

膵癌の外科治療の変遷

隈元 雄介, 海津 貴史, 田島 弘, 久保 任史, 西澤 伸恭, 中本 修司,
藤山 芳樹, 五十嵐 一晴, 岡本 光祈子, 贅 裕亮

北里大学医学部一般・小児・肝胆膵外科学

膵癌は年々増加しており, 現在本邦における癌死因の第4位となっている。昔も今も外科治療が唯一根治を望める治療法であるが, 有効な抗癌剤の出現によってその治療戦略は超拡大手術から, 癌遺残のない最小範囲の手術へと大きく変化をしてきている。近年, 特に術前治療による予後改善効果が注目されており, 手術先行治療では癌遺残のリスクが高い切除境界型膵癌に対してだけでなく, 手術先行で根治切除ができる切除可能膵癌にも術前治療を行う流れが示されている。今後は, 最適な術前治療のレジメンと投与期間の確立が臨床研究によって明らかとなり, 更には手術の低侵襲化によって速やかに術後治療につなげていくことが重要になってくると考えられる。

Key words: 膵癌, 外科治療, 術前治療

はじめに

超高齢化社会が進行している日本において, 2人に1人が癌に罹患し, 3人に1人が癌で死亡する時代となっている。その中で, 膵臓癌は毎年着実に罹患患者数が増加している癌の一つであり, 2013年に肝臓癌を抜いて本邦の癌による死因の第4位になっている。直近のデータでは, 年間の罹患患者数(約36,000人)と年間の死亡者数(約34,000人)がほぼ同じということからも, 最も予後不良な癌であるといっても過言ではない。その最たる原因は, 臓器周囲に門脈が近接する解剖学的特徴から, 比較的早期に門脈血流の滞りによって癌細胞が全身転移を起こしやすいこと, 早期発見のための検査方法が確立されていないこと, ハイリスクグループが同定されていないことなどが挙げられる。現在もお外科的手術療法が唯一の根治を目指せる治療法であることには変わりないが, 手術療法のみによって広範囲郭清, 血管合併切除を伴う拡大手術を行っていた時代が, いまや化学療法の進歩によって手術一辺倒の治療戦略が見直されてきている。本稿では, 膵癌の治療における外科治療が担う役割の変遷を概説するとともに, 今後の展望について解説する。

膵臓外科のはじまり

膵頭部は十二指腸と密接に癒合し, 胆管・膵管が合

流する解剖学的に複雑な構造を呈している。この場所に多く発生する膵癌の治療には, 膵頭十二指腸切除が必要であるが, 初めて膵頭十二指腸切除を成功させたのは, 1935年のWhipple²とされている。1940年代には膵頭十二指腸切除術の術式はほぼ完成されたが, 手術合併症や手術死亡率は極めて高いものであった。本邦では, 1946年に第一例に報告がなされている³が, 術後3日で死亡している。1960年代の報告をみると, 手術死亡率が30~50%と記されており⁴, 非常に危険性の高い手術であったことがうかがえる。

拡大郭清時代

1970年代に入ると手術は徐々に定型化され, 手術死亡率は10%程度に低下した。しかし, 手術の安全性は改善したものの合併症は依然高率に発生し, 再発率も高かった。そんな中, 1973年Fortner⁵が提唱したregional pancreatectomyという概念は当時の膵臓外科医に大きな影響を及ぼした⁵。彼は, 進行した膵癌の根治には, マージンを十分に取った拡大手術が必要と考え, 後腹膜・大動脈周囲リンパ節・神経叢の広範囲郭清を伴う拡大手術を行った。それ以降, 多くの施設で拡大手術に取り組んできたが, なかなか治療成績の向上につながらないことが明らかとなってきた。そこで, 拡大郭清と標準郭清を比較したランダム化比較試験が計画され, イタリアの多施設研究として1件⁶, アメリカの単

Received 1 October 2019, accepted 7 October 2019

連絡先: 隈元雄介(北里大学医学部一般・小児・肝胆膵外科学)

〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1

E-mail: kumamoto@kitasato-u.ac.jp

施設研究として2件^{7,8}が次々に報告された。拡大郭清の範囲や対象疾患など若干の差異があることから、その後、少ししてから日本からも厚生省二村班研究として多施設共同ランダム化比較試験⁹が報告された。その結果を表1にまとめた。

これら4つのいずれの研究からも、予防的な拡大郭清による予後延長効果は示されず、逆に合併症率が増加する傾向もみられた。一方で、これまで膵癌に対して効果のある抗癌剤は全くと言っていいほどなかったところに、1997年にゲムシタピンという新規抗癌剤が出現し、術後に使用することで予後延長効果がみられることが明らかになった。そこで、この時期以降、膵癌の外科治療において拡大路線は下火となり、癌遺残なくかつ合併症なく行い、抗癌剤治療へ速やかに繋げる方向へ変わっていった。

