

A method of follow-up after surgical resection for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas has been proposed in the international consensus guidelines for management of IPMN and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. A total of 271 patients who underwent pancreatectomy for IPMN were investigated to evaluate the method of follow-up after surgical resection. Five patients underwent pancreatectomy again for a metachronous multifocal IPMN lesion in the remaining pancreas, and four of these had a main duct IPMN. The 5-year survival rate was 49% in patients with an invasive IPMN. Liver metastasis and peritoneal dissemination were often recognized in the mode of tumor recurrence. 37 patients (14%) had other malignant tumors, and 14 patients (5%) had common type invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas in addition to synchronous or metachronous IPMN.

Follow-up after surgical resection for IPMN is recommended as follows. Remaining pancreas should be evaluated using US or CT or MRCP at least every year, paying attention to common type invasive ductal adenocarcinoma associated with IPMN in addition to metachronous multifocal IPMN. Evaluation of tumor recurrence every three or four months and adjuvant chemotherapy should be performed for patients with an invasive IPMN. Screening examination using medical checkup should be performed every one or two years, paying attention to the possibility of other malignant tumors associated with IPMN.

key words: intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), recurrence in the remaining pancreas, extrapancreatic malignant neoplasm

Legends to Figures and Tables

- Figure 1 A case of metachronous multifocal IPMN which required reoperation for the remaining pancreas (first operation).
a, b. CT (a) and ERCP (b) showed main duct IPMN.
c. Pathological examination revealed carcinoma *in situ* (CIS).
- Figure 2 A case of metachronous multifocal IPMN which required reoperation for the remaining pancreas (second operation).
a, b. CT (a) and ERP (b) showed mixed type IPMN in the remaining pancreas.
c. Pathological examination revealed invasive carcinoma derived from IPMN.
- Figure 3 A case of metachronous multifocal IPMN which required reoperation for the remaining pancreas (third operation).
a. MRCP showed remarkable dilatation of Santorini duct in the pancreatic head.
b. Pathological examination revealed invasive carcinoma derived from IPMN.
- Figure 4 Postoperative survival curves in patients with IPMN (1981–2006, Kaplan-Meier’s method).
- Table 1 Five patients with metachronous multifocal IPMNs who required reoperation for the remaining pancreas.
- Table 2 Recurrent mode of invasive carcinoma derived from IPMN.
- Table 3 Malignant tumors associated with IPMN.

分枝型 IPMN の長期経過と手術適応

分枝型 IPMN の長期経過*

羽鳥 隆¹⁾・杉木 孝章¹⁾・藤田 泉¹⁾・松浦 裕史¹⁾
古川 徹²⁾・福田 晃³⁾・今泉 俊秀⁴⁾・山本 雅一¹⁾

要約：分枝型 IPMN の長期経過について切除例 126 例を対象に検討した。①IPMN 由来の浸潤癌 (Invasive carcinoma) では癌再発死亡例があり、通常型膵管癌に準じた再発のチェックや補助化学療法などを行う。②分枝型 IPMN の多中心性発生に対しては、最大病変のみの切除を行い残存病変は経過観察可能と考えるが、US, CT, MRCP を基本に EUS, ERCP を加えた注意深い経過観察を行う。③胃癌などの消化器系悪性腫瘍をはじめとする他臓器悪性腫瘍の発生に対しては、検診なども利用したスクリーニング検査を行う。④Stage I 通常型膵管癌も偶然発見されており、分枝型 IPMN は膵癌の sentinel lesion としての存在意義が高いため、診断時や治療時だけでなく非浸潤性 IPMN の術後でも、通常型膵管癌の併存に留意して経過観察する、などが必要と考えられた。

Key words：膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN), 多中心性発生, 通常型膵管癌, 他臓器悪性腫瘍

はじめに

IPMN (Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas) は、病変の主座が主膵管にあるか、分枝膵管にあるかにより大きく主膵管型と分枝型とに分類されるが、病理組織学的には主膵管と分枝膵管の両者にまたがるが多く、国際診療ガイドラインでも混合型としての分類を残しており、主膵管型と分枝型の明確な定義は今後の検討に委ねている^{1,2)}。しかし、癌の頻度は主膵管型に多く、分枝型に少ないとの一定の見解が得られており、現状では主膵管型 (主に主膵管径 10 mm 以上) は全て切除の適応となるのに対し、分枝型では切除せずに経過観察できる症例も多数

存在している。したがって、国際診療ガイドラインでも分枝型の切除の適応については一定の参考基準を設け、その取扱いには慎重な判断を求めている。そこで、分枝型 IPMN の自然経過や術後経過を含めた長期経過を検討することはきわめて重要である³⁻⁶⁾。本稿では分枝型 IPMN 切除例を中心にその長期経過について述べる。

I. 分枝型 IPMN の定義

IPMN では最も進行した病変の主座が主膵管あるいは分枝膵管に存在していても、病理組織学的には軽度～中等度の異型を伴う adenoma 病変が主膵管や分枝膵管に及んでいることが多く、実際には主膵管型、混合型、分枝型の明確な定義がなされていない中で、主膵管型や分枝型の特徴が論じられているのが現状である。したがって、主膵管型や分枝型の判別を純粋に病理組織学的所見のみで行っていることは少なく、画像診断所見をある程度重視していると考えられる。そこで、通常行っている判別方法にしたがって検討してみる。すなわち、病変の主座が主膵管にあり主膵管径が 10 mm 以上のものを主膵管型、病変の主座が分枝膵

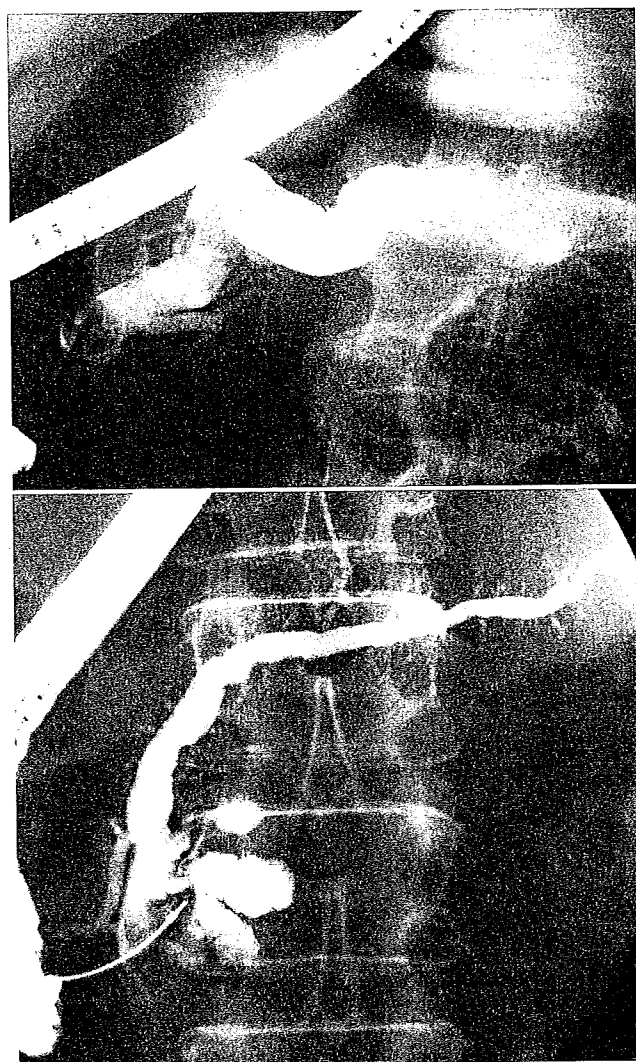
* Long-term Follow-up after Surgical resection for Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN)

1) 東京女子医科大学消化器外科 (〒162-8666 新宿区河田町 8-1)

2) 同 国際統合医科学インスティテュート

3) 東京都立豊島病院外科

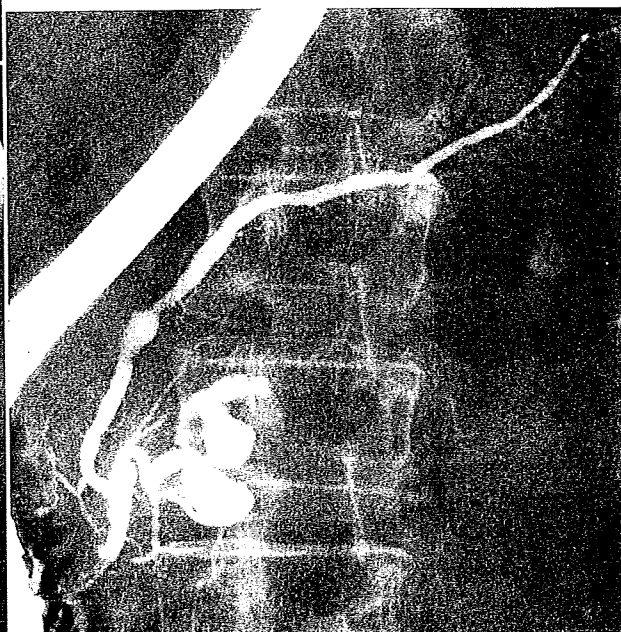
4) 東海大学医学部消化器外科



a|
b|c

図 1 病変部位別 IPMN

a : 主膵管型
b : 混合型
c : 分枝型



管にあり主膵管径が5 mm 以下のものを分枝型，病変の主座は主膵管及び分枝膵管のどちらかに優位ではあるが，主膵管径が5 mm を超え10 mm 未満のものを混合型とした（図1）。

