

消化器疾患診療の最前線

17. 胆膵疾患に対する 外科治療の最前線

北海道大学大学院医学研究科
消化器外科学分野Ⅱ

教授 平野 聡

はじめに

胆膵疾患に対する外科治療は癌に対する手術治療を中心に発展を遂げ、術後合併症率や手術関連死亡率は徐々に低下してきた。しかし、癌の治療成績としての生存率は他の消化器癌に比較して不良であり、胆道・膵臓癌はいまだに難治癌の筆頭格として並び称されている。

近年、これら難治癌に対する非手術療法、中でも化学療法の進歩は著しく、特に膵癌における治療体系に影響を与えつつある。また、本領域では低侵襲手術や縮小手術の導入は他領域に比べて明らかに遅れており、今後の展開が注目される。

本稿では胆道癌・膵癌はもちろん、良性もしくは良悪境界病変に対する縮小手術を含め、その現状について述べる。

I 胆道癌に対する外科治療の現状

近年、多くの消化器癌領域でさまざまな非手術療法が開発され、その治療成績向上に一定の寄与がある中、胆道癌においては手術療法が担う役割はいまだに大きく、術前後に化学療法が関与する研究は少ない。ここ10年程の変化として周術期管理の進歩や術式の標準化により、高度侵襲手術がほぼ安全に行われるようになったことが挙げられる。

1. 術前減黄（胆道ドレナージ）法の変遷

かつて減黄の手段として頻用された経皮経肝胆道ドレナージ（PTBD）の弊害が明らかにされ¹⁾、現在は肝門・上部胆管の閉塞には経乳頭的に内視鏡的経鼻胆道ドレナージ（ENBD）チューブを留置する^{2, 3)}ことが推奨されている。懸念された逆行性胆管炎の発症は低頻度であり、乳頭切開を加えることで、およそ3本までのENBDチューブ留置が可能である。さらにドレナージが必要な場合や、ENBD困難例にはPTBDが選択される。内視鏡的胆道ステント（EBS）は閉塞により胆管炎を発症するリスクが高いため、広範肝切除予定例にはENBDが第一選択とされる²⁾。一方、膵頭十二指腸切除術を企図する中

下部胆管閉塞に対するドレナージは、現状では多くの症例にEBSが選択されている。いずれのドレナージチューブもMD-CTが終了し、暫定的な術式が決定した後に的確な方法で留置すべきである。

2. 胆道癌に対する手術治療成績

胆道癌の中でも特に肝門・上部の胆管癌の治療成績は近年、飛躍的に向上した。黎明期には黄疸肝にともなう肝機能障害を考慮に入らず広範肝切除に挑んだ結果、高い手術関連死亡率を招いていた。2000年代に入り経皮経肝門脈塞栓術が普及し、残肝の予備能向上が得られた結果、現在の標準術式である「肝葉切除+尾状葉切除+肝外胆管切除」が確立された。最近の5年間で報告された肝門部領域胆管癌の短期成績は合併症率が35～69%、手術関連死亡率が1～14%である⁴⁾。

胆道癌の特徴である胆管水平方向の胆管進展、あるいは垂直方向の門脈・肝動脈進展に対しても、多くの拡大手術が低い手術関連死亡率のもとに行えるようになった。水平方向進展に対する最大の切除は膵頭十二指腸切除術を伴う肝葉切除（Hepatopancreatoduodenectomy: HPD）であり、かつては高率な手術死亡が報告されてきたが、最近では周術期管理の進歩や患者選択の精度向上により手術関連死亡率0-15%とhigh volumeセンターであれば比較的安全に行える術式となった⁵⁾。肝門・上部胆管での垂直方向進展に対する拡大切除は肝葉切除に伴う門脈⁶⁾・肝動脈のそれぞれ、あるいは両者の合併切除・再建⁷⁾である。門脈合併切除における技術的問題はなく、各施設でほぼ安全に施行されているものの、その有用性を評価する前向き試験はない。後方視的には門脈合併切除例は非手術例より長期生存が可能ながことが明らかであるが、門脈非切除例に比べ生存期間は短い⁸⁾。教室の検討では、門脈本幹や対側門脈枝に浸潤した症例の予後は、他の浸潤例と比較してきわめて不良であることが判明した⁹⁾。一方、動脈合併切除についてはmicro surgeryによる動脈再建技術の安定化により次第に適応症例が増加しているが、限られた施設からの症例集積研究があるのみであり、動脈合併切除術の有用性を示すエビデンスは乏しい。

