

膵癌長期生存例からみた浸潤性膵管癌に対する治療戦略

東京女子医科大学消化器外科

羽鳥 隆 今泉 俊秀 吉川 達也
中迫 利明 原田信比古 高崎 健

1996年までに切除した浸潤性膵管癌438例のうち、5年以上長期生存した長期生存群17例と、根治度 A, B がえられたものの1年未満で癌再発死亡した早期(再発)死亡群29例を対象とし、膵後方浸潤(rp)の有無別に組織学的所見,術式,再発様式,quality of life(QOL)について比較検討した。rp(-)例では,PL郭清を伴うD₁+αが多かったが,ともに,膵外神経叢浸潤(p1)は陰性で,長期生存群でリンパ節転移n(+)が33%と少なかった。早期(再発)死亡群では肝転移が75%であった。rp(+)例では,PL郭清を伴うD₁+αまたはD₂が行われ,長期生存群でn(+)が38%と少なく,乳頭腺癌や高分化型管状腺癌が75%と多かった。早期(再発)死亡群では肝転移,後腹膜再発が68%,40%で,再発に伴うQOLの低下がみられた。以上より,rp(-)例ではD₁+α以下の術式と効果的な肝転移対策,rp(+)例ではPL郭清を伴うD₂と局所制御のための補助療法,効果的な肝転移対策が膵癌長期生存には必要と考えられた。

Key words : pancreatic cancer, long-term survivors of the pancreatic cancer, tumor invasion to the retroperitoneal tissue

はじめに

膵癌の大多数を占める浸潤性膵管癌においては,発見時ほとんどが高度進行例であり,広範囲リンパ節郭清,門脈系静脈合併切除,後腹膜神経叢郭清といったいわゆる拡大手術を行っても外科治療成績は期待したほどの成果はえられなかった。しかし,進行膵癌に対し積極的に拡大手術を行ってきた結果,少ないながらも5年以上の長期生存例を経験することが可能となった^{1)~4)}。したがって,どのような膵癌が長期生存するのか,あるいは長期生存をめざした効率のよい外科治療はどうすればよいのか,といったことを明らかにしていくことが今後の課題となっている。そこで今回我々は,膵癌長期生存例からみた浸潤性膵管癌に対する効果的な外科治療を明らかにする目的で,臨床的側面からの検討を行った。

対象と方法

1968年から1996年までに教室で切除した浸潤性膵

管癌は438例で,5年以上の長期生存がえられたのは17例であった。そこで,この17例を長期生存群とし,一方,総合的根治度 A または B がえられたものの術後1年未満で腹部 computed tomography(CT)または剖検で癌再発が確認され死亡した29例を早期(再発)死亡群とした計46例を対象とした。対象の内訳は,長期生存群で膵頭部癌が14例,膵体尾部癌が3例,stage I が2例(12%),stage II が2例(12%),stage III が8例(47%),stage IVa が3例(17%),stage IVb が2例(12%)で,総合的根治度 A が8例(47%),根治度 B が9例(53%)であった。また,腫瘍径2cm以下のts症例が9例(53%)と半数以上を占めていた。膵後方浸潤 rp 因子は8例(47%)で陽性であり,術式はincidental に発見された症例9を除いては全例に第2群リンパ節郭清,後腹膜神経叢郭清,門脈系静脈合併切除を基本とする,いわゆる拡大手術が施行され,術後5年から最長18年3か月の長期生存がえられていた(Table 1)。早期(再発)死亡群では,膵頭部癌が26例,膵体尾部癌が3例,stage I,II がともに0例,stage III が5例(17%),stage IVa が20例(69%),stage IVb が4例(14%)で,総合的根治度 A が4例(14%),根治度 B が25例(86%)であった。組織学的進展因子の

*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:羽鳥 隆
〒162 8666 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器外科

Table 1 5-year Long-term survivors of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas

(1968 ~ 1996)

