総説**REVIEW ARTICLE****悪性グリオーマに対する光線力学療法**

金子 貞男

柏葉脳神経外科病院

(平成 23 年 6 月 29 日受理, 平成 23 年 7 月 21 日掲載決定)

Photodynamic Therapy for Human Malignant Glioma

Sadao Kaneko

Kashiwaba Neurosurgical Hospital

(Received June 29, 2011, Accepted July 21, 2011)

要 旨

悪性グリオーマに対する標準治療は手術摘出, 放射線療法, 化学療法である。しかしながらこれらの治療を行っても Glioblastoma の治療成績は非常に悲観的なものであり, 平均生存日数は約 15 ヶ月である。一方, 光線力学療法 (Photodynamic Therapy : PDT) は一定の腫瘍選択性のある治療方法であり, 合併症が少ないという観点から悪性グリオーマに対する局所療法として脚光を浴びている。

多くの文献から悪性グリオーマに対する PDT の治療フォーマット, 有害事象, 利点, 問題点等を考察し, 悪性グリオーマに対する PDT の現時点における到達点と今後の展望について述べた。

具体的には Sam Eljamel は randomized control study において標準療法 +PDT 群が標準療法単独群に比べて生存日数が統計学的に有意に延長した臨床研究を報告した。また, 私どもは脳の深部に存在する悪性グリオーマに対して, 腫瘍を摘出せず定位脳手術法にて optical fiber を腫瘍に直接穿刺して組織内照射による PDT を行い明らかな腫瘍縮小効果を認めた 24 症例の臨床研究。そして悪性グリオーマが eloquent area や脊髄にあって摘出困難な 13 症例に対して PDT を行い明らかな治療効果の得られた臨床研究を報告した。

キーワード : 悪性グリオーマ, 光線力学療法, ALA, フォトフリン, 神経膠芽腫

Abstract

Malignant glioma is growing up in the normal brain tissues. It is invasive. Surgical removal of the tumor is one of the effective treatment for the malignant gliomas. However, it is very difficult to remove extensively, because lethal neurological deficit occurs after extensive removal including normal brain tissues.

Therapeutic method that only glioma can be treated selectively is requires for the treatment of the malignant glioma.

Photodynamic Therapy (PDT) is one of the most interesting and local treatment at the present time. PDT is depending upon the light activation of a photosensitizer that is selectively taken up or retained in the malignant glioma cells, and also PDT is one of the therapeutic method that malignant gliomas can be treated selectively.

We performed two series of PDT for malignant gliomas. One is stereotactic interstitial PDT of malignant glioma that deeply seated in the brain and the other one is PDT following maximum surgical removal using PDD for malignant glioma that is in the eloquent area in the brain or spinal cord.

< stereotactic interstitial PDT >

26 malignant brain tumors that were seated deeply in the brain, were treated with stereotactic intratumoral PDT using Photofrin

2 mg/kg and 630 nm wave length laser. Optical fiber was inserted into predetermined photoilluminating points of tumor by stereotactic methods, and photoillumination with power output 200 mW was applied for 15 minutes. The photoillumination was repeated several times depending on tumor volume.

All tumors clearly showed a reduction in tumor volume 4 weeks after stereotactic PDT. A complete responses (CR) was obtained in 19 tumors (63%), PR was in 8 tumors (27%), NC was in 3 tumors (10%). All tumors which are less than 5.0 ml in volume showed complete disappearance on enhanced MRI.

<PDT following PDD>

13 malignant gliomas that were seated at the eloquent area in the brain or spinal cord, were treated with PDT using Photofrin after maximum safe surgical removal using ALA. PDT after maximum removal using PDD did not cause any serious complications.

Although long-term survival cases of glioblastoma were confirmed.

These studies indicated that PDT is showing highly selective, safe, improved good quality survival, and delayed tumor relapse.

It will be necessary to randomized control study with larger number of cases in the future.

Key word : malignant glioma, glioblastoma (GBM), PDT (photodynamic therapy), ALA, Photofrin, PDD (photodynamic diagnosis)

1. はじめに

原発性脳腫瘍患者は 10 万人あたり毎年約 18 人が発生する。これらのうちグリオーマ (神経上皮性腫瘍でいわゆる神経膠腫) は約 26% を占めている。さらにこのグリオーマの中で悪性グリオーマと言われるものは Glioblastoma と Anaplastic astrocytoma が主なもので全グリオーマの約 52% を占めている。すなわち原発性脳腫瘍の中で約 14% が悪性グリオーマである¹⁾。

Glioblastoma と Anaplastic astrocytoma は悪性グリオーマの中でそれぞれ 66%, 33% を占めているが、現在の WHO2007 分類では、星細胞系腫瘍に含まれるもので、外胚葉性の神経上皮細胞に由来する腫瘍細胞が主な構成成分となっているとされている。これらの悪性度は WHO で分類されており Anaplastic astrocytoma は WHO grade III であり、Glioblastoma は WHO grade IV と最も悪性度の高い腫瘍である。

Glioblastoma は組織学的に細胞密度が高く、いろいろな形の細胞が見られ、核は大小さまざまなクロマチンに富み、核分裂像も多数認められる。また、壊死像も見られ、血管の増加や血管内皮細胞の増殖も目立つ。増殖能は非常に高く MIB-1 標識率は平均で 10 ~ 15% である。