本邦の胆道癌の最新の5年全生存率を2008年～2013年の胆道癌登録の集計¹⁰⁾でみると、胆管癌は比較的早い病期で診断されても予後不良であり、特に肝門部胆管癌ではその傾向は特に顕著である（図1）。すなわち、拡大切除術式の安定的普及は即、手術成績の向上をもたらしておらず、何らかのbreak-throughが求められている。本疾患には術前・術後の化学療法に関する臨床試験のエビデンスはいまだなく、本邦で施行した胆管癌における手術単独群とgemcitabine投与群を比較する第三相試験が観察期間を終了し、解析結果が待たれるところである。

3. 診断時切除不能胆道癌に対するadjuvant surgery

胆道癌の切除不能例に対する化学療法としてGEMとcisplatinの併用療法が標準治療として施行されるようになり、長期間進行を認めない胆道癌が認識されるようになった。教室では、おおむね6ヵ月間、縮小あるいは進行のない状態を維持した化学（放射線）療法奏功例に対して根治的手術治療を行う“adjuvant surgery”を開始した。現在まで診断時遠隔転移例の6例、および局所過進展例の4例に根治切除を行い、初回治療からの5年生存率は45%、MSTは56ヵ月であったことから、十分許容できる治療法と考えている。ただし本法は集学的治療の中の一つのオプションであり、手術のタイミングや切除術式、あるいは術後化学療法の認容性について検討を続ける必要がある。

4. 胆道癌に対する縮小手術、低侵襲手術

疾患の悪性度や現時点での切除成績を考えると胆道癌に対する積極的な縮小手術は今のところ存在しない。

ただし、進行胆嚢癌でも肝門・肝十二指腸間膜への浸潤、頸部におけるss浸潤、胆嚢管への進展がいずれもなければ、胆管温存術式など切除範囲の縮小を十分考慮できる症例も存在する¹¹⁾。また、乳頭部癌では膵頭十二指腸切除術が標準術式であるが、病変がOddi 筋に達しない例ではリンパ節転移率は極めて低いことから、乳頭部切除などの縮小手術や内視鏡的乳頭切除で根治する可能性がある。しかし、現状の診断ツールでは進展度を正確に術前診断することは困難であるため、腺腫内癌を除いてすべて膵頭十二指腸切除で対応すべきである。

消化管領域における腹腔鏡手術の進歩は著しいが、胆道癌治療における腹腔鏡下手術は膵頭十二指腸切

除術を含めいまだconsensusにはほど遠い。ただし、明らかな腫瘍性病変のない膵・胆管合流異常に行う腹腔鏡下胆管分流手術は良い適当と考えている。

Ⅱ 膵臓疾患に対する手術治療の現状と新たな展開

近年、新規化学療法薬の開発が進み、消化器癌の中で最難治とされていた切除不能膵癌に対しても一定の効果が示されている。これを受け、手術療法単独では治療成績が不良であった切除可能膵癌に対しても、化学（放射線）療法の組み合わせで治療を行うべく、多くの臨床試験が展開されている。

一方で、近年の診断機器の進歩により、多くの膵癌以外の膵腫瘍が高い精度で診断されるようになり、それらの臨床病理学的特徴に合わせた各種の膵縮小手術が専門施設において行われるようになってきている。

1. 膵癌に対する手術治療

膵頭部癌に対する根治切除として、現在行われている膵頭十二指腸切除術の基本が確立したのは1940年代である。その後、術後成績の向上を目指して動脈合併切除や広範囲神経叢郭清、広汎リンパ節郭清などの拡大切除が考案されたが、その5年生存率は20%に達しない報告ばかりである。さらに、本邦で2000年から開始された「標準手術と日本式の徹底郭清をとまなう拡大手術とのrandomized control study (RCT)」¹²⁾により拡大切除の意義が否定されたことから、膵頭部癌に対しては手術単独での成績向上は限界があり、何らかの補助療法の追加が必須であることが認知されるに至った。