	Cases	Stage	Histology	ts	rp	pv	pl	n	Operation	Curability	Outcome
pancreatic head	1. 67 y, M	III	mod.	2	0	0	-	1	Ex	A	18.2 y, alive
	2. 51 y, M	IVb	pap.	4	2	3	-	3	Ex, PV	B	13.4 y, alive
	3. 70 y, M	III	well	1	1	0	+	1	Ex	A	12.6 y, alive
	4. 67 y, M	II	poor	2	0	0	-	1	Ex	A	11.3 y, death
	5. 54 y, M	III	mod.	3	0	0	-	0	Ex, PV	A	10.4 y, alive
	6. 72 y, M	IVa	mod.	1	2	0	-	0	Ex	B	9.9 y, death
	7. 55 y, M	III	mod.	2	0	0	-	0	Ex	A	9.8 y, alive
	8. 57 y, M	III	mod.	1	0	0	-	2	Ex	B	9.5 y, death
	9. 63 y, M	I	mod.	1	0	0	-	0	St	A	8.5 y, alive
	10. 50 y, M	IVa	well	3	2	2	+	0	Ex, PV	B	7.5 y, death
	11. 67 y, F	IVa	mod.	1	1	0	+	0	Ex	B	7.3 y, alive
	12. 77 y, M	III	mod.	2	0	0	-	0	Ex	A	6.1 y, alive
	13. 56 y, M	I	mod.	1	0	0	-	0	Ex, PV	B	5.9 y, alive
	14. 72 y, M	IVb	well	1	2	3	+	2	Ex, PV	B	5.0 y, death
pancreatic body or tail	15. 54 y, M	III	mod.	1	1	1	-	0	Ex	B	10.6 y, alive
	16. 58 y, M	III	mod.	1	2	2	-	0	Ex	B	8.4 y, alive
	17. 66 y, F	II	mod.	2	0	0	-	0	Ex	A	6.4 y, alive

pap.: papillary adenocarcinoma
 well: well differentiated tubular adenocarcinoma
 mod.: moderately differentiated tubular adenocarcinoma
 poor.: poorly differentiated tubular adenocarcinoma

Ex: extended radical operation
 St: standard operation
 PV: portal vein resection

うち、外科的切除に最も関わる因子である膵後方浸潤 rp 因子の有無別に、組織学的所見、術式、再発様式、quality of life (QOL) について比較検討した。

記載は膵癌取り扱い規約³⁾に従い、組織学的所見については rp₀を rp(-), rp₁以上を rp(+), 同様に pv₀を pv(-), pv₁以上を pv(+), n₀を n(-), n₁以上を n(+)とした。術式の検討においては、上腸間膜動脈周囲を含めた後腹膜神経叢郭清を行ったものを PL 郭清(+), 行わなかったものを PL 郭清(-)とし、リンパ節郭清では D₁郭清に病巣近傍の第2群リンパ節郭清を加えたものを D₁+α とした。また、QOL については、術後の Performance Status(PS)⁴⁾が0~1であった期間が術後生存期間に占める割合で検討した。頻度の検定はχ²-test を用い、危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

1. rp(-)症例 (n=13, 長期生存群9例, 早期(再発)死亡群4例))

1) 組織学的所見

rp 因子以外で外科的切除に最も関わる組織学的進展因子である門脈系静脈浸潤 pv, 膵外神経叢浸潤 pl, リンパ節転移 n についてみると、両群とも pv および pl 因子陽性例はなかったが、n(+)は長期生存群で33%, 早期(再発)死亡群で100%と、長期生存群で有意に少なかった(Table 2)。また、組織型では長期生存群

Table 2 Histological findings in the cases of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas without tumor invasion to the retroperitoneal tissue

n = 13

	Long-term survivors (n = 9)	Dead by tumor recurrence (n = 4)
pv(+)	0	0
pl(+)	0	0
n(+)	33%*	100%*

*: p < 0.05

pv(+): invasion to the portal venous system

pl(+): invasion to the extrapancreatic nerve plexuses

n(+): positive lymph node metastasis

で中分化型管状腺癌が89%, 低分化型管状腺癌は11% 早期(再発)死亡群でおおの、75%, 25%と、ともに中分化型管状腺癌が最も多く差はなかった(Table 3)。

2) 術式と再発様式

長期生存群では、9例中8例に PL 郭清(+)の D₁+α が施行され、6例は生存中であったが、1例は術後11年4か月で他病死、1例は術後9年目に膵断端再発と考えられる再発(初回手術時の pw が5mm 以内で、再切除した標本で膵断端から周囲に向かう浸潤が認められたため)に対し、再切除を行うも初回手術後9年

Table 3 Histology in the cases of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas without tumor invasion to the retroperitoneal tissue

	n = 13	
	Long-term survivors (n = 9)	Dead by tumor recurrence (n = 4)
pap.	0	0
well	0	0
mod.	89%	75%
poor.	11%	25%
ads.	0	0

N.S.

