



Title	進行胆嚢癌の放射線治療-術中照射法および温熱化学放射線療法を中心として-
Author(s)	清水, 哲平; 田中, 良明; 飯島, 光晴 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(4), p. 269-277
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19952
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

進行胆嚢癌の放射線治療

—術中照射法および温熱化学放射線療法を中心として—

清水 哲平 田中 良明* 飯島 光晴 松田 忠義

東京都立駒込病院放射線科 *現 日本大学医学部放射線医学教室

Radiotherapy for Advanced Carcinoma of the Gallbladder : Special Reference to IORT and Hyperthermo-chemo-Radiotherapy

Teppei Shimizu, Yoshiaki Tanaka,
Mitsuharu Iijima and Tadayoshi Matsuda

The results of radiotherapy in 37 patients who were treated for carcinoma of the gallbladder from April 1975 to April 1992 are presented. To analyze the treatment results, patients were divided into four groups depending on treatment modality: intraoperative radiotherapy (IORT) with surgical resection in 9 (resection group), IORT with palliative surgery in 5 (palliative surgery group), hyperthermo-chemo-radiotherapy for inoperable cases in 11 (HCR group), external irradiation for inoperable cases in 12 (ExRT alone group). Most of the patients in the resection group received ExRT. The HCR group showed better local response than the groups treated with palliative surgery and ExRT alone. The mean length of survival in the resection, palliative surgery, HCR and ExRT alone groups was 315 days, 144 days, 246 days and 74 days, respectively. Although no statistically significant difference in survival was observed between the resection and

HCR groups, the relapse-free interval of the resection group was significantly longer than that of the other groups. The application of IORT for surgically resectable tumors contributed to improved prognosis and better quality of life. Although IORT for patients with unresectable tumors had little effect on survival, it was considered to play a palliative role in improving the quality of life. The HCR group had a significantly longer survival time and relapse-free interval than the palliative surgery and ExRT alone groups.

In conclusion, the application of HCR for inoperable carcinoma of the gallbladder contributed to the improvement of prognosis and quality of life.

はじめに

近年 CT や超音波検査法などの進歩により胆嚢癌の非侵襲的検査が容易になり、患者の負担減少とより正確な診断が期待できるようになりつつある。しかし、胆嚢癌が早期発見される率は少なく、大部分の症例が進行癌として発見されているのが現状である¹⁾。この原因として、①胆嚢は組織学的に粘膜筋板を欠き癌病変が直接肝実質に浸潤しやすい、②漿膜を越えて隣接する十二指腸、横行結腸などにも直接浸潤しやすい、③肝十二指腸間膜内進展を介して脾にも浸潤しやすい、④リンパ節転移も高頻度に起こる、などがあげられる。

Research Code No. : 699.5

Key words : Gallbladder carcinoma, Intraoperative radiotherapy, Hyperthermia

Received Dec. 17, 1992; revision accepted Jun. 23, 1993

Department of Radiation Oncology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital / * Present address: Department of Radiology, Nihon University School of Medicine

胆嚢癌に対する治療法としては外科的切除が第一選択となるが、治癒切除が可能な症例は10～20%にすぎず、進行例では切除後の予後もきわめて不良である^{2)~4)}。このためわれわれは進行胆嚢癌に対して放射線治療や温熱療法を用いた集学的治療を試みており、その一部の治療成績についてはすでに報告してきた^{5)~7)}。今回はこれらの症例を治療別に、局所制御や quality of life (QOL) の改善に注目して比較検討した。

対象および方法

対象は1975年4月から1992年4月までに東京都立駒込病院で下記の治療法で10 Gy以上の放射線治療を行った胆嚢癌新鮮症例37例である。治療法の内訳は切除術に術中照射 (IORT) を併用した症例 (切除群とする、以下同じ) 9例

(Table 1)、主病巣を切除せずに胆道および消化管バイパス術や、単開腹術などの姑息手術にIORTを併用した症例 (姑息手術群) 5例 (Table 2)、温熱化学放射線療法 (Hyperthermo-chemo-radiotherapy: HCR) を施行した症例 (HCR群) 11例 (Table 3)、外部照射単独で照射した症例 (外部照射単独群) 12例 (Table 4) であった。各群の年齢 (平均±S.D.) および男女比 (男:女) はおのおの67.0±5.5, 3:6, 62.8±13.2, 2:3, 62.9±9.4, 2:9, 67.1±6.7, 8:4である。外科・病理胆道癌取り扱い規約⁸⁾によるStage分類では切除群はStage II (IIと記す、以下同じ) 1例、III 2例、IV 6例、姑息手術群はIII 1例、IV 4例、HCR群はIV 11例 (全例)、外部照射単独群はIV 12例 (全例) であった。各症例の performance status は1～3であった (Table 5)。治療法は症例毎に最適と

