

analysis (n=311)ではGEM群のMSTが24.2ヵ月、経過観察群が20.5ヵ月で有意差が示された(p=0.02)。

類似したRCTが日本でも行われており、その結果が2007年のECCO14で報告された¹⁹⁾。このRCTでも、R0, R1の症例が対象となり、3年間で119人が登録され118人が解析対象となった。GEM群に対しては、CONKO-001よりも短い3コースの治療が行われ、3コース完遂率は76%であった。GEM関連の重篤な毒性はまれであったが、Grade 3以上の好中球減少が約70%の患者に認められ、切除後は副作用が強く出る可能性が示唆された。DFSに関しては、GEM群が経過観察群よりも有意に優れた結果となった(GEM群: DFS中央値11.4ヵ月、1年DFS率49.0%、経過観察群: DFS中央値5.0ヵ月、1年DFS率26.7%、p=0.01)。一方、全生存期間については、有意差こそ認められなかったものの(p=0.29)、GEM群のMST 22.3ヵ月、経過観察群18.4ヵ月、ハザード比0.75(95%信頼区間0.51~1.22)で、GEMに良好な傾向が認められた。これらの結果はCONKO-001の結果と非常に似ており、GEMの補助療法としての有用性が高い再現性をもって示されたと考えられる。

現在、5-FU+LVとGEMの比較を目的とした、大規模な補助化学療法のRCTが国際共同試験として行われている(ESPAC-3)²⁰⁾。対象は肉眼的治癒切除例(R0, R1)で、両群合わせて1,030人の登録が見込まれており、治療期間はそれぞれ6コース(6ヵ月)が予定されている。補助療法の領域でもGEMが5-FUを凌駕することができるのか、結果が注目される。また、わが国では

進行膵癌に対してTS-1が良好な効果を示したことから²¹⁾²²⁾、補助療法への応用が現在期待されている。

おわりに

切除可能膵癌に対する補助療法に関しては十分なエビデンスがなく、混沌とした状況が続いていた。しかし、最近大規模なRCTが活発に行われるようになり、方向性が徐々にみえ始めている。膵癌患者の予後改善のために、今後優れた補助療法が開発されることを期待したい。

文 献

- 1) Kalser MH, Ellenberg SS : Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120 : 899-903, 1985
- 2) Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region : phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230 : 776-782, 1999
- 3) 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
- 4) Bakkevold KE, Arnesjø 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, randomised multicentre study. Eur J Cancer 29A : 698-703, 1993
- 5) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al : Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postopera-

tive adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 95 : 1685-1695, 2002

- 6) Kosuge T, Kiuchi T, Mukai K, et al : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer (JSAP). A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol 36 : 159-165, 2006
- 7) Saif MW : Controversies in the adjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma. JOP 8 : 545-552, 2007
- 8) Mulcahy MF : Adjuvant therapy for pancreas cancer : advances and controversies. Semin Oncol 34 : 321-326, 2007
- 9) Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al : RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 24 : 1802, 2006 (suppl 18, abstr 4007)
- 10) Blackstock AW, Mornex F, Partensky C, et al : Adjuvant gemcitabine and concurrent radiation for patients with resected pancreatic cancer : a phase III study. Br J Cancer 95 : 260-265, 2006
- 11) Demols A, Peeters M, Polus M, et al : Adjuvant gemcitabine and concurrent continuous radiation (45 Gy) for resected pancreatic head carcinoma : a multicenter Belgian Phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 : 1351-1356, 2005
- 12) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00064207?term=EORTC+AND+pancreatic+cancer&rank=1>
- 13) Allen AM, Zalupski MM, Robertson JM, et al : Adjuvant therapy in pancreatic cancer : Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full-dose gemcitabine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59 : 1461-1467, 2004
- 14) Picozzi VJ, Kozarek RA, Traverso LW : Interferon-based adjuvant che-

- moradiation therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 185 : 476 - 480, 2003
- 15) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00059826?term=ACOSOG+Z05031&rank=1>
- 16) Knaebel HP, Marten A, Schmidt J, et al : Phase III trial of postoperative cisplatin, interferon alpha-2b, and 5-FU combined with external radiation treatment versus 5-FU alone for patients with resected pancreatic adenocarcinoma -- CapRI : study protocol. *BMC Cancer* 5 : 37, 2005
- 17) Burris HA 3rd, 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
- 18) 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
- 19) Kosuge T, Ueno H, Matsuyama Y, et al : A randomized phase III study comparing gemcitabine monotherapy with observation in patients with resected pancreatic cancer. *ECCO 14, 2007* (abstr 3504)
- 20) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00058201?term=ESPAC3&rank=1>
- 21) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al : An early phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncology* 68 : 171-178, 2005
- 22) Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, et al : A late phase II study of S-1 for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007 (in press)

画像診断による膵癌術前進行度診断—正診率の向上をめざして—

MDCT による術前 Staging の評価*

元井 冬彦¹⁾・福山 尚治¹⁾・江川 新一¹⁾・海野 倫明¹⁾

要約：膵癌の切除適応を決定する上で、術前 Staging は重要である。Multidetector CT (MDCT) の利用により、多断面の観察や血管再構築が容易となり、膵癌術前画像診断は向上したと考えられる。MDCT が導入されて以降、術前に当院で MDCT が施行され、切除された通常型膵癌 77 例を対象に、MDCT 画像を review し、結果を病理所見と比較し、診断精度を検証した。評価項目は、膵癌取扱い規約 (第 5 版) に従い、膵局所進展度 (T 因子)、リンパ節転移 (N 因子) を記載し、Staging を行った。T 因子は、正診率 63.6%、過小評価 16.9%、過大評価 19.5% であった。T 因子の錯誤の要因としては、門脈浸潤の過大評価と膵外神経叢浸潤の過小評価が最も頻度が高かった。一方、N 因子は、正診率 44.2%、過小評価 40.3%、過大評価 15.6% であり、過小評価の傾向が強かった。進行度は、正診率 51.9%、過小評価 28.6%、過大評価 19.5% であり、N 因子の錯誤による過小評価が問題であった。MDCT を用いた Staging は、局所進展度の評価は概ね良好であるが、リンパ節転移に関し、形状のみでは診断に限界があり、他の modality や迅速診断などを考慮し、精度を高める工夫が必要であると考えられた。

Key words : pancreatic carcinoma, MDCT, pre-operative Staging

はじめに

浸潤性膵管癌 (通常型膵癌) は、治療成績不良な難治性悪性腫瘍の最たるものであり、長期生存を可能にする唯一の治療法は切除である。しかしながら、切除後にも高頻度に再発を来すため、切除例でも 5 年生存率は 10% 程度にとどまるのが現状である¹⁾。膵癌は比較的高齢者に発生することが多く、一方、膵切除 (およびその後の集学的治療) には侵襲を伴うため、切除適応を正確に決定することは、治療上必須である²⁾。

膵癌切除後の生存期間は進行度により層別化されており¹⁾、精度の高い Staging は、切除適応決定に重要である。膵癌術前診断の modality には、US (EUS)、CT、MRI、血管造影などがある。特に血管造影は、脈管浸潤の診断重要視されてきた。

1980 年代後半の Helical CT および power injector

の利用により、1~2 mm のスライス厚と volume data が利用可能となり、膵癌診断にも重大な影響を与えた^{3,4)}。さらに、1990 年代後半以降に登場した Multidetector CT (MDCT) 三次元画像再構成の質を飛躍させたため、小腫瘤の描出とともに、CT による進行度診断能を格段に向上させた^{2,5)}。薄層画像の再構成による三次元画像は、従来 MRI の優位性であった多断面の観察を可能にした^{6,7)}。さらに、血管再構築画像を用いることで、従来の血管造影の脈管侵襲診断に於ける役割は相対的に低下したと考えられている⁸⁾。

今回、MDCT による術前 staging に関する報告をまとめつつ、当科で MDCT と手術を施行した症例に対して、MDCT による術前画像 Staging を病理 Staging と対比することで、その精度と問題点を抽出し、考察を加えた。

I. 対象と方法

2000 年から 2006 年までの 7 年間に、術前 MDCT を施行した上で切除され、術後病理学的に通常型膵癌と確定診断された 77 例を対象に検討を行った。撮像条件

* Evaluation of Pre-operative Staging for Pancreatic Carcinoma with MDCT

1) 東北大学消化器外科 (〒 980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1)

表 1 対象症例

年齢 (平均)	34~83 (64.0)
性 (男性:女性)	47:30
腫瘍主座 (頭部:体尾部)	58:19
切除術式 (PD:DP:TP)	53:18:6
門脈合併切除 (あり:なし)	31:46
進行度 (総合)	
Stage I	3
Stage II	2
Stage III	19
Stage IVa	34
Stage IVb	19

東北大学肝胆脾外科 (2000~2006)

