光線力学的療法 (Photodynamic therapy) を施行した舌癌の2例

大長 珠美*・山田 一郎**・増本 一真*
山口 万枝*・福田 廣志*・橋本 賢二***

Two cases of tongue carcinoma treated by photodynamic therapy

Tamami DAICHO*・Ichiro YAMADA**・Kazuma MASUMOTO*
Kazue YAMAGUCHI*・Hiroshi FUKUDA*・Kenji HASHIMOTO***

Abstract: Photodynamic therapy is a new therapeutic technique that utilizes a photosensitizer selectively localized in tumors and activated by exposure to laser light, resulting in tumor necrosis. Photodynamic therapy has proved to be effective in the treatment of early cancers of the lung, esophagus, stomach, and uterine cervix, and was approved by the Japanese government. We consider early oral cancers to be good candidates for photodynamic therapy. This report describes two cases of tongue carcinoma treated by photodynamic therapy.

Key words: photodynamic therapy (光線力学的療法), tongue carcinoma (舌癌)

緒 言

光線力学的療法 (photodynamic therapy, 以下 PDT と略) は, 光増感剤とレーザー光による光化学反応を利用した新しい癌の治療法である¹⁾. 諸外国では頭頸部領域の PDT はすでに行われ, 治療効果が認められている^{2, 3)}. そこでわれわれは1998年3月に本学倫理委員会の承認を受け臨床応用を開始した⁴⁾. 今回舌癌2例に対し PDT を施行したのでその概要を報告する.

症 例

症例1: 40歳, 女性.

主 訴: 舌の潰瘍.

初 診: 1998年6月.

既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 1998年4月下旬より左舌縁に接触痛を自覚し, 他院耳鼻科を受診した. 舌癌と診断され, 意見を求め当科を受診した.

現 症:

口腔外所見: 所属リンパ節に異常はなかった.

口腔内所見: 左舌縁に, 35×25×10mmの硬結と潰瘍を認めた.

臨床診断: 左舌癌 (T2N0M0).

処置および経過: 初診時生検で, 扁平上皮癌の診断を得た. 1998年7月 から7月 まで TPP 動注化学療法1クール (塩酸ピラルピシン30mg, シスプラチン75mg, ペブレオマイシン37.5mg) を施行し, 治療効果は Partial Response (PR) であったので追加治療として PDT を行うこととした.

1998年7月, 遮光病室にてフォトフリン®注 (日本レダグリー社) を薬品使用書に準じて, ポルフィマーナトリウムとして2.5mg/mlの溶液に調整し, 体重あたり2mg/kg 静脈内投与した. レーザーシステムは, エキシマ・ダイ・レーザーシステム PDT EDL-1 (浜松ホトニクス社製) で, 発振波長630nm, 発振モードはパルス波, 照射エネルギーは, 直径400μm コアファイバー出力端で4mJ/パルス, 繰り返し周波数40Hz, 照射エネルギー密度200J/cm²で, 光増感剤投与48時間後にレーザー光を照射した. 未照射部がないように, 病変部に升目を描き, 照射した (写真1-a). 照射直後より腫脹を認め, 24時間後には照射部表面は苔状物 (壊死組織) に覆われた (写真1-b). 腫脹は照射から約10日間続き, 辺縁部より壊死組織の剥離, 脱落を認めた. 接触痛, 運動痛を訴えたが, 2週間後には疼痛も軽減し, ほぼ上皮化していた (写真1-c). その後照射部は, 一

*浜松医科大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任: 橋本賢二教授)

**浜松医科大学医学部附属病院光学医療診療部
(部長: 橋本賢二教授)

*Department of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Hamamatsu University School of Medicine (Chief: Prof. Kenji Hashimoto)

**Department of Endoscopic and Photodynamic Medicine, Hamamatsu University School of Medicine (Chief: Prof. Kenji Hashimoto)

受付日: 平成11年10月20日

写真1 症例1－口腔内写真

- a TPP 動注化学療法終了後. PDT 施行前: 病変部に升目を描き, 照射残しがないように配慮した.
 b PDT 施行後1日目: 舌は腫脹し, 苔状物で覆われている.
 c PDT 施行後14日目: 壊死組織が分離し上皮化がみられる.
 d PDT 施行後約5か月: 一部瘢痕がみられるが, 表面粘膜は正常である.

