

Survival in relation to the extent of lymph node metastasis (Fig. 5)

Lymph node metastasis was a significant prognostic factor in patients with stage IV cancer. The patients without lymph node metastasis and those with up to N2 metastasis showed significantly ($P < 0.0001$) better outcomes than those with N3 metastasis. The survival of patients with N3 metastasis was similar to that of patients who did not undergo surgical resection.

Survival in relation to curability (Fig. 6)

Curability was a significant prognostic factor, and patients for whom the pathological diagnosis of the resected specimen yielded a curability status of A or B

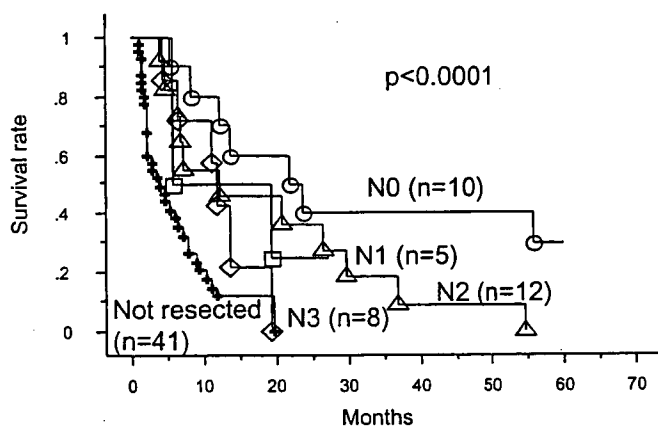


Fig. 5. Postoperative survival of patients with stage IV gallbladder carcinoma with respect to extent of lymph node metastasis (N). Lymph node metastasis was a significant prognostic factor ($P < 0.0001$)

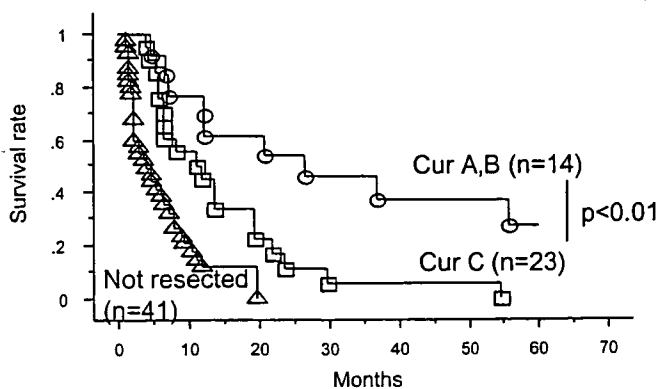


Fig. 6. Postoperative survival of patients with stage IV gallbladder carcinoma with respect to curability. Patients with stage IV cancer who underwent curative resection (curability A and B [cur A, B]) had a significantly better survival than those with curability C (cur C) status ($P < 0.01$)

had significantly better survival than that of patients with curability C status ($P < 0.01$). Of the 23 patients for whom pathological examination revealed curability C, 6 had stage IVa disease, and the remaining 17 had stage IVb disease. Curability C in the 6 patients with stage IVa disease was due to the presence of cancer cells at the surgical margin. Curability C in the patients with stage IVb disease was due to the presence of cancer cells at the surgical margin ($n = 11$), N3 metastasis ($n = 7$), peritoneal dissemination ($n = 2$), and liver metastasis ($n = 7$).

Actuarial 5-year survival

Three patients survived for more than 5 years after surgical resection. All had T4N0 disease, with curability A in one patient and curability B in two. Two of the three patients had undergone excision of segments IV below and V of the liver, and one had undergone extended cholecystectomy. All three had undergone extrahepatic bile duct resection and lymph node dissection.

Discussion

Our data showed that surgical resection improved survival even in patients with stage IV gallbladder carcinoma. All patients in whom resection was not performed died within 20 months after diagnosis. Curability significantly influenced outcomes; thus, curative resection without residual tumors (curability A and B) should be applied for stage IV patients as long as N3 lymph node metastasis, liver metastasis, and peritoneal dissemination are absent. Curative resection can be expected to result in a survival of 5 years or more when the primary tumor is fairly localized, even if the liver is directly involved. We had three actuarial 5-year survivors with T4N0 disease.

According to both the Japanese and Western classification systems, stage IV gallbladder cancer can be subclassified as stage IVa or stage IVb cancer. In both classification systems, stage IVb disease includes the presence of liver metastasis, peritoneal dissemination, and/or distant metastasis. Our data indicate that such patients, with stage IVb disease, are not good candidates for surgical resection. Outcomes in these patients were poor and similar to outcomes in patients who had not undergone surgical resection. Moreover, surgical resection is not indicated for patients with N3 metastasis even if peritoneal dissemination and liver metastasis are not present; outcomes among these patients were also poor. Patients with N3 disease had a poor outcome, similar to that of patients who did not undergo surgical resection. These data supported a previous report³ that surgical resection should be limited to patients with N3 metastasis. The better outcome among patients with

Table 2. Reported 5-year survivors with stage IV gallbladder carcinoma

Authors	Reference	TNM stage	Number of patients
Ruckert et al.	11	T4N0M0	1
Okamoto et al.	12	T4N0M0	1
Nakamura et al.	15	T4N1M0	2
Tsukada et al.	5	T4N1M0	1
		T3N2M0	1
Miyazaki et al.	4	T4NxM0	2
Paquet	13	T4N0M0	2
Todoroki et al.	16	T4NxM0	3
Kondo et al.	14	T4N0M0	1
		T4N1M0	2
		T4N2M0	2
		T2N2M(+)	1
Chijiwa et al.	Present study	T4N0M0	3

stage IVb disease who underwent surgical resection than that among patients who did not undergo resection for stage IV disease could be due to the fact that 8 of the 22 patients (36%) with stage IVb disease who underwent surgical resection had T4N2 cancer. Therefore, surgical resection should be applied for selected patients with stage IVb disease but without peritoneal dissemination, liver metastasis, or lymph node metastasis in the paraaortic region and along the superior mesenteric artery.

When peritoneal dissemination, liver metastasis, distant metastasis, and N3 metastasis are excluded from the stage IV classification, T3N2 and T4N0-2 remain as factors. Most such cancers are classified as stage IVa disease, and some (T4N2) as stage IVb disease. Stage IVa disease includes T2N3, T3N2, T4N0, and T4N1 cancers without liver metastasis or peritoneal dissemination. In this study, among the patients with stage IVa disease, those with T2N3 disease had the worst outcomes, and none of these patients survived for more than 20 months after surgical resection. Other patients with stage IVa disease who underwent surgical resection showed better outcomes. Eight patients with T4N2, classified as stage IVb disease, also showed better outcomes. Although the number of patients with stage IVa or IVb disease who underwent surgical resection was small, our result suggests that patients with T4N0-2 or T3N2 cancer are good candidates for aggressive curative resection.

Actuarial 5-year survival after surgical resection for stage IV cancer was observed in three patients with T4N0 cancer. All three had liver invasion represented as T4, and all underwent curative resection with cancer-free surgical margins, histologically showing curability A or B. Among these three patients, one underwent curative resection without residual cancer, but the distance from the surgically dissected margin to the cancer

was less than 5 mm, resulting in curability B status. The importance of curative resection without residual tumors has been described elsewhere^{4,5}. Five-year survivors with stage IV gallbladder cancer reported in the English-language literature are summarized in Table 2. Miyazaki et al.⁴ showed a better outcome in patients with direct liver invasion than in those with bile duct invasion. Our three 5-year survivors showed direct liver invasion (T4) and were free of lymph node metastasis. Concerning stage IV gallbladder carcinoma, five 5-year survivors without lymph node metastasis (T4N0) (11–14) and nine 5-year survivors with lymph node metastasis^{5,14,15} have been reported. Kondo et al.¹⁴ reported six long-term survivors and stressed that there is hope for long-term survival when the primary tumor is fairly localized and lymph node metastasis is limited to N1-2 (except for the celiac and superior mesenteric nodes, and paraaortic area; these are classified as N3 by the Japanese Society of Biliary Surgery).

In conclusion, surgical resection is the optimum treatment for patients with stage IV gallbladder cancer, especially for selected patients with no peritoneal dissemination, liver metastasis, N3 metastasis, or vascular invasion. Curative resection without residual cancer cells is mandatory for long-term survival.

References

1. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Database report on carcinoma of the gallbladder, 1989–1995. *Cancer* 1998;83:2618–22.
2. Chijiwa K, Tanaka M. Carcinoma of the gallbladder: an appraisal of surgical resection. *Surgery* 1994;115:751–6.
3. Chijiwa K, Noshiro H, Nakano K, Okido M, Sugitani A, Yamaguchi K, Tanaka M. Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using Western and Japanese classification systems. *World J Surg* 2000; 24:1271–7.

4. Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Gohchi E, et al. Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1996;83:478-81.
5. Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Muto T, Yoshida K. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996;120:816-22.
6. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:418-22.
7. Benoist S, Panis Y, Fagniez PL. Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. *French University Association for Surgical Research. Am J Surg* 1998;175:118-22.
8. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996;224:639-46.
9. Japanese Society of Biliary Surgery (JSBS). Classification of biliary tract carcinoma. Second English edition, Tokyo: Kanehara; 2004.
10. Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, Noshiro H, Nagai E, Yamaguchi K, Tanaka M. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001;192:600-7.
11. Ruckert JC, Ruckert RI, Gellert K, Hecker K, Muller JM. Surgery for carcinoma of the gallbladder. *Hepatogastroenterology* 1996;43:527-33.
12. Okamoto A, Tsuruta K, Ishiwata J, Isawa T, Kamisawa T, Tanaka Y. Treatment of T3 and T4 carcinoma of the gallbladder. *Int Surg* 1996;81:130-5.
13. Paquet KJ. Appraisal of surgical resection of gallbladder carcinoma with special reference to hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:200-6.
14. Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, Nagino M, Kanai M, Uesaka K, et al. Five-year survivor after aggressive surgery for stage IV gallbladder cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:511-7.
15. Nakamura S, Suzuki S, Konno H, Baba S, Muro H. Ten-year survival after hepatectomy for advanced gallbladder carcinoma: report of two cases. *Surgery* 1995;117:232-4.
16. Todoroki T, Kawamoto T, Takahashi H, Takada Y, Noike N, Otsuka M, Fukao K. Treatment of gallbladder cancer by radical resection. *Br J Surg* 1999;86:622-7.

