日消外会誌　19（5）：942～947，1986年

# 膵癌に対する術中照射療法の効果
## ―疼痛に対する効果を中心として―

東北大学第1外科
池田　由弘　松野　正紀　小寺　太郎　小針　雅男
久野　弘武　加藤　宣誠　山内　英生　佐藤　寿雄
同　放射線科
山　田　章　吾

# EVALUATION OF INTRAOPERATIVE IRRADIATION FOR PANCREATIC CANCER

**Yoshihiro IKEDA, Seiki MATSUNO, Taro KODERA, Masao KOBARI, Hirotake HISANO, Sumitomo KATO, Hidemi YAMAUCHI, Toshio SATO and Shogo YAMADA***
First Department of Surgery and Department of Radiology*, School of Medicine, Tohoku University

切除不能膵癌40例に対して電子線術中照射を施行し，除痛効果，延命効果について検討した．照射線量は2,000～3,500rad，照射電圧は10～15MeVであり，内臓神経ブロックを22例に，化学療法を33例に併用した．その結果，鎮痛剤使用量を指標とした除痛効果判定において，鎮痛剤使用量が照射後，ほぼ不要（術前の約10%以下）になった著効例は11例，鎮痛剤使用量が減少した（術前の約70%以下）有効例は14例で，計25例（62.5%）に除痛効果を認め，無効例は9例（22.5%）にすぎなかった．術後平均生存期間は6.4カ月であり，非照射例の4.4カ月よりも有意に長かった．本法は進行膵癌に対する有効な治療法であると考えられる．

**索引用語**：電子線術中照射，膵癌に対する放射線治療

## I. 緒　言

膵癌は本邦においても近年増加傾向にあり[1]，診断技術の進歩もあいまって日本膵臓病研究会膵癌登録小委員会の集計[2]だけでも単一年度で1,000例をこえるに至っている．

しかしその切除率は低く，膵頭部癌で15.8～61.3%，膵体尾部癌で8.0～38.0%[3)~9)]であり，拡大手術[10]の導入以来，やや向上はみられるものの他臓器悪性疾患の切除率には程遠いものがある．遠隔成績については論をまたない．

そのような現状の中で，膵癌の早期発見に対する努力が必要であるのは勿論のことであるが，切除不能膵癌の治療もまた重要な課題の1つであると思われる．近年，膵癌に対する放射線治療においてもヘリウムイオン照射[11]，速中性子線療法[12]，電子線術中照射[13)14)]，放射性ヨードうめ込み[15]など新たな試みがなされ一定の成果を挙げているが，当教室においても1974年8月以後，切除不能膵癌に対する除痛効果，延命効果を期待して電子線術中照射を施行し，すでに報告してきた[16)17)]．本稿では，術中照射の臨床効果，とりわけ除痛効果については鎮痛剤使用量を指標とした新しい判定基準を用いて検討したので報告する．

## II. 対象および方法

東北大学第1外科にて1960年1月から1985年3月までに経験した膵癌症例は，膵頭部癌172例，膵体尾部癌100例，計272例であり，切除率は膵頭部癌22.1%，膵体尾部癌7.0%であった（**表1**）．これを日本膵臓病研

＜1985年11月12日受理＞別刷請求先：池田　由弘
〒980　仙台市星陵町1－1　東北大学医学部第1外科

表1　膵癌症例と手術術式（東北大1外，1960．1—1985．3）

| 手術術式 | 膵頭部癌 | 膵体尾部癌 | 計 |
|---|---|---|---|
| 膵頭十二指腸切除術 | 28(2) | 0 | 28(2) |
| 膵頭尾部切除術 | 0 | 6 | 6 |
| 膵全摘術 | 10(1) | 1 | 11(1) |
| 胆管消化管吻合術 | 79(11) | 4(2) | 83(13) |
| 外胆汁瘻造設術 | 24(8) | 1 | 25(8) |
| 胃空腸吻合術 | 7(1) | 10(1) | 17(2) |
| 十二指腸空腸吻合術 | 2 | 3(1) | 5(1) |
| 試験開腹術 | 14(1) | 70(8) | 84(9) |
| その他 | 8(1) | 5(1) | 13(2) |
| 計 | 172(25) | 100(13) | 272(38) |

