

## 浸潤性膵管癌の治療成績の検討

久留米大学医学部外科学, 聖マリア学院短期大学\*

今山 裕康 木下 壽文 奥田 康司 原 雅雄  
福田 秀一 酒井 丈典 佐島 秀一 橋本 光生  
江里口直文 中山 和道\*

1965年から1997年12月までの浸潤性膵管癌の治療成績から膵管癌に対する治療法の妥当性を検討した。切除例の50%生存期間, 1年, 3年生存率は1.00年, 50.0%, 17.4%, 非切除例は0.39年, 10.6%, 0.7%で切除例が有意( $p<0.001$ )に有であった。切除例のstage別生存率と非切除例の生存率を比べるとstage I~IVaで有意差があったが, stage IVbでは有意差はなかった。根治度別生存率に差がみられ少なくとも根治度B以上の切除を行うことが重要であった。stage IVaで郭清度別生存率に有意差があった。IORTの有無による生存率に差はなかった。したがって, 膵管癌に対する治療方針として1) stage I~IIIでは根治度B以上の切除を得ることが大切で拡大手術を考慮する。2) stage IVaでは根治度B以上が得られるなら拡大手術を行うが, 得られない場合は非切除とする。2) stage IVbでは外科的切除を行わず, 他の集学的治療を考慮する。

Key words: surgical result of pancreatic adenocarcinoma, extended operation, intraoperative radiation therapy

### はじめに

浸潤性膵管癌に対して拡大手術が採用されるようになり切除率は上昇したが, それにより治療成績が向上したとは言い難く, 膵癌全国登録調査報告(1996年度症例の要約)によれば, 切除例の5年生存率は膵島細胞癌66.5%, 嚢胞腺癌56.9%と両腫瘍が50%を越えているが, 乳頭腺癌は34.2%, 管状腺癌は8.2%から13.7%と膵管上皮由来の癌は不良である。乳頭腺癌の中には比較的予後の良い癌とされる膵管内乳頭腺癌が含まれていると考えられ, いわゆる通常型膵管癌(ductal carcinoma)の治療成績は決して満足すべきものではない。今回, 我々は浸潤性膵管癌の治療成績から治療法の妥当性を検討し, 治療方針を明らかにすることを目的とした。

### 対象と方法

1965年から1997年12月までに経験した膵管癌(膵管内乳頭腺癌, 嚢胞腺癌, 膵島腫瘍を除く)は504例であった。非手術例46例, 手術例458例, 切除例は135例であった。今回は切除例の中で病理組織学的検討が可能で

あった112例(膵頭部癌77例, 膵体尾部癌35例), および1980年から1997年までの非切除手術例で予後が明らかでない142例を対象とした。進行度分類, リンパ節の群分類, 根治性の評価, 病理学的事項は膵癌取扱い規約(第4版)に準じた。郭清リンパ節の程度により2群以上のリンパ節郭清を施行した例をD2群, 1群のリンパ節郭清に終わった例をD1群, リンパ節郭清を行わなかった例をD0群とし比較した。有意差検定は $\chi^2$ 乗検定, 累積生存率はKaplan-Meier法を用い, 有意差はLogrank法, 一般化Wilcoxon法にて算出, 危険率5%未満を有意差有りとした。

### 結果

1965年から1997年12月までの膵管癌に対する手術切除率は29.5%であった。1988年から1997年までの最近10年間を後期, 1965年から1987年までを前期とすると, 前期の手術切除率は手術298例中切除55例で18.4%であった。一方, 後期の手術切除率は手術160例中切除80例で50.0%と有意( $p<0.0001$ )に後期の切除率が向上していた(Table 1)。

切除例の総合的進行度(以下stageと略記)はstage I 4例(3.6%), stage II 11例(9.8%), stage III 19例(17.0%), stage IVa 63例(56.3%), stage IVb 15例(13.4%)とstage IVが全体の69.7%と約2/3を占めていた

\* 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: 今山 裕康

〒830 0011 久留米市旭町67 久留米大学医学部外科

Table 1 Operative cases for pancreatic adenocarcinoma

		(1965 1997 .12)		
period	operation	resection	resection rate( % )	
1965 1987	298	55	18.4	p < 0.0001
1998 1997	160	80	50.0	
total	458	135	29.5	

( Table 2 ). 腫瘍占居部位で stage IV の占める割合をみると膵頭部に比べ膵体尾部の割合が大きかった ( p < 0.05 ).

