

学 位 論 文 題 名

Intraluminal low-dose-rate  $^{192}\text{Ir}$  brachytherapy combined with external beam radiotherapy and biliary stenting for unresectable extrahepatic bile duct carcinoma

(切除不能肝外胆管癌に対する外部放射線治療、  
胆管ステント併用低線量率イリジウム-192管腔内小線源治療)

学位論文内容の要旨

「目的」

経皮経肝胆道ドレナージ (PTBD) は閉塞性黄疸の症状を緩和するのに有用であり、切除不能胆道癌の姑息的治療として単独で有効である。また放射線治療を併用することにより延命効果が期待できる。照射後の閉塞改善が不十分である場合には PTBD を維持せざるを得ないことも多かったが、近年、胆管ステントによる内瘻術が PTBD の抜去に大きく貢献している。我々の病院では切除不能肝外胆管癌に対して外部放射線治療、管腔内放射線治療および胆管ステントを併用し、PTBD を抜去する治療を行ってきた。この併用療法を施行した患者の生存率、予後因子、再発様式、合併症を分析し、最適な治療方針について検討した。

「対象と方法」

1988 年 3 月から 1998 年 8 月まで、93 例の切除不能肝外胆管癌に対して外部放射線治療および管腔内放射線治療を行った。外部放射線治療の総線量は 50Gy/25 分割 (週 4 分割) であった。その後、低線量率イリジウム-192 による管腔内放射線治療を施行した。線量は線源から 0.5cm の距離で 27-50 (平均 39.2) Gy であった。照射後の胆管開存性が不十分な場合には狭窄部位にメタリックステントを留置し、PTBD を抜去することを目指した。

生存期間中央値 11.9 (範囲 2.8-88.0) ヶ月で、1 年、3 年、5 年累積生存率はそれぞれ 49.5%、9.7%、4.3% であった。Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析では、腫瘍長径、肝浸潤の有無、遠隔転移の有無が有意に生存と関連していた。腫瘍長径が 4cm 未満で、肝浸潤がなく、遠隔転移が無かった 26 例では、生存期間中央値は 18.0 ヶ月で、1 年、3 年、5 年累積生存率はそれぞれ 65.4%、26.9%、7.7% であった。治療因子で有意なものはない。少なくとも 41 例 (44%) で局所領域再発を認め、うち 29 例では遠隔転移を伴っていた。胆道感染が死因となったのは 15 例で、死亡時、原発巣は制御されていたと推定された。24 例では遠隔転移が死因となった。1 例は合併症と思われる胆道出血で死亡した。5 例では明らかな死因の特定は困難であったが、局所領域腫瘍が予後に大きく影響したと考えられた。残り 6 例は他病死であった。胆管ステントは 88 例に挿入した。89 例 (96%) で PTBD

が抜去できた。46例では、0.6-52.8(平均 11.6)ヶ月後に再開塞を来した。主要な再開塞の原因は 23例では腫瘍再発、他の 23例ではデブリス、胆石、胆道出血であった。1年、3年、5年累積胆管開存率はそれぞれ、52.2%、44.5%、17.5%であった。多変量解析では腫瘍長径、T 病期が有意に開存率と関連していた。20例では治療後 5.3-85.2(平均 10.8)ヶ月に剖検を行った。17例では胆管内腔に肉眼的腫瘍はなかった。総線量が 70-80Gy であった 10例では、7例が胆管周囲に肉眼的に腫瘍が存在しており、うち 3例では胆管内腔にも肉眼的に腫瘍が存在していた。総線量が 90-98Gy であった 10例では、全例で胆管内腔では肉眼的に腫瘍が制御され、うち 7例では胆管周囲にも肉眼的に腫瘍は存在していなかった。病理組織学的検索では 4例で原発巣に腫瘍細胞を認めなかった。胃十二指腸あるいは胆管合併症を 46例に認めた。15例が胃十二指腸、14例が胆管、17例が両者であった。32例に 0-20.4(中央 3.7)ヶ月で放射線による胃十二指腸炎を認めた。いくつかの治療因子と胃十二指腸合併症の程度との関連性を重回帰分析で検討した。イリジウム総線源長と単位長さあたりのイリジウム線源強度が有意に関連していた。線源長が 10cm以下で単位長さあたりの線源強度が 100MBq/cm以下であった 29例では、中等度以上の合併症は 1例(3.4%)のみであった。胆管炎、胆嚢炎、肝膿瘍、胆管瘻などの胆管合併症 31例に認めた。いくつかの治療因子と胆管合併症の程度との関連性を重回帰分析で検討したが有意な因子は検出されなかった。

