

膵癌の術中照射
—信州大学医学部附属病院における
4年間の治療成績—

武井一喜¹⁾ 伊津野 格²⁾ 小口正彦²⁾
鹿間直人²⁾ 佐々木 茂²⁾ 清野邦弘²⁾
滝沢正臣²⁾ 曾根脩輔²⁾ 野口 徹³⁾
金子源吾⁴⁾ 小林幹夫⁵⁾

- 1) 伊那中央総合病院放射線科
- 2) 信州大学医学部放射線医学教室
- 3) 信州大学医学部第1外科学教室
- 4) 信州大学医学部第2外科学教室
- 5) 信州大学医学部麻酔・蘇生科学教室

Clinical Evaluation of Intraoperative Irradiation for Pancreatic
Cancer -Evaluation of Therapeutic Results over 4 Years-

Kazuyoshi TAKEI¹⁾, Itaru IZUNO²⁾, Masahiko OGUCHI²⁾
Naoto SHIKAMA²⁾, Shigeru SASAKI²⁾, Kunihiro KIYONO²⁾
Masaomi TAKIZAWA²⁾, Shusuke SONE²⁾, Tohru NOGUCHI³⁾
Gengo KANEKO⁴⁾ and Mikio KOBAYASHI⁵⁾

- 1) *Department of Radiology, Ina Central Hospital*
- 2) *Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine*
- 3)4) *Departments of Surgery, Shinshu University School of Medicine*
- 5) *Department of Anesthesiology and Resuscitology, Shinshu University School of Medicine*

In this report, we described the therapeutic results of intraoperative radiation (IOR) in 27 patients with pancreatic carcinoma at Shinshu University Hospital during 4 recent years (1988-1991).

The twentyseven patients were composed of 7 with curative resection, 1 patient with non-curative resection and 19 patients who underwent conservative operations (CO-group). The median survival periods for all patients and the CO-group were 8.8 months and 7.7 months, respectively. Nine patients in the CO-group were treated with additional postoperative irradiation. The median survival periods of these patients and the rest of the CO-group were 5.6 months and 9.6 months, respectively, although previous reports showed prolongation of survival periods in patients with postoperative radiation. Our unfavourable result may be related to the fact that the cases subjected to postoperative irradiation contained more advanced patients compared with the rest of the CO-group. To clarify this, a comparable study with many cases will be needed. *Shinshu Med J 41: 205-210, 1993*

(Received for publication October 19, 1992)

Key words: pancreatic cancer, intraoperative radiotherapy
膵癌, 術中照射

I はじめに

今日、肺癌の術中照射 Intraoperative Radiotherapy (以下 IOR) は放射線治療装置とスタッフの整った施設であれば、ごく普通に行われる治療法となった。しかし、その方法は確立されたわけではなく、現在も症例ごとの反省に基づいた技術の改良を検討していかなければならない段階である。

信州大学医学部附属病院での肺癌 IOR は、1988年から開始された。対象は初期には非切除例のみであったが、その後局所制御率の向上を目的に切除例の腫瘍床に IOR が行われる場合もあふようになった。さらに、最近では非切除症例に対し、温熱療法の併用も試みられている。その背景には、従来、肺癌に対する放

射線治療は除痛効果による quality of life の改善はあっても、生存率の改善という点では否定的な見解が一般的であったが、最近では治療技術の進歩や照射法の工夫、新しい併用療法の開発などにより、治療効果の向上が期待されるようになったことがある。したがって本研究では、抗腫瘍効果、生存率の改善に関して、術後照射、温熱療法の併用などから、その成績を検討した。以下、これまでの当院の肺癌 IOR の治療成績と今後の展望などについて述べる。

II 対象および方法

対象は1988年1月から1991年9月の間に信州大学医学部附属病院において IOR が施行された肺癌27症例である (Table 1)。生存率の計算は Kaplan-Meier 法

Table 1 Pattern of therapy and results of all patients treated with intraoperative radiotherapy

