

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5 単位 1カリキュラムコード)

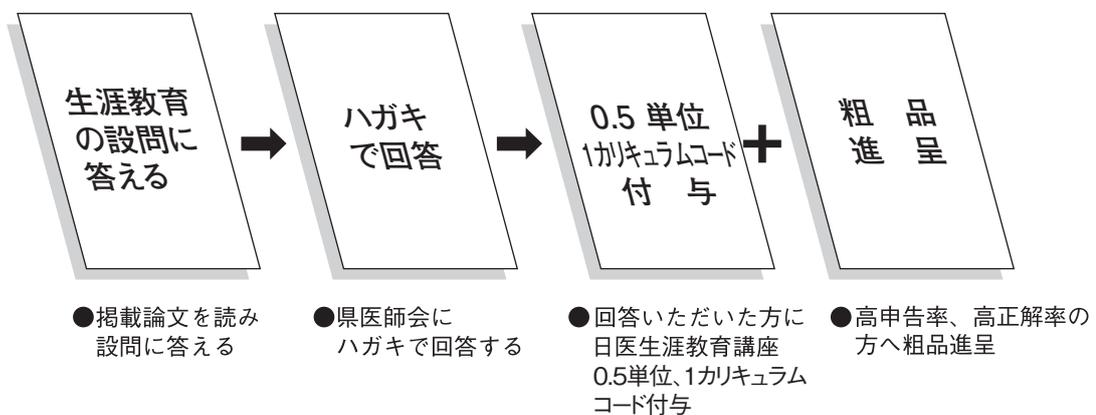
日本医師会生涯教育制度は、昭和 62 年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座 5 単位を付与いたしておりましたが、平成 22 年度に日本医師会生涯教育制度が改正されたことに準じ、本誌の生涯教育の設問についても、出題の 6 割（5 問中 3 問）以上正解した方に 0.5 単位、1 カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告に、より一層ご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に 1 回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



膵癌外科治療の現況と展望 — 自験例の検討を含めて

浦添総合病院消化器病センター外科
伊佐 勉、伊志嶺朝成、亀山眞一郎、松村敏信、本成 永
谷口春樹、新垣淳也、古波倉史子、長嶺義哲

【要旨】

膵癌は臓器別癌死亡の上位を占め、今後も増加することが推測されている難治性疾患であり、治療法の確立や予後の向上が急務である。外科治療においては、切除適応の確立、手術の安全性の向上、術後長期成績の改善、などが喫緊の課題である。切除適応に関しては、borderline resectable 膵癌という概念が広く用いられるようになってきている。術前画像診断では切除可能性 (resectability) の判定が困難な進行膵癌を定義し、切除を含めた有効な集学的治療法の開発が試みられている。手術の安全性に関しては、専門施設を中心に手術関連死亡は減少しており、合併症減少を目的とした手術手技・術後管理に関する臨床研究が進行している。術後長期成績も徐々に向上しており、自験切除例でも通常型膵癌の5年生存率が24.8%に達している。補助療法の有効性が高まるに伴って、唯一根治が可能な外科治療の役割は今後さらに重要になるとと思われる。

【はじめに】

近年、診断や治療の進歩に伴い、悪性腫瘍の予後は飛躍的に改善しているが、膵癌は最も予後の悪い癌として知られている。5年生存率が5%とされ¹⁾、罹患者の95%が命を落とすような極めて予後不良な癌である。本邦では年間に約28,000人が膵癌で死亡しており、悪性腫瘍による死亡の第5位である。今後も増加することが推測されており、今世紀に重点的に取り組まなければならない難治癌である。

2011年の本コーナーでは膵癌診療における最近の進歩について、診断から治療までの膵癌診療全般について概説した²⁾。今回は、外科治療に関するテーマをいただき、外科治療の現況を概説し、自験例の成績を含めて報告する。

