

示し、診断における有用性は認めないと報告している。その他、Ohshioら<sup>19)</sup>、Chenら<sup>21)</sup>、Stromら<sup>22)</sup>も胆汁中 CA19-9 値の測定について診断的意義を認めないと報告している。CA19-9 は正常の膵管や胆管上皮細胞にも存在することが知られており、血清 CA19-9 値が正常の良性胆道疾患患者においても胆汁中では CA19-9 が高濃度に検出されることが判明している。これは血中の CA19-9 が肝細胞で分解され胆汁中に排泄されることによると考えられている。したがって、胆汁中 CA19-9 値は良性胆道疾患でも高値例が多く、良悪性の鑑別診断や腫瘍の早期診断には有用ではないと考えられている。

### III. 胆道癌の遺伝子診断

胆道癌の診断法としては、血清中の腫瘍マーカーや画像診断、細胞診や生検の病理診断が一般的である。近年、遺伝子診断が注目され、活発に開発されるとともに次第に臨床応用がなされるようになってきた。胆道癌では *K-ras*、*p53*、*p16*、*DPC4* 遺伝子に高頻度で遺伝子異常が存在することが明らかとなってきた。細胞の不死化に関与するテロメラーゼ遺伝子異常によるテロメラーゼ活性、テロメラーゼの触媒サブユニットである hTERT (human telomerase reverse transcriptase) mRNA の発現なども胆道癌の遺伝子診断におけるマーカーとして検討されている。遺伝子診断は、従来、切除検体を材料に検討が行われてきたが、最近では生検や胆汁での検討がなされており、術前の確定診断や早期診断への貢献が期待されている。

#### 1. *K-ras* 遺伝子

*Ras* 遺伝子は各種のヒト癌で変異が検出された癌遺伝子であり、アミノ酸レベルでの相同性の高い *K-ras*、*N-ras*、*H-ras* の 3 種類がある。エクソン 1 に存在するコドン 12、13、エクソン 2 に存在するコドン 61 の塩基のいずれかの点突然変異によりアミノ酸が変化すると発癌遺伝子に変化する。

*K-ras* 遺伝子はその異常のほとんどが codon12 に出現し、胆道癌の約 30~85% に認められている。肝内胆管癌では 40~80%、肝外胆管癌では 40~80%、胆嚢癌では 50~85%、乳頭部癌では 40~50% と報告されている<sup>23~25)</sup>。胆汁を検体とした検討では、Itoi ら<sup>26)</sup> は胆嚢癌で 57.1%、Ito ら<sup>27)</sup> は胆管癌で 79% の変異率であったと報告している。Wang ら<sup>28)</sup> は PTBD や ENBD により採取された胆道癌症例の胆汁で 70% の陽性率であったとしているが、胆石症症例の胆汁中でも 20% の陽性率であり、*K-ras* 変異の癌特異性は低いとしてい

る。また、Watanabe ら<sup>29)</sup> は十二指腸液での検討で、胆道癌で 55%、膵癌で 66% の *K-ras* 変異を検出し、上部消化管内視鏡検査時に採取する十二指腸液の *K-ras* 変異検索による胆膵癌スクリーニングの有用性を示唆している。

#### 2. *p53* 遺伝子

*p53* 遺伝子は癌抑制遺伝子の一つであり、第 17 番染色体短腕に存在する。11 のエクソンより構成され、393 個のアミノ酸よりなる蛋白をつくる。*p53* 遺伝子異常は対立遺伝子座の欠失とともに、もう一方の遺伝子の点突然変異により起こり、異常な蛋白が過剰発現され癌化に関与する。この遺伝子変異はヒト各種癌一般に検出され、その頻度差は少なく約半数の症例に認められる。

胆道癌における *p53* 変異の頻度は 20~60%<sup>23)</sup> で、免疫組織法による *p53* 蛋白の過剰発現は 64~92% とかなり高い陽性率が認められている。Itoi ら<sup>30)</sup> は、胆管癌での胆汁中の *p53* 変異の検出率は 44% であったと報告している。Wang ら<sup>28)</sup> は胆汁中の *p53* 変異を検索したところ胆道癌で 50% に陽性であったが、胆石症の 30 例では全例陰性であり、癌特異性は高いと報告している。

#### 3. *p16* 遺伝子

*p16* 遺伝子は細胞周期に関与する遺伝子で、第 9 番染色体短腕に存在し、3 個のエクソンより構成され、156 個のアミノ酸によるタンパク質を作る。細胞周期はサイクリンとサイクリン依存性キナーゼの複合体がリン酸化されることにより進行するが、*p16* はサイクリン依存性キナーゼ 4 に結合してその作用を抑制する蛋白であり、これにより癌化に関与すると考えられている。悪性黒色腫、膵癌、乳癌などの多発家系にこの *p16* 遺伝子変異が関係している。

多田ら<sup>31)</sup> は、解析数は少ないが胆嚢癌の 10 例中 8 例、80% と高率に *p16* 遺伝子の欠失や変異が存在することを報告している。

#### 4. *DPC4* 遺伝子

*DPC4* 遺伝子は膵癌細胞で欠失が認められたことにより同定された。第 18 番染色体長腕に存在し、11 のエクソンより構成され、552 個のアミノ酸によるタンパク質を作る。TGF- $\beta$  の刺激伝導系に関与する遺伝子である。膵癌のみに特異的に認められる遺伝子変異ではないが、膵癌に頻度が高いとして注目される。

Hahn ら<sup>32)</sup> は胆道癌の 32 例中 5 例、16% で *DPC4* 遺伝子変異が認められたと報告している。

#### 5. テロメラーゼ活性と hTERT 発現

テロメアは染色体末端部に存在し、6 塩基の繰り返し

し構造からなる DNA-蛋白複合体で、細胞分裂を繰り返すごとにテロメアは徐々に短縮し、やがて体細胞は染色体の安定性が保たれなくなり細胞死に至る。癌細胞では逆転写酵素であるテロメラーゼが活性化されて、テロメアを進展させることにより、無限の分裂能を維持すると考えられている。テロメラーゼは造血幹細胞や毛根細胞以外の体細胞からは通常検出されないが、ヒト癌組織の 85% 以上にテロメラーゼ活性が認められている。測定法は半定量的な TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol) 法にはじまり、その後蛍光 TRAP 法や *in situ* TRAP 法が開発された<sup>33,34)</sup>。*in situ* TRAP 法では癌細胞が少数でも細胞単位で検索でき、胆汁を検体とした検索で有用である。

Niiyama ら<sup>35)</sup>は、切除組織中のテロメラーゼ活性は胆嚢癌の 73%、胆管癌の 40% に認められたが、良性胆道疾患では認めなかったと報告している。また、Itoi ら<sup>36)</sup>の検討では、胆嚢癌における胆汁中のテロメラーゼ活性は TRAP 法で 13 例中 1 例、9%、*in situ* TRAP 法で 4 例中 3 例、75% であり、良性胆嚢疾患での活性は認めなかった。

テロメラーゼ活性を触媒するサブユニットである hTERT の発現量はテロメラーゼ活性を反映し、RT-PCR 法や抗体を用いた方法で測定が可能である。糸井ら<sup>37)</sup>の検討では、hTERT mRNA は胆道癌の生検組織で 43~67%、胆汁で 67~70% に発現を認めたが、非癌症例には認めなかった。胆汁中の hTERT 発現が高頻度になった理由として高感度の nested RT-PCR を用いたためとしている。この場合、高感度ゆえに非特異バンドを認めることもあり、再現性の有無の確認が必須であると報告している。

## おわりに

胆汁中腫瘍マーカー測定 of 臨床的意義は、鑑別診断から早期診断まで含めてその有用性を示唆する報告は少なく、血中の腫瘍マーカー測定 of 有用性を凌駕するものではない。また、胆汁を検体とした遺伝子診断にしてもその有用性は期待されるが、遺伝子診断の報告の多くは進行胆道癌であり、画像で良悪性の鑑別が困難な症例や、画像診断では描出されないような早期癌に対して遺伝子診断のみで発見可能であるという状況にはまだ至っていない。今後は、早期癌の発見や予後の予測まで可能とする遺伝子診断の発展が期待される。遺伝子診断はいまだ開発途上であり、検査方法の確立や標準化が望まれる。また、遺伝子診断をスクリーニングとして行うにはコストの面やハイリスクク