R0手術と術後補助化学療法の時代

ゲムシタピンは、DNA合成基質となるシトシンに構造が似ており、DNAポリメラーゼによって取り込まれることによってDNA合成阻害を引き起こし、抗腫瘍効果を発揮する。術後補助化学療法にゲムシタピンを用いた試験は、ヨーロッパで行われたCONKO-001試験で2007年に結果が報告された¹⁰。治癒切除 (R0, R1) が行われた膵癌に対するゲムシタピン投与群の無再発生存期間が13.4か月であったのに対し、対象群である手術単独群は6.9か月であった (P<0.001)。その後、追加で報告された5年生存率はそれぞれ20.7%、10.4%で、全生存期間においてもゲムシタピン投与の有効性が示された¹¹。以降、術後6か月のゲムシタピン投与が標準治療となり、癌遺残ない程度に手術を終え、合併症を起

こさずになるべく速やかに補助化学療法に移行することが外科治療の役割となった。

しばらく、ゲムシタピンの時代が続いたが、その後、胃癌に対して日本で開発されたテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (TS-1) が膵癌にも適応拡大され、補助化学療法として使用できるようになった。ゲムシタピンとTS1の補助療法の効果に関して比較した試験がなかったので、しばらくは患者の希望で選択をしている時期が続いていたが、日本の膵癌補助化学療法研究グループが中心となって、ゲムシタピンとTS1の補助化学療法としての有効性を比較する試験が企画され、JASPAC01試験として前向き臨床研究が行われ、その結果が2016年Lancetに報告された¹²。膵癌治癒切除例を対象に補助療法の標準治療薬であるゲムシタピン単剤とTS-1単剤の効果を比較する第III相臨床試験で、ゲムシタピン投与群の2年生存率が53%であったのに対し、TS-1投与群の2年生存率は70%であり、それぞれの平均生存期間は25.5か月と46.5か月と、TS-1の優位性が証明される結果となった。以降、日本においては、膵癌根治切除後の補助化学療法はTS-1を6か月が標準治療となった。

術前治療の時代

膵癌患者のうち、根治切除ができる患者は40%未満と言われている。根治切除ができない患者に対しては、2014年ごろより、ゲムシタピン・ナブパクリタキセル併用療法¹³やFOLFIRINOX (フルオロウラシル・イリノテカン・オキサリプラチン・レボホリナート) 併用療法¹⁴という、より強力な抗癌剤が開発されており、高い腫瘍縮小効果をもつこれらの抗癌剤のおかげで、

表1. 膵頭十二指腸切除における拡大郭清と標準郭清の効果の差をみたランダム化比較試験報告例

実施国と報告年	イタリア (1998年)	アメリカ (2002年)	アメリカ (2005年)	日本 (2012年)
単施設か多施設か	多施設	単施設	単施設	多施設
対象疾患	膵頭部癌	膵頭部周囲癌	膵頭部癌	膵頭部癌
全症例数	81例	294例	79例	101例
拡大郭清の範囲	大動脈周囲リンパ節 + 上腸間膜動脈全周	大動脈周囲リンパ節 + 上腸間膜動脈右半周	大動脈周囲リンパ節 + 上腸間膜動脈全周	大動脈周囲リンパ節 + 上腸間膜動脈全周
合併症率 (%) (標準 vs. 拡大)	45 vs. 34	29 vs. 43	NA	19.6 vs. 22.0
手術死亡率 (%) (標準 vs. 拡大)	5 vs. 5	4 vs. 2	0 vs. 3	0 vs. 2
生存期間中央値 (月) (標準 vs. 拡大)	11.2 vs. 16.7	30.0 vs. 28.0	26.0 vs. 18.8	19.9 vs. 13.8

