

高度進行膵癌に対する外科治療

熊本大学第1外科

平岡 武久

膵癌の治療成績が極めて悪いなかにあつて、高度進行膵癌の外科治療に対していかに対処するか検討した。局所再発防止対策として、現状では最善と思われる拡大郭清手術と広範囲術中照射併用療法35例の治療成績で、stage IVaの症例までに5年生存例が得られたが、本併用療法の死因、剖検では、局所再発の制御に関しては改善効果がみられたものの、ほとんどの症例が血行性転移で死亡した。

膵癌切除後の予後は肝転移による影響が極めて大きく、そこで、術後早期の肝転移予知の手段がなく、また有効な肝転移対策がない現状では、いたずらに拡大郭清手術を適応することなく、症例の選択が重要である。高度進行例の切除可能例には、palliationをめざした切除が適応されるべきである。これらの症例に対しては、今後、肝転移対策の確立をまわって、新たにアプローチすべきである。膵癌における肝転移対策の確立は急務である。

Key words: pancreatic cancer, extended resection, intraoperative radiotherapy

はじめに

膵癌の治療成績は消化器癌の中でも、極めて悪い現状にある。そこで、根治性を求めて手術は拡大化の一途をたどってきた。しかし治療成績は向上しているとは言いがたい。こういう現状にあつて、高度進行膵癌に対し手術の意義はあるのか、あるとすればどこにあるのか、あるいはどこに求めたらよいのかを考えることは、極めて意義深いと思われる。

手術の拡大化によって、臓器機能欠損をはじめとする種々の問題点が引き起こされ、その反省から機能温存、QOLを重視する考え方による手術の縮小化が提起されている。そこにはQOLを重視する余り、治癒の可能性をおとしめていないか、あるいは無意味な手術を行っていないかという問題に直面せざるをえない。まさに膵癌治療においては、これらの問題を避けて通れぬ現状にあると思われる。

これらの観点に鑑みて、高度進行膵癌の治療について、我が国の膵癌治療の現状をふりかえり、そして、我々の治療成績から考えてみたいと思う。

本邦の膵癌治療成績の現状

日本膵臓学会の膵癌全国登録調査報告による1990年

* 第30回・高度進行消化器癌の外科
<1997年5月21日受理>別刷請求先: 平岡 武久
〒860 熊本市本荘1-1-1 熊本大学医学部第1外科

の調査報告には10年度分の集計がなされ、膵癌は11,317例登録されている。これらのうち3,743例(33.1%)が切除されているにすぎず、しかも切除例の5年生存率は16.6%にすぎない。これらのなかには嚢胞腺癌をはじめ粘液産生膵癌、膵管上皮由来以外の癌も含まれており、通常の膵管上皮由来の癌の5年生存率はさらに低く、たかだか約12%と思われる。切除例における嚢胞腺癌、島細胞癌を除く肉眼的進行度別の予後は、Stage Iで46.3%、IIで27.5%、IIIで20.4%、IVで8.3%となっている。しかし早期と思われるStage Iの全体に占める比率は、切除例中6.2%、全症例の2.4%にすぎず¹⁾、その後の最近の報告でも切除例の3~5%を占めるにすぎない²⁾。いきおい現状では進行癌を対象とせざるを得ず、この現状を打開するため、膵癌に対する手術は治癒切除を得るため、リンパ節の広範囲郭清、膵臓周囲の諸臓器の切除といった手術の拡大化の一途をたどってきた。

進行膵癌に対する拡大リンパ節郭清手術

進行膵癌に対し拡大リンパ節郭清を行うことによって、はたして治療成績は向上してきたであろうか。1980年を前後して拡大リンパ節郭清手術が、その郭清の程度には各施設で差があるものの、全国的に広く採用され、数施設においては生存率改善の報告がみられるが、その後の切除例の全国集計の5年生存率はほぼ11%前後に推移しており、生存率向上に拡大リンパ節郭清が