ループの設定、倫理的、法的、社会的問題など未解決な問題点も多い。

今後、胆道癌の早期診断によって予後の改善を得るためには、より感受性と特異性の高い腫瘍マーカーの開発が急務である。

## 参考文献

- 1) 張 正和, 竹内 正: 膀胱癌と腫瘍マーカー. 臨消内科 5: 399-407, 1990.
- 2) 井村裕夫, 遠藤治郎, 大倉久直, ほか: 新しい腫瘍マーカー「シアリル SSEA-1 抗原」の測定の基礎的検討ならびに臨床的有用性—(2) 各種悪性および非悪性患者血清の測定結果. 癌と化療 14: 1315-1321, 1987.
- 3) Steinberg W: The clinical utility of the CA19-9 tumor-assisted antigen. Am J Gastroenterol 85: 350-355, 1990.
- 4) 北原信三, 上田一夫, 小沢哲郎, ほか: 血清 carbohydrate antigen 19-9 異常高値を示した肝膿瘍併発胆嚢炎・胆石症の 1 例. 日消外会誌 23: 2644-2647, 1990.
- 5) 大川 淳, 亀頭正樹, 赤松大輝, ほか: 血清 CA19-9 値が超異常高値を示した総胆管結石症の 1 例. 日消外会誌 26: 1085-1089, 1993.
- 6) 船本慎作, 木川三四郎, 平井修二, ほか: 血中 CA19-9 が著しく高値であった黄色肉芽腫性胆嚢炎の 1 例. 日消外会誌 28: 1848-1852, 1995.
- 7) 明石 諭, 山本雅敏, 細井孝純, ほか: 血清 CA19-9 値が異常高値を示した胆嚢炎の 1 例. 日消外会誌 40: 438-443, 2007.
- 8) Metzgar RS, Gaillard MT, Levine SJ, et al.: Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cells defined by murine monoclonal antibodies. Cancer Res 42: 601-608, 1982.
- 9) 梅山 馨, 竹内 正, 鄭 容錫, ほか: 新しい膀胱関連 SPan-1 抗原の測定法とその臨床的有用性に関する検討. 膀胱 3: 22-23, 1988.
- 10) 吉村龍太, 芳賀克夫, 江上 寛, ほか: 腫瘍マーカー CA 19-9 および CA 125 の消化器疾患における臨床的意義: 特に膀胱癌, 胆道癌診断の有用性について. 日消外会誌 18: 1687-1692, 1985.
- 11) 渡辺義二, 竜宗正, 菊池俊之, ほか: 悪性胆道疾患における胆汁 CEA 測定の臨床的意義. 日癌治療会誌 17: 803-804, 1982.
- 12) 西田康一, 松村直幸, 堀田忠弘, ほか: 胆汁 CEA 測定による肝胆道系悪性腫瘍の診断. 医学のあゆみ 112: 444-446, 1980.
- 13) Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoie KD, et al.: Biliarycarcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. Am J Surg 171: 147-152, 1996.
- 14) 古川正人, 伊藤新一郎, 中田俊則, ほか: 胆道系悪性腫瘍診断における胆汁中 CEA 測定の意義. 日消誌 81: 2561-2567, 1984.
- 15) 鬼束惇義, 矢野好弘, 山田直樹, ほか: 胆道疾患にお

- ける胆汁中 CEA について. 外科治療 52 : 129-133, 1985.
- 16) 炭山嘉伸, 宅間哲雄, 鈴木 茂, ほか: 膵胆道疾患における胆汁 CEA 測定の意義. 日臨外会誌 11 : 1416-1422, 1984.
  - 17) 矢野好弘: 胆汁中 carcinoembryonic antigen, non-specific cross-reacting antigen, biliary glycoprotein—その測定と臨床的意義について—. 日外会誌 87 : 1432-1442, 1986.
  - 18) 永野浩昭, 佐々木洋, 今岡真義, ほか: 胆汁 CEA 高値により診断しえた先天性肝内胆道拡張症併存肝内胆管癌の 1 例. 日臨外会誌 25 : 886-890, 1992.
  - 19) Ohshio G, Manabe T, Watanabe Y, et al. : Comparative studies of DU-PAN-2, carcinoembryonic antigen, and CA19-9 in the serum and bile of patients with pancreatic and biliary tract diseases : evaluation of the influence of obstructive jaundice. *Am J Gastroenterol* 85 : 1370-1376, 1990.
  - 20) Akdogan M, Parlak E, Kayhan B, et al. : Are serum and biliary carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 determinations reliable for differentiation between benign and malignant biliary disease? *Turk J Gastroenterol* 14 : 181-184, 2003.
  - 21) Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, et al. : The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma—the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 49 : 616-620, 2002.
  - 22) Strom BL, Iliopoulos D, Atkinson B, et al. : Pathophysiology of tumor progression in human gallbladder : flow cytometry, CEA, and CA 19-9 levels in bile and serum in different stages of gallbladder disease. *J Natl Cancer Inst* 81 : 1575-1580, 1989.
  - 23) 大橋一夫, 中島祥介: 胆道癌の発生部位と進展様式からみた遺伝子異常の特徴. 胆と膵 25 : 357-364, 2004.
  - 24) 糸井隆夫, 中村和人, 祖父尼淳, ほか: 胆道疾患における病理診断と遺伝子診断. 臨消内科 18 : 1161-1169, 2003.
  - 25) Ohashi K, Tstsumi M, Nakajima Y, et al. : Ki-ras point mutations and proliferation activity in biliary tract carcinomas. *Br J Cancer* 74 : 930-935, 1996.
  - 26) Itoi T, Watanabe H, Ajioka Y, et al. : APC, K-ras codon 12 mutations and p53 gene expression in carcinoma and adenoma of the gall-bladder suggest two genetic pathways in gall-bladder carcinogenesis. *PatholInt* 46 : 333-340, 1996.
  - 27) Ito R, Tamura K, Ashida H, et al. : Usefulness of K-ras gene mutation at codon 12 in bile for diagnosing biliary strictures. *Int J Oncol* 12 : 1019-1023, 1998.
  - 28) Wang Y, Yamaguchi Y, Watanabe H, et al. : Usefulness of p53 gene mutations in the supernatant of bile for diagnosis of biliary tract carcinoma : comparison with K-ras mutation. *J Gastroenterol* 37 : 831-839, 2002.
  - 29) Watanabe H, Ha A, Hu YX, et al. : K-ras mutations in duodenal aspirate without secretin stimulation for screening of pancreatic and biliary tract carcinoma. *Cancer* 86 : 1441-1448, 1999.
  - 30) Itoi T, Takei K, Shinohara Y, et al. : K-ras codon 12 and p53 mutations in biopsy specimens and bile from biliary tract cancers. *PatholInt* 49 : 30-37, 1999.
  - 31) 多田 稔, 川邊隆夫, 小俣政男: 胆嚢癌の病理. 新しい指標—遺伝子異常と核 DNA 量—. 肝・胆・膵フロンティア 2 胆嚢癌, 二川俊二編, 診断と治療社, 23-25, 1998.
  - 32) Hahn SA, Bartsch D, Schroers A, et al. : Mutations of the DPC4/Smad4 gene in biliary tract carcinoma. *Cancer Res* 58 : 1124-1126, 1998.
  - 33) Shay JW, Wright WE : Telomerase activity in human cancer. *Curr Opin Oncol* 8 : 66-71, 1996.
  - 34) Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Sano T, et al. : Non-radioisotopic and semi-quantitative procedure for terminal repeat amplification protocol. *Jpn J Cancer Res* 87 : 329-331, 1996.
  - 35) Niiyama H, Mizumoto K, Kusumoto M, et al. : Activation of telomerase and its diagnostic application in biopsy specimens from biliary tract neoplasms. *Cancer* 85 : 2138-2143, 1999.
  - 36) Itoi T, Ohyashiki K, Yahata N, et al. : Detection of telomerase activity in exfoliated cancer cells obtained from bile. *Int J Oncol* 15 : 1061-1067, 1999.
  - 37) 糸井隆夫, 中村和人, 篠原 靖, ほか: 胆道癌の遺伝子診断—テロメラーゼを中心に—. 胆と膵 22 : 1073-1079, 2001.

