

臨床懇話会

第 433 回東京医科大学臨床懇話会

膵癌に対する強度変調放射線治療を用いた術前化学放射線療法

Preoperative intensity modulated radiotherapy in patients with locally advanced pancreas cancer

日時: 2013 年 10 月 22 日 (火) 18:00~19:20
会場: 東京医科大学病院 第一研究教育棟 4 階 第二講堂
当番講座: 東京医科大学 放射線医学講座
関連診療科: 東京医科大学 外科学第三講座
司会: 中山 秀次 (放射線医学 准教授)
発言者: 三上 隆二 (放射線医学 講師)
白石 沙真 (放射線医学 助教)
田島 祐 (放射線医学 後期研修医)
永川 裕一 (外科学第三 講師)

中山 (司会): 放射線科の田島先生、症例の提示をお願いします。

田島: 症例は 80 歳、女性で、主訴は体重減少、背部痛です。既往歴は 70 歳ごろより II 型糖尿病を発症しています。家族歴は、父、前立腺癌、母、肺炎、兄が肝癌です。

糖尿病のため近医受診中で 2011 年 8 月は HbA1c が 6.6% (JDS) でしたが、2012 年 6 月には 8.8% (NGSP) と上昇しました。経口血糖降下薬で治療をしていましたが、血糖コントロールが不良のため当院を紹介となりました。3 月ごろより食思不振が生じ、5 kg の体重減少と背部痛を認めていました。

血液生化学所見です (図 1)。軽度の貧血と HbA1c が 7.7% であり糖尿病を認めています。

CEA が 43.7 ng/ml と高値なため、腹部エコーを施行したところ、膵体部後面と腹腔動脈周囲に低エコー域を認めました。腹部大動脈と上腸間膜動脈の黒い線が見えます。その周囲の分枝付近が低エコーで不明瞭となっています (図 2)。次に CT を提示します。膵臓の体部に当たるところに軟部影が認めら

れました (図 3)。

中山: 三上先生、画像所見の補足をお願いします。

三上: 腹部造影 CT において、膵体部に不整な腫瘤影が見られます。頭側の CT 画像では、腹腔動脈、

検査所見
(血算) (生化学)
WBC 6400 /ul AST 18 U/l BUN 14.2 mg/dl
RBC 3.08x10^6 /ul ALT 29 U/l Cr 0.66 mg/dl
HB 9.7 g/dl LDH 225 U/l Na 144 mEq/l
Ht 29.3 % ALP 516 U/l K 4.3 mEq/l
Plt 22.4x10^3 /ul gamma-GTP 35 U/l Cl 108 mEq/l
T-Bil 0.72 U/l Ca 9.1 mg/dl
Amy 103 U/l Glu 129 mg/dl
TP 6.7 mg/dl HbA1c 7.7 %
Alb 4.0 mg/dl CEA 43.7 ng/ml
T-Chol 237 mg/dl CA19-9 0.9 U/ml
TG 120 mg/dl DUPAN2 >1600 U/ml
SPAN1 6400 U/ml

