原著

ORIGINAL ARTICLE

PDT 後局所再発食道癌に対する再 PDT の有効性についての検討

東野 晃治, 福田 弘武, 嶋本 有策, 河野 光泰,
中川 健太郎, 大森 正泰, 松野 健司, 岩上 裕吉,
井上 俊太郎, 岩坪 太郎, 中平 博子, 松浦 倫子,
七條 智聖, 前川 聡, 金坂 卓, 竹内 洋司,
上堂 文也, 石原 立

大阪国際がんセンター 消化管内科

(平成 30 年 8 月 29 日受理, 平成 30 年 10 月 30 日掲載決定, 平成 31 年 3 月 5 日 J-STAGE 早期公開)

Usefulness of Repeated Photodynamic Therapy for Local Recurrence After Photodynamic Therapy for Esophageal Cancer

Koji Higashino, Hiromu Fukuda, Yusaku Shimamoto, Mitsuhiro Kono,
Kentaro Nakagawa, Masayasu Ohmori, Kenshi Matsuno, Hiroyoshi Iwagami,
Shuntaro Inoue, Taro Iwatsubo, Hiroko Nakahira, Noriko Matsuura,
Satoki Shichijo, Akira Maekawa, Takashi Kanesaka, Yoji Takeuchi,
Noriya Uedo, Ryu Ishihara

Department of Gastrointestinal Oncology, Osaka International Cancer Institute

(Received August 29, 2018, Accepted October 30, 2018, Advance Publication released online March 5, 2019)

要 旨

2005 年 9 月から 2018 年 4 月までに当院で食道癌に対して光線力学的療法 (Photodynamic therapy: PDT) を行った症例のうち, PDT 後遺残再発食道癌に対して再 PDT を行った 16 症例を対象に検討を行った。これらの症例は全て (化学) 放射線療法後再発例であった。初回 PDT 前の病変深達度は, T1 (12 例), T2 (4 例) であった。初回 PDT 後, T1 症例 7 例は一旦完全奏功となった後に再発し, T1 症例 5 例と T2 症例 4 例は癌が遺残した。再 PDT 前の病変深達度は, T1 (12 例), T2 (4 例) で, 再 PDT による局所完全奏功率は, T1 (75%), T2 (0%) で全体では 56.3% であった。有害事象として拡張術を要する食道狭窄を 37.5% (6/16) に認めた。以上より, PDT 後の遺残再発病変でも, T1 病変では再 PDT により完全奏功が期待できると考える。

キーワード: 食道癌, 光線力学的療法, 再 PDT

Abstract

We retrospectively analyzed 16 esophageal cancer patients who were treated by repeated photodynamic therapy (PDT) in our hospital from September 2005 to April 2018. All patients had recurrent esophageal cancer after chemoradiotherapy or radiotherapy. T-category before first PDT was T1 in 12 patients and T2 in four patients. After first PDT, seven T1 cancer patients initially achieved complete remission (CR) but later recurred. Five T1 and four T2 cancer patients had residual cancer. T-category before second PDT was T1 in 12 patients and T2 in four patients. After second PDT, nine of 12 T1 (75%) and none of T2 cancer patients achieved CR. The CR rate was 56.3%. Esophageal stricture, which required dilatation, developed in 37.5% (6/16 patients). Based on our experience, CR can be expected by repeated PDT in T1 cancer patients.

Key words: esophageal cancer, Photodynamic Therapy (PDT), repeated PDT

1. 緒言

光線力学的療法 (Photodynamic therapy: PDT) とは、癌患者に光感受性物質を投与し癌に集積させた時点でレーザー光照射することにより光化学反応を惹起させ、生成された一重項酸素により癌を選択的に破壊する低侵襲治療である¹⁾。消化管領域では、ポルフィマーナトリウム (フォトフリン²⁾) とエキシマ・ダイ・レーザー (EDL) を用いた第一世代のフォトフリン PDT が 1996 年 4 月より表在食道癌や表在型早期胃癌で保険適用となっている。当院の前身となる大阪府立成人病センターでも積極的にフォトフリン PDT を行い良好な成績をおさめてきた。また 2015 年 10 月よりタラポルフィンナトリウム (レザフィリン³⁾) と半導体レーザー (PD レーザー) を用いた第二世代のレザフィリン PDT が化学放射線療法 (Chemoradiation therapy: CRT) 後遺残再発食道癌に対して保険適用となった。当院でも治療選択肢の一つとして CRT 後遺残再発食道癌に対しレザフィリン PDT を用いて治療にあたっている。これらの経緯より当院では、2 種類の PDT の治療経験があり、複数回 PDT 治療した症例も少数存在する。これまで食道癌に対し再 PDT 治療を行った症例の有効性、安全性の報告は少なく、本稿では当院での成績を報告する。

