



Title	胆道系悪性腫瘍の放射線治療
Author(s)	中間, 昌博; 菅原, 正; 大河原, 清
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(4), p. 398-403
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18085
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

胆道系悪性腫瘍の放射線治療

自治医科大学放射線科

中間 昌博 菅原 正 大河原 清

（平成元年9月11日受付）

（平成元年10月6日最終原稿受付）

Radiotherapy of Carcinoma of the Biliary System

Masahiro Nakama, Tadashi Sugawara and Kiyoshi Ohgawara

Department of Radiology, Jichi Medical School

Research Code No. : 699

Key Words : *Carcinoma of the biliary system, Radiotherapy, Prognostic factor*

One hundred and twenty-two patients with carcinoma of the biliary system were treated with radiotherapy at Jichi Medical School Hospital from 1977 to 1988. Of these, 100 patients were retrospectively analyzed to obtain the outcome of radiation treatment, while 22 patients were excluded from the analysis for recurrence or previous operation when referred. Most of the patients received a total dose of 40 to 60 Gy, with a fraction dose of 1.8 to 3.0 Gy at 3 to 5 sittings per week, and 1.3 to 1.5 Gy with interval of 4 to 6 hrs. in the case of accelerated hyperfractionation.

It was observed that the over-all median survival time was 5.0 months and that crude survival rates were 24.1% at 1 year and 16.7% at 2 years. From the investigation of prognostic factors by log-rank test, local response after radiation treatment was found to be a factor which influenced the survival rate with a fair statistical significance. As compared to the survival rate of the patients with no response group (NC plus PD), that of good response group (CR plus PR) was significantly higher ($p < 0.005$). Of 6 surviving more than 2 years, 5 patients had good responses including 3 complete responses. The survival rate seems to be higher in a group of the short interval between the first symptom and the start of radiotherapy, of no body weight loss, of a short stenosis and of incomplete obstruction, but is not statistically significant.

The results suggest that combined modality or altered fractionation regimes should be tried for carcinoma of the biliary system.

はじめに

胆道系悪性腫瘍の治療成績は悪く、その原因の一つとして診断時既に進行例が多数を占めていることがあげられる。切除率はわずか10～20%で^{1)～4)}、60～80%はドレナージあるいはバイパスのみに終ることが多いといわれている⁵⁾。また術死も10～20%にみられると報告されている⁵⁾⁶⁾。

胆道系悪性腫瘍に対する放射線治療は1973年Greenら⁷⁾が報告したのが最初で、彼らは姑息的

療法としての放射線治療の有用性を報告した。それ以後、放射線治療に関する報告が散見されるようになったが、ほとんどが少數例報告であった。

今回われわれは放射線治療を行った胆道系悪性腫瘍の治療成績および予後因子について検討したので報告する。

対象および方法

1977年6月より1988年12月までに自治医大において放射線治療を施行した胆道系悪性腫瘍122例

のうち術後および再発例22例を除いた100例を対象とした。照射方法はリニアック10MV X線にて全例外部照射で行った。当初は1回線量3Gy/回、3回/週あるいは1.8~2.0Gy/回、5回/週で行ったが1984年から1.4~1.5Gy/回、10回/週のmultiple daily fractionationを施行している。総線量は50~60Gyを基本方針とし、45Gy照射後可能な場合照射野を縮小した。尚、9例にHyperthermiaを3~6回併用した。治療のResponseはPTC所見より判定し、判定基準は次の4段階とした。

