



Title	膀胱がんにおける術中照射の検討
Author(s)	河村, 正; 片岡, 正明; 高嶋, 成光 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1991, 51(12), p. 1442-1453
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17046
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

膵がんにおける術中照射の検討

国立病院四国がんセンター放射線科¹⁾, 外科²⁾, 病理³⁾

愛媛大学医学部附属病院放射線科⁴⁾, 第1外科⁵⁾, 第2外科⁶⁾

河村 正¹⁾ 片岡 正明⁴⁾ 高嶋 成光²⁾ 棚田 稔²⁾
万代 光一³⁾ 井上 賢二⁵⁾ 佐藤 元通⁶⁾ 武智 知子¹⁾
中川 裕章¹⁾ 赤宗 明久¹⁾ 小糸 光¹⁾ 稲月 伸一¹⁾
大串 郁代¹⁾ 伊東 久雄⁴⁾ 石根 正博⁴⁾ 浜本 研⁴⁾

(平成2年11月1日受付)

(平成3年3月25日最終原稿受付)

Intraoperative Radiation Therapy for Carcinoma of the Pancreas

Masashi Kawamura¹⁾, Masaaki Kataoka⁴⁾, Shigemitsu Takashima²⁾, Minoru Tanada²⁾,
Koichi Mandai³⁾, Kenji Inoue⁵⁾, Motomichi Satoh⁶⁾, Tomoko Takechi¹⁾,
Hirofumi Nakagawa¹⁾, Akihisa Akamune¹⁾, Hikaru Koito¹⁾,
Sinnichi Inatsuki²⁾, Ikuyo Ohgushi¹⁾, Hisao Itoh⁴⁾,
Masahiro Ishine⁴⁾ and Ken Hamamoto⁴⁾

Departments of Radiology¹⁾, Surgery²⁾, and Pathology³⁾, Shikoku Cancer Center Hospital,
Departments of Radiology⁴⁾, First⁵⁾ and Second⁶⁾ Surgery, Ehime University Hospital

Research Code No. : 606.6

Key Words : Intraoperative radiation therapy,
Carcinoma of the pancreas

From May 1978 to December 1989, 54 patients with pancreatic carcinoma underwent electron beam intraoperative radiotherapy (IORT). Three died of perioperative complications within a month. In 19 patients, liver metastasis and/or peritoneal dissemination became obvious at laparotomy. They therefore underwent IORT with palliative intent. Relief of pain was obtained in 12 of the 14 patients with pain (85.7%), although three of them were treated in combination with splanchnic nerve block.

Thirty-two patients with localized carcinoma underwent IORT with curative intent (total tumor resection in 6, partial resection in 6, and no tumor resection in 20). With additional IORT treatment, their survival was significantly ($p < 0.05$ during the 18th month) longer than that of 40 patients without IORT (total tumor resection in 13, partial resection in 9, and no tumor resection in 18). Among the patients without tumor resection, the 20 patients who underwent IORT survived significantly ($p < 0.05$ during the 7th month) longer than the 18 patients who did not. Twelve patients who underwent total pancreatectomy died earlier than the 23 patients treated with IORT in combination with partial tumor resection or no tumor resection (not significant). In 26 patients with partial tumor resection or no tumor resection, either additional external irradiation or IORT using a small field within a large field significantly ($p < 0.05$ during the 7th and 8th month) improved survival compared with IORT using a single field. Of the 20 patients without tumor resection, relief from pain was obtained in 18 of 19 patients with pain (94.7%), although two of them were treated in combination with splanchnic nerve block.

In terms of adverse effects possibly caused by IORT in 26 patients who survived longer than 6 months, gastrointestinal problems were serious in several (gastric ulcer in 2, duodenal stenosis in 1, gastric ulcer and duodenal stenosis in 1, and duodenal perforation and duodenal ulcer in 1).

In conclusion, our experience suggests that IORT can relieve patients of serious pain and improve survival in patients with localized pancreatic carcinoma.

緒 言

膵がんは従来より難治がんの一つとされている。最近、画像診断の進歩や腫瘍マーカーの応用¹⁾²⁾により診断は著しく向上し、早期発見できれば外科療法により良好な予後が得られるようになった³⁾。しかし、診断時には既に進行している例が大部分を占め、胆道バイパスなどの姑息的手術に終始するケースが多い。また、幸い切除できても、経過中に肝転移や腹膜播種をきたし易く、予後不良である^{4)~6)}。

ほかに放射線療法や化学療法も行われているが、それらの成績もきわめて不良である^{7)~9)}。胃、十二指腸、肝や腎などの放射線耐容性の低い臓器が隣接して存在し、外照射では高線量の照射は困難である。それゆえ、放射線療法を治療成績の改善に結びつけるのは容易ではなかった。この困難を打開するために、病巣部に正確に高線量を照射する方法¹⁰⁾¹¹⁾、抗がん剤の併用⁷⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾、原体照射¹²⁾や組織内照射^{13)~15)}などが臨床応用され、局所制御の改善が図られている。手術の際に電子線を用いて照射する術中照射も高線量を病巣部に限局して照射する方法として考案された¹⁶⁾¹⁷⁾。術中照射は多くの施設で最近盛んに行われ、その成果が報告されている^{12)17)~31)}。膵がんの予後を改善する目的で、著者らは昭和53年5月より術中照射を行っている。本論文では、その成績を報告し、術中照射の意義を検討した。

対象と方法

昭和53年5月から平成元年12月末までに国立病院四国がんセンター21例と愛媛大学医学部附属病院33例の膵がん計54例に術中照射を行った。対照として同時期に手術した局所限局・非術中照射40例を用いた。

Table 1に術死(術後1カ月以内の死亡)3例を除く術中照射51例と、対照とした局所限局・非術

Table 1 Characteristics of patients with carcinoma of the pancreas treated with or without IORT

	Distant metastasis		Localized carcinoma	
	IORT		No IORT	
Total	19	32	40	
Sex(male/female)	12/7	16/16	25/15	
Age(yrs)	38-73	43-81	38-79	
Average(yrs)	63.7	62.4	62.2	
Location				
Head	5	16	22	
Body	2	4	6	
Tail	0	0	1	
Head-body	5	8	7	
Body-tail	7	4	1	
Head-body-tail	0	0	3	
Stage				
I	0	2	6	
II	0	5	8	
III	0	25	26	
IV	19	0	0	

