

UICC の TNM 分類 (第 6 版)

今泉俊秀* 羽鳥 隆** 高崎 健**

索引用語：膵癌，Stage 分類，JPS，UICC，TNM 分類

1 はじめに

膵癌は仮に遠隔転移を伴っていないとしても，局所高度進行例が多いため，他の消化器癌でイメージする進行度すなわち Stage とかなりかけ離れており，Stage I でも予後良好とはいえない。しかしながら，少しでも Stage による違いをわかりやすくし，簡便で扱いやすく国際的にも広く用いられる Stage 分類を目指して，日本膵臓学会 (JPS) や International Union Against Cancer (UICC) では Stage 分類の改訂を行ってきている。JPS は 2002 年に当時の UICC の TNM 分類第 5 版¹⁾ に近づけ国際的にも重用される Stage 分類をめざして，膵癌取扱い規約第 5 版²⁾ へ大幅改訂したが，UICC も独自に改訂を行い第 6 版³⁾ としてしまったため，JPS と UICC の Stage 分類の間に再び隔たりが生じてしまった感がある。このような背景を踏まえ，本稿では主に UICC の TNM 分類の第 5 版から第 6 版への改訂点について検討し，JPS 第 5 版とも比較しながら UICC の TNM 分類第 6 版について

自験例のデータを用いて述べることにする。

2 膵周囲進展度 (T)

膵周囲進展度 (T) では，UICC の TNM 分類 (以下，UICC) 第 6 版と第 5 版で T0, Tis, T1, T2, TX に変更はなかったが，両者が大きく異なる点は，第 6 版では上腸間膜動脈または腹腔動脈への浸潤の有無のみで T3 と T4 を規定し，T4 は局所高度進行膵癌として切除不能と意味づけた点である (表 1)。これは第 5 版では T3, T4 それぞれに浸潤臓器を規定しやや複雑であったのと比較すると，判定因子を最小化し簡便にした点や局所高度進行例を明確に区別した点で評価できるが，一方で JPS 第 5 版 (表 2) にある膵外神経叢 (PL) の概念はなく，動脈浸潤と神経叢浸潤が混同あるいは同一視されている可能性があることや，上腸間膜動脈・腹腔動脈浸潤さえなければわずかに膵外へ浸潤した癌も他臓器浸潤を伴う癌も同じ T3 に分類されることになり，やや大雑把な印象も見受けられる。そこで，東京女子医科大学消化器外科で 2001 年まで

Toshihide IMAIZUMI et al : TNM classification of UICC (6th edition)

*東海大学医学部外科学系消化器外科教室 [〒 259-1193 神奈川県伊勢原市望星台]

**東京女子医科大学消化器病センター外科

表1 UICCにおける膵周囲進展度 extent of primary tumour (T)

UICC 第5版		UICC 第6版	
T0	No evidence of primary tumour	T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour limited to pancreas, 2 cm or less in greatest dimension	T1	Tumour limited to pancreas, 2 cm or less in greatest dimension
T2	Tumour limited to pancreas, more than 2 cm in greatest dimension	T2	Tumour limited to pancreas, more than 2 cm in greatest dimension
T3	Tumour extends directly into any of the following: duodenum, bile duct, peripancreatic tissues ¹	T3	Tumour extends beyond pancreas, but without involvement of coeliac axis or superior mesenteric artery
T4	Tumour extends directly into any of the following: stomach, spleen, colon, adjacent large vessels ²	T4	Tumour involves coeliac axis or superior mesenteric artery
TX	Primary tumour cannot be assessed	TX	Primary tumour cannot be assessed

1. Peripancreatic tissues include the surrounding retroperitoneal fat (retroperitoneal soft tissue or retroperitoneal space), including mesentery (mesenteric fat), mesocolon, greater and lesser omentum, and peritoneum. Direct invasion to bile ducts and duodenum includes involvement of ampulla of Vater.
2. Adjacent large vessels are the portal vein, coeliac artery, and superior mesenteric and common hepatic arteries and veins (not splenic vessels).

表2 JPS 第5版の膵周囲進展度 (T) と進行度 (Stage)

膵局所進展度 T (JPS 第5版)		進行度 Stage (JPS 第5版)				
		M0			M1	
		N0	N1	N2	N3	
Tis	非浸潤癌	0				
T1	腫瘍径が 2 cm 以下で膵内に限局したもの	I	II	III	IVb	
T2	腫瘍径が 2 cm を越え膵内に限局したもの	II	III	III		
T3	癌の浸潤が膵内胆管 (CH), 十二指腸 (DU), 膵周囲組織 (S ¹ , RP ²) のいずれかに及ぶもの	III	III	IVa		
T4	癌の浸潤が隣接する大血管 ³ (PV, A), 膵外神経叢 (PL), 他臓器 ⁴ (OO) にいずれかに及ぶもの	IVa				
TX	膵局所進展度が評価できないもの					

1. 膵被膜, 膵に接する大網, 小網, 結腸間膜
2. 膵後面結合織
3. 門脈系 (上腸間膜静脈, 門脈, 脾静脈), 腹腔動脈, 総肝動脈, 上腸間膜動脈, 脾動脈
4. 下大静脈, 腎, 腎静脈, 副腎, 胃, 大腸, 脾臓

に切除した浸潤性膵管癌 620 例でみると, UICC 第5版で T4 とされた 282 例中 238 例 (84%) が第6版では T3 に分類されるようになり, 全体の中でも T3 の割合が 620 例中 553 例 (89%) と極めて大きくなった。また, UICC 第6版と JPS 第5版で比較してみても, JPS 第5版で T4 とされた 423 例中 379

例 (90%) が UICC 第6版では T3 に分類されていた (表3)。さらに, T 別の累積生存曲線を UICC 第6版と JPS 第5版で比較してみても, T1・T2 では違いはないが, T3, T4 の5生率が UICC 第6版では 14%, 0% (図1), JPS 第5版では 22%, 9% (図2) であり, 局所進展からほぼ切除不能で, 切除して

表3 T因子におけるUICC第5版/第6版, UICC第6版/JPS第5版

		UICC 第6版				
		T1	T2	T3	T4	計
UICC 第5版	T1	15	0	0	0	15
	T2	0	8	0	0	8
	T3	0	0	315	0	315
	T4	0	0	238	44	282
計		15	8	553	44	620

		UICC 第6版				
		T1	T2	T3	T4	計
JPS 第5版	T1	15	0	0	0	15
	T2	0	8	0	0	8
	T3	0	0	174	0	174
	T4	0	0	379	44	423
計		15	8	553	44	620

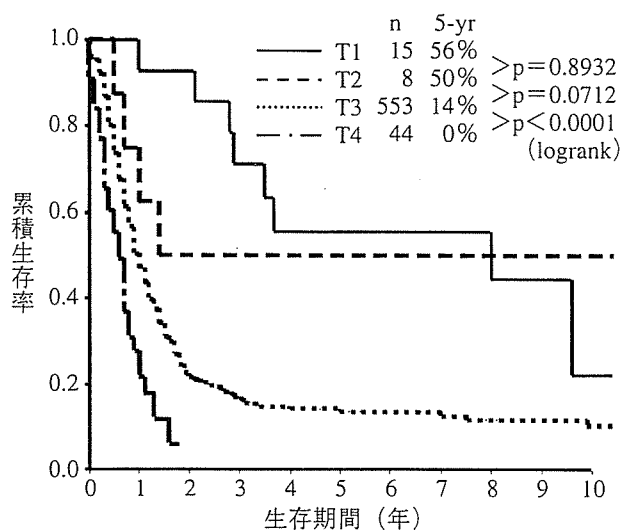


図1 UICC 第6版 T因子別累積生存曲線 (Kaplan-Meier)

