4. 肺癌のレーザー療法

*加藤 治文, 小中 千守, 斉藤 誠
古川 欣也, 山本 秀樹, 三浦 弘之
岩淵 裕, 早田 義博

Symposium I : Laser Medicine and Surgery, Basic and Clinical in Broncho-esophagology

4. Photodynamic Therapy for Lung Cancer

Harubumi Kato, M. D., Chimori Konaka, M. D., Makoto Saito, M. D.,
Kinya Furukawa, M. D., Hideki Yamamoto, M. D., Hiroyuki Miura, M. D.,
Hiroshi Iwabuchi, M. D. and Yoshihiro Hayata, M. D.

Department of Surgery, Tokyo Medical College, Tokyo

One hundred and thirty six patients with lung cancer were treated photodynamically by administration of hematoporphyrin derivative (HpD) and argon dye laser irradiation. The effectiveness of this therapy was evaluated, and the indications and limitations were discussed. The patients consisted of 127 males and 9 females and ages varied from 36 to 85 years. As far as the clinical stage is concerned, 32 cases were early stage (stage I_a according to the UICC classification), 18 were non-early stage I, 11 were stage II, 56 stage III and 20 stage IV, respectively. Histologically there were 106 squamous cell carcinomas, 14 adenocarcinomas, 6 large cell carcinomas, 6 small cell carcinomas, one case of adenoid cystic carcinoma and 3 cases of bronchial metastases of malignant melanoma and renal carcinoma. Complete remission was observed in 23 out of the 33 early stage lesions. Tumor recurrence was recognized in 2 cases out of the 22 cases which had showed complete remission. All cases showed at least partial remission of tumor. The indications for PDT should be limited to the treatment of early stage lung cancer in order to obtain complete cure and to the palliative treatment of advanced lesions to improve performance status.

Key words : 光線力学的治療法, 肺癌, ヘマトポルフィリン誘導体,
アルゴン・ダイ・レーザー, 術前 PDT

I. はじめに

肺癌のレーザー療法には, 高出力レーザーによる腫瘍焼灼法と低出力レーザーによる光線力

学的治療法 (photodynamic therapy, PDT) がある。PDT は最近注目されてきた癌の特異的治療法であるが, レーザー光線の有する波長特性を利用し, 腫瘍親和性光感受性物質との併用で

*東京医科大学外科

正常組織への障害を最小限にし、癌巣を治療する方法である。この論文では、肺癌に対して PDT を施行し、その効果を早期癌、進行癌について検討し、術前療法としての価値をも評価したので報告する。

II. 装置と検索対象

レーザー装置はアルゴン・ダイレーザーを使用した。機種は Spectra-Physics 社の 171-08 と 375-01, Cooper LaserSonics 社の 770D であった。腫瘍親和性光感受性物質としてヘマトポルフリン誘導体 (HpD) (Photofrin I, II) を使用した。レーザー光線の誘導には 400 ミクロンの水晶ファイバー (藤倉電線) を用い、内視鏡の生検チャンネルを通して照射を行った。治療に先立ち HpD 2.5~5.0 mg/kg, DHE (di-hematoporphyrin ether) 2.0 mg/kg を静脈内注射をし、その 48~72 時間後にレーザー照射を行った。仕事量は 80~900 Joules/cm² であった。この研究で検索対象とした肺癌は 136 例 (161 病巣) (表 1) であり、このうち、早期癌症例は 31 例 (32 病巣) (表 2) である。

II. 結 果

早期肺癌は、31 例 (32 病巣) で、年齢は 36~

86 歳、男性 30 例、女性 1 例であった。組織型別では、扁平上皮癌が 30 例 (31 病巣)、腺癌が 1 例 (1 病巣) である。早期肺癌 31 例中、低肺機能、手術拒否によって PDT によって治療された症例数は 18 例 (表 3) である。その治療の成績は内視鏡的に生検または病巣擦過細胞診で判定し

表 1 肺癌の PDT 全症例

		June 30, 1986	
LUNG CANCER		136(161)*	
SEX	MALE	127	
	FEMALE	9	
AGE		36	85
CLINICAL STAGE	EARLY	32(33)*	Group I 23**
	I	18(19)	Group II 9
	II	11	
	III	55	
	IV	20	
HISTOLOGY			
SQUAMOUS CA.		106(124)*	
ADENOC.		14(20)	
LARGE CA.		6(7)	
SMALL CA.		6(6)	
ADENOID CYSTIC CA.		1(1)	
METASTATIC CA.		3(3)	
SQUAMOUS METAPLASIA SEVERE ATYPIA		6(6)	