写真2 症例1－MRI写真と切除標本の病理組織像 (H-E 染色 25倍)

- 左: PDT 施行後約6か月. 腫瘍の再燃が認められた.
 右: 腫瘍部の被覆粘膜上皮は欠損していないことから深部に残存した腫瘍からの再燃が疑われた.

部瘢痕を形成し治癒したと思われた (写真1-d).

照射処置後約6か月, 舌表面より内向性に PDT 部の深部に硬結を触れ, MRI でも腫瘍の残存と診断された (写真2-左). 1999年2月2日腫瘍切除術を行い病理組織学的にも腫瘍の残存を認めた (写真2-右). 切除物の断端には腫瘍細胞は認められなかった. 切除1年後に局所再発を認め, 追加切除を行い, 現在経過観察中である.

症例2: 75歳, 女性.

初診: 1989年1月

主訴: 舌の白斑.

既往歴: 高血圧, 乳癌.

現病歴: 1989年1月, 歯科医院で, 右舌縁の白斑を指摘され当科受診した.

初診時現症: 右舌縁に46×24mmの表面平滑な白斑を認めた.

臨床診断: 舌白板症.

処置および経過: 初診時生検で, 舌白板症と診断され, 1989年5月 CO₂ レーザー蒸散を行った. 1997年11月, 舌に硬結を伴う白斑を認め, 切除し, 病理組織学的検査により高分化型扁平上皮癌と診断された. 切除物の断端に腫瘍細胞を認めたため, 慎重に経過観察を行っていたが, 1998年5月再び10×18×5mmの表面白色顆粒状の硬結を認め, 癌の再燃と診断した. またその後方部に, 白板症を認めた (写真3-a).

1998年6月 ポルフィマーナトリウム 2 mg/kg 静脈内投与し, 前述と同じ条件で48時間後に腫瘍部にレーザー光を照射した. およそ3週間で上皮化が認められ治癒した. 術後約1年4か月で経過観察中であるが再発は認められない (写真3-b).

考 察

本邦における PDT は, 1981年早田らによるイヌ中心型肺癌での治療実験に始まる⁵⁾. その後早期肺癌, 表在型食道癌, 表在型早期胃癌, 子宮頸部初期癌および異形成などで臨床試験が行われ高い奏効率が認められた⁶⁾. 現在では, 上記疾患で医療承認が得られ治療が行われている⁷⁾. 諸外国では頭頸部悪性腫瘍に対する PDT は報告例も多く効果が示されている^{2, 3)}. このため本邦での頭頸部領域での適用も期待される.

1. 照射部の反応－腫脹・疼痛－

照射部は, 腫脹が比較的高度にみられるため舌根部, 口底部の症例では, 気道閉塞に十分注意が必要である. 腫脹は通常約7日間から10日間くらいまで見られる. 一方疼痛は, レーザー照射中・直後には認めず, 麻酔の必要はない. 照射部の壊死組織の剥離, 脱落が進むと接触痛, 運動痛を認めるようになるが鎮痛剤の内服, 軟膏塗布や局所麻酔剤含有の含嗽剤で疼痛コントロールは可能である.

2. PDT の副作用－光過敏症および皮膚反応

本邦における早期肺癌などの臨床試験で, 光過敏症は治療施行患者の20.6%に認められている⁶⁾. 副作用防止のため, 当施設では光増感剤投与から4週間は遮光病室に入室し, 1週間ごとに30ルクス, 100ルクス, 200ルクスと照度を

写真3 症例2—口腔内写真

- a PDT 施行前：右舌縁部に、10×18×5 mm の腫瘍があり後方に白板症が認められる。
b PDT 施行後約1年4か月：腫瘍の再発は認められない。

あげる。その後光過敏テストを行い反応を確認後、一般病室へ転室するが、薬物の影響が完全になくなるのは6週間以降となるため、一般病室においても遮光病衣の着用、日焼け止めクリームの塗布を行い副作用の軽減に努めている⁴⁾。

