

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業

膵がんに対する補助化学療法に関する研究

平成 16 年度～平成 18 年度 総合研究報告書

(2/2)

主任研究者 小菅 智 男

平成 19 (2007) 年 4 月

研究成果の刊行物・別刷

(2/2)

## 膵癌に対する集学的治療

小菅 智男 島田 和明 佐野 力  
阪本 良弘 山本 順司

# 特集 膵癌の外科

## 膵癌に対する集学的治療

*Multidisciplinary treatment of pancreatic cancer*

小菅 智男\*      島田 和明\*\*      佐野 力\*\*  
 KOSUGE Tomoo      SHIMADA Kazuaki      SANO Toyoshi  
 阪本 良弘      山本 順司\*\*\*  
 SAKAMOTO Yoshihiro      YAMAMOTO Junji

切除手術を中心とした膵癌に対する集学的治療の効果を評価するため、1990年から上腸間膜動脈周囲神経叢を温存した拡大切除と術中照射を組み合わせて行うことを原則とし、補助化学療法は臨床試験として行うという方針を徹底して治療を行った。それ以前に比べて局所進行症例の割合は増加したが、安全性を損なうことなく実施することができ、長期成績は向上した。局所を重視した集学的治療の方針は膵癌症例の治療成績向上に寄与したと評価できる。

### はじめに

原理の異なる複数の治療を組み合わせることを集学的治療という。ある治療法の欠点を別の治療法で補うことにより、総合的な治療成績の向上を目指すものである。膵癌に関しては、切除手術と補助療法の組み合わせを指して集学的治療という場合が多い。膵癌は切除が可能な場合でも、他の消化器癌に比べると著しく予後が不良であった。そこで、切除手術に他の治療法を補助療法として加えることによって治療成績の向上を期待したのがいわゆる集学的治療である。

### I. 歴史的な背景

欧米では、膵癌に対する切除手術は19世紀末から試みられ、20世紀の前半には定型的な切除術式

が出揃った。しかし、当初は手術の短期成績がきわめて不良であり、膵頭十二指腸切除では手術死亡率が30%に達していた。そのうえ、長期成績も不良であったため、膵癌に対して切除手術を行うことの意義に疑問が持たれるような状態になっていた<sup>1)</sup>。これを打開するために、1970年代に入ると regional pancreatectomy<sup>2)</sup> や膵全摘などに代表される切除術式の拡大が試みられた。しかし、手術侵襲によるリスクの増大に見合うほどのはっきりした治療成績の向上は認められないと評価され、拡大手術は下火になっていった。その一方で、標準的な切除手術の短期成績は着実に向上していった。また、切除不能症例に対しては放射線療法や化学療法が試みられた。

1970年代の末から1980年代にはいくつかの臨床試験を経て、放射線化学療法が切除不能局所進

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 \*部長 \*\*医長 \*\*\*現 癌研究会付属病院消化器外科 副部長  
 Key words : 補助療法/手術

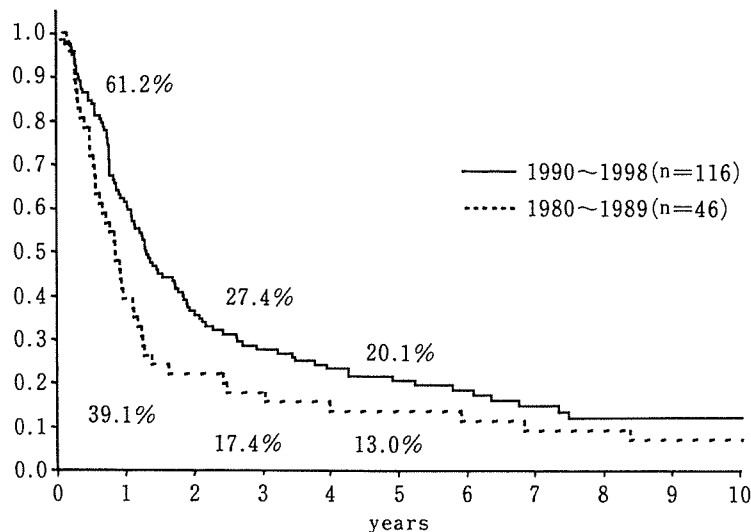


図1 切除可能膵癌に対する治療方針の変遷

行膵癌に対する標準治療とされるに至った<sup>3)</sup>。そして、1985年にはGITSGによって行われた切除症例に対する無作為化比較試験の結果が発表され、切除症例に対しても放射線化学療法が有効であるとされた<sup>4)</sup>。その結果、切除可能膵癌に対する主流は、標準的な膵切除+補助放射線化学療法となっていた。

これに対して、本邦では1980年代に拡大手術の試みがむしろ盛んに行われるようになり、いくつかの施設からは良好な成績が報告された<sup>5)</sup>が、成績にばらつきがあり、弊害を指摘する声もあった。

## II. 国立がんセンター中央病院における経験

### 1. 治療方針

図1に国立がんセンター中央病院における切除可能膵癌の治療方針を示す。1983年に切除症例での術中照射が始められ、MMCと5FUによる動注療法や門注療法も行われるようになった。これらを完遂できた症例の成績は他の症例に比べて良好であった<sup>6)</sup>。しかし、当時の集学的治療は症例ごとに構成要素の内容にばらつきがあったことや、治療を完遂したのは切除症例のごく一部であったことなどから、治療法としての評価を行うには問題があった。そこで、1990年からはより客

