

膵癌根治切除における至適郭清範囲

熊本大学第1外科

金光敬一郎 平岡 武久 辻 龍也
森崎 哲朗 北村 信夫

拡大郭清手術例46例(術中照射: IORT 併用35例)と ts_s症例15例からの膵癌の至適切除範囲を検討した。拡大郭清手術例の87%は stage IVa 以上で、リンパ節転移は80%陽性で、膵外神経叢浸潤は66.7%陽性であった。治癒切除率は71%であった。拡大郭清例の IORT 併用例でのみ5年生存率16.8%, stage IVa で18.9%の予後が得られたが、stage IVb や n₂症例は1年以内に癌死した。剖検では拡大郭清単独例に比べ術中照射(IORT)例では局所再発を60%においては認めず、再発例でも軽微で、改善を認めた。1cm以内膵癌では進行度も低く、標準郭清で予後も良好であった。膵癌の至適切除範囲として、1cm以内膵癌は標準郭清手術、1cm以上 stage IVa までの膵癌には拡大郭清手術と IORT を適応すべきであり、stage IVb や n₂症例には palliative 切除が望ましい。

Key words: pancreatic cancer, extended operation, rational dissection

はじめに

膵癌の予後は極めて不良であり、その切除術式における郭清範囲についてはいまだ一定の見解は得られていない。そこで膵癌切除における至適郭清範囲を、膵癌の進展度を明確に把握できる大動脈周囲の神経叢郭清を伴う拡大郭清手術と腫瘍径の小さい2cm以内の膵癌の治療成績から検討した。

対象と方法

1966年から1996年12月までに当教室で経験した嚢胞腺癌を除く膵管上皮癌は270例で、これらのうち切除例は、粘液産生膵癌および肝転移例に対する切除例を除いて108例であった。このうち46例に後述する拡大郭清を行い、46例中35例には広範囲術中照射を併用した。この拡大郭清手術例のうち45例に組織学的検討を行った。また関連病院症例を含む組織学的腫瘍径が2cm以内の ts_s症例15例についても検討した。これらの対象症例に対して膵癌取扱い規約¹⁾に従い、進行度、リンパ節転移(n)、膵外神経浸潤(pl)と予後との関係、また死因および剖検例から局所再発状況について検討した。生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、有意差の検定は

generalized Wilcoxon 検定で行った。

われわれの拡大郭清手術の郭清範囲²⁾は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下約2cmまで、左右は左右尿管の内側、腹側は中結腸動脈分岐部周囲から、背側は腸腰筋が露出する範囲までとした。膵の切離線は膵頭部癌では大動脈左縁を一応の目安とし、腫瘍辺縁から約3cmの部を術中エコー下に確認し同部で切離した。体尾部癌では腫瘍辺縁から約3cmの頭部側を切離線とした。すなわち D₂のリンパ節郭清に神経叢切除と大動脈周囲3/4周の結合織を切除するものである。

広範囲術中照射(IORT)²⁾は体型に応じて可変できる特殊な五角形の照射筒を用いて、前述の郭清範囲に電子線を9~12MeVのエネルギーで30Gyを照射した。

結 果

拡大郭清手術例の内訳は手術単独群が11例で、stage IVa 10例、stage IVb 1例であった。IORT 併用群は35例で、組織学的検討ができなかった Stage IVb の1例を除く34例では、stage II 1例、stage III 4例、stage IVa 26例、stage IVb 3例と、ほとんどが進行癌で stage IVa 以上が87%を占めた。拡大郭清手術全46例の生存成績は手術単独11例では最長3年2か月の生存で、5年生存例はなかったが、IORT 併用群35例では5年生存率16.8%で、4例の5年以上生存例を得た