CR：完全閉塞あるいは不完全閉塞が完全にされたもの。

PR：完全閉塞の場合は通過のみられたもの、不完全閉塞の場合は狭窄部位の開大または長径の短縮がみられたもの。

NC：変化のなかったもの。

PD：狭窄部位の長径がむしろ拡大したもの、または狭窄がより強くなったもの。

生存期間は放射線治療終了日より算定し、生存率曲線はKaplan-Meier法によった。生存期間の予後因子の有意差検定はlogrank testにて行った。

患者特性

男女比は49:51とほぼ同数で平均年齢は66.4歳(41~87歳)であった。男女のそれぞれの平均年齢は66.1歳、66.8歳であった。Performans statusは40~100にわたっており、70以下23人とほとんどが80以上であった。初発症状としては腹痛、食欲不振、全身倦怠感、易疲労感が多くみられ、他に黄疸、皮膚痒感、発熱、尿の濃染などがみられた。初発症状から放射線治療までの平均日数104.2日(95%信頼区間87.4~121.0日以下同)、黄疸出現から放射線治療開始までの平均日数55.9日(48.7~63.1日)、初発症状から黄疸出現までの平均日数44.8日(28.2~77.9日)となっていた。体重減少の有無が判明した症例は62例で、うち52例(83.9%)に体重減少がみられ、減少がみられなかつたのはわずか10例(16.1%)であった。体重減少のみられた52例のうち47例にその程度が判明しており、3kg以下が15例(31.9%)、3.1kg以上が32例(68.1%)となっていた。

次に原発部位では胆管が75例(75%)、胆のうが25例(25%)と圧倒的に胆管癌が多かった。狭窄部位についてはPTC施行例85例について検討した。完全閉塞34例(40%)、不完全閉塞51例(60%)であった。狭窄部位の長径が測定可能であったのは60例で1.5~8.8cmにわたっていた。3.0cm以下24例(40%)、3.1cm以上36例(60%)で平均3.9cmであった。病変部位に三管合流部が含まれるもの52例(61.2%)、含まれないもの33例(38.8%)となっていた。遠隔転移は鎖骨上窩リンパ節9例、肝転移8例、肺転移1例、皮膚転移1例となっていた(Table 1)。

放射線治療別では総線量は21Gyから69.8Gyにわたっており、内訳は49.9Gy以下27例(27%)、50~59.9Gy 47例(47%)、60Gy以上26例(26%)となっており73%が50Gy以上の照射をうけていた。その他では分割回数7~46日、治療日数13~69

Table 1 Patient and tumor characteristics

		No.	(%)
Sex	male	49	(49)
	female	51	(51)
Age	—49y	11	(11)
	50~59y	18	(18)
	60~69y	24	(24)
	70y—	47	(47)
Performans status	40~70	23	(23)
	80~100	77	(77)
	BWL +	52	(83.9)
	—	10	(16.1)
Primary site	Gallbladder	25	(25)
	Bile duct	75	(75)
Tumor site	Proximal	52	(61.2)
	Distal	33	(38.8)
Obstruction	complete	34	(40)
	incomplete	51	(60)
Length	≤3.0	24	(40)
	3.1≤	36	(60)
Distant metastasis	Supraclav. In	9	(9)
	Liver	8	(8)
	Lung	1	(1)
	Skin	1	(1)

Table 2 Patient distribution according to radiotherapy

		No.	(%)
Total dose	≤49.9 Gy	27	(27)
	50-59.9 Gy	47	(47)
	60 Gy≤	26	(26)
F/W	3F/W	21	(21)
	4F/W	3	(3)
	5F/W	31	(31)
	10F/W	45	(45)
Interval in MDF*	3-3.5 hrs.	12	(26.7)
	4-6 hrs.	33	(73.3)

*multiple daily fractionation

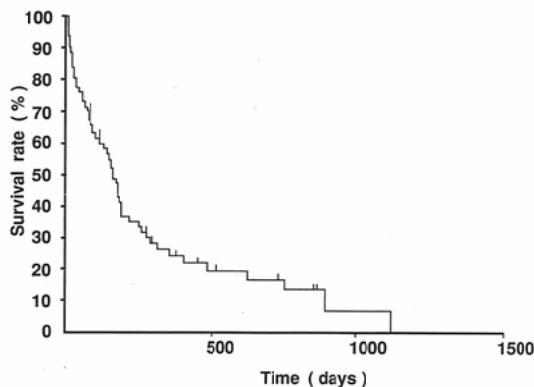


Fig. 1 Survival time of total cases.

