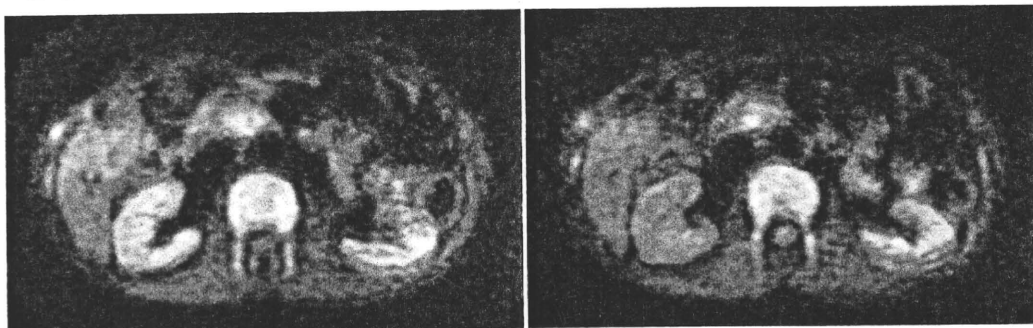
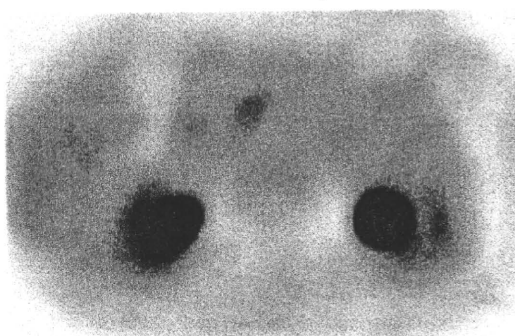


a. MDCT. 膵頭部に low density area を認めるほか、その右方にも low density spot を認める。



b. DWI-MRI. 膵頭部腫瘍は high intensity spot として、右方の腫瘍も high intensity spot として認められる。



c. PET-CT. 双方とも SUV-max 高値の腫瘍として指摘される。

図5. 症例

おける ADC 値は陰性リンパ節より有意に低く、cut off 値を  $1.8 \times 10^{-3}$  に設定すると sensitivity, specificity, PPV は 75%, 91%, 82% であった (図 4)。したがって、DWI-MRI を併用することによって、さらに質的転移診断を向上することができると考えられた。

### 3. 症例提示

症例 50 歳代、女性

背部痛を主訴に当院に紹介された。血液検査上は慢性膵炎に矛盾しないデータであった。CT 上膵頭部に腫瘍が認められ、膵癌および腫瘍形成性膵炎との鑑別を行うため精査を行った。DWI-MRI 上は主腫瘍として high intensity area が認められるほか、膵頭部に 1 cm 大の high intensity

spotを指摘された。PET-CTでは主腫瘍にSUV-max 7.8, 膵頭部の1 cm大の腫瘍はSUV-max 6.5であった(図5)。膵癌, リンパ節転移として膵頭十二指腸切除が施行されたが, 1 cm大の腫瘍は病理学的にリンパ節転移と診断された。

#### おわりに

MDCT, thin slice MRIやPET-CTなど最新のモダリティの登場によって微小な膵・胆管癌の検出・診断が可能となってきた。しかしながら, 微小なリンパ節転移や腹腔内播腫に対してはまだまだ診断が困難な症例が少なからず存在する。これらのモダリティのもつ特性および特徴を理解し, 効果的に組み合わせることで, 同領域のリンパ節

診断の正確性・精度が高まり, 実際の臨床に貢献すると考えられる。

#### ◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Imamura M, Doi R, Imaizumi T et al : A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* **136** : 1003-1011, 2004
- 2) Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T et al : Role of nodal involvement and the periductal soft-tissue margin in middle and distal bile duct cancer. *Ann Surg* **229** : 176-183, 1999
- 3) 入江裕之 : CT, MRIにおける膵周囲浸潤の診断。消画像 **1** : 345-351, 1999
- 4) 入江裕之 : 膵腫瘍の画像診断。臨画像 **21** : 598-606, 2005

## お知らせ

### ◆第65回手術手技研究会

会 期 : 2011年5月13日(金)夕方~14日(土)  
会 場 : シェーンバッハ・サポー(砂防会館別館 : 東京都千代田区平河町2-7-5)  
会 長 : 塩崎 均(近畿大学医学部長)  
当番世話人 : 宇田川晴司(虎の門病院消化器外科)  
主 題 I : 各種エネルギーデバイスを用いた郭清術—その是非と手技(一部指定)  
主 題 II : 私の推奨する吻合手技—ここにはこれがお奨めです(一部指定)  
演題募集 : 主題 I, IIに関連した演題, ならびに手術手技に関する一般演題を広く募集いたします  
応募方法 : 第65回研究会ホームページ(<http://www.procomu.jp/jsast2011/>)をご覧ください  
演題応募締切日 : 2011年2月1日(火)  
問い合わせ : ☎105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2  
第65回手術手技研究会事務局  
虎の門病院消化器外科 事務担当 : 木ノ下義宏  
TEL : 03-3588-1111/FAX : 03-3582-7068/E-mail : jsast65@tora.email.ne.jp

手術手技研究会では, 同時に平成23年度「指定研究」「症例研究」を募集しています  
・奨励研究 : 手術手技全般に関するもので, 共通した基本的な手技, またはほかの専門領域にも応用可能なもの  
・指定研究 : 新しい止血凝固切開装置(エネルギーデバイス)の功罪  
詳しくは研究会ホームページ(<http://square.umin.ac.jp/jsast/>)をご覧ください。選考のうえ研究助成金を贈呈いたします  
応募締切日 : 2011年2月1日(火)  
問い合わせ : ☎565-0871 吹田市山田丘2-2-E2  
手術手技研究会事務局長 : 土岐祐一郎(大阪大学大学院消化器外科)  
TEL : 06-6879-3251/FAX : 06-6879-3259/E-mail : jsast@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

## 特集II 膵癌の長期生存の条件

# 通常型膵癌に対する 長期生存因子の検討\*

大内田 次郎\*\*

千々岩 一男\*\*

**Key Words:** pancreatic cancer, adjuvant chemotherapy, gemcitabine

### はじめに

膵癌(浸潤性膵管癌)は、ここ数年の医療機器や技術の進歩にもかかわらず、他臓器癌と比較して進行するまで症状が出現しにくいことや早期発見が困難であることから特に予後不良な疾患である。本邦における膵癌の切除率は1981年の24.1%と比較して2000年で42.6%と上昇したが<sup>1)</sup>、切除例の5年生存率は18.2%<sup>2)</sup>といまだ満足できるものではない。欧米の報告でも膵癌全体の5年生存率は5%以下であり、根治切除が可能であった症例はわずか10%程度で、その5年生存率は12~15%である<sup>3)4)</sup>。それゆえに予後改善のためには根治的外科手術だけでなく、化学療法や放射線療法などの補助療法を併用した集学的治療が不可欠であることが示唆される。切除不能膵癌症例や再発症例に対してはgemcitabine(以下、GEM)による化学療法の有効性が示唆されており、膵癌診療ガイドラインでもGEMは遠隔転移を有する膵癌の一次化学療法として推奨されている<sup>5)</sup>。一方、切除後膵癌に対するGEMによる補助化学療法と経過観察群のランダム化比較試験でも、GEMの投与は無病生存期間を有意に延長し、生存期間に関して有意差は証明され

なかったもののGEM群で良好な傾向にあったことが報告されている<sup>6)</sup>。われわれの教室では膵癌切除例に対する術後補助療法として2003年からGEMを使用してきた。今回、通常型膵癌切除例に対する予後因子およびGEMを中心とした化学療法の有用性について検討した。

### 対象と方法

対象は1992年1月から2008年12月までに宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科(第一外科)で入院加療を行った222例の膵癌(浸潤性膵管癌)を対象とした。教室における膵癌の手術適応は遠隔臓器転移なし、3群以上のリンパ節転移がない、腹膜播種がない、主要動脈(上腸間膜動脈、腹腔動脈、総肝動脈)浸潤のない根治切除可能な症例を原則としている。ただし、門脈浸潤例は門脈合併切除再建を併施し、腹腔洗浄細胞診陽性でも明らかな播種性病変がなければ切除の適応としている。膵癌222例のうち膵切除を行った症例は72例で、その内訳は膵頭部癌が46例、体尾部癌が26例であった。局所癌遺残度に関してはR0が46例、組織学的遺残R1が17例、肉眼的癌遺残R2が9例であった。R0またはR1症例63例のうち補助療法前に再発を認めた6例を除いた57例で、術後補助療法を行った36例を補助療法(+)群、術後補助療法を行わなかった21例を補助療法(-)群とした。術後補助療法に関して、以前は化学

\* Prognostic factors for long-term survival in patients with pancreatic cancer.