切除例の50%生存期間, 1年, 3年, 5年生存率はおのおの1.00年50.0%, 13.4%, 3.6%, 非切除例は0.39年10.6% ,0.7%で5年生存例はなく, 切除例にのみ長期生存例がみられた ( Fig. 1 ).

stage 別の生存率では ,stage I・II と stage III, stage IVa, stage IVb の間 ,stage III と stage IVb の間 ,stage IVa と stage IVb 間に有意差を認めた( Fig. 2 ). また , stage 別生存率をおのおの非切除手術例の生存率と比較した . stage I ~ IVa までは有意差を認めたが , stage IVb では切除例と非切除例の生存率に有意差は認めなかった ( Fig. 1 ).

総合的根治度 ( 以下 , 根治度と略記 ) 別に生存率を比較した( Fig. 3 ). 根治度 A の50%生存期間, 1年, 3年生存率は1.58年, 75.9%, 26.3%, 根治度 B は1.36年, 63.7%, 24.7%, 根治度 C は0.78年, 38.4%, 8.3%で, 根治度 A と根治度 C, 根治度 B と根治度 C の間に有意差 ( p < 0.0001 ) を認めた .

D2群46例, D1群50例, D0群16例であった . D2群の50%生存期間, 1年, 3年生存率は1.01年, 56.6%, 15.6% , D1群は1.06年, 57.6%, 21.7% , D0群は0.61年, 37.5% , 6.2%であり, D0群と D1群, D0群と D2群の間に統

Table 2 Comprehensive stages in 112 patients resected the pancreatic adenocarcinoma

( 1965 1997 )			
stage	the pancreatic head ( % )	the pancreatic body and tail ( % )	total ( % )
stage 1	3( 3.9 )	1( 2.9 )	4( 3.6 )
stage 2	8( 10.4 )	3( 8.6 )	11( 9.8 )
stage 3	18( 23.4 )	1( 2.9 )	19( 17.0 )
stage 4a	39( 50.6 )	24( 68.6 )	63( 56.3 )
stage 4b	9( 11.7 )	6( 17.1 )	15( 13.4 )
total	77( 100.0 )	35( 100.0 )	122( 100.0 )

計学的有意差はないものの D0群に対して D1, D2群の生存率が上がる傾向( p < 0.10 )がみられた . しかし , D1群と D2群の間には有意差はみられなかった . これを stage 別に比較すると , stage I, II, III, IVb で有意差はなかったが , stage IVa では D2群の50%生存期間, 1年, 3年生存率は1.42年, 70.7%, 31.8% , D1群は0.90年, 48.6%, 14.3% , D0群は0.59年, 30.0%で3年生存例はみられず, 郭清度により有意差( p < 0.05 )がみられた ( Fig. 4 ).

郭清度と根治度をみると, D2群の50%は根治度 C であり, D1群の38.8%が根治度 C であった . 反対に, 根治度 C の44.2%は D2群であり, 2群以上のリンパ節郭清を行っても約半分は根治度 C であった .

血管合併切除は切除112例中33例 ( 29.5% ) に施行した . 全例門脈切除 ( 総肝動脈切除, 上腸間膜動脈切除の併設おのおの1例 ) を行い, そのうち17例 ( 51.5% ) に根治度 B 以上が得られた . 血管合併切除の有無で生存率を比較すると, 合併切除施行群の50%生存期間, 1年, 3年, 5年生存率は0.95年, 47.6%, 10.2%, 6.8% , 未施行群は1.12年, 57.3%, 20.2%, 10.8%で有意差

Fig. 1 Cumulative survival curve of the adenocarcinoma of the pancreas resection and non-resection

