

## 血管合併切除を伴う膵癌の治療成績

かわ ばた やす なり                    はやし                    ひこ た  
川 畑 康 成                    林                    彦 多  
た                    じま                    よし つぐ  
田                    島                    義 証

キーワード：膵癌，門脈浸潤，動脈浸潤，血管合併切除

### 要 旨

2013年膵癌診療ガイドラインで，膵癌に対する血管合併切除の適応は，門脈系浸潤例は切除断端・剥離面における癌浸潤を陰性にできる例に限られ，主要動脈浸潤を伴う例は適応とならない，と記されている。われわれはこのような局所進行膵癌に対して厳格な手術適応のもと，72例の切除症例中30例に血管合併切除術を行い，そのうち3例に動脈切除を行った。その結果，切除膵癌の5年生存率24.3%と全国平均の14.5%を上回る成績を残している。本稿では，われわれの血管合併切除を伴う膵癌の適応とその治療成績を報告する。

### はじめに

膵臓癌は診断時にはすでに進行している症例が多く，切除可能例でもその予後は極めて不良である。しかも膵周囲主要動脈に浸潤する症例の手術適応を含めた治療方針やその治療成績は，各施設間で異なるのが現状である。

2013年膵癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>において，膵癌に対する血管合併切除の適応は，門脈系の浸潤例は切除断端・剥離面における癌浸潤を陰性にできる例に限られ，主要動脈（腹腔動脈，総肝動脈，上腸間膜動脈）浸潤を伴う例は適応とならない，と記されている。このガイドラインの根拠となる

のは，切除断端・剥離面での癌陰性を確保でき得れば門脈切除の有無で予後に差はないが<sup>2,3,4)</sup>，膵外神経叢浸潤および動脈浸潤は独立予後不良因子であったとする報告によるものである<sup>5,6)</sup>。

われわれの施設は，かねてより難治性疾患の代表である膵癌に対して血管合併切除を含む集学的外科治療を積極的に行い，予後の向上を目指してきた。本稿ではこのようなわれわれの取り組みの中で，特に血管合併切除を行った膵癌症例の手術適応とその治療成績について報告する。

### 手術適応

手術適応は造影CTで判断するが，造影剤の使用できない症例ではMRIを施行する。

#### ① 手術先行適応症例

膵内に留まる膵癌および門脈系浸潤のみの膵癌

Yasunari KAWABATA et al.

島根大学医学部消化器・総合外科教室

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

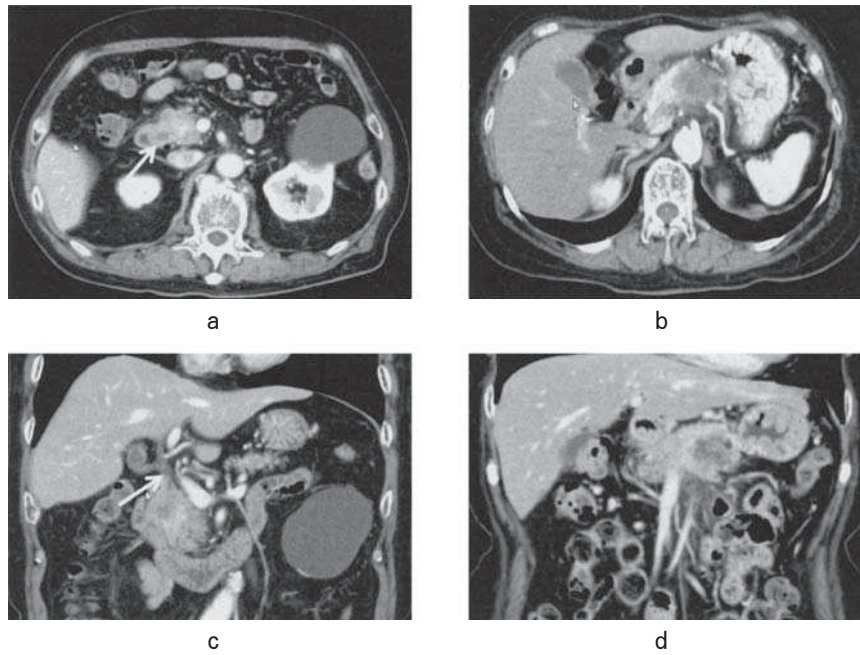


図1. 手術先行適応例のCT画像

1 a, b; 膵頭部癌症例。膵頭部 groove 領域に1.5 cm 大の腫瘍 (→) が存在しているが, GDA, CHA および PV に浸潤は認めない。GDA, 胃十二指腸動脈; CHA, 総肝動脈; PV, 門脈