() * TREATED LESIONS

** Group I : BIOPSY(+), CYTOLOGY(+)

Group II : BIOPSY(-), CYTOLOGY(+)

表 2 早期肺癌の PDT 症例

TMC, June 30, 1986	
TOTAL NUMBER OF CASES	32(33)*
AGE DISTRIBUTION	36-82
SEX	MALE 31, FEMALE 1
HISTOLOGY	SQUAMOUS CELL CARCINOMA 31(32)*
	ADENOCARCINOMA 1
ENDOSCOPIC FINDINGS:-	
GRANULAR, SUPERFICIAL TYPE	22
PROTRUSION TYPE	11
AREA AND VOLUME OF LESION:-	
GRANULAR, SUPERFICIAL TYPE	0.3×0.4-5.3×2cm
PROTRUSION TYPE	0.2×0.2×0.2-1×0.5×0.5cm
INOPERABLE	11(12)*
SURGERY REFUSED	7
SURGERY PERFORMED	14 () * LESIONS

表3 低肺機能, 手術拒否によってPDTで治療された症例 (早期肺癌)

Case No.	Age	Sex	Location of the tumor	Histologic type	Reasons for PDT only	Combined therapy	Survival	Prognosis
Group I								
1. J.M.	74	M	R.B ² _b	Sq. ca.	Refused surgery		46 months	Dead*
2. K.O.	76	M	L.B ¹⁰ _a	"	Poor pulm. func.	Radiation Immuno	31 "	Dead**
3. T.O.	59	F	R.u.lobe br.	"	"		64 "	Alive
4. S.K.	70	M	R.u.lobe br.	"	"		33 "	Dead***
5. M.C.	62	M	L.B ¹⁺² ab	"	"		16 "	Dead*
6. T.K.	70	M	R.u.lobe br.	"	"		50 "	Alive
7. Y.K.	62	M	L.B ¹⁺²	"	Refused surgery	Chemo	49 "	Alive
8. E.A.	71	M	L.B ³	"	"	"	23 "	Dead* Rec.
9. S.H.	70	M	R.u.lobe br.	"	"	"	15 "	Alive
10. T.O.	75	M	L.B ¹⁺²	"	Poor pulm. func.	Radiation	15 "	Alive Rec.
11. M.S.	77	M	L.l.lobe br.	Ad. ca.	Poor pulm. func.		10 "	Alive
12. K.T.	44	M	L.u.lobe br.	Sq. ca.	Refused surgery		7 "	Alive
13. K.T.	79	M	L.B. ⁶	"	Poor pulm. func.	Radiation	3 "	"
Group II								
14. T.U.	58	M	R.B ⁷	"	Refused surgery		26 "	Alive
15. Y.S.	81	M	L.l.lobe br.	"	Poor pulm. func.	Chemo	23 "	Dead*
	82	M	R.B ⁷	"	"	"	10 "	
16. T.K.	58	M	L.B ⁹	"	Refused surgery		21 "	Alive
17. T.K.	41	M	L.u.div. br.	"	"		17 "	Alive
18. K.M.	79	M	L.l.lobe br.	"	Poor pulm. func.		9 "	Alive

N.B.: Sq. ca.; squamous cell carcinoma, u.lobe; upper lobe,

* Died of C.O.P.D., pulm. func.; pulmonary function,

** Died of cerebral infarction *** prostatic carcinoma

Chemo: chemotherapy, Immuno; immunotherapy, Rec.: Recurrence

Group I: Biopsy(+), Cytology(+)

Group II: Biopsy(-), Cytology(+)