Table 2 Distributions of surgical procedure for patients with carcinoma of the pancreas treated with or without IORT

	Distant metastasis		Localized carcinoma	
	IORT		No IORT	
Total	19	32	40	
Extent of tumor resection				
Total resection	0	6(1*)	13	
Partial resection	0	6(5*)	9	
No resection	16(3*)	20(12*)	18(2*)	
Palliative resection	3	0	0	
Surgical procedures				
Total pancreatectomy	0	3(3**)	9(3**)	
Pancreaticoduodenectomy	0	6	12	
Distal pancreatectomy	3	3	1	
Gastrectomy	10(2*)	26(15*)	22	

IORT; intraoperative radiation therapy,

*: patients treated in combination with external radiation therapy,

** : partial tumor resection.

Table 3 Summary of data on radiation therapy for patients with carcinoma of the pancreas treated with or without IORT

Total	Distant metastasis		Localized carcinoma		
	IORT		32	No IORT	
	19			40	
ERT	1	2 ⁺	17	1 ⁺	2
Resection	0	0	6	0	0
Dose(Gy)	—	—	24—50	—	—
Average(Gy)			35.3		
No resection	1	2 ⁺	11	1 ⁺	2
Dose(Gy)	18	18 ⁺ , 30 ⁺	20—45	30 ⁺	60, 60
Average (Gy)			37.9		
IORT	14	5 ⁺	27	5 ⁺	0
Resection	1	2 ⁺	12	0	0
Dose(Gy)	27	28.1 ⁺ , 39.4 ⁺	16.2—31.5	—	—
Average(Gy)			22.4		
No resection	13	3 ⁺	15	5 ⁺	0
Dose(Gy)	16.2—39.4	33.8 ⁺ —39.4 ⁺	16.2—33.8	33.8 ⁺ —39.4 ⁺	—
Average(Gy)	26.8	37.5 ⁺	22.4	38.3 ⁺	

ERT; external radiation therapy,

SL; a small field within a large field,

* ; patients treated with IORT using SL method.

中照射40例の性別, 年齢, 占拠部位, 病期(UICC・TNM分類)について, また, Table 2に手術, Table 3に放射線療法について概要を示す。

遠隔転移例では除痛などの姑息的目的で術中照射を行ったが, 3例には原発巣のみの姑息的切除(Palliative resection)も併用した。局所限局例のうち膵全摘3例は肉眼的に腫瘍が残存した。局所限局・非術中照射では2例に術後外照射を行った。膵全摘9例中3例は腫瘍が残存した。術中照射2例で十二指腸空腸曲部狭窄をきたし, 1例は2カ月後, 1例は12カ月後に胃空腸吻合をした。その際に再び8MeV電子線で各々16.9Gy, 20.2Gyを術中照射した。

照射装置は東芝製ライナック LMR 15を用いた。術中照射は切除例では8MeV電子線で, 非切除例では15MeV電子線で行い, 術中照射の病巣線量は90%領域で示した。

病巣が切除可能な場合, 可及的に切除し, 腫瘍床や再発の可能性のある部位に術中照射を行った。腫瘍残存例では残存病巣を中心に照射した。術中照射に引き続いて胃空腸吻合や胆管空腸吻合などの再建を行った。切除不能な例では, 胃切除

や大網・小網の結紮切離などの外科的操作により病巣を露出し, 術中照射を行った。

一部の症例であるが, 非切除例で十二指腸や横行結腸間膜などに浸潤があった場合, あるいは切除例で残存病巣があった場合に, 大川ら³²⁾の外照射における Field within a field (F-f) 法を参考にし, 直径8~10cmの円筒形ツープスで広く11.3~16.9Gy照射し, 引き続いて主病巣あるいは残存病巣に限局した小さな照射野で照射し, 総線量として28.1~39.4Gyを照射する方法 Small field within a large field法(SL法と表現する)を採用した。また, 通常術中照射と外照射(10Gy以上)を併用した例では, 術中照射は主病巣に限局した照射野にて, 十二指腸や横行結腸間膜の浸潤部は除外して行い, 術後に外照射を10MeV X線により前後対向2門で一回線量1.8~2.0Gyで行った。

遠隔転移19例ではSL法による術中照射が5例あった。外照射併用が3例で, そのうちの2例はSL法による術中照射であった。局所限局・非切除20例では外照射併用12例, 通常術中照射4例で, SL法による術中照射は5例(外照射30Gy併用1

例)あった。局所限局・切除12例では外照射併用と通常の術中照射が各々6例であった。

治療効果は除痛効果、生存期間、腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)で検討した。生存期間は手術日から起算し、生存率はKaplan-Meier法で求めた。追跡調査最終日は平成2年10月15日で、最低観察期間は327日である。生存曲線の有意差の検定はGeneralized Wilcoxon法と生存率の標準誤差による検定で行った³³⁾。また、局所限局・非切除・術中照射例(照射後1年未満の生存例を除く)で照射後1カ月と6カ月後の腫瘍マーカー(CEA 17例, CA19-9 16例)の推移を検討した。

結 果

(1) 術死

術死は3例あった。1例は肝不全で死亡した。1例は十二指腸第一部に浸潤があった。胃切除後に28.1Gyを術中照射し、ビルロート第2法で再建したが、浸潤のため十二指腸断端部の閉鎖が困難で、縫合不全・出血にて21日後に死亡した。1例は膵全摘後の腫瘍床に33.8Gy術中照射した。28日後に腹腔内出血で死亡した。剖検では腫瘍床の軟部組織が広範に壊死していた。

(2) 除痛効果

遠隔転移19例は姑息的目的であった。3例では除痛を目的に主病巣の姑息的切除も行った。残りの16例では有痛14例(腹腔神経叢ブロック併用3例)で、12例(85.7%)に除痛効果があった。