Table 1 Patients treated by IORT with resection of carcinoma of the gallbladder (n=9)

case	age. sex	stage	IORT dose (Gy)	ExRT	disease-free interval (month)	adverse effect	Survival time (month)	cause of death
1	55. M	IV (S 3)	18	—	—	failure on suture	1	sepsis
2	64. F	IV (Hinf 3)	20	40 (conf)	4	—	6	systemic disease
3	71. F	IV (Hinf 3)	25	40 (conf)	4	—	7	local disease
4	63. F	III (S 2)	20	40 (AP. PA)	6	—	8	local disease
5	74. F	IV (Hinf 3)	23	48 (conf)	5	—	10	local disease
6	66. M	IV (Hinf 3)	20	—	6	—	13	local disease
7	67. F	III (Hinf 2)	20	23 (AP. PA)	11	—	14	local disease
8	72. F	IV (Hinf 3)	20	46 (conf)	10	—	15	DIC
9	71. M	II (S 1)	25	—	14	—	19	local disease

ExRT: external radiotherapy conf: conformation radiotherapy AP. PA: anterior and posterior opposed portals

Table 2 Patients treated by IORT with palliative surgery of carcinoma of the gallbladder (n=5)

case	age. sex	stage	IORT dose (Gy)	ExRT	response relapse-free interval (month)	adverse effect	Survival time (month)	cause of death
1	76. F	IV (P 3)	30	—	NC	—	1	local disease
2	76. F	IV (Hinf 3)	20	—	NC	—	2	local disease
3	40. F	III (Hinf 2)	25	—	PR (1)	—	5	liver metastases
4	62. M	IV (S 3)	30	—	PR (3)	—	6	local disease
5	60. M	IV (P 1)	30	—	NC	—	8	systemic disease

palliative surgery: including internal bile drainage, gastroenterostomy and celiotomy

ExRT: external radiotherapy

Table 3 Patients treated by Hyperthermo-Chemo-Radiotherapy for inoperable carcinoma of the gallbladder (n=11)

case	age	sex	stage	dose (Gy)	No. of HTx.	Temp. (°C)	chemo therapy	response relapse-free interval (month)	adverse effect	survival time (month)	cause of death
1	72.	F	IV (Hinf 3)	18 (3 port)	2	39	M	NC	—	1	local disease
2	69.	F	IV (Hinf 3)	32 (AP. PA)	3	41	M	NC	DIC	3	DIC
3	73.	M	IV (H 2)	50 (AP. PA)	6	40	C	PR (2)	—	4	liver metastases
4	71.	M	IV (H 3)	60 (3 port)	5	40	C	PR (2)	gastric erosion	4	local disease
5	62.	F	IV (Hinf 3)	54 (3 port)	4	42	M	PR (1)	—	6	CNS metastases
6	57.	F	IV (N 4)	50 (3 port)	6	42	M	NC	—	8	liver metastases
7	52.	F	IV (Binf 3)	56 (AP. PA)	6	42	C	PR (3)	gastric ulcer	9	brain metastases
8	69.	F	IV (N 4)	50 (AP. PA)	6	42	M	PR (2)	gastric ulcer	12	(alive with disease)
9	41.	F	IV (Binf 3)	50 (AP. PA)	4	42	M	PR (8)	gastric erosion	13	bone metastases
10	66.	F	IV (N 4)	54 (AP. PA)	6	41	M	PR (7)	gastric erosion	15	local disease
11	60.	F	IV (N 4)	50 (conf)	6	43	M	PR (16)	gastric erosion	32	local disease

HTx.: hyperthermia conf: conformation radiotherapy C: CDDP/5-FU

3 port: anterior and lateral parallel opposed portals M: MTX/5-FU

AP. PA: anterior and posterior parallel opposed portals Temp.: heating temperature

