

予後因子ならびに手術術式からみた 浸潤性膵管癌の治療戦略

帝京大学第1外科

天野 穂高 高田 忠敬 安田 秀喜 吉田 雅博

これまでの、本邦における浸潤性膵管癌(膵癌)に対する治療方針は、拡大手術が一般的であった。しかし、高度進行例では、拡大手術によっても予後の改善は明らかではなく、遠隔成績や術後の quality of life(QOL)を考慮した手術適応・術式決定が重要な課題となってきた。今回の検討では、腫瘍の進展が高度になるに伴い有意に予後不良であったが、門脈系への浸潤では、浸潤例の中にも長期生存を認めた。リンパ節郭清ではn₁症例に対するD₀、D₁、D₂の間に有意な生存率の差を認めた。幽門輪温存膵頭十二指腸切除術はWhippleと比較して、有意に予後良好であり、また、術後のQOLに優れ、膵癌に対する基本的な術式と考えられた。長期生存には、治癒切除が必要であり、治癒切除を可能とするリンパ節郭清、門脈合併切除をふくむ後腹膜郭清が重要と考えられ、現時点での治療方針と考えられた。

Key words : invasive ductal carcinoma of the head of the pancreas, extended pancreatoduodenectomy, pylorus-preserving pancreatoduodenectomy

はじめに

これまでの本邦における浸潤性膵管癌(膵癌)に対する治療方針は、門脈切除、広範囲リンパ節郭清と神経叢切除を伴う積極的な拡大手術が一般的であり、拡大手術により膵癌の切除率は向上してきた^{1,2)}。しかし、高度進行例では、拡大手術によっても遠隔成績の改善は明らかではなく、拡大手術に起因する難治性下痢、消化吸収障害は術後の quality of life(QOL)を低下させた³⁾⁻⁶⁾。一方、QOL改善を目的とし、膵癌に対して pylorus-preserving pancreatoduodenectomy(PPPD⁷⁾⁻⁹⁾を適応とする施設が次第に増加してきた。

膵癌の予後を規定する要因として、腫瘍の進行度が最も大きな影響を持つと考えられるが、手術術式の相違(血管合併切除、リンパ節郭清範囲、胃切除)が遠隔成績の改善に寄与するか否かについて今回検討を加え、現時点における膵癌に対する治療戦略について報告した。

対象および方法

1982年から1998年9月までに当科で膵頭十二指腸切除術を施行した浸潤性膵管癌62例(PPPD 37例、Whipple 25例)および1981年から1996年の膵癌全国登録(全国登録)のうち、膵頭部管状腺癌2,980例を対象とし、以下の項目について分析を行った。1. 門脈系への浸潤(pv)、動脈系への浸潤(a)、膵外神経叢浸潤(pl)の程度と遠隔成績、2. リンパ節転移(n)とリンパ節郭清程度(D)と遠隔成績、3. リンパ節番号の転移頻度、4. 手術術式の相違(PPPDとWhipple)と遠隔成績、5. 総合的根治度(cur)と遠隔成績について検討した。統計学的検討は、SASのバージョン6.12を用い、累積生存率は、Kaplan-Meier法を用いた。有意差検定は、Log-Rank testで行い、危険率5%未満を有意差ありと判定した。

結 果

1. 門脈系への浸潤、動脈系への浸潤、膵外神経叢浸潤の程度と遠隔成績

全国登録のうち、1993年から1996年の872例について組織学的所見(pv, a, pl)から見た生存率の検討を行った。いずれの因子においても、腫瘍の進展に伴い生存率は有意に不良であった(Log-Rank test, p<

Fig. 1 Cumulative survival rate by pathological findings
 The Pancreatic Cancer Registration Committee of the Japan Pancreas Society
 (872 resected cases, 1993 ~ 1996. tublar adenocarcinoma of the pancreatic head)
 As tumor extent to large vessels(pv, a)and nerve plexus(pl) , survival rate became statistically poor. But in some cases with portal vein invasion, portal vein resection might prolong the survival.

