

特 集

最近の癌治療

— 遺伝子治療, 分子標的治療, ロボット手術などを含む —

肝胆膵癌に対する外科治療の最新の進歩

獨協医科大学 第二外科学

窪田 敬一

緒 言

肝臓癌, 胆管癌, 膵臓癌は治療が難しく, 良好な予後
が得にくい疾患である. 肝臓癌に関しては, Direct act-
ing antiviral (DAA) の登場により, C 型肝炎の治療が
可能となり, 肝臓癌症例数は減少傾向にあるが, 一方,
膵臓癌は増加傾向にある. 各疾患に対する唯一根治的治
療は肝切除, 膵切除などの外科切除である. しかし, い
ずれの術式も侵襲が大きく, mortality を含む様々な術
後合併症を併発する可能性がある. したがって, 侵襲の
少ない外科的治療, すなわち, 腹腔鏡下手術, ロボット
手術などの応用, 効果的な化学療法, が期待されてい
る. 本稿では, 内科的治療は除き, 各癌に対する外科治
療の最新の進歩について概略する. なお, 基本的な肝切
除, 膵切除に関する記載は割愛させて頂く.

癌の動向

1) 癌罹患数

癌罹患数を見ると, 年々増加傾向にあり, 主な原因は
人口の高齢化と考えられている (図 1)¹⁾. 各癌を見ると,
肝臓癌は, 男女とも減少傾向にある. C 型肝炎ウイルス
に対する DAA の登場により C 型肝炎の根治的治療が
可能になってきたことが影響していると考えられる. 胆
嚢・胆管癌は, 男女ともほぼ横ばいであるが, 膵臓癌
は, 男女とも増加している.

2) 癌死亡数

癌死亡数を見ると, 男性では, 肺癌, 胃癌, 大腸癌,
肝臓癌, 膵臓癌, 食道癌, 胆嚢・胆管癌の順番であり,
女性では, 大腸癌, 肺癌, 膵臓癌, 胃癌, 乳癌, 胆嚢・
胆管癌, の順番であった (図 2). 一方, 年次別部位別癌
死亡数の推移を見ると, 肝臓癌は男女とも減少傾向にあ
り, 胆嚢・胆管癌は横ばい, 膵臓癌は増加傾向にあった
(図 3).

肝臓癌の最新の外科治療

1) シミュレーション・ナビゲーション手術

肝切除前に CT 画像を取り込み, SYNAPSE VIN-
CENT (富士フィルムメディカル) などを用いて, 切離
する門脈支配領域の確認, 容積測定をすることは, シ
ミュレーション手術として, ほとんどの施設で行われて
いるであろう. 肝機能からみてどの位の肝切除が必要な
のか計測することは手術の安全性を担保する上で必須な
ことである.

しかし, 術中シミュレーションした術式を実際施行す
るのは難しい. すなわち, シミュレーションに基づいた
ナビゲーション手術が重要になってくるのである. 最初
に應用された方法としては, 術中超音波ガイド下に担癌
門脈を穿刺し, インディゴカルミンを注入して切除領域
を染色する技術がある²⁾. この際, 肝動脈をクランプし
ておくことが重要であるが, それでも染色領域が十分明
瞭でない場合, インディゴカルミンの代わりにインドシ
アニングリーン (ICG) を用いた蛍光法により領域を明
瞭に識別することができる. さらに術前 ICG を用いて
肝機能を評価するが, 数日前に行うと, その ICG が腫
瘍内に残り, 蛍光をあてることにより, 腫瘍の局在を同
定することができる. 術前指摘できなかった病変を術中
新たに検出するのに有用である³⁾. 腹腔鏡下に担癌門脈
を穿刺するのは技術的に困難を伴う. そこで波多野ら
は, 担癌領域を栄養する門脈枝を結紮し, ICG を注入
し, 蛍光を発する領域を可視化するとともに, SYN-
APSE VINCENT で得た脈管構造を肝表面に投影する
ことで, real-time なナビゲーション手術を可能にし
た⁴⁾. 今後, 益々 ICG を用いた肝切除術の重要性が増す
であろう.