1 c, d; 膵体部癌症例。膵体部に 5 cm 大の腫瘍を認めるが, CeA, SMA および PV 本幹に浸潤を認めない。CeA, 腹腔動脈; SMA, 上腸間膜脈; PV, 門脈

は手術を先行する (図1-a, b および 1-c, d)。図2 に治療のアルゴリズムを示す。

② 術前化学放射線適応症例

腹腔動脈 (CeA), 総肝動脈 (CHA), 固有肝動脈 (PHA) および脾動脈 (SPA) 浸潤および各動脈周囲神経叢浸潤が認められる例 (所謂 Borderline resectable 膵癌) は非切除とはせず, 術前化学放射線治療を先行する (図3-a, b および 3-c, d)。図4 に主要血管浸潤例に対する治療アルゴリズム<sup>7)</sup>を示す。

手術術式

膵頭十二指腸切除術

(pancreaticoduodenectomy: PD)

上腸間膜動脈 (SMA) を中心に第一空腸動脈

膵癌治療アルゴリズム

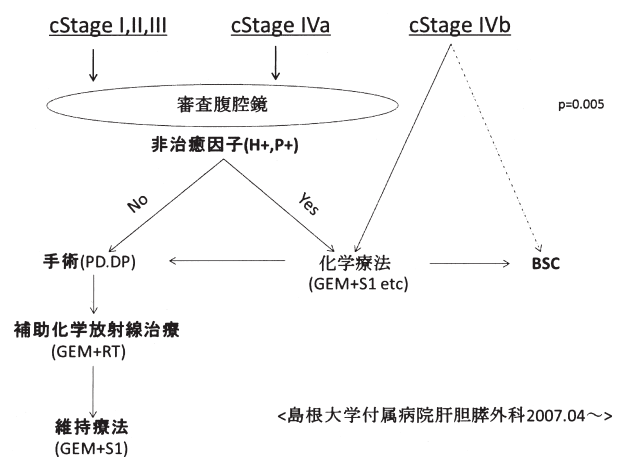


図2. 手術先行膵癌の治療アルゴリズム

H+, 肝転移あり。P+, 腹膜転移あり。PD, pancreaticoduodenectomy ; DP, distal pancreatectomy ; BSC, best supportive care

