

膵癌拡大手術後の再発形式の検討 —術中照射による影響も含めて—

名古屋大学第2外科

金子 哲也 中尾 昭公 原田 明生
野浪 敏明 高木 弘

1981年7月より1992年9月までに施行された膵癌拡大手術106例中、剖検および画像診断にて再発形式を確認できた44例と術死にて剖検が施行された4例を対象とし再発形式につき検討し以下の結論を得た。①局所再発：17例（38.6%）に認められた。術中照射（IORT）施行例26例で局所再発率31%、IORT非施行例18例の局所再発率は50%でIORTは局所再発を制御する傾向が認められた。さらに十分な局所再発制御のためには今後、照射野の拡大や術後外照射を要すると考えられた。②遠隔転移：肝転移が38例（79.5%）と極めて高率に認められた。門脈系静脈壁への浸潤、静脈浸潤との相関はなく、組織型は乳頭腺癌で低かった。③腹膜播種：腹膜播種は13例（29.5%）に認められた。膵前方被膜への浸潤の進行とともに腹膜播種率は高くなるが膵前方被膜浸潤陰性例でIORTが腹膜播種を制御する傾向がみられた。

Key words: recurrence pattern of pancreatic cancer, extended resection for pancreatic cancer, intraoperative radiation therapy

緒 言

最近の画像診断の進歩にもかかわらず膵癌は発見時に、進行癌が多い。当科では1981年7月より抗血栓性門脈バイパス用カテーテルの開発に伴い non-touch isolation technique 下に拡大膵全摘術を施行してきた¹⁾。当科での拡大手術の定義は、①膵内門脈を膵の一部と考え基本的に門脈合併切除を施行、②R₂以上のリンパ節郭清、③膵外神経叢全切除、を意味する。

全摘膵の免疫組織学的染色も併施する病理組織学的検討²⁾にて膵頭部癌の体尾部進展は連続性の進展がほとんどであることが判明した³⁾。さらに術中迅速免疫染色法を確立し癌の体尾部進展の診断が正確になされるようになった⁴⁾。そこで術中、膵尾部に癌浸潤なしと診断された症例には、1986年より膵尾部を温存する拡大膵頭十二指腸切除術を施行するに至った。さらに拡大膵全摘術後に局所再発を高率に認めたため術中照射も併施することとし今日に至っている。今回、膵癌拡大手術後の再発形式よりみた治療上の問題点につき検討したので報告する。

対象および方法

対象は1981年7月より1992年9月までに施行された膵癌拡大手術106例中、再発死亡例で剖検（10例）および画像診断にて再発形式を確認できた44例および術死剖検例4例である。前者の内訳は拡大膵全摘術（以下、Ex-TP）18例、拡大膵頭十二指腸切除術（以下、Ex-PD）21例、拡大膵体尾部切除術（以下、Ex-DP）5例であり、男性30例、女性14例、年齢43~79歳、平均62歳であった。症例の内訳はStage III, IVの進行例が大半を占めた（Table 1）。後者はEx-TP 2例、Ex-PD 2例であり男性3例、女性1例、年齢55~73歳、平均63歳

Table 1 Patients of the investigation

	Ex-TP	Ex-PD	Ex-DP
stage I	0	0	0
stage II	1	0	1
stage III	8	15	0
stage IV	9	6	4
total	18	21	5

Ex-TP: Extended Total Pancreatectomy
Ex-PD: Extended Pancreaticoduodenectomy
Ex-DP: Extended Distal Pancreatectomy

<1993年6月14日受理> 別刷請求先：金子 哲也
〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部
第2外科

であった。上記44例につき、①局所再発、②遠隔転移、③腹膜播種に分け、切除標本の組織所見、術中照射(以下 IORT)との関係につき検討した。ままた術死剖検例4例についても病理組織学的検討を加えた。なお、本稿で使用した記号は膵癌取り扱い規約⁵⁾に従った。各群間の有意差検定は χ^2 検定により行った。

