

- 9) Waugh JM, Clagett OT : Resection of the duodenum and head of the pancreas. *Surgery* 20 : 224-232, 1946
- 10) 森 健一 : 根治の一次的膵臓十二指腸切除例に就て. *臨外* 5 [臨増] : 118-120, 1950
- 11) 吉岡 一, 宮崎舜治 : 胃癌における胃・膵臓切除兼十二指腸全別出術. *外科* 12 : 88-87, 1950
- 12) 日本外科学会総会宿題報告—膵切除. *日外会誌* 55 : 766-854, 1954
- 13) Imanaga H : A new method of pancreaticoduodenectomy designed to preserve liver and pancreatic function. *Surgery* 47 : 577-586, 1960
- 14) 日本外科学会総会実地臨床シンポジウム(8)—胆道癌および膵頭癌. *日外会誌* 64 : 18-38, 1963
- 15) Fortner JG : Regional resection of cancer of the pancreas ; a new surgical approach. *Surgery* 73 : 307-320, 1973
- 16) Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H et al : Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer ; feasibility, validity, limitations. *World J Surg* 19 : 653-659, 1995
- 17) Nakao A, Nonami T, Harada A et al : Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter. *Surgery* 108 : 913-918, 1990
- 18) Nagakawa T, Kurachi M, Konishi K et al : Translateral retroperitoneal approach in radical surgery for pancreatic carcinoma. *Jpn J Surg* 12 : 229-233, 1982
- 19) Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y et al : Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 208 : 215-220, 1988
- 20) 日本膵臓学会膵癌登録委員会報告 : 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. *膵臓* 18 : 97-169, 2003
- 21) Traverso LW, Longmire WP : Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 146 : 959-962, 1978
- 22) Beger HG, Krautzberger W, Bittner R et al : Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 97 : 467-473, 1985
- 23) Nakao A : Pancreatic head resection with segmental duodenectomy and preservation of the gastroduodenal artery. *Hepatogastroenterology* 45 : 533-535, 1998

\*

\*

\*

## お知らせ

### ◆日本甲状腺外科学会発足の案内と会員募集

このたび、30年間親しまれてきました甲状腺外科研究会は発展的解消をし、「日本甲状腺外科学会」(Japanese Society of Thyroid Surgery : JSTS)として発足しました。

今回、施設会員制度から「個人会員制度」となりましたので、外科的甲状腺・副甲状腺疾患に興味をおもちの方は入会ください。近い将来は「甲状腺外科専門医制度」の発足を検討しております。

入会手続き : 下記アドレスにメールし、入会申込書(年会費 8,000円)を請求してください。ホームページ <<http://square.umin.ac.jp/thyroids/>> は現在制作中

問い合わせ先 : ☎173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1

帝京大学外科

日本甲状腺外科学会理事長 : 高見 博

TEL : 03-3964-1227/FAX : 03-3962-2128

E-mail : [jsts@med.teikyo-u.ac.jp](mailto:jsts@med.teikyo-u.ac.jp)

## 特集 外科学の進歩と今後の展望

### 11. 胆道外科\*

二村雄次\*\*

〔要旨〕胆道外科は、1990年代に内視鏡下手術が導入されてもっともその診療内容に変化が認められた領域である。胆道癌の外科治療には、肝門部胆管癌患者の周術期管理と根治的手術法の開発ではまだ日本が指導的な役割を演じて世界をリードしている。胆嚢癌はその進展様式に応じた手術法が開発されてはいるものの、その手術成績の評価は定かではなくさらなる研究が必要である。一方、胆道外科の臨床の進歩に保険医療制度が追隨できていないのが現状である。

#### はじめに

わが国の胆道外科における最近の一大転換期は、1990年にはいって胆石症治療に腹腔鏡下手術が一斉蜂起的に全国で行われるようになったことであろう。

一方、同時期には肝門部胆管癌に対する尾状葉切除の有用性が全世界的に認められ、積極的に肝切除を行って治療成績を上げられるようになった。また胆嚢癌に対してもその複雑な進展様式が次第に明らかにされ、多岐にわたる切除術式が立案され、またその結果が検討されてきた。

