日消外会誌　32（4）：1122～1126，1999年

特集17

長期予後とQOLからみた浸潤性膵管癌の治療

福岡大学第1外科，同　第1病理*

眞栄城兼清　池田　靖洋　濱田　義浩　岩永　真一
篠原　貫之　宮崎　　亮　安波　洋一　中山　吉福*

長期予後とquality of life（QOL）という観点から，浸潤性膵管癌の治療戦略について検討した．1984年4月より1998年2月までに膵切除術を行った通常型膵管癌88例（切除術41.5%）を対象とした．占居部位は膵頭部62例，体部15例，尾部4例，2区域以上7例であった．この中から術後3年以上生存したものを長期群（15例），1年未満で再発死亡したものを短期群（26例）とした．2群間の臨床像と病理組織像を比較すると，長期群では膵酵素高値例が80%を示し，ERCPで診断される例が多かった．組織像において長期群は膵周囲浸潤が軽微な症例に限られ，門脈内腔に癌の露出した症例に長期生存はなかった．術直後からの化学療法は短期死亡を減少させ，生存率で一定の効果が得られた．画期的な治療法が望めない現状では正確な進展度診断に基づいて，長期予後とQOLを考慮した細かい治療方針の設定が必要である．

Key words： treatment of pancreatic carcinoma, chemotherapy for pancreatic carcionoma, Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for pancreatic carcinoma

I．はじめに

通常型膵管癌の多くは，手術の限界ともいえるような拡大郭清を駆使しても依然として予後不良である[1]．根治性が乏しいにもかかわらず，quality of life（以下，QOL）を無視した過大な手術侵襲の結果，予後をさらに悪化させている症例も少なくない．一方，その中にあって，長期生存例が増加してきていることも事実である．したがって，膵管癌すべてに対する有効な治療法のない現状においては根治性の追求だけでなく，QOLも考慮した治療体系の確立が必要である．

本稿では，長期生存例と短期死亡例の比較により，長期予後とQOLの観点から浸潤性膵管癌の治療戦略について報告する．

II．対象と方法

1984年4月より1998年2月までに教室で経験した通常型212例の中から切除術を施行した88例（切除術41.5%）を対象とした．病変の占居部位は頭部62例，体部15例，尾部4例，2区域以上7例であった．年齢は25歳～82歳，平均年齢63±10歳で，性別は男性59例，女性29例であった．この中から，術後3年以上生存したものを長期群（15例），術後1年未満で再発死亡したものを短期群（26例）とし，(1) 臨床像の特徴，(2) 施行術式とQOL，(3) 病理組織像と予後，(4) 化学療法の効果の各項目について検討した．

手術所見および病理学的事項は日本膵臓学会編膵癌取扱い規約（第4版）に準じた．統計学的処理に関して，生存率はKaplan Meier法により算出し，生存期間の有意差検定は多重比較検定を用い，$p<0.01$を有意差ありと判定した．

III．成　　績

（1）臨床像の特徴

臨床像の特徴として，長期群では15例中11例（73%）が血液生化学的検査において膵酵素値の上昇を認めたのに対して，短期群では73%の症例が腫瘍マーカー高値を示していた．とくに浸潤の程度が少ない症例ほど膵酵素値の上昇が高度であった．また，初発症状から膵癌と診断されるまでの期間を両群間で比較すると，長期群は発症から平均4.3か月で診断されていたのに対し，短期群では平均5.8か月を要していた．短期群の中には長期間，症状があるにも関わらず，他の治療を受けていた症例が多数含まれていた．

＊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：眞栄城兼清
〒814-0180　福岡市城南区七隅7―45―1　福岡大学医学部第1外科

Table 1　Clinical characteristics of pancreatic carcinoma

	Elevation		Initial diagnosis			
	pancreatic enzyme	tumor markers	US	CT	ERP	Others
Group Ⅰ	11/15	7/15	3/15	1/15	11/15	0
Group Ⅱ	11/26	19/26	10/26	10/26	2/26	1/26

