

胆道癌の術中照射治療成績

田中 良明, 竹下 祥敬, 丹羽 幸吉, 松田 忠義

RESULTS OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY FOR CARCINOMA OF THE BILIARY SYSTEM

Yoshiaki TANAKA, Nagayuki TAKESHITA, Kohkichi NIWA
and Tadayoshi MATSUDA

(Received 22 June 1989, accepted 22 September 1989)

Abstract From August 1976 to December 1987, thirty-one patients with carcinoma of the biliary system were treated with intraoperative radiation therapy (IORT). A single dose ranging from 18 to 35 Gy (average 24.3 Gy) with an 8 to 20 MeV electron beam was delivered. In combination with IORT, postoperative external beam irradiation was applied to fifteen patients in doses ranging from 20 to 54 Gy (average 37.8 Gy). Tumor lesions were surgically resected by macroscopically curative or subcurative intent on sixteen patients. The median survival time of all patients was 6 months and actuarial survival was 32% at 1 year, 22% at 2 years, and 13% at 3 years. The survival of patients with carcinoma of the bile duct was 40% at 1 year compared with 18% for those with carcinoma of the gallbladder. Patients treated by IORT in combination with postoperative irradiation survived longer than those treated by IORT alone (10 months versus 2 months median survival). Difference between survival of the two groups was statistically significant ($p < 0.01$). After tumor resection, IORT with a dose of about 20 Gy combined with postoperative doses ranging from 40 to 50 Gy was considered to be feasible without causing severe adverse reactions.

Key words: Biliary system carcinoma, Intraoperative radiation therapy,
External irradiation

はじめに

胆道癌は、消化器癌の中でも膵癌と並んで予後不良の癌である。診断時には既に進行癌である場合が多く、手術的摘出を行うには胆道、消化管、血管系の再建を伴っているため切除範囲には不自由な制約が加わってくる。さらに胆道癌の進展様式の特長として、腫瘍が周囲臓器に対して連続性に浸潤するほか、胆管壁内のリンパ経路を介して不連続性に進展する傾向のあることがあげられる¹⁻⁵⁾。これまでわれわれの施

設では、治癒切除率の低いこの領域に対して、適応症例を選んで術中照射と術後に外部照射を組み合わせる方法を行ってきた。同様な方法は膵癌症例にも適用し、その治療成績については、既に報告してきた^{6,7)}。そこで胆道癌症例の放射線治療成績を調べ、本法の有用性について検討した。

対象および方法

1976年8月より1987年12月までの約11年間に、都立駒込病院で放射線治療を行った胆道

癌症例は 57 例で、このうち 31 例に術中照射を施行した。その内訳は胆嚢癌 11 例、胆管癌 20 例である。胆管癌には乳頭部癌の 1 例を含んでいる。一方、術中照射非施行群（放射線療法は外部照射のみの群）26 例の内訳は胆嚢癌 15 例、胆管癌 11 例であり、うち乳頭部癌は 1 例であった。

腫瘍進展度は、UICC の TNM 分類 (1987)⁸⁾ によった。手術内容については、治癒切除例と非治癒切除例をまとめて切除例とし、バイパス術以下の姑息的な内容に終わったものは非切除例として扱った。術中照射は、ペーダトロン 8~20 MeV 電子線で、18~35 Gy (平均 24.3 Gy) 照射した。電子線のエネルギーは、病巣の深さ方向の進展度によって定めた。術中照射における照射範囲は、切除例では肝胆嚢床、肝管断端部、門脈剝離部、腹腔動脈および上腸間膜動脈根部周囲のリンパ節領域であり、非切除例では腫瘍病巣域を含み、原則として健常な消化管を避けて照射した。やむを得ず十二指腸などが照射野内に含まれる場合には、線量を 20 Gy 以下とした。

術中照射を施行した 31 例中、15 例にリニアック 4 MV または 10 MV X 線による術後外部照射を併用しており、このうち 10 例には原体照射を適用した。照射範囲は主病巣部を中心に傍大動脈リンパ節領域を含み、さらに術中に病巣辺縁部に設置したクリップの位置を参考にして治療計画を行った。外部照射は通常の分割様式で 1 回 1.8~2 Gy、総線量は 20~54 Gy (平均 37.8 Gy) であった。

