

綜 説

膵内分泌腫瘍に対する外科治療の 現状と問題点

高知大学医学部外科学講座外科1

花 崎 和 弘

新 潟 県 医 師 会 報

No. 690 (平成19年9月) 別 冊

綜 説

膵内分泌腫瘍に対する外科治療の現状と問題点



高知大学医学部外科学講座外科1

花崎 和弘

はじめに

通常の浸潤性膵癌の外科治療に関して欧米の多数の外科医の考え方は消極的である(あったと言ふべきか)。近年浸潤性膵癌に対する拡大根治手術(以前の日本では多くの膵臓外科専門医が行っていた)は予後向上に寄与しないことが判明し、欧米の考え方がある意味で正しかったことが証明された。しかし、最近欧米では手術をしていれば予後が改善した可能性の高い患者さんに対しても消極的姿勢で手術をやらなかったために浸潤性膵癌の治療成績が悪くなっていたのではないかとの反省の弁も出始めてきている。すなわち標準手術で肉眼的に治癒可能な症例なら積極的に浸潤性膵癌に対しても膵頭十二指腸切除術(PD)や膵体尾部切除術(DP)などの外科切除を行うべきだと主張する日本の外科医に近い考え方がようやく欧米でも認知されつつある。蛇足であるが、欧米ではPDは最初に考案した外科医に敬意を表してすべてWhipple手術と呼ばれている。

一方、膵内分泌腫瘍の外科治療に対する考え方は未だあやふやで国際的にも一定の見解が得られていないのが現状である。私はこれまで前任地の信州大学およびその関連病院勤務時代から膵内分泌腫瘍の切除機会を数多く与えられてきた外科医として、膵内分泌腫瘍に対する外科治療を主軸とした治療戦略方法に関する臨床研究にも取り組んできた。新潟県医師会の皆様の日常診療に少しでもお役に立てればと思ひ、現在われわれが推進している臨床研究の新知見も含めて膵内分泌腫瘍に対する外科治療について概説する。

本稿では本年6月16日高知市で開催された第13回日本家族性腫瘍学会シンポジウムでの講演内容も含めて、現時点での膵内分泌腫瘍に対する外科

治療の現状と問題点を明らかにしたい。

1. 膵内分泌腫瘍の種類と診断

膵内分泌腫瘍はインスリノーマやガストリノーマを代表とする症候性の機能性腫瘍とホルモン分泌による症候が明らかでない非機能性腫瘍に分類される(表1)。悪性の頻度はインスリノーマのように低いものからソマトスタチノーマのように高いものまでであるため注意を要する。また備考欄に鑑別に役立つ情報をワンポイントで付記した。

膵内分泌腫瘍の画像的特徴は造影CT検査にて腫瘍が良く染まる(造影効果が高い)ことである。その所見に膵内分泌ホルモンの上昇が認められた場合は機能性腫瘍の診断根拠になる。診断上特に注意する点是非機能性腫瘍の場合に腎臓癌(clear cell carcinoma)からの膵転移腫瘍との鑑別が難しいことである。両者とも造影CT所見で良く染まり、CT所見上の鑑別診断は困難なことが多い。大事な点は腎癌手術の既往歴があるかどうかである。尚、腎癌からの膵転移は原発巣手術から10年以上経過してから再発するケースも少なくないので注意を要する。われわれは腎癌に対する腎摘出術から25年経過した後に膵転移を来たした症例を経験しており、そうした点も鑑別の重要な判断材料になり得る。ただし、腎癌からの膵転移においてはリンパ節転移の頻度はきわめて低いため、通常の膵癌手術で施行されるようなリンパ節郭清は不要である。

膵内分泌腫瘍が発見された場合は、MEN1型やVHL(von Hippel Lindau病)などの多発性内分泌腫瘍が鑑別診断として重要である。MEN1型やVHLなどの遺伝性疾患が背景にあるまたは疑われた場合は遺伝カウンセリングを必ず行い、正確

表1 膵内分泌腫瘍の種類

	内分泌ホルモン	悪性の頻度	備考
インスリノーマ	インスリン	10%	低血糖発作
ガストリノーマ	ガストリン	60-70%	Zollinger-Ellison 症候群
グルカゴノーマ	グルカゴン	70%	糖尿病
バイポーマ	VIP	50%	WDHA 症候群
ソマトスタチノーマ	ソマトスタチン	50-90%	胆石の合併
非機能性腫瘍		70-90%	転移性膵腫瘍との鑑別