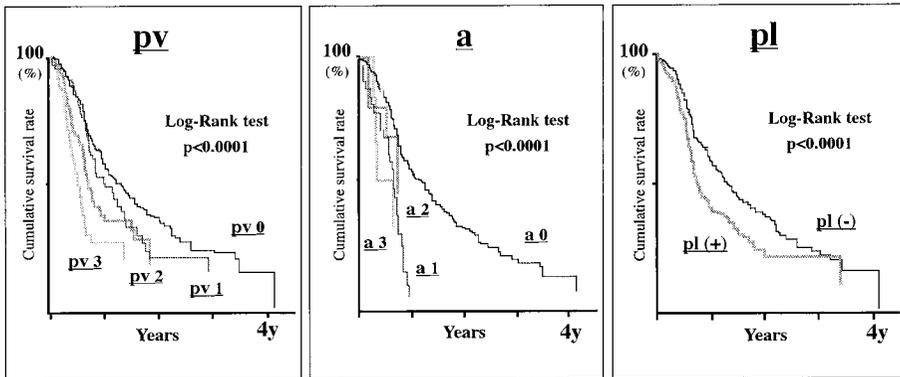
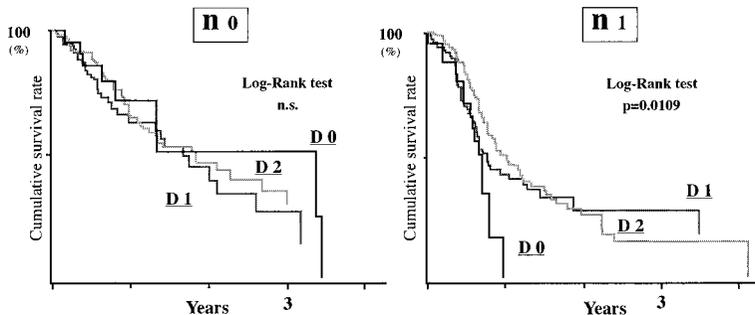


Fig. 2 Cumulative survival rate by extent of lymph nodes dissection
 The Pancreatic Cancer Registration Committee of the Japan Pancreas Society
 (872 resected cases, 1993 ~ 1996. tublar adenocarcinoma of the pancreatic head)
 There were no statistical differences in survival rate among the degrees of lymph node dissection for n₀. There were statistical in survival rate among the degrees of lymph node dissection for n₁.



0.0001). 各因子別に見ると、門脈系への浸潤では、浸潤例の中に比較的長期生存する症例を認めたのに対し、動脈系の浸潤例では、長期生存例は認めなかった (Fig. 1) .

2. リンパ節転移とリンパ節郭清程度と遠隔成績

全国登録のうち、1993年から1996年の872例について組織学的リンパ節転移(n)とリンパ節郭清程度(D)から見た生存率について検討した。n₀症例に対するD₀、D₁、D₂の間に有意差は認めなかったが、n₁症例に対するD₀、D₁、D₂の間に有意差 (Log-Rank test, p=0.0109) を認めた (Fig. 2) . n₂、n₃症例に対するD₀、

D₁、D₂の間に有意差は認めなかったが、D₁、D₂に遠隔成績が改善される傾向を認めた (Fig. 3) .

3. リンパ節番号別の転移頻度

膵頭部前後部リンパ節 (13ab, 17ab) に転移頻度が高かった。ついで、現行の膵癌取扱い規約では第2群に分類される16b₁、14aの転移頻度が高かった (Fig. 4) . 第1、2、3群の分類と実際の転移頻度の間に不統一を認めた。

4. 手術術式の相違と遠隔成績

全国登録のPPPDとWhippleとの生存率の比較では、PPPDは有意に遠隔成績が良好であった (Log-

Fig. 3 Cumulative survival rate by extent of lymph node dissection
 The Pancreatic Cancer Registration Committee of the Japan Pancreas Society
 (872 resected cases, 1993 ~ 1996, tubular adenocarcinoma of the pancreatic head)
 There were no statistical differences in survival rate among the degrees of lymph node dissection for n_2 and n_3 .