局所限局・非切除・術中照射20例では有痛19例(腹腔神経叢ブロック併用2例)で、18例(94.7%)に除痛効果があった。

(3) 生存期間

Fig. 1に術中照射を行った局所限局32例と遠隔転移19例および対照群(局所限局・非術中照射)40例の生存曲線を示す。局所限局・術中照射例の生存期間中央値MST(Median survival time)は301日、最長生存は1,833日であった。遠隔転移例のMSTは94日、最長生存は227日で、きわめて予後不良であった。局所限局・非術中照射例ではMSTは234日、最長生存は2,240日であった。局所限局例の生存率は、術中照射例と非術中照射例の各々について、1年46.9%と27.5%、2年21.6%

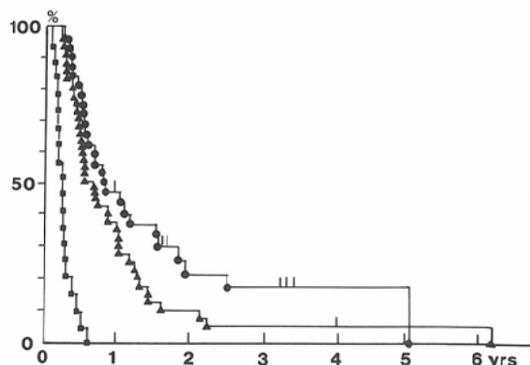


Fig. 1 Survival curves of patients with distant metastasis and those of patients with localized lesions treated with or without IORT.

■: patients with distant metastasis treated with IORT (n=19), ●: patients with localized lesions treated with IORT (n=32), ▲: patients with localized lesions treated without IORT (n=40), yrs: years.

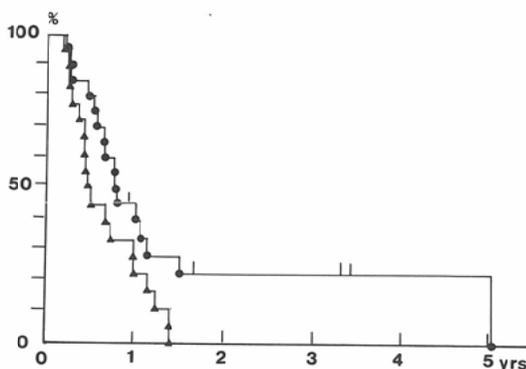


Fig. 2 Survival curves of patients with localized lesions treated with no tumor resection; those of patients with or without IORT.

●: patients treated with IORT (n=20), ▲: patients treated without IORT (n=18).

と10.0%、3年以上5年が17.3%と5.0%で、術中照射例の方が予後良好であった(Generalized Wilcoxon法では有意差なし、生存率の標準誤差による検定では18カ月で有意、 $p < 0.05$)。

Fig. 2に局所限局・非切除例について、術中照射20例と非術中照射18例の生存曲線を示す。術中照射例ではMSTは301日、最長生存は1,833日であった。非術中照射例ではMSTは186日、最長生存は516日であった。生存率は、術中照射例では1

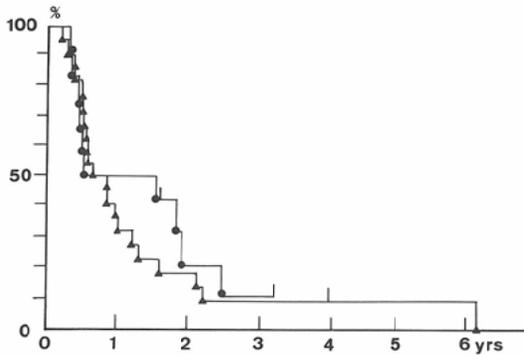


Fig. 3 Survival curves of patients with localized lesions treated with tumor resection; those of patients with or without IORT.

●: patients treated with IORT (n=12; 6 with total tumor resection, 6 with partial tumor resection), ▲: patients treated without IORT (n=22; 13 with total tumor resection, 9 with partial tumor resection).

年45.0%, 2年以上5年が22.5%であった。非術中照射例では1年22.3%で、2年以上の生存はなく、術中照射例の方が予後良好であった(Generalized Wilcoxon法では有意差なし、生存率の標準誤差による検定では7カ月で有意、 $p < 0.05$)。

Fig. 3に切除例について、術中照射12例(腫瘍全切除6例、腫瘍残存6例)と非術中照射22例(腫瘍全切除13例、腫瘍残存9例)の生存曲線を示す。術中照射例のMSTは571日、最長生存は1,183日であった。非術中照射例のMSTは309日、最長生存は2,240日であった。生存率は術中照射例では1年50.0%, 2年20.9%, 3年10.5%で、4年以上の生存はなかった。一方、非術中照射例では1年31.9%, 2年18.2%で、3年以上5年が9.1%であった。術中照射例の方が有意差はなかったがやや予後良好であった。腫瘍残存6例中1年以上の生存は1例で、1年11カ月後に死亡した。剖検では局所は良く制御され、炎症細胞の浸潤、高度の線維化、脂肪化などが認められた。

Fig. 4に膵全摘12例(腫瘍全切除6例、腫瘍残存6例そのうち3例は術中照射併用)と、完全切除例を除く局所限局・膵非全摘・術中照射23例(腫瘍残存3例、非切除20例)の生存曲線を示す。膵全摘例のMSTは199日、最長生存は815日であ

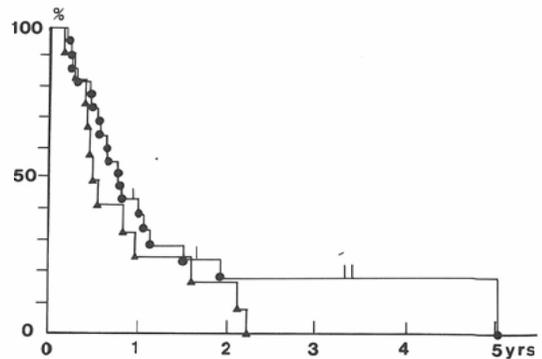


Fig. 4 Survival curves of patients with localized lesions treated using IORT without total pancreatectomy in comparison with those of patients with total pancreatectomy.