II. 分枝型 IPMN 自験例

2006 年までに教室で切除した IPMN は 271 例で，主膵管型 36 例，混合型 109 例，分枝型 126 例であった。癌の頻度，すなわち Carcinoma *in situ* (CIS) と Invasive carcinoma (derived from IPMN) の頻度は，主膵管型で 58%，混合型で 77%，分枝型で 41% であり，主膵管型と混合型で癌の頻度が高く，分枝型で低い傾向がみられた（表 1）。そこで，分枝型 126 例を対象に，癌症例の長期経過，術後の残膵における IPMN の再発も含めた IPMN の多中心性発生，他の悪性腫瘍の発生，通常型膵管癌の発生，について検討し，分枝型 IPMN 切除例の長期経過について述べる。

表 1 IPMN 切除例の病変部位と組織型

	主膵管型 (n = 36)	混合型 (n = 109)	分枝型 (n = 126)
Adenoma	22% (8)	10% (11)	29.5% (37)
Borderline atypia	20% (7)	13% (14)	29.5% (37)
CIS	30% (11)	41% (45)	31% (39)
Invasive carcinoma	28% (10)	36% (39)	10% (13)
Carcinoma	58%	77%	41%

III. 分枝型 IPMN 癌症例の長期経過

術後の累積生存率をみると，Adenoma, Borderline atypia, CIS の非浸潤性の分枝型 IPMN の生存率は良好で，CIS 症例でも切除となった IPMN 病変そのものによる再発死亡例は認めなかったが，IPMN 由来の浸潤癌（Invasive carcinoma）では 5 年生存率が 54% であり，3 例の癌再発死亡を認めた（図 2）。再発様式は，局所再発を含む腹膜播種が 3 例，肝転移が 1 例であっ

表 2 分枝型 IPMN 多中心性発生切除例

症例	時期	病変部位 (大きさ, MNの有無)	施行術式	組織型	転帰
1. 74歳/男	同時性	膵頭部 (42 mm, -) 膵尾部 (30 mm, -)	VP DP	Borderline atypia Adenoma	6.0 年/生存
2. 60歳/女	同時性	膵頭部 (30 mm, -) 膵体部 (20 mm, -)	VP MP	Adenoma Adenoma	2.8 年/生存
3. 58歳/男	同時性	膵頭部 (20 mm, +) 膵頭部 (15 mm, -)	DPPHR (2.5 年前, 膵体部癌 → DP 後)	CIS Adenoma	1.5 年/生存
4. 62歳/女	同時性	膵全体多発 (10~30 mm, -)	PPTP	Adenoma	1.4 年/生存
5. 70歳/女	同時性	膵頭部 (45 mm, -) 膵体尾部多発 (10~30 mm, -)	PPTP	Adenoma	0.8 年/生存
6. 64歳/女	異時性 (4.2 年後)	1 回目: 膵頭部 (34 mm, -) 2 回目: 膵体部 (30 mm (浸潤癌), +)	1 回目: PPPD 2 回目: 残膵全摘	1 回目: Adenoma 2 回目: IC	4.8 年/原病死

MN: Mural nodule

CIS: Carcinoma *in situ*

IC: Invasive carcinoma (IPMN 由来の浸潤癌)

VP: Ventral pancreatectomy

DP: Distal pancreatectomy

MP: Middle pancreatectomy

PPPD: Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy

PPTP: Pylorus-preserving total pancreatectomy

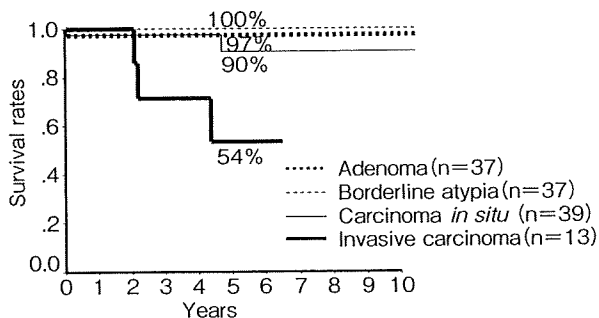


図 2 分枝型 IPMN 術後累積生存率曲線 (1981~2006, Kaplan-Meier)

た。全国多施設調査³⁾でも, IPMN の死因 (腫瘍死・再発死) は腹膜播種が 29.9%, 肝転移が 25.4% と多く, 次いでリンパ節転移 10.4%, 局所再発 9.0%, 肺転移 9.0% であり, IPMN 由来の浸潤癌症例では, 通常型膵管癌に準じた腫瘍マーカーや画像検査による再発の有無のチェックや補助化学療法などを行っていく必要があると考えられる。

IV. 分枝型 IPMN における多中心性発生

国際診療ガイドラインでは, 良性の IPMN の術後は残膵に再発する危険性があることが指摘されており, 良性あるいは非浸潤性癌であることが多い分枝型 IPMN では, 切除対象病変そのものの再発は少ないものの, 残膵の IPMN 再発を含めた多中心性発生に注意

を払う必要がある^{7~9)}。

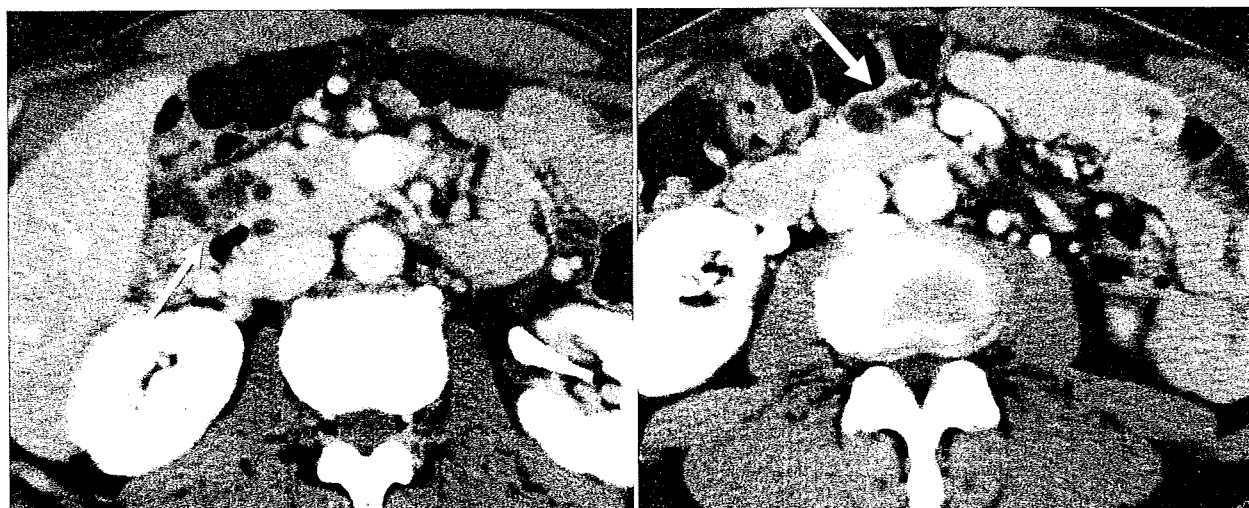
分枝型 IPMN 切除例 126 例の内, 多中心性発生病変に対し膵切除を施行したのは 6 例であった (表 2)。同時性病変が 5 例で異時性病変が 1 例であった。症例 1, 2 はそれぞれの分枝型 IPMN に対応した膵切除を同時に行い, 症例 3 は膵頭部の 2 つの分枝型 IPMN に対し十二指腸温存膵頭切除術 (DPPHR) を施行した。症例 4, 5 は膵全体に及ぶ分枝型 IPMN に対し幽門輪温存膵全摘術 (PPTP) を施行したが, 病変は全て Adenoma に留まっていた。症例 6 は Adenoma であった膵頭部分枝型 IPMN 切除後 4 年 2 ヶ月で残膵に認めた IPMN 由来の浸潤癌で, 残膵全摘を行うも約 8 ヶ月後 (初回手術より 4 年 10 ヶ月後) に肝転移で死亡した。本症例は IPMN 病変が Adenoma であったことから, 残膵の follow-up が確実に施行されなかったことが反省点であった。画像で経過観察できた症例 3 を呈示する。T4, N2, Stage IV b の膵体部癌に対し腹腔動脈合併切除を伴う膵体尾部切除術を施行した。この際, 膵頭部には背側膵に 15 mm 大と腹側膵に 10 mm 大の壁在結節のない分枝型 IPMN を認めていた (図 3)。免疫細胞療法を行い, 明らかな癌再発を認めずに経過したが, 2 年 6 ヶ月後, 膵頭部背側膵の IPMN 内に壁在結節を認めるようになり, 病変径も背側膵の IPMN が 20 mm 大, 腹側膵の IPMN が 15 mm 大に増大してきたため DPPHR を施行した (図 4)。病理組織学的には, 背側膵の分枝型 IPMN が CIS, 腹側膵の IPMN が Adenoma



a|b

図 3 分枝型 IPMN 多中心性発生例 (膵体部癌切除時)