Glioblastoma の 90% は主に 55 歳以上の高齢者に発生する一次性 Glioblastoma である。残りの 10% の Glioblastoma は平均 40 歳前後の若年層に発生し、Anaplastic astrocytoma などから悪性転化する二次性 Glioblastoma と言われている。両者の組織学的な鑑別は困難であるが、遺伝学的には一次性のものは EGFR の過剰発現や増幅が高頻度 (~ 50%) で、二次性のものは p53 変異が高率に (50% 以上) 検出される。IDH1 遺伝子変異は一次性ではほとんど見られないが、二次性では高率に認められるなどの特徴を有している。

癌を含めた悪性腫瘍の治療成績は現在の医療技術によって目覚ましい治療効果をあげているにもかかわらず、悪性グリオーマの治療成績に画期的な進展は乏しい。

Glioblastoma に対する治療は手術摘出後に放射線化学療法を含めた集学的療法が一般的であり、腫瘍の最大限摘出や放射線療法には有意な延命効果のある事は認めら

れている。外科的摘出治療だけの平均生存日数は 4-6 ヶ月であるが、放射線療法を加える事によって 10-11 ヶ月に延長する。最近では、手術による最大限の腫瘍摘出が生存日数の延長にさらに大きく寄与するとの研究報告もなされている^{2,3)}。また、血液脳関門を通過するアルキル化剤の新しい化学療法薬 TMZ (temozolomide) が開発され、RCT による大規模臨床試験で放射線療法と TMZ の併用療法にその有効性が統計学的に証明された。報告によると Glioblastoma の生存期間は、放射線単独は 12.1 ヶ月、放射線と TMZ の併用では 14.6 ヶ月。2 年生存率は、放射線単独では 10.4%, 併用では 26.5% であった⁴⁾。しかしながら、現在のあらゆる医療技術を施しても Glioblastoma の平均生存日数はわずかに 15 ヶ月前後である。

近年、癌の新しい治療法として脚光を浴びている光線力学的手法 (Photodynamic application) を用いた方法は優れた治療成績を示しており、悪性グリオーマに対してもこの手法が数年前から行われており多数の報告がなされている。

光線力学的手法とは光線力学診断: PDD (Photodynamic Diagnosis) と光線力学治療: PDT (Photodynamic Therapy) を示す。PDD とは悪性脳腫瘍患者に腫瘍に選択的に取り込まれる光感受性物質を投与し、一定波長の励起光を照射して腫瘍から発せられる蛍光の有無で腫瘍の存在を診断する方法である。悪性グリオーマに対しては光感受性物質として主に ALA (5-aminolevulinic acid) が用いられている。この手法によって手術中に悪性グリオーマと正常脳をリアルタイムに識別する事が可能であることから、手術全摘出率を 40% から 80% へと飛躍的に向上させた。現在では多くの施設で応用されている^{5,6)}。

PDT とは同様に悪性腫瘍に選択的に取り込まれ長時間貯留する光感受性物質を投与し、取り込まれた腫瘍に一定の光を照射する事によって腫瘍細胞を壊死、アポシスに陥らせる治療法である。

今後、PDT が悪性グリオーマの有効な治療法として確固たる位置を確保するために、私どもの PDT の治療経験を述べるとともに現在まで報告されている悪性グリオーマ PDT の到達点を文献的に考察する。

2. PDT とは

2.1 PDT のメカニズム

光線力学療法 PDT とは悪性腫瘍患者に光感受性物質を投与し、光を照射する事によって、悪性腫瘍細胞だけを選択的に壊死やアポトーシスに陥らせる治療法である。

PDT によって腫瘍細胞に変化をもたらす光化学反応のメカニズムは光励起された光感受性物質におけるエネルギーの移動によってもたらされる。すなわち光吸収によって光励起された光感受性物質が一重項状態から基底状態に戻るには①直接的に基底状態に戻るシステムと②励起三重項状態を経て基底状態に戻る 2 つのシステムがあるとされている。そしてこれらの反応は生体組織内にある最大エレクトロン受容体である酸素分子と反応する光酵素化反応として進行する。この反応は反応システムの違いから Type-I と Type-II に分類されている。

Type-I は光励起された光感受性物質と基質とがカップルして励起三重項状態で電荷状態が起こり易くなり、その結果直接的にラジカル性活性酸素が生成されるシステムである。Type-II は光励起された光感受性物質が細胞内の酸素と反応しエネルギーの変換により細胞内の三重項酸素を一重項酸素に返還し一重項酸素による酸化作用によって腫瘍細胞を変化させる方法である^{7,8)}。

腫瘍組織に対する障害は①壊死 ② apoptosis ③免疫学的反応 ④血管遮断による虚血などによると報告されている⁸⁾。

最近では低容量の光感受性物質と低容量光量で長時間照射による Manometric PDT の考えも報告され、この治療方法ではほとんどの腫瘍細胞が apoptosis に陥ると言われている⁹⁾。

2.2 PDT の三要素

PDT のメカニズムからも理解できるように、PDT において必要な要素は光感受性物質、光、酸素の三要素である。

光感受性物質はその特性として腫瘍細胞に選択的に吸収され、さら腫瘍細胞に長時間貯留するものでなければならない。その事によって腫瘍細胞と正常細胞とが区別され、選択的に腫瘍組織だけに障害を与え治療として成立するのである。