（ ）：直接死亡例

表2　膵癌症例の肉眼的進行度（東北大1外，1960．1～1985．3）

| Stage | 膵頭部癌 | 膵体尾部癌 | 計 |
|---|---|---|---|
| I | 7(4.1) | 0 | 7(2.6) |
| II | 21(12.2) | 0 | 21(7.7) |
| III | 40(23.3) | 5(5.0) | 45(16.5) |
| IV | 101(58.7) | 94(94.0) | 195(71.7) |
| 不明 | 3(1.7) | 1(1.0) | 4(1.5) |
| 計 | 172(100) | 100(100) | 272(100) |

（ ）：％　　（日膵研分類試案による）

表3　膵癌術中照射例（東北大1外，1960．1～1985．3）

| 部位＼照射線量(rad) | 2,000 | 2,500 | 3,000 | 3,500 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|
| 膵頭部癌 | 0 | 5 | 9 | 2 | 16 |
| 膵体尾部癌 | 1 | 7 | 15 | 1 | 24 |
| 計 | 1 | 12 | 24 | 3 | 40 |

究会膵癌取扱い規約[18]のStage分類に従って分けると，Stage I, II, IIIはそれぞれ7例（2.6%），21例（7.7%），45例（16.5%）であり，Stage IVが195例（71.7%）を占めていた（**表2**）．

今回対象としたのは，1974年8月以後電子線術中照射を施行した切除不能膵癌40例で，Stage別ではStage I,IVが39例，Stage IIIが1例であり，P（＋）例を13例，H（＋）例を9例含んでいる．部位別では膵頭部癌16例，膵体尾部癌24例であり（**表3**），年齢は30歳から77歳まで，男性28例，女性12例である．術式別では単開腹を20例，胆道バイパスを11例，消化管バイパスを9例に施行しており，併用療法として内臓神経ブロックを24例（うち開腹時に施行したものは22例）に，各種の化学療法を33例に施行した（**表4**）．

照射方法はライナックによる電子線術中照射で，照射線量は2,000rad 1例，2,500rad 12例，3,000rad 24例，3,500rad 3例であった（**表3**）．また，照射筒径は6cm 16例，8cm 18例，10cm 6例であり，照射電圧は10MeV 1例，12MeV 14例，15MeV 25例であった．

表4　膵癌術中照射例の術式と併用療法（東北大1外，1960．1～1985．3）

| 術式 | 例数 | 併用療法 | |
|---|---|---|---|
| | | 内臓神経ブロック | 化学療法 |
| 単開腹 | 20(3) | 15(2) | 15(2) |
| 胃空腸吻合術 | 8(4) | 3(1) | 8(4) |
| 胆管空腸吻合術 | 5(4) | 3(2) | 3(3) |
| 胃空腸吻合術兼胆管空腸吻合術 | 3(3) | | 3(2) |
| 胆管十二指腸吻合術 | 3(2) | 2(2) | 3(3) |
| 十二指腸空腸吻合術 | 1 | 1 | 1 |
| 計 | 40(16) | 24(7) | 33(14) |

（ ）：膵頭部癌

図1　電子線深部線量曲線

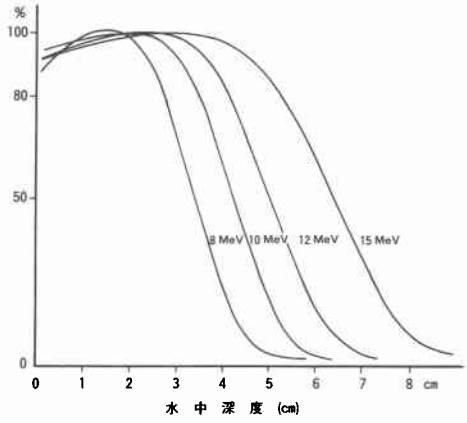


図2　電子線術中照射における線量分布（%）

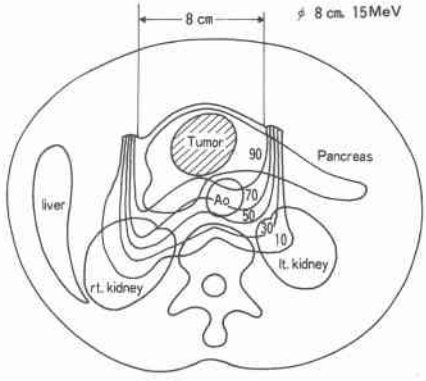


図1は使用したライナックの深部線量を示したものである．電子線の特徴として，ある深さを超えると急激に減衰し，かつ各電圧によってその深さが異なるため，この特徴を生かして病巣に選択的に大量照射する