CT で膵頭部背側膵に 15 mm 大 (a, 矢印), 膵頭部腹側膵に 10 mm 大 (b, 矢印) の壁に結節のない分枝型 IPMN を認めていた。



a|b
c|

図 4 分枝型 IPMN 多中心性発生例 (2 年 6 ヶ月後の IPMN 切除時)

CT で膵頭部背側膵の IPMN 内に壁に結節を認め 20 mm 大に増大 (a, 矢印), 膵頭部腹側膵の IPMN も 15 mm 大 (b, 矢印) に増大した。MRCP 像を示す (c)。



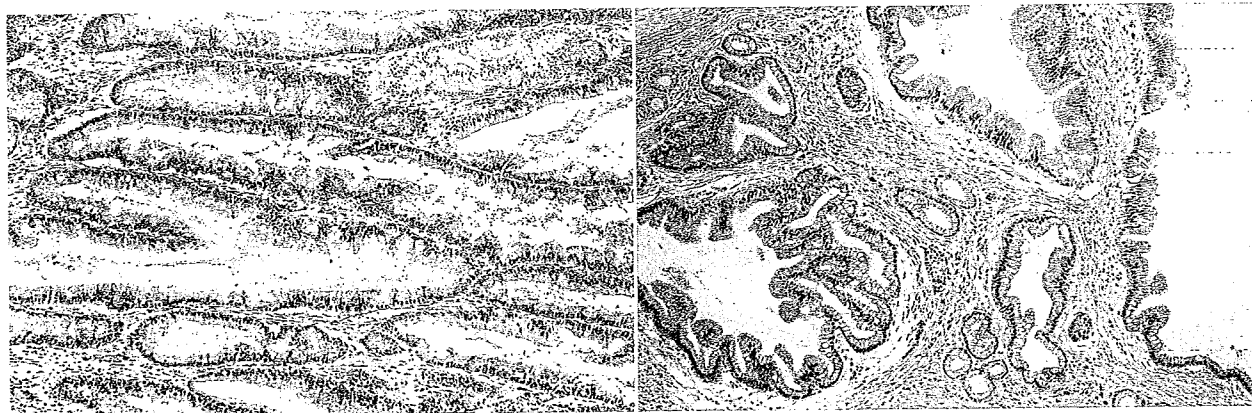


図 5 分枝型 IPMN 多中心性発生例 (病理組織像)
 膵頭部背側膵の IPMN は CIS (a, H. E., $\times 100$), 膵頭部腹側膵の IPMN は Adenoma (b, H. E., $\times 100$) であった。

であった (図 5)。IPMN に対する手術後から 1 年 6 か月 (初回手術から 4 年), 再発なく経過中である。

症例 1, 2, 4, 5 からみると, 分枝型 IPMN の場合, 多中心性発生例でも最大病変のみの切除を行い残存病変は経過観察可能なことが多いと考えられる。しかし, 症例 3, 6 は注意深い経過観察が必要なことを示唆しており, 主膵管型 IPMN の場合と同様に最低 1 年に 1 回は US, CT, MRCP などの侵襲の少ない検査を組み合わせた画像検査による経過観察を行い必要に応じて可能であれば EUS や ERCP を加えることが重要である⁵⁾。

V. 分枝型 IPMN と膵以外の悪性腫瘍併存

国際診療ガイドラインでは, IPMN を有する患者で悪性腫瘍の頻度が高いことが指摘され, 膵外悪性腫瘍の併存頻度は 24~32% と報告されている^{10~13)}。主膵管型 IPMN に比較するとより長期予後が期待される分枝型 IPMN では他臓器悪性腫瘍にも配慮する必要がある。自験例で膵以外の悪性腫瘍を併存したのは, 同時性 5 例, 異時性 10 例の計 15 例 (12%) であった。胃癌が最も多く, 肝癌, 胆道癌, 食道癌などの消化器系の悪性腫瘍が 60% を占め, 腎尿路系, 乳癌などがみられた。したがって, 分枝型 IPMN 診断時, あるいは治療時には, 消化器系を中心とした他臓器のスクリーニングを行う必要がある。そして, 術後においても検診などを利用しながら膵以外の悪性腫瘍のスクリーニングを 1~2 年毎に行う必要があると考えられる。

VI. 分枝型 IPMN と通常型膵管癌の併存

国際診療ガイドラインには, IPMN 病変とは別の部

位に通常型膵管癌が併存する可能性を指摘しており, IPMN と同時性または異時性に通常型膵管癌が併存した頻度は 9~10% であったと報告されている^{14~15)}。

分枝型 IPMN で通常型膵管癌を併存したのは, 同時性 4 例, 異時性 1 例の計 5 例 (4%) であった。同時性の 2 例と異時性の 1 例は, Stage IV a, IV b といった進行例であったが, 同時性の 2 例は分枝型 IPMN に対する手術により偶然発見された Stage I の通常型膵管癌であった。分枝型 IPMN はいずれも Adenoma, Borderline atypia, CIS といった非浸潤性の病変であった。すなわち, 画像で捉えやすい分枝型 IPMN 病変は, 膵癌の sentinel lesion としての存在意義がきわめて高く, IPMN 診断時あるいは治療時には通常型膵管癌の検索を十分に行う必要があると考えられる¹⁶⁾。特に, 良性も含めた非浸潤性の IPMN 症例では, 術後 1 年位は油断することなく US, CT, MRI などを駆使して 3~4 か月毎にこまめに経過観察し, 異常がなければ 6 か月毎, 1 年毎といったように徐々にその間隔を延ばしていけばよいのではないかと考えている。

おわりに

長期予後の期待できる分枝型 IPMN では, 経過観察例だけでなく術後においても多中心性発生, 他臓器悪性腫瘍や通常型膵管癌の併存などに留意した経過観察を継続して行っていく必要がある。

参考文献

- 1) Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. : International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 6 : 17-32,

- 2006.
- 2) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. : An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 28 : 977-987, 2004.
 - 3) 鈴木 裕, 跡見 裕, 杉山政則, ほか : IPMT, MCT における全国症例調査の分析と現状における問題点. *膵臓* 18 : 653-663, 2003. .
 - 4) Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, et al. : Cystic neoplasm of the pancreas : a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas* 28 : 241-246, 2004.
 - 5) 羽鳥 隆, 福田 晃, 鬼澤俊輔, ほか : IPMN 外科的切除術後の経過観察方針. *膵臓* 20 : 538-545, 2005.
 - 6) Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, et al. : Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms : Observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 133 : 72-79, 2007.
 - 7) Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. : Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas : an updated experience. *Ann Surg* 239 : 788-799, 2004.
 - 8) Salvia R, Fernández-del Castillo, Bassi C, et al. : Main duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas : clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 239 : 678-687, 2004.
 - 9) Chari S, Yadav D, Smyrk TC, et al. : Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 123 : 1500-1507, 2002.
 - 10) Yamaguchi K, Yokohata K, Noshiro H, et al. : Mucinous cystic neoplasm of the pancreas or intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. *Eur J Surg* 166 : 141-148, 2000.
 - 11) Sugiyama M, Atomi Y : Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 94 : 470-473, 1999.
 - 12) Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, et al. : Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. An analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer* 94 : 62-77, 2002.
 - 13) 小山内 学, 丹野誠志, 中野靖弘, ほか : 膵管内乳頭腫瘍における他臓器癌合併例の検討—切除例と経過観察例を含む 148 例の検討—. *膵臓* 18 : 565-569, 2003.
 - 14) 山口幸二, 川本雅彦, 宮竹英志, 他 : IPMT, MCT と通常型膵管癌の関係. *膵臓* 18 : 664-672, 2003.
 - 15) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. : Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinomas of the pancreas. *Pancreatol* 2 : 484-490, 2002.
 - 16) Moriya T, Kimura W, Sakurai F, et al. : Minute invasive ductal carcinoma of the residual pancreas after distal pancreatectomy for intraductal papillary-mucinous tumor. *Int J Gastrointestinal Cancer* 31 : 191-197, 2002.

