日消外会誌　27 (10)：2347～2351，1994年

特集18

進展・再発形式からみた膵頭部癌に対する拡大手術の評価と術中放射線療法の効果

東京女子医科大学消化器外科学教室
今泉　俊秀　　中迫　利明　　原田信比古　　羽鳥　　隆
福田　　晃　　宗像　　茂　　小沢　文明　　羽生富士夫

通常型膵頭部癌切除282例を対象に，進展・再発形式から拡大手術の評価と術中放射線療法の有効性を検討した．膵外への直接進展は93%に見られ，stage III, IV の進行癌が86%を占めた．拡大手術の治癒切除率は49%と有意に向上し，術後合併症発生率，手術死亡率はおのおの19%，4%と安全に行われた．拡大手術の1生率，3生率，5生率は各々44%，13%，9%で，5年生存例10例を得た．治癒切除例の再発形式は，後腹膜再発，肝転移が63%，46%と高率であった．1988年以降，術前進展度診断による適応選択を行い，臨床病期IV期を拡大手術の適応外とした結果，1987年以前に比べて生存率は有意差はないがやや良好である傾向が認められた．切除例に対する術中放射線療法は，初期のプロトコールでは生存率・再発形式の面からは有効性は認められず，現在は，拡大手術と同様の適応選択を行って prospective randomized study により術中放射線療法の有効性を検討している．

Key words: ductal adenocarcinoma of the pancreas, extended radical operation for cancer of the pancreas, intraoperative radiation therapy for cancer of the pancreas

はじめに

Fortner[1]の regional pancreatectomy に刺激を受けて，教室では1978年以降，膵頭部癌に対して拡大手術を導入してきた[2]．その結果，通常型膵頭部膵管癌で10例の5年生存例をえることが出来るなど治療成績の向上は著しいものがあるが，一方では，いまだなお，進行癌が大多数を占めている膵癌に対する拡大手術の限界も明らかになってきた[3]．

今回は進展・再発形成からみた膵頭部癌に対する拡大手術の評価を行い，併せて術中放射線療法の効果について報告する．

対象と方法

1993年までの過去26年間に経験した膵癌は1,088例で，膵頭部癌切除例は328例（切除率48%）であり，この内，通常型膵管癌282例（86%）を対象に，1）組織学的進展形式，2）手術成績，3）再発形式，4）臨床病期と累積生存率との関係を検討し，膵頭部癌に対する拡大手術の評価を行った．さらに，拡大手術術中放射線照射について非照射例を対照に，5）生存期間，6）再発形式とから術中放射線療法の効果について検討した．

今回の検討では膵癌取扱い規約第3版4）により記載した．膵頭部癌に対する拡大手術は，第2群以上のリンパ節郭清および後腹膜神経叢郭清，門脈系静脈などの主要血管合併切除を伴った膵切除と規定した．臨床病期は術前CT（computed tomography）検査や腹部血管造影検査による進展度診断から，膵後面組織への浸潤（Rp），門脈系静脈への浸潤（PV），動脈系への浸潤（A）の各進展因子を評価して臨床病期を定め[5]，1988年以降，膵頭部癌に対する拡大手術の合理的な適応選択を行ってきたが，拡大手術の適応選択導入前後の累積生存率の変化を検討した．術中放射線照射の方法は，拡大手術後に Linac 電子線を，術前術中所見による癌巣の深度に合せて6～18MeV，25Gy を，直径6，8，10cm の円形または楕円形の照射筒を用いて腫瘍の大きさ，周囲への浸潤範囲を考慮して照射（腫瘍床，上腸間膜動脈根部を中心）とした．また，頻度の

＊第43回日消外会総会シンポ1(2)・再発，浸潤形式からみた消化器癌に対する治療の工夫―肝胆膵
<1994年7月6日受理>
別刷請求先：今泉　俊秀
〒162　新宿区河田町8－1　東京女子医科大学消化器外科

統計学的検定は，χ^2検定で，累積生存率曲線はKaplan-Meier法で求め，統計学的検定は一般化Wilcoxon検定で行い，危険率5％未満で有意差ありとした．

成　績

（Ⅰ）膵頭部癌に対する拡大手術の評価

1）通常型膵頭部膵管癌の組織学的進展形式

膵内での進展状況は，リンパ管浸潤(ly＋)87％，静脈浸潤（v＋）89％，膵内神経浸潤（ne＋）73％，膵内胆管浸潤（ch＋）83％で，膵外での進展状況は，膵前方被膜への浸潤(s＋)48％，膵後面組織への浸潤(rp＋)78％，膵外神経叢浸潤（plx＋）56％，門脈系静脈への浸潤（pv＋）40％，十二指腸壁への浸潤（du＋）70％，リンパ節転移（n＋）82％（n1＋；83％，n2＋；15％，n3＋；2％）で，いずれかの因子で膵外へ直接進展する例は93％に認められ，膵外直接進展がなくリンパ節転移のある例を合わせると実に97％が膵外へ進展していた．これらの進行度はstage III 61％，stage IV 25％とstage III,IVの進行癌が86％を占めた（**Table 1,2**）．

