

Fig. 2 5-FU LPC と TS/DPD の予後
stage III 以上

考 察

近年のデータからは膵癌術後補助療法として、5-FU から GEM を中心とした標準的治療になっている。GEM 単独療法に併用薬の組み合わせ、術後、いつから始めるか、どれ位の期間行うか、標準治療法の確立は非常に重要である。また、TS-1 の位置づけについて、信頼できる高いエビデンスを集積して本邦から海外へ発信すべきである。

一方、癌化学療法において、どの抗癌剤がどれ程有効であるか、予測できるかどうかということも重要である。すなわち予測可能な因子を見つけて科学的・理論的根拠を証明することで、無駄のない個別化医療を確立することである。GEM の代謝に関与する遺伝子の研究も進められているが、5-FU の感受性遺伝子はすでに解明されており、膵癌において、我々の retrospective study では TS+DPD- の膵癌患者に術直後より、門脈内に僅か3週間5-FU を持続注入するだけで、GEM 単独療法より生存率がよくなった。非常に強力な TS-1 を症例ごとに投与すれば、予後の改善は期待できると思われる。しかし、膵癌の拡大手術後は、大なり小なり難治性下痢は必発であり、

TS-1 を内服した時に、どれ程吸収されているか解明する必要がある。我々は、安全性、認容性を含めた TS-1 の臨床試験を現在行っている。

おわりに

他の癌腫では、科学的根拠に基づいた有効な治療戦略が確立されつつあるが、膵癌の場合、RCT で有用性を支持する高いエビデンスがないのが現状である。今後、テーラーメイド治療を含めた標準治療法の確立を早急に行うために、多施設共同大規模な臨床試験を行い、高いレベルのエビデンスを集積する必要がある。

文 献

- 1) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2403-13.
- 2) Bakkevold KE, Amesjo B, Dahl O, et al. 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* 1993 ; 5 : 698-703.

- 3) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gall-bladder carcinoma? *Cancer* 2002 ; 95 : 1685-95.
- 4) Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 1576-85.
- 5) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1200-10.
- 6) Lydidakis NJ, Sgourakis G, Georgia D, et al. Regional targeting chemoimmunotherapy in patients undergoing pancreatic resection in an advanced stage of their disease. *Ann Surg* 2002 ; 236 : 806-13.
- 7) 科学的根拠に基づく膵癌ガイドライン. 東京 : 金原出版, 2006.
- 8) Neuhaus HP, Oettle S, Post K, et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (Abstract No : LAB4013)
- 9) Takeda S, Inoue S, Kaneko T, et al. The role of adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol* 2001 ; 48 : 953-6.
- 10) Nakayama S, Takeda S, Kawase Y, et al. Clinical significance of Dihydropyrimidine Dehydrogenase in adjuvant 5-fluorouracil liver perfusion chemotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 840-4.

Present status of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer

Shin TAKEDA, and Akimasa NAKAO*

Key words : Pancreatic cancer, Adjuvant chemotherapy, 5-FU, Gemcitabine, TS-1

Gemcitabine is now considered as a standard adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer, while TS-1 was approved for treatment in August 2006 by the Japanese government. In such circumstances, to re-evaluate the treatment strategies is necessary. It is also important in chemotherapy to predict the efficacy of drugs prior to the treatment. Although the key enzyme of gemcitabine sensitivity is under investigation, that of 5-FU was already identified. We found that immunohistochemical studies of TS and DPD were useful for predicting the clinical outcome of patients with pancreatic cancer. After surgery, we gave 5-FU to pancreatic cancer patients with TS positive and DPD negative expression through the portal vein for 3 weeks. These patients had a longer survival compared to patients given gemcitabine. These findings suggest that pancreatic cancer patients with TS positive expression who receive TS-1 adjuvant therapy could have longer survival than patients with gemcitabine.

* Nagoya University Graduate School of Medicine, Gastroenterological Surgery (Department of Surgery II) (Nagoya)

標準治療としての膵頭十二指腸切除の適応と治療成績

山 田 豪 藤 井 努 杉 本 博 行
金 住 直 人 野 本 周 嗣 竹 田 伸
中 尾 昭 公

「肝胆膵」 第54巻 第6号 別刷

(2007年6月)

アークメディア

標準治療としての膵頭十二指腸切除の適応と治療成績

山田 豪* 藤井 努* 杉本 博行*
金住 直人* 野本 周嗣* 竹田 伸*
中尾 昭公*

索引用語：十二指腸乳頭部癌，膵頭十二指腸切除術，適応，治療成績

1 はじめに

十二指腸乳頭部は解剖学的に胆管・膵管・十二指腸粘膜が合流する複雑な領域であり，乳頭部癌はそのいずれかが発生母地となっている。十二指腸乳頭部癌が消化器癌の中に占める割合はわずか1%以下であり，その5年生存率は約34%から68%と施設による差異が認められるものの，他の膵頭部領域癌である胆管癌や膵癌と比較すれば良好と言える^{1,2)}。

乳頭部癌の予後が病理学的進行度により明確に規定される側面より，適切な治療を遂行するには至適術式を選択が不可欠である。一般的には，進行例に対しては膵頭十二指腸切除術(PD)が適応され，早期例に対しては幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PpPD)や膵頭十二指腸第Ⅱ部切除術(PHRSD)³⁾などの機能温存を重視した縮小膵切除術の適応が拡大してきている。また，局所切除としての乳頭

切除術は良性例のみに限定することなく，早期の乳頭部癌に対しても適応されている。

本稿では当院において手術を施行した十二指腸乳頭部癌の臨床病理学的因子と予後を統計学的に検討することにより，膵頭十二指腸切除術を中心とした至適術式に関して述べる。

2 対象・方法

1975年4月から2006年3月までに，当教室において手術を施行した十二指腸乳頭部癌76症例を対象とした。男女比は男性46例，女性30例であり，年齢は42～76歳までの平均62.5歳であった。平均観察期間は35.1カ月であり，腫瘍径は0.7～9.0 cmまでの平均2.4 cmであった。

3 結果

1. 各術式による生存率

全76症例のうち69例に対して根治術が施

Suguru YAMADA et al : Indication and prognosis of pancreaticoduodenectomy for cancer of the ampulla of Vater

*名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学 [〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