日、分割線量1.3~3.0Gyとなっていた。週間分割回数では3回/週21例(21%), 4回/週3例(3%), 5回/週31例(31%), 10回/週45例(45%)となっ

ていた。10回/週45例の1日2回照射の照射時間間隔は3~3.5時間12例、4~6時間33例となっていた(Table 2)。初回照射野は6×6~18×18cm²で平均9.6×9.6cm²であった。

結 果

1) 生存期間

a) 全症例の median survival は5.0ヵ月であった(Fig. 1)。1年以上生存例13例、2年以上生存例6例であった。Kaplan-Meier法による1年生存率は24.1%、2年生存率は16.7%となっていた。最長生存期間は37ヵ月であった。

b) 2年以上生存例について (Table 3)

2年以上生存6例のうち3例がCR、2例がPR、1例がNCで6例中5例がResponse 良好例であった。また全例が不完全閉塞例であった。

2) 予後因子について

a) 有意な予後因子 (Fig. 2)

局所の治療に対するResponse があげられた。内訳はCR 8例、PR 44例、NC 18例、PD 3例、判定不能27例であった。Overall response (CR+PR) は73例中52例で71.2%にみられた。Table 4に完全閉塞、不完全閉塞例によるそれぞれのresponse を示した。CR、PR群をGood response群、NC、PD群をNo response 群とした時、両者間に生存率でp<0.005の有意差をもって前者が良好であった。median survival で前者が7.0ヵ月、後者が1.0ヵ月であった。

b) その他の予後因子

Table 3 Characteristics of patients surviving more than 2 years

Sex	Age	Site (length, cm)	obstruction	F/W	Total dose (Gy)	Treatment response	Current status
M	65	Proximal (5.0)	incomplete	10/W	55.6	CR	24 months Alive
F	56	Distal (5.0)	incomplete	10/W	55.6	PR	25 months Dead
F	55	Proximal (4.5)	incomplete	3/W	50.0	PR	28 months Alive
M	56	Distal (2.6)	incomplete	10/W	60.0	CR	29 months Alive
F	67	Proximal (2.5)	incomplete	5/W	51.2	NC	29 months Dead
F	72	Distal (1.5)	incomplete	5/W	49.5	CR	37 months Dead

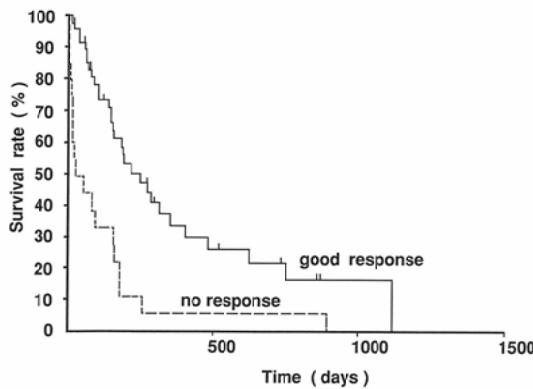


Fig. 2 Difference of survival time by the local response.

Table 4 Relationship between treatment response and obstruction

	complete	incomplete	Total
CR	2	6	8(10.9%)
PR	18	26	44(60.3%)
NC	9	9	18(24.7%)
PD	1	2	3(4.1%)

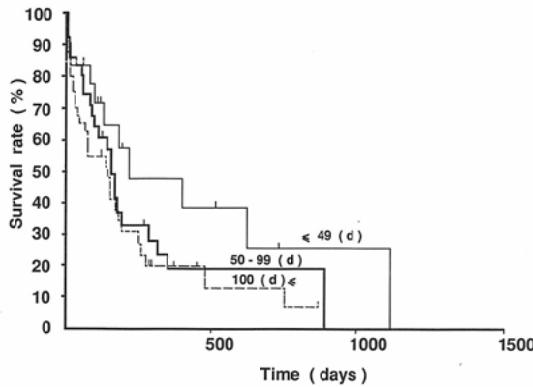


Fig. 3 Difference of survival time by the interval between first symptom and the start of radiotherapy.