観的な治療成績の評価ができるように、集学的治療の各構成要素についてはっきりした方針を立て、それに従って治療を行うことにした。その骨子は、局所治療の効果をはっきりさせるため、切除術式は後腹膜郭清を伴った拡大切除とし、切除手術による障害を軽減する目的で術中照射の局所効果を利用するということであった<sup>7)</sup>。補助化学療法は原則として効果を評価するための臨床試験として行うことにした。具体的には以下のごとくである。

切除手術の適応は、肉眼あるいは術中超音波の所見で遺残のない切除が可能と判断できるものとした。膵切除の術式が、膵頭十二指腸切除であっても尾側膵切除であっても後腹膜の結合組織郭清を徹底することにした。ただし、後腹膜組織のうち、上腸間膜動脈根部周囲神経叢だけは、難治性下痢の発生防止を目的として、原則温存するようにした。主要血管の合併切除が必要な場合でも、上記の条件を満たす場合には切除適応とした。

術中照射は原則として全切除例を対象とした。内径6~8cmの円筒形のコーンを用い、温存した上腸間膜動脈根部周囲神経叢を照射野に含ませて30 Gyの電子線を照射した。補助化学療法については国立がんセンター中央病院肝胆膵内科グループの協力を得て、5FU(500 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days)とCisplatin(80 mg/m<sup>2</sup>)の全身投与を1

表1 短期成績

	術後60日以内の死亡	入院死亡
1980~1989	23 (17.3%)	1 (2.2%)
1990~1998	8 (5.1%)	3 (2.6%)

コースとして2コース行うプロトコルを定め、同意が得られた場合は無作為化比較試験として行うようにした。70歳以上の症例では全身状態に応じて手術術式や補助療法を適宜軽減するようにした。

## 2. 治療成績

前述したように、1980年代の集学的治療は、抗がん剤の種類や量・使用法が一定しておらず、放射線療法の方法も体外照射であったり、術中照射であったりした。したがって、集学的治療をパイロット的に行った時代と位置づけることができる。これに対して、1990年代は集学的治療を標準の治療方針とした時代といえる。したがって、1990年以降とそれ以前を全体として比較すれば、この治療方針の違いによる影響を比較的客観的に評価することができる。

残念なことに1999年1月から2000年4月までの16ヵ月間は、新しい病院棟への移転に伴う諸般の事情で、術中照射を行うことができなかった(図1)。したがって、前述の集学的治療方針を実施できたのは1990年から1998年の9年間である。この期間を後期として治療方針が確立する以前の1980年から1989年を前期とした。

### 1) 症 例

1980年から1998年までに手術を行った浸潤性膵管癌症例は289例であった。このうち切除手術が行われたのは162例であった。切除例の男女比は99:63、平均年齢は63.6歳(33歳~86歳)であった。

### 2) 切除率と短期成績

前期に開腹手術を行った133例のうち切除手術を行ったのは46例(34.6%)であったのに対して、後期は開腹症例156例に対して116例の切除が行われ、切除率は2倍以上の74.4%に上昇した。切

表2 膵切除術式

	1980~1989	1990~1998
PD	16	74
DP	17	28
TP	12	8
Appleby	1	6
Total	46	116

PD: 膵頭十二指腸切除(全胃温存を含む)

DP: 尾側膵切除 TP: 膵全摘

表3

	1980~1989	1990~1998
門脈	8	49
肝動脈	0	4
上腸間膜動脈	0	1
左腎静脈	0	1
下大静脈	0	1
肝臓	0	9
消化管	14	28

除適応を明確にしたことと局所進展に対して積極的な切除を行ったことが影響したと考えられる。

手術症例の入院死亡率は前期後期ともに2%台で変りはなかったが、手術後60日以内の死亡は後期が5.1%であったのに対して、前期は17.3%にのぼっていた(表1)。これは開腹して非切除に終わった症例の多くが、短期間で死亡していたことを反映しており、非切除手術が患者の利益にはならなかったことを示している。

### 3) 切除術式

切除術式では後期において膵頭十二指腸切除と門脈合併切除の割合が大幅に増加した(表2, 3)。主要血管のうち、とくに門脈(上腸間膜静脈)の合併切除・再建を積極的に行った結果、膵頭部癌の切除率が向上したことをあらわすものである。

### 4) 術中照射

前期に術中照射が実施されたのは半数以下の21例(45.7%)であった。これに対して、後期は、高齢者や機器の故障時を除いた116例に実施され、実施率は83.6%であった。

### 5) 進行度の分布

後期においては切除方針の違いを反映して局所進行症例の割合が増加した。膵癌取扱い規約第4

表 4

年代	1980~1989	1990~1998
不明	1 (2.2%)	0 (0.0%)
Stage I	1 (2.2%)	1 (0.9%)
Stage II	1 (2.2%)	4 (3.4%)
Stage III	22 (47.8%)	34 (29.3%)
Stage IVa	11 (23.9%)	45 (38.8%)
Stage IVb	10 (21.7%)	32 (27.6%)

版による総合的進行度分類では stage IVa ばかりではなく、stage IVb も増加したが、これは主にリンパ節転移によるものであった(表 4)。

### 6) 長期成績

手術関連死亡も含めた術後生存率は、後期が全期間を通じて前期を上回った。5 年生存率は前期の13.0%に対して後期は20.1%であった(図 2)。

## III. 考 察

集学的治療は切除手術の限界を補助療法によって克服しようとするものである。したがって、補助療法に重点をおいたものが多い。しかし、集学的治療の効果を評価するのは難しい。治療を完遂できた症例の治療成績が他の症例より良好であったことを示して、その治療法の効果とする報告が少なくない。しかし、長期間にわたって侵襲の加わる集学的治療を完遂できたということ自体がバイアスになってしまうという問題がある。対照群に対して全身状態に差のある可能性が高いからである。