2) 腹腔鏡下肝切除術・ロボット支援下肝切除術

肝切除術は, 依然開腹下に行われる症例が約 80% を
占めており, 開腹肝切除が基本術式である. 肝細胞癌は

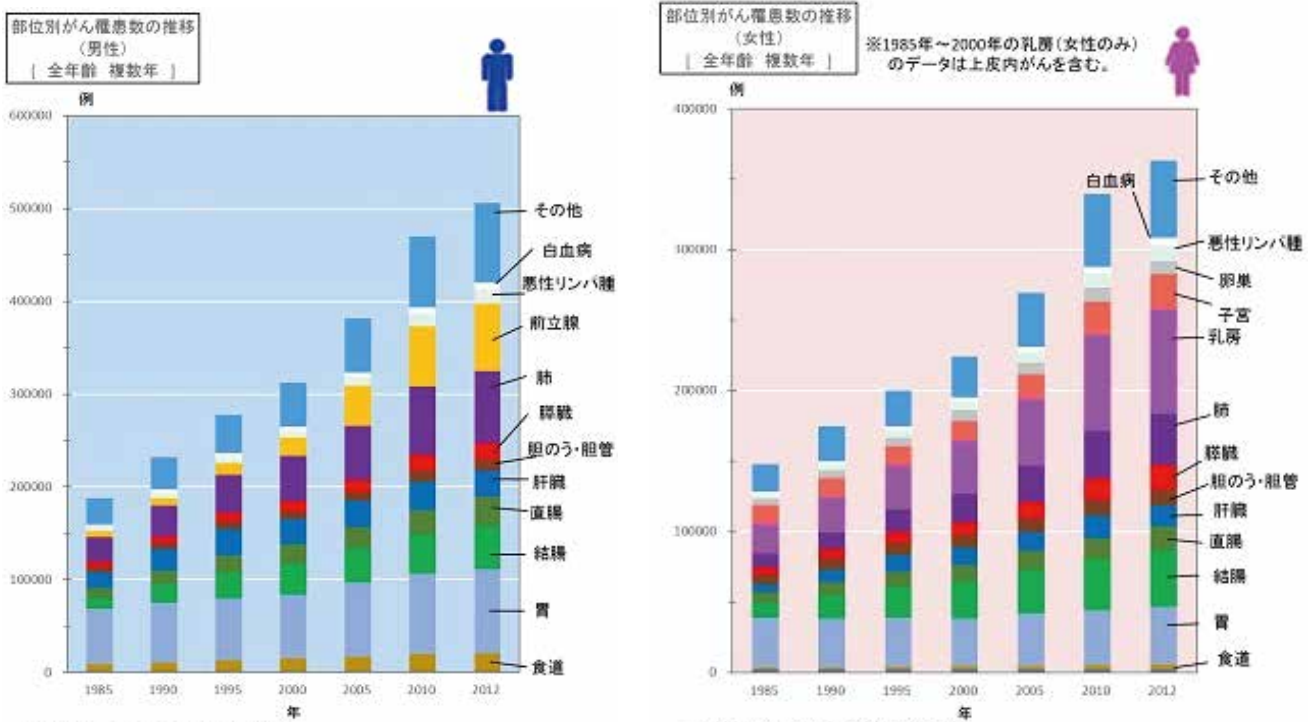


図1 部位別癌罹患数の推移 (文献1より引用)