現在、臨床で利用できる光感受性物質は数種類に限られている。具体的には Photofrin[®] (porfimer sodium), Glioran[®] (5-aminolevulinic acid ALA), Laserphyrin[®] (taraporphyin sodium), Foscan[®] (m-Temoporphin) の 4 種類である⁸⁾。

使用される光の波長は基本的には光感受性物質の至適吸収波長によって規定されるが、光は coherent でも incoherent でもよく、又は continuous wave でも pulse wave でもよい。生体組織への吸収は組織体の特性によって異なるが、最も影響があると思われる水の吸収は波長 200 nm (0.2 μ m) 付近から急速に低下し、波長 700 nm 付近から再び急峻に増大する。酸化ヘモグロビンの吸収は波長 400, 600 nm に二峰性の高まりをみせた後に、波長 700 nm 付近で最も弱くなる。メラニンの吸収は 300 nm 付近から急速に減衰する。このように考えると生体の組織に影響が少ないのは 650 ~ 700 nm 付近といえる。一般に 600 nm 以上の可視領域では生体組織には水以外には大きな吸収はない⁷⁾。

現在、臨床で利用できる光感受性物質 Photofrin[®], Glioran[®], Laserphyrin[®], Foscan[®] の最長照射波長はそれぞれ 630 nm, 630 nm, 664 nm, 652 nm である。これらの最長照射波長はそれぞれの光感受性物質の至適吸収波長のうちで最も長波長のものが選ばれている。なぜなら、この照射光が長波長であればあるほど光の組織深達度が深い事は良く知られているからである。光の照射方法も optical fiber からの光を直接腫瘍表面に照射する場合と、optical fiber を直接腫瘍に穿刺して組織内照射する場合に分けられる。表面照射の場合も光を直接表面照射する方法とバルーンを用いて照射する方法がある^{3,8)}。

癌細胞の組織内酸素濃度は一般には低酸素状態である事が多く PDT にとっては問題となるところである。高気圧酸素室の環境で PDT を行う研究も報告されているが、必ずしも著明な治療効果が上がっていない。

3. 悪性グリオーマに対する PDT の現状

現在行われている悪性グリオーマの治療は一般の癌治療と基本的に異なるものではなく、前述したように手術で出来るだけ腫瘍を摘出しその後放射線化学療法を行う集学的治療が一般的である。しかし悪性グリオーマの治療で他の癌の治療と異なる点は手術摘出において腫瘍本体の全摘出が非常に困難な点である。それは手術時に肉眼で腫瘍組織を識別する事が非常に困難であり、だからと言って正常脳を含めた広汎な摘出は特殊な場合を除いて不可能であるからである^{6,10,11,12)}。

悪性グリオーマ細胞の増殖は一般の癌のように正常脳組織の中に浸潤性に増殖する。さらに造影 MRI で認められる造影領域が手術前に認識できる悪性グリオーマの腫瘍塊であるとすれば、それより 2 ~ 4 cm 離れた場所では全体の 21% のグリオーマ細胞があり、さらに反対側大脳半球も含めた遠隔部位には 2% の腫瘍細胞が既に存在しているとの研究報告もある。手術中に悪性グリオーマ組織と正常脳組織を肉眼や感触で識別する事は非常に困難である。この事は、PDD による ALA induced PpIX 蛍光ガイド下術中摘出が一般化される以前の glioblastoma の手術全摘出率が 40% 前後であった事実からも理解できる事である⁵⁾。さらにこの全摘出率は手術前後の MRI 造影部分の比較であり、造影 MRI で確認できない腫瘍塊から離れた部分での浸潤腫瘍細胞は考慮されていないのである。

また、正常脳を含めた悪性グリオーマを広汎摘出する事によって、腫瘍は全摘出できるが、術後に意識障害、言語障害、上下肢の麻痺などの後遺症が出現し QOL を損なう事になる。もちろん意識や呼吸中枢などの脳機能部位によっては摘出が不可能な事がある。

以上の点からも悪性グリオーマの診断治療においては悪性グリオーマ細胞だけを選択的に認識し選択的に治療できる方法が特に必要とされている³⁾。

光線力学的手法において光感受性物質は悪性グリオーマ細胞に選択的に取り込まれ、正常脳細胞に比べて長時間貯留する事が知られており、組織内濃度比は 1 : 4 ~ 300 と報告されている⁶⁾。この圧倒的な濃度比によって悪性グリオーマを識別する事が可能となり、選択的に治療出来る可能性がある。

現在、悪性グリオーマの手術摘出時には ALA を用いる事が一般的になり、手術中に ALA induced PpIX の蛍光をモニタリングとして摘出前に悪性グリオーマ組織を識別する事が可能であり、同時に脳機能をモニタリングする事によって術後の脳機能の障害を最小限に抑える事が可能になっている。

しかしながら、腫瘍が運動や言語中枢などと言った脳機能の大切な部位に浸潤している場合に、その部位を摘出する事は術後の QOL を著しく損ねる事になる。そう言った場合に PDT によって選択的に腫瘍組織だけを障害させる事が可能であると考えられる。PDT は悪性グリオーマに対する局所療法であり、悪性グリオーマに対する選択的な治療法であると考えられている。