ことが可能となる．図2は電子線エネルギー15MeV，照射筒径8cmの場合の深部線量分布を百分率で示したものであり，これは当院放射線科で開発した治療計画用線量分布演算プログラムを用い，実測深部率表よりテーブル参照法式で算出したものである．病巣全体を90%曲線の内側にいれ，かつ脊椎管を10%曲線の外側にすることが可能である．

以上の症例について疼痛，延命に対する術中照射の効果について検討したが，除痛効果判定に関しては従来より一定の基準がないため，今回は術前術後に使用した鎮痛剤の1日平均の絶対量を比較して行った．すなわち，判定期間を術前は入院翌日から術前日まで，術後は第2週から第4週まで（それ以前に退院したものについては退院前日まで）として各期間における鎮痛剤の使用量を比較し，下記の判定基準に従って検討した．

著効：術前投与されていた鎮痛剤が，術後ほぼ不要（術前比，注射薬10%以下，坐薬，内服薬0%）となったもの

有効：術前投与されていた鎮痛剤が，術後減量したか(術前比70%以下)，術前自制可能だった疼痛が消失したもの

無効：術前投与されていた鎮痛剤が，術後不変（術前比70～100%），あるいは増加したもの

判定不能：術前術後とも疼痛のみられないもの

延命効果の判定に関しては，術中照射例のうちStage IVの耐術例35例について，同じ時期に経験したStage IVの非切除非照射例99例を対照として比較検討した．推計学的検討はt検定をもちい，危険率5%以下をもって有意の差とした．

## III. 結　果

1）疼痛に対する効果

上記のような判定基準で術中照射例全例について疼痛に対する効果をみると，術後鎮痛剤がほぼ不要となった著効例は11例(27.5%)，鎮痛剤が減量した有効例は14例（35.0%）で計62.5%に除痛効果を認め，無効は9例（22.5%），判定不能が6例（15.0%）であった（**表5**）．

これを癌の部位別にみると，膵頭部癌16例では著効5例(31.2%)，有効5例(31.2%)，無効3例(18.8%)，判定不能3例（18.8%）であり，膵体尾部癌24例では著効6例（25.0%），有効9例（37.5%），無効6例(25.0%)，判定不能3例（12.5%）であった．除痛効果を認めたのは膵頭部癌62.4%，膵体尾部癌62.5%であり，癌の部位別で除痛効果に差は認めなかった．

次に照射線量別にみると，2,500rad以下13例では著効3例（23.1%），有効5例（38.5%），無効4例(30.1%)，判定不能1例(7.7%)であり，3,000rad以上27例では著効8例（29.6%），有効9例（33.3%），無効5例(18.5%)，判定不能5例(18.5%)であった．除痛効果を認めたのは2,500rad以下61.6%，3,000rad以上62.9%であり，照射線量別で除痛効果に差は認めなかった．ただし，3,500radの照射を行った3例では全例に著効を認めた．

一方，術中に内臓神経ブロックを併用した22例についてみると，著効例は7例（31.8%），有効例は6例(27.2%)，無効は7例（31.8%），判定不能が2例(9.1%）であった．除痛効果を認めたのは59.0%であり，内臓神経ブロックを併用しても除痛効果に差は認められなかった（**表5**）．

疼痛に対して著効を認めた症例を提示する．

症例は30歳男性，膵体尾部癌の症例で，術前は一日平均ペンタジン67.5mg，インダシン坐薬225mgを必要とした．電子線15MeV，3,000Radの術中照射後はペンタジン投与量が1日平均5mgで術前の7.4%，インダシン坐薬は不要となり，退院時には疼痛から解放された著効例である．

2）腫瘍に対する効果（腫瘍縮小効果）

腫瘍の辺縁にsurgical clipを埋め込んだ20例を対象として検討した．腫瘍の長径が10%以上縮小したものを縮小効果ありとして，腫瘍縮小効果を認めたのは20例中10例（50.0%）であった．これを照射線量別にみると，2,500rad 2例のうち腫瘍縮小効果を認めたものはなく，3,000radでは15例中7例(46.7%)に，3,500radでは3例全例に腫瘍縮小効果を認めた．照射線量が大きいほど腫瘍縮小効果も大きいように思われた．