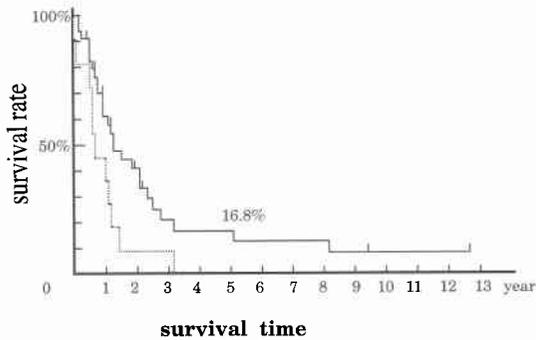
*第49回日消外会総会シンポ1・消化器癌における至適切除範囲(胆・膵)

<1997年7月2日受理>別刷請求先: 金光敬一郎

〒860 熊本市本荘1-1-1 熊本大学医学部第1外科

Fig. 1 Cumulative survival rate of patients with extended operation for pancreatic cancer.

Extended operation combined with intraoperative radiation therapy (n=35, solid line). Extended operation alone (n=11, small hatched line). Survival rate was calculated by Kaplan-Meier method. P value was calculated by generalized wilcoxon method; p value<0.05.



(Fig. 1).

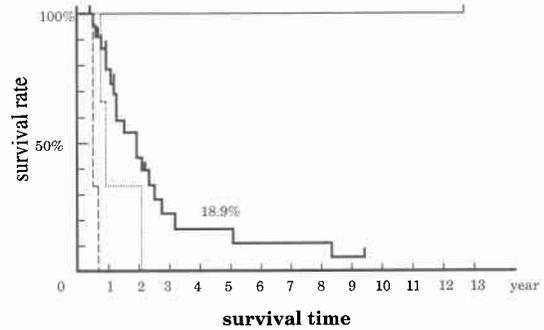
IORT 併用群35例での stage 別の生存成績をみると, stage II 例の 1 例は13年の現在再発なく生存中で, stage III 例は少なく, まだ5年生存例は得ていないが, stage IVa 例には3例の5年生存例を得, 5年生存率18.9%を得た。しかし, stage IVb 例にはその生存期間の延長は認められず, 1年以内に死亡した (Fig. 2)。

手術単独群と IORT 併用群の stage IVa 例間の比較では IORT 併用群の予後が良好であった。stage IVb 例については両群とも1年以内に癌死した。

リンパ節転移状況については, 拡大郭清手術45例中 n_0 症例は9例で20%, n_1 症例は31例68.9%, n_2 症例は5例11.1%であった。腫瘍占居部位別には, 膵頭部癌では n_0 症例は19.5%, n_1 症例は72.2%, n_2 症例は8.3%であり, 体尾部癌では n_0 症例は22.2%, n_1 症例は55.6%, n_2 症例は22.2%であった。転移部位状況では, 膵頭部癌においては膵頭部 (前後面) リンパ節 (13a, b, 17a, b) に61.1%の転移を認め, 上腸間膜動脈周囲 (14b, c, d, v) に33.3%, 膵上部リンパ節 (12a, b, p, 8a, p) に22.2%に認めた。2群リンパ節では14a に5.6%, 9番と11番リンパ節に2.8%に認めた。体尾部癌では11番リンパ節に77.8%, 18番に22.2%, 8a に11.1%に認め, 2群のリンパ節では両側大動脈周囲リンパ節の16 a_2 inter, 16 a_2 latero にそれぞれ11.1%に転移を認めた。リンパ節転移 (n) と郭清度 (D) からみた根治度は膵頭部癌では11番リンパ節に1例, 9番リンパ節に

Fig. 2 Cumulative survival rate according to tumor stage of patients with extended operation combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic cancer.

stage II (n=1, fine line), stage III (n=3, small hatched line), stage IVa (n=25, thick line), stage IVb (n=3, big hatched line). Patients with hospital death were excluded.