2）手術成績

通常型膵頭部癌に対する拡大手術導入の結果，治癒切除率は拡大手術で49％，標準手術で26％と拡大手術で有意の向上が認められた（$p<0.05$）．また，術後合併症発生率，手術死亡率はおのおの拡大手術で19％，4％，標準手術で10％，11％と差は無く，拡大手術は安全に行われた（**Table 3**）．

累積生存率をKaplan-Meier法で求めると，その50％生存期間，1年生存率，3年生存率，5年生存率はおのおの拡大手術で11か月間，44％，13％，9％，標準手術で10か月間，38％，9％，0％であり，有意差は無いが，5年以上の長期生存例10例を拡大手術の中から得ることができた（**Fig. 1**）．

3）再発形式

再発形式は治癒切除例について，剖検，画像診断で再発が確認された124例について検討した．後腹膜再発，肝転移はおのおの拡大手術で63％，46％，標準手術で47％，40％と差は無く，拡大手術でさえも，後腹

Table 1　Histopathological findings of the resected ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas (n=282)～intrapancreatic invasion

Lymphatic-duct invasion	ly(＋)	87%
Venous invasion	v(＋)	89%
Neural invasion	ne(＋)	73%
Bile-duct invasion	ch(＋)	83%

Table 2　Histopathological findings of the resected ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas (n=282)～extrapancreatic invasion

Serosal invasion	s(＋)	48%
Retroperitoneal invasion	rp(＋)	78%
Nervous plexus invasion	plx(＋)	56%
Portal vein invasion	pv(＋)	40%
Duodenal invasion	du(＋)	70%
Lymph node involvement	n(＋)	82%
	n_1(＋)	83%
	n_2(＋)	15%
	n_3(＋)	2%
stage III＋IV		86%
Extrapancreatic direct invasion		93%

Table 3　Morbidity, mortality and curability of the resected ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas (n=282)

	Standard operation (n=61)	Extended radical operation (n=221)
Morbidity	10%	19%
Mortality	11%	4%
Curability	26%	49%

Fig. 1　Survival curves of the resected ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas ～extended radical operation and standard operation～

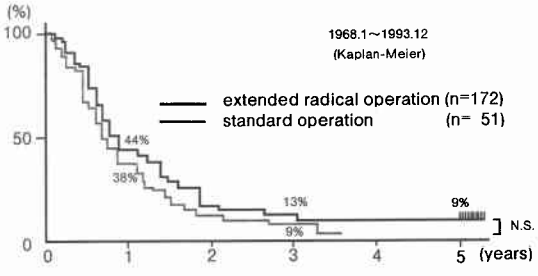

Table 4　Modes of recurrence of the curative resected ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas (n=124)

	Standard operation (n=17)	Extended radical operation (n=107)
Retroperitoneal recurrence	47%	63%
liver metastasis	40%	46%

膜再発，肝転移を高率に認めた（**Table 4**）．

4）臨床病期と累積生存率との関係

臨床病期(clinical stage.以下，CS)[5]による膵頭部癌に対する拡大手術の合理的な適応選択の導入前後の累積生存率の変化を治癒切除と非治癒切除とに分けて検討した．治癒切除例についてみると，拡大手術の適応選択導入前の1987年以前（以下，前期）では，50%生存期間，1年生存率，3年生存率，5年生存率はおのおの12か月間，57%，14%，14%であったが，拡大手術の適応選択導入後の1988年以降（以下，後期）ではおのおの14か月間，72%，16%，16%と有意差は無いが，前期に比べて後期の方がやや良好である傾向が認められた．非治癒切除例では，前期ではおのおの8か月間，27%，0%，0%で，後期ではおのおの10か月間，44%，7%，0%と有意差は無いが，前期に比べて後期の方がやや良好であった(**Fig. 2**)．膵頭部癌に対して盲目的に拡大手術を行うこと無く，術前進展度診断により合理的に適応選択を行ってCSIII期以下の症例に対して，治癒切除を目指すという方針は妥当と考えられた．

（II）膵頭部癌に対する術中放射線療法の効果

5）生存期間

1983年1月から1990年12月までに，拡大手術術中放射線療法施行37例の生存期間を，拡大手術単独66例を対照として検討した．術中放射線施行例の50%生存期間，1年生存率，3年生存率，5年生存率はおのおの13か月間，50%，3%，3%，であったが，拡大手術単独例では，おのおの13か月間，48%，13%，13%と有意差は無かった（**Fig. 3**）．