本稿では、胆道外科学の1990年以降の動向について述べるとともに、現在の医療制度のもとでの胆道外科学のあり方について私見を述べたい。

キーワード：腹腔鏡下胆嚢摘出術、胆道外科、肝門部胆管癌、胆嚢癌

\* Biliary tract surgery ; recent progress and problem

\*\* Y. Nimura(教授)：名古屋大学大学院腫瘍外科。

#### I. 胆石症の治療

1990年以降、わが国では腹腔鏡下胆嚢摘出術(LC)が全国のいたるところで行われるようになり、胆石症の治療方針が大きく変わった。内視鏡手術のメリットは測り知れないほど多くあり、技術が安定するとわが国ではLCが2～3日入院で行われている施設が多いが、米国などではこれをday surgeryいわゆる24時間以内に退院する治療体系の中に組み込まれていった。

しかし、鏡視下手術につきものの予期せぬ合併症の報告も後を絶たない。それも、かつて開腹手術で行われていた時代には遭遇することも、想像することもできなかったような重症例が世界中で報告されている<sup>1-3)</sup>。LCによる胆管損傷の頻度は開腹による胆嚢摘出術の約1.5～2倍と高く、この頻度の減少傾向はみられていない。2004年日本内視鏡外科学会第7回アンケート集計<sup>4)</sup>によれば、わが国で年間20,000例ほど行われているLCのうち、胆管損傷の頻度は0.73%で、死亡例は22

外科治療 Vol. 96 No. 4 (2007 : 4)

## 膵癌手術における血管合併切除の意義

金住 直人 中尾 昭公

永 井 書 店

## 膵癌手術における血管合併切除の意義

*Indication for vascular resection in pancreatic cancer surgery*

金住 直人 中尾 昭公\*

KANAZUMI Naohito

NAKAO Akimasa

## はじめに

膵癌は消化器癌の中でも最も予後不良であり、罹患率と死亡率がほぼ同数であることから難治癌であることは明らかであるが、切除術は唯一の治療をもたらす可能性のある治療法に変わりはない。しかし、各種診断法が進歩している現在でも膵癌の早期診断は困難であり、その解剖学的特徴より門脈や肝動脈などにしばしば浸潤をきたすため一般に切除率は低い。当教室では1981年以来、抗血栓性門脈バイパス用カテーテル(東レ、アンスロン)を用いた門脈合併膵切除を積極的に導入し、膵頭十二指腸切除においては non-touch isolation technique である isolated pancreatoduodenectomy を確立した。アンスロンカテーテルは、門脈切除時の門脈遮断に伴う腸管うっ血を予防し、また、肝動脈同時合併切除時の肝阻血を回避することも可能である。

本稿では当教室の膵癌切除例を検討し、血管合併切除の安全性や長期成績から膵癌手術における血管合併切除の意義と適応について述べる。

## 1. 対象

1981年7月から2005年3月までに名古屋大学医学部消化器外科学教室で手術された浸潤性膵管癌443例のうち切除された289例(切除率:65.2%)を対象とした。

## 2. 結果

腫瘍の占拠部位は、膵頭部226例、膵体尾部56例、膵全体7例であり、術式は、膵全摘術63例、幽門輪

温存膵全摘術3例、膵頭十二指腸切除術138例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術37例、膵体尾部切除術47例、膵頭十二指腸第II部切除術(PHRSD)1例であり、うち門脈合併切除を200例(69.2%)に施行した。門脈再建は、ほとんどの症例で端々吻合が可能であり、自家静脈グラフト使用した症例は2例のみであった。なお、自家静脈グラフトは2症例ともに外腸骨静脈を使用した。また、動脈合併切除を15例に施行した。15例中14例は門脈合併切除も併施した。切除動脈の内訳は、腹腔動脈:3例、肝動脈:9例、上腸間膜動脈:3例であった。

また、当教室における術死例は289例中11例(3.8%)に認められたが、血管合併切除別に検討すると非血管合併切除例では、89例中1例(1.1%)、門脈のみ合併切除例186例中5例(2.7%)、門脈+動脈合併切除例14例中5例(35.7%)であり、門脈切除の有無では術死亡率には大差は認めないものの、動脈切除を併施すると術死亡率は高値となった。