3. 口腔領域における PDT の適応

手術で根治が可能な症例では基本的には手術が第一選択の治療法であるが、PDT は非観血的治療法で機能温存の点からは、優れた治療法である。また合併症などで手術が不可能な症例に対しても適応可能であり、PDT は後続治療の妨げにはならないといわれている。われわれは以下の条件を満たし、患者の承諾が得られたものを PDT の適応と考えている。

(1) 口腔悪性腫瘍の UICC の TNM 分類で、原発腫瘍の広がり Tis~T2 の症例で腫瘍の浸潤の深さが腫瘍表面より約 7 mm 以下であり、表面照射の場合、光線が十分照射されうる場所であること。(2) 所属リンパ節転移を認めないもの。(3) 遠隔転移に関しては転移部位が PDT で治療可能な部位であること(同時に治療することが可能である)。

本邦における臨床試験で著効が得られなかった症例は、主に腫瘍への不十分なレーザー照射により腫瘍が残存したためと考えられている⁶⁾。これまでの頭頸部癌の Argon-dye laser を使った PDT で、Biel らは腫瘍の深さが 0.5 cm 以下では有効であると報告し、また、Wenig らは 7 mm 以上の場合には組織内照射を行っている^{2, 3)}。一方動物実験で、エキシマ・ダイ・レーザーは、照射条件が 50 J/cm²・

6 mJ/パルス・30 Hz の時 14.3 mm まで腫瘍の壊死が認められている⁸⁾。使用するレーザー、発振波長、照射部位により違いはあるが、治療の確実性を考慮しわれわれは Wenig らに準じ浸潤の深さ 7 mm 以下を適応とした。

4. 症例2の腫瘍残存について

再燃時、舌表面粘膜は比較的正常で、触診で舌表面でなく舌深部に硬結を認めた。また切除標本の病理組織所見では、腫瘍部の被覆粘膜上皮は欠損していないことから、PDT 後に深部に残存した腫瘍からの再燃によるものと推察された。すなわち腫瘍残存の原因として光線の深達度の不足が考えられた。そこで動物実験では、深部の腫瘍に対し組織内照射が行われ、効果も報告されている⁹⁾。

口腔は、嚥下、構音、咀嚼などに関係し、治療に際し機能の温存が要求される部位であり、PDT は優れた治療法と思われる。一方大きな副作用に光過敏症がありその副作用防止のため遮光生活が必要で、精神的ストレスの増加など看護上の問題点がある。また表面照射のみでは早期表在型癌に適応症例が限定されるため、現在組織内照射 PDT による治療に取り組んでおり、この方法が確立されれば進行癌に対しても PDT の適応が拡大されるものと思われる。

引用文献

- 1) 菊地 真：レーザーによる光化学反応。小黑八七郎編集；癌治療におけるレーザー医学。第1版，医学図書出版株式会社，東京，1993，193-202頁。
- 2) Biel, M.A.: Photodynamic therapy and the treatment of head and neck cancers. J Clinical Laser Medicine & Surgery 14: 239-244 1996.
- 3) Wenig, B.L., Kurtzman, D.M., et. al.: Photodynamic therapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116: 1267-1270 1990.
- 4) 山田一郎，橋本賢二，他：浜松医科大学口腔外科における光線力学的治療の取り組み。横浜顎顔口外誌 11: 31-37 1998.
- 5) 早田義博，加藤治文，他：ヘマトポルフィリン誘導体およびアルゴン色素レーザー光線照射によるイヌ中心型肺癌での治療実験。医学のあゆみ 116: 203-205 1981.
- 6) Kato, H., Horai, T., et al.: Photodynamic therapy for cancers: a clinical trial of porfimer sodium in Japan. Jpn J Cancer Res 84: 1209-1214 1993.
- 7) 平野 達，鈴木健司：PDT 用エキシマダイレーザー。日本レーザー医学会誌 16: 29-35 1995.
- 8) Okunaka, T., Kato, H., et. al.: A comparison between Argon-dye laser and Excimer-dye laser for photodynamic effect in transplanted mouse tumor. Jpn J Cancer Res 83: 226-231 1992.
- 9) 増本一真，山田一郎，他：マイクロセレクトロン®チューブを用いた組織内回転移動照射式光化学療法の基礎的研究。日本レーザー歯学会誌 9: 32-37 1998.