\*\* Jiro OHUCHIDA, M.D. & Kazuo CHIJIWA, M.D., FACS., AGAF.: 宮崎大学医学部腫瘍機能制御外科(☎889-1692 宮崎市清武町木原5200); Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine, Miyazaki 889-1692, JAPAN

放射線療法を中心に行っていたが、現在は化学療法を単独で行っており、36例の補助療法(+)群のうち化学放射線療法は19例、化学療法単独は17例であった。放射線は45Gyから54Gyを腫瘍部に照射した。化学療法は29例にGEM単独療法、7例にGEMとTS-1の併用療法を行った。GEM単独療法はday 1, 8, 15に投与する3週投与1週休薬を1コースとし、GEM+TS-1併用療法はGEMをday 1, 15の隔週投与、TS-1をday 1~7, day15~21に投与、day 8~14, day22~28休薬を1コースとし、それぞれ計6コース行った。19例の放射線併用治療中のGEM投与量は導入当初は減量して行っていたため350~1,000mg/m<sup>2</sup>/日、放射線療法終了後は通常投与量の1,000mg/m<sup>2</sup>/日とした。化学療法単独治療におけるGEMの投与量は1,000mg/m<sup>2</sup>/日とし、TS-1併用時にはGEMを500~1,000mg/m<sup>2</sup>/日、TS-1を40~100mg/日とした。

臨床病理学的検討項目は年齢、性、腫瘍の部位、大きさ、局所癌遺残度[R]、門脈合併切除の有無、局所進展度因子(腫前方組織浸潤[S]、腫後方組織浸潤[RP]、腫内胆管浸潤[CH]、十二指腸浸潤[DU]、門脈系浸潤[PV]、動脈系浸潤[A]、腫外神経叢浸潤[PL]、他臓器浸潤[OO])、腫局所進展度[T]、リンパ節転移の程度[N]、遠隔転移[M]、進行度分類[stage]、浸潤増殖様式[INF]、リンパ管浸襲[ly]、静脈浸襲[v]、腫内神経浸潤

[ne]とした。各群の累積生存率はKaplan-Meier法で算出し、単変量解析はstudent t 検定、 $\chi^2$ 検定で行い、P値0.05未満を有意差ありとした。単変量解析で有意な因子に対してCoxの比例ハザードモデルを用い、多変量解析を行い独立した因子について検討した。

### 結 果

通常型膵癌切除群72例の生存期間中央値は18.0か月、5年生存率は21.9%であったのに対して、非切除群150例の生存期間中央値は7.0か月、2年生存率は1.2%と切除群は非切除群と比較して有意に予後が良好であった(図1)。局所癌遺残度別の検討では非切除群と比較して、R0, R1切除群は有意に予後良好であったのに対して、R2切除群と非切除群の比較では、生存期間中央値はともに7.0か月、2年生存率は13.9%と1.2%で有意差はなく、R2切除の意義は認めなかった(図2, 3)。

切除群72例における臨床病理学的因子の単変量解析では患者因子として女性、手術因子として局所癌遺残なし[R0]、門脈浸潤なし[PV(-)]、腫外神経叢浸潤なし[PL(-)]、遠隔転移なし[M0]、組織学的因子としてリンパ管浸襲なしまたは軽度[ly0-1]、術後補助療法施行群で有意に予後が良好であった。これらの有意な因子について多変量解析を行ったところ、組織学的リン

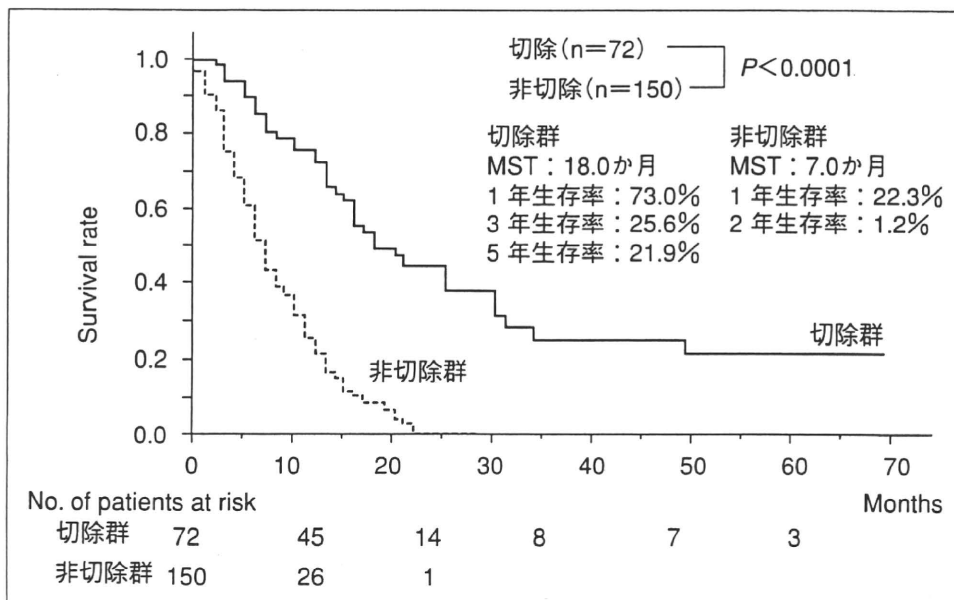


図1 膵癌切除群、非切除群の生存曲線

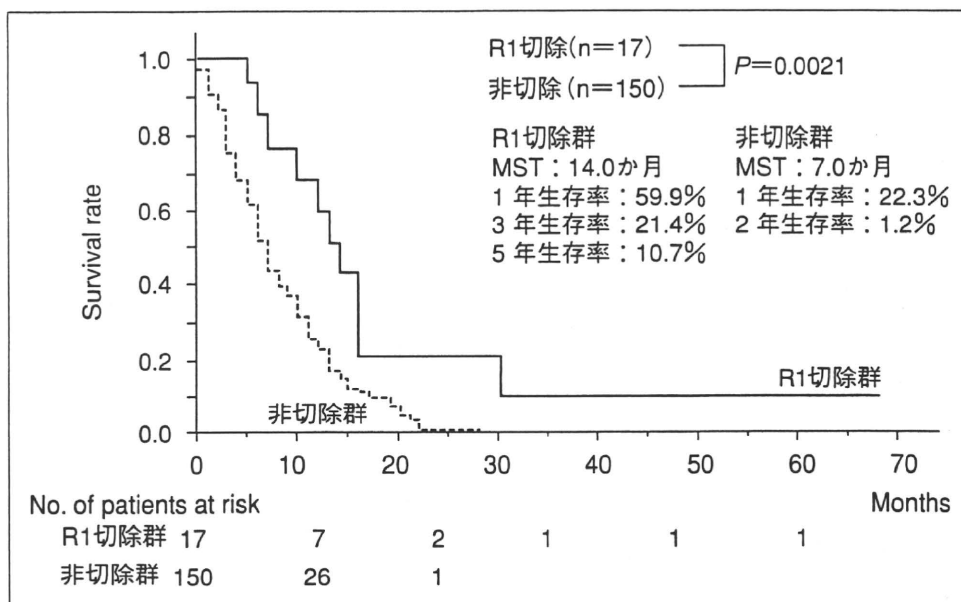


図2 膵癌R1切除群, 非切除群の生存曲線

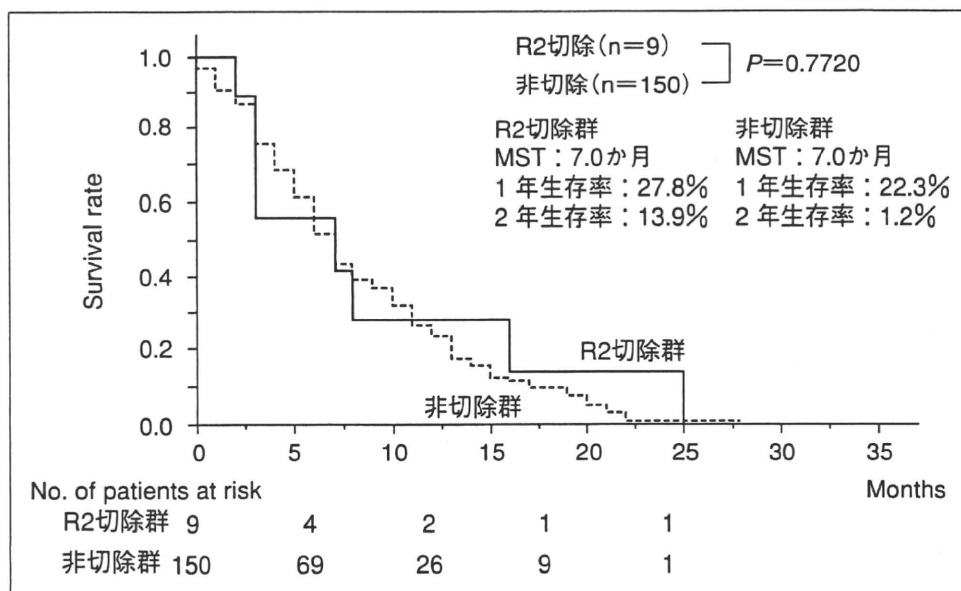


図3 膵癌R2切除群, 非切除群の生存曲線

パ管侵襲なしまたは軽度[ly0-1]と術後補助療法施行が有意な独立した予後規定因子であった(表1)。そこでR0,1手術症例の補助療法(+)群36例と補助療法(-)群21例について詳細に検討した。補助療法(+)群と補助療法(-)群の背景因子では、年齢、性別、病理組織学的病期、R因子、T因子、N因子などすべてで2群間に差を認めなかった(表2)。補助療法(+)群の生存期間中央値は30.0か月、5年生存率が40.1%であったのに対して、補助療法(-)群の生存期間中央値は17.0か月、5年生存率は12.7%で、補助療法

(+)群で有意に生存期間の延長を認めた( $P=0.0218$ )(図4)。無再発期間に関しても補助療法(+)群の5年無再発率24.4%であったのに対して、補助療法(-)群の5年無再発率が6.7%と補助療法を施行した群で有意に無再発期間の延長も認めた( $P=0.0170$ )(図5)。補助療法(+)群のうち化学療法単独17例と化学放射線療法19例の比較では、化学療法単独群の生存期間中央値は25.0か月、3年生存率が39.4%、化学放射線療法群の生存期間中央値は30.0か月、3年生存率は37.3%と生存期間に有意差を認めなかった( $P=$

表 1 切除群における臨床病理学的因子

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	P Value
Univariate analysis			
Female vs. Male	2.247	1.136~4.444	0.0199
R0 vs. R1-2	3.268	1.721~6.211	0.0003
M(-) vs. (+)	9.259	3.257~26.32	0.0001
S(-) vs. (+)	1.880	0.989~3.571	0.0540
PV(-) vs. (+)	2.004	1.054~3.802	0.0341
PL(-) vs. (+)	2.667	1.190~5.952	0.0171
ly 0-1 vs. ly 2-3	3.125	1.479~6.623	0.0028
adjuvant chemo(-) vs. (+)	3.226	1.664~6.250	0.0005
Multivariate analysis			
ly 0-1 vs. ly 2-3	2.809	1.193~6.623	0.0181
adjuvant chemo(-) vs. (+)	2.398	1.135~5.076	0.0220

Cox's proportional hazard model.