初発症状から放射線治療開始までの期間が短かい者 (Fig. 3), 体重減少のない者 (Fig. 4), 胆管狭窄の長径が短かい者 (Fig. 5), 不完全閉塞の者 (Fig. 6) がそれぞれ予後良好の傾向がみられたが統計学的有意差はみられなかった。

その他, 性, 年齢, Performans status, 黄疸出現

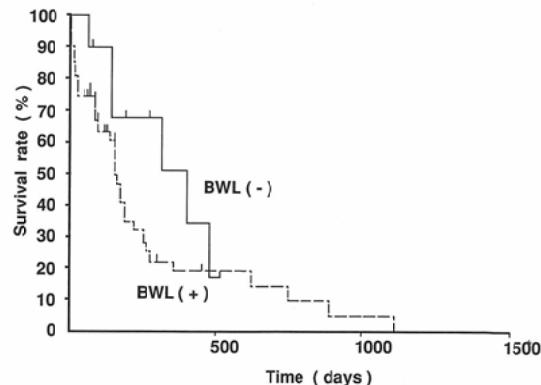


Fig. 4 Difference of survival time by body weight loss (BWL).

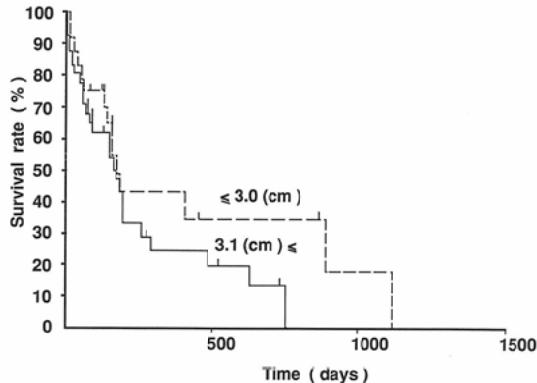


Fig. 5 Difference of survival time by the length of stenosis.

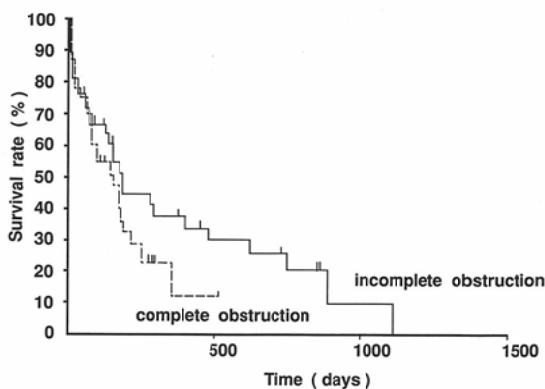


Fig. 6 Difference of survival time by the obstruction.

より放射線治療開始までの期間, 初発症状から黄疸出現までの期間, 原発部位の胆管, 胆のうの差,

三管合流部の浸潤の有無、また放射線治療における総線量、分割回数、治療日数、分割線量、週間分割回数、1日2回照射時の照射時間間隔、照射野などについても有意差検定を行ったが有意の差はみられなかった。

