

# 膵頭部癌における double duct sign を用いた門脈浸潤診断に関する検討

名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科学

呉 成 浩 金子 哲 也 竹 田 伸  
井 上 総一郎 中 尾 昭 公

A STUDY ON DIAGNOSIS OF PORTAL VEIN INVASION IN CANCER  
OF THE PANCREATIC HEAD BY DOUBLE DUCT SIGN

Shigehiro KURE, Tetsuya KANEKO, Shin TAKEDA,  
Soichiro INOUE and Akimasa NAKAO

Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, University of Nagoya

日本臨床外科学会雑誌 第66巻 5号 別刷

(平成17年5月25日発行)

原 著

# 膵頭部癌における double duct sign を用いた門脈浸潤診断に関する検討

名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科学

呉 成 浩 金子 哲 也 竹 田 伸  
井 上 総一郎 中 尾 昭 公

ERCP 所見における double duct sign とは、総胆管と主膵管の両方が狭窄を示すもので、膵頭部癌においてしばしば認められるが、門脈浸潤との関係を検討した報告はない。方法：1986年から2003年の期間に当科で切除した膵頭部癌のうち術前に ERCP が施行されている105例を対象とし、double duct sign と門脈浸潤を含む病理組織因子との関係を検討した。結果：Double duct sign は病理組織学的門脈浸潤に有意に相関した ( $P < 0.001$ )。Double duct sign 陽性で、術前 CT による腫瘍径が 2 cm 以上の場合、門脈浸潤の診断において、specificity (76.9%)、positive predictive value (72.7%)、の点で有用だった。また、double duct sign は腫瘍径、perineural invasion、とも有意に相関した。結語：Double duct sign は膵頭部癌における門脈浸潤を術前に評価する一助になると考える。

索引用語：膵頭部癌, double duct sign, 門脈浸潤

## 緒 言

内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: 以下 ERCP) で得られる double duct sign (以下 DD sign) は総胆管と主膵管の両狭窄所見である。これは1976年に Freeny らにより膵頭部癌の診断のための所見として報告された<sup>1)</sup>。しかし、その後 Ralls らにより慢性膵炎などの良性疾患でもみられることがあると報告され<sup>2)3)</sup>、さらに、computed tomography (以下 CT)、ultrasonography (以下 US) の進歩によって、以後 DD sign の意義は顧みられていない。

膵頭部癌における門脈浸潤は、根治切除とするために門脈の合併切除を要する局所進展因子だが、DD sign と病理組織学的門脈浸潤との関係について検討した報告はない。今回われわれは進行膵頭部癌における DD sign と門脈浸潤との関係について調べた。

## 対象と方法

1986年1月から2003年8月の期間に当科で切除した132例の膵頭部癌 (intraductal papillary mucinous

neoplasm: IPMN の12例を除く) のうち、術前に ERCP を施行した105例を対象とした。DD sign の定義は十二指腸 Vater 乳頭部が intact で総胆管と主膵管の両方が狭窄している所見があるか、もしくは、Vater 乳頭部も involve している場合、co-stricture の長さが 2.5cm 以上のもの、とした (図 1)。

組織学的門脈浸潤の定義は、まず、術前の血管撮影や CT で門脈浸潤陽性としたものについては門脈合併

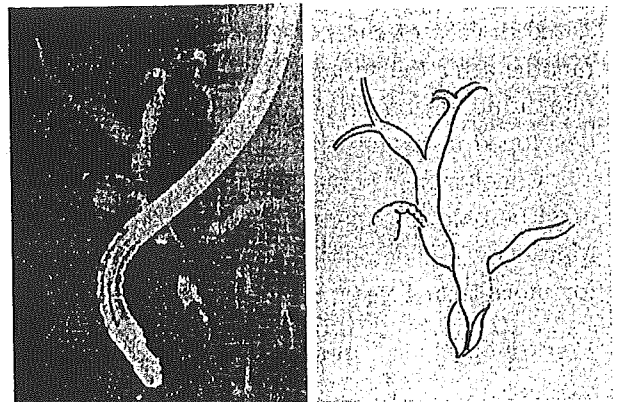


図 1 典型的 DD sign 陽性例：総胆管と主膵管の狭窄所見を認める。DD sign の定義にはこの所見以外にも Vater 乳頭部から 2.5cm 以上の co-stenosis があるものも含めた。

2004年11月4日受付 2005年2月21日採用

〈所属施設住所〉

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

切除しており、病理で確認した。次に、術前術中に門脈浸潤陰性と診断され門脈合併切除していないものは、切除標本での門脈剝離面で癌露出の有無を確認し、癌の露出を認めたものを門脈浸潤あり、とした。なお、非切除症例は本検討には含まれていない。

血管撮影 (angiography) は全例に施行された。一側以上の門脈壁の不整な圧排所見や側副血行路を伴う完全閉塞所見を以て門脈浸潤あり、とした。腫瘍径は術前 CT もしくは US により測定された。Angiography, DD sign, 腫瘍径による門脈浸潤診断率を算出し、DD sign と病理組織学的門脈浸潤との関係、さらに膵癌取扱い規約第 5 版<sup>4)</sup>に基づき膵内胆管浸潤 (CH) と主膵管内腫瘍進展 (mpd) を除く各病理因子との関係を解

析した。統計処理は chi-square test を使用し、 $P < 0.05$  で有意差あり、とした。

### 結 果

表 1 に患者背景を示す。平均年齢  $63 \pm 8$  歳、男女比は 71 : 34、施行術式は膵頭十二指腸切除 (pancreatoduodenectomy : PD) 76 例 (うち門脈合併切除 62 例)、幽門輪温存膵頭十二指腸切除 (pylorus preserving pancreatoduodenectomy : PPPD) 29 例 (うち門脈合併切除 16 例)、DD sign 陽性 49 例、陰性 56 例、病理組織学的門脈浸潤陽性 53 例、陰性 52 例だった。Angiography による門脈浸潤診断率と、DD sign, 腫瘍径  $> 2$  cm による同診断率、さらに、DD sign 陽性かつ腫瘍径  $> 2$  cm の場合の同診断率を表 2 に示した。angiography の sensitivity は 77.3%, specificity は 67.3%, positive predictive value (PPV) は 70.6%, negative predictive value (NPV) は 74.4%, accuracy は 72.3% であった。同様に、DD sign では 67.3, 64.2, 62.2, 69.2, 65.7% だった。腫瘍径  $> 2$  cm では 92.4, 34.6, 59.0, 81.8, 63.8% だった。DD sign 陽性かつ腫瘍径  $> 2$  cm の場合、60.3, 76.9, 72.7, 65.5, 68.5% だった。

DD sign と膵癌取扱い規約に基づいた病理因子との関係では、腫瘍径 ( $P=0.011$ )、膵内神経浸潤 ( $P=0.013$ )、門脈浸潤 ( $P=0.001$ ) とのあいだに有意な相関を認めた (表 3)。一方、膵前方被膜浸潤 (S)、膵後方組織浸潤 (RP)、十二指腸浸潤 (DU)、動脈浸潤 (A)、腹腔神経叢浸潤 (PL)、リンパ節転移 (N)、リンパ管浸潤 (ly)、静脈浸潤 (v)、とのあいだには有意な相関を認めなかった。

### 考 察

本邦において、ERCP は現在もなお、治療的手法として有用である他、胆膵領域の微小病変の診断のため、また膵癌の病変の広がり診断のために有用な役割を担っている<sup>5)6)7)</sup>。Magnetic resonance cholangiopan-

表 1 Patients' characteristics

Age (years)		63±8
Gender	Male	71
	Female	34
Location	Ph	105
Procedure	PD	14
	PPPD	13
	PD+PV	62
	PPPD+PV	16
Double duct sign	+	49
	-	56
Portal vein invasion	+	53
	-	52

Ph : pancreatic head, PD : pancreatoduodenectomy, PPPD : pylorus preserving pancreatoduodenectomy, PD+PV : PD with portal vein resection, PPPD+PV : PPPD with portal vein resection

表 2 Double duct sign (DD sign) の門脈浸潤診断率

	Sensitivity(%)	Specificity(%)	PPV(%)	NPV(%)	Accuracy(%)
Angiography	77.3	67.3	70.6	74.4	72.3
DD sign	67.3	64.2	62.2	69.2	65.7
Tumor size $> 2$ cm	92.4	34.6	59.0	81.8	63.8
DD sign and tumor size $> 2$ cm	60.3	76.9	72.7	65.5	68.5

PPV : Positive predictive value  
NPV : Negative predictive value

表3 DD signと病理組織学的浸潤因子との関連 (chi-square test)

	DD sign		P value	
	+	-		
腫瘍径	≤2cm	5	17	0.011
	>2cm	44	39	
門脈浸潤あり	33	20	0.001	
門脈浸潤なし	16	36		
膵内神経浸潤あり	45	38	0.013	
膵内神経浸潤なし	4	14		

creatography (MRCP) も普及してきたが、いまだに多くの施設で満足な精度を得ていると言い難い。DD sign の定義は “a combined abnormality of both ducts”<sup>1)</sup>、もしくは “nodular, eccentric, or rat-tailed encasement of the pancreatic and common bile duct in contiguity”<sup>2)</sup> とあるが、これらをさらに明確化し、今回の検討に用いた。