No.	Case	Age	Sex	Operation	Postoperative Radiotherapy	Hyperthermia	Outcome
1	T.K.	64	F	non-resection	+	+	died (8m)
2	Y.K.	53	M	non-resection	+	+	died (3m)
3	B.T.	60	F	non-resection	+	-	died (9m)
4	Y.A.	77	F	non-resection	+	-	died (7m)
5	M.T.	53	M	non-resection	+	-	died (6m)
6	A.M.	63	F	non-resection	+	-	died (4m)
7	O.U.	71	M	non-resection	+	-	died (4m)
8	H.M.	66	M	non-resection	+	-	died (4m)
9	A.M.	60	M	non-resection	+	-	died (3m)
10	I.Y.	58	F	non-resection	-	-	died (32m)
11	G.T.	69	M	non-resection	-	-	died (14m)
12	H.T.	51	F	non-resection	-	-	died (11m)
13	S.Y.	71	M	non-resection	-	-	died (8m)
14	M.T.	65	F	non-resection	-	-	died (8m)
15	S.M.	70	F	non-resection	-	-	died (6m)
16	S.A.	62	F	non-resection	-	-	died (6m)
17	H.Y.	63	M	non-resection	-	-	died (5m)
18	M.M.	48	F	non-resection	-	-	died (3m)
19	A.S.	64	M	non-resection	-	-	died (1m)
20	Y.K.	62	F	resection	+	-	alive (15m)
21	M.K.	58	M	resection	-	-	died (21m)
22	N.Y.	62	F	resection	-	-	died (21m)
23	M.H.	72	M	resection	-	-	died (10m)
24	O.Y.	51	M	resection	-	-	died (6m)
25	N.F.	71	F	resection	-	-	died (4m)
26	N.Y.	78	M	resection	-	-	died (3m)
27	T.T.	66	F	incurable resection	+	-	died (6m)

Table 2 Tumor size and portal invasion evaluated by computerized tomography, ultrasonic image and angiography

T	1	2	3	4
IOR+POR	0	3	5	1
IOR alone	1	4	5	1
PV	0	1	2	3
IOR+POR	1	2	1	5
IOR alone	3	2	3	2

を、検定はGeneralized Wilcoxon法を用いた。

性別では男性13例、女性14例で、平均年齢は男性63.8歳（分布51歳～78歳）、女性62.8歳（48歳～77歳）、全体では63.3歳であった。

手術方法は、治癒切除が7例、非治癒切除が1例、バイパス術や胃摘除術のみ（以下非切除）が19例であった。非切除例の局所浸潤度は術前のCT、超音波、血管造影により判定した（Table 2）。

なお開腹時に腹膜播種が認められた症例にはIORは施行しなかった。

A 術中照射

照射方法は直線加速器（リニアック）の電子線を用いた。初期に使用した照射筒はリニアックに標準装備されていたもので、総て矩形か円形のスチール製であったために、照射野の設定に無理があったり、照射野内を直視できないなどの欠点があった。そこで、1990年からは透明な、アクリル製の照射筒に換え、形状では5角形のものを加えた。すなわち透明であるため、照射筒の外から照射範囲を確認でき、また5角形の照射筒を用いれば、原発巣のみならず腹腔動脈周囲リンパ節をも容易に含められるようになった。

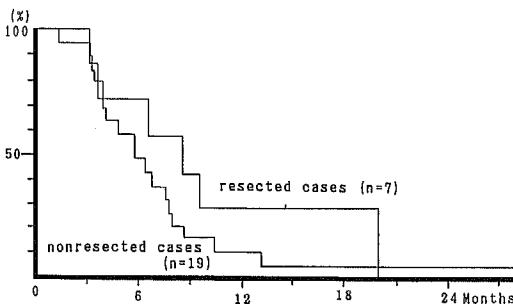


Fig. 1 Survival rates of all patients, according to resectable/nonresectable operations

電子線のエネルギーは術前のCT画像から腫瘍の大きさ（前後径）を計測して決定した。照射範囲も術前画像診断により予め見当をつけておき、開腹所見で最終的に決定した。

線量は、非切除例には20～35Gy、切除例には20～30Gyを線量率3 Gy/分で照射した。いずれの場合も、照射野内に多少なりとも十二指腸が含まれる場合には25Gyを越えないようにした。

B 術後照射 Postoperative Radiotherapy (以下POR)

11例においてIOR施行の数週間後から外部照射を追加した。この外部照射はリニアック10MV超高压X線を用い、1回2Gy、週5回の通常分割法による。線量はIORの線量と合わせて50Gyとなるようにした。たとえば、IORの線量が25Gyの場合には術後照射の線量は25Gyとした。

