

③各論を総括して

土井隆一郎

大津赤十字志賀病院 外科・院長補佐

膵神経内分泌腫瘍の肝転移病巣をうまく制御できるかどうか、QOLを維持しながら生命予後を延長するためにクリティカルであるという点は両論者ともが確認している。どのようにすればよりよく制御できるかということが、本デバートの論点の中心であろう。両者とも日常診療では病態、基礎疾患、年齢などの患者背景を熟考して、肝転移病巣切除の適応を適切に決めてしていると推察するが、そこを取って「広汎な切除は控える」、あるいは「積極的に切除する」という立場をとった場合に、それがどのようなエビデンスによって裏打ちできるかということを知りやすく、かつ挑戦的に論じていただいております、大変興味深いデバートになっている。

まず、肝転移は膵神経内分泌腫瘍の最大の生命予後決定因子である。2010年以前は、膵神経内分泌腫瘍に対する有効な薬物治療がなかったため、肝転移に対しては切除が唯一の治療法であり、そうでなければ肝動脈塞栓術や神経内分泌腫瘍への有効性は明らかでないが近似疾患に有効性が報告された抗腫瘍薬を試みとして使用するしかなかった。

2011年にエベロリムス、2012年にスニチニブという2つの分子標的薬が膵神経内分泌腫瘍に適応承認となった。また、2014年には殺細胞性抗腫瘍薬であるストレプトゾシン、2017年には抗腫瘍効果を期待できるソマトスタチンアナログであるランレオチドが保険収載された。このような有効な薬物療法という選択肢が現れてみると、肝転移病巣に対する治療戦略がより複雑化してくるのは致し方がないところである。

「広汎な切除は控える」という立場で論じた青木氏は、積極的肝切除の問題点としてまず、肝切除で治癒切除が可能であるのは片葉単結節のType IIに分類されるものだけであり、外科切除のよい適応と考えられるこのType Iの割合は19%と低く、それ以外に対する肝切除は不完全なものにならざるを得ない、というデータを示した。

多発例などに対する治療戦略について切除の有効性を否定しているわけではないものの、集学的治療の一環として他の治療とのシークエンス、タイミングが重要であるということ、そして、その根拠として、神経内分泌腫瘍再発時にまずsystemic treatmentを行った群のほうが、局所治療（外科切除や局所凝固療法、TACEも含む）を最初に行った群よりもprogression-free survivalが良好であったとの報告を挙げている。

また、Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)に示された、肝切除の成績が他治療法と比較して良好であるのは、患者選択による影響が大きく、切除そのもののbenefitは認められなかった、とするデータを挙げている。

一方、「積極的に切除する」という立場で論じた工藤氏も、肝転移の制御が最重要課題である点を強調した上で、肝転移が問題となる頻度の高さを指摘している。膵神経内分泌腫瘍の35.5%が初診時に同時性転移を伴っていること、原発切除後の異時性肝転移は30~85%に発生すること、などである。また、遠隔転移を伴う場合の生存期間は、膵神経内分泌腫瘍と直腸神経内分泌腫瘍ではほぼ同じであるのに対し、疾患全体でみた場合の5年生存率は膵神経内分泌腫瘍が40%、直腸神経内分泌腫瘍が約98%と大きな差があることから、膵神経内分泌腫瘍では遠隔転移の制御がより重要になると指摘している。これに対峙するために、薬物療法を中心とする他の治療と比較してコストが低く、また肝機能と機能的残肝容量のみで適応を決めることができる肝切除術を選択すべしという主張である。

また、工藤氏はType II、Type IIIの肝転移に対しても、腫瘍の局在と個数を正確に評価し、肝機能がChild-Pugh Aで、残肝容積が40%、400mLを満たせば、肝切除の適応があると述べている。ただし、複雑な肝切除によって利益を得ようとするならば、手術合併症による入院期間の延長は避けなければならない。

一方、これまでに報告された肝切除の優位性を示した多くの比較試験を挙げているが、これらはメタ解析の一報を除き、他は後方視的解析であった。このメタ解析は肝切除の優位性を示したものの、データの偏りと対象の不均一性のリスクを指摘している点は、上に述べたCDSRの指摘と同様である。

本デバートでは両論に大きな違いはなく、両者とも肝転移を制御することが肝要であるとしており、また肝切除の有効性を認めている点は一致している。違いがあるとすれば、Type I以外の肝転移に対して、肝切除を集学的治療の一環として採用するのか、積極的治療として実施するのか、という点だろう。「膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年(第2版)」では、肝転移に対する治療は「内科・集学的治療」の項に収載された。これは決して、肝切除を消極的に推奨しているわけではなく、治癒切