今回、DD sign と門脈浸潤の関連について検討したが、両者は有意に相関した。さらに、DD sign 陽性かつ腫瘍径 > 2 cm の場合、accuracy は 68.5% で、門脈浸潤を評価する直接的検査法である angiography (72%)、CT (66.7–74%<sup>8)9)</sup>、conventional US (74.8%<sup>8)</sup>、intraportal endovascular US (96.7%<sup>9)</sup>) に近い結果が得られた。angiography には false positive が少なからずあるという問題点のほか、CT、US による診断では、機械の性能と読影能力の影響をうける。当科の過去の報告では、CT による門脈浸潤の overall accuracy は 66.7% であった<sup>9)</sup>。腫瘍径は CT や US で比較的容易に測定できる所見であり、症例経験数の少ない施設や外科医でも判定し得る。CT の門脈浸潤診断に対する有用性はすでに確立されている<sup>9)</sup>が、今回の検討により、ERCP の所見によっても門脈浸潤の補助的診断が可能であることが分かった。すなわち、DD sign 陽性かつ腫瘍径 > 2 cm の所見がある場合、門脈浸潤陽性の確率 (PPV) は 72.7%、specificity は 76.9% であり、腫瘍径と組み合わせることにより angiography に匹敵する PPV と specificity を得た。このことは門脈浸潤に関しての術前診断と、それに引き続く術式決定をする上で参考になるものと考え、膵頭部癌における門脈合併切除の意義については意見が分か

る<sup>10)11)</sup>が、切除による根治性や予後を判断する為の材料として、DD sign は、CT、angiography、US といった standard modality に加えて補足的な役割をもつものと考え、今後、市中病院における MRI の性能も向上し、侵襲的な検査の ERCP から非侵襲的な MRCP に移行すれば、今回の DD sign の有用性が再認識されると考える。

### 結 語

当科で膵頭部癌に対して門脈合併切除を含む切除治療を施行した症例と ERCP における DD sign との関連について検討した。

DD sign は腫瘍径と組み合わせることにより angiography に匹敵する specificity と PPV を得られた。

この論文の要旨は平成16年10月、第66回日本臨床外科学会総会（於：盛岡市民文化ホール）にて発表した。

### 文 献

- 1) Freeny PC, Bilvao MK, Katon RM: “Blind” evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the diagnosis of pancreatic carcinoma: the “double duct” and other signs. *Radiology* 119: 271–274, 1976
- 2) Ralls PW, Halls J, Renner I, et al: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pancreatic disease. *Radiology* 134: 347–352, 1980
- 3) Plumley TF, Rohrmann CA, Freeny PC, et al: Double duct sign: reassessed significance in ERCP. *AJR* 138: 31–35, 1982
- 4) 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 東京, 2002
- 5) 柳澤昭夫: 早期膵癌発見へのアプローチ 通常型膵管癌の初期像. 肝・胆・膵 48: 623–628, 2004
- 6) Rösch T, Meining A, Frühmorgen S, et al: A prospective comparison of diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 55: 870–876, 2002
- 7) 窪川良廣, 須山正文, 崔 仁煥他: 膵臓癌 膵癌の診断. 日内会誌 93: 58–63, 2004
- 8) Bottger TC, Boddin J, Duber C, et al: Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma—what is necessary? *Oncology* 55: 122–129, 1998
- 9) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al: Intraportal endovascular ultrasonography in the diagnosis of portal vein invasion by pan-

- creatobiliary carcinoma. Ann Surg 222:711—718, 1995
- 10) 出口智宙, 中尾昭公: 新規約に基づく合理的な膵癌手術のあり方. 胆と膵 24:867—873, 2003
- 11) 江川新一, 武田和憲, 福山尚治 他: 日本における全国登録集計 (20年間) からみた膵癌手術の変遷. 胆と膵 24:887—893, 2003

A STUDY ON DIAGNOSIS OF PORTAL VEIN INVASION IN CANCER  
OF THE PANCREATIC HEAD BY DOUBLE DUCT SIGN

Shigehiro KURE, Tetsuya KANEKO, Shin TAKEDA,  
Soichiro INOUE and Akimasa NAKAO

Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, University of Nagoya

Background/Aims: Double duct sign, which is used to detect invasive cancer of the pancreatic head on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), is composed of co-strictures of the common bile and main pancreatic ducts. There have been no reports of the correlation between double duct sign and portal vein invasion.

Methods: We enrolled 105 patients with pancreatic head cancer undergoing ERCP before radical pancreatoduodenectomy in our department from 1986 to 2003, and studied the correlations between double duct sign and pathologic factors including portal vein invasion.

Results: Double duct sign significantly correlated with pathological invasion to the portal vein ( $P < 0.001$ ). In cancers of the pancreatic head which were double duct sign positive and had a tumor diameter of more than 2cm in CT scan, the diagnosis of portal vein invasion was made with the specificity of 76.9% and the positive predictive value of 72.7%. Double duct sign also significantly correlated with tumor size and perineural invasion ( $p < 0.05$ ).

Conclusion: Double duct sign may contribute to assess histologic portal vein invasion preoperatively, especially in combination with tumor size as measured by computed tomography and ultrasonography.

# 門脈浸潤・リンパ節転移を認めた TS1 膵癌の 1 例

加藤 公一、金子 哲也、野本周 嗣、井上 総一郎、  
竹田 伸、金住 直人、中尾 昭公

要旨：症例は 38 歳、男性。心窩部痛を主訴に近医受診し、黄疸を指摘され前医へ紹介となった。T-Bil 2.6mg/dl のほか肝・胆道系酵素の上昇と肝内胆管の軽度拡張・主膵管の拡張を認めた。ERCP にて下部総胆管の狭窄、膵頭部で主膵管の途絶を認め、膵頭部癌が疑われた。血管造影検査では門脈の圧排所見を認め、門脈浸潤の可能性があるため当科へ紹介された。CT では膵頭部に径約 1.8cm の不整な造影効果の乏しい領域と、この上流側の主膵管拡張を認めた。手術は全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 + D2 (門脈合併切除) を施行した。肉眼的所見は TS1 (2cm)、浸潤型、T4 (CH (+), DU (-), S (-), RP (-), PV (+), A (-), PL (-), OO (-)), N0, M0、病理所見は浸潤性膵管癌 (中分化型管状腺癌)、pPV (+), pN1 (+), f Stage IV a, R0 であった。本症例に限らず TS1 膵癌でもリンパ節転移や膵周囲組織浸潤は稀ならずみられるため、積極的な周囲臓器合併切除により治癒切除を目指すことが必要である。

肝胆膵治研誌 3 : 50 ~ 54, 2005.

索引用語：TS1、小膵癌、門脈合併切除、門脈内超音波検査

## 【緒言】

日本の膵癌取り扱い規約<sup>1)</sup>では腫瘍最大径が 2cm 以下の膵癌を TS1 と表現している。定義上 TS1 は stage I の必要条件であるが、実際には stage III 以上であることが多いため早期癌とは言い難く、予後も満足できるものではない。今回、われわれはリンパ節転移・門脈浸潤を伴った TS1 膵癌の 1 例を経験したので、教室での過去の経験とあわせて報告する。

## 【症例】

症例：38 歳、男性。

主訴：心窩部痛。

現病歴：心窩部痛・濃染尿を自覚し、近医を受診したところ黄疸を指摘され前医を紹介受診した。血液検査にて総ビリルビン 2.6mg/dl のほか、肝逸脱酵素・胆道系酵素・アミラーゼ値の上昇がみられた。腹部超音波検査・CT 検査にて胆嚢の

緊満・肝内胆管・主膵管の拡張があり、膵頭部癌による閉塞性黄疸と診断、ENBD が施行された。その後、腹部血管造影検査が施行され門脈浸潤が疑われたため、当科へ紹介入院となった。

腹部超音波検査：膵頭部に 29 × 26mm 大の境界不明瞭な低エコー領域を認めた。

血液検査：CEA : 0.9ng/ml、CA19-1 : 38U/ml、Span-1 : 17.1U/ml、DUPAN-2 : 30U/ml と正常範囲内であった。また、抗核抗体は陰性、γグロブリン分画の増加も認めなかった。

腹部造影 CT：膵頭部・門脈右縁に接して 18mm 径の造影効果の乏しい領域を認めた。膵体尾部の主膵管は拡張しており総胆管の拡張も認めた。膵頭部周囲・大動脈周囲リンパ節の腫大はみられなかった (図 1)。

MRCP：膵頭部領域で総胆管・主膵管とも高度の狭窄を認めた。MRIT2 強調画像では膵頭部に膵実質よりやや高信号を呈する不整な領域を認め、門脈と接していた (図 2)。

ERCP：下部総胆管の高度狭窄とその肝側での拡張を認め、主膵管は膵頭部で途絶し、拡張した膵

連絡先：〒 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65  
名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科

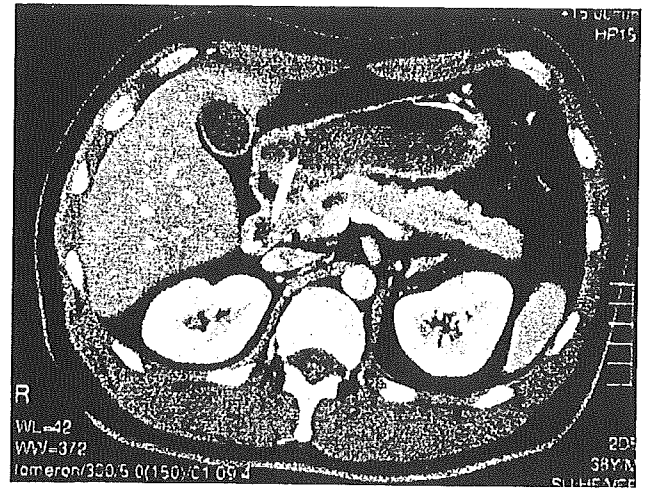
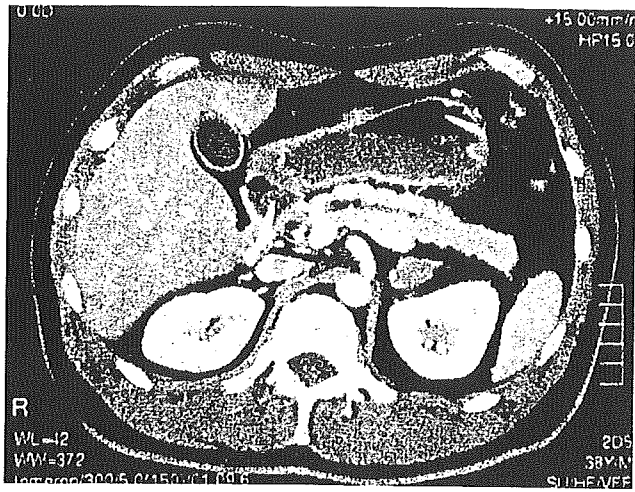