一方で、膵体部癌においても根治切除後の治療成績は膵頭部癌のそれと大差はなかったが、拡大手術に対する臨床試験は行われなかった。そこで、教室では根治切除不能とされてきた総肝動脈

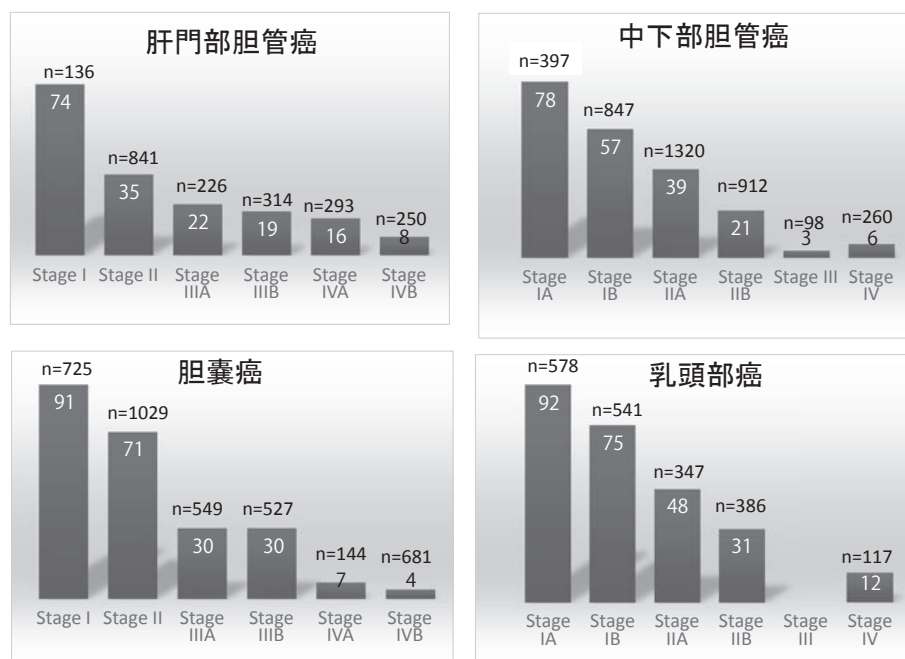


図1：全国胆道癌登録の集計による胆道癌の5年全生存率（文献10より引用改変）

棒グラフ内の数字は生存率（%）、nは症例数を示す。

や腹腔動脈への浸潤例に対しても適応可能な新たな根治術式として「腹腔動脈合併尾側膵切除術; Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR)」を提唱し(図2)、高い局所制御能を報告した¹³⁾。しかし、この長期予後に関しても5年生存率がおよそ30%程度であり、大半が肝転移再発により予後が規定されるため、適応症例を限定すべきであることが判明した¹⁴⁾。

近年、米国のNCCN(The National Comprehensive Cancer Network)がそのガイドラインで膵癌の切除適応の基準を主に血管浸潤の程度によってresectable、borderline resectable、unresectableに分け、それぞれの治療指針を提示している。この分類が国際的に頻用され、前二者に対してどのような術前後の治療を行うべきかを検討する臨床試験が多数行われている。

2. 膵癌と術前後化学(放射線)療法

膵癌手術療法に何らかの補助療法の必要性が強く認識されつつあったのと時期をほぼ同じくしてgemcitabine (GEM)が登場し、2007年に術後GEM単剤投与で生存期間の延長効果が報告¹⁵⁾されると、これが術後補助療法における世界的標準治療となった。その後まもなく、本邦で開発された5-FU系経口剤であるS-1がGEM投与と比較して有意に予後延長効果がある(2年生存率70%対53%, $p<0.0001$)ことが本邦で行われた多施設共同試験(JASPAC01)によって証明され¹⁶⁾、現在、S-1による補助療法がわが国における標準的一次治療となっている。