膵頭部癌について血管合併切除の有無別の生存率をみると、門脈のみの切除群は門脈非切除群より予後は有意に不良であるが、非手術群および動脈合併切除群よりは良好であった。しかし、動脈合併切除群は非手術群と変わらなかった。また、膵頭部癌について門脈浸潤(pPV)および膵周囲剝離面(pDPM)の有無別の生存率を検討すると(図1)、pPVの有無に関わらず、pDPM(-)群には1年以上の生存例を認めるが、pDPM(+)群の予後は悪く、pDPM(+)群は門脈切除の有無に関わらず予後は不良であり非手術群と差は認めなかった。しかし、門脈切除

名古屋大学医学部消化器外科学 \*教授

Key words: 膵癌/拡大手術/門脈切除/膵頭十二指腸切除術

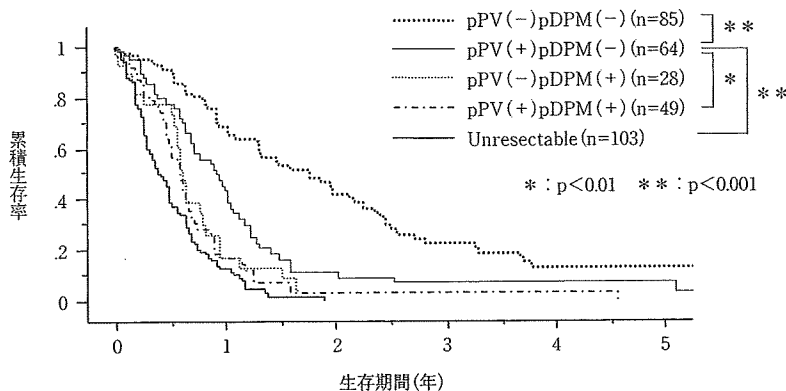


図1 膵頭部癌の門脈浸潤(pPV)および隣周囲剝離面(pDPM)と予後

施行群のうち pPV(+), pDPM(-)群は pPV(+), pDPM(+ )群より予後は有意に良好であった。

### 3. 考 察

日本膵臓学会膵癌登録20年の総括による通常型膵癌切除率の推移をみると1981年には25%にすぎなかったが、1991年には41%と増加し、これ以降は40%前後を推移している。また、門脈合併切除率は、1981年には18%にすぎなかったが、以後徐々に増加して、1994年以降は30~35%を推移している。動脈合併切除率は2~5%で年代による差は認められない。

教室では1981年以来、アンスロンを用いた門脈合併膵切除を積極的に導入することにより切除率は60%を超え、門脈切除率は7割近くに達している。なお、24年間で術死を11例経験したが、11例中10例が、前半の12年間(1981~1993)のものであり、後半の12年間では術死は1例のみであり、アンスロンを用いた門脈合併膵切除術は、安全かつ簡便な術式として確立している。しかし、動脈合併切除例は術死率も高く、長期予後も不良のためその適応には慎重であるべきである。

門脈合併切除の適応については、教室の切除例の検討で、pPV(+), pDPM(-)群が、pPV(+), pDPM(+ )群および非手術群より予後は有意に良好であり、pDPM(+ )群は、門脈切除の有無に関わらず予後は不良で、非手術群と差は認めなかったことから、門脈切除により pDPM(-)にできる症例がその適応となる。また、近年はEBM(Evidence-based medicine)が強調され、さまざまな疾患別ガイドラインの作成が進んでいる。そして今年、日本膵臓学会より「科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン」が出版された。その中で門脈合併切除の適応は、門脈合併切除により切除断端および剝離面における癌浸潤を陰性にできる症例に限り適応とされ、予防的門脈合併切除に対するエビデンスはないと記載されている。

### ま と め

膵癌手術における血管合併切除は、門脈カテーテルバイパス法を用いることで安全かつ簡便になったが、その長期成績からみると、血管合併切除の適応は、血管合併切除により隣周囲剝離面(pDPM)陰性を得られる場合に限られる。

膵癌術後補助化学療法の現状

竹田 伸 中尾 昭公

膵 臓

Vol. 22 No. 1 2007

日 本 膵 臓 学 会

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1  
九州大学医学研究院臨床・腫瘍外科  
TEL 092-643-7585 FAX 092-643-7586