Table 4 Patients treated by external radiotherapy for inoperable carcinoma of the gallbladder (n=12)

case	age	sex	stage	dose (Gy)	response relapse-free interval (month)	adverse effect	survival time (month)	cause of death
1	62.	M	IV (Hinf 3)	22.5 (AP. PA)	NC	—	1	gastric ulcer
2	76.	M	IV (H 3)	20 (AP. PA)	NC	—	1	systemic disease
3	64.	M	IV (M)	18 (AP. PA)	NC	—	1	systemic disease
4	70.	F	IV (Binf 3)	60 (AP. PA)	PR (1)	—	2	local disease
5	74.	M	IV (Binf 3)	18 (AP. PA)	NC	gastric ulcer	2	local disease
6	67.	M	IV (N 4)	46 (AP. PA)	NC	—	2	local disease
7	61.	M	IV (Hinf 3)	50.4 (AP. PA)	PR (2)	—	3	local disease
8	68.	M	IV (M)	59.4 (3 port)	PR (2)	gastric ulcer	3	DIC
9	51.	M	IV (Hinf 3)	34 (conf)	PR (2)	gastric ulcer	3	local disease
10	67.	M	IV (H 3)	60 (AP. PA)	PR (1)	—	4	local disease
11	70.	F	IV (Binf 3)	60 (AP. PA)	PR (6)	—	11	local disease
12	75.	F	IV (Hinf 3)	54 (AP. PA)	PR (3)	—	11	local disease

AP. PA: anterior and posterior parallel opposed portals
conf: conformation radiotherapy

3 port: anterior and lateral parallel opposed portals

思われる方法を選択した。HCR 群および外部照射単独群は手術不能と判断された症例であり、外部照射単独群の大部分は HCR 導入前に治療された症例である。外部照射は 4 MV または 10 MV のリニアック X 線を用い、症例により前後対向 2 門照射、多門照射、原体照射を適用し 1 回 1.8 ~ 2 Gy の通常分割で照射した。IORT はペータロン電子線の 8~20 MeV のエネルギーを用い、照射野は切除群では胆嚢床、門脈剝離部、腹

腔動脈および上腸間膜動脈根部リンパ節であり、姑息手術群では腫瘍巣を目標にした⁵⁾。

HCR 群の温熱療法は 8 MHz 誘電加熱装置 Thermotron-RF 8 を用い腫瘍内最高温度 42°C を目標に週 1 回行った。温度測定は原則として多点式センサーをエコーガイド下に腫瘍内に刺入し、経時的に記録した。温熱療法に併用した化学療法は methotrexate (MTX): 30 mg または cisplatin (CDDP): 40 mg と fluorouracil (5-

Table 5 Patients and treatment characteristics

		IO RT resectable surgery (n=9)	IO RT palliative surgery (n=5)	inoperable cases	
				HCR (n=11)	ExRT (n=12)
age		67.0±5.5	62.8±13.2	62.9±9.4	67.1±6.7
sex (M:F)		3:6	2:3	2:9	8:4
stage	I	0	0	0	0
	II	1	0	0	0
	III	2	1	0	0
	IV	6	4	11	12
performance status	0	0	0	0	0
	1	3	0	5	11
	2	6	3	5	1
	3	0	2	1	0
	4	0	0	0	0
IO RT					
dose (Gy)		21.2±2.3	27.0±4.0*	—	—
energy (MeV)		12.2±7.9	19.6±0.8*	—	—
field size (cm ²)		28.1±5.0	67.1±20.7*	—	—
ExRT					
dose (Gy)		39.5±8.0	—	47.6±11.5	41.9±17.3
field size (cm ²)		56.1±31.2	—	133.7±43.5	49.6±39.8

HCR: hyperthermo-chemo-radiotherapy

ExRT: external radiotherapy

*: statistically significant (p<0.05)

FU): 500 mg を用いた (Fig. 1). 加温回数は原則として5~6回を目指したが実際には2~6回平均4.9回であった。各症例の温度表示は松田ら⁹⁾の方法に従い、毎回の腫瘍内の平均温度で頻度が最も多い温度で代表した。これによると、43℃台1例、42℃台5例、41℃台2例、40℃台2例、39℃台1例であった (Table 3).