脳腫瘍に対する PDT の最初の報告は、1972 年に Diamond らによって「実験脳腫瘍モデルに対する PDT」が Lancet に発表されたものである¹³⁾。ヒト悪性グリオーマに対しては、1980 年に Peria らによって初めて報告された¹⁴⁾。

その後、30 年が経過し脳神経外科医を中心に多くの臨床報告がなされ、現在まで約 1000 症例以上の悪性グリオーマに対して各種の光感受性物質を用いた PDT が行われている。

多くの臨床報告がなされているなかで、Glioblastoma に対する最も大きな症例数の報告は、2005 年に Stanley S Stylli によってなされたものである¹⁵⁾。報告によると 145 例 (anaplastic astrocytoma 59 例 (初発 30, 再発 29), glioblastoma 86 例 (初発 31, 再発 55)) に光感受性物質として HpD (hematoporphyrin derivative) 5 mg/kg を用い、波長 640 nm のレーザーを 70 ~ 240 mJoule で表面照射する PDT を行った。全例に放射線照射、29% に化学療法を行っている。Glioblastoma の平均生存日数は、初発例で 14.9 ヶ月、再発例で 13.5 ヶ月である。初発例の 2 年生存率は 28%、5 年生存率は 23% であり、再発例の 2 年生存率は 41%、5 年生存率は 33% と素晴らしい治療成績である。同時にレーザー照射量が 230 mJoule/cm² 以上とそれ以下で生存日数に有意差があったとしている。

Kostron らの Foscan を用いた Glioblastoma 25 例の報告によると平均生存日数は 18 ヶ月と報告されており¹⁶⁾、金子らは 20.5 ヶ月¹⁷⁾、Muller らは 10.5 ヶ月と報告している¹⁸⁾。

これら多くの報告を見ると、Glioblastoma の平均生存数は従来の治療に比べて明らかに延長しており、2 年生存率も増加している。しかしながらこれらの治療は統計学的に考慮されたものではなく、いわゆる double blind randomized placebo controlled crossover trial (DBRPCCT) ではない。光感受性物質のプラセボを用いた二重盲検法による治療研究は PDT の治療内容から行ってあまり意味がないと思われる。しかしせめてランダム (RCT) に治療群とコントロール群を選択した治療研究が必要である¹⁹⁾。これらの要件を満たした悪性グリオーマに対する PDT の治療研究は数件に認められる。

2006 年、初めて Muller らによって PDT の randomized controlled trial (RCT) が報告された¹⁸⁾。この報告は glioblastoma 摘出後に Photofrin® 2 mg/kg を使った PDT 治療群 (43 例) と PDT なしのコントロール群 (34 例) の比較である。術後全症例に放射線治療がなされている。

PDT 群の生存日数は 11 ヶ月 (95% CI, 6 ~ 14 ヶ月) に対してコントロール群は 8 ヶ月 (95% CI, 3 ~ 10 ヶ月) であり、両者の間に 38% の生存日数の延長があったにもかかわらず統計学的な有意差は認めなかった。しかし 6 ヶ月生存率は PDT 群に有意差を持って増加した。

次の RCT は Stepp らによるものである²⁰⁾。Glioran® (ALA) 20 mg/kg を経口投与後に、開頭術にて ALA induced PpIX 蛍光ガイド下に腫瘍を出来るだけ摘出し、その後の波長 635 nm, 200 Joule のレーザーを組織内照射した PDT 治療群とコントロール群 (PDT なし群) で比較したところ生存日数に有意差はなかったが、6 ヶ月 progression free survival (PFS) が PDT 群は 41% だったのに対してコントロール群は 21% で有意差を認めた。

Kostron は Foscan® を使った Glioblastoma の臨床試験で再発後の生存日数が PDD+PDT 群では 9 ヶ月、コントロール群 3.5 ヶ月を得ている¹⁶⁾。

Eljamale は 27 症例の glioblastoma に対して RCT による PDT study を報告した⁶⁾。両群に Glioran® (ALA) 20 mg/kg を投与し最大限の腫瘍を摘出した。その後 PDT 群には Photofrin® 2 mg/kg 投与による PDT を 5 日間、5 回に分けて波長 630 nm のレーザーを 500 Joule でパルーン法にて表面照射した。コントロール群は PDT を受けない群である。術後は両群とも放射線化学療法を受けた。PDT 群の平均生存日数は 52.8 週間 (95% CI, 40-60)、コントロール群は 24.2 週間 (95% CI, 18-30) であり、PFS は 8.4 ヶ月に比べて 4.8 ヶ月でありともに統計学的に有意差を認めた。

いずれも症例数は決して多くはないが、RCT によって選択された症例で PDT 治療は従来の治療に比べて明らかに統計学的な有意差を持って延命効果のある事が証明された。

PDT はあくまでも悪性グリオーマに対する局所療法であり、治療できる領域は光の組織深達距離によって規制される。その距離は照射するレーザーの波長にもよるが数 mm から 10 mm と言われている。