は、2000~2003年までは、RLight-speed Qxi(GE社)の4 channel, 1.25 mm sliceで行い、2004~2006年は、R Somatom sensation cardiac (Siemens社)の16 channel, 1 mm sliceで行った。当施設に於ける膵癌切除適応は、①遠隔転移がない、②上腸間膜動脈・腹腔動脈根部に直接浸潤がない、である。MDCT画像をblindでretrospectiveに取扱い規約に準じてreviewし、結果を病理所見と比較して、その診断精度を検証した。評価項目は、膵癌取扱い規約(第5版)に従い、膵局所進展度(T因子)、リンパ節転移(N因子)を記載し、Stagingを行った。

内訳は、男性47例、女性30例、手術時年齢は34~83(平均64.0±9.8)歳であり、腫瘍主座は膵頭部58例、体尾部19例であった。切除術式は、膵頭十二指腸切除が53例、膵体尾部切除が18例、膵全摘が6例であり、門脈合併切除は、31例(40%)に施行された。総合進行度は、Stage Iが3例、Stage IIが2例、Stage IIIが19例、Stage IVaが34例、Stage IVbが19例であった(表1)。

II. 膵癌の進展度診断

膵癌の進展度診断には、膵癌取扱い規約とTNM分類の両者が用いられている⁹⁾。本邦では膵癌取扱い規約が広く用いられており、TNM分類に近い形に改訂が進められている。以下本稿では、膵癌取扱い規約に基づき進展度診断を記載する。局所進展度因子(T)は、T3規定因子(膵前方組織浸潤:S, 膵後方組織浸潤:RP, 膵内胆管浸潤:CH, 十二指腸浸潤:DU)とT4規定因子(動脈系浸潤:A, 門脈系浸潤:PV, 膵外神経叢浸潤:PL, 他臓器浸潤:OO)で表現される。T3規定因子のうち、RPは剝離面癌浸潤(DPM)の発生に寄与する。DPM陽性例は、予後不良であることが知られており^{1,10)}、術前にRPを診断することは手術の根

治性を想定する上で重要である。T4因子は、切除の可否・術式の決定(門脈合併切除, 神経叢切除など)を規定するため、術前に確実に診断されなければならない。

III. 局所進展度因子 (T)

腫瘍が膵前方(腹側)脂肪組織に突出している場合には、その診断は容易であるが、浸潤型を示す多くの膵癌の場合、膵に接する前方脂肪組織の濃度上昇や腫瘍方向に向かう索状影が浸潤の指標となる¹¹⁾。間接所見としては、胃結腸静脈幹付近の分枝の拡張やencasementがあり、診断の一助となる。前上膵十二指腸動脈が前方進展(および横行結腸間膜への浸潤)の評価に有用であるとの報告がある¹²⁾。MDCTにおいては、single detector CT (SDCT)に比べ、空間分解能が向上し小静脈の所見の拾い上げがさらに容易になった¹¹⁾。MDCT診断と病理診断の一致率は67%で、過大評価の傾向が指摘されている¹³⁾。

膵後方組織への浸潤も、膵に接する後方脂肪組織の濃度上昇や腫瘍方向に向かう索状影が浸潤の指標となる。また、それら所見が明らかでない場合でも、腫瘍の後面と脂肪組織の間に正常膵組織の介在をみない場合には、浸潤の可能性大と捉えるべきである¹¹⁾。後下膵十二指腸動脈の所見が、後方進展の指標との報告もある¹²⁾。一方で、しばしば認められる随伴性膵炎(腫瘍による膵管閉塞)や胆道ドレーナージチューブの留置により周囲脂肪組織の濃度上昇を認める場合があり、判定困難な症例(偽陽性)も少なからず存在することに留意する⁹⁾。前方進展と同様、過大評価の傾向が指摘されている¹³⁾。

膵頭部癌に多く認められる膵内胆管・十二指腸への浸潤は、手術方針・術式決定にはあまり寄与しないと考えられる。胆管の閉塞や十二指腸内腔への腫瘍の突出など明らかな所見を認める場合には、診断が容易である¹¹⁾。MDCTにおいては、Multiplanar Reconstruction (MPR)など画像再構築により浸潤部の解剖学的理解が容易になったといえる。また、Maximum Intensity Projection (MIP)画像は膵および周囲の動静脈解剖に有用であり¹²⁾、後上膵十二指腸動脈は、膵内胆管浸潤および十二指腸下行脚への浸潤の指標に、また前下膵十二指腸動脈は十二指腸水平脚への浸潤の指標になるとされる¹²⁾。

脈管系への浸潤は、腫瘍による狭窄(変形)・閉塞とともに、腫瘍と脈管の接する範囲が脈管の半周^{14,3,15)}を目安にして診断を行う。MDCTにおいては血管再構築



图 1

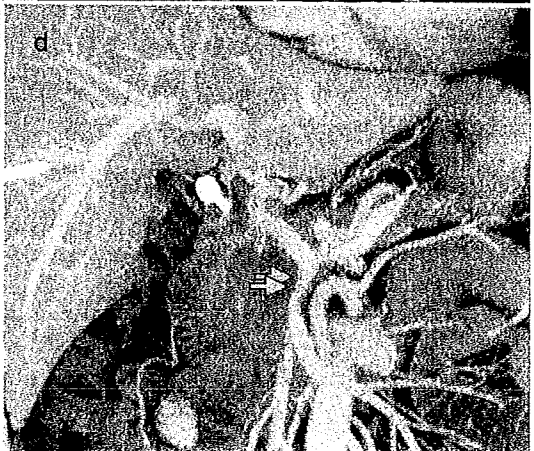


图 2

Resectable case

Unresectable case

PL(-)

PL(+)

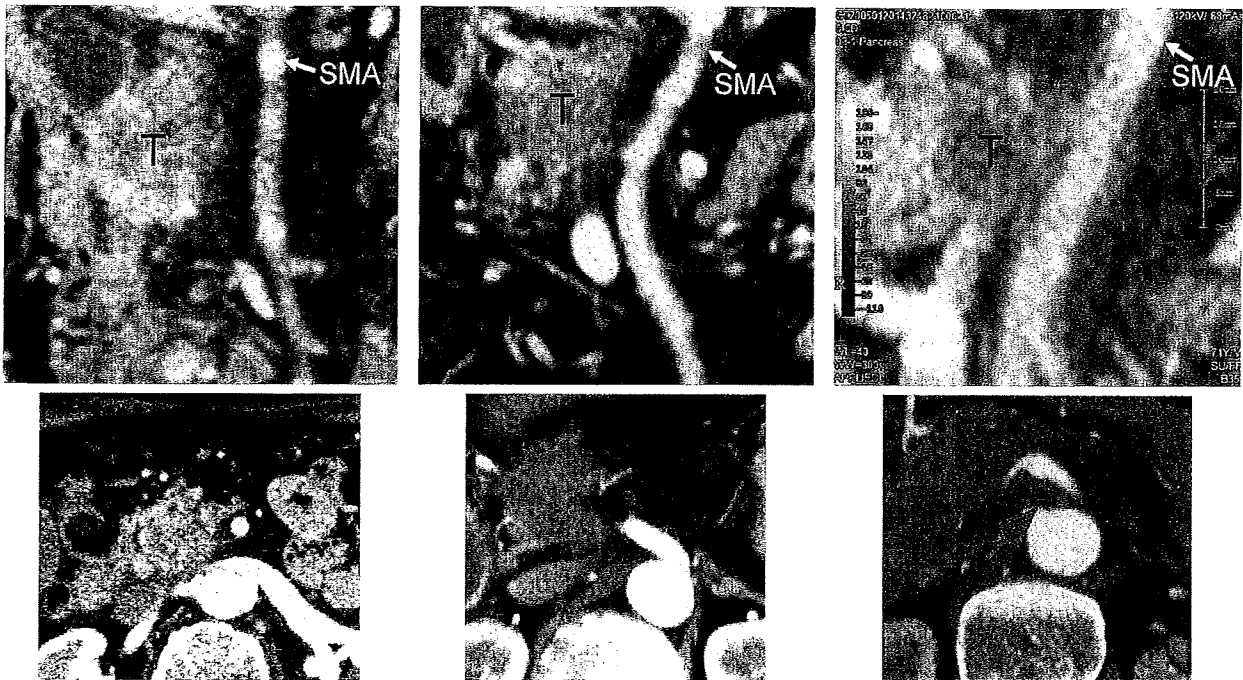


図 3

(CT angiography) が可能であり、MIP 画像や MPR 画像を用いて、腫瘍と脈管所見を同時に評価し得るので^{5,8,11,12,16-18)}、浸潤範囲から切除長を予想するのに有用である。MDCT で標的血管に対する MPR 画像を作成して評価すると正診率 88% (感度 74%, 特異度 98%) であり、軸位断よりも正確に評価が行えるとの報告がある^{12,19-21)}。MDCT による診断所見と病理診断との一致率では、門脈浸潤で 80%, 動脈浸潤で 93%, 診断不一致は過大評価が多いことが指摘されている¹³⁾。門脈浸潤を評価するために作成した、MPR 画像 (図 1) と MIP 画像 (図 2) を示す。軸位断に比べ、浸潤部位・浸潤範囲を二次元的に理解するのが容易であり、Staging のみならず手術の planning にも有用である。