\* \* \*

臨床経験

## 切除・非切除膵癌に対する Gemcitabine を中心とした 化学療法の有用性

宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科

大内田次郎 千々岩一男 今村 直哉 永野 元章  
旭吉 雅秀 大谷 和広 甲斐 真弘 近藤 千博

膵癌(浸潤性膵管癌)の生存率は、Gemcitabineの使用により改善してきている。今回、教室における切除、非切除膵癌例で化学療法および化学放射線療法の有用性を検討した。1992年から2006年までに経験した140例の膵癌を対象とした。切除例は41例でそのうち切除時遠隔転移と肉眼的に癌遺残を認めた8例、上皮内癌1例の9例を除いた32例を切除群、非切除99例を非切除群とし、各群で治療の有無における予後を比較した。切除群で術後補助療法を施行した群と施行しなかった群の術後3年生存率はそれぞれ47%と19%、3年無再発率は48%と20%で術後補助療法群で有意に良好であった。非切除例でも1年生存率は26%と6%で、治療を施行した群が有意に良好であった。膵癌では、積極的な根治的外科切除に加えて術後補助療法を行うことによってさらに予後が改善し、非切除膵癌でも化学療法を中心とした治療により予後の延長を認め、その有用性が示された。

### はじめに

膵癌(浸潤性膵管癌)は、診断用医療機器が進歩した現在でも、進行するまで症状が出現しにくいことや早期発見が困難であることから、消化器癌の中でも最も予後不良な疾患の一つである。本邦における膵癌の切除率は1981年の24.1%と比較して2000年で42.6%と上昇したが<sup>1)</sup>、切除例の5年生存率は18.2%<sup>2)</sup>といまだ満足できるものではない。欧米の報告でも膵癌全体の5年生存率は5%以下であり、根治切除が可能であった症例はわずか10%程度で、その5年生存率は12~15%である<sup>3,4)</sup>。それゆえに予後改善のためには根治的外科手術だけでなく、化学療法や放射線療法などの補助療法を併用した集学的治療が不可欠であることが示唆される。一方、切除不能膵癌症例や再発症例に対するGemcitabine(以下、GEM)による化学療法の有効性が示唆されており、現在では標準治療として認識されている。

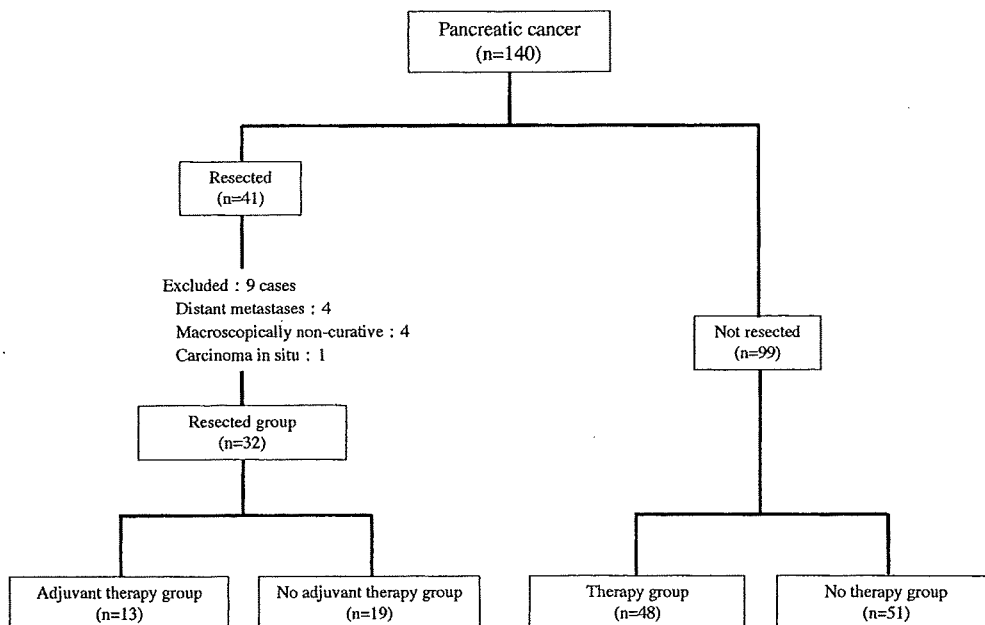
我々は膵癌非切除、再発例に対しては2002年から、切除例に対する術後補助療法としては2003年からGEMを使用してきた。今回、膵癌切除例および非切除例それぞれでGEMを中心とした化学療法および放射線療法の有用性について検討した。

### 対象と方法

対象は1992年1月から2006年12月までに宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科(第1外科)で入院加療を行った膵臓癌のうち、予後不明1例を除いた140例の膵癌(浸潤性膵管癌)を対象とした。そのうち、膵切除を行ったのは41例で、病理組織学的診断の結果上皮内癌でstage 0であった1例、切除時遠隔転移を認めた4例、肉眼的に癌遺残を認めた4例を除いた浸潤性膵管癌32例を切除群とし、術後補助療法を行った13例を切除補助療法(+)群、術後補助療法を行わなかった19例を切除補助療法(-)群として比較検討した。さらに、非切除例99例のうち化学療法を中心とした治療を行った48例を非切除治療(+)群、治療を行わなかった51例を非切除治療(-)群として

<2007年11月28日受理>別刷請求先:千々岩一男  
〒889-1692 宮崎郡清武町木原5200 宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科

Fig. 1 The patients enrolled in this study.



比較検討した (Fig. 1). 非切除例 99 例のうち治療前に細胞診や生検により膵癌の確定診断が得られた症例は 55 例 (55.6%) であった.

13 例の切除補助療法 (+) 群には全例に化学放射線療法を勧め、同意のあった 11 例に化学放射線療法を行い、放射線療法を拒否した 2 例には化学療法のみを行った. 放射線は 45Gy から 54Gy を膵床部に照射した. 化学療法は 12 例に GEM 単独療法, 1 例に GEM と TS-1 の併用療法を行った. 11 例の放射線併用治療中の GEM 投与量は 350mg/m<sup>2</sup>/日, 放射線療法終了後は 1,000mg/m<sup>2</sup>/日投与し, 3 週投与 1 週休薬で計 6 回行った. 化学療法単独治療における GEM の投与量は 1,000mg/m<sup>2</sup>/日とし, TS-1 併用時には TS-1 を 40mg/日と GEM を 500mg/m<sup>2</sup>/日に減量して施行した. 切除後補助療法の有無にかかわらず, 再発を認めた 15 例 (切除補助療法 (+): 8 例, 切除補助療法 (-): 7 例) には化学療法を行った. 化学療法の内訳は GEM 単独 1,000mg/m<sup>2</sup>/日を 8 例, GEM 500mg/m<sup>2</sup>/日と TS-1 40mg/日の併用療法を 5 例, GEM 1,000mg/m<sup>2</sup>/日と 5Fu 500mg/body/日の併用療法を 1 例, TS-1 80mg/日の単独療法を 1 例に行った.

非切除群 99 例のうち 48 例で化学療法や放射線療法あるいは併用療法を施行した. 2001 年以前は 5Fu, CDDP, MMC を組み合わせた化学療法のみを 4 例に, 放射線療法のみを 1 例に行った. 2002 年以後の化学療法は GEM 単独 1,000mg/m<sup>2</sup>/日を 35 例に, GEM 500~1,000mg/m<sup>2</sup>/日に 5Fu 500mg/body/日または TS-1 40mg/日を併用した化学療法を 5 例に, 5Fu, CDDP, MMC の併用療法を 1 例に, 放射線療法のみを 2 例に行った. この化学療法を行った 41 例のうち 19 例に放射線療法を併用した. 結果として, 26 例に化学療法のみ, 19 例に化学放射線療法を, 3 例に放射線療法のみを行った.