6）再発形式

再発形式は剖検，画像診断で再発が確認された46例について検討した．後腹膜再発，肝転移は，おのおの

Fig. 2 Survival curves of the resected ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas ～selection of the extended radical operation～

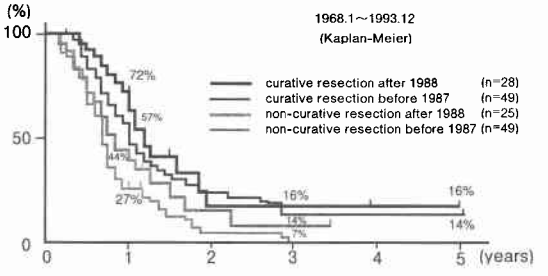

Fig. 3 Survival curves of the resected ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas ～extended radical operation with/without intraoperative radiation therapy～

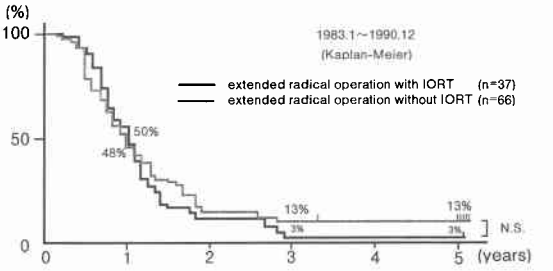

Table 5 Modes of recurrence of the extended radical operation with/without intraoperative radiation therapy for the ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas (n=47)

	Extended radical operation with IORT (n=14)	Extended radical operation without IORT (n=32)
Retroperitoneal recurrence	83%	63%
Liver metastasis	28%	47%

IORT : intraoperative radiation therapy

術中放射線施行例で83%，28%，拡大手術単独例で63%，47%と，術中放射線施行例にむしろ後腹膜再発が多い傾向があるなど，拡大手術単独例を凌駕する有効性を認めなかった（**Table 5**）．

1991年1月からは，術前進展度診断による拡大手術の合理的な適応選択を行ってCSIII期以下の症例に拡大手術を行い，肉眼的治癒切除例を対象に，術中放射線施行例と拡大手術単独例とのrandomized studyを行い，術中放射線療法の有効性を検討している．

考　察

最近の各種診断法の進歩にもかかわらず，膵癌の大多数は進行癌である．教室の通常型膵頭部膵管癌切除例でさえ，その組織学的進展は極めて高度で，膵前方被膜への浸潤（s+），膵後面組織への浸潤（rp+），膵外神経叢浸潤（plx+），門脈系静脈への浸潤（pv+），十二指腸壁への浸潤（du+），リンパ節転移（n+）のいずれかの因子で膵外へ直接進展する例は93%に認められ，膵外直接進展がなくリンパ節転移のある例を合わせると，実に97%が膵外へ進展していた．

Fortner[1]のregional pancreatectomyに刺激を受け，また，過去の標準手術の反省を踏まえて，教室で

も1978年以降，膵頭部癌に対して積極的に拡大手術を導入してきた[2]が，切除率のみならず治癒切除率は標準手術の26%に比べて49%と有意に向上し，かつ，術後合併症発生率や手術死亡率も標準手術と差は無く，拡大手術は安全に行われた[5]．

しかし，遠隔成績は必ずしも良好ではなく，今回の検討でも，その3年生存率は標準手術で9%，拡大手術で13%に過ぎず，5年以上の長期生存10例は拡大手術治癒切除例の中からのみ得ることができた．したがって，膵頭部癌に対しては，拡大手術を基本として治癒切除を得ることが肝要と考える．しかし，拡大手術治癒切除例の再発形式を検討すると，後腹膜再発，肝転移が63%，46%と高率に認め，高度進展例を対象とせざるをえない膵癌における拡大手術の限界と考えられた[3]．