pap. : papillary adenocarcinoma
 well : well differentiated tubular adenocarcinoma
 mod. : moderately differentiated tubular adenocarcinoma
 poor. : poorly differentiated tubular adenocarcinoma
 ads. : adenosquamous carcinoma

Table 4 Operative procedure and recurrent mode in the cases of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas without tumor invasion to the retroperitoneal tissue

• Long-term survivors (n = 9)	
PL (+) D ₁ + α - 8	<ul style="list-style-type: none"> alive 6 (5.9 ~ 18.2 yrs.) dead 1 (retroperitoneal recurrence, 9.5 yrs.) dead 1 (dead by other cause, 11.3yrs.)
PL (-) D ₀ - 1	alive (8.5 yrs.)
• Dead by tumor recurrence (n = 4)	
PL (+) D ₁ + α - 2	liver metastasis 3 (75%)
PL (+) D ₂ - 2	retroperitoneal recurrence 1 (25%)

• PL : dissection of retroperitoneal nerve plexuses
 • D₁ + α ; D₁ with lymphadenectomy of group-2 nearby tumor

6 か月で後腹膜再発にて死亡した。また、PL 郭清 (-) の D₀ が 1 例に施行され生存中であつたが、術前には膵癌とは診断されず incidental に発見された症例であつた。一方、早期 (再発) 死亡群では、4 例中 3 例に PL 郭清 (+) の D₁ + α が、1 例に PL 郭清 (+) の D₂ が施行され、3 例 (75%) が肝転移で、1 例 (25%) が後腹膜再発にて死亡していた (Table 4)。

2. rp (+) 症例 (n=33, 長期生存群 8 例, 早期 (再発) 死亡群 25 例)

1) 組織学的所見

長期生存群では、pv (+) が 50%、pl (+) が 50%、n (+) が 38%、早期 (再発) 死亡群ではおのおの、44

Table 5 Histological findings in the cases of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas with tumor invasion to the retroperitoneal tissue

	n = 33	
	Long-term survivors (n = 8)	Dead by tumor recurrence (n = 25)
pv (+)	50%	44%
pl (+)	50%	36%
n (+)	38%*	84%*

* : p < 0.05

pv (+) : invasion to the portal venous system
 pl (+) : invasion to the extrapancreatic nerve plexuses
 n (+) : positive lymph node metastasis

Table 6 Histology in the patients of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas with tumor invasion to the retroperitoneal tissue

	n = 33	
	long-term survivors ** (n = 8)	Dead by tumor recurrence ** (n = 25)
pap.	12% } 75%	0 } 12%
well	63%	12%
mod.	25%	64%
poor.	0 } 25%	16% } 88%
ads.	0	8%

** : p < 0.01

pap. : papillary adenocarcinoma
 well : well differentiated tubular adenocarcinoma
 mod. : moderately differentiated tubular adenocarcinoma
 poor. : poorly differentiated tubular adenocarcinoma
 ads. : adenosquamous carcinoma

%、36%、84%と、長期生存群で n (+) が有意に少なかった (Table 5)。また、組織型では長期生存群で乳頭腺癌が 12%、高分化型管状腺癌が 63%、中分化型管状腺癌が 25%、低分化型管状腺癌が 0%、腺扁平上皮癌が 0%と、乳頭腺癌または高分化型管状腺癌が 75% を占めていたのに対し、早期 (再発) 死亡群ではおのおの、0%、12%、64%、16%、8%と、中分化型管状腺癌、低分化型管状腺癌、腺扁平上皮癌が 88% を占めており有意差を認めた (Table 6)。

2) 術式と再発様式

長期生存群では、8 例中 4 例に PL 郭清 (+) の D₁ + α が施行され、3 例が生存中であつたが、1 例は術後 9 年 11 か月で後腹膜再発にて死亡していた。残り 4 例には PL 郭清 (+) の D₂ が施行され、1 例が術後 7 年 6 か月で他病死、1 例が術後 5 年で肝転移にて死亡し

Table 7 Operative procedure and recurrent mode in the patients of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas with tumor invasion to the retroperitoneal tissue

• long-term survivors (n = 8)	
PL(+) D ₁ +α - 4	<ul style="list-style-type: none"> alive 3 (8.4 ~ 12.6yrs.) dead 1 (retroperitoneal recurrence, 9.8yrs.)
PL(+) D ₂ - 4	<ul style="list-style-type: none"> alive 2 (7.3 ~ 13.4yrs.) dead 1 (liver metastasis, 5.0yrs.) dead 1 (dead by other cause, 7.5 yrs.)
• Dead by tumor recurrence (n = 25)	
PL(+) D ₁ +α - 2	liver metastasis 17 (68%)
PL(+) D ₂ - 23	retroperitoneal recurrence 10 (40%)

