日消外会誌　32（4）：1094～1097，1999年

特集11

遠隔成績とQOLから見た膵管癌拡大郭清の意義と限界

大阪府立成人病センター外科
大東　弘明　　石川　　治　　佐々木　洋　　村田　幸平
安田　卓司　　亀山　雅男　　平塚　正弘　　甲　　利幸
古河　　洋　　今岡　真義

膵癌切除において，膵後腹膜側結合織や神経叢の厳重郭清（D2α）は，D1では8％であった5年生存率を24％へ有意に改善した．D1郭清では5年生存例はn0症例に限られたが，D2α郭清ではn（＋）例でも12％の5年生存率が得られるようになった．また，stage III，IV症例の5生率をおのおの9から29％，0から3％へ有意に改善した．D2αに肝転移防止を目的とした2-Channel療法を付加すると肝転移は有意に減少し，stage IV症例の5年生存率を3％から20％に改善し，D2α郭清単独では得られなかったt3症例にも2例（22％）の5年生存例を認めた．D2α郭清による術後QOLの変化を無再発3年生存33例について検討した．体重減少や下痢による障害がQOL低下の主因であったが，アンケート調査（23例）では2年以内に80％の症例でこれらの障害は解消され，全例が体力の回復を確信できていた．D2α郭清ではstage IV症例の68％は術後の全身状態が十分回復しない2年以内に再発死亡しており，単に切除のみではQOLの面からも合理的な治療法とはなりえず，肝転移と局所再発防止のための併用療法が不可欠である．

Key words：　quality of life in long-term survivors, extended pancreatectomy, perioperative adjuvant treatment

はじめに

我々は膵管癌切除の際には，1，2群リンパ節および後腹膜側結合織の徹底郭清（D2α）を行って，遠隔成績の向上を目指してきた．その結果，従来のD1郭清群に比べて局所再発を減少させ，遠隔成績の有意な改善をえてきた[1]．一方，D2α郭清のなかでも上腸間膜動脈神経叢切除に起因する下痢や栄養障害の合併は術後QOLを低下させる主因となる[2]．そこでD2α郭清群における長期生存のための条件（病期）と術後QOLの経時的変化を解析し，D2α郭清を伴う膵癌切除単独治療の適応と限界を検索した．また，さらなる成績向上のための至適併用療法についても検討を加えた．

対象症例および方法

1997年4月までに大阪府立成人病センターで切除した通常型膵管癌（粘液産生膵癌，嚢胞腺癌，潜在癌を除く）のうち，肉眼的治癒切除耐術症例を対象とした．1群リンパ節のみの郭清施行例（D1群）は39例で，1，2群リンパ節およびその周囲結合織・神経叢を徹底郭清した例（D2α群）は118例であった．D2α群のうち手術単独あるいは全身化学療法併用（主に5-Fluorouracil=30例）の67例の成績をD1群のそれと比較した．その他51例のD2α郭清例のうち，放射線療法非施行例に肝転移防止を目的とした2-Channel療法（肝動脈，門脈両経路から5-Fruorouracil 125mgずつ計250mg/dayを28日間持続投与）を行った25例の成績を，D2α単独群と比較した．

術後QOLの解析にあたっては，D2α単独および2-Channel療法併用例における3年無再発生存33例について，体重やperformance statusの経時的変動を検索した．生存中の24例については術後の下痢や体力の低下およびその経時的変化，日常生活能力や職場復帰の程度などについてアンケート調査を実施した．

結　果

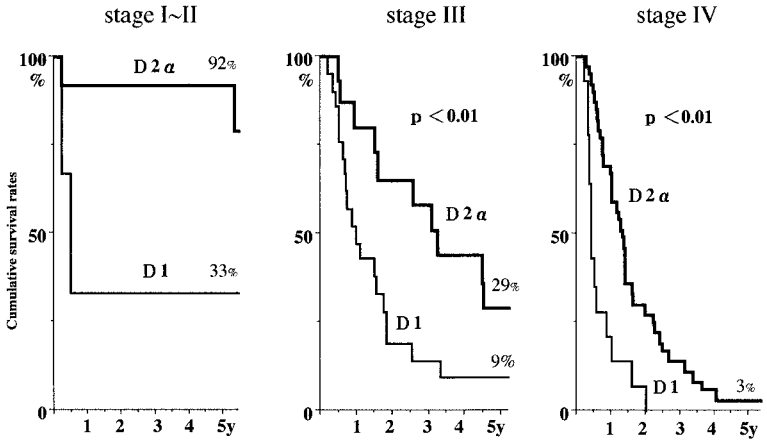
（1）D1群とD2α単独群間における遠隔成績の比較

D1群のstage別症例分布はstage I+II：4例（10％），stage III：21例（54％），stage IV：14（36％）例であった．一方，D2α単独群ではおのおの13例（19％），15