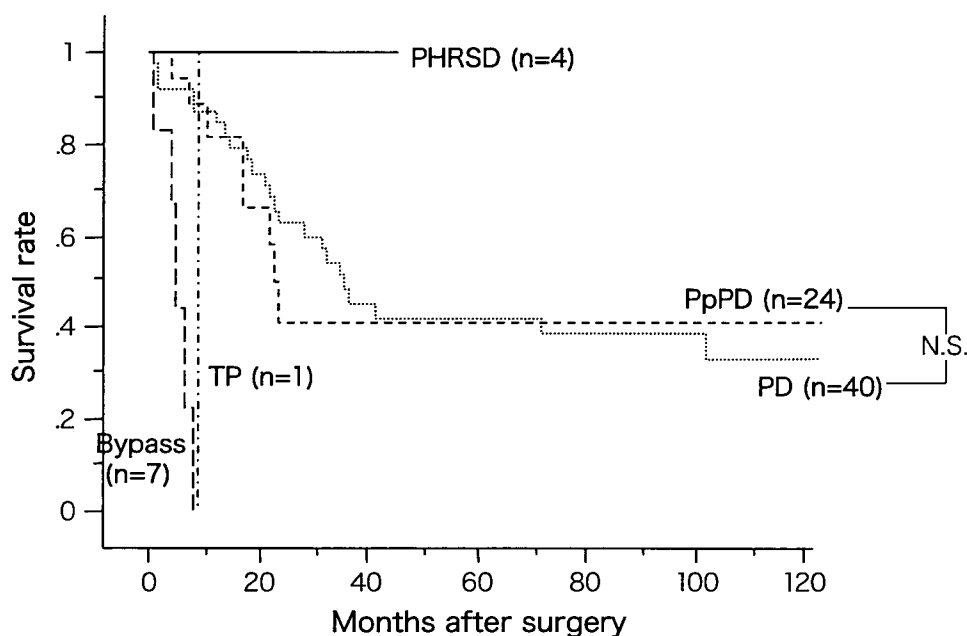


図1 術式別生存率

行可能であり、その切除率としては90.8%であった。全症例の5年生存率は40.6%であった。術式としては、PDを40例、PpPDを24例、PHRSDを4例、バイパス術を7例に施行していた。当教室においては、1990年までは主としてPDを、その後はPpPDを施行してきたが、PDとPpPDとの間には有意な生存率の差は認められなかった(図1)。

2. 手術所見による生存率

手術所見によるStage別の5年生存率として、Stage I が85.7%、Stage II が37.2%、Stage III が44.7%、Stage IV aとStage IV bは0%であった。手術所見によるリンパ節転移(N)の進行度により検討すると、N(-)症例はN1やN2症例と比較して有意に予後良好であった。また膵浸潤(Panc)に関しても同様に検討すると、Panc₀症例はPanc₁症例と比較して有意に生存率が良好であった。しかし、十二指腸浸潤(Du)については有意差を認めなかった。また腫瘍形態について検討してみると、露出腫瘍型は腫瘍潰瘍型、潰瘍腫瘍型、非露出腫瘍型と比較して有意に予後良

好であった(図2)。

3. 病理組織学的因子による生存率

病理組織学的因子によるstage別の生存率として、stage I は88.9%、stage II は44.2%、stage III は29.3%、stage IV aとstage IV bは0%であった。病理組織学的なリンパ節転移(n)について検討すると、n₀:28例、n₁:17例、n₂:13例、n₃:3例、n₄:1例であり、n₀とn₁、n₂との間に統計学的な有意差を認めた(図3)。病理組織学的な膵浸潤(panc)に関しては、panc₀:31例、panc₁:24例、panc₂:7例であり、panc₀とpanc₁との間に有意差を認めた(図3)。十二指腸浸潤(du)に関しては、du₀:13例、du₁:9例、du₂:31例、du₃:6例であったが、有意差は認められなかった(図3)。また、リンパ管浸潤、血管浸潤、切除断端、神経周囲浸潤が陰性症例はそれらが陽性であった症例と比較して有意に5年生存率が良好であった。