G. 膵の腫瘍性疾患
膵体尾部癌

島田 和明 小菅 智男

阪本 良弘 江崎 稔

G. 膵の腫瘍性疾患

55. 膵体尾部癌

Surgical treatment of invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail

島田 和明

SHIMADA Kazuaki

阪本 良弘

SAKAMOTO Yoshihiro

小菅 智男*

KOSUGE Tomoo

江崎 稔

EZAKI Minoru

国立がんセンター中央病院肝胆膵外科 *部長

膵体尾部癌は膵頭部癌に比べ症状の発現が遅いため、発見された時点で進行癌であることが多く、予後不良とされてきた。近年、膵癌に対する関心が高まり、切除適応となる症例数は増加しつつある。その結果、治療成績は徐々に向上してきた。手術の根治性を確保しながら、術後の早期回復とQOL (Quality of life)の維持をはかることが重要である。外科治療だけでは限界があることは明らかであり、治療成績の向上のためには有効な補助療法を確立していく必要がある。

key
word

膵体尾部癌/浸潤性膵管癌/膵体尾部切除/後腹膜一括郭清



疾患の概念

膵癌取り扱い規約(第5版)¹⁾では、膵頭部と膵体部は門脈左縁を境界とし、膵体部と膵尾部とは膵頭部を除いた尾側膵を二等分する線をもって境界としている。通常は膵体尾部に発生した浸潤性膵管癌(通常型膵癌)を膵体尾部癌と呼び、低悪性度の膵管内乳頭腫瘍や内分泌腫瘍は含まない。本邦20年間の集計²⁾によると、膵体尾癌切除例は膵癌全体の20%であった。自験例³⁾では最近15年間で88例の膵体尾部癌切除症例を経験し、これは全膵癌症例の30%を占めていた。また2000年代以降の切除例が60%を占めていた。膵体尾部癌は遠隔転移や局所過進展のために非切除となることが少なくない。しかし、無症状の小膵体尾部癌も徐々に発見されるようになってきた。



臨床診断・画像診断の特徴

膵体尾部癌に特徴的な症状はなく、腹痛や背部痛が出現した時点では、後腹膜への広範な浸潤や、肝転移、腹膜播種などを認めることが多い。症状がないうちにCA19-9(carbohydrate antigen 19-9)の高値をきっかけとして診断されることもある。しかし、CA19-9が異常高値を示す症例では切除不能な場合も多い。自験例で腹痛や体重減少を認めた症例は切除例中45%であった³⁾。最近では、健康診断や他癌術後の経過観察、耐糖能の悪化などを契機に行われた腹部超音波検査やCT検査によって、比較的小さな切除可能膵体尾部癌が発見されるようになってきた⁴⁾。図1は健康診断の腹部超音波検査で膵管拡張を指摘されたのを契機として発見されたTS₁膵癌の像である。切除標本の肉眼所見は潜在型で病理組織学的に計測された腫瘍径13 mmの中分化管状腺癌であった。術前診断には腹部超音波、MDCT(multi-detector

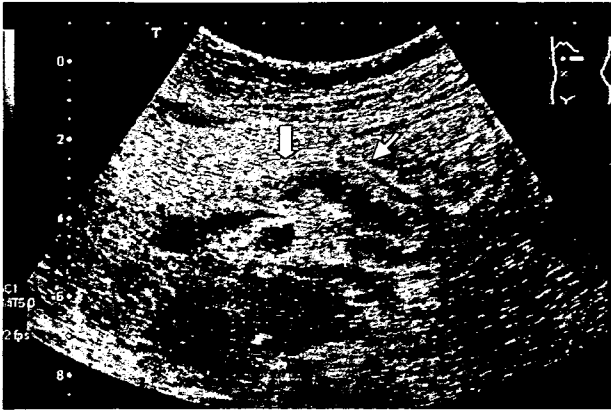


図1 小膵癌の超音波像

10 mm のやや境界不明瞭な低エコー領域と著明な膵管拡張を認める。



図2 進行膵癌のMDCTによる再構築像

脾動脈から腹腔動脈に向かい動脈壁に沿って浸潤が認められた。

row computed tomography)を含むCT, MRI(magnetic resonance imaging)検査が有用である。MDCTは空間分解能にすぐれ、撮影速度が速く、均一な造影画像が得られる。そのため、局所進展の診断に優れ、血管周囲の浸潤像が明瞭に描出される(図2)。これらの発達に伴い、内視鏡的逆行性膵管造影や血管造影検査の診断的な意義は少なくなってきた。術前診断として重要なのは肝転移や腹膜播種、大動脈周囲リンパ節転移などの非切除因子を開腹前にいかに検出しようかである。最近でも、開腹所見によって非切除となる症例が5%ないし10%程度はある。施設によっては、CA19-9の異常高値例や腹痛・背部痛を認める症例に対して審査腹腔鏡で手術適応を確認するという方法も行われている。

発育・進展形式・再発形式

膵管上皮由来の浸潤性膵管癌は膵腫瘍の80%以上を占め、組織型の多くは管状腺癌であり、高・中・低分化型に分類される。腫瘍の進展範囲は、病理組織学的に検討すると術前の画像診断や肉眼所見による評価より広範囲にわたっていることが多い。浸潤性膵管癌の特徴は小膵癌であっても生物学的悪性度が高く、リンパ節転移や後腹膜浸潤、漿膜浸潤、門脈浸潤などを高頻度に認めることである⁴⁾。最大径が2 cm 以下のTS1膵癌であっても腫瘍径15 mm 以上では腹膜播種や肝転移を認めることもあり、TS2症例と予後はそれほど変わらない。しかし腫瘍径が

15 mm 以下の小膵癌では膵外伸展の頻度は低く治療成績も良好である⁴⁾。進展形式について自験例によると、膵体尾部癌肉眼的治癒切除例中、組織学的なリンパ節転移陽性は78%、後腹膜浸潤は92%、脾静脈浸潤は59%に認められた³⁾。洗浄細胞診は20%で陽性であった。

また、術後再発に関しては、肝転移が39%と最も多く、次に局所、腹膜、肺の順番であった³⁾。また初回再発診断時に1臓器の再発は53%で、2臓器以上の再発が13%であった。

治療方針と治療の実際

膵癌の切除成績は不良ではあるが、外科切除が唯一の長期生存可能な治療法である。ただし、非切除になった場合は膵頭部癌に比べ開腹する意義(バイパス手術など)が少ないため術前の staging は重要である。腫瘍径が大きい症例では小腸、結腸間膜に浸潤し、空腸、結腸切除が必要な場合もあるので、腸管

MEMO 1

Appleby手術

Applebyが進行胃癌に対する根治手術として提唱した。腹腔動脈、総肝動脈、脾動脈をリンパ節、神経叢浸潤とともに一括に切除する。原法では胃全摘を行うが、胃温存のmodified Appleby operationもある。



図3 切除後の術中写真
門脈上腸間膜動脈が右縁，腎静脈腎皮膜が底面となる。



図4 大動脈周囲のリンパ節郭清を行った症例の術中写真

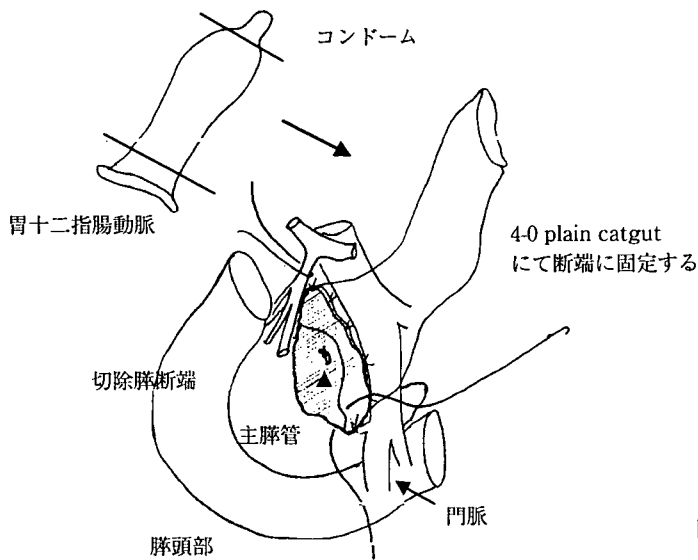


図5 膵体尾部切除後，コンドームによる膵断端被覆(文献8より引用)

切除に備えた術前処置を行っておくほうが良い。最小限の皮切で開腹し，切除適応を確認してから創を広げるようにする。腹腔動脈に浸潤を認める進行癌にはいわゆる Appleby 手術を考慮することになる。膵癌に対するいわゆる Appleby 手術の臨床的意義に

ついてははまだ議論が多いところであり，症例ごとに適応を慎重に決定するべきである。肉眼的治癒切除が可能と判断されれば切除を行う。外科切除の最も重要な点は組織学的治癒切除を目指すことである。膵体尾部切除は比較的容易な手術と考えられがちで

MEMO 2 IORT (intraoperative radiotherapy)