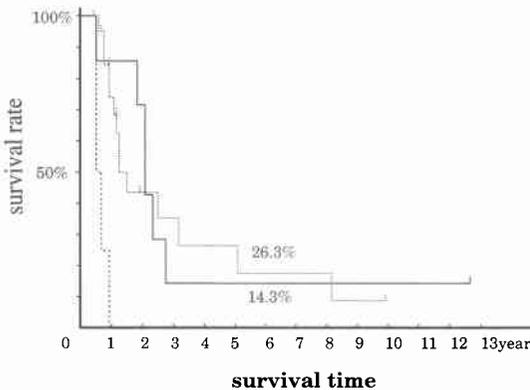
1例, 14a リンパ節に1例の転移を認め, $n=D$ となったが, 他はすべて $n<D$ であった。膵対尾部癌では16番転移 n_2 のため2例が $n=D$ となったが, 他は $n<D$ であった。

リンパ節転移度別の生存成績では IORT 併用群では n_0 症例は5年生存率は14.3%, n_1 症例は26.3%であったが, n_2 以上の症例では全例1年以内に癌死した (Fig. 3)。手術単独群では n_0 症例はなく, n_1 症例は5年生存せず, n_2 症例は1年以内に癌死した。 n_1 症例の IORT 併用の有無での生存率は $p=0.056$ で IORT 併用群の予後が良い傾向にあった。

膵外神経叢浸潤については, 拡大郭清手術全例での膵外神経叢浸潤陽性率は66.7%で, 腫瘍占居部位別では膵頭部癌で63.9%, 膵体尾部癌で77.8%であった。神経叢の部位別での浸潤陽性率をみると, 膵頭部癌では, 膵頭神経叢第二部に36.1%, 肝十二指腸間膜神経叢に30.6%, 膵頭神経叢第一部に22.2%, 総肝動脈周囲神経叢に19.4%, 上腸間膜動脈周囲神経叢に16.7%に認めた。膵体尾部癌では, 脾動脈周囲神経叢に55.6%に, 腹腔動脈幹神経叢と膵頭部後面へ連続する膵頭神経叢第二部に22.2%に浸潤を認めた。

膵外神経叢浸潤の有無での IORT 併用群の生存成績は, 膵外神経叢浸潤陽性例21例と膵外神経叢浸潤陰性11例との間に有意差は認めなかった。神経叢浸潤陽性例で, IORT 併用の有無での生存成績では, 両者に有意差は認めなかった。これらの癌死例で, 神経叢浸潤

Fig. 3 Cumulative survival rate according to lymphonode involvement of patients with extended operation combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic cancer. n_1 : no lymphonode involvement ($n=7$, thick line). n_2 : lymphonode involvement ($n=21$, small hatched line). n_3 : lymphonode involvement ($n=4$, big hatched line). Patients with hospital death were excluded.



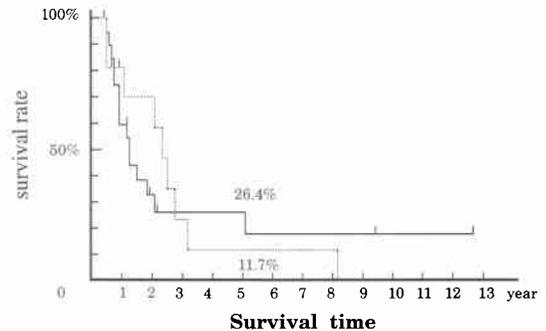
陰性例の9例中8例(肝転移4例), 陽性例23例中21例(肝転移19例)は遠隔転移にて死亡した。

リンパ節郭清, 神経叢郭清, 結合織を含めた組織学的根治度をみると45例中13例28.9%がew陽性であり, ew陰性は71.1%であった。これらew陽性例の中で神縫叢でのew陽性を1例に認め, 他は剝離面の結合織, 脂肪織で陽性であった。IORT併用群で, 治癒切除, 非治癒切除例の予後を比較すると, 治癒切除例の5年生存率は26.4%, 非治癒切除例が11.7%であり有意差は認めなかった (Fig. 4)。

剖検例における局所再発状況は, 手術単独群の2例では膵頭部癌の組織学的治癒切除例で局所再発を認めた。1例では両側大動脈周囲の残存神経叢, リンパ節, 結合織内に広範に再発巣を認め, 他の1例では腸間膜に広範に再発を認めた。IORT併用群の10例では非治癒切除2例を含む6例には局所再発は認められず, 膵頭部癌1例, 膵体部癌3例のいずれも治癒切除の4例に局所再発を認めた。この局所再発は4例全例において大動脈周囲の結合織内に疎に再発巣は認められるのみで, 4例中2例には他に照射野外で腸間膜リンパ節とその周囲に広範に再発巣を認めた。