* * *

術後合併症は48%にみられたが、在院死は1例もみられなかった。最も多い合併症は膵液瘻で4例に認められたほか、臓器虚血に起因すると思われる合併症として胃炎を3例に認めた⁷⁾。腹腔神経節・神経叢を切除することで重篤な下痢症状、それによる低栄養が懸念されたが、予想に反して軽度であり、止痢剤を常用している症例は8例でいずれも良好なQOLを保っていた。

膵癌による癌性疼痛は広範な神経浸潤に起因すると考えられ、しばしば麻薬鎮痛剤が必要となってくる。術前に難治性癌性疼痛を伴っていた症例は10例であったが、術後全例で癌性疼痛は消失した^{4,8)}。

術後1年、5年の累積生存率はそれぞれ71%、42%であり、平均生存期間は21か月であった。Stage IVb症例(n=3)は全例術後16か月以内に死亡したが、stage III症例(n=4)は全例生存中である。再発死亡症例8例中、肝転移が6例、局所再発が2例であった(図5)。

■ おわりに

膵癌に対する根治的治療法が積極的外科手術以外にない現時点では、高い安全性を有した拡大切除術式が求められる。われわれの行っている腹腔動脈合併切除を伴う尾側膵切除は局所制御に優れ、安全に施行可能な術式といえる。

さらなる長期予後改善のためには、術後肝転移をきたさないような比較的早期の症例に対して適応を慎重に拡大していく必要があると考えられる。

また、有効な補助療法との組み合わせも今後の検討課題の1つである。

文 献

- 1) Takahashi T, Ishikura H, Motohara T, et al: Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 65: 164-170, 1997
- 2) 二村雄次: 共通プロトコールに基づいた膵がん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13年度. 2001, pp121-124
- 3) Kondo S, Katoh H, Hirano S, et al: Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg* 388: 101-106, 2003
- 4) Hirano S, Kondo S, Hara T, et al: Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: Long-term results. *Ann Surg* 246: 46-51, 2007
- 5) Kondo S, Ambo Y, Katoh H, et al: Middle colic artery-gastroepiploic artery bypass for compromised collateral flow in distal pancreatectomy with celiac artery resection. *Hepatogastroenterology* 50: 305-307, 2003
- 6) Kondo S, Katoh H, Shimizu T, et al: Preoperative embolization of the common hepatic artery in preparation for radical pancreatectomy for pancreas body cancer. *Hepatogastroenterology* 47: 1447-1449, 2000
- 7) Kondo S, Katoh H, Hirano S, et al: Ischemic gastropathy after distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Surg Today* 34: 337-340, 2004
- 8) Kondo S, Katoh H, Omi M, et al: Radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery, plexus, and ganglions for advanced cancer of the pancreatic body: A preliminary report on perfect pain relief. *JOP* 2: 93-97, 2001

(SAGAWA Noriaki, et al 北海道大学大学院医学研究科腫瘍外科学分野: ☎ 060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目)

膵癌術前化学療法の意義*

東京女子医科大学消化器外科

林 和彦 羽 鳥 隆 山本 雅一

* The role of neoadjuvant chemotherapy for pancreatic cancer

キーワード：膵癌，術前化学療法，RCT

要旨：膵癌は診断時にすでに手術不能な高度進行癌が多く，非常に予後不良な疾患である。唯一手術のみが根治の可能性のある治療法だが，切除可能と思われるような症例でも顕在化しない微小転移巣を有することが多い。治療成績向上のためには手術や放射線治療などの局所治療に加えて全身治療である化学療法に期待が寄せられているが，いまだ膵癌の術前化学療法に関しては RCT によるエビデンスがなく，その有用性は明らかではない。術後の RCT で予後延長効果がみられた gemcitabine や新規薬剤である TS-1®などを基幹薬剤とした術前化学療法の RCT を早期に施行すべきである。

はじめに

膵癌は早期診断の困難さから，診断された時点で手術不能な高度進行癌が多く，世界的にみても消化器癌のなかで最も予後不良な疾患である。2007 年の American Cancer Society の統計では，米国において膵癌は癌関連死因の第 4 位であるが，37,170 人が新たに膵癌と診断され，33,370 人が膵癌で死亡したと報告されている¹⁾。また，わが国でも厚生労働省の 2006 年度人口動態統計では約 23,000 人が膵癌で死亡したと報告され，癌関連死因の第 5 位を占めているが²⁾，「大阪府におけるがん登録」からの報告では膵癌の 5 年相対生存率は約 6%であり，乳癌の 79%，結腸癌の 55%に比してきわめて低い³⁾。治癒切除された症例においても最終的には 90%以上が再発してしまうことから，膵癌は切除可能と思われるような症例でもすでに微小転移巣を有することが多いと考えられ，治療成績の向上のために手術や放射線治療などの局所治療

に加えて全身治療である化学療法に大きな期待が寄せられている。

本稿では，膵癌の術前化学療法について，その背景因子と意義，現在までのエビデンスや今後の展望などについて述べる。

膵癌の手術と術後治療

他の固形癌と同様，現在でも膵癌では手術のみが唯一治癒を期待できる治療であるが，適応となるような限局性の膵癌は全体の 10~20%にすぎず，日本膵臓学会膵癌登録 20 年間の総括によれば，切除例でも生存期間中央値（MST）は 11.7 か月，5 年生存率は 13.4%と予後は非常に不良である⁴⁾。また，直径 2 cm 以下の小膵癌でも約半数はリンパ節転移をもつうえに，過去に国内外で行われた Randomized Control Trial（RCT）の結果からは膵癌の拡大手術は生存率の改善に寄与しないことも明らかになってきた^{5~8)}。肝転移や腹膜播種を含む遠隔転移のある症例，上腸間膜動脈や腹腔動脈

幹への浸潤がみられる症例、大動脈リンパ節転移を有する症例は外科手術の適応はないというコンセンサスは世界的な合意を得つつあるが、切除例の治療成績をさらに向上させるための集学的治療に関して明らかなエビデンスとなるような臨床試験の報告は少ない。

肉眼的治癒切除症例の予後向上のためには潜在的な微小転移、微小遺残の制御が不可欠であるが、米国ではすでに 1985 年に Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) が prospective trial を行い、術後に 40 Gy+5-FU の化学放射線療法を施行した群では手術単独群に比して有意に予後が良好であったと報告している⁹⁾。しかしながら欧州で 1999 年に報告された European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) による同様の RCT では、両群の全生存期間や局所再発率に有意差はなかった¹⁰⁾。さらに、その後行われた European Study Group for Pancreatic Cancer の RCT (ESPAC-1) では 2×2 factorial design による randomization を用い、術後放射線療法を付加しても手術単独群に比して予後の延長は得られなかったが (MST=15.5 vs 16.1 months)、術後化学療法を付加した場合には有意に予後が延長したと報告しており (5 年生存率=21 vs 8%, $p=0.009$, MST=19.7 vs 14 months, $p<0.0005$)、欧州では術後放射線療法の意義については懐疑的な姿勢をみせている¹¹⁾。また、1997 年の Burris ら¹²⁾による切除不能の進行膵癌患者に対する GEM vs 5-FU の RCT の報告以来、gemcitabine が 5-FU に代わって膵癌化学療法の第 1 選択薬剤とされているが、ドイツを中心とした大規模多施設研究である CONCO (Charite Onkologie)-001 study では gemcitabine による術後化学療法が膵癌切除症例の disease-free survival を有意に延長したことが報告され (13.4 vs 6.9 months, $p<0.005$)¹³⁾、今後はガイドライン上も gemcitabine による術後化学療法が推奨されるようになることが予想される。

膵癌の術前化学療法

しかしながら、膵癌の術後化学療法においては術後合併症や併存疾患の悪化、術後の体力回復の

遅れ、患者拒否、早期再発などの理由により 20～30%の症例で予定された治療を施行できないといわれている。もし同様の認容性の化学療法を術前の全身状態のよい時期に行うならば、これらの除外患者も含めたほぼ全例に化学療法を施行できると思われ、結果として化学療法のインパクトは最大限になるはずである。術前化学療法の利点としては、他にも微小転移をより早期に治療できること、奏効例では非切除症例が切除可能になる可能性があること (down-staging)、手術操作による播種の危険性を減らせる可能性のあること、全治療期間が短縮することなどが挙げられるが、術前治療による時間の経過とともに再評価時に遠隔転移が顕在化することもあり、このような症例では結果として膵切除というリスクの高い手術を回避することができる。