図1 腹部造影CT：膵頭部門脈右縁に接して18mm径の造影効果の乏しい領域を認める。

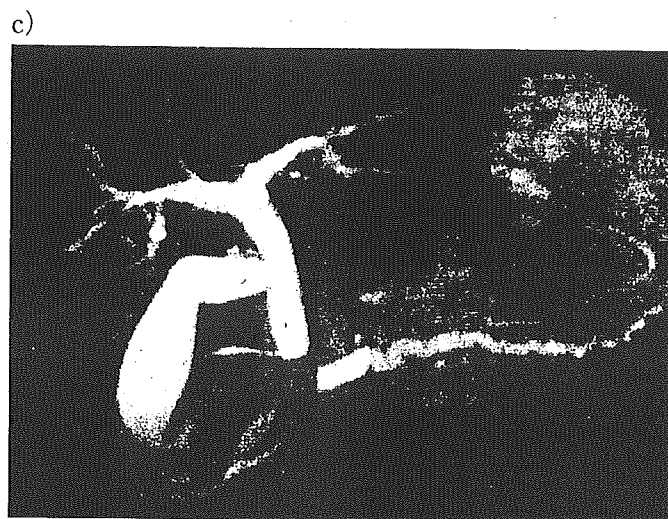
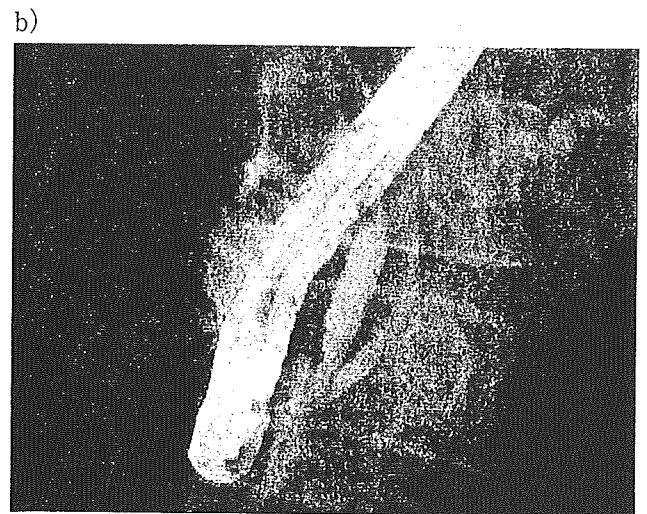
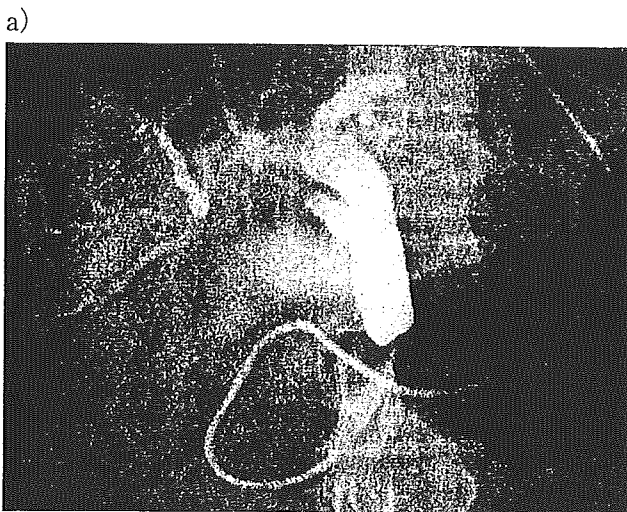


図2 a, b) ERCP：下部総胆管の高度狭窄とその肝側での拡張を認める。主膵管は膵頭部で途絶し、拡張した膵体部の主膵管が淡く造影される。  
c) MRCP：膵頭部領域で総胆管・主膵管とも高度狭窄を認める。

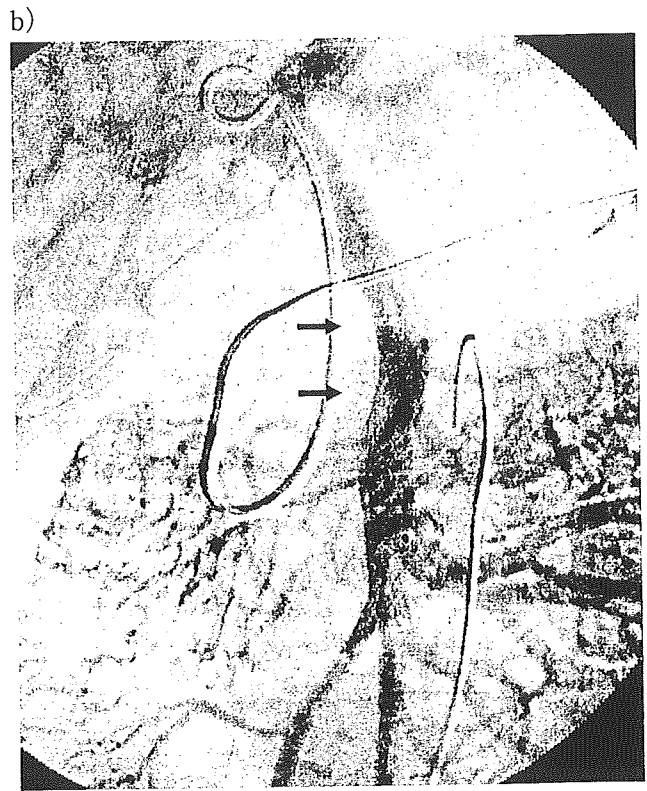
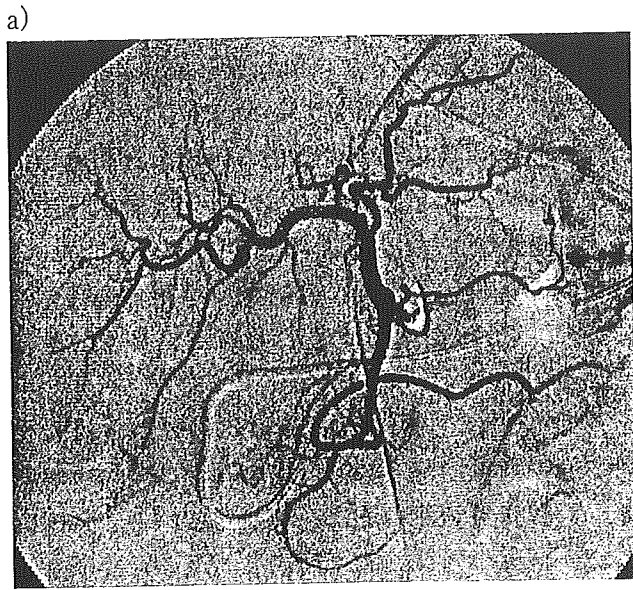


図3 a) 総肝動脈造影：主要動脈に狭小化を認めない。  
b) 門脈像：門脈の右側からの圧排が疑われる。

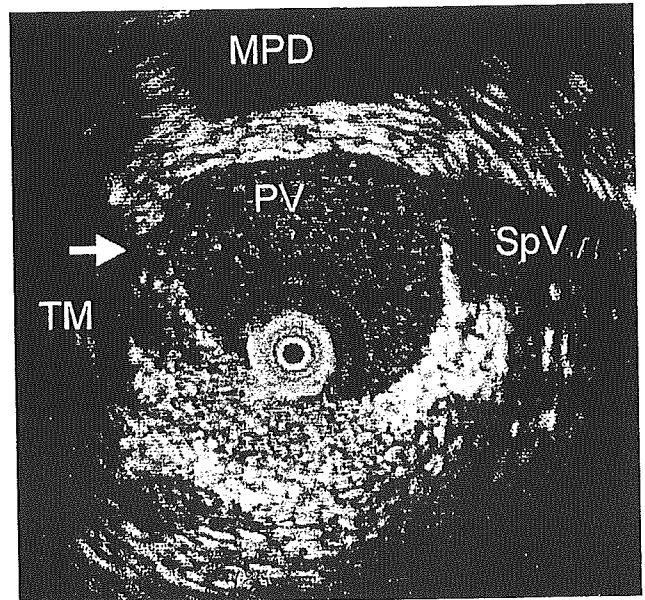
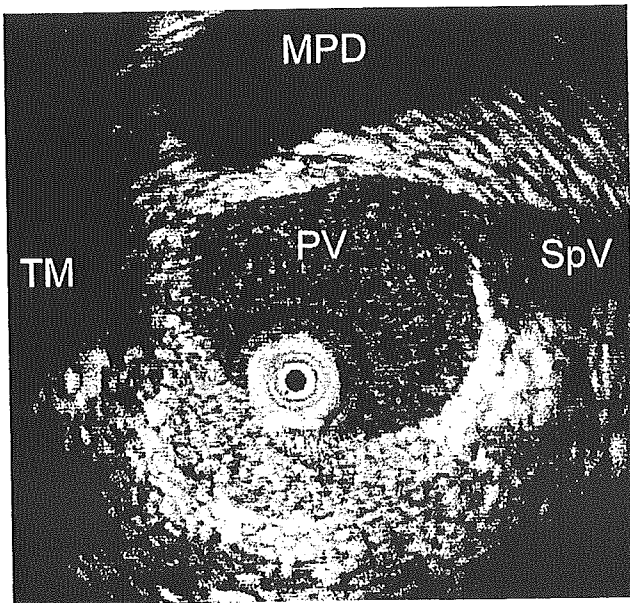