図 1 検査所見
血液生化学検査では糖尿病を認め、ALP が軽度上昇しており、CEA、CA19-9、DUPAN2、SPAN1 が上昇している。

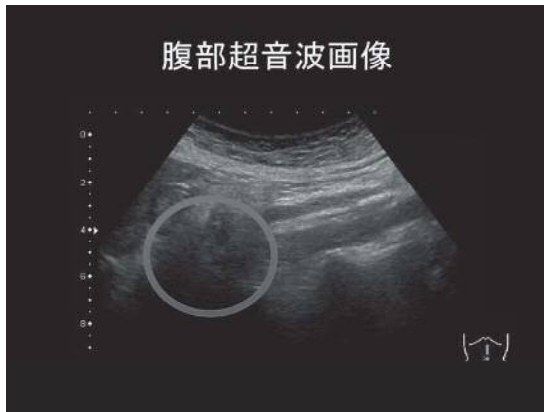


図2 腹部超音波画像  
膵体部周囲に低エコー域を認める。

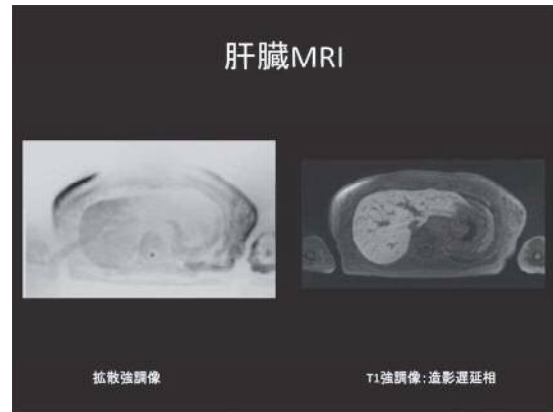


図4 肝臓 MRI  
肝臓 MRI 画像では肝転移を認める。

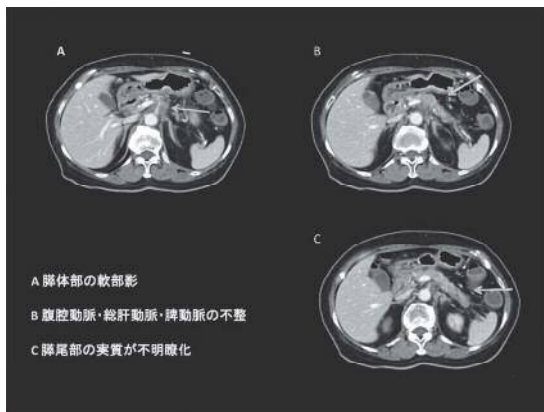


図3 造影 CT 画像では、A 膵体部に軟部影、B 腹腔動脈、総肝動脈、脾動脈の不整、C 膵尾部の実質の不明瞭化を認める。



図5 頸胸椎 MRI  
頸胸 MRI 画像では第7頸椎から第3胸椎に T1 強調画像にて椎体の信号低下を認め、脂肪抑制 T1 強調画像では造影効果は見られない。

総肝動脈、脾動脈に不整が見られます。エンケースメントと呼ばれる、血管径の不整を認め、これは血管への浸潤が示唆される状況です。また、膵尾部の実質全体が不明瞭化しています。CT 画像からは膵癌が疑われます。

膵癌は肝臓への転移が多い疾患であるため、肝臓転移の有無を調べるために MRI 検査を施行しました。左側が拡散強調像、右側が T1 強調像の EOB 造影遅延相になります。肝臓内に腫瘍性病変は認めませんでした (図4)。

田島: CT 検査の後、膵癌が疑われたため、腫瘍マーカーが測定されました。DUPAN-2、CEA、SPAN-1 が高値を示していましたが、CA19-9 は低値でした (図1)。CA19-9 が低値であるのは、ルイス式血液型のルイス A 陰性者は CA19-9 が陰性となります。日本人の 5-10% に存在すると考えられ、

本症例もルイス A 陰性者であったと思われます。

6月 ■ に腹腔動脈周囲の軟部影を超音波ガイド下に生検をしたところ、腺癌が検出されたため、膵癌と診断しました。骨、肺、腹膜等の遠隔転移を否定するために FDG-PET 検査を施行しました。腹腔動脈周囲の軟部影の場所は、SUVmax3.8 という高値を示していました。また、第3頸椎から第7頸椎にも SUVmax4.5 と軽度高値の集積を認め、骨転移が疑われました。

同部位の MRI を施行したところ、第7頸椎から第3胸椎に信号変化を認め膵癌の骨転移あるいは骨バジェット病を疑いました (図5)。

骨硬化性病変で、痛みがないこと、肝臓あるいは腹膜に転移を認めなかったことより、膵癌の骨転移の可能性が低いと思われました。cT4N0M0 局所

進行膵癌として治療する方針となりました。

中山：経過に関して、田島先生まとめてください。

田島：主訴に、背部痛を認め、食欲低下、体重減少が膵癌を疑う上で重要であると思いました。体重減少を認めたため、消化器系の悪性腫瘍をまず疑って、幅広く検出できるCEAを測定し、画像検索の結果から膵癌が疑われました。

中山：本題とは異なりますが、骨パジェット病に関して、白石先生、簡単をお願いします。

白石：骨パジェット病は、局所にて異常に亢進した骨吸収と、それに引き続く過剰な骨形成（骨リモデリングの異常）が生じた病態です。本邦では100万人に2~3名の有病率と報告されています。患者の90%以上が45歳以上で骨痛や骨の変形が生じます。無症状なために全く気が付かない場合もあります。

生化学検査では、アルカリホスファターゼ（ALP）が、この症例と同様に上昇することが多く、血清のカルシウム（Ca）は正常です。生検により、病理学的に診断が付きまます。

治療は、無症候性の場合には経過観察で、痛みを訴える時は消炎鎮痛剤、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤が使用されます。骨の変形が強くなった場合は手術の適応となります。