腫瘍の部位別では膵頭部癌10例中6例，膵体尾部癌10例中4例に腫瘍縮小効果を認めた．

**図3**は前述した30歳男性症例の術後1週間後の腹部単純X線写真であり，**図4**は同症例の術後3週間後の

表5　術中照射の疼痛に対する効果（東北大1外，1960．1～1985．3）

| | 膵頭部癌 | 膵体尾部癌 | 計 |
|---|---|---|---|
| 著　効 | 5(2) | 6(5) | 11(7) |
| 有　効 | 5(1) | 9(5) | 14(6) |
| 無　効 | 3(2) | 6(5) | 9(7) |
| 判定不能 | 3 | 3(2) | 6(2) |

（ ）：術中内臓神経ブロック併用例

図3　腹部単純X線像（術後1週間）

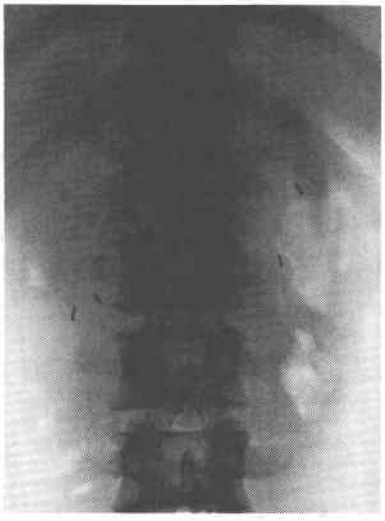

図4　腹部単純X線像（術後3週間）

ものであるが著明な腫瘍縮小効果を認めている．

3）照射後生存期間

Stage IV 切除不能膵癌を，術中照射群と非照射群にわけて耐術例の術後生存期間をみると，術中照射群35例では1～19カ月平均6.4カ月，非照射群99例では1～45カ月平均4.4カ月で照射群の平均生存期間が有意に延長していた（$p<0.05$）．特に体尾部癌では非照射群34例の1～8カ月，平均3.4カ月に対して術中照射群21例の術後生存期間は2～19カ月，平均6.7カ月であり，その差はより大きかった（$p<0.01$）．さらに非照射群を化学療法群と非化学療法群にわけて術後生存率を比較すると，術中照射群，化学療法群，（非照射）非化学療法群の順に6カ月生存率は39.4%，20.0%，11.4%，12カ月生存率は13.3%，5.6%，4.1%であり，化学療法群と非化学療法群では差を認めなかった．

4）副作用

術中照射後の副作用として，下痢7例，発熱5例，食欲不振4例，悪心・呕吐3例などを認めたが，照射による消化管の穿孔や狭窄は認められなかった．胆道出血を1例経験したが，これは膵頭部癌で膵内胆管と門脈へ直接浸潤している部位が照射によって癌腫の崩壊をおこして出血したものであり，放射線腸炎などによる消化管出血は経験していない．

## IV．考　察

膵癌は組織学的には放射線抵抗性の腺癌が大半を占めており，周囲に放射線感受性の高い小腸や重要臓器が隣接しているため，従来の体外照射では治療困難な癌腫であった．しかし一方では体外照射でも照射線量によって治療効果が異なることが知られており[19)20)]，病巣へ選択的に大量照射する手段として，原体照射など[21)22)]とともに術中照射療法[23)~24)]が行われるに至っている．すなわち，電子線術中照射では，腫瘍を露出し，照射筒を用いて病巣へ選択的に照射することによって隣接する重要臓器への被曝を極力回避するとともに，電子線のエネルギーを変えることにより放射線の深達度を腫瘍の大きさに合わせることができ，脊椎管など膵後方の臓器への被曝をも大量に減らすことができる．

著者らは1974年8月以来，切除不能膵癌に対し，疼痛の寛解と延命効果を期待して電子線術中照射を施行して来た．本論文ではその除痛効果と延命効果について検討を加えたが，とりわけ除痛効果については鎮痛剤使用量を指標とした新しい判定基準を用いて行った．

膵癌における背部および上腹部痛は主として内臓神経を含む後腹膜神経叢への癌浸潤によるものと思われ[27)28)]，放射線療法の除痛効果はこれら癌細胞に対する致死効果によるといわれている．すなわち大星ら[29)]は放射線療法の組織学的効果度の基準を癌細胞の死滅融解消失などの治癒過程においているが，疼痛が寛解した症例の剖検組織標本では，後腹膜神経周囲浸潤を来している癌細胞の壊死，融解過程の存在を示す所見が認められている[17)]．