図4 術中門脈内超音波検査：矢印部で門脈壁の echogenic band の途絶を認め、門脈浸潤が疑われる。

体部の主膵管が淡く造影された (図2)。

腹部血管造影：主要動脈に狭小化を認めず、門脈本幹に右側からの圧排が疑われた (図3)。以上より膵頭部癌の術前診断にて手術を施行した。

手術：切除に先立ち、上腸間膜静脈分枝をカットダウンし門脈内超音波検査<sup>2)</sup>を施行し、上腸間膜静脈—脾静脈合流部の門脈右壁に腫瘍の浸潤が疑われた。膵頭神経叢への浸潤所見は認めなかった (図4)。上腸間膜静脈と右大伏在静脈の間にアンスロンバイパスカテーテルによる門脈バイパス<sup>3)</sup>をおき、門脈合併切除・2群リンパ節郭清を伴う全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。術中照射 (30Gy) を併施し、消化管再検は Child 変法にて行った。

摘出標本：総胆管に接して膵頭部背側に境界不明瞭な 2cm 径の白色調の硬結を認めた。肉眼的には門脈内腔に腫瘍の浸潤は認めなかった。

病理組織学的所見：腫瘍組織は不規則な腺管様構造を形成し、中分化型管状腺癌であった。腫瘍の浸潤は門脈外膜に及び、膵内神経浸潤、膵内胆管浸潤、# 13a リンパ節の 1 個に転移を認めた。

総合所見は fT4fN1fM0 : f Stage IV a、局所癌遺残度 R0 であった。

術後の経過は順調で gemcitabine による補助化学療法を外來にて施行中である。

### 【考 察】

腫瘍径 2cm 以下の TS1 膵癌は、過去 20 年間の日本膵臓学会膵癌登録の集計を解析した江川らによると、膵管癌切除症例の 7.9% を占め、このうち膵内に限局する T1 は 26.3% に過ぎず、大半は膵周囲組織への浸潤を有し、37.3% にリンパ節転移を有するため、stage I は 16.5% のみであったと報告している<sup>4)</sup>。

過去 18 年間に当教室で経験した TS1 膵管癌は 27 例 (男性 15 例、女性 12 例)、平均年齢 61.5 歳であった。腫瘍の占拠部位は膵頭部 21 例、膵体部 6 例で、術式は全胃幽門輪温存術式を含む膵頭十二指腸切除術が 22 例、膵体尾部切除術が 5 例に施行され、このうち 12 例に門脈合併切除が併施された。組織学的局所進展度では膵後方組織 (33%)、膵内胆管 (41%)、門脈系 (22%) への浸

潤がそれぞれに認められ、T1 は 19% のみであった。また、半数にリンパ節転移を認め、stage I (19%)、stage III (33%)、stage IV a (37%)、stage IV b : 7% であり、江川らの報告と同様の結果であった。また、組織型は中分化型管状腺癌が 2/3 を占めていた。予後は 3 年生存率 41.2%、5 年生存率 33.3% であり、同時期に手術を施行された TS2 以上の症例と比較して有意に高率であった ( $p < 0.001$ )。

当教室では門脈浸潤が疑われる膵癌に対しては、術中門脈内超音波検査にて浸潤の有無を診断し、門脈合併切除の適応を判断している。本症例では、術前の画像診断で腫瘍と門脈の近接性や腫瘍による門脈圧排所見は指摘できるが、浸潤陽性とは確定できない。そこで術中門脈内超音波検査を行い、門脈壁の echogenic band の途絶所見より浸潤陽性と診断し、門脈合併切除を施行した。病理組織学的には門脈浸潤陽性、1 群リンパ節転移陽性で pT4pN1、f stage IV a であり、2 群リンパ節郭清・門脈合併切除を行うことにより、治癒切除が可能であった。

TS1 膵癌といえども膵周囲組織浸潤・リンパ節転移を来すことはまれではなく、2 群以上のリンパ節郭清と積極的な周囲臓器合併切除により治癒切除を目指すことが必要である。

### 文 献

- 1) 日本膵癌学会編：膵癌取扱い規約。第 5 版、金原出版、東京、2002。
- 2) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al. : Intra-portal endovascular ultrasonography in the diagnosis of portal vein invasion by pancreaticobiliary carcinoma. *Ann Surg* 222 : 711-718, 1995.
- 3) Nakao A, Nonami T, Harada A, et al. : Portal vein resection with a new antithrombotic catheter. *Surgery* 108 : 913-918, 1990.
- 4) Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, et al. : Clinicopathological Aspects of Small Pancreatic Cancer. *Pancreas* 28 : 235-240, 2004.

A case of small pancreatic carcinoma with lymph node metastasis and portal vein invasion.

Department of Gastroenterological Surgery,  
Graduate School of Medicine, University of  
Nagoya

Koichi Kato, Tetsuya Kaneko, Shuji Nomoto,  
Soichiro Inoue, Shin Takeda, Naohito Kanazumi,  
and Akimasa Nakao

# 非機能性膵内分泌腫瘍の治療方針

藤井 努 中尾 昭公

消化器外科 2005年10月 第28巻第11号 通巻第350号

へるす出版

# 非機能性膵内分泌腫瘍の治療方針

Therapeutic strategies for non-functioning endocrine tumors of the pancreas

藤井 努\* 中尾 昭公\*\*

Tsutomu Fujii

Akimasa Nakao

●要旨●非機能性膵内分泌腫瘍ではホルモン過剰分泌による症状を欠くため、腫瘍が増大、転移して初めて発見されることが多い。腫瘍径が3 cm を超すと悪性の可能性が高いとされる。悪性例の頻度は50~90%といわれている。発見時に他臓器浸潤、遠隔転移を認めても臓器合併切除や集学的治療により長期生存が得られたとの報告も多く、積極的な治療を施行するべきである。原発巣はもとより、肝転移巣も可及的に切除を試みる。化学療法としては streptozocin もしくは dacarbazine を中心とした治療の有効性が報告されている。ソマトスタチンアナログである octreotide を用いた治療も試みられている。

●key words：膵内分泌腫瘍，島細胞腫，非機能性，機能温存手術

## はじめに

膵内分泌腫瘍 (endocrine tumor) は、膵島細胞腫 (islet cell tumor), ラ氏島細胞腫とも呼ばれ、通常は膵島細胞から分泌される insulin, gastrin, glucagon, somatostatin, VIP, ACTH, pancreatic polypeptide (PP) などのアミンもしくはペプチドを、過剰分泌することのある腫瘍である。それぞれの腫瘍は複数のホルモンを産生していることが多い。腫瘍組織、細胞像が Langerhans 島に類似することから、以前は「島細胞腫」と慣習的に呼ばれてきたが、この腫瘍が必ずしも Langerhans 島細胞のみから発生するとはいえないため、近年では「膵内分泌腫瘍」という名称のほうがより正確であるとされている。比較的まれな疾患で、膵腫瘍全体の1~3%を占める。臨床症状を有する腫瘍、いわゆる症候性腫瘍には、insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatinoma など、また Zollinger-Ellison 症候群, WDHA 症候群などという名称が用いられている。腫瘍がセロトニンを産生する場合はカルチノイドに分類するが、膵におけるその頻

度はまれである。

また、形態学的、組織学的に膵内分泌腫瘍の特徴を有するものの、上述のようなホルモン産生を認めないものを非機能性膵内分泌腫瘍と呼称する。本稿では非機能性膵内分泌腫瘍を中心に、その概念、診断の要点、治療方法につき、最新の知見を踏まえて概説する。

## 非機能性膵内分泌腫瘍の概念

膵内分泌腫瘍は、ホルモン産生・分泌の有無の点からは機能性と非機能性とに区分される。ホルモン過剰分泌による臨床症状の有無により症候性と無症候性とに区分されることもある。一般的には、臨床症状や血液検査所見から診断できるものは機能性、そうでないものを非機能性と定義されていることが多い。しかし、症状・血液学的異常を認めないため従来ならば非機能性腫瘍と分類されてきたものでも、近年の免疫組織学的染色でホルモン陽性を示す例や、電顕的な検索で分泌顆粒を認める例、パンクレアスタチンのように最近になって発見されたペプチドを分泌している例が認められてきた<sup>1)</sup>。また、neurotensin, calcitonin, PP などのように過剰分泌ホルモンの種類によっては、臨床症状が出現しない可能性があることもわかってきた。よってどこまでを「機能性」腫瘍と定義するかは、

\* 名古屋大学大学院医学系研究科病態制御外科学

\*\* 同教授

現状では明らかになっているとは言い難い。今後、何らかの基準を明確にする必要があると思われる。

## 臨床的特徴

膵内分泌腫瘍のなかで、非機能性腫瘍の占める割合は15~40%と報告されている<sup>2)~4)</sup>。平均年齢は48~55歳と中高年者に多い。性差は少なく、女性にやや好発する<sup>2)5)</sup>。膵頭部に比較的多く発生するが、極端な局在の差はないようである<sup>5)6)</sup>。インスリノーマでは約10%が多発するといわれているが、非機能性腫瘍の多発例は非常にまれである。非機能性腫瘍ではホルモン過剰分泌による症状を欠くため、腫瘍増大による症状、転移に由来する症状などが出現して初めて発見されることが多い。しかし近年では画像診断法の進歩により、比較的小さい腫瘍径で発見される例も散見されている。

