

切除不能膵癌に対する術中照射と術後原体照射の併用療法

—特に1年以上生存13例の検討—

東京都立駒込病院外科, 同 放射線治療部*, 東京都立府中病院**

岡本 篤武 鶴田 耕二 田中 良明* 小野寺時夫**

遠隔転移のない切除不能の進行膵癌46例に対し術中照射療法を行い, 30例に主に原体照射法による術後外部照射を追加した。外部照射併用30例中13例が1年以上生存(最長生存20か月, 2例), 1年生存率は46.4% (median survival 11か月)であった。これに対し術中照射単独16例には1年生存はなく median survival は6.2か月であった。両群間で生存率に有意差を認めた($p < 0.01$)。1年以上生存した7例の剖検所見の特徴は, 肉眼的には腫瘍の著明な縮小であり, 組織学的には腫瘍の硝子化と線維化およびその内部に存在する変性や壊死に陥った癌細胞であったが, 腫瘍は周辺から後腹膜組織, 周囲臓器へと scirrhous に浸潤する傾向にあった。また術中照射は治療前に疼痛を訴えていた28例の内16例(57%)に疼痛の消失をもたらし, 1年以上の延命と quality of life の向上に寄与した。

Key words: unresectable pancreatic carcinoma, intraoperative radiation therapy, conformation radiation

はじめに

膵癌の早期診断はきわめて困難であり, 今なお圧倒的多数の症例が切除不能の進行癌の状態で見えられているのが現状である。膵癌の発育進展は非常に速く, ともすればその姑息的治療の機会さえ失うことも少なくない。特に後腹膜への浸潤は特有の強い疼痛を伴い, 患者の日常生活を脅かすものである。

切除可能な膵癌に対しては治癒度の高い手術を行う努力をする一方で, 切除不能例に対する治療方針を確立することは重要な課題と思われる。われわれは1976年より切除不能膵癌に対して積極的に術中照射を行っており, 1981年からは術中照射に加えて術後の当院で独自に開発されたコンピュータ制御による原体照射法¹⁾²⁾を導入し, 外部照射を追加する方式を一貫して行ってきた。本論文ではその方法と成績, 特に1年以上生存13例を中心に報告する。

対象と方法

1976年から1991年2月までに東京都立駒込病院において術中照射を行った遠隔転移を認めない切除不能膵癌46例を対象とした。粘液産生膵癌, 嚢胞腺癌および併存癌は除外した。

術中照射の装置は島津20Mev Betatronを使用し, 高エネルギー電子線を腫瘍に直接照射した。方法は開腹下に遠隔転移のないことと針生検による腫瘍組織の迅速診断で膵癌を確診した後, 外科医と放射線治療医が腫瘍の状態を評価し, 術中照射のエネルギー, 線量および病巣深度を決定した。照射前には放射線増感作用を目的として5-fluorouracil (5-FU) 500mg/bodyの静注投与を行った。膵頭部癌では不可避的な十二指腸の照射による放射線潰瘍の発生の予防と良好な照射野を得るために広範囲胃切除を, 閉塞性黄疸に対しては胆嚢摘除と胆管の離断を行い, Roux-en-Y型に胆管空腸吻合, 胃空腸吻合術で再建した。体部癌では必要に応じて広範囲胃切除を付加した。また術後照射の範囲を決定するため, 術中照射野より2~3cm外側にクリップをつけ目印とした。

術後照射はLinic X線を用いて, 主にコンピュータ制御による原体照射を術後2週間以内に開始した。また症例により照射前に5-FU 250mg/bodyの静注投与を行った。

生存率はKaplan-Meier法により算出し, 有意差検定はgeneralized Wilcoxon testを用いた。各項目の有意差検定は χ^2 testを用い, P値が0.05以下を有意差ありと判定した。剖検は15例に行い, 主病巣に対する放射線治療の効果と腫瘍の進展様式について検索を

<1991年12月10日受理>別刷請求先: 岡本 篤武
〒113 文京区本駒込3-18-22 東京都立駒込病院
外科

行った。

結 果

1) 治療の内訳

術中照射に術後照射を追加した症例は30例、術中照射単独は16例であった (Table 1)。術中照射単独の16例中14例は1980年以前の症例であり、術後照射を組み合わせた30例中27例は1980年以後に施行した症例であった。