そこで、治療を完遂できたかどうかではなく、一定の治療方針に基づいて治療を行った期間の全

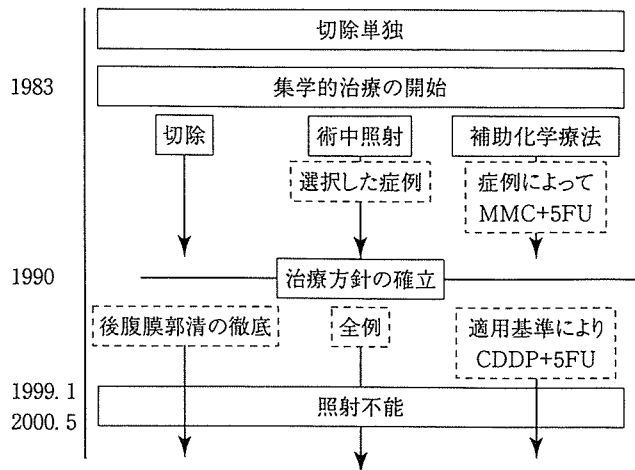


図 2 切除例の生存率(すべての死亡を含む)

症例を対象として治療成績を比較した。

後期におけるわれわれの治療方針は、集学的治療ではあるが、切除手術に重点をおいたものであった。その結果、局所進行度の高い症例が増加したにもかかわらず、長期成績は向上していた。したがって、切除可能と判断される症例に対して、局所に重点をおいた治療を行うことに一定の意味があることは示されたものと考えられる。

しかし、この成績は同時に局所治療の限界も示しており、さらなる治療成績向上のためには微小転移に対する対策が必要なことは明らかである。そのためには、有効な全身療法を加えた集学的治療の構築が必要である。しかし、補助治療として有効性の確立した全身療法はなく、すべてが試験段階と考えるべきである。したがって、現時点ではどのような集学的治療においても局所治療を決してないがしろにするべきではない。

### 文 献

- 1) Crile G: The advantages of bypass operation over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. Surg Gynecol Obstet 130 : 1049-1053, 1970.
- 2) Fortner JG: Regional resection of the pancreas: A new surgical approach. Surgery 73 : 307-320, 1973.
- 3) GITSG: A multi-institutional comparative trial of radiation therapy alone and in combination with 5-fluorouracil for locally unresectable pancreatic carcinoma. Ann Surg 189 : 205-208, 1979.
- 4) Kalsner MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985.
- 5) Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, et al: Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. Ann Surg 208 : 215-220, 1988.
- 6) Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, et al: Effectiveness of Multimodality Treatment for Resectable Pancreatic Cancer. Int J Pancreatol 7 : 195-200, 1990.
- 7) 小菅智男, 島田和明, 山本順司ほか: 膵頭十二指腸手術における後腹膜一括郭清. 手術 54 : 1467-1470, 2000.

# 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<sup>1)</sup>。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」を根拠に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症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はしなければならない。

## 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<sup>2)</sup>。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
ESPAC-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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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された。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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>。

### 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年に前出の 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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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いえない。

### 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。

### 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) Klinkenbijl, J. H., Jeekel, J., Sahnoud, T. and van Pel, 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 periampullary 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)・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>

## A. 膵 癌 VII. 膵癌の治療

## 膵癌の外科治療

Surgical treatment of pancreatic cancer

小菅 智男  
島田 和明  
佐野 力  
阪本 良弘

## Key words

膵癌, 切除, 術式, 成績

## はじめに

膵癌はいわゆる難治がんの代表的な存在であり, その多くは切除不能な状態で発見される。しかし, 画像診断法の発達に伴い, 以前より早い段階で発見される症例が多くなってきている。その結果, 切除可能症例が増加しつつあり, 膵癌に対する治療の中で外科治療の果たすべき役割は大きくなってきている。しかし, 膵癌の手術成績はいまだに満足できるものではなく, 切除可能症例の増加が治療成績の向上に結びつくには至っていない。

本稿では, 膵癌に対する外科治療の歩みを振り返りながら現状における問題点を明らかにし, 治療成績向上のために解決すべき今後の課題を探っていく。

## 1. 外科治療の原理

多くの癌種に対して切除手術は主要な治療法の一つである。最初に, その特徴を明らかにするため, 治療法としての原理を再確認する。

切除手術は体内から一定の領域を物理的に取り除くというものであり, 典型的な局所療法である。言葉を替えば, 特定の範囲に存在する組織をその性状にかかわらず完全に破壊するというものである。この点が, 腫瘍組織と正常組

織との性質の違いを利用する化学療法や放射線療法とは根本的に異なるところである。したがって, 手術療法はどのような固形癌にも有効なはずである。ただし, 切除領域として設定した範囲内では正常な組織も破壊されてしまうという欠点がある。そのため, 治療範囲を限定する必要がある。その範囲を超えたところに治療効果は及ばない。つまり, 治療範囲の設定が有効性と安全性を規定することになるのである。

## a. 膵癌に対する外科治療の特殊性

膵臓の近傍には大動脈・下大静脈・門脈・上腸間膜動静脈・腹腔動脈などの重要な血管が密集している(図1)。このため, 安全に切除できる範囲が限定される。また, 切除範囲の辺縁にはこれらの主要血管が存在することになる。そのうえ, 膵臓からは最も強力な消化酵素群を含んだ膵液が分泌される。切除手術後に膵の断面や吻合部から漏れ出した膵液が活性化されれば, 切除範囲の周囲組織が融解し, ついには血管の破綻による出血という重大な合併症が発生することになる。