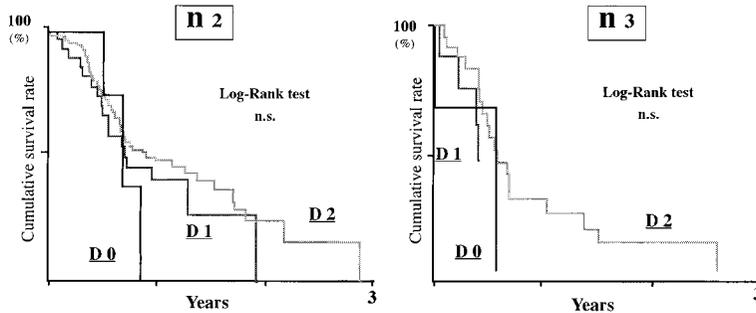
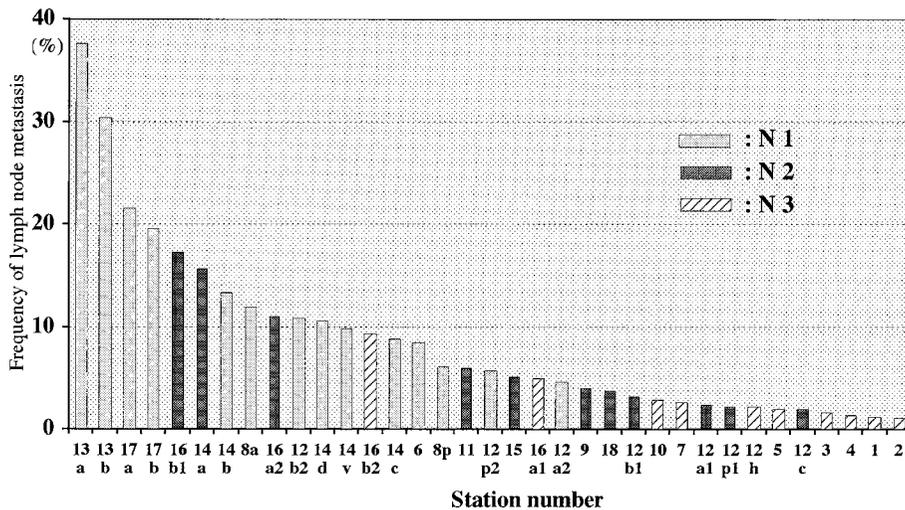


Fig. 4 Frequency of lymph node metastasis is different from N number decided by Japan Pancreas Society.
 The Pancreatic Cancer Registration Committee of the Japan Pancreas Society
 (2,980 resected cases, 1981 ~ 1996, tubular adenocarcinoma of the pancreatic head)



Rank test, $p < 0.05$). 性, 年齢, 総合的進行度, リンパ節郭清程度, 総合的根治度の背景因子には, 両群間に有意差を認めなかった (Fig. 5). 自験例でも, 全国登録と同様に PPPD は Whipple と比較して有意に遠隔成績が良好であった (Fig. 6).

5. 根治度と遠隔成績

総合的根治度から見た生存率では, 全国登録, 自験例ともに, cur A, B, C の間に有意差を認め, cur C の遠隔成績は不良であった (Fig. 7, 8).

考 察

膵癌は 極めて予後不良な消化器癌の 1 つである¹⁾. 早期診断がいまだに困難であり, 治療の対象となる膵癌の多くは依然として進行癌である. 進行膵癌では膵周囲の大血管, 神経叢および後腹膜への浸潤, また, 広範なリンパ節転移を高率に認め, 根治手術を困難とする. このような進展様式を特徴とする膵癌に対して, これまで本邦では, 血管合併切除, 神経叢切除および広範囲リンパ節郭清を伴う積極的な拡大手術が施行さ

Fig. 5 Cumulative survival rate by operative method and comparison of clinicopathological features

The Pancreatic Cancer Registration Committee of the Japan Pancreas Society (872 resected cases, 1993 ~ 1996. tubular adenocarcinoma of the pancreatic head)
Survival rate after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy showed statistically better survival rate than that after Whipple procedure. There were no statistically significant differences in patients' background between the two groups.

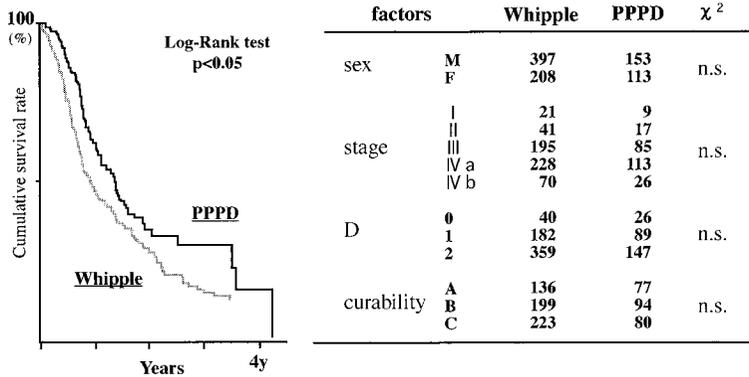


Fig. 6 Cumulative survival rate by operative method
First Department of Surgery, Teikyo University
(62 resected cases, 1982 ~ 1998. Invasive ductal carcinoma of the pancreas head)

Survival rate after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy showed statistically better survival rate than that after Whipple procedure.