大いに貢献しているとはいいたい³⁾。この主因はどこにあるのであろうか。

当科の治療成績

I. 対象および方法

1) 症例

1984年から1996年12月までに拡大郭清手術に広範囲術中照射を行った症例は35例である。膵癌取扱い規約⁴⁾に準じて、手術的進行度はStage II, 1例, Stage III, 7例, Stage IVa, 21例, Stage IVb, 6例で、手術的根治度は、治癒切除31例, 非治癒切除4例であった。総合的進行度ではStage IVaが25例で71.4%, 組織学的リンパ節転移程度では n_1 例が22例で62.8%, 組織学的根治度では非治癒が10例で28.6%を占めた。対照として1982年から1983年までに行った拡大郭清手術単独例9例と1993年に照射装置のため照射を併用出来なかった2例を加え11例とした。これらの手術的進行度はStage III, 1例, Stage IVa, 8例, Stage IVb, 2例で、手術的根治度は全11例が治癒切除であった。これらにおいて、生存成績, 死因, 剖検所見を検討した。

2) 拡大郭清手術

われわれの拡大郭清手術は膵癌取扱い規約のD₂郭清にはほぼ準ずるもので、大動脈周囲を腹腔神経叢を含めて、頭側は大動脈裂孔部から尾側は下腸間膜動脈分岐部より尾側約2cmまで、左右は左右尿管の内側、腹側は中結腸動脈から、背側は腸腰筋が露出する深さまで郭清するものである⁵⁾。

3) 広範囲術中照射療法

広範囲術中照射は電子線を9~12MeVのエネルギーで30Gyを、前述の郭清した範囲に照射した。その際、隣断端は照射野外にはずした⁵⁾。

II. 結果

1) 治療成績

生存成績は、拡大郭清手術単独例では、最長3年2か月の生存しか得られなかったが、拡大郭清手術と広範囲術中照射例では、4例の5年生存例を得、在院死を含んだ5年生存率は16.8%であった(**Fig. 1**)。肉眼的治癒切除例28例では5年生存率、22.3%で、組織学的治癒切除22例では26.6%であった。リンパ節転移程度による5年生存率は n_0 例で14.3%, n_1 例で26.3%, n_2 以上例では、全例1年以内に癌死した(**Fig. 2**)。

Stage別では、Stage IIの1例は術後12年以上の現在生存中であり、Stage III例は2年1か月以内に死亡し、Stage IVa例では3例の5年生存例を得、5年生

Fig. 1 The cumulative survival rates of patients who had extended resection for cancer of the pancreas, either alone (n=11) or in combination with IORT (n=35), including operation related dead cases and noncuratively resected cases.

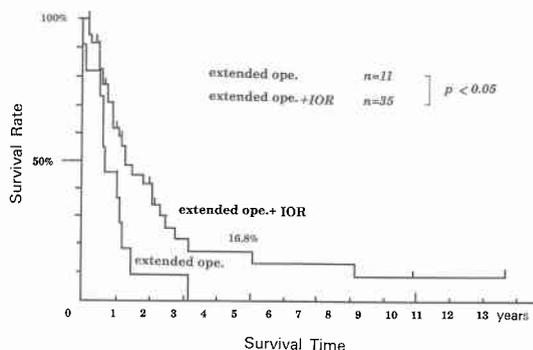
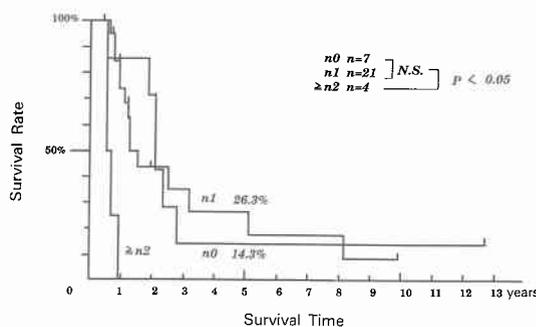


Fig. 2 The cumulative survival rate of patients who had extended resection for cancer of the pancreas according to classification of involvement of lymph node in the Japanese classification, excluding operation related dead cases.