Group Ⅰ : patients who survived more than 3 years
Group Ⅱ : patients who survived less than 1 years

癌を最初に指摘しえた画像診断法をみると，長期群では15例中11例（74%）が内視鏡的膵管造影（ERP）で診断されていた．一方，短期群26例はUSとCTで指摘された症例が多く，USあるいはCTで最初に指摘されるものには長期生存例が少なかった（**Table 1**）．

（2）施行術式とQOL

術式は膵頭十二指腸切除術（PD）18例，幽門輪温存膵頭十二指腸切除術（PpPD）49例，膵全摘術（TP）1例，尾側膵切除術（DP）20例であった．これらに加えて，門脈合併切除術22例と肝，腎，大腸などの他臓器切除を5例に併施し，D2もしくはD1+αのリンパ節郭清を行った．

長期群と短期群で術式を比較すると，PDや門脈合併切除術は短期群に多く，他臓器合併切除はDPを行った長期群に2例みられた．

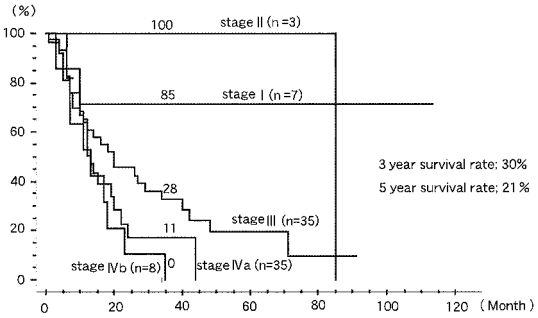
術後早期合併症は腹腔内膿瘍3例，腹腔内出血2例，敗血症2例を経験し，在院死亡を3例（3.4%）に認めた．晩期合併症として消化吸収障害に起因する脂肪肝8例と難治性下痢・腹水3例を認め，その中の3例は約3か月間の栄養改善を目的とした入院治療を行った．また，門脈合併切除の2例に門脈圧亢進症による消化管出血がみられた．

（3）病理組織像と予後

切除全症例の術後成績は3年生存率30%，5年生存率21%であった．総合的進行度はstage Ⅰが7例，Ⅱ3例，Ⅲ35例，Ⅳa 35例，Ⅳb 8例でありおのおのの3年生存率はstage Ⅰ；85%，Ⅱ；100%，Ⅲ；28%，Ⅳa；11%を示していた．同様に5年生存率はそれぞれⅠ；85%，Ⅱ；100%，Ⅲ；17%であったが，stage Ⅳに5年生存例はなかった（**Fig. 1**）．

長期群の組織像から各因子を検討すると，前方被膜への浸潤（s）では尾部癌の1例がs2であったのを除き，残りすべての症例はs0ないしs1であった．膵後面に接する組織への浸潤（rp）においては，rp2, 3に長期生存例はなく，十二指腸壁への浸潤（du）もdu2までの症例に限られていた．また，門脈系静脈壁への浸潤（pv）については，頭部癌のpv1の1例と尾部癌の1例（pv3）を除けば，残りはすべて門脈壁に浸潤を認めない症例であった．リンパ節転移（n）に関しては，n1が5例に認められ，その中の4例は3年以上再発なく生存中である．膵周囲剥離面における癌浸潤（ew）では，13例がew（－）に対し2例がew（＋）であった．ew（＋）の中の1例は術後5年1か月経過した現在も再発なく健在である．総合的進行度をみると，stage Ⅰが4例，Ⅱ1例，Ⅲ9例，Ⅳa 1例であった（**Table 2**）．

Fig. 1　Postoperative survival according to JPS* conclusive stage classification for patients who underwent resection of pancreatic carcinoma
*JPS：Japan Pancreas Society



（4）化学療法の効果

短期死亡例の死因を分析すると，手術的に根治度Aが得られているにもかかわらず26例中18例，69%が肝転移によるものであった．短期死亡を抑制する目的で術直後から化学療法を併用し，その効果について検討した．**Fig. 2**に教室のregimenを示す．まず，術直後にマイトマイシンC（MMC）を4から8mg静注し，1週間後に同量のMMC 1回と5-Fu 250mgを3日間連続して静脈内投与する．さらに，1週間おいて同じ量の5-Fuを連続3日間投与し，以後，経口開始と同時に経口剤のUFTを1,500mg/日使用している．投与量についてはrisk factorの有無，手術侵襲の程度により増減している（**Fig. 2**）．

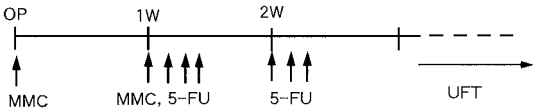
化学療法施行群30例と非施行群42例を術後1年以内の再発死亡例数で比較すると非施行群24例に対し施行群4例と，死亡数が治療により減少した．とくに，stage Ⅲでその差が大きくみられた．また，生存期間と累積生存率からをみても，両群間で有意差がみられた（$p<0.01$）（**Fig. 3**）．

Table 2　Histological findings and outcome in patients with pancreatic carcinoma surviving more than 3 Years

case	class.	s	rp	ch	du	pv	a	t	n	ew	ts(mm)	stage	prognosis of post-op	
① 57 M	tub 2	0	0	1	0	0	0	t1a	−	−	13 × 10	Ⅰ	13y3m	alive
② 50 M	tub 1	0	0	0	2	0	0	t2	−	−	42 × 9 × 9	Ⅲ	5y9m	dead(local recurrence)
③ 74 F	tub 1	0	0	0	0	0	0	t1a	−	−	20 × 20 × 13	Ⅰ	7y9m	alive
④ 61 M	tub 1	0	0	−	−	0	0	t1b	−	−	49 × 18 × 17	Ⅱ	7y1m	dead(Liver metastasis)
⑤ 53 M	tub 2	0	0	−	−	0	0	t1a	−	−	15 × 12 × 12	Ⅰ	5y9m	alive
⑥ 53 F	tub 1	0	0	−	−	0	0	t1a	−	−	36	Ⅰ	5y8m	alive
⑦ 73 F	tub 2	1	1	2	2	0	0	t2	−	＋	43 × 35 × 34	Ⅲ	3y6m	dead(local reurence)
⑧ 69 F	tub 1	1	0	0	2	0	0	t2	1	−	28 × 24 × 17	Ⅲ	7y6m	alive
⑨ 76 M	tub 2	1	1	−	−	0	0	t2	−	−	23 × 15 × 15	Ⅲ	4y	dead(Peritoneal dissminatior)
⑩ 53 M	tub 2	1	1	3	0	1	0	t2	1	＋	19 × 12 × 6	Ⅲ	5y1m	alive
⑪ 41 M	tub 2	1	1	3	0	0	0	t2	1	−	18 × 13 × 15	Ⅲ	3y5m	alive
⑫ 56 F	tub 1	2	0	0	0	3	2	t3	−	−	35 × 35 × 34	Ⅳa	3y7m	dead(other desease)
⑬ 53 M	tub 1	0	1	3	0	0	0	t2	1	−	30 × 28 × 23	Ⅲ	4y	alive
⑭ 61 F	tub 2	0	0	3	1	0	0	t2	1	−	12 × 11 × 15	Ⅲ	3y6m	alive
⑮ 70 M	tub 1	1	1	0	0	0	0	t1b	0	−	45 × 25 × 25	Ⅱ	3y	alive

tub 1 : well-differentiated type, tub 2 : moderately differentiated type

Fig. 2　Adjuvant chemotherapy

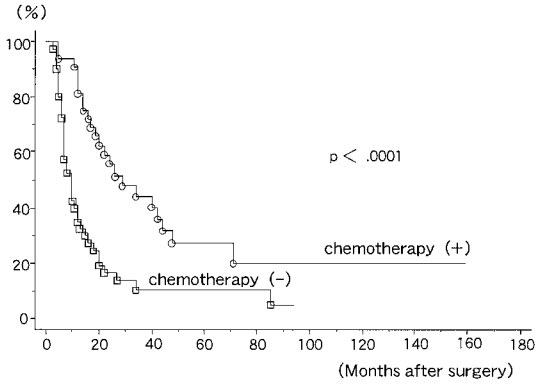


Mitomycin C; MMC 4～ 10 mg / iv.

5-Fluorouracil ; 5-Fu 250 mg / m²/ day / iv.

UFT 1500 mg / day / PO.

Fig. 3　Effects of postoperative chemotherapy on patients survival



Ⅳ. 考　察

膵管癌の予後が依然として向上しない要因の１つに，外科治療の限界を越えた高度進行癌が多数を占めていることがある[1]．画像診断法の急速な進歩により，膵管癌の早期診断は困難でなくなりつつある[2]．膵管癌の治療成績を良くするには，予後の良い膵癌を少しでも多くみつける努力が必要である．

自験例における臨床的特徴の検討結果からみると，長期群は短期群に比べて膵酵素高値例の多い傾向が表われていた．従来から指摘されてきたように，膵炎症状を呈す症例の中に根治性の高い膵管癌が多いことを示していた[3]．また，診断を進めて行くさいには精度の高い診断法を早く行い，いたずらに経過観察や US・CT などの簡便な検査法で癌の除外診断をすべきでないことも指摘できよう．根治可能な膵管癌を増やしていくためには，可及的すみやかに膵管造影をはじめとする膵管精査を実施することが重要であると考える．

術式に関して，教室では PpPD[4]を1986年３月より膵頭部癌に対する基本術式として採用してきた．本術式は PD に比較して術後の機能脱落が少ないため悪性腫瘍への適応も拡大されてきた[5)6]．懸念される幽門下リンパ節については，再手術および剖検時の検索でみる限り再発を認めていない．また，長期群の頭部癌10例中９例は PpPD 施行例であり，長期予後の観点からも根治性で PD に劣るものではなく，十二指腸第１部への浸潤例を除けば頭部癌の基本術式として問題ないと思われる．

膵管癌に対する門脈合併切除は，本邦でも各施設で積極的に行われるようになり，切除率の向上に寄与している．教室では頭部癌68例中22例（32%）に門脈合

併切除を行い，２例に３年５か月と５年１か月の生存が得られた．しかし，その組織像をみるとそれぞれ pv 0と pv1であり，pv2以上には長期生存例はなく，とくに，血管内腔に癌の露出した浸潤例は早期に肝転移をきたし死亡している．門脈切除が膵管癌の切除率を向上させているのは確かであるが，必ずしも長期予後を改善させているとは言い難い面もある[7]．門脈切除が安全に行われるようになり，切除自体困難ではなくなったが，門脈などの大血管浸潤例では同時に他の局所因子も陽性であることが避けられない．自験例において同じ stage での局所因子陽性数を比べると，長期群は短期群より少ない結果が得られた．したがって，門脈切除にさいしては，切除の可否だけでなく，各進展度因子や予後を考慮した上で適応を決めるべきである．その場合，教室では CT および血管造影検査に加えて超音波内視鏡（EUS）所見を重視している．EUS により門脈内腔に突出した結節状隆起像として描出される場合には狭窄の程度に関わらず早期に肝転移を来たし易いため，根治の可能性が少ないと判断し QOL を優先した術式を選択している．さらに，長期群の組織像から各進展因子をみると，大部分の症例が s1, rp 1, pv1, du2, n1以下であることから，これ以上に進展した症例では必ずしも拡大手術に固執すべきではないと考えている．そのためには術中所見だけでなく，術前の精密な進展度診断が要求されることは言うまでもない．