2. 目的

当院において CRT 後遺残再発食道癌に対する救済治療として、PDT 治療を複数回行った症例の治療効果、有害事象を検討した。

3. 対象と方法

当院において 2005 年 9 月から 2018 年 4 月までに食道

癌に対して PDT を行った症例で、PDT 後遺残再発食道癌に対して再 PDT を行った 16 症例を対象とした。

症例の年齢、性別、CRT (RT) 前病期、組織型、再発形態、初回 PDT 前深達度、再 PDT 前深達度、初回 PDT と再 PDT の間隔、再 PDT 治療効果、有害事象 (食道狭窄、壊死物質による閉塞、皮膚炎、誤嚥性肺炎) について診療記録をもとに後ろ向き研究を行った。

局所完全奏功の判定基準は、内視鏡検査で治療部が癰痕化し明らかな遺残再発を認めず、かつ生検で陰性が証明された場合とした。また生検はされていないが、年単位で治療癰痕部に遺残再発を認めない症例も局所完全奏功とした。食道狭窄は、バルーン拡張術を要した症例を狭窄ありと判定した。壊死物質による食道閉塞は、壊死物質の除去を要した通過障害を閉塞ありと判定した。

4. 結果

今回の研究対象となる、複数回 PDT 治療を施行した症例は 16 例で、年齢中央値は 72 (47-85 歳)、男女比は 7 対 1 であった (Table 1)。組織型は全て扁平上皮癌であった。これらの症例は、フォトフリン PDT 治療例を含め全て CRT あるいは RT 後再発例であった。CRT (RT) 前の TNM (T stage) 分類は T4 (3 例)、T3 (1 例)、T2 (4 例)、T1 (8 例) で CRT (RT) 後局所完全奏功率は 14/16 例 (87.5%) であった。初回 PDT 前の病変深達度は、T1 (12 例)、T2 (4 例) であった。初回 PDT 後、T1 症例 7 例は一旦完全奏功となった後に再発し、T1 症例 5 例と T2 症例 4 例は癌が遺残した。再 PDT 前の病変深達度は、T1 (12 例)、T2 (4 例) で、再 PDT による局所完全奏功率は、T1 (75%)、T2 (0%) で全体では 56.3% であった。PDT 後一旦完全奏功となった症例に対する再 PDT の局所

Table 1 Patients' characteristics and outcome of repeated PDT

No.	Age	Sex	Location	Baseline TNM	CRT response	Pre-PDT TNM	Size (mm)	Macro	PDT 1st→2nd	PDT response	Stricture 1st→2nd	Obstruction 1st→2nd	Photosensitivity
1	69	M	Lt	T1bN0M0	PD	T1bN0M0	15	IIc	P→P	CR→CR	0→1	0→0	0
2	71	M	Mt	T1aN0M0	CR	T1aN0M0	30	IIc	P→P	PD→PD	0→0	0→0	0
3	68	F	Mt	T4N4M0	CR	T1bN0M0	10	IIc	P→P	CR→PD	0→1	0→0	0
4	72	F	Mt	T4N1M0	CR	T2N0M0	15	SMT	P→P	PD→PD	1→1	1→1	0
5	73	M	Lt	T1bN0M0	CR	T1bN0M0	15	IIc	P→P	CR→CR	0→0	0→0	0
6	53	M	Ce	T1bN0M0	CR	T1bN0M0	15	Ila	P→P	PD→PD	0→0	0→0	0
7	80	M	Ut	T2N1M1b	CR	T1bN0M0	15	SMT	P→P	PD→CR	0→0	0→0	0
8	78	M	Ut	T1aN0M0	CR	T1bN0M0	10	Ila	L→P	CR→CR	0→1	0→0	0
9	65	M	Lt	T4N1M0	CR	T1bN0M0	10	IIc	L→P	CR→CR	1→1	0→1	0
10	85	M	Ut	T1bN0M0	CR	T1bN0M0	18	SMT	L→P	PD→CR	0→0	0→0	0
11	53	M	Mt	T2N1M0	CR	T1aN0M0	30	Ila	P→L	CR→CR	0→1	0→0	0
12	70	M	Mt	T3N0M1	CR	T2N0M0	20	SMT	P→P	PD→PD	1→1	1→1	0
13	47	M	Mt	T2N0M0	PD	T1bN0M0	15	SMT	P→P	PD→CR	0→1	0→0	0
14	64	M	Mt	T1bN0M0	CR	T1aN0M0	15	Ila	L→P	CR→CR	0→0	0→0	0
15	68	M	Mt	T1bN0M0	CR	T2N0M0	15	I	P→P	PD→PD	0→0	1→0	0
16	81	M	Mt	T2N2M0	CR	T2N0M0	20	SMT	P→P	PD→PD	0→0	0→0	0

CR: complete response. PD: progressive disease. P: Photofrin PDT. L: Laserphyrin PDT. I: Elevated lesion. Ila: Slightly elevated lesion. IIc: Slightly depressed lesion. SMT: Submucosal tumor type. 1: Positive. 0: Negative.

