食道癌・胃癌のPDTにおける現状と将来

三村 征四郎、一居 誠、奥田 茂

大阪府立成人病センター第三内科

Photodynamic Therapy for Esophageal Cancer and Gastric Cancer at Present and in the Future.

Seishiro Mimura, Makoto Ichii and Shigeru Okuda

Department of Gastroenterology, The Center for Adult Diseases, Osaka

Abstract: This paper reports the results of photodynamic therapy (PDT) for patients with superficial esophageal cancer (SEC) and early gastric cancer (EGC) using polyhematoporphyrin ether/ester (PHE, freeze-dried Photofrin II) and an excimer dye laser (EDL) which has extremely high peak power at 400 kW [4]. Then, we postulate the characteristics of an ideal photosensitizer in the future. From September 1990 until March 1992, we treated 6 patients with SEC and 17 patients with EGC by PDT with PHE and EDL. These patients could not be treated by operation because of high risk factors or old age. In all cases a histological diagnosis of carcinoma was possible by biopsy, and the depth of cancer invasion was assessed by endoscopic findings. The methods are as follows: 2 mg/kg of PHE was injected intravenously, and then, about 50 hours later, the entire lesion plus a 5 mm width of marginal mucosa was irradiated with the EDL beam transmitted endoscopically. The irradiation was delivered at a total dose more than 60 J/cm² [3]. The response was evaluated by endoscopy with biopsy in the follow-up examinations, and was classified into two grades according to curability, cure or no cure [1]. Of these 6 patients with SEC, which consist of 3 mucosal and 3 submucosal squamous cell carcinomas, and 17 patients with EGC, which consist of 12 mucosal and 5 submucosal adenocarcinomas, 5 SEC and 16 EGC were cured by initial PDT. The final rate of cure was 100% (7/7) in SEC and 100% (17/17) in EGC, as being shown in figure 1 and 2, respectively. The characteristics of an ideal photosensitizer in the future can be summarized as follows: 1. a pure chemical compound; 2. no acute and chronic toxicity; 3. affinity to the cytoplasm of malignant cells; 4. no retention in normal tissue; 5. absorption peak at around 700 nm wavelength; 6. effective for every kind of cancer; 7. photodynamic effect proportionates to strength of fluorescence; 8. can be neutralized with some medicine; and 9. similar distribution in human and animals.

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

緒言

食道癌ならびに胃癌に対するPDTは、すでに多数の臨床例に試され、優れた治療成績が集積された¹⁾。また、その後の経過観察において、QOLが外科手術例に勝ることが明らかになった²⁾。さらに、光の組織透過性の限界から効果の

浸透性に問題があったが、ピーク出力の大きいエキシマダイレーザーの導入により、ほぼ解決を見た³⁾。しかし、光化学反応による腫瘍の選択的な破壊と云う基本的な課題が十分に達成されたとは言えない。それは、現有の腫瘍親和性光増感剤PHEの腫瘍集積性が不完全なためであ

る。また、その励起効率が悪いためにレーザー光照射の総エネルギー量を増やし、しかも短時間に照射を終えるために出力を上げる必要がある。そのため、温熱効果が加わってしまうのであった。純粋な光化学反応による癌の選択的な破壊を目指して、新薬への期待は膨らんでくる。

本稿では、まずエキシマダイレーザー(EDL)を用いた表在型食道癌ならびに早期胃癌に対するPDTの治療成績を述べ、局所治癒を得るのに必要な総エネルギー密度を持続波のアルゴンダイレーザー(ADL)を用いた場合と比較する。次に、理想の新薬はいかに有るべきかを考え、現有のPHEを評価する。最後に、理想の新薬の特性について考察する。

I. 目的

1. 食道癌・胃癌のPHEとEDLを用いたPDTの現況を明らかにする。2. 理想の新薬から見て、PHEを評価する。

II. PDTの対象

1990年9月から1992年3月までに高齢あるいは合併症などのため手術困難な表在型食道癌6例と早期胃癌17例を治療した。これらは生検により組織学的に癌と診断できた症例であり、癌深達度は内視鏡による推定診断である。また、大きさでは最大径3cm、面積で7cm²以内の病巣を対象とした。

III. PDTの方法

第一に、polyhematoporphyrin ether/ester (PHE, freeze-dried Photofrin II) を体重kg当たり2mg患者に静注する。第二に、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5mm幅に均等に60J/cm²以上照射する。第三に、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。

IV. エキシマダイレーザー (EDL)の特性

EDLの仕様は、波長630nm、1パルス8mJ、パルス幅10nsec、1秒間の繰り返し周波数20、30、40Hz、ピーク出力800kWであり、平均出力は320mWである¹⁾。著者らは、コア径400μの石英ファイバーの許容限界に当たる1パルス4mJ、パルス幅10nsec、1秒間の繰り返し周波数40Hz、ピーク出力400kW、平均出力160mWに調整して使用した。

