

根治性と quality of life からみた膵癌切除術式の適応と限界

大阪府立成人病センター外科

石川 治 大東 弘明 今岡 真義 亀山 雅男
佐々木 洋 甲 利幸 古河 洋 岩永 剛

1990年までに治癒切除した膵管癌111例を、標準郭清 (R1: 45例) と拡大郭清 (2群リンパ節および結合織郭清, R2 α : 66例) に分け、根治性と quality of life (QOL) を比較した。耐術例 (R1: 39例, R2 α : 63例) の背景因子に著差はなかったが、R1群の3, 5年生存率10%, 8%と比べ、R2 α 群ではおのおの35% ($p < 0.05$), 23%と改善していた。R1群での3年生存者 (4例) の大半はn(-), rp(-)であったが、R2 α 群 (16例) ではn(+), rp(+), 門脈浸潤例にも見られた。しかし、R2 α 群でもt3, n2, 両側または1.4cm以上の門脈浸潤例では3年生存が期待できなかった。3年生存例でQOLを比較すると、R2 α 群はR1群よりも不良で、体重や performance status (PS) が安定するまでには約1年を要し、半数が栄養管理などの目的で再入院していた。一方、再発死亡例 (両群とも平均1年生存) では、PS=0/1期間、全入院期間などからみてR2 α 群の方が不良で、QOLの改善しないまま死亡していたと推察された。

Key words: pancreas cancer, extended lymphadenectomy, quality of life

はじめに

膵癌切除後の遠隔成績向上のためには、まず局所再発を根絶することである。膵癌はしばしば神経周囲やリンパ管に沿って進展するので、局所再発を防ぐ真の郭清とはリンパ節だけでなくその周囲結合組織をも徹底郭清することが必要である¹⁾²⁾。われわれは1981年来膵癌切除時には、2群リンパ節および周囲結合組織を徹底郭清し²⁾、また門脈浸潤例に対してはこれを合併切除してきた³⁾。これによって、最近長期生存例が散見されるようになってきたが、広範郭清後に全身状態が回復するまでには相当な期間と労力を要する。一方、依然多くの症例は quality of life (QOL) の回復をみないまま早期再発死亡している。したがって、本稿ではこのような拡大郭清の適応と限界を明確にし、より合理的な治療方針を確立する目的で、遠隔成績やQOLの回復状況を解析した。

対象症例と方法

1990年までに大阪府立成人病センター外科で開腹手術を施行した通常型膵管癌 (粘液産生膵癌・嚢胞腺癌・上皮内癌を除く) は333例で、うち術前照射非施行の治癒切除施行例は111例である。1981年までの45例には標準郭清 (R1) が、それ以後の66例には2群リンパ節及び周囲結合組織の郭清 (R2 α) が施行された。手術関連死亡を除く耐術102例 (R1=39例, R2 α =63例) について、遠隔成績と術後QOLを検討した。膵癌進行度は日本膵癌取扱い規約によって、QOLは入院期間・体重・performance status (PS) によって判定した。

結果

1) 根治性から見た評価

まずR1群とR2 α 群の背景因子を比較した。まず術式 (膵切除量) を比較すると (Table 1), 2群間には膵頭切除, 全摘, 体尾部切除の占める比率に差はなかった。しかし、R2 α 群では30例に浸潤門脈の合併切除が施行されていた (R1群では門脈浸潤例は非切除または非治癒切除に終わっていた)。腫瘍の進展度を、腫瘍径 (t), リンパ節転移 (n), 膵後方浸潤 (rp), stage に分けて比較したが、いずれも2群間で著差を認めなかった。

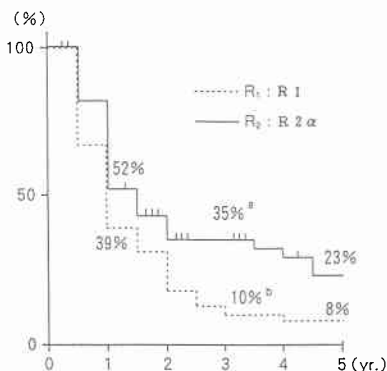
* 第39回日消外会総会シンポ2・根治性およびQOLからみた消化器癌各術式の評価 (肝胆膵)