このように, 膵癌の切除手術は一般的な消化器手術に比べると潜在的な危険度が高い。そのうえに, 切除範囲を拡大しようとする, 危険性が急激に増大することになるのである。

Tomoo Kosuge, Kazuaki Shimada, Tsuyoshi Sano, Yoshihiro Sakamoto: HBP Surgery Division, National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院 肝胆膵外科

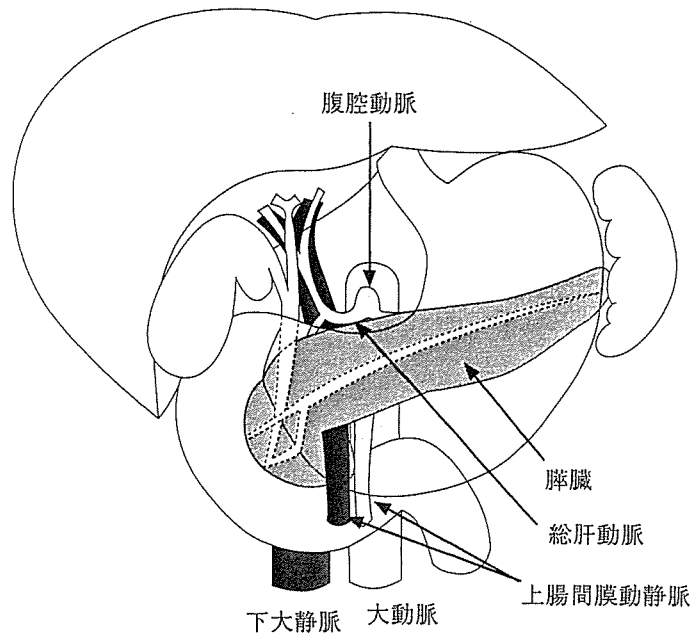


図1 膵臓と近傍の主要な血管

## 2. 膵切除の歴史

### a. 術式の確立

膵腫瘍の切除手術については19世紀末から記載がある。定型的な切除術式である膵頭十二指腸切除術、尾側膵切除術、膵全摘術などについては、20世紀の中頃までに原型が出揃った(表1)。

### b. 初期の成績

代表的な膵切除術式である膵頭十二指腸切除術についてみると、当初の手術死亡率は30%に達した<sup>1)</sup>。その後も、手術の安全性はなかなか向上せず、そのうえ、耐術例の大半が膵癌の再発により死亡するという悲惨な状況が続いた。

### c. 膵癌の外科治療に関する2つの流れ

1970年代に入ると外科治療の方向性は二分されることになった。一つは、膵癌に対してはバイパス手術の成績が切除手術より良かったとするCrileらの報告<sup>2)</sup>に代表されるものであり、危険性が高く長期生存のほとんど得られない切除手術の治療としての意義に否定的な考えである。もう一つは、治療成績の悪さをより積極的な治療によって克服しようとする考え方である。米国では前者が主流になったが、我が国では、後者に属しregional pancreatectomy<sup>3)</sup>を唱えた

Fortnerらの影響を受け、多くの施設で拡大手術や集学的治療の試みが続けられた。

### d. 短期成績の向上

その後、長い間、治療成績に大きな変化はなかったが、安全性の向上を目指して様々な工夫が重ねられていった。1990年代に入ると症例数の多い施設では手術死亡率が5%以下に向上しており、症例数の少ない施設との差がはっきりしてきていることが指摘されるようになった<sup>4)</sup>。安全性の向上に、特定の技術的な因子が寄与したという証拠はいまだに得られていないが、膵の断端処理、ドレナージ法、栄養管理、合併症の診断、interventional radiologyなど多くの要因が関与した結果、総合力としての差が現れたものと考えられる。

### e. 長期成績

膵癌切除例の5年生存率は長い間10%程度とされてきた。拡大手術や集学的治療を試みる一部の施設からは20%を超える成績の報告もあったが、一般的なものとしては受け入れられなかった。しかし、最近では20%前後の報告が散見されるようになってきており<sup>5)</sup>、長期成績が多少なりとも全般的に向上してきているという印象を受ける。

表 1 主な膵切除術式の実施時期と術者  
もしくは報告者

膵切除術式	実施時期	術者もしくは報告者
尾側膵切除	1882	Trendelenbourg
膵頭部切除	1898	Codivilla
尾側膵亜全摘	1900	Frank
二期的膵頭十二指腸切除	1909	Kausch
	1934	Whipple
一期的膵頭十二指腸切除	1937	Brunschwig
	1940	Whipple
膵全摘	1942	Rockey
	1942	Priestly
幽門輪温存膵頭十二指腸切除	1940	Watson
	1977	Traverso
regional pancreatectomy	1972	Fortner

### 3. 最近の流れ

安全性の問題が克服されてきたことにより、ようやく外科治療の腫瘍学的な側面を論じる環境が整ってきた。最近では evidence based medicine の流れにのっとり無作為化比較試験 (RCT) によってこれまで議論になっていた問題を検証しようとする試みも行われるようになってきた。

#### a. 手術術式

切除術式に関連したものうち、安全性や術後の QOL に関して議論のある膵消化管吻合法<sup>6,7)</sup>や残膵処理法<sup>8)</sup>などに関する RCT ではこれまでのところ有意差の得られた報告はない。前にも述べたように、特定の技術が膵切除手術の安全性向上に寄与したという証拠は得られていないのである。