表 2 術後補助療法の有無による患者背景と病理学的因子

	補助療法(+) (N=36)	補助療法(-) (N=21)	P Value
年齢	46~85(67.3)	55~81(70.0)	0.3357
性(M/F)	15/21	11/10	0.4334
病期(I-III/IVa-IVb)	21/15	14/7	0.5330
R因子(R0/R1)	31/5	14/7	0.0824
pT因子(T1-3/T4)	24/12	17/4	0.2469
pN因子(N0/N1-N2)	13/23	11/10	0.2301
ly(+/-)	18/18	8/13	0.3840
v(+/-)	10/26	10/11	0.1300
ne(+/-)	14/22	10/11	0.5196

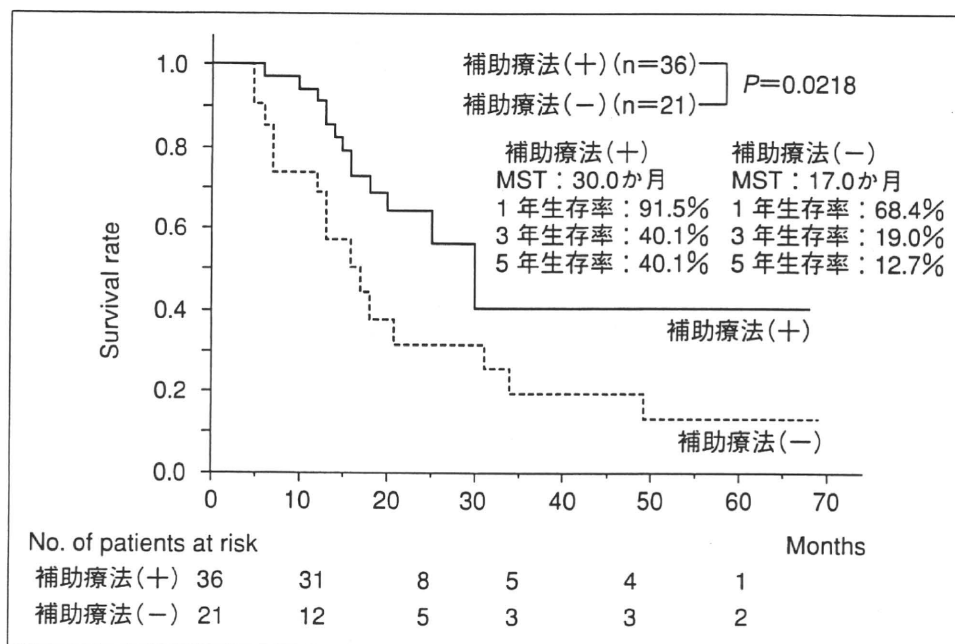


図 4 術後補助療法の有無群別生存曲線

0.4988) (図 6).

通常型膵癌切除群72例のうち切除後2年以上

生存している16例(22.2%)を長期生存群としてその臨床病理学的結果を示す(表 3). 平均生存期

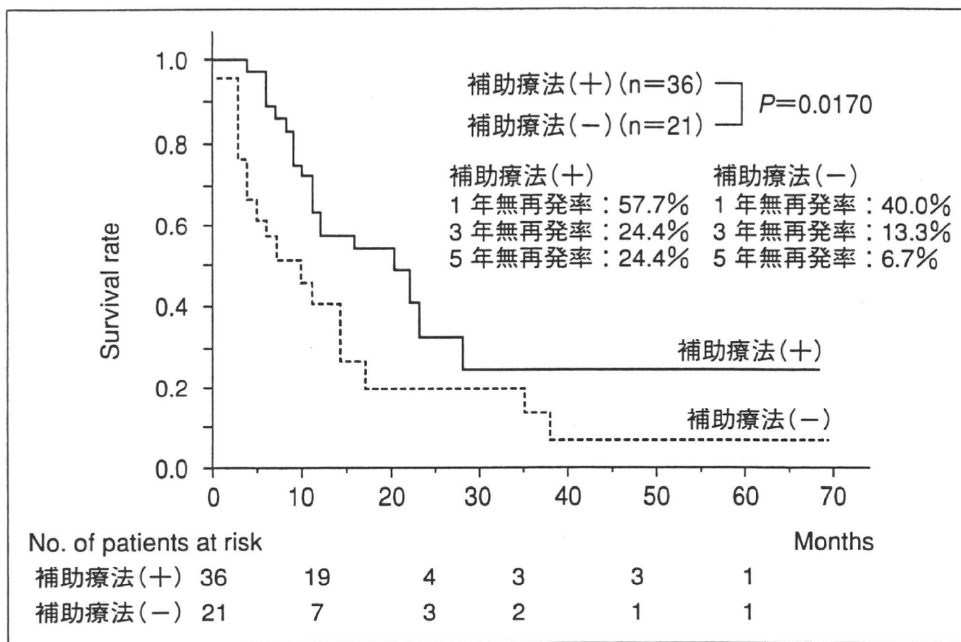


図5 術後補助療法の有無群別無再発曲線

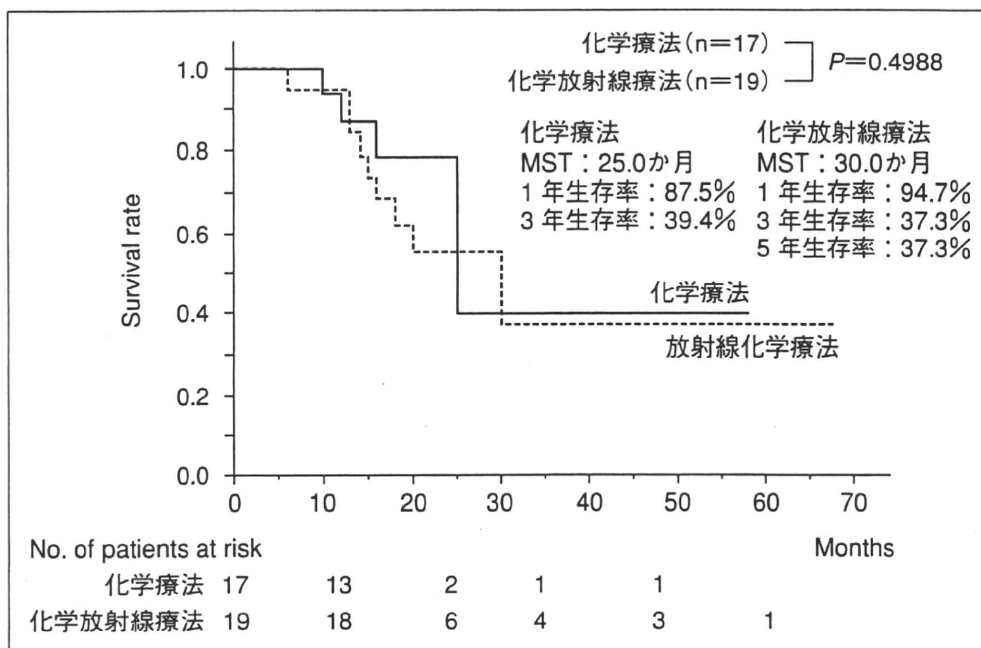


図6 術後補助療法の種別生存曲線

間は43.6か月(3.6年)で遠隔転移は全例なかった。長期生存群に関する臨床病理学的因子の単変量解析では手術因子として局所癌遺残なし[R0], 前方組織浸潤なし[S(-)], 組織学的因子としてリンパ管侵襲なしまたは軽度[ly0-1], 静脈侵襲なしまたは軽度[v0-1], 術後補助療法施行で有意に予後良好であった。これらの有意な因子について多変量解析を行ったところ, 組織学的静脈侵襲なしまたは軽度[v0-1]と術後補助療法施行が

長期生存に関しての有意な独立した予後規定因子であった(表4)。

### 考 察

浸潤性膵管癌は予後不良であり, 長期生存が期待できる唯一の治療法は, 現在のところ外科切除であることはすでに誰もが認めていることである。しかし, 切除を行っても根治性が得られない場合は非切除と予後は変わらないことか

表3 術後2年以上生存16例

年齢	性	術式	stage	R	部位	ts	pT	pN	pS	pRP	pCH	pDU	pPV	pA	pPL	pOO	INF	ly	v	ne	補助療法	生存期間
50	M	PPPD	III	0	頭部	1	1	1	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	β	1	2	2	あり	24か月
50	F	PPPD	III	0	頭部	2	3	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	γ	2	3	3	あり	24か月
77	M	MP	IVa	2	体尾部	1	4	0	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	γ	3	1	3	なし	25か月
61	M	PPPD	III	0	頭部	2	3	0	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	γ	3	1	3	あり	25か月
70	F	DP	II	0	体尾部	1	1	1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	β	2	0	0	あり	30か月
81	F	PPPD	IVa	1	頭部	2	4	1	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	γ	1	2	2	あり	30か月
63	M	PD	III	0	頭部	1	3	1	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	β	1	1	1	なし	31か月
63	M	DP	III	0	体尾部	3	3	0	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	γ	2	1	1	なし	34か月
78	F	PPPD	IVa	0	頭部	3	4	0	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	β	1	0	2	あり	47か月
67	F	DP	II	0	体尾部	2	2	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	β	1	1	2	なし	49か月
72	F	SSPPD	IVa	0	頭部	4	3	2	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	β	3	2	1	あり	57か月
70	F	DP	IVa	0	体尾部	2	4	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	γ	2	2	3	あり	58か月
70	M	DP	IVa	0	体尾部	4	4	0	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	α	2	2	2	あり	59か月
46	M	SSPPD	IVa	0	頭部	1	3	2	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	γ	1	0	1	あり	68か月
70	M	PD	III	1	頭部	2	3	1	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	γ	1	1	2	なし	68か月
68	M	PPPD	I	0	頭部	1	1	0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	β	0	0	0	なし	69か月