反対に術前化学療法の欠点としては、非奏効例では病状が悪化して切除不能になってしまう可能性があること、CT 下穿刺などの治療前組織診断に相応の技術が必要であり、穿刺時に出血や implantation などのリスクを伴うこと、閉塞性黄疸のリスクのある症例では治療前に胆道ステントなどの減圧処置が必要になるかもしれないこと、挿入したステントにより出血や胆道感染などの合併症を起こす可能性があること、手術までの期間が延長されること、術後合併症を増加させる可能性があることなどが挙げられる。

膵癌術前化学療法の試みは 1990 年代始めから報告が散見され、現在までに多くの第 1 相、第 2 相試験の報告があるが、術後化学療法のような大規模で優れた design を有する RCT は現在まで行われていない。その理由は明らかではないが、膵癌の術前画像診断や病理診断、手術適応の判断基準、手術手技や周術期管理のクオリティーを多施設共同研究において標準化することは困難であるため、研究者たちに術前療法の RCT 開始を躊躇させ、結果として臨床試験を構築しやすい術後化学療法の RCT が先行した可能性がある。

また、術前化学放射線療法によって局所因子による手術不能例が手術可能になったという報告も多数みられるが^{14,15)}、個々の症例の手術適応につ

いては主観的な要素が強く、化学療法前後の病理学的検証も不可能であるため、局所浸潤の down-staging の直接的な証明は困難である。かつて膵癌の手術において、広範囲郭清を伴う拡大手術は予後を延長する可能性が高いという retrospective study が相ついで報告され、拡大郭清の効果に大きな期待が寄せられたが、世界各地でその後に行われた RCT では拡大手術は生存期間を延長しないばかりか、手術死亡率を増大させ患者の QOL も低下させてしまう可能性が高いと判明したように⁵⁻⁸⁾、非 RCT では研究者自身の主観的な思い入れが無意識のうちに結果に反映してしまうことが多い。術前化学療法や化学放射線療法を施行した症例が、適度な手術のみ、あるいは手術に加えて術後化学療法を行った症例より生存期間や QOL の点で有利であるかどうかという検証のためには RCT が不可欠であり、現在世界各地でさまざまなデザインによる第 3 相試験が準備中である。

今後の展望

術前化学放射線療法によって膵癌の局所制御率が向上して切除率が上がったとしても、最終的には高頻度に遠隔転移を起こすため、結果として予後の延長にはつながらないことが多い。術前治療の有効性の証明は、最終的には無再発生存期間あるいは全生存期間で判断すべきであろうが、切除率を primary endpoint にしている臨床試験も多い。5-FU を中心とした従来の化学療法ではこれ以上の治療成績の向上は困難であると思われるが、gemcitabine による術後化学療法が有意に予後を延長した報告がみられたように¹²⁾、今後 TS-1[®] のような膵癌に有効性が高い新規抗癌剤、あるいは erlotinib や sorafenib のような分子標的薬剤を併用した従来より効果の高いレジメンが開発されれば、術前化学療法においてもさらなる予後の延長がみられる可能性がある。

理論的には術前化学療法により down-staging を可能にするためには、手術不能の原因となる浸潤病変あるいは転移が治療により完全に消失していなければならない。現状の画像診断や病理診断では微小転移の有無の診断は不可能であるが、もし

臨床的に治療終了後も長期にわたってその部位の再燃がないならば間接的な証拠にはなり得る。従来は化学療法自体のインパクトが不十分であったため、化学療法や化学放射線療法での完治例を経験することはきわめて稀であったが、最近では新しい薬剤の出現によって転移再発巣の完治例も報告されるようになり、膵癌治療は新たな局面を迎えつつある。

症例報告

われわれの教室では 2000 年 4 月より TS-1[®] による膵癌治療を開始し、その高い有効性と認容性を報告してきたが^{16,17)}、化学療法により完治せしめたと思われるような症例を経験しているので、最後に期待を込めて呈示する。いずれも再発例ではあるが一定期間の治療により画像上も病変が消失し、治療中止後も長期にわたり再発していない。これらの症例では肝転移巣やリンパ節転移巣の完全制御ができたと考えられることから、もし術前にこのような転移病変を有するために手術不能と判断された症例でも、化学療法の薬剤感受性が非常に高ければ、微小転移の制御のみならず画像上明らかな転移病変をも治療による down-staging ができる可能性もあるのではないかとと思われる。

1. 症例 1

49 歳、男性 (図 1)。膵体尾部に広がった Stage IVa 管状腺癌のため、2000 年 9 月に膵全摘+門脈合併切除術を施行した。術後 4 か月目に肝両葉に多発性転移病変が出現し、TS-1[®] 単剤で 28 日内服・14 日休薬を 1 コースとして化学療法を開始した。第 4 コース終了後に CT では CR となり、CA19-9 も 2,680 U/ml から 15 U/ml まで低下した。その後も画像上 CR を維持し、2002 年 6 月まで約 18 か月間に計 10 コースの治療を行ったが、患者の要望があり治療を中止した。インスリン以外の薬剤投与はしていないが、TS-1[®] 中止後 5 年以上の長期にわたり無再発生存中である。

2. 症例 2

55 歳、男性 (図 2)。膵頭部の Stage IVa 管状腺癌で 2000 年 1 月に膵頭十二指腸切除術を施行したが、術後 8 か月目に CT で上腸間膜動脈 (SMA)

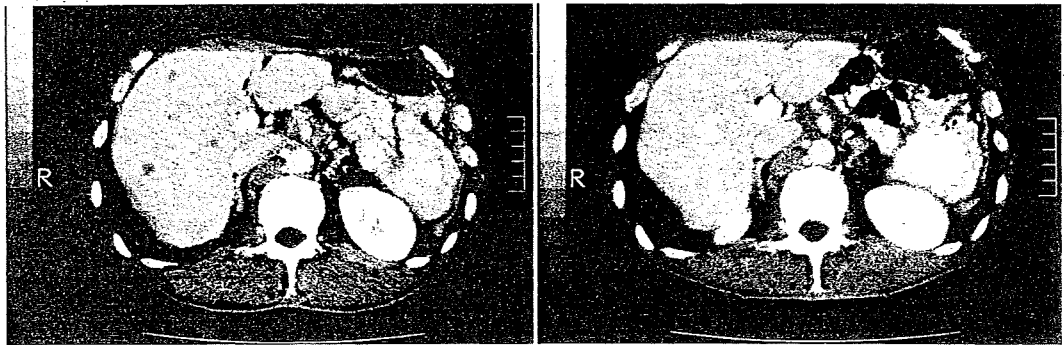


図1 症例1の腹部CT

a: 治療前 (CA19-9: 2,680 U/ml), b: 第3コース終了後 (CA19-9: 15 U/ml).

膵体尾部癌のため膵全摘術後4か月目に多発性肝転移巣が出現した。TS-1®療法を4コース終了した時点でCRとなり、10コースで中止したが、治療開始後80か月無再発生存中である。



図2 症例2の腹部CT

a: 治療前 (CA19-9: 308 U/ml), b: 第4コース終了後 (CA19-9: 36 U/ml).

膵頭十二指腸切除術後8か月目に、CTでSMA右側のリンパ節転移を指摘された。TS-1®療法を4コース施行した時点で、CA19-9の正常化とともに画像上も腫瘍像が不明瞭化した。計19コース施行後に治療を中止したが、治療開始後70か月間無再発生存中である。

右側に直径25mmほどの腫瘍像が同定され、術直後に正常化していたCA19-9は308 U/mlまで上昇した。生検組織診断は施行していないが、臨床的に腹部リンパ節転移再発と判断し、2001年11月よりTS-1®単独による化学療法を開始した。第4コース終了後にはCT画像上ははっきりと腫瘍を同定できなくなり、CA19-9は36 U/mlまで低下した。その後も約30か月間に計19コースの治療を行ったが、同部位にCT、PET、超音波など定期的な画像検査で明らかにリンパ節転移を疑わせるような所見は現れなかったため、合議のうえで2004年3月に治療を中止した。その後現在まで3年5か月無治療にて経過観察しているが、再発所見はない。

■ おわりに

次世代のRCTでは統計学的な観点だけでなく、医療経済や倫理問題など医療全体をみわたすような広い視野に立った臨床試験デザインが必要になる。また、化学療法の際には薬剤感受性や副作用を規定するような遺伝子解析の試みも広く行われるようになっており、今後は手術や放射線治療などを含めた集学的治療すべてがオーダーメイド化されていくことも予想される。すでに卵巣癌や直腸癌では多くのRCTの結果、術前化学療法や術前化学放射線療法の有用性を支持するようなエビデンスが得られているが、いまだ膵癌の術前化学療法に関してはRCTによるエビデンスがないため

に、その有用性は明らかではない。より合理的な膵癌治療のために、gemcitabine や TS-1[®]などの新規抗癌剤を基幹薬剤とした術前化学療法の RCT を早期に施行すべきであると考える。