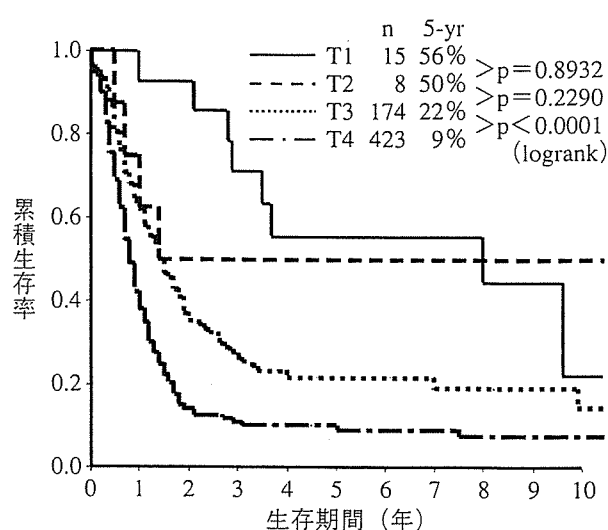


図2 JPS 第5版 T因子別累積生存曲線 (Kaplan-Meier)

も長期生存が期待できないと判断される T4 を厳密に区別しようという意図が UICC 第6版からは伺える。一方, JPS 第5版は腭外浸潤の程度で T3, T4 を分けることで UICC 第6版よりもマイルドに T 因子を扱い, 生存曲線を段階的に低下させる結果, T4 には切除可能例と切除不能例の両者が含まれるものの, T3 までは確実に切除可能例にしようとする意図が伺え, 両者の間には切除不能の立場を重視するか切除可能の立場を重視するかの違いがみられると考えられる。しかし, 腭癌全国登録調査⁴⁾ではこれらの傾向はやや不明瞭となっており, その理由は不明であるが, 同一の定義と思われる T1・T2 で両者の症例数が違っていたりするなど, 各施設からの登録に何らかの問題があった可能性が疑

える。

3 リンパ節転移 (N)

リンパ節転移 (N) では, UICC 第5版で所属リンパ節転移 N1 をリンパ節転移が1個の N1a と複数の N1b に分けていたものが, 第6版ではリンパ節転移個数にかかわらず N1 とする変更がなされたが, Stage の決定には第5版でも第6版同様 N0 と N1 で判定しており大きな影響はないと考えられる。むしろ, JPS 第5版のようなリンパ節番号での分類をせず, 腭の上下方向, 前後方向, 脾門部周囲 (腭体尾部癌), 腹腔動脈周囲 (腭頭部) という表現で所属リンパ節分類を行っていることが大きな特徴であり, これより遠位のリンパ節転移, すなわち所属リンパ節以外のリンパ

表4 UICC と JPS におけるリンパ節転移 (N)

UICC 第6版		JPS 第5版	
N0	No regional lymph node metastasis	頭部	体尾部
N1	Regional lymph node metastasis Superior (Superior to head and body) Inferior (Inferior to head and body) Anterior (Anterior pancreaticoduodenal, pyloric (for tumours of head only), and proximal mesenteric) Posterior (Posterior pancreaticoduodenal, common bile duct, and proximal mesenteric) Splenic (Hilum of spleen and tail of pancreas (for tumours of body and tail only)) Coeliac (for tumours of head only)	N0	リンパ節転移 (-)
		N1	13a, 13b, 8a, 8p, 10, 17a, 17b 11p, 11d, 18
		N2	6, 8a, 8p, 12a, 12b, 7, 9, 14p, 14d, 12p, 14p, 14d 15
		N3	1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 5, 6, 12a, 12b, 12p, 10, 11p, 11d, 15, 13a, 13b, 17a, 17b, 16a2, 16b1, 18 16a2, 16b1
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	NX	リンパ節転移の程度が不明
			N3はM1とする

Direct extension of the primary tumour into lymph nodes is classified as lymph node metastasis.
Metastasis in any lymph node other than regional is classified as a distant metastasis.

UICC 第5版

UICC 第6版

N1a Metastasis in a single regional lymph node → N1
N1b Metastasis in multiple regional lymph nodes

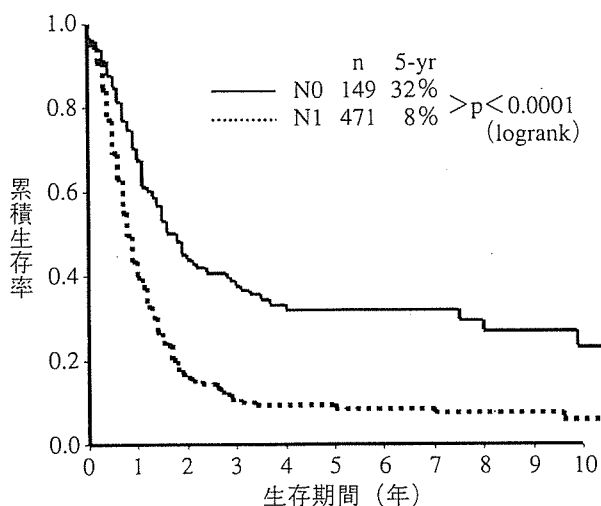


図3 UICC 第6版 N 因子別累積生存曲線 (Kaplan-Meier)

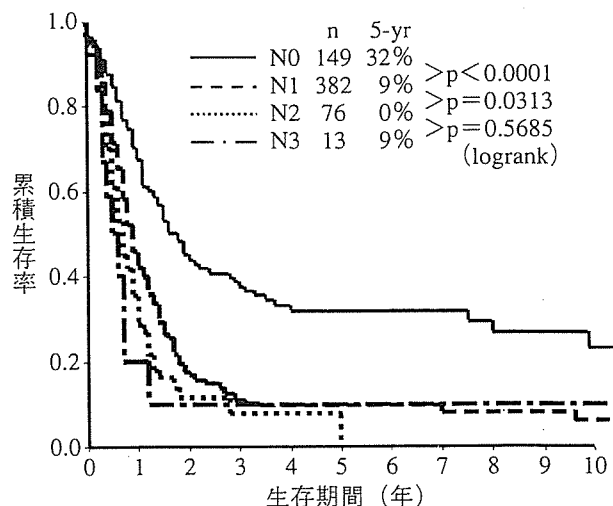


図4 JPS 第5版 N 因子別累積生存曲線 (Kaplan-Meier)

節転移は遠隔転移(M1)としていることから、リンパ節転移の部位によっては両者の間で取り扱いが大きく食い違うことも認められる(表4)。JPS 第5版でも N3 を M1 として扱う改訂がなされてはいるが、JPS 第5版の膵頭部癌にある N1・N2 が UICC 第6版では N1 に相当し、N3 に含まれる #9, #11p な

どが UICC 第6版では N1 に相当したり、JPS 第5版の膵体尾部癌にある多くの N1・N2 は UICC 第6版の N1 に相当するが、N2 に含まれる #7, #9 などが UICC 第6版では M1 に、N3 に含まれる #6, #12, #13, #17 などが UICC 第6版では N1 に相当したりするなど、UICC 第6版では病巣から離れたり

表5 UICC と JPS における遠隔転移 (M)

UICC 第6版		JPS 第5版	
M0	No distant metastasis	M0	遠隔転移を認めない
M1	Distant metastasis Pulmonary (PUL) Bone marrow (MAR) Osseous (OSS) Pleura (PLE) Hepatic (HEP) Peritoneum (PER) Brain (BRA) Adrenals (ADR) Lymph nodes (LYM) Skin (SKI) Others (OTH)	M1	遠隔転移を認める 肝 (HEP) 腹膜 (PER) リンパ節 (LYM) 肺 (PUL) 胸膜 (PLE) 骨 (OSS) 骨髄 (MAR) 脳 (BRA) 皮膚 (SKI) 副腎 (ADR) その他 (OTH)
MX	Distant metastasis cannot be assessed	MX	遠隔転移の有無が不明

表6 UICC における Stage

	UICC第5版			UICC第6版		
	M0		M1	M0		M1
	N0	N1	Distant N	N0	N1	Distant N
Tis	0	/	/	0	/	/
T1	I	III	IVB	IA	IIB	IV
T2	I	III		IB	IIB	
T3	II	III		IIA	IIB	
T4	IVA			III		

リンパ節が所属リンパ節に含まれることが少なくなく、JPS 第5版よりも粗い印象を受ける。N別の累積生存曲線を UICC 第6版(図3)と JPS 第5版(図4)で見ると、遠隔リンパ節転移単独例がないことから所属リンパ節への転移の有無のみで判定する UICC 第6版で合理的な判断が十分可能と一見思われるが、JPS 第5版では N1 と N2 の間で有意差が認められ、さらに膵癌全国登録調査⁴⁾では N2 と N3 の間でも有意差を認めていることから、UICC 第6版のリンパ節分類についてはもう少し再考する余地があると考えられる。