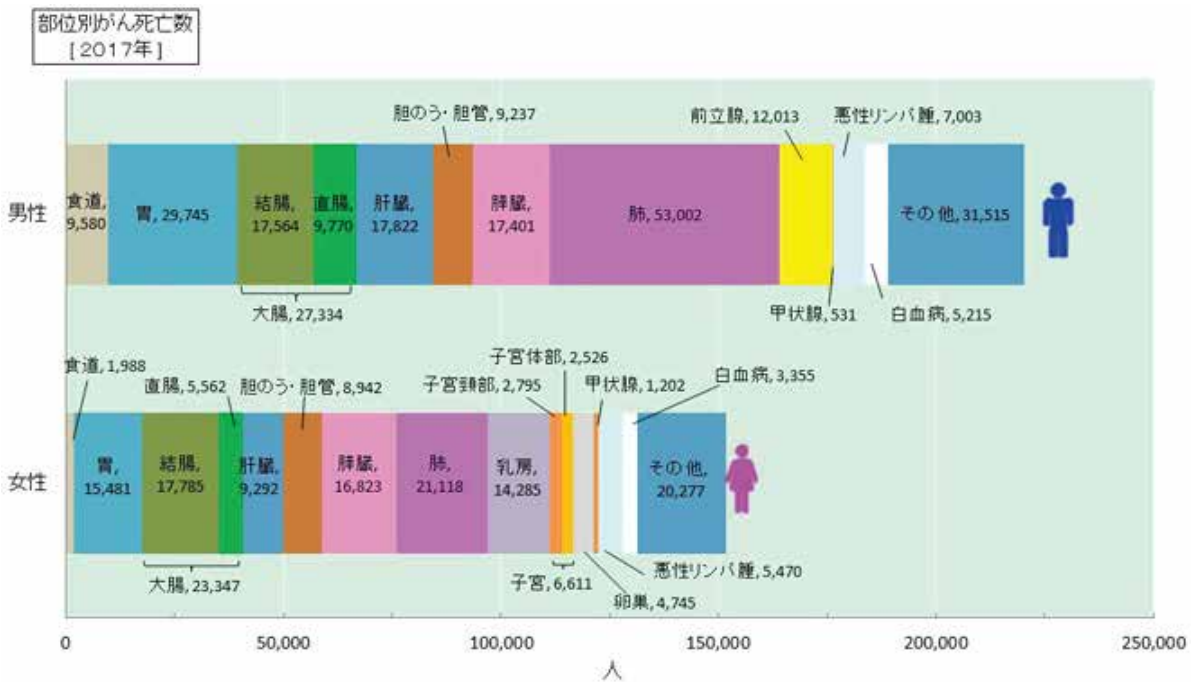


図2 部位別癌死亡数 (文献1より引用)

門脈浸潤，肝内転移を伴うことが多く，根治性より見て，担瘤門脈枝領域を系統的に切除することが望ましい。腹腔鏡下に系統的肝切除が施行可能な術式は，葉切除，区域切除に加えて，S2, S3, S4, S5, S6 亜区域切除があるが，S7, S8 も肝門からグリソンにアプローチで

きれば施行可能である。腹腔鏡下肝切除術 (laparoscopic liver resection : LLR) に比較して，ロボット支援下肝切除術 (robotic liver resection : RLR) の利点は，① 高精細ハイビジョン画像，② 10 倍までの拡大視効果，③ 7°の自由度を有する多関節鉗子，④ 手振れ補正機能，

