総説**REVIEW ARTICLE****胃癌 PDT (photodynamic therapy) と病理所見**山岸 秀嗣¹, 中村 哲也², 寺野 彰³¹ 獨協医科大学 病理学 (人体分子)² 獨協医科大学 医療情報センター³ 獨協学園 理事長

(平成 27 年 5 月 13 日受理, 平成 27 年 6 月 8 日掲載決定)

Pathological Findings Related to Photodynamic Therapy (PDT) for Gastric CancerHidetsugu Yamagishi¹, Tetsuya Nakamura², Akira Terano³¹Department of Surgical and Molecular Pathology, Dokkyo Medical University School of Medicine²Department of Medical Informatics, Dokkyo Medical University School of Medicine³President, Dokkyo Group of Academic Institutions

(Received May 13, 2015, Accepted June 8, 2015)

要 旨

PDT (photodynamic therapy) 後に手術された胃癌の病理所見から, PDT の治療効果が SM (submucosa) 全層に及ぶ可能性が示された. Laserphyrin[®] による PDT 後に切除された胃癌の病理所見から, Laserphyrin[®] による PDT は腫瘍血管に対する vascular shutdown 効果が強く, Photofrin[®] を用いた PDT に比べてより深部への治療効果が期待できる可能性が高い. 腫瘍選択的破壊という特徴を持つ低侵襲で効果的な治療法である PDT は, 手術不能な場合の胃癌に対する内視鏡治療のひとつとして期待される.

キーワード: 胃癌, 光線力学的療法 (PDT), 病理所見, 胃癌取扱い規約, 胃癌治療ガイドライン

Abstract

Pathological findings of a resected stomach suffering from gastric cancer after photodynamic therapy (PDT) showed that an influence of treatment by PDT extended to submucosa. Histopathological findings of a resected gastric cancer after PDT with Laserphyrin[®] revealed remarkable shutdown effect to tumor vessels. And the efficacy of PDT with Laserphyrin[®] was expected much more than that of PDT with Photofrin[®]. PDT which has tumor selective destroy effect, is expected one of noninvasive, safe and effective endoscopic treatment for inoperable gastric cancer.

Key words : gastric cancer, photodynamic therapy (PDT), pathological findings, Japanese classification of gastric carcinoma, Japanese gastric cancer treatment guidelines

1. 緒言

胃癌は、日本における 2011 年の癌罹患数(全国推計値)で男性 1 位、女性 3 位、男女計でも 1 位を占めているが、2013 年の癌死亡数では男性 2 位、女性 3 位、男女計 2 位である¹⁾。胃 X 線検査、上部消化管内視鏡検査をはじめとする胃がん検診と、近年劇的に進歩した早期胃癌に対する内視鏡治療によって早期診断・治療が行われているため、胃癌死亡率は徐々に減少しつつある。しかし、世界で最も急激に高齢化が進んでいる日本では、平均寿命の伸びよりも健康寿命(日常生活に制限のない期間)の伸びの方が小さいという新たな問題に直面している²⁾。そのため、超高齢胃癌患者に対する低侵襲で効果的な治療法が望まれている。

光線力学的療法 (photodynamic therapy, 以下 PDT) は、ポルフィリン系物質に代表される腫瘍親和性光感受性物質の持つ腫瘍組織や新生血管への特異的な集積性と低出力の赤色光を用いて、癌に代表される腫瘍や新生血管を光化学的なメカニズムで選択的に壊死させる安全性の高い内視鏡治療のひとつである³⁾。しかし、外科手術の場合はもちろん、内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection, 以下 EMR) や内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection, 以下 ESD) の際にも胃癌を含めた組織を回収して病理組織学的検査が行えるのに対して、PDT では組織が回収できないという大きな欠点がある。そのため PDT は、胃癌治療ガイドラインにおいて焼灼法(レーザー、アルゴンプラズマ凝固など)に含められ⁴⁾、ESD 後の水平断端に癌を認めた場合あるいは判定不能な時の追加治療のひとつに過ぎないとみなされている。