術中放射線照射は当院で尾崎ら⁶⁾が膵癌集学的治療の一つとして1980年代から行った。切除が終了した時点で上腸間膜動脈起始部を中心に径8 cmの円筒を用いエレクトロン30 Gy(エネルギー9 MeV)を術野に照射する。15分程度で終了する。術中照射による晩期合併症による門脈閉塞が現在検討されている。

MEMO 3 Radical antegrade modular pancreatectomy

Strasbergらは従来の脾臓を脱転する膵体尾部切除に対し，膵癌に対する膵体尾部切除としてN1群のリンパ節を確実に郭清すること，後腹膜組織を確実に切除するために膵切離を先行して行う術式を報告した⁶⁾。実際には尾崎ら⁵⁾が提唱した術式と同様のものである。

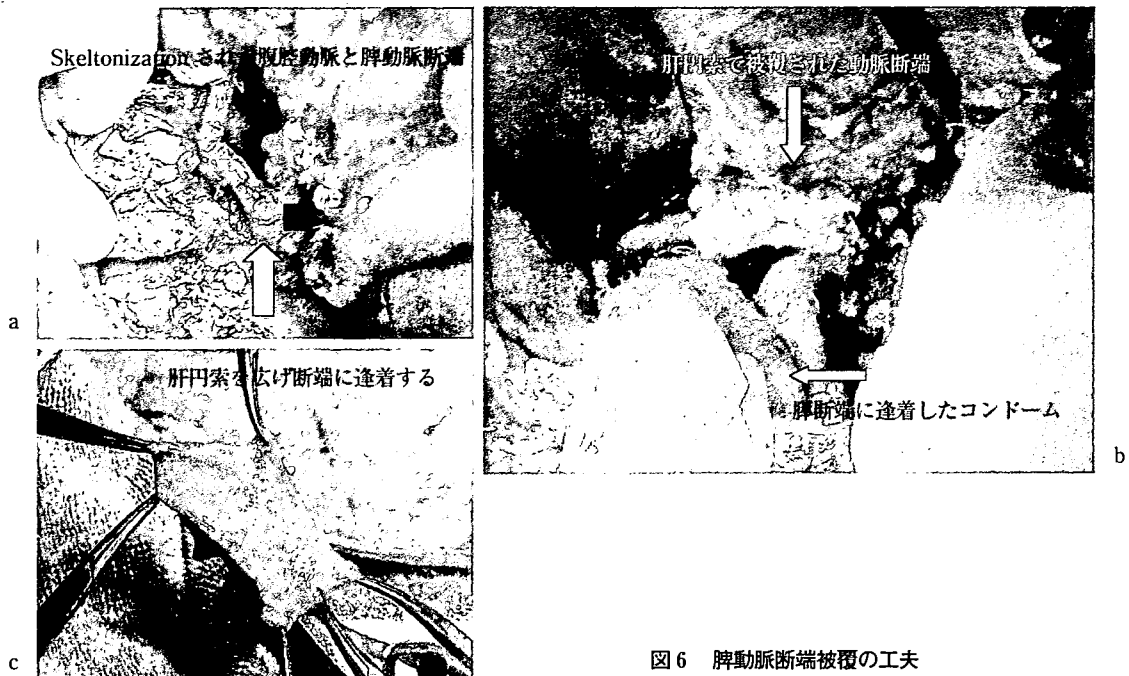


図6 脾動脈断端被覆の工夫

あるが、膵癌は後腹膜に容易に浸潤するため、低悪性度の腫瘍に行う通常の膵体尾部切除の剝離層では後腹膜の剝離面で断端陽性となってしまうことが多い。切除を行う場合には、十分なマージンを確保することが不可欠である³⁾⁵⁾⁶⁾。後腹膜を一括郭清するために、右側縁は中結腸静脈から上腸間膜静脈に沿って剝離を進め、膵実質を先行して切断した後、脾動脈を切離する。後方のマージンを確実に確保するため、腎静脈を底面として副腎、腎周囲脂肪織を含めた後腹膜を切除していく(図3)。胃大彎側の処理は最後に行っている。膵頭後面や肝十二指腸靱帯のリンパ節郭清は行っていないが、症例によって大動脈周囲の郭清は行っている(図4)。膵体尾部癌においても大動脈周囲リンパ節を含めた拡大郭清の意義は議論のあるところである³⁾。切除症例に対する術中放射線照射は局所の根治性を高めるために有効と考えられる⁵⁾。局所再発の予防や長期生存にどの程度寄与できるか前向きな研究の結果が期待される。膵体尾部切除の重大な合併症は膵液漏と出血である。これに対する対策としては、膵切除断端にコンドームを縫着して選択的ドレナージ⁷⁾を行う方法(図5)や、脾動脈断端に靱帯を巻いて被覆する方法などがある(図6)。

膵癌は治癒切除が可能であった症例でも再発をき

たすことが少なくない。治療成績の改善を目指して広範なリンパ節郭清や血管合併切除を伴う拡大手術が試みられてきた。しかし、期待されたほどの成果は得られなかった。このため、手術においては局所の根治性を重視し、予防的な広範囲郭清は控えて、全身状態の早期回復をはかることが重要であると考えられるようになってきた。局所療法の限界がはっきりしてきたことにより、有効な補助療法を確立することの重要性が認識されるようになった。膵癌の補助療法については、米国の Gastrointestinal Study Group (GITSG) の行った臨床試験⁸⁾ の結果に基づき、放射線化学療法が標準とされてきた。しかし、最近の European Study Group for pancreatic Cancer (ESPAC)-1 の報告⁹⁾ では、補助化学療法は予後を改善するが、補助放射線化学療法は無効であるとされた。現在は、ゲムシタピンによる補助化学療法を評価するための臨床試験が、筆者らのものを含めて3

MEMO 4

Phase III study(第III相試験)

第III相試験は従来の標準治療と新しい治療の安全性と有効性を比較するための試験である。同一疾患の患者さんに両治療のどちらかを無作為に割り付け治療を行い生存期間、無再発生存期間、QOL (Quality of life) をもって評価する。

つほど進められている。ドイツを中心に行われている CONKO-001 の中間解析¹⁰⁾では補助化学療法により無再発期間が延長したとされたため、これらの最終結果に期待が持たれている。

非切除例の治療としては、局所進行膵癌に対しては放射線化学療法、遠隔転移を伴う場合はゲムシタビンによる全身化学療法が標準的治療法とされている。局所進行膵癌に対する全身性化学療法についてはまだ評価が定まっていない。ゲムシタビンをベースにした併用化学療法については、これまでのところ特筆すべき結果は得られていない。本邦では2006年8月にS-1の膵癌に対する保険適応が認められた。これまで実質的にはゲムシタビンのみであった膵癌の化学療法剤に新たな選択肢が加わったことにより、治療成績の向上に期待が持たれている。

治療成績と予後

膵癌全国登録集計20年間の報告²⁾によると膵体尾部癌の5年生存率は18.2%と報告されている。これらの報告は欧米からの報告例の成績に比べはるかに良好である。自験例88例³⁾では5年生存率は19.5%であっ

た。リンパ節転移と脾静脈浸潤が独立した予後規定因子であった。リンパ節転移陰性例(22%)の5年生存率は55.8%であり、脾静脈浸潤陰性症例(40%)の5年生存率は38.3%とそれぞれ良好であった。

ICの進め方

治療成績の不良な膵癌に関しては、さまざまな場合を想定した説明が必要である。当科では患者さんに膵体部癌、膵体尾部切除の説明書を作成し、口頭での説明の理解をさらに深められるようにしている。また膵体尾部切除のクリニカルパスを作成し実際の診療に使用している。術前のStagingができた時点で、現時点の診断の精度、治療の限界等についても丁寧に説明するようにしている。治癒切除がそのまま長期生存を意味するわけではないことを医療者自信が念頭に置いておくことが、とくに重要である。2006年には膵癌ガイドライン¹¹⁾が出版された。慣習的に行われてきた診療の方法にどれほどのエビデンスがあるのか詳細に検討されているので、膵癌治療に携わるものは一読しておくべきである。

文 献

- 1) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約第5版。金原出版，東京，2002。
- 2) 松野正紀(日本膵臓学会癌登録委員会)：日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓 18：97-169，2003。
- 3) Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, et al: Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 139(3): 288-95, 2006.
- 4) Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, et al: Reappraisal of the clinical significance of tumor size in patients with pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas* 33(3): 233-239, 2006.
- 5) Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, et al: An aggressive therapeutic approach to carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* 77: 2240-2245, 1996.
- 6) Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D: Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Surgery* 133: 521-527, 2003.
- 7) Shimada K, Yamamoto J, Kosuge T, et al: Complete drainage of pancreatic juice from the cut edge of the pancreas after subtotal left-side pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 47(34): 1156-1158, 2000.
- 8) Kalser MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 120: 899-903, 1985.
- 9) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-1210, 2004.
- 10) Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al: A randomized, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 401 (abstract), 2005.
- 11) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編：膵癌診療ガイドライン。金原出版，東京，2006。

胃切除を伴う膵頭十二指腸切除

小菅 智男* 島田 和明* 阪本 良弘* 江崎 稔*

はじめに

膵頭十二指腸切除術において胃切除を行うべきかどうかは長年にわたり議論の対象となっている。もともとは幽門側胃切除を伴う術式であったが、全胃温存術式の適応が次第に広げられ、最近では膵癌に対しても行われるようになってきた。しかし、どちらかの術式が優れているというエビデンスはこれまでのところ得られていない^{1)~3)}。したがって、一律に胃切除術式もしくは全胃温存術式を行うのではなく、癌の進展に応じて柔軟に胃の切除範囲を設定すべきである。

