

特集 9

## 浸潤性膵管癌に対する治療戦略 5年生存15例の検討から

慶應義塾大学外科, 栃木県立がんセンター外科\*

高橋 伸 相浦 浩一 齋藤 淳一  
早津 成夫 北島 政樹 尾形 佳郎\*

現在までに切除した浸潤性膵管癌170例のうち, 5年生存した15例を検討し, 浸潤性膵管癌の治療戦略を再考した. 15例の術式, 病理組織学的所見, 予後ならびに術後 QOL について検討した. 生存期間は65~182か月で4例が癌死している. 術式はPD 13例, TPとDPが各1例で, PDの5例とTPの1例に門脈切除を施行した. 総合的進行度はstage Iが1例, IIが4例, IIIが3例, IVaが6例, IVbが1例であった. 治療法は手術のみが4例, 手術のほかにFAMTなどの化学療法を3例, 術後体外照射を2例, 最近の症例には門脈内抗癌剤持続投与(PC)を6例, うち4例にはIORTも施行した. 全員が復職可能であり, Performance Status(PS)はPS0が13例, PS1が2例と良好であった. 浸潤性膵管癌の術後経過を見ると, 再発を契機にPSが悪くなる例が大多数であり, 再発までは比較的良好な状態であった. 現時点ではまだQOLよりも根治性を重視して治療すべきであり, D2手術+IORT+PCは有効な治療法と考えられた.

Key words: invasive ductal carcinoma of the pancreas, 5-year survivor, pancreatoduodenectomy

### はじめに

浸潤性膵管癌の治療成績は現在でも消化器癌の中で最も不良である. わが国では根治性を高めるために拡大郭清を行い, 成績向上に努めているが, まだ満足のゆく結果は得ていない. 根治性とQOLは相反する要因であり, どちらか一方を追究すると, 地方が疎かになる. 良い治療には両者のバランスが必要となる. そこで今回は, 浸潤性膵管癌としては長期生存と言える5年生存例を対象として, 症例の特徴, 治療法を検討し, 浸潤性膵管癌に対する治療戦略を探ることにした.

### 対象・方法

1974年9月から1997年12月までに教室で治療した浸潤性膵管癌は304例で, 手術例は270例, 切除は170例, 切除率は63%であった. 切除例の術式は膵頭十二指腸切除術(PD)118例, 膵全摘術(TP)37例, 膵体尾部切除術(DP)15例であった. 手術は第2群リンパ節郭清と膵外神経叢切除を伴うD2手術を行っており, 手術時に病変部と血管とが剥離できず, 血管浸潤あり

と判定した場合に血管合併切除を施行している. 予防的門脈切除は行っていない. 現在までに, 門脈切除を87例, 動脈切除を20例に施行している. 集学的治療としては, 当初はFAMA(5-FU, Adriamycin, Mitomycin C, Endoxan)やFAMT(5-FU, Adriamycin, Mitomycin C, Toyomycin)の全身投与と, Mitomycin C 10mgの術中門脈一回投与を行っていた. しかし, 再発剖検例の検討から, 局所再発と肝転移予防の必要性が再確認され, 1985年からは電子線による術中照射を, 1986年からは門脈カテーテルによる, Fluorouracil 250 mg/日の持続投与を施行している. 今回は, 浸潤性膵管癌切除5年生存例15例を対象とし, 現時点における膵癌に対する最良の治療戦略について検討した.

### 成績

膵癌切除170例のstage分布は, stage Iが2例, IIが11例, IIIが22例, IVaが103例, IVbが32例で, stage IVが79%と大多数を占めていた. 5年生存率はstage別にそれぞれ100%, 71%, 34%, 6%, 4%であった(Fig. 1). このうち5年生存は15例で, 男女比は11:4, 年齢は40~76歳, 平均59.1歳で, stage Iが1例, IIが4例, IIIが3例, IVaが6例, IVbが1例で, stage III, IVが67%を占め, 膵周囲進展度もt2, t3が60%と多数であった. リンパ節転移はn0が67%と最も多く, n1, 2

\*第52回日消外会総会シンポ2・長期予後とQOLからみた浸潤性膵管癌の治療

<1999年1月27日受理>別刷請求先: 高橋 伸  
〒160 0016 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学外科

Fig. 1 Survival curves according to JPS stage  
The results become poorer as the stage increased.  
Five-year survival rate is 100% in stage I, 71% in II,  
34% in III, 6% in IVa, and 4% in IVb.