文 献

- 1) American Cancer Society : Cancer Facts and figures 2007 (<http://www.cancer.org>)
- 2) 厚生労働省 : 平成 18 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai06>)
- 3) 大阪府健康福祉部, 大阪府医師会, 大阪府立成人病センター : 大阪府におけるがん登録第 68 報, 1997 年届出罹患者の生存率—5 年相対生存率, 2005, p20
- 4) 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 18 : 101-169, 2003
- 5) Pedrazzoli S, Dicarlo 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
- 6) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe 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
- 7) Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al : A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. Surgery 138 : 618-630, 2005
- 8) 棚野正人 : 共通プロトコルに基づいた膵がん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, 2003, pp288-292
- 9) Gastrointestinal Tumor Study Group : Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer 59 : 2006-2010, 1987
- 10) Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al : Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periaampullary region : Phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230 : 776-784, 1999
- 11) 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
- 12) Burris HA 3rd, Moore HJ, 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 15 : 2403-2413, 1997
- 13) 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
- 14) Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al : Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 15 : 928-937, 1997
- 15) Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al : Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas : An Eastern Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 16 : 317-323, 1998
- 16) Hayashi K, Imaizumi T, Uchida K, et al : High response rate in patients with pancreatic cancer using the novel oral fluoropyrimidine S-1. Oncol Rep 9 : 1355-1361, 2002
- 17) 林 和彦, 内田数海, 羽鳥 隆, 他 : 膵臓—膵癌の治療進行・再発膵臓の治療／化学療法—TS-1, 日臨 64 (増刊 1) : 194-197, 2006

(HAYASHI Kazuhiko 東京女子医科大学消化器外科 : ☎ 162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)

特集：外科学の進歩と今後の展望

10. 脾臓外科

中尾昭公

臨床雑誌「外科」第69巻 第4号〔2007年4月〕別冊

南江堂

- hepatocellular carcinoma. Ann Surg 242 : 252-259, 2005
- 9) 高崎 健, 小林誠一郎, 田中精一ほか: グリソン鞘処理による新しい系統的肝切除術. 手術 40 : 7-14, 1986
 - 10) Makuuchi M, Mori T, Gunven P et al : Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. Surg Gynecol Obstet 164 : 155-158, 1987
 - 11) Bengmark S, Ekberg H, Evander A et al : Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 207 : 120-125, 1988
 - 12) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al : Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma ; a preliminary report. Surgery 107 : 521-527, 1990
 - 13) Seyama Y, Kubota K, Sano K et al : Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. Ann Surg 238 : 73-83, 2003
 - 14) Nagasue N, Kohno H, Matsuo S et al : Segmental(partial) liver transplantation from a living donor. Transplant Proc 24 : 1958-1959, 1992
 - 15) Makuuchi M, Kawasaki S, Iwanaka T et al : Living related liver transplantation. Surg Today 22 : 297-300, 1992
 - 16) Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K et al : An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives ; initial clinical experience in 20 pediatric liver transplantation from living relatives as donors. Ann Surg 216 : 547-553, 1992
 - 17) Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S et al : Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. Lancet 343 : 1233-1234, 1994
 - 18) Todo S, Furukawa H, Jin MB et al : Living donor liver transplantation in adults ; outcome in Japan. Liver Transpl 6 : S66-72, 2000
 - 19) Sano K, Makuuchi M, Miki K et al : Evaluation of hepatic venous congestion ; proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. Ann Surg 236 : 241-247, 2002
 - 20) Lee SG, Park KM, Hwang S et al : Congestion of right liver graft in living donor liver transplantation. Transplantation 71 : 812-814, 2001
 - 21) Maema A, Imamura H, Takayama T et al : Impaired volume regeneration of split livers with partial venous disruption ; a latent problem in partial liver transplantation. Transplantation 73 : 765-769, 2002
 - 22) Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H et al : Tailoring the type of donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation. Am J Transpl 5 : 1694-1703, 2005
 - 23) Saito S, Yamanaka J, Miura K et al : A novel 3D hepatectomy simulation based on liver circulation ; application to liver resection and transplantation. Hepatology 41 : 1297-1304, 2005
 - 24) Makuuchi M, Ohmura M : Development of intraoperative probes for liver surgery. Abdominal Intraoperative Ultrasonography, ed by Makuuchi M, 医学書院, 東京, p37-45, 1987

*

*

*

臨床雑誌 外科		2006年10月号 (Vol.68 No.10)	定価2,625円 (税込)	南江堂 TEL 03-3811-7239 (営業)
特集〈十二指腸乳頭部腫瘍の治療戦略〉 発売中				
I. 乳頭部腫瘍の診断 乳頭部腫瘍の深達度診断—EUS, IDUS / 乳頭部腫瘍に対するnarrow band imaging (NBI) 併用拡大内視鏡による診断 / 乳頭部腫瘍の肉眼型分類	II. 内視鏡的乳頭切除術 十二指腸乳頭部腫瘍に対する内視鏡的	乳頭切除術の適応と成績 / 乳頭部腫瘍 に対する内視鏡的乳頭切除術の問題点 / 乳頭切除—内視鏡的 or 外科的, 適応 のポイント	III. 乳頭部腫瘍に対する手術 十二指腸乳頭部腫瘍に対する至適術式 選択 / 経十二指腸的乳頭切除 / 脾温存	十二指腸分節切除術 / 乳頭部癌に対する 脾頭十二指腸切除と至適リンパ節郭清 範囲
IV. 乳頭部腫瘍の長期成績と予後因子 乳頭部癌の進展様式と術式の選択 / Vater乳頭部領域癌の悪性度—胆管癌・ 脾癌との比較 / 長期成績と予後因子				

特集

外科学の進歩と今後の展望

10. 膵臓外科*

中尾昭公**

【要旨】膵臓外科の進歩と今後の展望について膵頭十二指腸切除術(PD)の歴史を概説しながら報告した。PDは完成された術式となってきたものの、まだ未解決の問題が多く残されており、若い外科医にとって臨床研究を行っていくうえでも、また手術手技の修練のうえでも魅力的な外科である。

はじめに

膵臓外科の発展は、膵頭十二指腸切除術(PD)の歴史そのものであるといっても過言ではない。現在においてもPDは消化器外科手術の中で高難度手術に含まれ、膵消化管縫合不全を代表とする合併症はときとして出血や敗血症などの致命的な原因となり、他の消化器外科手術に比較して術後合併症、術後死亡の頻度が高い。PDを術者として安全に執刀できるには相当な熟練と経験を必要とする。PDの歴史を振り返りながら今後の展望についても触れてみたい。

I. PDの黎明期

1. 欧米での発展

PDの最初の報告は、1898年BolognaのCodivilla¹⁾と思われる。膵頭部癌に対し十二指腸の大部分と膵頭部を切除し膵切離端は縫合閉鎖

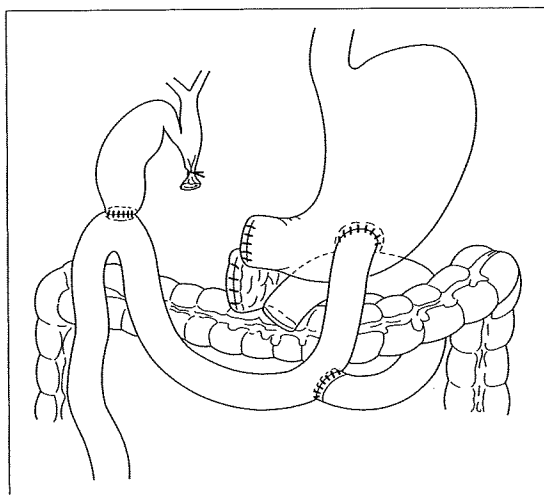


図1. Codivillaの報告したPD(1898年)

し、経胆管は結紮切離し、胆嚢と空腸を縫合した(図1)。患者は24日後に死亡したとのことである。1912年ドイツのKauschら²⁾は、十二指腸膨大部癌の患者にまず初回手術として胆嚢空腸吻合と胃空腸吻合を施行し、2ヵ月後に2期的手術として膵頭十二指腸部分切除を施行した。膵切離端は十

キーワード：膵臓外科，膵頭十二指腸切除術，膵癌

* Pancreatic surgery ; progress, perspective, and future directions

** A. Nakao(教授)：名古屋大学大学院消化器外科学。

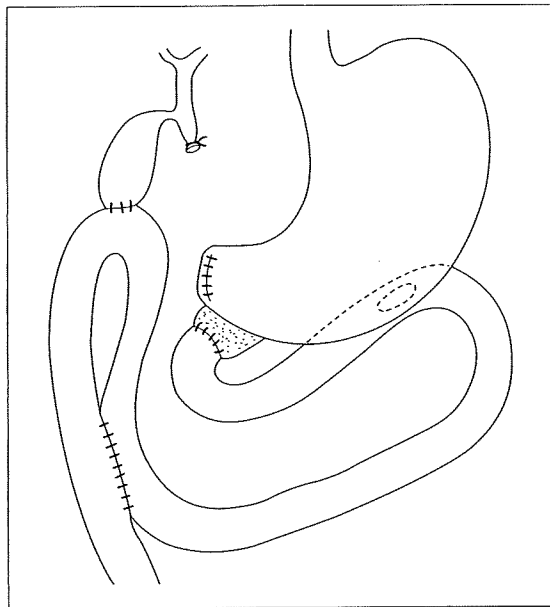


図2. Kauschの報告したPD(1912年)

