特集7

Stage IVa 膵頭部癌に対する PpPD の適応拡大は妥当性があるか?

鹿児島大学第1外科

高尾 尊身 新地 洋之 愛甲 孝

1980~1997年間の膵頭部癌83切除例を対象として,stage IVa に対する幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PpPD)の適応を検討した.Stage IVa に対して総合的根治度 B が膵頭十二指腸切除術(PD),PpPD,膵全摘術(TP)でそれぞれ58%,75%,55%に施行されたにもかかわらず 5 年生存率は 3%と不良であった.後腹膜浸潤 神経叢浸潤の有無にかかわらず 3 術式間の累積生存曲線に有意差は無かった.腫瘍進展様式からみると PpPD は膵前方被膜浸潤例には採用されていなかった.PD と PpPD の再発率,再発形式に差は無く,拡大郭清の局所再発に対する抑制効果はあるものの,生存率への効果が乏しく,予後不良の要因は肝転移再発であった.すなわち,切除可能な膵頭部癌では胃周囲リンパ節転移が極低率であるため,拡大郭清を伴う PpPD を選択することで QOL を保持した積極的な肝転移対策が可能となる.したがって,前方進展例を除く stage IVa に対する PpPD の適応拡大は妥当性があると考えられる.

Key words: invasive ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas, pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy, Stage IVa pancreatic cancer

はじめに

本邦では,膵頭部の浸潤性膵管癌(以下,膵頭部癌)に対しては広範囲リンパ節郭清と後腹膜神経叢切除を含む拡大手術が行われてきたが,膵頭部癌の多くを占める stage IVa 症例の予後はきわめて不良であった.また,拡大郭清に起因する難治性下痢や消化吸収障害は術後の短い生存期間での quality of life (QOL)を低下させた.近年,QOLを考慮した幽門輪温存膵頭十二指腸切除術の膵頭部癌への適応がクローズアップされてきたが、いまだ議論のあるところである.今回 stage IVa 膵頭部癌に対する幽門輪温存膵頭十二指腸切除術の適応について,根治性を中心に retrospective に検討し,その妥当性を考察した.

対象と方法

1980年から1997年までに教室で膵頭十二指腸切除 術を施行した浸潤性膵管癌83症例を対象とした.男女 比は男56例,女27例で,年齢は42~80歳平均年齢63.8 ±9.6歳)であった.手術術式は膵頭十二指腸切除術 (PD)55例, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PPPD)12 例, 膵全摘術(TP)16例であった. 各術式における各種検討項目を retrospective に比較解析した. 検討項目は,総合的進行度・胃周囲リンパ節転移・郭清度・総合的根治度・生存率・進展方向・神経叢浸潤・術後在院死・再発率・再発形式である.

結 果

(1)総合的進行度:膵頭部癌83切除例の総合的進行 度別に術式間の分布をみると, いずれの術式とも stage IVa 症例が多く(PD; 47%, PpPD; 33%, TP; 69%), 全体でも49%と高率であった(Table 1)(2)胃 周囲リンパ節:この部位への転移は極く稀で,83切除 例中 stage IVb の僅か1例(1.2%) に幽門下リンパ節 転移を認めた.胃周囲リンパ節転移を示した症例の大 部分は stage IVb となる症例であり, PD, TP, PpPD いずれの適応も無かった.また,後方進展優位例では 胃周囲リンパ節転移は見られなかった(3)郭清度: 本邦での膵癌に対する外科的治療ではリンパ節の拡大 郭清を伴うことが標準とされている、教室での3術式 間の郭清度を比較したところ, D1+α郭清(D1郭清に 14a, 16b1, 16a2郭清を追加したもの)が最も多く施 行されており, 術式別では PD; 60%, PpPD; 67%, TP; 44%であった(Table 2). PpPD による D1+ α

^{*}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:高尾 尊身 〒890 8520 鹿児島市桜ケ丘8 35 1 鹿児島大学 医学部第1外科

Table 1 Conclusive stage and operative methods for patients with pancreatic head cancer

