

## 膵癌の外科的治療をめぐって

長崎大学医学部第2外科教授 土屋 涼 一

西田先生，過分なご紹介ありがとうございました。

本日，本庄先生の御遺影の前でお話し申し上げるわけですが，すでに何回か本庄先生御自身の座長の前でお話しした事がございまして，その度ごとに師匠の前で話す事の，なんと申しますか緊張感を感じたものでございます。本日も又，それと同じような感じでございます。これまでお話になりました鈴木先生，小沢先生，あるいは又，宮崎先生，水本先生，そして只今の中瀬先生，すべて非常にユニークなアイデアのもとに色々ご研究なさいまして，すばらしい成績を出しておられますが，私は誠に平凡な弟子でございまして，本日申し上げる事も全く他の教室と変わらないような事でございます。なお今晚から，ハンブルクの方へ出かけまして，膵癌シンポジウムに出席し発表する予定ですので，スライドが英語で書いてあることをお許し願いたいと存じます。本日の話の中から一部，ハンブルグで発表して来ようと，こう考えておる次第でございます。

ただ今，ご紹介ございましたように，国際膵臓学会が来年ございまして，第4回目でございます。第1回が1984年，5年前にポルトガルのリスボンの郊外にございます，カスカイスで開かれました。その時に本庄先生もご招待を受けられましたので，「おい，どうしようか」という事になり，「お前も行くか，わしも行くぞ」という事で，2人ではるばるポルトガルまで出かけたのが，鮮明に今でも思い浮かぶのでございます。その時から先生はいずれ，日本へこの学会を持って来ようじゃないかというお気持ちがございます。第2回がすみましてころから日本へ誘致したいという事を申し出ていたのでございますが，昨年イタリアにおきます第3回の本学会で決定いたしました。来年長崎で開く事になった次第であります。本庄先生のご意志を受けついで開く事ができるという事でございますが，なにぶん先生がおられないという事は大変寂しい限りでございます。

さて，膵癌のお話を申し上げますが，まず膵臓という臓器の認識は，すでにギリシャ時代にあったように文献にのってございます。しかしながら，この膵，pancreas というのはギリシャ語でございますが，この名前は西暦100年の時に Rufus と

いう人が名付けたとされております。pan と creas にわかれまして、pan は全てであり、creas が肉という意味になります。日本におきますこの臍という字は、1805年、宇田川玄真の、「医範提綱」に初めて出て来るわけでございます。この宇田川玄真という人はご存知の方もあると存じますが、「蘭学事始め」に杉田玄白の書きました中に書いてございますが、一時期、杉田玄白の養子になっております。非常によく勉強した男なんです、ちょっと若気のいたり夜遊びをおぼえるようになり、それで親の玄白から勘当を受けたのであります。しばらくして反省し、以来さかんに勉強するようになり、そして、「医範提綱」というような物も書くようになったとございまして、後には玄白も勘当を許したという事でございます。しかし、その時はもうすでに、宇田川玄随の後をついで、宇田川家の養子になっておったという男でございまして、臍臓にまつわるひとつのおもしろい話だと私、感服しておるわけですが、解体新書にはこの臍という字はございません。その頃は大きなリンパ節というような意味の言葉があるにすぎなかったのであります。

さて、臍臓という臓器があるという事は人類は認識していたのですが、これが、どういう病気になるのか、あるいは臍臓にどういう機能があるのかというのは、ずっと後になってからでございまして、全て19世紀以後になるわけでございます。臍癌に関しましても、18世紀の1761年に、Morgagni という人が始めて記載したのが最初とされておりますが、その当時は剖検によるものであり組織学的な裏付けはございませんから、慢性臍炎の症例も含まれていた疑いがもたれます。はじめての組織学的な裏付けのもとに臍癌を記載したのは1858年の DaCosta、でございます。従いまして臍癌というものを我々が、知ったというのは、ほんの百三十年前の事に過ぎないという事でございます。