＊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：大東　弘明
〒537-8511　大阪市東成区中道1―3―3　大阪府立成人病センター外科

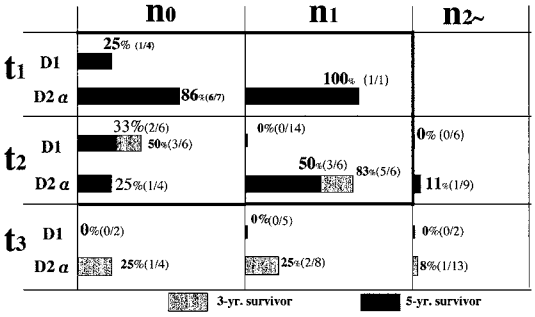
Fig. 1　Cumulative survival rates of the patients with stage I II, III and IV
Survival rates of the patients in D2α were significantly better than the patients in D1 at stage III and IV（p<0.05）.



例（22%），39例（58%）で，進行癌症例の占める頻度が高かった(p<0.01)．しかし，５年生存率はD1群では8%であったが，D2α単独群では24%まで改善した（p<0.01)．stage別にD1群とD2α単独群の５年生存率を比較すると，stage I+IIではおのおの33%と92%であったが症例数が少なく有意差はなかった（**Fig. 1**）．

なお，他病死を除くとおのおの67, 100%で有意の差ではなかった．stage III症例におけるD1群の１，３，５年生存率は47，14，9%で，これと比較してD2α群では80，58，29%と改善していた(p<0.05)．また，stage IV症例についても，D1群の１，3,，５年生存率21，0，0%に比較して，D2α群では62，14，3%と改善していた（p<0.05)．術後５年以上経過90例（D1群39例，D2α単独群51例)について，stage決定要因である膵外進展（t）とリンパ節転移度（n）別に３年および５年生存例の頻度を比較した（**Fig. 2**）．D1群では，５年生存例はt1・n0（1例，25%）とt2・n0（2例，33%）にのみ認め，５年生存はすべてn0症例に限られていた．また，３年生存例もすべてt2・n0症例であった．一方，D2α単独群における５年生存例はt1・n0（6例，86%）とt2・n0（1例，25%）だけでなく，t1・n1（1例，100%）やt2・n1（3例，50%），さらにt2・n2（1例，11%）にも認めた．D2α単独群ではn（＋）症例にも５年生存例が得られるようになった．しかし，t3症例に対しては４例（16%）に３年生存例を得たものの，いまだ５年生存例を得ていない．D2α単独群の２年以内死亡例（32例）のうち他病死（stage I １例，stage III １例，IV ２例）4例を除く再発死亡28例はすべてstage III（３例）またはstage IV（25例）であり，肝転移再発が64%，局所再発が43%と高率であった．

Fig. 2　Back ground factors of the 3 or 5-year survivors
5-year survivors were also shown in the patients with nodal involvement in the group of D2α, while 5-year survivors were limitted in the patients without nodal involvement in the group of D1.



（2）D2α群における2-Channel化学療法

D2α単独群および2-Channel化学療法併用群とも，stage I～II症例の肝転移再発はなく，2-Channel療法の有無で遠隔成績に差はなかった．しかし，stage III+IV症例における５年生存率は，2-Channel療法非施行例では10%，同施行例では24%(p<0.05)であった．stage IV症例だけに限っても，D2α単独群の５年生存率は3%で，2-Channel療法施行例の20%と有意に改善した(p<0.05)（**Fig. 3**）．stage IV症例における１，２，３年累積肝転移再発率は非施行例の33，55，64%に対

Fig. 3　Survival rates of the patients treated with or without 2-Channel chemotherapy.
2-Channel chemotherapy for the patients with the advanced pancreatic carcinoma in stage IV significantly improved the survival rate of the patients（p <0.05）.