機能性膵内分泌腫瘍において、インスリノーマは良性であることが多いが、それ以外の腫瘍の50%以上は悪性であるとされる。非機能性腫瘍の場合、腫瘍増大や転移・浸潤による症状の出現までは気付かれないことが多いこともあり、悪性例の頻度は50~90%といわれている<sup>2)~4)</sup>。諸星らは、3 cm を超すと悪性の可能性が高く、6 cm 以上はほぼ悪性と考えて良い、と述べている<sup>7)</sup>。2003年のGulloらによる非機能性腫瘍184例の検討では、有症状、非切除、有転移、3 cm を超す腫瘍径の4因子が、生存期間短縮に有意に関与すると報告している<sup>5)</sup>。また、リンパ節転移を13~43%に認める<sup>8)9)</sup>。悪性例の5年生存率は25~52%と報告されている<sup>4)6)</sup>。早期発見が困難であるため、非機能性腫瘍の生存率は、機能性腫瘍のそれよりやや低いとされる。悪性例における転移・再発の好発部位は肝、リンパ節の順である。

膵内分泌腫瘍を認めた場合、遺伝性疾患の存在の可能性に留意すべきである。von Hippel-Lindau 病は、von Hippel-Lindau 遺伝子という癌抑制遺伝子の異常による家族性腫瘍症候群で、常染色体優性遺伝を呈する。同疾患の12~17%に膵内分泌腫瘍を認めるとされている<sup>10)</sup>。また多発性内分泌腺腫症1型(multiple endocrine neoplasia type 1; MEN 1)の病変の一つとして、副甲状腺や下垂体とともに膵内分泌腫瘍が30~75%の頻度で認められる。常染色体優性遺伝形式をとることが多い。

## 診断

膵内分泌腫瘍の画像診断でもっとも特徴的であるのは、そのhypervascularityであるといえる。hypovascularである膵管癌との鑑別のポイントとなる。他の鑑別すべき病変として、腺房細胞癌、漿液性嚢胞腫瘍、solid-pseudopapillary tumor (SPT)、腎細胞癌などの転移、膵内副脾などがあげられる。

### 1. CT

単純CTではほとんどの腫瘍は膵実質と等濃度であり、造影CTで濃染される。とくにthin sliceのdynamic CTが、その局在診断に有用である。早期動脈相で強い濃染像を示し、平衡相で淡い濃染像を示す。しかし腫瘍径が2 cm 以下のものは濃染像を示さないこともあり、超音波内視鏡を施行するなどの対応が必要である。また腫瘍径の増大につれて濃染が目立つようになるが、腫瘍内部の出血、変性、壊死などにより不均一な濃度を呈する(図1)。石灰化が10%に認められ、悪性例ではその頻度が増加する。同時に周囲リンパ節腫大、肝転移巣の有無も検索する。

### 2. MRI

一般的にはT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を呈する。CTと同様に、ある程度の腫瘍径のものでは内部構造は不均一となる。CTで描出困難な例では、脂肪抑制T1強調像、dynamic MRIなどが有効であることがある。超常磁性酸化鉄製剤(superparamagnetic iron oxide; SPIO)造影MRIが、肝転移の検出に有用である。

### 3. 腹部超音波検査

内部に高エコー部分を有する境界明瞭な充実性腫瘍で、全体には低エコー像を呈することが多い。カラードプラでは内部血流の豊富な所見を認める。

### 4. 内視鏡的逆行性膵管造影(以下ERP)

基本的には主膵管に変化を認めないが、腫瘍の増大により圧排・狭窄像を示すことがある。近年では空間分解能が劣るものの非侵襲的なMRCPに代用されることも多いが、腫瘍核出術を予定するなど細小分枝膵管の描出が必要な場合は、ERPが必須といえる。

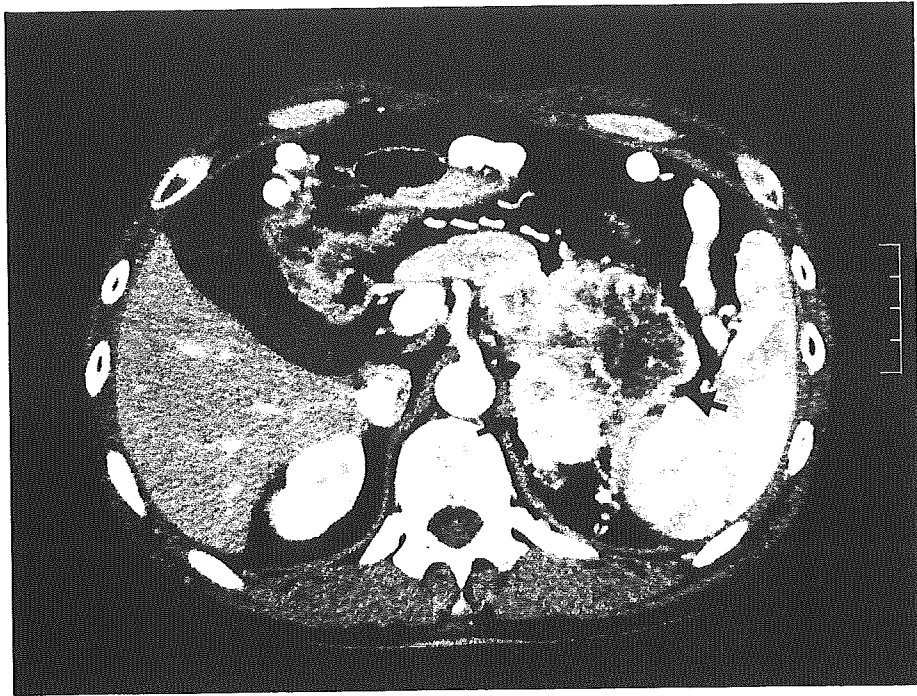


図1 膵体尾部の非機能性内分泌癌 (矢印)

#### 5. 腹部血管造影検査

腫瘍の存在部位に一致して hypervascular lesion を認めるが、非機能性腫瘍の50%は乏血性であるとする報告もある<sup>2)</sup>。肝動脈造影下CT (CT-A)、門脈造影下CT (CT-AP) を併施することで、肝転移の有無の評価も可能となる。

#### 6. 超音波内視鏡検査

境界明瞭で辺縁が平滑、径が大きいものでは内部が不均一な、全体には低エコーの充実性腫瘍として描出されることが多い。多血性腫瘍であるため、Levovist などによる造影下の同検査はより有用である。CT、MRI で描出困難な小さな腫瘍の局在診断が可能となることがある<sup>11)</sup>。

#### 7. 新しい画像診断

陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography ; 以下 PET) は、悪性腫瘍細胞の糖代謝が亢進していることから、ブドウ糖と同様にフッ素-18標識フルオロデオキシグルコース (FDG) が腫瘍細胞に取り込まれ貯留する性質を利用したものである。しかし、膵内分泌腫瘍は分化度が高く、糖代謝があまり亢進していないことが多いなどの理由から、その検出能は決して芳しいものではない。近年では神経内分泌腫瘍の細胞質内分泌顆粒に蓄積する性質を利用し、FDG

にかえて炭素-11 標識 5-hydroxy-L-tryptofan (5-HTP) や、フッ素-18 標識 L-di-hydroxyphenylalanine (L-dopa) を用いた PET 画像診断が試みられている<sup>12)13)</sup>。

内分泌腫瘍は細胞膜表面にソマトスタチン受容体を発現していることが多いため、その誘導体である octreotide を放射性同位元素 (インジウム-111) で標識して病変を描出するのが、ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (somatostatin receptor scintigraphy ; SRS) である。欧米での検討では、インスリノーマではやや劣る結果であったが、神経内分泌腫瘍全体では良好な診断成績が得られている。本邦では第Ⅲ相臨床試験までは行われたものの薬事承認が未認可であり、一般臨床では使用できない。これらの診断法の今後が期待される。

#### 8. 病理診断

腫瘍の断面は充実性、灰白色あるいは灰黄白色の像を呈する。同腫瘍の HE 染色では、血管成分に富んだ線維組織内における、小さな核を有する腫瘍細胞の充実性、索状もしくは腺管状増殖を認める。glimelius 染色、chromogranin 染色、neuron specific enolase (NSE) 染色で陽性となることが多い。機能性腫瘍では、それぞれのホルモンに対する抗体による免疫染色で染色される。通常は悪性を示唆する所見である核の大小