術後化学療法の良い効果を受け、borderline膵癌症例だけでなくresectable症例も対象にして術前化学(放射線)療法の検証も盛んに行われるようになっている。いまだ術前化学療法の有用性を示すレジメンはないが、本邦ではGS(GEM+S-1)療法を術前治療とする第II、III相のRCTが開始され、本道でも教室を中心としたオール北海道規模のresectable膵癌に対するS-1術前投与のRCT、およびborderline

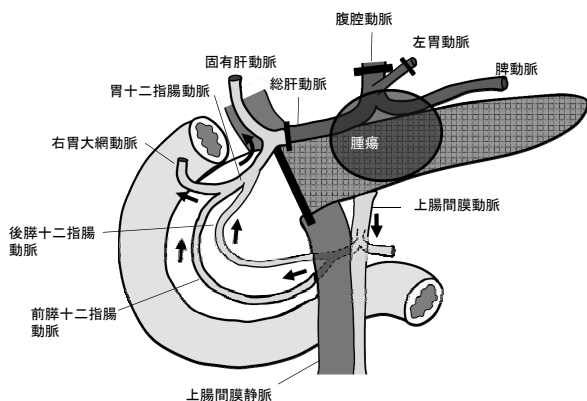


図2：腹腔動脈合併尾側膵切除術(DP-CAR)における血管切離と血流動態
腹腔動脈合併切除により、術後は膵頭アーケードを介して肝・胃への血流が確保される。矢印は切除後の肝・胃に向かう血流方向を示す。

膵癌に対するS-1+放射線治療とGEM投与のRCTを行い、すでに症例集積を終了している。

3. 診断時切除不能膵癌に対するadjuvant surgery

診断時、遠隔転移や局所過進展による切除不能例の予後は極めて不良であったが、最近の化学(放射線)療法の進歩により、それらの中で長期にわたりpartial responseやstable diseaseの状態を維持する症例が散見されるようになった。adjuvant surgeryはこのような非手術治療が一定期間奏功した症例に対する根治的手術治療であるが、集学的治療としての意味合いが強く、術後も可能な限り非手術療法の継続を原則とする。非手術療法を行いながら治療効果を判定する期間は非切除例の生存期間中央値を考慮して、おおむね6ヵ月間とした。その治療成績は5年全生存率で50%と良好な成績であり¹⁷⁾、診断時の非切除理由を局所過進展例に限るとさらに良好である。本治療法は今後、症例の選択、切除のタイミング、適正な術式の選択など解決すべき課題は多いものの、これまで治療効果がきわめて限定的であった切除不能進行膵癌に対する新たな治療戦略となり得ると考え、全国の症例集積も開始された。

4. 膵腫瘍に対する機能温存手術、低侵襲手術

膵腫瘍には多くの低悪性度あるいは良悪境界病変が存在し、非浸潤癌までの膵管内粘液嚢胞性腫瘍(Intraductal papillary-mucinous neoplasm: IPMN)、粘液性嚢胞腫瘍(Mucinous cystic neoplasm: MCN)、転移を有さない神経内分泌腫瘍(Neuro-endocrine tumor: NET)、Solid-pseudopapillary Neoplasm: SPN)などが機能温存手術としての縮小手術の適応となる。これまで膵中央切除術、脾温存尾側膵切除術など各種の膵縮小手術が開発されてきたが、中でも膵頭部病変における膵頭十二指腸切除術の代替としての十二指腸温存膵頭切除術(Duodenum-preserving pancreatic head resection: DPPHR)は、その低侵襲性と臓器温存効果により術後QOL維持効果は高い。教室