【1 切除率の推移と切除の適応】

1. 切除率の推移

膵癌の根治を目指すには外科的切除が唯一の治療法であるが、膵癌は発見時に遠隔転移や主要動脈への浸潤を伴い、切除不能症例が多いことはよく知られている。日本膵臓学会の膵癌登録報告2007³⁾によると、膵癌切除率は1981年には23.9%であったが、1995年には40.4%に増加した。しかし、その後は30%後半を推移しており、専門施設においても依然として切除例より非切除例が多い状況である。最近では門脈合併切除術の普及や術前および術後補助療法の開発によって局所進行膵癌に対する切除の適応は広がりつつある。一方で、膵癌は切除術後早期に肝転移などの遠隔転移で再発するような症例が少なくないため、術前の遠隔転移診断精度の向上や再発高リスク群の抽出などにより、不必要な切除を避ける努力も必要である。

2. Borderline resectable 膵癌

遠隔転移のない膵癌でも、主要動脈への浸

潤を認め切除断端を陰性にできない局所進行膵癌は切除の適応外になる。しかし、組織学的断端陽性の予測は実際には困難であり、わが国では切除適応に対する統一された基準がなく、施設によって切除適応が異なるのが現状である。一方、MD-CTによって脈管周囲の微細な軟部陰影の認識が可能になり、Borderline resectable 膵癌という概念が提唱されている。NCCN 膵癌ガイドライン^{4,5)}では、膵癌を切除可能性 (resectability) によって、resectable (切除可能)、borderline resectable (切除可能境界)、unresectable (切除不能) に分類している。Borderline resectable とは通常の切除術 (標準切除) では癌が遺残し、手術により生存期間が延長しない可能性が高いと判断されるものである。定義に関しては、確立したものではなく、論文化されたエビデンスに基づいて、年々更新されている。門脈浸潤、上腸間膜動脈浸潤の程度や腹腔動脈浸潤に関して議論があり、症例の集積と検討が必要である。切除適応の境界である Borderline resectable 膵癌は、術前化学放射線療法を含めた集学的治療を施行することにより、予後が改善する可能性があり⁶⁾、現在の膵臓外科のトピックの一つである。

われわれも、Borderline resectable 膵癌に対して、化学放射線療法後に切除術を行っているが、手術のはじめに切除可能性を判断し、不必要な切除術を避ける工夫を行っている。膵頭部癌と膵体部癌を1例ずつ提示する。

【症例1】56歳、女性

近医にて膵頭部癌、上腸間膜動脈 (SMA) 浸潤疑い (図1A) にて、化学放射線療法が施行された。治療後の造影CTにて切除不能と判断され (図1B)、化学療法の継続を勧められたが、セカンドオピニオンを希望され受診した。Borderline resectable 膵癌と診断し、切除術を行うこととなった。前方アプローチにてSMA、下膵十二指腸動脈への浸潤がないことを確認した後 (図2A)、SMA 神経叢のほぼ全周郭清を伴う幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した (図2B)。病理検査では膵外神経叢浸潤 (PL) を認め、Stage IV aであったが、組織学的切除

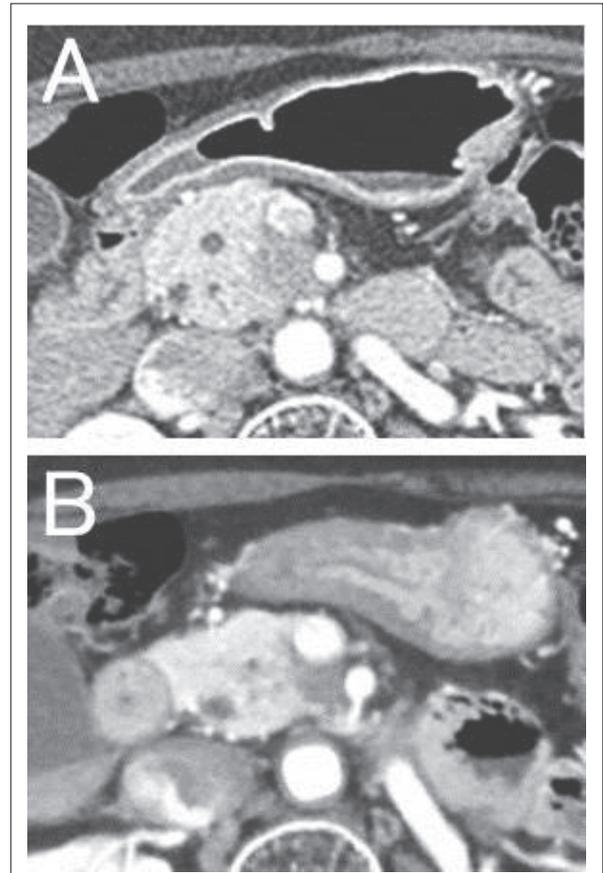


図1. 症例1：造影CT
A：初診時。膵鉤部腫瘍から連続する軟部陰影が SMA まで広がっていた。B：化学放射線療法後。SMA への軟部陰影の広がりに著変はなかった。

