

浸潤性膵管癌に対する拡大手術の適応と限界： 長期予後と QOL からみた進行膵癌の治療戦略

三重大学第1外科

伊佐地秀司 長沼 達史 川原田嘉文

1976年9月～1998年8月までの浸潤性膵管癌手術172例中切除は84例(48.8%)であった。1981年4月までの標準手術を行った初期34例, 1981年5月～93年3月までの拡大手術を行った中期100例, 1993年4月～98年8月までのQOLを考慮し準標準手術を行った後期38例に分け拡大手術の適応と限界を検討した。切除率は初期32.4%, 中期54%, 後期50%で, 治癒切除率はそれぞれ9.1%, 68.5%, 63.2%であった。3, 5年生存率は初期9.1%, 0%, 中期18.1%, 13.5%, 後期36.4%, 25.8%と年代とともに向上した。Stage IV 症例では拡大手術を行っても非治癒切除となったものはbypass手術と術後生存期間に差はなかったが, 入院期間は拡大手術で著明に長くQOLは損なわれた。以上より, 進行膵癌に対してはすべてに拡大手術を施行すべきではなく, 非治癒切除が予想される症例ではQOLを考慮してbypass手術を選択すべきである。

Key words : extended operation, palliative operation, biliary bypass with antrectomy or gastric partition

はじめに

本邦では浸潤性膵管癌に対して根治性を求めて拡大手術や超拡大手術が施行されてきたが, いまだ治療成績は不良である¹⁾。そこで長期予後とQOLから膵癌に対する拡大手術の適応と限界を検索し, 進行膵癌に対する治療戦略につき検討した。

対象と方法

1976年9月～1998年8月までに教室で手術を施行した浸潤性膵管癌(嚢胞腺癌, 膵管内乳頭腺癌を除く)は172例で, 切除例は84例(48.8%)であった。部位別の切除率は膵頭部癌135例中65例(48.1%), 膵体尾部癌37例中19例(51.4%)である。手術的進行度(Stage)は172例中148例(86.0%)がStage IVの進行癌で, IVa 44例(25.6%), IVb 104例(60.5%)であった。Stage別切除率はStage I (4例), II (2例)はいずれも100%で, Stage IIIは18例中16例(88.9%)であった。Stage IV 148例中切除例は62例(41.9%)で, IVa 44例中34例(77.3%), IVb 104例中28例(26.9%)であった。

手術例172例を術式の変遷から以下の3期に分けた。1976年9月～81年4月までの標準手術(standard op: D₁リンパ節郭清)を行っていた初期34例, 1981年5月～93年3月までの拡大手術(extended op: D₂リンパ節郭清や門脈併切除を伴う膵切除)を行った中期100例, および1993年4月～98年8月までの準標準手術(modified standard op: QOLを重視してリンパ節郭清はD_{1+α}とし, 治癒切除が可能と考えられる場合のみ門脈併切除を施行)を行った後期38例である。これら3期の治療成績を比較し, 拡大手術の適応と限界を検索した。

膵癌の分類は規約第4版に従った²⁾³⁾。治癒切除の定義は総合的根治度(curability) AまたはBのものとした。生存率はKaplan-Meier法を用い, 生存率の有意差検定はCox-Mantel法によった。また, 平均値の差はStudent t-testを用いた。危険率5%未満(p<0.05)をもって有意差ありとした。

結 果

1. 術式と手術成績

切除率を比較すると, 初期では32.4%と低率であったが, 中期では54.0%と有意(p<0.05)に高率となり, QOLと根治性を考慮して切除の適応を決定するようになった後期でも50%であった。

※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: 伊佐地秀司

〒514-8507 津市江戸橋2-174 三重大学医学部第1外科

Table 1 Type of operations according to period (early, middle and late periods)

