解 説

REVIEW ARTICLE

口腔領域における光線力学療法

田中 秀生, 大浦 健宏, 橋本 賢二
浜松医科大学医学部歯科口腔外科学講座

(平成16年9月26日受理, 平成16年12月7日掲載決定)

Photodynamic therapy in the oral region

Hideo Tanaka, Takehiro Oura, Kenji Hashimoto
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hamamatsu University School of Medicine

(Received September 26, 2004, Accepted December 7, 2004)

要 約

光線力学療法は, 比較的新しい癌の治療法である。われわれは, 口腔領域疾患が本療法の良い適応であると考え, その効果について検討してきた。本稿で, われわれの行ってきた口腔癌に対する表面照射および組織内照射PDT, また口腔前癌病変に対するALA-PDTについて報告する。

キーワード: プロトポルフィリンIX, アルゴンダイレーザー

Abstracts

PDT(Photodynamic therapy) is a relatively new treatment modality for cancer, having the advantage of selective destruction of malignant tumor cells. It is expected that patients with oral cancer also would be good candidates for the modality, and we have been investigated clinical applications. In this paper, we report superficial and interstitial PDT for treatment of oral cancer and ALA mediated PDT for treatment of premalignant lesions.

Key Words: PPIX, Ar-dye laser

1. はじめに

光線力学療法(以下PDT)は、病変部に親和性を有する光増感剤を投与した後に励起光を照射することで惹起される光化学反応を利用した治療法であり、腫瘍組織に集積しやすい光増感剤とその薬剤の励起に適した波長のレーザー光を組み合わせることで悪性腫瘍の治療に応用できることが報告され¹⁾、臨床応用されるようになった。本邦では、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に対するPDTが健康保険の適用となっている。

われわれは、口腔は病変が直視でき光ファイバーを用いて直接治療用レーザーを導光できること、また病変周囲の健常組織の形態と機能を温存できれば患者QOLに貢献できるとの考えから、口腔癌が本法の良い適応であると考え、動物腫瘍を用いた基礎実験を行ったうえで本学倫理委員会の承認を得て、1998年より臨床応用を開始した^{2,3)}。先ず、表在性の口腔癌を対象として通法に従った表面照射法によるPDTを施行し効果を認めた。しかし、病変深部でもより確実な効果を得る必要性を痛感することとなり、組織内照射法によるPDTを検討した。また、それとは逆に薬剤の局在やレーザーの組織深達性などから治療による組織傷害がごく表層に限られることを利点として活かし、白板症などの前癌病変への応用も検討している。

今回、われわれの行ってきた口腔癌に対する表面照射法PDT、組織内照射法PDTおよび前癌病変に対するALA-PDTについて報告する。

2. 表面照射法PDT

海外では、1985年頃から頭頸部領域の初期癌に対する根治療法あるいは進行癌に対する補助療法としてPDTが臨床応用されている⁴⁾。われわれが海外諸家の報告を集計したところ、頭頸部領域でのPDTの奏効率は91%であり、使用したレーザー機器や治療条件がそれぞれ異なるなどの問題点はあるが、PDTが頭頸部癌で有効であることを示唆する結果と考えた。そこで、直視下にレーザー照射でき、腫瘍の深さが10 mm以内の表在性の口腔癌を対象としPDTを行うこととした。これまでにわれわれの行った症例は8例でありその奏効率は75%であった。この内、治療効果はCRと判断されたが、後に深部に腫瘍が残存したことが判り、本法の問題点を痛感させられた症例を供覧する。

症例は、舌扁平上皮癌T2N0M0(35×25×10 mm)で、経動脈的化学療法を施行した結果PRが得られ、比較的病変が浅かったため追加療法としてPDTを行った(図1)。治療法は通法に従い、フォトフリン注[®](日本ワイスレダリー)2 mg/kgを静注し48時間後にエキシマダイレーザーEDL-1(浜松ホトニクス)の表面照射を行った。照射条件は波長630 nm、パルスあたりエネルギー4 mJ/pulse、繰り返し周波数40 Hzで照射出力は160 mW、照射線量は200 J/cm²とした。照射時には、軽度の灼熱感があったものの無麻酔下に治療が可能であり、照射部は直後より腫脹がみられ、24時間後には病変部の壊死性変化を認めた。続いて壊死組織は脱落し2週間後には上皮化がみられた。

図1 舌扁平上皮癌照射前。潰瘍を伴った腫瘍を認める。照射が均一となるように、照射野をマーキングしてある。

図2 治療5か月後の所見。表面は正常の粘膜にみえる。

図3 切除物の病理組織所見(HE染色, ×20)。粘膜上皮には腫瘍細胞を認めず連続性を保っているが、深部に腫瘍細胞の存在を認める。

経過中に重篤な副作用はなく、治療5か月後の所見では機能障害を認めず、病変部表面は癒痕のない正常粘膜で覆われていた(図2)。しかし、この頃から正常粘膜の下に硬結を触れるようになったため、生検した結果再発と判り、全身麻酔下に切除術を施行した。切除検体の病理組織所見では、粘膜上皮に腫瘍細胞を認めず連続性が保たれていたが、その下に腫瘍細胞の増生を認めた(図3)。臨床所見と病理組織所見とから、十分なレーザー光の到達しない深部に腫瘍が残存したと考えた⁵⁾。

図4 組織内回転移動照射法の基礎実験.

