhepatic portal embolization: PTPE)に分けられる。TIPEの利点は術前に腹腔内の情報が得られること、各門脈枝へのアプローチが比較的容易なことであるが、欠点として全身麻酔下の開腹を要することや、回盲部腸管の癒着を起しうることがあげられる。塞栓物質としては、gelatin sponge, cyanoacrylate, 無水エタノール, fibrin glueなどの報告がある。Cyanoacrylateや無水エタノールを使用すると肝再生率は高い(50~100%)とされるが、Glisson域に強い炎症や壊死をもたらす点が問題である¹⁰⁾。

III. 門脈塞栓術の合併症

合併症は塞栓方法や塞栓物質によって異なる。Imamuraらは78例のTIPE後に2例(3%)⁹⁾、Sugawaraらは41例のTIPE中3例(7%)の腸閉塞を経験した⁷⁾が、全例保存的に軽快している。Kodamaらがおもに無水エタノールを用いたPTPE 46例で経験した合併症は、気胸、肝被膜下血腫、動脈穿刺、仮性動脈瘤、胆道出血、門脈内血栓であった¹¹⁾。これらは経皮経肝的門脈穿刺に伴う合併症であり、TIPEでは門脈内血栓を除いて発生しない。PVEは術前処置なので、合併症によって根治手術の適応を損なわせることがあってはならない。

IV. 門脈塞栓術の意義

肝門部胆管癌の治療では拡大肝葉切除を行うほうが、肝門部脈管の解剖学的位置関係から、局所的な肝門部切除よりも根治性が高いと考えられ

る。PVEを併用すれば、拡大肝葉切除後に良好な短期および長期成績を得られることは、Kawasaki, Seyamaらの報告で肝不全死がないこと、5年生存率が他の報告と比較して良好なことからも明らかであると考えられる^{3,4)}。Naginoらは胆道癌15例と原発性硬化性胆管炎1例の16例に右3区域のPVEを施行、うち11例で右3区域切除、3例で右3区域切除兼膵頭十二指腸切除を施行し、死亡率は7%であったと報告した¹²⁾。右3区域の肝容量は全肝の約80%に及ぶこともあり、たとえPVEを併用したとしても、その適応は慎重に考慮すべきである。

慢性肝炎や肝硬変症例におけるPVEの有用性をFargesらは前向き研究で明らかにしている¹³⁾。すなわち、PVEを施行せずに肝右葉切除を施行した14例中7例(50%)に肝不全を認めたと、PVEを併用した症例では1例のみであり、血清Bil値の変化にも明らかな有意差を認めた。

V. 諸外国の状況

肝門部胆管癌に対する治療戦略は、日本と欧米諸国では異なる(表1)¹⁴⁻¹⁷⁾。欧米では、減黄は必ずしも行われず、PVEを併用している施設も少ない。肝切除を伴わない肝門部胆管切除や小範囲の肝切除が行われることも多かったが、最近では拡大肝葉切除の割合が増加しつつある。NeuhausらはPVEのかわりにコイルによる肝動脈塞栓術(TAE)を併用しているが、TAEとPVEはまったく別の処置であると考えられ、その効用と合併症の詳細は不明である¹⁵⁾。韓国のLeeらはPVEを併用して、本邦と同様に尾状葉切除を伴う拡大肝葉切除を導入し、良好な成績をあげている¹⁶⁾。

VI. 当院の成績

1. 門脈塞栓術を併用した肝門部胆管癌症例の概要

1998年1月~2004年10月までに切除した肝門部胆管癌(肝内胆管癌を除く)は76例〔男性52例、女性24例、年齢65(33~83)歳〕であった。当院における肝門部胆管癌の治療戦略の概要を図1に示す。術式は大きく、右側からの拡大肝葉切除が

表1. 肝門部胆管癌の治療方法と成績

報告者(年)	施設名	切除率 (%)	切除症例数	拡大肝葉切除の割合 (%)
Neuhausら (1999) ¹⁵⁾	フンボルト大学	ND	95	69
Kosugeら (1999) ⁵⁾	当院	73	65	80
Lillemoeら (2000) ¹⁶⁾	Johns Hopkins 大学	56	109	14
Leeら (2000) ¹⁷⁾	ウルサン大学	85	128	87
Nimuraら (2000) ¹⁸⁾	名古屋大学	61	108	74
Jarnaginら (2001) ¹⁴⁾	Sloan-Ketaring がんセンター	ND	80	78
Seyamaら (2003) ³⁾	東京大学	66	87	90

報告者(年)	門脈塞栓術の併用	合併症率 (%)	術死・在院死亡率 (%)	5年生存率 (%)
Neuhausら (1999) ¹⁵⁾	なし(動脈塞栓)	59	8	22
Kosugeら (1999) ⁵⁾	あり	37	9	35
Lillemoeら (2000) ¹⁶⁾	なし	54	4	11
Leeら (2000) ¹⁷⁾	あり	22	6	24
Nimuraら (2000) ¹⁸⁾	あり	49	9	26
Jarnaginら (2001) ¹⁴⁾	なし	68	11	39
Seyamaら (2003) ³⁾	あり	43	0	40

ND : not determined

45例, 左側からの拡大肝葉切除が29例, その他の肝切除が2例であった. 温存肝の片葉ドレナージを原則とし, 術前の減黄処置は61例(80%)に施行した. 右側からの拡大肝葉切除のうち42例(93%), 左側からの拡大切除のうち5例(17%, すべて左3区域切除)で門脈を塞栓した. 術式別に塞栓術施行の有無を示す(表2). 塞栓方法はTIPEが26例, PTPEは22例であった. 門脈塞栓前のICGR-15値とK-ICGはそれぞれ7.3(0.7~27)%, 0.18(0.09~0.33)で, 切除予定肝容積は全肝の64(43~74)%であった. 一方, 門脈を塞栓しなかった28例の切除予定肝容積は30(21~55)%であった. 門脈塞栓前と塞栓後2週間以降にCTを撮影し, volumetryの要領で肝容積を計算した.