ら、術前の詳細な評価による手術適応の決定が重要である。今回のわれわれの結果からも切除群全体と非切除群の評価では明らかに切除群の予後が良好であったものの、癌遺残度別によるサブグループでの検討では、切除群のなかで組織学的癌遺残症例と非切除群の比較では切除群の方が予後は良好であったが、肉眼的癌遺残に関しては非切除群と予後の差がないことから、切除の意義は認められず、術前に詳細な評価を行い過不足のない治療を選択することがQOLの点からも重要と考えられる。

しかし、膵癌では根治的な外科切除を行っても早期再発例が多く認められ、長期生存例が他臓器癌と比較して少ないことから、予後を改善するために現在までさまざまな臨床試験が行われてきている。積極的な拡大手術として傍大動脈リンパ節領域を含む拡大リンパ節郭清の検討に関してもその一つであり、本邦および欧米で標準術式との比較試験がいくつか行われているが、いずれも両群間に有意差はなく、拡大リンパ節郭清による予後改善に関しては否定的な見解が多く、現在では原則的に拡大郭清を行わない施設がほとんどである<sup>7)~9)</sup>。以前より膵癌における長期予後を規定する重要な因子としては、局所癌遺残度、リンパ節転移の有無、腫瘍径、局所進展度、臨床病期などさまざまな報告がされてきたが<sup>10)~14)</sup>、最近では術後補助療法の有用性が指摘されている。今回のわれわれの検討でも切除例全体および2年以上の長期生存症例の予後因子に関する多変量解析において、術後補助療法の有無が独立した予後規定因子であったことから、根治的外科手術だけでなく、化学療法や放射線療法などの補助療法を併用した集学的治療が不可欠であることが示唆される。

今回の検討から、膵癌切除後のGEMを中心とした補助療法は生存期間と無再発期間を有意に延長させることが示唆された。1997年にBurrissら<sup>15)</sup>によって膵癌の治療としてGEMが5-Fuと比較し症状緩和効果や1年生存率で有意に良好であったことが報告されて以来、GEMは化学療法における膵癌の第一選択薬となった。本邦でも2001年に保険適用となり、2004年に公表された膵癌に対する診療ガイドラインでも、遠隔転移を有

表4 術後2年以上生存群における臨床病理学的因子

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval	P Value
Univariate analysis			
R0 vs. R1	4.078	1.021~17.03	0.0451
S(-) vs. (+)	4.604	1.103~19.22	0.0286
ly 0~1 vs. ly 2~3	4.986	1.202~16.85	0.0208
v 0~1 vs. v 2~3	5.305	1.249~15.82	0.0176
adjuvant chemo(-) vs. (+)	3.833	1.092~13.45	0.0315
Multivariate analysis			
v 0~1 vs. v 2~3	12.81	1.370~119.9	0.0253
adjuvant chemo(-) vs. (+)	8.852	0.943~83.06	0.0562

Logistic regression analysis.

する切除不能膵癌に対する一次化学療法の薬剤としてGEMがGrade Aとして推奨されている<sup>5)</sup>。江川ら<sup>16)</sup>は全国集計による膵癌(浸潤性膵管癌)の年代別生存率を調査し、GEMが保険適用となった2001年以降とそれ以前ではGEM治療による予後改善を認めており、より効果的な根治切除術後補助療法としての可能性が期待されると述べている。

膵癌術後補助療法の有効性をrandomized control trial(以下、RCT)で評価したいくつかの報告がある。術後補助療法に関する有用性について5Fuを用いた補助療法に関する大規模なRCTとしてESPAC-1(European Study Group of Pancreatic Cancer Trial-1)がヨーロッパで行われ、化学療法単独群では無治療群と比較して有意な延命効果を認めたと、化学放射線療法では延命効果がみられず、逆に化学療法治療前に行う化学放射線療法は生存率を下げると報告され、その理由として化学放射線療法の影響によりその後の化学療法の開始が遅れていることが原因であると推測されている<sup>17)</sup>。GEMに関してはOettleら<sup>6)</sup>が大規模な多施設無作為前向き試験を行っており、膵癌切除後の化学療法群は経過観察群と比較して無再発生存期間を有意に延長することを報告しており、これにより現在は術後GEMによる補助療法を施行することが一般的となってきた。われわれの結果でも術後補助療法(+)群は補助療法(-)群と比較して有意に予後の延長と無再発期間の延長を認め、術後補助療法としてのGEMの有用性が示唆された。

GEMは、膵癌の予後改善に大きな影響をもた

らしたが、GEM単剤治療では限界がある。予後が延長したとはいえ他臓器癌と比較すると膵癌は依然としてきわめて予後不良な疾患であることには変わりがないことから、GEMを中心とした多剤併用療法の検討が多く施設で行われている。切除不能膵癌に対してGEM単独群と比較してGEMとの併用療法群で生存期間の延長に有意差を認めた薬剤に、Cunninghamら<sup>18)</sup>によるフルオロピリミジン系の経口抗癌剤であるcapecitabineとMooreら<sup>19)</sup>による分子標的薬剤の一つである上皮成長因子受容体(human epidermal growth factor receptor type 1: HER1/EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤のerlotinibに関する報告がある。しかし、これらの併用療法で生存期間に有意差を認めているものの、生存期間中央値の延長はわずかであり、また、本邦では膵癌に対して保険適用になっていないことから、術後補助療法としての治療はおろか、切除不能膵癌に対する治療としてもまだ検討の余地があるものと考えられる。本邦では2006年8月に膵癌に対してフルオロピリミジン系の経口抗癌剤であるS-1が保険適用になったことから切除不能膵癌や術後補助療法としてS-1単独療法やGEMとS-1の併用投与を行っている施設も増えてきており、その有効性に関しても良好な成績が報告されてきている<sup>20)21)</sup>。現在TS-1に関連した切除不能膵癌に対する化学療法および術後補助療法としての多施設共同研究も進行中であり、その結果が期待される。

切除可能な局所進行膵癌では、積極的な根治的切除に加えて術後補助療法を行うことが、膵癌の長期予後改善に重要と考えられるが、ま

だ補助療法の開始時期, レジメンや投与方法, 投与期間など定型化されておらず, また分子標的治療やペプチドワクチンを含む最新の治療, 術前化学療法の有用性など, 膵癌の予後改善のためにはまだまだ多くの課題があり, 今後のさらなる検討が必要である.

## 文 献

- 1) 日本膵癌登録委員会. 日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 2003 ; 18 : 101.
- 2) 吉田雅博, 高田忠敬, 安田秀喜, ほか. 膵癌の外科的治療と成績. 欧米との比較—膵癌治療成績向上のための拡大手術と合理的手術. 内科 2000 ; 86 : 912.
- 3) Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, et al. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas : Is it really improving? Ann Surg 1995 ; 221 : 59.
- 4) Allema JH, Reinders ME, Van Gulik TM, et al. Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. Cancer 1995 ; 75 : 2069.
- 5) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン作成小委員会・編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年度版. 東京 : 金原出版 ; 2009.
- 6) 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 2007 ; 297 : 267.
- 7) Nagino M, Mimura Y. Dose "extended" surgery for pancreatic head adenocarcinoma have survival impact? Nippon Geka Gakkai Zasshi 2006 ; 107 : 173.
- 8) 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 2005 ; 138 : 618.
- 9) 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 1998 ; 228 : 508.
- 10) Ferrone CR, Brennan MF, Gonen M, et al. Pancreatic adenocarcinoma : the actual 5-year survivors. J Gastrointest Surg 2008 ; 12 : 701.
- 11) Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, et al. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head : 25-year experience. World J Surg 2003 ; 27 : 324.
- 12) Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg 2004 ; 91 : 586.
- 13) Han SS, Jang JY, Kim SW, et al. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. Pancreas 2006 ; 32 : 271.
- 14) Cleary SP, Gryfe R, Guindi W, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma : analysis of 5-year survivors. J Am Coll Surg 2004 ; 198 : 722.
- 15) Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2403.
- 16) 江川新一, 砂村真琴, 松野正紀, ほか. 全国集計による長期生存膵管癌の実態. 消画像 2006 ; 8 : 413.
- 17) 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.
- 18) Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5487.
- 19) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1960.
- 20) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al. A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. Oncology 2005 ; 69 : 421.
- 21) Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2006 ; 94 : 1575.

