

学 位 論 文 題 名

The Role of Radiotherapy in the Management of Extrahepatic Bile Duct Cancer.
-An Analysis of 145 Consecutive Patients Treated With Intraluminal and/or External Beam Radiotherapy.

（肝外胆管癌における放射線治療の意義－腔内および外部照射145例の分析）

学位論文内容の要旨

[I]背景および目的

肝外胆管癌に対する治療の第一は、外科切除と考えられ、積極的な拡大切除が試みられているが、その成績は肝側胆管切除断端あるいは肝十二指腸間膜付近を中心とする局所再発のためになお不良である。また、切除が困難な高齢者や進行癌症例も少なくない。このため、近年、外科的切除の付加治療あるいはそれに代わる治療法として、従来、胆管癌に対しては効果が少ないとされていた放射線治療が注目されるようになってきた。

本研究の目的は肝外胆管癌症例に対して胆管腔内照射を中心とした高線量放射線治療を単独あるいは切除との併用により施行し、高線量放射線治療の肝外胆管癌治療における可能性とその意義を明らかにすることにある。

[II]研究対象および方法

1) 症例

研究対象は、昭和58年6月から平成3年6月までの間に放射線治療を行った肝外胆管癌患者145例（男性90例、女性55例、平均年齢は66.4才（34-90））である。原発部位は、上部99例、中部31例、下部10例、瀰漫性浸潤型5例であった。切除非適応のため根治的放射線治療を行ったのは54例、術後照射59例、術前照射9例である。残り23例（3例の切除後再発を含む）では、姑息的照射を行った。照射開始前に病理診断が得られた症例は138例でいずれも腺癌であったが、残り7例の診断は、臨床経過および画像によった。

2) 放射線治療

胆管腔内照射は、Ir-192 seed（37MBq/seed）を用いて行った。腔内照射の線量指示は、線源中心から5mmで行い、胆管長軸方向の照射範囲は、切除非適応例あるいは術前照射例においては、腫瘍辺縁から少なくとも10-20mmの胆管を含む範囲とし、術後照射例においては、胆管空腸吻合部から30-40mmの胆管とした。上記の照射範囲を含みかつ指示点で10Gy/day前後が照射されるよう、各症例毎にリボン状線源を自作した。胆管腔内への線源挿入は、経皮経肝胆道ドレナージチューブあるいは逆行性胆道ドレナージチューブなどを介してx線透視下に清潔操作で行った。外部照射は、4-10MVリニアックx線あるいはコバルト遠隔照射装置を用いて行い、一部の症例では、CTによる3次元的な治療計画を施行した。切除非適応の根治的照射例では40-50Gyの外部照射に加えて、25Gy以上の腔内照射を追加することを原則とし、総線量70Gy以上を照射することを目標とした。術後照射例では、30-40Gyの外部照射に加えて腔内照射30-40Gyを行うことを原則とした。術前照射では、40Gy以上の腔内照射を行うこととし、姑息的照射例あるいは腔内照射が不可能な例では、40-50Gy

前後の外部照射を行うことを原則とした。

放射線治療終了後には、32例において、照射部胆管にexpandable metallic stent(EMS)を留置し、胆汁外ろうチューブからの早期離脱を図った。

3) 分析

生存率の計算は、放射線治療開始日を起点とし、Kaplan-Meier法を用いて平成6年5月の時点で集計し、追跡率は100%である。生存率の差の検定には、generalized Wilcoxon testを行った。

[III]結果

1) 放射線治療

145例中103例(71%)で胆管腔内照射が施行可能であった。そのうちの85例では外部照射を併用を行った。42例では、進展範囲、全身状態等により腔内照射の適応外と判断し、外部照射を単独で行った。全症例の平均照射線量は、67.8 Gy (10-135 Gy)、133例(92%)で40 Gy以上の照射が可能であった。

2) 生存期間

145例全体の1、3、5年累積生存率は、それぞれ55%、18%、10%であった。切除非適応で根治照射を行った54例では、平均83.1 Gyを照射し、生存率は56%、13%、6% (生存中央値12.4カ月)であった。これらのうちEMSを留置した31例の生存中央値は14.9カ月でEMS非留置例23例の生存中央値9.3カ月に比べ有意の延長を認めた ($p < 0.05$)。術後照射59例では、平均61.6 Gyを照射し、1、3、5年累積生存率は、それぞれ73%、31%、18% (生存中央値21.5カ月)であった。組織学的に切除断端に癌の遺残を認めた症例では、肝側胆管切除断端に腫瘍残存を認めた18例の1、3、5年累積生存率は、89%、44%、28%であった (生存中央値29.1カ月)。一方、胆管周囲組織 (肝実質等) に腫瘍残存を認めた15例では、2年以上の長期生存例を認めず (生存中央値10.1カ月)、両者の間に有意の差を認めた ($p < 0.001$)。術前照射では切除標本の組織学的検索により、照射効果を確認できたが、生存期間の延長を得るには至らなかった (生存中央値8.4カ月)。また姑息的照射23例では、平均45.9 Gyを照射したが15カ月以上の生存例を認めず、生存中央値は4.3カ月であった。各照射群において、原発部位あるいは線量と生存期間について検討を加えたが、有意の差を認めなかった。