性別は男25例、女21例で、年齢は44~86歳(平均61.9歳)であった。

2) 腫瘍の進展状況

術後照射追加30例と術中照射単独16例の腫瘍の占居部位、最大径、局所進展を Table 2 に示した。腫瘍の

平均最大径は6cm以上であり、局所進展は全例に上腸間膜静脈などの門脈系や上腸間膜動脈、総肝動脈などの主要血管への直接浸潤を認め、切除不能の主な原因であった。すなわち膵癌取扱い規約³⁾に準じた分類では全例 stage IV であった。胃十二指腸、横行結腸間膜、Treitz 靱帯などへの他臓器浸潤はおのおの13例、10例に認められた。いずれの背景因子にも両群間に有意差を認めなかった。膵周囲のリンパ節転移はおのおの8例、9例に陽性であったが、非切除例ではリンパ節転移の検索は充分に行えないため比較は不可能であった。

3) 術式と照射線量 (Table 3)

術式は頭部癌では広範囲胃切除と胆管空腸吻合、および胃空腸吻合術 (Roux-en-Y) が28例に、胆管空腸吻合のみが6例に施行された。体部癌では4例に広範囲胃切除が施行された。

術中照射の線量は1,500cGray から3,500cGray にわたるが、頭部癌では2,000cGray が37例中22例 (59.4%) と最も多かった。体部癌では十二指腸や空腸起始部への照射を避けられた3例に3,000cGray 以上の照射が可能であった。

術後照射の総線量は3,000cGray から6,000cGray

Table 1 Patients with localized unresectable pancreatic carcinoma treated by IORT

Treatment modalities	Number of patients
I) IORT+EBRT	30
II) IORT alone	16
total	46

IORT : intraoperative radiation therapy

EBRT : external beam radiation therapy

Table 2 Tumor characteristics

Tumor	IORT+EBRT (N=30)	IORT alone (N=16)	χ^2 test
I) Location			
Head	25	12	NS
Body	5	4	NS
II) Size (cm)			
Mean	6.0	6.8	NS
(Range)	(2.1-9.0)	(4.0-12.0)	
III) Local involvement			
Pancreas capsule	12	10	NS
Major vessels			
Portal system	27	14	NS
Artery §	12	9	NS
Adjacent organs*	13	10	NS
Lymph nodes	8	9	NC

§ superior mesenteric artery, common hepatic artery or splenic artery

* stomach, duodenum or mesocolon

NS: not significant NC: not comparable

Table 3 Treatment characteristics

	IORT+EBRT (N=30)	IORT alone (N=16)
I) Surgical procedures		
Gastrectomy (Gx)	3 (3)	2 (1)
Biliary bypass (BP)	1	5
Gx + BP	25 (1)	6 (2)
II) Dose of IORT (cGy)		
1500	1	
1800	3 (1)	
2000	21 (3)	6 (2)
2500	3	1
3000	1	9 (2)
3500	1 (1)	
III) Dose of EBRT (cGy)		
~ 3000	2	
3000	2 (1)	
4000	9 (3)	
4000 ~ 5000	6	
5000	10 (1)	
6000	1	
IV) Chemotherapy		
Yes	23 (3)	10 (2)
No	7 (2)	6 (2)

() Number of patients with carcinoma of pancreatic body

であった。2例は3,000cGray未満であった。その理由は1例は高齢のため、他1例は術後急性肝炎の併発で照射の中止を余儀なくされた症例であった。

術中および術後照射時、あるいは後療法に化学療法を併発した症例は33例であった。薬剤は5-FU、1-

hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU), tegafur (FT), adriamycin (ADM), methotrexate (MTX) で、投与方法もまちまちであり一定のプロトコールに準じたものではなかった。

4) 予後

術後外部照射追加群(N=30)の0.5年、1年、1.5年の累積生存率はおのおの89.2%、46.5%、20.8%で median survival は11か月であった。最長生存期間は20か月で2例に得られた。術死1例を除いた術中照射単独群(N=15)の0.5年、1年の生存率はおのおの53.3%、0%で median survival は6.2か月であった。両群の生存群には有意差を認めた(p<0.01, generalized Wilcoxon test) (Fig. 1)。13例が治療後1年以上生存し、Table 4にその詳細を示した。内訳は男4例、女9例、腫瘍の占居部位は頭部11例、体部2例であり、その最大径は全例4cm以上の大型であった。切除不能の理由は全例が上腸間膜静脈への浸潤であったが、さらに2例は胃壁、2例は十二指腸、1例は横行結腸間膜への浸潤が認められた。術後外部照射の線量は3,000cGrayから6,000cGrayであり術中照射の線量との総和は、5,000cGrayから7,500cGrayであった。