＜胆道専門医講座 ④『胆管結石』—胆道専門医に求められるスキル（知識と手技）—＞

第 4 回 予後・合併症

外科の立場

大内田次郎 千々岩一男

要旨：胆管結石の治療は EST や EPBD を行う内科的治療と腹腔鏡下手術や開腹手術を含めた外科的治療に大別される。短期合併症として、EST では出血、穿孔、EPBD では膵炎の頻度が高く、結石再発率は EPBD と比較して EST で高い傾向にあるが、EPBD の長期観察例が少ないため今後の検討が必要である。外科的治療として腹腔鏡下手術を行う施設が増えてきているが、手技が容易ではなく、長期予後の報告も少ないため、内視鏡的治療との比較検討が今後必要である。十二指腸乳頭機能の問題や各々の治療法の適応が統一されていないため、現時点では治療の優劣をつけることはできず、各施設で合併症が少なく再発を起こさない最善の治療を尽くすべきである。胆管結石と急性胆管炎は密接に関連しており、moderate, severe な急性胆管炎治療の first choice は内視鏡的緊急胆道減圧ドレナージであることから、内科との密接な連携が外科の立場からも重要である。

索引用語： 胆管結石 EST EPBD 腹腔鏡 合併症

はじめに

胆管結石の治療は従来、主に開腹による外科的治療が行われていたが、ERCP の開発により内視鏡的治療が急速に広まり、現在では内視鏡手技を中心とした内科的治療と手術（開腹、腹腔鏡下）による外科的治療に大別されるようになった。内視鏡的治療と腹腔鏡下手術を含めた外科的治療のいずれの場合においても、最終的な目標は遺残結石がないように完全に結石を除去し、将来的に長期合併症や結石の再発を起こさないような治療を行うことが肝要である。本稿では胆管結石治療後の予後と合併症について、これまでの報告にわれわれの教室の結果を合わせて解説する。

胆管結石治療の変遷

内視鏡的治療が行われる以前は、胆管結石の治療法は、開腹下に総胆管を切開し、胆道鏡を用いて結石を除去した後に T チューブを留置する外科的治療が一般的に行われてきた。また、当時は再発予防目的に、十二指腸乳頭機能が胆管結石の成因と考えられる場合には経十二指腸的乳頭形成術が行われていた。しかし、

1974 年に内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) が報告されて以来<sup>1)</sup>、その低侵襲性から胆管結石に対する治療は一変し、その中心は内視鏡的治療となり、技術や医療機器の進歩とともに多くの施設で行われるようになり、現在では標準治療となっている。1983 年には内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) が胆管結石の内視鏡的治療法として初めて報告されたものの<sup>2)</sup>、術後膵炎を認めたことから当初はあまり行われなかった。しかし、非高齢者に対する乳頭機能温存の点から EPBD が再評価され、EST と並び胆管結石の治療の中心となり多数の報告が行われるようになった<sup>3)4)</sup>。一方、外科的治療としては腹腔鏡下胆嚢摘出術が胆嚢結石症に対する治療の第一選択として広まった 1990 年代頃から、胆管結石に対する治療として EST だけではなく腹腔鏡下総胆管結石除去手術が行われるようになったが、手技の点などいくつかの理由により内視鏡的治療ほど一般的に行われていないのが現状である。

EST、EPBD による切石、開腹下手術、腹腔鏡下手術などの治療法によって、適応や利点も異なり、また合併症やその頻度も異なるため、それぞれの治療法ごとに合併症と予後について概説する。

表 1 EST 後短期合併症

報告者	報告年	症例数	合併症 (%)	出血 (%)	穿孔 (%)	肺炎 (%)	胆嚢・胆管炎 (%)
小山内ら <sup>5)</sup>	2006	356	24 (6.7)	9 (2.5)	4 (1.1)	11 (3.1)	0 (0.0)
明石ら <sup>6)</sup>	2005	687	31 (4.5)	5 (0.7)	1 (0.1)	4 (0.6)	21 (3.1)
橋本ら <sup>7)</sup>	2005	111	9 (8.1)	6 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)
Disario ら <sup>8)</sup>	2004	120	4 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
Fujita ら <sup>9)</sup>	2003	144	17 (11.8)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (2.8)	11 (7.6)
Sugiyama ら <sup>10)</sup>	1998	115	9 (7.8)	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.5)	1 (0.9)
Wojtun ら <sup>11)</sup>	1997	324	22 (6.8)	6 (1.9)	4 (1.2)	8 (2.5)	4 (1.2)
Bergman ら <sup>12)</sup>	1997	101	24 (23.8)	4 (4.0)	1 (1.0)	7 (6.9)	0 (0.0)
筆者ら	2010	143	10 (7.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	7 (4.9)	0 (0.0)

### 内科的治療

胆管結石に対する内科的治療は内視鏡的治療が中心であり、ほとんどの症例で内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) もしくは内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) が広く行われている。いずれの方法を選択するかは結石数や大きさ、結石の発生部位、安全性、施設の方針などにより決定されると思われるが、それぞれの手技で長所、短所があるため、これらの比較検討に関する報告が多数行われている。特に EPBD を中心として行っている施設では乳頭機能温存に関連した検討について言及していることが多いが、実際には EST と比較して EPBD では肺炎の合併率が高いことや再発率に関する報告も様々であるため、どちらの手技を選択すべきかについてはまだ検討の余地がある。

#### 1. 内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST)

EST は胆管結石に対する ERCP の応用手技として 1974 年に Kawai ら<sup>1)</sup> によって報告されて以来、それまで胆管結石に対する治療として外科的治療しか行われていなかった状況は一変し、手術と比較して低侵襲の治療として広まり、現在では胆管結石治療の中核となっている。しかしながら、その手技は容易ではなく、ある程度の経験と技術が必要であり、肺炎、出血、穿孔という重篤な合併症が起りうることを常に念頭に置いて行わなければならない。報告されている EST 後の早期合併症の頻度<sup>5)~12)</sup> を表 1 に示す。合併症全体の頻度は 3.3~23.8% と様々であるが、2004 年以後の報告例では 3.3~8.1% と以前と比較して低率で我々の施設でも 7.0% であった。合併症低下の主な理由として、切開凝固装置や処置器具、技術の進歩などが考えられる。合併症の内訳は、出血が 0~5.4%、穿孔が 0~1.4%、肺炎が 0.6~6.9% で低率であるとはいえ、重篤で致命的合併症

となることもあるため適応の決定や手技は慎重に行い、術後も注意深い観察が必要である。

EST の利点としては開口径を大きくできるため、10 mm 以上の大きな結石や複数個の積み上げ結石などに対しても切石が可能であり、小結石であれば自然排石が期待でき、再発時の対応も容易である。一方欠点としては、切開範囲にもよるが十二指腸乳頭括約筋を切開することで乳頭機能が廃絶し、繰り返す逆行性感染によって、長期合併症として生じる胆管炎、再発結石、胆嚢温存例における胆嚢炎、繰り返す胆管炎による肝膿瘍などに注意が必要である。EST 後長期合併症の頻度を表 2 に示す<sup>5)7)13)~17)</sup>。胆管結石の再発率は 7.8~17.3% であった。我々の施設では 143 例の EST 後長期合併症の頻度は 6.3% であるが、まだ 5 年以上の長期経過観察症例が少ないためと思われ、今後の更なる症例蓄積と長期経過観察が必要である。

EST 後の胆嚢摘出術の必要性に関しては胆嚢結石の有無で胆管結石の再発率や胆嚢炎の合併率が異なることから、意見が分かれるところである。諸家の報告では長期的な胆嚢炎の合併率は 1.5~14.3% であった。宇野らは<sup>13)</sup>、胆嚢炎発症率 5.2% の内訳は有石胆嚢温存群が 5.5%、無石胆嚢温存群が 5.2% と胆嚢結石の有無で EST 後の胆嚢炎の合併率に差はなかったため、胆嚢炎発生の可能性を説明したうえで胆嚢を温存することも可能と考えられると述べている。一方、明石らの報告では<sup>14)</sup>、急性胆嚢炎の発症率は 393 例中 22 例 (5.6%) と前述の報告とそれ程差がないものの、その内訳は無石胆嚢温存群 257 例では 1 例も胆嚢炎を発症しておらず、22 例の胆嚢炎は全て有石胆嚢温存群 136 例で認められたことから、有石胆嚢で手術に耐えられる場合には EST 後に胆嚢摘出を行うべきであると述べている。また、洞口らの報告でも<sup>16)</sup>、急性胆嚢炎発症 11 例 (14.3%)

表 2 EST 後長期合併症

報告者	報告年	症例数	結石再発 (%)	胆嚢炎/胆嚢温存 (%)	胆管炎	肝膿瘍
宇野ら <sup>13)</sup>	2010	1242	164 (13.2)	28/536 (5.2)	—	—
明石ら <sup>14)</sup>	2010	762	71 (9.3)	22/393 (5.6)	—	—
安田ら <sup>15)</sup>	2010	144	25 (17.3)	6/72 (8.3)	4 (2.8)	2 (1.4)
小山内ら <sup>5)</sup>	2006	349	29 (8.3)	—	—	—
洞口ら <sup>16)</sup>	2005	886	69 (7.8)	11/77 (14.3)	2/162 (1.2) *	1/162 (0.6) *
橋本ら <sup>7)</sup>	2005	111	15 (13.5)	5 (4.5)	3 (2.7)	—
菊池ら <sup>17)</sup>	2005	197	19 (9.6)	3 (1.5)	—	—
筆者ら	2010	143	9 (6.3)	0/46 (0.0)	—	—

\*EST 後 5 年以上経過 162 例

のうち、有石胆嚢温存群が 35 例中 6 例(17.1%)、無石胆嚢温存群が 42 例中 5 例 (11.9%)と統計学的に差はないものの有石胆嚢温存群で胆嚢炎の発症頻度が高い傾向にあったと述べている。胆管結石の再発に対する胆嚢摘出の有効性に関しては明らかでないが、有石胆嚢に対して落下結石による再発を予防するという意味での胆嚢摘出術は有効であり、上記の胆嚢炎の合併率も加味すると、明らかに胆嚢からの落下結石で胆嚢結石を有している場合には胆嚢摘出術を行うべきであると考えられる。

胆管結石再発を伴わない胆管炎、肝膿瘍の症例は少ないものの、重篤な状態となる場合があり、敗血症に移行して死亡している症例もあることから<sup>15)</sup>、長期的に経過観察を行うことが重要と考えられる。また、悪性胆道疾患の合併例も数例報告されているが、EST との関係はまだ明らかでなく、今後のさらなる検討が必要である。