## 〔特集〕膵癌化学療法の最前線

## 膵癌術後補助化学療法の現状

竹田 伸 中尾 昭公\*

要 旨：近年の膵癌術後補助療法の標準的治療は、ゲムシタピン (GEM) を中心に行われてきているが、2006年8月にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (TS-1) が保険認可され、今後標準的治療も変わる可能性があり、エビデンスの集積が必要である。一方、癌化学療法において、どの抗癌剤がどれ程有効であるかを予測できるかどうか、ということも重要である。GEMの代謝に関与する遺伝子の研究も進められているが、フルオロウラシル (5-FU) の感受性遺伝子はすでに解明されており、膵癌において、我々の retrospective study では TS (thymidylate synthase) + DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) - の膵癌患者に術直後より門脈内に 5-FU を 3 週間持続注入した場合、GEM 単独療法より生存率がよくなった。この結果から効果予測できる症例に TS-1 を使えば、GEM より予後は期待できる可能性がある。

索引用語：膵癌 術後補助化学療法 5-FU ゲムシタピン TS-1

## はじめに

膵癌の治療は過去長期にわたってフルオロウラシル (5-FU) 系の薬剤が主流であったが、1997年に Burris ら<sup>1)</sup>が進行膵癌に対してゲムシタピン (GEM) と 5-FU の成績を比較し、GEM の有用性が発表されて以来、本邦でも 2001 年から GEM が膵癌に認可された。膵癌は他の消化器癌に比べて切除率も低く、切除可能であっても術後再発率は極めて高く、著しく予後が不良である。このため、集学的治療によって成績を向上させようとする試みが古くからなされてきた。術後の補助療法として放射線療法や化学療法が用いられ、治療成績が向上したという報告が後ろ向き研究で数多くなされてきた。2006年8月には本邦発のテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (TS-1) が認可され、GEM が標準治療となった中で、今後は新たな治療の展開が期待できる。

補助化学療法に関する無作為比較試験 (RCT) の  
今までの報告

術後補助化学療法としてはノルウェー<sup>2)</sup>から AMF 療法 (doxorubicin + mytomyacin C + 5-FU)、本邦<sup>3)</sup>からは、MF 療法を術後に行い、その後再発するまで 5-FU を経口投与、ESPAC<sup>4,5)</sup>から 5-FU + ホリナートカルシウム (ロイコボリン：LV)、ギリシャ<sup>6)</sup>からは動注化学療法の RCT があり、全体として手術のみよりは 5-FU をベースとする補助化学療法を行った方の治療成績が良好であったと結論している。膵癌ガイドライン<sup>7)</sup>ではグレード B と判定された。

GEM 補助化学療法について、まだ evidence 不十分とのことでグレード C と判定されている<sup>7)</sup>が、2005 年の ASCO では、術後 GEM 対手術のみの第 III 相多施設共同 RCT (CONKO-001)<sup>8)</sup>の途中結果が報告された。1998~2004 年までに、368 例を対象に行われ、GEM 群は、術後 6 週以内に開始し、4 週間に 3 回投与し、6 ヶ月間続けるレジメンである。無再発平均生存期間は、GEM 群 179 例：コントロール群 177 例が 14.2 ヶ月：7.5 ヶ月