さて、臍癌に対する手術が最初に行われましたのは、Kappelar が臍頭癌に対し1887年でございますが、胆嚢空腸吻合をいたしております。そしてその患者は14ヶ月生きたという記録があるのであります。その後1898年、もうまさに20世紀に移ろうとする時に、イタリアの Codivilla というのが果敢にこの臍頭癌に挑戦いたしまして、現在の形ではないんですが臍頭十二指腸切除をいたしました。しかし残念ながら患者は24日目に死亡いたしております。臍頭十二指腸切除そのものが成功したのは、1912年ドイツの Kausch がはじめて成しとげたのであります。

1935年にニューヨークの Whipple が、この臍頭十二指腸切除を最初にしたといわれておるのでございますが、実はこの Kausch をもって、はじめとするべきであ

ります。しかしながら、Whipple にしろ、Kausch にしろ、いずれも膵頭部癌に手術したのではございませんで、乳頭部癌に対してなされたのでありまして、膵癌である、膵頭部癌に対して、はじめて手術をいたしましたのは、Alexander Brunschwig で、1937年に、Whipple と同じような術式で手術をいたしております。これが最初でないかと思えます。実に50数年あまり前の事に過ぎないのであります。以来、世界の医師はこの膵癌とたたかってきたのでありまして、この間、Whipple をはじめとして多くの外科医が手術を行ってきました。手術そのものは進歩したのですが、治療成績は甚だ悪かったのでございます。ご存知のように昭和24年（1949年）に本庄先生が膵頭部癌に対して、膵全摘を敢行されたのでありますが、そして昭和50年、1975年に日本の膵癌の統計をされております。その時の統計が当時、日本のみならず世界の趨勢を物語っているのでありますが、手術死亡率がだいたい20%であり、切除率も20%で5年生存率は10%以下あるいは5%以下、とにかく惨憺たるもので、ことに遠隔成績は悪かったのであります。その後、この切除率、手術死亡率は次第に向上し、特に日本におきますこの面の努力はすさまじいものがございます。今や切除率は50%ぐらいになり、手術死亡率はだいたい5%以下になっておりまして、非常に安全に施行されるという状況になってきております。しかしながらあいかわらず、5年生存率は低いのでありまして、膵癌の予後は極めて悪いという事を再認識させられております。まず、私共の成績をご覧にいたいと存じますが、

〈次のスライドをお願い致します。〉

過去20年間におきまして長崎大学で経験いたしました膵癌でございます。ラ島腫瘍、嚢胞腺癌あるいは、乳頭部癌は除外してございます。210例経験いたしておりますが、この内で切除いたしましたのが、これまで60例であります。全症例に対する切除率は28.6%でございますが、開腹例のなかでの切除率となりますと、もう少しあがりまして33.0%ぐらいになっております。さて、この切除例のうちわけでございますが、膵全摘が17例で、膵頭十二指腸切除が34、体尾部切除が9例、計60例でございます。各術式のもとに一例ずつ手術死亡があり計3例でございますので、手術死亡率は5%であります。膵全摘をやろうと心がけましたのは、医者の患者でしたが、膵石症で糖尿病に長らくかかっていた方でありました。たまたま十二指腸液の細胞診で癌細胞がみつかりまして、開腹したのですが、膵石症がございますのでどこに腫瘍があるのかよくわかりません。そこで術中穿刺吸引細胞診をしたので

ございますが、膵頭部で、癌細胞が発見されまして、それで膵頭十二指腸切除をやったわけでありまして。半年かかって、膵石のある標本でございますので、病理学者が一生懸命みたところ、主膵管から少し離れたところに、まさに顕微鏡的な膵癌の病巣がみつかりました。そこで私はこの症例こそ永久治癒ができると思って喜んでたんですが、4年たちました時に残りました膵臓がほとんどが癌でしめられていまして、さらに広範な肝転移をおこしておりまして死亡いたしました。これは、端的に膵癌の多中心性の発癌を示すものであったので、以後膵全摘を心がけるようになったのであります。しかし膵全摘の成績はやはりよくございません。又、全摘いたしました膵臓を詳細に検討いたしましても、今申した多中心性発癌は先ほどの一例のみでありまして、多少病巣から離れたところに skip lesion というのがございましたけれども、これはある程度膵頭部を大きく切除すればとれるようなものでございました。以来、最近は膵全摘はやめるような方向になっておるわけでありまして。