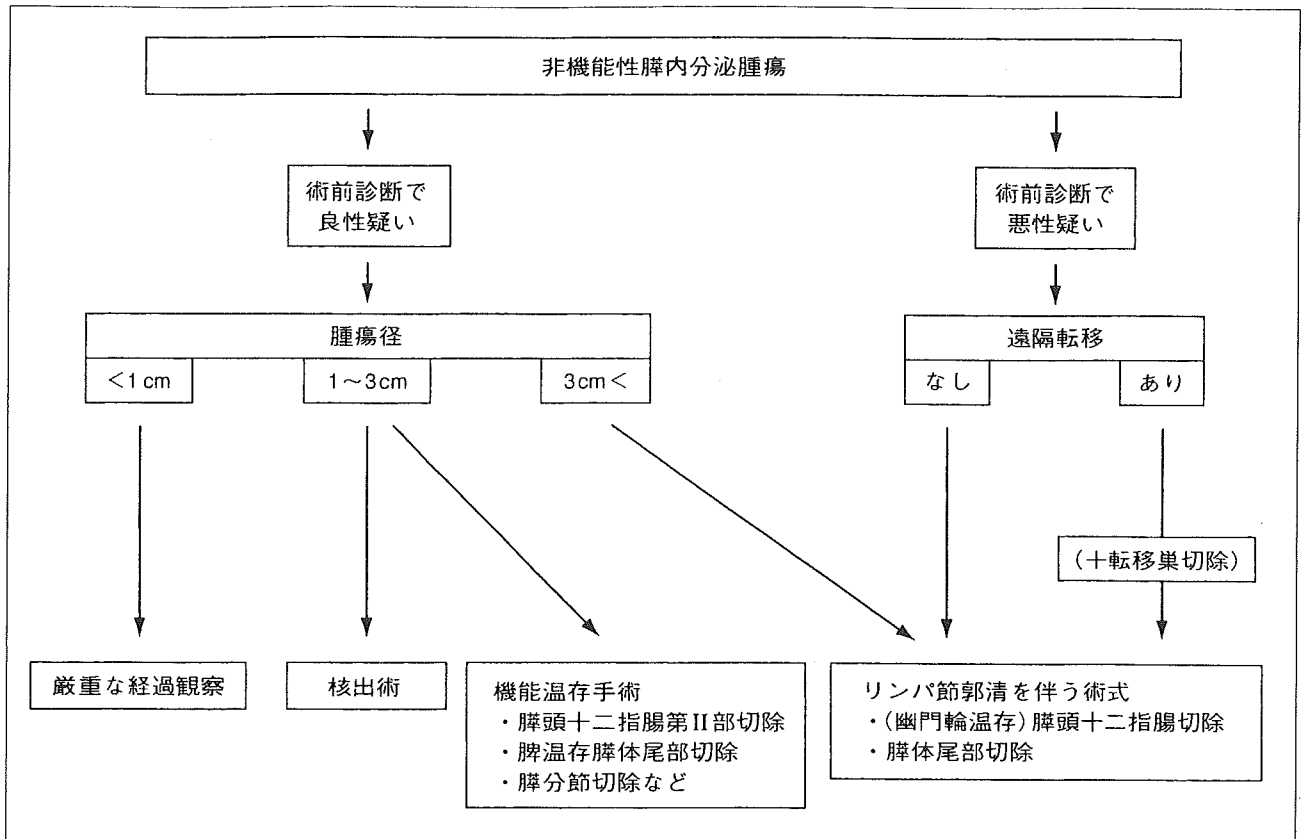


図2 非機能性膵内分泌腫瘍の手術術式

不同・異型などは膵内分泌腫瘍では悪性の根拠とはなりがたく、病理組織学的所見のみで良悪性を判定することは困難とされている。核分裂像が高倍率10視野で2個以上の場合、Ki-67標識率が2%以上の場合に悪性の可能性が高いなどといわれているが、実際は転移巣の存在、周囲組織への浸潤をもって悪性の診断根拠とせざるを得ないのが実情のようである。Hochwaldらによる136切除例の臨床病理学的検討では、とくに腫瘍壊死の存在と有糸分裂細胞数が、有意に予後に関与すると報告されている<sup>14)</sup>。

## 膵内分泌腫瘍に対する治療

### 1. 手術治療

機能性膵内分泌腫瘍の場合、悪性ではないと術前に判断されても、ホルモン過剰分泌による障害を除くため、局在部位、単発・多発の程度にもよるが切除可能であれば原発巣切除を考慮する。非機能性腫瘍でも同様に、手術による切除を原則とする。悪性と診断され他臓器浸潤、遠隔転移があっても多臓器合併切除や集学的治療により長期生存が得られたとの報告も多く、積極的な切除を考慮するべきといえる。木村は、約

1 cm以下の非機能性腫瘍は厳重な経過観察としてしていると報告している<sup>15)</sup>。われわれの提唱する術式決定のフローチャートを図2に示す。

術式は、腫瘍の大きさ、局在などを考慮し決定する。多くの膵内分泌腫瘍は被膜を有し周囲との境界は明瞭であるため、小さなものであれば核出術が可能である。核出術では主膵管の損傷をきたす可能性がある場合、腫瘍がやや大きく術後膵液瘻をきたす可能性がある場合などは、膵頭部であれば膵頭十二指腸第Ⅱ部切除術(図3)、膵体尾部であれば膵分節切除術(図4)や脾温存膵体尾部切除術などの機能温存術式も適応となる<sup>16)17)</sup>。さらに腫瘍径が大きい場合や、悪性が強く疑われリンパ節郭清が必要であると考えられる場合は、(幽門輪温存)膵頭十二指腸切除術や脾合併膵体尾部切除術を施行する。前述の諸星、Gulloらの報告<sup>5)7)</sup>を考慮すると、少なくとも腫瘍径が3 cm以上のものはリンパ節郭清を伴った術式とすべきであろう。腫瘍が膵全体に多発あるいは進展している場合は、QOLを損なう可能性は高いが、膵全摘術、全膵十二指腸第Ⅱ部切除術なども適応となることがある<sup>18)</sup>。

また、近年の内視鏡手術の進歩を反映し、単発で比較的径が小さく良性と術前診断された腫瘍に対して、

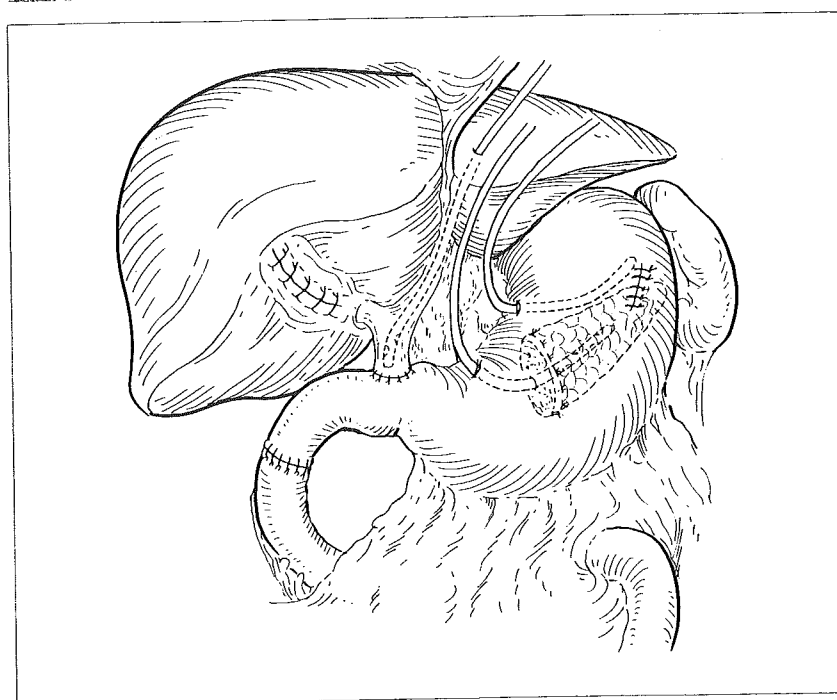
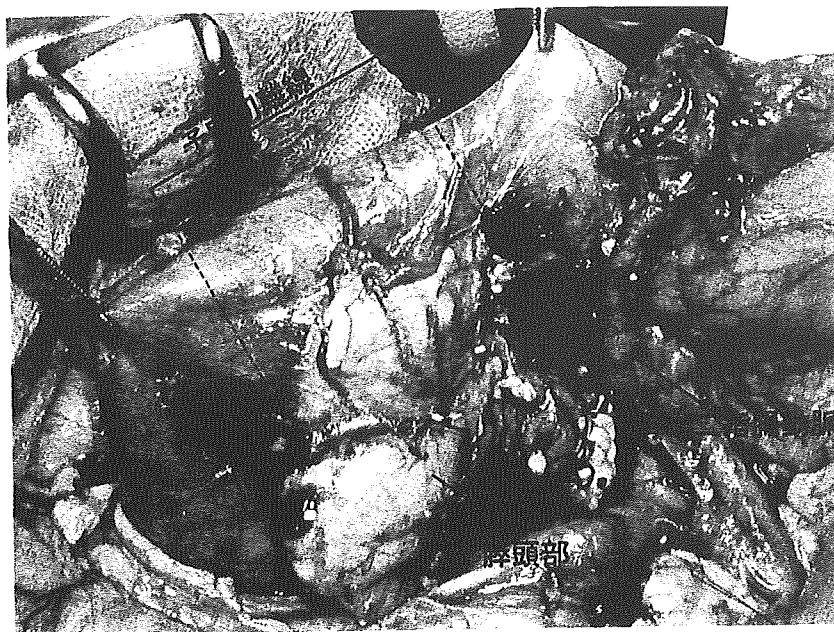


図3 脾頭十二指腸第Ⅱ部切除術

腹腔鏡下の腫瘍核出術または脾体尾部切除術が施行され始めている。諸家の報告によると、開腹移行率は16~40%、合併症発生率は28%とされている<sup>19)20)</sup>。とくに膵液瘻発生率は18%とされており、その約9割が腹腔鏡下核出術施行例において発生していた。入院期間の短縮などの利点はあるものの十分満足できる結果とはいえず、今後の手術成績の改善が期待される。

腫瘍の進行度と術式の妥当性に関する検討の報告は現在までになされていない。患者の年齢、全身状態、腫瘍の進行度などあらゆる要因を考慮したうえで、上

述のごとく術式を決定すべきであると思われる。

## 2. 肝転移に対する治療

膵内分泌腫瘍は、発見時に肝転移などを認める頻度が60~72%と報告されているが<sup>21)</sup>、腫瘍の発育がslow growingであるため、積極的に原発巣を、可能であれば転移巣をも切除を試みるべきと考えられる。肝転移巣の切除により、70%台の5年生存率を得たという報告がある<sup>22)</sup>。Yaoらは、原発巣と肝転移巣の同時切除例よりも、原発巣切除後に肝切除した例のほ