\* 名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科

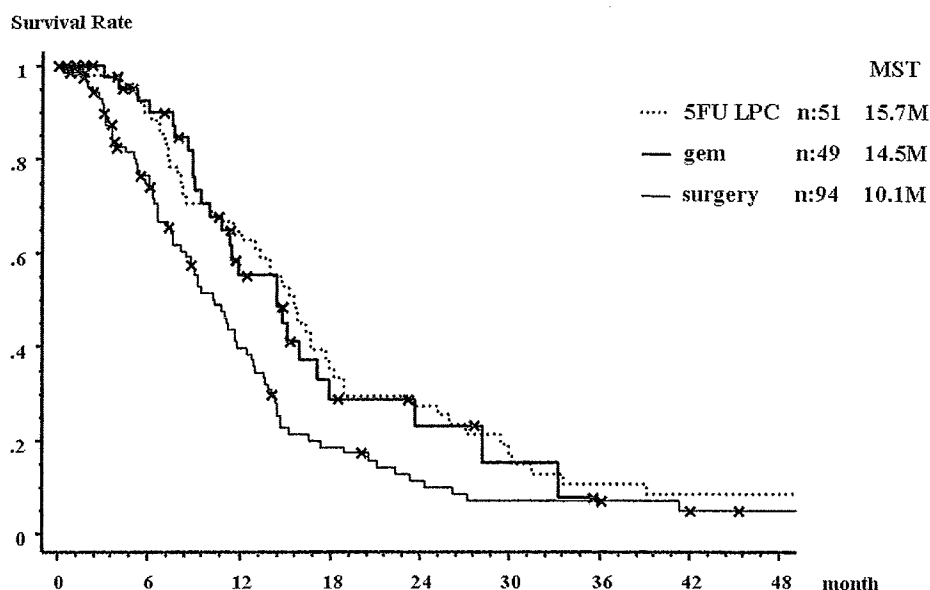


Fig. 1 膵癌術後補助化学療法の成績 stage III 以上, 1991 年~2006 年 3 月

と統計学的有意差を認め、術後の GEM 補助療法は有効であった。

現在本邦でも、GEM による術後補助化学療法の有用性を検証する RCT が終了し、その結果報告が待たれる。また、5-FU+LV 群と GEM 群を比較する ESPAC3 の大規模な臨床試験の結果報告も同様に待たれる。

以上より、GEM が補助化学療法の重要な薬剤であり、世界中で標準治療法になりつつある。しかし、前述したように 2006 年 8 月には、TS-1 が認可され、新たに標準治療法が変わる可能性がある。そこで、どちらの薬剤を使用した方がよいか、我々の historical study であるが、その一助となるデータを得ているので、この項で述べる。

#### 当科の治療成績

2001 年以後は、stage III 以上の切除例に対して術後 3~4 週目に GEM 1g/m<sup>2</sup> を開始している。30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週間連続し、4 週目は休薬することを基本としている。これを 1 コースとして少なくとも 3 コース行う。それ以前の 1994 年から 2001 年まで、5-FU 門脈内注入療法 (5-FU LPC) を術直後より 3 週間持続投与

し、補助化学療法として行った。1991 年以後の症例で検討してみると、5-FU LPC 群 51 例、GEM 群 49 例の生存期間中央値は 15.7 ヶ月、14.5 ヶ月、1 年・2 年生存率は、67%・29%、55%・25% ではほぼ同等な治療成績で有意差を認めなかった (Fig. 1)。

5-FU は TS (thymidylate synthase), DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase), OPRT (orotate phosphoribosyl transferase) などの感受性遺伝子が関与していることが明らかとなり、我々は retrospective に感受性遺伝子と 5-FU LPC の治療成績の相関を調べた。癌組織内の蛋白発現を免疫組織染色にて調べ、TS+, DPD-症例に治療効果があることが示唆された<sup>9,10)</sup>。すなわち、TS+ DPD-群の生存期間中央値は 26.0 ヶ月に延長し、TS+あるいは DPD-群はゲムシタビン群とほぼ同等であることが明らかとなった (Fig. 2)。膵癌における TS+群は約 64%、DPD-群は約 52% であり、DPD を失活させる TS-1 は、DPD 発現に影響を受けないことより計算上は 64% に有効と期待できる。



