

術中照射をとり入れた Stage IV 進行膵癌の集学的治療

愛知県がんセンター外科第3部

安江 満悟 森本 剛史 落合 英一
青木 大五 石川 靖二 高木 弘
宮石 成一 山田 栄吉

COMBINED MODALITY THERAPY FOR STAGE IV ADVANCED PANCREATIC CANCER WITH SPECIAL REFERENCE TO INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY (IOR)

Mitsunori YASUE, Takeshi MORIMOTO, Eiichi OCHIAI,
Daigo AOKI, Yasuji ISHIKAWA, Hiroshi TAKAGI,
Seiichi MIYAISHI and Eikichi YAMADA
3rd Department of Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

索引用語：術中照射，膵癌，集学的治療

I. はじめに

膵癌は、診断がついた時点ですでに切除不能であることが多く、また、切除できた症例についても短期間で再燃する傾向があり、化学療法、放射線療法などに対しても抵抗性がつよく、したがって、その治療成績はきわめて不良である。たとえば、愛知県がんセンターにおいて1975年1月から1980年3月までの約5年間に開腹手術をうけた膵癌症例41例のうち、術後6カ月以上生存したものは14例(34.1%)、1年以上生存したものは3例(7.3%)にすぎなかった。そこで、われわれは、1980年4月以来、膵癌の治療にベータートロンによる術中電子線照射をとり入れ、手術、術中照射(以下 IOR と略す)に、化学療法、免疫療法を加えた集学的治療を行うことにより、治療成績の向上をはかってきた。

今回はこうして術中照射をとり入れて治療した膵癌症例のうち膵癌取扱い規約¹⁾による Stage IV の進行膵癌の19例の治療成績を、当院で術中照射なしで治療した対応する症例群の成績と比較しつつ報告する。

II. 対象症例

1980年4月から今日(1983年2月24日)までに当院で術中照射をとり入れて治療した膵癌症例のうち、膵

癌取扱い規約による Stage IV にあたる症例は19例である。このうち、切除不能であった原発病巣を中心にして照射を行ったものは15例で、これらを非切除 IOR 群とした。この群と治療成績を比較する対照として、1975年1月から今日までに当院で開腹手術をうけ術中照射なしで治療された Stage IV 膵癌非切除症例のうち、H₃, P₃ など、われわれが術中照射の適応からはずしているような条件の悪い症例を除外した残りの症例26例を選び非切除対照群とした。これら26例のうち、22例は術中照射を始める前の症例であり、他の4例は術中照射を始めた1980年4月以後の症例でベータートロンの修理中などの理由で術中照射を行うことができなかった症例である。

術中照射を行った Stage IV 症例のうち残る4例は切除症例で切除 IOR 群とした。これら4例においては主病巣はかろうじて切除できたが、その後方組織に明らかに癌が遺残し、この遺残病巣を中心にして後方組織への術中照射が行われた。この群と治療成績を比較する対照として、当院が開設された1964年12月から1980年3月までの Stage IV 膵癌切除症例5例を用い切除対照群とした。なお1980年4月以後今日までの Stage IV 膵癌切除例には、すべて術中照射が行われており、切除対照群に入れるべき症例はなかった。