Protocol

1. Radiotherapy	50~60Gy / 5~6weeks
2. Chemotherapy	M:30mg/C:40mg 5-FU:500mg
3. Hyperthermia(HTx)	over 42℃ 40 minutes

Daily schedule (once a week)

M or C	RT	5-FU
↓	↓	
10:00	13:00	HTx

M: methotrexate C: cisplatin

Fig. 1 Protocol of Hyperthermo-chemo-radiotherapy for advanced carcinoma of the gallbladder

手術術式は切除群では、胆嚢摘出術のみ: 3例、肝部分切除術または拡大肝右葉切除術: 3例、肝部分切除または拡大肝右葉切除に脾頭十二指腸切除を追加したもの: 2例、拡大肝右葉切除に肝外胆管胃十二指腸合併切除を追加したもの: 1例である。姑息手術群では胆管空腸吻合術: 2例、胃空腸吻合術: 2例、開腹のみ: 1例であった。

胆嚢癌に対する効果判定基準は定められた基準がないため、今回われわれはおもにCTを用い、一部の症例には胆管造影(PTC)も併用し、CR: 腫瘍の完全消失または胆管閉塞(狭窄)の完全消失, PR: 腫瘍の50%以上の縮小または胆管閉塞(狭窄)の改善, NC: 変化を認めないもの, PD: 腫瘍の増大または胆管狭窄の増悪、として治療効果を解析した。

生存期間および奏効期間は放射線治療開始日より算定し、生存率の計算はKaplan-Meier法によった。追跡調査は1992年8月末で行い、最短観察期間は8カ月である。生存率の有意差検定には

logrank test を用い、平均値の差の検定は t 検定を用いた。

結 果

(1) 放射線治療の検討

切除群の9例のうち6例に 39.5 ± 8.0 Gy の術後照射を行ったが、姑息手術群は IORT のみで外部照射は行っていない。HCR 群および外部照射単独群の線量はおおの 47.6 ± 11.5 Gy および 41.9 ± 17.3 Gy であった。切除群および姑息手術群の IORT の線量はおおの 21.2 ± 2.3 Gy、

27.0 ± 4.0 Gy で、使用した電子線のエネルギーはおおの 12.2 ± 7.9 MeV、 19.6 ± 0.8 MeV であり、照射野の面積は 28.1 ± 5.0 cm²、 67.1 ± 20.7 cm² と、切除群は姑息手術群に比べ有意に低いエネルギーを用い、照射範囲は狭く線量も少なかった (Table 5)。

(2) 生存率の検討

各群の50%生存期間は切除群315日、姑息手術群144日、HCR 群246日、外部照射単独群74日であり、累積生存率は切除群および HCR 群が姑息手術群および外部照射単独群に比べ優れており、これらの群間には統計学的な有意差を認め

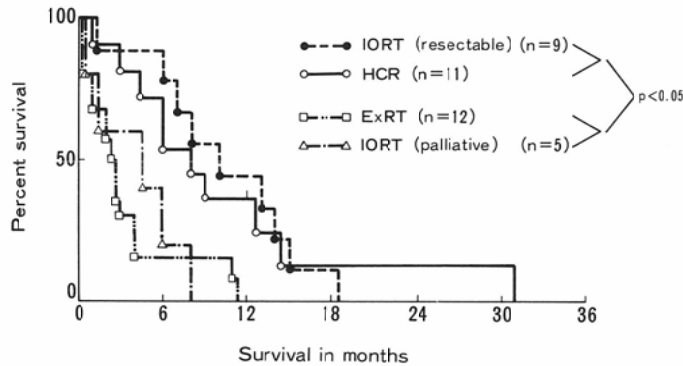


Fig. 2 Cumulative survival for carcinoma of the gallbladder (HCR : hyperthermo-chemo-radiotherapy ExRT : external radiotherapy)

Table 6 Treatment result

	IORT resectable surgery (n=9)	IORT palliative surgery (n=5)	inoperable cases	
			HCR (n=11)	ExRT (n=12)
local response				
CR	—	0	0	0
PR	—	2	8	7
NC	—	3	3	5
PD	—	0	0	0
mean survival (day)	315*	144	246*	74
mean RFI (day)	117*	30	68	42
Number of				
days hospitalized	109.5±37.7	80.0±16.5	118.0±64.3	132.9±116.3
Pt. discharged	7(77.8 %)	3(60 %)	7(63.6 %)	1(8 %)
days at home	210.0±96.4*	115.0±12.2	125.7±48.8	15

ExRT : external radiotherapy HCR : hyperthermo-chemo-radiotherapy

RFI : relapse-free interval *: statistically significant (p < 0.05)