〈次のスライドをお願い致します。〉

これは年齢と性別でございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

ここで少し小さい膵癌について申し上げます。2 cm 以下の膵癌が210例のうち8例認められました。この頻度は3.8%でだいたい後に述べる全国平均と同じ程度でございます。これが小膵癌の8例の成績でございますが、一番右にご覧になりますようにその転帰はよろしくございません。先ほど申しました症例が4年後に死んでおりますが、他は全部それ以内に死んでおります。日本の進行度分類で多少ステージが若いのが入っておるのでございますが、それにもかかわりませず、私共の成績では小さい膵癌であっても良くないという事がいえるわけでございます。一次願います—

切除例についてステージにわけて Kaplan-Meier 法による生存率を出したんでございますが、ご覧なれますようにステージⅠは、はじめちょっといいように、みえるんですが、よくございませんで、むしろ5年以上生存したのは、ステージⅡの1例とステージⅢの2例にすぎないのであります。

〈次のスライドをお願い致します。〉

ところで、大きな膵癌すなわち2 cm 以上の膵癌と2 cm 以下の膵癌の、生存曲線を比べてみますと、全く私共の症例では有意差がなかったのであります。尚、鈴木

教授にしる、先ほどの宮崎教授、あるいは、水本教授いずれも膵癌に果敢に挑戦されておりまして、いい成績をだしておられるの有名でございまして、すでに5年以上生存を何例かもっておられる方々でございまして。

〈次のスライドをお願い致します。〉

そう言う事で、これは治癒切除例と非治癒切除例にわけて比較しますとあきらかに治癒切除した方が、術後生存はよろしいという事がわかりまして、やはり外科医は治癒切除の手術を目指して努力するべきであるという事でございまして。

〈次のスライドをお願い致します。〉

さてひとつの施設におきまして、治療を云々する、あるいは膵癌そのものの病態を云々する事自体が症例数がなにぶん限られておりますので、限界があります。ちょうど厚生省の膵癌の研究班の班長を命ぜられました機会に、これを全国的に集計してみようと思いたったのでありますが、以後お話するのは、ほとんどこういう統計的なお話でございまして恐縮に存するわけでございまして、小さい膵癌がはたして早期なのであろうか、そして、小さい膵癌の診療の実態はどうかを知りたい事と、それから、もし5年以上生存例があるとすれば、それらの性格はどんなものであったのだろうか、そういう事を調べたいという事で、アンケート調査をいたした次第であります。

〈次のスライドをお願い致します。〉

35例の5年以上生存例を集計いたしました。詳しい事は省略いたしますが、1983年の時点までに5年以上生存した症例でございまして。そのうちに1例が5年以上たって67ヶ月で再発で死亡いたしております。又、4例が膵癌以外の他の病気で死んでおります。しかしながら残りました30例は全部当時生きておったのであります。

〈次のスライドをお願い致します。〉

これらの症例の術中にどういう所見があったのかという事を、膵癌取扱い規約にしたがって検討してみました。そういたしますと、この T というのは腫瘍の大きさを表す文字でございまして、T<sub>1</sub> が 2 cm 以下、T<sub>2</sub> が 2 cm～4 cm、T<sub>3</sub> が 4 cm～6 cm、T<sub>4</sub> というのは 6 cm 以上のものでございまして。ご覧になりますように、この35例には小さいものばかりではございまして、6 cm 以上の大きなものも含まれておりますし、4 cm～6 cm というものも含まれておるわけでございまして。そういう事で、大きさというのは、どうも術後長期生存と関係ないみたいである。それからリンパ節転移の N でございまして、ここにも N がプラスのものがあります。N2