2. 門脈塞栓術の適応

通常, 拡大肝左葉切除には併用しなかった. 左3区域切除予定症例には後区域以外の開存門脈枝を塞栓した. 拡大肝右葉切除予定症例では原則として門脈を塞栓したが, 腫瘍進展によって右葉の

萎縮が認められた5例ではそのまま拡大肝右葉切除を施行した. 5例の切除予定肝の割合は40(31~54)%であった. 血清Bil値が5md/dl以下で門脈塞栓を施行することを原則とし, 門脈塞栓直前の血清Bil値は1.4(0.4~7.8)mg/dlであった.

3. 門脈塞栓方法

当院では歴史的にTIPEを主流としてきたが, 2003年よりPTPEも積極的に導入した. TIPEでは回結腸静脈より7Frバルーン付きカテーテルを目的とする門脈の2次あるいは3次分枝に留置, gelatin spongeとthrombinを造影剤で溶解し, 各区域枝に15~20mlずつ注入した. 塞栓の前後で門脈本幹の圧を測定した. 一方, PTPEでは前区域門脈枝より5Frバルーン付きカテーテルを挿入し, 門脈本幹で反転させて各門脈枝に無水エタノールを10mlずつ注入した.

4. 門脈塞栓術の結果

TIPEに要した時間は109(85~200)分であった. TIPE後の門脈圧は14(9~18)cmH₂Oから18(12~22)cmH₂Oに, 有意に上昇した(*p*<

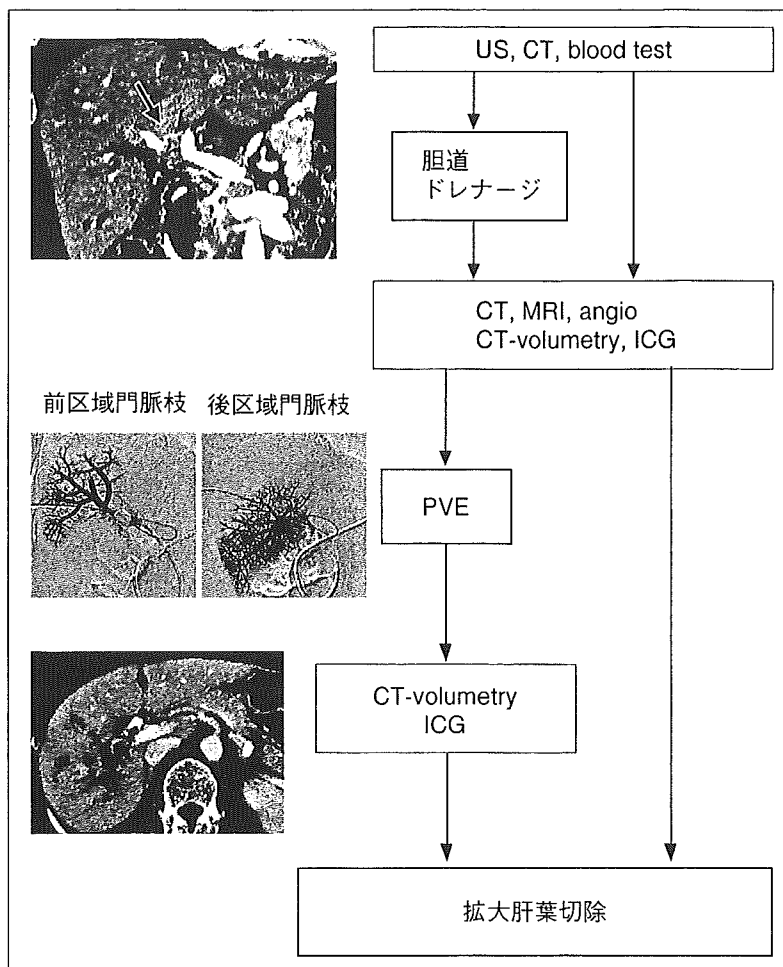


図1. 当院における肝門部胆管癌症例に対する治療戦略のながれ
PVE：門脈塞栓術

表2. 術式と門脈塞栓の有無

	門脈塞栓術	
	施行	非施行
拡大肝右葉切除	40 (HPD 6例を含む)	3
右3区域切除	2	0
拡大肝左葉切除	0	24
左3区域切除	5	0
その他肝切除	1	1
計	48	28

当院, 肝門部胆管癌切除例(肝内胆管癌を除く),
1998 ~ 2004年

0.0001). PVEから評価のCTまでの間隔は18(7~53)日であった.

PVE後のICGR-15とK-ICG値はそれぞれ8.4(2.0~22.9)%と0.17(0.09~0.26)で術前と比較して有意な変化はなかった($p=0.97$, $p=0.45$). PVE後の血清Bil, GOTの最高値はそれぞれ2.1(0.8~6.9)mg/dl, 128(34~1,417)IU/lであった. PTPE後の1例で右門脈塞栓術後に左門脈内に血栓を生じたが, 術中にこれを除去しえた他には大きな合併症は経験しなかった.