3) 合併症

輸血を必要とする上部消化管出血を非切除で90 Gyを照射した11例中3例で認めたが、それ以下の線量で照射を行った35例では認めなかった。また術前照射9例中3例において術後重篤な胆道出血を認め、他の1例では腔内照射後、胆道感染の合併のため切除を施行できなかった。術後照射では、50 Gyの外部照射に加えて50 Gyの腔内照射を行った1例において25カ月後に致死的な上部消化管出血の合併を認めた。

[IV]結論

肝外胆管癌症例に対する胆管腔内照射を中心とした高線量放射線治療は、

- 1) 切除非適応例あるいは術後例で肝側胆管切除断端陽性例においてその生存期間を延長させることが期待できる。
- 2) 切除非適応例においてEMS留置により、胆汁外ろうから早期離脱を可能とし、生存期間についても延長させる可能性があることが示唆される。
- 3) 術前照射においては組織学的に治療効果を確認できたが、術後胆道出血の合併等を認め、生存期間の延長等の意義は明らかにできなかった。
- 4) 術後例中、胆管周囲組織に腫瘍残存のある例では、生存期間の延長を認めなかった。
- 5) 姑息的照射での適応は困難であり、低線量による照射では生存期間の延長は認めなかった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 長 嶋 和 郎

副 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

The Role of Radiotherapy in the Management of Extrahepatic Bile Duct Cancer.

-An Analysis of 145 Consecutive Patients Treated With Intraluminal and/or External Beam Radiotherapy.

(肝外胆管癌における放射線治療の意義－腔内および外部照射145例の分析)

従来、放射線治療が無効とされていた肝外胆管癌症例に対して胆管腔内照射を中心とした高線量放射線治療を単独あるいは切除との併用により施行し、高線量放射線治療の肝外胆管癌治療における可能性とその意義を明らかにすることを目的とする。

肝外胆管癌患者145例を対象とし、Ir-192 seed (37 MBq/seed) を用いた胆管腔内照射を外部照射との併用で行なった。その結果、145例中103例(71%)で胆管腔内照射が施行可能であった。そのうちの85例では外部照射の併用を行った。42例では、進展範囲、全身状態等により腔内照射の適応外と判断し、外部照射を単独で行った。全症例の平均照射線量は、67.8 Gy (10-135 Gy)、133例(92%)で40 Gy以上の照射が可能であった。145例全体の1、3、5年累積生存率は、それぞれ55%、18%、10%であった。切除非適応で根治照射を行った54例では、平均83.1 Gyを照射し、生存率は56%、13%、6% (生存中央値12.4カ月)であった。これらのうち expandable metallic stent (EMS) を留置した31例の生存中央値は14.9カ月でEMS非留置例23例の生存中央値9.3カ月に比べ有意の延長を認めた ($p < 0.05$)。術後照射59例では、平均61.6 Gyを照射し、1、3、5年累積生存率は、それぞれ73%、31%、18% (生存中央値21.5カ月)であった。組織学的に肝側胆管切除断端に腫瘍残存を認めた18例の1、3、5年累積生存率は、89%、44%、28%であった (生存中央値29.1カ月)。一方、胆管周囲組織(肝実質等)に腫瘍残存を認めた15例では、2年以上の長期生存例を認めず (生存中央値10.1カ月)、両者の間に有意の差を認めた ($p < 0.001$)。術前照射では切除標本の組織学的検索により、照射効果を確認できたが、術後胆道出血の合併等を認め、生存期間の延長を得るには至らなかった (生存中央値8.4カ月)。また姑息的照射23例では、平均45.9 Gyを照射したが15カ月以上の生存例を認めず、生存中央値は4.3カ月であった。各照射群において、原発部位あるいは線量と生存期間について検討を加えたが、有意の差を認めなかった。肝外胆管癌症例に対する胆管腔内照射を中心とした高線量放射線治療では、以下のことが

示された。

- 1) 切除非適応例あるいは術後例で肝側胆管切除断端陽性例においてその生存期間を延長させることが期待できる。
- 2) 切除非適応例において expandable metallic stent 留置により、胆汁外ろうから早期離脱を可能とし、生存期間についても延長させる可能性が示唆された。
- 3) 術前照射においては、生存期間の延長等の意義は明らかにできなかった。
- 4) 術後胆管周囲組織に腫瘍残存のある例では、生存期間の延長を認めなかった。
- 5) 低線量による姑息的照射では生存期間の延長は認めなかった。

公開発表時には、副査の玉木、加藤、長嶋教授より腫瘍因子側（形態、大きさなど）からみた腔内照射の適応、術前照射症例と術後照射症例との治療法選別の基準と生存率の差の原因、ステント併用群における生存率改善の原因、胆管癌自体の悪性度（進展度）による局所効果の差異の有無、外科治療と非外科治療（ステント+放射線）選択のための controlled study の必要性、iridiumによる胆管照射の生物学的あるいは病理学的効果の特性の有無、胆管癌の形状により病理学的に治療効果の差の有無および radioactive stent の可能性等の質問がなされた。申請者の回答はおおむね妥当であった。審査員一同は、肝外胆管癌症例に対して高線量放射線治療の意義を明らかにした本研究による成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。