結 果

I. 局所再発

① 膵周囲切離、はく離面(ew)と局所再発：各術式別に ew および IORT の有無と局所再発の結果を示す。局所再発は17例(38.6%)に認められた。ew との関係につき検討すると全体で ew (+) の局所再発率は7/15 (46.7%)、ew (-) の局所再発率は10/29 (34%)であった。術式別にみると ew (+) 例での局所再発率は Ex-TP 6/11 (54.5%)、Ex-PD 1/4 (25%)、ew (-) 例での局所再発率は Ex-TP 4/7 (57%)、Ex-PD 4/17 (24%)、Ex-DP 2/5 (40%)であった (Table 2)。

② IORT と局所再発：IORT と局所再発との関係を検討した。IORT 施行例26例、IORT 未施行例18例で

あり局所再発率は IORT 施行例8/26(31%)、IORT 未施行例9/18(50%)であった。IORT 施行例で低い傾向にあった。ew (-) で IORT 施行されたにもかかわらず局所再発をきたした例が5例あった。肝門部再発で閉塞性黄疸をきたした例が3例、残膵近傍後腹膜の局所再発が2例ありいずれも Ex-DP 例であった。肝門部再発の1例は Ex-TP 後の剖検例であり照射野からはずれた肝門部より肝内グリソンへ scirrhous に浸潤する形で再発していた (Fig. 1)。同症例の経皮経肝胆道ドレナージ像であり肝門部にて胆管狭窄をきたしていた (Fig. 2)。後腹膜には明らかな再発を認めなかった。IORT 施行例の剖検所見につきその典型例を提示すると大動脈周辺は強い fibrosis に置換されわずかに癌細胞を認めるのみであり IORT が有効であったと考えられた (Fig. 3)。しかし照射野からはずれた部位

Fig. 1 Cut surface of liver of autopsy. Scirrhous invasion within Glisson's sheath was found at hepatic hilum. Hepatic hilum was out of field of intraoperative radiotherapy.

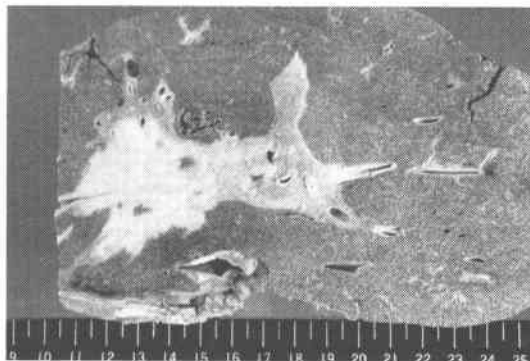


Fig. 2 Percutaneous transhepatic bile duct drainage was performed. Bile duct was obstructed at hepatic hilum.



Table 2 Relationship between local recurrence and ew

① Ex-TP

	Local recurrence		total
	(+)	(-)	
ew(+)	6(2)	5(2)	11(4)
ew(-)	4(1)	3(1)	7(2)
total	10(3)	8(3)	18(6)

② Ex-PD

	Local recurrence		total
	(+)	(-)	
ew(+)	1(1)	3(3)	4(4)
ew(-)	4(2)	13(9)	17(11)
total	5(3)	16(12)	21(15)

③ Ex-DP

	Local recurrence		total
	(+)	(-)	
ew(+)	0	0	0
ew(-)	2(2)	3(3)	5(5)
total	2(2)	3(3)	5(5)

Ex-TP: Extended Total Pancreatectomy

Ex-PD: Extended Pancreaticoduodenectomy

Ex-DP: Extended Distal Pancreatectomy

(): Intraoperative radiotherapy

では再発も著明で増殖傾向が強かった。IORT 未施行例の後腹膜再発症例を提示すると、大動脈周囲結合織の fibrosis は弱く大動脈周囲リンパ節転移を認めた (Fig. 4)。拡大手術施行後の術死 4 例に対し剖検が施行された。4 例中 1 例に明らかな癌遺残を認めた。この症例は stage IV で門脈および総肝動脈合併切除、再建を伴った Ex-TP 症例であり、肝動脈閉塞に伴う肝不全および縫合不全にて死亡した。肝門部グリソンに神経浸潤を認め間質にも scirrhous に癌浸潤を認めた (Fig. 5)。