累積生存率は Kaplan-Meier 法で算出し, 統計学的有意差の検討は Wilcoxon 検定および  $\chi^2$  検定で行い, p 値 0.05 未満を有意差ありとした.

### 結 果

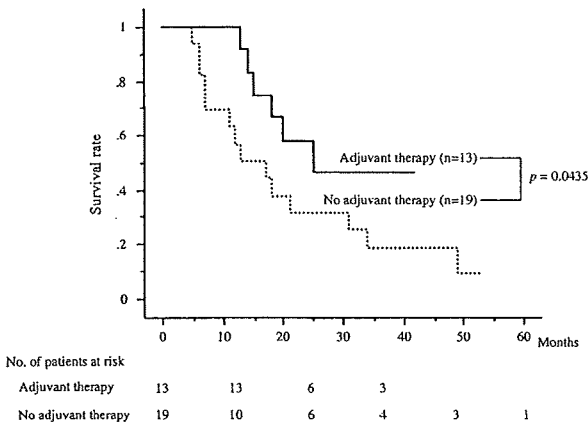
切除例: 切除補助療法 (+) 群 13 例と切除補助療法 (-) 群 19 例の背景因子を示す (Table 1). 年齢, 性別, 病理組織学的病期, R 因子, T 因子, N 因子などすべてで 2 群間に差を認めなかった. 切除補助療法 (+) 群の 50% 生存期間は 24 か月, 1 年生存率が 100%, 2 年生存率が 58.3%, 3 年生存

**Table 1** Clinical and pathological characteristics in patients who underwent surgical resection with and without postoperative adjuvant therapy

	Adjuvant therapy group (n = 13)	No adjuvant therapy group (n = 19)	P Value
Age (yrs), range (median)	46-81 (68.1)	55-84 (68.9)	0.7955
Gender (Male/Female)	7/6	13/6	0.4029
fStage (I-II/III-IVb)*	1/12	4/15	0.2878
Residual tumor (R0/R1)*	10/3	13/6	0.5966
pT (T1-T2/T3-T4)*	1/12	3/16	0.4964
pN (N0/N1-N2)*	6/7	10/9	0.7189
Location (head/body and tail)	7/6	11/8	0.8206

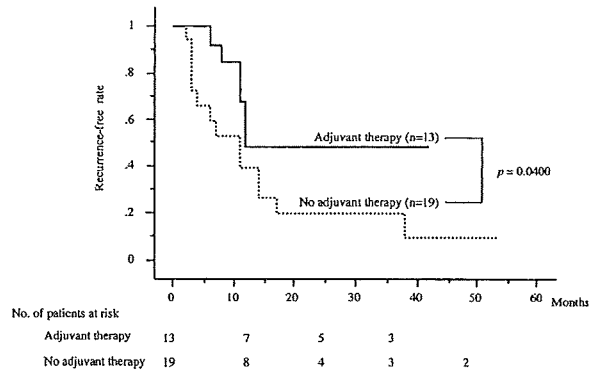
\* Pathological results based on the General Rules for the Study of Pancreatic Cancer in Japan (The 5th edition)

**Fig. 2** The overall survival rates in patients who underwent surgical resection for pancreatic cancer with respect to postoperative adjuvant therapy.



率が46.7%であったのに対して、切除補助療法(-)群の50%生存期間は13か月、1年生存率が57.0%、2年生存率が31.7%、3年生存率が19.0%で、補助療法を施行した群で有意に生存期間の延長を認めた(p=0.0435)(Fig. 2)。無再発期間に関しては切除補助療法(+)群の50%無再発期間は11か月、1年無再発率、3年無再発率ともに48.4%であったのに対して、切除補助療法(-)群の50%無再発期間は7か月、1年無再発率が39.7%、3年無再発率が19.9%と、補助療法を施行した群で有意に無再発期間の延長も認めた(p=0.0400)

**Fig. 3** The disease-free survival rates in patients with and without postoperative adjuvant therapy after resection for pancreatic cancer.



**Table 2** Clinical characteristics in patients with unresected pancreatic cancer who received therapy and not

	Therapy group (n = 48)	No therapy group (n = 51)	P Value
Age (yrs), range (median)	39-83 (63.0)	43-88 (69.8)	0.0020
Gender (Male/Female)	31/17	26/25	0.1711
fStage (I-III/IVa-IVb)	2/46	9/42	0.0329
cT (T1-T2/T3-T4)	2/46	5/46	0.2741
cN (N0/N1-N3)	21/27	31/20	0.0898
cM (M0/M1)	11/37	26/25	0.0039
Location (head/body and tail)	30/18	39/12	0.0879

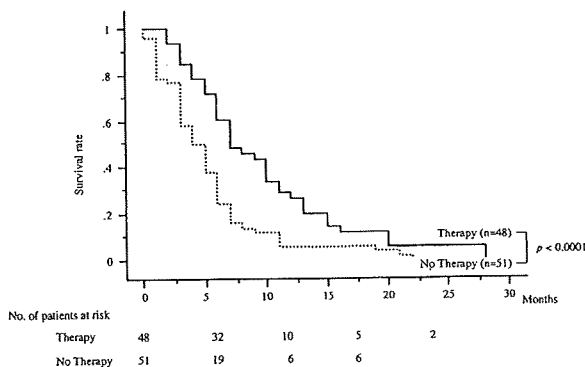
\* Pathological results based on the General Rules for the Study of Pancreatic Cancer in Japan (The 5th edition)

(Fig. 3).

非切除例：非切除治療(+)群48例と非切除治療(-)群51例の背景因子を示す(Table 2)。治療を施行した群のほうが平均年齢63歳と若く、遠隔転移を有意に多く認め、病期も有意に進行例が多かった。非切除治療(+)群の50%生存期間は6か月、1年生存率が26.3%、2年生存率が5.9%であったのに対して、非切除治療(-)群の50%生存期間は4か月、1年生存率が6.0%、2年生存率が0%で、治療施行群で有意な生存期間の延長を認めた(p<0.0001)(Fig. 4)。

非切除症例に対する治療施行群のうち、化学療法のみを施行した群26例と化学療法に放射線療

Fig. 4 The overall survival rates in patients with unresected pancreatic cancer who received adjuvant therapy or not.



法を併用した群 19 例に分類し比較検討を行ったが、2 群間で生存率に有意差を認めなかった ( $p = 0.7694$ ) (Fig. 5).

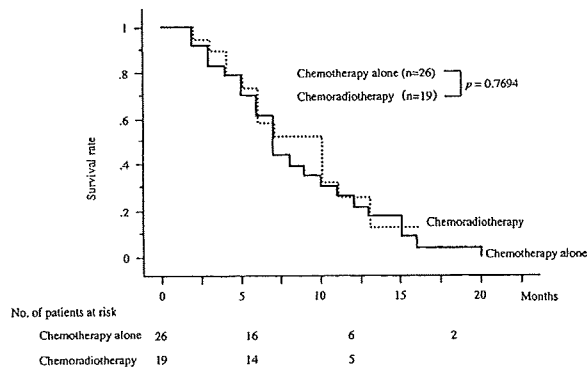
#### 考 察

今回の検討から、膵癌切除後の GEM を中心とした補助療法は生存期間と無再発期間を有意に延長させることが示唆された。非切除例においても化学療法を中心とした治療は生存期間を延長させたが、放射線照射を併用することによる延命効果は明らかでなかった。

1997 年に Burris ら<sup>9)</sup>によって膵癌の治療として GEM が 5-Fu と比較し症状緩和効果や 1 年生存率で有意に良好であったことが報告されて以来、GEM は化学療法における膵癌の第 1 選択薬となった。本邦でも 2001 年に保険適応となり、2004 年に公表された膵癌に対する診療ガイドラインでも、遠隔転移を有する切除不能膵癌に対する 1 次化学療法の薬剤として GEM が Grade A として推奨されている<sup>9)</sup>。江川ら<sup>7)</sup>は全国集計による膵癌(浸潤性膵管癌)の年代別生存率を調査し、GEM が保険適応となった 2001 年以降とそれ以前では GEM 治療による予後改善を認めており、より効果的な根治切除術後補助療法としての可能性が期待されると述べている。

膵癌術後補助療法の有効性を randomized control trial (以下、RCT) で評価した報告は少なく、一致した見解はまだ得られていない。術後補助療法に関する有用性について 5Fu を用いた補助療

Fig. 5 The overall survival rates with chemoradiotherapy and chemotherapy alone in unresected cases of pancreatic cancer.