●: patients treated using IORT without total pancreatectomy (n=23; 3 with partial tumor resection, 20 with no tumor resection), ▲: patients treated with total pancreatectomy (n=12; 6 with total tumor resection, 3 with partial tumor resection, and 3 with partial tumor resection in combination with IORT).

た。膵非全摘・術中照射例のMSTは287日、最長生存は1,833日であった。生存率は膵全摘例では1年25.0%, 2年16.7%で、3年以上の生存はなかった。膵非全摘・術中照射例では1年43.5%, 2年以上5年が18.2%であった。膵非全摘・術中照射例の方が有意差はなかったがやや予後良好であった。

Fig. 5に完全切除例を除く局所限局・術中照射26例について、外照射併用16例と、SL法による術中照射5例、および通常の術中照射5例の生存曲線を示す。外照射併用例のMSTは287日、最長生存は1,833日であった。また、SL法による術中照射例のMSTは370日、最長生存は556日であった。通常の術中照射例のMSTは173日、最長生存は301日であった。生存率は、外照射併用例では1年43.8%, 2年以上5年が27.4%であった。SL法による術中照射例では1年60.0%で、2年以降の生存はなかった。また、通常の術中照射例では1年以上生存はなかった。外照射併用例とSL法による術中照射例とでは有意差はなかったが、両者とも通常の術中照射例と比較して予後良好で

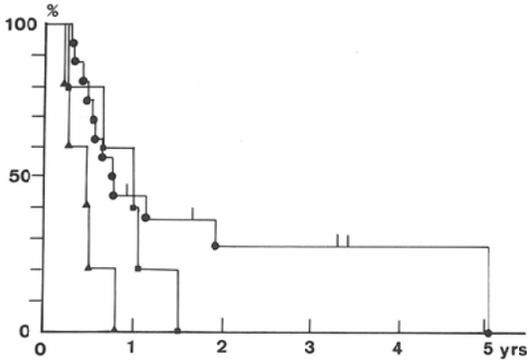


Fig. 5 Survival curves of patients with localized lesions treated with IORT using various techniques.
 ● : patients treated with IORT in combination with ERT (n=16 ; 5 with partial tumor resection, 11 with no tumor resection), ■ : patients treated with IORT using SL method (n=5 ; 5 with no tumor resection), ▲ : patients treated with IORT using a single field (n=5 ; 1 with partial tumor resection, 4 with no tumor resection).

あった（生存率の標準誤差による検定では7～8カ月で有意, $p < 0.05$ ）。外照射併用例に長期生存が認められた。

(4) 腫瘍マーカーの推移

局所限局・非切除・術中照射例でCEAとCA19-9の推移を検討した。

Fig. 6に17例のCEAの推移を示す。

1年以内に死亡した9例をAに示す。4例は治療前高値で、2例は6カ月以内に死亡した。また、2例は一旦低下したが再上昇した。治療前低値であった残りの5例中2例はやや上昇を示し6カ月以内に死亡した。3例は正常を推移した。

1年以上生存した8例をBに示す。3例が各々1年9カ月、3年5カ月、3年6カ月後現在生存中である。やや高値であった2例中1例は再上昇し1年2カ月後にがん死した。1例は軽度上昇を示したが、3年5カ月後現在経過良好である。

Fig. 7に16例のCA19-9の推移を示す。

1年以内に死亡した8例をAに示す。5例は治療前高値であった(1,000U/ml以上)。この5例中4例は照射後も高値を維持した。また、1例は正常値まで低下しなかった。いずれも6カ月以内に

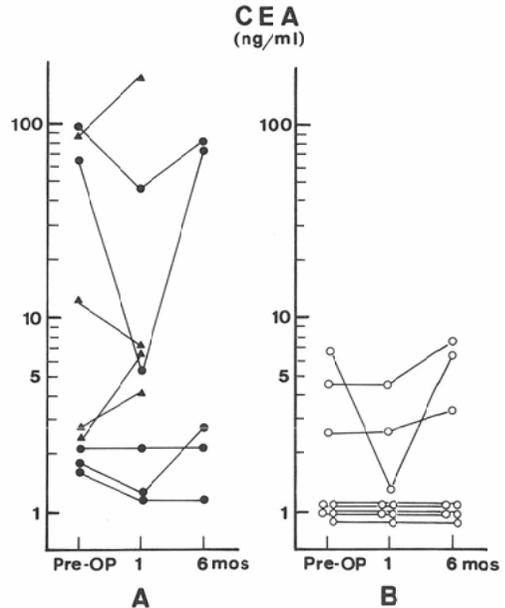


Fig. 6

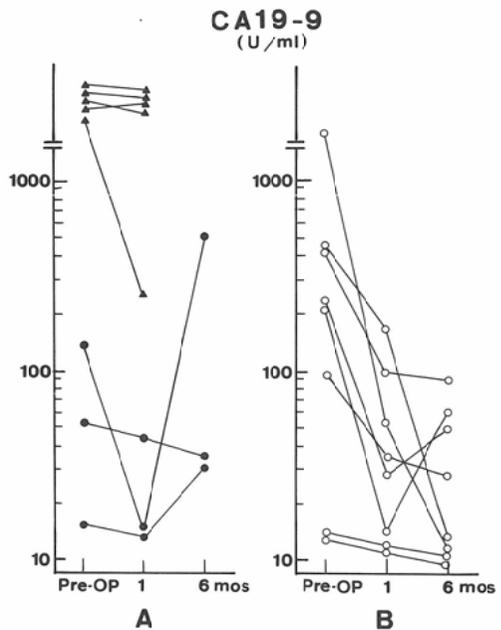


Fig. 7

Fig. 6 and Fig. 7 Changes of CEA (Fig. 6) and CA19-9 (Fig. 7) in the 1st and 6th month after IORT in patients with localized lesions treated with IORT and no tumor resection.

▲ : values in patients who died within 6 months after IORT, ● : those in patients who survived longer than 6 month, but died within a year, ○ : those in patients who survived longer than a year.