なお、術前照射は全例とも施行されていない。

C 温熱療法の併用

2例に対し、術後照射と温熱療法を併用した。腫瘍部位の直接的測温を行うために、開腹時に当院で開発した温度センサー挿入用ガイドカテーテルを腫瘍内に留置した。加温装置はサーモトロンRF-8を用い、週2回で計8回の加温を行った。

III 結 果

A 生存期間・抗腫瘍効果

27例中26例が死亡しており、死因は自殺1例、腫瘍死25例であった。最長生存例は治癒切除群では58歳男性で1年9ヵ月、非切除群では58歳女性で2年8ヵ月であった。1例は1年3ヵ月生存中である。

全症例の平均生存期間は8.8ヵ月であった。性別では男性7.0ヵ月、女性10.5ヵ月と女性が良好であった

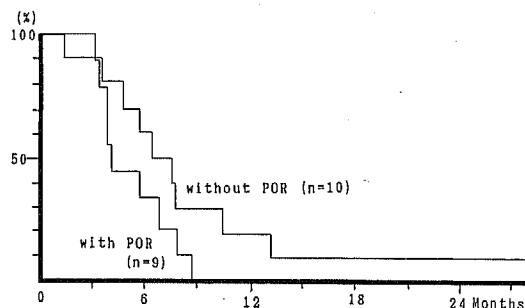


Fig. 2 Survival rates of patients with nonresectable pancreatic cancer according to POR

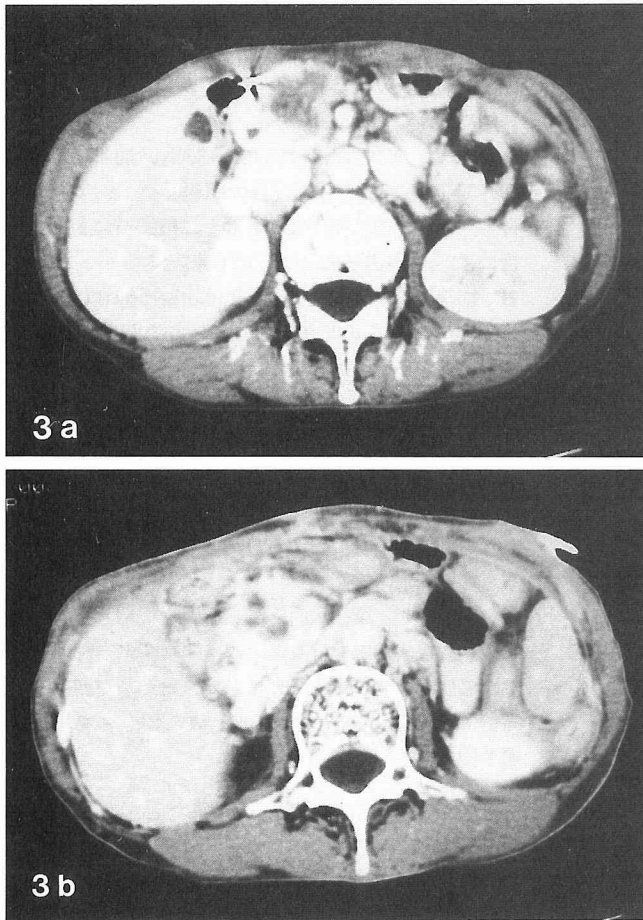


Fig. 3 CT images (a : before IOR, b : after IOR/POR/hyperthermia) Image b shows tumor regression and low density areas suggesting tumor necrosis.

($p=0.1452$).

手術式別では治癒切除群が10.8カ月、非切除群が7.7カ月と治癒切除群が良好であった ($p=0.3254$), (Fig. 1).

非切除の19例において、20Gy以上の術後照射を施行された9症例の平均生存は5.6カ月、非施行例は9.6カ月であった ($p=0.3262$), (Fig. 2).

温熱療法を併用した2例はそれぞれ3.5カ月8.4カ月で腫瘍死した。後者は術後照射終了時のCTで腫瘍径の軽度縮小と腫瘍壊死を反映すると思われる低吸収域の増大が認められた (Fig. 3).