法に関する大規模な RCT として European Study Group of Pancreatic Cancer Trial-1 (ESPAC-1) がヨーロッパで行われ、化学療法単独群では無治療群と比較して有意な延命効果を認められたが、化学放射線療法では延命効果がみられず、逆に化学療法治療前に行う化学放射線療法は生存率を下げると報告され、その理由として化学放射線療法の影響によりその後の化学療法の開始が遅れていることが原因であると推測されている<sup>9)</sup>。GEM に関しては Oettle ら<sup>9)</sup>が大規模な多施設無作為前向き試験を行っており、膵癌切除後の化学療法群は経過観察群と比較して無再発生存期間を有意に延長することを報告している。我々の結果でも術後補助療法 (+) 群は術後補助療法 (-) 群と比較して有意に予後の延長と無再発期間の延長を認め、術後補助療法としての GEM の有用性が示唆された。

切除不能膵癌に対する化学療法としては、現在 GEM が第 1 選択薬として認められている。今回の非切除膵癌例の結果でも GEM を中心とした治療群は、治療を行わなかった best supportive care 群と比較して有意な生存期間の延長を認めた。非切除治療 (+) 群に有意に遠隔臓器転移例が多く病期も進行例が多かったことから、治療の延命効果が示唆される。放射線療法に関しては放射線抵抗性の膵癌に対しては単独治療での効果がほとんど期待できないため、抗癌剤との併用療法が行われ、種々の報告がある。PubMed を用い、1965

年から2007年まで「pancreatic neoplasm」,「chemotherapy」,「radiotherapy」をキーワードとして検索したところ, 5Fuを中心とした化学放射線療法が化学療法単独や放射線単独療法よりも有意に予後が延長するという報告<sup>10)11)</sup>, GEMに対する放射線の増感作用<sup>12)</sup>, GEMを用いた化学放射線療法の有用性<sup>13)14)</sup>などが報告されている。我々も切除不能膵癌に対して, GEMを中心とした化学放射線療法と化学療法単独治療を行ってきたが, これらの群間に有意差を認めなかった。これに関しては放射線療法併用時のGEM投与量や投与方法が適切であったのか検証する必要がある。今回の結果から一概に無効とは結論できない。また, 放射線併用による疼痛緩和や quality of life の改善効果も認められ, GEMと放射線併用療法の有効性に関してはさらなる検討が必要と考えられる。

GEMは, 膵癌の予後改善に大きな影響をもたらしたが, GEM単剤治療では限界がある。予後が延長したとはいえ他臓器癌と比較すると膵癌は依然として極めて予後不良な疾患であることには変わりがないことから, GEMを中心とした多剤併用療法の検討が多く施設で行われている。GEM単独群と比較してGEMとの併用療法群で生存期間の延長に有意差を認めた薬剤に, Mooreら<sup>15)</sup>による分子標的薬剤の一つである上皮成長因子受容体(human epidermal growth factor receptor type 1: HER1/EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤のErlotinibに関する報告がある。しかし, この併用療法で生存期間に有意差を認めているものの, 50%生存期間はわずかに約10日間程度の延長であることから, まだ検討の余地があるものと考えられる。本邦でも2006年8月に膵癌に対してTS-1が保険適応になったことから切除不能膵癌や術後補助療法としてGEMとTS-1の併用投与を行っている施設も増えてきており, その有効性に関しても良好な成績が報告されてきている<sup>16)17)</sup>。今後, GEMと他剤の併用療法とGEM単独療法との大規模な比較試験による結果が期待される。

#### 文 献

1) 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括。膵臓  
18: 101—169, 2003

- 2) 吉田雅博, 高田忠敬, 安田秀喜ほか: 膵癌の外科的治療と成績。欧米との比較—膵癌治療成績向上のための拡大手術と合理的手術。内科 86: 912—918, 2000
- 3) Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV et al: Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Is it really improving? Ann Surg 221: 59—66, 1995
- 4) Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM et al: Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. Cancer 75: 2069—2076, 1995
- 5) Burris HA, Moore MJ, Andersen J et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 15: 2403—2413, 1997
- 6) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年度版。金原出版。東京, 2006
- 7) 江川新一, 砂村眞琴, 松野正紀ほか: 全国集計による長期生存膵管癌の実態。消画像 8: 413—419, 2006
- 8) 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
- 9) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. JAMA 297: 267—277, 2007
- 10) Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. J Natl Cancer Inst 80: 751—755, 1988
- 11) Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ et al: Combined 5-fluorouracil and Supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 2: 865—867, 1969
- 12) Milas L, Fujii T, Hunter N et al: Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. Cancer Res 59: 107—114, 1999
- 13) Blackstock AW, Bernard SA, Richards F et al: Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 17: 2208—2212, 1999
- 14) McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I et al: Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 19: 4202—4208, 2001



- 15) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al : Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25 : 1960—1966, 2007
- 16) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M et al : A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* 69 : 421—427, 2005
- 17) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T et al : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 94 : 1575—1579, 2006

### Improved Patients Outcomes by Chemotherapy mainly with Gemcitabine for Resected and Unresected Pancreatic Cancer

Jiro Ohuchida, Kazuo Chijiwa, Naoya Imamura, Motoaki Nagano,

Masahide Hiyoshi, Kazuhiro Ohtani, Masahiro Kai and Kazuhiro Kondo

Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine

Chemotherapy with gemcitabine (GEM) has improved the survival of patients with pancreatic cancer. We studied the efficacy of adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy, mainly with GEM, in those with resected and unresected pancreatic cancer. Of 140 patients with pancreatic cancer from January 1992 to December 2006, 41 underwent surgical resection and 99 did not. Of the 41 undergoing resection, 8 with distant organ metastasis or macroscopic residual tumor and one with carcinoma in situ were excluded, giving us 32 resected and 99 non resected subjects for this study. These two groups were subdivided based on adjuvant therapy and overall and disease-free survival were compared between groups. In the resected group, the overall and disease-free survival rates 3 years after surgical resection were significantly better in patients undergoing postoperative adjuvant therapy than in these who did not (47% vs. 19% and 48% vs. 20%). Overall survival at one year in unresected cases with adjuvant therapy was significantly better than without adjuvant therapy (26% vs. 6%). No significant difference in survival was observed between chemotherapy alone and chemoradiotherapy in the non resected group. These results suggest that adjuvant therapy after complete resection for pancreatic cancer and for unresected advanced pancreatic cancer is useful in improving the outcome.

**Key words :** adjuvant therapy, chemotherapy, pancreatic cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 717—722, 2008]

**Reprint requests :** Kazuo Chijiwa Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine

5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, 889-1692 JAPAN

Accepted : November 28, 2007

外科治療 Vol. 96 (2007:増刊)

腫瘍外科治療の最前線

## G. 腓の腫瘍性疾患 腓 体 尾 部 癌

島田 和明 小菅 智男  
阪本 良弘 江崎 稔

永 井 書 店

## 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)<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>によると、膵体尾部癌切除例は膵癌全体の20%であった。自験例<sup>3)</sup>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<sup>3)</sup>。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として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<sup>4)</sup>。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TS<sub>1</sub>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13mm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

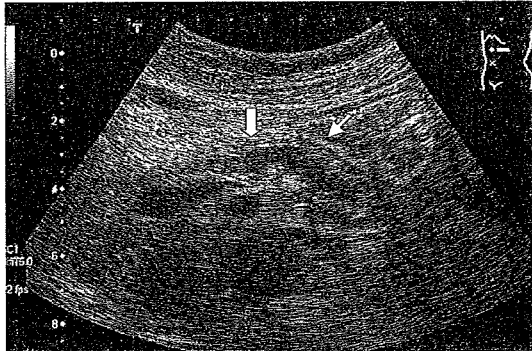


図1 小膵癌の超音波像

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うるかである。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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。進展形式について自験例によると、膵体尾部癌肉眼的治療切除例中、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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。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。