膵外神経叢は、膵頭神経叢第 1 部、第 2 部、上腸間膜動脈神経叢、総肝動脈神経叢、肝十二指腸間膜神経叢、脾動脈神経叢、腹腔神経叢から成る。神経叢は、CT 画像では明らかな構造物として認識できないが、上腸間膜動脈、総肝動脈、腹腔動脈との脈管から膵背側 (膵鉤部左縁) の間に線維性組織として存在するため、脈管と膵鉤部を含む断面で評価することになる¹¹⁾。間接所見として、下膵十二指腸動静脈の所見 (狭窄・拡張) が膵頭神経叢第 2 部浸潤の指標となる¹²⁾。上腸間

膜動脈に沿う Curved planar reformation (CPR) 画像を構築して膵外神経叢浸潤を評価した (図 3)。軸位断と比べ、検出能には差を認めてはいないが、浸潤像 (浸潤部位) の解剖学的理解は容易である。

他臓器への浸潤は、膵周囲隣接臓器 (下大静脈、腎、腎静脈、副腎、胃、大腸、脾臓) への進展であり、切除の可否や合併切除に伴う術式決定に重要である。RP と同様に、腫瘍と標的臓器の間に正常膵組織の介在をみない場合には、直接浸潤を疑う。MDCT においては、MPR で多段面の観察が容易である。

MDCT を用いた画像評価による T 因子と、病理標本の検索から得られた病理学的 T 因子を比較すると、表の結果が得られた (表 2)。正診率は 63.6% で、過小評価 16.9%, 過大評価 19.5% であった。過小評価のうち画像 T3→病理 T4 の錯誤が 8/13 (62%) を占め、一方、過大評価は画像 T4→病理 T3 の錯誤が 11/15 (73%) を占めていた。さらに、画像 T3→病理 T4 の過誤の内訳では、膵外神経叢浸潤の過小評価が 6 例で最も多く、画像 T4→病理 T3 の過誤の内訳では、門脈浸潤の過大評価が 9 例で最も多かった (表 3)。

表 2 局所進展度因子

病理 画像	t1	t2	t3	t4
T1	1	1	3	1
T2	0	0	0	0
T3	1	2	14	8
T4	1	0	11	34

- ・正診率：49/77=63.6%
- ・過小評価：13/77=16.9%
- ・過大評価：15/77=19.5%

表 4 リンパ節転移

病理 画像	n0	n1	n2	n3
N0	16	14	4	5
N1	4	10	4	2
N2	2	4	7	2
N3	1	1	0	1

- ・正診率：34/77=44.2%
- ・過小評価：31/77=40.3%
- ・過大評価：12/77=15.6%

IV. リンパ節転移 (N)

リンパ節転移の程度は、予後に相関する。N3は遠隔転移の位置づけとなり⁹⁾、また T4N2は Stage IVBと判定され⁹⁾、予後不良であることが明らかである。したがって、リンパ節転移を把握することは、手術の可否とともに治療後の予後予測に重要であると考えられる。CTにおけるリンパ節転移は、多くは腫大リンパ節を同定するものであり、判定基準として大きさ(短径10mm以上)を陽性とする報告が多い⁵⁾。しかしながら、この基準では偽陽性(随伴性膵炎やステントチューブ留置に伴う周囲炎症)や偽陰性(腫大のない微小転移)が少なくなく⁵⁾、正診率は60%程度にとどまっている²²⁾。MDCTでは、腫大リンパ節の解剖学的位置の把握は容易になり、Stagingに寄与しているが、正診率の向上は得られていないのが現状である¹¹⁾。転移陽性の判定がリンパ節径や性状によるものであり、その基準では微小転移などの診断や炎症性腫大の除外は困難なためと考えられる。

MDCTを用いた画像評価によるN因子と、病理標本の検索から得られた病理学的N因子を比較すると、表の結果が得られた(表4)。正診率は、44.2%で、過小評価が40.3%、過大評価が15.6%と、過小評価の傾向が強かった。

表 3

画像 T3→病理 T4 (8例) の錯誤
膵外神経叢浸潤：6例
門脈浸潤：3例
他臓器浸潤：1例
画像 T4→病理 T3 (11例) の錯誤
門脈浸潤：9例
動脈浸潤：5例
膵外神経叢浸潤：3例

表 5 進行度

病理 画像	I	II	III	IVa	IVb
I	1	1	2	1	1
II	0	0	0	0	0
III	1	1	8	3	4
IVa	1	0	4	27	10
IVb	0	0	5	3	4

Stage IVb 検出感度 = 4/19 (21.1%)

- ・正診率：40/77=51.9%
- ・過小評価：22/77=28.6%
- ・過大評価：15/77=19.5%

V. 遠隔転移診断 (M)

肝転移、腹膜播種などの遠隔転移を有する症例は、切除の適応とならない(膵癌診療ガイドライン)。腹水が存在する場合を除いてCTでは腹膜播種の診断は困難なことが多い¹¹⁾とされるが、MDCTでは多断層の観察を行えることから、限局性の腸間膜肥厚像を捉えることが可能であり、SDCTに比べ検出能が向上する可能性がある。

膵癌肝転移巣は微小多発が特徴であり、通常のCTで検出困難な場合がある^{2,5,23)}。CT arteriportography (CTAP) や CT arteriography (CTA) により検出感度が上がるとされるが¹¹⁾、小病変での偽陽性(AP shunt)の問題を考慮する必要がある。MDCTではSDCTより微小病変の拾い上げに威力を発揮するが、確定診断が困難な場合も少なくない¹³⁾。判別に苦慮する場合には超常磁性酸化鉄粒子(SPIO)を用いたMRIを併用した判別を行うことが有用である^{11,13)}。

VI. 進行度診断 (Stage)

上述の局所進展度とリンパ節転移の程度を組み合わせ、進行度診断を行う。SDCTに比べ、MDCTを用いることで進展度診断能が向上したとする方向が多い^{7,24)}。MDCTのStagingおよび切除能の正診率は、

EUS と匹敵する²⁵⁾。MDCT により局所進展度はかなり正確に把握されるようになったが、リンパ節転移度に関しては、正診率の向上は顕著ではない。

MDCT を用いた画像評価による進行度と、病理標本の検索から得られた進行度を比較すると、表の結果が得られた(表5)。正診率は、51.9%で、過小評価が28.6%、過大評価が19.5%であった。特に予後不良である Stage IVb の検出感度は21.1% (4/19) が低い。病理進行度 Stage IVb 19 例のうち過小評価された15例の内訳をみると、T 因子の過小評価は2例であったのに対し、N 因子の過小評価が13例と多数を占めていた。

ま と め

MDCT においては、volume data を含むため、種々の再構築画像が作成可能であるが、その全てが臨床上有用(診断能の向上に寄与する)とは限らないとの指摘もあり²⁶⁾、今後の検証が必要であると考えられる。以前より CT 画像の読影者による感度の差が指摘されている。経験の差により20%程差を認めるとの報告があるが²²⁾、MDCT data による読影はこの差を減少させる効果があるかもしれない。

MDCT 画像情報を用いても、膵癌切除能の検証には診断的腹腔鏡検査などの直接観察が重要であるとの指摘もある²⁷⁾。MDCT により術前 Staging は向上したと考えられるが、肝転移や腹膜播種などの遠隔転移では偽陰性が存在するため、高度進行が予想される症例(腫瘍マーカーの著明な増加、高度な体重減少など)では、診断的腹腔鏡や腹腔洗浄細胞診などが補助手段として有用かもしれない²⁾。また、全身検索を行える PET を MDCT に組み込む(PET/MDCT)による Staging でさらに精度を高める可能性も指摘されているが²⁸⁾、今後の検証が必要である。