5) 術中照射による除痛効果

除痛効果の評価は術中照射後に疼痛が完全に消失し、以後腫瘍が再燃するまでの期間に鎮痛剤を不要とした症例を著効例、時に非ステロイド系消炎鎮痛坐薬を使用する程度に著しく軽減した症例を有効例とし

Table 4 Radiation therapy for 13 patients survived for more than one year

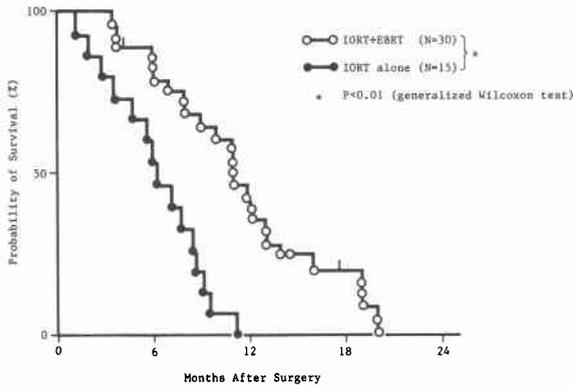
Case	Age/Sex	Location	Size (cm)	Local Involvement	Dose of IORT(cGy)	Dose of EBRT(cGy)	Chemotherapy	Survival Period(months)
1	57/F	H	6×7×6	Stomach SMV	1500	6000	5-FU ADM	19
2	59/M	H	4×4×4	SMV	3000	3000	(-)	14
3	46/M	B	6×9×6	SPA SMV	2000	3000	FT	12
4	57/F	H	8×8	Stomach SMV	1800	4000	FT	13
5	74/F	H	6×8	Duod SMV	1800	4200	5-FU	20
6	76/F	H	7×6×5	Duod SMV	2000	4000	5-FU	20
7	54/F	B	6.5×5×4	SPA SPV	3500	4000	5-FU	14
8	56/M	H	6×5	SMV	2000	5400	FT	18
9	59/F	H	7×6×4	HA SMV	2000	4000	5-FU ADM	12
10	55/F	H	6×5×4	SMA SMV	2500	5000	5-FU HCFU	19
11	67/M	H	4×4×4	Meso SMV	2000	5000	5-FU HCFU	12
12	59/F	H	5.0×4.5×4	SMA SMV	2000	5000	5-FU	16
13	73/F	H	4.0×4.0	SMV	2000	4800	5-FU	17 (alive)

H : head, B : body

SMV : superior mesenteric vein, SPA : splenic artery, Meso : mesocolon, Duod : duodenum

SMA : superior mesenteric artery

Fig. 1 Survival curves of patients treated by IORT in combination with EBRT and IORT alone. There is a significant difference in survival rates between two groups. ($p < 0.01$, generalized Wilcoxon test)



た、術前膀胱に特有の上腹部痛や背部痛を訴えた症例は46例中28例(60%)で、著効は6例(21%)、有効は10例(36%)、不変または増悪は12例(43%)であった。この内著効例の5例、有効例の2例、不変の1例に1

年以上の生存が得られた。一方治療前から疼痛の訴えない18例の内15例は死亡時まで強い疼痛はなく、この内5例が1年以上生存した(Table 5)。

6) 治療後の腫瘍の大きさの変化

剖検あるいは術後 computed tomography (以下CT)により腫瘍径の経時的変化を観察しえた31例の内、明らかに腫瘍の縮少を認めたもの13例、不変であったもの12例、腫瘍が増大したもの6例であった。1年以上生存した13例中8例は照射療法終了後腫瘍の縮少を認めた。また除痛効果が著効または有効であった16例中5例に腫瘍の縮小が観察された。

7) 剖検所見

剖検は15例に行った。この内7例が1年以上生存しており、その概要を Table 6 に示した。主腫瘍の放射線治療による肉眼的変化は著明な縮小であり、症例4, 5では照射前には最大径が6cm以上であった腫瘍が、剖検時には完全に消失しており、腫瘍の計測は不可能であった。 Fig. 2 は症例5の剖検時の上腹部臓器を一塊にして取り出し、膀胱頭部を中心に横断した標本を足側より観察したものである。膀胱頭部を占居していた6

Table 5 Effectiveness of IORT on the relief of pain

Symptom	Number	After IORT	Number
Pain prior to IORT	28	Complete relief	6 (5)
		Nearly complete relief	10 (2)
		No improvement or increase of pain	12 (1)
No pain	18	No pain	15 (5)
		Developed pain	3