Fig. 3 Histological finding of retroperitoneal lesion of autopsy. Fibrosis around aorta was severe and a few cancer cells were remained within it. In this lesion intraoperative radiotherapy was effective. Hematoxylin-eosin, $\times 100$

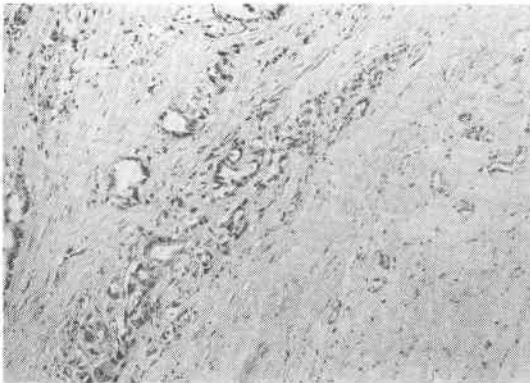
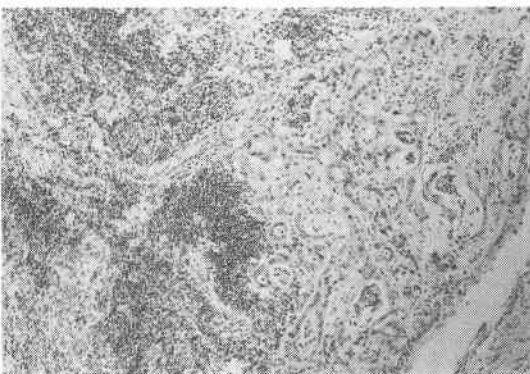


Fig. 4 Histological finding of retroperitoneal lesion of autopsy. Fibrosis around aorta was weak and paraaortic lymph node metastasis was weak and paraaortic lymph node metastasis was found. Intraoperative radiotherapy was not performed in this patient. Hematoxylin-eosin, $\times 100$



③ リンパ節転移と局所再発：Ex-TP, Ex-PD, Ex-DP を合計して検討した。リンパ節転移陰性例 (以下 n_0) の局所再発率 4/11 (36.3%)、1 群までのリンパ節転移例 (以下 n_1) の局所再発率 4/6 (42.8%)、2 群までのリンパ節転移例 (以下 n_2) の局所再発率 6/18 (33.3%)、3 群までのリンパ節転移例 (以下 n_3) の局所再発率 1/1 (100%) であった。No. 16 リンパ節 (以下 No. 16) 転移陽性例の局所再発率は 3/11 (27.2%)、No. 16 転移陰性例の局所再発率は 15/33 (45.5%) であった (Table 3)。

Fig. 5 Histological finding of hepatic hilum of autopsy of operative death. Extended total pancreatectomy with resection of portal vein and hepatic artery was performed. Scirrhous invasion of cancer within Glisson's sheath at hepatic hilum was found. Hematoxylin-eosin, $\times 100$

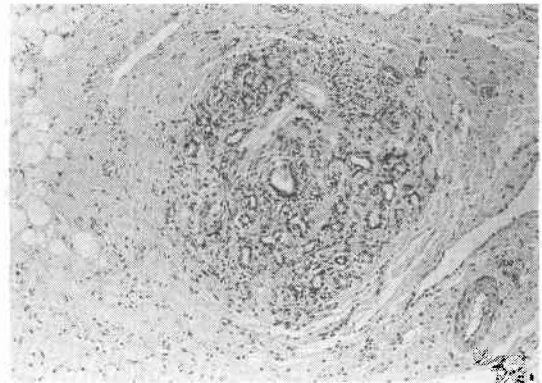


Table 3 Local recurrence and lymph node metastasis of extended pancreatic resection

	Local recurrence		total
	(+)	(-)	
n_0	4	7	11
n_1	6	8	14
n_2	6	12	18
n_3	1	0	1
total	17	27	44

	Local recurrence		total
	(+)	(-)	
NO16(+)	3	8	11
NO16(-)	15	18	33
total	18	26	44

II. 遠隔転移

遠隔転移は肝転移38例(79.5%), 肺転移5例(11.4%), 骨転移4例(9.1%), 脳転移1例(2.3%), 腹壁転移1例(2.3%)であった。このうち肝転移につき検討した。