生存期間は術中照射を施行した日から起算し、外部照射のみの症例は照射開始日から起算した。追跡調査は 1989 年 3 月末の時点でを行い、全例予後が判明している。累積生存率は Kaplan-Meier 法で求め、各群の生存期間は中央値で代表し、生存率の検定は Generalized Wilcoxon test で行った。

結 果

術中照射を施行した胆道癌 31 例の生存期間中央値は 6 カ月で、生存率は 1 年 32%、2 年

22%、3 年 13% であった。一方、術中照射非施行群 26 例の生存期間中央値は 3 カ月で、1 年生存率は 15%、2 年生存率は 0% であった。両群の間には有意差はなかったが、術中照射群の方が成績が上回っていた。二群間の背景因子をみると、遠隔転移例が術中照射群の 1 例 (3%) に対して、術中照射非施行群には 13 例 (50%) であり、また腫瘍切除例はそれぞれ 16 例 (52%) と 5 例 (19%) で、いずれも術中照射群の方に予後良好例が多く含まれていた。遠隔転移例を除いて比較した結果では、生存期間中央値では 6.5 カ月と 8 カ月で差がなく、2 年生存率においてのみ 23% 対 0% で、術中照射施行群の方が成績が上回っていた (Table 1)。

つぎに術中照射を施行した胆道癌症例を、胆嚢癌 11 例と胆管癌 20 例に分けて治療成績を検討した。両群の背景因子を Table 2 に示す。

胆嚢癌と胆管癌では、有意差はなかったものの胆管癌の方が成績がよく、生存期間中央値は胆嚢癌が 6 カ月、胆管癌が 7.5 カ月であった。生存率では胆嚢癌、胆管癌の成績はそれぞれ 1 年で 18% 対 40%、2 年で 9% 対 29%、3 年で 0% 対 21% であり、術後 6 カ月までの短期間を除いて胆管癌の方が上回っていた (Fig. 1)。

胆道癌症例を切除群 (16 例) と非切除群 (15 例) で比較すると、有意差はなかったものの切除群の方が生存期間が延長しており、生存期間中央値はそれぞれ 10.5 カ月と 5 カ月であり、生

Table 1. Patient characteristics and treatment results after radiation therapy for carcinoma of the biliary system, IORT=intraoperative radiation therapy

	IORT (n=31)	not IORT (n=26)
age (average)	40-81 (60.5)	30-84 (57.0)
sex, M/F	12/19	12/14
distant metastasis	1 (3%)	13 (50%)
tumor resection	16 (52%)	5 (19%)
gallbladder/bile duct	11/20	15/11
median survival (months)	6[6.5]	3[8.0]
two years survival (%)	22[23]	0[0]

[]: excluding patients with distant metastasis

Table 2. Characteristics of patients receiving intraoperative radiation therapy

	Gallbladder ca. (n=11)	Bile duct ca. (n=20)
Age		
40-49 yrs	1	1
50-59	1	6
60-69	5	7
70-79	4	4
80-89		2
Sex		
male	3	9
female	8	11
Performance status		
1	2	2
2	7	13
3	2	5
Tumor extension*		
T1/T2	1	8
T3/T4	10	11
TX		1
distant metastasis	1	
Lymph node metastasis*		
N0	2	5
N1	7	13
NX	2	2
Surgical procedure		
tumor resection	6	10
by-pass/biopsy	5	10
Postoperative ExRT**		
20-29 Gy	1	1
30-39		4
40-49	3	3
50-59	1	2