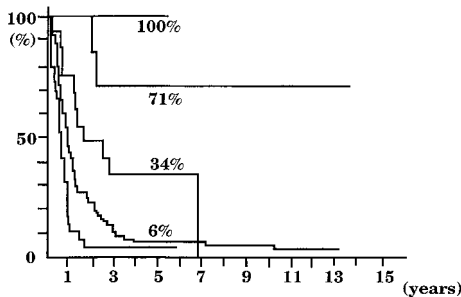


Fig. 2 Stage determining factors in the 5-year survivors

	P0,H0,M0				P1,H1,M1
	n0	n1	n2	n3	
t1a	○			○	IVb
t1b	○	○	○	○	
t2	○	○	○	○	
t3	○	○	○	○	

6例あり ,癌の門脈壁深達度は ,外膜外 4例 ,外膜 1例 ,  
中膜 1例であった .

stage 決定因子である膵周囲進展度を縦軸に ,リン  
パ節転移を横軸にした図に 5年生存例を白丸で入れる  
と ,リンパ節転移は n0が多くなっているが ,膵周囲進  
展度はほぼ均等に分布しており ,t2や t3例であっても  
5年生存が可能であった ( Fig. 2 ) .

集学的治療は手術のみが 3例 , FAMT や FAMA  
が 3例 , 体外照射 (EORT) が 2例 , 術中照射と門脈カ  
テーテル法 ( IORT+PC) が 4例 , 門脈カテーテル法  
( PC) が 2例であった . それぞれの治療群における 5年  
生存例の割合は , 手術のみが 6.8% ( 4/59) , 全身化学療  
法が 9.7% ( 3/31) , EORT が 14.3% ( 2/14) , IORT+PC  
が 16.7% ( 4/24) , PC が 14.3% ( 2/14) であった .

5年生存例の手術時の職業は , 会社員 5例 ( 報道関係  
2例 , デパート 1例 , 銀行員 1例 , 学校職員 1例) , 自営

は各々 2例となっていたが , n3も 1例経験している .  
plx ( + ) は 2例 , ew ( + ) は 3例であった ( Table  
1 ) .

15例の主訴は 12例が閉塞性黄疸であり , 背部痛 , 全  
身倦怠が各 1例 , 自覚症状なく人間ドックの腹部超音  
波検査で , 主膵管の拡張を指摘されたのが 1例であっ  
た .

病変部の細胞型は tubular adenocarcinoma が 11例 ,  
papillary adenocarcinoma が 2例 , mucinous carci  
noma が 1例 , 浸潤性の duct-islet cell carcinomaga が  
1例であった . 術式は PD が 13例で , 初期の 1例と最近  
の 3例に PPPD を施行した . 膵全摘術 ( TP) と膵体尾  
部切除術 ( DP) 例が各々 1例であった . 門脈切除例は

Table 1 5-year survivors

	case	ope	stage	t Category	TS	plx	ew	n	multimodality treatment	outcome months
1	45 M	PD	IVa	t1a	1			3	FAMA	125 dead
2	65 F	PD + PV	III	t2	1			0	( - )	82 dead
3	55 M	DP	II	t1b	4			0	( - )	182
4	69 F	PD + PV	IVa	t3	2	( + )	( + )	0	FAMT	87 dead
5	60 M	TP + PV	IVa	t3	2			0	FAMA	177
6	76 M	PPPD + PV	IVa	t3	1			0	( - )	174
7	40 M	PD	II	t1b	2			1	EORT	157
8	60 M	PD	III	t2	2			0	EORT	82 dead
9	70 M	PD	II	t1b	3			0	( - )	137
10	69 M	PD	IVa	t3	1		( + )	1	IORT + PC	120
11	60 M	PD + PV	IVb	t3	4		( + )	2	PC	81
12	58 F	PD	I	t1a	1			0	PC	81
13	47 M	PPPD + PV	IVa	t2	1			2	IORT + PC	67
14	64 M	PPPD	III	t2	2			0	IORT + PC	66
15	48 F	PPPD	II	t1b	2	( + )		0	IORT + PC	65