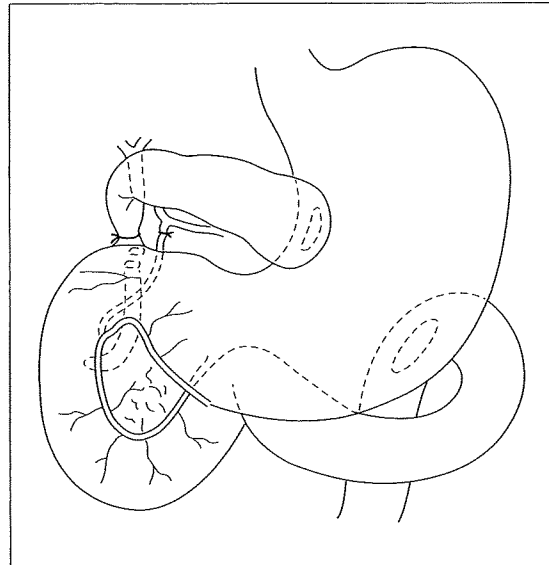


図3. Whippleの報告した2期的PDの初回手術(1935年)

十二指腸切離端に嵌入埋没縫合した(図2)。この患者は9ヵ月後に死亡した。1935年 Whippleら³⁾は十二指腸膨大部領域癌に対し2期的PDに成功し(図3, 4), 患者は28ヵ月生存した。まず初回手術で胃空腸吻合, 胃胆嚢吻合を施行し, 総胆管は結紮切離した(図3)。30日後の2期手術では膵頭部と十二指腸を切除し, 十二指腸切離端と脾切離端はともに縫合閉鎖した(図4)。この当時は膵腸吻合の困難なこと, また閉塞性黄疸による出血傾向や肝障害, 全身状態不良などにより2期的手術とし, 膵腸吻合を施行しなかったと思われる。この時点で現在のPDの原型がほぼできあがったと考えられる。そのためPDのことをドイツでは「Kauschの手術」, 米国では「Whippleの手術」と現在称している。

1940年代にはいと, 1期的PDがWhipple⁴⁾, Child⁵⁾らによって成功され, またCattell⁶⁾によって膵腸吻合の重要性が指摘され, この時代にChild法(図5)⁷⁾, Whipple法(図6)⁸⁾, Cattell法⁶⁾(図7)と呼ばれている再建法が確立され今日にいたっている。また膵胃吻合の最初の報告もWaughら⁹⁾によってこの時代にされている。

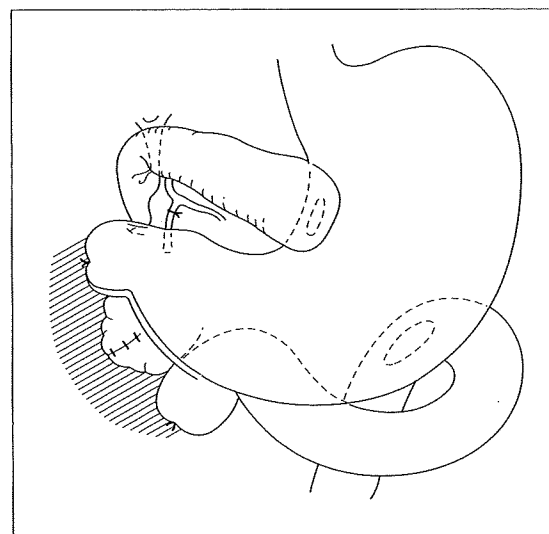


図4. Whippleの報告したPDの2期手術(1935年)

2. 本邦での発展

本邦で最初のPDが施行されたのは, 1943年の久留勝による膵頭部癌に対する1期的切除再建であると宮崎逸夫は述べているが, 文献としては1950年に認められ, 森¹⁰⁾は慢性膵炎に施行し,

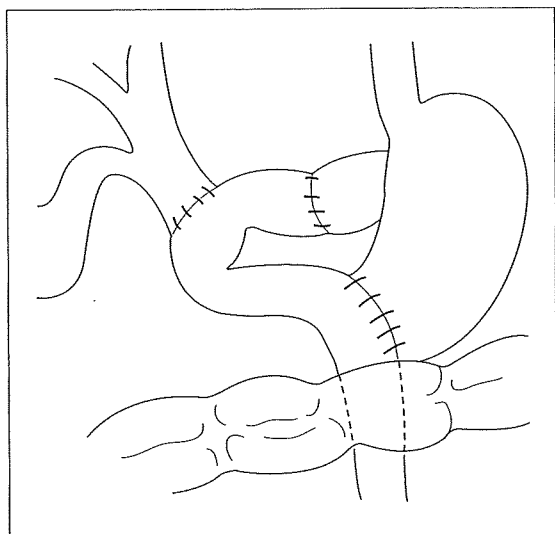


図5. Childの再建法(1944年)

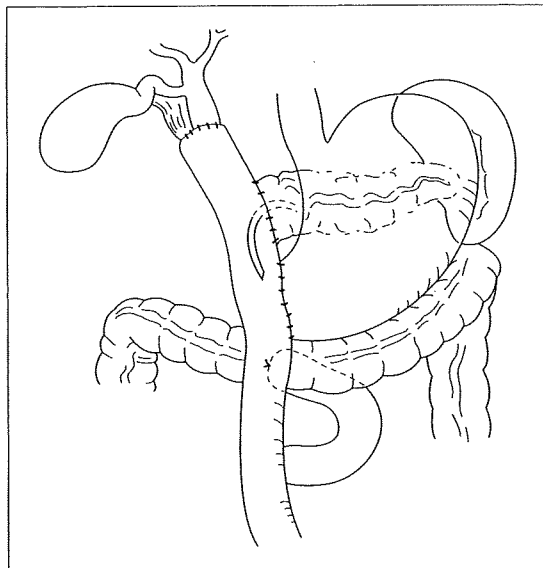


図6. Whippleの再建法(1946年)

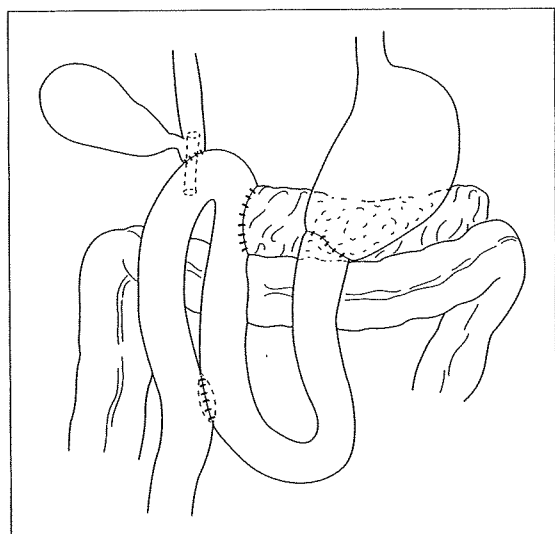


図7. Catellの再建法(1943年)

Child型再建を選択している。また同年吉岡ら¹¹⁾が膵頭部および十二指腸に浸潤した胃癌に対し施行したPDを2例報告している(図8, 9)。1954年の日本外科学会宿題報告¹²⁾で吉岡は30例のPDを報告し、直死率は前半で54%, 後半で32%であった。また鈴木は27例のPDを施行し、1958

(昭和33)年以前は直死率50%であったが、それ以後は18%であったと報告している。当科では、1953年に今永一により第1例のPDが施行されWhipple法で再建された。そして1958年に新しい再建法としての今永法(図10)が施行され、1960年の『Surgery』¹³⁾に掲載された。この再建法は術後の逆行性胆管炎の防止と、肝機能、膵機能の維持を意図したものであった。さらに胆管や膵管の縫合不全や吻合部狭窄の予防目的でポリエチレンチューブを用いて外瘻とした。1962年の日本外科学会総会の臨床実施シンポジウム¹⁴⁾では、胆道癌および膵頭部癌が取り上げられた。本庄は膵頭部癌の切除率(14.3%)が十二指腸膨大部癌(71.5%)に比較してきわめて低く、切除率向上のため門脈切除に対する工夫が必要であることを指摘した。