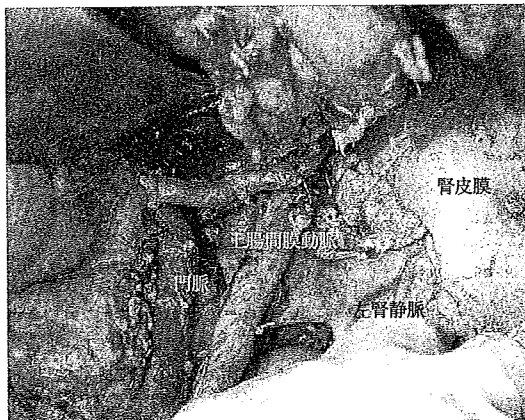


図3 切除後の術中写真  
門脈上腸間膜動脈が右縁，腎静脈腎皮膜が底面となる。

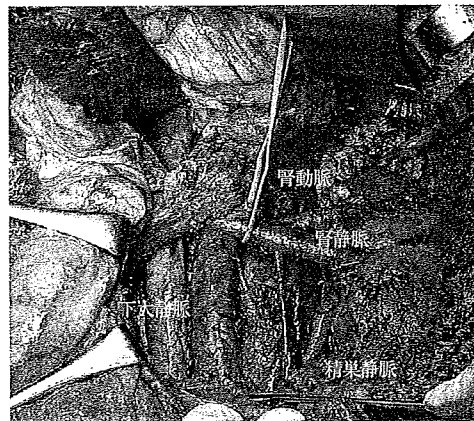


図4 大動脈周囲のリンパ節郭清を行った症例の術中写真

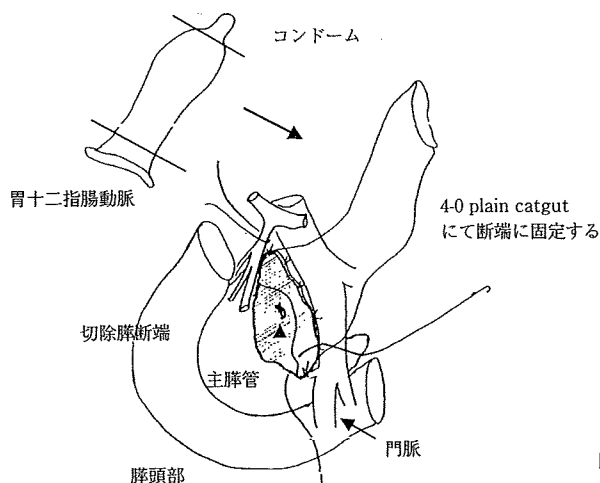


図5 膵体尾部切除後，コンドームによる膵断端被覆(文献8より引用)

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<sup>6)</sup>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8cmの円筒を用いエレクトロン30gy(エネルギー9MeV)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 pancreatosplenectomy

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<sup>6)</sup>。実際には尾崎ら<sup>5)</sup>が提唱した術式と同様のものである。

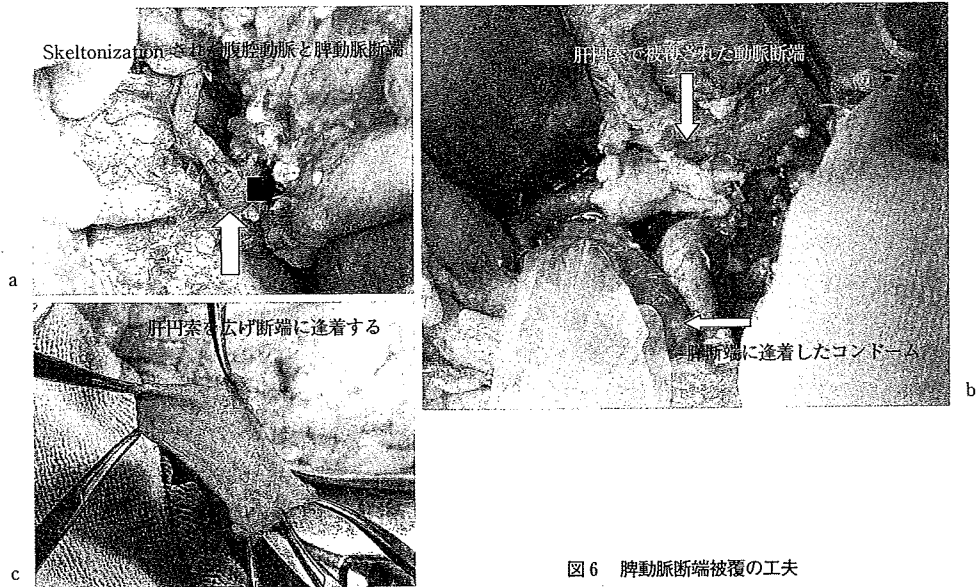


図6 脾動脈断端被覆の工夫

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<sup>35)6)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。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なドレナージ<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>11)</sup>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. *Hepato-gastroenterology* 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<sup>1)~3)</sup>。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<sup>4)5)</sup>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<sup>6)</sup>。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。