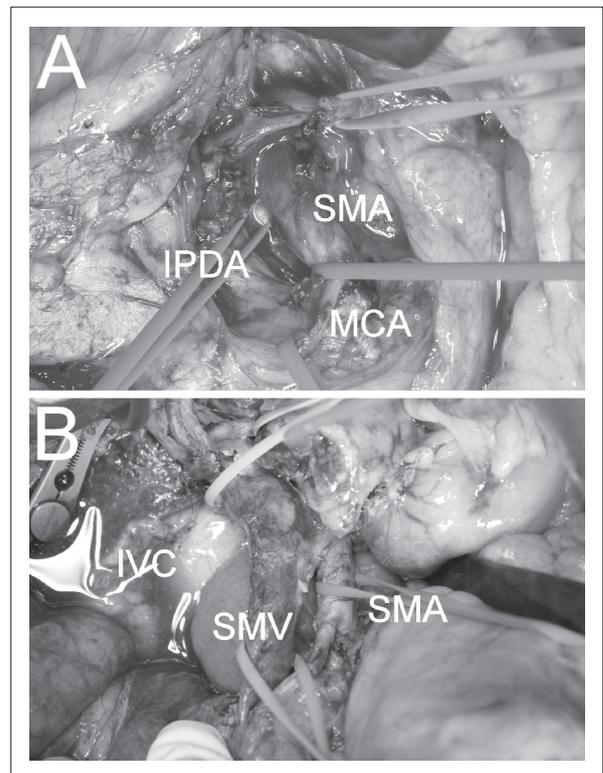


図2. 症例1：術中写真
A：SMA および下膵十二指腸動脈 (IPDA) への浸潤がないことを確認 (MCA；中結腸動脈)。B：切除後 (IVC；下大静脈、SMV；上腸間膜静脈)。

断端は陰性であった。術後は下痢を認めたが、止痢剤にてコントロール可能で、術後 29 日目に退院し、術後 3 か月経過した現在外来化学療法中である。

【症例 2】 40 歳、女性

心窩部痛を認めて検診を受診し、膵管拡張にて紹介となった。腹腔動脈浸潤を伴う膵体部癌と診断し (図 3)、術前化学放射線療法、総肝動脈・左胃動脈塞栓術後、切除術を施行した。術中迅速病理、擦過細胞診にて胃十二指腸動脈、固有肝動脈浸潤がないこと (図 4A)、SMA、腹腔動脈根部浸潤がないことを確認し (図 4B)、腹腔動脈合併切除、SMA 全周郭清、左副腎・腹腔神経節合併切除を伴う膵体尾部切除術を施行した (図 4C)。病理検査では腹腔神経節への浸潤も見られ Stage IV a であったが、切除断端は陰性であった。術後は下痢を認めたが、止痢剤にてコントロール可能で、術後 21 日目に退院し、術後 4 か月経過した現在外来化学療法中である。