NA: 記載なし

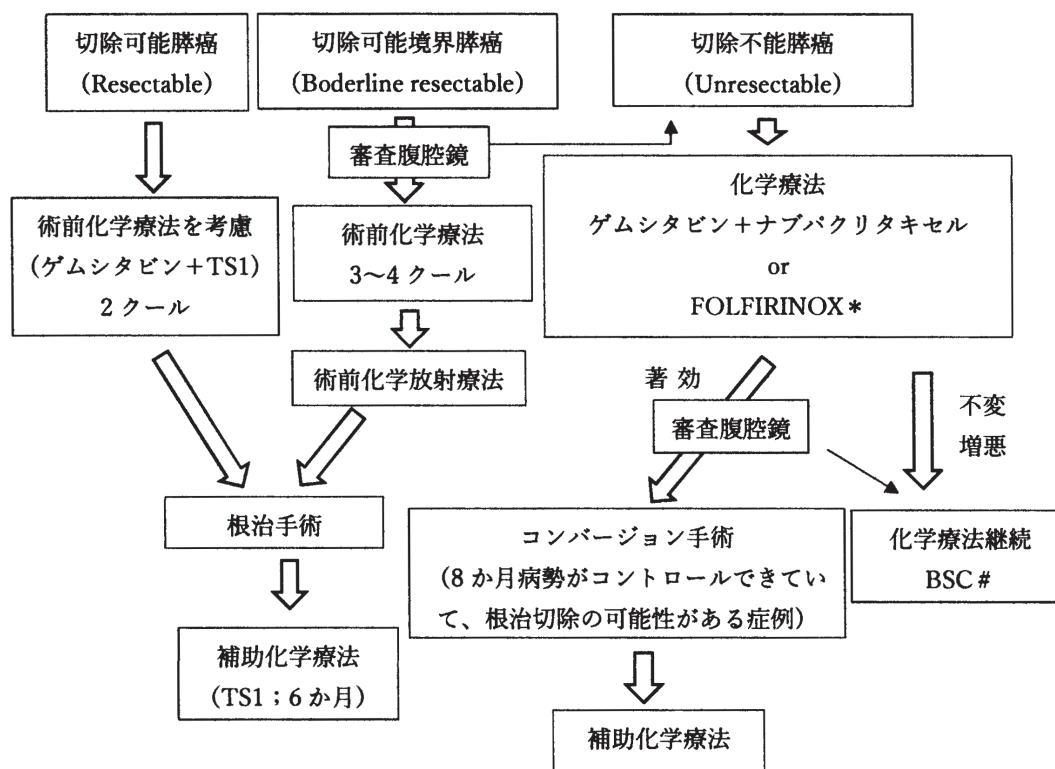
初診時に切除不能進行膵癌だった患者さんの中に化学療法施行後に切除可能となる症例が出現してきた。これらの症例の長期予後に関してはいまだ未知の点が多く、最適なレジメン、投与期間、手術に踏み切るタイミングなどは明らかとなっていないが、中には長期生存を果たす症例もみられることから、術前化学療法の可能性を模索する機運が高まっていった。時を同じくして、技術的には切除はできるがR1(顕微鏡的癌遺残)となってしまう可能性が高い症例をborderline resectable (BR) 膵癌とする概念が導入され、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインに盛り込まれた(表2)¹⁵。手術先行では癌遺残のリスクが高いBR膵癌に対し、積極的に術前化学療法を行うことで手術成績を改善させる取り組みがなされはじめた。現在、多くの前向き臨床研究がなされており、今後、最適な術前治療法が明らかになることが期待される。このように術前治療の有用性が多く報告されてくる中で、切除可能な膵癌に対しても術前化学療法の有

効性を検証すべきと考え、日本の術前化学療法研究会が中心となり「切除可能膵癌の術前化学療法の有用性・安全性に関する臨床試験」(Prep-02/JSAP-05)が行われ、2019年のASCO-GI(米国臨床腫瘍学会・消化器癌シンポジウム)でその結果が発表された¹⁶。切除可能膵癌と診断された患者を手術先行群(手術先行し、術後補助化学療法としてTS-1を半年)と術前治療群(ゲムシタピン・TS-1療法2クール施行後、手術を行い、その後補助化学療法としてTS-1を半年)にランダム化割り付け(1:1)し、主要評価項目を全生存期間、副次評価項目を無再発生存期間、R0切除率、安全性を比較した。手術先行群の平均生存期間が26.65か月であったのに対し、術前治療群の平均生存期間は36.72か月と有意に生存期間が延長されることが明らかとなった。この結果から、今後の膵癌治療においては術前化学療法が必須になってくると考えられる。以上をまとめて、現在の当院における膵癌患者の治療戦略を図1に提示する。

表2. 膵癌切除可能性評価表(NCCNガイドラインVer.2.2018.を改訂)