* UICC; TNM classification (1987)⁸⁾

** external radiation therapy

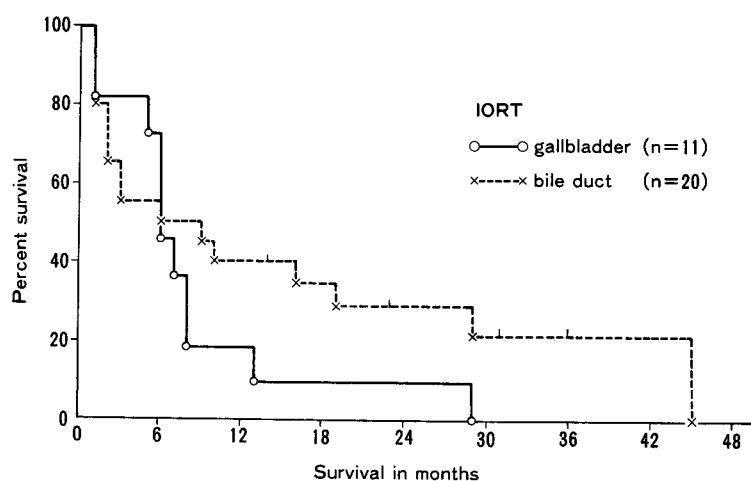


Fig. 1. Survival for patients with carcinoma of the gallbladder and the bile duct receiving intraoperative radiation therapy (IORT).

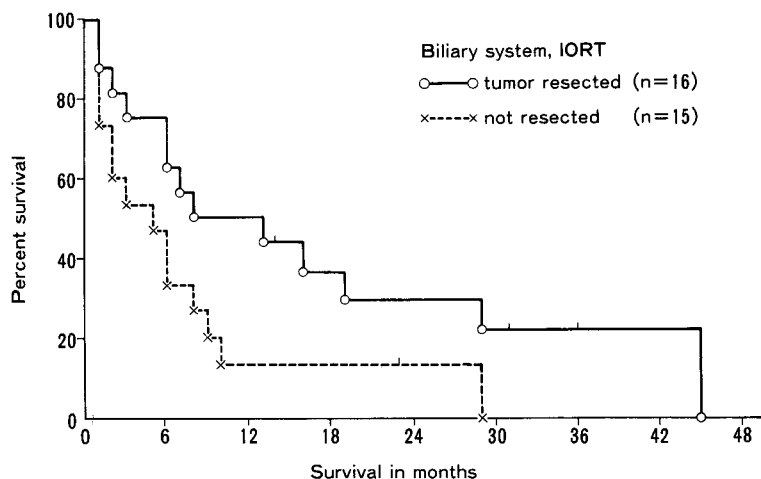


Fig. 2. Survival analyzed by tumor resection.

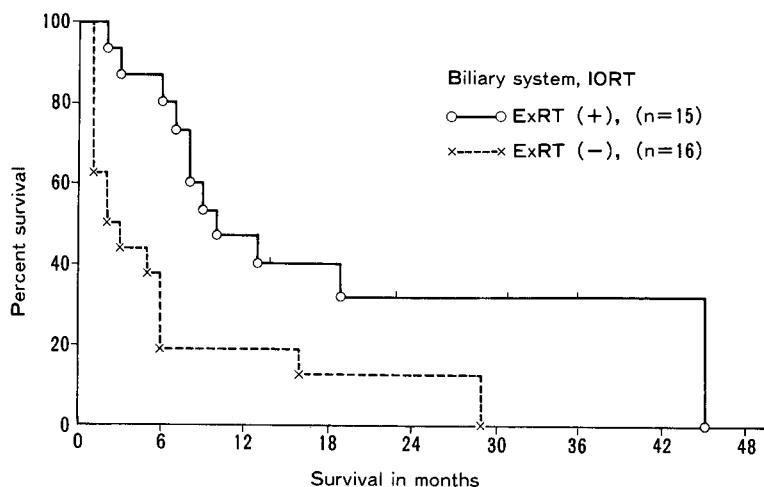


Fig. 3. Survival analyzed by combination of external radiation therapy (ExRT).

存率では1年が50%対13%, 2年が29%対13%, 3年が22%対0%であった (Fig. 2).

術中照射に術後外部照射を施行した群 (15例) と非施行群 (16例) でみると, 有意 ($p < 0.01$) に外部照射施行群の方が治療成績がよく, 生存期間中央値はそれぞれ10カ月と2カ月であった. 生存率での比較では, それぞれ1年が47%対19%, 2年が32%対13%, 3年が32%対0%であった (Fig. 3).