PVEによって, 非塞栓肝の容積は41(28~75)%から53(35~80)%に増加し, 温存肝重量は36(26~57)%から47(30~66)%に増加した($p<0.0001$, $p<0.0001$).

5. 肝切除後経過

肝切除後の合併症率は35%で、術死、在院死はなかった。血清Bilの最高値は3.1(1.2~8.5)mg/dlであった。血清Bil値が5mg/dlを超えた症例は6例(13%)で、その切除率は57(51~61)%であった。また、PVEを施行せずに肝切除を行った28例にも在院死はなかった。

おわりに

PVEによって、拡大肝葉切除後の温存肝重量は36%から47%に増加した。在院死亡はなく、PVEを併用した肝門部胆管癌に対する拡大肝葉切除は有用であると結論づけられる。

肝門部胆管癌症例は胆汁うっ滞性の肝障害を伴っている場合が多い。拡大肝右葉切除以上の切除を予定している場合、右葉に明らかな萎縮が認められない状況でPVEを施行しないことは、現在では臨牀的に容認しがたいことを認識する必要がある。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 幕内雅敏, 高安賢一, 宅間哲雄ほか:胆管癌に対する肝切除前肝内門脈枝塞栓術. 日臨外会誌 45: 1558-1564, 1984
- 2) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al: Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma; a preliminary report. *Surgery* 107: 521-527, 1990
- 3) Seyama Y, Kubota K, Sano K et al: Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 238: 73-83, 2003
- 4) Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A et al: Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer; application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg* 238: 84-92, 2003
- 5) Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K et al: Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 230: 663-671, 1999
- 6) Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T et al: Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery* 115: 674-677, 1994
- 7) Sugawara Y, Yamamoto J, Higashi H et al: Preoperative portal embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 26: 105-110, 2002
- 8) Takayama T, Makuuchi M, Kosuge T et al: Preoperative portal embolization. *Ann Ital Chir* 68: 745-750, 1997
- 9) Imamura H, Shimada R, Kubota M et al: Preoperative portal vein embolization; an audit of 84 patients. *Hepatology* 29: 1099-1105, 1999
- 10) Shimamura T, Nakajima Y, Une Y: Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol; a clinical study. *Surgery* 121: 135-141, 1997
- 11) Kodama Y, Shimizu T, Endo H: Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization. *J Vasc Interv Radiol* 13: 1233-1237, 2002
- 12) Nagino M, Kamiya J, Kanai M: Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma; technique and clinical utility. *Surgery* 127: 155-160, 2000
- 13) Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R et al: Portal vein embolization before right hepatectomy; prospective clinical trial. *Ann Surg* 237: 208-217, 2003
- 14) Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP et al: Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 234: 507-519, 2001
- 15) Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO et al: Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 230: 808-819, 1999
- 16) Lillemoe KD, Cameron JL: Surgery for hilar cholangiocarcinoma; the Johns Hopkins approach. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 7: 115-121, 2000
- 17) Lee SG, Lee YJ, Park KM et al: One hundred and eleven liver resections for hilar bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 7: 135-141, 2000
- 18) Nimura Y, Kamiya J, Kondo S et al:

表1. 肝門部胆管癌の治療方法と成績

報告者(年)	施設名	切除率 (%)	切除症例数	拡大肝葉切除の割合 (%)
Neuhausら (1999) ¹⁵⁾	フンボルト大学	ND	95	69
Kosugeら (1999) ⁵⁾	当院	73	65	80
Lillemoeら (2000) ¹⁶⁾	Johns Hopkins 大学	56	109	14
Leeら (2000) ¹⁷⁾	ウルサン大学	85	128	87
Nimuraら (2000) ¹⁸⁾	名古屋大学	61	108	74
Jarnaginら (2001) ¹⁴⁾	Sloan-Ketaring がんセンター	ND	80	78
Seyamaら (2003) ³⁾	東京大学	66	87	90

報告者(年)	門脈塞栓術の併用	合併症率 (%)	術死・在院死亡率 (%)	5年生存率 (%)
Neuhausら (1999) ¹⁵⁾	なし(動脈塞栓)	59	8	22
Kosugeら (1999) ⁵⁾	あり	37	9	35
Lillemoeら (2000) ¹⁶⁾	なし	54	4	11
Leeら (2000) ¹⁷⁾	あり	22	6	24
Nimuraら (2000) ¹⁸⁾	あり	49	9	26
Jarnaginら (2001) ¹⁴⁾	なし	68	11	39
Seyamaら (2003) ³⁾	あり	43	0	40

ND : not determined

45例, 左側からの拡大肝葉切除が29例, その他の肝切除が2例であった. 温存肝の片葉ドレナージを原則とし, 術前の減黄処置は61例(80%)に施行した. 右側からの拡大肝葉切除のうち42例(93%), 左側からの拡大切除のうち5例(17%, すべて左3区域切除)で門脈を塞栓した. 術式別に塞栓術施行の有無を示す(表2). 塞栓方法はTIPEが26例, PTPEは22例であった. 門脈塞栓前のICGR-15値とK-ICGはそれぞれ7.3(0.7~27)%, 0.18(0.09~0.33)で, 切除予定肝容積は全肝の64(43~74)%であった. 一方, 門脈を塞栓しなかった28例の切除予定肝容積は30(21~55)%であった. 門脈塞栓前と塞栓後2週間以降にCTを撮影し, volumetryの要領で肝容積を計算した.