4. 私たちの悪性グリオーマ PDT の試み

多くの治療データからも、現時点で PDT がすべての悪性グリオーマを完全治療できるものでない事は明らかである。私共は PDT の持っている利点と弱点を考え併せ、PDT のフォーマットを以下の 3 つに分類して対応すべきであると考えている。① 1 つ目は悪性グリオーマが脳の深部にあり外科手術による摘出が困難な腫瘍である。この場合には optical fiber を腫瘍に直接穿刺して腫瘍組織内光照射が適応になる。② 2 つ目は悪性グリオーマが脳の運動野や言語機能野や脊髄等にあり摘出する事によって術後に麻痺や言語障害等の重大な合併症が考えられる為に摘出できない場合である。この場合は蛍光診断によって腫瘍存在の部位と言語や運動のモニタリングによって言語や運動中枢部位は明らかになっているので、この部分にだけ表面光照射をする事になる。③ 3 つ目は、腫瘍を外科的に摘出後 PDD による蛍光は全く認められないが、その奥に存在すると思われる浸潤細胞を対象に行う PDT である。この場合は腫瘍の摘出腔全体に表面光照射しなければならない。

私どもは今までに約 70 例の患者に PDT を行ったが、最近行った 2 つのシリーズを紹介する。一つは悪性腫瘍が脳の深部に存在するために手術によって腫瘍を摘出する事が困難な症例に対して光感受性物質 Photofrin 又は HPE を患者に投与し、光照射は optical fiber を腫瘍に直接穿刺して組織内光照射を試みたシリーズである (stereotactic interstitial PDT)³⁾。他方は ALA を経口投与し開頭術にて PpIX 蛍光ガイド下に腫瘍を出来るだけ摘出して、その後に残存腫瘍に対して Photofrin PDT を行ったシリーズである²⁾。摘出術にて取り残さざるを得なかった理由は、この部位が運動中枢や言語中枢のある eloquent area とその近傍と推測されたためにあえて摘出しなかった。eloquent area に悪性腫瘍の浸潤が認められた部位に行った PDT である。しかしこれらの治療研究はすべて RCT によるものではない。

4.1 stereotactic interstitial PDT

このシリーズは全症例とも悪性グリオーマが脳の深部に存在するか、腫瘍が小さく Eloquent area に存在するために手術摘出が困難な症例であるために手術摘出をせずに optical fiber を腫瘍に直接穿刺して組織内光照射による PDT を行ったものである。

4.1.1 対象症例

対象症例は 24 名、27 腫瘍 (一人で数カ所に腫瘍病変のある症例があるため) である。組織は全て悪性グリオーマ (Glioblastoma (WHO grade IV) 18 例, anaplastic astrocytoma (WHO grade III) 6 例) で 90% が再発又は再々発の症例である。年齢は 20 歳から 78 歳。女性 11 例、男性 13 例である。

腫瘍の部位は大脳基底核 11 例である。腫瘍の大きさは 1-5 cc が 16 個腫瘍 (60%), 5.1-10 cc が 3 個 (11%), 10.1-15 cc が 1 個 (3%), 15.1-20 cc が 0 個, 20 cc 以上の大きさの腫瘍が 7 個 (26%) であった。

4.1.2 PDT の方法

光感受性物質 Photofrin[®] 又は HPE 2 mg/kg を光照射の約 48 時間前に静脈内投与する。光照射前に患者に定位脳手術装置 BRW (Brown-Robert Wells) を装着し CT 又は MRI 造影画像を基に光照射する部位 (target point) を設定する。具体的にはこの target point に optical fiber の先端が挿入されることになる。target point は腫瘍の三次元的構造からそれぞれが約 10 mm 間隔となるように設定する。当然の事ながら target point の部位数は腫瘍の大きさによって異なる。その後手術室へ移動する。局所麻酔下に穿頭術で burr hole を一カ所に開けて、そこから定位脳手術の要領で optical fiber の先端を target point に挿入し光照射する。光は半導体レーザー装置による波長 635 nm の光で、optical fiber の先端出力 200 mW, 15 分間 (180 Joule) 照射する。この光量を一カ所の target point に照射し、その後それぞれの target point に同様の方法で同量の光量を照射する。PDT 後、患者は直射日光を 3 週間避けるようにする。

4.1.3 治療結果

MRI 造影検査による造影領域を腫瘍本体の体積と解釈し、その腫瘍体積の変化を治療前と PDT 4 週間後で比較し治療効果判定した。具体的には固形腫瘍の治療効果判定に基づき PDT 前の腫瘍体積を 100% として、100% 腫瘍陰影が消失した場合を CR, 99-50% 消失を PR, 49% 以下を NC とした。また PDT から再発までの期間 (Time to Progression) も検討した。

stereotactic interstitial PDT の治療結果は全ての症例に腫瘍の縮小が見られたが、CR が 16 腫瘍 (59%), PR が 8 腫瘍 (30%), NC が 3 腫瘍 (11%) であった (Table1)。

Time to Progression は全症例の平均が 7 ヶ月であり、CR を得た 14 症例については 11 ヶ月であった。

CR の得られた腫瘍体積の最大体積は 5 cc であり、PR の得られた腫瘍の体積は 5.1 cc から 23 cc であり、NC はすべて 23.1 cc 以上であった。腫瘍体積が 5 cc 以下のものは全例 CR が得られた (Table2)。これらの体積縮小効果は PDT 単独の治療効果である。

術後の有害事象として 1 症例に中等度の脳浮腫、10 症例に軽度の脳浮腫を認めたが特に問題となる事はなかった。Glioblastoma 1 例, anaplastic astrocytoma の 1 例が術後 4 年を経過した現在も生存している。