中山：膵癌の骨転移の可能性が完全には否定できませんが、その可能性が低いと考えて、局所進行膵癌として治療することとなりました。

中山：永川先生、この方は手術ができる可能性はどの程度ありますか。

永川（外科学第三講座）：手術非適応となる、最も多い理由は、遠隔転移がある場合です。次に問題となるのは、主要血管浸潤であり、総肝動脈、腹腔動脈、もしくは上腸間膜動脈の浸潤があると、切除不能ということになります。この症例に関しては、腹腔動脈の切除は可能なのですが、残念ながら、この患者さんは腹腔動脈の根部まで浸潤しており、大動脈に接しているため、癌は確実に残してしまうということで、この状態では手術はできない、局所進行の切除不能癌です。手術を施行するためには化学放射線療法が必要となります。

中山：田島先生、膵癌の概略を紹介してください。

田島：膵癌の疫学に関しては、2008年の統計では、人口10万人当たりの年齢調整死亡率は男性13

人、女性8.4人。粗死亡率では、男性の5位、女性の4位となっています。罹患数と死亡数はほぼ等しく、生存率は低い難治癌と考えられます。

臨床症状として、腹痛が最も多く、黄疸、腰背部痛、体重減少、消化不良症状、食欲低下、掻痒感、便秘変化が生じます。今回の症例では、腰背部痛、体重減少、食欲低下が見られています。

膵癌の危険因子として、家族歴があると13倍、遺伝性膵癌症候群では4倍です。糖尿病、肥満、慢性膵炎、遺伝性膵炎、IPMN（intraductal papillary mucinous neoplasm）も危険因子と考えられています。喫煙では2~3倍になります。

膵癌の腫瘍マーカーの中では、CA19-9が最も感度が高く、続いてSpan-1、Dupan-2、CEA、CA50となりますが、2cm以下の早期の膵癌に関しては陽性率が高くありません。

切除可能であることが最も予後に関連します。治療方法は、遠隔転移を認める進行膵癌の場合には、化学療法あるいはベストサポータティブケア、局所進行膵癌の場合には、化学放射線治療あるいは化学療法となります。切除可能膵癌の場合には術後の補助療法として化学療法が選択されます。

中山：外科の永川先生に手術に関してお話ししてもらいたいと思います。

永川（外科学第三講座）：我々は、切除不能の患者さんに対して、化学放射線療法で腫瘍を縮小させて、切除可能とさせる方法がないか模索しております。しかし、この患者さんは最終的には、手術できなかった患者さんの一人でした。

膵癌の治療法は、手術、化学療法、放射線療法3つがあります。現時点で長期生存させる可能性があるのは手術のみです。化学療法、放射線療法は、たとえ効いても、延命効果はありますが、長期生存は見込めません。

その治療方法と予後の比較です（図6）。最近では生存率がやや向上していますが、未だ膵癌の治療成績は不良です。また切除できないと1年以上の生存は困難です。切除した症例の生存は、以前は5年生存率が10%程度でしたが、近年は様々な治療の改良により20%~30%程度まで改善してきています。切除をしないと長期生存は得られないということで、外科医としては何とか切除可能となる患者さんが増えないか、いろいろと模索しています。ただし、ただ手術で取ればよいというわけではなくて、根治

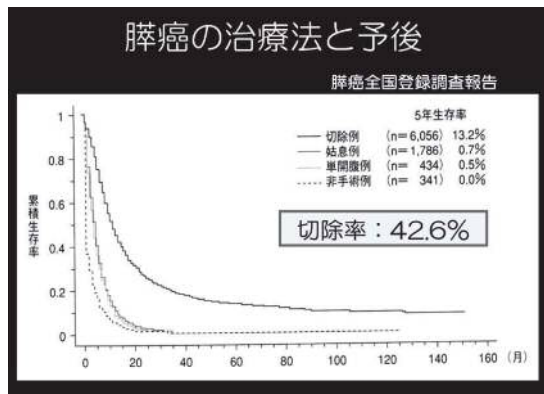


図 6 膵癌の治療法と予後  
非手術例の予後は不良である。

手術できるか否かが大切になります。根治手術をしないと長期生存が得られません。

根治手術というのは、癌を取り残すことなく、全て摘出する手術のことをいいます。少しでも癌が残してしまうと術後すぐに再発してしまいます。根治手術できない患者さんを無理に手術すると、手術することで抗癌剤を受けられない期間を延ばして、残存した癌を大きくしてしまい、逆に予後を悪くしてしまう可能性があります。このため根治できるかどうかの術前診断が非常に大切になります。