4 遠隔転移 (M)

遠隔転移 (M) では、UICC 第5版と第6版

で改訂点はなく、従来通り遠隔転移部位を表記する形となっている。JPS 第5版でも N3 リンパ節転移を加えることで UICC と同様な分類に改訂されたため、UICC 第6版と JPS 第5版は同一の分類となっている(表5)。M別の累積生存曲線については膵癌全国登録調査⁴⁾を参照していただきたい。

5 進行度 (Stage)

進行度 (Stage) では、UICC 第6版では大きく改訂され、Stage 0 を除くと、UICC 第5版では Stage I, II, III, IVA, IVB と5つに分類されていたのが、UICC 第6版では Stage IA, IB, IIA, IIB, III, IV と6つに分類されるようになった。UICC 第5版の

表7 StageにおけるUICC第5版/第6版, UICC第6版/JPS第5版

		UICC 第6版						
		I A	I B	II A	II B	III	IV	計
UICC 第5版	I	13	5	0	0	0	0	18
	II	0	0	90	0	0	0	90
	III	0	0	0	244	0	0	244
	IVA	0	0	28	137	37	0	202
	IVB	0	0	0	0	0	66	66
計		13	5	118	381	37	66	620

		UICC 第6版						
		I A	I B	II A	II B	III	IV	計
JPS 第5版	I	13	0	0	0	0	0	18
	II	0	5	0	1	0	0	6
	III	0	0	62	86	0	0	148
	IVa	0	0	56	233	28	0	317
	IVb	0	0	0	61	9	66	136
計		13	5	118	381	37	66	620

T1/T2でN0, M0のStage Iが, UICC第6版ではT1, N0, M0のStage I A (13例/18例)とT2, N0, M0のStage I B (5例/18例)へ, T3, N0, M0のStage IIがStage II Aへ, T1/T2/T3, N1, M0のStage IIIがStage II Bへ, T4, Any N, M0のStage IV AがStage II A (28例/202例), II B (137例/202例), III (37例/202例)へ, Any T, Any N, M1のStage IV BがStage IVへと変更になった(表6, 表7). すなわち, 膵内にとどまる癌でも大きさが2cmを超えるか超えないかでStage I AとI Bに分け, 膵外浸潤を伴うが上腸間膜動脈や腹腔動脈への浸潤がなく所属リンパ節転移を認めないものをStage II A, Tにかかわらず所属リンパ節転移を認めるものをStage II B, 所属リンパ節の有無にかかわらず上腸間膜動脈や腹腔動脈へ浸潤しているものをStage III, 遠隔転移を伴うものをStage IVとして, 予後不良に関わる因子を遠隔転移(M1) > 上腸間膜動脈/腹腔動脈浸潤(T4) > 所属リンパ節転移(N1) > T3 > T2 > T1とした点が特徴である. 一方,

JPS第5版ではTの重みとNの重みとのバランスを考慮したStageとなっている(表2). 両者を比較してみると, UICC第6版のStage I AはJPS第5版のStage Iに, Stage I BはStage IIに相当し, Stage II AがStage III (62例/118例), IVa (56例/118例)へ分かれ, Stage II BがStage II (1例/381例), III (86例/381例), IVa (233例/381例), IVb (61例/381例)に分散し, Stage IIIがStage IVa (28例/37例), IVb (9例/37例)に分かれ, Stage IVがStage IVbに相当するというかなり混同した結果になっていた(表7). そして, Stage別の累積生存曲線をみると, UICC第6版では表現上似かよったStage II AとII Bとの間で大きな開きが生じ, Stage II Aはまだ予後が期待できるがStage II Bになると厳しい予後が予測されるという, 表現から受け取るイメージ以上の違いを認めていた(図5). しかし, JPS第5版ではStage IIIからIVbまでの解離が段階的にみられており, 膵癌の予後について患者へ説明する際には扱いやすい分類であると考えられる

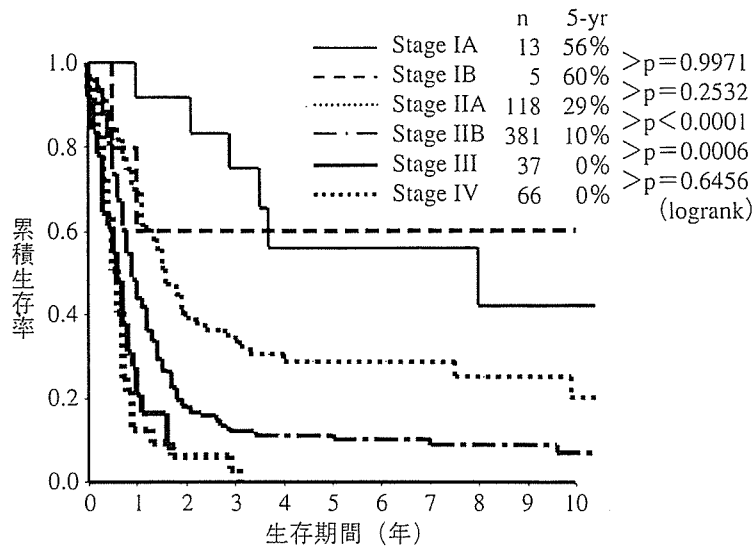


図5 UICC 第6版 Stage 別累積生存曲線 (Kaplan-Meier)

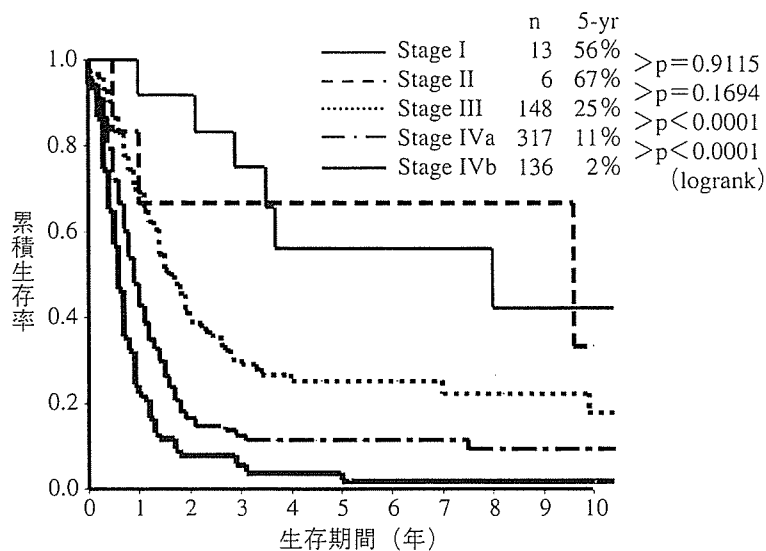


図6 JPS 第5版 Stage 別累積生存曲線 (Kaplan-Meier)

(図6). これらの傾向は膵癌全国登録調査⁴⁾の中ではより強く現れており, UICC 第6版の Stage IIB の中に JPS 第5版の Stage II から IVb までのさまざまな Stage が含まれている結果である. このことは Stage に応じた治療法を選択する際にも支障をきたす恐れがあることから, UICC 第6版の Stage は再考する必要があると考えている.

6 おわりに

膵癌における UICC 第6版は, 予後不良例を厳密に取り扱おうとするあまり, 膵内に留

まる症例と高度浸潤症例との間にある症例の最も多い膵外浸潤例がひとまとめに扱われている感がある. これらの膵癌を細かく分類しても大差はないと判断しているのかも知れないが, JPS 第5版できっちりとその違いが示されていることから, UICC は JPS の結果を参考に修正する必要があると考えられる. JPS が複雑すぎる点を修正し, 国際的な比較・研究が行えるように UICC に歩み寄ったのだから, これからは両者が協力してよりよい Stage 分類作成に向けて努力していくべきである.