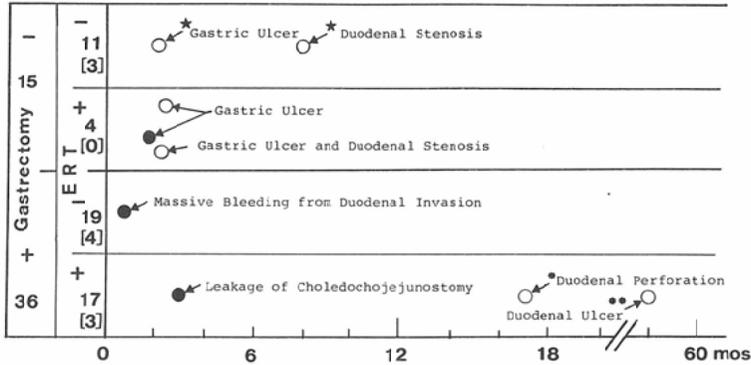


Fig. 8 Gastrointestinal troubles and the time of occurrence in 51 patients treated with IORT.

●: those in patients who died within 6 months, ○: those in patients who survived longer than 6 months, + and -: with and without, ERT: external radiotherapy, mos: months, ★ and number in parenthesis: patients treated with IORT using SL method, ※ and ※※: troubles in the same patient.

死亡した。6カ月以上生存した3例中1例は再上昇し、1例は僅かに下降を示し、1例はやや上昇した。

1年以上生存した8例をBに示す、いずれも1カ月後に治療前値と比較し低下した。6カ月後に再上昇した2例は各々1年後、1年6カ月後にがん死した。6カ月後に正常値まで下降しなかった1例も1年2カ月後にがん死した。6カ月後に正常値を示した5例では、3例が各々1年9カ月、3年5カ月、3年6カ月後現在生存中である。2例は術中照射が原因と思われる消化管出血で死亡した。このうちの1例は5年生存した。

(5) 合併症

非切除36例中4例(11.1%)で術中照射直後に血清アミラーゼ値の上昇が一過性に認められた。重症下痢が2例あった。

Fig. 8に術中照射に関連すると推察される消化管障害について、外照射の有無、胃切除の有無と、障害の発生時期を示す。括弧内の数字と★印はSL法による術中照射を示す。術中照射51例中胃非切除が15例、胃切除36例であった。外照射併用は21例あり、胃非切除15例中4例、胃切除36例中17例であった。消化管障害は6カ月以内の死亡25例では、胃潰瘍1例、十二指腸浸潤部の壊死・大量出血1例、胆管空腸吻合部縫合不全1例で

あった。6カ月以上の生存26例では、胃潰瘍2例、1例が胃潰瘍と十二指腸空腸曲部狭窄例で、十二指腸空腸曲部狭窄1例、1例が十二指腸空腸曲部穿孔と十二指腸潰瘍例であった。

遠隔転移19例中、胃切除10例では重症下痢1例と術中照射27Gy後に十二指腸の浸潤部から大量出血した1例があった。胃非切除9例で胃潰瘍が2例あり、1例は外照射併用、1例はSL法による術中照射であった。2例とも術中照射2カ月後であった。

局所限局・非切除20例中、胃非切除・外照射併用3例では胃潰瘍が2例あった。この2例中1例では同時に十二指腸空腸曲部の狭窄があり、胃空腸吻合を行った。SL法による術中照射をした胃非切除1例に、重症下痢と十二指腸空腸曲部の狭窄があった。胃切除・外照射併用9例中1例で、照射1年5カ月後に十二指腸空腸曲部が穿孔した。5年生存したが、十二指腸乳頭部付近の潰瘍から出血し死亡した。

この例は57歳、男性、膵頭部がんで、十二指腸第二部浸潤部の生検で高分化腺がんと診断された。T₃(8×7×5cm)、S₃、CH₃、V₃、DU₃で、切除不能であった。胃と胆嚢を切除後に、15MeV電子線により直径8cmの円筒形チューブで術中16.2Gy照射した。引き続きピルロート第2法

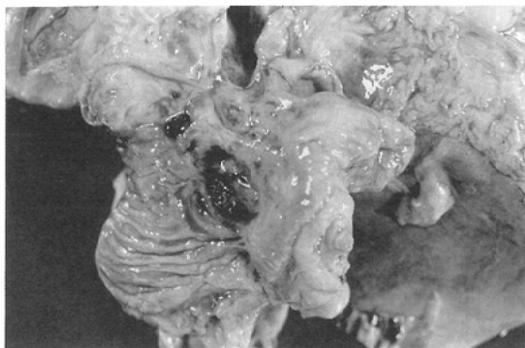


Fig. 9 A 57-year-old male with unresectable carcinoma of the pancreatic head (Ph, T₃, S₃, CH₃, V₃, H₀, P₀, N₀, DU₃). Specimen of endoscopic biopsy from the duodenal invasion revealed well differentiated adenocarcinoma. The patient underwent IORT of 16.2Gy followed by the external radiation therapy of 39.6Gy (1.8Gy a day). One year and 5 months after IORT, the patient underwent laparotomy due to the perforation of the flexura duodenojejunalis. The patient was doing well in spite of operation again, but died of gastrointestinal bleeding after 5 years of IORT. The autopsy revealed ulcerations around the Ampulla of Vater. Microscopically, no tumor cells were found.