教室では術前 computed tomography（CT）検査や腹部血管造影検査による進展度診断から，膵後面組織への浸潤(Rp)，門脈系静脈への浸潤(PV)，動脈系への浸潤(A)の各進展因子を評価して臨床病期を定めているが，臨床病期と組織学的治癒切除率，累積生存率との関係を検討した結果，CSIV 期では全例非治癒切除となり，累積生存率は非切除例と同様に惨憺たるものであった[5]ことから，1988年以降，膵頭部癌に対する拡大手術の合理的な適応選択を行ってきた．すなわち，CSIV 期症例の膵頭部癌は拡大手術の適応外とし，CSIII 期以下の症例に対して，拡大手術によって治癒切除を目指すことが治療成績のさらなる向上となると考えた．その結果，拡大手術の適応選択を導入後の1988年以降には，治癒切除例での50%生存期間，1年生存率，3年生存率，5年生存率は，おのおの14か月間，72%，16%，16%，非治癒切除例では10か月間，44%，7%，0%と適応選択導入前の1987年以前に比べて有意差は無いが，やや良好である傾向が認められた．膵頭部癌に対しては盲目的に拡大手術を行うこと無く，術前進展度診断により合理的に適応選択を行ってCSIII 期以下の症例に対して，拡大手術を基本術式として治療切除を目指すという教室の方針は妥当と考えられ，今後，さらに症例を重ねて検討しているところである．

膵癌に対する放射線療法は外科治療の補助療法として注目され，特に，術中放射線療法の成績が良好であるとの報告があるが，同時期の手術単独例との比較検討ではなく，術中放射線療法の有効性を評価することは出来ない[6]．今回の1990年12月までのプロトコールの検討では，術中放射線照射施行例の生存期間は拡大手術単独例と有意差はなかった．また，再発形式では，術中放射線照射施行例にむしろ後腹膜再発が多い傾向があるなど，拡大手術単独例を凌駕する有効性を認めなかった．したがって，膵頭部癌に対する術中放射線療法も，拡大手術の適応と同様に，適応選択を十分に行っていく必要があると考え，教室では1991年1月からは新たなるプロトコールを試みている．すなわち，術前進展度診断による拡大手術の合理的な適応選択を基に，CSIII 期以下の症例に拡大手術を行い，肉眼的治癒切除例を対象に，術中放射線照射施行例と拡大手術単独例との prospective randomized study を行い，術中放射線療法の有効性を検討している．すでに，3年間を経過しており，近々，その成績を報告したい．

また，一方では，肝転移再発が大きな問題である．術前から潜在的に存在するのか，また，手術中に散布するのか，その機序は不明であるが，拡大手術によって局所制御が可能であったにもかかわらず，術後早期に肝転移再発を引き起こす例はまれではない．これらを防止するために，教室では術中に経門脈的に MMC 10mg を注入し，術後は各種化学療法を行っているが，いまだ確たる有効性を認めていない．今後，さらに肝転移対策を十分に行わなければならないと同時に，系統的な集学的治療法の確立が急務であると考える．

文　献

1) Fortner J: Regional resection of cancer of the pancreas; A new surgical approach. Surgry 73：307—320，1973
2) 今泉俊秀，羽生富士夫，中村光司ほか：膵頭部癌拡大手術例の検討—とくに門脈系血管合併切除に関して—．日消外会誌　17：615—623，1984
3) 今泉俊秀，羽生富士夫，吉川達也ほか：膵頭部癌に対する拡大手術の意義と限界．日外会誌　87：1173—1176，1986
4) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約．第3版．金原出版，東京，1986
5) 中迫利明，羽生富士夫，今泉俊秀ほか：膵癌に対する拡大手術の評価．日消外会誌　26：1147—1151，1993
6) 中迫利明，羽生富士夫，今泉俊秀ほか：膵頭部癌切除例に対する術中照射療法の検討．日臨外医会誌　53：549—556，1992

Evaluation of the Extended Radical Operation and Intraoperative Radiation Therapy for the Cancer of the Head of the Pancreas
—Aspects of Mode of Extension and Recurrence—

Toshihide Imaizumi, Toshiaki Nakasako, Nobuhiko Harada, Takashi Hatori, Akira Fukuda, Shigeru Munakata, Fumiaki Ozawa and Fujio Hanyu
Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical College

During the past 26 years, we have resected 282 ductal adenocarcinomas of the head of the pancreas. Ninety-three percent of the cases showed invasion to the extra-pancreatic tissues, and 86% were in stage III or IV. Curability by extended radical surgery was increased to 49% from 26% by the standard operation. Postoperative morbidity and mortality were 19% and 4%. One, 3- and 5-year-old survival rates were 44%, 13% and 9%. Five-year-survivors included 10 patients curatively resected by the extended radical surgery. The extended radical surgery was significant in improving survival time. The site of recurrence was the retroperitoneum in 63% of cases and the liver in 46%. Since 1988 we have selected the indications for extended radical surgery by using the preoperative diagnostic techniques. The patients who have severe invasion to the major vessels and/or retroperitoneum are not indicated for extended radical surgery. Intraoperative radiation therapy (IORT) for patients with resected ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas was not so effective in terms of survival time and recurrence of the carcinoma in the protocol of the last 8 years. The selection of IORT is indicated for patients who are curatively resected by extended radical surgery.

Reprint requests: Toshihide Imaizumi Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN