日消外会誌　32（10）：2432～2436，1999年

特集 6

stage III/IV 膵頭部癌に対する拡大郭清（D2α）の評価と幽門輪切除―亜全胃温存術式の意義

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

進行膵癌（stage III+IV）に対する外科的切除および併用治療の意義と幽門輪切除・亜全胃温存膵頭切除術式（PrPD）の有用性を検討した．D2α 郭清（併用療法非施行例）を施行した stage III および IV 膵癌の 5 年生存率はおのおの29.3%で，D1郭清の11.0%に比べて有意に良好であった（$p<0.05$）．しかし，t3症例に対して D2α 郭清を施行しても肝転移再発が高率で 5 年生存率は0%と低かったが，肝転移防止を目的とした2-channel 療法を併用すると25%まで向上した（$p<0.05$）．幽門部リンパ節や周囲結合織は肉眼的に転移がなくても，組織・細胞・遺伝子診断を併用すると33%が陽性となった．術後 QOL 向上をめざした PrPD は胃2/3切除 PD に較べると，胃内容停滞時間が長く，術後早期体重減少低下を軽減することができた．以上より，進行癌症例に対しては拡大郭清を伴う膵頭切除に加えて，肝転移防止対策などの補助療法併用が不可欠である．その際，PrPD は幽門部での癌遺残の危険性がないだけでなく，術後体重低下の予防にも有用であった．

Key words：　extended pancreatectomy, pylorus resecting PD, microinvasion on peripyloric region

はじめに

膵癌切除後の遠隔成績は極めて不良で，半数以上が術後 2 年以内に死亡する．再発の好発部位は局所と肝であることから，我々は神経叢郭清を含めた後腹膜結合織の徹底郭清（D2α 郭清）によって，局所再発の防止を計ってきた[1)~3)]．その後，さらに肝転移再発予防を目指して，2-channel 化学療法を付加し，いずれも遠隔成績向上に寄与してきた[4)]．しかし，D2α 郭清後には下痢・栄養障害を伴うため，術後短期間で再発死亡した症例では全身状態の改善をみないまま死亡する可能性が高い[3)]．そこで，本稿では，再発死亡の危険性が特に高い stage III・IV 膵癌に対しても，遠隔成績からみて D2α 郭清に意義があったか，また 2-channel 化学療法の併用によってその意義（適応）はどの程度拡大されたかを検討した．また，近年我々が膵頭切除時に施行してきた幽門輪切除亜全胃温存術式：pylorus resecting pancreatticodoudenectomy（PrPD）は根治性を損なうことなく，かつ術後 QOL 低下をいかに予防できるかも併せて検討した．

対象症例および方法

1998年までに大阪府立成人病センターで通常型膵頭部膵管癌（粘液産生膵癌，嚢胞腺癌，潜在癌を除く，術前治療非施行・肉眼的治癒切除例）のうち，耐術症例は148例であった．このうち stage III+IV 膵癌は100例で，1 群リンパ節のみを郭清した例（D1群）は28例で，1，2 群リンパ節および周囲結合織・神経叢を徹底郭清した例（D2α 群）は72例であった．

（1）D2α 群のうち，手術単独例は57例で，残りの15例には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250 mg/day を28日間持続投与）を施行した．D1群，D2α（手術単独）群，D2α（2-channel 療法併用）群間で累積生存率を比較した．

（2）幽門下（6 番）リンパ節およびその周囲組織の微小転移・浸潤の有無を検索した．幽門輪周囲組織お

＊第53回日消外会総会シンポ 1・進行膵癌に対する PpPD と conventional PD の成績

＜1999年 7 月28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

よびリンパ節に肉眼的浸潤・転移を認めなかった15例（開腹時腹腔内洗浄細胞診陰性：stage III=5例，stage IV=10例）において，6番リンパ節およびその周囲組織を摘出した．おのおのを2分割してその割面の擦過細胞診を行った後，おのおのの組織について組織診およびMASA法によるK-ras点突然変異（codon 12）の検索を行った．

（3）D2α郭清施行症例を，幽門輪切除亜全胃温存（PrPD：5，6番リンパ節とその領域の結合織とともに幽門輪および幽門前底部の一部を切除し，胃90%以上温存）施行例と幽門側胃2/3切除を施行した通常の膵頭十二指腸切除（PD）施行例に分けて，術後体重変動を比較した．この比較は2年以上無再発生存例（PrPD 6例とPD 38例）に限った．また，一部の症例（PrPD 4例，PD 5例）については術前後の胃排出機能を99mTc-DTPAによって検索した．99mTc-DTPA（100 MBq）を混じた流動食300mlを経口摂取後，その放射活性をγシンチレーションカメラにて1時間測定した．胃に関心領域（ROI）を設定して，その領域における放射活性値の経時的変化を解析した．