考 案

胆道系悪性腫瘍の治療成績は悪く、5年生存率は0~10%という報告がほとんどであり、死因の多くは胆管狭窄の改善がみられなかったり、一次効果はみられても再発により再び狭窄をきたしたためにおこる敗血症や肝不全によるといわれている⁸⁾。従って原発部位の局所制御が延命には当然重要な因子となってくるが、Resectabilityは10~20%と低く^{1)~4)}、手術による致死率も10~20%にみられるといわれている⁵⁾⁶⁾。そのため局所療法として外科療法に変る放射線療法の役割は大きい。しかし胆道系悪性腫瘍の放射線治療の歴史は浅く、1973年Greenら⁷⁾が4例のみではあるが姑息的療法としての有用性を報告するまでは、ほとんど論じられることはなかった。その後報告が散見されるようになり、1970年代は外部照射^{7)~16)}、1980年代に入り術中照射^{17)~19)}、腔内照射^{20)~24)}あるいはそれらと外部照射の併用に関する報告がみられるようになった。しかし症例数も1~34例と少ないこともあり、治療成績もmedian survival 3~18カ月、最長生存期間6~78カ月とまちまちである。詳しい臨床病期の分析がないため、各治療法の比較は困難であるが、治療成績にはほとんど差がみられていない。

今回われわれは外部照射を行った胆道系悪性腫瘍100例についての検討を行った。median survivalは5.0カ月であった。Kaplan-Meier法による1年生存率は24.1%、2年生存率は16.7%であった。最長生存期間は37カ月であった。われわれの報告は他報告と比較して決して良好とはいえないが、前述のごとく症例数、対象症例の内訳などの違いもあり、正確な比較は困難と思われる。

予後を左右する因子として自験例では治療に対するResponseが有意な因子としてあげられた。Good response群(CR+PR)とNo response群(NC+PD)の間に $p < 0.005$ の有意差を認めた。

median survivalでは前者7.0カ月、後者1.0カ月であった。1年以上生存例では前者が10例であるのに対し、後者ではわずか1例であった。2年以上生存例6例についてみると3例がCR、2例がPR、1例がNCでCRが半数にみられ、局所制御が延命の重要な要素となることが示唆された。また有意差はみられなかったが、比較的予後良好であったものの中に胆道狭窄の長径の短かい者、狭窄部位が不完全狭窄であったものがあげられており、局所状態との関連も重要であるように思われた。2年以上生存例は全例不完全狭窄例であった。予後因子についての報告は対象症例が少ないともあり、その報告も少なく、わずかにFogelら¹⁶⁾が34例についての検討で、病変部位がdistal portionの方がproximal portionより予後が有意差($p < 0.02$)をもって良好であったと報告しているのみである。median survivalは前者が21カ月、後者が9カ月であったと述べている。34例の中に8例の切除例が含まれており、そのほとんどがdistal portionであったことも原因の1つとしてあげられると思われる。自験例では切除例は含まれていないが、distal portionとproximal portionとの間に有意差はみられなかった。他にはSmoronら¹⁰⁾が有意差検定は行っていないが、胆管癌の方が胆のう癌より予後良好の傾向がみられたと述べている。われわれもこれについて有意差検定を行ったが差はみられなかった。

われわれはCT、超音波などの経過観察症例が少数のため、PTC所見による治療評価を行ったが、その判定基準のもとでは71.2%のOverall responseが得られたことは、放射線治療に少なからぬ期待をいだかせる。しかし多くの症例が局所再発をきたしているのも事実で、これが延命の得られなかつた大きな要因になっていると思われる。今後CT、超音波などを加えた治療評価測定基準が必要になるであろうし、CR、PRの得られた症例に腔内照射を行うことも再発防止としての1つの手段になるであろうと思われる。また化学療法、温熱療法などの積極的な併用も今後考慮すべき課題と思われる。

結 論

- 1) 外部照射を行った胆道系悪性腫瘍100例の検討を行った。median survivalは5.0カ月であった。1年生存率は24.1%，2年生存率は16.7%であった。
- 2) 有意な予後因子として放射線治療のResponseがあげられた。2年以上生存例6例中5例(うちCR 3例)がgood response群であった。