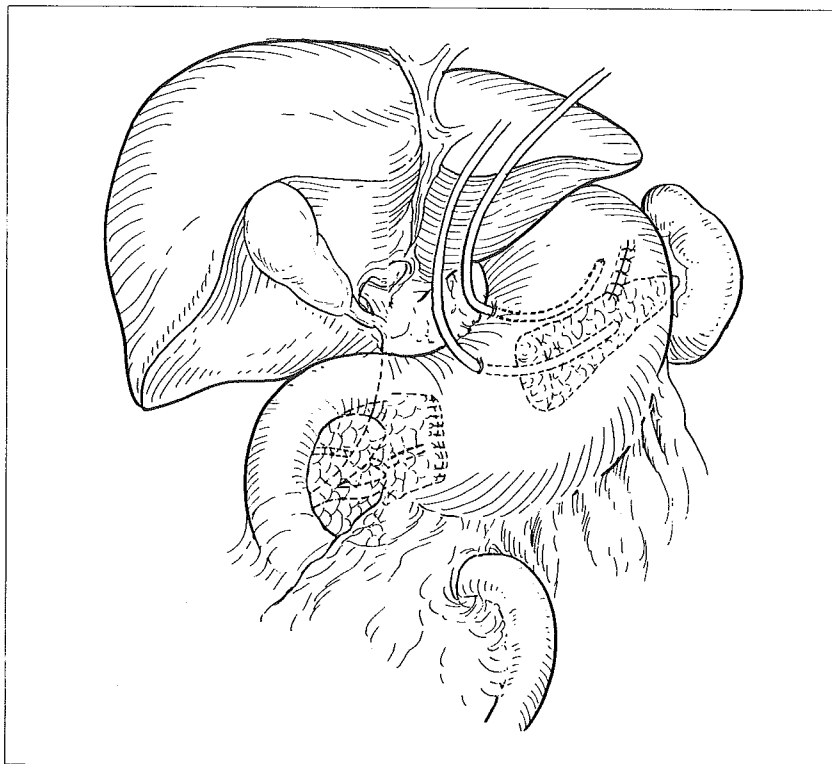
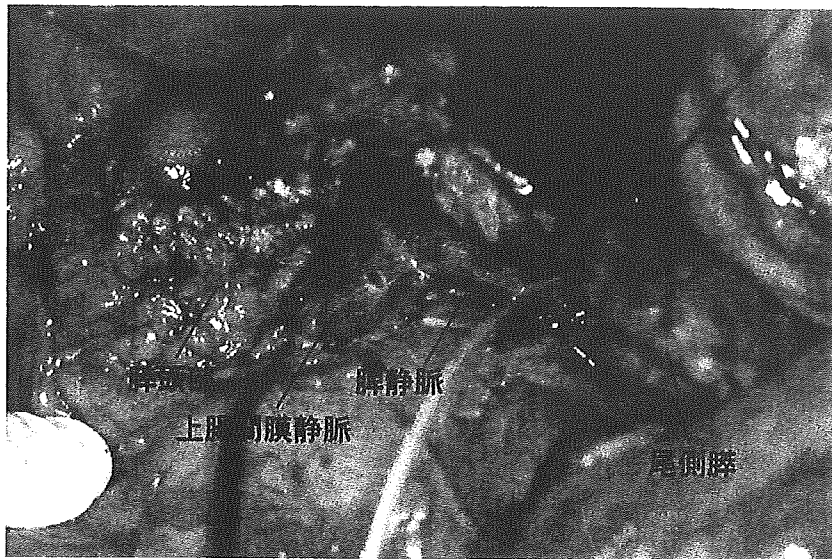


図4 膵分節切除術

うが長期予後をより期待できると報告した<sup>23)</sup>。また、肝転移巣も原発巣と同様 hypervascular であるため、肝動脈塞栓療法、肝動注化学療法などの効果が期待できる。他の悪性肝腫瘍と同様に、ラジオ波焼灼術、エタノール注入療法が行われる場合もある。肝転移巣に対する肝移植の報告もなされているが、再発率が高く長期遠隔成績は決して良好ではない<sup>24)</sup>。

### 3. 化学療法

#### 1) streptozocin (以下 STZ)

膵島細胞を特異的に破壊するニトロソウレア系アルキル化剤で、欧米では第一選択薬剤として使用されている。以前はこれに doxorubicin を併用したレジメンが有用とされていたが、その効果を疑問視する報告がみられ始め、最近の報告でも効果の有無に関しては議論が分かれている<sup>25)26)</sup>。近年では局所進行例または転移例に対する fluorouracil, doxorubicin を併せた多剤併用化学療法により、39%と良好な奏効率の報告が

表1 過去10年間の膵内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍を除く）に対する化学療法に関する報告

drug	author (year)	number of patients	objective response rate
STZ+5FU+DOX	Kouvaraki (2004) <sup>27)</sup>	84	39%
STZ+DOX	Delaunoy (2004) <sup>26)</sup>	45	36%
STZ+DOX	McCullum (2004) <sup>25)</sup>	16	6%
STZ+DOX	Cheng (1999) <sup>35)</sup>	16	6%
STZ+5FU+DOX	Rivera (1998) <sup>36)</sup>	12	55%
DTIC+5FU+EPI	Bajetta (2002) <sup>31)</sup>	82	24%
DTIC	Ramanathan (2001) <sup>30)</sup>	42	33%
Octreotide+IFN $\alpha$	Fjallskog (2002) <sup>33)</sup>	16	63%
Octreotide	di Bartolomeo (1996) <sup>37)</sup>	58	77%
CCNU+5FU	Kaltsas (2002) <sup>38)</sup>	5	40%
CDDP+VP16	Fjallskog (2001) <sup>32)</sup>	14	50%
CDDP+VP16	Mitry (1999) <sup>39)</sup>	53	34%

STZ : streptozocin ; 5FU : fluorouracil ; DOX : doxorubicin ; DTIC : dacarbazine ; EPI ; epirubicin  
IFN $\alpha$  : interferon- $\alpha$  ; CCNU : lomustine ; CDDP : cisplatin ; VP16 : etoposide

なされている<sup>27)</sup>。また本邦では木村が<sup>3)</sup>、経静脈的にまたは肝動注としてSTZを1g/weekあるいは1g/2weekで投与し、その有効性を報告している<sup>28)</sup>。

しかし、STZは悪心・嘔吐、下痢、肝腎障害などの副作用が80%以上にみられると報告されている。とくに、STZ+doxorubicin併用療法では、全例で血清クレアチニン値が上昇し、9.1%が腎不全に陥ったとも報告されており<sup>29)</sup>、その毒性には十分注意する必要がある。また、本邦ではSTZの使用は認可されていない。それでも今までは輸入し使用することも可能であったが、製薬会社の合併などによりそれが不可能となり、本稿を執筆している現時点では新規にSTZを使用することはできなくなっている。

## 2) dacarbazine (dimethyl-triazeno imidazole ; 以下DTIC)

本邦ではホジキンリンパ腫、悪性黒色腫に認可されているアルキル化剤である。切除不能な膵内分泌腫瘍50例におけるDTIC単剤投与の臨床第II相試験結果が、2001年にRamanathanらにより報告され、症例全体の奏効率は33%、初回治療例のみでの奏効率は50%とされている<sup>30)</sup>。また、fluorouracil, epirubicinとの併用療法の有効性も報告されている<sup>31)</sup>。STZが入手できない本邦においては、全身化学療法の際の第一選択になると思われる。

進行性の悪性内分泌腫瘍のsecond-line治療として、cisplatinとetoposideの併用が有効であったとも報告されている<sup>32)</sup>。

## 3) ソマトスタチンアナログ

前述のように、多くの膵内分泌腫瘍は細胞膜表面にソマトスタチン受容体を有しているため、その誘導体であるoctreotideの有効性が報告されている。とくにインターフェロン $\alpha$ との併用が、有転移例に有効であったと報告されている<sup>33)</sup>。また、lutetium, yttriumなどを結合させて用いる放射線療法も試みられている<sup>34)</sup>。octreotideは症候性腫瘍におけるホルモン過剰症状の緩和効果があり、本邦で薬事承認されている。さらに2005年の米国癌治療会議では、その徐放性製剤投与により生存期間が有意に延長すると報告されており、他剤との併用などの治療効果が期待される。

過去10年間の化学療法に関する報告を表1に示した<sup>25) - 27) 30) - 33) 35) - 39)</sup>。

## おわりに

以上、膵内分泌腫瘍、とくに非機能性腫瘍の特徴および治療方法について概説した。術前に非機能性膵内分泌腫瘍と判断されても、機能性腫瘍より手術適応が狭まることはない。それどころか、非機能性腫瘍は早期発見がより困難であることから悪性の頻度がより高いともいわれており、積極的に外科治療を試みるべきと思われる。診断学的には、機能性腫瘍と非機能性腫瘍との境界を厳密に決定するよう試みていくべきであろうが、前述のように診断法の進歩に伴い診断結果が変化していく可能性があり、困難が予想される。しかしとくにわれわれ外科医が考慮すべき「治療」学的に

は、その手術適応、術式、化学療法、有転移例への対応などにおいて、両腫瘍間に大きな差がある訳ではない。その点からは、決して頻度の多くないこの腫瘍の生物学的進行度の評価、非観血的治療効果の検討などに努めていくべきであろう。