結　果

（1）stage III+IV症例における遠隔成績の比較

D1群のstage別症例分布は，stage IIIが18例（65%），stage IVaが6（21%）例，stage IVbが4（14%）例であった．一方，D2α手術単独群ではおのおの17例（30%），26例（46%），14例（24%）で，後者に進行癌症例の占める頻度が高かった（$p<0.01$）．stage III症例におけるD1群の5年生存率は11%であったが，D2α手術単独群では29%と有意に良好で（$p<0.05$），stage IV症例においてもおのおの0%，3%（$p<0.05$）であった．これらstage III+IV症例のうち，t2症例に限って5年生存率を比較すると，D2α手術単独群では23%，D1群では8%であった（$p<0.05$）．t2n0-1ではD1の11%に対しD2α例では30%の5年生存率が得られ，t2n2でもD2αは有意に良好であった（$p<0.05$）（**Fig. 1**）．しかし，t3症例ではD1，D2αいずれの群にも5年生存例はなかった．なお，再発例における肝転移，局所再発の頻度を，D1群とD2α単独群についてみると，局所再発はD1群では再発例の80%に認められたが，D2α単独群では43%に減少した．しかし肝転移はD1群52%，D2α単独63%で両者に差は無かった．

次に，D2α群のうち，単独57例と2-channel療法併用15例の5年生存率はおのおの10，32%であった．D2α手術単独では5年生存を得られなかったt3症例においても，2-channel療法を併用すると5年生存率は25%に向上した（$p<0.05$）（**Fig. 2**）．手術3年後の肝転移再発率はD2α単独の66%に対し，2-channel療法併用群では10%で，有意の差であった（$p<0.01$）．

Fig. 1　Cumulative survival rates of the patients in the group of t2
Survival rates of the patients in D2a were significantly better than the patients in D1 regardless of nodal involvement（$p<0.05$）.

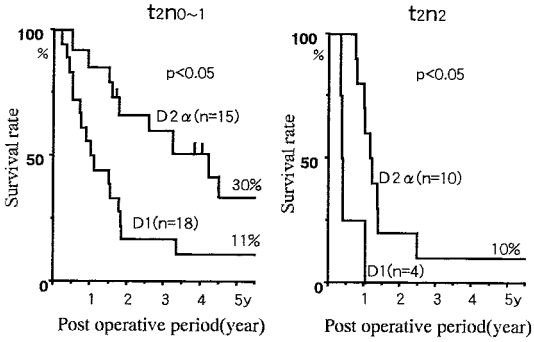
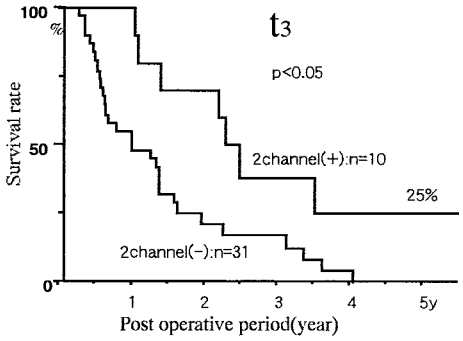


Fig. 2　Survival rates of the patients treated with or without 2-channel chemotherapy.
2-channel chemotherapy for the patients with the advanced pancreatic carcinoma in t3 significantly improved the survival rate of the patients（$p<0.05$）.



2）リンパ節（6番）および幽門輪周囲結合織への微小浸潤・転移

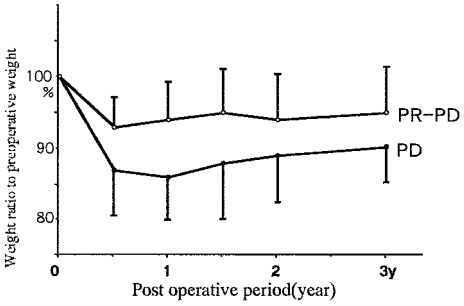
幽門部リンパ節および周囲結合組織に肉眼的転移・浸潤陰性と判定されたstage III+IV 15例中，組織学的検索では2例が陽性と判定された（リンパ節・周囲結合織におのおの1例）．しかし組織診陰性13例中，細胞診あるいはk-rasの点突然変異検索によって，新たに3例の陽性例が認められた．これら3種類の検査法のうち少なくとも1つの検査方法でリンパ節（6番）ある

Table 1　Microinvasion and metastasis in peripyloric lymphnode and connective tissues

Cases	stage	Lymphnode		Connective tissues	
		Histology	Cytology/k-ras	Histology	Cytology/k-ras
1	Ⅳb	＋	＋	－	－
2	Ⅲ	－	＋	＋	－
3	Ⅳa	－	＋	－	＋
4	Ⅳa	－	＋	－	＋
5	Ⅲ	－	＋	－	＋
6		－	－	－	－
＊		＊	＊	＊	＊
＊		＊	＊	＊	＊
15		－	－	－	－

Microinvasion in connective tissues in one and lymphnode involvement was shown in one of 15 patients by histologic examination, and cytologic and genetic method revealed other three positive cases.