図5 病理組織所見(HE染色, ×30). 刺入したチューブ周囲に壊死がみられる.

3. 組織内照射法PDT

1) 基礎実験

表面照射法によるPDTでの経験から、癌深部にまで治療に十分なレーザー光を確実に照射するためHashimotoら⁶⁾の考案した組織内回転移動照射法を採用し動物腫瘍で基礎実験を行い検討した^{7, 8)}.

実験腫瘍は家兎VX2癌とし、体重3 kg前後の日本白色家兎足背部皮下に容積比50%の癌細胞浮遊液約0.6 mlを移植し、腫瘍長径が2 cm前後に発育した時点で実験に使用した。実験法は、フォトフリン注[®] 10 mg/kgを5%ブドウ糖溶液に溶解して家兎耳静脈より緩徐に投与し、投与から48時間後、ネンプタール[®]全身麻酔下に腫瘍の中心にレーザー耐性チューブを一本刺入し、チューブ内に長軸に対して側方にレーザーを出力するよう先端加工したファイバーを挿入し、回転移動しながら照射した。使用したレーザー装置はエキシマダイレーザーEDL-1で、照射条件は、波長630 nm、パルスあたりエネルギー4 mJ/pulse、繰り返し周波数40 Hzで照射出力は160 mW、照射線量は100 J/cmとした(図4)。ファイバーの回転移動は浜松ホトニクス社製回転駆動装置を使用し、45 mm/min、20 rpmとした。動物は、照射後5日目に屠殺して、腫瘍部を切除し、通法に従って10%ホルマリンにて固定、チューブ長軸に垂直となるよう作製した切片標本にHE染色を施し、光学顕微鏡下で観察した。結果として、チューブ周囲にPDTによると考えられる壊死性変化が認められた(図5)。また、腫瘍の大きさに合わせ複数本のチュ

図6 舌扁平上皮癌.

図7 組織内PDT後10日. 壊死組織は概ね分離, 脱落した.

図8 治療1か月後.

ーブを設置することで、ある程度の大きさの腫瘍に対しても根治療法として応用できることを確認した⁹⁾.

2) 臨床応用

基礎実験の結果から、組織内回転移動照射法によるPDTを臨床応用した。症例は、左舌扁平上皮癌T1N0M0 (10×10×8 mm) (図6)で、心疾患とうつ病があり手術に対する不安を訴えたため、患者本人とよく相談し本療法を施行することとした。遮光病室にてフォトフリン注[®] 2 mg/kgを静注し、48時間後に舌神経伝達麻酔下にレーザー耐性チューブを1本刺入し、チューブ内にファイバーを挿入して組織内回転移動式照射を行なった。照射後の経過は表面照射法と同様で、照射部の腫脹、壊死性変化に続いて壊死組織の分離が進み、2週間後までに脱落がみられた(図7)。舌運動障害や味覚異常などの機能障害はなく再発もなく経過良好である(図8)。

4. 白板症に対するALA-PDT

PDTの副作用としては光過敏症があげられている。これは光感受性薬剤が排泄されずに体内に長く存在するために光過敏状態が遷延することに起因しており、現在本邦で医療承認を受けているフォトフリン注[®]では、約1か月間の遮光を必要とする。そこで近年、光過敏症の問題を解決するために、代謝排泄の早い第二世代の光感受性薬剤が研究され、臨床応用されつつある¹⁰⁾。

5-アミノレブリン酸(以下ALA)は、生体内に存在する有機酸であり、代謝が早く、局所塗布による投与ができる特徴を有する光増感剤で、主に皮膚癌での有効性が報告されている¹¹⁾。しかし、ALA-PDTでは効果が病変のごく表層部に制限されるとの報告もあり、またわれわれの基礎実験からも粘膜基底層程度までの効果しか期待できないと判断された¹²⁾。そこでわれわれは、前癌病変であり、病変が粘膜表層に限られる白板症が良い適応と考え、学内倫理委員会の承認を得て臨床応用した。

症例は、左舌側縁の白斑を主訴に1990年7月11日当院を受診し、白板症と診断された。同年8月と翌年3月に2度のCO₂レーザーによる蒸散を行って経過観察していたが、2003年5月になり白斑の再発があり、本療法を行うこととした(図9)。

