

切除不能膵癌に対する放射線治療および 温熱併用療法の経験

丸山正幸¹⁾ 黒田孝井¹⁾ 金子源吾¹⁾
安達 亙¹⁾ 梶川昌二¹⁾ 堀米直人¹⁾
花崎和弘¹⁾ 塩原栄一¹⁾ 小池祥一郎¹⁾
飯田 太¹⁾ 鹿間直人²⁾ 武井一喜²⁾
小口正彦²⁾ 伊津野 格²⁾ 小林幹夫³⁾
伊奈廣明³⁾

1) 信州大学医学部第2外科学教室

2) 信州大学医学部放射線医学教室

3) 信州大学医学部麻酔蘇生学教室

Experience of Radiotherapy and/or Hyperthermia for Unresectable Cancer of the Pancreas

Masayuki MARUYAMA¹⁾, Takai KURODA¹⁾, Gengo KANEKO¹⁾
Wataru ADACHI¹⁾, Shouji KAJIKAWA¹⁾, Naoto HORIGOME¹⁾
Kazuhiro HANAZAKI¹⁾, Eiichi SHIOHARA¹⁾, Shouichirou KOIKE¹⁾
Futoshi IIDA¹⁾, Naoto SHIKAMA²⁾, Kazuyoshi TAKEI²⁾
Masahiko OGUCHI²⁾, Itaru IZUNO²⁾, Mikio KOBAYASHI³⁾
and Hiroaki INA³⁾

1) *Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine*

3) *Department of Anesthesiology and Resuscitology, Shinshu University School of Medicine*

Thirteen patients were judged to be unresectable before or during surgery because of locally advanced cancer of the pancreas (Stage IV). Nine patients were given intraoperative irradiation (IOR) from February 1987 to December 1990. Radiofrequency hyperthermia (HT) was adopted for four recent patients between November 1990 and July 1991. Among them, two received both IOR and HT, while the remaining two underwent only HT for main primary lesions. External irradiation was also performed in seven patients. The median survival period for patients receiving these therapies was not prolonged over that of five patients not so treated, but one patient receiving IOR therapy survived for more than 25 months. A remarkable relief of intractable back pain was observed in 86% of the patients who received only IOR therapy. Severe complications due to radiotherapy or hyperthermia were not noted. IOR in particular might be effective for improving the quality of life of advanced pancreatic cancer patients. *Shinshu Med J 41: 211-215, 1993*

(Received for publication November 24, 1992)

Key words: pancreatic cancer, intraoperative irradiation, hyperthermia

膵癌, 術中照射, 温熱療法

I はじめに

近年、各種診断技術の進歩により、胃癌の診断能は向上してきたが、なお進行例が多く、治療成績は不良である。とくに、切除不能例では、癌の進行とともに頑固な腹痛や背部痛を伴うため、生活内容は悲惨である。このため、延命効果および除痛効果等、おもに quality of life の向上を目的として、切除不能胃癌に対する治療法を確立することはきわめて重要な課題である。教室では、これらの切除不能進行胃癌に対し、1987年より術中照射を中心とする放射線治療を開始し、さらに1990年からは温熱療法を併用してきたので、その治療成績を報告し、本治療法の意義について述べる。

II 対象および方法

A 対象(表1)

1987年2月～1990年12月までの46ヵ月間に、切除不能胃癌9例に対しバイパス手術に加え術中照射を施行した(以下、照射群)。また1990年11月以降は切除不能症例に対し、バイパス手術、術中照射を行い、術後は温熱療法、外部照射を行うことを原則としてきた。

この間、切除不能胃癌4例に対し温熱療法を導入し、内2例は術中照射に併用可能であった(以下、照射温熱群)。残り2例は主病巣の大きさが照射野より大きく、全病巣を照射しきれないため術中照射は施行できなかった(以下、温熱群)。対照症例として、同期間に当教室で手術を施行された非照射、非温熱切除不能症例5例を対象とした(以下、対照群)。なお、術後外照射に関しては患者の状態により、照射群9例中3例、照射温熱群および温熱群の全例、対照群5例中3例に併用可能であり、また腹腔神経叢ブロックに関しては照射群1例と対照群4例を除き施行できた。各群の症例の内訳は表1に示した。腫瘍の占拠部位は症例全体として頭部、体部症例が多い傾向にあった。腫瘍の肉眼的進行度は日本胃癌学会の病期分類によると全例IV期であった。