4. 病理組織学的因子による単変量解析

これらの病理組織学的因子を単変量解析により解析してみると、リンパ節転移、膵浸

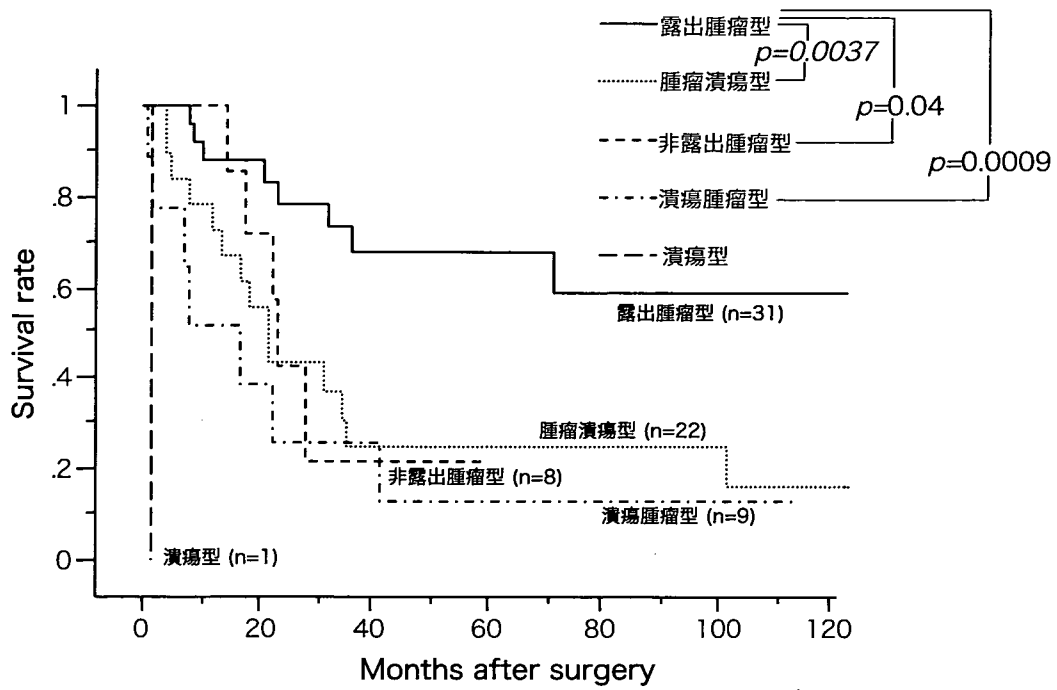


图2 腫瘍形態別生存率

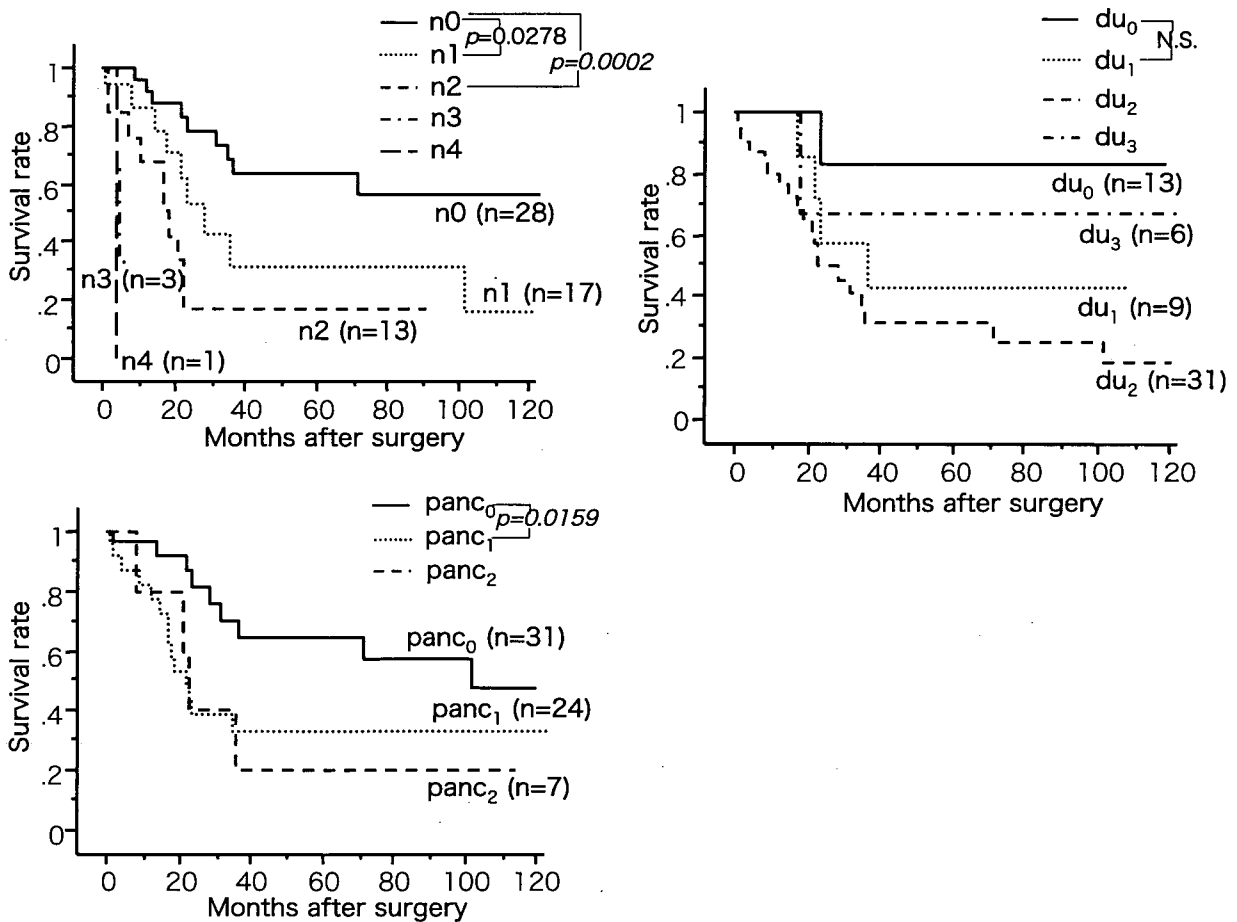


图3 病理組織学的因子別生存率

表1 病理組織学的因子による単変量解析

Variable	Odds ratio	95% CI	P value
n (+ : -)	4.041	1.83-8.92	0.0005
panc (+ : -)	2.700	1.20-6.05	0.016
du (+ : -)	8.262	1.12-61.0	0.039
t (t2,t3 : t1)	0.127	0.02-0.94	0.043
肉眼型(その他 : 露出腫瘤型)	3.754	1.70-8.31	0.001
腫瘍径 (≥ 2.0 cm : < 2.0 cm)	1.227	0.56-2.71	N.S.
脈管浸潤 (+ : -)	4.971	1.70-14.5	0.0034
pn (+ : -)	2.665	0.99-7.19	N.S.
stage (stage II, III, IV : stage I)	9.258	1.26-68.04	0.029

潤, 十二指腸浸潤, t2以上, 露出腫瘤型以外の組織型, 脈管浸潤, stage II以上の各因子に関しては有意な予後因子であった(表1). しかし, 多変量解析における独立予後規定因子は認められなかった.

5. 手術所見と病理組織学的なリンパ節転移との相関

病理組織学的なリンパ節転移と相関するような手術所見の有無を検討してみると, 腫瘍径とリンパ節転移との相関は認められなかったものの, Panc (+), Du (+), 混在型の組織型や露出腫瘤型以外の組織型を認めた症例は有意にリンパ節転移を認めるという結果が得られた(表2).

4 考察

十二指腸乳頭部癌は閉塞性黄疸, 肝機能障害, 腹痛などを初発症状とし, 膵頭部領域癌においては比較的早期に発見される疾患である. それゆえ, 本疾患の切除率, 予後に関しては膵癌, 胆管癌と比較すれば良好と言ってよい. また, 今日の各種画像診断による診断技術の進歩, 手術手技の向上, 術後管理の充実は本疾患の根治性を高め, 予後の改善に寄与している.

十二指腸乳頭部癌をめぐる今日までの文献

表2 手術所見と病理組織学的リンパ節転移との相関

	病理組織学的リンパ節転移		P value
	n (+)	n (-)	
膵浸潤			
Panc (+)	22	8	0.0057
Panc (-)	13	22	
十二指腸浸潤			
Du (+)	34	23	0.036
Du (-)	2	7	
腫瘍径			
< 2.0 cm	10	12	N.S.
≥ 2.0 cm	16	14	
肉眼型			
腫瘤型	15	20	0.027
混在型	22	9	
露出腫瘤型	9	18	0.0026
その他	28	11	

的な報告によれば, リンパ節転移^{1,4)}, 膵浸潤¹⁾, 腫瘍形態⁵⁾, 脈管浸潤⁶⁾, 神経周囲浸潤⁷⁾, 切除断端^{8,9)}, 術中輸血^{10,11)}, 深達度¹¹⁾は生命予後と有意な相関を持つことが指摘されてきた. 今回われわれが経験した76症例の統計学的な検討によれば, リンパ節転移, 膵浸潤, 腫瘍形態, 脈管浸潤, 神経周囲浸潤, 十二指腸浸潤は予後と有意な相関性を持

つことが確認できた。

その中でも、乳頭部癌におけるリンパ節転移は重要な予後規定因子であると同時に、リンパ節転移の有無を術前診断により把握することは適切な術式決定の際には極めて重要である。しかしながら、今日の画像診断技術の充実にも関わらず、術前のリンパ節転移診断の精度にはなお限界があり、例えばEUSによる正診率は57~68%と決して満足のいく数字とは言えない¹²⁻¹⁴⁾。また、IDUSは腫瘍のOddi括約筋への浸潤の有無などの腫瘍進展度診断においては重要であるものの、リンパ節転移診断に関する正診率は低い¹²⁾。

乳頭部においてはOddi括約筋が腫瘍の周囲への進展を阻止する役割を担っているものの、やはり進行例すれば膵浸潤・十二指腸浸潤を伴うことが多い。文献的な報告によれば、膵浸潤症例はリンパ節転移を反映していることが報告され¹⁵⁾、また十二指腸固有筋層への浸潤もリンパ節転移と相関しているとの報告も認められる¹⁶⁾。今回のわれわれの分析結果によれば、病理組織学的なリンパ節転移と膵浸潤、十二指腸浸潤、腫瘍形態には有意な相関を認め、上記に述べたごとくリンパ節転移の有無は術式決定において重要な因子であるため、これらは補助診断になり得ると考えている。