また、膵頭十二指腸切除に伴って行う郭清の範囲については、広範郭清が治療成績の向上につながらないというエビデンス⁴⁾⁵⁾が積み重ねられてきたことから、広範な郭清よりも局所の根治性を重視した術式が主流になってきている。

本稿では胃切除を伴った膵頭十二指腸切除について、筆者らが最近行っている方法を中心に記載する。

I. 膵頭部周囲の解剖と切除範囲

局所の根治性を確保した切除を行うには、膵頭部周囲の結合組織を一括して切除することが

* Tomoo KOSUGE et al. 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)

key words : 膵頭十二指腸切除, 胃切除, 膵切除

望ましい⁶⁾。一括切除を行うためには、膵頭部周囲の臓器・器官と温存すべき脈管との立体的な位置関係を正確に理解しておく必要がある。図1に灰色で示した範囲が膵頭十二指腸切除における臓器の切除範囲である。胃切除の範囲は、吻合部潰瘍の発生を防ぐためにAを含めて広範胃切除と同等にすることが推奨されていた。しかし、最近では抗潰瘍薬が発達したこともあり、Bのような前庭部切除や亜全胃温存術式が多く行われるようになってきた。

後腹膜の切除範囲を図2に示す。以前は膵癌取り扱い規約における所属リンパ節の定義に基づきNo.9, 16a2, 16b1をほとんど切除していたが、最近では膵頭部に近接した領域を重点的に郭清するようにしている。

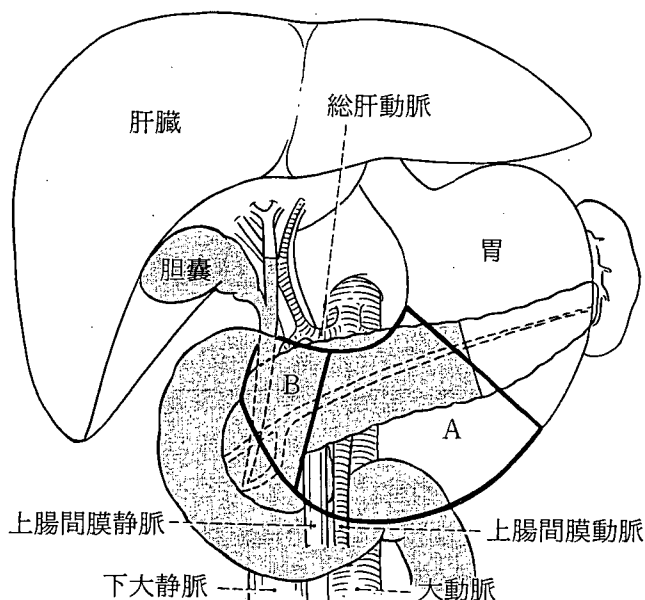


図1 膵頭十二指腸切除における臓器の切除範囲
A + B : 広範胃切除, B : 前庭部切除

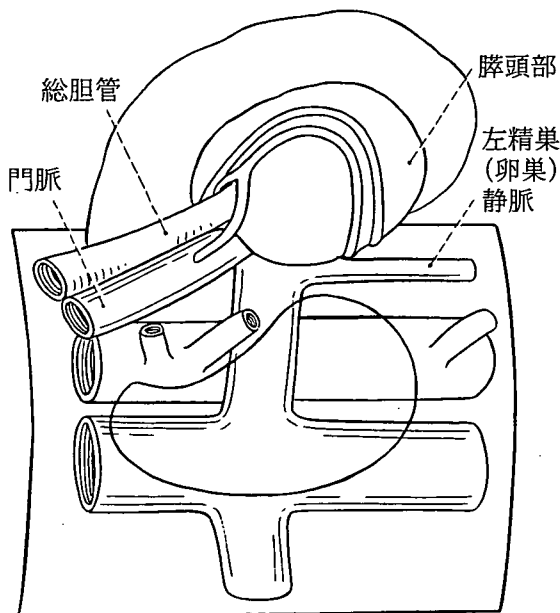


図 2 後腹膜の切除範囲

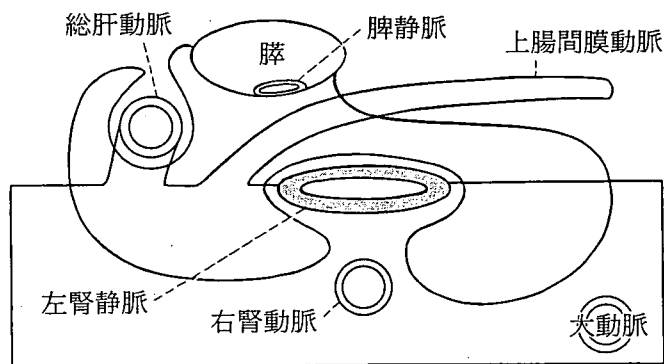


図 4 後腹膜郭清の範囲 (縦断図)

II. 切除の手順

開腹後、肝転移や腹膜播種を探索し、局所については術中超音波も行って癌の進展範囲を評価する。切除適応を否定する要因が見あたらなければ切除を開始する。

1. 膵頭部の授動

十二指腸第二部の右縁で後腹膜を切開し、下大静脈の前面を露出する。左腎静脈は下大静脈との合流部を露出したのち、トンネリングの要領で静脈の腹側面だけを左側に向かって剝離し

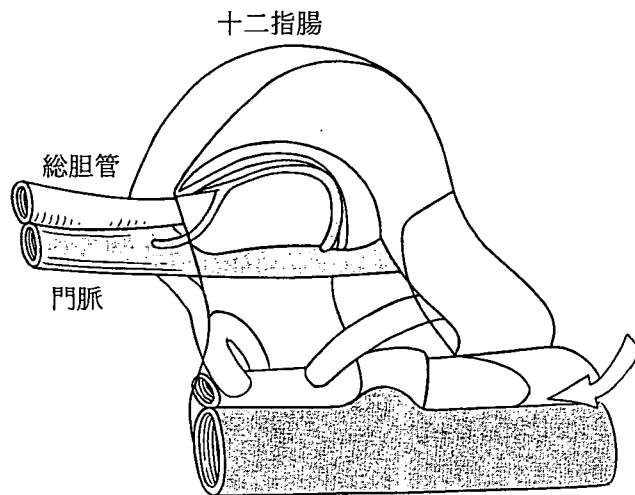


図 3 膵頭部の授動

ておく。十二指腸第三部を結腸間膜から鈍的に剝離し、空腸起始部に至っておく (図 3)。膵頭部の背側に相当する No.16b1 の領域を尾側から頭側に向かって郭清し、左腎静脈前面の剝離面に連続させる (図 4)。

2. 肝十二指腸間膜の郭清

胆嚢を胆嚢床から遊離したのち、肝十二指腸間膜の漿膜を切開して郭清範囲の頭側縁を決定する。右肝動脈を損傷しないように注意しながら総肝管を切離する。固有肝動脈の走行に沿って漿膜を切開し、結合組織を膵臓側へ付けていくように剝離を進める (図 5)。右胃動脈と胃十二指腸動脈は起始部で結紮・切離する。

3. 胃の切離と総肝動脈に沿った郭清

大網・小網を切開し、胃を切離して網嚢後壁の視野を確保する。胃の切離線は切除断端の確保や再建のしやすさなどを考慮して設定する (図 6)。

総肝動脈の腹側面を切開し、全周を剝離する。脾動脈起始部まで露出したのち、腹腔動脈幹の右壁に沿って右横隔膜脚に至り、下大静脈に至るまで小網嚢後壁の腹膜を切開しておく (図 7)。