PV : portal vein resection PC : portal catheterization

Table 2 Site of recurrence in the 5-year survivors

case	outcome		site of recurrence					lymph node
	months		local	liver	periton-eum	lung	bone	
1*	125	dead						16, 14, 10, 11, 18
2*	82	dead						16, 11, 18
4	87	dead						
8	82	dead						
12	81	alive						16

\* autopsy case

Fig. 3 Changes in the recovery of body weight after surgery

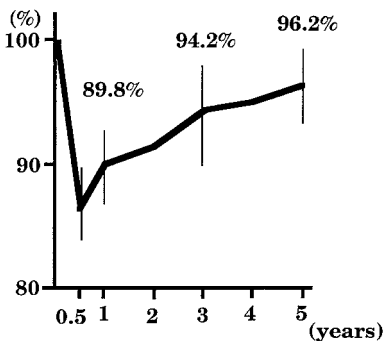
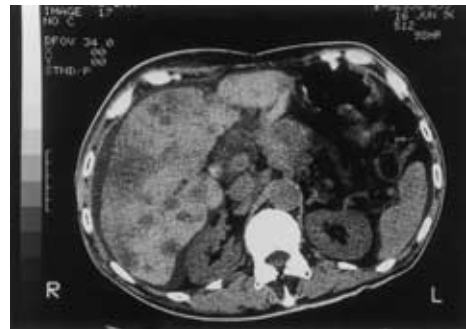


Fig. 4 CT scan shows multiple metastasis in the both lobe of the liver.



業 2 例, 主婦 2 例, 医師 1 例, 無職 5 例( 男性, 64, 69, 76 歳, 女性, 65, 69 歳) であった。会社員 5 例, 自営業 2 例, 医師 1 例は全員復職可能であった。主婦 2 例, 無職の 5 例も社会活動の制限はなかった。術後の下痢の発生については, 初期は全例に認められたが, 1/3 がオピウムチンキを, 1/3 が塩酸ロペラミドを, 残り 1/3 が通常の消化剤の投与で, 下痢のコントロールは可能であった。

術前を 100% とした体重回復率を見ると, 体重は術後半年で最も低下し, その後, 徐々に回復していく (Fig. 3)。その後は再発しない限り体重は保たれていた。PS は PS0 が 13 例, 87% で, PS1 が 2 例, 13% と大多数が良好であったが, 一度再発すると急激に低下していた。

5 年生存 15 例のうち, 現在までに 5 例が再発し, うち 4 例が再発死亡している。再発部位の診断は, 2 例は剖検により, 他の 3 例は画像診断で行った。局所と肝再発は全例に認められ, 5 年, 10 年以降の遅い時期の再発も認められた (Table 2)。

次に症例 3 例を提示する。

第 1 例目はデパート勤務の 45 歳の男性 5 年生存例リストの症例 1 で, 膵頭十二指腸切除を施行し, 術後に

FAMA を 4 回行った。腫瘍は 12 × 14 × 16mm で膵周囲進展度は t1a であったが, 5 番リンパ節転移陽性で stage IVa となった。術後 125 か月で癌死したが, 死亡直前の腹部 CT では多発肝転移を認めた (Fig. 4)。

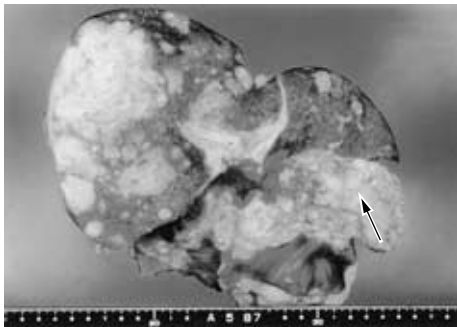
第 2 例目は無職の 65 歳の女性の症例 2 で, 膵頭十二指腸切除と門脈合併切除を行った。癌の門脈浸潤は外膜外で t2, n0 で stage III であった。術後 82 か月で癌死し剖検したところ, Fig. 5 のように, 肝両葉に高度の肝転移を認め, 残膵を中心とした局所再発が確認された。

第 3 例目は学校職員の 60 歳男性の症例 11 で, 膵頭十二指腸切除と門脈合併切除を施行し, 術後門脈カテーテルから抗癌剤の持続投与を行った。膵周囲進展度は t3 で, 16 番リンパ節転移陽性で stage IVb であった。現在術後 81 か月で生存中であるが, 腹部 CT にて肝転移および 16 番リンパ節再発を, 肝動脈造影にて肝転移を確認している (Fig. 6a, b)。

### 考 察

現在でも, 浸潤性膵管癌の治療成績は消化器癌の中で最も悪い。教室における本格的な膵癌治療は 1974 年 9 月から始まった。膵癌に対して, 第 2 群リンパ節郭清と膵外神経叢切除を伴う D2 手術を施行した。当初, 切

Fig. 5 Autopsy specimen. Severe liver metastasis is observed in the right and left lobe. An arrow indicates the local recurrence in the remnant pancreas.