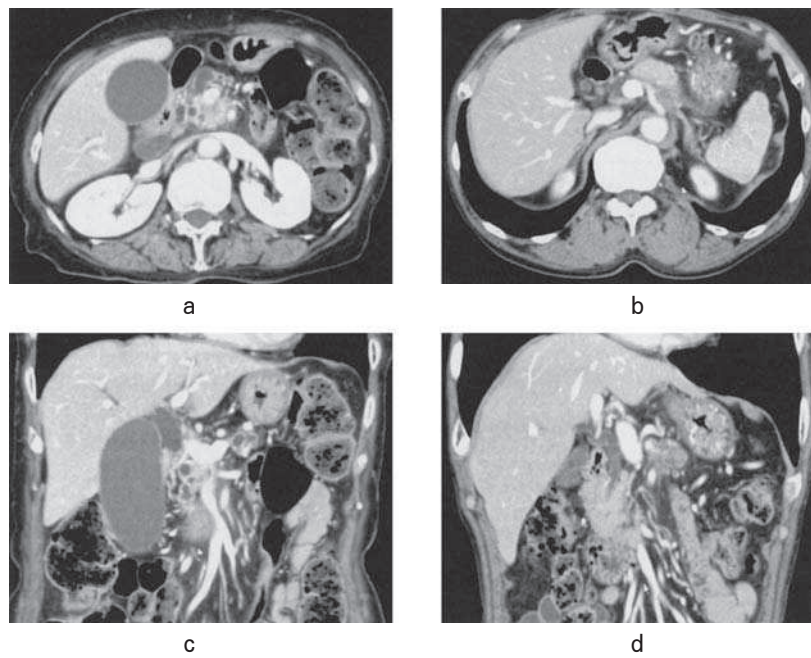


図3. 術前化学放射線適応例のCT画像

3 a, b; 膵管内乳頭粘液腫瘍由来浸潤癌症例。膵頭部に3 cm 大の腫瘍が存在し、PV および SMA 周囲神経叢浸潤を伴い、SMA に180度接している。PV, 門脈; SMA, 上腸間膜動脈  
 3 c, d; 膵体部癌症例。膵体部に3 cm 大の腫瘍を認め、CeA, CHA, SPA および SMA 周囲神経叢浸潤を認める。PV 系の浸潤は認めない。CeA, 腹腔動脈; CHA, 総肝動脈; SPA, 脾動脈; SMA, 上腸間膜動脈; PV, 門脈

(FJA) およびこの分枝である下膵十二指腸動脈 (IPDA) で支配される腸間膜 (meso-pancreatoduodenum) が十二指腸～膵頭部・鉤部後面～上部小腸に存在している<sup>7,8)</sup>。SMA 左側からアプローチしてこの腸間膜を膵頭部ごと切除する系統的腸間膜切除法 (Total meso-pancreatoduodenum excision with PD; tMPDe) を施行する<sup>7,8)</sup>。この tMPDe 手技の優れた点は、①胎生期における SMA・上腸間膜静脈 (SMV) を中心とした腸回転に基づく十二指腸～膵頭部・鉤部～上部小腸の膜解剖の理解が容易となる、②膵頭部腫瘍を把持することなく PD を完遂する (no-touch isolation technique) ことが可能である、③腫瘍浸潤の反対方向から切除することで切除断端の腫瘍遺残を防ぐことができる (SMA first approach),

膵癌治療アルゴリズム (主要血管浸潤例\*)

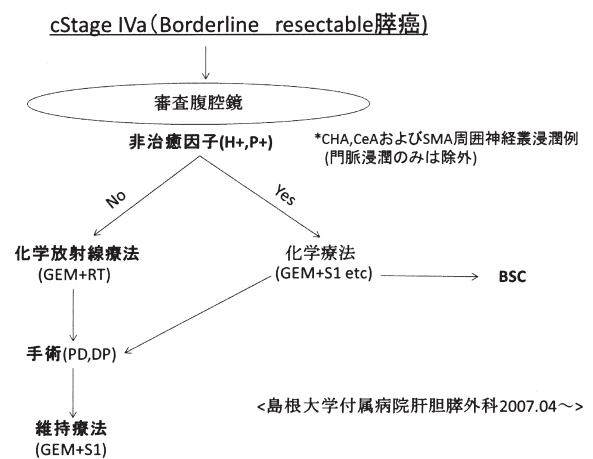


図4. Borderline resectable 膵癌の膵癌治療アルゴリズム

H+, 肝転移あり。P+, 腹膜転移あり。  
 PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy; BSC, best supportive care

④SMA 周囲剥離先行のため門脈切除再建が容易,  
⑤手技の早期段階で SMA から分枝する右肝動脈  
の同定や切除再建が可能, などが挙げられる<sup>7,8)</sup>。

#### 膵体尾部切除術 (distal pancreatectomy: DP)

膵尾部および脾臓を外側から脱転することなく,  
膵下縁で SMA 前方からアプローチして膵切離を  
先行する no-touch isolation technique を施行す  
る。症例に応じて, 門脈切除再建や腹腔動脈合併  
切除を併施する。

遠隔転移を認める症例は手術適応にはならない  
が, 大動脈周囲リンパ節陽性例は非切除とはして  
いない。

術後補助療法は術後 8 週間以内に gemcitabine

(GEM) 40 mg/m<sup>2</sup>/week + Radiation 39.6 Gy  
(1.8 Gy×22回) を開始し, その後 4 週間の休薬  
期間を置いて GEM (600 mg/m<sup>2</sup>/2W) + S1 (60  
mg/body/4投2休) を 6 ヶ月間施行する。