文 献

- 1) International Union Against Cancer (UICC) :
TNM Classification of Malignant Tumours. 5th ed,
(eds) Sobin LH, Wittekind Ch. New York, Wiley-
Liss, 1997
- 2) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約第5版. 金原

出版, 東京, 2002

- 3) International Union Against Cancer (UICC) :
TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed,
(eds) Sobin LH, Wittekind Ch. New York, Wiley-
Liss, 2002
- 4) 松野正紀：日本膵臓学会膵癌登録20年の総括.
膵臓 18 : 97-169, 2003

*

*

*

1. 診 断*

福田 晃 高崎 健
羽鳥 隆 鬼澤 俊輔**

〔要旨〕膵癌は術後早期に再発することが多く、術後の定期的な理学所見の観察と画像検査から再発の有無を総合的に診断することが大切である。肝、局所、腹膜が3大再発部位で、肝転移は小転移を除けば最近では比較的早期に診断をつけることが可能で、局所再発はCTでの腹部主要血管周囲の軟部組織陰影の存在に着目して経過観察を行うが、腹膜播種は現状では画像での診断はむずかしい。FDG-PETは他の画像で診断困難な転移を描出することもあり、今後の応用が期待される。

はじめに

膵癌に対する治療として当教室では1978年以降、拡大手術、すなわち①第2群以上のリンパ節郭清、後腹膜神経叢郭清の徹底、②門脈系を含む主要血管の積極的な合併切除の導入により切除率は著しく向上した¹⁾。日本膵臓学会膵癌全国登録でも、拡大手術の導入により最近では約40%の切除率が得られるようになり、その中から5年生存例が少ないながらも得られるようになってきている。しかし、全体としてはまだ満足いく生存率は得られていないのが現状であり、全国登録切除例の5年生存率は12.2%ときわめて低い²⁾。膵癌は、局所とくに門脈や後腹膜神経叢などを始めとした膵後方組織への浸潤傾向が非常に強く、遠隔転移、とくに肝転移が高頻度に出現す

ることが特徴的であり、肝、局所、腹膜が3大再発部位である。再発頻度は報告により相当なばらつきがあり局所再発が23～100%、肝転移再発が39～80%、腹膜が17～56%と報告されているが、再発部位が単独で出現することは少なくかなりの症例で重複している^{1,3-7)}。再発の診断がなされれば、抗癌薬などによる治療が導入されるため、術後には定期的な検査を行い再発の有無を評価していかななくてはならない。膵癌術後の再発例の中には少数ながらも再切除が可能な症例もあり、術後の厳重な経過観察でできるだけ早期に再発を発見することが大切であり、本稿では再発膵癌の診断法について述べる。

I. 外来での経過観察体系

膵癌の50%生存期間は8.7ヵ月と非常に早期に再発することが多いため²⁾、術後は定期的な理学所見の観察とともに、最低2ヵ月ごとに腫瘍マーカーを含めた一般的な血液、生化学検査を、3～4ヵ月ごとに画像検査を行う。外来診察時には血

キーワード：膵癌、再発、画像診断、FDG-PET

* Diagnosis of the recurrence of the pancreatic cancer

** A. Fukuda, K. Takasaki(教授), T. Hatori, S. Onizawa: 東京女子医科大学消化器病センター外科.

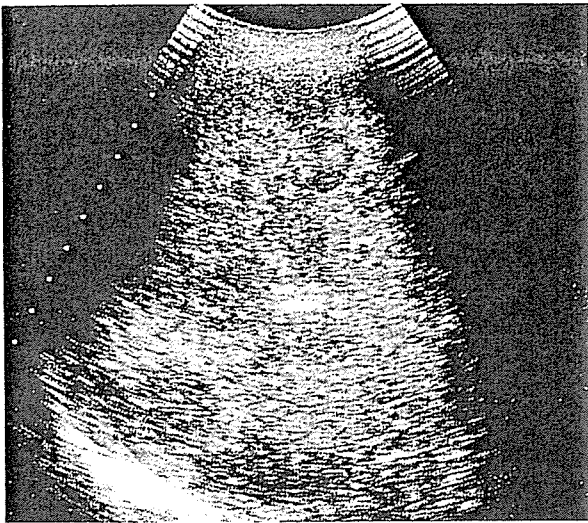


図1. 腹部超音波像(肝転移, 65歳女性, 膵体尾部癌→膵体尾部切除術後9ヵ月)
境界不明瞭な low echoic lesion が肝臓に多発している。

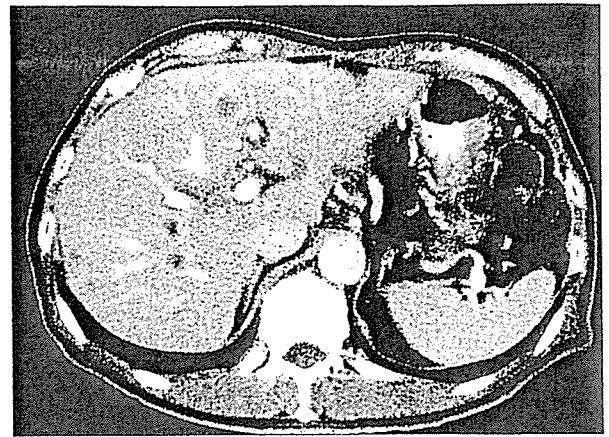


図2. 腹部CT (肝転移, 55歳男性, 膵頭部癌→全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除(PPPD)術後2ヵ月)
肝両葉に low density area が散在している。

糖コントロールの状態, 痛み, 食欲, 体重減少の有無や腹部触診などの臨床所見をチェックしていくことが再発の早期発見の手がかりとなることもあり大切である。膵癌の腫瘍マーカーとして日常よく用いられているものはCEA, CA19-9, DUPAN-2, Span-1などで, いったん低下した腫瘍マーカーの再上昇は画像検査より数ヵ月先行してみられることが多く, 有用な再発モニターとなるので術後の定期的な腫瘍マーカーのチェックは不可欠である。日本人の5~10%はLewis A陰性で, I型糖鎖からLewis A糖鎖がつかれずCA19-9が陰性になることがあるので, このような患者ではSpan-1などのI型糖鎖で経過観察する必要がある。ただし, CA19-9, DUPAN-2, Span-1などは炎症や閉塞に伴う膵液や胆汁のうっ滞でも高値を示し偽陽性となることがあるので注意を要する。

II. 再発形式別の画像診断

膵癌の再発を診断するさいの画像診断法としては超音波検査, CT, MRI, MR胆管膵管造影(MRCP), 内視鏡的逆行性胆道膵管造影(ERCP), 最近では¹⁸F-fluorodeoxyglucoseを用いた posi-

tron emission tomography(FDG-PET)などがあげられる。以下におもな再発形式別の画像診断上の特徴およびFDG-PETについて述べる。

1. 肝転移

肝転移は腹部超音波, CT, MRIなどの進歩で最近では比較的早期に診断をつけることが可能となってきた。

超音波検査は非侵襲的で簡便・安価であり, 外来で行うスクリーニング検査として優れている。超音波では肝転移巣は多発性の辺縁不整, 境界不明瞭な low echoic lesion として認められることが多い(図1)。

単純CTでは肝転移巣は辺縁不明瞭な低吸収域として認められる。ただし, 膵臓の術後には脂肪肝が急速に進行し, 肝全体が低吸収域となり転移相が相対的に高吸収域として描出されることもある。造影CTでは早期相で辺縁がリング状に濃染されることが特徴的であるが, 原発巣が乏血性であることを反映し, 全体としては濃染の乏しい類円形の低吸収域として描出される。しかし直径5 mm以下の小転移ではどの相においてもまったく造影されず, 嚢胞との鑑別が困難な場合も多い。この場合, 早期相において転移相周囲に血流不均

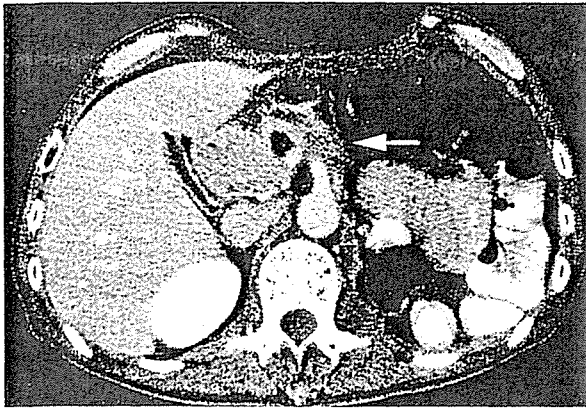


図3. 腹部CT(局所再発, 54歳男性, 膵体尾部癌→膵体尾部切除術後2ヵ月)
上腸間膜動脈周囲にsoft tissue densityを認める.