とか N3 とかいうものもございます。それから S というのは臍の被膜浸潤をあらわすものでありますが、それらもこの S2 とか S3 という明らかな浸潤を示したものもあります。これらは、どうも予後を規定するものじゃないという事でございます。  
〈次のスライドをお願い致します。〉

ところが、この後腹膜浸潤を示す RP でございますが Rp<sub>2</sub>, Rp<sub>3</sub> など明らかな浸潤を示したものがゼロであった。ただ疑わしいという Rp<sub>1</sub> が 3 例あったにすぎなかったのであります。

〈次のスライドをお願い致します。〉

門脈浸潤の方も疑わしいという V<sub>1</sub> が 1 例だけでありまして、ほとんどが門脈浸潤のなかった症例であったのです。こういう事からこの長期生存したという症例は、後腹膜あるいは門脈系の浸潤がないものであり、被膜浸潤やリンパ節転移があっても切除により癌が取り除かれた症例という印象をうけたわけでありまして。逆に言えば、後腹膜浸潤とか門脈浸潤というのは非常に予後を規定する因子であろうと思われたのであります。行われました手術は、だいたい臍頭十二指腸切除、臍全摘あるいは、臍体尾部切除でございまして、非常に根治的な Regional Pancreatectomy のような手術は一切行われてなかったのにかかわらず、この 35 例は 5 年以上生存したというのでございます。さて、小さい臍癌はどうかという事で 106 例の小臍癌が集まったのでございますが、2 例は剖検例です。そこで、104 例につきまして検討しました。104 例のうち臍頭部癌の 1 例は、88 才のおばあさんで高齢のため胆嚢空腸吻合がなされ、切除されておりました。従って切除されたのは、103 例であったのであります。腫瘍の位置は頭部が多いんでございますが、体尾部や尾部にも発見されておったのであります。

〈次のスライドをお願い致します。〉

これらに対して臍全摘あるいは臍頭十二指腸切除あるいは体尾部切除がおこなわれました。

〈次のスライドをお願い致します。〉

手術死亡は 4 例でございまして、3.9% の手術死亡率でございました。

〈次のスライドをお願い致します。〉

さて、これらの小臍癌を、臍癌取扱い規約に従いまして検討してみますと、ステージ I というのは、45 例でございまして、リンパ節転移はない。被膜浸潤もない、後腹膜浸潤もない、門脈系浸潤もないというのがステージ I になるわけでございます

が、103例中45例の約44%でございまして、その他は全てステージⅡ、ステージⅢあるいは少数例ですが、第3次リンパ節に転移したステージⅣの症例もあったのであります。すなわち2cm以下の膵癌といいましても必ずしも早期膵癌とはいえないんだという事でございます。半数以上の症例がすでに膵臓外に進展していただのであります。ここで強調しなくちゃならないのは、先程申しましたステージⅠの45例のうち13例約30%に術後癌再発があったということでありまして。

〈次のスライドをお願い致します。〉

手術死亡の4例は先程申しましたが、術後癌再発が全部で35例ございまして、他病死が21例ございました。残りました43例のうち2例がfollow upできず、41例が確実に生きておるといのがわかっております。

〈次のスライドをお願い致します。〉

癌再発例、他病死例、生存例それぞれの平均生存期間をみても小膵癌の手術後の成績はよさそうであるという事がわかるんですが、Kaplan-Meier法による生存率をだしてみますと5年生存率でステージⅠが37%、ステージⅡが26%でございまして、この間有意差はないんですが、全体としての5年生存率は30%でした。従いまして、一般に膵癌切除例の5年生存率が10%前後でございまして、これに比べますれば小膵癌の5年生存率は良いという事はいえるわけでありまして。