胃癌治療ガイドラインは、胃癌診療に携わる医師を対象とし、1) 胃癌の治療法についての適正な適応を示すこと、2) 胃癌治療における施設間差を少なくすること、3) 治療の安全性と治療成績の向上を図ること、4) 無駄な治療を廃して、人的・経済的負担を軽減すること、5) 医療者と患者の相互理解に役立てること、を目的としている⁵⁾。そして、その中で扱われる胃癌の進行度、治療や診断を記録するための腫瘍の状態と治療の評価(手術・内視鏡治療の根治性、薬物の効果)を記録するための基本ルールは、第 14 版の胃癌取り扱い規約⁶⁾において別途示されるようになった。

そこで本稿では、特に PDT に焦点を当て、胃癌に対する内視鏡治療に関する病理所見について、胃癌治療ガイドライン第 4 版と胃癌取り扱い規約第 14 版に基づいて解説する。

2. 正常胃の病理所見

2.1 肉眼的所見

胃の解剖学的位置は、左第 11 胸椎の高さに食道胃接合部を有し、大彎は左側を左第 10 肋軟骨まで下降して内側に向きを変え、第 9 肋軟骨付近で幽門前庭に達する⁷⁾。

胃の区分は、頭側から順に噴門、胃底、胃体、幽門前庭、幽門部に分類され、胃癌取り扱い規約では、胃の大彎および小彎を 3 等分してそれぞれの対応線を結んで頭側から、U(上部, Fundus), M(中部, Corpus), L(下部, Antrum and pylorus) の 3 領域に分ける。また胃壁の断面

については、小彎、大彎、前壁、後壁と全周とに区分され、それぞれ小 (Less), 大 (Gre), 前 (Ant), 後 (Post), 周 (Circ) と表記する⁶⁾。

2.2 組織学的所見

胃壁は、解剖学的に粘膜筋板を含む粘膜層 (mucosa, 以下 M), 粘膜下組織 (submucosa, 以下 SM), (固有) 筋層 (muscularis propria, 以下 MP), 漿膜下組織 (subserosa, 以下 SS) と漿膜表面 (surface of visceral peritoneum, 以下 S) を含む漿膜層 (serosa) の 4 層に区分される⁶⁾ (Fig.1)。

Fig.1 Cross-section of normal stomach

M: mucosa (including muscularis mucosae), SM: submucosa, MP: muscularis proprie, S: serosa

M の表層上皮は単層円柱上皮で覆われる腺窩上皮 (foveolar epithelium) で、その下の固有腺は胃の部位によって噴門腺 (cardiac gland)、胃底腺 (fundic gland)、幽門腺 (pyloric gland) から成る。噴門腺は胃の入口部 1~2 cm にみられ、粘液産生細胞を認める。胃底腺は主に胃体部に存在し、主細胞 (chief cell)、壁細胞 (mucous neck cell)、副細胞 (parietal cell)、内分泌細胞 (endocrine cell) が存在する。主細胞はペプシノゲンを分泌し、壁細胞は塩酸の分泌および内因子を産生し、副細胞は粘液を分泌している。内分泌細胞はガストリン産生細胞である G 細胞、セロトニンを産生するクロム親和性細胞 (enterochromaffin cell; EC cell)、ソマトスタチンを産生する D 細胞がある。幽門腺は幽門に広く存在し、形態的に噴門腺細胞に類似する。なお粘膜筋板は、SM と M とを分離する薄い平滑筋層である。

SM には、線維芽細胞、膠原線維、好銀線維などから成る疎な結合組織と、M に栄養分を供給する大小の動静脈、リンパ管、そして胃の分泌に係るマイスネル神経叢が存在する。

MP は、内斜筋、中輪筋、外縦筋と言う 3 つの方向に走る平滑筋から成り、中輪筋、外縦筋の間にはアウエルバッハ神経叢が存在する。この神経叢は輪走筋と縦走筋に運動刺激を与え、M の分泌腺に刺激を及ぼす。

S は、胃の最外表を覆う一層の立方上皮である漿膜表面を指し、SS と S をあわせて漿膜層と言う。

3. 胃癌の分類

3.1 肉眼型分類

癌の壁深達度がSMまでにとどまる場合に多くみられる肉眼形態を「表在型」とし、MP以深に及んでいる場合に多くが示す肉眼形態を「進行型」とする。粘膜面からみて、その形態を0型から5型に分類し、0型については早期胃癌の肉眼型分類を準用して亜分類する (Fig.2)。この分類は深達度とかかわりなく判定するが、深達度 (臨床分類では推定) を必ず併記することになっている⁶⁾。