June 30, 1986 TMC

表4 PDT後に切除された早期肺癌症例

Case No.	Age	Sex	Location of the tumor	Histologic type	Result	Combined therapy	Survival	Prognosis
Group I								
1. Y.A.	50	M	L.u.lobe br.	sq.ca.	SR	Chemo	64 months	Alive
2. T.F.	54	M	R.B ⁸	"	SR	"	53 "	"
3. S.N.	74	M	L.B ¹⁺²	"	CR	Immuno	51 "	"
4. B.N.	70	M	L.u.lobe br.	"	SR	Radiat.	41 "	"
5. K.S.	62	M	L.B ¹⁺² ab	"	CR		23 "	Dead
6. T.M.	81	M	R.mid.lobe br.	"	SR		20 "	Alive
7. K.N.	65	M	R.B ³ bii	"	SR		26 "	"
8. Y.O.	58	M	R.B ¹⁰	"	SR		14 "	"
9. K.O.	75	M	L.u.lobe br.	"	SR	Immuno	14 "	"
10. S.K.	64	M	L.B ³	"	CR		3 "	"
Group II								
11. T.I.	70	M	R.B ¹⁰	"	SR		27 "	"
12. S.M.	36	M	R.u.lobe br.	"	CR		24 "	"
13. N.Y.	54	M	R.B ⁶	"	SR		11 "	Dead
14. B.T.	62	M	L.main	"	CR		6 "	Alive

N.B.: u.lobe; upper lobe, Sq. ca.; squamous cell carcinoma,

Group I: Biopsy positive, Cytology positive

Group II: Biopsy negative, Cytology positive

June 30, 1986 TMC

たが、腫瘍の完全消失は全例（3例は病巣の末梢側の肉眼的確認困難、しかし生検または病巣擦過細胞診陰性）に得られた。1986年12月現在生存例は12例で治療後9か月から70か月を経過している。死亡例は6例であるが、全例他病死で治療後16か月から46か月で死亡した。再発が2例に確認されたが、それらは経過観察中内視鏡的に再発が確認され、1例には手術を、他の1例には放射線療法が施された。

PDT後に手術が施行された症例は14例（表4）あったが、これらはPDTが不完全と思われた症例（すなわち、原発病巣、表層浸潤病巣を含めて腫瘍の残存が疑われた症例）が大部分であった。組織型はすべて扁平上皮癌であった。手術摘出標本の検索により腫瘍の完全消失が5例に確認され、他の9例は腫瘍の残存が確認された。12例は現在9か月から70か月生存中である。2例は経過中死亡したが、原因は他病死である。病巣の範囲と治療効果との関係を見ると、腫瘍の完全消失は1例を除いてすべて一気管支以内に局限した小病巣であった。腫瘍の残存あるいは再発の見られた病巣はいずれも二気管支以上にまたがる広範囲病巣であった。

進行期肺癌では、128病巣中腫瘍の完全消失は19病巣（14.8%）、著効（腫瘍の60%以上の消失）は80病巣（62.5%）、有効（腫瘍の20～59%の消失）は28病巣（21.9%）、無効（腫瘍の20%以下の消失）は2病巣（1.6%）であった。完全消失の得られた病巣は原発巣から離れた転移病巣あるいは連続性の表層浸潤巣であった。腫瘍によって気管支が閉塞している病巣が66病巣あったが、治療により47病巣が開口した。

原発巣からの浸潤病巣のために、PDT前に切除不能と判断した症例の6例のうち、5例が手術が可能となり、広範囲切除が適応となった症例13例は、術前PDT施行後10例に葉切が可能となった。術前PDTの手術摘出標本の気管支断端に腫瘍の残存が確認された症例は2例あったが、1例は腺癌で、他の1例は扁平上皮癌であった。2例とも気管支軟骨層外に病巣が存在した症例であった。切除不能であったがPDT後手術が可能となった5例中3例が死亡した。死亡原因は血行性転移であった。他の2例は66