腫瘍学的な観点から注目されていたのは郭清の問題である。歴史の項で述べたが、1970 年代に積極的な切除を行うべきかどうかの議論が起こったときには、長期成績ばかりでなく短期成績も不良であったことから消極的な考えが主流になった。ようやくではあるが、安全性が向上した結果、長期成績が不良なのはなぜなのか検

討する下地が整ったわけである。議論の中心は切除が不十分なために長期成績が不良なのではないかということである。切除範囲を拡大するとすれば、regional pancreatectomy で提唱された腸間膜根部と後腹膜の領域ということになるが、腸間膜根部を構成する上腸間膜動脈や腹腔動脈の切除再建はリスクが増大するばかりで治療成績の向上に寄与しないという見解が定着してきた。これに対して、広範後腹膜郭清に関しては我が国を中心に長期予後の改善に寄与するという意見が根強かった。この問題に関していわゆる標準切除と拡大切除を比較する RCT がイタリア<sup>9)</sup>、米国<sup>10)</sup>、そして日本で行われた。いずれの試験でも拡大切除が標準切除に勝るという証拠は得られなかった。前二者の結果が報告された時点では、拡大切除の内容が異なるという議論もあったが、我が国の結果では拡大切除群の成績が標準切除群より相対的には不良であったことから、予防的な広範郭清、特に深刻な下痢を引き起こすほどの神経叢郭清を一律に行うことに対しては否定的な考えが主流になってきている。

#### b. 補助療法

切除可能膵癌の長期成績を向上させようとするもう一つの試みが補助療法を加えることによる集学的治療である。様々な治療が試みられたが有効性に関するエビデンスは少ない。米国では GITSG による RCT の結果<sup>11)</sup>に基づき術後放射線化学療法が有効とされてきた。しかし、近年ヨーロッパでは GITSG の試験よりも大規模な試験が行われ、これに否定的な結果が得られている<sup>12,13)</sup>。ESPAC-1 では、放射線化学療法ではなく 5-FU を用いた補助化学療法が有効であるとの結論になっている。切除不能膵癌に対する現在の第一選択薬剤であるゲムシタピンを用いた補助化学療法に関する臨床試験も幾つか行われており、まもなくその結果が公表される段階にある。そのほかにも様々な補助療法の試みがなされているが、詳細は別稿に譲る。

### 4. 今後の課題

膵癌の外科治療はようやく安全性の問題が解

決しつつある段階にあり、他の消化器癌のように進行度に応じた至適術式を議論できる段階には至っていない。膵癌では早期癌の概念すら確立しておらず、長期成績はいまだに不良である。しかし、原理の項で述べたように外科治療は適応が正しければ必ず有効な治療である。現在の治療成績は適応を判断するための診断の精度が不十分であることを反映していることになる。外科医の努力は解剖学的な制限の中で少しでも広範な切除をいかにして行うかに向けられてきたが、現在の‘切除可能膵癌’に対しては十分な効果をあげることができなかった。したがって、外科治療の成績を向上させるためには、より早期の膵癌を発見するための方策と癌の進展範囲

をより正確に把握するための診断法が不可欠である。

### おわりに

膵癌に対する外科治療の歴史は決して短くはないが、外科腫瘍学の発展段階としてはまだ初期の段階にあるといえる。術式や補助治療の選択に関する現在の問題は、本来局所療法に適応から外れるべき症例が数多く含まれた集団に対する治療成績をもとに論じられている。将来、診断の精度が向上すれば、進行度に応じて治療法の再評価が行われるようになっていくものと考えられる。

### 参考文献

- 1) Whipple AO, et al: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102: 763-779, 1935.
- 2) Crile G: The advantages of bypass operation over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 130: 1049-1053, 1970.
- 3) Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 73: 307-320, 1973.
- 4) Sosa JA, et al: Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 228: 429-438, 1998.
- 5) Yeo CJ, et al: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 221: 721-731, 1995.
- 6) Yeo CJ, et al: A prospective randomised trial of pancreatico-gastrostomy and pancreatico-jejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 222: 580-588 1995.
- 7) Bassi C, et al: Duct-to-mucosa versus endo-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. *Surgery* 134: 766-771, 2003.
- 8) Tran K, et al: Occlusion of the pancreatic duct versus pancreaticojejunostomy: A prospective randomized trial. *Ann Surg* 236: 422-428, 2002.
- 9) Pedrazzoli S, et al: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 228: 508-517, 1998.
- 10) Yeo CJ, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236: 355-366, 2002.
- 11) Kalser MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120: 899-903, 1985.
- 12) Klinkenbijn JH, et al: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg* 230: 776-784, 1999.
- 13) Neoptolemos JP, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-1210, 2004.



# 浸潤性膵管癌術後5年生存例の臨床像\*

## — 国立がんセンター中央病院

阪本 良弘<sup>1)</sup> 小菅 智男 島田 和明 江崎 稔 佐野 力<sup>2)</sup>

Key Words : 浸潤性膵管癌, 5年生存, 術中照射, 補助療法

**要旨** 当科において1985～2000年までに切除した浸潤性膵管癌症例は, 明らかな非治癒切除を除いて173例であった。5年以上の長期生存例は28例で, 累積5年生存率は16.2%であった。しかし, 10年生存率は8.9%であり, 5年生存後にも再発死亡する症例が少なからず存在した。5年以上の長期生存を得た切除症例に共通する所見として, ①膵被膜浸潤のないこと ②傍大動脈リンパ節転移が陰性であること ③腹水の洗浄細胞診が陰性であること, が挙げられる。これは, 膵被膜浸潤を伴って腹膜播種予備群となった症例や, 遠隔のリンパ節転移を伴う症例はすでにgeneralized diseaseとなっているため, 局所治療によって長期予後を得るのは困難であるということを示していると考えられる。

