

進行膵癌の集学的治療

—術中開創照射と自家骨髄移植を併用した大量化学療法—

東海大学外科

杉田 輝地 田中 豊 園田 浩基
徳田 裕 田島 知郎 三富 利夫

東海大学放射線科

母 里 知 之

MULTIMODAL TREATMENT UTILIZING INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY AND HIGH-DOSE COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR ADVANCED PANCREATIC CANCER

Teruji SUGITA, Yutaka TANAKA Hiromoto SONODA

Yutaka TOKUDA Tomoo TAJIMA and Toshio MITOMI

Department of Surgery, School of Medicine, Tokai University

Tomoyuki Mori

Department of Radiology, School of Medicine, Tokai University

索引用語：膵癌，術中開創照射，大量癌化学療法

はじめに

膵臓癌は年々増加の傾向にあるが、その治療成績に関しては満足すべき状況とはいえない。Fortner¹⁾の regional pancreatectomy にはじまり、わが国においても拡大切除手術がさかんにおこなわれているが、切除率の向上は期待しえても、予後の向上には必ずしもむすびついていないのが現状である。

膵臓癌のうちにしめる進行癌の比率は高く、これら進行膵臓癌を外科治療のみで根治することは困難であり、放射線治療や化学療法を加味した集学的治療体系の確立が望まれている。しかし拡大手術、放射線治療、化学療法の個々の治療法に解決されねばならぬ問題点があり、これらを組み合わせての真の集学的治療となりえていない。そこで私どもが進行膵癌の集学的治療の一環として考えている、術中開創照射と自家骨髄移植法を併用した大量癌化学療法の治療成績と問題点について述べる。

1. 自験例の概要

過去6年間に51例の膵臓癌を経験した。膵頭部癌27例、膵体尾部癌14例、全体癌10例であった。これら51例の進行度をみると、29例(57%)が肝、腹膜、肺などの遠隔転移を伴っていた。遠隔転移のない症例もT₃以上73%、S₂以上100%、N₂以上68.2%、Rp(++)68.2%、V(++)81.8%、A(++)68.2%と進行癌が多く、全例がstage IVであった。切除例は16例、切除率は31%で、切除術式は門脈合併切除膵全剝2例、門脈・肝動脈合併切除膵全剝1例、門脈、肝動脈合併切除膵頭十二指腸切除1例、合併切除を伴わない膵頭十二指腸切除9例、体尾部切除3例であった。

切除例の予後をみると、1年以上生存3例(1生率18.8%)、2年生存1例(6.3%)で、最長生存例は24.5カ月であった。9カ月生存中(開創照射併用例)の1例をのぞき、全例が死亡しており、平均生存期間は7.1カ月と惨憺たる状況である。開創照射や大量癌化学療法をのぞいた非切除例の予後は遠隔転移陽性例では平均2.3カ月、遠隔転移のない症例では平均5.1カ月の生存期間であった。

*第21回日消外会総会シンポジウム
進行消化器癌に対する集学的治療

2. 術中開創照射

開腹後に病変部のみに照射野を設定し、照射筒を用い、1回に2000~3000radの大量照射により著明な抗腫瘍効果と副作用の軽減を目的に術中開創照射がおこなわれる。本法は阿部²⁾らにより導入され、肺癌への応用もいくつかの報告³⁾⁴⁾がみられる。私共は術中照射の適応を1. 除痛効果を目的とする症例、2. 切除不能または切除しても予後の期待しえない症例の局所治療、3. 腫切除術後の局所再発防止、と考え、1980年以来施行しているが、その成績と問題について述べる。

(1) 術中開創照射の方法

varian clenac 1018のLinac電子線を使い、エネルギーとして9~18MeV.、照射筒は6cm, 8cm, 10cm径の円形筒を使用した。照射筒は含鉛メタクリル樹脂で作製したが、アクリルに比べ照射筒外壁の漏洩線量⁵⁾がすくなく、周辺臓器障害がすくない。さらに内腔が透視でき、照射野の設定が確実におこなえる。