参 考 文 献

- 1) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al. : Pancreatic Cancer Registry in Japan : 20 years of experience. *Pancreas* 28 : 219-230, 2004.
- 2) Camacho D, Reichenbach D, Duerr GD, et al. : Value of laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *JOP. J Pancreas (Online)* 6 : 552-561, 2005.
- 3) O'Malley ME, Boland GW, Wood BJ, et al. : Adenocarcinoma of the head of the pancreas ; determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *Am J Roentgenol* 173 : 1513-1518, 1999.
- 4) Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, et al. : Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 167 : 104-113, 1994.
- 5) Smith SL, Rajan PS : Imaging of pancreatic adenocarcinoma with emphasis on multidetector CT. *Clinical Radiology* 59 : 26-38, 2004.
- 6) 入江裕之, 吉満研吾, 田嶋 強, ほか : 膵癌の MDCT 診断—dynamic study と MPR 画像—胆と膵 26 : 221-227, 2005.
- 7) 柿原大輔, 入江裕之, 吉満研吾, ほか : 膵癌進展度診断における MDCT の有用性 : dynamic MRI との比較. *日医放会誌* 63 : S185, 2003.
- 8) 竹下浩二, 高田晃一, 工富公子, ほか : 膵癌早期診断を意図した MDCT の応用. 胆と膵 27 : 195-203, 2006.
- 9) 日本膵臓学会編 : 膵癌取り扱い規約, 第5版, 金原出版, 2002.
- 10) Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. : Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 234 : 758-768, 2001.
- 11) 松下 剛, 角谷真澄 : MDCT による膵癌の進展度診断. 胆と膵 25 : 647-652, 2004.
- 12) 清末一路, 森 宣, 松本俊郎, ほか : 膵疾患の診断と膵血管構築. 胆と膵 26 : 229-238, 2005.
- 13) 里井壯平, 高井惣一郎, 米虫 敦, ほか : 膵管癌の進展度診断. 胆と膵 26 : 239-244, 2005.
- 14) Lu DS, Reber HA, Krasny RM, et al. : Local staging of pancreatic cancer : criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR* 168 : 1439-1443, 1997.
- 15) Prokesch, RW, Schima W, Chow LC, et al. : Multidetector CT of pancreatic adenocarcinoma : diagnostic advances and therapeutic relevance. *Eur Radiol* 13 : 2147-2154, 2003.
- 16) Takeshita K, Furui S, Takada K : Multidetector row helical CT of the pancreas : value of three-dimensional image, two-dimensional reformations, and contrast-enhanced multiphase imaging. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9 : 576-582, 2002.
- 17) Beak SY, Sheafor DH, Keogan MT, et al. : Two-dimensional multiplanar and three-dimensional volume-rendered vascular CT in pancreatic carcinoma : Interobserver agreement and comparison with standard helical techniques. *AJR* 176 : 1467-1473, 2001.
- 18) Nino-Murcia M, Tamm EP, Charnsangavej C, et al. : Multidetector-row helical CT and advanced post processing techniques for the evaluation of pancreatic neoplasms. *Abdominal Imaging* 28 : 366-377, 2003.

- 19) Brugal M, Link TM, Rummeny EJ, et al. : Assessment of vascular invasion in pancreatic head cancer with multislice spiral CT : value of multiplanar reconstructions. *Eur Radiol* **14** : 1188-1195, 2004.
- 20) Raptopoulos V, Steer ML, Sheiman RG, et al. : The use of helical CT and CT angiography to predict vascular involvement from pancreatic cancer : correlation with findings at surgery. *Am J Roentgenol* **168** : 971-977, 1997.
- 21) Lepanto L, Arzoumanian Y, Glanfelice D, et al. : Helical CT with CT angiography assessing periaampullary neoplasms : identification of vascular invasion. *Radiology* **222** : 347-352, 2002.
- 22) Zeman RK, Cooper C, Zeiberg AS, et al. : TNM staging of pancreatic carcinoma using helical CT. *AJR* **169** : 459-464, 1997.
- 23) Scaglione M, Pinto A, Romano S, et al. : Using multidetector row computed tomography to diagnose and stage pancreatic carcinoma : the problems and possibilities. *JOP. J Pancreas (Online)* **6** : 1-5, 2005.
- 24) 曹 博信, 市川智章, 中島寛人, ほか : 膵癌診断能における multidetector-row CT の multiplanar reformation images の有用性. *日医放会誌* **63** : S185, 2003.
- 25) DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. : Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Annals of Internal Medicine* **141** : 753-763, 2004.
- 26) 須藤研太郎, 山口武人, 石原 武, ほか : MDCT による TS1 膵癌の描出と診断精度の向上. *胆と膵* **26** : 547-551, 2005.
- 27) Ellsmere J, Mortelet K, Sahani D, et al. : Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma? *Surg Endosc* **19** : 369-373, 2005.
- 28) Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, et al. : Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of respectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* **242** : 235-243, 2005.

* * *

特集

膵腺房細胞癌の診断と治療

膵腺房細胞癌の治療

北上 英彦	近藤 哲	平野 聡	矢野 智之
岡村 圭祐	鈴木 温	狭間 一明	七戸 俊明
河上 洋	江川 新一	田中 雅夫	

消化器画像

第9巻 第1号 別刷

2007年1月15日 発行

医学書院

膵腺房細胞癌の治療*

北上 英彦¹⁾ 近藤 哲 平野 聡 矢野 智之 岡村 圭祐
 鈴木 温 狭間 一明 七戸 俊明 河上 洋²⁾ 江川 新一^{3, 5)}
 田中 雅夫^{4, 5)}

Key Words : 膵腺房細胞癌

要旨 膵腺房細胞癌は稀な腫瘍であり、まとまった症例数の臨床研究はなく、いまだ不明な点が多い。今回、日本膵臓学会に登録されている膵腺房細胞癌 115 例の臨床的特徴、治療法、治療成績を検討し、治療方針について概説した。本腫瘍は進行例が多く予後不良とされてきたが、今回の検討からは切除可能例が 76.5%と多く、切除例の 5 生率は 43.9%と良好であると言える。本腫瘍は術前診断が困難であるが、本疾患を常に念頭に置き、通常型膵癌に準じた手術を行う方針でよいと思われる。本腫瘍と診断できた場合は良好な予後が期待できるので、より積極的な外科的アプローチも容認されよう。また切除不能例、再発例に対しては、化学療法が期待できると考えられる。今後、本腫瘍に対して手術を中心とした集学的治療を確立することが課題である。

消化器画像 2007 ; 9 : 19-25

はじめに

膵腫瘍の中で膵腺房細胞癌は通常型膵癌と異なり、腺房細胞が発生源とされている比較的稀な腫瘍である。膵腺房細胞癌は、「日本膵臓学会登録 20 年の総括」¹⁾によればわずか 87 例で、浸潤型膵癌

10,336 例に対し 1/119 の発生頻度である。文献的にも全膵癌に対し、およそ 1~2%と報告されている²⁻⁴⁾。有名な腫瘍でありながら稀なだけに一施設で多数例を経験することは困難で、Klimstra ら⁵⁾の 28 例、Webb⁶⁾の 12 例、澄井ら⁴⁾の 6 例、など非常に少ない症例数での報告を認めるにすぎず、いまだ不明な点が多く、特に外科的治療のコンセンサス、治療成績が把握されていないのが現状である。

今回、現在までに日本膵臓学会に登録されている 115 例の膵腺房細胞癌症例をもとに、本腫瘍の臨床的特徴、治療法、治療成績を検討し文献的考察を加え概説した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、Log-Rank 検定を行った。

* Treatment of Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas

- 1) 北海道大学大学院医学研究科腫瘍外科 (〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目) Hidehiko KITAGAMI, Satoshi KONDO, Satoshi HIRANO, Tomoyuki YANO, Keisuke OKAMURA, On Suzuki, Kazuaki HAZAMA, Toshiaki SHICHINOHE : Department of Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo
- 2) 同消化器内科 Hiroshi KAWAKAMI : Department of Gastroenterology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo
- 3) 東北大学大学院医学系研究科消化器外科 Shinichi EGAWA : Department of Gastroenterological Surgery, Tohoku University, Graduate School of Medicine, Sendai
- 4) 九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科 Masao TANAKA : Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medicine Science, Kyushu University, Fukuoka
- 5) 日本膵臓学会 Japan Pancreas Society

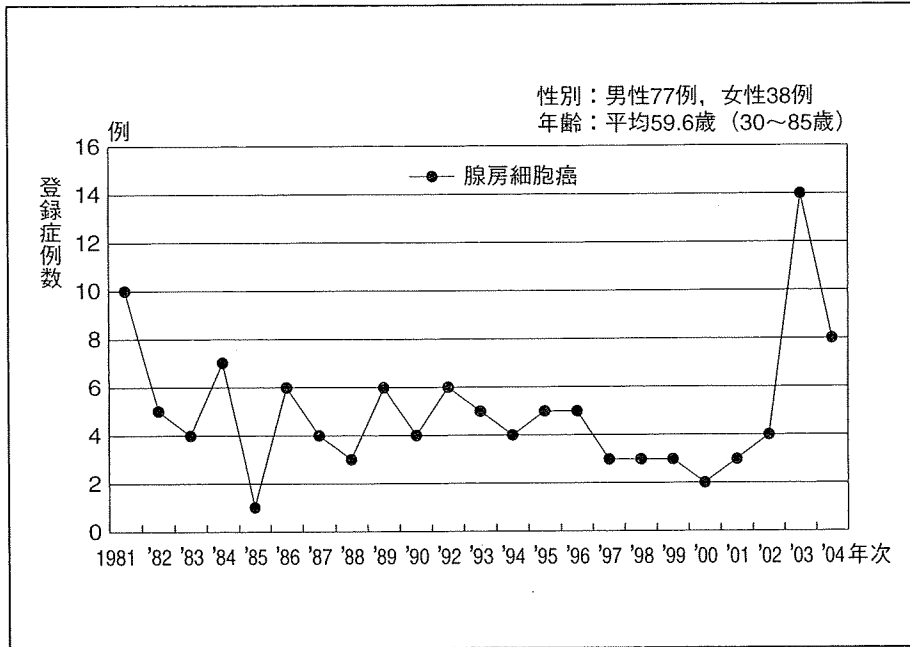


図1 膵腺房細胞癌登録症例の概要、登録数の年次推移

表1 膵腺房細胞癌症例の進展度 例数(%)