## 2. 内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD)

EPBD は 1983 年に Staritz ら<sup>2)</sup>により胆管結石の内視鏡的治療法として初めて報告されたが、早期合併症として急性膵炎の頻度が極めて高いという理由<sup>18)</sup>から、当初はほとんど行われなかった。1990 年代になって腹腔鏡下胆嚢摘出術が普及し始めてから、特に非高齢者に対する乳頭機能の温存の点から EPBD を MacMathuna らが再評価し<sup>19)</sup>、更に 1995 年に EPBD の良好な治療成績を報告した<sup>3)</sup>。以後、本邦でも多くの施設で EST と並び胆管結石の治療として行われるようになり、EST との無作為比較試験も行われている。EPBD の最も重要な点は実際に乳頭機能が温存できているかどうかという点につきる。EST と EPBD 後の乳頭機能の比較検討を行った報告はいくつかあり、Isayama ら<sup>20)</sup>は治療 1~3 年経過した症例に対する胆道シンチグラフィによ

る検討で EPBD 群と対照群では差がなかったのに対して EST 後では十二指腸描出までの時間が著明に短縮したと述べている。安田ら<sup>21)</sup>も乳頭基礎圧、収縮圧による乳頭機能評価で、EST 後ではほとんどの症例で乳頭機能が完全に廃絶してしまうが、EPBD では 50~70% の機能が温存できると報告している。一方で Takahata ら<sup>22)</sup>は、イヌを用いた実験で乳頭基礎圧はバルーン拡張 3 カ月後でも正常に戻らず、乳頭機能障害が持続する可能性について述べている。全体的には EPBD では乳頭括約筋の収縮機能は温存されるという報告が多いものの、その臨床的意義に関してはまだ十分に明らかにされておらず、最近になって長期予後の報告も散見されるようになってきたが、EST と比較するとまだ歴史が浅いため、更なる症例数の追加および合併症と長期予後についての評価が必要と思われる。

EPBD では出血や穿孔の危険性がほとんど無く、手技も EST と比較して容易である。上記のように EPBD の合併症として最も頻度が高く注意が必要な短期合併症は術後膵炎であり、諸家の報告では 2.0~15.4% に認められる<sup>5)7)~9)12)23)24)</sup>。EST と EPBD 後の合併症についてのメタアナリシスでは<sup>25)</sup>、EPBD は EST と比較して切石の成功率が低く、膵炎の危険性が高いが、出血と長期的な胆道感染症の危険性は低いとしている。いくつかの EST と EPBD の治療成績を比較した Randomized control trial (RCT) の報告があり、Watanabe<sup>26)</sup>、Disario<sup>8)</sup>、Fujita ら<sup>9)</sup>は、EPBD は EST と比較して有意に術後膵炎の合併率が高かったと報告している。特に Disario らの報告では EST 群では重症膵炎を 1 例も認めなかったが、EPBD 群では 117 例中 6 例に重症膵炎を認め、そのうち 2 例が死亡したことから試験は中止となり、EPBD はルーチンに行うべきではないと結論づけており、この報告をもとに米国では胆管結石の治療として

表3 EPBD 後短期合併症

報告者	報告年	症例数	合併症 (%)	出血 (%)	穿孔 (%)	肺炎 (%)	胆嚢・胆管炎 (%)
三上ら <sup>23)</sup>	2007	101	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
小山内ら <sup>5)</sup>	2006	266	17 (6.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	16 (6.0)	0 (0.0)
辻野ら <sup>24)</sup>	2006	1000	93 (9.3)	2 (0.2)	4 (0.4)	48 (4.8)	39 (3.9)
橋本ら <sup>7)</sup>	2005	130	9 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.9)	0 (0.0)
Disario ら <sup>8)</sup>	2004	117	21 (17.9)	—	0 (0.0)	18 (15.4)	1 (0.9)
Fujita ら <sup>9)</sup>	2003	138	20 (14.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (10.9)	5 (3.6)
Bergman ら <sup>12)</sup>	1997	101	17 (16.8)	0 (0.0)	2 (2.0)	7 (6.9)	0 (0.0)
筆者ら	2010	58	8 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (13.8)	0 (0.0)

表4 EPBD 後長期合併症

報告者	報告年	症例数	結石再発 (%)	胆嚢炎/胆嚢温存 (%)	胆管炎 (%)
辻野ら <sup>27)</sup>	2010	248	31 (12.5)	5/74 (6.8)	4 (1.6)
安田ら <sup>15)</sup>	2010	138	12 (8.7)	3/55 (5.5)	0 (0.0)
三上ら <sup>23)</sup>	2007	101	5 (5.0)	0 (0.0)	—
小山内ら <sup>5)</sup>	2006	251	6 (2.4)	—	—
橋本ら <sup>7)</sup>	2005	130	14 (10.8)	1/42 (2.4)	0 (0.0)
菊池ら <sup>17)</sup>	2005	158	14 (8.9)	4 (2.5)	—
大橋ら <sup>28)</sup>	2005	145	11 (7.6)	4 (2.7)	4 (2.7)
筆者ら	2010	55	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

EST 手技が中心となっている。しかし、この試験には乳頭機能不全症例が含まれている可能性があるため、一概にこれだけで評価を下すのは困難であり、本邦の報告でも重症肺炎の合併は散見されるものの致死的状态へと移行した症例はないことから、症例に応じて適応を決めてよいものと考えられる。我々の検討でも RCT では無いが、EST 群と比較して EPBD 群は有意に肺炎の合併率が高かったものの、重症肺炎は 1 例も無く、いずれも保存的加療で軽快している (表 3)。

EPBD が行われるようになってから 15 年が過ぎ、最近になって長期成績の結果が報告されるようになってきている (表 4)。諸家の報告では結石再発率は 2.4~12.5% で<sup>5)7)15)17)24)27)28)</sup>、EST と EPBD の比較検討を行った報告では EST 群で結石再発が高い傾向にあり<sup>5)7)</sup>、安田らは観察期間中央値 7 年で EST 後は EPBD 群と比較して有意に結石再発率が高かったと述べている。これらの報告からは EST による消化管内容逆流が結石再発に関与しており、EPBD では乳頭機能が保たれているため再発率が低い可能性が示唆されるが、平均観察期間が 10 年以上の検討はほとんど無く、長期予後进行评估するにはさらなる観察期間が必要と考えられる。辻野らは<sup>27)</sup>、術後 7 年以上、平均 10.1 年の観察期間で 248 例中 31

例 (12.5%) に再発を認めたが、その頻度は EPBD 後の胆嚢の状態が大きく異なり、EPBD 後胆摘群で 3.5%、無石胆嚢温存群で 2.0% の再発率であったのに対し、有石胆嚢温存群では 25.7%、胆摘既往群では 21.6% と再発率が高率であったことから、EPBD 後に有石胆嚢を摘出した場合の長期成績は良好で、逆に有石胆嚢を温存した場合には高率に胆道合併症を生じるため、EPBD 後に胆嚢摘出術を施行することが望ましいと述べている。また、三上らは<sup>23)</sup>、術後 5 年以上の観察期間で 101 例中 5 例 (5.0%) の再発を認めたと報告しているが、その内訳は有石胆嚢温存群が 3 例 (15.0%)、胆摘既往群が 1 例 (4.3%) と高率で辻野らの報告と同様であり、彼らも有石胆嚢の場合には全身状態が良好ならば EPBD 後に胆嚢摘出術を勧めるべきと述べている。

## 外科的治療

### 1. 開腹手術

総胆管結石の治療は 1974 年に EST が報告されるまでは、開腹下に十二指腸直上の総胆管前面を縦切開し、胆道鏡下に結石の除去を行った後に、ドレーナージチューブとしてゴム性やラテックス性の T チューブを胆管内に留置してくる術式が一般的であった。T チューブを

表 5 腹腔鏡下手術後合併症

報告者	報告年	症例数 (経胆嚢管/胆管切開)	合併症 (%)	胆汁漏 (%)	結石遺残 (%)
長谷川ら <sup>33)</sup>	2010	421 (203/218)	38 (9.0)	17 (4.0)	14 (3.3)
Paganini ら <sup>34)</sup>	2007	191 (191/0)	10 (5.1)	2 (1.0)	6 (3.1)
Paganini ら <sup>35)</sup>	2005	138 (0/138)	8 (5.7)	3 (2.1)	11 (8.0)
Waage ら <sup>36)</sup>	2003	175 (128/47)	12 (6.8)	2 (1.1)	8 (4.6)
Riciardi ら <sup>37)</sup>	2002	346 (270/76)	33 (9.5)	3 (0.9)	9 (2.7)
Tokumura ら <sup>38)</sup>	2002	217 (91/126)	25 (11.5)	8 (3.7)	5 (2.3)
Lezoche ら <sup>39)</sup>	1996	96 (63/33)	7 (7.3)	2 (2.1)	5 (5.2)