完全奏功率は 6/7 例 (85.7%), PDT 後遺残した症例に対する再 PDT の局所完全奏功率は 3/9 例 (33.3%) であった。

フォトリン PDT 後フォトリン再 PDT 例は 11 例, フォトリン PDT 後レザフィリン再 PDT 例は 1 例, レザフィリン PDT 後フォトリン再 PDT 例は 4 例であった。初回治療と再 PDT の間隔は, 最短 30 日, 最長で 2,170 日 (5 年 11 ヶ月) であった。長期例の詳細を確認すると, 長期間完全奏功を保っていた訳ではなく, その間に内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection: EMR), 内視鏡的切開剥離術 (Endoscopic submucosal dissection: ESD), アルゴンプラズマ凝固療法 (Argon plasma coagulation: APC) 焼灼等の集学的加療を随時行なっている症例が 3 例存在した。有害事象は, 食道狭窄 8 例 (50%), 壊死物質による閉塞 4 例 (25%) で, 皮膚炎, 誤嚥性肺炎は認めなかった。

5. 症例

200X 年食道癌 (Ut T1a (M3) N0M0) に対して CRT を行い CR となったが, 9 年後内視鏡検査で切歯列より

23 cm に再発を指摘され当院に紹介となった。

EUS では 1/4 周 SM 癌の診断であった。Ut 0-IIa, 10 mm に対して治療によるレザフィリン PDT (100 J) を行なった。2 ヶ月後に治療部位は癒痕化を呈し生検でも癌を認めず局所完全奏功の判断となった。

3 ヶ月後に生検で扁平上皮癌を認め遺残再発を確認した。初回 PDT4 ヶ月後にフォトリン PDT (140 J) による再治療を行なった。再 PDT2 ヶ月後の内視鏡像で癒痕狭窄が明らかとなりバルーン拡張を複数回繰り返した。

再 PDT7 年後に行なった内視鏡検査では軽度狭窄を認めるもののスコープの通過は可能で, 再発なく経過している (Fig.1)。

6. 考察

食道癌に対する CRT は臓器温存が可能な治療方法であるが, 遺残再発を認めた場合, 追加外科手術は侵襲が大きく, 化学療法では治癒が望めない状態となる。Muto らによると, CRT 後局所再発例に対し EMR で局所コントロールを試みた結果, 5 年生存率は観察期間中央値 54 ヶ月で 49.1%⁴⁾と高く, 局所のコントロールが救済外

Fig.1 Representative case who was treated with repeated photodynamic therapy. (A) Local recurrence for esophagus after definitive CRT (B) Unstained area was present after iodine staining. (C) Pre PDT marking: Marking for the outside of the lesion. (D) Post PDT day1 (E) Post PDT day 3 (F) Post PDT day 48 (G, H, I) Post PDT day 76 Complete response was achieved (J) Post PDT day 104 Showing locally recurrent esophageal cancer in the scar after initial PDT. (K) Esophageal stricture was present after 2nd PDT. (L) It is under observation without recurrence.

科手術の5年生存率 (25–38%)⁵⁻⁹⁾を上回る結果を示した。これらの結果をもとに PDT で局所コントロールができれば、EMR 同様侵襲が少なく治癒が期待できると考えられた。Hatogai らによる報告では、CRT 後遺残再発食道癌に対するフォトリン PDT の局所治癒率は 58.4%、5 年生存率は 22.1% (95%CI, 14.3%–30.0%)¹⁰⁾で救済外科手術と同等であることを示した。