0型 (表在型) :

癌がSMまでにとどまる場合に多くみられる肉眼形態。

0-I型 (隆起型) :

明らかな腫瘤状の隆起が認められるもの。

0-II型 (表面型) :

隆起や陥凹が軽微なもの、あるいはほとんど認められないもの。

0-IIa (表面隆起型) :

表面型であるが、低い隆起が認められるもの。

0-IIb (表面平坦型) :

正常粘膜にみられる凹凸を超えるほどの隆起・陥凹が認められないもの。

0-IIc (表面陥凹型) :

わずかなびらん、または粘膜の浅い陥凹が認められるもの。

0-III型 (陥凹型) :

明らかに深い陥凹が認められるもの。

1型 (腫瘤型) :

明らかに隆起した形態を示し、周囲粘膜と境界が明瞭なもの。

2型 (限局潰瘍型) :

潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周囲粘膜との境界が比較的明瞭な周堤を形成する。

3型 (潰瘍浸潤型) :

潰瘍を形成し、潰瘍をとりまく胃壁が肥厚し周囲粘膜との境界が不明瞭な周堤を形成する。

4型 (びまん浸潤型) :

著明な潰瘍形成も周堤形成もなく、胃壁の肥厚・硬化を特徴とし、病巣と周囲粘膜との境界が不明瞭なもの。

5型 (分類不能) :

上記0～4型のいずれにも分類し難いもの。

3.2 組織型分類

癌は悪性腫瘍のうち、上皮性の悪性腫瘍のことを言う。胃の上皮とはすなわちMのことであり、前述のように表層を覆う腺窩上皮だけでなく様々な役割を示す細胞が存在することから、胃癌の組織型は食道や大腸に比べてバラエティーに富む。胃癌の組織型分類をTable 1に示す⁶⁾。

胃癌の大部分は腺癌であるため、腺癌を一般型とし、その他を特殊型と分類する。一般型のうち、腫瘍細胞が乳頭構造を示す乳頭腺癌、管腔形成の明瞭な管状腺癌 (高分化, 中分化) を「分化型」とし、管腔形成が乏しいかほとんど認められない低分化腺癌 (充実型, 非充実型), 粘液が充満して印環 (印台リング) に類似した印環細胞癌と粘液癌とは「未分化型」に分類される (Table 1)。組織型による長期予後は、分化型癌の方が未分化型癌よりも優位に良いことがわかっている⁷⁾。

Table 1 Histological classification of gastric cancer (Japanese classification of Gastric Carcinoma Ver. 14 by Japanese Gastric Cancer Association)

一般型	分化型	乳頭腺癌 管状腺癌 高分化 中分化	Papillary adenocarcinoma (pap) Tubular adenocarcinoma (tub) well differentiated (tub1) moderately differentiated (tub2)
	未分化型	低分化腺癌 充実型 非充実型 印環細胞癌 粘液癌	Poorly differentiated adenocarcinoma (por) solid type (por1) non-solid type (por2) Signet-ring cell carcinoma (sig) Mucinous adenocarcinoma (muc)
特殊型		カルチノイド腫瘍 内分泌細胞癌 リンパ球浸潤癌 肝様腺癌 腺扁平上皮癌 未分化癌 その他の癌 (絨毛癌, 癌肉腫, その他)	Carcinoid tumor Endocrine carcinoma Carcinoma with lymphoid stroma Hepatoid adenocarcinoma Adenosquamous carcinoma Undifferentiated carcinoma Miscellaneous carcinomas

Fig.2 Macroscopic types of gastric cancer
(Japanese classification of Gastric Carcinoma Ver.14 by Japanese Gastric Cancer Association)

4. 胃癌の進行度

胃癌取扱い規約第14版から、TNM分類とできるだけ連動して利用できるようになった。その記載法の原則として、所見を示すT, N, Mはすべて大文字で表記し、その程度はアラビア数字で示し、不明の場合はXを用いる。臨床分類(clinical classification)と病理分類(pathological classification)とを区分する。それぞれ接頭辞c, pを用い、接頭辞のないものは臨床分類を意味するものとする。臨床分類は治療法の決定の基礎となり、病理分類は予後評価の基礎となる。T, N, Mに関しては、診断上確実と思われるカテゴリーを記載し、疑いのみの場合は採用しない(例:CT検査で領域リンパ節が描出されるが転移とは診断できない→N0)⁶⁾。なお、臨床分類とは、身体所見、X線・内視鏡診断、画像診断、腹腔鏡検査、手術所見(開腹・腹腔鏡下)、生検・細胞診、生化学的・生物学的検査その他(遺伝学的検査など)による。