① 門脈系静脈壁への浸潤(以下, pv), 静脈浸潤(以下, v)と肝転移: pv, v 因子と肝転移率につき検討した。pv₀ 12/13(92.3%), pv₁ 10/15(66.7%), pv₂ 13/16(81.3%), v₀ 3/4(75%), v₁ 13/14(92.8%), v₂ 15/21(71.4%), v₃ 4/5(80%)といずれも高率に肝転移を認めた。pv, v 因子と肝転移率は相関しなかった(Table 4)。

② IORT と肝転移率: IORT 施行例と未施行例で

Table 4 Liver metastasis and pv, v

	Liver metastasis		total
	(+)	(-)	
pv ₀	12	1	13
pv ₁	10	5	15
pv ₂	13	3	16
total	35	9	44

	Liver metastasis		total
	(+)	(-)	
v ₀	3	1	4
v ₁	13	1	14
v ₂	15	6	21
v ₃	4	1	5
total	35	9	44

Table 5 Liver metastasis and histological finding of cancer

	Liver metastasis		total
	(+)	(-)	
pap	2	3	5
well/tub	6	2	8
mod/tub	24	5	29
adenosqua	2	0	2
total	34	10	44

pap: papillary adenocarcinoma

well/tub: well differentiated tubular adenocarcinoma

mod/tub: moderately differentiated tubular adenocarcinoma

adenosqua: adenosquamous carcinoma

肝転移率につき検討した。IORT 施行例で19/23(82.6%), IORT 未施行例で13/21(61.9%)であり、両者で有意差は認められなかった。

③ 組織型と肝転移率: 組織型と肝転移率につき検討した。乳頭腺癌2/5(40%), 高分化管状腺癌6/8(75%), 中分化管状腺癌24/29(82.7%), 腺扁平上皮癌2/2(100%)であった。乳頭腺癌とそれ以外の組織型で比較したところ乳頭腺癌において肝転移率が低く有意差(p<0.05)を認めた(Table 5)。

III. 腹膜播種

腹膜播種は13例(29.5%)に認められた。Ex-DPでは腹膜播種による再発は認められなかった。

① 臍前方被膜への浸潤(以下, s)と腹膜播種: Ex-TP例における腹膜播種率はso 5/12(42%), se 3/5(60%), si 1/1(100%)であった。Ex-PD例における腹膜播種率はso 2/15(13.3%), se 2/6(33%)であった(Table 6)。

② IORT と腹膜播種: so と se, si 症例に分け IORT の有無と腹膜播種率につき検討した。so 例で IORT 施行例の腹膜播種率は2/15(13.3%), IORT 未施行例の腹膜播種率は5/13(38.5%), se, si 例で IORT 施行例の腹膜播種率は3/9(33.3%), IORT 未施行例の腹膜播種率は3/7(42.9%)であった。また全体で IORT 施行例と未施行例での腹膜播種率はおのおの5/24(20.8%), 8/20(40%)であった。いずれにおいても有意差は認めなかったが IORT 施行例で腹膜播種

Table 6 Peritoneal dissemination and serosal invasion

Ex-TP	Peritoneal dissemination		total
	(+)	(-)	
so	5	7	12
se	3	2	5
si	1	0	1
total	9	9	18

Ex-PD	Peritoneal dissemination		total
	(+)	(-)	
so	2	13	15
se	2	4	6
total	4	17	21

Ex-TP: Extended Total Pancreatectomy

Ex-PD: Extended Pancreaticoduodenectomy

Table 7 Peritoneal dissemination and IORT
so cases

	Peritoneal dissemination		total
	(+)	(-)	
IORT(+)	2	13	15
IORT(-)	5	8	13
total	7	21	28

se, si cases

	Peritoneal dissemination		total
	(+)	(-)	
IORT(+)	3	6	9
IORT(-)	3	4	7
total	6	10	16

Total cases

	Peritoneal dissemination		total
	(+)	(-)	
IORT(+)	5	19	24
IORT(-)	8	12	20
total	13	31	44