2. 門脈塞栓術の適応

通常の拡大肝左葉切除には併用しなかった. 左3区域切除予定症例には後区域以外の開存門脈枝を塞栓した. 拡大肝右葉切除予定症例では原則として門脈を塞栓したが, 腫瘍進展によって右葉の

萎縮が認められた5例ではそのまま拡大肝右葉切除を施行した. 5例の切除予定肝の割合は40(31~54)%であった. 血清Bil値が5 md/dl以下で門脈塞栓を施行することを原則とし, 門脈塞栓直前の血清Bil値は1.4(0.4~7.8)mg/dlであった.

3. 門脈塞栓方法

当院では歴史的にTIPEを主流としてきたが, 2003年よりPTPEも積極的に導入した. TIPEでは回結腸静脈より7Frバルーン付きカテーテルを目的とする門脈の2次あるいは3次分枝に留置, gelatin spongeとthrombinを造影剤で溶解し, 各区域枝に15~20 mlずつ注入した. 塞栓の前後で門脈本幹の圧を測定した. 一方, PTPEでは前区域門脈枝より5Frバルーン付きカテーテルを挿入し, 門脈本幹で反転させて各門脈枝に無水エタノールを10 mlずつ注入した.

4. 門脈塞栓術の結果

TIPEに要した時間は109(85~200)分であった. TIPE後の門脈圧は14(9~18)cmH₂Oから18(12~22)cmH₂Oに, 有意に上昇した($p <$

日本臨牀

増刊号

膵癌・胆道癌の診断と治療

最新の研究動向

序文

膵癌

- 膵癌の疫学
- 膵癌の発癌機構
- 膵癌の組織型と臨床的特徴
- 膵癌取り扱い規約(第5版)
- 膵癌の診断
- 臨床的事項
- 膵癌の治療
- 膵癌の予後因子
- 膵癌治療におけるQOL
- 特論

胆道癌

- 胆道癌の疫学
- 胆道癌の発癌分子機構・病態
- 胆道癌の病理
- 胆道癌取り扱い規約概論
- 胆道癌の診断
- 臨床的事項
- 胆道癌の治療
- 胆道癌の予後因子
- 胆道癌治療におけるQOL
- 特論

株式会社 日本臨牀社

A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療
進行・再発膵癌の治療／化学療法

TS-1

S-1 based chemotherapy for far advanced
or relapsed pancreatic cancer patient

林 和彦
内田 数海
羽鳥 隆
高崎 健

Key words

TS-1, 膵癌, 化学療法, S-1

はじめに

膵臓癌は我が国では増加傾向にあるが、早期診断の困難さから診断時既に手術不能な高度進行癌が多く、消化器癌の中でも最も予後不良な疾患である。治療成績の向上に向けて多くの薬剤が単独あるいは多剤併用療法で使用されてきたが、いずれも治療成績の向上につながるような結果は得られなかった。特に5-FUについては世界各国で最も臨床試験が幅広く行われ、様々な投与量や投与スケジュールで治療が進められたがいずれも20%以上の奏効率を得ることはできず、症状緩和や予後延長などの臨床的な恩恵もほとんどなかった¹⁻⁴⁾。更に米国とカナダで行われたgemcitabineと5-FUの無作為化比較試験⁵⁾でclinical benefit responder(CBR)がgemcitabine群では23.8%と5-FU群の4.8%に比して有意に高率で、更にtime to progression(TTP), median survival time(MST)もgemcitabine群が有意に優れていたことが報告されて以降は、膵癌化学療法の第1選択薬はgemcitabineが主流となり、現在世界各地で臨床試験が行われている。

しかしながら単発的ではあったが5-FU有効例の報告もあり、我が国でも動注療法や放射線

化学療法を中心に5-FUが使用されてきた。1999年経口複合薬TS-1が市販され、胃癌症例で高い有効性を示したが、著者らは切除不能、再発膵癌症例に対しても慎重にインフォームド・コンセントを得たうえでTS-1による臨床試験を開始した。現在までに術後療法を含め数多くの膵癌症例に対してTS-1を中心とした化学療法を施行したが、予想を上回る高い有効性を確認し国内外で随時報告してきた^{6,7)}。

本稿ではTS-1単剤とTS-1+CDDP併用療法の第二相試験の結果を紹介する。誌面の都合上、図表には両者を併記したが、両群比較の第三相試験ではないことに留意されたい。

1. 膵癌に対するTS-1単剤による
化学療法

対象は切除不能あるいは再発膵癌、計42例。切除不能例23例のうち7例には胃空腸バイパス術が施行され、また19例が再発例であった。42例中15例には他の化学療法や免疫療法が施行されていたが、27例は手術以外の治療を受けていなかった(表1)。治療プロトコールは胃癌プロトコールに準じ体表面積により40-60mg/bodyを1日2回28日間服薬、その後14日休薬を1コースとし(図1)、PDとなるまで続

Kazuhiko Hayashi, Kazumi Uchida, Takashi Hatori, Ken Takasaki: Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University 東京女子医科大学 消化器外科

表1 Patient characteristics

	TS-1 alone	TS-1+CDDP
number of patients	42	46
sex		
male	26	28
female	16	18
age (mean)	37-78(63.5)	48-80(64.2)
status		
inoperable	16	25
relapsed	19	20
palliative surgery	7	1
prior therapy		
none	27	32
gemcitabine	4	5
fluorouracil	4	4
other chemotherapeutic agent	3	1
immunotherapy	4	4