と胆管十二指腸吻合で再建した。術後外照射を11×9cmの照射野にて一回線量1.8Gyで39.6Gy行った。照射1年5ヵ月後に十二指腸空腸曲部が穿孔し、大網により縫合閉鎖した。その後も経過良好であったが、照射後4年10ヵ月目に入院し、吐血・下血を繰り返し死亡した。5年生存した。剖検では十二指腸乳頭部付近に出血性潰瘍があった(Fig. 9)。剖検材料の病理学的検討ではがん細胞は認められなかった。

局所限局・切除12例のうち、膵全摘1例で術中照射22.5Gyと外照射24Gyを行い、3ヵ月後に腹腔内出血で死亡した。剖検で胆管空腸吻合部縫合不全があった。

考 案

膵がんは最初に外科療法が行われることが多い。しかし、進行例が大部分を占めるため、黄疸や疼痛の軽減を目的とする姑息的手術に終始する場合がしばしばある。切除可能であっても遠隔転

移を起こし易く予後は悪い。放射線療法も、放射線耐容性の低い臓器が周囲に存在するため高線量の外照射は困難で、治療成績の向上にあまり結びついていない。局所制御の改善を目的に、限局した範囲に高線量を照射する方法として、電子線による術中照射が開発され¹⁶⁾、膵がんでも、その成果が報告されている^{12)17)~31)}。

術中照射においては直視下に病巣が確認できる。そのため、正確な照射野が設定可能で、小腸などの耐容線量の低い臓器を照射野から圧排回避させ、障害を最小限にとどめることができる。術中照射の適応としては、以下の3つの場合がある¹⁶⁾。切除不能例では、主病巣に照射し延命および対症的効果を期待する。主病巣は切除できたが、がんが血管などに癒着し残存した場合は、残存病巣に照射し根治をめざす。完全切除が可能であった例では、microscopicな病巣に照射し遠隔成績の向上を図る。

進行膵がんの予後はきわめて不良である。それゆえ、著者らは根治性の有無よりはむしろ除痛などの現実的な利益を重視し、術中照射を開始した初期は遠隔転移例も対象とした。当然のことながら、遠隔転移例はきわめて予後不良で、延命効果はあまり期待できない結果であった。しかしながら、疼痛に対する術中照射の効果は著明であった。一方、最近では、終末期医療が充実し神経叢ブロックや麻薬性鎮痛剤の使用により疼痛対策も比較的容易となった。画像診断の進歩により肝転移などは術前に指摘されることが多くなった。また、患者の一般状態に手術侵襲が与える悪影響も決して無視できない。これらのことから、現時点の方針としては、術前に遠隔転移が指摘された例は術中照射の適応外¹²⁾²³⁾とし、鎮痛剤あるいは神経ブロックと外照射を併用して除痛を図っている。しかし、これは固定方針ではなく、遠隔転移例でも疼痛の頑固な場合には、術中照射は侵襲的ではあるが有力な除痛手段であり、腹腔神経叢周囲のがん病巣に行っている。

本検討では、局所限局・非切除例において、術中照射の有無が生存曲線上で有意となるのは1年半以降からであった。局所限局・非切除・術中照

射例における CA19-9 の推移の検討で、6 カ月以内に死亡した 5 例は照射前に高値で、4 例は照射後も高値を維持した。1 例は照射により低下したが正常域にはならなかった。これらの結果は、がんが術中照射の作用範囲を越えて進展していたが、臨床的には指摘できず局所限局とされた例が混在し、治療後早い時期に遠隔転移が顕在化したことによるものと推察される¹¹⁾¹⁴⁾。

術中照射の局所効果については、CT による検討で、著しい腫瘍縮小効果が認められている²⁷⁾。また、剖検による病理学的検討では照射されたがん細胞の壊死や結合織の線維化が認められ、局所効果の著明なことが明らかにされている²⁷⁾³⁴⁾。著者らは一次効果を腫瘍マーカーの推移により検討した。その結果、CA19-9 は 1 年以上生存した局所限局・非切除・術中照射 8 例のうち治療前に高値であった 6 例では術中照射により低下し、局所効果をよく反映していた。また、非切除・術中照射例中に 5 年生存が 1 例あり、剖検による病理学的検討では、がん細胞は消失し認められなかった。これらの結果から局所限局例は術中照射の良い適応と考えられた。そして、がん病巣の切除を行わず術中照射を主体に治療した例でも治癒の可能性が存在することが示された。本検討は術中照射の検討としては preliminary なものであり、今後、経験を積み、的確な適応の選択、至適な線量の決定や照射野の設定を行うことにより、治療成績の向上が更に期待できるものと思われる。

がんの切除と術中照射の併用についての検討は重要な課題と思われる。著者らは症例数が少ないため完全切除例と残存例を合わせて切除例として検討した。その結果、術中照射例の方が非術中照射例に比べて有意差はないがやや予後良好であった。残存病巣に術中照射を行った 6 例中 1 年以上の生存は 1 例で、1 年 11 カ月後に死亡した。剖検では局所は良く制御されていた。文献的には、進行胃がん例であるが、原発巣は切除可能であったが、腹腔動脈周囲や膵頭部の浸潤部位の郭清が不十分で非治癒切除に終わり、術中照射により 5 年以上再発なく生存している例も報告されている¹⁶⁾。膵がんでは、安江ら²⁵⁾はがんが残存した 4 例

に術中照射を行い、そのうちの 2 例で 4 年 1 カ月と 3 年 2 カ月の長期生存を報告し、腫瘍残存例にも有効であることを示した。これらのことから、がんが残存した場合でも術中照射により治癒の可能性が残されていることが示唆された。残存病巣に照射し根治をめざす意義は大きいと思われる。一方、金光ら³⁰⁾は拡大手術と併用して、5 年生存率 29.0%、肉眼的治癒切除例に限ると 5 年生存率 40.0%と、著明な予後の改善を報告し、n₁ または III 期までを良い適応としている。膵がんでは完全切除と信じられた例でも microscopic ながん病巣の残存の可能性が指摘されている³⁵⁾。それゆえ、完全切除例の場合にも切除と術中照射の併用は根治性の向上を図る上で有望と思われる。

小野寺²⁰⁾は、少なくとも ew (+) や広範な血管切除を必要とするような症例では、大きな手術よりも術中照射という姑息的手段の方が、むしろ安全度も高く治療効果も優れ、概して比較的良好な状態で家庭生活のできる期間が長いとしている。本検討において、完全切除を除く局所限局・膵非全摘・術中照射例の予後は、膵全摘例と比較して有意差はないがほぼ同等かやや良好であった。この結果は、膵全摘という大手術に伴う患者管理上の困難さを反映したものと思われる。手術を小規模にとどめて術中照射を併用するか、大手術を行うかは、二者択一となる場合もあると思われる。患者個々の諸条件を考慮しながら、慎重に判断すべき重要な課題と考えられる。

