

## 膵癌外科治療に関する最近の話題

東海大学医学部消化器外科

中郡 聡夫



### 1. はじめに

日本の膵癌による死亡数は約2万7千人（2009年）で、肺癌、胃癌、大腸癌、肝癌に次いで第5位である<sup>1)</sup>。しかも膵癌は高齢者に多いため、高齢化社会の進行とともにその数は益々増加する傾向にある<sup>1)</sup>。

しかし残念ながら膵癌の治療成績は、他の消化器癌と比較して極めて不良である<sup>2,3)</sup>。なぜなら膵癌の大半は診断時に既に遠隔転移や大血管浸潤を有する進行癌であり、切除可能膵癌はわずかに10-20%程度に過ぎないからである。さらに膵癌は外科的切除が可能であっても再発率が極めて高く、切除例の5年生存率は20%前後と不良である。一方、切除不能膵癌に対する化学（放射線）療法や分子標的治療も徐々に進歩しているものの、現時点でその効果は極めて限定的と言わざるを得ない。

このように八方塞がりともいえる膵癌治療ではあるが、化学（放射線）療法の進歩などによりわずかながら治療成績改善の兆しも認められる。そこで本稿では膵癌外科治療に関する最近の話題を紹介する。

### 2. 膵癌に対する手術適応

膵癌に対する手術適応は、遠隔転移および腹膜播種を認めず、さらに上腸間膜動脈と腹腔動脈に浸潤を認めないことである。総肝動脈・固有肝動脈浸潤を認める場合も通常は手術適応とされない。この手術適応は一見明快である。しかし、画

像診断において切除可能か否かで悩むことは少なくない。特に判断の難しいポイントは、上腸間膜動脈（SMA）浸潤および総肝動脈浸潤の有無と、高度の門脈浸潤を認めた場合の手術適応である。

#### A) 動脈浸潤

膵頭部癌では上腸間膜動脈（SMA）への直接浸潤を認める頻度が高い。SMA自体への浸潤だけでなくSMA周囲神経叢への浸潤もしばしば問題となる。膵癌のSMA浸潤の有無の診断は、主に造影CTで腫瘍とSMAとがどの程度接しているかにより評価する。後述するように膵癌がSMA（矢印）に180度以下接する場合はborderline resectable膵癌とされて一応切除の可能性はあるとされる。当然ながらわずかにSMAに接する膵癌は切除可能と判定される。しかし画像診断だけではSMA浸潤の有無の判定に悩む症例も存在する。図1は膵頭部癌の造影CTであるが、低濃度腫瘍として描出される膵頭部癌はSMA（矢印）に180度以上接しているため、この症例はSMA浸潤陽性で切除不可能な局所進行膵癌と診断された。

膵癌では総肝動脈や腹腔動脈への浸潤を認めることも少なくない。図2は膵頭部癌のCT（MPR像）である。この症例では膵頭部癌が総肝動脈（CHA）と門脈に接しているだけでなく、総肝動脈周囲を低濃度腫瘍が取り巻いているようにもみえる。この症例は膵体尾部癌術後であったので術後変化の可能性も考慮して開腹したところ、やはり総肝動脈周囲は術後変化で神経叢の迅速病理でもがん陰性であり残膵全摘術が可能であった。