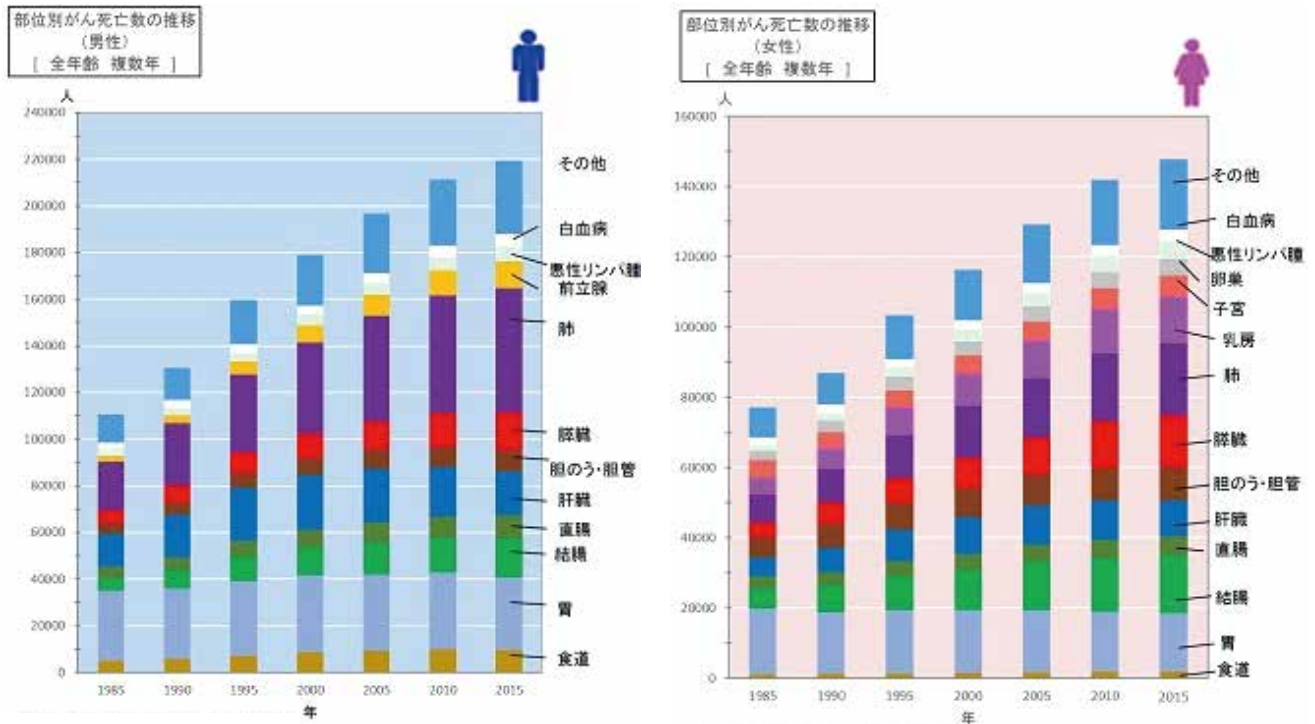


図3 年次別部位別癌死亡数の推移 (文献1より引用)

表1 各臓器移植数

	脳死	心臓死	生体	総数
腎臓	116 (104)	61 (63)	1,471 (1,494)	1,648 (1,661)
肝臓	57 (57)	0 (0)	381 (391)	438 (448)
心臓	51 (44)	0 (0)	0 (0)	51 (44)
肺	49 (45)	0 (0)	17 (16)	66 (61)
膵臓	38 (35)	0 (1)	0 (0)	38 (36)
小腸	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
全臓器	312 (286)	61 (63)	1,869 (1,901)	2,242 (2,250)

日本移植学会 2017 臓器移植ファクトブック

⑤スケール機能, などによって, より繊細で精緻な手術操作が可能になる点である^{5,6)}. これらの利点は, LLRにおける欠点である鉗子操作の動作制限, 空間認識の困難性, 結紮・縫合の技術的困難性, 出血に対する対応の遅延などを軽減ないし解消し, 肝切除をより確実なものとし, S1, S4b, S7, S8などLLRでは難易度の高い部位に占拠する腫瘍への手術が可能となりうる.

3) 肝移植

i) 肝移植の現状

2016年に日本において施行された各臓器の脳死ドナー, 心停止ドナー, 生体ドナーを用いた移植数は表1に

示す通りである. 脳死ドナー, 心停止ドナー, 生体ドナーからの移植は全臓器で各々312例, 61例, 1869例施行され, うち肝移植は, 各々57例, 0例, 381例であった⁷⁾.