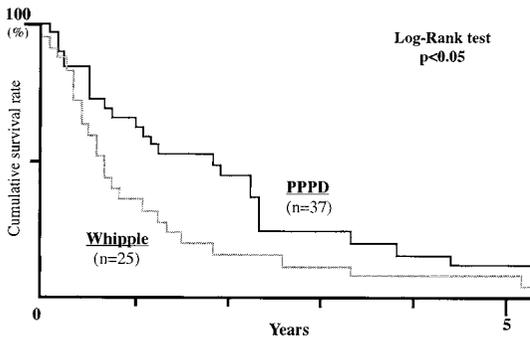
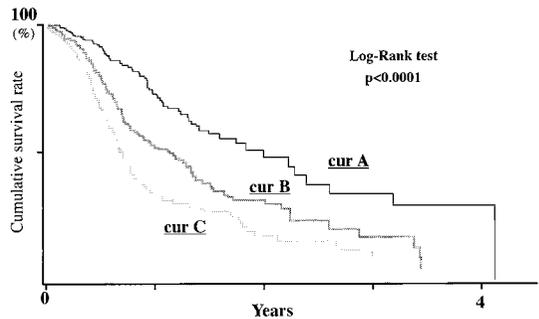


Fig. 7 Cumulative survival rate by curability
The Pancreatic Cancer Registration Committee of the Japan Pancreas Society
(872 resected cases, 1993 ~ 1996. tubular adenocarcinoma of the pancreatic head)

There were statistical differences in survival rate among curability.



れてきた¹⁾⁻⁴⁾。その結果、切除率の向上を認めましたが、進行例での予後の改善は困難であり、また、拡大手術に起因する難治性下痢、消化吸収障害は術後のQOLを低下させた。以上の結果をふまえ、これまでの一律的な拡大手術ではなく、遠隔成績やQOLを考慮にいれた手術適応についての報告が次第に増えてきた⁵⁾⁻⁸⁾

限られた症例数で拡大手術の意義を明らかにするのは困難であり、今回の検討では全国登録のoriginal dataをもとに、血管合併切除、リンパ節郭清、胃切除

が遠隔成績の改善に寄与するか否かについて分析を行った。

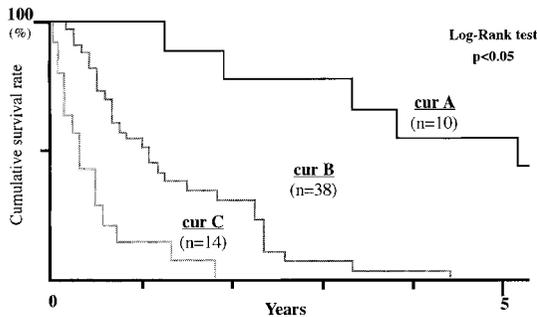
大血管への浸潤から見た生存率の検討では、動脈系の浸潤例では、長期生存は認めなかったが、門脈系への浸潤例の中に比較的長期生存する症例を認めた。したがって、門脈切除による遠隔成績の改善が期待されるのに対して、動脈切除では遠隔成績の改善は認められず、動脈切除の適応は現時点ではないと考えられた。

組織学的リンパ節転移とリンパ節郭清程度から見た

Fig. 8 Cumulative survival rate by curability

First Department of Surgery, Teikyo University
(62 resected cases, 1982 ~ 1998. Invasive ductal carcinoma of the pancreas head)

There were statistical differences in survival rate among curability.



生存率の検討では、 n_1 症例に対する D_0 , D_1 , D_2 の間に有意差を認め、リンパ節郭清の意義を認めた。リンパ節番号別の転移頻度の検討では、膵頭前後部リンパ節 (13ab, 17ab) に転移頻度が高かったが、現行規約では第2群に分類される16b₁, 14aの転移頻度がつきに高く、第1群に分類されるリンパ節の多くより高い転移率を示した。リンパ節群分類は、転移頻度、郭清効果、リンパの流れを考慮して決定されるべきであり、現行の膵癌取扱い規約のリンパ節群分類は、いくつかの点で矛盾があると考えられた。これらをふまえて、新しいリンパ節群分類の提案がされている¹⁰⁾が、教室ではfirst stationを13ab, 17abとし、second stationを6 β ap, 9, 12a₂b₂p₂, 14abcdv, 16a₂b₁と分類し、基本的的な郭清範囲(拡大郭清)はsecond stationまでを最低限郭清するものとしている。

PPPDは、Traversoら¹¹⁾の報告以来、本邦でも次第に施行されるようになってきた。教室では膵頭部領域癌に対して1985年よりPPPDを施行してきた^{7,8)}。PPPD術後の評価として、術前と術後1年目の体重の比較を行い、PPPDで103.4 \pm 6.2%、Whippleで90.2 \pm 5.2%であること、また、光野分類から見たと社会復帰の程度からもPPPDが良好であることを報告してきた⁸⁾。一方、PPPDを選択することによる根治性の問題について、組織学的検討による報告がなされている¹²⁾。教室では、十二指腸浸潤、胃周囲リンパ節転移を伴わない症例をPPPDの適応としてきた。遠隔成績から見た今回の検討では、PPPDはWhippleと比較して予後が良好であり、適応条件を厳密にとれば、PPPD