手術術式については照射群、照射温熱群では、原則として今後予想される胆道および消化管の通過障害に備え、また、術中照射野を確保するために胃全摘、Billroth II法吻合およびRoux-Y法による胆道空腸吻合術を施行した。照射温熱群では術中照射後に腫瘍内に温熱治療用の温度センサーを埋め込んだ。温熱群

表1 切除不能胃癌の一覧

| | 症例 | 年齢 | 性別 | 部位 | stage | 線量 (Gy) | | 温熱回数 | 腹 ^a | 術後生存数 月 | 効果 | CA19-9 ^c | | Elastase1 ^d | |
|-------|----|----|----|-----|-------|---------|----|------|----------------|------------|------|---------------------|--------|------------------------|-----|
| | | | | | | 術中 | 術後 | | | | | 術前 | 術後 | 術前 | 術後 |
| 照射群 | 1 | 48 | 女性 | 頭部 | IV | 30 | | | + | 1 | 疼痛軽減 | | | | |
| | 2 | 66 | 男性 | 頭部 | IV | 20 | | | + | 4 | 疼痛不変 | 1,945 | 1,100 | 617 | 83 |
| | 3 | 73 | 女性 | 体部 | IV | 25 | | | + | 7 | 疼痛軽減 | 1,032 | 906 | 575 | 322 |
| | 4 | 64 | 男性 | 体部 | IV | 30 | | | + | 1 | 疼痛軽減 | | | | |
| | 5 | 61 | 男性 | 体部 | IV | 20 | | | | 3.5 | 疼痛軽減 | 3,358 | 14,167 | | |
| | 6 | 58 | 女性 | 頭部 | IV | 30 | | | + | 25 | 疼痛軽減 | 110 | 62 | | |
| | 7 | 63 | 女性 | 体部 | IV | 25 | 30 | | + | 6 | 疼痛軽減 | 1,245 | 3,243 | 575 | 225 |
| | 8 | 60 | 女性 | 頭体部 | IV | 25 | 30 | | + | 8 | 疼痛軽減 | 100 | 73 | | |
| | 9 | 77 | 女性 | 頭部 | IV | 30 | 18 | | + | 7 | 疼痛なし | 6 | 6 | | |
| 照射温熱群 | 10 | 64 | 女性 | 頭体部 | IV | 20 | 36 | 8 | + | 9 | 疼痛なし | 6 | 2 | | |
| | 11 | 53 | 男性 | 頭部 | IV | 25 | 30 | 8 | + | 10 | 疼痛なし | 512 | 23,500 | 3,433 | 384 |
| 温熱群 | 12 | 46 | 男性 | 頭体部 | IV | | 10 | 1 | + | 1 | 疼痛なし | 30 | | | |
| | 13 | 63 | 男性 | 体尾部 | IV | | 40 | 6 | + | 2 | 疼痛なし | 1 | 8 | | |
| 対照群 | 14 | 58 | 女性 | 体部 | IV | | 30 | | | 6 | 疼痛不変 | | | | |
| | 15 | 62 | 男性 | 頭部 | IV | | 50 | | | 4 | 疼痛不変 | 6 | 6 | | |
| | 16 | 75 | 女性 | 頭部 | IV | | | | | 7.5 | 疼痛なし | 692 | | | |
| | 17 | 81 | 男性 | 頭部 | IV | | | | | 1 | 疼痛なし | 32,600 | | | |
| | 18 | 41 | 男性 | 体部 | IV | | 30 | | + | 5 | 疼痛不変 | 17 | 26 | 1,904 | 698 |