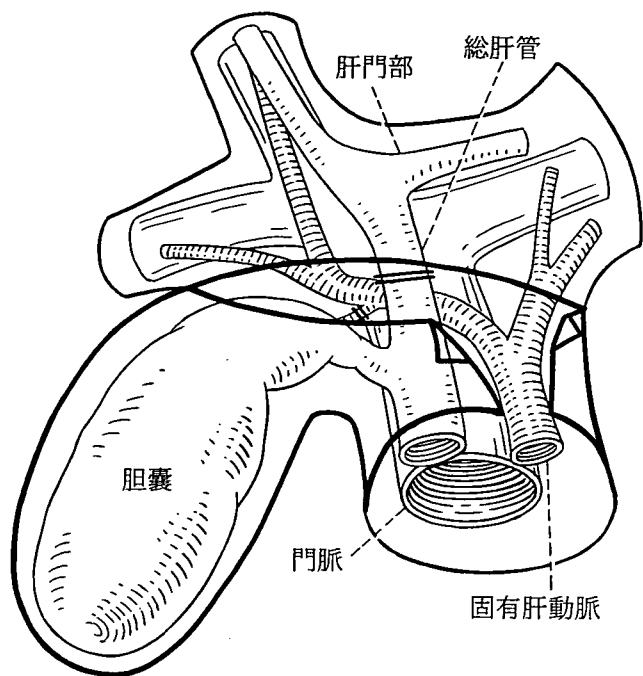


図 5 肝十二指腸間膜の郭清

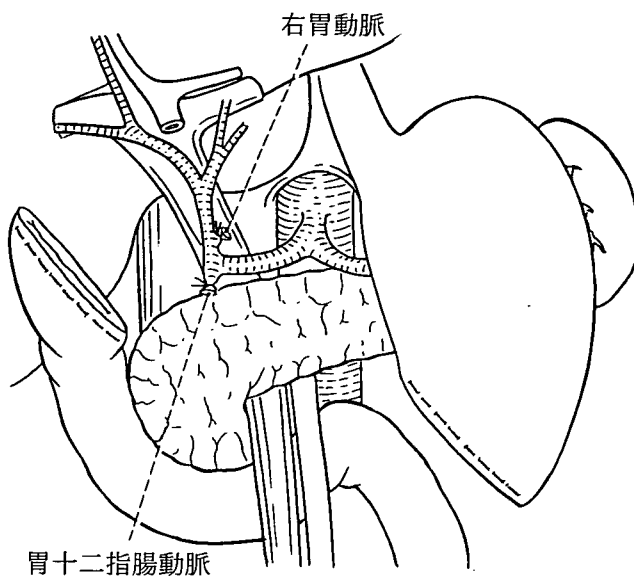


図 6 胃切離後の術野

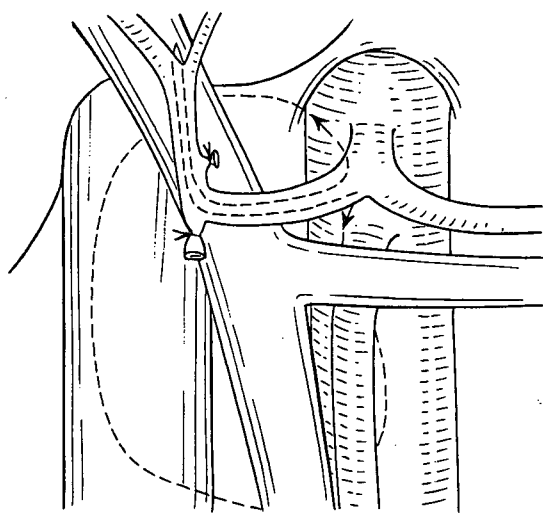


図 7 肝動脈に沿った郭清と後腹膜郭清との関係

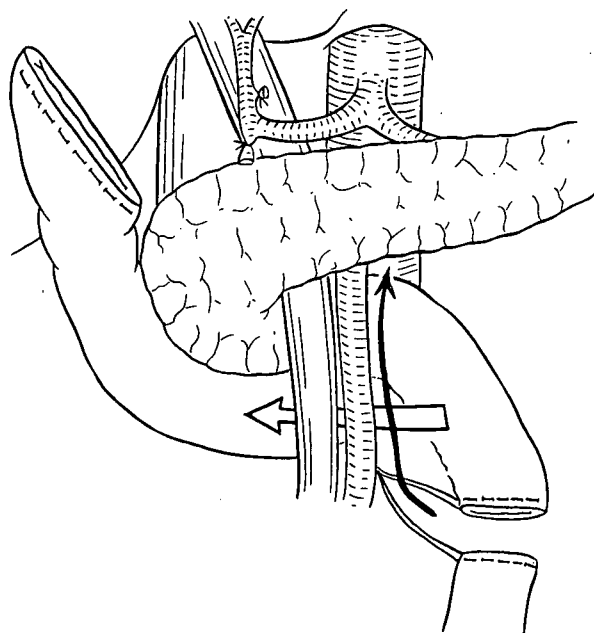


図 8 空腸起始部の処理

4. 上腸間膜動脈左側の郭清

空腸を適当な位置で切離したのち、腸間膜を切離して上腸間膜動脈に至り、周囲神経叢を温存する層で根部に向かって剥離を進める。第1空腸動脈を根部で切離し、空腸起始部を完全に遊離すると、空腸が腸間膜根部の背側を通じて右側に引き出せるようになる(図8)。

5. 大動脈周囲上半部の処理

切離した空腸を右側に引き出し、上腸間膜動脈の背側から右側にかけての結合組織を根部に向かって剥離する(図9)。下十二指腸動脈などの動脈枝は結紮・切離する。上腸間膜動脈周囲神経叢は浸潤がなければ温存する。臍頭鈎部から上腸間膜静脈へ流入する静脈枝も切離し

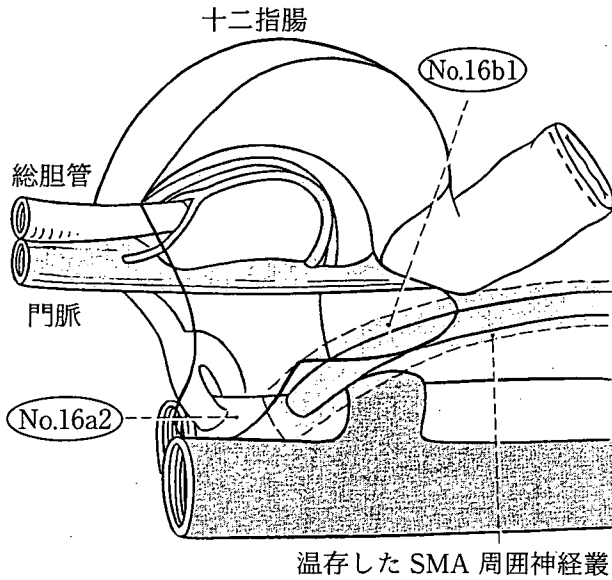


図 9 No.16a2 領域組織の郭清

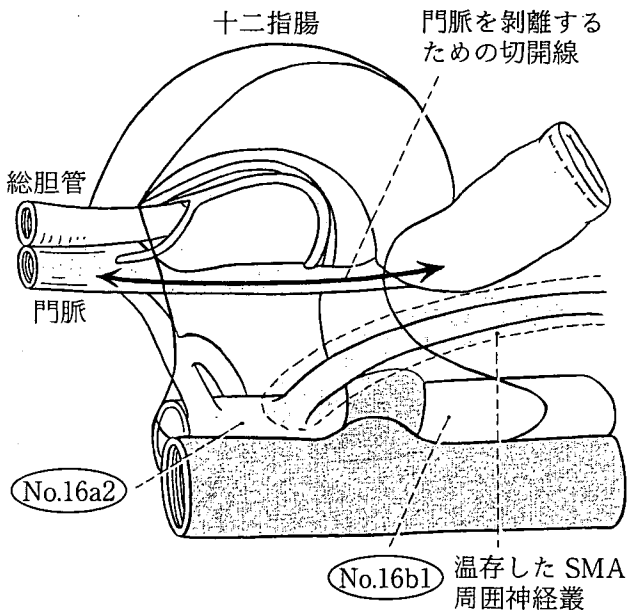


図 11 門脈を温存する場合の後腹膜切離法 (立体図)

ていき、膵頭鉤部を完全に遊離する。膵頭部癌の場合は胃結腸静脈幹も根部で切離せざるをえないことが多い。

上腸間膜動脈の根部を確認したのち、No.16a2に相当する領域の組織を郭清し、先に剥離しておいた小網嚢後壁の組織と連続させる(図7)。

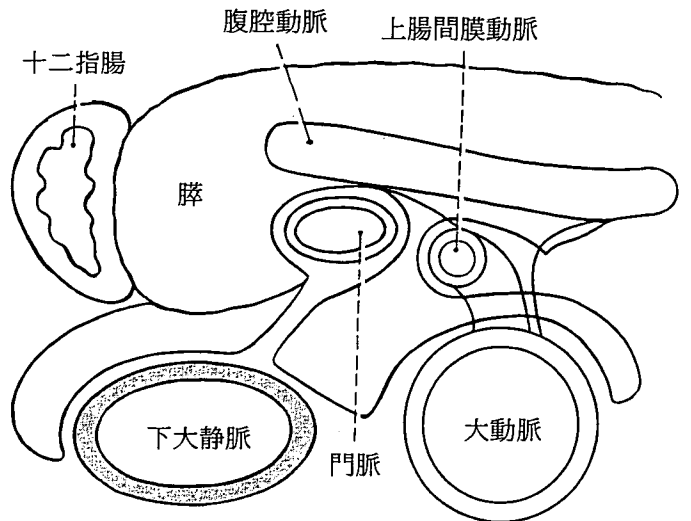


図 10 門脈を温存する場合の後腹膜切離法 (横断面)

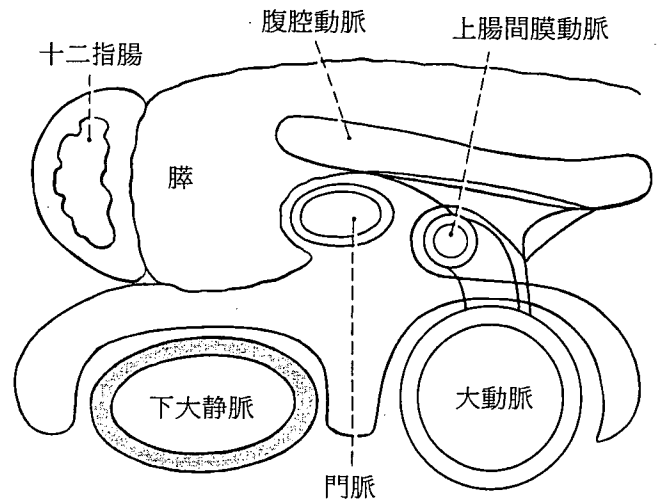


図 12 門脈・上腸間膜静脈を合併切除する場合の後腹膜切離法 (横断面)

6. 上腸間膜静脈・門脈周囲の処理

上腸間膜静脈・門脈を温存する場合の切離法を図10, 11に示す。門脈・上腸間膜静脈を覆う結合組織を切離し、血管の背側面に到達する。膵から右側壁に流入する小静脈枝を結紮・切離したのち、腹側面も剥離する。門脈を合併切除する場合は、この操作を行わずに門脈を膵の上下で切離するので、操作は単純になる(図12)。上腸間膜動脈と腹腔動脈幹との間にある結合組織を膵側につけるよう剥離する。最後に膵を切離すると、後腹膜の郭清組織が膵頭十二