しかしながらこれまで CRT 後遺残再発食道癌に対し再 PDT 治療を行った症例の有効性、安全性の報告は少ない。Tamaki らによる再 PDT を行なった報告では、7 症例 (T1: 5 例, T2: 2 例) で再 PDT が行われ局所完全奏功率は 42.9% (T1: 60%, T2: 0%)¹¹⁾であった。我々の結果は、局所完全奏功率は 56.3% (T1: 75%, T2: 0%) で類似していた。ここで局所完全奏功とならなかった症例を検討する。T1 病変は合計 3 例あった。1 例は、T1a であるが 3 cm 大で管腔の半周以上を占める大きな病変であり大きさが遺残の一因と考えられた。残る 2 例は、T1b であった。1 例は 3 回目の PDT で局所完全奏功となった。もう 1 例は、舌癌が発見され舌癌の治療を優先し食道癌は放置となったが舌癌死された。T2 病変では局所完全奏功率は 0% (0/4 例) であった。3 例は粘膜下腫瘍様の立ち上がり呈し MP 浸潤部までレーザー光が届かなかったと推測する。もう 1 例は I 型の形態を呈し EMR を先行した。しかし深部断端陽性を認め追加で PDT を行うこととなったが治癒しなかった。治療後の潰瘍面へのレーザー光照射は深部へ届きにくい、T2 まで浸潤した癌細胞は増大速度が早い可能性が示唆された。

PDT 後一旦完全奏功となった症例に対する再 PDT の局所完全奏功率は 6/7 例 (85.7%)、PDT 後遺残した症例に対する再 PDT の局所完全奏功率は 3/9 例 (33.3%) であった。初回 PDT で完全奏功となる病変は T1 症例が多く、定期的な内視鏡検査により再発病変も T1 で発見し再 PDT した結果と考える。初回 PDT で遺残する症例は、T2 病変が多く元々治癒の可能性が低い症例である。年齢や耐術能などの患者背景から PDT しか選択肢がない症例が多い。T2 病変では初回 PDT で局所完全奏功が得られない場合は、再 PDT を行なっても治癒困難となる可能性が考えられた。一方 T1 病変は再治療で治癒となる可能性があり再 PDT を検討すべきである。

拡張術を有する食道狭窄を 8 例 (50%) に認めたが、6/8 例 (75%) は再 PDT 後に狭窄を認めた。壊死物質による閉塞は 4 例 (25%) であったが、再 PDT 後に閉塞を認めた症例は、1/4 例 (25%) であった。PDT はレーザー光照射部位及びその近辺に生じた潰瘍が癒着化することで食道狭窄をきたすと考えられているが、さらに治療を繰り返すと結果的に照射面積が広がり癒着狭窄を来しやすくなると推測される。しかしいずれの症例も拡張術で対処できる範囲であった。また今回検討した 16 例中、2 例で 3 回、3 例で 4 回 PDT を繰り返したが、狭窄以外に重篤な有害事象を認めなかった。また、胃癌の再 PDT も含めると多くの症例で複数回治療を経験したことになるが、複数回治療に伴う重篤な有害事象はみられなかった。

PDT は、腫瘍親和性光感受性物質 (photosensitizer: PS) とレーザーによって生じる光化学反応により癌を選択的に壊死に陥らせる方法である。本邦では、PS とレーザー

装置は対で厚生省の認可を受けている。ポルフィマーナトリウム (フォトリン²⁾) には、630 nm の EDL と YAG-OPO レーザーで認可され、タラポルフィンナトリウム (レザフィリン³⁾) には 664 nm の PD レーザーで認可されている。食道癌に対する PDT は、いずれの方法でも PS を静脈投与して、癌に取り込まれた時期に内視鏡で癌を確認しながらレーザーを照射する。食道は筒状の管腔臓器であり癌に対して効果的にレーザーを照射するには幾つかのポイントがある。一つは内視鏡の先端にフードを装着することである。食道の蠕動に対して安定してレーザーを照射するにはフードで一定の距離を置く必要がある。またレーザー装置からレーザーを送る石英ファイバーの先端部は、血液などの体液が付着すると炭化し出力が弱まるため、フードを利用して先端部が癌や食道粘膜に触れないように注意する必要がある。次に内視鏡を操作し癌を 12 時方向に固定することで、限りなく垂直方向でレーザー照射が可能となる。さらにレーザーの照射面積が 10 mm ぐらいになるようにスコープあるいは石英ファイバーでの微調整が肝要である。