以上より、予後因子の観点から見れば、Panc₀・Du₀・N(-)であるStage I症例にはPHRSD³⁾などの縮小膵切除術が許容されるが、それ以上の進行例に対してはPpPDが適応されるべきであろう。われわれは十二指腸乳頭部癌に対して4例のPHRSDを経験しているが、全例無再発で生存中である。PHRSDが適切であったか否かは今後長期の経過観察とさらなる症例の蓄積が必要とされるが、慎重な術前診断により適切な症例と判

断できれば積極的に適応とすることとしている。またリンパ節転移の側面から見れば、各種画像診断によりリンパ節転移が確信される症例、膵浸潤・十二指腸浸潤が疑われる症例、露出腫瘤型以外の組織型である症例に関してはPpPDが不可欠である。また、PDとPpPDのいずれの術式を選択すべきかという議論も散見されるが、retrospectiveな検討ではあるものの両者の生存率には有意差は認められず、また全症例の56.3%にもリンパ節転移が認められたという事実より、十分な2群リンパ節郭清を伴ったPpPDが至適術式であろうと考えている。

5 おわりに

当教室における十二指腸乳頭部癌の治療成績と術式に関して述べた。PpPDと2群リンパ節郭清は十二指腸乳頭部癌における適切な術式と考えられる。また、術前にPanc₀・Du₀・N(-)のStage Iと診断可能であればPHRSDなどの縮小膵切除術が適応されるが、慎重な術前診断が不可欠である。

文 献

- 1) Nakao A, Harada A, Nonami T et al : Prognosis of cancer of the duodenal papilla of Vater in relation to clinicopathological tumor extension. Hepato-Gastroenterol 41 : 73-78, 1994
- 2) Yamada S, Fujii T, Nakao A et al : A proposal of an appropriate surgical approach for cancer of the ampulla of vater: retrospective analysis of 73 resected cases. Hepato-Gastroenterol 54 : 10-14, 2007
- 3) Nakao A : Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of gastroduodenal artery. Hepato-Gastroenterol 45 : 533-535, 1998
- 4) Howe JR, Klimstra DS, Moccia RD et al : Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. Ann Surg 228 : 87-94, 1998
- 5) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T et al : Surgical

- strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic spread and mode of recurrence. *Surgery* 121 : 611-617, 1997
- 6) Monson JRT, Donohue JH, McEntee GP et al : Radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater. *Arch Surg* 126 : 353-357, 1991
 - 7) Duffy JP, Hines OJ, Liu JH et al : Improved survival for adenocarcinoma of the ampulla of Vater: fifty-five consecutive resections. *Arch Surg* 138 : 941-948, 2003
 - 8) Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM et al : Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. *Surgery* 117 : 247-253, 1995
 - 9) Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL et al : Periapillary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 227 : 821-831, 1998
 - 10) Talamini MA, Moesinger RG, Pitt HA et al : Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg* 225 : 590-599, 1997
 - 11) Park SJ, Kim SW, Jang JY et al : Intraoperative transfusion: is it a real prognostic factor of periampullary cancer following pancreaticoduodenectomy? *World J Surg* 26 : 487-492, 2002
 - 12) Itoh A, Goto H, Naitoh Y et al : Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 45 : 251-260, 1997
 - 13) Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH et al : EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 50 : 27-33, 1999
 - 14) Shoup M, Hodel P, Aranha GV et al : Defining a role for endoscopic ultrasound in staging periapillary tumors. *Am J Surg* 179 : 453-456, 2000
 - 15) Harada N, Treitchke F, Imaizumi T et al : Pancreatic invasion is a prognostic indicator after radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 4 : 215-219, 1997
 - 16) Bakkevold KE, Kambestad B : Staging of carcinoma of the pancreas and ampulla of Vater: tumor (T), lymph node (N), and distant metastasis (M) as prognostic factors. *Int J Pancreatol* 17 : 249-259, 1995

*

*

*

特集 膵臓外科の新たな展開

膵癌の手術適応の変遷

杉本 博行 中尾 昭公

臨 床 外 科

第62巻 第13号 別刷

2007年12月20日 発行

医学書院

膵癌の手術適応の変遷*

名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学

杉本 博行 中尾 昭公

* Historical review of criteria defining surgical resection for pancreatic cancer

キーワード：膵癌，膵頭十二指腸切除術，拡大手術，ガイドライン

要旨：膵癌は難治性の癌で，外科切除のみが唯一長期生存が期待できる治療法とされてきた。1898年にCodivillaが施行した手術が今日の膵頭十二指腸切除術（以下，PD）の原型とされており，膵頭部癌に対する最初のPDは1937年にBrunschwigにより行われた。その後，膵頭部癌に対する術式として確立したが切除成績は不良であり，切除術そのものを否定する報告もみられた。1973年にFortnerがregional pancreatectomyを報告し，拡大手術による根治性追求の時代へと変遷した。これらの術式の確立により膵癌切除率は向上したが成績は依然不良であり，20世紀末にはQOLを重視した術式へと変遷した。近年では画像診断の進歩や有効な化学療法の開発に伴い，過不足なく安全な切除を行ってすみやかに補助療法を開始することが重要とされ，外科切除は長期生存を得るための唯一の治療法ではなく，集学的治療の中心として重要な位置を占めている。

はじめに

膵癌に対する膵切除は唯一長期生存が期待できる治療法とされている。しかし，現在でもその切除成績は満足のいくものではない。また，安全に施行されるようになってきているものの手術侵襲も大きく，術後早期および晩期合併症も少なくない。癌に対する手術適応は根治性と危険性のバランスから成り立っているが，膵癌手術は根治性がきわめて低く，危険性がきわめて高い治療法として出発し，さまざまな歴史的変遷を経て現在に至る。

本稿では，これまでの膵癌手術の歴史と現在のコンセンサスについて概略を述べる。

膵癌治療の歴史

1. 膵癌切除術の始まり

膵腫瘍に対する切除術は19世紀末から行われており，1882年にTrendelenburgが膵体部の切除により腫瘍（組織学的には恐らくspindle cell sarcoma?）を摘除し，成功したのが初めとされている。

また，膵頭部の癌に対する切除術はBillroth（1884年），Ruggi（1889年），Terrier（1892年），Kronlein（1894年），Biondi（1894年），Malthe（1894年），Codivilla（1898年），Malcolm（1898年），Franke（1901年）などが報告しているが，腫瘍切除を主体とした術式がほとんどであった¹⁾。このなかで1898年にCodivillaが施行した手術は，膵頭部癌に対して膵頭部と十二指腸の一部を切除しており，今日の膵頭十二指腸切除術（以下，PD）の始まりとされている²⁾。その後PDが膵頭部領域の腫瘍