() Number of patients survived for more than one year

Table 6 Autopsy findings in 7 patients survived for more than one year

Case	Age/ Sex	Survival period	Primary tumor		Distant metastasis				Invasion to Adjacent organs
			Necrosis of tumor cells	Residual of viable tumor cells	Liver	Lung	Peritoneum	Para-aortic lymph node	
1	59/M	14M	+++	+	(-)	(-)	(+)	(+)	Stomach
2	46/M	12M	++	+	(-)	(+)	(++)	(+)	(-)
3	74/F	20M	++	+	(-)	(-)	(+)	(+)	Duodenum
4	76/F	20M	(Tumor vanished)	+	(-)	(+)	(-)	(-)	Hepatoduodenal ligament
5	55/F	19M	(")	+	(-)	(-)	(-)	(+)	Left adrenal gland
6	54/F	14M	+++	++	(+)	(+)	(+)	(+)	Hepatoduodenal ligament
7	67/M	12M	++	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)

Fig. 2 The cut surface of autopsy specimen of case 5. Irregular shaped cystic formation at the pancreatic head where tumor, 6.0cm in diameter, occupied prior to IORT. Dilated and tortuous pancreatic duct (PD) communicated with the cystic space. Only slightly mucinous carcinomatous infiltration into the left adrenal gland (Adr) is seen. Ao: aorta, Kid: kidney, SMA: superior mesenteric artery

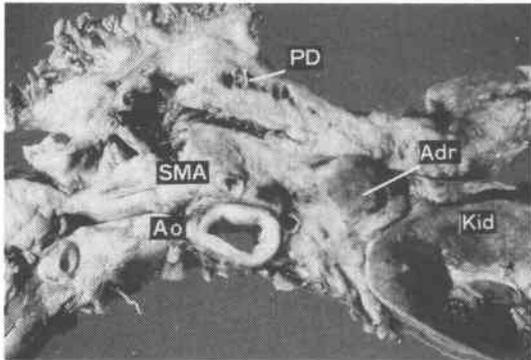
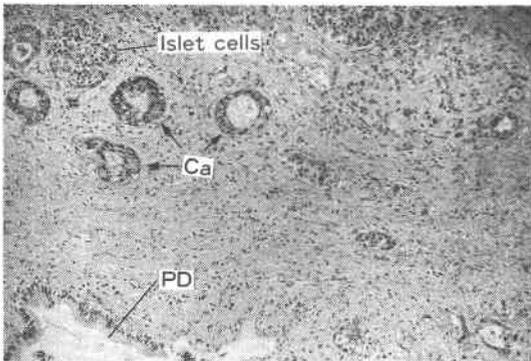


Fig. 3 Histopathological findings in case 5. Atrophic parenchyma with only remaining islets and cancer cells in the fibrous tissue around the cyst. (HE×62.5) Ca: cancer cells, PD: pancreatic duct



cm 大の腫瘍は消失し、空洞状に変化していた。体尾部は萎縮し、著明に拡張した主膵管は空洞化した領域と交通していた。癌の膵外への進展は、左副腎と数個の傍大動脈リンパ節転移のみで、肝、肺への血行性転移や腹膜播種は認められなかった。組織学的には、空洞化した膵頭部の近傍の膵実質は線維化し、その内部のところに少数の癌細胞と島細胞が残存していた (Fig. 3)。大動脈右側の後腹膜組織は著しい硝子化の中に壞

死や変性した癌細胞が認められたのに対し、その左側では viable な癌細胞が scirrhous に浸潤し、左副腎に転移を認めた。症例 6 の 1 例を除いては、主病巣に遺残する viable な癌細胞は少なく、主に腫瘍の中心部より辺縁に残存する傾向があった。

遠隔転移に関しては、進行癌であるにもかかわらず肝転移は 2 例にすぎなかった。肺転移は 4 例に認められたが、いずれも微細な結節で直接死因となるものではなかった。これに対し腹膜播種は 5 例、傍大動脈リンパ節転移は 6 例に見られ、前者は直接死因として大きな割合を占めていた。また主腫瘍の周辺から後腹膜に進展し周囲臓器に浸潤する進展様式は剖検の 15 例中 12 例に確認された。ちなみに剖検あるいは腹部 CT、超音波検査で肝転移の有無を評価できた 37 例の内、肝転移が証明されたのは 9 例 (24.3%) であった。