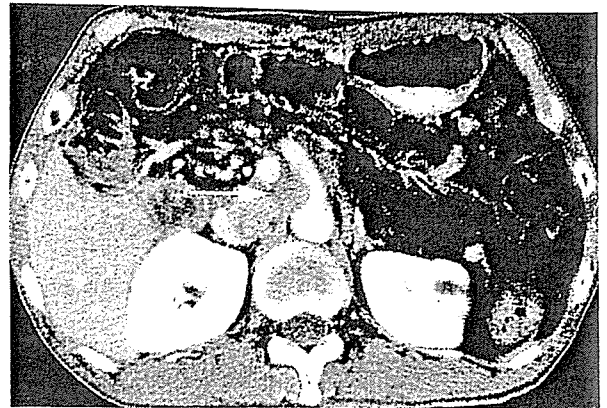


図4. 腹部CT(無再発生存例, 60歳男性, 膵頭部癌→PPPD+門脈合併切除術後8年)
上腸間膜動脈周囲にsoft tissue densityを認めるが, CTでは大きさの変化なく明らかな再発は認めていない.

衡が認められることがあるので, 早期相における肝内の血流不均衡(濃染ムラ)は肝転移の初期像をみている可能性も念頭においておくことが大切である. また術前のCTと比較し, その部位にspace occupied lesion(SOL)が存在していたか否かを確認することはもちろんである. さらにCT-angiographyは存在診断のもっとも精度の高い検査法ではあるが, 術後の定期的な検査として用いることは困難であり, 肝表面に米粒状に存在するような転移巣は初期に同定することは困難である.

また最近では, フェリデックスMRIの導入により肝の腫瘍性病変の存在診断をすることが可能となっており, 肝転移診断のうえでの一助となる.

2. 後腹膜, 局所再発

膵癌切除後の局所再発の発生率に関する報告にはかなりのばらつきがある. 剖検がなされていない場合, 臨床診断で再発部位を判定することとなるが, 局所再発を画像のみで診断することはむずかしく, 局所再発の頻度が低めに見積もられる傾向にあることを念頭においておく必要がある.

局所再発の診断には腹部超音波, CT, MRIなどの検査が中心となるが, 体型や術後, とくに膵

頭十二指腸切除術後は再建消化管ガスの影響を受けるため, 残膵を超音波で観察することは必ずしも容易ではないことも多い. 局所再発の診断にはCT(とくにマルチスライスCT)での描出能がすぐれており, 画像の経時的な比較の点からも当教室ではCTを中心とした経過観察を行っている.

CTでの局所再発の発見のさいに着目すべき所見としては, 腹部大動脈, 下大静脈や腹腔動脈, 上腸間膜動脈周囲のsoft tissue densityの存在である(図3). 手術後の炎症性変化として腹腔動脈, 上腸間膜動脈周囲にsoft tissue densityがみられる場合もあるが, 経過とともに腫瘍マーカーが上昇しsoft tissue densityが増大していく場合は再発の可能性が高い. そのさいに, 門脈相~平衡相のウィンドウ幅を広げたCTで周囲の脂肪織や腸管内ガスと区別することにより診断が容易となる. その他, 腹腔動脈, 上腸間膜動脈周囲の脂肪層の不明瞭化, 脂肪層内部の濃度上昇, 索状, 線状影の存在も再発を疑わせる所見であり厳重な経過観察が必要となる⁹⁾.

MRIはCTに比べ, 空間分解能が低く, 撮影時間が長いなどの問題点があるが, コントラスト分解能には非常に優れており, 造影剤を使用しなくても腫瘍像を描出することができるため, 造影剤

アレルギーを有する症例では第一選択となりうる。局所の再発の所見としてT1強調画像や脂肪抑制T2強調画像、造影MRIなどにおいて、腹腔動脈、上腸間膜動脈周囲の腫瘤像や脂肪織内の不整索状陰影として描出される。

しかしながら、図4のごとく腹部CT検査で上腸間膜動脈周囲に再発を疑わせる soft tissue density が存在しながら、術後8年経過した現在でも健在で再発の明らかでない症例もあり、やはり現状ではCTやMRIのみでの局所再発の診断はむずかしく、画像診断での経時的な変化、臨床所見、腫瘍マーカーの推移など総合的な判定が必要である。

3. 腹膜播種

膵癌の腹膜播種性転移は腹水や腫瘤が認められない場合は診断に難渋することが多い。膵癌の腹膜播種性転移の場合、粟粒大の結節を形成することが大部分で、これをCTやMRI、超音波でとらえることは困難である。間接所見としてCTやMRIでの腸間膜脂肪織濃度の不均一化や腹水の存在により推測するにとどまる。ヘリカルCTやフェリデックスMRIの導入により肝転移などの診断は格段に向上したが、腹膜播種の診断は今なお困難であり、今後新たな早期診断法の確立が望まれる。

4. 残膵再発、異時性多発

とくに膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMT)など、膵管内進展を特徴的とする膵癌では垂直方向だけでなく長軸方向の再発、多発に注意を払い超音波、CT、MRCPを行う。膵体尾部切除例で残膵に嚢胞性病変の出現や膵管径の変化がある場合には積極的にERCPや超音波内視鏡検査(EUS)も施行する。

5. 腹腔外転移肺転移、骨転移

腹腔外転移は6～43%にみられ、おもな部位として骨転移が3～24%、肺転移が1～56%と報告されている^{1,3-7)}。肺転移については胸部単純X線検査のみでは指摘できないことも少なくなく、胸部CTを半年ごとに活用することをすすめる。その他の部位への転移については臨床症状を有する場合に随時精査を行っていく。

6. FDG-PET

FDGを投与して体内の糖代謝を画像化するPETは比較的新しい画像診断法である。腫瘍組織における糖代謝の亢進を画像化できることがわかり、1990年代にはいりFDG-PETの有用性が報告されてきた。膵癌についても1994年ごろより報告がみられ、CTなどの形態画像を補足する診断法として期待されている。

PETでは小さな転移巣はコントラストが弱く同定しにくいことがあるが、リンパ節や肝臓など他の検査で転移か否か断定できない病変や見落とされている病変を正診できることがある⁹⁾。また他の画像検査では診断しにくい腹膜播種を陽性描出することもしばしば経験し、CTやUS診断を補足する意味で有用であると思われる。PET装置では1度の検査で全身を評価できるため、関心領域の範囲外に予期せぬ病変を見つけることがある。ただし、FDGは脳実質の生理的な集積があるため脳転移の評価は困難であるが、肺や骨転移などの意外な転移病変や重複癌を発見できるのは他の検査法にない長所と考えられる。また術後の経過観察において、肝転移のいずれもが他の診断法に先んじてPETにてはじめて指摘されたとの報告もあり¹⁰⁾、PETがさらに普及しコストの面がクリアできれば膵癌術後の経過観察体系にFDG-PETを組み入れることも可能となろう。

おわりに

膵癌では早期に再発をきたすことが多く、理学的所見、腫瘍マーカー、各種画像診断を組み合わせることで厳重に経過観察を行い、再発を可及的に早期に発見することが大切である。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 今泉俊秀, 羽鳥 隆, 原田信比古ほか: 膵癌に対する拡大手術は予後に寄与したか. 消化器科 30:120-126, 2000
- 2) 日本膵臓学会癌登録委員会(編): 日本膵臓学会膵癌登録—20年間の総括. 膵臓 18:97-168, 2003
- 3) Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K et al: An evaluation of radical resection for pancreatic

- cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer* 72 : 2118-2123, 1993
- 4) Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H et al : Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer ; feasibility, validity, limitations. *World J Surg* 19 : 653-660, 1995
 - 5) Nakao A, Inoue S, Nomoto S et al : Extended radical surgery for pancreatic carcinoma ; indications and oncological problems. *Asian J Surg* 20 : 192-197, 1997
 - 6) 土井隆一郎, 藤木康二, 今村正之 : 膵癌外科治療の問題点と今後の展望. *外科* 63 : 1720-1727, 2001
 - 7) 井上一知, 細谷 亮, 小切匡史ほか : 膵癌術後再発の問題点とその対策. *外科治療* 76 : 927-934, 1997
 - 8) 上野恵子, 今泉俊秀, 高崎 健 : CTによる膵癌の診断—ここまでわかる膵癌の進展. *Med Pract* 15 : 1339-1345, 1998
 - 9) Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H et al : Contribution of PET in the detection of liver metastases from pancreatic tumors. *Clin Radiol* 54 : 248-252, 1999
 - 10) 東 達也, 佐賀恒夫, 小西淳二 : 膵癌の診療—現況と新しい試み—PETによる膵癌の診断. *外科治療* 84 : 945-952, 2001

*

*

*

2002年(64巻)特集テーマ一覧

- 1月号 知っておくべき術中診断法
- 2月号 腸閉塞——手術のタイミングと手術術式
- 3月号 第102回日本外科学会記念号・外科臨床と基礎医学
- 4月号 胃瘻・腸瘻・食道瘻
- 5月号 肝離断法を考える
- 6月号 膵切離法を考える
- 7月号 乳腺疾患における新しい展開
- 8月号 良性胆道疾患最新治療の最前線
- 9月号 鏡視下手術——最新の動向
- 10月号 知っておくべき血管外科の基礎知識
- 11月号 本庄一夫記念・肝膵シンポジウム/肝癌手術——最近の進歩
- 田 11月増刊号 外科エンサイクロペディア
- 12月号 知っておくべき周術期管理

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)

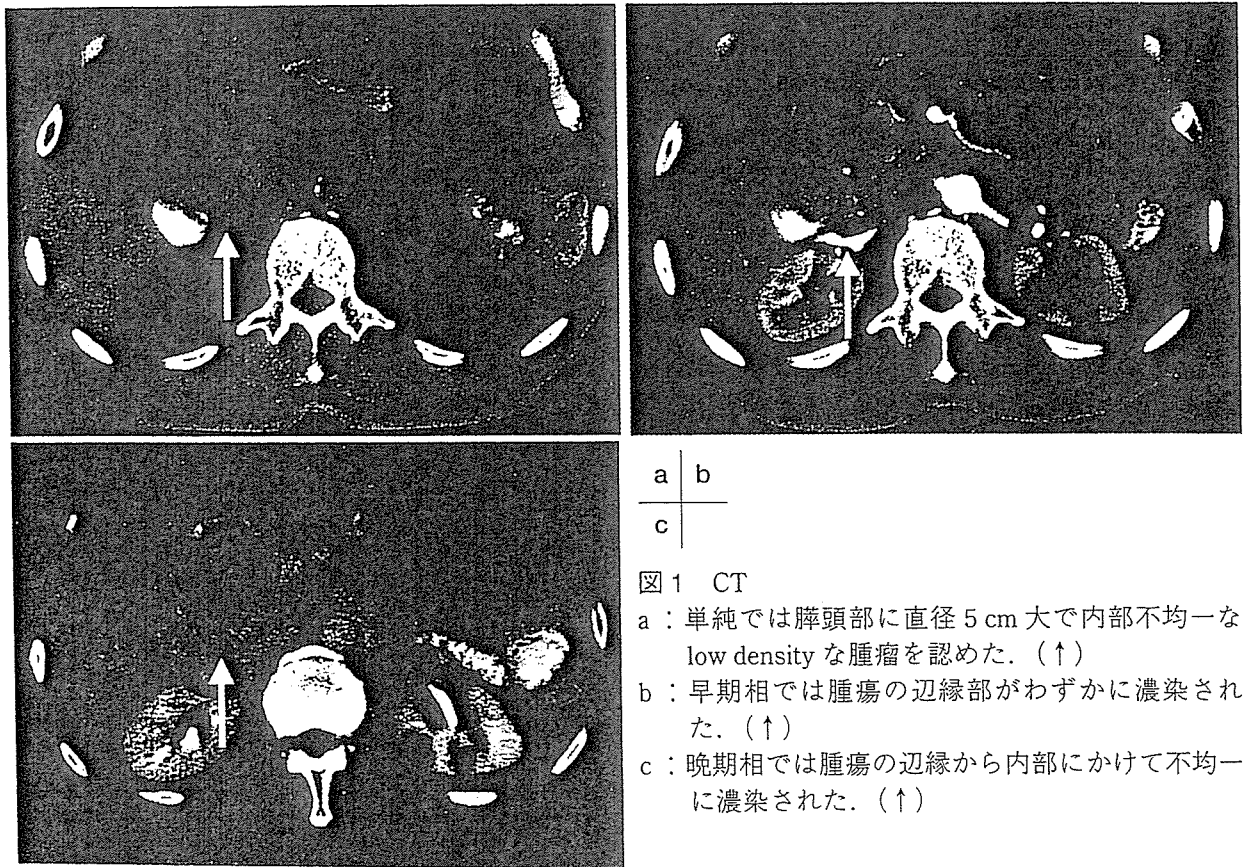


図 1 CT

- 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]