こういった患者さんが根治手術できるかは癌の進行によって決まります。膵癌の進展形式ですが、1つは、周りの組織に癌がしみこむように広がる進展を浸潤といいます。膵臓の周りには手術で摘出できない大切な血管である上腸間膜動脈や腹腔動脈、総肝動脈があります。これらの血管をわれわれは主要血管と言っています。膵癌は、これらの血管にすぐ浸潤しやすく、この血管に癌が浸潤すると、根治手術ができなくなります。この状態を局所進行切除不能膵癌といいます。このほかに、根治手術できない原因は遠隔転移です。膵癌は肝転移、肺転移や腹膜播種が多く、これら遠隔転移が見つかるとう手術もできません。

膵癌特有の進展形式として、神経叢浸潤があります。膵臓の周りは神経が発達していて、神経に沿って癌が浸潤していきます。膵癌の主要症状の一つは背部痛ですが、これは神経に癌が浸潤することで起こります。上腸間膜動脈周りに神経が発達していますので、ここに浸潤すると、切除しても癌を取り残してしまう問題があります。神経叢に浸潤しているものを PL(+) と言うのですが、PL(+) の症例は予

後が悪い。手術で取っても切除断端陽性になってしまう可能性があります。

膵癌の進行度分類での特徴は、他の癌と異なり Stage I、II の早期の症例はほとんどなく、多くが Stage IVa 以上で、遠隔転移のある Stage IVb の症例が多いのが現状です。日本の膵癌ガイドラインでは I、II、III および主要血管に浸潤のない IVa を手術適応としております。一方、主要血管浸潤にて手術不能となる症例は多く、手術しないと予後は期待できませんので、何とか主要血管浸潤を伴う IVa の局所進行膵癌の症例が手術できるようにならないか、当科ではいろいろと取り組んでいます。

その方法として、化学療法と放射線を併用する化学放射線療法を積極的に行っております。化学放射線療法を施行し、腫瘍を小さくして手術可能にできないか模索しています。ここで問題となるのが、化学放射線療法の副作用です。以前の放射線治療では、照射範囲が必要以上に広く、胃などの消化管が一部照射され、嘔気、食欲不振などの副作用のため十分な抗癌剤をあまり入れられない問題がありました。

ここで現在、放射線科と消化器外科の共同臨床試験として強度変調放射線治療 (Intensity modulated radiotherapy, IMRT) を取り入れた化学放射線治療を、主要血管浸潤を伴う症例を対象に行っております。当院は先駆的であり、IMRT を膵臓の患者さん施行している施設は他にほとんどありません。IMRT は最新式の放射線治療で、コンピュータ制御で、必要に応じて強度を変えることで、より腫瘍をターゲットにした照射ができ、その分、副作用が減り、十分な抗癌剤との併用が可能になりました。従来は放射線の副作用によりゲムシタピンという 1 つの抗癌剤しか併用できなかったのですが、IMRT の使用により S-1 という、もう一つ抗癌剤の併用が可能となり、現在その効果の検証のため、第 II 相試験としてゲムシタピン+S-1 併用した IMRT 照射の臨床試験を行っています。

現在まで 11 人登録されており、そのうち 8 人が手術をされています。8 人のうち根治手術ができた方は 87% です。現在のところ比較的良好な成績が得られており、術後、肝転移再発のため 2 人が亡くなっていますが、他の患者さんは現在生存中です。従来なら長期生存の見込めない患者さんですので、この臨床試験の結果が待たれるところです。