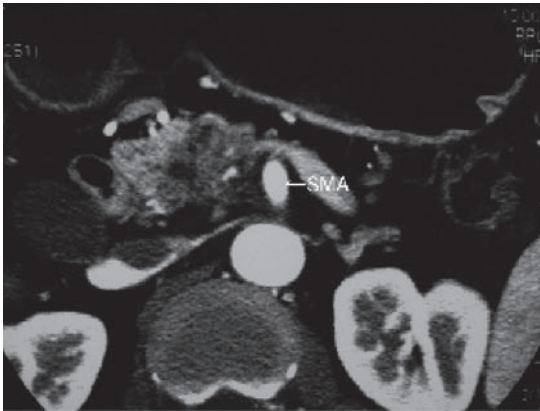


図1 膵頭部癌が SMA (矢印) に180度以上接していることから切除不可能の局所進行膵癌と診断された。

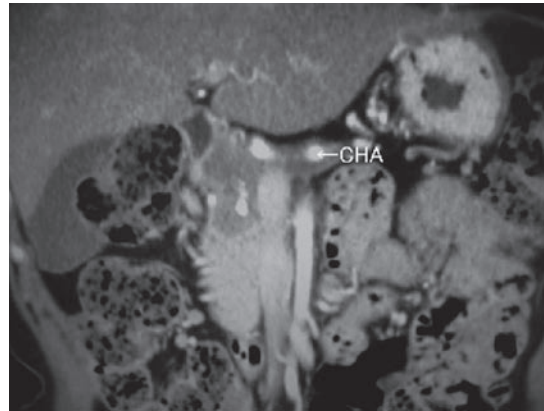


図2 膵頭部癌の CT (MPR 像) 膵頭部癌と総肝動脈 (CHA) が接しており、さらに CHA 周囲まで連続するように低濃度領域を認める。

上腸間膜動脈浸潤または総肝動脈浸潤を認める膵癌は切除不可能とすることが一般的である。しかし、動脈浸潤でも腹腔動脈浸潤を認める膵体部癌に対しては、腹腔動脈を合併切除する尾側膵切除が試みられている。栃木県がんセンターの菱沼ら<sup>4)</sup>は9例、北海道大学の平野ら<sup>5)</sup>は23例の腹腔動脈合併切除を伴う尾側膵切除術を報告し、その術後生存期間中央値 (MST) は各々19カ月、21カ月で、通常の膵癌切除例とほぼ同等の成績であったことを述べている。今後、さらに多数例での成績を基に腹腔動脈合併切除術式の有効性の検証がなされるべきである。

#### B) 門脈浸潤

膵頭部癌では、高頻度に門脈浸潤を認める。例えば、図2の造影 CT (MPR) 像で膵頭部癌は門脈と広範囲に接していることから門脈浸潤と診断し、門脈合併切除・再建を施行した。さらに高度に進行した膵癌では両側性の門脈閉塞を認めることがある。高度の門脈閉塞では周囲に側副血行路が形成されることがあり、こうした場合には通常は切除不可能とすることが多い。

門脈浸潤に対する門脈合併切除術の意義については、高レベルのエビデンスがないため、明確なコンセンサスがない。これまでの報告では、門脈合併切除を伴う膵切除後の生存率は、門脈切除を

行わない膵切除の生存率と比較して遜色ないか若干不良程度であるので、門脈合併切除は有効であるとするものが多い。Ramacciato Gらは、論文12編における399例の門脈合併切除を伴う膵切除の成績を文献的に検討して報告している<sup>6)</sup>。その結果、MST13-22カ月、5年生存率9-18%、手術死亡率0-7.7%、合併症発生率16.7-54%であり、門脈合併切除を伴う膵切除は安全に施行可能で、それにより切除断端陰性の根治切除となる症例が増え、生存率も門脈切除をしていない膵切除に遜色ないことから、その有効性は認められると結論している。

### 3. borderline resectable 膵癌

米国 NCCN (national comprehensive cancer network) のガイドラインでは、切除可能かどうか判定の難しい膵癌を、borderline resectable 膵癌と定義している<sup>7)</sup>。2010年の NCCN ガイドラインによる borderline resectable 膵癌の定義の要点は以下である。

- 遠隔転移を認めない
- 上腸間膜静脈/門脈浸潤を認める
- 胃十二指腸動脈根部の encasement を認める
- 上腸間膜動脈に半周 (180度) 以下接触する  
つまり、borderline resectable 膵癌とは、画像

診断で高度の門脈浸潤、SMA への半周以下の接触、または胃十二指腸動脈根部への浸潤などを認める進行膵癌に対する一時的な (tentative) 診断である。結局はその後の開腹、腹腔鏡観察、追加の画像診断などにより、切除可能膵癌、局所進行膵癌、転移性膵癌のいずれかとして確定されるわけである。NCCN ガイドラインでは、borderline resectable 膵癌に対する治療方針として、切除または術前補助療法を推奨している。私としては、borderline resectable 膵癌は画像診断における一時的診断に過ぎないと考えている。

#### 4. 膵癌に対する補助療法の進歩

膵癌に対して科学的根拠 (エビデンス) を持って有効性が示された補助療法は、術後補助化学療法だけである。膵癌切除後の5-FU+ ロイコボリン投与およびゲムシタビン投与の有効性についてエビデンスのある RCT 結果が報告されている<sup>8, 3)</sup>。さらに膵癌切除後における5-FU+ ロイコボリンとゲムシタビンの効果に関する RCT の結果、両者の効果は同等であった<sup>9)</sup>。実臨床ではゲムシタビンが広く用いられていることもあって、膵癌切除例に対しては術後半年間ゲムシタビンによる補助化学療法を行うことが現在の標準治療として確立している。