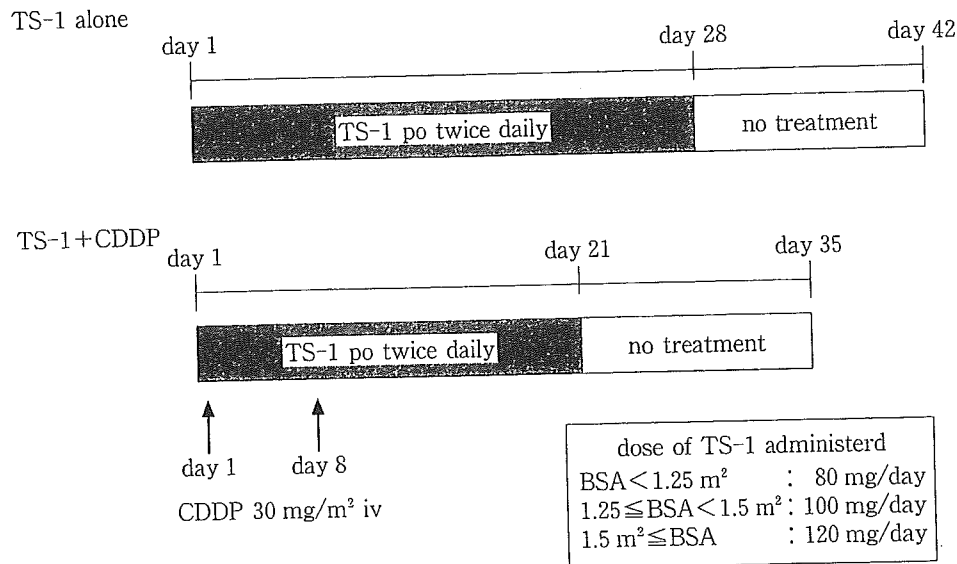


図1 Treatment protocol

けた。

National Cancer Institute-common toxicity criteria (NCI-CTC) Ver. 2による副作用判定ではGrade 3以上の重篤な副作用の出現率は10%以下で、治療関連死はなかった。42例中1例にCR、9例にPRを認め奏効率は23.8%であった。原発巣と転移巣の間に有意な奏効率の差はなかった。また治療前腫瘍マーカーが高値であった37例中18例(48.6%)は治療後にマーカーが治療前の50%以下に減少した(表2)。全症例

の生存期間中央値は277日であった(図2)。

2. 膵癌に対するTS-1+CDDP併用療法

対象は切除不能あるいは再発膵癌、計46例。うち切除不能例が26例、再発例が20例であった。46例中14例には他の化学療法や免疫療法が施行されていたが、32例は手術以外の治療を受けていなかった(表1)。治療プロトコルは著者らが独自に設定したものでTS-1は40-60mg/bodyを1日2回21日間服薬、その後14

表 2 Response rate

treatment	number of cases	CR	PR	SD+PD	NE	RR	over 50% decrease of CA19-9
TS-1 alone	42	1	9	28	4	23.8% 95%CI 10.9-36.6%	48.6% (18/37)
TS-1+CDDP	46	1	19	20	6	43.5% 95%CI 29.2-57.8%	71.0% (27/38)

NE: not evaluated

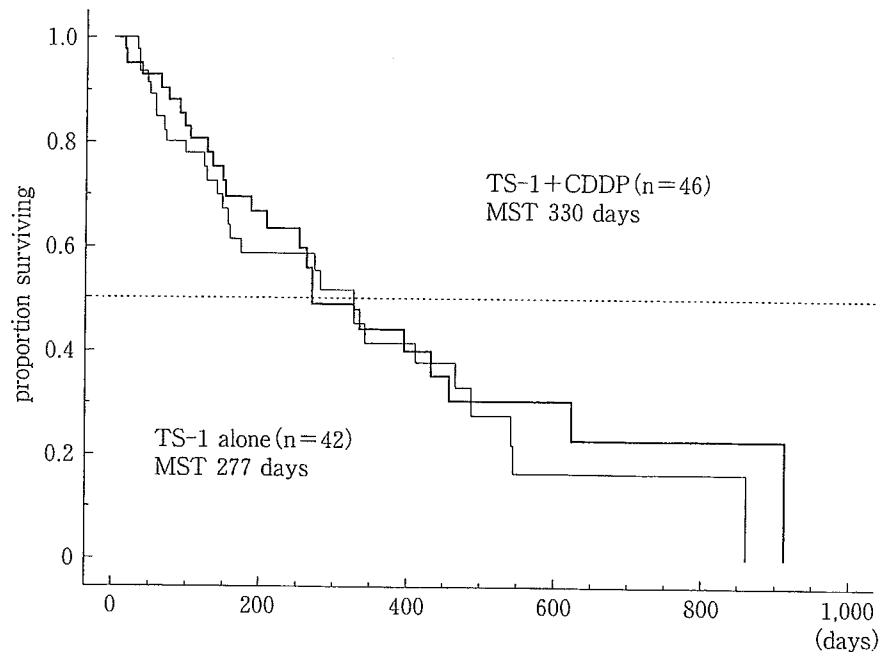


図 2 Overall survival

日休薬とし、day 1 および day 8 に CDDP を 30 mg/m² 点滴静注した(図 1)。著者らの検討では、この CDDP 二分投与法で free platinum の area under the curve (AUC) は CDDP 80 mg/m² の bolus infusion 1 回と同等以上となることが既に確認されている⁹⁾。Grade 3 以上の重篤な副作用の出現率は単独療法に比してやや頻度が高くなったものの、いずれも 20% 以下で治療関連死はなかった。46 例中 1 例に CR、19 例に PR を認め奏効率は 43.5% であった。治療前腫瘍マーカーが高値であった 38 例中 27 例(71.0%)は治療後にマーカーが治療前の 50% 以下に減少した(表 2)。全症例の生存期間中央値は 330 日であった(図 2)。