IORT併用群での死亡例は35例中27例で, 死因は在院死3例, 肺炎1例, 栄養障害1例, 癌死22例であった。癌死例中肝転移が14例(64%)を占めた。手術効

Fig. 4 Cumulative survival rate according to tumor clearance in patients with extended operation combined with intraoperative radiation therapy for pancreatic cancer. curative operation ($n=21$, solid line). non-curative operation ($n=11$, hatched line). Patients with hospital death were excluded.



果の意義が問われる1年以内の早期癌症例の進展因子にstage IIIの1例は n_2 例であり, stage IVaの5例は全例に t_3 決定因子を2因子以上有し, stage IVbの3例は全例に t_3 決定因子が2因子以上でかつ n_2 であった。

ts_1 膵癌15例の進展因子は腫瘍径が1cmから2cmの間のも10例ではs因子は30%, rp因子は10%, pv因子は10%, リンパ節転移は40%に陽性であった。進行度では10例中7例がstage III以上の進行癌であった。腫瘍径1cm以下の膵癌5例では1例に s_1 , 他の1例に pv_1 を認めたが, その他の進展因子はすべて陰性で, stage Iが3例と進行度も低く (Table 1), 予後は腫瘍径が1cm以内の膵癌では在院死を除くと, D_1 のリンパ節郭清と上腸間膜動脈周囲神経叢の片側を切除するわれわれの標準郭清手術で100%の生存率が得られ, 2例が5年以上生存中である。

考 察

膵癌に対するわれわれの拡大郭清手術と術中照射併用例の生存成績はstage IVa以上症例が87%を占め, 5年生存率は16.8%で治療成績の飛躍的改善にはなっていない。その理由は局所再発というより血行性転移, とりわけ肝転移による死亡に起因していると思われる。しかし手術により局所再発を防止することが根治的治療の原則であり, 至適切除範囲を検討し, 過不足のない手術を行うことは極めて重要と思われる。

拡大郭清45例のリンパ節転移率は約80%であることから進行癌でのリンパ節転移率は腫瘍占居部位によら

Table 1 Tumor extensive factors and stage of ts1 pancreatic cancer

tumor size	s	rp	pv	n(+)	tumor stage				
					I	II	III	IVa	IVb
0 < t ≤ 1cm n=5	1	0	1	0	3	1	1	0	0
1 < t ≤ 2cm n=10	3	1	1	4	3	0	4	3	0

ts1: tumor of equal or less than 2cm in diameter. n(+): cases with lymphnode involvement. s: cases with capsular invasion, rp: cases with retropancreatic invasion, pv: cases with portal venous invasion.

ず非常に高率である。2群リンパ節転移は少ないものの進行癌であれば、肉眼的にリンパ節転移がなくとも、1群のリンパ節転移があるものとして対処する必要がある。根治性を確実にするためには1群よりさらに遠位の2群リンパ節のD₂郭清が必須と思われる。このように行った拡大郭清例の予後からn₀症例、n₁症例では5年生存例が得られているが、D>nにできなかったn₂症例では1年以上の生存が得られていない。しかしn₂症例はすでに局所に病巣がとどまらず遠隔に進展しており、これ以上の郭清には意味はないと思われる。

膵癌の膵外進展因子として重要な膵外神経叢浸潤³⁾の陽性率は非常に高率であり、しかも上腸間膜動脈周囲神経叢にも浸潤は認められることから、根治性のためには上腸間膜動脈周囲神経叢を含めた膵外神経叢の切除は必須と思われる⁴⁾。膵外神経叢浸潤陽性例と陰性例との間に予後の差を認めなかったことは神経叢郭清の意義があったものと思われる。