JPS T 分類		門脈系浸潤	
T1	2 (2.1)	PV(-)	63 (64.9)
T2	23 (24.5)	PV(+)	34 (35.1)
T3	17 (18.1)	PV 不明	18
T4	52 (55.3)	動脈系浸潤	
T 不明	21	A(-)	78 (78.8)
JPS N 分類		A(+)	21 (21.2)
N0	49 (57.6)	A 不明	16
N1	9 (10.6)	膵外神経叢浸潤	
N2	13 (15.3)	PL(-)	65 (84.4)
N3	14 (16.5)	PL(+)	12 (15.6)
N 不明	30	PL 不明	38
JPS M 分類		主膵管内進展	
M0	77 (71.3)	MPD(-)	46 (70.8)
M1	31 (28.7)	MPD(+)	18 (27.7)
M 不明	7	MPD(b)	1 (1.5)
Stage 分類		MPD 不明	50
I	2 (2.2)		
II	15 (16.9)		
III	12 (13.5)		
IVa	21 (23.6)		
IVb	39 (43.8)		
Stage 不明	26		

膵腺房細胞癌登録症例の概要

1. 発生頻度，年齢，性別(図1)

1981～2004年の23年間で、日本膵臓学会に膵腺房細胞癌、腺腫として登録された症例は115例であった。年度ごとの症例数は平均して年間7～8例前後の登録がなされている。1981～1999年までは腺腫と腺癌の区別なく腺癌として登録されており、2003年登録の60歳男性の1例のみが現在のところ膵腺房細胞腺腫と診断されている。この115例の内訳は、男性77例(67.0%)、女性38例で、平均年齢は59.6歳(30～85歳)であった。澄井らの100%、Klimstraら³⁾の86%と同様に男性に多く認められる結果であった。平均年齢も通常型膵癌のそれより低く、若年者の発症はOsborneら⁷⁾の9歳、Webb⁶⁾の25歳などに散見されるように、30歳以下の症例が認められた。

2. 進展度の詳細(表1)

Stage分類では不明26症例を除き、Stage I 2例、II 15例、III 12例、IVa 21例、IVb 39例で、通常型膵癌と同様に進行した症例が大半を占める。

本腫瘍は発見時に腫瘍径が大きく、脈管浸潤が多くみられ、肝、リンパ節転移を早期に起こすことが

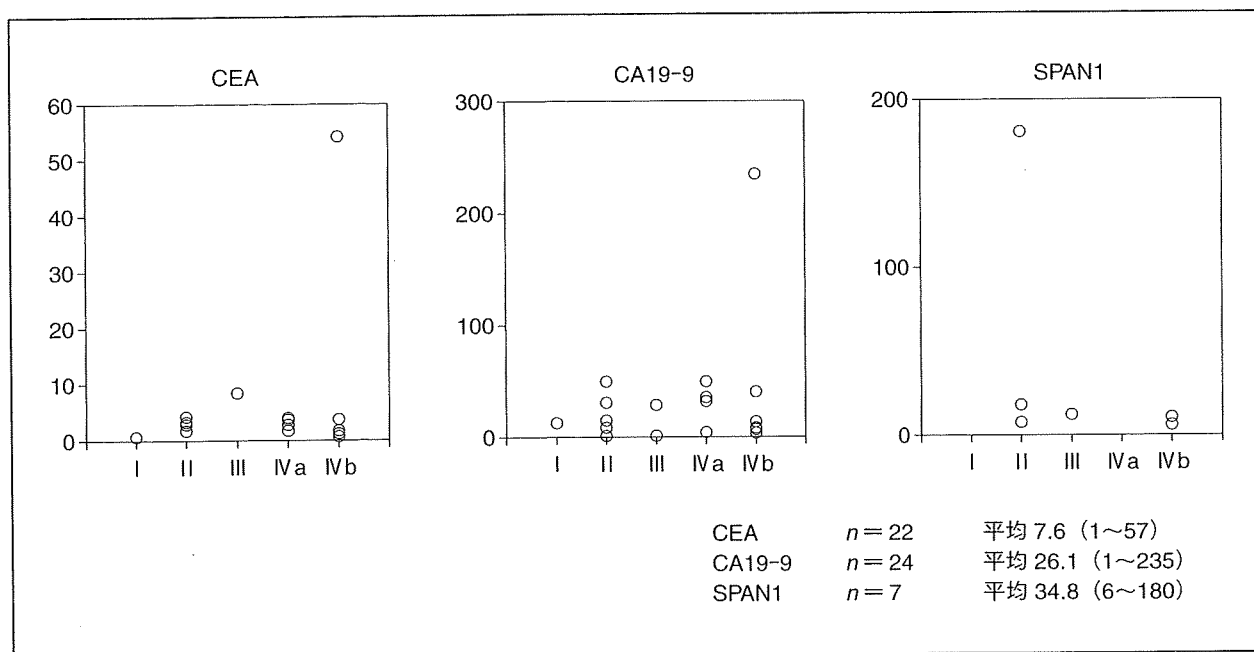


図2 膵房細胞癌の進行度別腫瘍マーカー
2001～2004年までの登録症例で記載があったもの。

予後を悪くしている一因とされてきた⁹⁾。今回の集計結果では、JPSのT分類によると、T4症例が55.3%を占めていたが、PV、A、PL因子に関しては陽性例がそれぞれ35.1、21.1、15.6%であった。通常型膵癌の場合、T4症例は74.8%であり、PV、A、PL因子の陽性例がそれぞれ59.6%、39.9%、31.9%である¹⁾ことと比較すると、本腫瘍の血管浸潤は決して多くないといえる。

また、リンパ節転移に関してもN0症例が57.6%と通常型膵癌の32.0%と比較し多く、M1症例も28.7%と通常型膵癌の38.2%より少ない。これらより、リンパ節や多臓器への転移能も通常型膵癌より低いといえる。

本腫瘍は膵管由来の通常型膵癌と異なり主膵管進展が少ない⁹⁾とされてきたが、登録症例では組織学的な主膵管進展が19例(29.2%)に認められ、本腫瘍において主膵管進展はまれとは言えない結果であった。本腫瘍の術前膵胆管造影でみられる所見としては腫瘍の圧排による膵管、胆管の中断・途絶などの非特異的なものであり、多くの場合異常所見が乏しいことが特徴とされている^{8、10)}。しかしこの結果から、術前の膵管造影検査所見でたとえ膵管中断・途

絶像がみられた場合でも膵房細胞癌が除外できないこととなり、通常型膵管癌との鑑別を困難にしていると考えられる。

3. 腫瘍マーカー (図2)

2001～2004年までに登録されたCEA、CA19-9、SPAN1の結果を示す。登録症例は24例と少ないものの、Stageと腫瘍マーカー値に相関を認めず、高値を示した症例は各々1例のみであった。通常型膵癌において高頻度に異常高値を示す上記腫瘍マーカーが、本腫瘍では低い傾向があり逆に特徴的といえるが、鑑別診断には有用ではない。

他の腫瘍マーカーとして、AFPは膵癌において陽性例は稀とされているが、清水ら¹¹⁾の検討ではAFP陽性膵腫瘍41例中膵腺房細胞癌が11例(27%)を占め、膵癌全体で本腫瘍が低頻度であることからするとAFP産生膵腫瘍の中での頻度は高いといえる。膵腫瘍でAFPの上昇が認められた場合、本腫瘍を疑う根拠になりうると考えられる。また、本腫瘍はときにリパーゼ、アミラーゼ、エラスターゼIなどの膵酵素を産生し、全身の脂肪壊死や関節炎症状を合併し、機能的腫瘍の症状を呈することが報告されている^{5、6、12、13)}。今後、AFPとともに外分泌機能の検討

表2 膵腺房細胞癌治療の概要 例数(%)

治療法	
切除例	88 (76.5)
姑息手術例	12 (10.4)
単開腹例	4 (3.5)
非手術例	10 (6.7)
非手術剖検例	1 (0.9)
切除例 88 例の術式	
TP	11 (12.3)
PD	24 (27.3)
PD(subtotal)	1 (1.1)
PPPD	8 (9.1)
SSPPD	1 (1.1)
DP(tail)	5 (5.7)
DP(body-tail)	33 (37.5)
DP(subtotal)	3 (3.4)
SPDP	1 (1.1)
PR	1 (1.1)

TP : Total Pancreatectomy
 PD : Pancreatoduodenectomy
 PPPD : Pylorus Preserving Pancreatoduodenectomy
 SSPPD : Substomach Preserving Pancreatoduodenectomy
 DP : Distal Pancreatectomy
 SPDP : Spleen Preserving Distal Pancreatectomy
 PR : Partial resection

も必要であろう。

治療の概要

1. 外科的治療(表2)

外科治療を行うに当たり、本腫瘍はその大部分の症例が診断時に広範な転移を伴っており、手術適応となる症例は少なく、きわめて予後不良な腫瘍と考えられていた^{2,5,6)}。しかし近年、画像診断の進歩による早期発見、手術手技の進歩により積極的な切除が施行され、長期生存例の報告がみられる¹⁴⁻¹⁷⁾。術式としては、膵頭十二指腸切除、膵体尾部切除など、通常型膵癌と同様な術式を選択し、可能な限り外科切除を行うことが唯一長期生存の期待できる治療手段である。