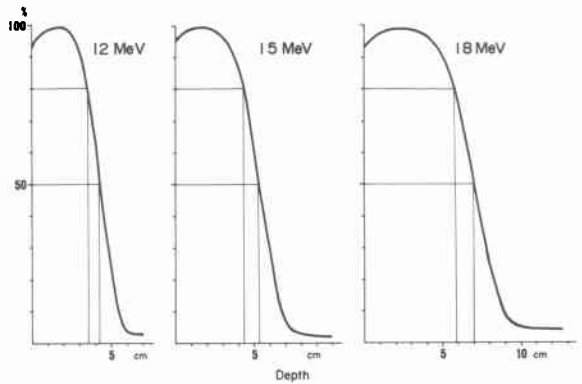
当院では放射線治療室に手術施行の設備がないため、手術室で開腹し、ベッド・麻酔器とともに治療室へ搬入し、5~6分の照射後、再び手術室へ搬送し、閉腹する。このため麻酔科医、看護婦の協力なくしては施行できない。

Linac電子線の深部線量率は図1に示すようにエネルギー量で深達線量が決まる。腫瘍最深部が80%照射線量値を目標にエネルギー量を決定する。

(2) 開創照射施行症例

表1に示すようにNo. 1~4は除痛を目的に、No. 8は腫切除(P.D.)後の局所再発防止を目的に、他の4例は非切除の局所治療を目的に表に示す照射方法で施

図1 深部線量率曲線



行した。

(3) 開創照射治療成績

除痛効果については早期の合併症で死亡した2例とP.D.併用の症例8をのぞき、術前にみられた腹・背部痛の消失を全例で認め、除痛効果は著明であった。

剖検しえた4例で照射後の期間に開きはあがるが、照射腫組織の病理学的検討をおこなった。効果判定は大量分類に従った。3.7カ月、5.3カ月後の症例でGrade IIIを2例に認めた。

6.0, 9.0, 12.0カ月生存中の3例は消化管狭窄などの合併症のため4カ月から7カ月にかけて再開腹の機会があったが、腫周囲を含め明らかな腫瘍の増大を認めておらず、局所治療効果は大きい。

予後はNo. 1, No. 5はともにコントロール不能の消化管出血をきたし、照射後早期に死亡した。他の症例での平均生存期間は、遠隔転移陽性例では2.9カ月、遠隔転移のない症例では7.8カ月(2例生存中を含む)と、切除例に比べ遜色ない予後を示している。

(4) 術中開創照射の合併症

合併症はすべて消化管への照射によるものであり、早期にみられる消化管出血(No. 1, 5)・消化管壊死(No. 4)と、しばらくして完成される消化管狭窄(No. 7, 8, 9.)とにわかれる。

早期の消化管出血により2例の直接死亡を認めしたが、消化管出血、壊死を来した症例をみると10cmφ最大径の照射筒を使用し、エネルギーも18MeVと大きく、6000rad照射例に認めている。つまり他臓器と密に接している腫瘍への安全な照射法としては、照射筒が8cm以内に入る範囲内の腫瘍で最大でも3000radの照射にとどめるべきであろうと考えている。

晩期の合併症である消化管狭窄は3カ月前後で完成

表1 術中開創照射症例

症例No	年齢性	Stage	照射方法	除痛効果	治療効果	予後
1	66 M	T ₄ S ₁ H ₀ P ₃	10cmφ 18MeV 3000rad	評価不能	剖検(-)	0.8ヶ月死亡
2	66 M	T ₄ S ₁ H ₁ P ₁	6cmφ 9MeV 2500rad	++	剖検(-)	2.0ヶ月死亡
3	54 M	T ₄ S ₁ H ₁ P ₃	10cmφ 18MeV 3000rad	++	G I †	3.0ヶ月死亡
4	76 F	T ₄ S ₁ H ₀ P ₁	10cmφ 18MeV 2500rad	++	G III †	3.7ヶ月死亡
5	61 M	T ₄ S ₂ H ₀ P ₃	10cmφ 18MeV 3000x2 rad	評価不能	G II a †	0.5ヶ月死亡
6	67 M	T ₄ S ₁ H ₀ P ₁	10cmφ 18MeV 3000x2 rad	++	G III †	5.3ヶ月死亡
7	68 M	T ₄ S ₂ H ₀ P ₀	8cmφ 18MeV 3000rad	++	再手術時 NED	5.0ヶ月生存中
8	63 F	T ₂ S ₁ H ₀ P ₁	8cmφ 2MeV 3000rad	評価不能	再手術時 NED	9.0ヶ月生存中
9	58 M	T ₄ S ₂ H ₀ P ₀	8cmφ 15MeV 3000rad	++	再手術時 NED	2.0ヶ月生存中†