術中照射の疼痛に対する効果について，安江ら[30)]は，$H_3$，$P_3$を除く Stage IV 膵癌19例に対してベータート

ロンによる10～20MeV，1,500～2,500radの電子線術中照射を施行し，背部痛を認めた12例中7例（58%）が術後速やかに疼痛消失したと報告，御厨ら[25]は膵癌28例中26例（92.8%）に，Shipleyら[23]は29例中15例（52%）に，阿部ら[13]の行った本邦14施設の集計でも59例中49例（76.6%）に疼痛寛解効果を得ている．このように膵癌の疼痛に対して術中照射が有効であることについては異論はないが，問題点として判定基準が一定せず，客観性に欠ける面があった．今回われわれが用いた判定基準は，できるだけ客観性を保つため，鎮痛剤使用量という絶対的指標を用い，判定期間も具体的に定めたものである．例えば判定期間の設定において，術後創部痛の影響がある第1週を除外して第2週から第4週までとしたり，判定基準の設定においては，鎮痛剤の投与方法によって疼痛に対する効果が異なるため，基準となる数値を変えたりした．このような判定基準における著者らの成績をみると，術中照射40例中，術後鎮痛剤がほぼ不要となった著効例は11例（27.5%），鎮痛剤使用量が減少した有効例は14例（35.0%）で計62.5%に除痛効果を認め，無効は9例（22.5%）にすぎなかった．また，癌の部位別，照射線量別で除痛効果に差は認められなかった．一方，術中に内臓神経ブロックを併用した22例についてみると，著効7例（31.8%），有効6例（27.2%），無効7例（31.8%）で著効の比率はやや高いものの，除痛効果を認めたのは59.0%にすぎず，内臓神経ブロック併用によって除痛効果が増すというような結果は得られなかった．

進行膵癌で非切除におわった症例の平均生存期間は3.3～4.6カ月[28][31][32]と短く，体尾部癌については3.1～4.2カ月[3][32]とさらに短い．切除不能膵癌に対する術中照射療法の延命効果について，Goldsonら[14]はライナックによる6～18MeV，1,500～3,000radの電子線術中照射を19例に施行し，平均生存期間が5.5カ月であったと報告し，Abeら[13]は本邦14施設の集計から平均生存期間が5.8カ月，御厨ら[25]は2,000～3,000radの電子線術中照射に3,000～4,000radの体外照射を追加し，平均生存期間が5.3カ月であったと報告している．当科におけるライナック10～15MeV，2,000～3,500radの電子線術中照射1回のみを施行したStage IV膵癌耐術例の平均生存期間は6.4カ月であり，同Stage非切除非照射群の4.4カ月に対して有意に延長していた．特に膵体尾部癌については非切除非照射群の3.4カ月に対して術中照射群の平均生存期間は6.7カ月で，その差はさらに大きかった．最近，Shipleyら[23]は，100%酸素呼吸と，Misonidazole投与下に電子線術中照射を施行して平均生存期間は16.5カ月，また体外照射3,000～4,000radを追加した13例中12例に再発徴候を認めないと報告した．

以上，切除不能膵癌に電子線術中照射療法を施行し，若干の検討と考察を加えたが，本法は除痛効果，延命効果において優れた治療法であり，適正な照射線量の設定や各種薬剤の併用によって，より大きな治療効果を期待できるものと考えられた．また本法の欠点として1回照射で適正な腫瘍破壊線量を与えねばならないという点があり，当面，化学療法や体外照射などの後療法の併用についても検討が必要であると思われた．今後さらに症例をかさねて検討していきたい．

## V．結　語

切除不能膵癌40例に対して電子線術中照射療法を施行した．その結果，鎮痛剤使用量を指標とした除痛効果判定において，62.5%が著効または有効であった．また術後平均生存期間は6.4カ月であり，非照射例の4.4カ月よりも有意に延長していた．本法は進行膵癌に対する有効な治療法であると考えられる．