消化器画像 2006 ; 8 : 445-451

### はじめに

膵癌, なかでも浸潤性膵管癌の早期発見・早期治療は困難であり, その治療成績は, 他の消化器癌の中でも特に不良である。過去20年間の全国登録集計によると, 本邦の膵癌の切除率は40%で, 切除可能症例のうち, Stage I, II症例の5年生存率はおよそ50%を期待することができるが, その占有率はおよその1.6, 2.2%に過ぎない<sup>1)</sup>。一方, 切除可能症例の78%を占めるStage IV症例の5年生存率は10%程度である。膵癌の外科治療成績向上のために, 広範なリンパ節郭清や集学的治療<sup>2, 3)</sup>などが過去20年間に試みられてきた。未だ, その治療成績は満足すべきものではないが, 長期生存の得られる場合もあり, 単施設からの5年生存者は27例を筆頭に複数の施設から報告されている<sup>4, 5)</sup>。実際に, 浸潤性膵管癌の切除後に長期(5年)生存が得られたのは如何なる場合であるのか, 1985～2000年の当科切除症例を検討した。

### 当科における膵癌の切除適応と治療方針

切除適応は腹部超音波検査, CT, MRI, 血管造影およびAngio-CTなどの画像所見を参考に決定し, 一般的な膵癌の切除適応, すなわち, ①肝転移あるい

\* Clinicopathological Factors of 5-year Survivors After Surgery for Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas

- 1) 国立がんセンター中央病院 肝胆膵外科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1) Yoshihiro SAKAMOTO, Tomoo KOSUGE, Kazuaki SHIMADA, Minoru ESAKI : Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo
- 2) 大垣市民病院外科 Tsuyoshi SANÔ : Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki

表 1 浸潤性膵管癌術後長期生存例(1985～2000, 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科)

症例	年齢	性別	診断契機	占居部位	腫瘍径(cm)	分化度	s	rp	n	術式	IORT	補助治療	予後
1	45	女	黄疸	Ph	4.0	wel	0	1	1	TP	あり	MMC	20年無再発生存
2	72	男	DMの悪化	Pt	5.0	mod	0	0	0	DP	あり	MMC	14年再発死亡
3	58	男	AMY高値	Ph	4.5	pap	0	1	2	PD	あり	FP	13.5年無再発生存
4	61	女	AMY高値	Pb	1.9	pap	0	1	0	DP	あり	なし	13.1年無再発生存
5	65	男	上腹部痛	Pb	3.6	wel	0	2	1	DP	あり	なし	12.4年無再発生存
6	48	男	黄疸	Ph	4.8	wel	0	1	1	PD	あり	なし	11.7年無再発生存
7	55	男	黄疸	Ph	3.2	mod	0	1	0	TP	あり	なし	11.7年無再発生存
8	53	女	上腹部痛	Ph	2.7	wel	0	1	2	TP	あり	なし	11.2年無再発生存
9	63	女	黄疸	Ph	4.0	muc	0	1	1	PD	あり	なし	9.8年再発生存
10	65	男	上腹部痛	Ph	3.7	wel	0	0	0	PPPD	あり	なし	9.2年無再発生存
11	70	女	DM follow 中	Ph	1.2	por	0	0	1	PPPD	あり	なし	8.5年無再発生存
12	77	女	上腹部痛	Pb	3.0	mod	0	1	1	DP	あり	MMC	8.3年再発死亡
13	79	女	黄疸	Ph	2.8	mod	0	1	1	PPPD	なし	なし	8.3年無再発生存
14	65	男	胃癌 follow 中	Pb	2.4	mod	0	0	1	DP	あり	FP	8.2年再発死亡
15	80	男	胃癌 follow 中	Ph	2.2	pap	0	1	1	PD	なし	なし	7.5年再発死亡
22	59	女	人間ドック	Pb	1.3	mod	0	0	0	DP	なし	FP	6.2年無再発生存

症例は5年以上生存した28症例を、生存期間の長い順に示した。28例中16例を抜粋した。太字症例は画像所見の提示あり。  
IORT, 術中照射 30 Gy; AMY, 血清アミラーゼ値: pap, 乳頭腺癌: wel, 高分化型腺癌: mod, 中分化型腺癌: por, 低分化型腺癌: muc, 粘液癌: TP, 膵全摘: DP, 膵体尾部切除: MMC, mitomycin Cを6～10 mg 門注あるいは動注, あるいは術後全身投与(1985～1990): FP, 5FU(500 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days)と Cisplatin(80 mg/m<sup>2</sup>)の全身投与(1992～2000)

は腹膜播種を認めないこと, ②塊状となったリンパ節転移を認めないこと, ③総肝動脈あるいは上腸間膜動脈, および周囲神経叢に画像上明らかな腫瘍浸潤を認めないこと, を基準としている。ただし, 膵体尾部癌において, 腹腔動脈から総肝動脈にかけての動脈幹の切除が安全に根治性を向上させようと判断される場合には Appleby 手術を行ってきた。門脈浸潤例に対する門脈合併切除は積極的に行っている。腹水の洗浄細胞診陽性例は非切除とはしていない。適応に関する基本的なスタンスは80年代から大きくは変わっていないが, 画像診断の進歩に伴って, 切除可能症例の診断水準が向上し, 開腹非切除例は減少してきている。