Conclusive stage	PD	PpPD	TP	Total
I	5(9)	3(25)	0	8(10)
П	3(5)	0	1(6)	4(5)
Ш	13(24)	3(25)	0	16(19)
IVa	26(47)	4(33)	11(69)	41(49)
IVb	8(15)	2(17)	4(25)	14(17)
Total	55	12	16	83
				():%

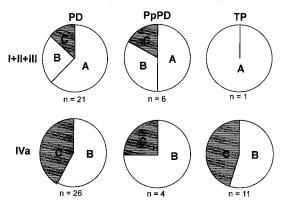
Table 2 Incidence of degree of lymph nodes dissection and operative methods

Degree of lymph nodese dissection	PD	PpPD	TP
D0	2(4)	1(8)	0
D1	10(18)	3(25)	1(6)
D1 + α	33(60)	8(67)	7(44)
D2	10(18)	0	8(50)
Total	55	12	16

D1 + α : D1 with lymph nodes dissection of # 14a , 16b1 , and 16b2 , (); %

郭清は十分に可能であった(4)総合的根治度:組織 学的検索による総合的根治度で術式間を比較した. Stage I+II+III 群では総合的根治度 A すなわち組織学 的治癒切除がいずれの術式でも可能で, とくに PD と PpPD 間でその分布に差を認めなかった.一方, IVa 群でも術式別の総合的根治度 B の割合は PD;58%, PpPD;75%, TP;55%で術式間に差が認められな かった(Fig. 1) (5)生存率; 術式別に見た83切除例の 生存曲線では,3 術式間に有意差は認められなかった (Fig. 2 A). また, stage I+II+III 群 n=28)は3生率; 57%,5生率;48%と良好であったが,IVa群(n=41) ではそれぞれ3%と不良であった.両群で3術式間の 生存曲線に有意差はなかった (Fig. 2 B, C)(6)進展 方向:原発腫瘍の進展方向を前方進展と後方進展に大 別して, 術式との関係を見ると, 前方進展は PpPD では S0症例が大多数を占め ,胃幽門下や十二指腸球部 への浸潤が疑われた症例には本術式は選択されていな かった . 一方 ,後方進展は PpPD と PD の rp 因子の分 布はほとんど同じであった. TP は前方および後方進 展の著しい症例に選択されていた (Fig. 3). rp0+rp1 群と rp2+rp3群における 3 術式間での生存曲線に有意 差はなかった(Fig. 4) (7)神経叢浸潤: 膵癌の特性と

Fig. 1 Comparison of the distribution of the conclusive evaluation of curability between I+II+III and IVa of the comprehensive stage in PD, PpPD and TP according to the General Rules for Cancer of the Pancreas of the Japanese Pancreas Society.



して神経叢浸潤がある.そこで, 術式別の生存曲線を 神経叢浸潤の有無で比較したところ,p1(-)および p1(+)群ともに3術式間に差を認めなかった(Fig. 5).また,IVa群での神経叢浸潤陽性例の3生・5生率 は0%であったが,浸潤陰性例ではそれぞれ15%で あった(8)術後在院死: PDで6例(11%), TPでは 8例(50%)の術後在院死が見られたが, PpPD では現 在のところ経験していない. 在院死症例は全例 stage IVa あるいは IVb で, PD 後の在院死亡原因となった 合併症に膵空腸吻合部縫合不全が6例中2例(33%)認 められた (9)再発率: PD で65%, PpPD では60%と両 術式間の再発率に有意差は無かった(10)再発形式: PD と PpPD の再発形式の比較では, 肝転移 (27.3% vs. 25%)と局所再発(29.2% vs. 25%)で両術式間に有 意差はなかった. Stage IVa のみでは肝転移再発(35 %vs. 25%), 局所再発(26% vs. 25%)と肝転移が多い 傾向にあり, IVa 群の D1+α 郭清例 (n=32) での再発 形式は局所再発20%, 肝転移再発29%で D1+α郭清と 上腸間膜神経叢右半周切除の局所再発に対する抑制効 果は良好であった.