Table1 Results of stereotactic interstitial PDT(4 weeks after PDT)

no. of tumor	response of PDT		
	CR*	PR**	NC***
27 tumors (100%)	16 tumors (59%)	8 tumors (30%)	3 tumors (11%)

* CR : 100% disappearance in post-PDT image

** PR : 99-50% disappearance in post-PDT image

*** NC : 49-0% disappearance in post-PDT image

Table2 Tumor volume before PDT and Tumor response of PDT

tumor volume before PDT	response of PDT		
	CR*	PR	NC
0.0 ~ 5.0 ml (16 tumors)	16 tumors (100%)	-	-
5.1 ~ 10.0 ml (3 tumors)	-	3 tumors (100%)	-
10.1 ~ 15.0 ml (1 tumors)	-	1 tumor (100%)	-
15.1 ~ 20.0 ml (0)	-	-	-
20.1 ~ (7 tumors)	-	4 tumors (57%)	3 tumors (43%)

4.1.4 代表症例

<症例> 59 歳, 女性, Glioblastoma

左前頭葉腫瘍の診断で開頭による腫瘍摘出術後に放射線化学療法を受けた。その後、摘出部位辺縁に再発を認め再度開頭による腫瘍摘出術を受けた。さらに初発から

Fig.1 Gd-enhanced MRI before PDT: second recurrent gliomas were recognized at the corpus callosum and the cingulated gyrus.

(a) axial view two recurrent lesions

(b), (c) sagittal view

Fig.2 Photoilluminating point (target point) : * is target point. Photoilluminating 8 points were decided three dimensionally at interval of the distance 10 mm.

Fig.3 Scene of stereotactic PDT using BRW apparatus.(a: BRW, b: operation theater)

Fig.4 Gd-enhanced MRI 4 weeks after PDT: tumor shadows complete disappeared.

(a) axial view. (b), (c) sagittal view.

2年6ヶ月後にMRI上摘出部辺縁と脳梁部に再々発像を2カ所に認めた (Fig.1). この2カ所の再発腫瘍を摘出する事は困難と考え stereotactic interstitial PDT を行った.

Photofrin® 2 mg/kg を光照射の約 48 時間前に静注した. 光照射当日, 定位脳手術装置 BRW を患者に装着し, MRI 造影画像をもとに target point を 8 カ所決定した (Fig.2). BRW を装着したまま手術室へ移動し, burr hole を開けた. burr hole から直径 450 μ m の optical fiber を腫瘍に直接穿刺した. 腫瘍の target point 一カ所に対して半導体レーザー装置 (VLD) から波長 635 nm のレーザーを fiber 先端出力で 200 mW, 15 分間 (180 Joule) 組織内照射した (Fig.3).

これをすべての target point 8 カ所に繰り返した. レーザーの総照射量は 1440 mJoule である. 術後特に合併症もなく経過した. PDT 後 4 週間目の造影 MRI で腫瘍陰影は 100% 消失した (Fig.4). この症例は PDT 後 4 年以上を経過した現在も生存している.

4.2 ALA による術中蛍光診断と Photofrin® PDT の併用

このシリーズは術中に ALA を用いて PpIX の蛍光ガイド下に腫瘍を出来るだけ摘出したが, 腫瘍が脳の eloquent area やその近傍, 又は脊髄に存在するために部分摘出となり eloquent area や脊髄の残存腫瘍部分に対して Photofrin® PDT を行ったものである.

4.2.1 対象症例

対象症例は 13 症例である. 腫瘍の部位は脊髄腫瘍が 5 症例 (頸髄 3 例, 腰髄 2 例), 前頭葉 6 症例, 側頭葉, 頭頂葉がそれぞれ 1 症例である. 病理組織は脊髄腫瘍 5 例のうち astrocytoma WHO grade II が 1 例, anaplastic astrocytoma WHO grade III が 3 例, malignant ependymoma が 1 例であった. 大脳 eloquent area 腫瘍 8 例の組織は Glioblastoma (grade IV) が 3 例, anaplastic astrocytoma (grade III) が 4 例, malignant ependymoma が 1 例であった. 年齢は 30 歳から 63 歳, 女性 5 例, 男性 8 例である. 脊髄腫瘍の一例を除いて全例が再発又は再々発の症例である.

4.2.2 PDT の方法

治療方法は術前に ALA 20 mg/kg と Photofrin 又は HPE 2 mg/kg を投与し, 手術時に PpIX の蛍光ガイド下で出来る限りの腫瘍を摘出し, eloquent area に浸潤した部分は摘出しないで残した. その部分に波長 630 nm のレーザーを 1 cm² 辺り 200 mW, 15 分間 (180 Joule) 表面照射した. 開頭術中は覚醒麻酔下に各種モニタリングを併用して行った. 脊髄腫瘍に対しても最大限の腫瘍を摘出した後に同様に照射した.