4.1 壁深達度(T)

深達度はT分類で記載し、かつ胃壁各層や他臓器浸潤を表すM, SM, MP, SS, SE, SIを記載する。臨床分類や病理分類を表すc, pの接頭辞はTにつけることとし、M, SMなどには用いない。多発病巣の場合は最深の腫瘍のTで代表する。リンパ節転移の有無にかかわらず、T1腫瘍を「早期胃癌」と称する⁶⁾。

TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの。

T0: 癌がない。

T1: 癌の局在がMまたはSMにとどまるもの。

T1a(M): 癌がMにとどまるもの。

T1b(SM): 癌の浸潤がSMにとどまるもの(SMへの浸潤を亜分類する場合は、粘膜筋板から0.5 mm未満のものをSM1あるいはpT1b1、それ以深をSM2あるいはpT1b2とする)。

T2(MP): 癌の浸潤がSMを越えているが、MPにとどまるもの。

T3(SS): 癌の浸潤がMPを越えているが、SSにとどまるもの。

T4: 癌の浸潤がSに接しているかまたは露出、あるいは他臓器に及ぶもの。

T4a(SE): 癌の浸潤がS表面に接しているか、またはこれを破って有利腹腔に露出しているもの。

T4b(SI): 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの。

4.2 脈管侵襲

病理分類(内視鏡切除および手術で得られた材料の病理診断)による。なお、粘膜切除標本では、ly(-), ly(+), v(-), v(+)と表記する⁶⁾。

4.2.1 リンパ管侵襲(ly)

ly0: 侵襲が認められない。

ly1: 侵襲が軽度のもの。

ly2: 侵襲が中等度のもの。

ly3: 侵襲が高度のもの。

4.2.2 静脈侵襲(v)

v0: 侵襲が認められない。

v1: 侵襲が軽度のもの。

v2: 侵襲が中等度のもの。

v3: 侵襲が高度のもの。

4.3 リンパ節転移の程度(N)

胃切除例による病理分類では、リンパ節番号毎に郭清個数と転移個数を記載する。一方、CTなどの画像診断に基づく臨床分類では、cN0(リンパ節転移なし)またはcN(+)(リンパ節転移あり)と記載する⁶⁾。

NX: 領域リンパ節転移の有無が不明である。

N0: 領域リンパ節に転移を認めない。

N1: 領域リンパ節に1~2個の転移を認める。

N2: 領域リンパ節に3~6個の転移を認める。

N3: 領域リンパ節に7個以上の転移を認める(15個までをN3a, 16個以上をN3bと区別する)。

4.4 その他の転移の有無(M)

領域リンパ節転移以外の転移を有する場合はM1とし、その部位を記載することになっている⁶⁾がその詳細は省略する。

MX: 領域リンパ節以外の転移の有無が不明である。

M0: 領域リンパ節以外の転移を認めない。

M1: 領域リンパ節以外の転移を認める。

5. 胃癌に対する治療法の種類と適応

胃癌治療ガイドライン第4版に示された、日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズムをFig.3に示す⁹⁾。なお、超高齢や心不全・肝機能障害などの合併症のため手術が不可能または高危険な場合、本人が手術を拒否した場合の治療法については記載されていない。

5.1 EMRとESDの適応内病変

臨床分類で領域リンパ節以外の転移がない(M0)早期胃癌(cT1)のうち、領域リンパ節への転移がなく(cN0)、癌がMにとどまり(cT1a(M))、組織型が分化型で2 cm以下の潰瘍を伴わない(UL(-))ものである。

つまり、「2 cm以下のUL(-)の分化型cT1a(M)」がEMRおよびESDの適応である。

5.2 ESDの適応拡大病変

早期胃癌に対するESDの適応拡大は、日常診療として推奨されるには至っていないものの、有望な治療法として期待されていて、臨床研究として前向きデータ集積が行われることが望ましいとされている⁹⁾。以下に、ESDの適応拡大病変を示す。