今回の検討中、切除例は88例(切除率76.5%)で、通常型膵癌の切除率が2~3割程度とされていることと比較すると、切除可能症例が非常に多い結果であった。これは診断技術の向上とともに、先に述べ

表3 膵腺房細胞癌に対する化学療法報告例

症例	手術, 再発形式	化学療法 (投与方法, 使用薬剤)	放射線療法 (照射部位)	転帰
1) 左近ら ¹⁸⁾	膵体尾部切除 術後8か月目多発肝転移	肝動脈動注療法 5-FU / CDDP / MMC	無	肝転移巣消失 2か月生存中
2) 神谷ら ¹⁷⁾	膵頭十二指腸切除 術後4年目肝肺転移	全身投与 5-FU / CDDP / OK-432 5-FU / ADM / MMC	無	肺転移消失, 肝転移縮小 術後8年3か月原病死
3) 土田ら ¹⁴⁾	膵全摘術 術後2年目肝転移	肝動注療法 5-FU / ADM / MMC / Lip	無	肝転移巣 NC 術後4年2か月生存中
4) 呉ら ¹⁹⁾	試験開腹 腹膜播種, 癌性腹水	腹腔内投与 CDDP	無	腹水減少, PSの改善 術後134日原病死
5) 明石ら ²⁰⁾	鎖骨上リンパ節生検 多発リンパ節転移, 肺転移	全身投与 5-FU / CDDP	有 原発巣	原発転移巣ともに著明に縮小 1年1か月原病死
6) 藤木ら ²¹⁾	切除不能, バイパス術 多発リンパ節転移, 肺転移	腫瘍血管より動注 EPIR / MMC / 5-FU	無	原発転移巣ともに著明に縮小 8か月原病死
7) 和田崎ら ²³⁾	手術不能, エコー下生検 肝転移	肝動注療法 5-FU / ADM / MMC / Lip	有 原発巣	原発巣肝転移巣縮小 2年9か月生存中
8) Ukeiら ²⁴⁾	切除不能 肝転移	腫瘍血管より動注 5-FU, MMC, CDDP	無	原発巣が著明に縮小し 膵頭十二指腸切除術施行 1年6か月他病死

CDDP ; Cisplatin, ADM ; adriamycin, MMC ; mitomycin-C, Lip ; Lipiodol

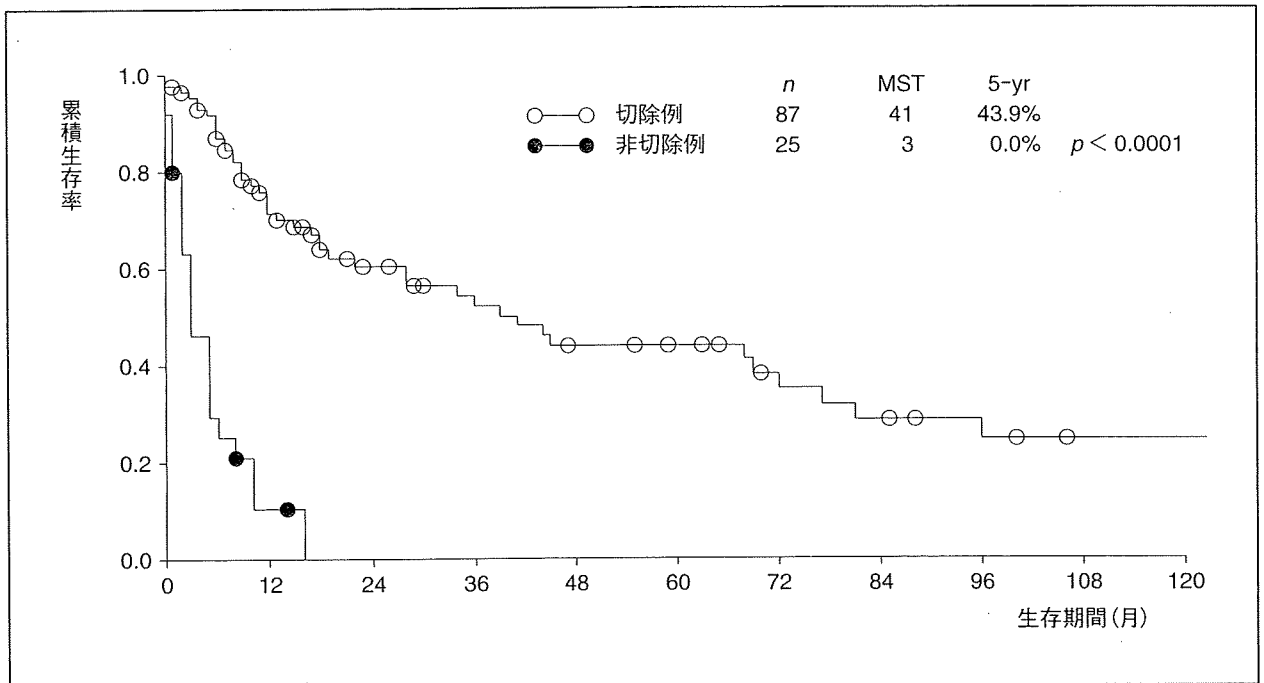


図3 膵臓癌の切除例・非切除例の生存率の比較($n = 112$)
Kaplan-Meier法, マーカーは打ち切り例. Log-Rank検定.

たように腫瘍自体の性質として腫瘍が大きくても血管侵襲が少ない, リンパ節転移が少ないなど, 周囲への浸潤が少ないことが切除率の高い一因と考えられる. 報告されている切除例においても, 単発性で, 腫瘍径は一般に大きいことが多いものの圧排性に発育し, しばしば線維性の被膜に覆われ限局性腫瘍であるという特徴が認められる.

手術の内訳は膵全摘 12.3%, 膵頭十二指腸切除 38.6%, 尾側膵切除 47.7%, 膵部分切除 1.1%であった. 膵頭部が好発部位とされているが⁹⁾, 今回の手術方法の検討結果からは占居部位に特徴は認めなかった.

2. その他の治療(表3)

膵臓癌に対する化学療法や放射線療法の効果に関しての十分なデータは集積されていない.

本腫瘍に対する化学療法は有効でないとされている²²⁾が, われわれが検索しえた本腫瘍に対する化学療法施行例では, 全身投与, 動注療法, 腹腔内投与とさまざまな方法が行われ, その中でも有効例が報告されており長期生存例も散見される^{14, 15, 17~21, 23, 24)}. 長期生存が得られなかった症例でも, 腫瘍の縮小が

認められQOLの改善が得られている. これらはregimenや投与方法が異なるものの, 本腫瘍の特徴として通常型膵癌と異なりhypervascular tumorであることが多く, また転移再発も同様にhypervascular patternを示すことが多いため²⁵⁾, 腫瘍への抗癌剤到達が可能であることに関係していると考えられる. 長期生存した症例は切除術で局所コントロールされている症例であり, まず外科的治療を優先することが必須と考えるが, 切除後再発, 切除不能例では腫瘍の局在に応じた化学療法を施行する価値は十分あると思われる. 一方で放射線療法単独の症例報告はなく, 放射線治療併用化学療法が有効であった症例が1例報告されているのみ²³⁾で, 本腫瘍に対する放射線感受性, 有効性は不明である.

治療成績の概要

本腫瘍の予後は通常型膵癌と同様に, 予後が不良とされている. 予後不良としたWebb⁶⁾は平均生存期間が4.3か月, Cubillaら²⁾は7か月と報告しているが, これらは切除不能例の検討であり, 切除例を6