考 察

教室では,膵頭部癌の半数を占める stage IVa に対して拡大郭清を伴う PD や TP を行ってきたが,飛躍的な予後の改善は得られなかった.また,拡大郭清に起因する術後合併症,難治性下痢,消化吸収障害は術後の QOL を低下させた.そこで,QOL を考慮したPPPD を膵頭部癌に対しても1980年代後半から導入し

1999年10月 131(2439)

Fig. 2 Cumulative survival curves for patients with cancer of the head of the pancreas who underwent PD, PpPD or TP. There were no significant difference of survival rates among PD, PpPD and TP in A, overall patients; B, the patients in stage I, II, or III; and C, the patients with stage IVa or IVb.

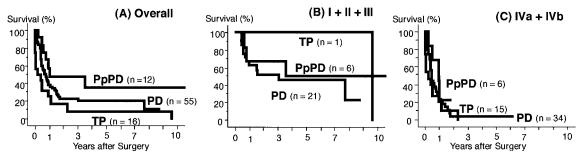
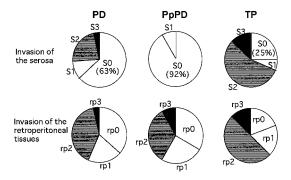


Fig. 3 The distribution of the conclusive evaluation of invasion of the serosa or retroperitoneal tissues in PD, PpPD and TP according to the General Rules for Cancer of the Pancreas of the Japanese Pancreas Society. The rate of s0 (92%) as a conclusive evaluation of invasion of the serosa in PpPD showed higher compared with those in PD or TP. However, the conclusive evaluation of invasion of the retroperitoneal tissues in PD, PpPD and TP showed similar distributions.



てきた (Fig. 6).

1978年に Traverso ら¹が提唱した PpPD は,全層温存による QOL の保持を指向した術式で,その後急速に普及し悪性疾患に対しても応用されるに至った.その結果,膵頭部癌を除く下部胆管癌と乳頭部癌においては,PDと PpPD との比較で生存率・再発率・再発形式などに差が見られず²¹,これら悪性疾患に対しては十二指腸第 I 部への浸潤を疑う症例を除けば,QOLの保持に不可欠な術後の栄養状態の良好な PpPD が標準術式と考えられるようになった³³-5).

一方,後腹膜,神経叢および大血管などの周囲組織

Fig. 4 Cumulative survival curves for patients with cancer of the head of the pancreas who underwent PD, PpPD and TP according to the conclusive evaluation of invasion of the retroperitoneal tissues of the General Rules for Cancer of the Pancreas of the Japanese Pancreas Society. There were no significant difference of survival rates among PD, PpPD and TP in rp0+rp1 or rp2+rp3 groups.

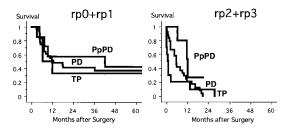


Fig. 5 Cumulative survival curves for patients with cancer of the head of the pancreas who underwent PD, PpPD and TP according to the conclusive evaluation of the plexus invasion of the General Rules for Cancer of the Pancreas of the Japanese Pancreas Society. There were no significant difference of survival rates among PD, PpPD and TP in p1 (-) or p1 (+) groups.

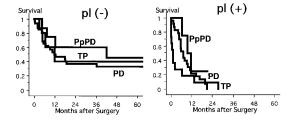
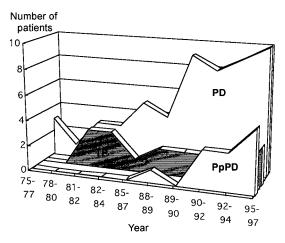


Fig. 6 The change of operative methods for patients with cancer of the head of the pancreas at First Department of Surgery of Kagoshima University between 1980 and 1997.



への高度の浸潤あるいは広範なリンパ節転移を伴う進展様式を特徴とした膵頭部癌に対しては,PPPDの適応は疑問視されてきた.その理由として,1)胃周囲とくに幽門下リンパ節の郭清が不十分になること,2)十二指腸球部を温存することで膵頭部前方浸潤すなわちs因子によるew(-)の切除が出来ない場合があること,3)胃切除をしないことで膵頭神経叢・上腸間膜動脈神経叢・腹腔神経節などの切除が手技的に不十分になる懸念,などが挙げられる.事実,十二指腸第I部への浸潤あるいは幽門下リンパ節転移を有する膵頭部癌にはPDが適応であることは異論のないところである.