	Early period (1976. 9 ~ 81. 4)	Middle period (1981. 5 ~ 93. 3)	Late period (1993. 4 ~ 98. 8)	Total
Operative cases	34	100	38	172
Resected cases	11 (32.4%)	54 (54.0%)	19 (50.0%)	84 (48.8%)
Curative resection	1 (9.1%)	37 (68.5%)	12 (63.2%)	50 (59.5%)
Operative deaths	0	1 (1.0%)	0	1 (1.2%)
Hospital deaths	3 (27.3%)	11 (20.3%)	1 (5.2%)	15 (17.9%)
Type of pancreatic resection				
TP	4	18	0	22
PD	5	27	7	39
PpPD	0	1	3	4
DP	2	8	9	19
Combined resection of portal vein	0	23	7	30

TP : total pancreatectomy, PD : pancreatoduodenectomy
PpPD : pylorus-preserving PD, DP : distal pancreatectomy

Table 2 Surgical stages of resected cases according to period

	Early period (1976. 9 ~ 81. 4) Standard op	Middle period (1981. 5 ~ 93. 3) Extended op	Late period (1993. 4 ~ 98. 8) Mod. Standard op	Total
Stage I	0	2 (3.7%)	2 (10.5%)	4 (4.8%)
Stage II	0	2 (3.7%)	0	2 (2.4%)
Stage III	2 (18.2%)	11 (20.4%)	3 (15.8%)	16 (19.0%)
Stage IVa	4 (36.4%)	20 (37.0%)	10 (52.6%)	34 (40.5%)
Stage IVb	5 (45.4%)	19 (35.2%)	4 (21.1%)	28 (33.3%)
Total	11 (100%)	54 (100%)	19 (100%)	84 (100%)

手術術式をみると、全体では膵全摘 (TP) 22例、膵頭十二指腸切除 (PD) 39例、幽門輪温存膵頭十二指腸切除 (PpPD) 4例、膵尾側切除 (DP) 19例であった。門脈合併切除は84例中30例 (35.7%) に施行された。これを手術時期で比較すると、初期の標準手術9例では門脈合併切除は1例もなく、TP 4例、PD 5例であったが、中期の拡大手術54例では門脈合併切除は23例 (42.6%) で、TP も18例 (33.3%) に施行された。後期の標準手術19例では門脈合併切除は7例 (36.8%) であったが、TP はQOL を考慮して1例も施行されていない。

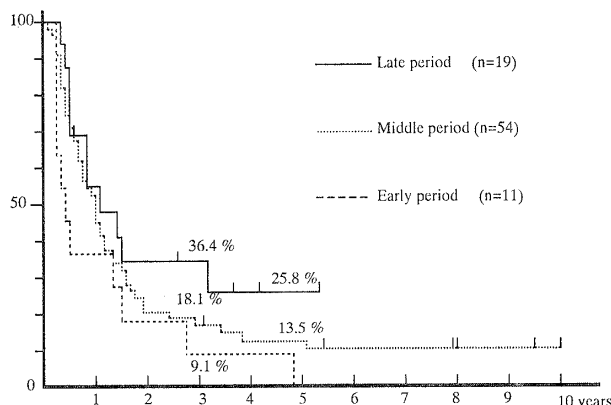
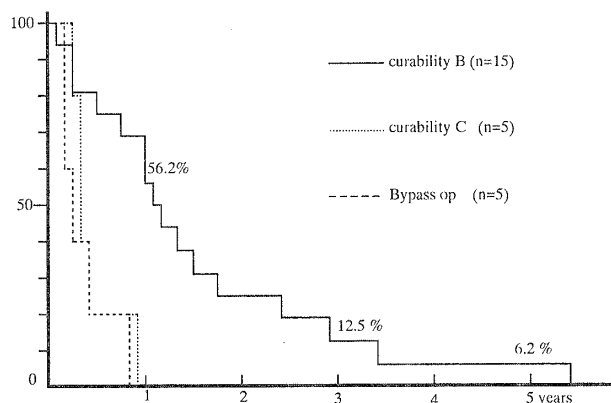
治癒切除率は標準手術では9.1%にすぎなかったが、拡大手術および準標準手術ではそれぞれ68.5%、63.2%と著明に改善された。術後1か月以内の手術死亡は84例中1例 (1.2%) にすぎなかった。入院死亡率をみると、標準手術27.3%、拡大手術20.3%と高率であったが、QOL と根治度を考慮するようになった後期の準標準手術では5.2%と低下した (Table 1)。