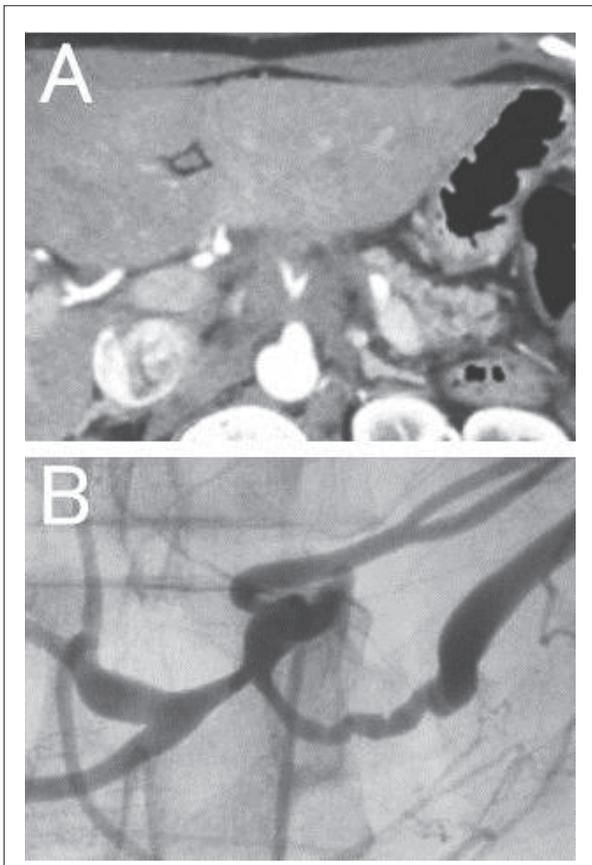


図 3. 症例 2 :

A : 造影 CT。軟部陰影が腹腔動脈周囲を取り巻いていた。B : 血管造影。腹腔動脈・総肝動脈・脾動脈根部に壁不整を認めた。

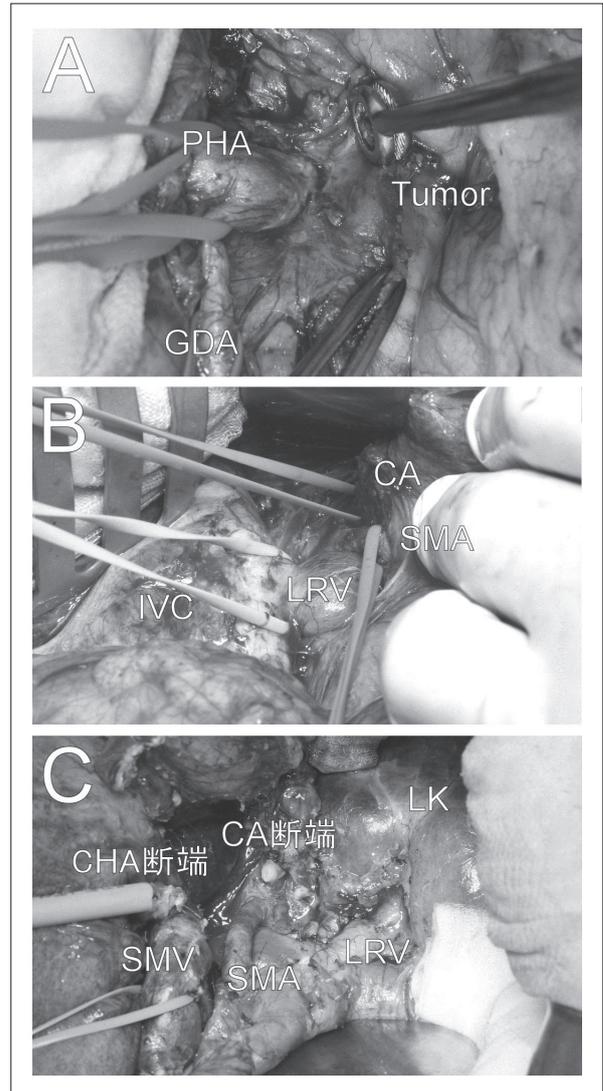


図 4. 症例 2 : 術中写真

A : 胃十二指腸動脈 (GDA)、固有肝動脈 (PHA) への浸潤がないことを確認。B : SMA、腹腔動脈 (CA) 根部への浸潤がないことを確認 (LRV; 左腎静脈)。C : 切除後 (CHA; 総肝動脈, LK; 左腎)。

3. 膵嚢胞性腫瘍、膵神経内分泌腫瘍

膵癌と言うと、通常は膵悪性腫瘍の多くを占める「浸潤性膵管癌 (いわゆる通常型膵癌)」のことであるが、最近は嚢胞性腫瘍や神経内分泌腫瘍 (pNET) も少なからず経験する。これらの腫瘍は比較的予後が良く、手術適応も異なるため、通常型膵癌との鑑別が重要である。