今回の検討では,切除可能であった膵頭部癌症例では胃周囲リンパ節転移は低頻度であった.また,組織学的s因子ではPpPD症例の多くがsOであり,ewを十分考慮した術式の選択がなされていた.また,胃切除をせずに膵頭神経叢はもとより都腸間膜神経叢・腹腔神経節の切除も可能であった.すなわち,後方進展を示す膵頭部癌症例では,PpPDでもPDと同じ郭清度が可能で,同等の総合的根治性が得られることが判明した.

拡大郭清に否定的な欧米においては1980年代後半から乳頭部癌と同様に膵頭部癌に対しても積極的に PpPDを行い、その安全性と QOL に対する有用性を報告しているが、根治性に対する解析は不十分であった³⁾.その中で、Roder らの報告⁴は興味深く、膵頭部癌 の中のTNM分類によるstage III(anyT,N1,M0)でPDの生存率がPpPDのそれよりも有意に良好であったと述べている.しかしながら,TNM分類のstage III は本邦の膵癌取り扱い規約でのstage II からstage IVaまでを含み,一概にPDの有用性を肯定できるとは思えない.したがって,拡大郭清の観点から膵頭部癌に対するPDとPpPDの詳細な比較検討が必要と思われる.我々は膵癌取扱い規約に基づいてstage I+II+III 群と,stage IVa群の生存率を比較したところ,前者が有意に良好で,かつ各群の中でPDとPpPDとの生存率の差は見られなかった.このことはstage I+II+III に含まれる症例は手術効果が多いに期待されるが stage IVa 症例は拡大郭清や胃切除の有無にかかわらずその予後は不良であることを示している.

膵頭部癌に対する拡大手術は下痢、高頻度の栄養障 害を惹起し,QOL低下を招来しているが,拡大郭清の 程度に差がないとすれば、栄養状態の点から PD に比 較して PpPD が優れていると考えられ, stage IVa 群 の中には QOL を考慮した PpPD を標準術式とすべき 膵頭部癌症例が混在している可能性がある.拡大郭清 を伴わない PD と PpPD の比較で, PpPD の生存率が 有意に良好であったとする Yeo ら⁶⁾の報告は,術後の 低栄養状態の防止による QOL 保持の重要性を示すも のと考えられる、本邦においても、Takadaら⁷⁾は両術 式間に生存率での有意差を認めず, QOL の観点から PpPD の有用性を強調している .今回の検討でも ,胃周 囲リンパ節転移・郭清度・根治度・生存率・神経叢浸 潤・再発率・再発形式では, PDと PpPD 間に差が認 められず, 術後在院死で PpPD の安全性が高く, また 前方進展を示す症例には PpPD が選択されていな かった(Table 3).

すなわち,膵頭部癌の中で7割を占める後方進展様式に対する術式は,十分に拡大郭清が可能であり,根治性もPDと同等に保持できるPpPDが適応と考えられる.また,PpPDによる術後栄養状態の低下防止は,術後早期からのTargeting補助療法(局所再発防止の腹腔神経節周囲への外照射療法,肝転移再発防止に対する動注化学療法など)の施行が期待できる.

しかしながら,神経叢浸潤陽性症例は予後不良で, 肝転移再発などの血行性転移が高頻度に見られ,少な くとも上腸間膜動脈神経叢までの浸潤例には手術適応 はないものと考えられる.膵頭神経叢浸潤までは上腸 間膜動脈神経叢右半周切除で十分に切除可能で,かつ 術後難治性下痢も回避できるため,上腸間膜動脈神経 1999年10月 133(2441)

Factors	PD versus PpPD	
	1 D VC1303 1 P1 D	
Survival		
Degree of lymph nodes dissetion		
Conclusive curavility		
Perigastric lymph node metastasis	N.S.	
Neural plexus invasion		
Recurrent rate		
Mode of recurrence		
Hospital death after surgery	TP > PD > PpPD	
Extrapancreatic invasion	PpPD for retroperitoneal invasion	
•	PD for any extrapancreatic invasion	

Table 3 Summary of results of comparative study on PD and PpPD

叢全周切除の意義は現在のところ不明瞭である.