生体肝移植総数は1989年の開始以降, 年々増加し, 2005年には570例に達し, その後, 400例台で推移している. 一方, 脳死肝移植は2009年まで10例前後に留まっていたが, 脳死改正法が施行されてから, 2010年には30例と増加し, 図4に示す如く, 2015年には57例まで増加した.

2016年末の集計では, 国内で脳死肝移植を受けた375例の累積生存率は1年88%, 3年85%, 5年82%,

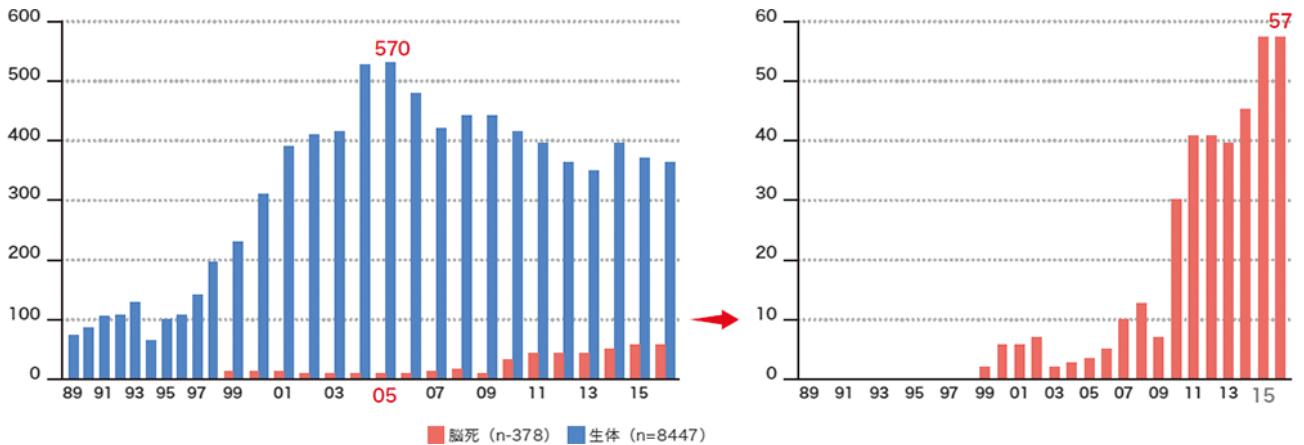


図4 脳死および生体肝移植数年次推移（文献7より引用）

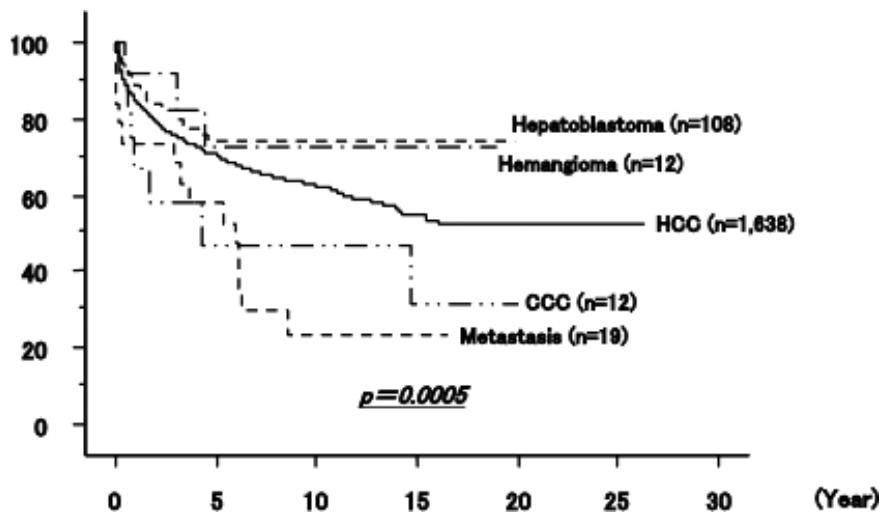


図5 生体肝移植における腫瘍性疾患別累積生存率（文献8より引用）

10年77%であった。一方、生体肝移植後の累積生存率は1年84%、3年81%、5年78%、10年73%であった⁷⁾。

ii) 基準・成績

ミラノ基準内であれば、肝移植の成績は、肝細胞癌の無い症例と同等であり、ミラノ基準内での適応が基本であった。最近、複数の施設でミラノ基準を逸脱した症例に対してでも、一定の基準内であれば良好な成績が得られると報告されている^{9~13)}。腫瘍径、腫瘍数などミラノ基準を逸脱症例が移植の対象に選ばれている。その結果を考慮し、脳死肝移植の適応基準は従来より使用されてきたミラノ基準から、「ミラノ基準内あるいはミラノ基準外でも腫瘍径5cm以内かつ腫瘍個数5個以内かつAFP 500ng/ml以下のもの」に令和元年8月1日より変更された。

実際、肝臓癌と言っても、肝細胞癌、転移性肝腫瘍、肝内胆管癌（胆管細胞癌）、など様々な腫瘍に対して肝移植は施行されている。図5に示す如く1年、3年、5年累積生存率は、肝細胞癌 84.6%、75.3%、70.3%、転移性肝腫瘍 73.7%、68.4%、57.9%、肝内胆管癌 70.1%、58.4%、46.8%であった。転移性肝腫瘍、肝内胆管癌の成績は有意に不良であった⁸⁾。