率は低く、とくに so 症例において低い傾向にあった (Table 7)。

考 察

膵癌の治療成績は積極的な外科治療にもかかわらずいまだ満足すべきものではない⁹⁾。真辺ら⁷⁾によると膵癌治癒切除例の再発形式は標準術式で肝再発31.3%、局所再発25%、骨、肺再発が6.3%に対し拡大術式では肝、肺再発が26.7%、腹膜再発が20%であったと報告しており、拡大手術による後腹膜郭清を伴う十分な局所切除が膵癌外科治療上、重要である。

今回、再発形式が確認できた44例につき局所再発、遠隔転移、腹膜播種に分け検討を加えた。厳密には剖検例に限るべきであろうが現実的に再発死亡例の大半は他院で死亡しており剖検を得ることは困難であった。したがって10例の剖検例と画像診断上、再発形式を確認できた34例にて検討した。

局所再発部位は後腹膜、肝門部、残膵に大別できるが、後腹膜再発に対しては IORT の有無が局所再発の制御には重要であった。検討症例の大半が stage III, stage IV の進行癌であり ew (+) が43%を占めた。進行例に対しては、たとえ規約上、ew (-) であっても、膵臓の解剖学的位置関係上、背側には腹腔動脈、上腸

間膜動脈、大動脈、下大静脈といった大血管が位置しており神経叢郭清を含め十分な後腹膜郭清を行っても腫瘍からはく離面まで十分な距離をとって切除することは困難である。したがって IORT による局所再発の制御が必要と考えられる。剖検例でみると IORT 施行部位は強い fibrosis に置換され、その中に遺残した癌細胞がとり囲まれて存在している。当科では30Gy の IORT を施行しており、この線量では完全に癌細胞を死滅させるには至っていないが、前述の所見のごとき癌巣が急に再発巣を形成するとは考えにくい。問題は照射野からはずれた部位からの再発、すなわち肝門部と残膵近傍である。術後剖検例の1例で肝門部グリソン間質に癌が遺残しており、肝門部に scirrhous に再発した例と同様な経過をとると考えられ、膵癌治療上の問題点であり、今後は肝門部を含めた照射野の拡大および術後外部照射の追加を検討する必要があると考えられる。真辺ら⁷⁾による標準術式治癒切除例の局所再発率に比べ、自験例の局所再発率が高いが、自験例では非治癒切除例も含まれていることと拡大手術にてはじめて治癒切除となった症例が大半であったことによると思われる。平岡ら⁸⁾は拡大手術に広範囲の IORT を施行し予後の改善をみたしと報告している。しかしながら残膵領域に対する IORT は膵腸吻合部縫合不全をきたしたとの報告⁹⁾もあり、慎重でなくてはならない。

リンパ節転移と局所再発の関係においてはいずれの群も一定の傾向は認められなかった。後腹膜再発と関係すると思われる No. 16リンパ節においても同様であった。この理由として No. 16リンパ節に転移があっても IORT 施行例では、郭清+IORT により後腹膜局所再発がある程度、制御されたことにより No. 16リンパ節転移の有無で局所再発率に差が出なかったものと思われた。

肝転移は極めて高率で通常の進行膵癌においては pv, v 因子と相関することなく認められた。乳頭腺癌において肝転移率が低い¹⁰⁾が、乳頭腺癌自体の症例数が少なく今後、症例の蓄積を要する。この肝転移の高率さは何に起因するかは不明である。当科では Anthron[®] カテーテルを用い portosystemic shunt を行い門脈バイパス下に門脈合併切除を施行している¹⁰⁾。また non-touch isolation にて膵頭部授動を行わないことを基本方針とし¹¹⁾、術中のみみだしによる癌の散布を考慮した術式を施行しているにもかかわらず高率に肝転移をきたしており、術前から、不顕性肝転移が存在する

可能性¹²⁾も示唆される。Non-touch isolation technique は癌手術の基本操作と考えており、現時点ではこれにより肝転移が防止できているとはいえないが、腹膜播種の防止にもつながると考え、今後も守っていく方針である。現在、術後肝転移は必発と考え術後動注化学療法を施行しているが症例数が少なく評価するには至っていない。今後症例数を増やし、検討していく予定である。腹膜播種はsの進行度とともに頻度が高くなるが、soでもEx-TPで40%と高率に起きるのに対しEx-PDでは13.3%であった。両者の治療上の差異はIORTの有無であり、拡大TP例は初期に施行されており、手術単独でIORT未施行であったためと考えられる。IORT施行群で腹膜播種が低い傾向にあったがso症例においてその傾向が強くなり、早期の段階でのIORTが有効であった。今後、se, si症例に対する腹膜播種対策としてのajuvant therapyを考慮する必要があると思われる。