な診断および適切な治療選択およびフォローアップがきわめて大切である¹⁾。前任地の信州大学およびその関連病院勤務中は新潟大学の同級生（昭和59年卒）だった櫻井晃洋准教授（信州大学医学部社会予防医学遺伝医学分野）を介してMEN1由来の膵内分泌腫瘍患症例を多数紹介していただいた。櫻井先生は新潟県立高田高校の出身で、この分野では日本を代表する内分泌内科医の一人である。日本の外科医が通常の膵癌に比べて膵内分泌腫瘍に対する認識が乏しかった頃から、浸潤性膵癌とは逆に膵内分泌腫瘍に対して積極的に手術が施行されている欧米（特にヨーロッパ）の現状を踏まえて外科治療を考慮していた。信州大学のほとんどのMEN1由来の膵内分泌腫瘍は櫻井先生が遺伝カウンセリングを行い、膵切除が必要と診断された症例のみ外科に紹介していただいた。信州時代は膵切除方法も彼とよく相談してから決定した。いずれにしるMEN1型遺伝性疾患の予後は膵腫瘍で決定されることが多いので、手術のタイミングや術式も含めて遺伝カウンセリングのできる診断医の治療戦略を尊重する必要がある。また遺伝性疾患が背景にある患者さんは手術に対してかなりナーバスになっている方が多いため、充分時間をかけて術前のインフォームド Consent を行い、患者さんとの信頼関係を築き上げておくことが外科治療をスムーズに行う上で非常に大切といえる。それが結果的には良好な外科治療成績に反映していくものと考えている。

インスリノーマは90%が良性の悪性頻度の比較的低い腫瘍だが、他の内分泌腫瘍ではリンパ節転移や肝転移などの遠隔転移もみられ、けして悪性度の低い腫瘍ばかりとは言い難い。したがって各々の病態や進行期に応じた過不足のない外科治療が要求され、最近では積極的な外科手術が予後

向上に寄与すると報告されている²⁾。

2. 膵内分泌腫瘍に対する手術術式

膵内分泌腫瘍に対する代表的な手術術式を表2に示す。膵内分泌腫瘍は、切除によって治療可能な良性のものと、リンパ節転移、肝転移、あるいは手術後の局所再発などがみられる悪性のものがある。そのため核出術から膵全摘出術まで幅広い手術方法が選択肢に入る（表2）。当科での膵切除術式の選択は以下のように行われている。

良性のインスリノーマや腫瘍径が小さい非機能性膵内分泌腫瘍で、かつ膵表面に突出するような形で局在する症例では、腫瘍核出術が選択されることが多い。腫瘍が膵頭部に局在する症例はこれまでは膵頭十二指腸切除術（PD）、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術（PPPD）が選択されてきた。しかし、最近ではできるだけ臓器を温存するのを目的に十二指腸を温存した十二指腸温存膵頭全切除術（Beger手術）や十二指腸および胆管を温存した十二指腸胆管温存膵頭切除術が選択されることが多くなってきている。また腫瘍が膵体尾部内にみられる症例は膵体尾部切除術（DP）が選択されることが多く、稀に膵分節切除も行われている。きわめて稀であるが、膵頭部と膵体尾部の両方に腫瘍が局在することもあり、膵全摘出術を回避する目的でPPPDまたはPDとDPを組み合わせた拡大手術も行われている。当科では上記術式の中から膵内分泌腫瘍の個々の病態に応じて過不足のない手術を選択している。更に肝転移やリンパ節転移や局所再発に対する治療戦略は未だ確立されていないが、積極的な外科治療によって予後向上が期待できると考えている。

大事な点は表2に示したすべての膵切除方法を網羅して、症例に応じて過不足のない手術が行え

表2 膵内分泌腫瘍に対する手術術式

- ・核出術
- ・膵体尾部切除 (DP)
- ・膵頭十二指腸切除 (PD)
- ・幽門輪温存膵頭十二指腸切除 (PPPD)
- ・十二指腸温存膵頭全切除 (Beger 手術)
- ・十二指腸胆管温存膵頭全切除
- ・PD or PPPD+DP
- ・膵臓全摘出術 (TP)
- ・その他