## 結 果

### 手術成績

2006年5月から2012年12月までに当科で治療を  
行った膵癌症例は164例で, その内72例に切除術  
を施行した。男性33例, 女性39例で, 平均年齢は  
70歳 (42~83歳) であった。切除72例中, 30例  
(41.7%) に血管合併切除を行い, その内訳は PD  
51例中の28例 (54.9%) と DP 21例中の2例  
(9.5%) であった (表1)。動脈切除再建例は3

表1. 膵癌患者背景および周術期因子

	血管合併切除なし (n=42)	血管合併切除あり (n=30)	非切除 (n=92)	p-value
背景因子				
年齢 (歳) *	73(57-82)	71(42-83)	70(57-84)	0.122
性別 (男/女)	20/22	13/17	57/35	0.716
腫瘍部位(頭部/体尾部)	23/19	28/2		<0.001
JPS-Stage (I,II,III,IVa,IVb)	1/2/17/21/1	0/0/2/25/3	0/0/0/12/80	0.076
TNM-stage (IA,IB,IIA/IIB,III,IV)	19/23	5/25	0/92	0.018
手術因子				
術式(PD/DP)	23/19	28/2		<0.001
動脈切除再建(%)	0	3(10)		0.036
手術時間(分) *	492(210-773)	621(413-974)		<0.001
出血量(ml) *	1200(140-4820)	1100(260-4350)		0.648
輸血量(ml) *	0(0-1560)	100(0-800)		0.895
術後因子				
食事開始(日) *	7(3-27)	6(3-34)		0.289
ドレーン抜去(日) *	11(5-50)	7(3-26)		0.037
術後在院期間(日) *	35(12-221)	29(15-166)		0.345
合併症 (Clavin IIIa 以上) (%)	5(11.9)	4(13.3)		0.857

JSP-stage, Japan Pancreas Society, general rules for the study of pancreatic cancer (the 6th edition); TNM-stage, International Union Against Cancer (UICC), TNM classification of malignant tumors (7th edition); PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy.

\*いずれも中央値

表 2. 動・門脈同時切除再建症例 (全例, 膵頭十二指腸切除術症例)

症例	年齢、性別	門脈再建	動脈再建部位	術後合併症	術後在院(日)	再発	予後、生存期間
1	71歳、女性	あり	SPA-Lt GA	なし	71	なし	74ヶ月、生存中
2	71歳、女性	あり	RHA-GDA	なし	39	あり	17ヶ月癌死
3	79歳、女性	あり	rRHA-SMA	腹水貯留 下痢	27	なし	4ヶ月後他病死

SPA, splenic artery; Lt GA, left gastric artery; RHA, right hepatic artery; rRHA, replaced RHA  
SMA, superior mesenteric artery.

例 (10%) に施行した。切除した動脈は、右肝動脈 2 例、脾動脈 1 例であった。全例 PD 症例で、いずれも門脈合併切除再建を併施していた (表 2)。

血管合併切除なし群に比べ、血管合併切除を行った群は、リンパ節転移を伴う進行癌が有意に多く、手術時間も有意に延長していた。一方、血管合併切除あり群の食事開始日は術後 6 日目、術後在院期間は 29 日 (いずれも中央値) であり、合併症を含む術後経過は血管合併切除の有無で有意差を認めなかった (表 1)。

予後

膵癌切除例全体の予後は、生存中央値 (MST)

が 18.7 ヶ月で、術後 1 年、3 年、5 年累積生存率はそれぞれ 61.5%、26.8%、24.3% であった。術後 5 年以上の長期生存例が 4 例みられた (図 5)。

血管合併切除なし群 (n=42) では、MST 23.2 ヶ月、術後 1 年、3 年、5 年生存率は 71.4%、31.7%、31.7% であった。血管合併切除あり群 (n=30) では、MST 10.5 ヶ月、術後 1 年、3 年、5 年生存率は 36.5%、18.7%、18.7% であった (図 6)。動脈切除群 (n=3) は MST 16.9 ヶ月、術後 1 年、3 年、5 年生存率はそれぞれ 33.3%、33.3%、33.3% であった。この成績は血管合併切除なし群と同等で、うち 1 例は現在術後 7 年無再発生存中である (図 6)。手術なし群 (n=92) は MST 6.7 ヶ月、術後 1 年、3 年、5 年生存率