考 察

1975年に Abe ら⁴⁾により開発された術中照射療法は膵胆道系の切除不能進行癌に対して Boost 治療として定着し、さらに切除例の補助療法⁵⁾としても普及しつつある。切除不能膵癌に対する術中照射は、本邦ではいわゆる集学的治療の一環として持てはやされ、その除痛効果や腫瘍の縮小効果が強調されているが、1年以上の延命効果を得ている報告⁶⁾は少ない。欧米では膵癌に対しては切除療法より放射線療法が盛んであり、特に Shipley ら⁷⁾は術中照射に外部照射を追加する方式により median survival 16.5 か月というきわめて良好な成績を報告した。また Shipley ら⁸⁾は¹²⁵I 組織内照射と外部照射、Whitlington ら⁹⁾は precision high dose technique (PHD 療法) と外部照射で、おのおの median survival 11 か月、12 か月を得ている。これらの良好な成績をもたらした治療法の共通するところは、外部照射を追加している点である。われわれの症例でも、1980年以前に主に行われた術中照射単独による治療では 1 年生存例はなく、術後外部照射を追加した結果、生存期間の延長を認めるようになった。外部照射の目的は、①十二指腸の放射線潰瘍の発生を防ぐため、術中照射は 2,000cGray の安全な線量にとどめ、不足分を外部照射で補うこと。②術中照射領域より広い範囲を照射し、腫瘍の周辺から外部への進展を阻止することである。外部照射に用いている原体照射法の原理は 1960 年に Takahashi¹⁾により発表され、その後松田ら²⁾によりコンピュータ制御と連動した装置が開発された。原体照射法は腫瘍の立体的形状と大きさに一致させて回転照射を行うもので、副作用が少なくす

ぐれた照射法とされている¹⁰⁾。

1年以上生存13例中7例の剖検例では、6例に腫瘍の縮小を認め、この内2例に腫瘍の消失が確認された。しかし腫瘍周辺から外部への進展は阻止出来ず、後腹膜浸潤、腹膜播種を生じており、照射療法の限界と思われた。一方肝転移を認めたのは2例のみであり、切除例と同様に切除不能例においても肝転移併発の有無は1年以上生存しうるか否かを左右する因子と考えられた。われわれの症例では術中照射例の肝転移率が24.3%と進行癌の割には低率であったことは注目してよい知見と思われる。術中照射が肝転移を阻止する可能性がある理由として、積極的な切除療法と異なり、腫瘍をmanuplationしないこと、結合織の郭清などにより癌組織に切り込んで癌細胞を散布させる可能性が少ないこと、照射後の病理組織学的検索¹¹⁾で腫瘍組織は線維化や硝子化におきかわり、脈管系は閉塞あるいは消失したため血行性転移が生じがたい環境に変化していることなどが考えられるが、いずれも想像の域を出ない。また進行癌ではあるが、肝転移を併発していない症例を対象としているため、治療の段階で既に肝転移する傾向の少ない症例をおのずと選択している結果とも解釈できる。

除痛に対する術中照射の有効性はすでに報告¹²⁾¹³⁾されているが、いずれの報告も有効性が高い割には1年以上の延命例は少ない。われわれの1年以上生存例では、1例を除いて照射により疼痛が消失したかあるいは治療前から疼痛がなかった症例であった。言うまでもなく無痛であることは患者の quality of life を良好にし、予後の向上に必要な条件であると考えられる。

膵癌の切除不能例に対する術中照射療法により2年以上生存する例はきわめてまれであるが、Shipleyら⁷⁾の報告では最長41か月の生存例があり、4例の2年以上生存が示されている。膵癌ではstage Iの治癒切除以外は2年生存率が低いことは周知の事実である¹⁴⁾。Abeら¹⁵⁾は切除例より非切除に術中照射と外部照射を併用した方が生存率は有意に良好であったという。

非切除例の術中照射でより良い成績を得るためには、第1に照射療法の工夫が必要である。外部照射に温熱化学療法¹⁶⁾を併用する試みもその1つであり、今後の課題である。第2は術中照射の適応をより進行度の低い症例に拡大することである。切除可能な進行癌で拡大手術を施行しても非治癒切除に終ることが明らかでない症例に対しては、あえて切除は行わず術中照射と外部照射の併用療法を適応とするものである。この手

段は外科医の立場からは消極的な治療と批判されるかも知れないが、非治癒切除の拡大手術は大半の症例で2年生存にも寄与しない¹⁷⁾ことが明確となった現在、prospective trialとして一度は行っておく価値はあると思われる。