中山：続いて膵癌に対する放射線治療の話をして

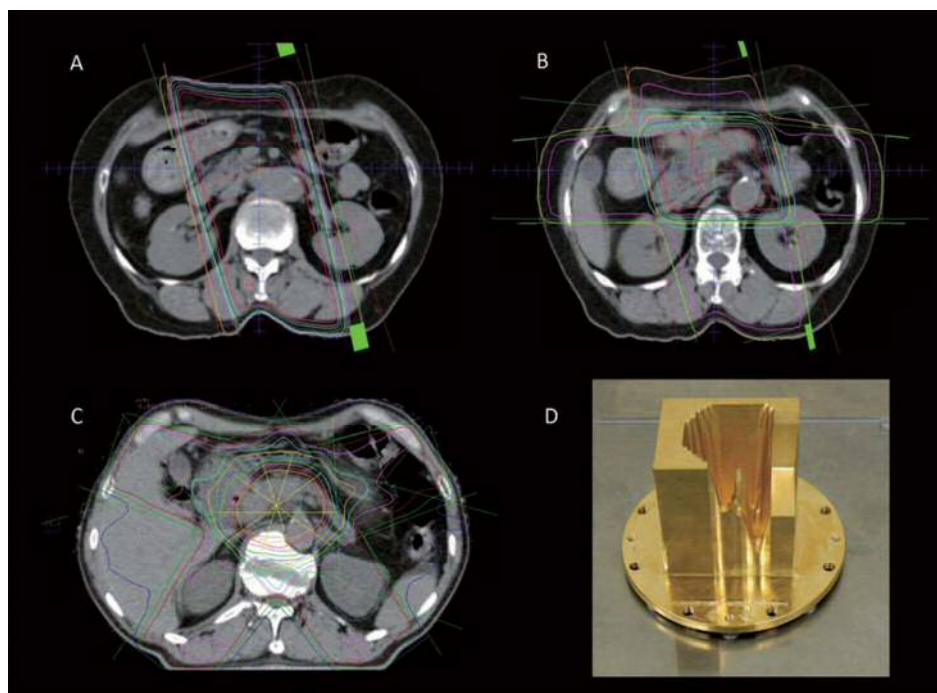


図7 A 前後対向2門の線量分布図。  
 B 4門照射の線量分布図  
 C IMRT（強度変調放射線治療）の線量分布図  
 D 補償フィルター

たします。

ヨーロッパからの報告に、術後の補助療法として、化学療法の単独治療を施行したほうが、化学放射線療法の施行より生存率が高かったと報告されました。この臨床試験は、問題があると批判されています。照射の方法が、前後対向2門という古典的な方法で、照射線量が40 Gyと少ない線量である点です。

放射線治療の流れは、AP PA field（前後対向2門）から3D conformal radiotherapy、IMRTに移行してきています。右が、前後対向2門の線量分布図です。前後に挟まれた照射部位では100%の放射線が当たります。左が4門照射です。これにより中心の照射部位から外れている箇所は5割ぐらいの線量に抑制することができます。しかし、相当量、胃や腎臓にも当たってしまいます。下がIMRTです。非常に複雑な形状をしています。腫瘍に対して線量がきちんと当たり、他には少ない線量しか当たらないということになります（図7）。胃等の重要臓器には5割以下に線量が落ちています。嘔気、嘔吐がほとんど起きず、外来での通院治療も可能です。

IMRTは、強度変調放射線治療といいます。通常は放射線が平坦に、に照射されるように調整します。

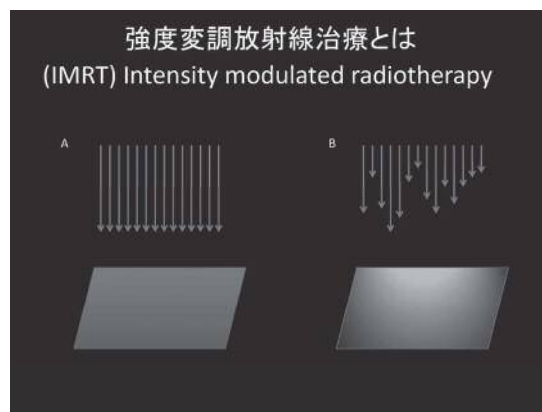


図8 強度変調放射線治療とは  
 A 通常照射は均一に照射する。B 強度変調照射は部位により照射の強度を変調させる。

強度変調というのは、放射線の出る強度を変え、ある箇所にはたくさん照射して、ある箇所には照射ないようにする（図8）。腫瘍には十分に照射し、危険臓器には照射を避けるようにします。その方法は、2つ代表的にあり、1つは補償フィルターを用いる方法です。フィルターの厚い部分は放射線の線量が落ち、薄い部分は線量が上がることになります。その他にMLC（multiple leaf collimator）という、リー

フの形状を何回も変えて、たくさん照射するところと照射しないところをつくる方法もあります。

腫瘍制御率はホジキンリンパ腫だと20-30 Gy、非ホジキンだと30-50 Gy、乳癌術後、顕微鏡的に残存していたら50 Gy、小細胞肺癌では50 Gyぐらいで制御可能ですが、声門癌になると腫瘍の大きさが数ミリぐらいしかありませんが、70 Gy必要となります。膀胱癌に対して40 Gyでは少ないこととなります。

放射線治療は休止しないことが重要で、治療期間の延長は制御率が低下します。癌の直径が1 cmの時に $10^9$ 個の細胞があるとすると、照射毎に癌細胞

が減少しますが、休止中には増殖するからです。

永川先生から紹介してもらいましたが、ゲムシタビンとS-1を併用して、膀胱癌の切除率の向上を図る試みをしています。放射線治療のみでは、治すことはできません。術前化学放射線療法により切除率を上げて生存率を向上させることが目的としています。

IMRTにより有害事象の発生が抑制されていますが、切除率、制御率についての結果が待たれるところです。

(徳植公一編集委員査読)