図1 59歳女性。右上葉支の早期扁平上皮癌。
左が治療前、右が治療後4年目。
現在70ヵ月で再発なく生存中で、世界で最初の5年生存例である。

図2 75歳男性。気管分岐部の扁平上皮癌
60%の狭窄がみられる。治療により右のごとく腫瘍は消失、呼吸困難などの改善が得られた。

図3 79歳男性。右下葉支のStage I 扁平上皮癌と左B₆の早期扁平上皮癌。

左B₆(写真左)の病巣に対してPDTを施行し右下葉支の病巣は摘出した。写真右はPDT後の左B₆病巣で腫瘍は消失した。現在10ヵ月生存中である。

か月と7か月で再発なく生存中である。肺の縮小手術の可能となった10例中4例は死亡したが、他の6例は生存中である。

副作用として日光過敏症が約90%にみられ、

K.T. 79 yrs old

図4 図3のシェーマ

従来の術式では手術不能であるが、PDTにより右下切が可能となった。

治療病巣からの浸出液による閉塞性肺炎が4例にみられた。重大な副作用は見られなかった。

IV. 考 察

光線力学的治療法はレーザー光線の有する波長特性と腫瘍親和性光感受性物質であるヘマトポルフィリン誘導体との共同作用によって引き起こされる光化学反応で悪性腫瘍を治療しようとするものである¹⁾。80数年前にはすでにこの現象が発見されており²⁾、以来数々のPDTの試みがなされてきた。1960年にヘマトポルフィリン誘導体が開発されて腫瘍親和性が一段と向上し³⁾、一方では励起光線としてレーザー光線が開発されPDTが急速に発展することになった。PDTの殺細胞機序はレーザー光線によって励起されたHpDがエネルギーを癌組織内の三重項酸素に転移し、励起一重項酸素を産生せしめ、この一重項酸素によって癌組織が治療されるものと考えられる。レーザー光線には組織透過性の最も優れたアルゴン・ダイ・レーザーが用いられるが、出力が低いことから正常組織には殆んど障害にならず悪性腫瘍のみを選択的に治療することができる⁴⁾。殆んどすべての臓器の悪性腫瘍にPDTが試みられているが、今回は肺癌の治療においてPDTの効果を検討した。早期癌では、腫瘍の完全消失が33病巣中23病巣、69.7%に得られたが、これらは大部分が小範囲病巣であったことから、現在の技術力で

は腫瘍の完全消失が期待できるのは、腫瘍の全容が内視鏡的に把握でき、レーザー光線の照射が可能で、しかも病巣が一気管支以内に限局し、組織内浸潤深度が軟骨層以内であるような小範囲病巣であろう。進行期癌では言うまでもなく腫瘍の完全治療は望めないが、局所治療による閉塞気管支の開口は期待できる。この局所治療によって全身状態の改善を計り、他の治療法の遂行が可能となり、一方では原発病巣からの表層浸潤巣に対してPDTを施行することにより手術適応の拡大や、摘出範囲の縮小を計ることができ、この点進行期癌の治療にもその意義を見出せる⁵⁾。

光線力学的治療法は、現状ではまだまだ問題がある。光線力学的治療はあくまでも局所療法であるので完全治癒を得るためには、微小癌でもリンパ節転移のあるものは適応とならない⁶⁾。病巣を適確に診断する方法がない現状では、真の適応病巣はリンパ節転移のない上皮内癌であろう。厳密にこのような上皮内癌を診断するには、気管支壁全層の浸潤の有無を検索しなければならないが、これはもはや内視鏡的には不可能に近く、真の光線力学的治療適応の決定には診断技術の開発が必要である。このようなことから、現状では組織透過性の優れたレーザー光線を用いることが重要な条件となる。早期癌ですら腫瘍の完全な消失率は69.7%で、完全消失の得られない原因は、肺という臓器の特

異性からレーザー光線が到達しない部位があること、レーザー光線の組織到達性に問題があること、腫瘍親和性光感受性物質としてのヘマトポルフィリン誘導体の組織内分布が不均一であることなどである。また現在のレーザー装置では、広範囲病巣に対する照射は十分な光線力学的反応を惹起することには長時間を要することも問題点の一つである。これらの問題点の解決には、組織内分布性の良い長波長励起の可能な腫瘍親和性光感受性物質、そして高出力レーザーを開発し、さらに水晶ファイバーの改良が必要となる。

(この研究は、厚生省がん研究助成金、文部省科学研究費、日本たばこ産業株式会社の委託研究費によった。)

文 献

- 1) Kato, H. et al.: Five-year disease-free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy. *Chest*, 90 : 768-770, 1986.
- 2) Raab, O.: Über die Wirkung fluorescender Stoffe auf Infusorien. *Ztschr. Biol.*, 39 : 524-546, 1900.
- 3) Lipson, R.L. & Baldes, E.J.: The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. *Arch. Dermatol.*, 82 : 508-516, 1960.
- 4) Hayata, Y., Kato, H., Konaka, C. et al.: Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest*, 81 : 269-277, 1982.
- 5) Kato, H., Konaka, C., Ono, J. et al.: Preoperative laser photodynamic therapy in combination with operation in lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 90 : 420-429, 1985.
- 6) Kato, H., Konaka, C., Kawate, N. et al.: Endoscopische photodynamische Diagnostik und Therapie mit Laser bei Ösophagus-, Magen- und Lungen-Karzinom. *Internist*, 26 : 675-687, 1985.

(別刷請求: 〒160 東京都新宿区西新宿6-7-1)
東京医科大学外科
加藤 治文