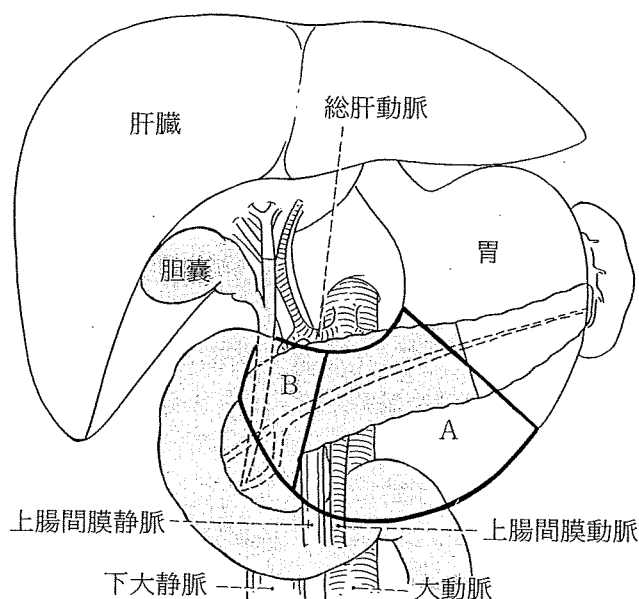


図1 膵頭十二指腸切除における臓器の切除範囲  
A + B : 広範胃切除, B : 前庭部切除



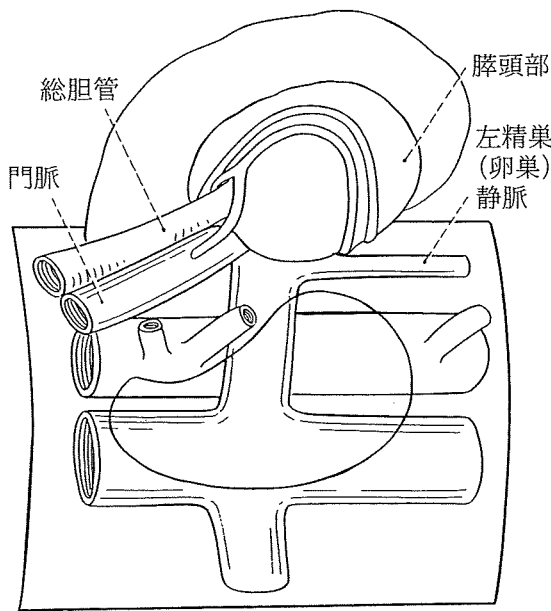


図 2 後腹膜の切除範囲

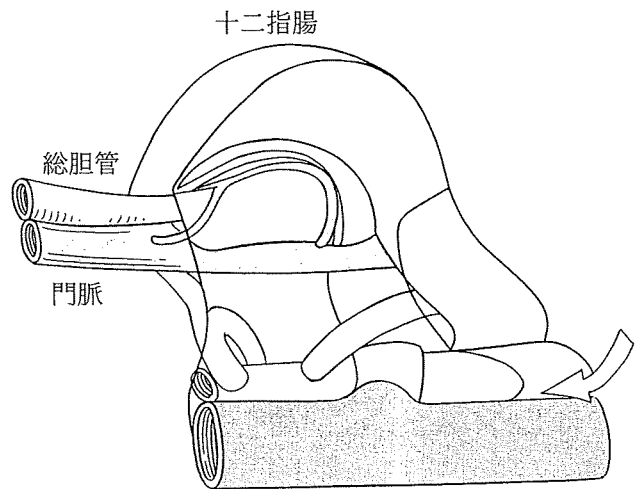


図 3 脾頭部の授動

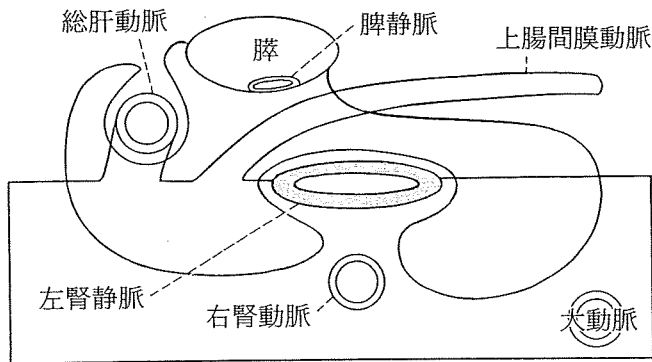


図 4 後腹膜郭清の範囲 (縦断図)

## 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. 脾頭部の授動

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剥離し

ておく。十二指腸第三部を結腸間膜から鈍的に剥離し、空腸起始部に至っておく (図 3)。脾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、左腎静脈前面の剥離面に連続させる (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胆管を切離する。固有肝動脈の走行に沿って漿膜を切開し、結合組織を脾臓側へ付けていくように剥離を進める (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、全周を剥離する。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)。