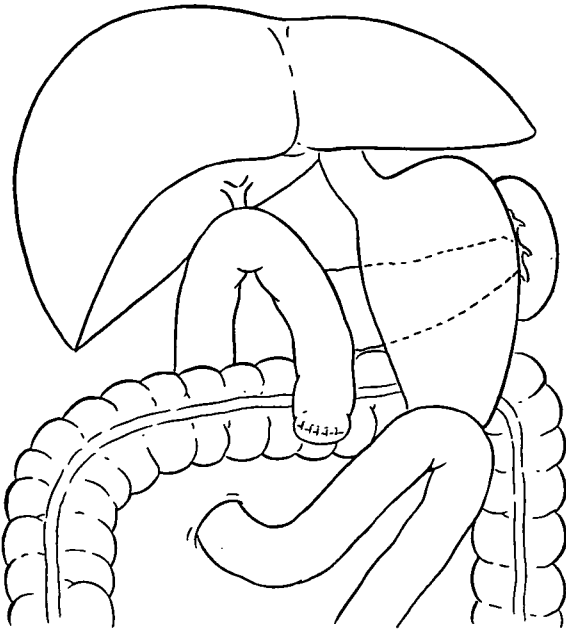


図 13 消化管再建の方法

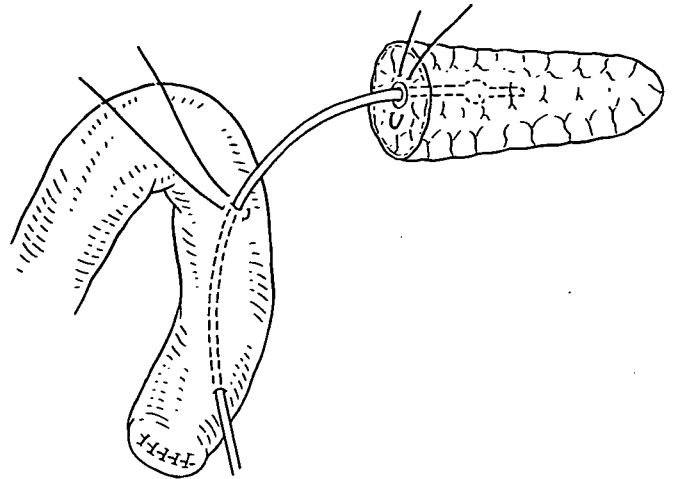


図 14 膵管ステントの固定

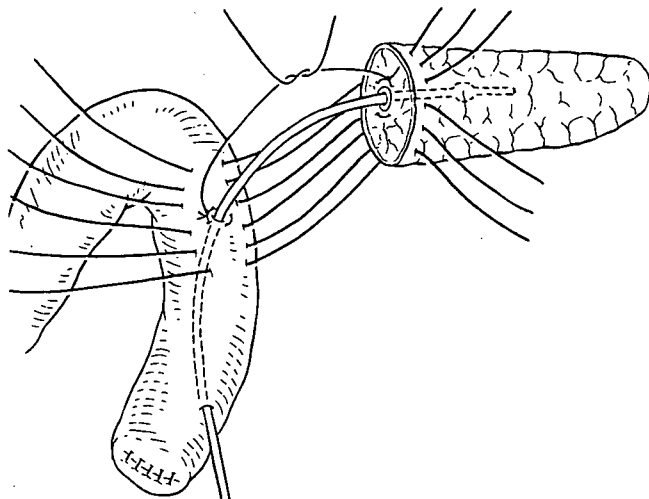


図 15 膵実質と空腸の縫合

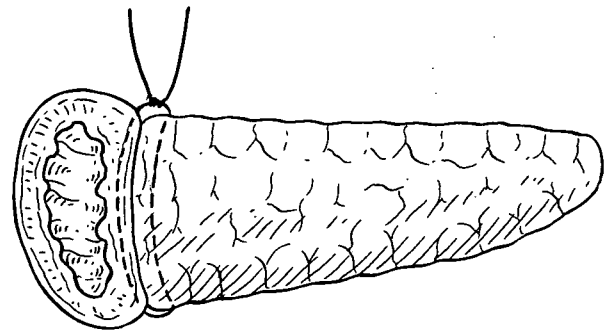


図 16 膵実質と空腸の縫合 (断面図)

指腸とともに一塊として切除される。

7. 再 建

消化管の再建法を図 13 に示す。いわゆる Child 変法に相当するものであるが、胃空腸吻合は結腸前で行うようにしている。

膵頭十二指腸切除にかかわる合併症の多くは膵液漏に関連したものであるため、膵空腸吻合についてはさまざまな方法が提案されている。

しかし、特定の方法を推奨するだけのエビデンスは得られていない。筆者らは、術者の慣れた方法で行うのがよいとの考えに基づいていろいろな吻合法を用いている⁷⁾。筆頭著者の頻用する方法は、いわゆる柿田式吻合⁸⁾において膵管空腸粘膜吻合を省略したものである。ここでは、これについて記載する。

まず、主膵管に膵管ステントを挿入し、U字縫合で固定する。ステントチューブは空腸内腔を通して、空腸盲端の近傍から引き出す。ステントの空腸壁貫通部にもU字縫合をかける(図 14)。吻合用の針糸は膵断端の実質を貫通するようにかけ、それに相当する厚みで空腸壁内を通す(図 15, 16)。膵断端の形状にもよるが、6~8針程度になることが多い。膵側と空腸側のステント固定糸同士を結紮したのち、吻合用の縫合糸を結紮する。

引き続き胆管空腸吻合と胃空腸吻合を行って、再建を完了する。

8. ドレナージ

右横隔膜下、胆管空腸吻合部、膵空腸吻合部にドレートを留置し閉鎖式のドレナージを行う。膵空腸吻合部のドレートは二重管を用い、間歇吸引を行うようにしている。

おわりに

長い間リスクの高い手術の代表格であった膵頭十二指腸切除も、ようやく最近になり、症例数の多い施設を中心に安全性の向上が確認できるようになってきた。症例数の関与が大きいということは、複雑な手術であることが高リスク要因のひとつであったことを示していると考えられる。複雑であるほど標準的な方法を会得することは大事である。したがって、胃切除を伴った膵頭十二指腸切除にかかわる局所解剖や郭清の手順について理解しておくことは、温存術式を含めた膵頭十二指腸切除を習得するうえで重要である。

文 献

1) Lin PW et al : Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 86 : 603-607, 1999

2) Seiler CA et al : Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs classic duodeno-pancreatectomy (Whipple Procedure) : Initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 4 : 443-452, 2000

3) Tran KT et al : Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 240 : 738-745, 2004

4) Pedrazzoli S et al : Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy 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

5) 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 : 355-368, 2002

6) 小菅智男ほか：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

7) 島田和明：膵頭十二指腸切除における吻合法, 癌の外科—手術手技シリーズ6 膵癌・胆道癌, 垣添忠生ほか編, *メジカルビュー*, 48-57, 2003

8) Kakita A et al : A simpler and more reliable technique of pancreatojejunal anastomosis. *Surg Today* 26 : 532-535, 1996

* * * * *

* * * * *

* * * * *

肝門部胆管癌の進展様式と 肝臓側切除断端の臨床病理学的特徴

尾島 英知 島田 和明 平岡 伸介 阪本 良弘
江崎 稔 小菅 智男 金井 弥栄

消化器外科 2007年5月 第30巻第5号 通巻第370号

へるす出版

肝門部胆管癌の進展様式と肝臓側切除断端の臨床病理学的特徴

Clinicopathological features of hilar cholangiocarcinoma

尾島 英知* 島田 和明** 平岡 伸介* 阪本 良弘**
 Hidenori Ojima Kazuaki Shimada Nobuyoshi Hiraoka Yoshihiro Sakamoto
 江崎 稔** 小菅 智男** 金井 弥栄*
 Minoru Ezaki Tomoo Kosuge Yae Kanai

●要旨●肝門部胆管癌の肉眼型は、結節または平坦浸潤型が約9割を占める。また、乳頭型には間質浸潤部を越える腫瘍の上皮内進展成分が高率に認められ、結節および平坦浸潤型ではその頻度は低い。腫瘍進展様式は胆管周囲間質に沿った進展を示す型の他に、画像上認識困難な上皮置換性に表層拡大進展する型がある。それぞれの腫瘍進展様式で肝臓側胆管切除断端に腫瘍が達すると、上皮内腫瘍進展のみで陽性の場合と間質浸潤を伴って陽性の場合の2パターンが存在することになる。前者の場合は後者の場合に比べ、断端再発症状を示す割合は低く、症状出現までの期間も長く、さらに予後に与える影響は比較的少ない傾向を示す。

● key words : 肝門部胆管癌, 上皮内進展, 間質浸潤, 胆管切除断端, 断端再発

はじめに

肝門部胆管癌の大部分は肝管の狭窄・閉塞、黄疸、肝内胆管の拡張といった症状を伴った進行症例であり、受診時にはすでに手術不能と判断される症例も少なくない。現時点で根治的治療が可能なのは外科的切除のみである。しかし、肝門部領域は解剖学的に複雑な領域のため、高度な手術手技が要求されるだけでなく、画像診断などで正確な腫瘍進展範囲を術前に把握することが困難であることが多い。

通常、肝門部胆管癌に限らず胆道領域癌の手術において、術者は胆管切除断端を迅速診断に供して胆管切除断端への腫瘍進展の有無を確認するが、腫瘍進展が術前の画像診断より広範囲に進展して胆管切除断端が陽性と判断されることは少なくない。したがって、胆管切除断端に腫瘍が認められた場合の臨床病理学的な意味の理解は重要と考えられる。そこで本稿では、国立がんセンター中央病院で経験された肝門部胆管癌切除症例をもとに、その肉眼型と腫瘍進展様式の関係から胆管切除断端、断端再発との関連性について解説