る技量を持った膵臓外科専門医によって執刀されるべきだということである。最近の学会で受けた質問の中に「遺伝性疾患由来の膵内分泌腫瘍の手術を遺伝性疾患に詳しくない膵臓外科専門医に手術していただいて宜しいのでしょうか」というのがあった。膵臓は何もなければ肝臓同様に大人しい“沈黙の臓器”といえる。しかし、ひとたび膵管損傷や膵腸吻合部の破綻による膵液瘻が発生した場合は“恐ろしい臓器”に変身する。その点を注意して事を構えることが肝要である。したがって診断が遺伝性疾患専門医の主導下で行われ、術前のカンファランスでその専門医と充分討論してあれば、遺伝性疾患には詳しいが膵臓外科手術経験の乏しい外科医よりも、遺伝性疾患は苦手だが膵臓外科手術の経験は豊富な外科医が執刀し、術後管理を行う方が“事なきを得る”という点においてベターである。もちろん両方兼ね備えている外科医がベストチョイスだが、日本では極めて少ない。最近では膵内分泌腫瘍に対する腹腔鏡下での核出術や膵体尾部切除術 (DP) も行われてきている。しかし、開腹術に比べて術後の膵液瘻発生頻度は決して少なくないため、当科では取り入っていない。

3. インスリノーマに対する外科治療

ここでは最も代表的な膵内分泌腫瘍であるインスリノーマの外科治療について概説したい。インスリノーマは90%が良性腫瘍であるため、できるだけ臓器を温存した外科治療選択が望まれる。インスリノーマに対する最も代表的な術式である核出術症例を供覧する。症例は膵体部のインスリノーマである。術中エコー所見 (図1) にて主膵

管の近傍にまで腫瘍が局在している。こうした症例は膵管損傷を引き起こさない様にインスリノーマのみ切除する核出術が理想である。膵管損傷予防を目的に、術前から予め主膵管にステントを挿入してから手術を行うように対処する方法もある³⁾。ただし、ステント挿入に伴う膵炎発生の可能性も否定できないため可能ならば避けたいのが人情である。本症例は術中エコーを駆使して絶えず主膵管との位置関係を確認し、腫瘍の周囲に複数の糸をかけて腹側に牽引する形で主膵管との距離を保持しながら、ステント挿入なしで、核出術が施行された。インスリノーマ手術のマネージメントを以下にまとめる⁴⁾。1) 治療は外科的切除が推奨される、2) 術中エコー検査を行い、腫瘍の位置を確認、3) 術前検査でも術中エコーでも検索できない腫瘍の blind での切除は推奨されない。

上記マネージメントの3)について追記したい。冷や汗をかいた症例を紹介する。患者さんは低血糖発作を有する若い女性。術前のCTおよびEUS (内視鏡的エコー検査) で膵頭部に径5mmほどの小さな膵内腫瘍を認めた。選択的Ca負荷試験が行われ、インスリノーマの術前診断で手術が施行された。しかし、開腹後の術中エコーにて腫瘍の局在がどうしてもはっきりしなかった。この時点で術前の局在診断をしていただいた消化器内科医 (EUSを施行していただいた先生) に術中エコーの状況を説明したところ、「EUSで間違いなく腫瘍を同定してありますから膵頭部切除をお願いします」とのコメントをいただいた。常日頃から信頼していた消化器内科医だったため、術中に再度患者さんのご両親の同意を得て、切除に踏み切った。神に願いが通じたのか切除標本にて小さなインスリノーマが確認された。病理医から「先生は運が強いからなあ」と言われた。「日頃の行いが良いから」と言って欲しかった。

4. 十二指腸温存膵頭全切除術

欧米ではBeger手術として有名であり、本邦でも最近行われる施設が増加してきている。当科でも膵頭部内に限局して核出術ができない場合および十二指腸への浸潤がない場合は、十二指腸温存膵頭全切除術を適応としている。当科における