Fig. 3　Weight loss after conventional PD and PrPD (pylorus resecting PD)
The body weight before surgery was designed as 100%. There was no significant difference between them.



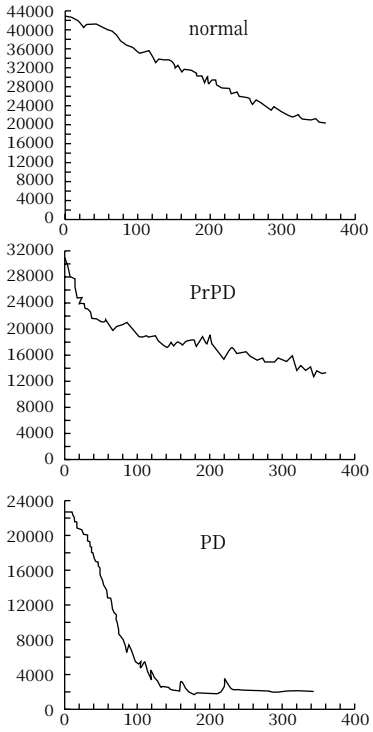
いは幽門輪周囲結合織に浸潤・転移を認めたものは5例であった．これら5例は，stage III に2例(40%)，stage IV に3例（30%）という分布を示した（**Table 1**）．

3）幽門輪切除亜全胃温存（PrPD）と胃2/3切除 PD 間における術後体重変化と胃排出機能の比較

幽門輪切除亜全胃温存（PrPD）例では体重減少は術後6か月時に最も著しく，術前のそれと較べて約7%の減少であった．その後は，ほぼ同体重を維持していた（**Fig. 3**）．これに対し，胃2/3切除 PD では，術後12か月まで体重は減少し続け，術前の体重と比べて14%の減少であった．なお，両群間に有意な差を認めなかった．

術前に測定した胃放射活性の減衰パターンは全て直線的で，半減期は65±16分であった（**Fig. 4**）．胃2/3切除 PD では二相性を示し，半減期8±2分という急

Fig. 4　Gastric emptying study by liquid meal with 99 mTC
Intensive gastric emptying was shown in the patients treated PD, however rapid emptying phase was short and followed slow phase like as normal pattern shown in preoperative examination



速な第1相と，半減期144±3分の緩慢な第2相から構成されていた．PrPDでも二相性を示したが，第1相の半減期は29±14分で，PDほど急峻な低下ではなく，短時間で113±21分の第2相に移行した．

考　察

これまで我々は後腹膜結合織を徹底郭清するD2α郭清を併用することによって，膵癌切除後の局所再発を減少させ，遠隔成績を有意に改善してきた[1)~3)]．しかし，本郭清では上腸間膜動脈周囲神経叢がほとんど切除されるため，難治性下痢や栄養障害を合併し，術後のQOLを低下させることが危惧されている．特に早期再発死亡の危険性が高い進行癌症例では，全身状態の回復を見ないまま死亡する可能性がある．したがって，stage III・IV膵癌を切除(拡大郭清)するか，否か，は早急解決課題である．

我々の結果では，stage III+IV膵癌症例の中でもt2症例の治療成績は，D2α（手術単独）の方がD1よりも遥かに勝っていた．一方，t3症例に対してはD2α郭清のみではD1の遠隔成績と変わらなかった．しかし，t3症例といえどもD2αに2-channel療法[4)]を併用すると遠隔成績は有意に改善され，5年生存率25%を得た．なお，D2α郭清後は下痢や栄養障害のためQOL低下を来すが，無再発例を対象としたアンケートでは遅くとも2年以内に体力の回復を確信できており，再発さえなければ十分なレベルまで回復する[3)]．また，肝転移はD2α後最も高頻度な再発形式であり，そのほとんどが2年以内に出現することから，肝転移に対する効果的な対策の併用は不可欠である．一方，D2α+2-channel療法で救命できない症例をいかに選別し，どの様に治療するかは今後の課題であるが，いずれにせよ補助療法の必要性はいうまでもない．