治療経過としては、口腔用軟膏の基材として汎用されるカルボキシメチルセルロースを用いて20%ALA軟膏を調剤して病変部に塗布し、4時間後にエキシマダイレーザの照射を行った。レーザーの照射条件は、フォト

フリンの場合に準じて行い照射エネルギー密度は100J/cm²とした。レーザー照射中に軽度の灼熱感を訴えたが、局所麻酔を行わず治療を終えることが可能であり、苦痛の訴えはなかった。治療後2日目には白斑部の膨化が観察され、続いて上皮の脱落がみられた。病変部はびらん様を呈し軽度の接触痛があったが、治療後1週間までには消失した。1か月後の所見では、びらんが治癒し瘢痕や硬結は認めなかった(図10)。初発からの経過が長く病変が広範であったことから、今後長期の経過観察が必要であると考えている。

5. おわりに

現在までに、表在性初期癌に対するPDTの有効性は比較的広く認められており、また諸外国では頭頸部の進行癌に対する補助療法としての応用も報告され、癌集学的治療の一端を担うものとして期待される。本療法は腫瘍に集積した光感受性薬剤が照射光により励起状態となった後、基底状態にもどる際に放出するエネルギーを受けて発生する活性酸素により腫瘍細胞を死に至らしめるものである¹³⁾。したがって、本療法の効果に影響をおよぼす大きな要因は励起レーザー光と光感受性薬剤といえる。励起光の到達深度は光源、照射法、病変部の解剖学的要因や性状などの多くの条件に影響されると考えられるため、対象とする病変によってレーザー光の照射法や照射条件を工夫する必要がある。また、光感受性薬剤の病変組織への有効な薬剤濃度を得ることは勿論のこと、健常組織の傷害が最小となるよう薬剤分布や代謝排泄の問題が解決される必要がある。

励起レーザー光に関して、頭頸部癌にアルゴンダイレーザを使ったPDTで、Bielら¹⁴⁾は腫瘍の深さが0.5 cm以下では有効であるとし、またWenigら¹⁵⁾は7 mm以上の病変に対しては組織内照射を行っていると報告しており、一般に表面照射法によるPDTでは適応となる病変の深さが制限される。Okunakaら¹⁶⁾は、アルゴンダイレーザに比較してエキシマダイレーザでは照射表面からより深部までPDT効果が期待できると報告しており、出力尖頭値の高いパルス波レーザーが有効であると報告した。今回われわれの行った組織内回転移動照射法は、エキシマダイレーザのパルス特性を活かしたまま組織内にレーザーを導光するものであり、解剖学的にチューブの設置が可能であればある程度の大きさの固形癌に対しても根治療法として応用できると考えている¹⁷⁾。

光感受性薬剤に関して近年、光過敏症を防ぐために水溶性で代謝排泄の早い第二世代の薬剤が研究・開発されている。内因性の光感受性物質であるALAは、1993年Grantら¹⁸⁾が口腔癌の4例に使用し、効果があったことを報告している。ALAは光感受性を有するプロトポルフィリンIXの前駆物質であり、過剰投与されたALAは代謝経路に従ってヘムの生合成に利用されるが、経路中の酵素活性によりその代謝速度に制限が加わることとなる。腫瘍細胞ではこのうちフェロケラターゼ酵素の活性が低下しているために、その前段階にあるプロトポルフィリ

図9 舌白板症、治療前の所見。

図10 ALA-PDT治療1か月後の所見。

ンIXが細胞内に蓄積されと考えられている。もとより生体内に存在する物質であることから、副作用がほとんどない点で優れた薬剤であるが、治療効果がごく表層に限られることから適応が至極限られると思われる。そこでわれわれは、病変が粘膜表層に限られるが、範囲が不明瞭で広いために、治療法に苦渋することのある難治性口腔粘膜疾患への応用を検討している。今後、代謝が早く副作用が少なく、かつ十分な治療効果が得られる薬剤の開発が待たれる。

PDTは全身状態を悪化させる副作用が少なく、合併症を有する症例にも比較的安全に応用できる利点を有する。主な副作用としては、光過敏症があげられるが、とくに口腔領域での使用の際には照射後の浮腫による気道の狭窄にも注意する必要がある。これらの副作用に注意すれば、全身状態に問題があり既存の治療に制限がある症例でも応用可能であり、口腔顎顔面の形態と機能を温存できる治療法として期待される。