現時点での膵頭部癌に対する術式の選択方針は,前方進展様式を示さず,胃周囲リンパ節転移を伴わない症例にはPpPDを第1選択とすることで従来の拡大郭清の質の低下はなく,むしろ拡大郭清の意義を強調できるのではないかと考えられるが,この点に関しては今後のさらなる検討に委ねられるべきであろう.

再発形式からみると肝転移再発が PD, PpPD ともに高率に認められ, 肝転移対策がなければ局所制御の意義が薄れてしまうのは当然である. 肝転移に関しては有効な手段のないのが現状であり, 新たな肝転移防止策が必要であることは明らかである.

今回の検討結果では stage IVa 膵頭部癌は長期生存例が少なく,拡大郭清による生存率の飛躍的向上は期待したほど得られなかった.拡大郭清によると考えられる長期生存例が存在するのも事実であるが,胃切除を含む拡大郭清は生存率への効果が乏しかった.今回の検討では,局所再発と肝転移再発はほぼ同率で,肝転移再発は術後早期から認められる予後不良の要因であった.これらの結果から,stage IVa 症例に対する戦略としては,生存率がPDに劣らないD1+α郭清と上腸間膜神経叢右半周切除を伴うPpPDが第1選択であり,その結果QOLを指向した治療戦略と積極的な肝転移対策が可能となる.

したがって, stage IVa 膵頭部癌に対する PpPD の 適応拡大は妥当性を有すると考えられる.

文 献

- Traverso LW, Longmire WP Jr: Preservation of the pylorus during pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 146: 959 962, 1978
- 2) Takao S, Aikou T, Shinchi H et al: Comparison of relapse and long-term survival between pyloruspreserving and Whipple pancreaticoduodenectomy in periampullary cancer. Am J Surg 176: 467 470, 1998
- Klinkenbijl JH, van der Schelling GP, Hop WC et al: The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. Ann Surg 216: 142 145, 1992
- Roder JD, Stein HJ, Huttl W et al: Pyloruspreserving versus standard pancreatico-duodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. Br J Surg 79: 152 155, 1992
- Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T et al: Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. Surgery 122: 553 566, 1997
- 6) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemore KD et al: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. Ann Surg 221: 721 733, 1995
- 7) 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

Is Pylorus-preserving Pancreaticoduodenectomy an Adequate Operation for Stage IVa Cancer of the Head of the Pancreas?

Sonshin Takao, Hiroyuki Shinchi and Takashi Aikou First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine

The indication of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (PpPD) for stage IVa cancer was investigated using an analysis of 83 patients with invasive ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas who underwent surgery between 1980 and 1997. In the cumulative survival curves of overall or stage IVa cancer, there was no significant difference among pancreaticoduodenectomy (PD) PpPD, and total pancreatectomy (TP) In patients with stage IVa cancer, the cumulative 5-year survival rate was only 3%, although the conclusive curabilities of PD, PpPD, and TP, were 58%, 75%, and 55%, respectively. In patients with retroperitoneal or neural plexus invasion, the cumulative survival curves showed no significant difference among PD, PpPD, and TP. The important point to notice is that PpPD was not performed for the patients with invasion of the serosa of the pancreas. The recurrent rates and the modes of recurrence after PD and PpPD were almost similar. Although the extended operation was effective inprevently locoregional recurrence, it had no impact on the survival rate because of liver metastases. These results indicate that PpPD with extended lymphadenectomy and dissection of the retroperitoneal tissues and neural plexus can provide the conclusive curability, quality of life, and an effective strategy for liver metastases for the patients with stage IVa cancer. Therefore, the PpPD is an appropriate operation for the patients with stage IVa cancer of the head of the pancreas except for these cases involving invasion of the serosa of the pancreas.

Reprint requests: Sonshin Takao First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine 8 35 1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890 8520 JAPAN