おわりに

現時点で肺癌の第 1 選択薬とされる gemcitabine 単独の奏効率は 5-15%、MST は 6 カ月前後の報告が多いが^{5,9,10)}、著者らの検討では TS-1 + CDDP 併用療法はもとより TS-1 単独でも奏効率、MST とともに gemcitabine を大きく上回り、重篤な副作用の出現もより低頻度であった。最近明らかになった別の後期第二相試験でも TS-1 は単剤で 37.5% という非常に高い奏効率が報告されており¹¹⁾、今後 TS-1 はその efficacy だけでなく feasibility の点からも肺癌治療第 1 選択薬となってゆくものと思われる。

現在著者らは同じフッ化ピリミジン系薬剤で

あるTS-1がなぜ5-FUを遙かに凌駕する有効性を示したかについて遺伝子学的側面からも検討を進めているが、現在までに膵癌組織では胃癌、大腸癌に比して、5-FU分解酵素であるDPDのmRNA発現が有意に高値を示すことが判明している¹²⁾。TS-1に配合されている強力

なDPD阻害剤であるDHCPが膵癌組織のDPDを低下させるため、5-FUがDPDによる分解を免れ高濃度で膵癌細胞に作用している可能性が高い。更なる治療成績の向上のためにはオーダーメイド化学療法の観点からも、このような基礎的側面からの解析も急務であると考えられる。

参考文献

- 1) Kovach JS, et al: A controlled study of combined 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 5-fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreas cancer. *Cancer* 33: 563-567, 1974.
- 2) Hausen R, et al: Continuous 5-fluorouracil infusion in carcinoma of the pancreas. *Am J Med Sci* 295: 91-93, 1988.
- 3) DeCaprio JA, et al: Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: Results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 9: 2128-2133, 1991.
- 4) Cullinan S, et al: A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma: Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 65: 2207-2212, 1990.
- 5) Burris 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) Hayashi K, et al: High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. *Oncol Rep* 9(6): 1355-1361, 2002.
- 7) Hayashi K, et al: High response rates in patients with pancreatic cancer using the oral fluoropyrimidine S-1. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 260, #1042, 2003.
- 8) Kitamura Y, et al: A split protocol of cisplatin(CDDP) infusion in outpatients. *J Appl Res* 4: 215-221, 2004.
- 9) Rothenberg ML, et al: A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7: 347-353, 1996.
- 10) Okada S, et al: Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Oncol* 31: 7-12, 2001.
- 11) Furuse J, et al: A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 333S, #4104, 2005.
- 12) Hayashi K, et al: Intratumoral DPD gene expression has a clinical significance in pancreatic adenocarcinoma(PAC) patients treated with S-1. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 14S, #4113, 2004.

IPMN 外科的切除術後の経過観察方針

羽鳥 隆 福田 晃 鬼澤 俊輔
今泉 俊秀 高崎 健

膵 臓

Vol. 20 No. 6 2005

日 本 膵 臓 学 会

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1
東北大学大学院消化器外科学内
TEL & FAX 022-276-4044

〔特集〕 IPMN の治療方針

IPMN 外科的切除術後の経過観察方針

羽鳥 隆 福田 晃 鬼澤 俊輔¹⁾
 今泉 俊秀²⁾ 高崎 健¹⁾

要 旨 : IPMN 切除例 217 例を検討した。浸潤癌症例では 5 年生存率 39% で、再発様式は肝転移、腹膜播種 (局所再発含む) が多かった。異時性多発に伴う再切除例は 5 例 (2.3%) で、主膵管型が多かった。32 例 (15%) に同時性または異時性に IPMN 以外の悪性腫瘍を認めた。以上より、IPMN 外科的切除術後の経過観察では、① 浸潤癌症例における癌再発予防対策と再発巣の検索、② IPMN 術後異時性多発、③ IPMN 以外の悪性腫瘍 (膵および他臓器) の併存、に留意すべきである。① は補助化学療法などを行いながら、毎月の腫瘍マーカーの検査、3 カ月毎の CT や MRI などによる画像検査を行う、② は少なくとも年 1 回は US, CT, MRI, MRCP などを用いて残膵の検査を行い、必要に応じて ERP や膵液細胞診を積極的に行う、③ は見逃しを含めた通常型膵管癌の検索だけでなく、癌検診などを利用しながら他臓器悪性腫瘍、特に消化器癌のスクリーニング検査を臓器の特性に応じて、1~2 年に 1 度は行う必要があると考えられた。

索引用語 : IPMN (膵管内乳頭粘液性腫瘍) 他臓器悪性腫瘍 異時性多発 膵癌

はじめに

1982 年の大橋らの報告¹⁾に端を発した IPMN (Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas) は、現在までに多数の症例が集積・解析され、その病態が徐々に解明されつつある。そして、IPMN の診断・治療に関するコンセンサスに基づいた国際コンセンサスガイドラインが、九州大学の田中雅夫教授を中心にまとめられ、まもなく出版される予定であり、IPMN に関するさらなる議論や解析が進むことが期待されている²⁾。IPMN は仮に癌であっても外科的に切除することにより長期予後が期待できる膵癌であり、外科的切除後の経過観察を効果的に行うことはきわめて重要である^{3~6)}。そこで、本稿では IPMN 外科的切除後の経過観察に焦点を絞って、自験例を中心に述べることにする。