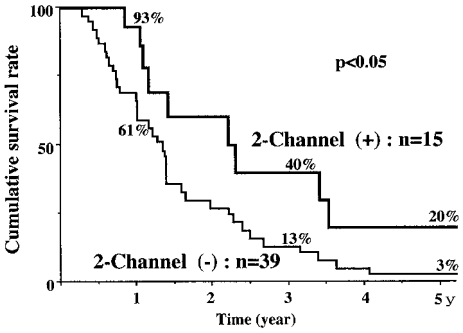
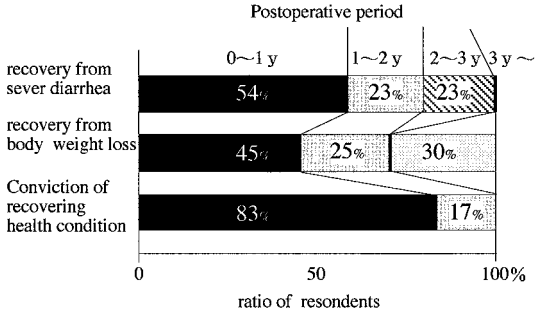


Fig. 4　Quationnaire about QOL for 3-year survivors without recurrence
Disorder due to diarrhoea disappered within 3 years in all respondents and they were convinced for recovering their physical status within 2 years after the extended pancreatectomy.



し，施行例では7，7，7％と有意に(p<0.05)低下した．しかし，累積局所再発率は2-Channel療法施行の有無で差はなかった．

（3）3年無再発生存例におけるQOLの解析

体重の変動：D2α施行後3年以上無再発生存例（33例）における体重の変化を見ると，術後6か月で最も減少し平均12％の減少であった．その後徐々に増加し，5年で術前の93％にまで回復した．なお，対照としてラ氏島腫瘍，十二指腸・乳頭部癌や下部胆管癌に対して神経叢全切除を伴わない郭清を施行した場合には，体重は術後6か月で最も低下する（平均5％）が，術後2年で術前値まで回復していた．

アンケート結果：D2α施行後3年以上を経て生存中の24例に対しアンケートを実施し，23例から回答を得た（**Fig. 4**）．下痢に起因する日常の活動障害は，2年以内に77％の症例で消失し，3年以上を要した症例はなかった．体重減少が停止した時期は，70％が2年以内であった．総合的に体力が回復してきたと確信しえた時期は，1年以内83％，1～2年17％で2年以上要した症例はなかった．術前の就労能力と対比した回復度をみると，術前と同程度に可能と回答した症例は4例（18％）に認めた．可能ではあるが就労能力は低下と回答した症例が15例64％で，そのうち就労能力は80％程度と回答した症例が10例，80％～50％とした症例が5例であった．総合的な術前に対する回復度の評価は100％が0％，80％以上が16例（70％），80％～50％が7例（30％）であった．

考　察

膵癌局所進展の特徴はリンパ節だけでなく神経周囲浸潤に代表される結合組織内微小浸潤にある．これらの不完全郭清は局所再発の主因であると考え，我々は膵癌切除時には広範なリンパ節・結合組織郭清（SMA周囲神経叢全切除を伴う）を行ってきた(D2α)[1]．その結果，D2αは局所再発を減少させ，従来のD_1郭清群に比べて遠隔成績を有意に改善した．D1群の5年生存例はすべてn0・t≦2症例に限られていたが，D2α群ではn（＋）例にも5年生存例が，また，t3症例にも3年生存例が得られるようになってきた．なお，D2α群において，リンパ節転移が陰性あるいは陽性であっても，13/17（1群）に転移が限局しているような膵頭部癌では，SMA方向への微小癌浸潤も郭清によって救命可能な症例が少なからず存在することを示唆してきた[1]．すなわち，D2αを構成する郭清対象のうち，結合組織の郭清はリンパ節郭清よりも重要であることが推察できる．今後，従来の病理学的診断に加えて遺伝子学的手法を併用すれば，拡大郭清が微小浸潤巣を根絶してきた意義がさらに評価されるものと推察する．