iii) 肝門部領域胆管癌に対する肝移植

胆管切離断端癌陽性および残肝不十分による肝不全を防止するため、欧米を中心に肝門部領域胆管癌に対しては肝移植が施行されてきた¹⁴⁾。しかし、再発率は高く、ヨーロッパでは3年生存率30-38%、アメリカでは5年生存率23%と十分な成績は得られなかった^{15~17)}。Mayo Clinic protocol (40-45Gyの外部照射+経カテーテル照射(20-30Gy)+増感効果を期待した5-Fu投与

+移植まで待機中のカペシタビン投与)により, 1年, 3年, 5年累積生存率は91%, 81%, 74%まで改善したと報告された¹⁸⁾. この成績は患者選択基準によると言う意見もあるが, Ethunらは, 肝移植選択基準に合う患者で肝切除を施行したところ, 肝移植より5年生存率が悪かった(18% vs 64%)と報告している. 今後の検討が必要である¹⁹⁾.

膵臓癌の最新の外科治療

腹腔鏡下膵切除術・ロボット支援下膵切除術

腹腔鏡下膵切除術(LPR)の適応は, 膵頭十二指腸切除術, 膵体尾部切除術, 膵中央切除術, 核出術, がほとんどであり, ロボット支援下膵切除(RPR)の適応も同様である. 前述したロボット支援下手術の利点により, 膵消化管吻合におけるロボット支援下手術は圧倒的に有利である^{20,21)}. Zhouらは, 膵尾側切除術において, LPRに比較してRPRでは, 手術時間の延長, 出血量の減少, 在院期間の短縮を認めたが, 輸血率, 開腹移行率, R0切除率, リンパ節郭清個数, 全合併症発生率, 重症合併症発生率, 膵液漏発生率30日死亡率などに有意差を認めなかったと報告している²²⁾. 問題はLPRとRPRを一括りにして, 開腹手術と比較して論じているものが多く, LPRとRPRを比較検討した研究はほとんどない²³⁾. RPRの成績を論じた論文もあるが²⁴⁾, 今後の症例数の積み重ねが必要であり, RPRの評価を行うには十分なデータがまだ欠けていると言わざるを得ない.