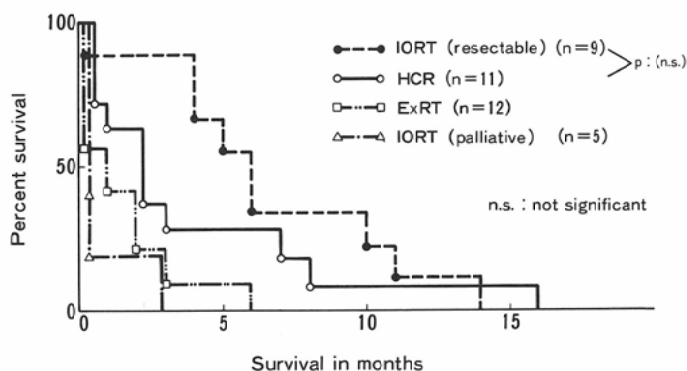


Fig. 3 Relapse-free interval for carcinoma of the gallbladder (HCR: hyperthermo-chemo-radiotherapy ExRT: external radiotherapy)

た。しかし切除群とHCR群とは有意差は認めず、両群ともほぼ同じ成績であった。姑息手術群と外部照射単独群の間にも差を認めなかった (Fig. 2) (Table 6)。

(3) 局所効果および治療後のQOLの検討

切除群以外の3群の局所効果をみると、姑息手術群はPR:2例、NC:3例、HCR群はPR:8例、NC:3例、外部照射単独群はPR:7例、NC:5例であった。PRを得た症例の50%奏効期間は姑息手術群30日、HCR群68日、外部照射単独群42日でありHCR群が優れていた。これらに切除群の局所無再発率を加えた4群で奏効期間 (relapse free interval) を比較すると、切除群は姑息手術群や外部照射単独群に比べ有意に優れていた。切除群とHCR群の間には有意差を認めなかったが、切除群はHCR群に比べ奏効期間の延長を認めた (Fig. 3)。

QOLの指標として各群の入院日数、初期治療の後に退院可能となった症例数およびその後の在宅日数を検討した。在院日数は切除群 109.5 ± 37.7 日、姑息手術群 80.0 ± 16.5 日、HCR群 118.0 ± 64.3 日、外部照射単独群 132.9 ± 116.3 日であり、有意差は認められないものの姑息手術群が一番短かった。退院可能となった症例数では切除群が7例 (77.8%) と最も多く、姑息手術群3例 (60%)、HCR群7例 (63.6%)、であるのに対し外部照射単独群は1例 (8%) にすぎなかった。退院後の在宅日数は、切除群 210.0 ± 96.4 日、姑息手術群 115.0 ± 12.2 日、HCR群 125.7

± 48.8 日、外部照射単独群15日であり切除群は他の群に比べ有意に在宅日数が長かった (Table 6)。

(4) 副作用の検討

切除群の1例に、IORTの照射野が十二指腸の断端部にかかったためと思われる縫合不全を認めた (Table 1)。姑息手術群の5例には明らかな副作用を認めなかった (Table 2)。

HCR群の11例のうち2例に照射野内の胃前庭部もしくは十二指腸球部に潰瘍性的変化を認め、4例に軽度の糜爛を認めた。潰瘍は通常の消化性潰瘍と比較し、やや難治性であった。HCR群の1例にDIC様の血液像の変化を認めたがHCRとの関連は不明であった。HCRを行った他の10例には化学療法による重篤な障害は認められなかった (Table 3)。

外部照射単独群12例中3例に照射野内の胃粘膜に潰瘍の形成を認めた (Table 4)。

考 察

胆嚢癌は周囲組織に連続性に進展しやすく、切除不能な進行癌として発見される症例が大部分である。これらの進行胆嚢癌に対し手術療法、放射線療法などが単独もしくは併用で用いられているが、5年生存率は15%以下と極めて不良である^{1),10)}。

胆嚢癌治療においては手術療法が第一選択となるが、切除手術可能な症例は全体の10~30%に

すぎない^{1),4),10)}。特に進行例においては、その進展形式から肝切除、膵頭十二指腸切除などの広範な切除が必要となるため、手術による侵襲が大きく術後の回復が遅れ、また術後胆道系の感染症を伴いやすいことなどが治療成績の向上を妨げる一因となっている⁵⁾。これらの観点から、Paraskevopoulos ら¹⁾は進行胆嚢癌に対する手術療法は治療成績を改善し難いとしている。一方 Nakamura ら¹¹⁾は拡大肝右葉切除術、膵頭十二指腸切除術に門脈再建術を含めた拡大手術を行い優れた成績を報告している。しかし拡大切除術の適用は全身状態の良い一部の症例に限られ、進行胆嚢癌の治療法として広く普及するには至っていないと思われる。