<1992年7月6日受理> 別刷請求先: 石川 治
〒537 大阪市東成区中道1-3-3 大阪府立成人病センター外科

Table 1 Background factors between the two operative procedures

Background factors	Operative procedures	
	R1 (1971~1981)	R2 α (1981~1990)
Number of cases	45	66
Patients tolerating operation	39	63
Operative procedures*		
pancreatoduodenectomy	26(67%)	38(60%)
total pancreatectomy	7(18%)	16(25%)
caudal pancreatectomy	6(15%)	9(14%)
portal vein resection	—	30(48%)
Tumor size*		
t1(≤ 2.0 cm)	6(15%)	9(14%)
t2(> 2.0 cm, ≤ 4.0 cm)	24(62%)	36(57%)
t3(> 4.0 cm, ≤ 6.0 cm)	9(23%)	18(29%)
Nodal involvement*		
n0	7(18%)	11(17%)
n1	32(82%)	28(44%)
n2		24(38%)
Retroperitoneal invasion*		
rp(-)	7(18%)	16(25%)
rp(+)	32(82%)	47(75%)
Stage*		
I/II	15(39%)	27(43%)
III/IV	24(61%)	36(57%)

* : no significant difference

Fig. 1 Cumulative survival rate
p<0.05 between a and b, a : 16 3-year survivors, b : 4 3-year survivors

2群間での累積生存率を比較したところ、R1群の1, 3, 5年生存率は39%, 10%, 8%であったが、R2 α 群ではおのおの52%, 35% (p<0.05), 23%と著明に改善していた。R1群およびR2 α 群間で3年生存した症例はおのおの4例と16例であった。なお、両群

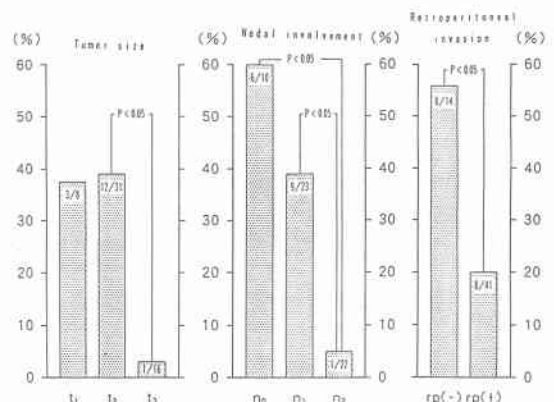
とも死亡例の半数またはそれ以上が1年以内死亡で、3年以後の死亡は極めて少なかった (Fig. 1)。

それではR2 α 郭清はR1郭清に比べて、どのような背景因子を有する症例に対して3年生存率を向上せしめたのかを知るため、各因子の程度別に3年生存率を比較した (Table 2)。なお、3年以内他病死や3年未満生存中の症例は除外した。その結果、t1+2症例に対し、R1の3年生存率は15%であったが、R2 α 群では36%まで向上していた。また、R1ではほとんど救命しえなかったn(+)やrp(+)症例に対しても、R2 α は3年生存率を約20%にまで改善していた (p<0.05)。

ところで、同じR2 α を行っても、いかなるものが救

Table 2 A comparison of the 3-year survival rates between the two operative procedures

3-year survivors	R1 4/36	R2 α 16/55	p-value
Tumor size			
t1/t2	15%(4/27)	36%(15/39)	0.03
t3	0%(0/9)	6%(1/16)	ns.
Nodal involvement			
n(-)	80%(4/5)	60%(6/10)	ns.
n(+)	0%(0/31)	22%(10/45)	0.01
Retroperitoneal invasion			
rp(-)	50%(3/6)	57%(8/14)	ns.
rp(+)	3%(1/30)	20%(8/41)	0.04
Stage			
I/II	23%(3/13)	42%(11/26)	ns.
III/IV	4%(1/23)	10%(3/29)	ns.

Fig. 2 Three-year survival rate in association with the tumor size, nodal involvement and retroperitoneal invasion in the R2 α -group.

命可能または不可能であるのかを知る目的で、R2 α 群の中で背景因子別に3年生存率を比較した (Fig. 2, 3). その結果、t3はt1+2に比べて、n2はn1やn0に比べて著しく不良であった ($p < 0.05$). また、rp (+) はrp (-) に比べ、stage III/IV はstage I/II に比べ、浸潤門脈合併切除例は門脈浸潤陰性例に比べて不良であったが、例えばrp (+), stage III/IV, 門脈浸潤陽性でも20%前後の3年生存率を得ていた。術前の血管造影像に基づいて、門脈浸潤の程度を両側または1.4cm以上と、片側および1.4cm以下の2亜群に分けた。その結果、3年生存率は前者では0%であったが、後者では33%と有意に高率であった ($p < 0.05$).

2) 術後 QOL からみた評価

a. 3年以上生存例における QOL : 3年以上生存例

Fig. 3 Three-year survival rate in association with the stage, portal vein resection and the degree of portal vein invasion, in the R2 α -group.