膵の切除断端が陽性の場合, ①膵頭部からの切除

であれば尾側膵を追加切除し, 可能な限り断端の陰性化を目指す。膵全摘の適応は病巣の進展度, 患者の Performance Status, 家族の協力体制の有無などを考慮して総合的に判断する。②膵尾側からの切除であれば, 胃十二指腸動脈の左側を最初の追加切離線とする。膵全摘の適応は①の場合と同様に判断する。

当科では1983年に術中照射を導入した。照射例では内径6～8 cmのコーンを使用し, 温存した上腸間膜周囲神経叢を照射野に含めて30 Gyの電子線を照射した。特に1990年代には集学的治療として, 手術, 術中照射, 術後補助化学療法を組み合わせる治療するように, 治療方針を定めた<sup>2)</sup>。膵癌の切除では傍大動脈リンパ節郭清を含めた, 後腹膜の一括

郭清, 腹腔動脈周囲リンパ節郭清を行い, 上腸間膜動脈については, 術後の下痢が著しく QOL を低下させることを考慮し, その神経叢の片側は温存し, 温存した神経叢を中心に術中照射を行った. 補助化学療法については無作為比較試験として行うようにした. 最初の比較試験は 5-FU (500 mg/m<sup>2</sup>/day × 5 days) と Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>) の全身投与を 1 コースとして 2 コース行うプロトコルを定め, 1992 年 4 月～2000 年 3 月にかけて多施設共同で施行した<sup>6)</sup>. 次に 2002 年から新たな他施設共同無作為比較試験として, gemcitabine を 1,000 mg/m<sup>2</sup> の 3 週連続投与を 1 コースとして 3 コース繰り返すプロトコルを定めた. 症例の登録は終了し, 現在追跡調査中である.

開腹所見で肝転移や腹膜播種を認めた場合や, 主要血管周囲の神経叢浸潤や広範なリンパ節転移を認めた場合は非切除とし, 黄疸の有無や食事摂取の状況に応じて胆道や胃空腸のバイパス術を行う. 予防的なバイパス術は原則として行わない. 術後, 体力の回復を待って, 化学療法あるいは化学放射線療法を行うかを総合的に判断する.

切除症例の術後は外来にて 3 か月ごとに CT を撮影し, 血清の CEA および CA19-9 の値も参考にしながら再発の有無を判定した. 再発症例に対しては 5-FU, cisplatin, gemcitabine などを performance status に応じて投与した.

## 当科における膵癌の切除成績 —5 年以上生存例を中心に—

1985 年～2000 年までに当科で根治的切除を行った浸潤性膵管癌症例は明らかな palliative resection となった 16 例を除き, 173 例であった. 「膵癌取扱い規約」の浸潤性膵管癌の分類に従い, 膵管内乳頭粘液性腫瘍, 内分泌腫瘍, 未分化癌は除いたが, invasive carcinoma derived from intraductal tumor の 7 症例は含めた. 5 年以上の長期生存例は 28 例で, 累積 5 年生存率は 16.2% であった. しかし, 10 年生存率は 8.9% であり, 5 年生存後にも再発死亡する症例が少なからず存在することも明らかとなった.

表 1 に当科における浸潤性膵管癌 5 年以上生存例

28 例中 16 例の臨床病理学的因子と予後を示す.

## 長期生存膵管癌の画像所見

### 【症例 10】

65 歳男性. 上腹部痛を契機に腹部超音波検査や CT 検査で膵頭部腫瘍を指摘された. CT では早期相で辺縁が造影され, 内部は造影効果に乏しい直径 4 cm の膵頭部腫瘍を認めた(図 1a). MRI の T2 強調画像では腫瘍中心部がやや高信号を示した(図 1b). 血管造影では前上膵十二指腸動脈(ASPDA)から栄養血管を受けるやや多血性の腫瘍が描出された(図 1c). 門脈には encasement を認めなかった(図 1d). 術前には非典型的ながら TS2 の浸潤性膵管癌と診断した.

幽門輪温存膵頭十二指腸切除および 30 Gy の術中照射を施行した. 病理所見は TS2 (3.7 cm), well differentiated adenocarcinoma, s0, rp0, pv0, du3, surgical margin(-), n0 (0/38) で Stage II と診断した. 術後 9.2 年無再発生存中である.

### 【症例 13】

79 歳女性. 黄疸を主訴に来院し, 腹部超音波検査で膵頭部腫瘍と肝内胆管の拡張を指摘された. CT 検査では膵頭部に 2.5 × 1.8 cm の腫瘍と胆管, 膵管の拡張を認め膵頭部癌と診断された(図 2a). 腫瘍は門脈に 1/4 周性に接しており, 浸潤が疑われた(図 2b). MRCP では膵頭部に一致して胆管, 膵管の欠損像を抹梢胆管および膵管の拡張像を認めた(図 2c). 腹腔動脈からの血管造影で腫瘍濃染像は認めなかった(図 2d). 門脈造影でも明らかな encasement は認めなかった(図 2e). TS2 の膵頭部癌, 門脈浸潤の疑いで, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除, 門脈合併切除再建術を施行した. 病理組織所見では moderately differentiated adenocarcinoma, ly1, v1, ch3, rp1, du1, pv3, surgical margin(-), n1 (2/25) で, Stage IVa と診断された. 補助療法は施行されず, 術後 8.3 年無再発生存中である.