フォトリン PDT とレザフィリン PDT を比較すると、ポルフィマーナトリウムは 630 nm、タラポルフィンナトリウムは 664 nm に Q 帯吸収波長が存在する。タラポルフィンナトリウムの方が長波長でヘモグロビンの吸収が少ないため理論上はタラポルフィンナトリウムを用いたレザフィリン PDT の方がより深部領域まで治療可能と予測される¹²⁾。Usuda らによる肺癌に対する PDT の報告で、フォトリン PDT は病変の厚さが 10 mm 以下では、奏功率が 92.8%、10 mm 以上では 58.1%であったが、レザフィリン PDT では、10 mm 以下の奏功率が 93.6%、10 mm 以上では 95.6%であった¹³⁾。肺癌では 10 mm 以上の病変でもレザフィリン PDT が高い奏功率を示した。また Narahara らの胃癌に対するフォトリン PDT の報告によると、治療前に EUS で癌巣の厚さを測定しフォトリン PDT を行った 33 例では、10 mm 厚以上 (2/33) は治癒例を認めなかった。4 mm 厚まで (5/33) は全て治癒したが、5–9 mm 厚は治癒例 (16/33) と非治癒例 (10/33) が混在する結果となった¹⁾。癌の組織型や臓器の違いにより一概に当てはめることは出来ないが、食道癌に対する PDT の治癒の目安は、厚み 10 mm 位と考えるべきであろう。今回の検討では、EUS による深達度の評価は可能であったが、癌の厚みについては情報が乏しく今後の課題としたい。

ESD に熟練する以前、当院では表在食道癌や表在型早期胃癌の一部に対してフォトリン PDT を行なっていた。高齢者、外科手術困難例、手術拒否例、EMR 困難例が適応であった。当時は、外科手術も EMR も困難な症例では、PDT が唯一の治癒を見込める救済治療であった。しかし ESD の普及に伴い治療経験の豊富な施設では、CRT 後遺残再発食道癌が粘膜下層に浸潤していても摘除可能となってきた。当院における CRT 後遺残再発食道癌に対する治療方針は、EMR、ESD が可能と判断すればまずは摘除を試み、病理結果で深部断端が陽性であれば追加で PDT を行っている。EMR、ESD が困難な広範囲な癒着例や MP 浅層浸潤例では、最初からレザフィリン PDT を選択している。CRT 後遺残再発食道癌に対し

て PDT が EMR/ESD に勝る点は、広範囲な癒痕病変や固有筋層浅層までのより深い深達度の病変に対して治療効果が望めることであろう。また ESD の件数が少ない施設でも、容易に治療ができる可能性がある。

7. 結論

我々の経験した遺残再発食道癌に対する再 PDT の局所完全奏功率は T1 病変では 9/12 (75%)、T2 病変では 0/4 (0%) であった。有害事象は、食道狭窄 8/16 (50%) と壊死物質による閉塞 4/16 (25%) を認めた。T1 病変では、再 PDT により完全奏功が期待できる。

利益相反の開示

利益相反なし。

参考文献

- 1) 橘原 啓之, 石原 立, 三村 征四郎, 飯石 浩康, 竜田 正晴. 光線力学的療法 (PDT) の基礎と臨床応用. レーザー学会研究会報告. 2001; 37-41.
- 2) 注射用フォトリン 75 mg 添付文書 (2010 年 6 月改訂第 9 版).
- 3) 注射用レザフィリン 100 mg 添付文書 (2016 年 6 月改訂第 8 版).
- 4) Yano T, Muto M, Hattori S, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Ohtsu A, Yoshida S. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 2008; 40: 717-721.
- 5) Swisher SG, Wynn P, Putnum JB, Mosheim MB, Correa AM, Komaki RR, Ajani JA, Smythe WR, Vaporciyan AA, Roth JA, Wslish GL. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123: 175-183.
- 6) Nkamura T, Hayashi K, Ota M, Eguchi R, Ide H, Takasaki K, Mitsuhashi N. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg*. 2004; 188: 261-266.
- 7) Tachimori Y, Kanamori N, Uemura N, Hokamura N, Igaki H, Kato H. Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137: 49-54.
- 8) Chao YK, Chan SC, Chang HK, Liu YH, Wu YC, Hsieh MJ, Tseng CK, Liu HP. Salvage surgery after failed chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Eur J Oncol*. 2009; 35: 289-294.
- 9) Miyata H, Yamasaki M, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Nishida T, Mori M, Doki Y. Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2009; 100: 442-446.
- 10) Hatogai K, Yano T, Kojima T, Onozawa M, Daiko H, Nomura S, Yoda Y, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Salvage photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83: 1130-1139.
- 11) 玉置 将司, 天沼 裕介, 堀松 高博, 武藤 学. 食道癌レザフィリン PDT 後遺残・再発病変に対する再 PDT の有効性と安全性に関する検討. 第 72 回日本食道学会学術会. W1-9, 49.
- 12) 古川 欣也, 加藤 靖文, 中嶋 英治. PDT 実践ガイド. 総論 1 PDT の原理と現状, 今後の課題. メディカルレビュー社; p. 1-25.
- 13) 白田 実男, 石角 太一郎, 池田 徳彦. 光線力学的治療の基礎と臨床の現状. *光学*. 2012; 41: 556-560.