4.2.3 治療結果

脊髄症例: 頸髄腫瘍の 3 例は全例とも組織学的に anaplastic astrocytoma である. PDT 前後の神経症状の変化については, 2 例はすでに四肢麻痺の状態であり術後も変化はなかったが術後 6 ヶ月, 13 ヶ月目に呼吸不全で死亡した. 他の一例は術後に軽度の後索路症状が悪化した, 自立歩行は可能で術後 4 年目の現在も再発なく

生存している。腰髄腫瘍は astrocytoma WHO grade II と malignant ependymoma の 2 例であるが、前者は術後に排尿障害が改善し長期生存している、他方は術後に軽度の脱力が出現したが術後 2 年を経過した現在再々発もなく自立歩行している。

頭蓋内腫瘍：術後神経症状の悪化した症例は 1 例、不変は 5 例、改善が 2 例に認められた。これらの症例のうち 5 例が術後 2～4 年で死亡しているが、anaplastic astrocytoma 2 例と Glioblastoma 1 例が術後 4 年を経過しているが造影 MRI で再々発を認めず KPS 70～80% 以上で生存している。

13 症例の eloquent area や脊髄腫瘍に対して行った Photofrin-PDT で術後神経症状の悪化した症例は 2 例であり、不変が 8 例、改善が 3 例であった。以上の結果から Photofrin-PDT が正常神経細胞に重篤な障害をもたらすとは考え難いと言える。

5. PDT の安全性

いかなる治療でも治療効果を上回る安全性が担保されなければならない。治療経過中の有害事象は患者に対する健康被害や副作用として出現する。有害事象の分類には多くの報告がなされているが、重篤な事象、軽微な事象、又は予期できる事象、予期できない事象、又は治療研究に関連する事象、治療研究に関連している可能性のある事象として分類する事が出来る。また、光線力学的手法としての特殊性に由来する光感受性物質によるもの、光と光化学反応によるものとしても整理されなければならない^{6,19)}。たとえば PDT において皮膚や網膜の光過敏症などは予期できる有害事象といえるものである。

Eljamel は 150 人の脳腫瘍患者に対して ALA と Photofrin を用いた 365 回の PDD, PDT の経験を報告している⁶⁾。それによると、3 例 (2%) に深部静脈血栓症が認められたとしている。この深部静脈血栓症は全例 Photofrin 使用の患者であり、ALA 使用患者にはなかったとしている。2 例 (1.3%) に重篤な日光過敏症が出現した。これは夏に直射日光に晒されたためであり、注意喚起によって避けられたものと述べている。2 例 (1.3%) に Photofrin-PDT 後に脳浮腫が生じ治療を必要とした。ただしこの 2 例の脳浮腫は再発腫瘍に対する PDT で生じたもので、初発の症例に脳浮腫は生じていなかった。光照射のためのバルーンの破裂と髄液漏出がそれぞれ 1 例 (0.1%) に生じた。しかし ALA, Photofrin 投与と光照射による神経毒性に関する有害事象はなかったとしている。彼らは全シリーズの中で 2 例に重篤な有害事象として運動失調と顔面麻痺を報告している。これらの有害事象は全例が光照射のために optical fiber を直接腫瘍組織に穿刺して組織内照射をした症例であった。この有害事象の原因は optical fiber の穿刺時に optical fiber が正常脳を穿刺した事によって脳損傷が生じたもので、PDT によるものではないと結論している。

Mullar の Photofrin-PDT による報告によると 2.7% の死亡、術後出血 0.9%、深部静脈血栓症 3.6%、傷感染 0.9%、日光過敏症 0.9%、術後神経症状の悪化が 5.7% に認められたとしている。

悪性グリオーマが eloquent area 又は脊髄へ浸潤している症例に、グリオーマを摘出せずに、eloquent area や脊髄に直接 photofrin-PDT を行って悪性グリオーマだけが選択的に障害され術後に神経症状の悪化はないのかという疑問は常にジレンマとして残る。私どもの経験では 13 症例の eloquent area や脊髄腫瘍に対して行った photofrin-PDT で術後神経症状の悪化した症例は 2 例であり、不変が 8 例、改善が 3 例であった。以上の結果から photofrin-PDT が正常神経細胞に決定的な有害事象をもたらすとは考え難い^{3,22)}。

消化器癌を有する 42 人の患者に ALA を 30～60 mg/kg を経口投与した後の副作用調査では悪心が 15% に、嘔吐が 5% に認められ、これらは全て投与から 2～3 時間以内に発生しており数分間続いただけであった報告されている²³⁾。また、同時に調べた CBC, 尿素窒素, 血清電解質, クレアチニン等は投与 120 時後の間では異常値は示さなかった。数例の患者に肝機能の軽度の異常が認められたが、その原因が ALA によるものか、その後に引き続いて行われた手術によるものかは鑑別が困難であった。しかし、全症例 2 ヶ月後には正常化している。

これらの有害事象を考えると日光過敏症を除いてほとんどが光線力学的手法の特殊性に由来するものではなく、頭蓋内腫瘍摘出術によって生じた有害事象であると思われる。日光過敏症に対しては直射日光の管理を患者と十分に話し合い理解すれば避けられる問題であり、現在では過敏症の生じにくい光感受性物質も開発されている。

これらの全ての有害事象は光線力学的手法 (PDD, PDT) の特殊性に係らず、抗がん剤による化学療法や、放射線治療に比べると非常に少ない。光線力学的手法を用いた PDT は安全な手法であると思われる。

6. まとめ

悪性グリオーマに対する PDT は安全で組織選択性があり、Time to progression, 平均生存日数を延長させ、補助療法として有用である。

悪性グリオーマに対する PDT は PDD による蛍光ガイド下にて腫瘍を最大限摘出した後に行う事によって、QOL を損なわずに平均生存日数を有意に延長させる事が出来る。

今後は大規模 RCT による臨床研究によってより確実な evidence が要求される。

参考文献

- 1) K. Nomura: Current status of treatment brain tumors in Japan - from the report Brain Tumor Registry of Japan - Brain and Nerve, 53(5): 444-452, 2001.
- 2) G.E. Keles, B. Anderson, M.S. Berger: The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. Surg Neurol, 52: 371-379, 1999.
- 3) S. Kaneko: Photodynamic diagnosis and Photodynamic therapy for malignant Glioma under awaked surgery. J. Iwamizawa Municipal General Hospital, 30: 1-13, 2004.
- 4) R. Stupp, W.P. Mason, M.J. van den Bent, M. Weller and B. Fisher: Radiotherapy plus concomitant adjuvant temozolomid for glioblastoma. N Eng J Med, 1352: 997-1003, 2005.