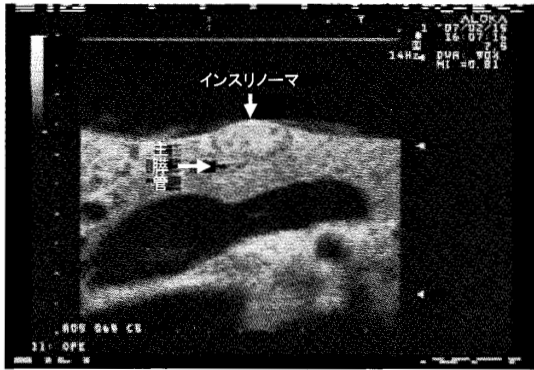


図1 インスリノーマの術中エコー検査所見

詳細な本手術術式は他稿を参照していただきたい⁵⁾。手術のコツはKocherの授動を行わないことと下膵十二指腸動脈を温存することである。根治性を損なわない限り、十二指腸は温存できるものなら温存したい。この術式に比べ、膵頭十二指腸切除術 (PD)、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PPPD) では手術侵襲が大きくなり、術後の回復も遅れがちである。また膵全摘に十二指腸を温存する術式も選択可能であり、最近ではVHL(von Hippel Lindau 病)の膵内分泌腫瘍に対し行われた。更に十二指腸だけでなく、胆管も同時に温存する手術 (表2) も選択されることがある。その際、膵管と合流する付近の胆管周囲の動脈 (特に後上膵十二指腸動脈) 損傷に注意する必要がある。

尚、本手術法は技術的にはPDやPPPDより難しいため、手術を安全に行う上で、少なくとも膵切除を多数例 (できれば100例以上) 執刀したことのある経験豊富な外科医が手術されることを推奨したい。

5. 新しい膵切除方法

われわれは膵切除にシャープフック型ハーモニクスカルベル (エチコン社製) を使用している^{6) 7)}。図2に示すようにハンドピース部を把持して先端のアクティブブレード部分を膵臓に少しだけ押し付けるような感覚でゆっくり膵臓を切除していく。この方法の利点は従来の先端が挟み込むタイプのハーモニクスカルベル同様に止血効果が優れているため切離部の膵を無血管野に保つだけでなく、従来のハーモニクスカルベルの操

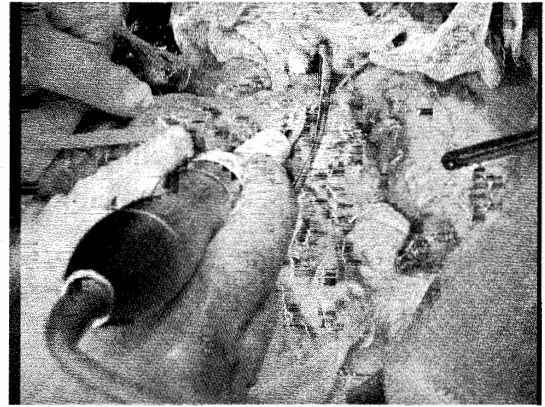


図2 シャープフック型ハーモニクスカルベルを用いた膵切除法

作に比べ、より精緻に主膵管だけを残してその周囲の膵組織を切離することが可能である。したがって非拡張型の膵管でも比較的容易に露出することができ、引き続き行われる膵腸吻合 (膵管空腸粘膜吻合) も膵切離面および膵管がクリアに露出されるためにやりやすい。膵切離時間も平均5分間と短く、術者の負担にはならない。シャープフック型ハーモニクスカルベルを使用した本膵切離法を採用してから40例以上の膵腸吻合手術を行っているが、膵液瘻を経験しておらず、きわめて有用な方法と考えている。学会、英語論文等で公表し、普及を進めていきたい。尚、本手術手技はエチコン社よりDVDビデオも発行されているので興味のある方は是非参考にさせていただきたい。

6. 膵内分泌腫瘍の転移性肝腫瘍に対する肝切除

本年7月3日NHKテレビのプロフェッショナル (毎週火曜日の午後10時から放映) という番組を御覧になった方は多いと思われる。その中で幕内雅敏先生 (前東大外科教授、現日赤医療センター病院長) が膵内分泌腫瘍の肝転移患者さんの肝切除を行い、90個以上の肝腫瘍をすべて切除した場面が放映された。これはインパクトの高い極端なケースであるが、原則として膵内分泌腫瘍が不幸にも肝臓に転移した症例においては、肝切除をした場合は肝切除をしない場合に比べ有意に予後良好であるため³⁾、あきらめずに肝切除を行うことが大切といえる。切除する肝臓の量が多くなる場