しかし、膵癌に対する術後補助化学療法としてのゲムシタビンの効果は、やはり限定的と言わざるを得ないことも事実である。というのは、Neuhaus らの RCT の結果<sup>3)</sup>では、手術単独群の全生存期間の MST20.2カ月に対し、術後ゲムシタビン投与群の MST は22.1カ月とわずか約2カ月の生存延長効果を認めたに過ぎないからである。

そこで膵癌に対する術後補助化学療法としてゲムシタビン以外の薬剤や、ゲムシタビンと他の薬剤の併用療法が試みられている。しかし、未だにゲムシタビンを凌駕するデータは得られていない。膵癌術後補助化学療法に関して現在進行中の主な臨床試験としては、日本の国立がん研究セン

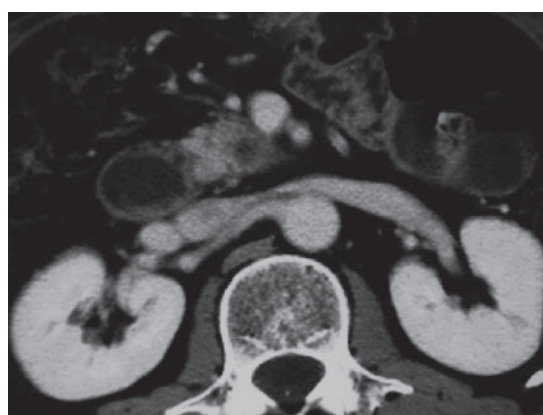


図3 図1の局進行膵癌症例に対して化学放射線療法施行後の造影 CT 膵頭部癌が縮小したため切除可能であった。

ター中央病院を中心として行われているゲムシタビン単独とゲムシタビン+S-1の効果を比較する JSAP 試験や、イギリスなどヨーロッパ中心で行われているゲムシタビン単独とゲムシタビン+カペシタビンの効果を比較する ESPAC-4 試験などがありその結果が待たれるところである。

術後補助化学療法以外には、科学的根拠 (エビデンス) を持って膵癌に有効であるというコンセンサスの得られた補助療法は無い。術前の化学放射線療法、化学療法、重粒子線療法、術中の電子線による術中照射、術後の化学放射線療法などが試みられているものの、エビデンスのある有効性は示されていない。

最後に化学放射線療法後に切除可能となった膵癌症例を提示する。前述したように図1の膵頭部癌症例は SMA 浸潤および門脈浸潤を認めるため切除不可能な局所進行膵癌と診断された。ゲムシタビン+S-1による化学療法を施行した後に放射線30Gy照射を行ったところ、図3のように腫瘍が縮小して SMA への浸潤が明らかでなくなった。そこで、開腹したところ亜全胃温存膵頭十二指腸切除+門脈合併切除術を行うことが可能であった。このように以前は切除不可能で終わった症例でも、現在では化学放射線療法または化学療法でダウンステージされて切除可能となることがある。



## 文献

- 1) <http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>
- 2) Yeo CJ, Cameron JL, Lilemore KD et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part2. Ann Surg 2002; 236(3): 355-368
- 3) Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. JAMA 2007; 297(3): 267-277
- 4) Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, et al. Stomach-preserving distal pancreatectomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body. J Gastrointest Surg 2007 ; 11(6): 743-749
- 5) Hirano S, Kondo S, Ambo Y, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. Ann Surg 2007; 246(1): 46-51
- 6) Ramacciao G, Mercantini P, Petrucciani N et al. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? Ann Surg Oncol 2009; 16(4): 817-825
- 7) <http://www.nccn.org/index.asp>
- 8) Neoptolemos JP, Stockton DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004; 350(12): 1200-1210
- 9) Neoptolemos JP, Stockton DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA 2010 ; 304(10): 1073-1078



Good Chemistry for Tomorrow 三井物産グループ

目の前の  
あなたのために。  
世界の  
みんなのために。

一人を愛する気持ちで、世界も愛したい。そして田辺三菱製薬は、国際創薬企業へ。


**田辺三菱製薬**  
<http://www.mt-pharma.co.jp>