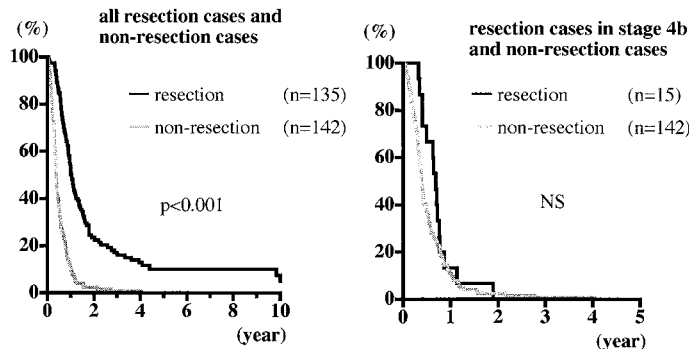


Fig. 2 Cumulative survival curve by comprehensive stage

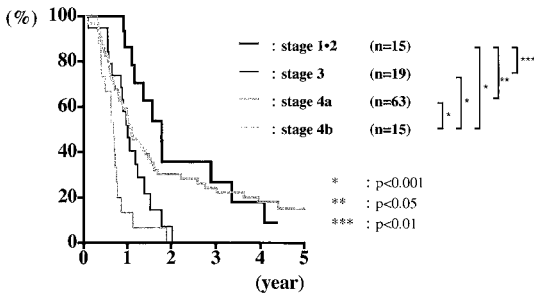
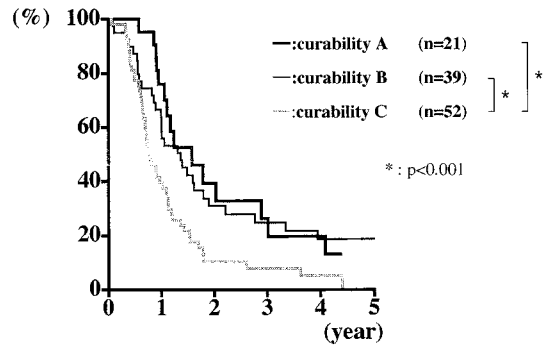


Fig. 3 Cumulative survival curve compared between curability A, B and C



はなかった。

切除例では、術中、切除部位に9~12MeV, 25~30Gyの照射を行っている。術中照射 (intraoperative radiationtherapy: 以下, IORT と略記) 施行の有無で生存率に差はなかった。また, stage および膵周囲剥離面 (ew)陽性, n(+) , 神経叢浸潤 (pi)陽性, 膵後面に接する組織への浸潤 (rp) 陽性の各因子別に治療成績を比較しても有意差はなかった。

非切除例では主腫瘍と上腸間膜動脈周囲に9~12 MeV, 25~35Gyの照射を行っている。照射の有無で生存率を比較すると照射群の50%生存期間, 1年生存率は0.49年, 16.2%, 未照射群は0.38年, 8.7%であった。Logrank 検定で有意差はなかったが, Wilcoxon 検定で有意差 (p<0.05) を認めた (Fig. 5)。

術後の入院期間を切除例と非切除手術例で比較すると, 膵頭部癌の切除例46.8±22.6日, 非切除手術例28.0±22.9日, 膵体尾部癌の切除例40.7±21.2日, 非切除手術例29.4±22.5日と非切除手術例の入院期間が短かつ

た。

考 察

欧米では1972年 Fortner<sup>3)</sup>が regional pancreatotomy を提唱し, 本邦では1977年 translateral retroperitoneal approach による拡大手術(門脈の合併切除, 広範囲後腹膜郭清, 膵頭神経叢の完全切除)が開発され<sup>4)</sup>, さらに臨床病理学的検討からリンパ節郭清の重要性が認識され, 積極的に拡大手術が施行された。教室の手術切除率を後期(最近の10年間)と前期(それ以前)で比較すると, 前期18.4%, 後期50.0%と向上していた。

全国集計<sup>1)</sup>でリンパ節の郭清度をみると, 1996年度膵切除術の D2群45.7%, D1群32.2%, D0群14.9%と圧倒的に D2群が多かった。山本ら<sup>5)</sup>は集計結果報告のなかで郭清度による検討を行い, N(-), N3(+)症例に郭清度による生存率に有意差はなく, N1(+)症例では D1, D2が D0に対して1年, 2年生存率で有意差を

Fig. 4 Cumulative survival curve in pancreatectomy, compared in clearance degree of lymphnode

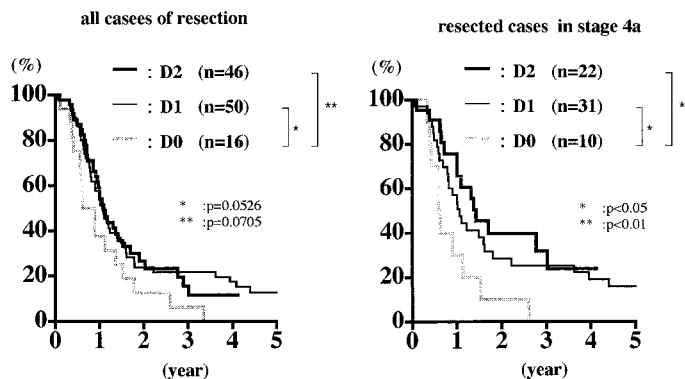
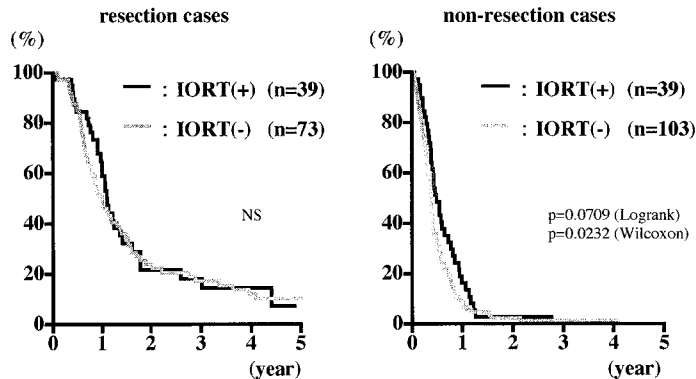