2. 切除例の手術的進行度

切除84例の手術的進行度 (Stage) は Stage IVa 34例 (40.5%)、IVb 28例 (33.3%) と Stage IV が73.8%を占め、Stage I または II は6例 (7.2%) にすぎなかった。これを手術時期でみると、初期では Stage I, II 症例はなく、Stage IV が81.8% (IVa 36.4%、IVb 45.4%) を占め、中期では Stage I, II が7.4%で、Stage IV は72.2% (IVa 37.0%、IVb 35.2%) で、後期では Stage I が10.2%であり、Stage IV は73.7% (IVa 52.6%、IVb 21.1%) であった。Stage IV の占める割合は3期で差はないが、IVb の占める割合は後期で最も低率であった (Table 2)。

3. 切除後生存率

手術時期別の累積生存率をみると、初期11例では5年生存例はなく (最長58か月)、3年生存率は9.1%にすぎなかったが、中期54例では3、5年生存率はそれぞれ18.1%、13.5%と向上し5年以上生存例も6例得られた。後期19例では3、5年生存率は36.4%、25.8%とさらに向上し5生例も1例あり良好な成績が得られつつあ

Fig. 1 Survival rates after resection of pancreatic cancer according to period**Fig. 2** Survival rates after extended operation or bypass procedures in Stage IVa

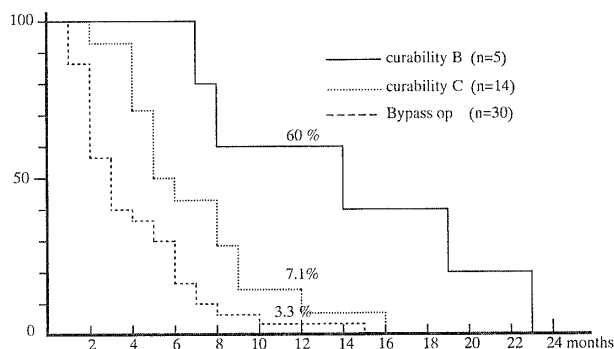
る。なお、3群間で統計学的有意差はない (Fig. 1)。

4. 拡大手術の適応と限界

中期の手術例のうち Stage IV 進行癌症例につき、拡大手術施行例と胆道または消化管吻合を施行した bypass 例で術後生存率を検討した。

Stage IVa のうち、拡大手術により総合的根治度 B が得られた15例の1, 3, 5年生存率は56.2%, 12.5%, 6.2%であった。一方、癌遺残が明かであった根治度 C の5例は1年生存はなく、最長生存は11か月で、根治度 B 症例に比べて有意 ($p < 0.01$) に予後不良であった。また、この成績は bypass 手術5例 (最長生存10か月) の予後と全く差はなかった (Fig. 2)。

Stage IVb では、根治度 B の5例は最長生存は23か月で、1年生存率60%であったが、根治度 C の14例は最長生存16か月で、1年生存率は7.1%にすぎなかった。これは bypass 手術30例 (肝転移あるいは腹膜播種あり24例を含む) の予後 (最長生存15か月, 1年生存率3.3%) と全く差はなかった (Fig. 3)。

Fig. 3 Survival rates after extended operation or bypass procedures in Stage IVb**Table 3** Hospital stay and survival period in Stage IV patients with or without resection

No. of patients	Bypass op Biliary bypass with antrectomy or gastric partition	PD noncurative op (curability C)
	9	11
Removal of NG tube (POD)	4.5 ± 1.5	16.5 ± 10.2
Delayed gastric emptying (%)	11.1%	100%*
Postoperative morbidity	22.2%	27.3%
Postoperative hospitalstay (day)	38.5 ± 16.8	115.4 ± 55.0*
Mean survival days	258.7 ± 252.5	181.4 ± 86.6