III. 方法および成績

A. 非切除 IOR 群15例について(表1)

*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

表1 Stage IV 肺癌非切除 IOR 症例

1983.2.24

症例	部位	最大径 cm	照射野 cmφ	エネルギー MeV	量 rad	背痛 +	寛解期間 日	併用療法	予後 日	転移
A-1	61F h	8.5	6	16	1500	+	-	FT	71	P ₂
2	54M bh	9	8	12	1500	++	↓ 108	FT	260	
3	55F hb	6	6	12	1500	++	↓ 237	MMC, FT	303	
4	67F bh	8	8	16	2000	+	-	FT	150	H ₁
5	63M bt	5	6	12	2200	+	↓ 297	FT	390	
6	47M bt	7.5	8	20	2500	++	↓ 85	FT	217	
7	57M h	7.5	8	16	2250	++	-	FT	192	
8	39M hb	10	8	16	2000	+	-	OK	125	
9	67M bh	7	6	10	2500	+	↓ 135	OK	146	P ₂
10	69M h	7.5	6	12	2000	-	-	MMC, OK	105	
11	53M bh	10	10	20	2000	++	-	OK, FT	49	H ₂ P ₂
12	69M bth	8.5	8	16	2500	-	-	OK	199	H ₁
13	59F h	9	8	20	2000	-	-	AMF, OK	213	生
14	54M bt	6.5	8	20	2500	++	↓	AMF, OK	42	生
15	48F hb	6	8	20	2000	+	↓	AMF, OK	31	生

年齢は39歳から69歳まで、男10例、女5例、腫瘍の主たる占居部位は頭部7例、体尾部8例、術中計測による腫瘍最大径は5 cm から10cm まで、H₁ 2例、P₂ 2例、H₂P₂ 1例が含まれている。

これらの症例に対して、照射野：直径6~10cm 円型、照射エネルギー：10~20MeV にて、照射線量1500~2500rad の術中電子線照射を行った。照射終了後、これら15例中12例に対して胃腸吻合、胆道十二指腸吻合などの迂回手術を行った。症例A-3と症例A-10の2症例に対しては、閉腹直前にマイトマイシンC 10mg を腹腔内に投与した。

術後の維持療法として、症例A-1からA-7までの7例に対してはフトラフル(600mg/日、経口)を、A-8、A-9、A-10、A-12の4例に対してはピンバニール(5 KE、皮内、入院中は週3回、外来では2週に1回)を、症例11に対してはこれらの両方を投与した。

症例A-13、A-14、A-15の3例は術中照射にひきつづいてAMF療法(アドリアマイシン10mg+マイトマイシンC 4mg、静注、術当日、第7術後日、第14術後日、および5-フルオロウラシル250mg、静注、術当日から第14術後日まで連日、白血球数が3000以下になったら途中であっても投与終了とする。)を行い、この化学療法にひきつづいて維持療法としてピンバニールによる免疫療法を開始するという新しいプロトコルにしたがって治療した。

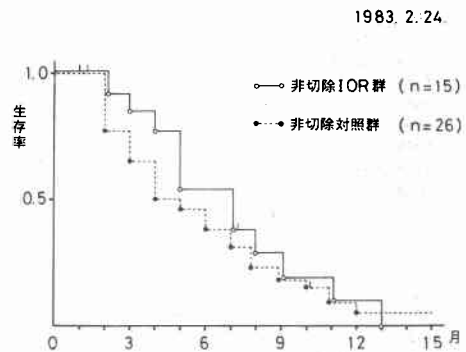
非切除 IOR 群15例のうち12例が術前に高度(++)な

表2 Stage IV 肺癌非切除対照群における術後治療とその効果

1983.2.24.

術前背痛		効果	FT	5FU	MMC	MFC	OK	PSK	外照射	合計
あり 9例	有効									0
	無効	4	1	2	3	4			3	17
	不明							1		1
なし 17例	有効								2 (長期安定)	2
	無効	1	2	1	1			1	1	7
	不明	1								1