〈次のスライドをお願い致します。〉

さて、小膵癌がそれじゃあどれほど発見されているのか、1981年から日本膵臓学会におきましては、登録事業を行っておりますが、毎年1,000例余りの症例が集められております。そのうちに占める2cm以下の膵癌の頻度はここに示しますように、最小は2.1%から多いので4.3%、平均3.3%でございまして。私共の方で3.8%と先程申し上げましたが、小さい膵癌の頻度というのは、こんな程度でありまして過去数年間にわたってこの数字の上昇が認められておりません。なんとかこの数字を上昇するという努力がやはり今後の一つの大きな課題ではないかと考えておるわけでありまして。

〈次のスライドをお願い致します。〉

もう一つの問題は、先程からも水本教授から胆道癌の拡大手術についてお話がございましたが、また、宮崎教授の方でも非常な拡大手術をなさっておられると申し上げました。鈴木教授もそうでありまして、日本の外科は癌に対していまや拡大方向にむいております。これは十年來の傾向でございまして、なんとか癌を手術によ

ってなおそうという意気込みが盛んで多くの人が一生懸命やっておられるというのが日本の現状ではないかと思えます。しかし、一方で例えば膵頭部癌に対してどういう手術が一番妥当であるかということを考える時期でもあると存じます。そこで過去10年間、1984年まででございますが10年間の統計をとらせていただいたのであります。

9 施設からこの10年間に経験されました膵癌の症例をご報告いただいたわけですが、510例集まりまして切除率は44%でございます。一次願います—

これを術式別においてみますと、膵頭十二指腸切除107例、膵全摘47例、regional pancreatectomy 66例、それから姑息的手術284例、そして非手術は6例です。

〈次のスライドをお願い致します。〉

220例が切除されたわけでございます。手術された内容は、今申しましたように、膵頭十二指腸切除あるいは、regional pancreatectomy そして膵全摘でございます。regional pancreatectomy と申しますのは、膵全摘であれ膵頭十二指腸切除であれ、門脈あるいは肝動脈あるいは両方を切除して再建した症例は全て regional pancreatectomy としたのでございます。これは術式別、ステージ別に術後の平均生存期間を示したのでございますが、ステージⅠにおける生存期間におきまして3つの術式の間には全々優劣はございません。ステージⅡも同じような事でありまして。ステージⅣにおきましても優劣はございません。ステージⅢだけがここに有意差がでてまいります。すなわち、膵頭十二指腸切除と膵全摘との間に Student t test で危険率1%以下で有意差が出たのであります。

〈次のスライドをお願い致します。〉

今度は Kaplan-Meier 法による生存曲線からみてみますと、ここでは一応数字で表しておりますが、generalized Wilcoxon test による有意差を検定したのでございます。ステージⅣは生存期間短く、生存率は出せませんでした。ステージⅠ、Ⅱ共に各術式の間には有意差はございません。ステージⅢにおいてのみ、膵頭十二指腸切除が膵全摘よりもよろしいという成績がでたのでありまして、今後の膵癌に対する術式は PD でよいのでなからうかという風に考えております。ただし、従来から膵頭十二指腸切除では成績は悪かったというのに今ごろなんだという御批判があると存じますが、この調査期間をふり返ってみますと、すでに施設によりましては、後腹膜浸潤や門脈浸潤に対する切除を含めた郭清が、行われていたという事が考えられます。従いまして、後腹膜郭清および大動脈周囲リンパ節も含めたリンパ節郭清を

行うという前提のもとに、膵頭十二指腸切除がよろしいのではないかという風に考えられるわけであります。それにいたしましてもそれぞれの数字は、ステージの若いのはまだいいのでございますが、ステージが進みますと、5年生存率はきわめて悪く、従いましてこれら全部をひっくるめた5年生存率となりますと、せいぜい10%にすぎないのであります。