* $p < 0.01$ vs. bypass op

5. 進行膵癌の術式の選択と QOL

1994年7月以降、Stage IV 症例のうち拡大手術によっても治癒切除が望めない症例に対して biliary bypass with antrectomy or gastric partition (B-A 手術) を施行している。そこで、これと PD が施行され非治癒切除となった Stage IV 症例 (PD 群) を比較した。術後平均生存日数は B-A 手術群 9 例 258.7 日, PD 群 11 例 181.4 日と差はなかったが、術後平均入院日数は B-A 手術群では 38.5 日と、PD 群の 115.4 日に比べ有意 ($p < 0.01$) に短かった (Table 3)。

考 察

膵癌の切除率は米国の National Cancer Data Base による集計結果では、1985~86年度と1991年度ではいずれも14%であり依然として低率である⁴⁾。一方、本邦での切除率を全国膵癌登録調査報告からみると、1981年度は24.5%にすぎなかったが、1996年には43.4%と向上している⁵⁾。これは最近の診断学の進歩に加えて、本

邦では膵癌に対して積極的に切除が施行されている結果と考えられる。今回の検討でも、教室では標準手術を施行していた初期では切除率は32.4%であったが、門脈合併切除を行うようになった中期および後期ではそれぞれ54%、50%と有意に向上した。また、治癒切除率も中期と後期では60%以上に得られるようになった。なお、手術死亡や術後合併症の発生率は拡大手術導入後もそれ以前と変化はなかった⁹⁾。

しかし、門脈合併切除や拡大リンパ節郭清を積極的に行った中期では54例中11例(20.3%)が入院死亡となっており、これらはいずれも Stage IVb に対して積極的切除を施行したが、結果として癌遺残となった症例である。一方、Stage IV 症例に対する切除の適応を選択し、治癒切除が望めない症例には bypass 手術を選択するようになった後期では入院死亡は1例(5.2%)と著減した。

そこで術式の変遷から初期、中期、後期の3期に分けて切除後の予後を比較した。なお、各期間での切除例の Stage 分布は Stage IV 症例の割合に差はなかったが、Stage I, II 症例は初期ではなく、中期で7.4%、後期で10.5%であり、また、後期では Stage IVb が21.1%と、初期45.4%、中期35.2%に比べて低率であった。切除後の累積生存率は初期に比べて、中期、後期と年代ともに向上し、特に、後期の3および5年生存率はそれぞれ36.4%、25.8%と良好な成績を示した。

本邦での膵癌切除後の5年生存率は根治切除が可能であったものに限った成績では28~38.9%であるが⁷⁾、全体としては14%前後である⁸⁾。欧米での報告では10%前後であったが、最近では5年生存率が10~20%を越える報告も散見される⁹⁾。Johns Hopkins Medical Institution における最近の成績をみると、切除例の5年生存率は21%で、年代別の3年生存率は1970年代14%、1980年代21%、1990年代36%と時代とともに予後の向上が得られている¹⁰⁾。これは教室における年代別の成績と同様の成績である。しかし、これらの一見良好となったかに見える生存率は、統計学的なマジックに配慮する必要がある。Kaplan-Meier 法では対象症例の少ない群ほど、より最近の症例が含まれる群ほど、生存率は見かけ上よくなる。また、これは切除対象を厳密に選択した結果であり、治療法の進歩を直接示すものではないとの意見もある。教室の後期症例は切除の適応を厳密にした結果、Stage IVb 症例が19例中4例(21.1%)と減少していることも、生存率の向上に寄与しているものと考えられる。

拡大手術の導入は切除率の有意の向上をもたらしたが、進行癌の多い膵癌では拡大手術を行っても飛躍的な予後の改善は得られていないのが現状である¹¹⁾。そこで、Stage IV 症例で拡大手術の意義を検討した。Stage IVa では拡大手術で治癒切除が得られたものでは、非治癒切除となった症例に比べて有意に予後の改善が得られた。しかし、非治癒切除となった症例の予後は bypass 手術例と全く差はなかった。さらに、Stage IVb では、拡大手術を行っても治癒切除が得られたのは49例中5例(10.2%)にすぎず、これらの予後は1年生存率60%で、最長生存は23か月であった。非治癒切除となった14例の予後は肝転移や腹膜播種が大部分を占めた bypass 手術30例と全く差はなかった。この成績は、Stage IVb ではたとえ肝転移や腹膜播種がなく切除が可能と考えられても、治癒切除が望める可能性は少なく、むしろ、bypass 手術を選択すべきであることの妥当性を示すものである。