合は、切除する側の肝臓を小さくしてから肝切除に踏み切る方法（門脈塞栓術）もあり、膵内分泌腫瘍由来の転移性肝腫瘍に対してはたとえ多数個存在する症例でも、予後向上を目指して積極的に肝切除を行う必要がある。

7. 人工膵臓を用いた膵切除周術期の血糖管理

膵切除に伴う膵性糖尿病（pancreatogenic diabetes）は、膵組織そのものが欠損するため、重症度の高い糖尿病モデルとされている⁸⁾。われわれはこれまで米国ベイラー医科大学との国際共同研究^{8)・9)}において動物実験で膵全摘後の膵性糖尿病に対する closed loop type のベッドサイド型人工膵臓（図3：日機装社製 STG-22）を用いた血糖管理法を確立した。

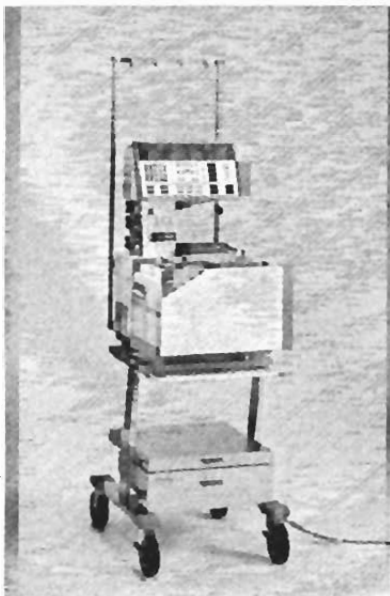
この基礎研究に基づいて2006年8月より高知大学にて膵切除周術期（原則として術中の麻酔開始から術後の集中治療室滞在期間終了まで）に同じ型の人工膵臓を臨床応用した膵性糖尿病に対する血糖管理を行い、良好な治療成績が得られている。最近、200mg/dl 以上の高血糖状態が継続した場合は好中球の機能低下によって感染症制御機構が障害され、感染症が惹起されやすくなることが基礎研究によって明らかにされた。臨床的にも手術

後48時間以内の血糖値が200mg/dl 以上の症例は200mg/dl 未満の症例に比べ、SSI（surgical site infection）の発生頻度が有意に高くなることが報告されており、術前のヘモグロビン A1c を7% 以下に管理することが術後の SSI 発生頻度減少に有用であることも報告されている。当科でも retrospective study ではあるが、肝・胆・膵手術後の SSI 発生頻度が人工膵臓による厳密な血糖管理によって低下していることが明らかとなってきている。今後症例を重ね、prospective study による検討を加えたい。

8. ここまでのおさらいと今後の展望

膵頭十二指腸切除（PD）などの外科侵襲の大きな手術は予後向上が期待できる膵腫瘍に対してこそ行われるべきだというのが欧米の考え方である。日本でも IPMT（膵管内乳頭粘液性腫瘍）や MCT（粘液性嚢胞腫瘍）などの malignant potential を有する嚢胞性膵疾患は積極的な外科手術によって予後向上が期待できるため、こうした腫瘍に対する外科治療は概ね受け入れられてきている。