### 【症例 22】

59 歳女性. 人間ドックで膵体部に 1 cm の腫瘍を指摘された. 超音波検査では 1 cm の hypo echoic lesion として門脈腹側に描出された(図 3a). CT では尾

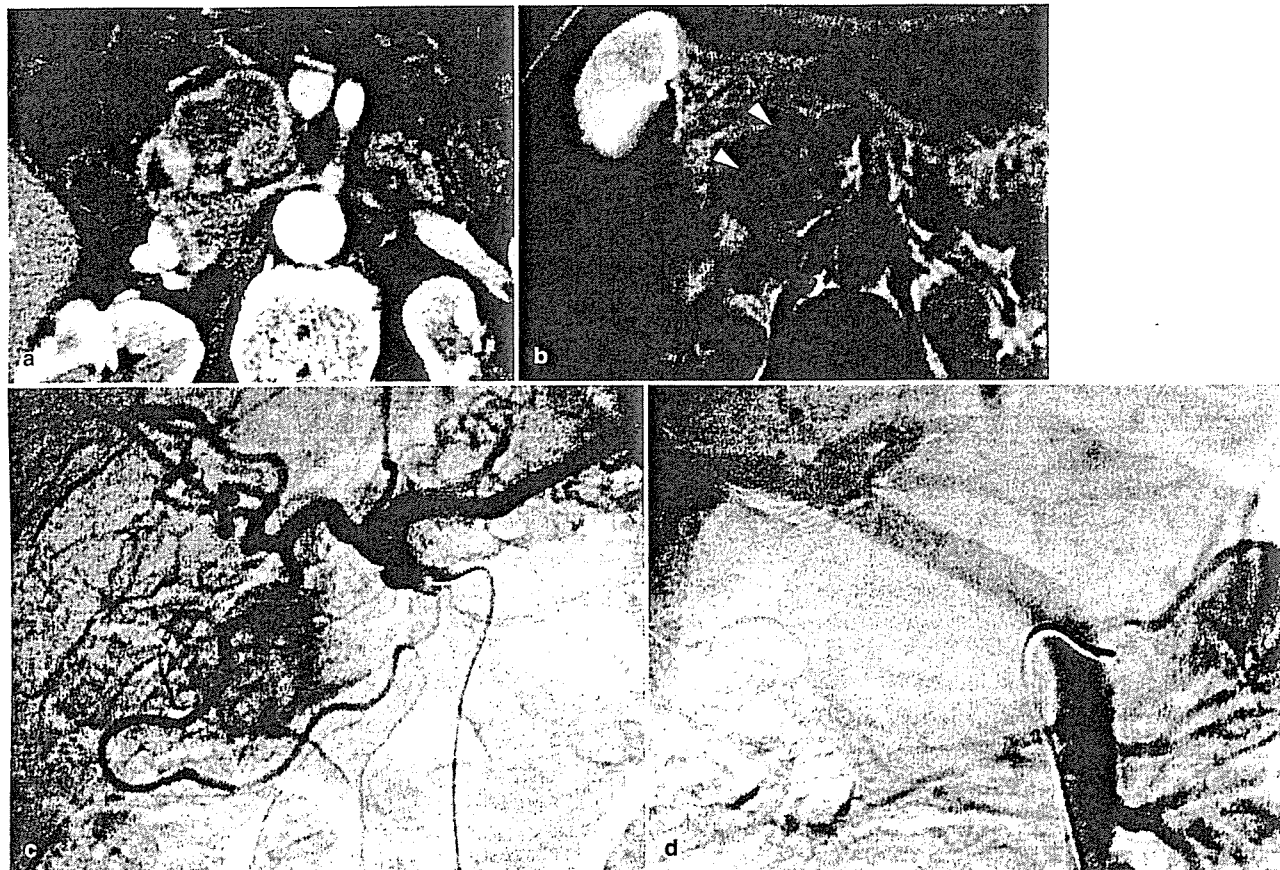


図1 65歳男性. 上腹部痛で発症した膵頭部癌症例(表1, 症例10)

側膵管の著明な拡張は認められたが、腫瘍本体は不明瞭であった(図3b)。MRIのT2強調画像でも、尾側膵管は高信号に描出されたが、腫瘍の輪郭は不明確だった(図3c)。TS1膵癌と診断して、膵体尾部切除を施行した。術後に5-FU, Cisplatinによる補助化学療法を2コース施行した。病理組織所見ではTS1(1.3 cm), s0, rp0, surgical margin(-), n0(0/56)でStage Iと診断した。6.2年無再発生存中である。

【画像所見のまとめ】

長期生存28症例について過去の画像所見を再検討したが、長期生存例に共通する一定の画像所見を得ることは困難であった。しかし、[症例10]や[症例13]のように、辺縁や内部構造が不整な症例でも、長期生存している場合が含まれることが示された。一方、膵管の拡張を中心に診断された[症例22]のような小膵癌も、長期生存のpotential groupであると思われる。

- a. CTの早期相で膵頭部に周辺のみ淡く造影される径4 cmの不整形腫瘍を認めた。内部は造影効果に乏しかった。
- b. MRIのT2強調画像では腫瘍内部が一部高信号を示した(白矢頭)。
- c. 血管造影では胃十二指腸動脈や前上膵十二指腸動脈から腫瘍辺縁が淡く濃染された。
- d. 門脈造影では明らかな欠損像を認めなかった。

浸潤性膵管癌5年生存例と非5年生存例の背景因子

表2には5年生存28例と非5年生存145例の臨床病理学的背景因子を抜粋して提示した。腫瘍径(>/= 4 cm), 腹水洗浄細胞診陽性, 門脈合併切除の施行, 輸血の施行, リンパ節転移陽性, 膵被膜浸潤陽性, 門脈浸潤陽性, 膵後面結合組織浸潤陽性, 切除断端陽性, 傍大動脈リンパ節転移陽性の各 subgroup が, 非5年生存例に有意に多く認められた。