V. 結果

表在型食道癌6例(内sm癌3例)と早期胃癌17例(内sm癌5例)、全例に癌の完全消失を認めた。食道癌の1例では2回の照射を必要とした。これは、初回に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た。また、smの胃癌の1例で2回のPDTに加えて高周波電気による焼灼術を要した。これは照射範囲と癌深達度の両方に問題があると考えられた。

VI. ADLとEDLの比較

局所治癒を得るのに必要な総エネルギー密度を持続波のADLを用いた場合とパルス波のEDLを用いた場合を比較する。図1は13例の表在型食道癌のPDTにおける総エネルギー密度doseと効果curabilityの関係をみたものである。sm癌では全例cureでADLとEDLに差がない。しかし、sm癌ではその差は明かである。すなわち、ADLでは3例中1例に152J/cm²で局所治癒cureが得られたのみであるが、EDLでは60-80J/cm²で3例全例にcureが得られた。図2は61病巣の早期胃癌のPDTについてdoseとcurabilityの関係をみたものである。胃ではsm癌でもADLとEDLの

图1. Dose and curability in photodynamic therapy (PDT) for 13 superficial esophageal cancer

图2. Dose and curability in photodynamic therapy (PDT) for 61 early gastric cancer lesions

差は明かである。すなわち、ADLでは+マークが9個ある。これは、PDTでcureが得られず、高周波電気による焼灼術を追加したものである。これに対し、EDLでは60-100J/cm²で12個の全病巣にPDTのみ(pure PDT)でcureが得られた。sm癌ではその差は更に顕著である。なお、図中の矢印は同一病巣を示す。

VII. 理想的な光増感剤

PHEに代わる癌治療用の新しい光増感剤について、その理想像を期待を込めて展望する。その薬剤は、1. 単一の化合物で、2. 急性および慢性の毒性が低く、3. 癌細胞の細胞質に選択的に取り込まれ、4. 正常組織からの排泄が速く、5. 波長700nm近傍に高い吸光性を有し、6. どの癌にも普遍的に感受性があり、7. 殺細胞効果が蛍光強度などで測定でき、8. 中和剤で失効でき、9. ヒトと動物で体内動態が近似している、と要約できる。これらの条件を備えた薬剤は、低エネルギーのレーザー光照射で十分な臨床効果が得られるであろう。

次に、この理想像と対比してPHEを評価する。PHEは1. 単一の化合物ではなく混合物であり、2. 毒性はきわめて低く、3. 細胞質に集積するが、4. 正常組織からの排泄は遅く、癌組織への選択的集積については不十分であり、5. 吸光波長は620-630nmと短い。6. 各種の癌に普遍的な感受性があるが、7. 殺細胞効果と蛍光強度は一致せず、8. 中和剤での失効はできない。また、9. 体内動態はヒトと動物で異なる。要約すると、安全性には問題は無いが、癌組織への選択的な集積性については不十分であり、文字通り癌を選択的に破壊することはできない。

VIII. 理想の新薬の作用機序に関する考察

本治療法の作用機序に関する臨床上の最大の関心事は、PDTは腫瘍細胞を直接破壊するのか、それとも腫瘍血管を破壊し、その結果として腫瘍組織を壊死に陥らせるのかという点である。はたして理想の新薬は、腫瘍の間質や血管には集積しない方がよいのだろうか。ともあれ、体内動態の異なる新薬の開発は、治療成績の向上のみならずPDTの作用機序の解明にも役立つものと期待している。

結 語

PHEとEDLを用いたPDTにより最大径3cm、面積で7cm²以内の表在型食道癌ならびに早期胃癌は非常に高い確率で局所治療が得られることが明らかになった。しかし、光化学反応による癌の選択的な破壊法が確立されたわけではない。純粋な光化学治療のためには、新しい腫瘍親和性の光増感剤の開発が必要である。

文 献

1. Mimura S, Ichii M, Imanishi K et al: Evaluation of photodynamic therapy for gastric cancer. Dig Endosc 2: 265-274, 1990.
2. 伊藤克昭, 加納知之: 内視鏡的治療の立場から—高齢者における早期胃癌治療の問題点—, 癌と化学療法 17: 862-867, 1990.
3. 三村征四郎, 奥田 茂: 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. 第12回日本レーザー医学会大会、大会論文集 107-110, 1992.
4. 平野 達, 鈴木健司, 石塚雅治・他: パルスレーザーの光線力学的がん治療への応用. 第11回日本レーザー医学会大会、大会論文集 103-106, 1990.