留置する意義としては胆管を減圧し胆汁うっ滞を解除する。胆管炎症例では感染胆汁を除去する。遺残結石を認めた場合に同部の瘻孔から結石除去を行うなどがあげられるが、胆管から皮膚までの距離があり瘻孔化に時間がかかるため、抜去まである程度の時間を要し、他の治療と比較して入院期間が長くなるという問題点もある。しかし、現在でも巨大結石例、胃切除などの術後症例、Mirrizi 症候群などの内視鏡下および腹腔鏡下の切石が困難な症例に対して行われている術式である。術後短期合併症としては一般的な術後合併症に加え、胆汁漏が最も問題となる。原因は胆管切開部の縫合不全や留置した T チューブの逸脱などであるが、ドレナージ効果が十分であるときは保存的に経過観察することで治癒する。胆汁漏出量が多く改善が無い場合は、ENBD チューブを留置し一時的に胆汁外瘻として縫合不全部の安静をはかることで自然回復を期待する。保存的にほとんどが改善するものの、改善に難渋する場合には再手術による縫合閉鎖や胆道再建術などを行うこともある。長期合併症としては胆管切開部の狭窄による胆管炎や肝機能障害などを生じることがある。特に縫合不全による胆汁漏を生じた後に胆管狭窄を生じることが多い。狭窄に対する治療としては内視鏡的バルーン拡張術やステント留置術、改善が厳しい場合には再手術による胆道再建術などがある。Uchiyama ら<sup>29)</sup>は、総胆管切開切石、T チューブドレナージ術における胆管結石の再発率は 10.3% と高率であったことから、この術式は結石の治療としては一般的であるが、必ずしも再発予防の治療とはならないと報告している。以前は胆管結石の治療で総胆管切開切石に加え、再発予防のために十二指腸乳頭形成術も行われていたが、佐々木らは<sup>30)31)</sup>、術後 10~22 年経過観察した十二指腸乳頭形成術 108 例のうち、長期合併症として胆管炎を 7 例 (6.5%)、肝膿瘍を 4 例 (3.7%)、胆道癌を 8 例 (7.4%) に認め、8 例の胆道癌はいずれも予後不良であっ

たと述べており、この結果から胆石症診療ガイドライン<sup>32)</sup>では経十二指腸の乳頭形成術は、付加すべきではないとされている。

## 2. 腹腔鏡下手術

本邦で胆嚢結石症に対する外科的治療として腹腔鏡下胆嚢摘出術が広まった頃から、胆管結石に対する外科的治療として腹腔鏡下手術も行われるようになった。腹腔鏡下胆管切石術には、胆管に直接切開を入れずに胆嚢管から結石を除去する経胆嚢管的アプローチと、胆管を切開し切石後に胆管を縫合閉鎖する胆管切開アプローチの 2 通りの方法があり、状況によっていずれかの方法を選択することになる。いずれの方法においても腹腔鏡下手術のメリットとして、(1) 胆嚢結石と胆管結石の両方に対して一期的に治療ができる、(2) 開腹手術と異なり術創が小さい、(3) 術後の回復が早い。ため入院期間が短い、(4) 十二指腸乳頭部を扱わないため乳頭機能を温存できることなどがあげられる。しかしながら、手術手技が容易ではなく、胆管切開後の縫合閉鎖を術後長期にわたり胆管狭窄をきたさないように腹腔鏡下で行うことは高い技術が要求され、胆管径や結石径、結石数などによっては腹腔鏡下手術では困難なこともある。また、全身麻酔が必要であるためそれに伴う合併症や術後胆汁漏の危険性、遺残結石に対する内視鏡的治療、合併症が生じた場合の入院期間の延長などの理由で、内視鏡的治療を凌駕するほど未だ普及していないのが現状である。しかし、十二指腸乳頭機能の異常を伴わない総胆管結石の治療に際しては適応していくべきと著者らは考えている。

諸家の報告では<sup>33)~39)</sup>、腹腔鏡下手術後合併症の頻度は 5.1~11.5% であり、そのうち胆汁漏は 0.9~4.0% であった。遺残結石は 2.3~8.0% であり (表 5)、そのほとんどの症例で術後に内視鏡的治療が行われていた。このように胆管結石に対して腹腔鏡下手術を数多く手がけている専門の外科施設でもこれだけの合併症と遺

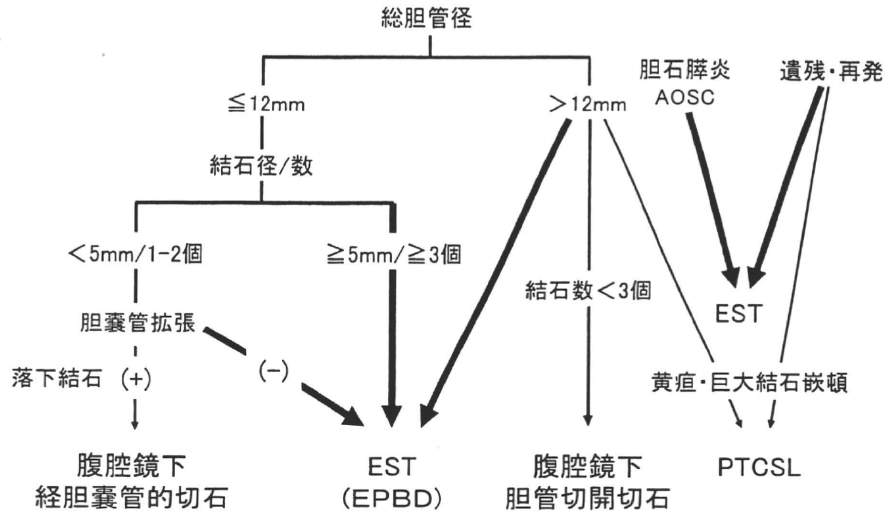


図1 教室における胆管結石の治療方針

残結石を認めていること、また、結石再発や胆道系に関する長期予後の検証が未だ不十分であり、今後の更なる症例の蓄積と評価が必要である。

胆嚢総胆管結石に対する治療として、特に胆嚢内科医のいる施設では、胆管結石に対して内視鏡的治療後に腹腔鏡下胆嚢摘出術を行っている施設が多数と思われるが、腹腔鏡下手術を積極的に行っている施設では一期的に腹腔鏡下胆嚢摘出、総胆管結石切石術を行っている。これらの術式に対するRCTがいくつか報告されており<sup>40)~42)</sup>、切石率や合併症には差が無く、腹腔鏡下に胆管切石を行う方が一期的に治療を終えることができるため処置回数が少なく、入院期間も短い点で有用であると述べられているが、今まで述べてきたように適応や合併症を含めた更なる検討が必要であろう。日本内視鏡外科学会のアンケート調査でも術前後に内視鏡的治療併用症例が大部分であり、手術治療においては症例により腹腔鏡下の切石を行う施設は約60%あるものの、全例に腹腔鏡下の切石を行う施設はわずかに5%しかない<sup>43)</sup>。我々の教室では、胆管径や結石数など胆管結石症例に応じて治療方針を決定している(図1)。今後腹腔鏡手術の手技を向上させ、正常胆管径や結石数が多い場合でも術後合併症や遺残結石などの問題が解決できれば、腹腔鏡手術の適応を広げていきたいと考えているが、胆嚢胆管結石に対しては大部分の症例で胆管結石に対して内視鏡的治療を行った後に腹腔鏡下胆嚢摘出術を行っているのが現状である。

おわりに

胆管結石に対する内科的治療、外科的治療それぞれ

の短期合併症と長期予後について最近の文献をまとめ解説した。それぞれの治療法で短期・長期合併症や予後が異なるため、現時点ではどの治療が最善であるか優劣をつけることはできない。施設によって得意分野も異なるため、それぞれの施設で合併症が少なく再発を起こさない最善の治療を尽くすべきと考えられる。

最後に、胆管結石は急性胆管炎の主要原因でもあり、急性胆管炎治療の第一選択は内視鏡的緊急胆道ドレナージである点からも、胆道内科医と密な連携を計っておくことが外科の立場からも重要であることを強調しておきたい。

#### 文 献

- 1) Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, et al. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20: 148—151
- 2) Staritz M, Ewe K, Meyer zum Buschebafelde KH. Endoscopic papillary dilation (EPD) for the treatment of common bile duct stones and papillary stenosis. *Endoscopy* 1983; 15: 197—198
- 3) MacMathuna P, White P, Clarke E, et al. Endoscopic balloon sphincteroplasty (papillary dilation) for bile duct stones: efficacy, safety and follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 468—474
- 4) Komatsu Y, Kawabe T, Toda N, et al. Endoscopic papillary balloon dilation for the management of common bile duct stones: experience of 226 cases. *Endoscopy* 1998; 30: 12—17
- 5) 小山内学, 真口宏介, 高橋邦幸, ほか. 胆管結石に対する EST と EPBD の治療成績と偶発症. *消化器*