- PL : dissection of retroperitoneal nerve plexuses
- D₁+ : D₁ with lymphadenectomy of group-2 nearby tumor

ていた。一方、早期(再発)死亡群では、25例中2例にPL郭清(+)のD₁+αが、23例にPL郭清(+)のD₂が施行され、重複例を含めた17例(68%)が肝転移で、10例(40%)が後腹膜再発にて死亡していた(Table 7)。

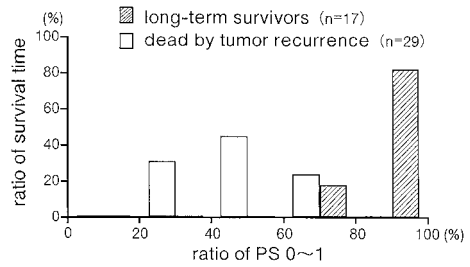
3. Quality of life (QOL)

長期生存群では、術後の performance Status(PS)が0~1であった期間が術後生存期間に占める割合が80~100%であったものが80%、60~80%であったものが20%であったが、早期(再発)死亡群では80~100%であったものはなく、60~80%であったものが24%、40~60%であったものが45%、20~40%であったものが31%と、再発に伴うQOLの低下が認められた(Fig. 1)。

考 察

膵癌、とくに浸潤性膵管癌に対する外科治療は、広範囲リンパ節郭清、門脈系静脈合併切除、後腹膜神経叢郭清といったいわゆる拡大手術を導入した時点では予後の改善に大きな期待がもたれたが、実際には、切除率、治癒切除率の飛躍的な向上を認めたものの、期待したほどの生存率の向上はえられず、最近の膵癌全国登録においても、5生率は切除例全体で19.0%で、浸潤性膵管癌の多くを占める中分化型管状腺癌に限ると8.2%と、いまだ満足いく成績はえられていない^{1)~4)}。とくに高度進行例においては、拡大手術を適応しても非切除症例と同等の生存率しかえられておらず、切除することの意義さえ問われる結果となっている⁴⁾。しかしながら、拡大手術を導入前にはえられなかった5年以上の長期生存例が、積極的に拡大手術を

Fig. 1 The ratio of the time of performance status 0 or 1 for the survival time



導入することにより少ないながらも経験するようになってきたのも事実である。したがって、現在の膵癌外科治療における最大の課題は、浸潤性膵管癌の中でどのような特徴をもった症例が長期生存するのか、あるいは長期生存する可能性があるのか、また、長期生存をめざした効果的な外科治療はどうすればよいのか、といったことを明らかにしていくことと考えられる。

そこで、教室の浸潤性膵管癌長期生存例の特徴をみると、腫瘍径2cm以下のts症例が多く、外科的切除に最も関わるrp, pv, pl, nの各因子の陽性例は比較的少なく、incidentalに発見された症例を除いてはいわゆる拡大手術が適応され根治度AまたはBがえられていた。すなわち、根治性のえられる適切な進展度の症例に拡大手術を適応すれば、長期生存への道が開けることを示唆していると考えられる。しかし、実際には拡大手術により根治度AまたはBがえられても多くの症例は再発死亡しており、長期生存例と再発死亡例の差は何なのかを検討する必要がある。

今回の検討は、切除例における根治度Cの原因のうち、最も多い膵周囲剥離面(ew)癌陽性に関わる重要な膵外進展因子である膵後方浸潤rp因子の有無別に分け、根治度AまたはBがえられ、長期生存の可能性があったにも関わらず癌再発死亡した群と長期生存群とを比較することで、より効果的な外科治療を明らかにしたものである。

rp(-)例における両群の特徴は、長期生存群でリンパ節転移n(+)が33%と少なく、門脈系静脈浸潤pv因子、膵外神経叢浸潤pl因子がともに陰性であったこと、術式は両群ともほとんどの症例でPL郭清を伴うD₁+αが行われていたが、早期(再発)死亡群で肝転移再発が75%と高率に認められたことである。すなわち、rp(-)例においては、pl(-)であることと後腹膜再発が少ないことを考えると、必ずしもPL郭清は必要ではなく、D₁+αのリンパ節郭清で局所制御