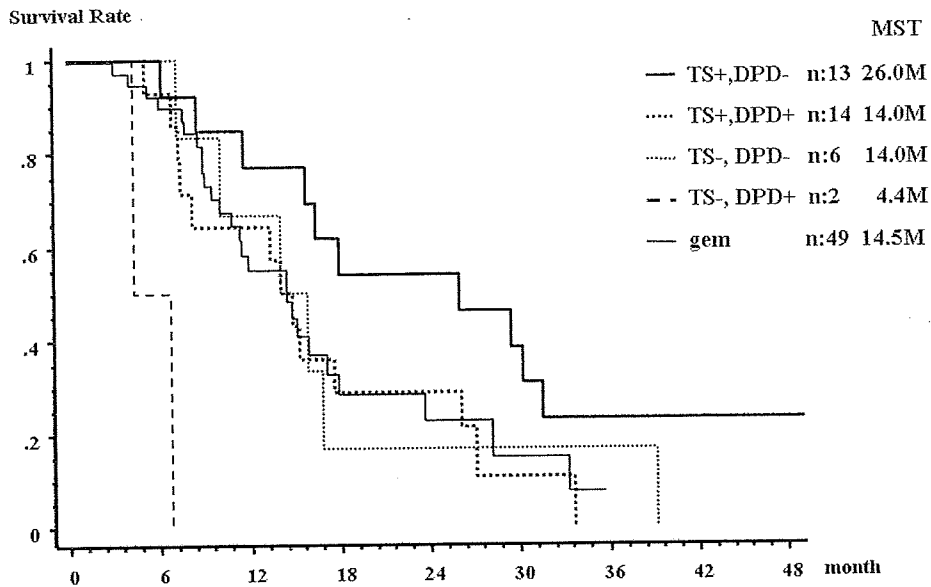


Fig. 2 5-FU LPC と TS/DPD の予後  
stage III 以上

### 考 察

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

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

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

### おわりに

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

### 文 献

- 1) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al, Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2403-13.
- 2) Bakkevold KE, Amesjo B, Dahl O, et al. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater : results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. *Eur J Cancer* 1993 ; 5 : 698-703.

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

## Present status of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer

Shin TAKEDA, and Akimasa NAKAO\*

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

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

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

## 標準治療としての膵頭十二指腸切除の適応と治療成績

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

「肝胆膵」 第54巻 第6号 別刷

(2007年6月)

アークメディア

## 標準治療としての膵頭十二指腸切除の適応と治療成績

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

索引用語：十二指腸乳頭部癌，膵頭十二指腸切除術，適応，治療成績

**1** はじめに

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

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

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

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

**2** 対象・方法

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

**3** 結果

## 1. 各術式による生存率

全76症例のうち69例に対して根治術が施

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

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

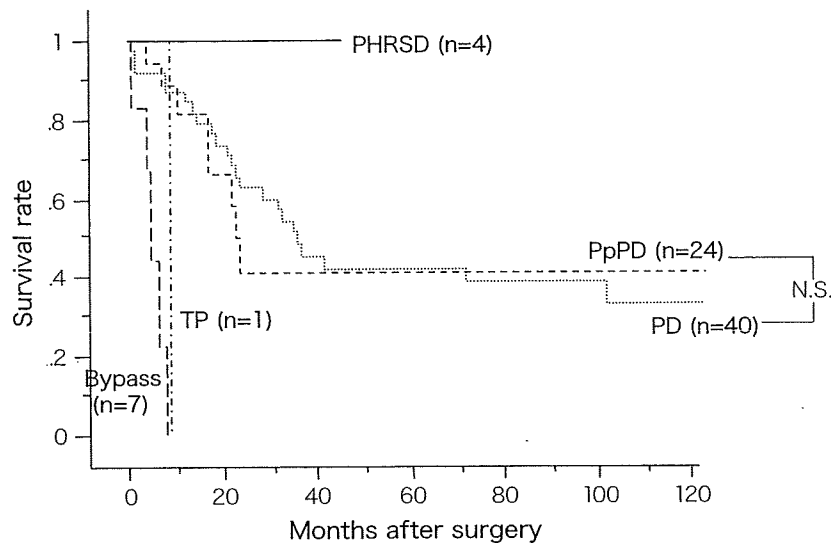


図1 術式別生存率

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

## 2. 手術所見による生存率

手術所見によるStage別の5年生存率として、Stage I が85.7%、Stage II が37.2%、Stage III が44.7%、Stage IV aとStage IV bは0%であった。手術所見によるリンパ節転移(N)の進行度により検討すると、N(-)症例はN1やN2症例と比較して有意に予後良好であった。また膵浸潤(Panc)に関しても同様に検討すると、Panc<sub>0</sub>症例はPanc<sub>1</sub>症例と比較して有意に生存率が良好であった。しかし、十二指腸浸潤(Du)については有意差を認めなかった。また腫瘍形態について検討してみると、露出腫瘍型は腫瘍潰瘍型、潰瘍腫瘍型、非露出腫瘍型と比較して有意に予後良