① 2 cmを超えるUL(-)の分化型cT1a(M)。

② 3 cm以下のUL(+) (潰瘍を伴う)の分化型cT1a(M)。

③ 2 cm以下のUL(-)の未分化型cT1a。但し、脈管侵襲(ly, v)がない場合。

④ 初回のEMR/ESD時の病変が適応内病変で、その後に粘膜内癌(M)で局所再発した病変。

5.3 EMR/ESD後の治療方針

EMRやESDによって切除された切除標本の病理診断により根治度の判定を行い、その後の方針を決定す

Fig.3 Algorithm of standard treatments for gastric cancer to be recommended in clinical practice (Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 ver.4 by Japanese Gastric Cancer Association)

る。その治療方針アルゴリズムを、Fig.4 に示す⁴⁾。なお、Fig.4 において、VM (vertical margin) とは粘膜切除標本における垂直断端で、VMX (癌浸潤が不明)、VM0

(癌浸潤を認めない) または VM1 (癌浸潤を認める) と記載される。HM (horizontal margin) とは粘膜切除標本における水平断端で、HMX (癌浸潤が不明)、HM0 (癌浸潤を認めない) または HM1 (癌浸潤を認める) と記載することになっている⁶⁾。

ESD 後の病理診断で、VM0 かつ HM1 または HMX であった、3 cm 以下で脈管侵襲のない (ly (-), v (-)) 組織型が分化型優位の早期胃癌のうち、癌の浸潤が粘膜筋板から 0.5 mm 未満のもの (SM1) に対して、再 ESD、追加外科切除、焼灼法、慎重な経過観察のいずれかを行うことになっている。なお、焼灼法とは、「レーザー、アルゴンプラズマ凝固など」と記載されている⁴⁾。

5.4 胃癌に対する PDT の保険適用病変

世界で唯一、日本においてのみ胃癌に対する PDT が承認されている。具体的には、エキシマダイレーザー (excimer-dye laser, 以下 EDL, 波長 630 nm, 浜松ホトニクス) と腫瘍光感受性物質である porfimer sodium (以下 Photofrin[®], ファイザー) による PDT が表在型早期胃癌に対して保険適用になっていて、その適用病変は下記の通りである。

画像診断上リンパ節転移がなく EMR が不可能なもので、(ア) 潰瘍を伴わない長径 1 ~ 3 cm 程度の SM までの腫瘍、または (イ) 潰瘍を伴う長径 2 cm 程度以下の SM までの腫瘍。なお手術や、EMR など根治的治療が可能な患者はこれらの治療法を優先することになっている¹⁰⁾。

Fig.4 Algorithm of treatments for early gastric cancer after ESD (endoscopic submucosal dissection) (Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 ver.4 by Japanese Gastric Cancer Association) HM: horizontal margin, VM: vertical margin

これを胃癌取扱い規約に従って記載し直すと、cN0M0 かつ

- ① 1～3 cm 程度の UL (-) の cT1b (SM) までで、組織型の分化度は問わない。
- ② 2 cm 程度以下の UL (+) の cT1b (SM) までで、組織型の分化度は問わない。

となる。

但し、「2 cm 以下の UL (-) の分化型 cT1a (M)」は EMR または ESD を優先し、手術が可能な場合は手術を優先する。

6. 胃癌に対する PDT と病理所見

現在日本で行われている PDT は、波長 630 nm のレーザーと Photofrin[®]を用いるものと、肺癌および悪性脳腫瘍に対して保険適用になっている波長 664 nm の PDT 用半導体レーザー (PD レーザ[®], パナソニックヘルスケア) と talaporfin sodium (以下, Laserphyrin[®], Meiji Seika ファルマ)を用いるものとがある。