除率は30%を越えなかったが、1976年3月から門脈切除を、1977年2月からは動脈切除を導入し、切除率を60%以上にすることができた。血管合併切除例に長期生存例が出るかが一番の問題であった。その後、根治性を求めて1978年5月に膵全摘術を、1981年10月に術後体外照射を、そして、術後QOLの向上を目指して1983年3月にPPPD (pylorus-preserving pancreatoduodenectomy)を行った。術後再発剖検例の検討から、局所再発と肝転移の重要性を再確認し、局所再発の予防のために1985年9月から術中照射を、肝転移予防のために1986年3月から、門脈カテーテルによる抗癌剤の門脈内持続投与を、さらに、1990年9月にはBio-pumpを用いた膵切除を施行してきた。

浸潤性膵管癌に対する手術治療は、根治性を求めて拡大手術、拡大切除の方向で進んできたが、手術成績の低迷から、拡大手術は症例を選び行うべきで、切除範囲あるいは切除の程度をもう少し控えるべきという声も出てきた。今回、浸潤性膵管癌手術後5年生存例を対象として、これらの症例にどのような特徴があるのか、どのような治療法が良かったのかを、長期予後とQOLの面から検討した。

教室の5年生存例は15例で、著者らを含めた諸家の報告<sup>1)-4)</sup>と大きな差はないが、切除例数および切除率は施設によりかなりの差がある。

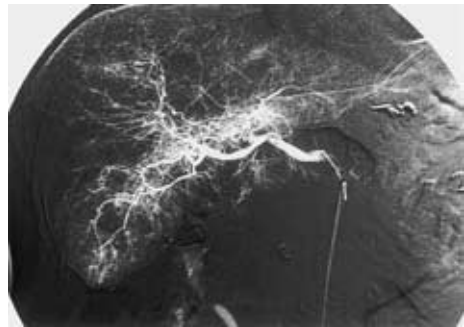
15例の一覧を見ると、男女比、年齢には特徴はなく、各stageにおける5年生存率はstageが進むと低率となっていた。stage IVが7例と5年生存例の半数近く存在したということは、単にstageのみでは長期生存の可能性を決められないことを示しており、重大な結果と考えられる。

stage決定因子である膵周囲進展度とリンパ節転移

Fig. 6a CT scan. Metastasis is seen in the right lobe of the liver, and para-aortic lymph node is also enlarged.



Fig. 6b Common hepatic arteriography. Tumor staining is seen in the right hepatic lobe.



を見ると、t2が4例、t3が5例と多数を占めていたのに対して、nではn0が10例であり、n因子は最も大きな予後規定因子であった。術式はPDが13例、TPとDPが各1例であった。PPPDは初期の1例と最近の4例に施行している。当初は、浸潤性膵頭部癌に対するPPPDの適応は、poor risk例や非治癒切除例に限っていたが、成績を見ながら適応を広げ、現在では、術後QOLの点からもPPPD(D2郭清)を標準術式としている<sup>5)</sup>。術中門脈浸潤ありと判断した6例に門脈切除を行った。4例は癌浸潤は外膜外に留まっていたが、外膜浸潤が1例、中膜浸潤が1例あった。これらの症例は、門脈切除を施行しなければ非切除・バイパス手術に終わった症例であり、門脈切除例に5年生存が出たことは、門脈切除の意義を示すものである<sup>5)</sup>。

集学的治療としては、1985年まではFAMTあるいはFAMAの全身投与と、門脈内 Mytomycin C 10mg 1回投与を行い、1985年からは体外照射や術中照射を、1986年からは Fluorouracil 250mg/日の持続門脈内投