を行う。

肝門部胆管癌の肉眼型の割合と予後

日本では、肝門部胆管癌は『胆道癌取扱い規約』¹⁾によって定義され、この規約に沿って診断・分類している。肉眼型に関しては基本型として「結節型、平坦型、乳頭型」が定義されており、それぞれ「膨張型と浸潤型」に亜分類されている。当院で1983～2005年までに外科的切除された肝門部胆管癌（広義の肝門部胆管癌は除く）のうち、病理学的検討可能な85症例をみると、結節浸潤型と平坦浸潤型の合計は74例(87.1%)で、乳頭浸潤型3例(3.5%)、乳頭膨張型8例(9.4%)に比べ圧倒的に多い。これは、左右どちらかの肝管または左右肝管合流部が狭窄ないしは閉塞した進行例が多いためと考えられる。他院の報告例でも同様の傾向がみられる²⁾。

肉眼型別の予後に関して単変量解析で傾向を探る範囲では、乳頭膨張型がきわめて予後良好であるのに対し、結節浸潤型と平坦浸潤型はほぼ同じ予後曲線を描き予後不良である。乳頭浸潤型は結節・平坦浸潤型に比べれば予後はやや良好な傾向を示すが、浸潤癌成分があるためと考えられるが、最終的には予後不良な曲線へシフトする。なお、当院の乳頭膨張型は全員生存

* 国立がんセンター研究所病理部
 ** 国立がんセンター中央病院肝胆膵外科

表 1 肝門部胆管癌の腫瘍肉眼型と腫瘍上皮内進展の有無・肝臓側切除断端組織診断の関係

	結節浸潤型 (n=58)	平坦浸潤型 (n=16)	乳頭浸潤型 (n=8)	乳頭膨脹型 (n=8)
上皮内進展成分 有 (%)	14 (24.1)	3 (18.8)	2 (66.7)	8 (100)
無 (%)	44 (75.9)	13 (81.2)	1 (33.3)	0 (0)
pHM0 (%)	24 (41.4)	1 (6.3)	1 (33.3)	5 (62.5)
pHM1 (%)	17 (29.3)	9 (56.3)	1 (33.3)	1 (12.5)
pHM2 (%)	17 (29.3)	6 (37.5)	1 (33.3)	2 (25.0)
pHM2 上皮内進展 (%)	4 (6.9)	1 (6.3)	1 (33.3)	2 (25.0)
pHM2 間質浸潤 (%)	13 (22.4)	5 (31.3)	0 (0)	0 (0)

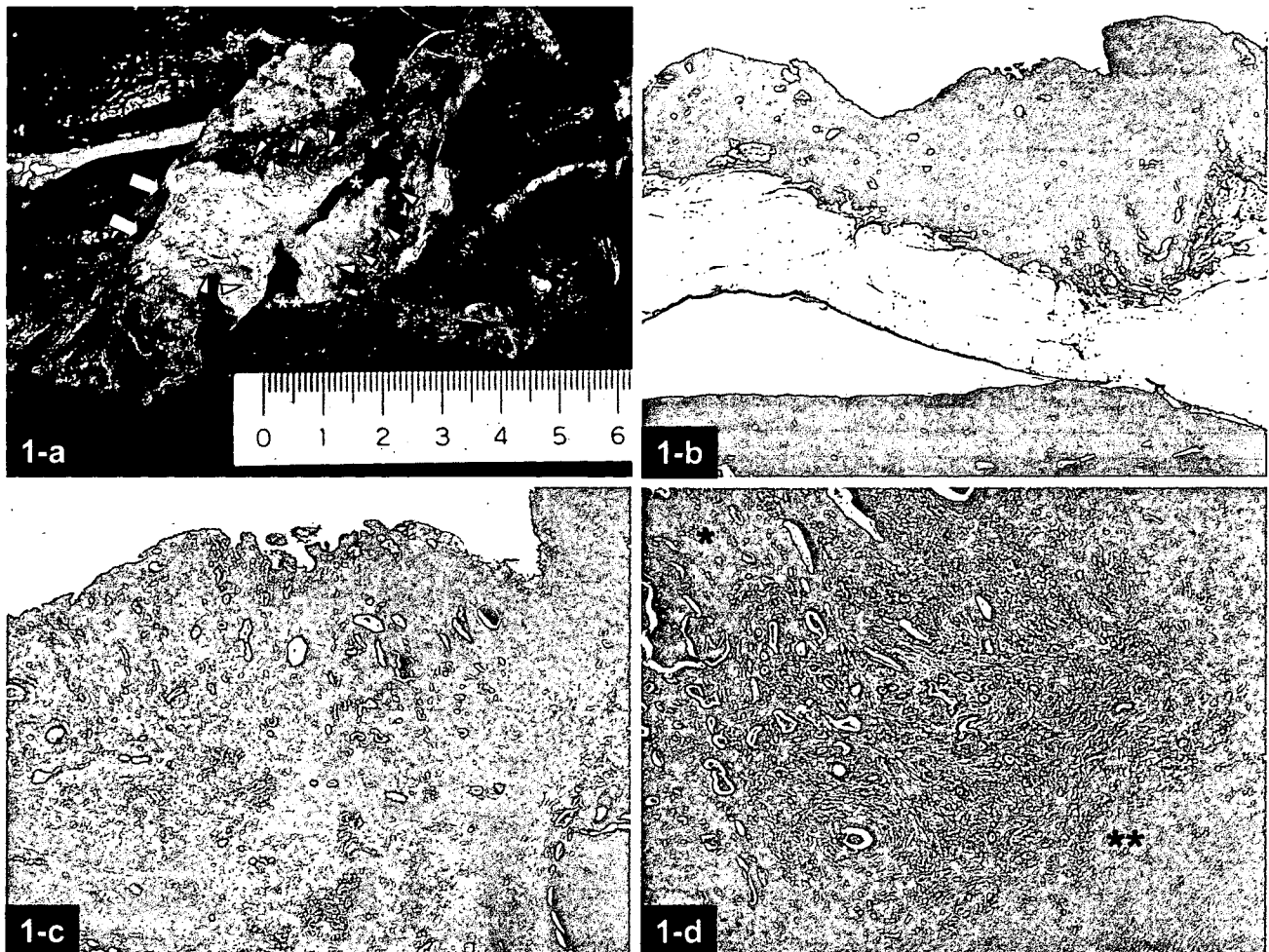


図 1 結節浸潤型の肉眼像と組織像

- a: 拡大左葉切除によって得られた検体の肝外胆管を背側から切開し、左肝管開口部 (*) と右肝管断端 (**) を観察している。左肝管開口部を中心に急峻な隆起を伴った結節性病変が認められる (黄色△)。十二指腸側断端 (白矢印) 近傍の胆管壁と比べ著明な肥厚を示す
- b: 腫瘍の主座のルーペ像。胆管内腔へ明瞭な隆起を示す結節性腫瘍が形成されている
- c: b の弱拡大像。胆管内腔側から壁内にかけて、著明な線維増生を伴って浸潤性に腫瘍が増殖している
- d: 腫瘍部の中拡大像。胆管内腔側 (*) から壁内に浸潤する腫瘍は、次第に分化度を低くして索状～孤在性に浸潤している (**)