胃癌に対する PDT が行われた 2 症例を提示し、それらに関連する病理所見を示す。

6.1 Photofrin[®] による PDT 後の病理所見

症例: 39 歳, 女性¹¹⁾。1986 年に子宮癌のため子宮卵巣全摘手術が行われたが、退院前に胃体中部小彎に 0-IIc, 印環細胞癌を指摘された。手術を勧められたが、やせている上に手術直後のため体力がないとの理由で拒否し、無治療で経過観察を続けていた。1988 年 12 月に金蒸気レーザーによる PDT¹²⁾を希望して、来院した。来院時の上部消化管 X 線造影検査で胃体中部小彎中心に 5 cm を超える壁の硬化, ひだの集中と断裂を認め (Fig.5, 赤丸の範囲), 内視鏡所見とあわせて表在型の早期類似進行胃癌 (cT2N0M0) と判断し、再度手術を勧めたが拒否。十分な説明と同意の上で金蒸気レーザーとヘマトポルフィリン誘導体 (Photofrin[®]と同じ成分) による PDT を 2 回行った。

Fig.5 Upper gastrointestinal series finding of 39-year-old female showed invasion of gastric cancer (red circle).

初回治療から 1 年 6 か月後に局所再発を認めたため手術を勧めたところ、食欲が回復して体力が戻ったとの理由で承諾し、胃全摘術および所属リンパ節郭清術が行われた。手術後の肉眼所見で、胃体中部小彎に 32 × 28 mm のレーザー潰瘍を認めた (Fig.6, 黒丸の範囲)。レーザー潰瘍付近の病理組織所見 (Fig.7, Fig.6 の赤線部分) で、潰瘍辺縁の一部 (M) に印環細胞癌を認めたが、その他に癌の遺残・再発は認めなかった。注目すべき点は、PDT による炎症細胞浸潤や出血などの変化が M や SM だけでなく MP の中央付近 (内斜筋から中輪筋) まで及んでいることであり、この部分には癌を認めなかったことから、PDT の治療効果が SM 全層に及ぶ可能性が示された (Fig.7)。なお、この症例はその後再発・転移を認めず、2015 年現在も健在である。

Fig.6 Macroscopic finding of resected stomach after PDT with gold vapor laser (same patient of Fig.5) Black circle: laser ulcer. Red line: resected specimen for histological analysis (see Fig.7).

Fig.7 Microscopic finding of laser ulcer after PDT with gold vapor laser (same patient of Fig.5, 6) Influence of treatment by PDT extended to submucosa (SM).

獨協医科大学病院における EDL と Photofrin[®]を用いた早期胃癌 20 症例に対する PDT の臨床検討の結果、M 癌 5 例中 4 例 (80%), SM 癌 15 例中 13 例 (86.7%) が CR (complete response) で、PR (partial response) と判定された 3 例のうち 2 例は追加の PDT で CR になったと報告¹³⁾していて、前述の推論の裏付けになるものと考えられる。

6.2 Laserphyrin[®] による PDT 後の病理所見

症例：87歳，男性¹⁴⁾．糖尿病，糖尿病性腎症による腎機能障害，陳旧性脳梗塞，陳旧性心筋梗塞のため近医通院加療中，2007年に胃噴門部癌および横行結腸癌を指摘され，後者に対して腹腔鏡下手術が施行された．胃癌はESDが不可能な病変であり，全身麻酔下に胃全摘術が必要となるため手術も不能で，腎機能障害があり抗癌剤治療は副作用が多いことから，無治療のまま経過観察されていた．その後，PDTの存在を知り，当院を紹介されて2009年2月に初診となった．初診時，噴門部大彎に長径3cm大の潰瘍を伴わない0-I型と考えられる胃癌(cT1bN0M0)を認め，EDLとPhotofrin[®]によるPDTを行った．

Photofrin[®]によるPDT6カ月後の治療効果判定はPRであったが，噴門部大彎に胃癌が遺残し，本人および家族から入院が短期間で済むLaserphyrin[®]を用いたPDTを強く希望されたため，倫理委員会承認後に追加治療を行うことになった．

2009年11月の内視鏡検査で，胃噴門部大彎の遺残腫瘍後壁側は潰瘍性に近く，前壁側は長径15mmの隆起性病変に変化していた(Fig.8(a))．Laserphyrin[®]によるPDT後2日目には，治療した隆起性病変は白色調に変化し著明に縮小していた(Fig.8(b))．新たな説明を行って同意を得た上で，腫瘍の一部を高周波切除した．治療前とPDT後に切除した組織の病理組織所見を比較すると，治療前には腫瘍血管に富む中分化の管状腺癌であったが(Fig.8(c))，治療後には周囲組織全体が凝固壊死に陥っている中で腫瘍血管は血管炎に類似したフィブリノイド変性を示している(Fig.8(d))．つまり，Laserphyrin[®]