† 大量分類による

され、臍後面の十二指腸上行脚からトライツ靭帯附近にみられた。同部は臍と接し、照射野よりははずすことは困難であり、深部線量決定のときに十分な配慮が望まれる。

(5) 術中開創照射後の管理

消化管への照射をさけることは困難であるとの考えより、照射後の管理を以下のごとくおこなっている。照射後2週間の禁食、高カロリー輸液による栄養管理、シメチジンによる減酸、マーロックス投与での消化管粘膜保護、をルーチンに施行する。

晩期消化管狭窄を想定しての予防的消化管吻合はとくにおこなっていない。

3. 自家骨髄移植法 (autologous bone marrow transplantation, ABMT.) と大量癌化学療法

外科手術、術中開創照射は癌治療にとっては局所治療の域を越えず、早期再発形式として肝転移、腹膜転移などが多く、有効な化学療法が必要とされている。臍癌にたいする化学療法は多剤併用などの工夫にもかかわらず、必ずしも十分な効果をあげていない⁹⁾。実験的には投与量の増加とともに抗腫瘍効果は増強するが、化学療法投与量増加に伴なう副作用、とくに骨髄機能抑制は致命的な合併症となり、大量化学療法投与を困難にしている。私どもは自家骨髄移植法(ABMT⁷⁾)を併用し、大量癌化学療法剤を投与し、固形癌でも良好な治療成績をあげつつある⁹⁾⁻¹⁰⁾。進行臍癌でも大量化学療法投与が可能であるのか、臨床的評価はどうかを検討した。

(1) 自家骨髄移植法の方法

表2 自家骨髄移植の方法

骨髄採取および凍結保存

- (1) 全身麻酔下、腹臥位
- (2) ヘパリン加RPMI 1640培養液 1 mlを満した5 ml注射器にて腸骨より骨髄 4 ml採取 (総採取量 400~700 ml)。
- (3) 等量のヘパリン加RPMI 1640培養液を加え 400 g、10分遠沈。
- (4) RPMI 1640培養液を用いて、終濃度、有核細胞 1~2×10⁷/ml、AB血清 30%、DMSO 20%に調整。
- (5) プログラムフリーザーを用いて1~2℃/分の冷却速度で-80℃まで冷却。
- (6) 液体窒素内に保存。

解凍

- (1) 37℃の恒温槽につけ解凍
- (2) 5~10% AB血清を含むRPMI 1640培養液にて洗浄。
- (3) 100 mlのRPMI 1640培養液に浮遊。

表3 自家骨髄移植併用大量化学療法

症例 No	年齢	Stage	投与化学療法	自家骨髄			予后
				保存法	保存期間	移植時期 [†]	
1	64 M	IV (H ₃ P ₂)	ADM 105mg 5FU 1000mg	凍結	21日	15時間	4ヶ月死亡
2	68 M	IV (肺転移)	ADM 120mg 5FU 1000mg MMC 35mg	凍結	43日	12時間	2.5ヶ月死亡
3	43 M	IV (H ₁ P ₀)	ADM 108mg 5FU 810mg MMC 27mg	凍結	67日	12時間	5ヶ月死亡
4	42 M	IV (H ₃ P ₀)	ADM 110mg 5FU 1000mg MMC 27mg	凍結	3日	12時間	4ヶ月死亡
			CPM 3g VCR 1.5mg	凍結	60日	16時間	
5	69	IV (H ₂ P ₀)	ADM 112mg 5FU 840mg MMC 28mg	4℃	6時間	6時間	4ヶ月死亡
6	65	IV (H ₀ P ₀)	ADM 120mg 5FU 1000mg MMC 30mg	4℃	6時間	6時間	8ヶ月死亡
7	68	IV (H ₀ P ₀)	ADM 100mg 5FU 810mg MMC 27mg	凍結	25日	12時間	6ヶ月生存

[†] 化学療法投与後時間

自家骨髄移植法は骨髄採取、凍結保存、解凍後移植の3段階にわかれ、表2にその概略を示す。凍結保存という繁雑な操作をさけ、採取骨髄を4℃で保存後、6時間目に移植する方法(非凍結法)を2例に試みた。

(2) ABMT 併用大量化学療法施行症例

表3に示すように7症例8回に施行した。No. 1~No. 5の5症例が遠隔転移を有しており、No. 7は術中開創照射との併用例である。

投与化学療法はADM 80mg/m², 5FU 800mg/m², MMC 20mg/m²をone shotまたは2日分画投与した。

採取した自家骨髄の保存法、保存期間、化学療法投与後自家骨髄を移植するまでの時間などは表3に示してある。

(3) 大量化学療法治療成績

Karmofsky 判定規準では0-O 1例, 0-A 4例, 1-A 2例であった。固形癌効果判定規準ではCR, PRは1例もなく、NC 6例, PD 1例であった。

CEAをfollowしえた症例で、本法とMMC, NCS, 5FUなどの多剤併用によるconventional chemotherapyとの間で比較検討すると、図2に示すように本法施行後にはCEAは著明な低下を来し、大量化学療法の治療効果は明らかであろう。しかしCEAの上昇が比較的早い時期よりみられる点は注目しなければならない。大量化学療法投与をくりかえすべきか、維持化学療法をどのように組み合わせるべきか、など今後の課題であろう。

予後よりみると遠隔転移例の平均生存期間は3.9カ月、遠隔転移のない症例では7.0カ月(1例生存中)であった。

(4) 大量化学療法の血液学的副作用とABMT

図2 high dose と conventional chemotherapy での CEA の変動

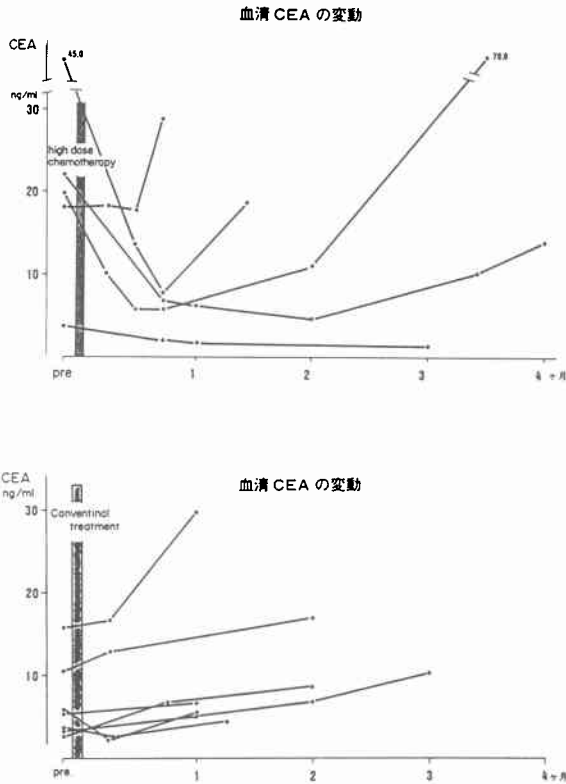
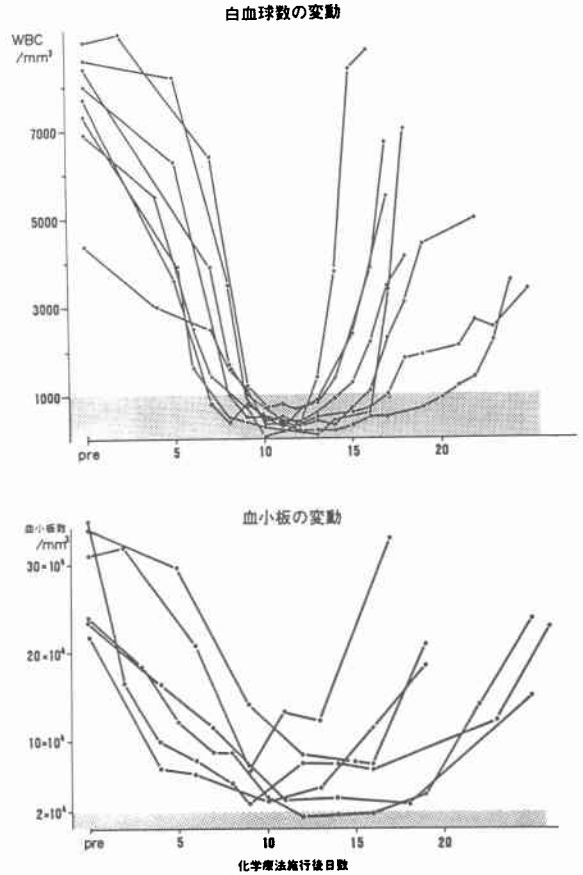