〈次のスライドをお願い致します。〉

膵癌が非常に悪性であるという事から癌遺伝子を調べようと思いたって色々やっています。N.ハービー(H)、カーステン(K)のラス遺伝子群のP21タンパクに対するモノクローナル抗体を用い、免疫組織学的に検討した結果、ご覧なれますように膵癌が圧倒的にラス遺伝子群の陽性率が高いのでございます。最近、長崎大学の腫瘍医学講座で出来ましたカーステンラスに対するモノクローナル抗体で検討いたしましたも、同じようにやはり非常に高いという事でございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

さて、胃癌と大腸癌をそれぞれ早期と進行期にわけてみますと胃癌においてはそう著明じゃないんですが、しかし、早期ではN.H.K.ラスあるいは、Kラスの陽性頻度が少ないのに進行癌になると、多くなっておる、大腸癌においてはそれがもっと著明である。ただし、統計的に有意差はないんですが、とにかく傾向として、進行するとラス遺伝子が多くもったものが発見されるという事を示したものであります。すなわち、ラス遺伝子を発現するものが進行した癌にはたくさん残っておるという事でございます。膵癌ではどうかと申しますと、これにご覧なれますようにラス遺伝子群では進行度と共に多くなっておりませんが、Kラスにおいては、ステージⅡでも、すでに非常に高率の発現率を示しておるのでありまして、膵癌が他の癌より悪い原因は、このラス遺伝子から推定できるのではないかと考えております。

〈次のスライドをお願い致します。〉

ラス遺伝子がネガチブなものが膵癌の中でも6例ほどあるのですが、どうも予後が良さそうだと思われました。しかし、プラスのものとマイナスとの間にこの生存曲線で有意差は出ておりません。

〈次のスライドをお願い致します。〉

これは、ポイントミューテーションをカーステンラスで調べたものです。だいたい膵癌では、カーステンラスの12番目のコドンで、原形遺伝子ではグリシンなんですが、それが高率にミューテーションを起こすわけでございます。ご覧なれますよう

に、日本におきますミューテーションの大多数はグリシンからアスパラギン酸に変わっておるんでございますが、オランダのボスが発表したものでは、アスパラギン酸だけではございませんで、バリンやシステイン、またオーストリアの方ではアスパラギン酸もありますが、バリンとアルギニンに分散しています。日本ではアスパラギン酸に変異したものが多いということでございまして、ことポイントミューテーションに関する限り多少、地域的な差があるのではないかという事が考えられた次第でございます。少し時間が超過いたしまして申しわけございません。本日は、本庄先生の追悼記念講演会が開かれるにあたりお招きを受け、まことに有難うございました。戸部教授はじめ教室の方々に厚く御礼申し上げる次第であります。

司会 どうもありがとうございました。ちょっとご挨拶を申し上げたいと思います。土屋教授には多くの症例について、統計的なものでご講演をいただきました。さすがに長崎だという風に思っております。先生は、今夕からドイツの方にご出発されると聞きましたけれども、どうかお体を大切にひとつお願いいたします。

## 閉 会 の 挨 拶

京都大学外科学教室 戸 部 隆 吉

本日は、大変お忙しい中をお集まりいただきまして、ありがとうございました。本庄一夫先生のご遺影を忍びまして、先生から直接ご指導をうけられました、鈴木敏教授、小澤和恵教授、水本龍二教授、宮崎逸夫教授、中瀬明教授、土屋涼一教授の大変格調の高いお話をうかがいまして、先生のいつも手術に対して前向きでありました本庄一夫先生のお姿を、改めて偲ばれた先生方が多いと存じます。土屋先生のお話にありましたように、現在、日本の外科医ほど積極的に癌の手術に取り組んでいる外科医は、世界中におりません。そして又、消化器癌に関しては現在、根治切除のみが治癒を期待できる唯一の方法でございますので、この事は、大変すばらしい事であると思います。そして、改めて40年昔の大変厳しい時代に、前向きに根治切除に取り組まれました先生のご業績を偲ぶものでございます。本日は心から本庄一夫先生のご冥福をお祈り申し上げ、又、先生方の今後のご発展を祈りまして、本日の追悼記念講演会を閉じさせていただきたいと思っております。ありがとうございました。