によるPDTの結果，腫瘍そのものが壊死するだけでなく腫瘍血管の虚血性変化(PDTによるvascular shutdown効果)が起きたものと考えられる．

Fig.9に示すように，664nmのレーザー光に反応するLaserphyrin[®]はヘモグロビンの吸収領域からはずれていることから血液に邪魔されず，Photofrin[®]用のPDTに用いられる630nmより長波長である．そのため，Laserphyrin[®]によるPDTは腫瘍血管に対するvascular shutdown効果が強く，Photofrin[®]を用いたPDTに比べてより深部への治療効果が期待できる可能性が高い．1例だけの検討ではあるが，その可能性が病理学的にも裏付けられるものと考えられる．

Fig.9 Absorbance spectral patterns of porfimer sodium (Photofrin[®]) and talaporfin sodium (Laserphyrin[®])

なおこの症例に対しては，腫瘍縮小，噴門部狭窄の予防を目的としてPhotofrin[®]によるPDTを1回，Laserphyrin[®]によるPDTが3回行われたが，内視鏡治療に伴う腹痛や出血，穿孔などの合併症は認めなかった．その後，紹介元の病院で経過観察を続け2011年10月に尿路感染症が原因で逝去したが，亡くなる直前まで食事が可能で最後まで意識清明であった¹⁴⁾．

7. おわりに

胃癌に対するPDTに焦点を当て，主に内視鏡治療に関する病理所見について，胃癌治療ガイドライン第4版と胃癌取扱い規約第14版に基づいて解説した．PDT後に手術が行われた胃癌症例の病理所見から，PDTの治療効果がSM全層に及ぶ可能性が示された．また，Laserphyrin[®]によるPDT後に切除された腫瘍組織の病理所見から，Laserphyrin[®]によるPDTは腫瘍血管に対するvascular shutdown効果が強く，Photofrin[®]を用いたPDTに比べてより深部への治療効果が期待できる可能性が高い．

腫瘍選択的破壊という特徴を持つ低侵襲で効果的な治療法であるPDTが，胃癌治療ガイドラインにおいて単なる「焼灼法」とみなされるのではなく，手術不能場合の胃癌に対する内視鏡治療のひとつとして適切に評価されることを期待したい．

Fig.8 Before and after PDT using talaporfin sodium (Laserphyrin[®])

- (a) Endoscopic finding of gastric cancer before PDT. (b) Endoscopic finding of gastric cancer 2 days after PDT. (c) Microscopic finding of gastric cancer before PDT (Hematoxylin-Eosin stain X 10). Histological examination showed vascular rich moderately differentiated adenocarcinoma with infiltration of inflammatory cells. (d) Microscopic finding of gastric cancer after PDT (Hematoxylin-Eosin stain X 10). Histological examination showed a fibrinoid degeneration of blood vessel surrounded by coagulation necrosis.