参考文献

- 1) Dougherty, T.J., Kaufman, J.E., Goldfarb, A., Weishaupt, K.R., et al.: Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res*, 38(8):2628-2635, 1978.
- 2) 山田一郎, 橋本賢二, 増本一真, 村井睦彦, ほか: 浜松医科大学口腔外科における光線力学治療の取り組み. 横浜顎顔口外誌, 11: 31-37, 1998.
- 3) 宮地圭祐, 山田一郎, 田中秀生, 大長珠美, ほか: 蛍光診断装置 (FLP-700) のモニタリング下に光線力学療法 (Photodynamic therapy) を行った口腔病変の2症例. 日レ歯誌, 11: 39-45, 2000.
- 4) Schuller, D.E., McCaughan, J.S., Jr., Rock, R.P.: Photodynamic therapy in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol*, 111: 351-355, 1985.
- 5) 大長珠美, 山田一郎, 増本一真, 山口万枝, ほか: 光線力学療法 (Photodynamic therapy) を施行した舌癌の2例. 日口外誌, 46: 472-474, 2000.
- 6) Hashimoto, Y., Hirano, T., Yamaguchi, N.: Novel after-loading interstitial photodynamic therapy of canine transmissible sarcoma with photofrin II and excimer dye laser. *Jpn J Cancer Res*, 86: 239-244, 1995.
- 7) 山田一郎, 橋本賢二: PP (ポリプロピレン) 系チューブを用いた組織内照射法による光化学療法の基礎的研究. 第15回日本レーザー医学会大会大会論文集: 17-20, 1994.
- 8) 増本一真, 山田一郎, 橋本賢二, 平野達: 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化学療法の基礎的研究. 日レ歯誌, 9: 32-37, 1998.
- 8) 田中秀生, 山田一郎, 増本一真, 村井睦彦, ほか: 組織内照射法による光線力学療法の適応拡大に関する基礎研究. 日レ歯誌 12(2): 92-96, 2001.
- 10) Fisher, M. R. A., Murphree, L. A., Gomer, J. C.: Clinical and preclinical photodynamic therapy. *Lasers Surg. Med.*, 17: 2-31, 1995.
- 11) 森脇真一, 星野優子, 山田知加, 高城倫子, ほか: 皮膚疾患治療のポイント; 皮膚腫瘍に対するALA外用PDTの実際. 臨床皮膚科 医学書院, 56(5): 112-117, 2002.
- 12) Tanaka, H., Fukuda, H., Kono, E., Hashimoto, K.: Experimental

study on iontophoresis for topical application of 5-aminolevulinic acid to the oral mucosa. *International Congress Series* 1248:425-429, 2003.

- 13) Weishaupt, K.R., Gomer, C.J., Dougherty, T.J.: Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photo-inactivation of a murine tumor. *Cancer Res*, 36: 2326-2329, 1976.
- 14) Biel, M.A.: Photodynamic therapy and the treatment of head and neck cancers. *J Clin Laser Med & Surg*, 5: 239-244, 1996.
- 15) Wenig, B.L., Kurtzman, D.M., Grossweiner, L.I., Mafee, M.P., 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.
- 16) Okunaka, T., Kato, H., Konaka, C., Sakai, H., et al.: A comparison between argon-dye and excimer-dye laser for photodynamic effect in transplanted mouse tumor. *Jpn J Cancer Res*, 83: 226-231, 1992.
- 17) Tanaka, H., Hashimoto, K., Yamada, I., Masumoto, K., et al.: Interstitial Photodynamic Therapy with Rotating and Reciprocating Optical Fibers; Clinical Trial of Three Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Tongue. *Cancer* 91: 1791-1796, 2001.
- 18) Grant, W.E., Hopper, C., MacRbert, A.J., Speight, P.M., et al.: Photodynamic therapy of oral cancer: photosensitization with systemic aminolevulinic acid. *Lancet* 342: 147-148, 1993.

著者紹介

田中秀生 (Hideo Tanaka)

平成6年3月, 鹿児島大学歯学部歯学科卒業. 平成6年4月, 浜松医科大学医学部附属病院医員 (研修医) 歯科口腔外科. 平成7年7月, 日立製作所多賀総合病院医師歯科口腔外科. 平成9年4月, 自治医科大学附属病院シニアレジデント集中治療部. 平成10年7月, 浜松医科大学医学部附属病院医員歯科口腔外科. 平成15年3月, 浜松医科大学大学院医学系研究科卒業 (医学博士). 平成15年4月, 浜松医科大学医学部附属病院助手歯科口腔外科.

大浦健宏 (Takehiro Oura)

平成8年3月, 日本歯科大学歯学部卒業. 平成8年4月, 浜松医科大学歯科口腔外科学講座入局. 平成9年5月, 医療法人伊東会伊東歯科医院勤務. 平成12年10月, 自治医科大学集中治療部臨床助手. 平成16年4月, 浜松医科大学大学院 (医学系研究科) 入学.

橋本賢二 (Kenji Hashimoto)

昭和45年3月, 鹿児島大学医学部卒業. 昭和50年3月, 東京医科歯科大学歯学部卒業. 平成元年8月1日, 浜松医科大学医学部教授 (歯科口腔外科学講座)