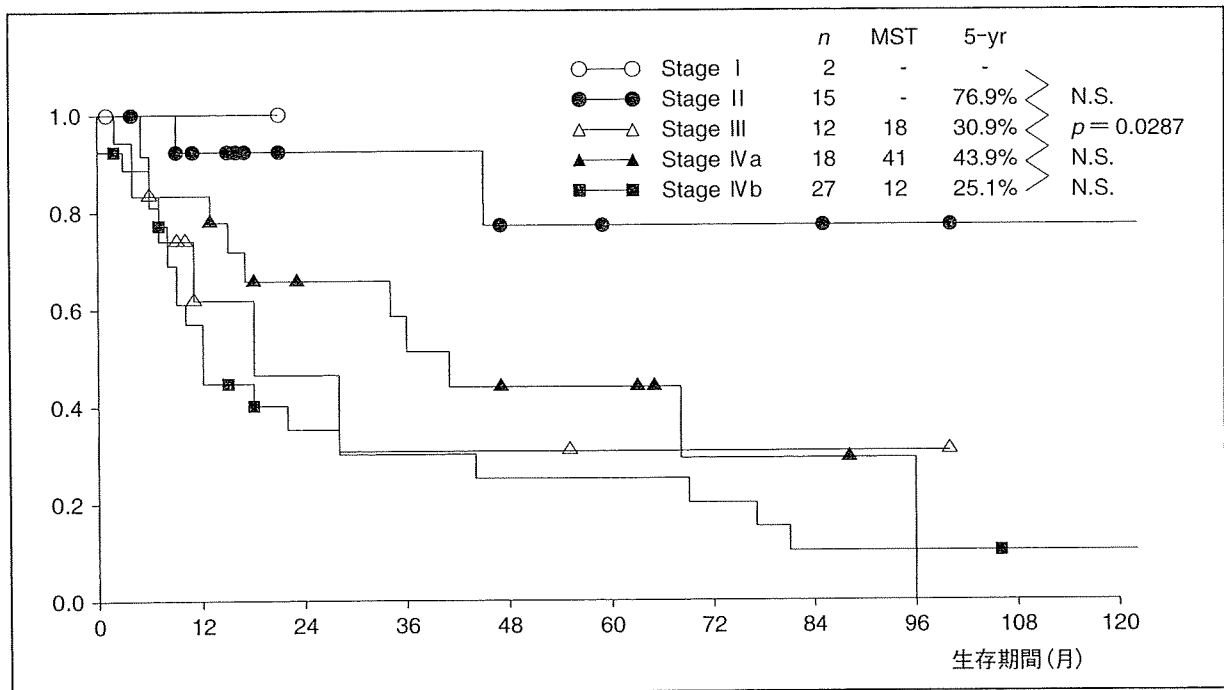


図4 膵腺房細胞癌腫瘍 切除例における進行度別生存率の比較(n = 74)

例中4例含む澄井ら⁴⁾は生存期間の中央値を358日、1年生存率50%と、28例中18例を切除したKlimstraら⁵⁾は平均生存期間18.1か月、1年生存率を56.5%と、両者とも予後は良好であったと報告している。

今回の検討では、115例中の予後追跡が可能であった症例は112例であった。そのうち切除症例は87例で、進行度分類が登録されている症例が74例であり、このデータより生存率を算出し、切除・非切除別、進行度別の生存率を比較した。

切除・非切除例の生存率(図3)は、切除例87例の5生率が43.9%、MSTが41か月、非切除例25例が0%、3か月であった。切除例に限れば、通常型膵癌切除例の12.2%、8.7か月¹⁾と比較し非常に良好であった。本腫瘍と画像上鑑別が問題となる膵内分泌細胞癌切除例では5生率が67.5%¹⁾と、内分泌腫瘍はさらに良好であった。

膵腺房細胞癌切除例の生存率(図4)では、通常型膵管癌のStage I 58.6%、II 51.0%、III 25.9%、IVa 11.9%、IVb 2.8%¹⁾と比較しどのステージにおいても膵腺房細胞癌の予後が良好であった。Stage IVbであっても5生率は25.1%、MSTも12か月と比較的良好であり、積極的な外科的アプローチが推奨され

る。

このことより、本腫瘍はどのステージにおいても通常型膵癌より良好な生存率が得られ、また、たとえ進行例であっても切除することにより生存期間の延長を期待できるといえる。本腫瘍は以前から考えられていた「予後の悪い膵癌」ではなく、「予後の期待できる膵癌」といえる。

登録症例の中で再発について情報が得られた11例の再発形式の内訳は、局所再発1例、肝転移再発8例、腹膜播種再発2例であった。肺、脳、骨転移は登録されていない。文献上は肝、肺、リンパ節転移に関する報告が散見される。

■ おわりに

膵腺房細胞癌の臨床的特徴、治療法、治療成績について概説した。膵腺房細胞癌は通常型膵癌と比較し、予後が悪いとされていたが、今回の検討では切除可能例が多く、切除後の予後は良好であるといえるので、積極的な手術治療が求められる。本腫瘍は稀な腫瘍で術前診断は困難であるが、本腫瘍を常に念頭に置き、手術方法は通常型膵癌に準ずる。もし

膵腺房細胞癌と術前診断された場合は、さらに積極的な手術を行う方針がよいと思われる。また切除不能例、術後再発例に対しては、化学療法が期待できると考えられる。

今後症例を集積し、手術を中心とした集学的治療を確立することが必要である。

文献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 2003; 18: 101-169
- 2) Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Tumors of the Exocrine Pancreas. In: Hartmann WH, Sobin LH, eds. Atlas of Tumor Pathology, 2nd ser, fasc 19. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1984: 208-212
- 3) Klöppel G. Pancreatic, Non-endocrine Tumours. In: Klöppel G, Heitz PU, eds. Pancreatic Pathology. New York: Churchill Livingstone, 1984: 79-113
- 4) 澄井俊彦, 船越顕博, 大内二郎, 他. 膵腺房細胞癌6症例の臨床的特徴—通常型膵管癌との比較. 膵臓 2001; 16: 455-459
- 5) Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. Am J Surg Pathol 1992; 16: 815-837
- 6) Webb JN. Acinar cell neoplasms of the exocrine pancreas. J Clin Pathol 1977; 30: 103-112
- 7) Osborne RR, Culbert SJ, Cangir A, et al. Acinar cell carcinoma of pancreas in a 9-year-old child: case report with electron microscopic observations. South Med J 1977; 70: 370-372
- 8) 佐野力, 神谷順一, 柳野正人, 他. 退形成性膵管癌と膵腺房細胞癌の画像診断. 消化器画像 2000; 2: 327-338
- 9) 相馬光宏, 北川隆, 太田知明, 他. 膵腺房細胞癌. CURRENT THERAPY 1989; 7: 80-84
- 10) 澄井俊彦, 船越顕博, 西山憲一. 膵腺房細胞腫瘍(膵腺房細胞癌). 肝胆膵 2004; 49: 676-681
- 11) 清水恵理奈, 菊山正隆, 橋本光義, 他. 血清 α -fetoprotein分画を検索しえた α -fetoprotein産生膵癌の1例—本邦41例の検討. 日消誌 1996; 93: 55-60
- 12) 岡村行泰, 石樽清, 石川忠雄, 他. 下腿に皮下結節脂肪壊死を伴った膵腺房細胞癌の1切除例. 日消外会誌 2006; 39: 352-357
- 13) 藤野泰宏, 黒田嘉和, 宮崎直之, 他. 皮下結節脂肪壊死を伴ったリパーゼ産生膵腺房細胞癌の1例. 日消誌 1991; 88: 2714-2718
- 14) Kuopio T, Ekfors TO, Nikkanen V, et al. Acinar cell carcinoma of pancreas-Report of three cases. APMIS 1995; 103: 69-78
- 15) 土田明彦, 木村幸三郎, 小柳泰久, 他. 膵全摘後4年2か月経過を観察した膵腺房細胞癌の1例. 胆と膵 1991; 12: 1409-1412
- 16) 高木國夫, 大橋一郎, 太田博俊, 他. 予後の良い膵癌. 胃と腸 1984; 19: 1193-1205
- 17) 神谷剛司, 杉浦芳章, 井上公俊, 他. 術後肝・肺転移に化学療法が有効であった膵腺房細胞癌の1例. 日消外会誌 1993; 26: 2357-2361
- 18) 左近賢人, 大里浩樹, 岸本慎一, 他. 5-FU/CDDP/MMCの肝動注療法が奏功した膵腺房細胞癌肝転移の1例. 癌と化学療法 1996; 11: 1614-1616
- 19) 呉 兆礼, 浜野恭一, 大地哲郎, 他. CDDPの腹腔内投与が有効であった巨大膵腺房細胞癌の1例. 日消誌 1991; 88: 2586
- 20) 明石哲郎, 船越顕博, 澄井俊彦, 他. 化学療法が奏功し, 血清AFP高値を示した膵腺房細胞癌の1剖検例. 膵臓 2001; 16: 10-17
- 21) 藤木健弘, 淵野泰秀, 牧 孝将, 他. 動注化学療法が奏功したAFP産生進行膵腺房細胞癌の1例. 日臨外医会誌 1996; 57: 2793-2797
- 22) 鬼束惇義. 膵腺房細胞癌. 日本臨床別冊 膵臓症候群 1996; 266-268
- 23) 和田崎晃一, 松浦明子, 村上祐司, 他. 放射線治療併用動注化学療法が有効であった膵腺房細胞癌の1例. 臨床放射線 2000; 45: 345-348
- 24) Ukei T, Okagawa K, Uemura Y, et al. Effective intra-arterial chemotherapy for acinar cell carcinoma of the pancreas. Dig Surg 1999; 16: 76-79
- 25) 伊藤彰彦, 片山和宏, 望月 圭, 他. 肝転移巣がhypovascularであったhypovascular膵腺房細胞癌の1例. 日消誌 1998; 95: 921-925

膵体尾部切除術後遠隔時の耐糖能に関する検討

1) 東京女子医科大学 消化器外科

2) 東海大学医学部 消化器外科

3) 東海大学医学部 外科

福田 晃¹⁾、羽鳥 隆¹⁾、杉木 孝章¹⁾、松浦 裕史¹⁾、藤田 泉¹⁾、

清水 京子²⁾、白鳥 敬子²⁾、今泉 俊秀³⁾、山本 雅一¹⁾

Evaluation of the glucose tolerance after distal pancreatectomy

Akira Fukuda¹⁾, Takashi Hatori¹⁾, Takaaki Sugiki¹⁾, Hiroshi Matsuura¹⁾,
Izumi Fujita¹⁾, Kyoko Shimizu²⁾, Keiko Shiratori²⁾, Toshihide Imaizumi³⁾, and
Masakazu Yamamoto¹⁾