#### 「結果」

本研究では、切除不能肝外胆管癌に対する放射線、ステント併用療法の治療成績を報告した。生存期間中央は 12ヶ月、5年以上生存を 4例認め、他の報告と同等の結果であった。予後因子としては腫瘍長径、肝浸潤の有無、遠隔転移の有無が有意であったが、治療因子として有意なものは検出できなかった。放射線量や管腔内照射の有無などの治療因子が生存期間に有意に関係するかどうかは結論が出ていない。我々の症例では約半数が局所領域制御失敗であったため、今後、線量を増加することで生存期間が延長するかどうかを検証することは価値のある研究と思われる。胆管開存率に関連する因子を分析してみたが、治療因子で有意なものはなく、腫瘍関連因子である腫瘍長径、T 病期が有意であった。しかし剖検例の検討では、放射線量が多いほど開存性が良好である傾向を認めた。至適放射線量に関して結論的なことは言えないが、少なくとも外部照射 50Gy と管腔内照射 40Gy(距離 0.5cm)が胆管開存性の維持に必要であろうという印象をもった。合併症と思われる胆道出血と胆管十二指腸瘻を 8例に認めた。重回帰分析で胆管合併症の程度と有意に関連する治療因子は検出されず、重症胆管合併症を回避するために最適な放射線量域を呈示することはできなかったが、胆管壁は薄く、今回我々が使用した線量範囲を大きく超える処方危険であると思われる。一方で胆管合併症の発現には放射線を投与された胆管壁に持続的に長期間、圧力を与え続けるステントの存在も大きく関与している。もし放射線治療で十分に胆管狭窄が改善したならば、致命的胆管合併症を回避するために胆管ステントの留置は避けるべきである。もう一つの重要な合併症は胃十二指腸出血である。他の報告では放射線量との関連性が示唆されている。我々の分析では放射線性胃十二指腸炎の程度は管腔内照射の因子である総線源長と単位長さあたりの線源強度が関連していることが分かった。放射線治療を依頼される多くの症例は進行病期であることを考えると、放射線治療による治癒の可能性はそれほど高くないため、管腔内照射を併用する場合には消化管合併症の危険性を低減するために狭窄の強い部位に限局して行うのが現実的と思われた。

### 「考察」

我々が施行した併用療法は閉塞性黄疸を来たした手術不能肝外胆管癌患者に PTBD を長期間留置することのない状態での 1-2 年の生存期間を提供し、患者の生活の質を改善しうる利点がある。また小さなサイズの腫瘍では長期生存や治癒も期待できることが分った。生存や胆管開存性に有意に関連する治療因子は同定できなかったため、進行癌への姑息的治療目的の際には障害の危険性を低減するために、低めの線量域あるいは限局した標的容積を設定するのが適切と考える。

## 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男  
副 査 教 授 近 藤 哲  
副 査 教 授 玉 木 長 良

学位論文題名

### Intraluminal low-dose-rate $^{192}\text{Ir}$ brachytherapy combined with external beam radiotherapy and biliary stenting for unresectable extrahepatic bile duct carcinoma

(切除不能肝外胆管癌に対する外部放射線治療、  
胆管ステント併用低線量率イリジウム-192管腔内小線源治療)

切除不能肝外胆管癌に対する外部照射、管腔内照射、胆管ステント併用療法の結果を分析し、最適な治療方針を検討した。

対象は非切除肝外胆管癌 93 例である。外部照射は 50Gy/25 分割、低線量率イリジウム管腔内照射は線源から 0.5 cm で 27-50Gy の線量であった。胆管開存性が不十分な場合にはメタリックステントを留置した。

1 年、5 年生存率は 50%、4%であった。長径、肝浸潤、遠隔転移が有意に生存と関連していた。局所領域再発死が 41 例、胆道感染死 15 例、遠隔転移死 24 例、合併症死 1 例、死因不明 5 例、他病死 6 例であった。89 例で経皮経管胆道ドレナージが抜去できた。その後、46 例では平均 12 ヶ月で再閉塞を来した。原因は 23 例が腫瘍再発、他 23 例がデブリ、胆石、胆道出血であった。1 年、5 年胆管開存率は 52%、18%であった。長径、直径、T 病期が有意に開存率と関連していた。20 例に剖検を行った。70-80Gy の 10 例では 7 例で胆管周囲に肉眼的腫瘍が存在し、うち 3 例では胆管内腔にも腫瘍が存在していた。90-98Gy の 10 例では全例、胆管内腔は肉眼的に腫瘍が制御され、うち 7 例では胆管周囲にも腫瘍は認めなかった。病理組織学的には 4 例で原発巣に癌細胞を認めなかった。32 例に放射線による胃十二指腸炎を認めた。イリジウム線源長と線源強度/cm が胃十二指腸合併症の程度と有意に関連していた。胆管炎、肝膿瘍、胆管瘻などの胆管合併症は 31 例に認め、うち胆道出血は 5 例、胆管十二指腸瘻は 3 例であった。

本研究は切除不能肝外胆管癌に対する放射線、ステントの治療成績の検討であり、その結果をもとに適切な治療法を探ることである。剖検例では放射線量が多いほど開存性が良い傾向を認めた。至適放射線量として外部照射 50Gy と管腔内照射 40Gy (距離 0.5 cm) 以上が胆管開存性維持に必要と思われた。他報告では胃十二指腸合併症と放射線量との関連

が示唆されている。今回の分析では線源長と線源強度/cm が関連していた。進行癌では治癒可能性は低く、管腔内照射を併用する場合には合併症を低減するため狭窄部位に限局して行うのが現実的である。

本治療法は手術不能胆管癌患者に経皮経管胆道ドレナージを長期間留置することなく1-2年の生存期間を提供し、生活の質を改善しうる利点がある。小さな腫瘍では治癒が期待できる。進行癌への姑息的治療の際には障害を低減するため、低線量、限局した標的容積の設定が適切である。

口頭発表に際し、近藤教授より、治療目的は根治的か姑息的か、姑息的な場合の目標、門脈・肝動脈への放射線の影響について、玉木教授から組織型による治療効果の差、管腔内照射が外部照射で代替され得るかについて、宮坂教授より至適線量域、ステント挿入の判定時期に関して、藤堂教授から放射線の動脈への影響についての質問があった。これらの質問に対して申請者は、今回の結果や他文献を引用し適切な回答を行った。

本研究は、切除不能肝外胆管癌に対し外部照射、管腔内照射、胆管ステント併用療法がQOLを担保する上で有効である事を示すと共に、放射線治療法の選択において重要な情報を提供した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。