一方放射線治療についてみると、かつて胆嚢癌は放射線感受性が低いと考えられ積極的な放射線治療は行われていなかった。この一因として胆嚢は周囲を肝、十二指腸など耐容線量の低い臓器に囲まれているため、治療量の線量を照射しにくい点がある。しかし、深部照射装置の改良や、術中照射法^{5),6),12),13)}、腔内照射法⁴⁾、原体照射法⁶⁾などの照射技術の進歩に伴い放射線治療の有用性が認識されつつある。外部照射による治療成績の報告では、Fields ら⁴⁾は3例の進行胆嚢癌の顕微鏡的残存病巣に対し術後照射を行い22カ月、27カ月生存中の症例を報告し、Buskirk ら¹⁴⁾も領域リンパ節を標的とした術後照射の有効性を報告している。Houry ら¹⁵⁾は手術後の肉眼的残存病巣に術後照射を行い生存率の改善を報告している。しかし Fields ら⁴⁾は大きな残存腫瘍がある場合には外部照射のみでは成績の改善は望めないとしている。わが国の胆嚢癌に対する外部照射の成績は、中間ら¹⁶⁾が胆道癌100例の1年生存率22.4%、2年生存率16.7%と報告し、椎名ら¹⁷⁾は30 Gy 以上を照射した14例の胆嚢癌で1年生存率50%、2年生存率21.4%、非切除例のみの成績は median survival 8カ月と報告している。われわれの症例でも外部照射単独群12例の50%生存期間は74日間にすぎず、照射単独での治療成績は姑息的治療の域にとどまっているのが現状であろう。

Todoroki ら¹²⁾は17例の進行例に対し IORT を行い3年生存率10.1%を得、手術のみの0%に比べ有意差を認めている。IORT にはいくつかの長所があげられているが¹⁸⁾、1回大線量照射であるため至適線量の決定が困難であり30 Gy を越えると血管、神経系に対する影響も無視できなくなる^{19),20)}などの問題点もある。そこでわれわれは健常組織の耐容線量を考慮し18~25 Gy 程度を IORT の至適線量と考え、腫瘍の致死的線量として不足する線量は外部照射で補うことを原則としている。われわれはさきに IORT の線量と容積効果が治療成績に及ぼす影響を考察し、IORT の線量20 Gy 以下、照射面積36 cm² 以下の症例に40~50 Gy の外部照射を組み合わせた場合に最も優れた治療成績が期待できることを明らかにした²¹⁾。ただし、IORT を予定した症例で切除不能で姑息的治療に終わらざるを得ない症例に対しては入院期間の短縮を目指し、やや多めの線量で IORT を行い外部照射は省略している。今回の解析でも切除手術に併用した IORT は姑息手術群に対する IORT と比較し、平均線量は約5 Gy 少なく、使用したエネルギーも低く、照射面積も約1/2であった。Busse ら¹³⁾も述べているが、胆嚢癌に対する IORT は切除手術に併用することで、その利点を最も利用することができるとと思われる。治療成績の向上を目指す場合には IORT はあくまでも boost 照射の概念でとらえ、外部照射の併用により所属リンパ節や周囲への顕微鏡的浸潤病巣を根絶することを原則とすべきであろう。

胆嚢癌に対し温熱療法が行われることは比較的少なく^{9),22)}、胆嚢癌に対する他施設からの温熱化学放射線療法についての報告は、われわれの調べ得た限りでは山秋ら²³⁾の報告のみであった。山秋らは進行胆嚢癌4例に対し adriacin または mitomycin C を用い、放射線治療16 Gy/8回と13.56 MHz 誘電加温4回との温熱併用放射線化学療法を行い平均生存期間11.9カ月を得、これは未治療例や放射線治療に化学療法を併用した群の成績に比べ有意に優れていたとしている。

