シンポジウム IV

パルス波のエキシマダイレーザーを用いた表在型食道癌
ならびに早期胃癌に対する光化学治療

三村征四郎、奥田 茂

大阪府立成人病センター第三内科

Photodynamic Therapy with an Excimer Dye Laser for Superficial Esophageal Cancer and Early Gastric Cancer.

Seishiro Mimura and Shigeru Okuda

Department of Gastroenterology, The Center for Adult Disease, Osaka

Abstract: In 1990, we began to use, instead of an argon dye laser (ADL), an excimer dye laser (EDL), which emits a pulsed laser beam, in photodynamic therapy (PDT) for superficial esophageal cancer (SEC) and early gastric cancer (EGC), and have been getting favorable results. The procedure, as shown on table 1, was as follows: 2 mg of PHE (Photofrin II freeze-dried) was injected intravenously which was manufactured for Quadra Logic Technologies, Canada by Ortho Diagnostic Systems, Inc., USA and was provided by Lederle Japan. Then about 50 hours later, the entire lesion plus a 5 mm width of marginal mucosa was irradiated with EDL transmitted endoscopically. The irradiation was delivered at 4 mJ per pulse with 40 pps during 6 to 7 minutes per cm^2 for giving a total energy density more than 60 J/ cm^2 . The characteristics of the EDL of a model PDT EDL-1 of Hamamatsu Photonics were shown on table 2. After PDT, the patients were kept in bed with no food and were given continuous i.v. infusion of glucose and saline solution with an H_2 -blocker and antibiotics for two days. During these periods, the patients were kept in dim light, and their faces and hands were coated with antisenburn cream. These precautions were gradually reduced, and the patients returned to normal conditions after one week. Three cases of SEC and 11 cases of EGC were treated by PDT with the EDL. These patients could not be treated by operation because of high risk factors or old age. The response was evaluated by endoscopy with biopsy and cytology in the follow-up examinations. Local cure was obtained in all cases except for one case whose follow-up periods was too short to evaluate responses. The morphological type of cancer, the size and depth of lesions, the total energy density (J/ cm^2) and responses of these cases were shown on table 3 and 4. The rates of cure in them by PDT with EDL were far superior to those with ADL which were shown on table 5 and 6.

Key words: photodynamic therapy (PDT), polyhematoporphyrin ethers/esters (PHE), excimer dye laser, esophageal cancer, gastric cancer

I 緒言

光化学治療(PDT)は癌を選択的に破壊できる特徴がある。この特性によって表在型食道癌ならびに陥凹型早期胃癌の安全で確実な内視鏡治療法として認められつつある。しかし、持続波のアルゴンダイレーザー(ADL)を用いたPDTで

は、光の組織透過性の限界から効果の深達性が十分でないという憾みがあった。そこで、効果の深達性が優れたパルス波のエキシマダイレーザー(EDL)を用いた新しいPDTの方法を検討している。

II 目的

パルス波のエキシマダイレーザーを用いた PDTの方法を確立し、治療成績の向上を図る。

III 対象

1990年9月から1991年9月までに表在型食道癌3例と早期胃癌11例を新しい方法で治療した。

IV 光化学治療(PDT)の方法

まず、腫瘍親和性光増感剤を患者に静脈注射する。HpD (Photofrin I) では体重kg当り 3 mg、DHE (Photofrin II) では体重kg当り 2 mgである。本研究では、凍結乾燥品製剤のPHE (Photofrin II) を体重kg当り 2 mg使用した。次に、約50時間後、内視鏡直視下に波長630nmのレーザー光を病巣全体と周囲 5 mm幅に均等に照射する。照射線量は単位面積当りの総エネルギー量(Dose: joule/cm²) で標示し、ADLでは90J/cm²以上、