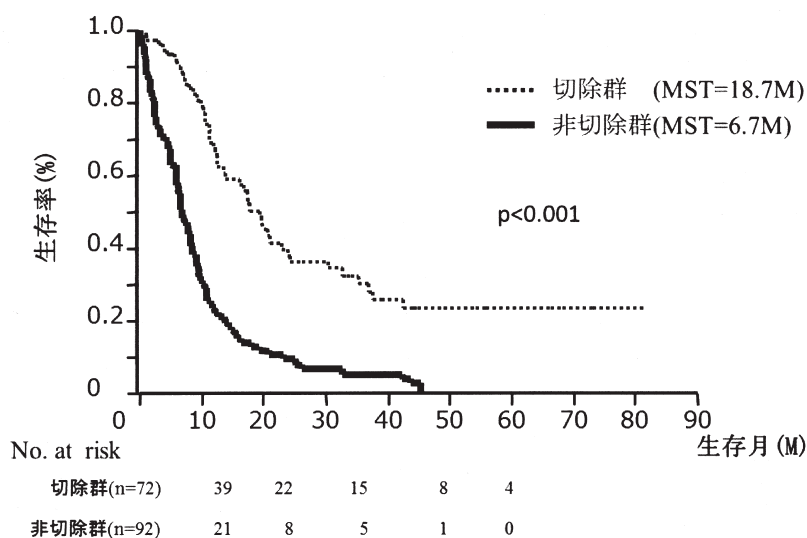


図 5. 切除群と非切除群の生存曲線の比較  
生存中央値 (MST, median survival time)

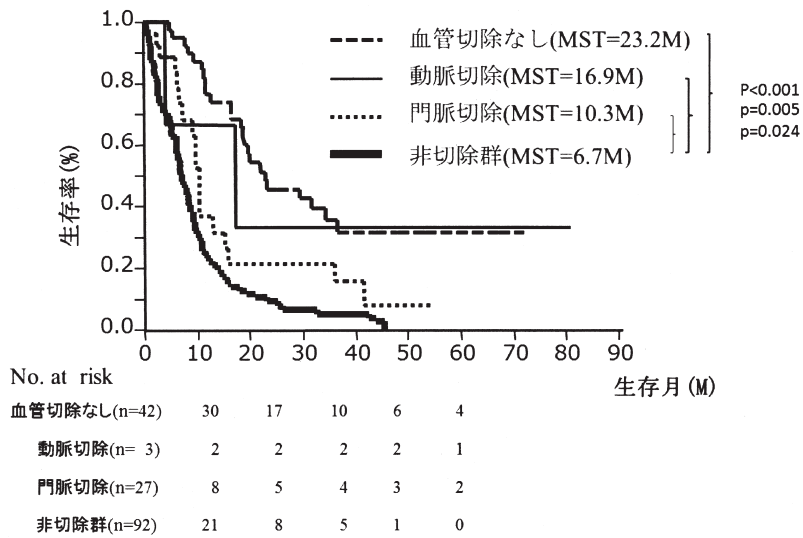


図6. 血管切除別の生存曲線の比較  
生存中央値 (MST, median survival time)

はそれぞれ22.1%, 3.9%, 0%であった (図5)。

考 察

癌化学療法が進歩した現在においても、薬物療法のみでは膵癌の長期予後は期待できない。長期予後を得る唯一の方法は、腫瘍遺残のない完全切除術と術後補助療法の組み合わせである<sup>1)</sup>。2007年日本膵臓学会膵癌登録の通常型膵癌切除症例の解析で、1990年までの3年生存率は16.3%、5年生存率は11.2%、2000年までの3年生存率は20.1%、5年生存率は14.5%、2004年までの3年生存率23.2%と膵癌の治療成績は徐々に改善してきている<sup>9)</sup>。これは術後補助療法の普及が寄与するところが大きい。さらに日本膵臓学会膵癌登録20年間の総括によると、手術時の癌遺残なし (R0) の予後は明らかに腫瘍遺残あり (R1/R2) に比較して良好であった<sup>10)</sup>。これを踏まえて、今泉<sup>11)</sup> は第39回日本膵臓学会大会会長講演において膵臓外科治療には拡大郭清するか否かではなく、まずR0を得ることが必須の条件であると述べた。わ