インスリノーマに代表される悪性の頻度が低い膵内分泌腫瘍だけでなく、肝臓に転移を有する様



人工膵臓（STG-22：日機装社）

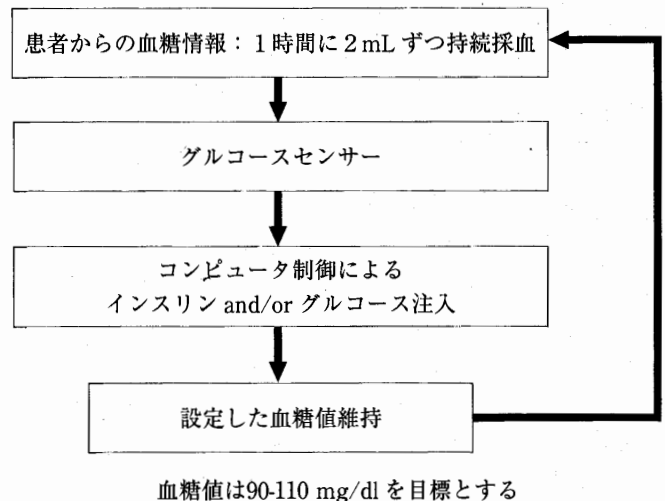


図3 人工膵臓を用いた膵切除周術期血糖管理法

な悪性度の高い膵内分泌腫瘍に対する外科治療も切除によって予後向上が期待できることが判明してきたため、今後日本や米国でもヨーロッパ同様に積極的な外科治療が行われていくことが予想される。MEN1やVHL (von Hippel Lindau 病) などの遺伝性疾患が背景にある場合は、膵腫瘍によって予後が大きく異なるため、遺伝カウンセリングができる内科医および内分泌専門外科医との連携が不可欠である。ただし、たとえ遺伝性疾患が背景にある症例でも膵内分泌腫瘍の膵切除手術の執刀は膵臓外科専門医に任せるのが最も合併症は少ない。膵臓は“美人=きれいな花には棘がある”と同じであると認識して欲しい。大人しいときは実にかわいらしく可憐である。しかし、ひとたび膵液瘻が発生して牙を剥いた際は“悪魔”に変身する。その恐ろしさは肝切除術後に経験する胆汁瘻の比ではない。したがって術後合併症を最小限に留める意味で、膵切除は膵臓という“美人”臓器の取り扱いが巧みな経験豊富な膵臓外科専門医にお任せするのが最も適切な選択手段といえる。

最後に、われわれが確立した膵切除に伴う膵性糖尿病に対する人工膵臓を用いた周術期血糖管理法は膵切除量が増加すればするほど有用な方法である。これまでも膵全摘出術症例や幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PPPD) と膵体尾部切除術 (DP) を同時に行った症例で特に威力を発揮してきた。今後普及に向けて、新たなエビデンスを蓄積し、デバイスの改善および開発も含めて推進していく方針である。

9. まとめ

以上より膵内分泌腫瘍に対する外科治療は積極的かつ安全に行う必要がある。膵内分泌腫瘍に対する外科治療の今後克服すべき最大の問題点は、各施設での症例数の集積が少ないため、未だ確立された外科治療戦略方法がないことである。国内でも地区ごとに有数の専門施設を限定し、そこに症例を集約して外科治療を行い、膵内分泌腫瘍の取り扱いに関するガイドライン作成も含めて、我

が国の基本線を早急に構築することが望まれる。また手術に伴う最も重篤な合併症として膵頭十二指腸切除術 (PD)、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PPPD)、十二指腸温存膵頭全切除術 (Beger 手術) などの膵・腸吻合部からの膵液瘻がある。われわれはシャープフック型ハーモニックスカルペルを使用した膵切離法を開発し、膵管空腸粘膜吻合および早期経腸栄養¹⁰⁾によって膵液瘻発生頻度を減少させてきた。人工膵臓を用いた膵切除周術期の新しい血糖管理法の有用性については現在 PRCT (前向き比較試験) を進行中である。

おわりに

膵内分泌腫瘍の外科治療の現状と問題点を概説させていただいた。本稿が新潟県医師会の皆様にとって少しでもお役に立てば幸いである。昭和59年に新潟大学を卒業し、外科医としての研鑽を信州大学および関連病院で積み、平成18年4月より高知大学で日本の将来を担っていく外科医の育成に取り組んでいる。「学問の静かに雪の降るは好き」、「進むべき道は一つ。世のため、人のため。我慢、頑張り、今日も明日も」という精神でこれまでやってきたし、これからもやっていこうと思う。

文 献

1. 櫻井晃洋 他：内分泌外科16：111, 1999.
2. Schurr PG et al: Ann Surg 245：273, 2007.
3. 木村 理 他：膵脾外科の要点と盲点.P227, 文光堂, 東京, 2002.
4. Tucker ON, et al. Br J Surg 93：264, 2006
5. Maeada H et al: Langenbeck Arch Surg, 399：649, 2007.
6. 花崎和弘 他：手術60：343, 2006.
7. 花崎和弘 他：消化器外科, 30：1291, 2007.
8. Hanazaki K et al. J Am Coll Surg 193：310, 2001.
9. Kono T et al. Artif Organs 29：83, 2005.
10. Okabayashi T et al. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007 (in press).