術中照射による消化管病変について、西村ら²⁸⁾は限られた範囲の照射では胃や十二指腸のびらん、潰瘍、出血などは胃切除や胆道バイパスが適切に行われている限り防止できるとしている。著者らの成績は、臨床例での検討であるが 51 例中 8 例 (15.7%) に消化管病変が認められ、術中照射との関連が考えられた。胃非切除 15 例中 4 例では比較的早い時期に胃潰瘍が発生した。術中照射の際には、慎重に消化管を退避しているが、胃の一部分が照射野内に滑り込んだ可能性も否定できなかった。本家ら³¹⁾による照射野確認用テレビモニターシステムを利用すると照射中のトラブルに即時に対応することが可能である。正確な治療を実

現し、消化管障害などの合併症の減少を図るにはこのシステムは術中照射には必須と考えられる。

十二指腸第一部から第三部にかけての内側壁は隣に隣接している。そのため、病巣を十分に照射野に含めようとするとう十二指腸の一部が照射されることになる²³⁾。その結果、下血や十二指腸の潰瘍、穿孔、狭窄などが起こる¹⁷⁾¹⁸⁾²²⁾²⁹⁾。本検討でも、がん浸潤のない十二指腸に狭窄2例、穿孔1例があり、この3例とも十二指腸空腸曲部であった。狭窄2例は、臍体部を中心とした病巣であるため、隣接する十二指腸空腸曲部が照射野から退避しきれなかったことによると思われる。

膵がんの場合、十二指腸の耐容線量が術中照射の線量を決定する¹⁹⁾²⁸⁾³⁵⁾。犬を用いた研究³⁶⁾であるが、十二指腸は術中照射25Gyと術後外照射50Gyでは135日後には耐容可能であったが、術中照射の線量が32.5Gy以上になると潰瘍が生じ、生存率が低下した。しかし、晩期の消化管障害については検討していない³⁶⁾。秦ら²⁹⁾は、剖検例で、局所進行非切除膵がん患者の生存期間の延長に伴い、びらん、潰瘍、時には穿孔に至る消化管病変の多発を指摘し、照射の関与を検討した。その結果、外照射併用例の剖検22例中12例(55%)に潰瘍以上の消化管病変を認めた。特に、予後良好な例に高率であることを指摘し、膵がんに伴う病態、すなわち炎症の存在、糖尿病の併発、吻合術後の状態であることなどの諸因子の関連も否定できないとしている²⁹⁾。予後の改善に伴って、長期間生存した場合の正常組織の耐容性の検討が重要な課題となると考えられる。

著者らの検討で、局所限局・非切除例に5年生存が1例あった。照射線量は術中照射16.2Gyと術後外照射39.6Gyであり、少な目な線量であったが、剖検での病理学的検討ではがん細胞は認められなかった。この所見は、胃がん比べて膵がんは若干放射線感受性が高いとの指摘¹⁷⁾を支持するものと思われる。しかし、この例では、照射後相当の期間において十二指腸の穿孔や潰瘍が発生した。長期間生存した場合には、少な目な線量でも、臨床上的問題となる可能性が考えられた。今後の課題として、局所制御に必要なかつ十分な線量の

検討が急務であるが、当面は、長期生存が期待できる例では照射野と照射線量は慎重に決定し、むしろ控え目に設定すべきと考えられる。

一回大線量を用いる際には、周辺組織の耐容線量が問題となる。がん浸潤がある場合、その反応は更に予測困難となると思われる。本検討で、十二指腸粘膜のがん浸潤が術中照射27Gyで壊死状となり、この部位から大量出血して死亡したと考えられる例があった。この経験から著者らは十二指腸のがん浸潤の対策として、比較的少ない線量で浸潤部を含んで広く照射した後、病巣に局限して追加照射する方法を採用し、SL法と表現した。本法は、大川ら³²⁾が頭頸部腫瘍や食道がんの外照射における方法の1つとして検討しているField within a field (F-f)法を参考とした。最近、周囲の浸潤、転移を併せて治療する目的で外照射の併用が有用であることが明らかとなった²¹⁾²⁹⁾。周囲の浸潤を含んである程度照射すると同時に主病巣に十分な線量を照射する方法としては、通常の術中照射に外照射を併用する方法とSL法による術中照射との間には共通の意味合いがあると思われる。一方、SL法は術中照射の1つの方法であり、分割照射の利点はない。しかし、外照射の併用に要する治療期間が不要である。また、一回大線量との併用が有利な低酸素細胞増感剤²³⁾³⁷⁾を用いる場合には有用な方法と考えられる。SL法による術中照射についても、その意義や適応を検討していきたいと考えている。

本検討により、膵がんにおいて術中照射は除痛効果のみならず、局所限局病巣の場合には生存期間の延長も期待できる治療法であることが示された。患者の移送を考慮した術中照射システムの検討、専用ライナックの開発、術中監視システムなどのハード面から始まり、至適線量の決定、適応の選択、切除との兼ね合い、放射線増感剤の応用など、多くの問題が残されている。著者らの施設でも患者の移送に多数の人手を必要とするなど多くの問題があるが、長期生存も得られている。術中照射は予後不良な膵がん治療の選択肢の一つとして広く実施されるべき治療法と考えられた。

結 語

膵がんにおける術中照射の検討を行った。局所限局例では非術中照射例を対照に比較検討した。その結果、膵がんの術中照射は消化管障害などの合併症の問題が指摘されたが、一次効果も良好であり、除痛効果だけでなく、局所限局例の場合には生存期間の延長も期待できる治療法であった。患者の移送などに多数の人手が必要ではあるが、手技的には容易で、有効な治療法と考えられる。

稿を終えるにあたり、終始御懇切なる御指導を賜りました京都大学胸部疾患研究所高橋正治教授並びに国立病院九州がんセンター 秦 一雄副院長に深甚なる謝意を捧げます。本研究を遂行するにあたり御高配を賜りました国立病院四国がんセンター石光鐵三郎院長、森脇昭介副院長、愛媛大学第1外科恒川謙吾教授並びに第2外科木村 茂教授に深く感謝します。御協力を戴きました大林茂敏技師長はじめ関係各位に心から御礼申し上げます。