好であった(図2)。

## 3. 病理組織学的因子による生存率

病理組織学的因子によるstage別の生存率として、stage I は88.9%、stage II は44.2%、stage III は29.3%、stage IV aとstage IV bは0%であった。病理組織学的なリンパ節転移(n)について検討すると、n<sub>0</sub>: 28例、n<sub>1</sub>: 17例、n<sub>2</sub>: 13例、n<sub>3</sub>: 3例、n<sub>4</sub>: 1例であり、n<sub>0</sub>とn<sub>1</sub>、n<sub>2</sub>との間に統計学的な有意差を認めた(図3)。病理組織学的な膵浸潤(panc)に関しては、panc<sub>0</sub>: 31例、panc<sub>1</sub>: 24例、panc<sub>2</sub>: 7例であり、panc<sub>0</sub>とpanc<sub>1</sub>との間に有意差を認めた(図3)。十二指腸浸潤(du)に関しては、du<sub>0</sub>: 13例、du<sub>1</sub>: 9例、du<sub>2</sub>: 31例、du<sub>3</sub>: 6例であったが、有意差は認められなかった(図3)。また、リンパ管浸潤、血管浸潤、切除断端、神経周囲浸潤が陰性症例はそれらが陽性であった症例と比較して有意に5年生存率が良好であった。