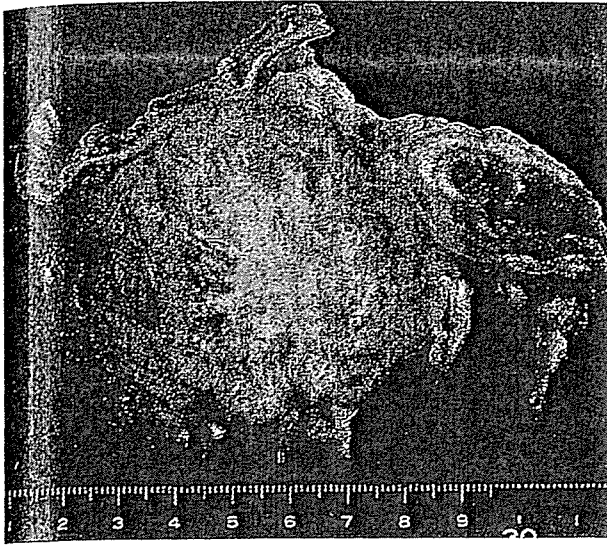


図2 標本剖面

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

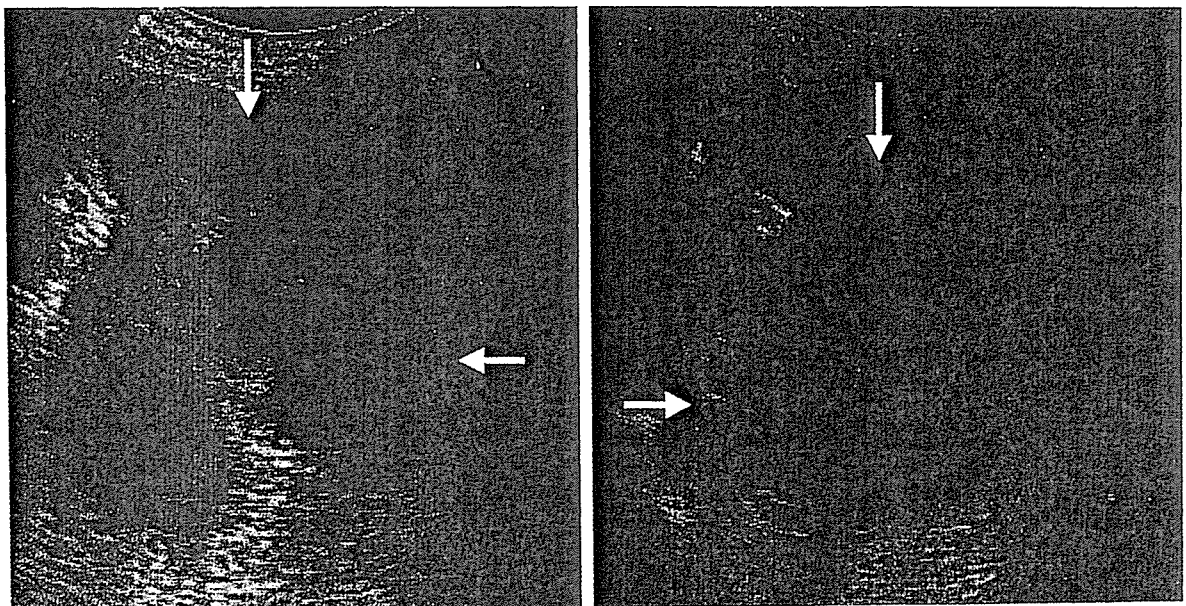
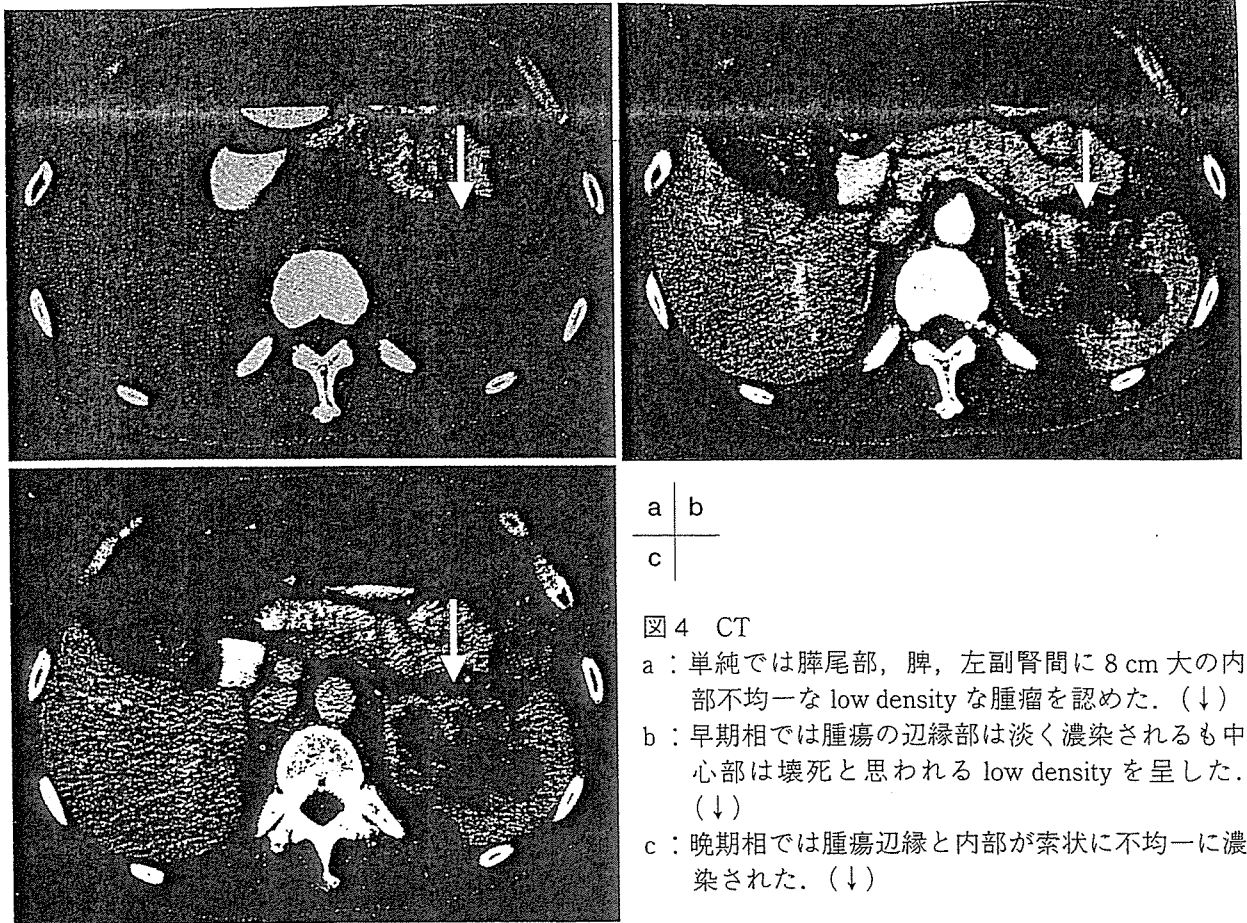


図3 腹部エコー

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 な腫瘤を認めた. (↓)
- 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. (↓)

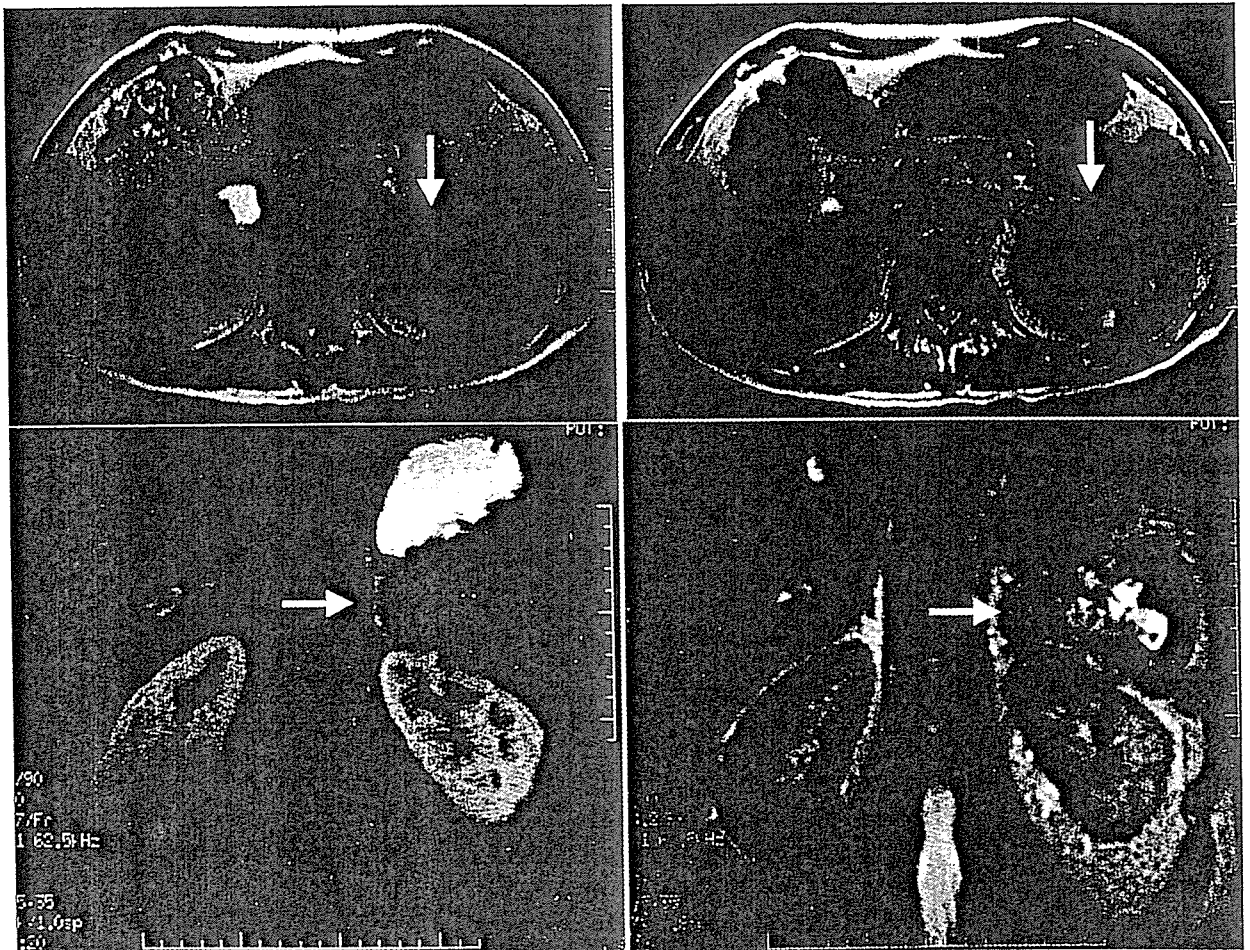


図5 MRI

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)