一方，D2α郭清術後と言えども，可及的にQOLを良好に保つための工夫も必要である．元来良性疾患に対して開発された幽門輪温存膵頭切除（PpPD）[5)]であるが，最近では膵癌に対しても行われるようになってきた[6)~9)]．一般に膵頭部癌における6番リンパ節転移率は5%前後と集計されている[6)]．しかし，リンパ節だけでなく周囲結合組織に対しても，組織・細胞診・k-ras遺伝子診断を組み合わせた結果33%の陽性率であった．最近Demeureら[10)]は組織学的にリンパ節転移が無くても，遺伝子診断を行うと70%前後の陽性率が得られたと報告しているごとくである．一方，幽門輪を温存してもしなくても遠隔成績に差がないという報告[8)9)]が散見されるが，もっと高率に転移する部位（例えば14番リンパ節）の郭清を省いていたならば，成績に差がでなくても当然である．したがって，膵癌に対するPpPDの適応には慎重であるべきであろう．PpPDに代わって，我々の施行してきたPrPDは2/3胃切除PDと較べて，体重減少が軽度で，早期に回復する傾向が見られた．アイソトープによる胃排出能測定結果では，PrPD例は正常胃と2/3胃切除の中間的な排出状況を示し，2/3胃切除PDのような急激な墜落的排出相が減少し，緩徐な排出相が主であった．PrPDがPDに比べて術直後の体重減少が軽微であった理由の一つとして，下痢や吸収障害を来しやすい術後早期の時期に胃から小腸への急激な流出が少なく，食事摂取量の増加や下痢の軽減をもたらしたことが考えられる．術後2年以後になるとPrPDとPDの間の差は縮小するが，術後最もQOLが低下する時期に体重減少や下痢の程度の軽減傾向が得られることの意義は大きい．

幽門輪周囲のリンパ節と結合織をより確実に郭清できるPrPDは癌遺残予防には有効であり，幽門輪は切除しても可及的に胃を温存することによってPpPDと同等の機能を温存することが期待でき，根治性とQOL改善の両者が得られる優れた方法であると思われる．

文　献

1) Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Yo et al：Practical usefulness of lymphatic and connective tissu clearance for the carcinoma of the pancreas head. Ann Surg **208**：215—220, 1988
2) 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至適郭清範囲．　日消外会誌　**30**：2049—2053, 1997
3) 大東弘明，石川　治，佐々木洋ほか：遠隔成績とQOLから見た膵管癌拡大郭清の意義と限界．日消外会誌　**32**：1094—1097, 1999
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) Traverso LW, Longmire WP：Preservation of the pylorous in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet **146**：959—962, 1978
6) 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．消外　**18**：49—57, 1995
7) Braasch J, Rossi RL, Watkins E et al：Pyloric and gastric preserving pancreatic resection. Experience with 87 patients. Ann Surg **204**：411—418,

1986
8) Klinkenbijl JH, Schelling GP, Hop WC et al：The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant diseases of the pancreas and periampullary region. Ann Surg **216**：142—145, 1992
9) 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
10) Demeure MJ, Doffek KM, Komorowski RA et al：Adenocarcinoma of the pancreas：detection of occult metastases in regional lymph nodes by a polymerase chain reaction-based assay. Cancer **83**：1328—1334, 1998

An Evaluation of Extended Pancreatectomy with Resecting Pylorus Alone for Advanced Adenocarcinoma of the Pancreas

Hiroaki Ohigashi, Osamu Ishikawa, Terumasa Yamada, Yo Sasaki,
Takushi Yasuda, Kouhei Murata, Masao Kameyama, Masahiro Hiratsuka,
Toshiyuki Kabuto and Shingi Imaoka
Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

In resecting pancreatic cancer, the 5-year survival rate was improved from 11 to 29% in stage III and from 0 to 3% in stage IV, by extending the range of lymphatic and connective tissue clearance（D2α). Long-term survivors were obtained from the patients in the t2-subgroup regardless of the nodal involvement, however there was no 5-year survivor who had received D2α in the t3-subgroup. Liver perfusion chemotherapy via both portal vein and hepatic artery（2-channel treatment）significantly decreased the incidence of liver metastasis, resulting in a 25% 5-year survival rate for the t3-subgroup patients. Micrometastasis was examined in the peripyloric lymph node and surrounding connective tissues by histologic, cytologic and genetic（k-ras point mutation by MASA method）examinations. As a result, microinvasion was positive in two out of 15 patients by histologic examination alone, and in other three cases by cytologic or genetic examination. In order to erradicate the possible cancer cells aroud the pylorus and improve the patient's QOL, we performed pylorus resecting PD（PrPD）which preserved nearly entire stomach. In comparison with conventional PD, PrPD showed a smaller loss of body weight and earlier recovery. This result seemed to be supported by our isotopic analysis where the PrPD showed a longer gastric emptying speed than conventional PD. From these results, it is concluded that we need some adjuvant therapies, like 2-channel treatment, in addition to an extended pancreatectomy if we intend to resect advanced pancreatic cancer（t3). Likewise, the PrPD would be helpful in improving the patient's QOL after pancreatoduodenectomy without escalating the chance of 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