## 4. 病理組織学的因子による単変量解析

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

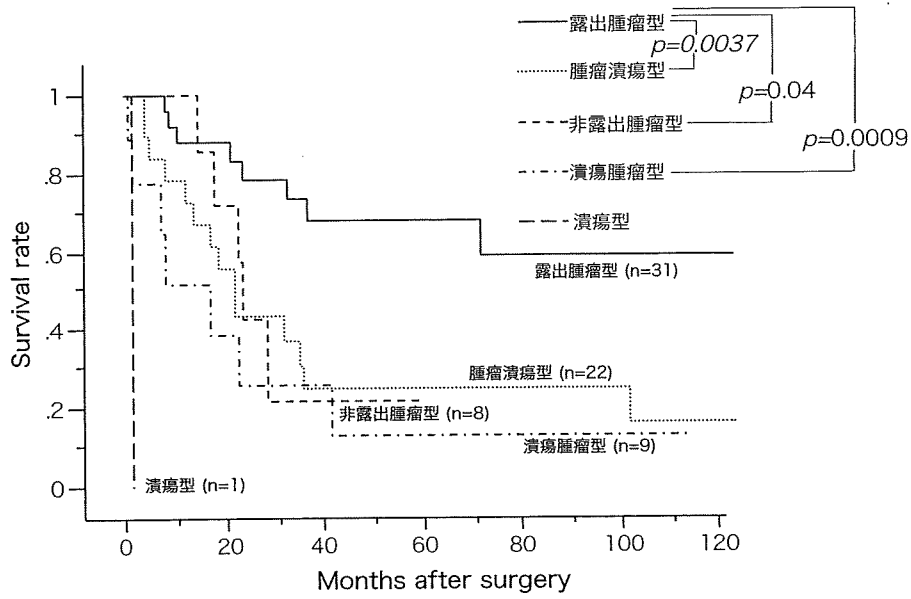


圖2 腫瘍形態別生存率

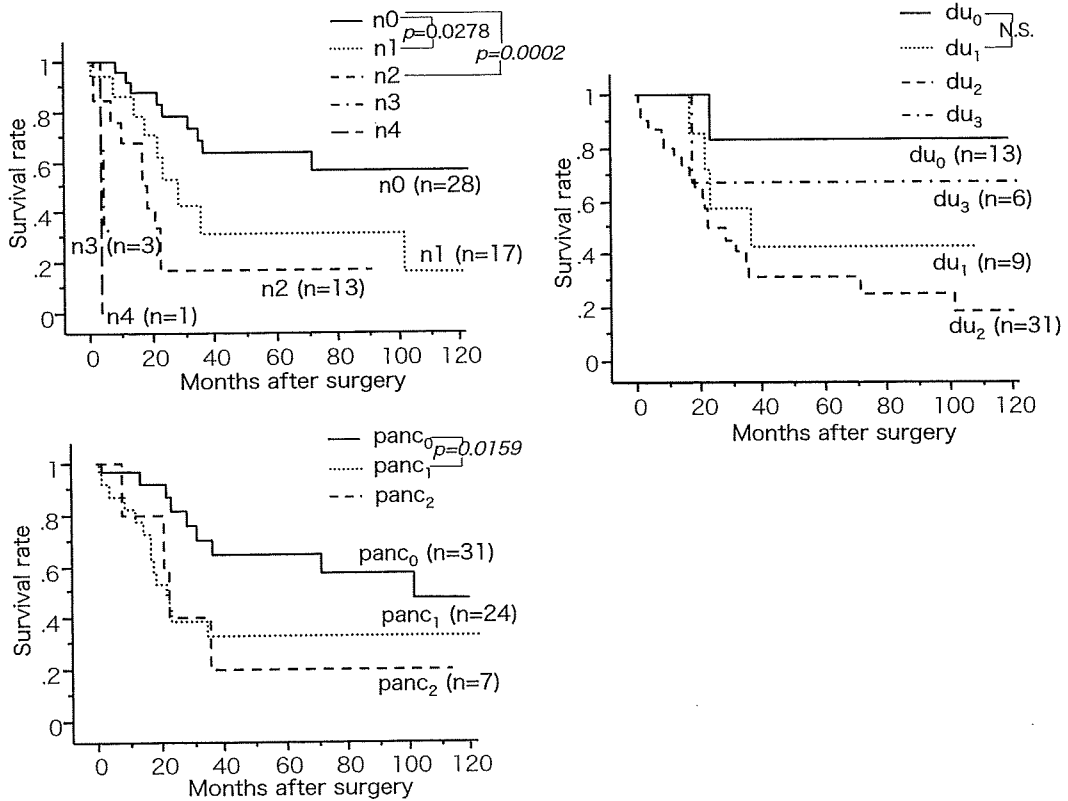


圖3 病理組織学的因子別生存率

表1 病理組織学的因子による単変量解析

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

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

#### 5. 手術所見と病理組織学的なリンパ節転移との相関

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

## 4 考 察

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

十二指腸乳頭部癌をめぐる今日までの文献

表2 手術所見と病理組織学的リンパ節転移との相関

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

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

つことが確認できた。

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

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

以上より、予後因子の観点から見れば、Panc0・Du0・N(-)であるStage I症例にはPHRSD<sup>3)</sup>などの縮小膵切除術が許容されるが、それ以上の進行例に対してはPpPDが適応されるべきであろう。われわれは十二指腸乳頭部癌に対して4例のPHRSDを経験しているが、全例無再発で生存中である。PHRSDが適切であったか否かは今後長期の経過観察とさらなる症例の蓄積が必要とされるが、慎重な術前診断により適切な症例と判

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

## 5 おわりに

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

## 文 献

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



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

\* \* \*

特集 膵臓外科の新たな展開

## 膵癌の手術適応の変遷

杉本 博行 中尾 昭公

臨 床 外 科

第62巻 第13号 別刷

2007年12月20日 発行

医学書院

## 膵癌の手術適応の変遷\*

名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学

杉本 博行 中尾 昭公

\* Historical review of criteria defining surgical resection for pancreatic cancer

キーワード：膵癌，膵頭十二指腸切除術，拡大手術，ガイドライン

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

### はじめに

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

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

### 膵癌治療の歴史

#### 1. 膵癌切除術の始まり

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

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

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

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

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

## 2. 膵全摘術

膵癌に対する膵全摘術は1941年にRockey<sup>7)</sup>により施行された。わが国では1949年に本庄<sup>8)</sup>が膵全摘術を施行した。外科的根治性を高めると期待された本手術ではあるが成績は芳しくなく、QOLも大きく損なわれた。

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

## 3. 拡大手術

PDは膵頭部癌に対する術式として確立したがその治療成績は不良であり、1970年にCrile<sup>10)</sup>は膵頭部癌に対する手術は断念しなければならないと報告した。しかし、1973年にFortner<sup>11)</sup>が門脈や主要動脈を合併切除するregional pancreatectomyを報告し、拡大手術の可能性が追求されるようになった。

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

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

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

## 4. 機能温存

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

## 5. 拡大手術と標準手術

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