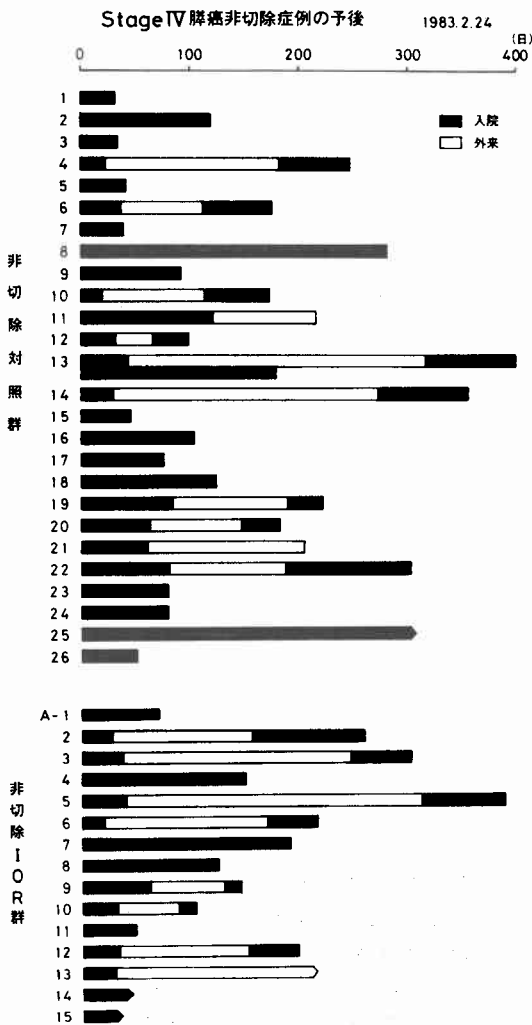
図1 Stage IV 肺癌非切除症例の予後



いし中等度(+)の背痛を訴えていたが、このうち7例(58%)において術後すみやかに背痛が消失した。このうち最近の2例、症例A-14、A-15をのぞく5例における背痛寛解の持続期間は85日(約3ヵ月)~297日(約10ヵ月)で、この間に社会復帰が可能となった。非切除対照群26例のうち9例が術前に背痛を訴えており、これら9例に対して、術後にフトラフル(4例)MFC(3例)、外照射(3例)などの治療が単独または組合わされて行われたが、背痛の寛解がえられた症例は1例もなく(表2)、これに対して、非切除IOR群の12例中7例(58%)において術後早期に背痛の寛解がえられたことは、術中照射が従来の治療法と比較して「切れ味」のよい方法であることを示している。

非切除 IOR 群と非切除対照群の予後を術後生存曲線(Kaplan-Meier法による)によって比較すると(図1)、非切除IOR群の50%生存期間は6ヵ月で、非切除対照群の50%生存期間4ヵ月とくらべて2ヵ月の延長がみとめられた。さらに、両者の予後を入院期間、外来通院期間別にみると(図2)、非切除対照群では術後退院が可能となったものが26例中11例(42%)にすぎ

図 2



なかったのに対して、非切除 IOR 群のうち最近の 2 例、症例 A-14, A-15 をのぞく 13 例のうち 8 例 (62%) が術後比較的短期間で退院することができた。

腫瘍そのものを中心にして照射が行われた非切除 IOR 群については、15 例全例について経時的に血清アミラーゼを測定した。手術の翌朝 300 単位以上に上昇していた症例が、この日のデータのある 13 例中 7 例あり、最高値は 830 単位であったが、15 例全例について血清アミラーゼの上昇は一過性で、消化器手術の術後に一般的に認められる血清アミラーゼの上昇と同程度のものである (図 3)。また白血球数については術後に比較的強力な化学療法 (AMF) を併用した最近の 3 例、症例 A-13, A-14, A-15 においては、いずれもこ