## 文　献


1) 渡辺能行，東あかね，宮永　實ほか：膵癌の疫学．胃と腸　19：1177—1182，1984
2) 斎藤洋一，戸嶋和彦：膵癌治療の現況—膵癌全国登録症例の分析から．胆と膵　4：997—1025，1983
3) 山内英生，佐藤寿雄：進展様式からみた膵癌の手術範囲．癌の臨　30：1102—1108，1984
4) 永川宅和：膵癌拡大郭清術の意義．消外　7：597—602，1984
5) 尾形佳郎，恒元　博：膵癌外科治療の問題点—膵癌切除における血管合併切除の意義と速中性子線治療の試み—．日外会誌　83：1043—1046，1982
6) 鈴木　敞，戸部隆吉：膵癌の手術範囲．癌の臨　30：1092—1101，1984
7) 羽生富士夫，高田忠敬，中村光司ほか：膵癌に対する拡大手術，ことに血管切除について．消外　3：393—402，1980
8) Brooks JR, Culebras JM: Cancer of the pancreas. Palliative operation, Whipple procedure, or total pancreatectomy? Am J Surg 131: 516—520, 1976
9) Richards AB, Sosin H: Cancer of the pancreas. The value of radical and palliative surgery. Ann Surg 177: 325—331, 1973
10) Fortner JG, Kim DK, Cubilla A et al: Regional pancreatectomy: En bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. Ann Surg

186：42—50, 1977
11) Woodruff KH, Castro JR, Quivey JM et al: Postmortem examination of 22 pancreatic carcinoma patients treated with herium ion irradiation. Cancer 53：420—425, 1984
12) Bukowski RM, Gahbauer R, Rodriquez-Antunez A et al: Mixed beam radiotherapy and combination chemotherapy in localized pancreatic adenocarcinoma-preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8：1231—1233, 1982
13) Abe M, Takahashi M: Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7：863—868, 1981
14) Goldson AL, Ashaveri E, Espinoza MC et al: Single high dose intraoperative electrons for advanced stage pancreatic cancer: Phase I pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7：869—874, 1981
15) Whittington R, Solin L, Mohiuddin M et al: Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer 54：1991—1998, 1984
16) 佐藤寿雄, 松野正紀：膵癌の集学的治療. 外科診療 25：1139—1145, 1983
17) 松野正紀, 小寺太郎, 山内英生ほか：進行膵癌に対する術中照射療法の評価. 胆と膵 11：1479—1486, 1982
18) 日本膵臓病研究会編：膵癌取扱い規約. 東京, 金原出版, 1982
19) Moertel CG, Frytak S, Hahn RG et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6,000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4,000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation +5-fluorouracil. Cancer 48：1705—1710, 1981
20) Komaki R, Wilson JF, Cox JD et al: Carcinoma of the pancreas: Results of irradiation for unresectable lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6：209—212, 1980
21) 松田忠義, 杉山 彰, 中田吉則：電算機を利用した放射線治療計画と放射線治療. 癌の臨 29：726—731, 1983
22) Borgelt BB, Dobelbower RR, Strubler KA: Betatron therapy for unresectable pancreatic cancer. Am J Surg 135：76—80, 1978
23) Shipley WU, Wood WC, Tepper JE et al: Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. Ann Surg 200：289—296, 1984
24) 小野寺時夫：切除不能膵癌に対する術中照射を併用した集学的治療. 癌と化療 9：1512—1517, 1982
25) 御厨修一, 間宮敏雄, 椎名丈城ほか：術中照射. 臨麻 9：137—144, 1985
26) 中野政雄, 西村 明, 大川智彦ほか：肝胆膵の放射線治療 (II). 臨放線 25：163—165, 1980
27) 松田真佐男, 二村雄次：膵頭部癌における神経周囲侵襲. 日外会誌 84：719—728, 1983
28) 佐藤寿雄, 松野正紀：膵頭部癌の手術適応の判定—術前検査と術中所見から—. 消外セミナー2, 東京, へるす出版, 1981, p137—154
29) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明ほか：癌放射線療法の病理 [I]. 癌組織の治癒過程の組織学的追跡(その1). 医のあゆみ 61：618—625, 1967
30) 安江満悟, 森本剛史, 落合英一ほか：術中照射をとり入れた Stage IV 進行膵癌の集学的治療. 日消外会誌 16：1866—1870, 1983
31) 斎藤洋一, 大柳治正, 奥村修一ほか：膵癌の外科治療成績. 胃と腸 19：1183—1192, 1984
32) 尾崎秀雄, 中村耕三, 吉森正喜ほか：根治切除不能例に対する手術と補助療法. 消外 7：191—196, 1984
33) 本庄一夫, 中瀬 明, 内田耕太郎：日本における膵癌治療の現況. 日癌治療会誌 10：82—87, 1975