図3 ABMT 併用大量化学療法施行時の白血球数、血小板数の変動



白血球数は7日から10日目に全例1000以下となり、平均300まで低下する。14日から21日迄に1000以上に回復し、以後の回復はすみやかである(図3)。

血小板数は2万以下に低下した症例は1例のみであった。9日から12日にかけて最低値(平均3.2万)を示す。以後徐々に回復するが、白血球に比べ回復は遅延する(図3)。

凍結保存例と非凍結症例との間で、白血球数・血小板数の回復状況に差を認めなかった。

白血球数、血小板数の著明な低下、すなわち著しい骨髄機能低下に対して移植した自家骨髄により2週目以降すみやかな回復がみられ、大量化学療法を安全に施行するためにABMTは不可欠である。しかし白血球、血小板の著しい低下期よりABMTによる回復のみられるまでの期間に39°C以上のhigh spike feverを示し、無菌病棟で管理した1例をのぞき、平均5日間の顆粒球輸血を要し、この期間の成分輸血などの管理は重要である。

(5) 大量化学療法—その他の副作用と対策—

大量化学療法の副作用としては消化器症状(嘔気・嘔吐・食思不振)は全例に認め、口内炎は半数に生じた。進行膵癌では著しい低栄養状態に陥っており、これに大量化学療法による消化器症状が加味されるとき、強力な栄養管理なくしては治療を継続することが困難となる。入院直後より低栄養改善のため5例に経静脈栄養をおこない、大量化学療法投与後には全例に経静脈栄養による栄養管理を約1カ月間にわたり施行した。

肝機能障害はGOT, GPTの一過性の上昇を1例に認めた。

脱毛は全例に認めた。頭部冷却法・鉢巻法などを併用しても何ら効果なく、ADMによる必発の合併症であった。

心筋障害、腎機能障害などの合併症は認めなかった。

おわりに

進行膵癌の治療成績は著しく不良であり、外科治療・放射線治療・化学療法をくみ合わせた新たな集学的な治療体系の確立が望まれる。私共がおこなっている術中開創照射と自家骨髄移植法を併用した大量化学療法の実績とその問題点について述べたが、これらを外科治療とくみ合わせるにより進行膵癌の治療成績は向上すると考えている。

文 献

- 1) Fortner JG: Regional pancreatectomy. *Ann Surg* 186: 42-50, 1977
- 2) 阿部光幸: 腹部腫瘍に対する術中照射療法について. *日医放線会誌* 29: 75-85, 1969
- 3) 川井三郎, 倉田保夫, 御厨修一ほか: 進行膵癌に対する術中照射療法. *日癌治療会誌* 14: 842-852, 1979
- 4) 小野寺時夫, 五関謹彦, 岡本篤武: 術中照射併用多角的治療の試みと剖検から反省した外科的治療の

問題点. *日外会誌* 83: 1065-1067, 1982

- 5) 安藤富士夫, 山森和美, 津田敏行ほか: 含鉛メタクリル樹脂を使った術中照射用ツープスの特性. 38 回放射技術学会予稿集, 452p, 1982
- 6) 木南義男, 小西孝司, 高崎逸夫ほか: 切除適応外膵癌に対する化学療法の効果. *日癌治療会誌* 17: 1835-1840, 1982
- 7) Herjig GP: Autologous marrow transplantation in cancer therapy. *Progress in hematology* 12: 1-23, 1981
- 8) 田島知郎, 杉田輝地, 三富利夫ほか: 乳癌に対する自家骨髄移植法を併用した大量化学療法の試み. *癌と化療* 10: 840-847, 1983
- 9) Tajima T, Sugita T, Mitomi T et al: High-dose chemotherapy supported by autologous bone marrow transplantation in solid tumors. *Tokai J Exp Clin Med* 8: 41-51, 1983
- 10) 横山清七, 杉田輝地, 三富利夫ほか: 自家骨髄移植とTPNの併用による大量抗癌剤療法. *小児外科* 14: 221-228, 1982