- 5) W. Stummer, U. Richlmeier and T. Meinil: ALA-glioma study group: fluorescence guided surgery with 5-ALA for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicenter phase III trial. *Lancet Oncol*, 7: 392-401, 2006.
- 6) S. Eljamel: Photodynamic applications in brain tumors: A comprehensive review of the literature. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 7: 76-85, 2010.
- 7) 中島進, 竹村健, 阪田功: PDTの原理と光感受性物質の動向, 「PDTハンドブック」医学書院, 加藤治文監修, 奥仲哲弥編集, 1-9頁, 2002.
- 8) H. Kostron, et al.: Photodynamic therapy in neurosurgery : a review. *J. of photochemistry and photobiology B: Biology*, 36: 157-168, 1996.
- 9) S.K. Bisland, L. Lilge1, A. Lin1, R. Rusnov1 and B.C. Wilson: Metronomic Photodynamic Therapy as a New Paradigm for Photodynamic Therapy: Rationale and Preclinical Evaluation of Technical Feasibility for Treating Malignant Brain Tumors. *Photochemistry and Photobiology*, 80: 22-30, 2004.
- 10) S. Kaneko: Intraoperative photodynamic diagnosis of human glioma using ALA induced PpIX. *No Shinkei Geka*, 29(11): 1010-1-31, 2001.
- 11) S. Kaneko, Current overview: photodynamic diagnosis and photodynamic therapy using ALA in neurosurgery. *J Jpn Soc Laser Surg. Med (JJSLSM)*, 29: 135-146, 2008.
- 12) S. Kaneko, M. Kondo: Photodynamic medicine in malignant glioma -the reason why ALA induced PpIX is accumulated-. In: *Proceedings of 7th international PDT symposium*. 2008
- 13) I. Diamond, et al.: Photodynamic therapy of malignant tumors. *Lancet II* : 1175- 1177, 1972.
- 14) C. Peria, et al.: First attempts at the photodynamic treatment of human gliomas. *J. Neursurgery. Sci*, 24: 119-129, 1980.
- 15) S. Stylli, A.H. Kaye, L. MacGregor, P.P. Rajendra: Photodynamic therapy of high grade glioma - long term survival. *Australia Journal of Clinical Neuroscience*, 12(4), 389-398. 2005.
- 16) H. Kostron, T. Fiegele, E. Akatuna: Combinatin of Fosca® mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as a new concept for malignant brain tumors. *Medical Laser Application*, 21: 185-290, 2006.
- 17) S. Kaneko: Recent advances in PDD and PDT for malignant brain tumors. *APLS Proc*, 1-4, 2008.
- 18) P.J. Muller, B.C. Wilson: Photodynamic Therapy of Brain Tumor- A Work in Progress. *Laser in Surgery and Medicine* 38: 384-389, 2006.
- 19) J.J. Olson, T. Ryken: Guidelines for the treatment of newly diagnosed glioblastoma : introduction. *J Neurooncol*, 89: 252-258, 2008.
- 20) H. Stepp, T. Beck, T. Pongraz, T. Meinel, F. Kreth, W. Stummer: ALA and Malignant Glioma: Fluorescence-Guided Resection and Photodynamic treatment. *J of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 21(2): 157-164, 2007.
- 21) S. Kaneko, et al.: Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy using tow types of photosensitizer. "Recent Progress on Clinical and Basic Research of ALA" Edited by Norio Miyoshi and Sadao Kaneko. Published from Kashiwaba Neurosurgical Hospital: 17-24, 2005.
- 22) S. Krishnamurthy, S.K. Power, P. Witmer, T. Brown: Optimal light dose foe interstitial photodynamic therapy in treatment for malignant brain tumors. *Laser Surg. Med*, 27: 224-234, 2000.
- 23) J. Regula, A.J. McRobert, A. Gorchein: Photosensitization and Photodynamic therapy of oesophagial, duodenal and corectal tumors using ALA induced PpIX - a pilot study-: *Gut*, 36: 67-75, 1995.

著者紹介

金子 貞男 (Sadao Kaneko)

1970 年, 北海道大学医学部卒業, 北大脳神経外科学講座. 1979 年, 米国オハイオ州立大学に留学. 1984 年, 北海道大学医学部脳神経外科 講師. 1985 年, 岩見沢市立総合病院・脳神経外科医長. 1997 年, 岩見沢市立高等看護学院 学院長. 2002 年, 岩見沢市立総合病院 副院長. 2003 年, 柏葉脳神経外科病院 院長. 2007 年, 柏葉脳神経外科病院 院長・理事長に就任し現在に至る.