B 疼痛軽減効果

術前からの疼痛に対し、術中照射と術中腹腔神経叢ブロックを併用した8例中7例で、疼痛の消失または軽快を得た (有効率88%)。

C 副作用

臨床所見上、明らかに術中照射に起因すると考えら

れる副作用は認められなかった。

IV 考 察

電子線を用いた膵癌へのIORは、1960年代に、AbeとTakahashi¹⁾, Abeら²³⁾により日本で開発された方法である。当初は外部照射の追加は行われておらず、その非切除例での平均生存月数は2~8カ月であった。この成績はバイパス術のみ施行した症例の平均生存月数約6カ月⁴⁾と大差はなく、IORは除痛効果はあるものの、延命効果については否定的であった。なお、当院の非切除例でIORのみの平均生存月数は9.6カ月であった。

その後、Shipleyら⁵⁾はIORに外部照射を加える方法を取り、22例でmedian survival timeは16カ月と報告した。その後の追試の成績は4~16.5カ月と開きが大きく⁶⁾⁻¹²⁾, 当院のIORと術後照射併用例の平均生存月数も5.6カ月で生存期間の延長は認めなかった。



Fig. 4 Setting of portal for IOR using pentagonal lucent tube

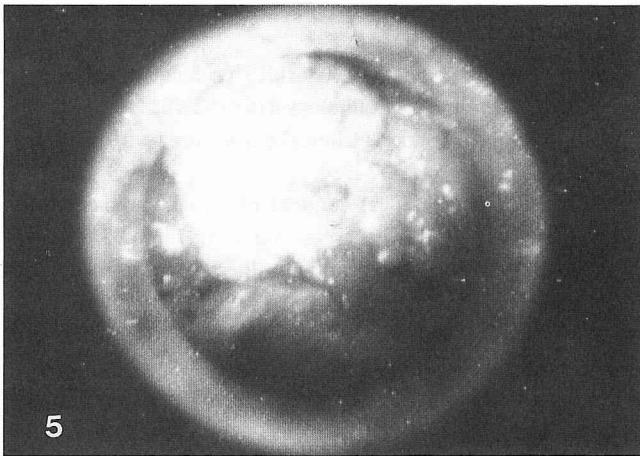


Fig. 5 Monitoring radiation field during IOR

このばらつきの原因は対照群の局所浸潤、遠隔転移などに差があるためと考えられている¹¹⁾¹³⁾。しかし、術後照射の追加により生存期間の延長を確認している報告の方が多く、小寺ら¹⁴⁾の実験報告により10~40Gyの1回照射では抗腫瘍効果は一時的であることが示されていることなどから、現在はIORに外部照射を追加することが標準となってきた。

当院において術後照射併用群の成績が非併用例群より不良であった原因としては、前者に局所浸潤が強い症例がやや多かった可能性が考えられる (Table 2)。いずれにせよ、まだ症例も少なく今後の検討が必要と考えられる。

温熱療法の追加による生存期間延長効果は今回の検討では明らかではなかったが、1例に腫瘍壊死を反映すると思われる低吸収域がCT上認められ (Fig. 3)、抗腫瘍効果が期待された。温熱療法は、膵癌組織に存在する放射線抵抗性の低酸素細胞に効果が大きいとき

れている¹⁵⁾。また、膵癌組織は正常組織に比べ血流の乏しい場合が多く¹⁶⁾、癌組織を選択的に加温することが比較的容易と考えられる。したがって、温熱療法の併用により局所制御成績の向上が期待でき、症例をつみ重ねて検討する必要がある。

癌性疼痛の中でも膵癌による痛みはことに激しく、奏効率の高い鎮痛手段が求められてきた。IORは鎮痛効果は一般に80%前後とされている¹³⁾。しかし、小高ら¹⁷⁾によればIORによる除痛効果は持続期間が1~3カ月と短いのが難点とされている。

ところで、術中神経叢ブロックは背部から針を挿入する傍脊椎法に比べ手技は容易であり、奏効率もIORと同程度で、有効期間は比較的長いとされている¹⁸⁾。したがって、術前に疼痛のあった症例のみならず、術後に腫瘍の再増大による疼痛出現の可能性のある症例まで適応になると考えられる。我々は、IORと術中神経叢ブロックの併用により8例中7例 (88%)に疼痛

の消失ないし軽減を得た。永続性のある鎮痛効果を得るためには原因に対する療法である術中照射と持続性に優れた術中神経叢ブロックを併用するのが妥当であろう。

また、当院では1990年7月より透明な材質による照射筒 (Fig. 4), 照射中の照射野確認システム (Fig. 5) を採用している。これにより照射野の設定, 確認が容易となり, 照射中に腸管等が照射野内に陥入した場合に迅速に処置することが可能となった。術後の合併症として問題であった難治性消化管潰瘍, 消化管出血等の副作用頻度の低下が期待できる。