II. 膵頭部癌に対する拡大手術

このようにしてPDの術式が確立され、その安全性も向上してきた。しかし膵癌に関しては手術切除率、予後とも非常にわるく、切除率の向上と根治性の向上を求めて拡大手術が導入されるにいたった。とくに本邦の膵臓外科医に大きな衝撃を

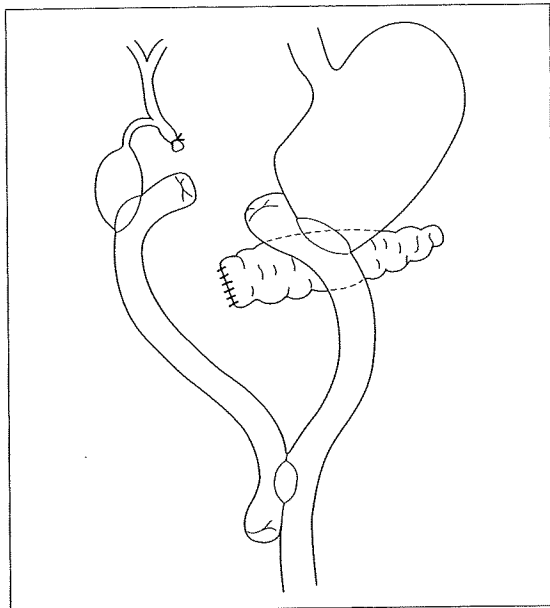


図8. 吉岡の報告した再建法(1947年9月19日)

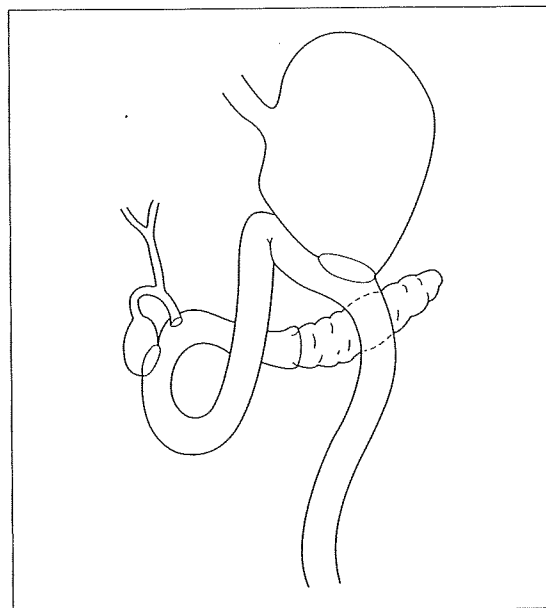


図9. 吉岡の報告した再建法(1947年11月21日)

与えたのは1973年のFortner¹⁵⁾のregional pan-
createctomyの報告である。膵頭部の腫瘍を、門
脈を含む周囲臓器を一塊として切除するもので
あった。このFortnerの報告以来、1970～1980
年代においてとくに本邦では血管合併切除^{16,17)}や
広範囲なリンパ節、膵外神経叢を含む後腹膜郭清
法^{18,19)}が積極的に施行された。また本邦では今永
法の再検討と膵臓外科の発展に寄与すべくPD懇
談会(現日本膵切研究会)が設立され、当初は年2
回の開催で研究発表と活発な討論が行われ、本邦
における膵臓外科は著明に発展した。日本外科学
会でも1975年にシネシンポジウム「膵空腸吻合
術」、パネルディスカッション「膵十二指腸切除
における膵の処置」、1979年パネルディスカッ
ション「膵頭領域癌をめぐる諸問題」、1982年パ
ネルディスカッション「膵癌外科治療の問題点」、
1983年シネシンポジウム「膵癌に対する根治的
膵切除術」、1984年ワークショップ「癌の拡大手
術をめぐる一膵頭部領域癌の拡大郭清手術」、
1995年ビデオシンポジウム「膵頭部領域腫瘍に
対する各種切除と再建術式—その適応と成績」と
して取り上げられてきている。しかし、積極的な

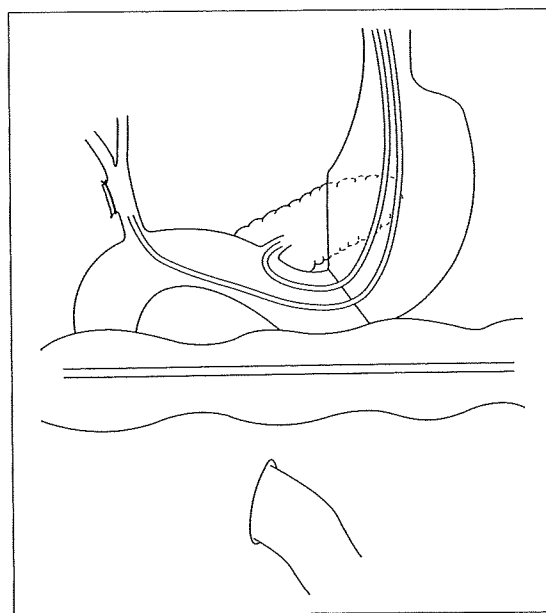


図10. Imanagaの再建法(1960年)

拡大手術が導入されたが膵癌の治療成績の向上は
いまだ達成されておらず、1990年代からは拡大
手術に対する反省期になっている。欧米では、早

くからこのような拡大手術はほとんど採用されるにいたらなかったが、本邦における拡大手術の発展はPDをより安全に施行するうえで貴重な経験として蓄積された。またこれらの手術成績が、日本膵臓学会における膵癌登録データとして世界に誇れるデータが積み重ねられてきている²⁰⁾。

III. QOL, 機能温存を考慮した膵切除術

さて、膵癌に対する拡大手術も安全に施行可能となったが、膵頭部の良性腫瘍や低悪性度病変にはQOLや膵消化管機能温存を意図した膵切除術も提案されるようになってきた。PDにおいては広範胃切除が術後吻合部潰瘍の予防のために当然のごとく施行されてきたが、全胃幽門輪を温存したPD(PPPD)²¹⁾が登場し施行されるにいたっている。また十二指腸を温存した膵頭切除術(DPPHR)²²⁾が慢性膵炎に対する術式として登場したが、膵頭部の低悪性度病変にも適応されることもあり問題を提起している。一方、PPPDに比較して縮小手術であり、かつDPPHRの欠点を補う膵頭十二指腸第II部切除術(PHRSD)²³⁾が登場している。また、機能温存手術として膵中央切除術や脾臓を温存した膵体尾部切除術も施行されるにいたっている。また、腹腔鏡下膵切除術も発展しつつあるが、まだ一般的なものとなっていない。

IV. 今後の展望

PDの歴史も約100年あまりになるが、各種の膵切除術が比較的安全に施行される時代になった。とくにラージボリュームセンターといわれ、年間20例以上の膵切除術を施行している施設での合併症、とくに直死率は著明に低下し0~5%と考えられる。それでもなお、他の消化器外科手術に比較してその頻度は高く、それを少しでも低下させる努力が必要である。とくに膵消化管吻合法において縫合不全の起らない、起りにくい吻合法はどのようなものであろうか。また術後膵消化管機能やQOLからみてどのような再建法がベストであろうか。膵管の長期開存性も含めた検討が残されている。縮小手術、機能温存手術とされて

いるものの適応と意義についても明らかにする必要がある。また、安全確実にPDができる術者をどのように養成したらよいのかも大きな問題として残されている。外科系専門医制度の中には、現在このことについては触れられていない。

おわりに

膵臓外科の進歩と今後の展望についてPDを中心に述べた。誌面の都合で膵移植術については今回割愛させていただいた。PDにおいてもまだまだ解決されなければならない問題が多く残されている。外科志望者が減少しつつある現在、医学生や若い外科医に高難度手術である膵臓外科に興味をもたせ、魅力的なものであることをいかに伝達していくか責任の重さを感じている。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Jordan GLJ : Pancreatic resection. Surgical Diseases of the Pancreas, ed by Howard JM, Jordan GLJ, JB Lippincott, Montreal, p533-583, 1960
- 2) Kausch W, Beitrage Z : Das Karzinom der papilla duodeni und seine radicale Entfernung. Klin Chir 78 : 439-486, 1912
- 3) Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR et al : Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg 102 : 763-779, 1935
- 4) Whipple AO : The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. Ann Surg 114 : 612-615, 1941
- 5) Child CG III : Carcinoma of duodenum, one-stage radical pancreaticoduodenectomy, preserving the external pancreatic secretion ; case report. Ann Surg 118 : 838-842, 1943
- 6) Cattell RB : Resection of the pancreas, discussion of special problem. Surg Clin North Am 23 : 753-766, 1943
- 7) Child CG III : Pancreaticojejunostomy and other problems associated with the surgical management of carcinoma involving the head of the pancreas. Ann Surg 119 : 845-855, 1944
- 8) Whipple AO : Observation on radical surgery for lesions of the pancreas. Surg Gynecol Obstet 82 : 623-631, 1946