- 科 2006 : 43 : 539—543
- 6) 明石隆吉, 清住雄昭, 相良勝郎, ほか. Endoscopic sphincterotomy (EST) による胆管結石除去後の長期予後 : 胆管結石再発に関する予後因子の検討—初回再発と累積再発における予後因子の相違—. 消化器科 2005 : 41 : 50—57
  - 7) 橋本 章, 森谷 勲, 清水敦哉, ほか. 総胆管結石症に対する EPBD, EST の短期, 長期予後. 消化器科 2005 : 41 : 83—89
  - 8) Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, et al. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology* 2004; 127: 1291—1299
  - 9) Fujita N, Maguchi H, Komatsu Y, et al. The JESED study group. Endoscopic sphincterotomy and endoscopic papillary balloon dilatation for bile duct stones: a prospective randomized controlled multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 151—155
  - 10) Sugiyama M, Atomi Y. Follow-up of more than 10 years after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis in young patients. *Br J Surg* 1998; 85: 917—921
  - 11) Wojtun S, Gil J, Gietka W, et al. Endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: A prospective single-center study on the short-term and long-term treatment results in 483 patients. *Endoscopy* 1997; 29: 258—265
  - 12) Bergmann JJGHM, Rauws EAJ, Fockens P, et al. Randomized trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *Lancet* 1997; 349: 1124—1129
  - 13) 宇野耕治, 安田健治朗, 森川宗一郎, ほか. 内視鏡的乳頭括約筋切開下切石術 (EST-L) の長期成績. 胆と睥 2010 : 31 : 247—250
  - 14) 明石隆吉, 清住雄昭, 上田城久朗, ほか. 胆管結石に対する内視鏡的乳頭括約筋切開術 (EST) における胆管結石の単回再発, 累積再発例の検討. 胆と睥 2010 : 31 : 239—245
  - 15) 安田一朗, 藤田直孝, 真口宏介, ほか. 胆管結石に対する内視鏡的治療 (EST, EPBD) の短期, 長期成績—JESED study の結果—. 胆と睥 2010 : 31 : 259—261
  - 16) 洞口 淳, 藤田直孝, 野田 裕, ほか. 総胆管結石に対する EST の長期予後. 消化器科 2005 : 41 : 65—69
  - 17) 菊池秀彦, 木田光広, 西元寺克禮. 総胆管結石の内視鏡治療における EST と EPBD の長期予後. 消化器科 2005 : 41 : 90—94
  - 18) Kozarek RA. Balloon dilation of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988; 20: 207—210
  - 19) MacMathuna P, White P, Clarke E, et al. Endoscopic sphincteroplasty: a novel and safe alternative to papillotomy in the management of bile duct stones. *Gut* 1994; 35: 127—129
  - 20) Isayama H, Komatsu Y, Inoue Y, et al. Preserved function of the Oddi sphincter after endoscopic papillary balloon dilation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1787—1791
  - 21) 安田一朗, 塩屋正道, 向井 強, ほか. 内視鏡的乳頭括約筋切開術・バルーン拡張術は乳頭括約筋を温存できるか. 胆と睥 2008 : 29 : 833—838
  - 22) Takahata S, Yokohata K, Nabae T, et al. Sphincter of Oddi contractile function after balloon dilation: detailed manometric evaluation in conscious dogs. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 618—623
  - 23) 三上 繁, 鈴木功一, 清水史郎, ほか. 内視鏡的乳頭バルーン拡張術による総胆管結石治療後 5 年以上経過した症例の長期予後. 胆道 2007 : 21 : 637—641
  - 24) 辻野 武, 八木岡浩, 佐々木隆, ほか. 内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) の有用性と問題点. 消化器科 2006 : 43 : 531—538
  - 25) Weinberg BM, Shindy W, Lo S. Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004890
  - 26) Watanabe H, Yoneda M, Tominaga K, et al. Comparison between endoscopic papillary balloon dilatation and endoscopic sphincterotomy for the treatment of common bile duct stones. *J Gastroenterol* 2007; 42: 56—62
  - 27) 辻野 武, 伊佐山浩通, 伊藤由紀子, ほか. 内視鏡的乳頭バルーン拡張術 (EPBD) による胆管結石治療の長期成績. 胆と睥 2010 : 31 : 251—257
  - 28) 大橋 明, 玉田喜一, 田野茂夫, ほか. 総胆管結石に対する EPBD の長期予後. 消化器科 2005 : 41 : 70—73
  - 29) Uchiyama K, Onishi H, Tani M, et al. Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis. *Ann Surg* 2003; 238: 97—102
  - 30) 佐々木陸男, 吉原秀一, 石戸圭之輔, ほか. 総胆管結石治療の最前線 手技と周辺機器の進歩—開腹術下アプローチ—経十二指腸乳頭形成術. 臨外 2001 : 56 : 371—376
  - 31) 佐々木陸男, 袴田健一, 鳴海俊治, ほか. 胆と睥疾患の長期予後—胆道疾患 : 胆石症 総胆管結石の長期予後 乳頭形成術後. 肝胆睥 1999 : 38 : 207—210

- 32) 日本消化器病学会 編. 胆石症診療ガイドライン. 東京 : 南江堂, 2009 : 107—108
- 33) 長谷川洋, 坂本栄至, 小松俊一郎, ほか. 胆管結石症に対する腹腔鏡下一期的治療の短期, 長期成績. 胆と膵 2010 : 31 : 299—303
- 34) Paganini AM, Guerrieri M, Sarnari J, et al. Thirteen years' experience with laparoscopic transcystic common bile duct exploration for stones. *Surg Endosc* 2007; 21: 34—40
- 35) Paganini AM, Guerrieri M, Sarnari J, et al. Long-term results after laparoscopic transverse choledochotomy for common bile duct stones. *Surg Endosc* 2005; 19: 705—709
- 36) Waage A, Stromberg C, Leijonmarck CE, et al. Long-term results from laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc* 2003; 17: 1181—1185
- 37) Ricciardi R, Islam S, Canete JJ, et al. Effectiveness and long-term results of laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc* 2003; 17: 19—22
- 38) Tokumura H, Umezawa A, Cao H, et al. Laparoscopic management of common bile duct stones: transcystic approach and choledochotomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 206—212
- 39) Lezoche E, Paganini AM, Carlei F, et al. Laparoscopic treatment of gallbladder and common bile duct stones: A prospective study. *World J Surg* 1996; 20: 535—542
- 40) Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, et al. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg* 2010; 145: 28—33
- 41) Costi R, Mazzeo A, Tartamella F, et al. Cholecystocholedocholithiasis: a case-control study comparing the short- and long-term outcomes for a "laparoscopy-first" attitude with the outcome for sequential treatment (systematic endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy). *Surg Endosc* 2010; 24: 51—62
- 42) Noble H, Tranter S, Chesworth T, et al. A randomized, clinical trial to compare endoscopic sphincterotomy and subsequent laparoscopic cholecystectomy with primary laparoscopic bile duct exploration during cholecystectomy in higher risk patients with choledocholithiasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2009; 19: 713—720
- 43) 日本内視鏡外科学会. 内視鏡外科手術に関するアンケート調査—第9回集計結果報告. 日鏡外会誌 2008 : 13 : 501—604

## Prognosis and complication after treatment for bile duct stones

Jiro Ohuchida, MD., Kazuo Chijiwa, MD, FACS, AGAF

The choice of treatment for bile duct stones is either by endoscopic approach; endoscopic sphincterotomy (EST) and endoscopic papilla balloon dilation (EPBD), or surgical approach; open and laparoscopic bile duct exploration. The bleeding and perforation in the EST group and pancreatitis in the EPBD group are frequent complications. These complications induce critical conditions, thus careful procedures and follow-up are necessary. The reported recurrent rates of bile duct stones in the EST group tend to be higher than in the EPBD group, however further long-term follow up study after EPBD is mandatory. The number of laparoscopic common bile duct explorations increases, however its advantage should be considered when the incidences of postoperative complications and long-term prognosis after laparoscopic surgery are evaluated. At present, the most preferable treatment procedure can be selected at each institution to decrease the short-term and long-term morbidities. Since the bile duct stone and acute cholangitis are closely related and the initial treatment for moderate/severe cholangitis is endoscopic biliary drainage, both surgical and endoscopic approach should be provided for patients with bile duct stones.

*JJBA* 2010; 24: 762—769

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

**Key Words:** bile duct stone, EST, EPBD, laparoscopy, complication

手術症例報告

IgG4 関連硬化性疾患（自己免疫性膵炎，硬化性胆管炎）に  
合併した膵癌，下部胆管癌の1切除例

柿木啓太郎 岡野 圭一 鈴木 康之

IgG4 関連硬化性疾患（自己免疫性膵炎，硬化性胆管炎）に  
合併した膵癌，下部胆管癌の 1 切除例

柿本啓太郎\* 岡野 圭一\* 鈴木 康之\*

## はじめに

今回われわれは，IgG4 硬化性疾患（自己免疫性膵炎，硬化性胆管炎）に併発した膵癌，下部胆管癌の 1 切除例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

## I. 症 例

患 者：71 歳，男性

主 訴：黄疸

現病歴：2001 年に他院で切除不能の膵頭部癌と診断され Gemcitabine による化学療法を施行され，腫瘍が消失したという病歴を有しているが，詳細は不明である。2007 年 12 月に腹痛あり，精査で膵頭部に腫瘤を指摘され，腫瘤形成性膵炎の疑いで経過観察されていた。2008 年 3 月に黄疸出現し，精査加療目的で当科紹介となった。

既往歴：56 歳時に慢性 C 型肝炎と診断され，インターフェロン治療を受けた。69 歳時に糖尿病と診断され，以後内服加療中である。

入院時現症：身長 162 cm，体重 55 kg。眼球結膜および皮膚の黄染を認めた。胸部，腹部に異常所見を認めなかった。

入院時血液検査成績：Hb 9.5 g/dl と軽度貧

血を認めた。T.Bil 4.0 mg/dl，D.Bil 3.1 mg/dl，AST/ALT 348/310 U/l，ALP 3,203 U/l， $\gamma$  GTP 1,313 U/l，LDH 318 U/l と肝胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーでは CEA は 3.0 ng/ml と正常，CA 19-9 が 223 U/ml，SPAN-1 が 347 U/ml と高値を示した。血清 IgG4 は 321 mg/dl と高値を示した。

腹部 dynamic CT：下部胆管の造影効果に伴う壁肥厚と狭窄像，総胆管，肝内胆管の拡張を認めた。膵頭部はやや造影効果に乏しく腫大していた。膵体部の主膵管は著明に拡張し，約 1 cm 大の嚢胞性腫瘍を認めた（図 1）。

MRCP：膵頭部において，下部胆管および主膵管の狭窄と末梢側の拡張を認めた（図 2）。

ERCP：MRCP と同様の所見であった。また，尾部の嚢胞性腫瘍は描出されなかった。膵管ブラッシング細胞診は class II，胆汁細胞診は class V（腺癌）であった。

FDG-PET：膵頭部および体部に集積を認めた（図 3）。

術前診断：2001 年時の病歴と，血清 IgG4 高値などから自己免疫性膵炎の存在を考え，下部胆管癌，膵体部癌を併発していると診断し，手術を施行した。

手術：腹膜播種・肝転移を認めず，腹水洗浄細胞診は陰性であった。膵臓は全体に硬く線維化が著明であったが，膵頭部，膵体部にそれぞれ硬い腫瘍を触知した。膵体部腫瘍は脾動脈と近接しており尾部の温存は困難と考え，根治性を最優先し膵全摘術を施行した。（図 4）

\* Keitaro KAKINOKI et al. 香川大学消化器外科

key words：IgG4 関連硬化性疾患，下部胆管癌，膵癌