なお, 晩発性障害については, 症例数が少ないうえ, 長期生存例を欠く現状では, 結論は出せない。経験の蓄積が必要であろう。

V ま と め

- 1 術中照射を施行した膵癌27症例の治療成績を報告した。
- 2 非切除例に対して術後照射追加による生存率向上は認めなかった。
- 3 温熱療法の追加により局所制御の向上が期待された。

文 献

- 1) Abe M, Takahashi M: Intraoperative radiotherapy. The Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 863-868, 1981
- 2) Abe M, Takahashi M, Yabumoto E, Onoyama Y, Torizuka K, Tobe T, Mori K: Techniques, indications, and results of intraoperative radiotherapy of advanced cancers. *Radiology* 116: 693-702, 1975
- 3) Abe M, Takahashi M, Yabumoto E, Adachi H, Yoshii M, Mori K: Clinical experiences with intraoperative radiotherapy of locally advanced cancers. *Cancer* 45: 40-48, 1980
- 4) Morrow M, Hilaris B, Brennan MF: Comparison of conventional surgical resection, radioactive implantation and bypass procedure for exocrine carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 199: 1-5, 1984
- 5) Shipley WU, Tepper JE, Warshaw AL, Orlow EL: Intraoperative radiation therapy for patients with pancreatic carcinoma. *World J Surg* 8: 929-934, 1984
- 6) 喜多みどり, 大川智彦, 後藤真喜子, 渡辺紀子, 関口健次, 池田道雄, 中村光司, 羽生富士夫: 切除不能膵癌に対する術中照射. *癌の臨床* 31: 833-838, 1985
- 7) 三好真琴, 秦 一雄, 上原 智, 松井正典, 瀬尾洋介, 古澤元之助, 原 泰寛, 安部宗頭: 膵癌の放射線治療. *癌の臨床* 31: 933-936, 1985
- 8) 御厨修一, 椎名丈城, 川井三郎, 織田敏次: 膵癌の放射線治療. *胆と膵* 6: 1115-1122, 1985
- 9) 西村 明, 飯田孔陽, 佐藤滋宏, 佐方周防: 膵癌治療の新しい動向 放射線治療—術中照射療法を中心に. *肝胆膵* 12: 17-22, 1986
- 10) 竜 崇正, 飯田孔陽, 西村 明, 磯野可一: 消化器癌 (膵, 胆道癌) に対する術中照射法の現状と問題点. *外科治療*, 63: 298-304, 1990
- 11) 田中良明, 竹下祥敬, 丹羽孝吉, 松田忠義: 膵癌術中照射症例の治療成績ならびに予後因子の解析. *日本医放会誌* 49: 614-621, 1989
- 12) 阿部光幸: 術中放射線療法に関する研究. 昭和59年度厚生省がん研究助成金による研究報告集, pp 500-502, 1985
- 13) 西村 明, 飯田孔陽, 佐方周防, 佐藤滋宏, 竹島 徹, 岩崎洋治, 大津裕司, 中野政雄: 膵癌の術中照射—その知見と臨床的意義—. *最新医学* 41: 1528-1539, 1986
- 14) 小寺太郎, 坂本澄彦, 松野正紀, 小針雅男, 赤石 敏: 膵癌術中照射療法に関する実験的検討. *日外会誌* 89: 1233-1240, 1983
- 15) 田中敬正: 温熱と放射線の併用効果. *癌と温熱療法 図説臨床癌シリーズ* 18: 31-38, 1987
- 16) 大橋計彦: 膵, 胆道癌の画像診断; 血管造影. *膵癌・胆道癌図説臨床癌シリーズ* 24: 53-59, 1988
- 17) 小高通夫, 竜 崇正, 碓井貞仁, 平沢博之, 浅野武秀, 山本義一, 長島 通, 佐藤 博: 消化器癌に対する放射線療法 (肝・胆・膵). *日外会誌* 85: 1067-1071, 1984
- 18) 栗原雄二郎, 壇健二郎: 腹腔神経叢ブロック (前方接近法) の適応と成績. *Pain Clinic* 10: 330-336, 1989

(4. 10. 19 受稿)