さらに術後の外部照射施行の有無の累積生存率を, 胆嚢癌と胆管癌に分けてみると, 胆嚢癌

では外部照射併用の有無で殆ど差がみられなかったが, 胆管癌では有意 ($p < 0.01$) に外部照射を施行した方が成績がよく, 生存期間中央値は施行群で16.5カ月, 非施行群で2カ月であり, 1年生存率では前者が60%, 後者が20%であった (Fig. 4, 5).

術中照射を施行した胆嚢癌と胆管癌症例について背景因子を調べた結果, performance status (PS), リンパ節転移, 腫瘍切除, 術後照射の有無の項目では差がなかった. しかし T 因子では, 胆嚢癌の方は1例を除いて他は全て T3 ま

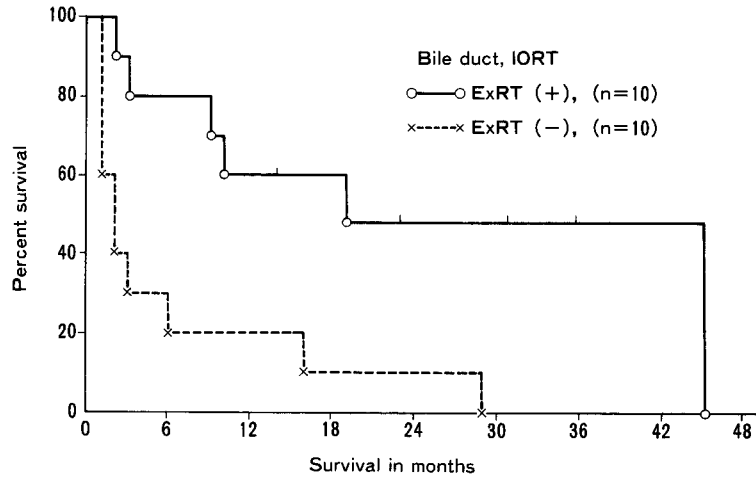


Fig. 4. Survival for patients with carcinoma of the bile duct. ExRT=external radiation therapy.

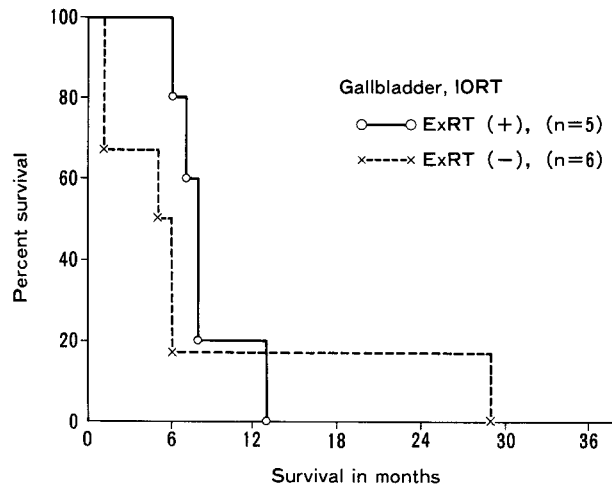


Fig. 5. Survival for patients with carcinoma of the gallbladder. ExRT=external radiation therapy.

たは T4 (隣接する臓器への直接浸潤) 症例であり、胆管癌よりも局所進展例が多く含まれていた (Table 2)。

さらに、切除群と非切除群の背景因子をみると、切除群の方に T1 (壁に限局) 症例が 2 例含まれており、非切除群よりも早期症例を若干多く扱っていた。しかし T3, T4 症例は切除群に 6 例 (37.5%)、非切除群に 4 例 (26.7%) であり、むしろ切除群の方に局所進展例が多く含まれていた。この背景には、胆嚢癌進展例の 10 例中 6 例において、肝を含む合併切除が行われていた

という手術内容の違いがあった。一方、術後照射を施行した症例の割合は、腫瘍切除群で 10 例 (62.5%)、非切除群で 5 例 (33.3%) であり、切除群の方に術後照射例が多く含まれていた。