は可能と考えられる。しかし、肝転移再発が多いことから、効果的な肝転移対策が必要で、これにより長期生存の可能性が高くなることが推測された。

一方、rp(+)例においては、rp(-)例と同様、長期生存群でr(+)が38%と少なかったが、p(+)、p(+)の頻度に差はなかった。特徴的なことは、長期生存群では乳頭腺癌や高分化型管状腺癌の割合が75%であったのに対し、早期(再発)死亡群では中分化型や低分化型管状腺癌、腺扁平上皮癌の割合が88%と、両群間で組織型における差がみられ、分化度の高い症例で長期生存の可能性が示唆されたことである。また、両群ともPL郭清を伴うD1+αやD2が施行されていたが、早期(再発)死亡群では肝転移だけでなく後腹膜再発が40%も認められており、rp(+)例においては、PL郭清を伴うD2の術式を選択し、さらに局所制御のための補助療法と効果的な肝転移対策の両者が長期生存のためには必須と考えられた。

Quality of life (QOL)については、performance status (PS)が0~1であった期間が術後生存期間に占める割合でみると、当然のことながら早期(再発)死亡群では再発に伴うQOLの低下がみられ、生存期間をQOLの指標とした場合、高度浸潤例が多く、予後不良な浸潤性膵管癌においては長期生存をえることがQOLの向上には必須となる。後腹膜神経叢郭清に伴う

下痢や栄養障害などを考えると、癌の進展度に応じた術式選択により、長期生存をめざすことがQOLの向上にもつながると考えられた。すなわち、今回の検討から、rp因子の有無に分けて外科治療を考えると、過不足のない術式および補助療法を選択することができるという推測された。rp因子の術前診断がある程度可能なことを考慮すると、QOLを含めた長期生存への効果的な外科治療は十分行え、今後は局所制御および肝転移防止のためのより有効な複合療法の開発がさらなる課題と考えられた。

文 献

- 1) 斎藤洋一：膵癌全国登録調査報告(1996年度症例の要約)。膵臓 13: 63-91, 1998
- 2) 石川 治：膵癌の拡大手術。日消外会誌 29: 1846-1850, 1996
- 3) 大橋 修, 山本正博, 石田英文ほか：膵癌治療の成績；統計的推移。日外会誌 98: 588-591, 1997
- 4) 今泉俊秀, 中迫利明, 原田信比古ほか：膵癌に対する治療方法の選択。消外 19: 1259-1269, 1996
- 5) 日本膵臓学会編：膵癌取扱い規約。第4版。金原出版, 東京, 1993
- 6) 小山善之：固形がん化学療法直接効果判定基準。斎藤達雄編：癌の薬物療法開発と効果判定。Realize Inc, 東京, 1985, p115-127
- 7) 羽鳥 隆, 高崎 健, 今泉俊秀ほか：切除標本からみた進展度診断。日外会誌 98: 604-609, 1997

Strategy of Surgical Management for Invasive Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas by Clinical Analysis of the Long-term Survivors

Takashi Hatori, Toshihide Imaizumi, Tatsuya Yoshikawa,
Toshiaki Nakasako, Nobuhiko Harada and Ken Takasaki

Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical University

We examined 46 patients who had resection for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas. Of these 17 survived more than 5 years after operation, and 29 died due to tumor recurrence within a year after operation. In patients without tumor invasion to the retroperitoneal tissue (rp-) D₁+α lymphadenectomy with dissection of the retroperitoneal nerve plexus was performed in most cases, but no tumor invasion to the extra-pancreatic nerve plexus was found. The incidence of lymph node metastasis was significantly lower in long-term survivors, 33%. Liver metastasis was most frequently observed in patients dead by tumor recurrence, 75%. In patients with rp, either D₁+α or D₂ lymphadenectomy with dissection of the retroperitoneal nerve plexus was performed. In long-term survivors with up, the incidence of lymph node metastasis was significantly lower, 38%. Liver metastasis and retroperitoneal recurrence were 68% and 40%, respectively, in patients dead by tumor recurrence. Quality of life (QOL) was poor in patients dead by tumor recurrence. In conclusion to increase the number of long-term survivors of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas, D₁+α lymphadenectomy and other effective measures to inhibit liver metastasis are necessary in patients without rp, further more, D₂ lymphadenectomy with dissection of the retroperitoneal nerve plexus and other effective measures to inhibit local recurrence and liver metastasis are necessary in patients with rp.

Reprint requests: Takashi Hatori Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical University

8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8666 JAPAN