Fig. 5 Cumulative survival curve in patients who underwent intraoperative radiotherapy



認め、N2(+)症例ではD2がD1, D0に対して1年生存率で有意差を認め、術後短期の予後にその意義があると述べているが、根治度に関する統計はされていなかった。今回の検討で郭清度別の生存率をstage別に比較したところ、stage IVaで郭清度による生存率に差があり、また、根治度AとC、BとCの間に生存率の明らかな差があり、治療成績向上のためには根治度B以上の切除を行うことが大切で、拡大手術により根治度B以上を得ることに意義があり、とくにstage IVaでは郭清度をあげ根治度をあげることに意義があると考えられた。しかし、Sindelar<sup>6)</sup>は regional pancreatectomy を検討し生存に寄与しないとしているが、Nagakawaら<sup>7)</sup>は拡大手術を行い耐術肉眼的治癒切除の5年生存率は27%であったと報告し、拡大切除術により生存率の向上がみられたと報告している。ところで、教室のD2郭清の50%が根治度Cであり、その原因の75%が膵周囲剥離面(ew)陽性例であり、切除範囲に問題があったと考えられ、根治度Bを得られる可能性がある場合はさらに拡大切除を行う必要があると考えられた。また、切除例のstage別生存率を非切除手術例の生存率と比較すると、stage IVbの切除例と非切除手術例の生存率に差がなかった。したがって、stage IVbに対して切除を行っても生存率が改善するとは考え難く、stage IVbには切除術の適応はないものと考えられる。切除例と非切除例の術後在院日数を比較すると、非切除例の術後在院日数ははるかに短く、さらに、術後のQOLを考慮すればstage IVbに対しては他の集学的治療の対象とするべきである。

Harrisonら<sup>8)</sup>は膵癌に対する門脈合併切除例の検討から入院死亡率、平均生存期間に差はなく、門脈合併

切除は禁忌ではないと述べている。血管合併切除は技術、医療材料の進歩により血管切除そのものが手術のriskになることはなくなった<sup>9)</sup>。教室の血管合併切除例と非合併切除例の生存率に差はなく、局所進展因子である門脈浸潤(pv)に対して血管合併切除を行い根治度B以上の局所切除を行えば非切除例と同等の生存が得られる可能性がある。したがって、血管合併切除施行の必要条件は切除根治度B以上が得られることである。しかし、先に述べたようにstage IVbでは切除による予後の改善が期待できないので切除術を断念すべきで、pv1でn3症例、pv2以上でn2症例では切除を断念するべきである。ところで、門脈浸潤の程度をpv1かpv2かの確に術前に診断することは難しいことから、門脈浸潤が疑われ、2群リンパ節に転移がある場合は切除術の適応がないと考える。

膵管癌の治療成績向上には切除しても効果が期待できない症例を術前に診断することが大切である。今泉ら<sup>10)</sup>は術前の進展度診断からRP, PV, Aの3因子からなる臨床病期(clinical stage: 以下、CSと略記)分類を行い、CS IVでは全例根治度Cであったと述べ、CS分類の有用性を報告している。stage IVbもしくは根治度Cは外科的切除の適応ではないと考えられ、進展度に見合った治療が成績向上に重要と考えられた。

切除例に対するIORTの有効性には議論があるが<sup>12)</sup>、今回の検討でもIORTの有無で生存率に差がなかった。しかしながら、平岡ら<sup>13)</sup>は拡大切除+広範囲術中照射の症例にのみ長期生存例がみられ、その成績および剖検例より局所制御が可能と報告している。彼らの照射野は上下は大動脈裂孔から下腸間膜動脈分岐部まで、左右は両側精巣(卵巢)動静脈までの広範囲