一方，神経叢の広範郭清は下痢や栄養障害を高率に招来するため[2]，術後QOLの低下を危ぐする意見も多い．しかし，これまでは再発症例を含めたQOLの解析がなされていたため，D2αに対して過度に低評価がくだされてきた可能性がある．そこで今回，我々は無再発3年以上生存例について，術後QOLの経時的変化を検討した．その結果，D2α郭清を行っても全身状態は術後2年でほぼ満足できる程度まで回復すること

が明かとなった．したがって，n1/t2までの症例では，治癒の機会を失わないためにも，積極的にD2α郭清を施行すべきである．一方，D2α郭清を行っても２年以内に再発死亡する高危険群であるn2やt3症例に対しては，今後有効な併用治療を施行することなく手術単独で臨むことは避けるべきであろう．ところで我々がD2αに併用してきた2-Channel化学療法は，肝転移再発を有意に減少させてきた[3)4)]．その結果，stage III+IV症例の５年生存率も10%から24%へ有意改善してきた．今後更なる成績向上のためにはD2α+2-Channel化学療法に加え，局所再発防止対策が不可欠である．近年，術前にdown stagingを狙った放射線化学療法が試みられ[5)]，surgical marginの陰性化やリンパ節転移陽性率の減少など良好な成績が報告されている[6)]．我々も，術前に腫瘍だけでなく傍大動脈領域も含めた照射（50Gy）を行った後にD2α郭清を行い，局所再発の有意な減少を得ている[7)]．今後，これらの有効な併用治療によって，D2αで治癒可能な症例の適応範囲が徐々に拡大されることを期待したい．

文　献

1）石川　治，大東弘明，中野博史ほか：膵頭部癌のリンパ節・周囲結合組織進展と遠隔成績から見た指摘郭清範囲．日消外会誌　**30**：2049―2053, 1997
2）大東弘明，石川　治，中野博史ほか：QOLから見た膵癌に対する拡大郭清の意義と適応．日外科系連会　**20**：47―50, 1995
3）大東弘明，石川　治，佐々木洋ほか：膵癌切除後の肝転移防止をめざした2-Channel化学療法．肝・胆・膵　**31**：613―618, 1995
4）Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y et al：Liver perfusion chemotherapy via both the hepatic artery and portal vein to prevent hepatic metastasis after extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg **168**：361―364, 1994
5）大東弘明，石川　治，今岡真義ほか：膵癌に対する化学療法と放射線療法．外科　**57**：304―309, 1995
6）Yeung R, Weese JL, Hoffman JP et al：Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. Cancer **72**：2124―2133, 1993
7）Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S et al：Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? Arch Surg **129**：1075―1080, 1994

An Evaluation of Extended Pancreatectomy for Adenocarcinoma of the Pancreas from the Viewpoint of Curability and Postoperative Quality of Life

Hiroaki Ohigashi, Osamu Ishikawa, Yo Sasaki, Kouhei Murata, Takushi Yasuda, Masao Kameyama, Masahiro Hiratsuka, Toshiyuki Kabuto, Hiroshi Furukawa and Shingi Imaoka

Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

In order to eradicate locoregional recurrence after pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas, we have widened the range of lymphatic and connective tissue clearance（from D1 to D2α）. As a result, the 5-year survival rate improved from 9% to 29% for stage III-cancer and from 0% to 3% for stage IV-cancer. When at least one posive node was detected, no long-term survivors were obtained by the D1-procedure, but were found by the D2α-procedure. When liver perfusion chemotherapy was added to the D2α-procedure, the 5-year survival rate for stage IV-cancer improved to 20%, because of a decrease in the incidence of hepatic recurrence. For t3-cancer, no 5-year survivors were found in the D2α-group, however, two patients（22%）were found in the group of D2α+liver perfusion chemotherapy. Among 33 patients who survived more than three years without cancer recurrence after D2α-procedure, weight loss and severe diarrhea were the main causes that lowered patients' QOL. However, these patients were convinced that they would recover their health within 2 years after the D2α-procedure. Thus, the D2α-procedure in combination with liver perfusion chemotherapy should be more frequently performed for n1－/t2-cancers. On the other hand, for more advanced cancers such as n2-/t3-cancers, D2α-procedure should not be performed without using adjuvant therapies which are effective in preventing both hepatic metastasis and local recurrence.

Reprint requests：Hiroaki Ohigashi　Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases
1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, 537-8511 JAPAN