これらD₂リンパ節郭清に膵外神経叢郭清を行っても28.9%には腫瘍切離面での癌細胞組織が陽性であり、膵外神経叢での陽性例もあるものの、結合織、脂肪織内での陽性例がほとんどで、結合織、脂肪織内進展も重要な進展経路と思われる。組織学的治癒切除にするためには腫瘍床、大動脈周囲の結合織、脂肪織の郭清も非常に重要である。拡大郭清手術例の剖検で拡大郭清単独例では組織学的治療切除例でも大動脈周囲に広範な再発巣を認めており、治療切除例でも微小に残存する結合織、脂肪織内に癌の遺残があったことが示唆される。これに対処すべく、郭清範囲と同じ領域に術中照射を併用したところ、その剖検例では組織学的非治癒切除例を含む60%の症例で組織学的に局所再発は認めず、局所再発が認められたものでも大動脈周囲の再発は厚い結合織に囲まれ、1例は5年以上生存し、早期の死因になる再発巣ではないと思われた。

拡大郭清手術に術中照射を併用しても、局所再発を完全には防止し得ないが、現時点での局所再発防止対策としてはこの合併療法が最善と思われる。しかし、この合併療法をおこなってもstage IVbやn₂症例では長期生存は期待できず、またstage IVa症例でもt₃決定因子が2因子以上あるものでは1年以内に局所再発ではなく、血行性転移で死亡するものがほとんどである。そこで有効な血行性転移対策が確立していない状況下ではこのような症例に対しては、神経叢切除を含む拡大郭清手術は難治性下痢、術後QOLなどの問題⁵⁾からその適応は慎重に考慮し、神経叢切除を伴わないpalliativeな効果を期待した切除が望ましいと思われる。

一方、進行度が低いと思われるts₁症例においては腫瘍径が1cm以上あれば、もはや進行癌であり、拡大郭清に術中照射を併用するべきであるが、腫瘍径が1cm以内であれば、その進展因子は低く、標準郭清で根治性が得られ、長期予後も期待できるとと思われる。

文 献

- 1) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約。第4版。金原出版、東京、1993
- 2) Hiraoka T, Uchino R, Kanemitsu K et al: Combination of intraoperative radiation with resection of cancer of the pancreas. Int J Pancreatol 7: 201-207, 1990
- 3) 金光敬一郎, 平岡武久: 膵癌の神経浸潤と治療成績からみた術式の選択。永川宅和編。膵癌へのアプローチ。金原出版、東京、1997, p152-159
- 4) Kayahara M, Nagakawa T, Futagami F et al: Lymphatic flow and neural plexus invasion associated with carcinoma of the body and tail of the pancreas. Cancer 78: 2485-2491, 1996
- 5) 平岡武久, 神本行雄, 金光敬一郎ほか: 膵癌切除における神経切除と温存。手術 48: 1163-1168, 1994

**Rational Dissection of Lymphatic and Nervous Tissue in Curative
Resection for Pancreatic Cancer**

Keiichiro Kanemitsu, Takehisa Hiraoka, Tastyu Tsuji,
Tetsuro Morisaki and Nobuo Kitamura

First Department of Surgery, Kumamoto University School of Medicine

Rational dissection of lymphatic and nervous tissue in curative resection for pancreatic cancer was studied on 46 patients with extended operation, containing 35 patients with IORT and 15 patients with ts1 tumor. Lymph node involvement and extrapancreatic nerve plexus invasion were found in 80% and 66.7% of patients with extended operation, respectively. Curative resection rate of these cases was 71%. Five year survival rates of 35 patients with IORT and patients with stage IVa tumor were 16.8% and 18.9%, respectively. Patients with stage IVb tumor or n2 lymph node involvement died within one year. At autopsy, control of local recurrence was improved in patients with IORT. Patients with small tumor within 1 cm in diameter had good prognosis by standard operation. For tumor within 1 cm, standard operation may be indicated. Extended operation with IORT should be performed for tumor over 1 cm to stage IVa tumor and should not be done for tumor of stage IVb or with n2 lymph node involvement.

Reprint requests: Keiichiro Kanemitsu First Department of Surgery, Kumamoto University School of
Medicine
1-1-1 Honjo, Kumamoto City, 860 JAPAN