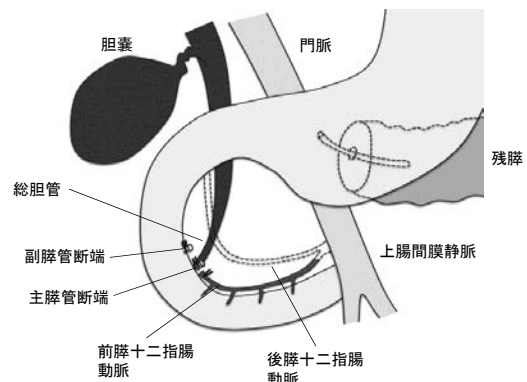


図3：改良した十二指腸温存膵頭切除術(Duodenum-preserving pancreatic head resection: DPPHR)の切除後のシェーマ
膵頭部の膵実質を胆管周囲も含め徹底切除し、全胆道・十二指腸を温存する改良術式である。残膵は胃に吻合している。

でもその改良に取り組み、膵頭部の膵実質を胆管周囲も含め徹底切除しつつ全胆道・十二指腸を温存する改良術式(図3)の確立に至った¹⁸⁾。

消化管領域における腹腔鏡手術の進歩は著しいが、腹腔鏡(補助)下膵体尾部切除術と膵頭十二指腸切除術が本年4月に保険収載となり、今後、関連学会による厳格なregulationのもと、先進施設でその症例数を蓄積していく予定である。鏡視下手術の悪性腫瘍に対する適応はいまだconsensusはないものの、将来的には一定程度、応用が現実化すると考えられる。その際には最近、欧米で急速に普及しつつあるdaVinciTMなどを用いたRobotic surgeryにも適応が拡大される可能性が高い。

終わりに

胆道、膵領域の外科治療は癌に対する唯一の根治療法として一定の役割を担ってきた。胆道癌の手術治療はようやく安定期を迎えたが、治療成績の向上をはかるためには次の一手が必要である。一方で膵癌の手術療法は今日の非手術治療の進歩により集学的治療の道が拓けてきたが、術前治療の適否は今後の臨床試験の結果を慎重に判断しなくてはならない。本領域における低侵襲手術や縮小手術は高度な技術の集大成であり、外科医の卓越した技術が担保されていることが必須の条件である。

文 献

- Hirano S, Tanaka E, Tsuchikawa T, et al. Oncological benefit of preoperative endoscopic biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21: 533-540.
- Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 242-248.
- Kawashima H, Itoh A, Ohno E, et al. Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications. *Ann Surg.* 2013; 257:121-127.
- Xiang S, Lau WY, Chen XP. Hilar cholangiocarcinoma: controversies on the extent of surgical resection aiming at cure. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:159-171.
- Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, et al. Review of hepatopancreatoduodenectomy for biliary cancer:an extended radical approach of Japanese origin. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21:550-555.
- Hirano S, Kondo S, Tanaka E, et al. No-touch resection of hilar malignancies with right hepatectomy and routine portal reconstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009; 16: 502-507.
- Nagino M, Nimura Y, Nishio H, et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma. An audit of 50 consecutive cases. *Ann Surg* 2010; 252: 115-123.
- Igami T, Nishio H, Ebata T, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; 17: 449-454.
- Nakanishi Y, Tsuchikawa T, Okamura K, et al. Prognostic impact of the site of portal vein invasion in patients with surgically resected perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2016; 159: 1511-1519.
- Ishihara S, Horiguchi A, Miyakawa S, et al. Biliary tract cancer registry in Japan from 2008 to 2013. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016; 23: 149-157.
- Kondo S, Hirano S, Tanaka E, et al. Two types of extended liver resection for advanced gallbladder cancer: how to do it. *Dig Surg* 2011; 28: 148-153.
- Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:230-241.
- Hirano S, Kondo S, Hara T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2007; 246: 46-51.
- Miura T, Hirano S, Nakamura T, et al. A new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: a retrospective cohort study. *Surgery.* 2014; 155: 457-467.
- 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: 267-277.
- Uesaka K, Fukutomi A, Boku N, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer (JASPAC-01 study). *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr 145).
- Kato K, Kondo S, Hirano S, et al. Adjuvant surgical therapy for patients with initially-unresectable pancreatic cancer with long-term favorable responses to chemotherapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18: 712-716.
- Tsuchikawa T, Hirano S, Tanaka E, et al. Modified duodenum-preserving pancreas head resection for low-grade malignant lesion in the pancreatic head. *Pancreatology.* 2013; 13:170-174.