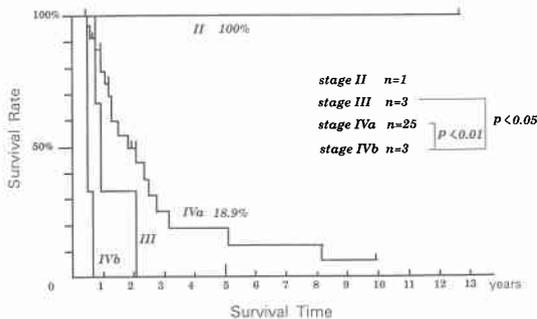


存率18.9%を得た (**Fig. 3**)。

拡大郭清手術と広範囲術中照射併用例35例の転帰は27例が死亡し、8例が生存中である。27例の死因は、在院死が3例、他病死が2例、癌死が22例であった。癌死例の再発部位は13例が肝、3例が肺・胸膜、3例が腹膜、1例が回腸、2例が残存膵であった。血行性転移によるものが77.2%を占めた。また、肝転移陽性例は35例中19例で54.3%を占めた。

剖検を拡大郭清手術単独例で2例に、術中照射併用例で10例に行った。拡大郭清手術単独例の2例はいずれも組織学的治癒切除例で、局所再発を認めたが、1例は腸間膜リンパ節、他の1例には両側大動脈周囲の残存神経叢、微小リンパ節、結合織内に広範囲内に再発巣を認めた。術中照射併用10例では、6例には局所

Fig. 3 The cumulative survival rate of patients who had extended resection for cancer of the pancreas according to stage of tumor of the Japanese classification, excluding operation related dead cases.



再発は認めず、この6例中4例は治癒切除例で、2例は非治癒切除例であり、死因は2例が肝転移、2例が腹膜播種性転移で、残り2例には再発を認めず、他病死例であった。局所再発は4例に認め、これらは全例治癒切除例で、1例は肝転移、2例は肺・胸膜転移(1例は肝転移合併)、1例は残存膵再発で死亡したが、4例中1例は5年以上生存した。局所再発は大動脈周囲の厚い結合織内に疎に散発的に再発巣を認めるにすぎず、手術単独例での所見と比較してその程度に明らかに差が認められた。

2) 組織学的治癒切除例の検討

今後の問題点を明確にするため、拡大郭清手術と広範囲術中照射併用例での組織学的治癒切除24例(68.5%)を、特にとり上げ検討した。Stage IVa症例が16例で66.7%を占め、10例(41.6%)が1年未満に死亡し、5年以上生存例は3例で、5年生存率は26.6%であった。24例中18例が死亡し、その内、在院死2例、他病死1例、肝転移12例(66.7%)、肺転移2例(11.1%)で、血行性転移による死亡が77.8%を占めた。剖検例は8例で、肝転移を4例(50.0%)に、肺・胸膜転移を2例(25.0%)に認め、75.0%に血行性転移を認めた。局所再発は50.0%に認めた。

進行膵癌に対する拡大リンパ節郭清の限界と問題点

標準手術後にみられた局所再発と肝転移のいずれが膵癌の予後に重大な影響を与えるかは解っていない。術後の肝転移巣は、局所再発巣からの転移に起因しているとも考えられる。そこで手術による局所再発防止を目的として、徹底して郭清を行ってきたのが現状である。われわれも、その線に沿って拡大手術に広

範囲術中照射を併用して、Stage IVaまでの症例に5年生存例を得てきた。しかし、拡大郭清手術に術中照射を加えても、局所再発は完全には制御出来なかったが、非治癒切除例の剖検で局所再発を認めず、従来の治療群に比して改善が認められ、また、たとえ剖検で局所再発を認めた症例でも5年生存し、局所再発では早期には死亡せず、死亡の大半は血行性転移による死亡、とりわけ肝転移による死亡であり、肝転移こそが膵癌の予後を握る鍵であることを、拡大郭清手術に術中照射を併用する局所再発防止対策を導入することによって、改めて認識することが出来た。