a : 照射温熱群 b : 腹腔神経叢ブロック c : 正常値 ≤ 37U/ml d : 正常値 ≤ 400ng/ml

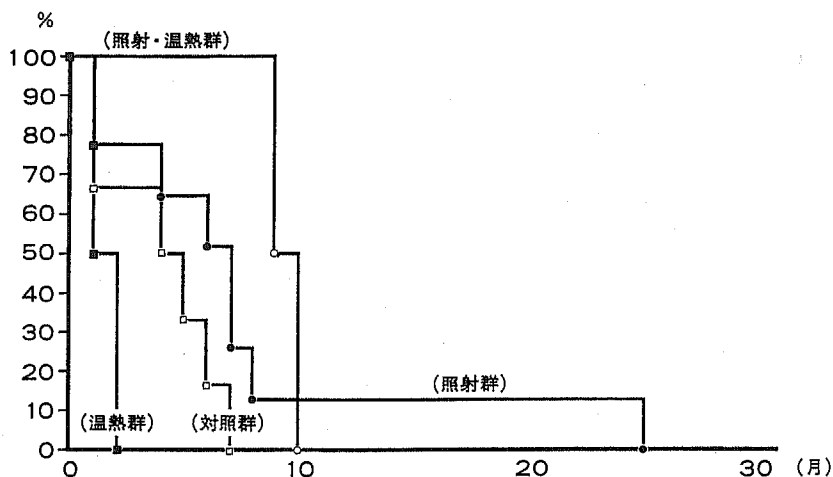


図1 累積生存率 (Kaplan-Meier 法)

では1例に対し，胃垂全摘，Billroth II法吻合およびRoux-Y法による胆道空腸吻合術を施行し，腫瘍内に温度センサーを埋め込んだが，残り1例は周囲臓器浸潤がきわめて著しく，減黄目的のバイパス手術も不可能であったため腫瘍内に温度センサーを埋め込み，手術を終了した。対照群では胃空腸吻合術および胆道内瘻作成術2例，胆道内瘻作成術のみ1例が行われた。他の2例は試験開腹にとどまった。

B 方法

1 術中照射 (表1)

術中照射は，照射野に胃や十二指腸が含まれないように注意し，腫瘍の部位，範囲により，照射エネルギー12~15MeVで，線量20~30Gyのリニアック電子線を照射した。

2 温熱療法

術後に8MHz RF (radiofrequency) 誘導加温装置を用いて，局所温熱療法を行った。その場合，腫瘍内に埋め込んだ温度センサーによる測温を指標とし，抗腫瘍効果が増強する42.5°C以上を目標として，1回50分，1~2回/週ずつ施行した。

3 術後外部照射

リニアック超高压X線を用い，術中にマーキングした腫瘍に対し，肺周囲臓器の放射線障害に注意しながら，1回線量2Gyの外部照射を施行した。

4 腹腔神経叢ブロック

腹腔神経叢ブロックは麻酔科医により前方接近法にて純エタノール20~30ccを用い，23Gの注射針を腹腔神経叢へ穿刺した後，注入した。

5 腫瘍マーカー

症例により血中CA19-9およびエラスターゼ1を手術前後で測定した。なお，術後の測定時期は，おおむね術後1週間であった。

6 生存率

症例が少なく統計学的評価は難しいが，参考のため各群の累積生存率をKaplan-Meier法を用い算出した。

III 結 果

A 生存率

各群ごとに術後生存日数の平均値を求めると，照射群6.9カ月，温熱照射群9.5カ月，温熱群1.5カ月，対照群4.7カ月であった。また，各群の累積生存率を図1に示した。なお，照射群中1例が，25カ月の長期生存をした。

B 除痛効果

照射群では，術前より疼痛を認めた8例中7例に，術後疼痛の改善を認めた。なお，7例中6例は腹腔神経叢ブロック併用例であり，1例は術中照射単独例であった。一方，対照群では術前より疼痛を認めた症例は3例あったが，術後疼痛の改善は認めなかった。なお，照射温熱群および温熱群では術前後で疼痛を認めた症例はなかった。

C 腫瘍マーカーの変動

CA19-9，エラスターゼ1について手術前後で比較した。エラスターゼ1に関しては各群で術後低下する例を多く認めたが，CA19-9は術前に比べ術後に低値を示す症例から，逆に高値を示す症例まであり，症例

によりばらつきが多かった。

D 合併症

照射群、照射温熱群では明らかに照射が原因と考えられる消化管の穿孔、出血、壊死、狭窄、等を来した症例はなかった。対照群でも術後縫合不全等は認めなかった。また、温熱療法施行例では、治療後骨髄抑制、肝機能障害、悪心、嘔吐などの消化器症状を呈した症例はなかった。