文 献

- 1) Takahashi S: Conformation radiotherapy rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. Acta Radiol Suppl 1: 242, 1960
- 2) 松田忠義, 稲邑清也: コンピューター制御による多分割原体照射法の研究. 日医放線会誌 41: 965-974, 1981
- 3) 日本膵臓学会編: 膵癌取扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1986
- 4) Abe M, Takahashi M, Yabumoto E et al: Techniques, indication and results of intraoperative radiotherapy of advanced cancers. Radiology 116: 693-702, 1975
- 5) Hiraoka T, Watanabe E, Mochinaga m et al: Intraoperative irradiation combined with radical resection for cancer of the head of the pancreas. World J Surg 8: 766-771, 1984
- 6) 若杉英之, 瀬尾洋介, 秦 一雄ほか: 切除不能膵癌の放射線療法. 胆と膵 11: 933-939, 1990
- 7) Shipley WU, Wood WC, Tapper JE et al: Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. Ann Surg 200: 289-296, 1984
- 8) Shipley W, Nardi G, Cohem AM et al: Iodine-125 implant and external beam irradiation in patients with localized pancreatic carcinoma. Cancer 45: 709-714, 1980
- 9) Whitlington R, Lobelbower RR, Mubiuddin M et al: Radiotherapy of unresectable pancreatic carcinoma: A six year experience with 104 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7: 1639-1644, 1981
- 10) 松田忠義, 田中良明, 竹下祥敬ほか: 膵癌の術中照射. 最新医 41: 1540-1546, 1986
- 11) Goseki N, Koike M, Okamoto A et al: Effect of intraoperative radiotherapy on pancreatic carcinoma: Histopathological findings from autopsy cases. Tohoku J Exp Med 156: 211-219, 1988
- 12) 松野正紀, 小針雅男, 赤石 敏ほか: 膵癌の集学的治療-効果判定. 胆と膵 9: 701-709, 1988
- 13) 真辺忠夫, 馬場信雄, 浅野 昇ほか: 進行膵癌に対する放射線療法. 胆と膵 9: 667-671, 1988
- 14) 奥村修一, 齊藤洋一: 膵癌登録集計-3年度分3080例の集計分析について. 胆と膵 6:

- 1051—1078, 1985
- 15) Abe M, Shibamoto Y, Takahasi M et al: Intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach and pancreas. *World J Surg* 11: 459—464, 1987
- 16) 西村恭昌, 阿部光幸: 切除不能膵癌に対する温熱療法. *胆と膵* 11: 941—945, 1990
- 17) 尾形佳郎, 高橋 伸: 膵頭部癌に対する拡大手術—血管合併切除の意義. *胆と膵* 7: 961—970, 1986

**Intraoperative Radiation Therapy in Combination with Conformation Radiation
Therapy for Localized Unresectable Pancreatic Carcinoma
—An Analysis of 13 Patients Survived for
More than One Year—**

Atsutake Okamoto, Kohji Tsuruta, Yoshiaki Tanaka* and Tokio Onodera**

Department of Surgery and Radiotherapy*, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

**Tokyo Metropolitan Fuchyu Hospital

The present report is a retrospective analysis of the effect of intraoperative radiation therapy (IORT) for localized but unresectable pancreatic carcinoma. Thirteen of 30 patients treated by IORT in combination with external beam radiation therapy (EBRT) survived for more than one year. The longest survival period, attained by two patients, was 20 months. The 1, and 1.5-year survival rates were 46.5% and 20.8%, respectively, with a median survival of 11 months, whereas the 1-year survival rate was 0%, with a median survival of 6.2 months for the 16 patients treated by IORT alone (N=16). There was a statistically significant difference in survival rate between the two groups ($p<0.01$). Therefore, additional EBRT may be indispensable for prolongation of the survival period. Moreover, IORT conferred the palliative benefit of relief of pain in more than half of the patients with severe pain. In postmortem examination of seven patients who survived for more than one year, the tumors were replaced by fibrous and hyalinized tissue, as a result of the effect of IORT, and degeneration and necrosis of tumor cells were seen in the center of the tumor, while viable tumor cells remained in the periphery, spreading to the retroperitoneal tissues or neighboring organs. These histopathological findings are distinctive features of carcinoma of the pancreas treated by IORT.

Reprint requests: Atsutake Okamoto Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
3-18-11 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN