

膵癌に対する術中照射療法の成績と合併症

NTT 東日本関東病院外科

阿部 哲夫 伊藤 契 阿川千一郎
石原 敬夫 小西 敏郎

はじめに：膵癌の治療成績向上のため1986年から当科で施行中の術中照射療法(IORT)の治療成績と合併症について検討した。**対照と方法：**1980年1月から1999年12月までに当科で扱ったIORT施行および非施行の膵癌症例を対象とした。IORTは非切除例で40例(A群)、切除例で8例(B群)に施行した。この2群とIORT非施行の非切除例59例(C群)および切除例55例(D群)を比較検討した。検討項目はA群とC群、B群とD群の生存率の有意差検定、A群のIORTによる除痛・腫瘍縮小効果、CA19-9の推移、また剖検例では照射による組織学的効果とした。さらに、照射に伴う合併症についても検討した。**結果：**C群と比較してA群は有意な生存期間の延長と81.8%に除痛効果、50%に腫瘍縮小および56.3%にCA19-9の低下が認められ、QOLの改善に有用であった。しかし、B群とD群の生存率に有意差はなかった。組織学的にA群剖検例の照射野内の膵実質に著明な線維化を認め、効果が確認された。IORTに関連した重篤な合併症をB群の2例に認めた。1例はIORTの照射野内の膵断端の壊死を伴う空腔腸吻合の縫合不全、他の1例はIORTと術後体外照射後の消化管、血管の破綻による腹腔内出血であった。**考察：**今後は照射による残存膵、膵周囲の組織障害を考慮してバイパス手術の付加や照射線量の決定、鉛板による遮蔽を徹底する必要がある。

はじめに

膵癌の罹患率は近年増加傾向にあるが、早期発見は困難で、ほとんどが進行癌で発見されるため、拡大手術を行っても手術成績はきわめて不良である¹⁾。膵癌の治療成績向上のため近年、放射線療法、化学療法、温熱療法などの集学的治療を施行する施設が増えてきつつある^{1)~4)}。当院でも集学的治療の一手段として、1986年から術中照射療法(intraoperative radiation therapy; 以下、IORT)を積極的に行ってきた。そこでIORTの治療成績と合併症について、IORT非施行例(切除例、および非切除例)と比較し、その有用性について検討した。

対象と方法

1980年1月から1999年12月までに当科で扱ったIORT施行および非施行の膵癌症例を対象とした。その内訳はIORT施行症例のうち、非切除例が40例(A群)、切除例が8例(B群)、一方、IORT非施行症例のうち、非切除例が59例(C群)、切除例が55例(D群)で

あった(Table 1)。A群のうち11例に肝転移を、10例に腹膜播種をIORT施行時に認め、19例は肝転移か腹膜播種のいずれかを合併した。A群40例中25例にバイパス手術を施行し、疼痛の強かった14例に術中腹腔神経叢ブロックを併用した。術後Linac X線による体外照射(external beam radiation therapy; 以下、EBRT)の併用も7例に行った(20~49Gy、中央値37Gy)。非切除例でのIORTの適応除外症例は原則的に膵全体癌、腹水貯溜例とし、1993年以降は多発肝転移例も除外した。切除例でのIORTの適応は腹腔動脈、上腸間膜動脈、門脈など主要血管および血管周囲神経叢浸潤でew(+)となった非治療切除例(根治度C: 7例)としたが、1例はew(-)で治療切除(根治度B)となった。IORTの方法、条件をFig. 1に示す。

C群の内37例は肝転移か腹膜播種を合併した症例で、7例はIORT導入前の症例、15例はバイパス手術が必要なく、疼痛も軽度または無痛で非手術症例であった。

各群間で年齢、性別に差はなく、A群とC群でStageの差はなかった。各群の生存曲線をKaplan-Meier法で求め、generalized Wilcoxon testにより、各群間の生

Table 1 Patients characteristics

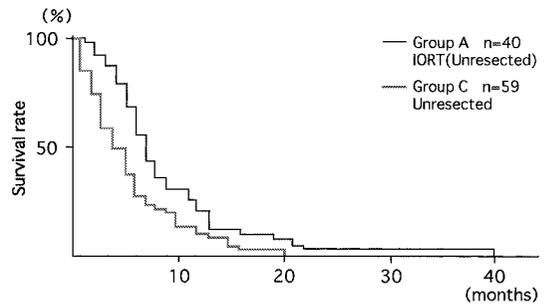
Group	Age (years) (median)	Sex M/F	Stage					IORT Dose and Number	EBRT Number and Dose	Type of Operation
			I	II	III	IVa	IVb			
A IORT Unresected n = 40	31 ~ 83 (60)	27/13	0	0	0	5	35	20Gy : 12 25Gy : 23 30Gy : 5	7 20 ~ 49 Gy (Median 37)	Bypass : 25 Laparotomy : 15
B IORT Resected n = 8	49 ~ 75 (63)	5/3	0	0	0	8	0	20Gy : 4 25Gy : 4	1 32Gy	DP : 4 PD : 3 PpPD : 1
C Unresected n = 59	39 ~ 91 (65)	39/20	0	0	0	9	50		2 50Gy	Bypass : 25 Inoperated : 23 Biliary drainage : 6 Laparotomy : 5
D Resected n = 55	37 ~ 82 (62)	37/18	2	1	19	29	4			PD : 29 PpPD : 7 DP : 15 TP : 4

M : male, F : female, IORT : intraoperative radiation therapy, EBRT : external beam radiation therapy, Bypass : gastrointestinal and/or biliary bypass, DP : distal pancreatectomy, PD : pancreaticoduodenectomy, PpPD : pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, TP : total pancreatectomy

Fig. 1 Methods of IORT

I Procedure	
① Laparotomy alone	IORT (Rad. room)
② Bypass operation	IORT (Rad. room) ⇔ Bypass operation (Ope. room)
③ resectable cases	Resection (Ope. room) ⇔ IORT (Rad. room) ⇔ Reconstruction (Ope. room)
II Radiation source	
Liniac electron beam	
Resected cases	: 8~12MeV
Unresected cases	: 12~18MeV
III Radiation dose	
Resected cases	: 20~25Gy
Unresected cases	: 20~30Gy
IV Radiation field	
Cylinder shaped lucid cones, 6~10cm in diameter	

Fig. 2 Survival curves of Group A and C (p < 0.01 ; generalized Wilcoxon test)



存率の有意差検定を行った。また、A 群の IORT による除痛効果、腫瘍縮小効果、CA19-9の推移と剖検例では照射による組織学的効果についても検索した。さらに、照射に伴う合併症について検討した。

結 果

1. 生存期間

A 群(生存期間 1~40か月)の6か月生存率は55%、1年生存率は20%、生存期間中央値は7か月であった。一方、C 群(生存期間 1~20か月)の6か月生存率は26%、1年生存率は9%、生存期間中央値は4か月で、A 群の生存期間はC 群と比較して有意に延長した(Fig. 2)。しかし、全例 stage IV の進行癌であり、生存率の延長はわずかであった。A 群のうち、肝転移または腹

膜播種のある症例の生存率(生存期間中央値4か月)はない症例(生存期間中央値8か月)と比較して有意に低かった。

また、手術死亡例を除くB 群7例(生存期間3~27か月)の6か月生存率は71%、1年生存率は43%、生存期間中央値は12か月であった。

一方、D 群(生存期間3~120か月)の6か月生存率は89%、1年生存率は53%、2年生存率は22%、5年生存率は8%で、5年生存はわずか4例であった。Table 1のようにB 群は全例 stage IV で、1例を除いて非治癒切除例であったが、D 群はstage III までが55例中22例で、治癒切除例も25例あり、B 群はD 群の生存率には及ばなかった(Fig. 3)。

Fig. 3 Survival curves of Group B and D
($p=0.27$; generalized Wilcoxon test)

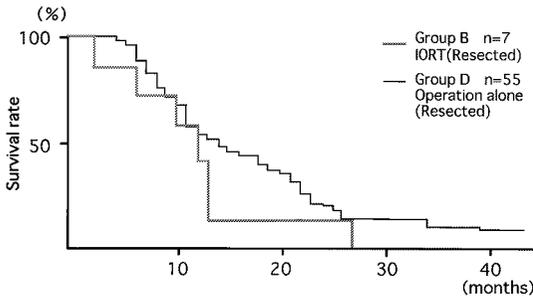


Table 2 Change of maximum size of the tumor after IORT in Group A

Change of maximum size of the tumor	No. Patients
Reduction	
over 30 %	1
10 ~ 30%	10
under 10%	3
Unchanged or increase	8
Total	22

2. 除痛効果

膵癌に対する集学的治療効果判定基準試案⁵⁾に従って、IORT 治療前に疼痛のあった A 群の22例について除痛効果を検討すると、著効が17例、有効が1例、無効が4例であった。著効、有効あわせると81.8%に除痛効果が得られ、全例退院が可能となった。一方、C 群のうち3例に腹腔神経叢ブロックを行ったが、3例とも無効であった。

3. 腫瘍縮小効果

A 群で IORT 前と IORT 施行 1~3 か月後に CT で腫瘍の最大長径の測定が可能であった22例について検討した (Table 2)。評価可能症例22例中縮小率30%以上は1例、10%以上30%未満の縮小は10例で、この内2例が術後 EBRT 施行例であった。残り11例中3例は10%未満の縮小、8例は不変ないし10%未満の増大であった。したがって、10%以上の縮小例が50%であった。しかし、腫瘍の縮小例と不変ないし増大例で生存率には差はなかった。

4. CA19-9の推移

腫瘍マーカー、CA19-9が高値を示した A 群32例の IORT 後の CA19-9の推移を検討した (Table 3)。IORT 前値を基準とすると、32例中11例は50%以上低下、7

Table 3 Change of CA19-9 after IORT in Group A

Change of CA 19-9	No. Patients	Survival months (median)
Decrease more than 50%	11	5~40(13)
Decrease 10~50%	7	4~13(6)
Unchanged(±10%)	4	7~19(7.5)
Increase 10~50%	2	6~8(7)
Increase more than 50%	8	1~9(4)

Table 4 Autopsy findings (9 cases) in Group A

Autopsy findings	No. Patients
Local invasion	8
Peritoneal dissemination	6
Pleural dissemination	5
Intraabdominal lymph metastasis	5
Distant lymph metastasis	3
Distant metastasis	9
Lung	6
Liver	5
Bone	4
Adrenal	2

例は10~50%の低下、4例が10%未満の変化、2例が10~50%の上昇、8例が50%以上の上昇であった。

したがって、32例中10%以上低下したのは18例、56.3%であった。CA19-9が50%以上低下した症例 (n=11、生存期間中央値13か月)は10%以上の上昇例 (n=10、生存期間中央値4.5か月)と比べ生存期間が有意に延長した ($p < 0.01$)。しかし、CA19-9低下例でも IORT 後3か月以降には再上昇した。

5. 照射による組織学的効果

A 群 (IORT 施行非切除例)40例中9例に剖検が得られた。9例の IORT 後の生存期間は4~19か月、中央値8か月であった。9例とも EBRT は施行せず IORT 線量は20Gy:3例、25Gy:5例、30Gy:1例であった。剖検例の膵組織所見では照射野の一部に癌の残存がみられたが、大部分は著明に線維化、硝子化、瘢痕化しており、局所の control は良好であった。しかし、膵周囲の照射野外への癌浸潤 (8例)と腹膜播種 (6例)および腹腔内リンパ節転移 (5例)と遠隔リンパ節転移 (3例)を認めた。また、血行性転移は肺6例、肝5例、骨4例、副腎2例に認められた (Table 4)。

6. 照射に伴う合併症

A 群に重篤な合併症はなかったが、EBRT による嘔気、食思不振などで照射を中断した症例が7例のうち

Fig. 4 A 58-year-old male in Group B
Carcinoma in pancreatic head
PD+IORT 25Gy
13POD ; Leakage in pancreato-jejunal anastomosis

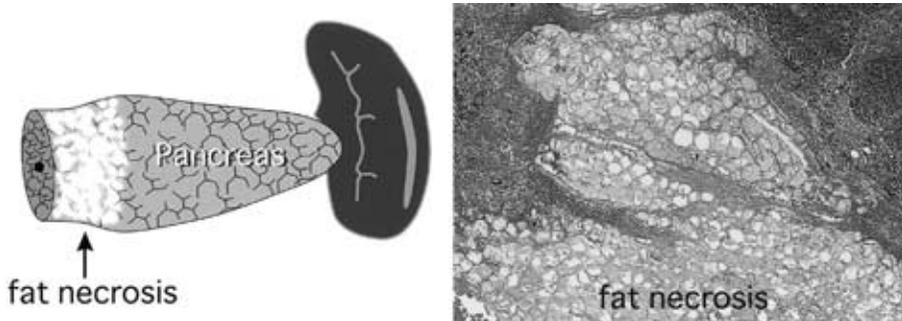
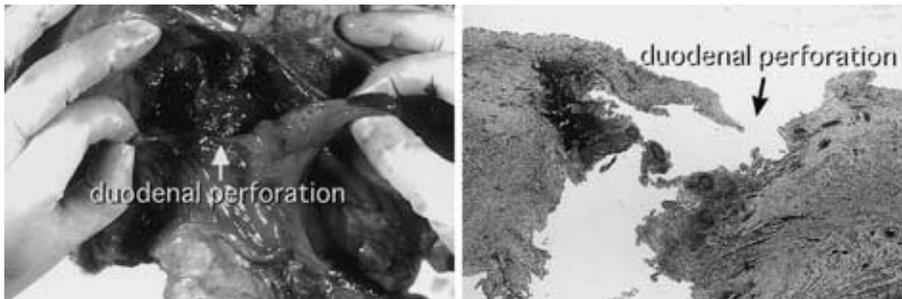


Fig. 5 A 75-year-old female in Group B
Carcinoma in pancreatic body to tail
DP+IORT 25Gy+EBRT 32Gy
2 months after EBRT ; bleeding in
GI tract and abdominal cavity



1例あった。B群のうち2例に重篤な合併症が発生し、死亡した。第1例は膵頭部癌の58歳の男性で、膵頭十二指腸切除術とIORTを25Gy施行した。術後13病日、IORT照射野に含まれた膵断端が約4cmにわたって境界明瞭に壊死に陥り、脾空腸吻合部の縫合不全を起こした(Fig. 4)。残膵全摘術を施行したが、腹膜炎から敗血症・DICを併発し、死亡した。第2例は膵体尾部癌の75歳の女性で、膵体尾部切除・門脈合併切除術後、残存膵と周囲にIORT 25Gyを施行した。組織検査で膵切離断端に癌遺残があり、残存膵頭部を中心に32GyのEBRTを行った。2か月後、膵頭部周囲の消化管・腹腔内の大量出血で死亡した。剖検所見で膵頭部の癌の残存はごく一部のみで、十二指腸前壁の5cm径の穿孔と門脈、肝動脈、胃十二指腸動脈の破綻による腹腔

内、消化管内への大量出血であった(Fig. 5)。

考 察

CT, MRIなど診断学の進歩にもかかわらず膵癌はいまだに早期診断の困難な癌であり、1998年度膵癌全国登録調査報告¹⁾でも2cm以下の膵癌は全体の4.9%に過ぎない。したがって、切除不能な進行癌が多く、同調査報告でも切除率は39.4%にとどまっている。また、切除しえた症例でも予後はきわめて不良で、同調査報告でも通常型膵癌切除例の5年生存率は13.1%に過ぎない。膵癌は組織学的に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腸管や重要臓器が隣接しているため、従来の体外照射のみでの治療は困難であった^{6,7)}。また、乏血性である膵癌に対しては抗癌剤の効果も期待できない^{4,8)}。しかし、電子線を

1回に大量照射する術中照射(IORT)が膵癌の治療に導入されて以来⁹⁾, 切除不能膵癌に対してもその効果が期待され, 著者らもIORTを1986年より施行してきた。IORTの長所は①周囲の耐容線量の低い重要臓器を照射野外に排除して腫瘍に直接, 照射筒を当て選択的に照射できること。②電子線のエネルギーを調節することにより, 腫瘍の後方組織の被曝を抑え, 腫瘍のみに高線量の照射が可能であること。③照射時間も5~6分と短くさらに, ④IORTの抗腫瘍効果はEBRTの2倍以上に相当することなどである¹⁰⁾。著者らもStage IVの切除不能進行膵癌に対して積極的にIORTを導入し, これまで40例に施行してきた。この内25例に胆道, 消化管のバイパス手術を付加し, 7例にEBRT(20~49Gy)を追加した。さらに, 疼痛の激しい14例には術中腹腔神経叢ブロックも行った。その結果, 延命効果に関しては他の報告と同様に, IORT非施行例に比べわずかに数か月ではあるが有意差を認めた。しかし, 西村ら¹¹⁾, 阿部ら¹²⁾, 真辺ら¹³⁾の成績ではIORT単独よりもIORTとEBRTの併用の方が生存期間が延長すると報告しており, 今後QOLを損なわない範囲内でEBRTを積極的に併用施行したいと考えている。また, 片山ら⁸⁾は放射線(IORT+EBRT)・温熱・化学療法を組み合わせた集学的治療により非切除例でも平均生存12か月との成績を示しており, 温熱療法による, 放射線や化学療法の効果増強も期待がもたれる。

IORTによる除痛効果については, 諸家の報告^{14)~16)}でもおおむね80~90%が著効ないし有効とされており, 著者らの成績も81.8%と良好であった。ただし, その成績は今後, 客観的な判定基準⁵⁾により統一を図るべきであろう。

IORTによる腫瘍縮小効果に関しては諸家の報告^{2) 3) 4) 7) 8)}に29~83%と開きがある。著者らはIORT施行前と施行1~3か月後のCTで腫瘍径を比較できた22例中11例, 50%に腫瘍最大径で10%以上の縮小を認めた。しかし, 腫瘍縮小例と不変・増大例とで生存期間に有意差はなく, 御厨¹⁴⁾, 三好ら⁹⁾の報告と同様, 腫瘍の縮小と延命とは関連しなかった。

非切除例ではIORT後, CA19-9は32例中18例, 56.3%で低下し, この内11例, 34.4%では前値の50%以上の低下を示した。しかも, CA19-9が50%以上低下した症例の生存期間はCA19-9上昇例に比べ有意に延長した。

IORT施行非切除例の剖検例では組織学的に照射野内の膵実質の著明な線維化, 硝子化, 癍痕化を認め, 局所のコントロールは良好であった。しかし, 膵周囲

の照射野外への癌浸潤および腹膜癌症, リンパ節転移と肺, 肝, 骨, 副腎などへの血行性転移が認められた。生存率向上のためには集学的治療によるこれらの制御が今後の課題である。

著者らはIORT, EBRTに関連した重篤な合併症を膵切除例で2例経験した。1例は膵頭十二指腸切除術後, IORT(25Gy)の照射野に含まれた膵断端の壊死で, 真辺¹³⁾, 安江ら²⁰⁾も同様の合併症を報告し, 膵の線維化がないときは残存膵を照射野から外すべきと述べている。他の1例は膵体尾部切除術後, 残存膵頭部にIORT(25Gy), EBRT(32Gy)施行2か月後の十二指腸穿孔, 門脈, 肝動脈などの破綻による腹腔内出血であった。IORTに伴う合併症として, 若杉ら²¹⁾は消化管障害が最も多く, 58%にびらん, 潰瘍を認め, Shipleyら²²⁾も上部消化管出血を24%に認めている。田中¹⁵⁾, 小野寺²³⁾, 西村ら¹¹⁾も25~30GyのIORT後の十二指腸出血・狭窄をきたした症例を報告し, 対策として幽門側胃切除, BII再建すると十二指腸に潰瘍やびらんを形成しにくいと述べている。著者らの症例の血管の破綻は十二指腸潰瘍穿孔, 周囲膿瘍による2次的なものと考えられる。

照射に伴う他の合併症として, 横行結腸の被覆穿孔¹¹⁾や胆道狭窄²⁴⁾, 膵外分泌障害²²⁾などの報告がある。こうした合併症を予防するため, 胃, 十二指腸などを照射野から外せない時にはIORTを20Gyまで, またERBTも40Gyまでが安全との報告がある^{10) 21)}。しかし, 治療効果を期待するにはIORT 20~30Gy, ERBT 40~50Gy程度が必要とする報告が多く, 有意な治療効果を得るためには消化管や正常な膵, 胆管を可及的に排除または鉛板で遮蔽して十分な線量を照射する必要がある。

IORTの適応に関しては, 切除例では局所再発の抑制のため, また非切除例では生存期間の延長と除痛目的の症例に適応となるが, 多発肝転移例や腹膜播種例では延命, 除痛などの治療効果も期待できず, 適応外と考えられる。また, 非治癒切除例ではIORTとEBRTを加えても非切除例と生存率に差がでないとする報告³⁾もあり, 今後さらに症例を重ね検討する必要がある。

文 献

- 1) 松野正紀: 膵癌全国登録調査報告(1998年度症例の要約). 膵臓 15: 179-211, 2000
- 2) 山本義一: 膵癌に対する集学的治療 照射温熱化学療法の研究. 日消外会誌 22: 2039-2046, 1989

- 3) 岡本篤武, 鶴田耕二, 田畑育男ほか: 非治癒切除膵癌に対する術中照射と術後原体照射併用療法の成績. 膵臓 7: 461-468, 1992
- 4) 小島靖彦, 木村俊久, 安川ひろ美ほか: 切除不能膵癌に対する集学的治療の経験. 日臨外医会誌 51: 49-55, 1990
- 5) 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
- 6) 真辺忠夫, 戸部隆吉, 阿部光幸ほか: 膵癌の放射線療法. 胃と腸 19: 1207-1213, 1984
- 7) 阿部光幸, 高橋正治, 芝本雄太: 消化器癌に対する放射線療法. 日外会誌 85: 1083-1086, 1984
- 8) 片山寛次, 飯田 敦, 藤田 隆ほか: 切除不能進行膵癌に対する集学的治療. 胆と膵 19: 571-578, 1998
- 9) 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
- 10) 高橋正治: 術中照射療法について. 癌と化療 13: 922-930, 1986
- 11) 西村 明, 飯田孔陽, 佐藤滋宏ほか: 放射線治療術中照射療法を中心に. 肝胆膵 12: 17-22, 1986
- 12) Abe M, Shibamoto Y, Takahashi M et al: Intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach and pancreas. World J Surg 11: 459-464, 1987
- 13) 真辺忠夫, 馬場信雄, 芝本雄太ほか: 膵癌の放射線療法. 臨外 44: 1183-1187, 1989
- 14) 御厨修一, 椎名丈城, 川井三郎ほか: 膵癌の放射線治療. 胆と膵 6: 1115-1122, 1985
- 15) 田中 豊, 三富利夫, 母里知之ほか: 膵癌に対する術中開創照射. 手術 42: 1031-1038, 1988
- 16) Willich N, Denecke H, Krimmel K et al: The Munich experience in IORT of pancreatic carcinoma. Ann Radiol 32: 484-486, 1989
- 17) 池田由弘, 松野正紀, 小寺太郎ほか: 膵癌に対する術中照射療法の効果. 日消外会誌 19: 942-947, 1986
- 18) 中村郁夫, 守 孝, 安永忠正ほか: 胆道癌・膵癌の術中照射. 最新医 41: 1521-1527, 1986
- 19) 三好真琴, 秦 一雄, 上原 智ほか: 膵癌の放射線療法. 癌の臨 31: 933-936, 1985
- 20) 安江満悟, 安井健三, 森本剛史ほか: 膵癌に対する術中照射. 現代医 32: 555-561, 1985
- 21) 若杉英之, 瀬尾洋介, 秦 一雄ほか: 切除不能膵癌の放射線治療. 胆と膵 11: 933-939, 1990
- 22) Shipley WU, Wood WC, Tepper JE et al: Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. Ann Surg 200: 289-296, 1984
- 23) 小野寺時夫, 岡本篤武, 五関謹秀ほか: 膵癌に対する術中照射法. 外科治療 53: 405-411, 1985
- 24) Tepper JE, Noyes D, Krall JM et al: Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21: 1145-1149, 1991

Intraoperative Radiation Therapy for Patients with Pancreatic Carcinoma

Tetsuo Abe, Kei Itoh, Senichiro Agawa,
Yukio Ishihara and Toshiro Konishi

Department of Surgery, Kanto Medical Center, NTT EC

We studied the efficacy and complications of intraoperative radiation therapy (IORT) in 40 subjects with unresected pancreatic carcinoma (Group A) and 8 with resected pancreatic carcinoma (Group B) These 2 groups were compared to groups not treated by IORT 59 subjects with unresected pancreatic carcinoma (Group C) and 55 with resected pancreatic carcinoma (Group D) The 6-month survival in Group A was 55 %, and 1-year survival 26% compared to 20% 6-month survival and 9% 1-year survival in Group C with a median survival of 7 months in Group A and 4 months in group C all statistically significant. Pain control was 81.8% in Group A, reduction in tumor size was 50% and reduction of tumor marker, CA19-9 was 56.3% in Group A. Survival in Groups B and D did not differ significantly. The histological efficacy of IORT in Group A was confirmed in autopsy of fibrosis and scar formation in radiation fields of the pancreas. Two patients in Group B had major morbidity leading to death 1 from leakage in the pancreatojejunal anastomosis accompanied by pancreatic necrosis and the other from duodenal perforation with rupture of the portal vein and hepatic artery. This study demonstrates the efficacy of IORT in patients with unresected pancreatic carcinoma. Prophylactic bypass and shielding of the residual pancreas with lead or reducing the IORT or EBRT dose should be considered in patients with unresected or resected pancreatic carcinoma, however, to prevent serious complications due to radiation injury of the duodenum and pancreas.

Key words : pancreatic carcinoma, intraoperative radiation therapy, paincontrol in unresected pancreatic carcinoma, complication due to radiation injury, duodenal perforation

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 459-464, 2001]

Reprint requests : Tetsuo Abe Department of Surgery, Kanto Medical Center, NTT EC
5-9-22 Higashi-Gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo, 141-8625 JAPAN