図 3 Stage IV 肺癌非切除 IOR 群血清アミラーゼの術後推移

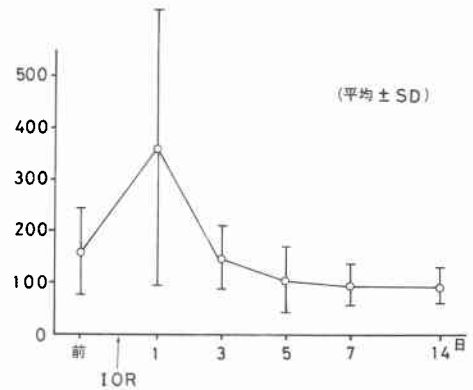


図 4 Stage IV 肺癌非切除 IOR 群白血球数の術後推移

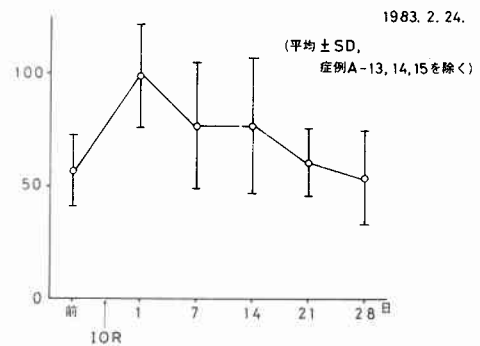


表 3 Stage IV 肺癌切除 IOR 症例

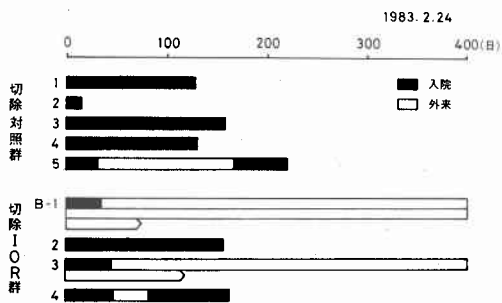
症例	部位	最大径 cm	手術	照射野 cm ²	エネルギー MeV	量 rad	骨痛 目	寛解期間 日	併用療法	予後	
											1983.2.24
B-1	53M	bt	5.2	体尾切	8	10	2000	++	866-	MMC,OK	871生
2	61M	hbt	12	全摘	6	6	2500	++	74	MMC,OK	156
3	68M	tb	7	体尾切	8	6	2000	+	513-	MMC,OK	514生
4	61M	bt	6.5	体尾切	6	10	2500	++	138	AMF,OK	162

の化学療法施行中に 3000 以下に減少したが、それ以前の 12 例については術後の白血球減少はみとめられなかった (図 4)。このように、われわれの行った程度の比較的 mild な術中照射に関しては、術中照射そのものによる副作用は少ないものと思われた。

B. 切除 IOR 群 4 例について (表 3)

年齢は 53 歳から 68 歳まで、いずれも男、腫瘍最大径は 5.2cm から 12cm まで、いずれも H₀, P₀ であった。症例 B-1 は体尾部癌で、腹腔動脈、総肝動脈、脾動脈などの癌性狭窄あり、これらの血管を含めて腫瘍体尾

図5 Stage IV 膵癌切除症例の予後



部切除を行ったが、腹腔動脈断端を中心にして大動脈前面の4 cm×3 cmの範囲に癌浸潤病巣が遺残した。症例B-2は膵全体癌で膵全摘を行ったが、門脈、上腸間膜動脈、下大静脈、左腎静脈、大動脈などを含む広い範囲に癌が遺残した。症例B-3は尾部を中心に発育し、脾動脈の癌性狭窄をともない、前方は胃壁筋層に浸潤していた。胃壁を含めて膵体尾部切除を行ったが、脾動脈根部から左副腎にかけて2 cm×2 cmの範囲に癌浸潤病巣が遺残した。症例B-4は体尾部癌で膵体尾部切除を行ったが、その背部に、腹腔動脈、上腸間膜動脈をとりかこんだ4 cm×4.5 cm×2 cmの腫瘍塊が遺残した。これら遺残病巣を含む後腹膜組織に対して、照射野：直径6～8 cm円型、照射エネルギー：6～10 MeVにて、照射線量：2000～2500 radの術中電子線照射を行った。症例B-3までの3例に対しては、閉腹直前にマイトマイシンC 10 mgを腹腔内に投与した。症例B-4に対しては術後にAMF療法を行った。なお4例全例に維持療法として術直後よりビンブニール(5 KE、皮内、入院中は週3回、外来では2週に1回)の投与を続けた。

これら切除IOR群4例のうち、癌が広範かつ多量に遺残した2例、症例B-2、B-4はいずれも術後5カ月で、前者は局所増悪および癌性腹膜炎、後者は局所増悪を主因として死亡したが、癌の遺残が比較的小範囲で浅かった2例、症例B-1、B-3はそれぞれ2年4カ月、1年5カ月の現在、臨床的に再燃の徴候なく社会復帰している。