膵嚢胞性腫瘍は、2012 年に国際ガイドラインが改訂された⁷⁾。分枝型 IPMN に対する手術適応は議論のあるところであるが、自然史が次第に明らかになるにつれて⁸⁾、経過観察の適応を広げている施設が増えている。逆に、由来浸潤癌に関しては、局所進行癌であっても通常型と比較して悪性度が低く、膵全摘術を含めた積



極的な切除が有効な症例も少なくない²⁾。

pNETは、新規分子標的薬を組み合わせることによって、今後新しい展開を見せる可能性があり、我々も肝転移を伴う症例に対しても積極的切除を行っている²⁾。

【Ⅱ手術術式と手術成績】

1. 膵頭十二指腸切除

膵頭十二指腸切除術は消化器癌手術の中でも難易度が高く、手術関連死亡や合併症が高率であることが知られている。手術関連死亡は2～5%とする報告が多いが、本邦では肝胆膵高度技能医修練施設での膵頭十二指腸切除術の術死率は0.67% (2009年)と良好な成績である。手術症例数が一定以上ある専門医のいる施設では合併症が少ない傾向があり、合併症発症後の管理も優れている(グレードB)⁶⁾とされ、専門施設での安全性は高まってきている。ただし、合併症のために術後補助化学療法の開始が遅れる症例があり、合併症を減らすための工夫が必要である。筆者もこれまで術者または指導的助手として膵頭領域の疾患に対して100例以上の膵頭十二指腸切除術を経験しているが、手術死亡や在院死亡は1例もなく、一定の安全性は担保できていると考えている。

2. 膵体尾部切除

膵体尾部切除術の安全性に関しては、手術関連死亡のリスクは比較的低いものの、膵液瘻の頻度が高く、今後の課題である。

適応に関しては、NCCNガイドライン^{4,5)}で腹腔動脈浸潤膵癌は切除不能膵癌として扱われているが、腹腔動脈合併切除を伴う膵体尾部切除術(DP-CAR)によって比較的良好な成績が報告されるようになってきている。当院でもこれまで3例にDP-CARを施行し、2例は現在無再発通院中である(3年6ヵ月、4ヵ月)。

3. 膵全摘術

膵全摘術は膵内外分泌機能の欠落や広範なリンパ節、神経叢郭清などの影響で術後管理も難しく、適応になることは少なかった。最近では、ホルモン補充療法、外分泌酵素補充療法などの術後管理の進歩や膵管内乳頭粘液性腺癌

(IPMC)などの長期予後を見込める病態の理解、進展度診断の進歩、などによって膵全摘術症例が増加している。当院でも4例に膵全摘術を施行し、2例が無再発生存中である(3年5ヵ月、1年3ヵ月)。これまで、低血糖または高血糖による意識障害などは1例もなく、80歳代の高齢者も含め、良好なQOLを保っている。

【Ⅲ膵癌切除例の長期成績】

通常型膵癌切除例の生存期間中央値(MST)、3年生存率は1980年代の10.6ヵ月、16.3%から、2001～2004年の18.2ヵ月、23.2%³⁾と予後は改善傾向にある。しかし、術後5年以上の長期生存が得られるのは少なく、5年生存率は20%に満たない。

2000年代になってGemcitabineやTS-1による補助化学療法の進歩などにより、専門施設では20%代の5年生存率が報告されるようになってきている。つい最近、本邦からも術後補助療法に関する新たなエビデンスが創出され⁹⁾、併用療法に関する臨床試験も進行しており、さらなる予後向上が期待される。

【Ⅳ自験例の検討】

1. 症例の概要

2012年までに、筆者が術者または指導的助手として切除した膵癌連続症例57例を検討した。年齢は63.6±10.7歳、男性28例、女性29例であった。術前併存疾患は高血圧15例(26.3%)、糖尿病(2年以内の発症は除く)15例(26.3%)、心疾患7例(12.3%)、肺疾患4例(7.0%)、脳血管障害3例(5.3%)であった。手術の術式は、膵頭切除33例(57.9%)、膵体尾部切除20例(35.1%)、膵全摘4例(7.0%)であった。血管合併切除は17例(29.8%)に施行しており、門脈14例(24.6%)、総肝動脈・腹腔動脈3例(5.3%)、下大静脈1例(1.8%)であった。門脈合併切除は膵頭部癌に限れば33例中13例(39.4%)に施行した。組織型は通常型膵癌43例(75.4%)、IPMC7例(12.3%) (由来浸潤癌6例、非浸潤癌1例)、pNET7例(12.3%) (NET G2 6例、NEC1例)であった。