文 献

- 1) 中尾昭公, 堀沢増雅, 近藤達平ほか: 腸間膜静脈大脚静脈カテーテルバイパス法による門脈合併膵全摘術. 手術 37: 1-6, 1983
- 2) Ichihara T, Nagura H, Nakao A et al: Immunohistochemical localization of CA 19-9 and CEA in pancreatic carcinoma and associated

- disease. Cancer 61: 324-333, 1987
- 3) Nakao A, Ichihara T, Nonami T et al: Clinicohistopathologic and immunohistochemical studies of intrapancreatic development of carcinoma of the head of the pancreas. Ann Surg 209: 181-187, 1989
- 4) 市原 透, 中尾昭公, 野浪敏明ほか: 膵癌の術中病理検査—microwave irradiationを応用した新しい免疫組織学的診断法—。胆と膵 11: 121-125, 1990
- 5) 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1986
- 6) 石田常之, 大柳治正, 斎藤洋一: 膵癌治療の現況. 消外 13: 1201-1206, 1990
- 7) 真辺忠男, 大塩学而, 戸部隆吉: 局所進行癌 膵癌. 外科治療 65: 415-420, 1991
- 8) 平岡武久, 田代征記: 膵癌に対する切除と術中照射併用療法. 臨成人病 19: 1980-1982, 1989
- 9) 真辺忠夫, 永井利博, 戸部隆吉ほか: 膵癌に対する術中照射療法. 日癌治療会誌 20: 776-783, 1985
- 10) Nakao A, Nonami T, Harada A et al: Portal vein resection with a new antithrombogenic catheter. Surgery 108: 181-187, 1989
- 11) 中尾昭公, 高木 弘: 膵頭十二指腸切除術—門脈カテーテルバイパス法を用いた non-touch isolation 手術と今永法再建—. 手術 46: 1457-1462, 1992
- 12) 網倉克己, 小針雅男, 松野正紀: 膵癌の肝転移発現時期に関する考察—臨床例および培養細胞の増殖速度からみて. 日外会誌 92: 562-566, 1991

A Study on Recurrent Pattern after Extended Surgery for Pancreatic Cancer —Including the Effect of Intraoperative Radiation Therapy—

Tetsuya Kaneko, Akimasa Nakao, Akio Harada, Toshiaki Nonami and Hiroshi Takagi
Department of Surgery II, Nagoya University School of Medicine

Forty-four cases, in which a recurrent pattern of pancreatic cancer was demonstrated by autopsy or imaging diagnosis were reviewed. Four patient who died within 30 days after surgery and on whom autopsies were performed were also reviewed. Extended pancreatic resection was performed from July 1981 to September 1992 in 106 patients. The patterns of recurrence were divided into local recurrence, distant metastasis and peritoneal dissemination. The local recurrence rate was 38.6%. The local recurrence rate for patients in whom intraoperative radiotherapy (IORT) was performed was 31%. The rate for patients in whom IORT was not performed was 50%. IORT suppressed local recurrence but not sufficiently. Expansion of the field of IORT and combination with postoperative external radiotherapy should be considered. In patients with distant metastasis, liver metastasis was demonstrated in 79.5%. No relationship was found between liver metastasis and portal venous invasion. Moreover, there was no demonstrable relationship between liver metastasis and venous invasion. According to histological findings of the tumor, the rate of liver metastasis was significantly low in papillary adenocarcinoma. Peritoneal dissemination was demonstrated in 29.5% of the patients. The rate of peritoneal dissemination increased as the degree of serosal invasion, became more severe. In the group with no serosal invasion, IORT seemed to suppress peritoneal dissemination.

Reprint requests: Tetsuya Kaneko Department of Surgery II, Nagoya University School of Medicine
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466 JAPAN