術後照射施行群と非施行群とでは、早期症例の割合は、前者が 2/15 (13.3%)、後者が 6/16 (37.5%) であり、切除例の割合はそれぞれ 10/15 (66.7%)、6/16 (37.5%) であった。すなわち術後照射群には非施行群に比べて早期例の割合が少なく、逆に切除例の割合が多かった。

外部照射による放射線障害としては、急性期

の副作用として、悪心や全身倦怠感が軽度のみられた程度であり、2例の胆管炎による中断例を除いて、照射継続に関して特に支障となるものはなかった。

考 察

胆道癌の治療成績は、集学的治療が取り入れられてきたにもかかわらず、平均生存期間は8～10カ月、1年生存率で40%以下とかなり低い^{1-3,9-11)}。その理由は、この領域では胆管癌の一部を除いて早期発見が困難であり、周囲組織に対して連続性に浸潤する傾向が強く、リンパ節転移率も高いことである。

手術側からは胆管の肝側切除断端に余裕がなく、癌遺残の恐れが強いこと、所属リンパ節の郭清に限界があることがあげられる^{5,12)}。さらに胆道、消化管、血管系の再建が加わるため手術操作が複雑となり、切除範囲には限度がある。また術後に胆道系感染症を伴いやすく、これが致命的な合併症になりやすいことも治療成績の向上を阻む因子としてあげられる。さらに死亡例の多くに肝転移や腹膜播種がみられ、局所制御の善し悪しが直ちに予後に結び付かないといった特殊事情もある。

ところで胆道癌はこれまで放射線感受性が低いとみなされ、積極的な放射線治療は行われていなかった。しかし外部照射で局所に絞って照射する方法や^{3,9,10)}、¹⁹²Irなどの密封小線源を用いた腔内照射法を適用することにより¹³⁻¹⁵⁾、対症療法的ではあるが減黄効果が得られ、quality of lifeの向上、生存期間の延長などの効果が得られるようになってきた。

術中照射は既に膵癌などに対して適用され、その臨床的意義も評価されつつある^{6,7)}。胆道癌に対しても、Todorokiら¹⁶⁾の報告にみられるごとく、局所制御率の向上には有効な治療法とみなされるようになった。われわれの施設においても、過去11年間に31例の胆道癌に対して術中照射を行ってきた。今回、その治療内容を検討した結果、術後外部照射のみの群と比較して、術中照射を施行した群の方が治療成績が上回っていた。しかし両症例群の背景因子を調べ

た結果、術中照射群には遠隔転移例が少なく、治療法の違いのみで両群の差を論じることは、早計と思われた。

次に術中照射群を部位別にみると、胆嚢癌と胆管癌とでは胆管癌の方が治療成績がよかった。両群の背景因子をみると、胆嚢癌の方に女性の比率が多く、PS良好群が若干多く、局所進展例が多かった以外には、特に差がなかった。しかも胆管癌においては、術後に外部照射を施行した場合に、生存期間の延長する傾向がみられた。胆嚢癌の治療成績に術後外部照射の寄与がみられなかったのは、腫瘍切除率には差がなくても胆嚢癌には局所進展例が多く、それだけ外部照射の効果が現れなかったのではないかと推察される。

放射線治療の線量は、Kopelsonら¹⁾は外部照射の場合は45～50 Gy/4～5週間、Pilepichら⁹⁾は根治的に臨むには60 Gy/30回が適当と述べている。一方、¹⁹²Ir小線源による胆管腔内照射との組み合わせでは、小線源では26～30 Gy、外部照射で40～50 Gyの線量があげられている¹⁴⁾。術中照射の場合の線量は、臨床的にはIwasakiらの20～27.5 Gyの報告があり、この場合には、外部照射で30～40 Gyの線量を追加している¹²⁾。