進行度は、0期1例(1.8%)、I期2例(3.5%)、II期8例(14.0%)、III期19例(33.3%)、IVa19例(33.3%)、IVb8例(14.5%)であった。

2. 手術成績

手術時間が549.9 ± 175.2分(中央値548分)、出血量が1,137 ± 963ml(870ml)で、水分開始は6.4 ± 3.2日(6日)、食事開始は8.2 ± 3.7日(7日)、術後入院期間が35.2 ± 22.1日(27日)であった。術後合併症は21例(36.8%)に認め、重篤なものは膵液瘻が5例(9.1%)、腹腔内膿瘍5例(9.1%)、腹腔内出血2例(3.6%)であり、膵液瘻、腹腔内出血は全例膵体尾部切除症例であった。膵空腸縫合不全や手術死亡は1例もなかった。

3. 長期成績

膵癌全症例のMSTは23.8ヵ月、3年、5年生存率は43.8%、34.5%であった。組織型別では、通常型膵癌のMSTが22.1ヵ月、3、5年生存率が33.1%、24.8%であった(図5)。IPMCはMSTが39.1ヵ月、3年生存率が71%、pNETは3年、5年生存率が85.7%であった。

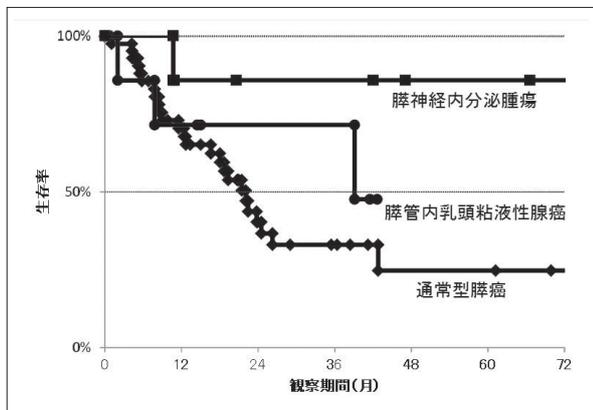


図5. 組織型別生存曲線

通常型膵癌の進行度別の予後を検討すると、Stage I、IIは症例数や観察期間が短いものの、5年生存例を含めて、5例全例生存中である(図6)。Stage III、IVa、IVbと進行するにしたがって予後不良であった。

4. 考察

近年、膵癌切除術における拡大郭清の意義は否定的であり¹⁰⁾、癌遺残がなく有効な補助療法を確実に施行できるような手術が求められている。われわれも膵頭部癌に対する門脈合併切除を約40%に併施しており、切離断端を陰性に

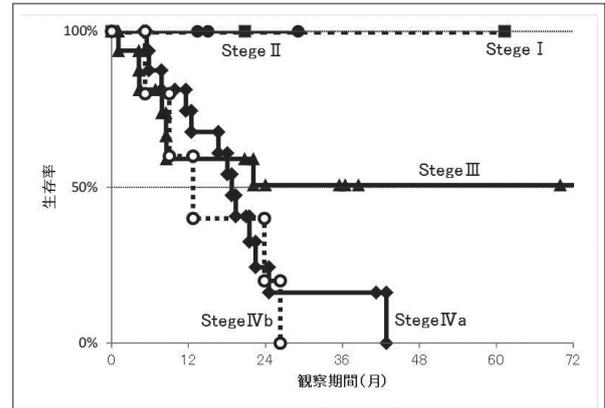


図6. 通常型膵癌における進行度別生存曲線

するために積極的に血管合併切除を行っているが、手術死亡や在院死亡は1例もなく、他の肝胆膵外科高度技能医修練施設と比較しても遜色のない成績であった。合併症に関しては、膵頭部癌ではhard pancreas症例が多く膵空腸縫合不全は1例もなかったが、むしろ体尾部癌の膵液瘻が問題であった。

長期成績に関しても、通常型膵管癌の5年生存率が24.8%であり、比較的良好な成績であった。

【おわりに】

膵癌の外科切除の安全性は向上し、術後長期成績も改善しつつある。前向き臨床試験に基づいたエビデンスレベルの高い補助療法も開発されており、今後さらなる外科治療成績の改善が期待される。

【参考文献】

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センターホームページ (<http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html>)
- 2) 伊佐 勉, 伊志嶺朝成, 亀山眞一郎, 他: 膵癌診療における最近の進歩. 沖縄医報 47: 82-87, 2011.
- 3) 日本膵臓学会: 膵癌登録報告 2007. 膵臓 22: e1-429, 2007.
- 4) Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman S, et al: Pancreatic adenocarcinoma. J Natl Compr Canc Netw 8: 972-1017, 2010.
- 5) 日本膵臓学会監訳.NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン 膵腺癌. 2012年第1版. (<http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/index.html>)
- 6) 膵癌診療ガイドライン 2013(案). 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン改訂委員会 (<http://www.suizou.org/2013/news-3.html>)



- 7) 国際膵臓学会ワーキンググループ .IPMN/MCN 国際診療ガイドライン 2012 年版 . 東京 : 医学書院 ,2012.
- 8) 真口宏介, 丹野誠志, 水野伸匡, 他 : 分枝型 IPMN の自然史—日本における多施設共同研究—. 膵臓 27 : 167 ~ 174,2012.
- 9) Uesaka K, Fukutomi A, Boku N, et al : Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with

- gemcitabine versus S-1 for resected pancreatic cancer patients (JASPAC-01 study) . 2013 Gastrointestinal cancers Symposium : abstr 105691.
- 10) Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al : Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. Br J Surg 94 : 265-73,2007.

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（84.その他）を付与いたします。

問題

膵癌の外科治療に関して、次の設問 1～5 に対し、○か×印でお答え下さい。

- 問 1. 膵癌の切除率は向上し、50%以上に達している。
- 問 2. 膵癌に対する外科切除術では、症例数が一定以上ある専門医のいる施設では合併症が少ない傾向があり、合併症発症後の管理も優れている（グレード B）。
- 問 3. 本邦の専門施設での膵頭十二指腸切除術の手術死亡率は 5%程度である。
- 問 4. Borderline resectable 膵癌とは、標準的な切除術では癌が遺残し、生存期間が延長しない可能性が高い局所進行膵癌である。
- 問 5. 膵癌登録報告 2007 によると、通常型膵癌の切除症例（1991～2000 年）の生存期間中央値は 12.5 ヶ月、5 年生存率は 14.5% である。

CORRECT ANSWER!

5月号(Vol.49)の正解

マイクロサージャリーを用いたリンパ浮腫治療

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 続発性リンパ浮腫の基本治療は外科療法である。
- 問 2. リンパ浮腫の外科療法はドレナージ術と減量術に大別できる。
- 問 3. リンパ管静脈吻合術は鬱滞したリンパ液を四肢末梢で体循環にドレナージする術式である。
- 問 4. 遊離血管柄付きリンパ節移植では、移植リンパ節の輸出入リンパ管を移植床のリンパ管と吻合することが必要である。
- 問 5. 続発性リンパ浮腫の予防的外科療法は予防を前提とした複合理学療法に比べリンパ浮腫発症率が優位に低い。

正解 1.× 2.○ 3.○ 4.× 5.×

解説

- 1. 基本治療は複合理学療法である。しかしこの複合理学療法も十分な有効性を示す根拠がないのが実際である（2008 年度版リンパ浮腫診療ガイドラインでは推奨度 C～D）。
- 2. 減量術には脂肪吸引術から最重症例には Charles 法がある。
- 3. 一肢あたりの吻合数が多いほど効果があるという報告もある。
- 4. リンパ管同士の吻合術を行わなくてもリンパ節と移植床との間にリンパネットワークが形成される。
- 5. 両者におけるリンパ浮腫発症率に関して優位差はない。