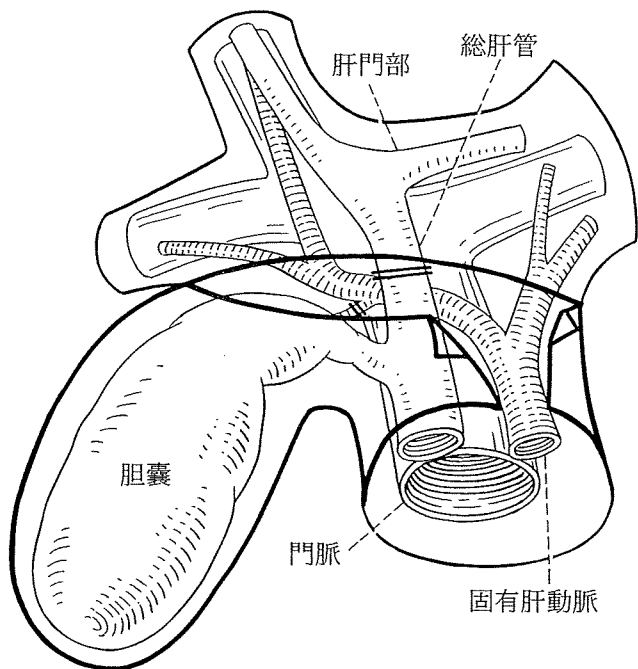


図5 肝十二指腸間膜の郭清

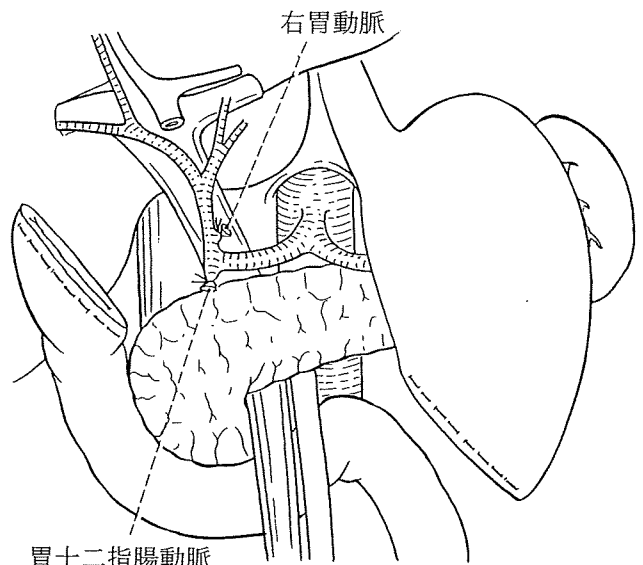


図6 胃切離後の術野

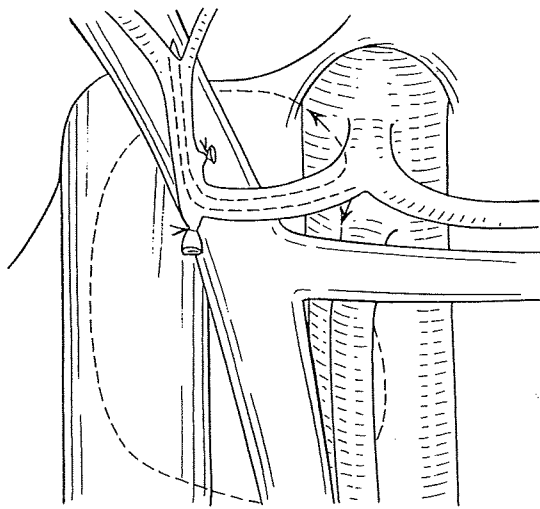


図7 肝動脈に沿った郭清と後腹膜郭清との関係

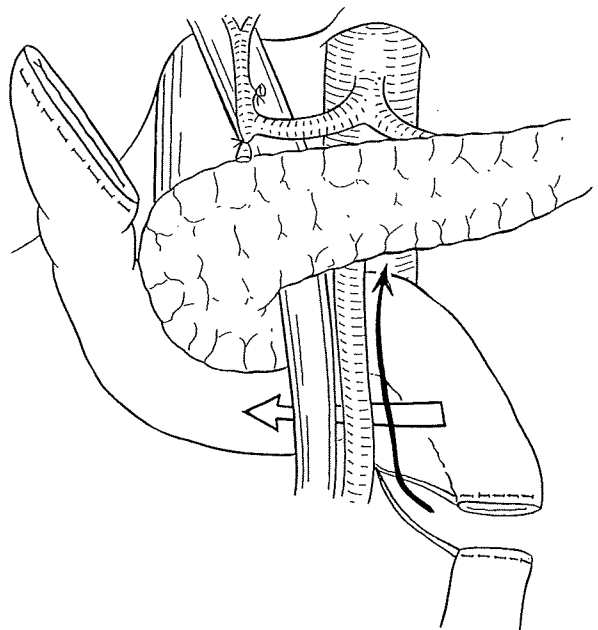


図8 空腸起始部の処理

#### 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。臍頭鉤部から上腸間膜静脈へ流入する静脈枝も切離し

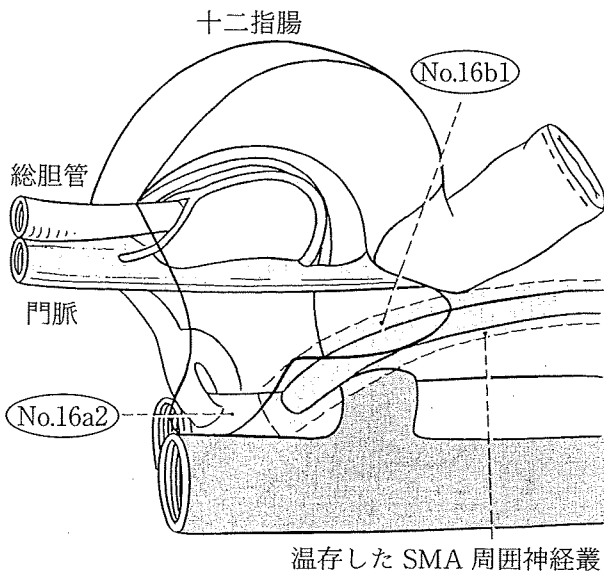


図 9 No.16a2 領域組織の郭清

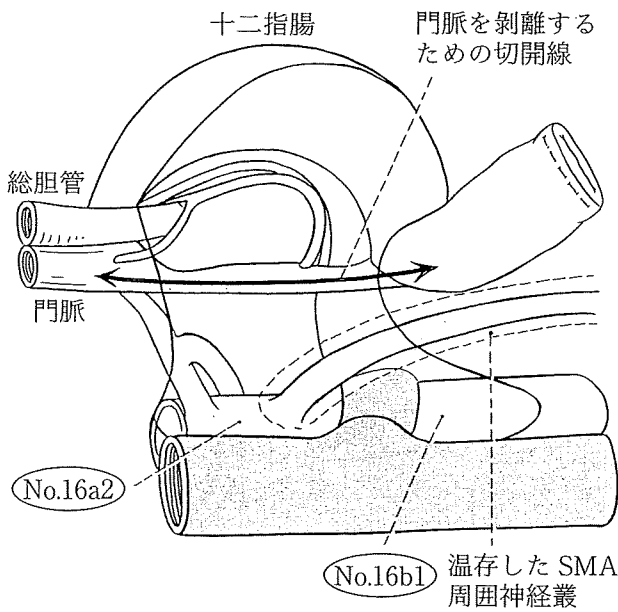


図 11 門脈を温存する場合の後腹膜切離法(立体図)

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)。

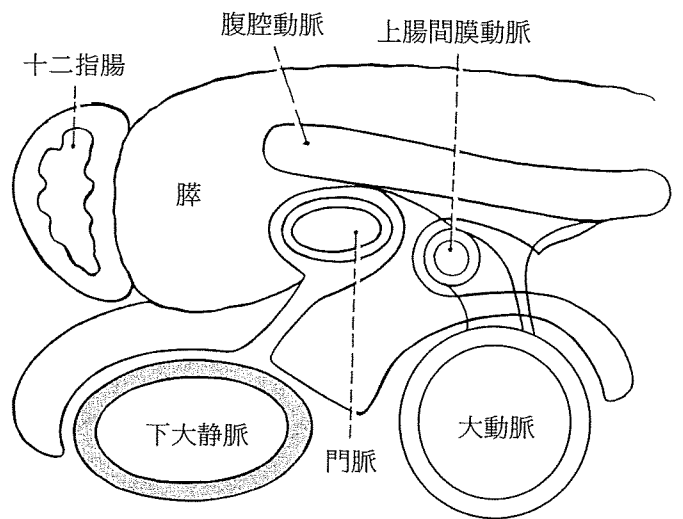


図 10 門脈を温存する場合の後腹膜切離法(横断図)

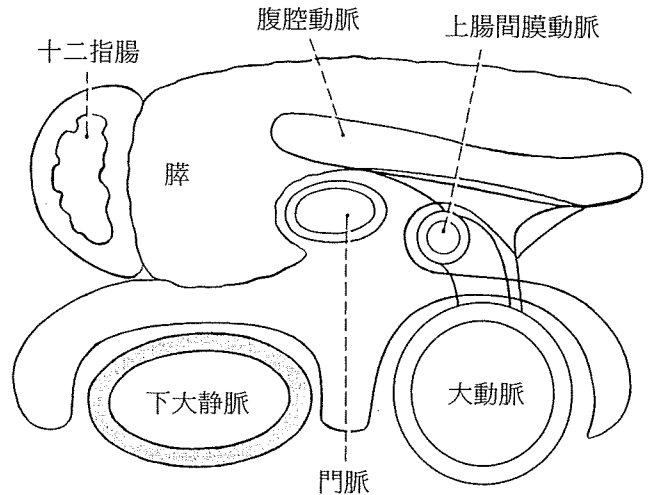


図 12 門脈・上腸間膜静脈を合併切除する場合の後腹膜切離法(横断面)

## 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

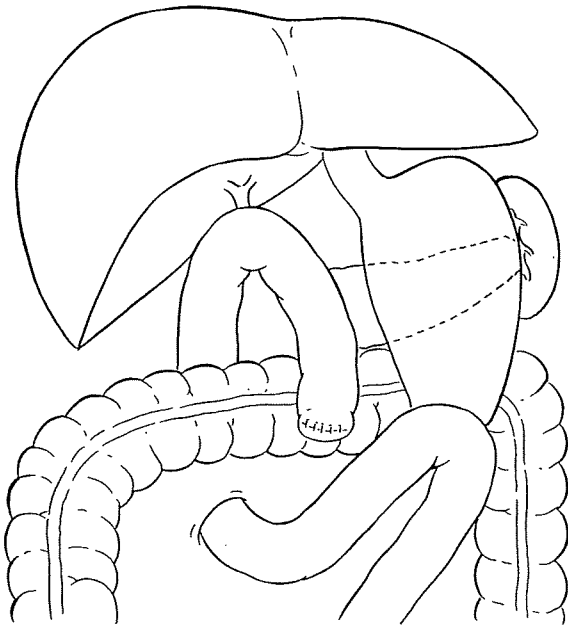


図 13 消化管再建の方法

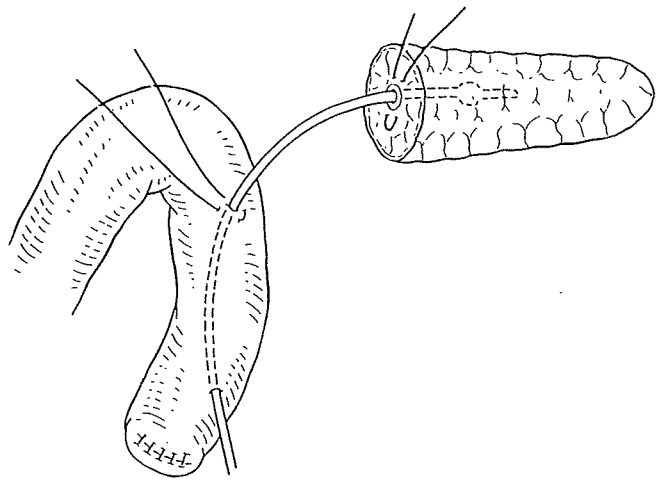


図 14 膵管ステントの固定

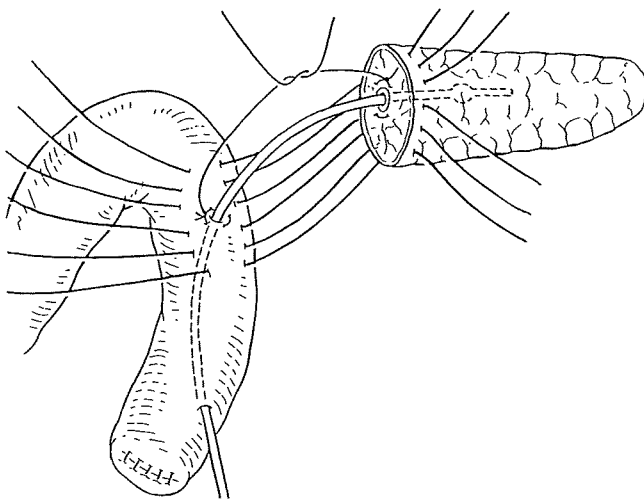


図 15 膵実質と空腸の縫合

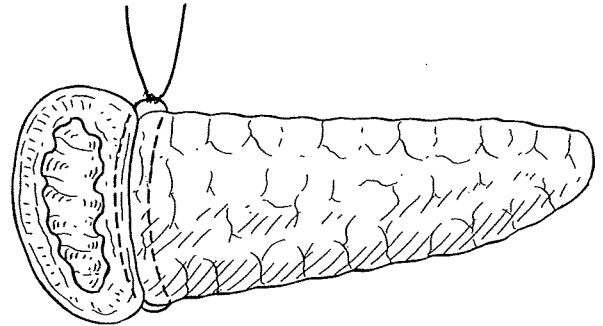


図 16 膵実質と空腸の縫合 (断面図)

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<sup>7)</sup>。筆頭著者の頻用する方法は、いわゆる柿田式吻合<sup>8)</sup>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。