に照射している。IORT に関しては、その照射野、エネルギー量、線量に施設間に差があり、その評価は一樣ではない。また、非切除例では若干ながら有意差を認めており、IORT に明らかな腫瘍縮小効果がないものの何らかの効果は期待できると考える。

宮崎ら<sup>14)</sup>は stage IV では拡大郭清を行っても局所再発があったと報告し、局所切除の限界を示唆している。一方、山本ら<sup>6)</sup>は全国集計報告の中で切除例に対する IORT の 1 年生存率に差がみられ、リンパ節転移や神経叢浸潤、膵周囲剥離面に対する手術的限界に対して限られた症例では IORT の意義があると述べている。したがって、局所の外科的切除による局所制御には限界があること、IORT に局所を制御する可能性があることから、その照射野、エネルギー量、線量を考慮した prospective study が必要と考える。

#### 文 献

- 1) 斉藤洋一：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) 日本膵臓学会編：膵癌取り扱い規約。第4版。金原出版、東京、1993
- 3) Fortner JG：Regional resection of the cancer of the pancreas. A new surgical approach. Surgery 73：307-320, 1973
- 4) 永川宅和、坂東平一、倉知 圓ほか：膵癌手術における後腹膜郭清法。translateral retroperitoneal approach。医学のあゆみ 111：339-341, 1979
- 5) 山本正博、大橋 修、斉藤洋一：癌の標準手術と治療成績。膵癌の標準手術と治療成績。外科治療 78：46-52, 1998
- 6) Sindelar WF：Clinical experience with regional pancreatectomy for adenocarcinoma of pancreas. Arch Surg 124：127-132, 1989
- 7) Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F et al：Result of extensive surgery for pancreatic cancer. Cancer 77：640-645, 1996
- 8) Harrison LE, Klimstra B, Bernnan MF：Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection. Ann Surg 224：342-349, 1996
- 9) 尾形佳郎、菱沼正一、高橋 伸ほか：膵癌治療の変遷。膵癌の治療。血行再建。日外会誌 98：615-621, 1997
- 10) 今泉俊秀、羽生富士夫、中迫利明ほか：術前進展度診断からみた膵頭部癌に対する拡大手術の適応選択。日消外会誌 25：1186-1189, 1992
- 11) Farrell TJ, Barbot DB, Rosato FE：Pancreatic Resection Combined with Intraoperative Radiation Therapy for Pancreatic Cancer. Ann Surg 226：66-69, 1997
- 12) 滝 崇正、木下 平、小西 大ほか：膵癌治療の最前線。膵頭部癌に対する標準手術と術中照射。日消外 17：179-184, 1994
- 13) 平岡武久、金光敬一郎、辻 龍也：膵癌治療の変遷。膵癌切除例に対する術中照射の評価。日外会誌 98：628-632, 1997
- 14) 宮崎逸夫、永川宅利、萱原正都：膵癌治療の最前線。膵頭部癌に対する拡大手術。日消外 17：187-191, 1994

#### An Evaluation of Surgical Treatment for Pancreatic Adenocarcinoma

Hiroyasu Imayama, Hisafumi Kinoshita, Kouji Okuda, Masao Hara, Shuuichi Fukuda,  
Takenori Sakai, Shuuichi Sajima, Mitsuo Hashimoto,  
Naofumi Eriguchi and Toshimichi Nakayama\*

Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, ST. Mary's Junior College\*

We investigated standards for determining surgical treatment of pancreatic cancer according to the surgical results in Kurume University Hospital from 1965 to 1997, using the classification of pancreatic carcinoma (JPS). A significant difference ( $p < 0.001$ ) was noted in the cumulative survival rate between the resection and the non-resection groups. Furthermore, the 50% survival time and the 1- and 3-year survival rates were 1.00 years, 50.0%, and 13.4% in the resection group, and 0.39 years, 10.6%, and 0.7% in the non-resection group, respectively. As for Stage 4b, no difference in the survival rate between the resected and the non-resected cases was found. The survival rates varied greatly with the degree of curability, so that, long-term survival required a curability of A or B. There was no difference in the survival rate according to lymphnode dissection degree and intraoperative radiation therapy. Therefore, we concluded the following: 1) in stage 1, 2 and 3, extended operation is required; 2) in stage 4a, if extended operation obtains a curability more than B, the pancreas should be resected, or else should be resected; 3) in stage 4b, another therapy is needed.

Reprint requests: Hiroyasu Imayama Department of Surgery, Kurume University School of Medicine  
67 Asahi-machi, Kurume, 830 0011 JAPAN