に対して行われるようになり、1912年にKauschが二期的にPDに成功した²⁾。1935年にはWhippleら³⁾が Vater 乳頭部癌に対してPDを施行し、現在でもPDはWhipple法とも呼ばれる。

一方、膵癌に対する最初のPDは1937年にBrunschwigにより行われた²⁾。さらにこの時代には、再建法として現在でも名を残すChild(1943年)⁴⁾やCattell(1943年)⁵⁾らがPDを行った。

わが国では1946年に久留が膵頭部癌に対して初めてPDを施行し、1949年に梶谷がこの手術に成功している²⁾。また、1958年に今永⁶⁾は胃空腸端々吻合を用いた再建法である今永法を考案し、消化吸収面の面から高く評価された。以後、膵頭部癌に対するPDは有効な治療法として普及していった。

2. 膵全摘術

膵癌に対する膵全摘術は1941年にRockey⁷⁾により施行された。わが国では1949年に本庄⁸⁾が膵全摘術を施行した。外科的根治性を高めると期待された本手術ではあるが成績は芳しくなく、QOLも大きく損なわれた。

当科においても1980年代に拡大郭清を伴う膵全摘術を施行したが、長期成績は不良であった。また、このときの病理検索により、浸潤性膵管癌の膵管内進展は連続性であり、術中迅速病理検査にて膵断端が癌陰性であれば根治性は変わらないことを明らかにした⁹⁾。そのため、現在では浸潤性膵管癌に対する膵全摘術は限られた症例のみが適応とされる。

3. 拡大手術

PDは膵頭部癌に対する術式として確立したがその治療成績は不良であり、1970年にCrile¹⁰⁾は膵頭部癌に対する手術は断念しなければならないと報告した。しかし、1973年にFortner¹¹⁾が門脈や主要動脈を合併切除するregional pancreatectomyを報告し、拡大手術の可能性が追求されるようになった。

わが国でもこの時代に拡大郭清、拡大切除が盛んに行われた。永川ら¹²⁾は1979年に後腹膜郭清を徹底的に行う術式により予後の改善が認められたと報告した。当科でも1981年に門脈カテーテ

ルバイパス法によるnon-touch isolation techniqueを用いた血管合併切除、膵外神経叢切除、後腹膜郭清を基本とする拡大切除を開発し、施行してきた^{13~15)}。1969年に膵臓病研究会(現日本膵臓学会)が発足し、1986年に『膵癌取扱い規約 第3版』が発行されているが、このなかでも拡大手術が取り上げられ、第1群および第2群以上のリンパ節郭清を伴った膵切除術、あるいは第1群リンパ節郭清と周辺臓器・組織を含めた広範な膵切除術を拡大手術と定義した¹⁶⁾。

これらの手術術式の確立により膵癌切除率は向上して安全な切除が可能となったが、依然として膵癌切除例の長期成績は満足のものではなく、拡大手術の意義について問われるようになってきた。この論争は21世紀のevidence based medicine (EBM)の時代まで継続する。

4. 機能温存

拡大手術による術後合併症や機能喪失が問題になってくると機能温存手術が行われるようになった。1978年にTraversoら¹⁷⁾はpylorus-preserving pancreatoduodenectomy(以下、PPPD)を報告した。膵癌に対するPPPDの適応は当初慎重になされていたが、現在では症例に応じて選択されるようになってきている。膵外神経叢郭清も難治性下痢を引き起こすため、多くの施設では右半周郭清にとどめるようになってきている。当教室でも術中門脈血管内超音波を用いて膵外神経叢浸潤の有無を診断し、神経叢浸潤陰性と診断した場合には右半周郭清にとどめている^{18,19)}。20世紀末から今世紀にかけ、機能温存手術は良性腫瘍に対する膵切除を中心に普及した。

5. 拡大手術と標準手術

EBMの時代に突入すると、これまでそれぞれの外科医の経験に基づいて行われてきた拡大手術の是非が検証されるようになった。1998年に報告されたイタリアの無作為比較試験(RCT)では、標準手術群と拡大手術群で生存期間に有意な差を認めなかった²⁰⁾。また、2002年にYeoら²¹⁾が報告したアメリカのRCTでも標準手術群と拡大手術群で生存期間に有意な差を認めなかった。しかし、「標準手術」、「拡大手術」の定義や手術の性質の違

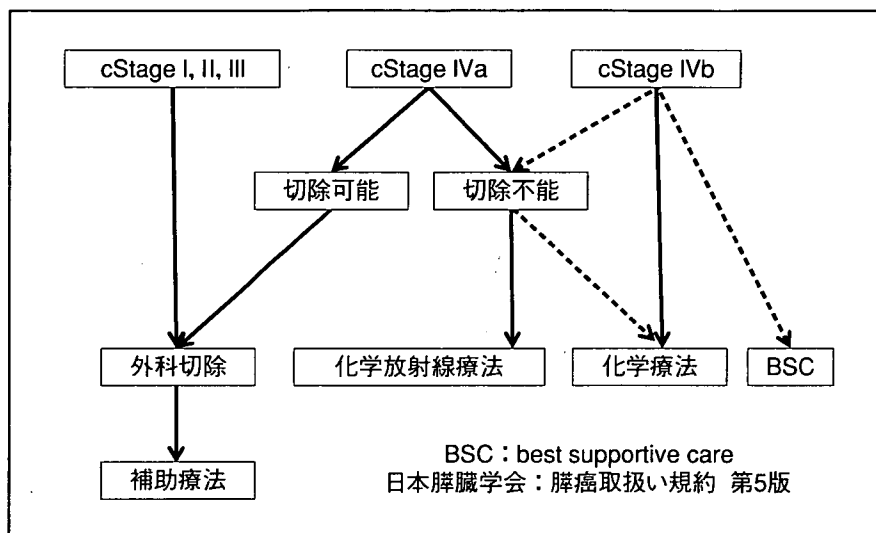


図1 膵癌治療のアルゴリズム
文献 23 より引用・一部改変

いにより，わが国ではこれらの報告を率直に受け入れることができず，厚生労働省がん研究助成金研究班により標準手術と拡大手術の RCT が行われた。ここでの拡大手術は大動脈周囲リンパ節，上腸間膜動脈および総肝動脈周囲神経叢の全周郭清といった徹底した広範囲郭清を指している。結果は，これまでの報告と同様に生存率の有意な差は認められなかった²²⁾。この結果から，膵頭部浸潤性膵管癌に対する徹底した神経叢郭清や大動脈周囲リンパ節を含む広範囲リンパ節郭清を行う拡大手術の意義は否定された。

しかし重要なことは，症例に応じて癌遺残のない確実な局所切除を行うことであり，そのなかには門脈合併切除を必要とする症例，上腸間膜動脈周囲リンパ節郭清を必要とする症例，後腹膜郭清を必要とする症例は存在する。