謝辞

金蒸気レーザーによる PDT 症例に関する資料を提供していただいた、城陽江尻病院(兵庫県, 姫路市)名誉院長の江尻通磨先生に深謝申し上げます。

利益相反の開示

利益相反なし

参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス: 最新がん統計. <http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
- 2) 内閣府: 平成26年版高齢社会白書. <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/zenbun/index.html>
- 3) 中村哲也, 松井裕史, 植原啓之: レーザー内視鏡治療ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会編, 消化器内視鏡ガイドライン第3版, 299-309, 2006, 医学書院, 東京.
- 4) II 章 治療法 C内視鏡的切除, 日本胃癌学会編, 胃癌治療ガイドライン 医師用2014年5月改訂 第4版, 20-23, 2014, 金原出版株式会社.
- 5) I 章 本ガイドラインについて, 日本胃癌学会編, 胃癌治療ガイドライン 医師用2014年5月改訂 第4版, 1-3, 2014, 金原出版株式会社.
- 6) 胃癌取り扱い規約2010年3月 第14版, 日本胃癌学会編, 2010, 金原出版株式会社.
- 7) T. W. Sadler, ラングマン人体発生学 (第10版), 安田峯生訳, 2010, メディカル・サイエンス・インターナショナル.
- 8) 溝江昭彦, 田中公朗, 浦一秀, 他: 胃癌組織による長期予後の検討. 日臨外医会誌, 57: 1732-1737, 1993.
- 9) II 章 治療法 A治療法の種類と適応, 日本胃癌学会編, 胃癌治療ガイドライン 医師用2014年5月改訂 第4版, 6-8, 2014, 金原出版株式会社.
- 10) フォトフリン静注用75mg添付文書 第9版 (承認番号22000AMX00978), 2010.
- 11) 中村哲也, 白川勝朗, 山岸秀嗣, 生沼健司, 平石秀幸, 増山仁徳, 寺野彰: 進行癌, 大腸癌に対するPDTの挑戦. 日本レーザー医学会誌, 27: 42-50, 2006.
- 12) T. Nakamura, M. Ejiri, T. Fujisawa, H. Akiyama, K. Ejiri, Ishida M, Fujimori T, Maeda S, Saeki S, Baba S: Photodynamic therapy for early gastric cancer using a pulsed gold vapor laser. J Clin Laser Med Surg, 8: 63-67, 1990.
- 13) 生沼健司, 増山仁徳, 中村哲也: 内視鏡的粘膜下層剥離術が困難な早期胃がんに対する治療—Porfimer Sodium(Photofrin®)を用いた2日連続照射法による光線力学治療—. 日本レーザー医学会誌, 34: 118-123, 2013.
- 14) 中村哲也, 生沼健司: 超高齢者胃がんに対する光線力学的診断・治療—Talaporfin Sodium(Laserphyrin®)の有用性—. 日本レーザー医学会誌, 34: 124-131, 2013.

学(形態)講座准教授. 専門は, 消化器病理学および消化管癌における分子病理学, また, カプセル内視鏡を含む消化器内視鏡診断および治療. 所属学会は, 日本病理学会, 日本内科学会, 日本消化器病学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本肝臓学会, 日本消化管学会, 日本医学教育学会など.

連絡先: E-mail: yamagishi@dokkyomed.ac.jp

中村 哲也 (Tetsuya Nakamura)

1982年神戸大学医学部卒, 1989年同大学院修了(医学博士). 1993年兵庫県立病院がんセンター内科, 1990年医療法人江尻病院内科医長, 消化器部長, 1992年国立神戸病院研究検査科長, 2001年獨協医科大学光学医療センター内視鏡部門長・助教授, 2008年から獨協医科大学医療情報センター長・教授. 日本内科学会総合内科専門医・指導医, 日本病理学会専門医・指導医, 日本臨床細胞学会細胞診専門医・指導医, 日本消化器病学会専門医・指導医, 日本消化器内視鏡学会専門医・指導医, 日本消化管学会胃腸科専門医・指導医, 日本レーザー医学会副理事長・専門医・指導医, 日本光線力学学会幹事, 日本カプセル内視鏡学会認定医・指導医・理事, 日本がん治療認定機構暫定教育医, 上級システムアドミニストレータ, 米国消化器病専門医学会上級会員(FACG)ほか. 専門は, 上部消化管内視鏡, 特に PDD・PDT, カプセル内視鏡.

寺野 彰 (Akira Terano)

1966年東京大学医学部卒, 1973年司法試験合格(弁護士). 1983年東京大学大学院修了(医学博士), アメリカ留学を経て, 日本国有鉄道中央鉄道病院消化器内科部長, 東京大学医学部第2内科講師, 獨協医科大学消化器内科主任教授, 同大学病院長を経て, 2004年獨協医科大学学長. 2006年学校法人獨協学園理事長. 2013年一般社団法人日本私立医科大学協会会長. 専門は, 消化性潰瘍・胃癌・大腸癌. 前厚生労働省・薬価算定組織会議委員など学外委員, 学会役員等多数. 所属学会は, 日本消化管学会, 日本カプセル内視鏡学会, 国際観光医療学会, 日本消化器病学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本内科学会ほか多数.

著者紹介

山岸 秀嗣 (Hidetsugu Yamagishi)

2003年獨協医科大学医学部卒, 同消化器内科入局. 2005年獨協医科大学大学院(人体分子病理学専攻). 2009年獨協医科大学病理学(人体分子)講座助教, 2011年獨協医科大学病理部(現病理診断科)講師, 2014年獨協医科大学病理