われわれは以前より局所進行悪性腫瘍や難治性

腫瘍に対し積極的に温熱療法を行っており、胆嚢癌再発症例に対しても温熱併用放射線療法を試験的に行い有効性を確認した。このため胆嚢癌新鮮症例にも温熱併用放射線療法の導入を決定した。この際、温熱療法の持つ化学療法剤に対する増感作用や、化学療法剤の放射線増感作用を期待して化学療法剤を併用する温熱化学放射線療法を計画したが、われわれの施設では以前より進行消化器癌に対し MTX/5-FU 時間差投与療法を行い成果をあげており²⁴⁾、温熱化学放射線療法を実行するに当たり本法を併用することとした。一部の症例では MTX にかわり CDDP を使用した。

温熱併用放射線療法の指針として松田ら⁹⁾は、50~60 Gy の放射線治療と 42℃ 以上の有効加温が必要としている。今回この基準を満たしたのは HCR 群 11 例中 6 例であり、加温不良の症例は奏効期間、生存期間とも短い傾向にある半面、最長生存例は 43℃ 台まで加温できた症例であった。今後加温技術に工夫を加えることで、より成績の向上が期待できると思われる。

HCR 群の 11 例中 6 例に照射野内の胃または十二指腸に潰瘍または糜爛を認め、通常の粘膜病変に比べ難治性であった。外部照射のみを行った 12 例の外部照射単独群では潰瘍または糜爛の形成は 3 例のみであり、HCR 群に粘膜の副作用が多い印象がある。ただし治療後の外部照射単独群の全例に内視鏡検査を行っているわけではないので正確な比較は困難であり、この点のみで温熱併用放射線化学療法の適用を躊躇すべきではないと考えている。化学療法の併用によると思われる重大な副作用は認めなかった。

温熱併用放射線化学療法を行った症例はいずれも Stage IV でかつ手術不能な進行症例で、今回検討した 4 群のなかでは外部照射単独群に近い背景因子を持つ症例群であるが、累積生存率をみると切除群と同等の成績を示し本療法の有用性が認められた。しかし、奏効期間の検討では有意差はないものの切除群の成績には至らず、この面では切除手術に IORT を併用することの有用性が示された。また治療後退院可能となった症例数や、その後の在宅期間の検討でも、切除群は他の群に

比べ優れた成績を示した。

累積生存率をみる限り姑息手術に IORT を併用しても温熱併用放射線化学療法の成績には及ばず、今後はこれらの症例に対しては開腹手術を行わず、温熱併用放射線化学療法の適用を考慮すべきかもしれない。ただし退院可能となる症例の割合やその後の在宅日数では姑息手術群と HCR 群では大差ないが、初期治療中の在院日数に注目すると有意差はないものの、姑息手術群が平均で約 40 日も短く、QOL の点でどちらの治療法を選択すべきかは各症例毎に慎重に考慮すべきであろう。

従来、手術不能な症例に対しては外部照射のみが行われていたが今回の検討により治療成績、治療期間、治療後の QOL いずれをみても温熱併用放射線化学療法の結果は、外部照射のみの結果を上回っており、今後はこれらの症例に対しては積極的に温熱併用放射線化学療法の適用を検討すべきであると思われる。

今回の研究により胆嚢癌に対する IORT の適用、および温熱化学放射線療法の有用性が明らかになった。しかし、われわれの施設における限られた症例を対象とした解析であり、症例数も少なく、各症例の治療時期や背景因子もさまざまであり、進行胆嚢癌の至適治療法の確立には今後さらに症例の積み重ねや多施設間での共同研究が必要であると思われる。

結 語

東京都立駒込病院において放射線治療を行った 37 例の胆嚢癌の治療成績を分析し、以下の結論を得た。1) 進行胆嚢癌に対する温熱化学放射線療法は切除手術に IORT を併用した場合と同等の生存率を期待できる。2) しかし奏効期間、退院後の在宅期間などを比較すると切除手術と IORT の併用に術後照射を行った成績には及ばない。3) 従来外部照射のみで治療されていた手術不能の症例に温熱併用放射線化学療法を行うことで治療成績や QOL の向上が期待できる。4) 切除手術が困難と思われる症例は IORT を行うよりも、温熱

併用放射線化学療法により生存率や奏効期間の延長が得られる。5)ただし温熱化学放射線療法は入院期間が長くなる傾向がある。一方姑息手術に IORT を併用し外部照射を省略することで早期の退院が可能となり、いずれを選択するかは症例毎に慎重に選択すべきである。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金 (2-18, 4-28, 田中班), および東京都病産院臨床研究費の援助をうけた。