れわれの成績は5年生存率24.3%と全国平均を上回る結果が得られており、さらに腫瘍遺残あり (R2) 例は有意に予後不良であったことからR0手術が予後改善の必須条件と考える。

門脈系の切除再建は、1950年代から本邦でも試みられ、手術死亡率は30~50%と高率であった。手術手技の進歩により2000年代には手術死亡率は0~5%と著明に低下してきたが、依然として術後合併症の高い手術手技である<sup>12)</sup>。治療成績に関しては、門脈切除非施行例と比較して同等の予後が望めるとする肯定的な報告が多くなされている<sup>2,3,5,6)</sup>。さらに、Chua<sup>4)</sup>らが行った28論文・1458症例のreviewでは、門脈切除術は安全に施行でき、かつ門脈切除や門脈腫瘍浸潤が予後規定因子にはならず、治療成績は門脈切除の有無で同等であると報告した。ただし、この結果は年間20例以上の膵切除を行う膵臓外科医のいる High volume center において得られる結果であるとも報告している。われわれの今回の検討では門脈切除の有無で術後合併症や在院日数には有意差を認め

ず、また手術なし群に比べると有意に予後を延長していることから、門脈切除は積極的に行うべきであると考えられる。

動脈切除再建に関しては、現時点では科学的根拠は見いだせておらず、2013年膵癌ガイドラインにも記載されていない<sup>1)</sup>。しかし、現在も限られた High volume center では限定的に行われ、血管合併切除なし群と同等の、そして非切除群より良好な予後成績を残している<sup>4,13)</sup>。われわれの成績は5年生存率33.3%で、手術死亡はなく、重篤な合併症も認めていない。さらに Bockhorn<sup>13)</sup>らは動脈切除再建術の克服すべき点として、Oncological benefit と術死を含む周術期合併症の高い発生率を挙げている。このように、周術期管理を含めた手術手技の向上と長期予後が見込め

る症例の選別が今後の課題と思われる。

以上、膵癌の予後を改善するためには腫瘍遺残のない完全切除を行い、かつ術後補助療法を行うことが必須である。血管浸潤を伴う膵癌に対する手術療法としての門脈切除再建術はコンセンサスが得られているが、動脈切除再建に関しては現時点では標準治療とはなっていない。しかし、手術手技および術後合併症の観点から安全性が担保し得れば、動脈浸潤例に対して術前治療などの集学的治療を加味した腫瘍遺残のない積極的な切除術を治療選択肢に加えても良いのではないかと考える。

本論文の要旨は、第85回山陰肝胆膵疾患研究会 (平成26年2月、米子) において報告した。

## 参 考 文 献

- 1) 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン[2013年版]. 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 東京, 金原出版, 2013.
- 2) Nakao A, Takeda S, Sakai M, et al. Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection. *Pancreas* 2004; 28: 289-292.
- 3) Nakao A, Takeda S, Inoue S, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* 2006; 30: 976-982; discussion 983-984.
- 4) Chua TC, Sexena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1442-1452.
- 5) Nakao A, Takagi H. Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 426-429.
- 6) Kato K, Yamada S, Sugimoto H, et al. Prognostic factors for survival after extended pancreatectomy for pancreatic cancer: influence of resection margin status on survival. *Pancreas* 2009; 30: 120-126.
- 7) Kawabata Y, Tanaka T, Nishi T, et al. Appraisal of a total meso-pancreatoduodenum excision with pancreaticoduodenectomy for pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 574-579.
- 8) Kawabata Y, Nishi T, Harada Y, et al. Pancreaticoduodenectomy with Total Meso-pancreatoduodenum Excision for periampullary carcinoma. *Shimane J Med Sci* 2014; 30: 69-76.
- 9) 日本膵臓学会膵癌登録委員会. 膵癌登録報告 (2007). *膵臓*2007; 22: e 40-44.
- 10) 松野正紀. 膵癌登録委員会報告. 膵癌登録20年間のまとめにあたって. *膵臓*2013; 18: 97-169.
- 11) 今泉俊秀. 私の膵外科・温故知新—拡大郭清から縮小手術まで—*膵臓*2009; 24: 12-24.
- 12) 中尾昭公. 本邦における膵臓外科の歴史と私の経験. *膵臓*2011; 26: 117-122.
- 13) Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, et al. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98: 86-92.