■ 現在の手術適応とガイドライン

EBM の時代では，さまざまな疾患に対して標準的治療の目安としてのガイドラインが発表されるようになり，膵癌に対しても 2006 年に日本膵臓学会から『膵癌診療ガイドライン』が発行された²³⁾。『膵癌診療ガイドライン』では Stage I，II，III は切除適応で，Stage IVa は切除可能であれば根治を目指した切除を行うことを勧めている（図 1）。今村ら²⁴⁾の報告では，切除可能な局所進行癌（腹

腔動脈，上腸間膜動脈などへの浸潤を認めない Stage IVa）に対し切除を行った 20 例と，非切除で化学放射線療法を行った 22 例とを比較し，1 年生存率（62% vs 32%， $p=0.05$ ），平均生存期間（17 か月 vs 11 か月， $p<0.03$ ）が切除群で有意に良好であり，この結果から切除可能な局所進行癌は切除が望ましいとしている。当科における膵癌手術適応は，遠隔転移のない症例で安全性が高く，術後 QOL が保証される手術術式で癌遺残を認めない（R0）状態にできること，またそのためには特に膵周囲剝離面への癌浸潤（DPM）を認めない状態で切除できることを条件としている²⁵⁾。

一方，膵癌に対する外科切除術は難易度の高い手術であり，特に PD 後は膵-消化管吻合部縫合不全を発生し，重大な合併症を併発して在院死の原因となることがある。そのため，手術症例数が一定以上ある専門医のいる施設では合併症が少ない傾向にあり，合併症発生後の管理も優れていると推察され，high volume center（年間 20 例が目安）での手術が勧められている。

米国では National Comprehensive Cancer Network（NCCN）よりガイドラインが公表されている（http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/）。最新の NCCN ガイドラインでは①明らかに外科的切除は膵癌を治癒する可能性がある唯一の治療法である，②しかし，80%以上の症例は外

表1 NCCN ガイドラインによる膵癌切除適応

<p>切除可能</p> <p>頭部/体部/尾部</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 遠隔転移がない 2. 腹腔動脈と上腸間膜動脈周囲に明らかな脂肪層が保たれている 3. 上腸間膜静脈/門脈が開存している
<p>境界域</p> <p>頭部/体部</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 上腸間膜静脈/門脈の高度な片側性浸潤 2. 腫瘍が上腸間膜動脈に接する 3. 胃十二指腸動脈の肝動脈起始部に及ぶ浸潤 4. 下大静脈への限局した浸潤 5. 短い範囲の上腸間膜静脈閉塞でその上流と下流の血管が開存 6. 結腸か結腸間膜浸潤 <p>尾部</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 副腎, 結腸, 結腸間膜, 腎浸潤 2. 術前生検で総肝動脈もしくは肝十二指腸間膜リンパ節転移陽性
<p>切除不能</p> <p>頭部</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 遠隔転移 (腹腔動脈, 大動脈周囲リンパ節転移を含む) 2. 上腸間膜動脈, 腹腔動脈浸潤 3. 上腸間膜静脈/門脈閉塞 4. 大動脈, 下大静脈浸潤 5. 結腸間膜尾側での上腸間膜静脈浸潤 <p>体部</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 遠隔転移 (腹腔動脈, 大動脈周囲リンパ節転移を含む. ただし腫瘍に近接しているものは境界域かもしれない) 2. 上腸間膜動脈, 腹腔動脈浸潤 3. 上腸間膜静脈/門脈閉塞 4. 大動脈浸潤 <p>尾部</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 遠隔転移 (腹腔動脈, 大動脈周囲リンパ節転移を含む. ただし腫瘍に近接しているものは境界域かもしれない) 2. 上腸間膜動脈, 腹腔動脈浸潤 3. 肋骨, 椎骨浸潤

科的切除で治癒することができず、切除症例の生存期間の中央値は15～19か月で、5年生存率はおよそ20%である、③ただし、これまで懸念された膵切除に関連した高い死亡率は high volume center では許容可能な低い死亡率(5%)となっている、と述べている。そのうえでNCCNガイドラインでは手術適応を resectable (切除可能), borderline (境界域), unresectable (切除不能) の3群に分類している(表1)。この手術適応の決定にあたっては以下の通りとしている。

(1) 適切な画像と複数の科の検討で決定される

べきである。

(2) 年間症例20例を超える施設で切除は行われるべきである。

(3) 超音波内視鏡がCTを補完する可能性があり、EUSガイド下FNABはCTガイド下FNABと比べて播種の点で優れており勧められる。

(4) 画像診断で診断できない転移を除外するための診断的腹腔鏡が、いくつかの施設ではルーチンに術前や放射線化学療法前に、もしくは播種の高危険群(境界域症例, CA19-9著明高値例, 巨大腫瘍例)に対して行われている。

(5) 腹水洗浄細胞診陽性は M1 として取り扱い、切除した場合も M1 として治療すべきである (腹水細胞診陽性の方針の記述は 2007 年の NCCN ガイドラインの変更点)。

NCCN ガイドラインの resectable はわが国でも明らかに手術適応であり、borderline までを手術適応とすればわが国の膵臓外科医の手術適応とほぼ一致するものと思われる。診断的腹腔鏡はわが国では普及しておらず、腹水洗浄細胞診陽性を遠隔転移とするというコンセンサスはまだない。

化学療法の発展と術式

20 世紀には膵癌に対する有効な化学療法は存在しないと考えられてきたが、ゲムシタピンの登場以降化学療法に対する期待が高まり、実際に生存期間も延長した。

日本膵臓学会の全国膵癌登録では 1981~2004 年までに 28,655 例が登録されて解析されたが、1991~2000 年までの切除例 4,036 例の予後は平均生存月数 12.5 か月、3 年生存率 20.1%、5 年生存率 14.5%であった。しかしゲムシタピンが認可された 2001~2004 年における切除例 1,538 例の予後は平均生存月数 18.2 か月、3 年生存率 23.2%であり (5 年経過していないため 5 年生存率の結果はない)、決して満足すべき結果ではないものの予後の改善を認める²⁶⁾。

切除例に対する術後補助化学療法の効果も近年報告されている²⁷⁾。この結果は術式にも影響を与え、今後はすみやかに補助化学療法が施行できるように過度の侵襲を与えず、かつ根治度を落とさない術式の選択が重要となるだろう。

おわりに

膵癌に対する切除術は 19 世紀末の腫瘍切除から始まり、20 世紀初めの膵頭十二指腸切除、膵全摘への挑戦、20 世紀半ばの治療としての確立、20 世紀末の根治性向上をめざした拡大手術への挑戦、21 世紀にまたがり合併症が少なく根治性を低下させない術式の模索と移り変わってきた。

しかし、切除のみが根治を得られる唯一の治療法であるといったこれまでの考え方にも変化が出

てきている。実際にさまざまな挑戦にもかかわらず膵癌切除例の長期成績はいまだ不良であり、長期生存例のなかにもその後の再発が存在し、治癒症例はきわめて少ないことが明らかになっている。今後は手術手技、周術期管理のさらなる向上とともに、画像診断の進歩による適切な進展度診断と手術適応の決定、過不足のない手術術式による切除、効果的な補助療法の確立などにより膵癌切除成績の向上が望まれる。