自験例の概要

1981 年から 2004 年までに教室で切除した IPMN は 217 例である。平均年齢 64.5 歳 (36~87 歳)、男性 145 例 (67%)、女性 72 例 (33%) であった。過去の検討より良悪性鑑別診断が確実に行うことができない現状においては、高度異型上皮以上の病変を切除対象として、病変内隆起高 3 mm 以上、病変最大径 3 cm 以上、主膵管型を手術適応とし、非浸潤癌や微小浸潤癌例ではリンパ節転移や膵外直接浸潤を認めず、浸潤癌例にはリンパ節転移および膵外直接浸潤を認めることから、非浸潤癌や微小浸潤癌例には郭清を伴わない膵切除、浸潤癌例には郭清を伴う膵切除を選択してきた^{5~8)}。これら切除例の組織型の内訳は、軽・中等度異型上皮 45 例 (21%)、高度異型上皮 42 例 (19%)、非浸潤癌 62 例 (29%)、微小浸潤癌 18 例 (8%)、浸潤癌 50 例 (23%) であった。主病変部位は膵頭部 148 例 (68%)、膵体部 56 例 (26%)、

¹⁾ 東京女子医科大学消化器外科

²⁾ 東海大学医学部外科学系消化器外科

表 1 IPMN 腺癌症例におけるリンパ節転移・膵外直接浸潤 (n=130) (1981~2004)

	リンパ節転移	膵外直接浸潤
非浸潤癌 (n=62)	0%	0%
微小浸潤癌 (n=18)	0%	0%
浸潤癌 (n=50)	44% (22)	84% (42)
N 1	28% (14)	S (+) 20% (10)
N 2	14% (7)	DU (+) 34% (17)
N 3	2% (1)	RP (+) 74% (37)
N 1 : 11 p, 13 a, 13 b, 17 a		PV (+) 12% (6)
N 2 : 12 b, 14 p, 14 d		PL (+) 18% (9)
N 3 : 16 b 1		

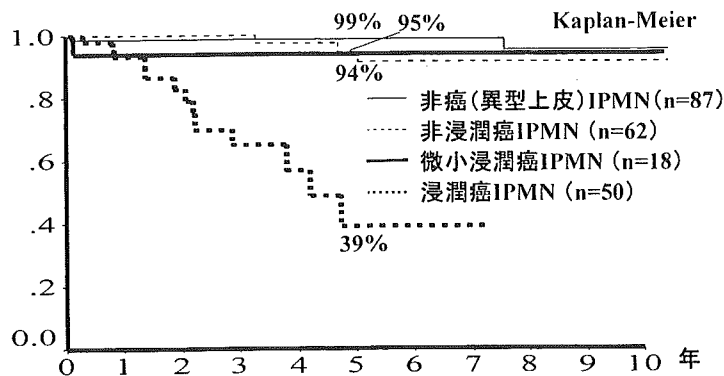


図 1 IPMN 術後累積生存率曲線

膵尾部 13 例 (6%) で、施行された術式 (同時性多発病巣に対する重複例を含む) は、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PPPD) 92 例、膵頭十二指腸切除術 (PD) 21 例、十二指腸温存膵頭切除術 (DPPHR) 12 例、腹側膵切除術 (VP) 10 例、膵中央切除術 (MP) 19 例、膵体尾部切除術 (DP) 51 例、脾温存膵体尾部切除術 (SPDP) 7 例、膵全摘術 (TP) 6 例であった。腺癌症例 130 例についてリンパ節転移および膵外直接浸潤についてみると、非浸潤癌や微小浸潤癌症例ではリンパ節転移および膵外直接浸潤を認めなかったのに対し、浸潤癌ではリンパ節転移が 44%、膵外直接浸潤が 84% に認められた (表 1)。また 5 年生存率は、異型上皮症例、非浸潤癌症例、微小浸潤癌症例では、各、99%、95%、94% と良好で、切除病巣そのものに起因する再発死亡はなく、異時性多発例 (異時性多発時は浸潤癌) や他病死例を認めるのみであったが、浸潤癌症例では 5 年生存率 39% と癌再発死亡を認めた (図 1)。

表 2 IPMN 浸潤癌症例の再発様式 (n=14)

肝転移	57%
腹膜播種 (局所再発を含む)	50%
リンパ節再発 (16)	7%
肺転移	7%

* 残膵再発を除く。重複あり。

IPMN 浸潤癌症例の再発様式

そこで、IPMN 浸潤癌症例の再発様式 (再発死亡例) について検討した。異時性多発による残膵再発を除くと、肝転移 8 例 (57%)、局所再発を含む腹膜播種 7 例 (50%)、¹⁶リンパ節再発 1 例 (7%)、肺転移 1 例 (7%) であり、通常の浸潤性膵管癌と同様の再発様式を示していた (表 2)。日本膵臓学会の全国多施設調査³⁾によれば、IPMN