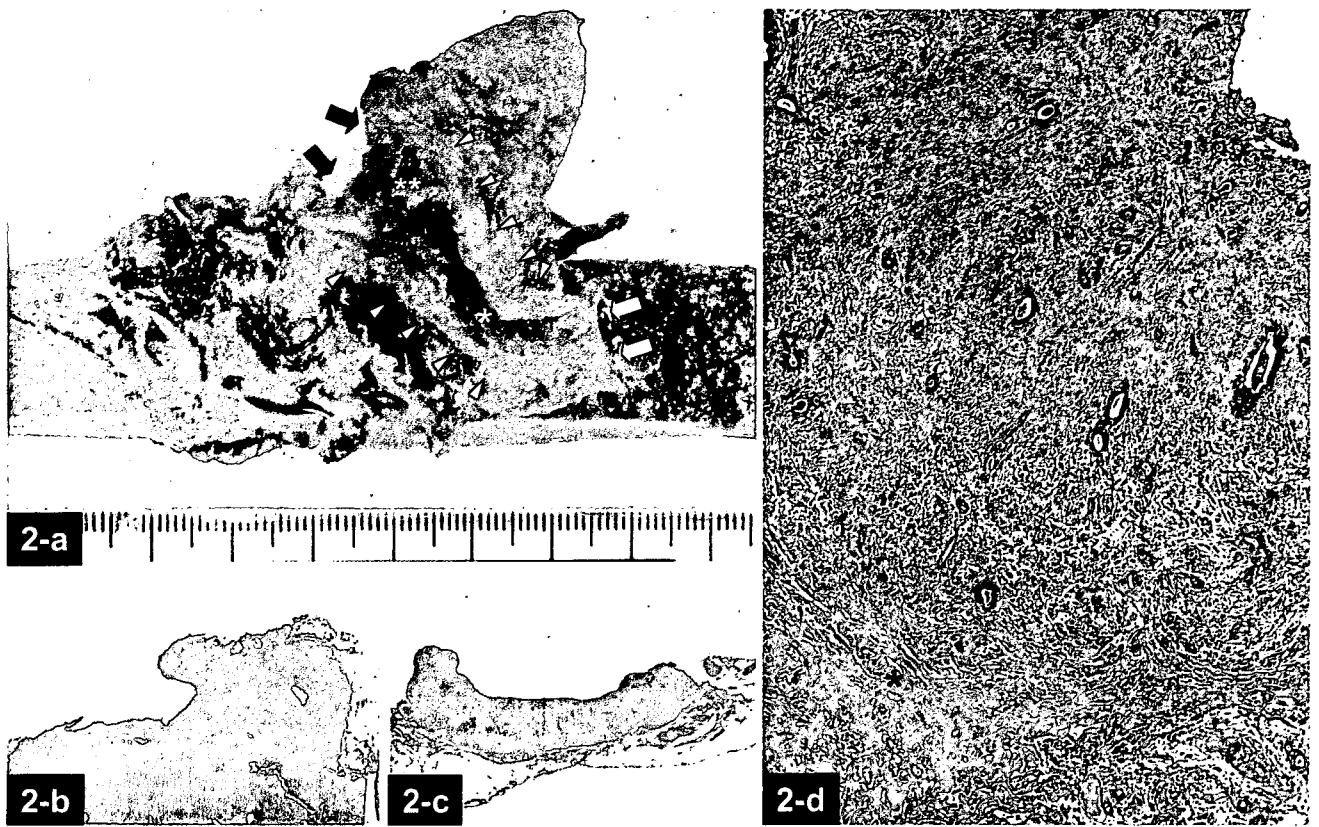


図2 平坦浸潤型の肉眼像と組織像

- a: 拡大右葉切除によって得られた検体の肝門部領域を、肝外胆管を背側から切開してホルマリン固定後に観察している。狭窄した右肝管開口部 (*) から右肝管周囲間質を主座とする腫瘍。胆嚢管開口部 (**) から左右肝管合流部にかけての胆管壁に、平坦でなだらかな隆起と軽度の肥厚を認める (黄色△)。一見、異常がないようにみえる左肝管切除断端 (白矢印) にも上皮内進展で腫瘍が認められたが、十二指腸側胆管切除断端は陰性であった (黒矢印)
- b, c: 右肝管開口部領域の腫瘍ルーベ像 (b) および上部胆管領域腫瘍進展部ルーベ像 (c)。いずれも、均一な壁肥厚を示し、間質浸潤性に腫瘍が進展していることがわかる
- d: 腫瘍の拡大像。腫瘍は浸潤するに従って、分化度を低くして孤立性の浸潤像 (*) を示す

している。

肝門部胆管癌の肉眼型と腫瘍進展様式 ・ 肝臓側胆管切除断端

胆管切除断端を考察するうえで重要なのは、腫瘍がどのように進展するかを把握することである。各肉眼型の詳細な病理学的特徴に関してはすでに報告しているため³⁾、ここでは腫瘍進展様式に注目して解説する。

1. 肉眼型と上皮内進展の有無

肝門部胆管癌の多くは進行癌であり、胆管周囲間質に著明な浸潤を示す。浸潤結節からの進展が胆管上皮を置換性に進展するのか、間質内を浸潤性に進展するのかを把握することは、胆管切除断端との関連性を考察するうえで重要である。当院の切除症例の肉眼型と、

腫瘍浸潤部の範囲を越える上皮内腫瘍進展組織像の有無との関係を示す (表1)。なお、間質浸潤部のない腫瘍はすべて上皮内腫瘍進展があるものとして分類した。

乳頭膨張型は間質浸潤を認める症例が8例中4例認められるが、これらすべての症例にも間質浸潤部の範囲を越える上皮内腫瘍進展が認められた。3例すべてが間質浸潤を伴う乳頭浸潤型も高い割合で上皮内腫瘍進展成分を有することから、乳頭型は、上皮内を表層拡大進展する可能性が高い腫瘍と考えられる。一方、結節浸潤型や平坦浸潤型は上皮内腫瘍進展成分を有する割合が少なく、とくに平坦浸潤型は非常に少ない傾向にある。

したがって、腫瘍浸潤部を越える上皮内腫瘍進展成分を高率に有する乳頭型は、術前の画像診断で腫瘍進展の把握が困難であるため注意を有する腫瘍と考えら

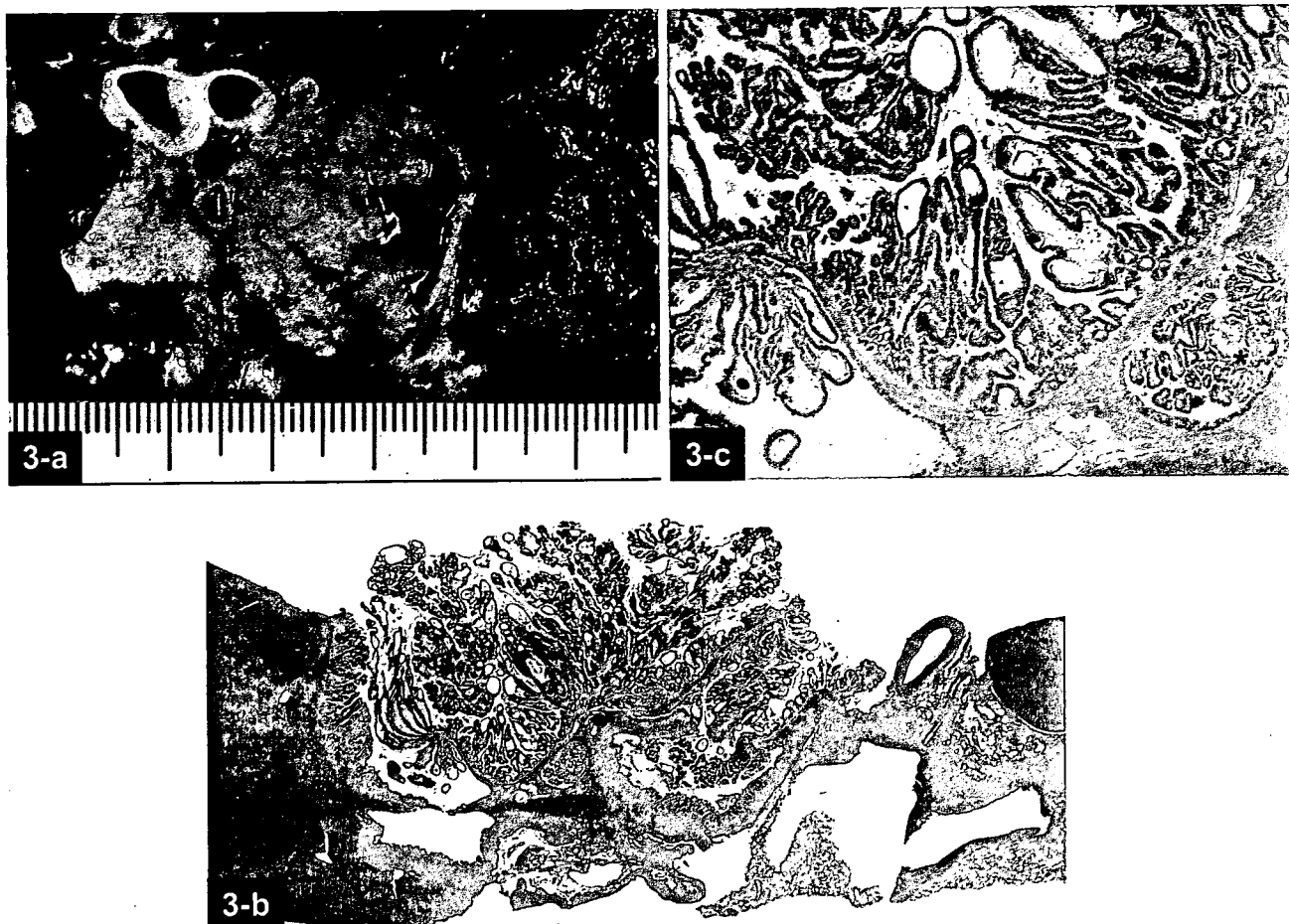


図3 乳頭膨張型の肉眼像と組織像

- a: 左肝管内に粘液産生を伴って著明な隆起を示す腫瘍が認められる。明らかな浸潤像は認めない
 b: 腫瘍部のルーペ像。腫瘍は胆管内腔に突出する形で認められる。著明な乳頭状構築を示す
 c: 腫瘍部の弱拡大像。粘液産生を示す乳頭状腫瘍で、周囲の付属腺内にも上皮内病変を伴った乳頭状に隆起する腫瘍組織を認める (*)

れ、結節浸潤型や平坦浸潤型は、上皮内進展による表層拡大よりは胆管周囲の間質を浸潤性に広がる可能性の強い腫瘍であることがわかる。

では、実際に腫瘍はどのように進展しているのかを、腫瘍と近い肝臓側断端の組織学的評価から考察する。

2. 肉眼型と肝臓側切除断端

『胆管癌取扱い規約』には、「切除縁における組織学的癌浸潤」の項目で、肝臓側胆管断端 (pHM)、十二指腸側胆管断端 (pDM) に組織学的に癌浸潤を認めるか否かを判定する基準が設けられ、胆管切除断端に明らかな癌浸潤を認めるもの (pHM2, pDM2)、断端から5 mm 以内に癌浸潤を認めるもの (pHM1, pDM1)、断端から5 mm 以内に癌浸潤を認めないもの (pHM0, pDM0) と定義している。

当院で切除された肝門部胆管癌症例において、腫瘍

の肉眼型と腫瘍に近い肝臓側切除断端の診断結果を対比して、腫瘍進展様式を考察した (表1)。

平坦浸潤型は結節浸潤型に比べ pHM0 の割合が低く、pHM1, 2 の割合が高い傾向にある。これは明瞭な結節を形成する結節浸潤型 (図1 a~d) に比べ平坦浸潤型 (図2 a~d) は胆管周囲間質内を目立った隆起を示さずに浸潤性に進展すること、症例数が少ないため明確なことは言いえないが、pHM2 の内訳をみても、平坦浸潤型は間質浸潤を伴って陽性の割合が結節浸潤型に比べ高いことから、術前に腫瘍進展範囲を把握することが難しい腫瘍であることが考えられる。

一方、乳頭膨張型は乳頭浸潤型に比べ pHM0 の割合が高い。これは、胆管内に充満するように増殖し間質浸潤を伴うことが比較的少ない乳頭膨張型 (図3 a~c) は、術前の画像診断で胆管内に乳頭状に隆