文 献

- 1) 森岡恭彦：腫瘍および類似疾患— I. 膵癌. 森岡恭彦, 水本龍二, 出月康夫, 他 (編); 新外科学体系— 第 27 卷 B 膵臓の外科 II. 中山書店, 1989, pp117-118
- 2) 水本龍二, 濱田賢司：膵頭部癌. 日外会誌 101 : 869-876, 2000
- 3) Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR : Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg 102 : 763-779, 1935
- 4) Child CG III : Carcinoma of the duodenum. Ann Surg 118 : 838-842, 1943
- 5) Cattell RB : Resection of the pancreas : Discussion of special problems. Surg Clin North Am 23 : 753-766, 1943
- 6) Imanaga H : A new method of pancreaticoduodenectomy designed to preserve liver and pancreatic function. Surgery 47 : 577-586, 1960
- 7) Rockey EW : Total pancreatectomy for carcinoma. Case report. Ann Surg 118 : 603-611, 1943
- 8) 本庄一夫：膵全摘に就て. 手術 4 : 399-403, 1950
- 9) Nakao A, Ichihara T, Nonami T, et al : Clinicohistopathologic and immunohistochemical studies of intrapancreatic development of carcinoma of the head of the pancreas. Ann Surg 209 : 181-187, 1989
- 10) Crile G : The advantages of bypass operations over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. Surg Gynecol Obstet 130 : 1049-1053, 1970
- 11) Fortner JG : Regional resection of cancer of the pancreas : A new surgical approach. Surgery 73 : 307-320, 1973
- 12) Nagakawa T, Kayahara M, Ohta T, et al : Patterns of neural and plexus invasion of human pancreatic cancer and experimental cancer. Int J Pancreatol 10 : 113-119, 1991
- 13) Nakao A, Horisawa M, Suenaga M, et al : Temporal portosystemic bypass with the use of the heparinized hydrophilic catheter. Jpn J Artif Organs 11 : 962-965, 1982
- 14) Nakao A, Nonami T, Harada A, et al : Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter. Surgery 108 : 913-918, 1990
- 15) Nakao A, Takagi H : Isolated pancreatectomy for pan-

creatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. *Hepatogastroenterology* 40 : 426-429, 1993

16) 日本膵臓学会：膵癌取扱い規約，第3版。金原出版，1986

17) Traverso LM, Longmire WP Jr : Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 146 : 959-962, 1978

18) Kaneko T, Nakao A, Inoue S, et al : Intraportal endovascular ultrasonography in the diagnosis of portal vein invasion by pancreatobiliary carcinoma. *Ann Surg* 222 : 711-718, 1995

19) Tezel E, Kaneko T, Sugimoto H, et al : Clinical significance of intraportal endovascular ultrasonography for the diagnosis of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 4 : 76-81, 2004

20) Pedrazzoli S, DiCario V, Dionigi R, 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

21) Yeo CJ, Cameron JL, Lillmoen KD, et al : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, part 2 : Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann*

Surg 236 : 355-368, 2002

22) 柳野正人：共通プロトコールに基づいた膵がんの外科的療法の評価に関する研究。厚生労働省がん研究助成金による研究報告集，平成15年度。pp288-292, 2003

23) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン—2006年版。金原出版，2006

24) Imamura M, Doi R, Imaizumi T, et al : A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* 136 : 1003-1011, 2004

25) Nakao A, Takeda S, Sakai M, et al : Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer : The rationale for extended radical resection. *Pancreas* 28 : 289-292, 2004

26) 膵癌登録報告 2007. *膵臓* 22 : e1-e427, 2007

27) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : A randomized controlled trial. *JAMA* 297 : 267-277, 2007

(SUGIMOTO Hiroyuki, et al 名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学：☎466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65)

FUSO の人工腎臓透析用剤 キンダリーシリーズに
粉末型製剤を加えさらに充実しました。

キンダリー® 2E号・キンダリー® 3E号

	剤型	製品名	電解質組成 (mEq/L)							ブドウ糖 (mg/dL)	セット内容
			Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻	HCO ₃ ⁻		
重炭酸型透析用剤	粉末型	キンダリー 2E号	140.0	2.0	3.0	1.0	110.0	8.0	30.0	100.0	(A 剤:2,856g) (B 剤:882g) ×3
		キンダリー 3E号	140.0	2.0	2.5	1.0	114.5	8.0	25.0	150.0	(A 剤:3,120g) (B 剤:735g) ×3

◇効能・効果、用法・用量及び使用上の注意についてはそれぞれの添付文書をご参照下さい。

[資料請求先] 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 医薬情報部門
〒536-8523 大阪市城東区森之宮2丁目3番30号

2005年3月作成

薬価基準収載品

 扶桑薬品工業株式会社

膵頭十二指腸切除術

金住 直人 中尾 昭公

膵頭十二指腸切除術

金住 直人* 中尾 昭公*²

はじめに

膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy ; PD) は、主として膵頭部癌に対して行われる術式であるが、一口に PD といっても門脈浸潤の有無や神経叢浸潤の程度によりバリエーションに富む。我々は進行膵癌に対して mesenteric approach から開始し、Kocher の授動術を施行しない non-touch isolation 手術^{1)~3)} を標準術式としているが、本特集は「手術における助手の役割」と題されているため、本稿では多くの施設で行われている conventional な PD について、前立ちの役割にスポットを当てながら解説する。

I. 手術手技

1. 開腹 (図 1)

剣状突起より臍左方を通り、下腹部に向かう上腹部正中切開により開腹する。良好な術野を得ることは重要であり、上腹部創には Kent 鉤、下部創にはゴッセ型開腹鉤を用いている (前立ちは、開創器などの装着にあたり腸管などの損

傷や巻き込みのないように注意する)。

肝転移、腹膜播種、大動脈周囲リンパ節転移の有無など腹腔内の検索し、腹腔洗浄細胞診も施行する。続いて術中超音波検査を施行する。遠隔転移がなく切除により DPM (膵周囲剥離面への癌浸潤) を陰性にできると判断したら手術操作を次に進める⁴⁾。

2. 膵頭部下縁へのアプローチとトンネリング

網嚢腔へ入るため、横行結腸中央部で横行結腸付着部から大網を切離する。結腸間膜前葉を剥離しながら、上腸間膜静脈 (SMV) 壁に到達していねいに剥離を進め、胃結腸静脈幹を根部で結紮・切離する。続いて SMV 前面の剥離を頭側に進め、トンネリングの準備をしておく (図 2) (前立ちは、結腸間膜が面となるように