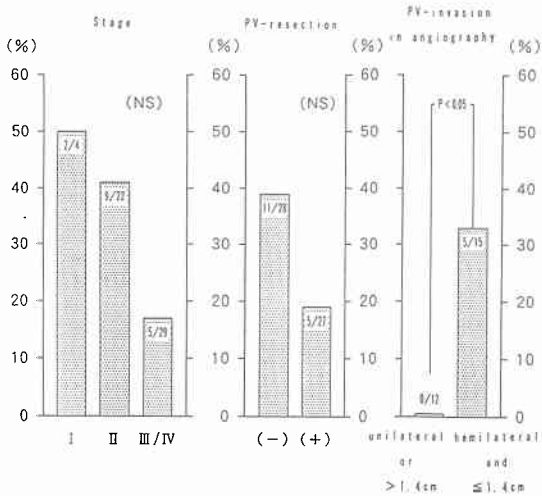


Table 3 QOL in the 3-year survivors

QOL during 3 years	3-year survivors	
	R1(4 cases)	R2 α (16 cases)
Postoperative hospital-staying period	1.8 \pm 1.0m	2.5 \pm 1.5m
Rehospitalization	1(25%)	8(50%)
Postoperative period with PS=2/3/4	6 \pm 2m	10 \pm 6m
Period with PS=0/1/3 years	86 \pm 20%	71 \pm 15%
Maximum BW/preoperative BW	105 \pm 10%	92 \pm 6%
Minimum BW/preoperative BW	92 \pm 6%	73 \pm 29%

における QOL を 2 群間で比較した。その結果、退院までの期間、主に栄養補給を目的とした再入院率、PS が 0/1 まで回復するのに要した期間、3 年間のうちで PS が 0/1 であった期間の比率 (%), 3 年間の最高・最低体重 (術前値を 100% として) のいずれの項目についても、R2 α 群の方が不良であった。しかし、いずれも有意の差ではなかった (Table 3).

そこで、R2 α 群 3 年生存 16 例について、術後 PS はどのように経時的推移を示したのかをみた (Fig. 4). 術後 3 か月の時点では全例が PS \geq 2 と不良であったが、1 年後には 80% の症例が PS \leq 1 まで回復した。また全例が PS \leq 1 まで回復するには 18 か月を要した。体重の経時的変化をみると (Fig. 5), 体尾部切除例 4 例を除外), R2 α 群の体重減少の程度は R1 群のそれと比較して、より高度であった。R2 α 群の体重は術後 6 か月に最低となり、1 年後ごろから緩やかな回復傾向を示したが、R1 群と同じ程度にまで回復するには約 3 年を要した。

b. 3 年未満再発死亡例における QOL : 3 年未満再

Fig. 4 Postoperative changes in the patients' performance status in the R2 α -group.

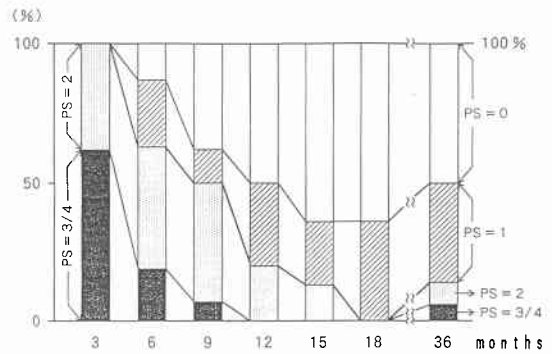


Fig. 5 Postoperative changes in the body weight. The patients with caudal pancreatectomy are excluded.

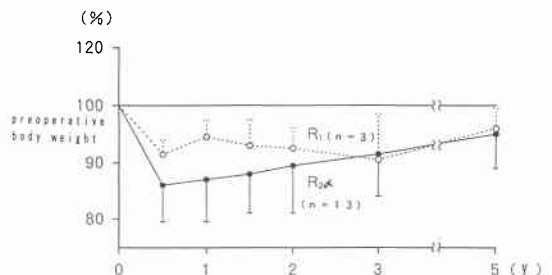


Table 4 QOL in the patients who died of cancer recurrence within 3 years after surgery

QOL during the living period	Death within 3 postoperative years	
	R1(28 cases)	R2 α (37 cases)
Survival period	12 \pm 8m	13 \pm 7m
Disease-free survival period	7 \pm 5m	9 \pm 5m
Period with PS=0/1	6 \pm 7m	4 \pm 5m
Period with PS=0/1/ Survival period	32 \pm 29%	24 \pm 22%
Postoperative hospital-staying period	1.7 \pm 1.0m	2.9 \pm 1.7m
Overall hospital-staying period	4.3 \pm 2.5m	5.1 \pm 2.8m
Overall hospital-staying period/ Survival period	44 \pm 25%	49 \pm 28%