EDLでは60J/cm²以上を要する。三番目に、光過敏状態にある患者に強い光が当たらないよう保護すると共に、急性潰瘍の治療を行う(表1)。

V レーザー発振器

1981年以来、私たちがPDTに使用してきたレーザー発振器は、米国Spectra-Physics社製のアルゴンダイレーザーで、持続波である。1988年には、日本赤外線工業社製で国産第一号機の銅蒸気ダイレーザーを導入した。これは、1秒間の繰り返し周波数5,500Hzのパルスレーザー

で、胃癌5例に使用した。何れも出力300mWに調整して使用し、今回の集計ではADLによる症例に加えた。

1990年9月以降は、浜松ホトニクス社製のエキシマダイレーザー(EDL)を用いてPDTを行っている。その特性は表2のごとく、波長630±5 nm、1パルス4 mJ、パルス幅10±5 nsec、1秒間の繰り返し周波数40Hz、ピーク出力400kWであり、平均出力は160mWである。

VI 結果

食道癌では、表3のごとく3例中3例(100%)に局所治癒を得た。症例No. 1では2回の照射を必要とした。これは、初回到病巣を小さく見積ったため、照射範囲が狭すぎたためと考えられる。

胃癌では、表4のごとく評価のできる10例中10例(100%)に局所治癒を得た。症例No. 1で2回の照射を要したが、これも照射範囲が狭かったためと考えられる。症例No. 11は2回目の照射を終えたばかりで判定保留である。

VII 考案

1 治療成績の比較

1981年から1990年までの10年間、持続波のADLを用いてPDTを行った。その結果は表5のごとく、表在型食道癌7病巣のうち、粘膜内癌4病巣中4個(100%)、粘膜下層癌3病巣中1個(33%)に治癒を得た。また、表6のごとく、早期胃癌では41症例44病巣のうち、粘膜内癌24病

表1. 光化学治療の方法

- 1)腫瘍親和性光増感剤を静脈注射する。
HpD: 3 mg/kg or PHE: 2 mg/kg
- 2)約50時間後、波長630nmのレーザー光を病巣全体と周囲5mm幅に均等に照射する。
ADL: 90J/cm²以上、EDL: 60J/cm²以上
- 3)光過敏状態の患者に強い光が当たらないよう保護し、急性潰瘍の治療を行う。

表2. エキシマダイレーザーの特性

レーザー波長: 630 ± 5 nm
パルスエネルギー: 4 mJ/パルス
パルス幅: 10 ± 5 nsec
繰り返し周波数: 40 Hz
ピーク出力: 400 kW
平均出力: 160 mW

表 3. EDLによる光化学治療を行った食道癌症例

No.	患者名 年齢 性	肉眼病型 組織型	深達度 病巣面積cm ²	照射線量 joule/cm ²	治療後の 経過期間	判定
1.	T.O. 71 M	IIc Sq, well	sm 5	90, 69 2回	6 mo	治癒
2.	Y.S. 73 F	IIc Sq, well	sm 7	60	10 mo	治癒
3.	K.K. 52 M	IIa Sq, well	mm 1	120	8 mo	治癒

表 4. EDLによる光化学治療を行った胃癌症例

No.	患者名 年齢 性	肉眼病型 組織型	深達度 病巣面積cm ²	照射線量 joule/cm ²	治療後の 経過期間	判定
1.	Y.N. 68 M	IIc k(+) tub1	sm 7	72, 79 2回	8 mo	治癒
2.	Y.M. 51 M	IIc k(-) tub2	m 1	60	11 mo	治癒
3.	Y.K. 79 M	IIc k(+) tub1	m 1	96	11 mo	治癒
4.	C.Y. 85 M	IIc k(-) tub1	m 1	80	11 mo	治癒
5.	T.O. 71 M	IIc k(-) tub1	m 1	100	10 mo	治癒
6.	T.K. 57 M	IIc + III tub1	sm 3	70	9 mo	治癒
7.	R.U. 75 M	IIc k(+) tub1	m 4	70	9 mo	治癒
8.	K.K. 92 M	IIc k(-) tub2	m 1	86	8 mo	治癒
9.	Y.K. 81 M	IIc + III tub2	m 1	60	6 mo	治癒
10.	F.M. 59 M	IIc k(-) tub2	m 1	80	3 mo	治癒
11.	K.N. 60 M	IIc k(+) por	sm 6	60, 60 2回	0 mo	保留