画像を再掲しています

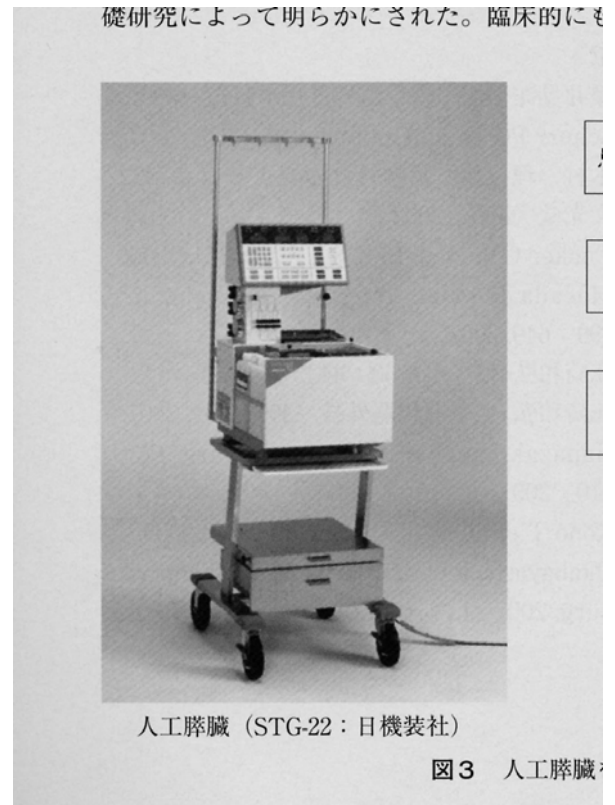
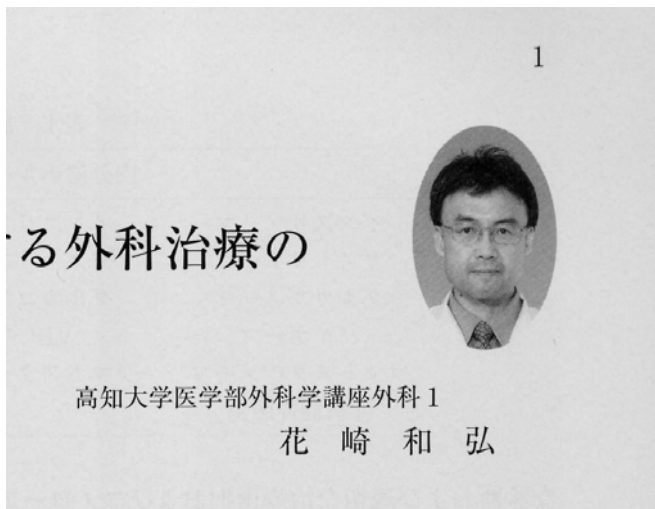


図1 インスリノーマの術中エコー検査所見

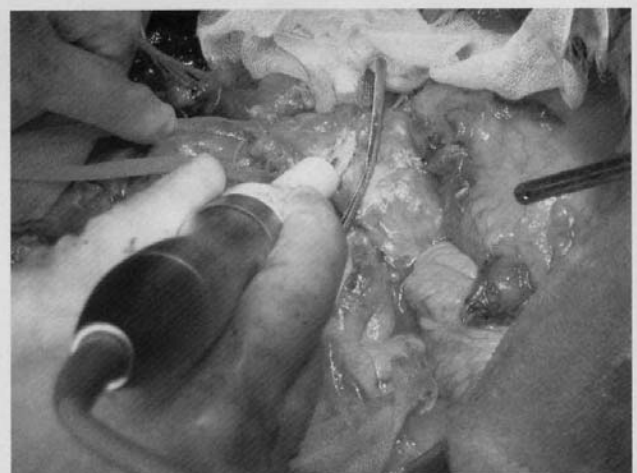


図2 シャープフック型ハーモニックスカルペルを用いた膵切除法