図 1 Kent 鉤とゴッセ型開腹鉤

* Naohito KANAZUMI 名古屋大学消化器外科

*² Akimasa NAKAO 同外科 教授

key words : 膵頭十二指腸切除術, 膵頭部癌, isolated pancreaticoduodenectomy

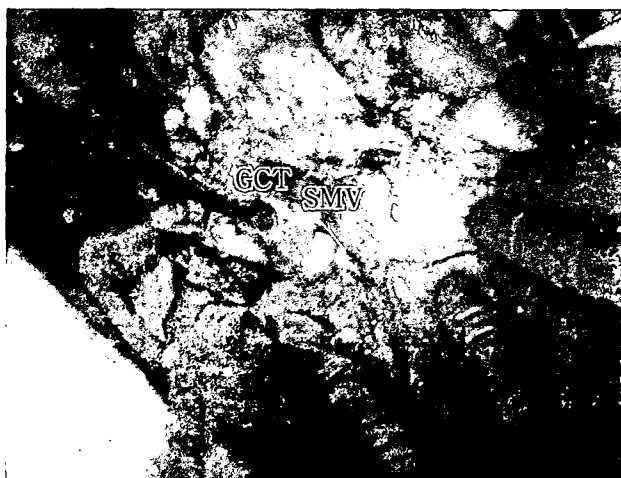


図 2 上腸間膜静脈の剥離

胃結腸静脈幹を根部で結紮・切離する。前立ちは、結腸間膜が面となるように適度に横行結腸間膜を牽引する。

SMV：上腸間膜静脈 GCT：胃結腸静脈幹



図 4 肝十二指腸間膜郭清の際の術野

前立ちの左手の牽引は術野の確保に重要である。タオルを用いて腸管を被い、肝十二指腸間膜を下方に牽引する。

適度に横行結腸間膜を牽引する。急激な牽引操作により SMV の分枝が裂けることがあるので十分に注意して愛護的に緊張をかける)。

3. 胃の切離

胃は左胃動脈上行枝を温存し幽門側 1/2 を切除する (GIA は前立ちが操作する。この際、NG チューブなどの巻き込みのないように注意する)。



図 3 肝十二指腸間膜の郭清と胃十二指腸動脈の結紮・切離

総肝管を肝門部付近で切離し、固有肝動脈、総肝動脈、門脈の skeltonization を行いつつ郭清を進める。胃十二指腸動脈は 4-0 プロリンでいねいに二重結紮する。

CHA：総肝動脈 GDA：胃十二指腸動脈 LHA：左肝動脈 RHA：右肝動脈 PV：門脈

4. 肝十二指腸間膜郭清

肝門に操作を移し、胆嚢を胆嚢床で剥離していく。総肝管はなるべく肝門部で切離し、断端は術中迅速病理検査に提出する。リンパ節郭清は肝門部より固有肝動脈、総肝動脈周囲へと向かい、右胃動脈、胃十二指腸動脈 (GDA) は根部で結紮・切離する。GDA は 4-0 プロリンにより動脈外膜のみ刺通し、逸脱を防止したうえで二重に結紮し切離する。術後出血は同動脈断端の頻度が高く、仮性動脈瘤の原因となる内膜損傷に注意してていねいに行う (図 3)。左胃動脈根部は郭清し、上行枝のみを温存する。さらに脾動脈幹リンパ節も郭清する。門脈周囲のリンパ節も郭清すると、肝十二指腸間膜は肝動脈と門脈のみとなる (本操作中、前立ちの左手の牽引は術野の確保に重要である。タオルを用いて腸管を被い、肝十二指腸間膜を下方に牽引したり (図 4)、臍上縁を尾側に引く。右手は鑷子で術者とともに切離部に緊張をかけたり、血管テープを引いて周囲組織との間に緊張をかける)。



図5 膵切離

5. 上部空腸の切離

空腸は Treitz 靭帯より約 5~10 cm 肛側で腸間膜の血管を処理し切離する (GIA は前立ちが操作する)。

6. 膵切離と断端処理

膵頭側 (切除側) を結紮し, 尾側 (温存側) は膵の上・下縁に 4-0 プロリンで支持糸をかけ, 小児用腸鉗子で把持したのち, メスを用いて鋭的に切離する (図 5)。膵切離端は術中迅速病理診断で癌の体尾部進展を判定している⁵⁾。断端は, 出血点のみを刺通結紮や電気メスで凝固止血する (前立ちは, 膵切離を術者が行いやすい位置で膵を確実に固定するとともに, ほかの組織への損傷のないように注意する。また, 膵断端の止血における糸結びでは糸を強く絞めすぎると膵が裂けて膵液瘻の原因となるので, 十分注意して行う。とくに soft pancreas と呼ばれる正常膵では注意を要する)。

7. 膵頭部遊離

膵切離面頭側を右方に展開し, 膵頭部領域より門脈へ流入する静脈を結紮・切離する。粗雑な操作を行うと門脈の小血管から出血を来しやすいのでいねいに進める (前立ちは, ツッペルガーゼで門脈に軽く緊張をかける)。前下, 後上膵十二指腸静脈を結紮・切離し, ほかの小

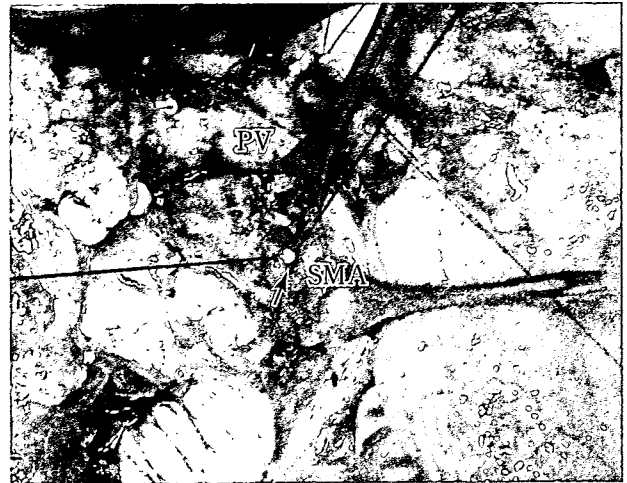


図6 下膵十二指腸動脈の結紮・切離

多くは空腸動脈第一枝より分岐する下膵十二指腸動脈を結紮・切離すると, 膵頭部への流入動脈はすべて結紮されたことになる。

矢印: 下膵十二指腸動脈 SMA: 上腸間膜動脈 PV: 門脈



図7 神経叢郭清

上腸間膜動脈周囲神経叢 (PLsma), 膵頭神経叢第 II 部, 膵頭神経叢第 I 部, 右腹腔神経節の郭清を行う。PLsma は通常右半周の郭清にとどめる。

血管を切離していくと門脈から膵頭部が遊離される。ついで門脈を左方へ牽引すると SMA 周囲神経叢と膵鉤部が露出する。SMA の末梢側, 中結腸動脈根部中枢側より神経叢の郭清を行う。通常右半周の郭清にとどめる。ここで多くは空腸動脈第一枝より分岐する下膵十二指腸動脈を結紮・切離すると, 膵頭部への流入動脈が