発死亡例での QOL を 2 群間で比較した。R2 α 群の方が R1 群よりも術後生存期間や無再発生存期間はやや長かったが、有意の差ではなかった。しかし、PS \leq 1 期間や生存期間中における PS \leq 1 であった期間の率は R2 α 群の方が不良であった。また、退院までの期間、全入院期間(術後+死亡前)、生存期間中における全入院期間の率も R1 群の方が良好であった (Table 4)。

考 察

膵癌治療法のうちで、外科的切除は根治を得るための唯一の手段であり、最近の術後管理の進歩をもってすれば血管・他臓器広範切除などの拡大手術も安全に施行可能となってきた。しかし通常拡大術式の対象となっている膵癌はより進行したものが多く、真の郭清がなされているとはいえない。それはたとえ 2cm 以下の小膵癌ですら癌細胞は後腹膜腔を神経周囲やリンパ管に沿って広範に浸潤 (microinvasion) しており、より進行した癌では microscopic には十分な surgical margin がとれていないことが推察される。実際、Fortner⁴⁾ や Sindelar⁵⁾ は進行膵癌に対して regional pancreatectomy を施行したが、長期生存率を改善しえなかったごとくである。われわれが行ってきた 2 群リンパ節および周囲結合組織の郭清 (R2 α) でも、やはり t3, n2, 門脈浸潤が両側または 1.4cm 以上の症例はほとんど救命しえていない。ところで、R1 群と R2 α 群のいずれにおいても再発死亡例は術後平

均 1 年で死亡していた。ちなみに R2 α 郭清後 QOL が回復するまでには約 1 年を要していたので、このような症例では快適な生活を送ることなく死亡したと推察される。また、t \geq 3 症例では肝転移再発で死亡する頻度も高いことが知られており、手術だけで患者の体力を消耗し尽くすのは、バランスの良い治療選択とはいえない。

一方、R2 α で治癒が期待できる症例は t \leq 2, n \leq 1, 片側・1.4cm 以下の門脈浸潤例であった。十分な surgical margin が保たれ、すべての microinvasion 巣が摘除されていたことが推察される。n0 や rp (-) などのような例外的な症例しか救命しえなかった R1 の結果と比べると画期的な進歩といえる。しかし、R2 α 郭清後は、体重や PS などが安定するまでに約 1 年を要し、半数の症例が栄養管理を初めとする全身管理のために再入院していた。このことより、術後長期にわたる入念な管理は長期生存のための必要条件といえる。

最後に、R2 α 郭清をもってしても t \leq 2 や n1 症例の 3 年生存率は 40% 前後に過ぎない。侵襲の高いこの術式を選択する際には、今後さらに高い生存率を期待したいものである。そのためには、有効な併用治療法を開発し、遠隔成績の向上を計っていくべきであろう。

文 献

- 1) Nagakawa T, Kayahara M, Ueno K et al: A clinicopathologic study on neural invasion in cancer of the pancreas. *Cancer* 69: 930-935, 1992
- 2) Ishikawa O, Ohigashi 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
- 3) Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S et al: Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 215: 231-236, 1992
- 4) Fortner JG: Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg* 199: 418-425, 1984
- 5) Sindelar WF: Clinical experience with regional pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 124: 127-132, 1989

**Extended Lymphadenectomy for Pancreatic Cancer —An Evaluation of the
Curability and Postoperative Quality of Life—**

Osamu Ishikawa, Hiroaki Ohigashi, Shingi Imaoka, Masao Kameyama, Yo Sasaki,
Toshiyuki Kabuta, Hiroshi Furukawa and Takeshi Iwanaga
Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka

This retrospective study attempted to determine the operative curability and postoperative quality of life in the patients who had received an extended pancreatectomy for carcinoma of the pancreas. Among 102 patients who tolerated pancreatectomies, lymph-adenectomy was limited to the area immediately adjacent to the cancer lesion in 39 patients (R1), while it was extended to the n2-area (in the classification of the Japanese Pancreas Society) together with the neighboring connective tissue in the other 63 patients (R2 α). Though there was no significant difference in the background factors between the two groups, the 3-year survival rates were 10% and 35%, respectively ($p < 0.05$). The R2 α -group, but not the R1-group, had 3-year survivors even among the patients with nodal involvement, retroperitoneal invasion or portal vein-invasion. However, there were few 3-year survivors among the patients whose cancers were more than 4 cm in diameter, metastasized to the n2-area, or widely invaded the portal vein. In the 3-year survivors of the R2 α -group, neither both body weight nor performance status had been recovered by one year after surgery. On the other hand, the mean survival period was 13 months in the patients who died of cancer recurrence. Therefore, The R2 α -procedure is recommended for the less advanced cases, with very careful management.

Reprint requests: Osamu Ishikawa Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka
1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, 537 JAPAN