術中照射の線量については、Sindelarらは犬を用いた動物実験において、20 Gyで8カ月後に十二指腸狭窄、30 Gyで2カ月後に胆管壁の線維性肥厚、門脈周囲炎、その後に胆汁うっ滞性肝硬変が生じたと報告している¹⁷⁾。またGilletteらは同じく犬の実験で、術中照射27 Gyと外部照射50 Gyで、対象群の50%に大動脈に血栓形成や大動脈瘤が生じたと論じている^{18,19)}。したがってこれらの実験結果より、術中照射の線量は20～25 Gyで、これに外部照射を40～50 Gy程度組み合わせるのが、局所の耐容線量を考慮した場合の治療線量と言えそうである。これらの数値は先にわれわれが膵癌で発表したときの線量にほぼ近い値になっており^{6,7)}、また小線源治療を組み合わせた場合の線量にも近似している。

治療成績に関しては、Fogelらは肝外胆管癌

に対して、外部照射 45 Gy/5 週間に局所に boost 照射を行い、計 54 Gy で生存期間中央値が 11 カ月の成績をあげている¹⁰⁾。先の Iwasaki らは、非治療切除例に術中照射を組み合わせ、2 年生存率 15% と論じている¹²⁾。また胆管癌では、下部に比べて上部の方が治療成績が悪く、その理由として上部には進行例が多く、隣接臓器に対して多様な進展様式をとること、肝側断端部に余裕がないことなどがあげられている^{2,3, 16)}。

われわれの今回の検討では、胆道癌全体では術中照射施行例で生存期間中央値が 6 カ月、部位別では胆嚢癌で 6 カ月、胆管癌で 7.5 カ月であった。胆嚢癌の術中照射治療成績のよくない理由として、照射筒の病巣部への挿入が困難な場合があり、病巣部を的確に treatment volume 内に捉えていなかったのではないかといった危惧がある。したがって胆嚢癌に対しては、より適切な照射技法を開発することも今後の課題の一つであると思われる。一方、胆管癌においては、腫瘍切除後に術後外部照射を併用した群の生存期間中央値が 10.5 カ月と、最も良い治療成績を示した。今後は早期発見を導く診断技術の向上に期待するとともに、肝転移対策をも含めたより効果的な集学的治療体系を確立する必要がある。

結 語

過去 11 年間に術中照射を施行した胆道癌 31 例の治療成績を検討した結果、以下の結論を得た。

1. 31 症例の生存期間中央値は 6 カ月で、生存率は 1 年 32%, 2 年 22%, 3 年 13% であった。
2. 胆嚢癌と胆管癌では、有意差は認められなかったものの胆管癌の方が成績がよく、生存期間中央値は胆嚢癌が 6 カ月、胆管癌が 7.5 カ月であり、生存率ではそれぞれ 1 年が 18%, 40%, 2 年が 9%, 29% であった。
3. 腫瘍切除群と非切除群では、有意差はなかったものの切除群の方が生存期間が延長しており、生存期間中央値はそれぞれ 10.5 カ月と 5 カ月であり、1 年生存率は 50%, 13%, 2

年生存率は 29%, 13% であった。

4. 術中照射に術後外部照射を施行した群と非施行群とでは、有意に外部照射施行群の方が治療成績がよく、生存期間中央値はそれぞれ 10 カ月と 2 カ月、1 年生存率では 47%, 19% であった。両者の差は、胆嚢癌よりも胆管癌において顕著であった。
5. 腫瘍切除後に 20~25 Gy の術中照射と、外部照射を 40~50 Gy 追加する方法は、特に重篤な副作用もなく施行できた。

(本研究の一部は、厚生省がん研究助成金 (60-8, 62-27, 秦班) および都立病産院臨床研究費によった。)