本論文の要旨は第 52 回日本医学放射線学会総会 (平成 5 年 4 月, 横浜市) において発表した。

文 献

- 1) Paraskevopoulos JA, Dennison AR, Johnson AG: Primary carcinoma of the gallbladder. *HPB Surgery* 4: 277-289, 1991
- 2) 宮崎逸夫, 上野桂一, 永川宅和: 胆道癌の治療方針. *外科治療* 61: 305-308, 1989
- 3) Vaittinen E: Carcinoma of the gallbladder: a study of 390 cases diagnosed in Finland 1953-1967. *Ann Chir Gynaec Fenn (Suppl. 168)* 59: 1-81, 1970
- 4) Fields JN, Emami B: Carcinoma of the extrahepatic biliary system—results of primary and adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 331-338, 1987
- 5) 田中良明, 竹下祥敬, 丹羽幸吉 他: 胆道癌の術中照射治療成績. *日放腫会誌* 1: 245-252, 1989
- 6) 田中良明, 竹下祥敬, 清水哲平: 胆道がんの放射線治療—術中照射と原体照射. *INNERVISION* 6: 29-34, 1991
- 7) 清水哲平, 飯島光晴, 田中良明, 他: 進行胆嚢癌に対する温熱・化学・放射線療法一局所効果と副反応について一, *日本ハイパーサーミア誌 (抄録集)* 8: 209, 1992
- 8) 日本胆道外科研究会: 外科・病理胆道癌取扱い規約 第 2 版 pp.28-33 金原出版株式会社
- 9) 松田忠義, 高橋正治, 築山 巖, 他: 深在性腫瘍に対する温熱併用放射線治療—多施設による共同研究の解析—*日本ハイパーサーミア誌* 6: 411-424, 1990
- 10) 川原田嘉文, 小倉嘉文, 水本龍二: 胆道癌の集学的治療. *癌と化学療法* 15: 763-769, 1988
- 11) Nakamura S, Sakaguchi S, Suzuki S, et al: Aggressive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Surgery* 106: 467-472, 1989
- 12) Todoroki T, Iwasaki Y, Orii K, et al: Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma. *World J Surg* 15: 357-366, 1991
- 13) Busse PR, Cady B, Bothe A, et al: Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 15: 352-356, 1991
- 14) Buskirk SJ, Gunderson LL, Adson MA, et al: Analysis of failure following curative irradiation of gallbladder and extrahepatic bile duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 2013-2023, 1984
- 15) Houry S, Schlienger M, Huguier M, et al: Gallbladder carcinoma: role of radiation therapy. *Br J Surg* 76: 448-450, 1989
- 16) 中間昌博, 菅原 正, 大川原清: 胆道系悪性腫瘍の放射線治療. *日本医放会誌* 50: 398-1990
- 17) 椎名丈城, 伊丹 純, 宇野 隆, 他: 胆道癌の放射線治療—体外照射とその効果— *日癌治* 27: 1829-1835, 1992
- 18) 田中良明, 竹下祥敬, 松田忠義: 治療可能比からみた術中照射法の臨床的意義 *癌の臨床* 33: 1619-1626, 1987
- 19) Kinsella TJ, Sindelar WF, DeLuca AM, et al: Tolerance of peripheral nerve to intraoperative radiotherapy (IORT): Clinical and experimental studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 1579-1585, 1985
- 20) Sindelar WF, Tepper J, Travis EL, et al: Tolerance of retroperitoneal structures to intraoperative radiation. *Ann Surg* 196: 601-608, 1982
- 21) 田中良明, 清水哲平, 飯島光晴: 術中照射における容積効果. *癌の臨床* 38: 1356-1364, 1992
- 22) 永森静志, 本間 定, 藤瀬清隆, 他: 胆道系癌の温熱療法 (局所温熱療法) *胆肝脾* 14: 413-419, 1987
- 23) 山秋拓司, 石原扶美武, 永森静志, 他: 進行胆嚢癌に対する集学的治療. *消化器外科* 12: 67-73, 1989
- 24) 佐々木常雄, 井深田鶴子, 今井邦之, 他: 胃癌を中心とした進行癌に対する少量メソトレキセート, 5-FU sequential 療法. *癌と化学療法* 11: 2408-2413, 1984