このことは、今後さらに手術の拡大化を図っても、血行性転移対策が確立されない限り成績の向上を期待し得ないことを意味している。そこで血行性転移対策に有効な方法がない現状では、拡大郭清手術は、そのデメリットを克服出来ず、しかも早期に死亡する症例には適応すべきでなく、症例の選択が重要である。

高度進行膵癌に対する治療

膵癌の治療成績が極めて悪い現状において高度進行膵癌の高度をいかに解釈するかは問題のあるところであるが、Stage IV症例をとり上げ治療成績を検討してみた。

拡大郭清手術と広範囲術中照射併用療法35例中Stage IV症例は29例で、IVaが26例、IVbが3例である。Stage IVa症例の5年生存率は18.9%で、生存期間の中央値は15.9か月であった。Stage IVb症例では5年生存例はなく全例7.6か月以内に死亡し、生存期間の中央値は6.5か月であった。Stage IVa例について、過去に行った標準郭清手術7例、標準郭清手術+術中照射10例、拡大郭清手術7例ではいずれも5年生存例はなく、また生存期間の中央値はそれぞれ7.5か月、12.5か月、12.3か月であった。Stage IVa症例の拡大郭清手術と広範囲術中照射併用例での死因の検討でも、癌死18例中14例は血行性転移が占めた。また剖検8例では、3例に局所再発を認めただけであった。本併用療法によるStage IVa症例の1年以内死亡例は5例であったが、これらに特に特徴を見いだせなかった。

Stage IVb症例については、過去の標準郭清手術、拡大郭清手術例においても5年生存例はなく、3.5か月から21か月の間に死亡している。

Stage IVb例については、1990年以降拡大郭清手術を行わない方針をとっているが、1990年以降の症例で標準郭清手術12例、バイパス手術15例、非手術3例の

生存期間の中央値はそれぞれ7.8か月、3.5か月、2か月で、ちなみに1989年以前の拡大郭清手術4例のそれは6.5か月であった。またStage IVb例で肝転移を有した7例に、原発巣と転移巣の切除を行ったが、生存期間の中央値は7.3か月、また小範囲の腹膜播種性転移巣をもった2例の切除では、9か月であった。Stage IVb例の拡大郭清手術と広範囲術中照射併用例の死因はすべて血行性転移によるものであった。

術後肝転移巣を認めた中で、3例に対し肝切除を行った。これら3例では局所再発のないことを確認の上、転移巣の切除を行ったが、いずれの症例でも複数回の切除を行い、2例は初回手術後5年以上生存し、1例は最終手術より4年経過して死亡したが、他の1例では最終手術より3年経過し生存中である。

門脈合併切除は35例に行ったが、術前、術中に門脈浸潤ありと診断したものを行った。35例中2例の死亡を認めたが、2例とも動脈血行再建を同時に行ったもので、1例は動脈閉塞による肝不全、1例は膀胱縫合不全に基づく動脈血行再建部の破裂で失った。門脈遮断時間は平均17.3分で、その際、門脈大腿静脈シャントを用いたものは3例であった。また人工血管を1例に使用した。門脈合併切除は手技的には安全に行えると思われる。門脈浸潤度別の予後はpv₀、pv₁例にのみ5年生存例を認めたが、術前、術中診断と術後の組織学的診断が一致せず、門脈浸潤に対する術前、術中診断のみで切除性を判断せず、高度の門脈浸潤でない限り、積極的に切除すべきと思われる。