教室では1994年7月以降、Stage IV で治癒切除が望めない症例では B-A 手術を施行しているが、今回の検討では本術式の QOL の面で有用性が示された。さらに、最近では全入院期間を短縮する目的で膵頭部癌では術前 PTBD による減黄処置なく B-A 手術を施行し、良好な成績を得ている。

進行膵癌に対しては、非治癒切除が予想される症例では、切除そのものも難しく、たとえ切除しても予後や QOL は極めて不良であり、むしろ、QOL¹²⁾を考慮して B-A 手術などの姑息手術を選択すべきである。

文 献

- 1) Kawarada Y, Nemoto A, Mizumoto R: Surgical treatment of the head of the pancreas. Edited by Takada T, Vaniyapongs T, Nimsakul N et al. New frontiers in hepato-biliary-pancreatic surgery. Bangkok medical publisher, Bangkok, 1993, p 196-199
- 2) Japan Pancreas Society: Classification of pancreatic carcinoma, First English Edition. Kanehara, Yokyo, 1996
- 3) Kawarada Y, Isaji S: Stage classifications of pancreatic cancer: comparison of the Japanese and UICC classifications and proposal for a new staging system. *Pancreas* **16**: 255-264, 1998
- 4) Niederhur JE, Brennan MF, Menck HR, et al: The National Cancer Data Base report on pancreatic cancer. *Cancer* **76**: 1671-1677, 1995
- 5) 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

- 6) 川原田嘉文, 長沼達史, 東口高志ほか: 膵癌外科治療の変遷と将来: 膵癌取扱い規約の国際化に向けて. 消外 **21**: 1025—1037, 1998
- 7) Kawarada Y, Naganuma T, Vaidya P et al: Extended resection and prognostic factors in cancer of the pancreas. *Asian J Surg* **20**: 198—208, 1997
- 8) 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
- 9) Trede M, Schwall G, Saeger HD: Survival after pancreatectomy: 118 consecutive resection without an operative mortality. *Ann Surg* **211**: 447—458, 1990
- 10) Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of pancreas: 201 patients. *Ann Surg* **221**: 721—733, 1995
- 11) Naganuma T, Isaji S, Kawarada Y: Staging and extended resection for pancreatic cancer. *Pancreas* **16**: 355—362, 1998
- 12) Fitzsimmons D, Johnson CD: Quality of life after treatment of pancreatic cancer. *Arch of Surg* **383**: 145—151, 1998

Indication and Limits of Extended Surgery for Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas

Shuji Isaji, Tatsushi Naganuma and Yoshifumi Kawarada
First Department of Surgery, Mie University School of Medicine

Results of extended resection for invasive ductal carcinoma of the pancreas were assessed to determine its indication and limits. From September 1979 to August 1998, 84 (48.8%) of 172 surgical patients underwent resection. The cases were divided as follows: 34 cases in the early period (through April 1981), which were treated by pancreatic resection limited to D1 lymph node dissection; 100 cases in the middle period (May 1991 through March 1993), which were treated by extended surgery and included either D2 lymph node dissection or combined resection of the portal vein; and 38 cases in the late period (April 1993 through August 1998), in which indication of resection included consideration of curability and patient QOL. The resection rate was 32.4% in the early period, which was significantly lower than 54.0% and 50.0%, respectively, in the middle and late periods. Curative resection rates were significantly higher in the middle (68.5%) and late periods (63.2%) than in the early period. The 3-year survival rates improved, from 9.1% in the early period, to 18.1% in the middle period and to 36.4% in the late period. For stage IV cancer, however, patients in whom extended resections proved to be noncurative had extremely poor prognosis, and showed very poor QOL and similar survival results to those who received palliative bypass surgery. Extended surgery should not be employed in all cases with advanced pancreatic cancer, and bypass procedures should be selected for cases in which curative resection is considered to be impossible.

Reprint request: Shuji Isaji First Department of Surgery, Mie University School of Medicine
2—174 Edobashi, Tsu, 514—8507 JAPAN