まとめ

肝細胞癌, 胆管癌, 膵臓癌に対する最新外科治療について概略した. 本稿では化学療法については割愛させてもらったが, 化学療法の分野でも進歩が見られている. まだまだ開腹肝切除, 膵切除が大半を占めているが, 今後, 腹腔鏡下切除, ロボット支援下切除が増えていくことは想像のつくことである. しかし, 悪戯に取り組むのはではなく, ステップを踏み, 徐々にステップアップしていくことが肝心である. 日進月歩の分野であり, 日々修練を積み重ねることが重要である.

文 献

- 1) 資料: 国立がん研究センターがん対策情報センター
- 2) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S: Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* **161**: 346-350, 1985.
- 3) To CT, Wing MK, Hoi SW, et al: Pure laparoscopic hepatectomy with augmented reality-assisted indocyanine green fluorescence versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis: A propensity analysis at a single center. *Asian J Endosc Surg* **11**: 104-111, 2018.

- 4) Nishino H, Hatano E, Seo S, et al: Real-time navigation for liver surgery using projection mapping with indocyanine green fluorescence: Development of the novel medical imaging projection system. *Ann Surg* **267**: 1134-1140, 2018.
- 5) 杉岡 篤, 加藤悠太郎, 棚橋義直, 他: 肝腫瘍に対するロボット手術. *消化器外科* **41**: 41-56, 2018.
- 6) 棚橋義直, 杉岡 篤, 加藤悠太郎, 他: ロボット支援下腹腔鏡下肝切除術. *手術* **72**: 1617-1626, 2018.
- 7) 日本移植学会2017 臓器移植ファクトブック
- 8) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. *移植* **52**: 134-147, 2017.
- 9) Yao FY, Ferrel L, Bass N, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* **33**: 1394-1403, 2001.
- 10) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M: Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* **25**: 310-312, 2007.
- 11) Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al: Metroticket Invstigaor Study Group: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* **10**: 35-43, 2009.
- 12) Taketomi A, Sanefuji K, Soejima Y, et al: Impact of des-gamma-carboxy prothrombin and tumor size on the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Transplantation* **87**: 531-537, 2009.
- 13) Kaido T, Ogawa K, Mori A, et al: Usefulness of the Kyoto criteria as expanded selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Surgery* **154**: 1053-1060, 2013.
- 14) Cillo U, Fondevila C, Donadon M, et al: Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int* **39**: 143-155, 2019.
- 15) Meyer CG, Penn I, James L: Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* **69**: 1633-1637, 2000.
- 16) Robles R, Figueras J, Turrión VS, et al: Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg* **239**: 265-

- 271, 2004.
- 17) Seehofer D, Thelen A, Neumann UP, et al : Extended bile duct resection and [corrected] liver and transplantation in patients with hilar cholangiocarcinoma : long-term results. *Liver Transpl* **15** : 1499-1507, 2009.
 - 18) Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al : Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant* **2** : 774-779, 2002.
 - 19) Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, et al : Transplantation versus resection for hilar cholangiocarcinoma : an argument for shifting treatment paradigms for resectable disease. *Ann Surg* **267** : 797-805, 2018.
 - 20) 尾崎貴洋, 峯田 章, 五十嵐一晴, 他 : ロボット支援腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術の導入と初期成績. *手術* **72** : 1627-1635, 2018.
 - 21) 袴田健一, 石戸圭之輔, 工藤大輔, 他 : 膵腫瘍に対するロボット手術. *消化器外科* **41** : 57-67, 2018.
 - 22) Zhou JY, Xin C, Mou YP, et al : Robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy : A meta-analysis of short-term outcomes. *PLoS One* **11** : e0151189, 2016.
 - 23) Adam MA, Choudhury K, Dinan M, et al : Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy for cancer : Practice patterns and short-term outcomes among 7061 patients. *Ann Surg* **262** : 372-377, 2015.
 - 24) Giulianotti PC, Sbrana F, Bianco FM, et al : Robot-assisted laparoscopic pancreatic surgery : Single-surgeon experience. *Surg Endosc* **24** : 1646-1657, 2010.