IV 考 察

肺癌は組織学的に放射線感受性の低い腺癌が大部分を占めており、しかも周囲を放射線感受性の高い小腸、結腸、肝、腎や脊髄などの重要臓器が取り巻いているため、従来の体外照射では有効な治療が困難であった¹⁾。従来より、切除不能症例に対しては、胆道あるいは消化管の通過障害を除くため、胆道空腸吻合あるいは胃空腸吻合などが外科的治療として行われる一方、背部痛の強い症例に対しては、アルコールを使用して腹腔神経叢ブロックが行われてきた。

近年、進行肺癌に対する放射線治療法として、高エネルギー電子線を用いた術中照射が開発され²⁾、広く普及してきた。本治療法は切除不能例に対し延命、除痛効果および腫瘍縮小効果を、また原発巣切除例に対しては遺残癌細胞の消滅による根治性の向上と局所再発防止³⁾⁻⁵⁾などが期待できる。我々も1987年より進行肺癌に対し、リニアック電子線による術中照射を開始した。術中照射の対象は、初期には切除不能例に限定していたが、最近では原発巣切除例でも進行例は対象に加えている。なお本研究の対象は、切除不能例に限定した。

電子線術中照射の利点は、電子線のエネルギーを変化させることで放射線の深達度を腫瘍の大きさに合わせることができ、腫瘍後方の臓器への被曝を大量に減らすことができること、および放射線耐容線量の低い周囲臓器を照射野から外し、照射筒を用いて病巣部に一回大線量を照射できることである⁶⁾。一方、欠点としては照射野の大きさが照射筒の大きさと規定されるため、進行癌では全病巣を照射しきれないこと⁶⁾、1回照射で適正な腫瘍破壊線量に達しないこと⁶⁾、などがあげられる。

術中照射により、池田ら⁹⁾、安江ら⁹⁾は、非治療切除群において長期生存例が得られたとして術中照射の有効性を報告しているが、袋野ら⁷⁾は術中照射単独では延命効果は少ないと報告している。また、西村ら¹⁰⁾は

外照射の併用で生存期間がさらに延長できたと報告している。

温熱療法には放射線増感効果があり、平岡ら¹¹⁾¹²⁾は放射線温熱療法併用群では放射線単独群に比べ平均生存期間の延長を認めたと報告している。われわれの成績では、照射群、照射温熱群と対照群との間で、生存期間に関して明らかな差を認めなかった。しかし、今回は症例数が少なく、術中照射または術中照射・温熱併用療法の延命効果に関して言及することは時期尚早であると思われるので、今後症例を重ねて検討したい。

術中照射の除痛効果に関して、袋野ら⁷⁾は64%に、また金ら¹³⁾は83%に有効であったとしている。池田ら⁹⁾も鎮痛剤使用量で除痛効果を客観的に判定し、その有効性を報告している。われわれも照射群で術前より疼痛を認めた8例中7例(87.5%)に、術後、疼痛の改善を認めた。7例中1例は腹腔神経叢ブロック非施行例であり、この症例に関しては疼痛の改善は術中照射によると考えられる。また後方接近法による腹腔神経叢ブロック有効例は、施行直後より除痛が発現するとされる¹⁴⁾¹⁵⁾が、このことは今回のように前方接近法の場合でも同様と考えられる。しかしながら、われわれの6例はいずれも除痛が徐々におきていることから、腹腔神経叢ブロックよりも術中照射による除痛効果と考えたい。なお、腹腔神経叢ブロックの除痛効果に関して、本研究では単独施行例がなく、今後検討したい。

放射線、温熱療法による腫瘍マーカーの変動に関してCA19-9、エラスターゼ1について手術前後で比較したところ、後者で手術後低下傾向を認めた。しかし照射群、照射温熱群、温熱群と対照群との間には、明らかな差はみられず、自覚症状および臨床症状の改善を客観的に評価する指標として、腫瘍マーカーの有用性は明らかではなかった。

術中照射の合併症に関して、消化管穿孔・出血、狭窄、吻合不全、などが報告されており¹⁰⁾、また温熱療法では骨髄抑制、肝機能障害¹⁶⁾や悪心、嘔吐などの消化器症状¹⁷⁾が副作用として知られているが、ともにわれわれの症例では認められなかった。