また、非機能性腫瘍では、ホルモン過剰分泌による臨床症状を欠くため、通常型膵管癌との鑑別が困難であることもあり得る。上述のように、悪性膵内分泌腫瘍は集学的治療が有効であるため積極的治療を試みるべきであり、膵管癌と誤診し姑息治療としてしまうことは避けるよう十分留意すべきである。

#### 文 献

- 1) Kimura, W., Jimi, A., Miyasaka, K., Tateishi, K., Kuroda, A., Morioka, Y. and Funakoshi, A. : Immunohistochemical study of the distribution of pancreastatin in endocrine tumors of the pancreas and in normal pancreatic tissue : Analysis of autopsy cases. *Pancreas*, 6 : 688~693, 1991.
- 2) 富岡勉, 宮城直泰, 中田剛弘 : 非機能性膵島腫の1例. 本邦報告例の検討. *日消外会誌*, 16 : 1389~1394, 1983.
- 3) Eriksson, B. and Oberg, K. : Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br. J. Surg.*, 87 : 129~131, 2000.
- 4) Kent, R. B., 3rd., van Heerden, J. A. and Weiland, L. H. : Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann. Surg.*, 193 : 185~190, 1981.
- 5) Gullo, L., Migliori, M., Falconi, M., Pederzoli, P., Bettini, R., Casadei, R., Delle Fave, G., Corleto, V.D., Ceccarelli, C., Santini, D. and Tomassetti, P. : Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors : A multicenter clinical study. *Am. J. Gastroenterol.*, 98 : 2435~2439, 2003.
- 6) Bieligk, S. and Jaffe, B.M. : Islet cell tumors of the pancreas. *Surg. Clin. North Am.*, 75 : 1025~1040, 1995.
- 7) 諸星利男, 宮坂信雄, 大池信之, 布野健一, 国村利明 : 病理学的立場からみた膵内分泌腫瘍. 胆と膵, 17 : 15~20, 1996.
- 8) Furukawa, H., Mukai, K., Kosuge, T., Kanai, Y., Shimada, K., Yamamoto, J., Mizuguchi, Y. and Ushio, K. : Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas : Clinical, imaging and pathological aspects in 16 patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 28 : 255~261, 1998.
- 9) Closset, J., Delhay, M., Sperduto, N., Rickaert, F. and Gelin, M. : Nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas : Clinical presentation of 7 patients. *Hepatogastroenterology*, 43 : 1640~1644, 1996.
- 10) Hough, D. M., Stephens, D. H., Johnson, C. D. and Binkovitz, L. A. : Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease : Prevalence, clinical significance, and CT findings. *Am. J. Roentgenol.*, 162 : 1091~1094, 1994.
- 11) 木村理, 森谷敏幸, 竹下明子, 平井一郎, 神賀正博, 布施明 : 非機能性膵内分泌腫瘍の画像と病理. *肝胆膵*, 49 : 707~714, 2004.
- 12) Orlefors, H., Sundin, A., Ahlstrom, H., Bjurling, P., Bergstrom, M., Lilja, A., Langstrom, B., Oberg, K. and Eriksson, B. : Positron emission tomography with 5-hydroxytryptophan in neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 16 : 2534~2541, 1998.
- 13) Hoegerle, S., Althoefer, C., Ghanem, N., Koehler, G., Waller, C.F., Scheruebl, H., Moser, E. and Nitzsche, E. : Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology*, 220 : 373~380, 2001.
- 14) Hochwald, S. N., Zee, S., Conlon, K. C., Colleoni, R., Louie, O., Brennan, M. F. and Klimstra, D. S. : Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms : An analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J. Clin. Oncol.*, 20 : 2633~2642, 2002.
- 15) 木村理 : 非機能性膵内分泌腫瘍の診断と治療の現況. *日消誌*, 101 : 373~381, 2004.
- 16) Nakao, A. : Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepatogastroenterology*, 45 : 533~535, 1998.
- 17) Kimura, W., Fuse, A., Hirai, I., Suto, K., Suzuki, A., Moriya, T. and Sakurai, F. : Spleen-preserving distal pancreatectomy with preservation of the splenic artery and vein for intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) : Three interesting cases. *Hepatogastroenterology*, 50 : 2242~2245, 2003.
- 18) Nakao, A., Tokoro, T., Inoue, S., Yamashita, K., Okochi, O., Fujiwara, M., Takeda, S. and Kaneko, T. : Total pancreatectomy with segmental duodenectomy for benign or low-grade malignancy tumors of the whole pancreas. *Hepatogastroenterology*, 50 : 912~914, 2003.
- 19) Assalia, A. and Gagner, M. : Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J. Surg.*, 28 : 1239~1247, 2004.
- 20) Jaroszewski, D. E., Schlinkert, R. T., Thompson, G. B. and Schlinkert, D. K. : Laparoscopic localization and resection of insulinomas. *Arch. Surg.*, 139 : 270~274, 2004.
- 21) Wang, L., Zhao, Y. P., Lee, C. I. and Liao, Q. : Diagnosis and treatment of malignant pancreatic endocrine tumour. *Chin. Med. Sci. J.*, 19 : 130~133, 2004.
- 22) Chen, H., Hardacre, J. M., Uzar, A., Cameron, J. L. and Choti, M. A. : Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors : Does resection prolong survival? *J. Am. Coll. Surg.*, 187 : 88~92, 1998.
- 23) Yao, K. A., Talamonti, M. S., Nemcek, A., Angelos, P., Chrisman, H., Skarda, J., Benson, A. B., Rao, S. and Joehl, R. J. : Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery*, 130 : 677~682, 2001.
- 24) Lang, H., Oldhafer, K. J., Weimann, A., Schlitt, H. J., Scheumann, G. F., Flemming, P., Ringe, B. and Pichlmayr, R. : Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann. Surg.*, 225 : 347~354, 1997.
- 25) McCollum, A. D., Kulke, M. H., Ryan, D. P., Clark, J. W., Shulman, L. N., Mayer, R. J., Bartel, S. and Fuchs, C. S. : Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am.*

- J. Clin. Oncol., 27 : 485~488, 2004.
- 26) Delaunoit, T., Ducreux, M., Boige, V., Dromain, C., Sabourin, J. C., Duvillard, P., Schlumberger, M., de Baere, T., Rougier, P., Ruffie, P., Elias, D., Lasser, P. and Baudin, E. : The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma : A judicious option? Eur. J. Cancer, 40 : 515~520, 2004.
- 27) Kouvaraki, M. A., Ajani, J. A., Hoff, P., Wolff, R., Evans, D. B., Lozano, R. and Yao, J. C. : Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J. Clin. Oncol., 22 : 4762~4771, 2004.
- 28) 木村理, 幕内雅敏 : 非機能性膵内分泌腫瘍の治療方針. 外科, 62 : 1046~1051, 2000.
- 29) Moertel, C. G., Lefkopoulo, M., Lipsitz, S., Hahn, R. G. and Klaassen, D. : Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N. Engl. J. Med., 326 : 519~523, 1992.
- 30) Ramanathan, R. K., Cnaan, A., Hahn, R. G., Carbone, P. P. and Haller, D. G. : Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma : Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. Ann. Oncol., 12 : 1139~1143, 2001.
- 31) Bajetta, E., Ferrari, L., Procopio, G., Catena, L., Ferrario, E., Martinetti, A., Di Bartolomeo, M., Buzzoni, R., Celio, L., Vitali, M., Beretta, E., Seregini, E. and Bombardieri, E. : Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. Ann. Oncol., 13 : 614~621, 2002.
- 32) Fjallskog, M. L., Granberg, D. P., Welin, S. L., Eriksson, C., Oberg, K. E., Janson, E. T. and Eriksson, B. K. : Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer, 92 : 1101~1107, 2001.
- 33) Fjallskog, M. L., Sundin, A., Westlin, J. E., Oberg, K., Janson, E. T. and Eriksson, B. : Treatment of malignant endocrine pancreatic tumors with a combination of alpha-interferon and somatostatin analogs. Med. Oncol., 19 : 35~42, 2002.
- 34) de Herder, W. W., Krenning, E. P., Van Eijck, C. H. and Lamberts, S. W. : Considerations concerning a tailored, individualized therapeutic management of patients with (neuro) endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. Endocr. Relat. Cancer, 11 : 19~34, 2004.
- 35) Cheng, P. N. and Saltz, L. B. : Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. Cancer, 86 : 944~948, 1999.
- 36) Rivera, E. and Ajani, J. A. : Doxorubicin, streptozocin, and 5-fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic islet-cell carcinoma. Am. J. Clin. Oncol., 21 : 36~38, 1998.
- 37) di Bartolomeo, M., Bajetta, E., Buzzoni, R., Mariani, L., Carnaghi, C., Somma, L., Zilembo, N. and di Leo, A. : Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors : A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. Cancer, 77 : 402~408, 1996.
- 38) Kaltsas, G. A., Mukherjee, J. J., Isidori, A., Kola, B., Plowman, P. N., Monson, J. P., Grossman, A. B. and Besser, G. M. : Treatment of advanced neuroendocrine tumours using combination chemotherapy with lomustine and 5-fluorouracil. Clin. Endocrinol., 57 : 169~183, 2002.
- 39) Mitry, E., Baudin, E., Ducreux, M., Sabourin, J. C., Rufie, P., Aparicio, T., Aparicio, T., Lasser, P., Elias, D., Duvillard, P., Schlumberger, M. and Rougier, P. : Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. Br. J. Cancer, 81 : 1351~1355, 1999.

# 消化器外科

2005年

7

月号

好評発売中!

定価 2,310円(税込)

特集・早期胃癌の診断・治療をめぐる最近の動向