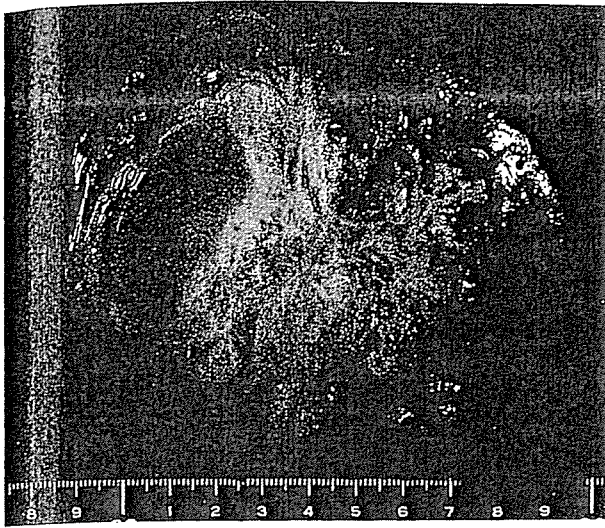


図6 標本剖面

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，片渕茂，別府透，他：膵腺扁平上皮癌の1切除例。膵臓 8：545-551, 1993

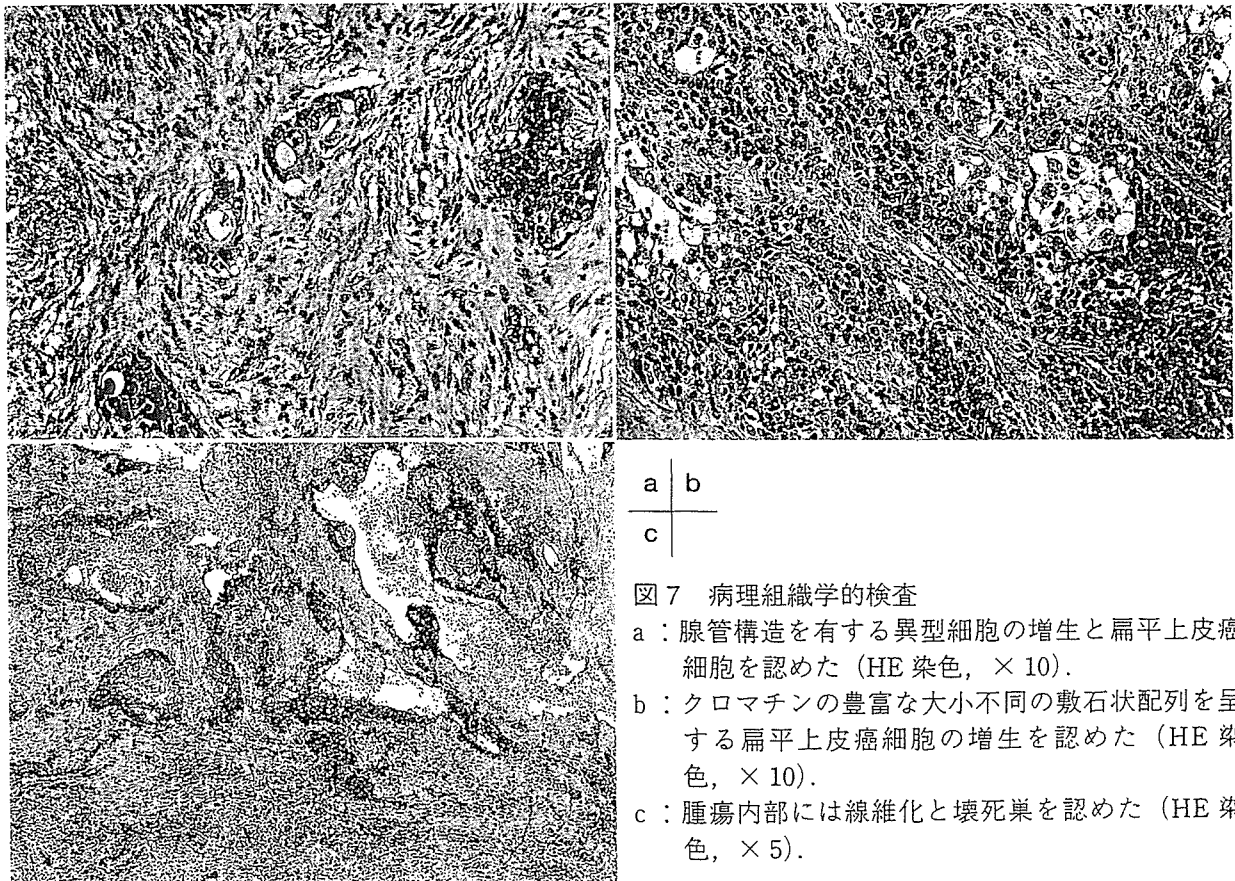


図7 病理組織学的検査

- 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）。

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

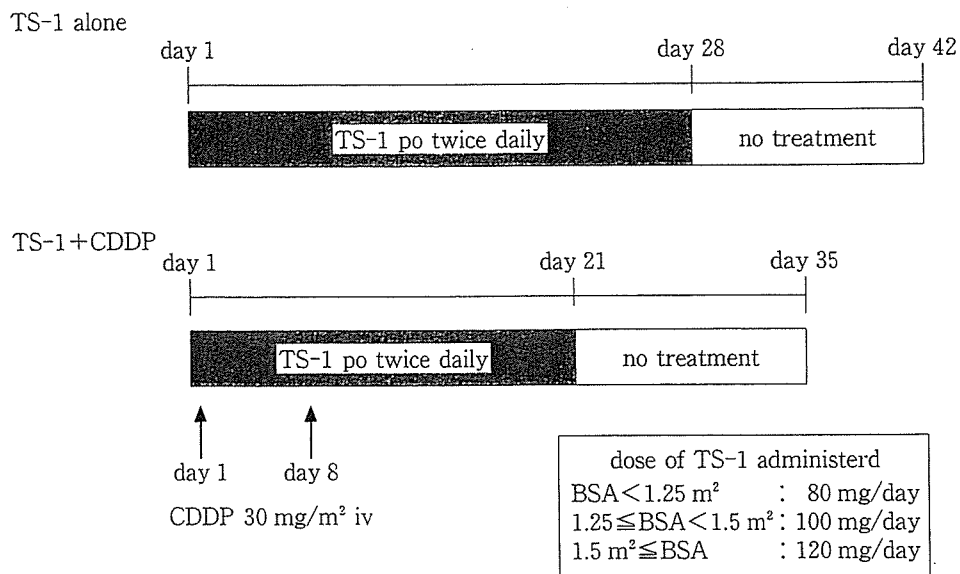


図 1 Treatment protocol

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 40-60 mg/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

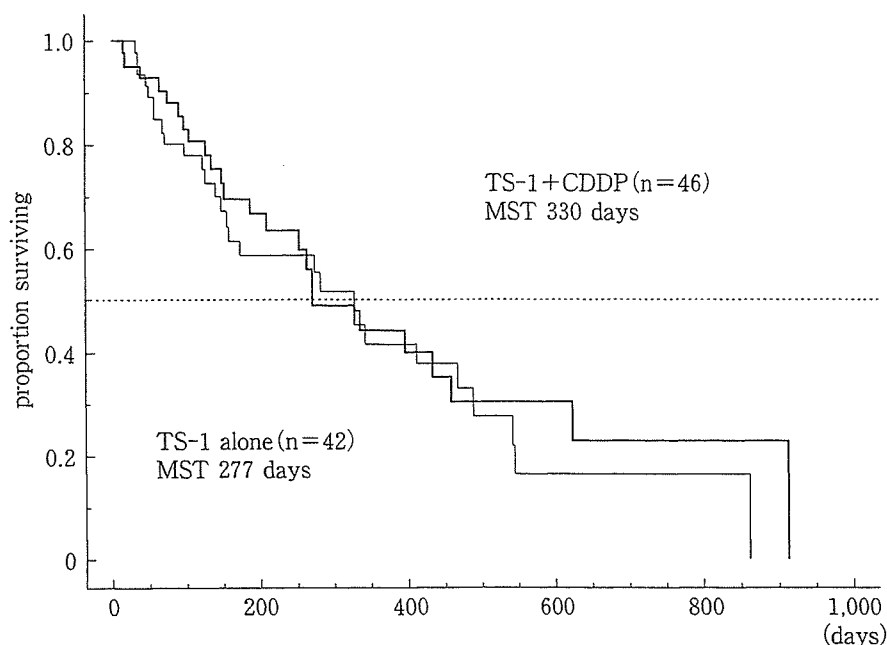


図 2 Overall survival

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 二分割投与法で 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