本研究は、厚生省がん研究助成金「術中照射法の適応拡大に関する研究」(秦班)および「難治がんの総合的対策に関する研究」分担課題「胆道・膵がんの診断と治療に関する総括的研究」(末舛班)の援助をうけた。

文 献

- 1) Sakahara H, Endo K, Nakajima K, et al: Serum CA19-9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 57: 1324-1326, 1986
- 2) Kalser MH, Barkin JS, Redhammer D, et al: Circulating carcinoembryonic antigen in pancreatic carcinoma. *Cancer* 42: 1468-1471, 1978
- 3) Manabe T, Miyashita T, Ohshino G, et al: Small carcinoma of the pancreas: Clinical and pathologic evaluation of 17 patients. *Cancer* 62: 135-141, 1988
- 4) Holyoke ED: New surgical approaches to pancreatic cancer. *Cancer* 47: 1719-1723, 1981
- 5) Castro JR, Saunders WM, Quivey JM, et al: Clinical problems in radiotherapy of carcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 5: 579-587, 1982
- 6) Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM, for the Gastrointestinal Tumor Study Group: Pancreatic cancer: Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 56: 397-402, 1985
- 7) Haslam JB, Cavanaugh PJ, Stroup SL: Radiation therapy in the treatment of irresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 32: 1341-1345, 1973
- 8) Kellokumpu-Lehtinen P, Huovinen R, Tuominen J: Pancreatic cancer: Evaluation of prognostic factors and treatment results. *Acta Oncologica* 28: 481-484, 1989
- 9) Zimmerman SE, Smith FP, Schein PS: Chemotherapy of pancreatic carcinoma. *Cancer* 47: 1724-1728, 1981
- 10) Dobelbower RR, Borgelt BB, Strubler KA, et al: Precision radiotherapy for cancer of the pancreas: Technique and results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 6: 1127-1133, 1980
- 11) Treurniet-Donker AD, van Mierlo MJM, van Putten WLJ: Localized unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 18: 59-62, 1990
- 12) 田中良明, 竹下祥敬, 丹羽幸吉, 他: 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
- 13) Dobelbower RR, Merrick HW, Ahuja RK, et al: ¹²⁵I interstitial implant, precision high-dose external beam therapy, and 5-FU for unresectable adenocarcinoma of pancreas and extrahepatic biliary tree. *Cancer* 58: 2185-2195, 1986
- 14) Mohiuddin M, Cantor RJ, Biermann W, et al: Combined modality treatment of localized unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 14: 79-84, 1988
- 15) Kersh CR, Constable WC, Eisert DR, et al: Palliative radiotherapy in the management of pancreatic carcinoma: Combined interstitial and external beam therapy. *Brit J Radiol* 61: 408-410, 1988
- 16) Abe M, Yabumoto E, Takahashi M, et al: Intraoperative radiotherapy of gastric cancer. *Cancer* 34: 2034-2041, 1974
- 17) Abe M, Takahashi M, Yabumoto E, et al: Techniques, indications and results of intraoperative radiotherapy of advanced cancers. *Radiology* 116: 693-702, 1975
- 18) Abe M, Takahashi M: Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 7: 863-868, 1981
- 19) Goldson AL, Ashaveri E, Espinoza MC, et al: Single high dose intraoperative electrons for advanced stage pancreatic cancer: Phase 1 pilot study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 7: 869-874, 1981
- 20) 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, 癌と化学療法, 9: 1512-1517, 1982
- 21) Gunderson LL, Shipley WU, Suit HD, et al:

- Intraoperative irradiation: A pilot study combining external beam photons with "boost" dose intraoperative electrons. *Cancer* 49: 2259-2266, 1982
- 22) Nishimura A, Nakano M, Otsu H, et al: Intraoperative radiotherapy for advanced carcinoma of the pancreas. *Cancer* 54: 2375-2384, 1984
- 23) Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, et al: Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 200: 289-294, 1984
- 24) 御厨修一, 椎名丈城, 川井三郎, 他: 膵癌の放射線治療, 胆と膵, 6: 1115-1122, 1985
- 25) 安江満悟, 安井健三, 森本剛史, 他: 膵癌に対する術中照射, 現代医学, 32: 555-561, 1985
- 26) 真辺忠夫, 永井利博, 戸部隆吉, 他: 膵癌に対する術中照射療法, 日癌治, 20: 776-783, 1985
- 27) Nishimura A, Itoh I, Mouri Y, et al: Computed tomography in the assessment of pancreatic tumor response after intraoperative radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 25: 121-126, 1986
- 28) 西村 明, 飯田孔陽, 佐方周防, 他: 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
- 29) 秦 一雄: 術中照射法の適応拡大に関する研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告集, 昭和63年度, p242-245, p583-585, 1988
- 30) 金光敬一郎, 平岡武久: 膵癌に対する術中照射の適応と限界, 日癌治, 25: 1988, 1990
- 31) 本家好文, 中村 進, 橋高 豊, 他: 術中照射における照射野確認用テレビモニターシステム, 日放腫会誌, 2: 73-77, 1990
- 32) 大川智彦, 喜多みどり, 後藤真喜子, 他: Field within a Field (F-f) 法の有用性に関する臨床的研究, 日本医放会誌, 47: 602-605, 1987
- 33) 日本癌治療学会・癌の治療に関する合同委員会・第2分科会癌の臨床に関する規約総論作成委員会編: 日本癌治療学会・生存率算出規約, 1985, 金原出版, 東京
- 34) 大津裕司: 病理学の立場から—照射された組織の形態学的変化—, 最新医学, 41: 1482-1489, 1986
- 35) Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, et al: Radical pancreatectomy: En bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 186: 42-50, 1977
- 36) Ahmadu-Suka F, Gillette EL, Withrow SJ, et al: Pathologic response of the pancreas and duodenum to experimental intraoperative irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 14: 1197-1204, 1988
- 37) 芝本雄太, 笹井啓資, 高橋正治, 他: 新しい2-ニトロイミダゾールヌクレオシド類縁体 (RK-28, RK-29) の放射線増感効果, 日癌治, 23: 13-18, 1988