は膵癌に採用しうる術式と考えられた。

総合的根治度から見た生存率の検討では、長期生存には、治癒切除が必須であり、cur A, Bを可能とする術式が必要と考えられた。一方、非治癒切除となった症例の遠隔成績は不良であり、非切除例と同じ程度の成績しか得られなかった。したがって、拡大手術を行っても、非治癒切除となる場合は、もはや切除の対象にはなりえないものと考えられた。

教室の現時点における膵癌治療の基本方針を示す。術前診断で治癒切除術が可能と考えられる症例を切除対象とし、十二指腸浸潤、胃周囲リンパ節転移を伴わない症例ではPPPDを選択する。リンパ節郭清範囲は前述したsecond stationまでとし、門脈浸潤が疑われる場合や門脈浸潤例では、門脈切除を施行する。上腸間膜動脈の全周性の神経叢切除を伴う後腹膜郭清を施行し、cur B以上をめざす。

これらの治療方針のうち、今回の検討により、PPPD、門脈切除およびリンパ節郭清の意義は、ある程度明らかになってきた。一方、至適なリンパ節郭清の決定、神経叢切除の意義などは今後の検討課題であり、これらの拡大手術の意義を明らかにするためには、prospective randomized trialによる検討が今後必要であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 小針雅男, 砂村真琴, 遊佐 透ほか: 膵癌に対する術式選択. 外科 55: 1505-1508, 1993
- 3) Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H et al: Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer: feasibility, validity, limitations. World J Surg 19: 653-660, 1995
- 4) Ishikawa O: Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatotomy for adenocarcinoma of the pancreas. Hepatogastroenterology 43: 320-325, 1996
- 5) 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
- 6) 川原田嘉文, 長沼達史, 東口高志ほか: 膵癌外科治療の変遷と将来; 膵癌取扱い規約の国際化に向けて. 消外 21: 1025-1037, 1998
- 7) Takada T: Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: technique and indications. Hepatogastroenterology 40: 422-425, 1993
- 8) Takada T, Yasuda H, Amano H et al: Results of a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for

- pancreatic cancer : a comparison with results of the Whipple procedure. Hepatogastroenterology 44 : 1536-1540, 1997
- 9) 尾形佳郎, 菱沼正一, 松井淳一ほか : 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 . 消外 18 : 49-57, 1995
- 10) Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y et al : Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treatment by an extended pancreatotomy. Surgery 121 : 244-249, 1997
- 11) Traverso LW, Longmire WP : Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 146 : 959-962, 1978
- 12) 中迫利明, 羽生富士夫, 今泉俊秀ほか : 膵頭十二指腸領域癌に対する全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術の適応 組織学的検討から . 日消外会誌 23 : 2532-2537, 1990

Strategy for Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreatic Head Based on Clinicopathological Features, Operative Method and Post-operative Status

Hodaka Amano, Tadahiro Takada, Hideki Yasuda and Masahiro Yoshida
First Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine

Extended pancreatoduodenectomy, to remove a wide range of lymph nodes and nerve plexus, has been widely applied in pancreatic head cancer in Japan. However, long-term survivors were rare in advanced cases who frequently underwent non-curative resection and even aggressive extended operations. In addition, patients' quality of life (QOL) became worse by extended operation. Because curative resection may result in longer survival eventhough QOL may worsen, candidates for extended operation should be carefully selected. In this study, 872 cases of pancreatoduodenectomy were analyzed. As tumor extended to large vessels and nerve plexus, the survival rate statistically declined. However in some cases with portal vein invasion, portal vein resection may prolong survival. There were statistical differences in the survival rate between the degree of lymph node dissection, D₀ to D₂, for n₁ cases. The survival rate after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy(PPPD)was statistically better than after Whipple procedure. However there were no statistically significant differences in patients' backgrounds between these two groups. Furthermore, postoperative QOL after PPPD was better than after Whipple procedure. Therefore, our preferred strategy for pancreatic head cancer is to perform extended PPPD, to remove a wide range of lymph nodes and nerve plexus, and to resect the portal vein in cases of portal vein invasion, to obtain curative resection.

Reprint requests : Hodaka Amano First Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine
2-11-1 Kaga-cho, Itabashi-ku, Tokyo, 173-8605 JAPAN