文 献

- 1) Akwari OE, Kelly KA: Surgical treatment of adenocarcinoma. Arch Surg 114: 22-29, 1979
- 2) Chitwood WR, Meyers WC, Heaston DK, et al: Diagnosis and treatment of primary extrahepatic bile duct tumors. Am J Surg 143: 99-106, 1982
- 3) Longmire WP Jr, McArthur MS, Bastounis EA, et al: Carcinoma of the extrahepatic biliary tract. Ann Surg 178: 333-345, 1973
- 4) Tzuzuki T, Vekusa M: Carcinoma of the proximal bile ducts. Surg Gynecol Obstet 146: 933-943, 1978
- 5) Broe PJ, Cameron JL: The management of proximal biliary tract tumors. In Current Problems in Cancer, Chicago Year Book Medical Publishers 1981, p47-91
- 6) Adson MA, Farrell MB: Hepatobiliary cancer—Surgical consideration. Mayo Clinic Proc 56: 686-699, 1981
- 7) Green N, Mikkelsen NP, Kernan JA: Cancer of the common hepatic bile ducts—Palliative radiotherapy. Radiology 109: 687-689, 1973
- 8) Klatskin G: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. Am J Med 38: 241-256, 1965
- 9) Hudgins PT, Meoz RI: Radiation therapy for obstructive jaundice secondary to tumor malignancy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1: 1195-1198, 1976
- 10) Smoron GL: Radiation therapy of carcinoma of gallbladder and biliary tract. Cancer 40: 1422-1429, 1977
- 11) Kopelson G, Herisiadis L, Tretter P, et al: The role of radiation therapy in cancer of the extra-hepatic biliary system: An analysis of thirteen patients and review of the literature of the effectiveness of surgery, chemotherapy and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2: 883-894, 1977
- 12) Hanna SS, Walter DR: Carcinoma of the gallbladder, extra-hepatic bile ducts: The role of radiotherapy. CMA Journal 118: 59-61, 1978
- 13) Piepich MV, Lambert PM: Radiotherapy of carcinoma of the extrahepatic biliary system. Radiology 127: 767-770, 1978
- 14) 大川智彦, 池田道雄: 肝・胆・脾の放射線治療 I. 転移性肝癌および胆道系腫瘍に対する放射線治療. 第103回治療談話会記録, 臨放, 24: 1523-1524, 1979
- 15) Hishikawa Y, Shimada T, Miura T, et al: Radiation therapy of carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Radiology 146: 787-789, 1983
- 16) Fogel TD, Weissberg JB: The role of radiation therapy in carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 10: 2251-2258, 1984
- 17) 中野政雄, 西村 明: 肝・胆・脾の放射線治療 II. 第104回治療談話会記録, 臨放, 25: 163-165, 1980
- 18) Todoroki T, Iwasaki Y, Okumura T, et al: Intraoperative radiotherapy for advanced carcinoma of the biliary system. Cancer 46: 2179-2184, 1980
- 19) 三好真琴, 上原 智, 秦 一雄, 他: 胆道癌の放射線治療. 臨放, 31: 85-88, 1986
- 20) Herscoric A, Heaston D, Engler MJ, et al: Irradiation of biliary carcinoma. Radiology 139: 219-222, 1981
- 21) Fletcher MS, Brinkley D, Heather D, et al: Treatment of biliary carcinoma by bile drainage combined with internal radiotherapy using 192 Iridium wire. Br J Surg 70: 733-735, 1983
- 22) Jones RS, Chitwood WR, Dawson JL: The combined use of percutaneous transhepatic drainage and irradiation for carcinoma of the extra-hepatic bile ducts. Comtemp Surg 22: 59-64, 1983
- 23) Jhonson DW, Safai C, Goffinet DR: Malignant obstructive jaundice with external-beam and intracavitary radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11: 411-416, 1985
- 24) Molt P, Hopfan S, Watson RC, et al: Intraluminal radiation therapy in the management of malignant biliary obstruction. Cancer 57: 536-544, 1986