切除可能性	動脈	門脈
切除可能	主幹動脈(CA, SMAおよび, CHA)への腫瘍接触がない。	SMVまたはPVへの腫瘍の接触を認めない、もしくは接触が血管壁の半周以下で静脈の輪郭不整を伴っていない。
切除可能境界	<p>膵頭部:</p> <ul style="list-style-type: none"> CHAへの腫瘍の接触を認めるがCAまたは肝動脈分岐部への進展がなく安全かつ完全な切除および再建が可能である。 SMAに血管壁の半周を超えない腫瘍の接触を認める。 <p>膵体尾部:</p> <ul style="list-style-type: none"> CAに血管壁の半周を超えない腫瘍の接触を認める CAに血管壁の半周を超える腫瘍の接触を認めるが、大動脈浸潤は認めず胃十二指腸動脈は正常で浸潤がないこと。 	<ul style="list-style-type: none"> SMVまたはPVに血管壁の半周を超える腫瘍の接触を認める、静脈の輪郭不整を伴う血管壁の半周を超えない接触を認める、もしくは血栓症を認めるが、浸潤部位の近位側と遠位側ともに安全かつ完全な切除および静脈再建が可能な状態。 下大静脈に腫瘍の接触を認める。
切除不能	<ul style="list-style-type: none"> 遠隔転移を認める。 <p>膵頭部:</p> <ul style="list-style-type: none"> SMAに血管壁の半周を超える腫瘍の接触を認める。 CAに血管壁の半周を超える腫瘍の接触を認める。 <p>膵体尾部:</p> <ul style="list-style-type: none"> SMAまたはCAに血管壁の半周を超える腫瘍の接触を認める。 CAへの接触を大動脈の浸潤を認める。 	<p>膵頭部:</p> <ul style="list-style-type: none"> 腫瘍による浸潤でSMV/PVが再建不能である。 SMVに続く最も近位側の空腸枝に接触を認める。 <p>膵体尾部:</p> <ul style="list-style-type: none"> 腫瘍による浸潤でSMV/PVが再建不能である。

CA: 腹腔動脈, SMA: 上腸間膜動脈, CHA: 総肝動脈, SMV: 上腸間膜静脈, PV: 門脈



* フルオロウラシル・イリノテカン・オキサリプラチン・レボホリナート併用療法
best supportive care

図1. 現在の当院における膵癌患者の治療戦略

集学的治療における外科治療の役割

1881年、世界発の胃切除がBillrothにより行われた。膵癌の外科治療はそれから約50年遅れてスタートしている。手術の安全性の向上を目指した時代から、今は長期成績を目指す時代へと変わってきている。近年の新規抗癌剤の登場、更には免疫チェック阻害剤などの新たな治療薬の開発は今後大きく膵癌治療を変えてくると考えられる。その中で外科治療の持つ役割は、集学的治療全体を俯瞰的に観察し、最適のタイミングで、最小限の侵襲で、確実に必要最小限の切除をプランニングしていくことと考える。現在、低侵襲手術として腹腔鏡下手術やロボット支援下手術が消化器癌領域で多く行われているが、近い将来、膵癌外科治療にも低侵襲で、精緻な手術が可能となるこれらの手術が膵癌集学的治療の一翼を担うこととなるであろう。

利益相反

本論文内容に関する著者の利益相反: なし

文 献

- 厚生労働省政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室. 厚生労働省政府統計: 平成29年(2017)人口動態統計月報年計(概数)の概況. URL: <http://www.pinkribbonfestival.jp/about/pdf/h29.pdf>. 2019/9/30.
- Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-79.
- 久留 勝. 二三複雑なる腹部内臓手術例. *日外会誌* 1946; 47: 8.
- 本庄一夫, 中瀬 明, 内田耕太郎. 日本における膵癌治療の現状(57施設アンケート集計). *日癌治会誌* 1975; 10: 82-7.
- Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973; 73: 307-20.
- Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998; 228: 508-17.
- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreatoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-66; discussion 366.
- Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138: 618-28; discussion 628-30.

9. Nimura Y. Treatment of pancreatic cancer--surgical point of view. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34: 993-6 (Article in Japanese).
10. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-77.
11. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1473-81.
12. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016; 388: 248-57.
13. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-703.
14. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
15. 監訳: 日本膵癌学会. NCCN clinical practice guidelines in oncology. URL: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/japanese/pancreatic.pdf>. 2019/9/30.
16. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49: 190-4.

The changes of surgical treatment for pancreatic cancer

Yusuke Kumamoto, Takashi Kaizu, Hiroshi Tajima, Hidefumi Kubo, Nobuyuki Nishizawa,
Shuji Nakamoto, Yoshiki Fujiyama, Kazuharu Igarashi, Mikiko Okamoto, Yusuke Nie

Department of General, Pediatric and Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Kitasato University School of Medicine

The number of patients with pancreatic cancer is increasing, and the fourth reason of cancer death in Japan is pancreatic cancer. Surgical treatment is still the main approach to cure pancreatic cancer; however, R0 resection became the standard operation after development of effective anti-cancer drugs. Especially, pre-surgical treatment is an attractive strategy for patients with not only borderline resectable pancreatic cancer, but also initially resectable pancreatic cancer. The best regimen of pre-surgical treatment and the best period will be established in the near future. Afterwards, less-invasive surgery will be required because of the availability of prompt adjuvant chemotherapy.

Key words: pancreatic cancer, surgical treatment, pre-surgical treatment