非切除対照群5例の中で術後もっとも長く生きた症例の生存期間がわずかに7カ月にすぎず、この1例以外の4例は退院することなく死亡しているというこれまでの成績と比較すれば、長期生存例2例を含む切除IOR群の成績は良好と評価すべきものと思われる(図5)。

IV. 考 察

電子線による術中照射は阿部ら²⁾によって開発され、以後わが国において普及し³⁾、近年、米国でもこの治療法を採用する施設が増えつつある⁴⁾。

われわれは1980年より膵癌の治療にこの方法を取り入れているが、今日までの3年間に、その効用についてある程度の感触がえられた。まず、非切除症例については、病巣の直径が6 cm以下で直径8 cmの円筒コーンの照射範囲におさまり、遠隔転移がないもので、術前に背痛のある体尾部癌といったような症例が術中照射のもっともよい適応となる。このような症例では切除されることも多いが、何らかの理由で非切除に終わった場合にも背痛の寛解が期待でき、術後外照射を追加するなどして長期生存を期待することもできるものと思われる。これより条件の悪い症例についても、H₂、P₂などの症例以外に対しては積極的に術中照射を併用し、集学的治療における術中照射の役割を明きらかにしたいと考えている。

切除症例については、体尾部切除後の局所遺残病巣に対して術中照射を行った最初の症例の経過が良かったのに力を入れて、「病巣を切除できるところまでけずりとして遺残部分を術中照射でたく」という方式を合計4例に行ったが、2例は術後の急速な腫瘍の進展により快適な時期なしで死亡し、切除しないで術中照射をした方が良かったのではないかとと思われる。一方では残る2例が長期生存し治療の期待すらいだかせており、あらためて術中照射を取り入れた場合の進行膵癌の切除適応について検討をせまられている。

集学的治療という概念については、治療手段を増やせば、それだけ効果が增强されるというものではなく⁵⁾、むしろなるべく単純で最小限の治療によって最大限の効果を引き出そうとする努力が大切であると考えている。

V. ま と め

膵癌取扱い規約によるStage IV 進行膵癌19例に対して、ペータートロンによる術中電子線照射を取り入れた集学的治療を行った。

このうち15例は非切除例で、切除不能であった主病巣に対して術中照射が行われた。15例中12例が術前に背部痛を訴えていたが、そのうち7例(58%)において術後早期に背痛の寛解がえられた。これら15例における50%生存期間は6カ月で、対照群の4カ月と比較して2カ月の延長がみとめられた。

他の4例は切除例で、主病巣の切除につづいて、後

方組織に明らかに遺残した癌病巣に対して術中照射が行われた。2例は、いずれも術後5カ月で死亡したが、他の2例は、術後2年4カ月、1年5カ月の現在、臨床的に再燃の徴候なく社会復帰している。

本研究については一部厚生省がん研究助成金58-12(阿部班)の援助をうけた。

文 献

- 1) 日本膵臓病研究会編：外科・病理。膵癌取扱い規約(第2版)。東京，金原出版，1982
- 2) 阿部光幸，山野 究，井村寿男ほか：腹部腫瘍に対する術中照射療法について。(第1報)。膵頭部ならびに胆道系の癌に対する術中照射療法。日医放線会誌 29：75-85，1969
- 3) Abe M, Takahashi M: Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. Int J Radiation Oncology Biol Phys 7: 863-868, 1981
- 4) Goldson AL, Ashaveri E, Espinoza MC et al: Single high dose intraoperative electrons for advanced stage pancreatic cancer: Phase I pilot study. Int J Radiation Oncology Biol Phys 7: 869-874, 1981
- 5) Yasue M, Murakami M, Nakazato H et al: A controlled study of maintenance chemioimmunotherapy vs immunotherapy alone immediately following palliative gastrectomy and induction chemioimmunotherapy for advanced gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol 7: 5-10, 1981