与を施行している。5年生存例でも症例6までの前半6例中3例に抗癌剤の全身投与を、残り3例には手術のみを行った。症例7からの後半の9例では、手術のみは1例、EORTを2例に、IORT+PCを4例に、PCのみを2例に施行した。どの集学的治療法が最も有効であったかの判断は難しいが、後半9例のうち手術のみの1例を除いた8例で、放射線療法が6例、門脈内抗癌剤持続投与が6例に施行されており、放射線療法+門脈内抗癌剤持続投与は効果がある治療法と考えられる。

現在、5年生存15例のうち4例が再発死しており、1例が再発生存中である。再発部位の診断は2例は剖検で、3例は画像診断で行った。局所再発と肝転移は全例に認められていた。5例に施行された集学的治療は、全身化学療法が2例、体外照射、門脈内抗癌剤持続投与、手術のみが各1例ずつであった。現在のところ、術中照射+門脈内抗癌剤持続投与例に再発例は認めない。

PSによる術後QOLの検討では、PS0が13例、87%と大多数を占め、PS1の2例は女性、69歳、無職と男性、70歳、自営業であり、日常生活には支障はなかった。術前に職業を持っていた症例は全員復職可能であった。D2郭清、特にSMA周囲神経叢切離による難治性下痢は、オピウムチンキあるいは塩酸ロペラミドでコ

ントロール可能であり、QOLが低下するのはむしろ再発してからであった。SMA周囲神経叢の切離は行わず、SMA周囲リンパ節郭清のみを施行すべきという意見もあるが、われわれは、左腹腔神経節を切除しなければ、左腹腔神経節切離とSMA周囲神経叢の全周切離を行っても、コントロール不能な高度な下痢は生じないと考えている。15例の5年生存例のうち2例にSMA周囲神経叢への浸潤陽性があり、SMA周囲神経叢の全周切離は必要であると判断している。

#### 文 献

- 1) Trede M, Schwall G, Saeger HD: Survival after pancreatectomy; 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 211: 447-458, 1990
- 2) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas; 201 patients. *Ann Surg* 221: 721-733, 1995
- 3) Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H et al: Abresive surgery for pancreatic duct cell cancer: Feasibility, validity, limitations. *World J Surg* 19: 653-660, 1995
- 4) 羽生富士夫, 今泉俊秀, 中迫利明ほか: 膵癌. *消外* 18: 323-330, 1995
- 5) 高橋 伸, 池田信良, 北島政樹ほか: 膵頭部癌に対するPPPD. *今永法. 手術* 49: 83-88, 1995
- 6) 高橋 伸, 相浦浩一, 早津成夫ほか: 膵癌手術における血管合併切除の意義. *臨画像* 14: 702-711, 1998

#### Treatment Strategy for Invasive Duct Cell Cancer of the Pancreas : Study in 15 Patients who Survived for 5 Years

Shin Takahashi, Kouichi Aiura, Junichi Saitou, Sigeo Hayatsu,  
Masaki Kitajima and Yosirou Ogata

Department of Surgery, Keio University school of Medicine

Invasive ductal cancer of the pancreas was resected in 170 patients between September 1974 and December 1997, and clinical manifestations, operative procedures, pathological findings, and treatment methods were investigated as features characterizing the 15 patients who had survived for 5 years. The operative procedure was pancreaticoduodenectomy in 13 patients, and total pancreatectomy and distal pancreatectomy in one patient each. Portal resection was performed in 6 patients, 5 of the PD patients and the 1 TP patient. The JPS stage was stage I in 1 patient, stage II in 4 patients, stage III in 3 patients, stage IVa in 6 patients and stage IVb in 1 patient. All of the patients underwent macroscopically curative resection, but three of the patients were microscopically invasion (+) at the cut surface of the tissue around the pancreas. Treatment modalities consisted of surgery alone in 4 cases, chemotherapy in 3 cases, extracorporeal radiation in 2 cases, and in the most recent cases, portal catheterization in 6 patients and intraoperative radiation in 4 of these 6. At the present time, we think that if macroscopically curative surgery is initially possible, even in advanced cases, such as portal invasion cases and lymph node-positive cases beyond the peripancreatic nodes, it should be performed in the hope of achieving a histologically curative resection.

Reprint requests : Shin Takahashi Department of Surgery, Keio University School of Medicine  
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160 0016 JAPAN