1)Tokyo Women's Medical University, Institute of Gastroenterology, Department of Gastroenterological surgery¹⁾

2)Tokyo Women's Medical University, Institute of Gastroenterology, Department of Gastroenterology²⁾

3)Tokai University, School of Medicine, Department of surgery³⁾

key words : Distal pancreatectomy, glucose tolerance, Diabetes Mellitus

はじめに

膵体尾部にはランゲルハンス島が頭部に比べ多く存在するため、膵体尾部切除術後には膵頭切除に比べ耐糖能が低下しやすいとされているが、正常膵であれば90%以上を切除しないと糖尿病の発生がみられないことが多くの動物実験により示されている^{1,2)}。しかし、実際には切除される膵臓は線維化や随伴性膵炎を伴うことから、それよりも小範囲の切除でも術後耐糖能障害が出現することも少なくない。膵体尾部切除後の遠隔時の耐糖能に関する報告は少なく、

今回我々は膵体尾部切除術後遠隔時の耐糖能を明らかにするために検討を行った。

対象と方法

対象は1995年以降、膵疾患に対し膵体尾部切除施行後1年以上無再発で外来での評価が可能であった50例である。術前および術後1年、3年時の耐糖能を膵切除範囲別、術前の耐糖能別に比較検討した。尚、膵切離線が門脈右縁より右側のものをA群(n=7)、門脈左縁から右縁のものをB群(n=29)、門脈左縁より左側をC群(n=14)とした。耐糖能の評価については膵臓学会の慢性膵炎の重症度分類の耐糖能スコアリング³⁾に基づいて評価し、0:耐糖能低下なし(尿糖常時陰性、食後血糖<160mg/dl)、1:耐糖能軽度異常(GTT境界型、160≤食後血糖<200mg/dl)、2:軽症糖尿病(食後尿糖陽性、200≤食後血糖<300mg/dl、HbA1c≤7%)、3:

(連絡先)

〒162-8666

東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 消化器外科

TEL : 03(3353)8111

福田 晃

中等症糖尿病(食後血糖 $\geq 300\text{mg/dl}$ 、HbA1c 7~11%)、4:重症糖尿病(HbA1c $>11\%$ 、or 糖尿病性腎症または、網膜症の合併)とし、治療内容に対しHbA1cが悪化した場合は増悪と判断した。

結果

原疾患は、各群間で差はなく浸潤性膵管癌または膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)が多くを占めていた。平均経過観察期間はA群3.6年(1.4~10.3年)、B群5.3年(1.1~11.1年)、C群5.2年(1.4~9.5年)、平均年齢はA群で高齢の傾向があった(表1)。術前耐糖能ではA群の86%、B群の59%、C群の29%で耐糖能障害を認めた(表2)。

術後耐糖能増悪例は全体で1年時28%(14/50)、3年以上経過時32%(10/31)であった。各群では術後1年時ではA群57%(4/7)、B群28%(8/29)、C群14%(2/14)、術後3年以上経過時ではA群100%(2/2)、B群32%(6/19)、C群20%(2/10)とA群で耐糖能増悪例が多かった(表3)。術前の耐糖能正常群での術後増悪例は、術後1年時でA群、B群、C群ともに耐糖能増悪例は認めず、3年以上経過時ではB群11%(1/9)、C群13%(1/8)と、術前耐糖能正常例では術後耐糖能増悪例はほとんどみられなかった。切除線が一番左方にあるC群での耐糖能増悪例1例は術後10kg以上の体重増加を認め、耐糖能の増悪は膵の切除以外の別の因子が関与しているものと考えられた(表4)。

表1.背景因子

	A群 (n=7)	B群 (n=29)	C群 (n=14)
原疾患			
浸潤性膵管癌	3	7	4
IPMN	3	12	2
SCN	1	2	3
MCN		1	1
Endocrine tumor		2	2
慢性膵炎		2	1
その他		3	1
平均年齢	73.7歳	60.8歳	54.3歳
男女比	5:2	15:14	6:8
平均経過観察期間	3.6年 (1.4~10.3)	5.3年 (1.1~11.1)	5.2年 (1.4~9.5)

IPMN:膵管内乳頭粘液性腫瘍、SCN:漿液性嚢胞性腫瘍、MCN:粘液性嚢胞性腫瘍

表2.術前耐糖能

術前耐糖能	A群 (n=7)	B群 (n=29)	C群 (n=14)
正常	1	12	10
食事運動療法	5	13	3
経口糖尿病薬	1	3	1
インスリン		1	

} 86%
} 59%
} 29%

表3. 術後耐糖能増悪率

	全症例	A群	B群	C群
1年経過時	14/50 (28%)	4/7 (57%)	8/29 (28%)	2/14 (14%)
3年経過時	10/31 (32%)	2/2 (100%)	6/19 (32%)	2/10 (20%)

表4.術後耐糖能増悪率

—術前耐糖能正常群—

	A群	B群	C群
1年経過時	0/1 (0%)	0/12 (0%)	0/10 (0%)
3年経過時		1/9 (11%)	1/8 (13%)

術前耐糖能低下群の術後増悪例は術後1年時でA群67%(4/6)、B群47%(8/17)、C群50%(2/4)、3年以上経過時でA群100%(2/2)、B群50%(5/10)、C群50%(1/2)と膵の切除範囲が少なくても約半数に耐糖能の増悪がみられた(表5)。

表5.術後耐糖能増悪率
—術前耐糖能低下群—

	A群	B群	C群
1年経過時	4/6 (67%)	8/17 (47%)	2/4 (50%)
3年経過時	2/2 (100%)	5/10 (50%)	1/2 (50%)

考察

膵臓は各種疾患や膵切除などにより膵内分泌機能が脱落すると物質の代謝、特に糖質代謝の変動をきたすが、この二次的变化は膵性糖尿病としてとらえられている。膵切除に関連する耐糖能障害は炎症や悪性腫瘍によるインスリン抵抗性の関与もあるが、その主因は膵β細胞の障害や膵切除におけるインスリン分泌能の低下にあると考えられる。膵切除術を受けた患者が術後糖尿病を発症するか否かは術後の患者のQOLに大きな影響を与えるため臨床的に非常に重要な問題である。

1895年にSandmeyer⁴⁾は犬において膵広範切除後後4ヶ月たつと糖尿病の発症を認めたと報告し、その後このような糖尿病はSandmeyer型糖尿病と呼ばれている。膵切除後の耐糖能障害に関しては、膵の切除量と術前の膵の線維化の程度が関与しており、正常膵であれば動物実験では90%以上を切除しないと糖尿病の発症がみられないことが報告されている^{1,2)}。Kendallら⁵⁾は50%までの膵切除を受けた28

人の健常者が、術後8~15ヶ月後に7人(25%)にインスリン分泌の低下がみられ、耐糖能障害を来たしたが、顕性糖尿病には誰もならなかったと報告している。喜多ら⁶⁾は、90%以上の膵切除では、術直後より糖尿病が発症し、インスリンをよびグルカゴンの分泌は著しく低下し、70~80%の膵切除では術後6週以後にSandmeyer型の糖尿病が招来されインスリン分泌は低下するが、グルカゴン分泌は亢進し、70%以下の膵切除では糖尿病の発症を認めずインスリンやグルカゴンの分泌は正常に保たれていたと報告している。Freyら⁷⁾は慢性膵炎に対する膵切除では80%以上の膵切除で79%に、40~80%以上の膵切除では18%に糖尿病を発症したと報告している⁷⁾。

膵の切除術式別にみると残膵が随伴性膵炎による線維化を伴っている可能性のある膵頭十二指腸切除術と残膵は正常膵であることの多い膵体尾部切除では状況は異なる。膵頭十二指腸切除術では術前に閉塞していた膵管の再開通により膵液の分泌量が増加し、耐糖能が改善する症例がみられる一方、遠隔時には膵管の開在性が悪くなり耐糖能が増悪する例もあり、膵頭十二指腸切除術後遠隔時の膵機能については色々な因子が複雑に組み合わせられている。膵頭十二指腸切除術後遠隔期の耐糖能障害についてはいくつかの報告が散見されるが、宮川ら⁸⁾は膵頭十二指腸切除術5年以上経過例の膵内外分泌機能について検討し、術前後で糖尿病治療のランクアップがみられた症例は23%であったとしている。また野村ら⁹⁾は膵頭十二指腸切除後の長期的観察で、耐糖能異常がみられた症例は膵癌で16.7%、胆管癌乳頭部癌で23.5%、慢性膵炎で40%であったと報告している。教室の膵頭十二指腸切除術10年以上経過例の検討では膵がsoft pancreasであった場合の術後耐糖能障害の増悪率は胃切除を伴う膵頭十二指腸切除術(以下PD)で7%、全胃幽門輪温存膵頭十二指