動脈合併切除は5例に行った。前述のごとく2例はそれぞれ術死、在院死したが、他の3例においては5か月、15.3か月、18か月生存し、いずれも肝転移で死亡した。

Stage IVa 症例までは5年生存例を得る可能性があり、徹底した局所再発制御をめざすべきと思われる。Stage IVbの切除可能例では1年以上の生存例の可能性は極めて低く、現状では局所制御にいくらか力を注いでも、血行性転移でなくす状況であり、また拡大郭清手術における神経叢切除による下痢などを考慮すれば、姑息的効果をめざした切除にとどめた方がよいと思われる。肝転移対策が確立されたあかつきには、そ

の時にはStage IVb例に対しても徹底した手術方針がとられるべきと考える。

術後の肝転移巣例には経過観察の上、外科的切除の対象範囲内の病巣に対しては、局所再発を確認の上、積極的に対処すべきと思われる。われわれが術後肝転移巣切除後5年生存例を得たことは、拡大郭清手術と広範囲術中照射併用療法の導入により、局所再発防止が得られた結果によるものと考えている。

今後の展望

進行膵癌に対する拡大手術の導入により、その死因に対する比重は局所再発より肝転移がより大きいことが明確となってきた。そこで、術後早期の肝転移を予知する手段がなく、また肝転移に対する有効な補助手段もとくにない現状では、いたずらに手術を拡大化することなく、進行度に応じて手術を適正化する必要がある。とくに高度進行膵癌に対する手術の意義は、術後何年生存すれば意義ありとするのか、1年以上か、または2年以上か、あるいは非切除例より長く生存すればよいのか。その時のQOLはどうであればよいのか、そしてQOLと言っても、生活状態の質がよければ生存期間は短くてよいのか。あるいは出来る限りの生存期間の延長がQOLと直結するのか、問題は多い。高度進行膵癌に対しては、肝転移対策を得た上で、再度アプローチすべきと思われる。膵癌治療成績向上には肝転移防止対策の確立が急務である。

文 献

- 1) 日本膵臓学会膵癌登録委員会：全国膵癌登録調査報告1990年度症例、10年度分総集計、1991
- 2) 膵癌登録委員会報告：膵癌全国登録調査報告、1995年度症例の要約。膵臓 11：479-506、1996
- 3) 山本正博、大橋 修、石田英文ほか：本邦における膵癌の病理、診断、治療の現状。宮崎逸夫監修、氷川宅和編集。膵癌へのアプローチ。金原出版、東京、1997、p5-18
- 4) 日本膵臓学会：膵癌取扱い規約、第4版。金原出版、東京、1993
- 5) Hiraoka T: Extended radical resection of cancer of the pancreas with intraoperative radiotherapy. *Baillière's Clin Gastroenterol* 4: 985-993, 1990

Surgical Treatment for Advanced Cancer of the Pancreas

Takehisa Hiraoka

First Department of Surgery, Kumamoto University School of Medicine

The prognosis for patients with resectable pancreatic cancer has consistently been poor. Since 1984, extended resection combined with intraoperative radiotherapy (IORT) has been performed on 35 patients to prevent local recurrence in our institution. Following extended resection, a dose of 30 Gy of 9-12 MeV electrons was delivered to the dissected field including the paraaortic area from the diaphragm above to the inferior mesenteric artery below. The 5-year survival rate was 16.8% for all 35 patients, 22.3% for patients who had macroscopic tumor clearance and 18.9% for patients with a stage IVa tumor according to the Japanese classification. Patients with a stage IVb tumor died within one year. In autopsies of 10 patients who underwent the combined therapy, 4 were found to have local recurrent tumor cells enclosed by thick, firm connective tissue. There was no local recurrence in 2 patients who underwent noncurative resection. Enhanced local control induced by the combined therapy, however, has only a limited impact on overall survival because of hepatic metastasis. These results suggest that a combination of IORT and extended resection is not indicated for patients with far advanced cancer and should be performed only on selected patients to control local recurrence. Anticancer treatment for metastases of the liver must be established as soon as possible to cure pancreatic cancer.

Reprint requests: Takehisa Hiraoka First Department of Surgery, Kumamoto University School of Medicine
1-1-1 Honjo, Kumamoto, 850 JAPAN