表 5. ADLによるPDT、食道癌の成績

深達度	病巣数	局所治癒
m	4	4 (100%)
sm	3	1 (33%)
計	7	5 (71%)

表 6. ADLによるPDT、胃癌の成績

深達度	病巣数	局所治癒
m	24	21 (88%)
sm	20	11 (55%)
計	44	32 (73%)

巢中21個(88%)、粘膜下層癌20病巢中11個(55%)に治癒を得た。これらの成績はm癌ではほぼ満足のゆくものであるが、sm癌では不充分と言わざるを得ない。

それに対し、パルス波のエキシマダイレーザーを用いた最近の症例では100%近い成績が見込まれている。

2 パルス波の得失

パルス波は組織の透過性が高いという点に関しては、疑問である。しかし、PHEの励起のしきい値を越えたエネルギーを深部にまで供給するにはピーク出力の大きいパルス波は有利である。そのため、パルス波は効果の深達性が持続波に優るものと考えられる。その結果、持続波では照射線量が90joule/cm²以上を要したのに比べ、パルス波ではその2/3の量である60joule/cm²以上で十分な効果が得られた。

ところが、表2に示したごとくピーク出力400kW、1パルス4mJという値は、コア径400μの従来の石英ファイバーに負荷できる入力の限界をやや越えているようで、ファイバーの耐久性が悪い、今後、許容入力の大い石英ファイバーの開発が急務である。また、1秒間の繰り返し周波数40Hzでは平均出力160mWでしかない。このため、60J/cm²を得るために6分15秒を要する。従来のADLでは、300mW・5分間で90J/cm²が得られた。ゆえに、EDLによるPDTの照射時間を短縮するためには、周波数を増やすなどの改良が必要である。

3 凍結乾燥品製剤のPHE

本研究では凍結乾燥品製剤の Photofrin II (PHE)を初めて使用した。この製剤はカナダの Quadra Logic Technologies(QLT)社製で、HpD

(Photofrin I)より有効成分の純度が高いDHE (Photofrin II)を凍結乾燥したものである。しかし、従来の液体製剤のDHEと区別するため PHEと称する。今回、PDTの臨床第Ⅲ相試験のために日本レダリー社から提供されたものである。従来のHpDや DHEは-20℃以下に凍結して保存する必要があった。また、使用に際しては前日に冷蔵庫に移し、当日は室温で解凍するのを待った。さらに、外国から輸入する際や国内を輸送する際には、氷解の心配があった。それに対し、この新しい製剤は冷蔵庫で保管でき、1バイアル75mgを5%ブドウ糖液30mLで溶解すると直ちに使用できる。そのためPHEの光増感作用の力価が安定し、治療効果の改善に役立ったと思われる。

Ⅷ 結 語

新しいPDTの優秀性を断定するには、未だ治療後の経過観察期間が不十分である。しかし、従来の方法に比して顕著な改善が得られたので、現況を報告した。

参考文献

- 1)奥田茂：第33回日本消化器内視鏡学会総会会長講演、早期胃癌の内視鏡的診断法と治療法の進歩。Gastroenterol Endosc 29: 3167-3189, 1987.
- 2)一居誠ほか：銅蒸気レーザー励起色素レーザーによる光線力学的治療。日本レーザー医学会誌 9(3): 125-126, 1989.
- 3)三村征四郎ほか：食道癌ならびに胃癌に対する光化学治療の現況。Biotherapy 5: 552-559, 1991.

謝辞：本研究には厚生省がん研究助成金(2-22)の援助を受けた。ここに記して謝意を表す。