文 献

- 1) Kopelson, G., Harisiadis, L., Tretter, P. *et al.*: The role of radiation therapy in cancer of the extra-hepatic biliary system: An analysis of thirteen patients and a review of the literature of the effectiveness of surgery, chemotherapy and radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2: 883-894, 1977.
- 2) Tompkins, R. K., Thomas, D., Wile, A. *et al.*: Prognostic factors in bile duct carcinoma: Analysis of 96 cases. *Ann. Surg.* 194: 447-457, 1981.
- 3) Gibby, D. G., Hanks, J. B., Wanebo, H. J. *et al.*: Bile duct carcinoma: Diagnosis and treatment. *Ann. Surg.* 202: 139-144, 1985.
- 4) Yamaguchi, K. and Enjoji, M.: Carcinoma of the gallbladder: A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 62: 1425-1432, 1988.
- 5) 岡本篤武, 小野寺時夫, 五関謹秀 他: 胆道癌 (Stage IV) の治療—積極的合併切除と術中照射併用療法—. *消化器外科* 8: 391-397, 1985.
- 6) 田中良明, 松田忠義, 竹下祥敬 他: 膵癌の術中照射治療成績—術後原体照射を組み合わせた治療法の検討—. *日癌治療会誌* 22: 573-581, 1987.
- 7) 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. *日医放会誌* 49: 614-621, 1989.
- 8) UICC; TNM classification of malignant tumours, 4th ed. (ed. by Hermanek, P. and Sobin, L. H. (Eds.)). Berlin, Springer-Verlag, 1987.
- 9) Pilepich, M. V. and Lambert, P. M.: Radiotherapy of carcinomas of the extrahepatic biliary system. *Radiology* 127: 767-770, 1978.
- 10) Fogel, T. D. and Weissberg, J. B.: The role of

- radiation therapy in carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **10**: 2251-2258, 1984.
- 11) 中谷理子, 水沼仁孝, 五味 誠 他: 胆管癌の放射線外部照射治療. 日医放会誌 **47**: 52-56, 1987.
 - 12) Iwasaki, Y., Todoroki, T., Fukao, K. *et al.*: The role of intraoperative radiation therapy in the treatment of bile duct cancer. *World J. Surg.* **12**: 91-98, 1988.
 - 13) Conroy, R. M., Shahbazian, A. A., Edwards, K. C. *et al.*: A new method for treating carcinomatous biliary obstruction with intracatheter radium. *Cancer* **49**: 1321-1327, 1982.
 - 14) Molt, P., Hopfan, S., Watson, R. C. *et al.*: Intraluminal radiation therapy in the management of malignant biliary obstruction. *Cancer* **57**: 536-544, 1986.
 - 15) Johnson, D. W., Safai, C., and Goffinet, D. R.: Malignant obstructive jaundice: Treatment with external-beam and intracavitary radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11**: 411-416, 1985.
 - 16) Todoroki, T., Iwasaki, Y., Okamura, T. *et al.*: Intraoperative Radiotherapy for advanced carcinoma of the biliary system. *Cancer* **46**: 2179-2184, 1980.
 - 17) Sindelar, W. F., Tepper, J., and Travis, E. L.: Tolerance of bile duct to intraoperative irradiation. *Surgery* **92**: 533-540, 1982.
 - 18) Gillette, E. L., Powers, B. E., McChesney, S. L. *et al.*: Aortic wall injury following intraoperative irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **15**: 1401-1406, 1988.
 - 19) Ahmadu-Suka, F., Gillette, E. L., Withrow, S. J. *et al.*: Pathologic response of the pancreas and duodenum to experimental intraoperative irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **14**: 1197-1204, 1988.

要旨: 1976年8月より1987年12月までに、胆道癌症例31例に対して術中照射を行った。術中照射は8~20 MeV 電子線で18~35 Gy(平均24.3 Gy)照射した。このうち15例に対して20~54 Gy(平均37.8 Gy)の術後外部照射を併用した。手術内容では、根治的ないし準根治的に腫瘍切除が行われたのは16例であった。全症例の生存期間中央値は6カ月であり、生存率では1年32%, 2年22%, 3年13%であった。胆管癌と胆嚢癌の1年生存率を比較すると、それぞれ40%と18%であった。術中照射に術後外部照射を組み合わせた群と非施行群の生存期間中央値は、それぞれ10カ月, 2カ月であり、両者の間には有意差($p < 0.01$)がみられた。腫瘍切除後に20~25 Gyの術中照射と、外部照射を40~50 Gy追加する方法は、特に重篤な副作用もなく施行できた。