拡大手術の導入により根治度の向上がみられる反面，郭清に伴う QOL の低下が問題となってきた．手術手技や周術期管理の発達により手術の安全性は向上したが，過大な手術侵襲のため QOL の回復に長期間を要する症例が増加している[8]．教室における PpPD の術後成績からみると，拡大郭清による栄養障害の改善には１年以上を要した．術後の QOL からみた場合，１年以上の生存が期待できない高度進行例には拡大郭清の意義は乏しいといえよう．また，自験例で短期死亡例の69％が肝転移によるものであることから，遠隔転移への対策がなされなければ局所制御の効果は半減すると考えている．しかしながら，遠隔転移の防止策にしても癌の転移機序，補助療法の有効性や侵襲下での生体に与える影響などについて解明しなければならない点を残しており，実施面で容易ではない．近年，膵癌切除例に対する化学療法の有用性が報告され[9)10]，教室でも術後早期再発に対処するため全身抗癌剤投与を行ってきた．化学療法の実施時期に関して，膵管癌の多くが術前より潜在的に肝転移の準備状態にあるという事実から[11]，術直後から投与することが望ましいと考えている．薬剤としては，容量依存性の MMC を直後に使用し，以後時間依存性の5-Fu を維持療法に用いているのも上記理由からである．自験例での成績をみると，術後化学療法施行群は１年生存率81.4％，２年生存率45.3％，３年生存率28.3％で，非施行群のそれぞれ35％，10.2％，10.2％に比べて有意に高い生存率が得られた．とくに，根治的切除率の高い stage III でその差がみられたことから，さらなる工夫を加味すれば膵管癌に対する有効な併用療法として期待できることが示唆された．教室の regimen は拡大手術例にも安全に施行できること，門脈や肝動脈投与のように特別な手技を必要としない利点がある．今後，症例の集積により stage を統一した上で評価を行う必要があると考えている．

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）池田靖洋, 真栄城兼清, 古田　耕ほか：膵管癌の早期診断―膵管造影（ERP）の意義と限界．胆と膵　**14**：135―140, 1993
3）高木國夫：膵癌の早期診断における血液生化学検査法の意義と限界．胆と膵　**14**：103―106, 1993
4）Traverso LW, Longmire WP：Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet **146**：959―962, 1978
5）Grace PA, Pitt HA, Longmire WP：Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. Br J Surg **73**：647―650, 1986
6）Yeo CJ, Cameron JL, Lillemore KD et al：Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas；201 patients. Ann Surg **221**：721―733, 1995
7）川原田嘉文：膵癌外科治療の変遷と膵癌規約の国際化．膵臓　**13**：323―336, 1998
8）大東弘明，石川　治，中野博史ほか：QOL からみ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
9）尾崎秀雄, 松野正紀, 山内英生ほか：膵癌の外科的治療と補助療法―12施設における切除例の retrpospective study．膵臓　**8**：480―486, 1993
10）松野正紀, 島村弘宗, 砂村眞琴ほか：膵癌の集学的治療．消外　**17**：199―205, 1994
11）Inoue S, Nakao A, Kasai Y et al：Detection of hepatic micrometastasis in pancreatic adenocarcinoma patients by two-stage polymerase chain reaction／Restriction fragment length polymorphism analysis. Jpn Cancer Res **86**：626―630, 1995

Survival and Quality of Life after Pancreatic Resection for Carcinoma of the Pancreas

Kensei Maeshiro, Seiyo Ikeda, Yoshihiro Hamada, Shinichi Iwanaga, Tsurayuki Shinohara,
Ryo Miyazaki, Yohichi Yasunami and Yoshifuku Nakayama*
Department of Surgery I and Department of Pathology I*, Fukuoka University School of Medicine

The survival and quality of life in 88 patients with pancreatic ductal carcinoma who underwent radical operation are analyzed. The two groups of patients, I and II, who survived more than 3 years and less than one year, respectively, were characterized and compared clinicopathologically. In group I, most pancreatic carcinomas were diagnosed in association with acute pancreatitis, compared to only a few in group II. The survival rate depended on the grade of cancer invasion into the adjacent tissue including the portal vein, retroperitoneum and lymph nodes. No patient survived more than one year with cancer invasion into the lumen of the portal vein. Postoperative anti-cancer chemotherapy increased the 1-year survival rate.

Reprint requests：Kensei Maeshiro　Department of Surgery, Fukuoka University School of Medicine
7-45-1 Nanakuma, Jyonan-ku, Fufuoka, 814-0180 JAPAN