表 3 IPMN 異時性多発に対する切除例

症例	年齢/性	病変主座	術式 (1回目)	組織型 (1回目)	膵切除断端 (1回目)	2回目 手術時期	術式 (2回目)	組織型 (2回目)	転 帰
1	65 歳/男	主膵管型	DP	高度異型上皮	軽度異型上皮	6.8 年	残膵全摘	浸潤癌	7.6 年/死
2*	65 歳/男	主膵管型	DP	中等度異型上皮	軽度異型上皮 中等度異型上皮(2回目)	5.9 年	膵頭下部切除 残膵全摘(3回目)	非浸潤癌 浸潤癌(3回目)	8.5 年/生
3	49 歳/女	主膵管型	DP	非浸潤癌	中等度異型上皮	3.9 年	残膵全摘	浸潤癌	11.0 年/生
4	64 歳/女	分枝型	PPPD	非浸潤癌	軽度異型上皮	4.2 年	残膵全摘	浸潤癌	4.8 年/死
5	82 歳/男	主膵管型	DP	浸潤癌	中等度異型上皮	2.4 年	残膵全摘	浸潤癌	3.8 年/死

DP：膵体尾部切除術 PPPD：幽門輪温存膵頭十二指腸切除術

*：症例 2 は計 3 回の手術を受けている (1 回目：DP, 2 回目：膵頭下部切除, 3 回目：残膵全摘)。

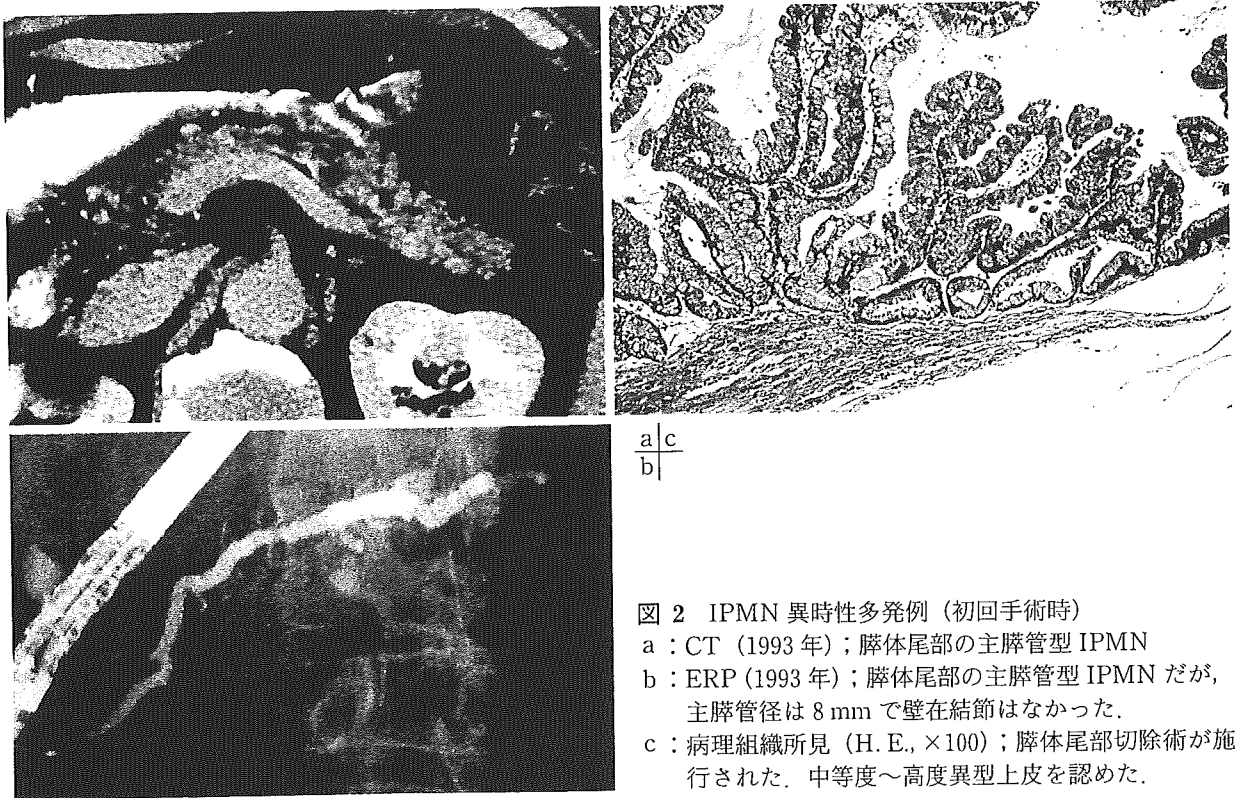


図 2 IPMN 異時性多発例 (初回手術時)
 a：CT (1993 年)；膵体尾部の主膵管型 IPMN
 b：ERP (1993 年)；膵体尾部の主膵管型 IPMN だが、
 主膵管径は 8 mm で壁に結節はなかった。
 c：病理組織所見 (H. E., ×100)；膵体尾部切除術が
 行された。中等度～高度異型上皮を認めた。

の死因 (腫瘍死・再発死) は、腹膜播種 29.9%、
 肝転移 25.4%と多く、次いでリンパ節転移
 10.4%、局所再発 9.0%、肺転移 9.0%であり、
 自験例と同様の再発様式を示していたが、非浸潤
 癌や微小浸潤癌でも腹膜播種などの再発死亡例が
 報告されており、自験例の非浸潤癌・微小浸潤癌
 症例も今後注意深く経過観察していく必要がある
 と考えられた。

IPMN 術後異時性多発

IPMN 術後経過観察中に異時性に IPMN が多
 発し、再切除を必要とした症例は現在までに 5 例
 (2.3%) に認めた (表 3)。主膵管型が 4 例と多く、
 再切除までの期間は 2.4 年～6.8 年であり、初回
 手術時の膵切除断端は中等度異型上皮であったが、
 残膵に発生した IPMN はいずれも最終的には
 浸潤癌となっていた。症例 ② は計 3 回の手術を受