術中照射および温熱療法は姑息的方法であるが、局所の激しい疼痛などの臨床症状の改善に対しては有効であり、quality of lifeの改善が期待された。この点に関しては今後さらに検討を要すると思われる。しかし、術中照射および温熱療法が局所治療の域を出ないことを考えると、これらの治療法にはおのずと限界が

あることは明白である。今後さらに，化学療法，免疫療法，などを併用し，照射野外の腫瘍や転移巣を制御することが重要と思われる。

V ま と め

切除不能膵癌13例に対して，放射線，温熱療法を施行し，延命効果，除痛効果，等につき検討した。その

結果，術中照射はとくに除痛効果に関して有用な治療法と考えられた。温熱療法に関しては症例が少なく今後さらに症例を重ね，その有用性について検討していきたい。

本論文の要旨は，平成2年6月第75回信州外科集談会，平成3年10月第77回中信医学会（日本医師会生涯教育講座）において発表した。

文 献

- 1) Doblebower RR Jr: Radiotherapy of pancreatic cancer. *Semin Oncol* 6: 378-389, 1979
- 2) 梅垣洋一郎，浜田政彦，御厨修一，中野政雄，柄川 順，砂倉瑞良，竹田千里，松浦 鎮：高エネルギー放射線治療の経験。日医放会誌 24: 875-876, 1964
- 3) 田中 豊，三富利夫，母里知之，山崎陽之助：膵癌に対する術中開創照射。手術 42: 1031-1038, 1988
- 4) 平岡武久，渡辺栄二，持永瑞恵，田代征記，宮内好正，横山育三：膵癌切除例に対する術中照射併用療法からみた膵癌治療上の問題点。日外会誌 83: 1069-1072, 1982
- 5) 真辺忠夫，戸部隆吉，安部光幸，高橋正治，芝本雄太：膵癌の放射線療法。胃と腸 19: 1207-1213, 1984
- 6) 池田由弘，松野正紀，小寺太郎，小針雅男，久野弘武，加藤宣誠，山内英生，佐藤寿雄，山田章吾：膵癌に対する術中照射療法の効果—疼痛に対する効果を中心として—。日消外会誌 19: 942-947, 1986
- 7) 袋野和義，安永祐三，梶原祐二，鬼塚昌彦，明田憲昌，城 誠也，毛利康茂，森山倫子，大竹 久，矢野真，中山和道，山下祐一，掛川暉夫，片山達生，森永俊彦：膵癌の術中照射。久留米医学会雑誌 52: 694-699, 1989
- 8) 添野武彦，桜庭 清，須郷貴和，佐藤 勤，伊藤誠司，鈴木行三，進藤和夫，松平直哉，石川博久，吉田司，柿崎善明：切除不能膵癌に対する術中照射療法。秋田医師会誌 39: 1-4, 1987
- 9) 安江満悟，安井健三，森本剛史，宮石成一，森田皓三：術中照射をとり入れた膵癌の治療。最新医学 41: 1547-1552, 1986
- 10) 西村 明，飯田孔陽，佐方周防，佐藤滋宏，竹島 徹，岩崎洋治，大津祐司，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
- 11) 平岡真寛，高橋正治，阿部光幸：膵癌の温熱治療，消外セミナー25. pp 272-288, へるす出版，東京，1986
- 12) 平岡真寛，高橋正治，阿部光幸：膵癌の加温治療。肝胆膵 12: 25-30, 1986
- 13) 金 隆史，高嶋成光，棚田 稔，多幾山涉，佐伯英行，大串郁代：膵癌に対する術中照射の検討。愛媛医学 7: 216-219, 1988
- 14) Leung JW, Bowenwright M, Aveling W, Shorvon PJ, Cotton PB: Coeliac plexus block for pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Br J Surg* 70: 730-732, 1983
- 15) Ischia S, Luzzani A, Ischia A, Faggion S: A new approach to the neurolytic block of the coeliac plexus, Transaortic technique. *Pain* 16: 333-341, 1983
- 16) 山本義一：膵癌に対する集学的治療，照射温熱化学療法の研究。日消外会誌 22: 2039-2046, 1989
- 17) 伊津野 格，小口正彦，武井一喜，鹿間直人，清野那弘，滝沢正臣：温熱療法。信州医誌 38: 435-442, 1990

(4. 11. 24 受稿)