特集／消化器レーザー内視鏡の展望

光化学治療における新たな試み

Further investigation in photodynamic therapy

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

Seishiro MIMURA, Makoto ICHII and Shigeru OKUDA
Department of Gastroenterology, The Center for Adult Diseases, Osaka

要 旨

光線力学治療における照射光として、持続波のアルゴンダイレーザーに代えて、パルス波のエキシマダイレーザーを導入した。その結果、治療成績の顕著な改善が得られた。すなわち、持続波では、食道の粘膜内癌 4 病巣中 4 個 (100%)、粘膜下層癌 3 病巣中 1 個 (33%)、胃の粘膜内癌 24 病巣中 21 個 (88%)、粘膜下層癌 20 病巣中 11 個 (55%) の局所治癒であったが、パルス波では、食道の粘膜内癌 3 例と粘膜下層癌 3 例、胃の粘膜内癌 12 例と粘膜下層癌 5 例の全例に局所治癒が得られた。

キーワード：光化学治療、アルゴンダイレーザー、エキシマダイレーザー、ヘマトポルフィリン誘導体、食道癌・胃癌

SUMMARY

In order to improve the therapeutic effectiveness, we newly investigated an excimer dye laser (EDL) instead of an argon dye laser (ADL) as the excitation light source for photodynamic therapy (PDT). Between 1981 and 1990, we treated 7 superficial esophageal cancer (SEC) and 44 early gastric cancer (EGC) lesions (41 cases) by PDT with an ADL. Depending on the depth of cancer invasion, the rate of cure of submucosal carcinomas was only 33% (1/3) and 55% (11/20), while that of mucosal carcinomas was 100% (4/4) and 88% (21/24) in SEC and EGC, respectively. In 1990, therefore, we investigated an EDL. In this study, six cases of SEC, which consisted of 3 mucosal and 3 submucosal, and seventeen cases of EGC, which consisted of 12 mucosal and 5 submucosal, were treated by PDT with EDL. Local cure was obtained in all cases.

Key Words : photodynamic therapy (PDT), argon dye laser, excimer dye laser, hematoporphyrin derivative (HpD), esophageal cancer and gastric cancer

1. 緒 言

光化学治療 (PDT) が米国で初めて臨床に応用されて¹⁾から15年が経過した。本邦では、東京医科大学の早田教授²⁾の率いる厚生省がん研究班が1981年に発足した。以来、班員を中心に、多数の物理学者、化学者、薬理学者、基礎医学者ならびに臨床医学者が結集し、順調な発展を遂げた。1986年には、第1回国際光化学治療学会 (IPA) が東京で開催され、早田教授が会長を務めた。その後、隔年に英、米、伊と回り、1994年には、再び米国で開催される運びとなっている。日本支部例会 (JCIPA) は1991年に第1回東京、92年第2回旭川、そして93年第3回が大阪で開催される。その間、HpDの入手が困難な時期があり、時には厚生省の研究班が断絶したこともあった。しかし、光化学反応による癌の選択的な破壊方法の開発を目指して研究が続けられ、1992年には世界に先駆けて臨床第Ⅲ相試験を終えることができた。この試験では、浜松ホトニクス社のエキシマダイレーザー (EDL) が使用された。その結果、食道と胃のsm癌がPDTで根治が可能であることが明らかになった。

本稿では、従来のアルゴンダイレーザー (ADL) を用いた PDT と新しい EDL を用いた PDT の表在型食道癌ならびに早期胃癌に対する治療成績を比較して呈示する。また、EDL の特性を臨床的な立場から明らかにし、パルス波が優れる理由を考察する。

2. PDT の方法

1981年以来10年間にわたって行なわれた持続波の

ADL を用いた PDT と1990年に新しく導入されたEDLを用いた PDT の方法を対比して表1に示した。PDTでは、まず腫瘍親和生光増感剤を患者に静脈注射する。HpD (Photofrin I) では体重のkg当り3 mg、有効成分の純度の高いDHE (Photofrin II) では体重kg当り2 mgである。PHE はDHEの凍結乾燥品製剤で、2 mg/kg使用する。EDLとの組合せでは、総てこのPHEが使用された。次に、48~72時間後、内視鏡直視下に波長630nmのレーザー光を病巣部に照射する。著者らは約50時間に統一している。照射範囲は病巣全体と周囲5 mm幅である。この周囲5 mm幅を含める方法は著者らの創意によるものである。照射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90 J/cm²以上を要したのに対し、EDLでは60 J/cm²以上で充分である。このdoseによる標示法も著者らの創案によるものである。この総エネルギー密度 dose (J/cm²) は照射した総エネルギー量 (J) を総照射面積 (cm²) で除して算出する。すなわち、持続波レーザーの場合は、

$$\text{Dose (J/cm}^2\text{)} = \frac{\text{出力 (W)} \times \text{照射時間 (秒)}}{\text{総照射面積 (cm}^2\text{)}}$$

である。また、パルス波レーザーでは、

$$\frac{\text{パルスエネルギー (J/pulse)} \times \text{繰り返し周波数 (pulse/sec)} \times \text{照射時間 (秒)}}{\text{総照射面積 (cm}^2\text{)}}$$

となる。三番目に、癌巣の壊死脱落に伴って急性潰瘍が

表1 光化学治療の方法、従来法と新しい方法の比較

レーザーの種類 治療内容	アルゴンダイレーザー (ADL)	エキシマダイレーザー (EDL)
腫瘍親和性光増感剤の種類と投与量	HpD(Photofrin I): 3 mg/kg DHE(Photofrin II): 2 mg/kg PHE(freeze dried Photofrin II): 2 mg/kg	PHE(freeze-dried Photofrin II): 2 mg/kg
照射の時期	約50時間後	約50時間後
照射範囲	病巣全体と周囲5 mm幅	病巣全体と周囲5 mm幅
レーザー光の波長	630nm	630nm
エネルギー密度	90 J/cm ² 以上	60 J/cm ² 以上
急性潰瘍の治療方法	補液と抗菌薬: 3日間 H ₂ ブロッカー: 2カ月間	補液と抗菌薬: 3日間 H ₂ ブロッカー: 2カ月間
全身光過敏症の管理	日焼け止めクリームとサングラス: 4週間、以後は外出時3カ月間 遮光: 2週間	日焼け止めクリームとサングラス: 4週間、以後は外出時3カ月間 遮光: 1週間

表2 表在型食道癌の深達度と治療成績 (ADL)

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

表3 早期胃癌の肉眼病型と治療成績 (ADL)

肉眼病型	病巣数	局所治癒
隆起型	9	7 (78%)
陥凹型	35	25 (71%)
UI (-)	18	12 (67%)
UI (+)	17	13 (76%)

表4 早期胃癌の深達度と治療成績 (ADL)

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

形成されるので、レーザー光照射終了直後から術中の補液に抗菌薬とH₂ブロッカーを加え、潰瘍の予防的治療を開始する。HpDを投与された患者は、一時的に全身光過敏状態になる。したがって、遮光が必要である。しかし、患者を薄暗い部屋で管理することは、患者の精神衛生上からも、看護の面からも良いことではない。最近では、日焼け止めクリームとサングラスを有効に使用して、レーザー光の照射後はかなり明るい部屋で管理し、遮光の期間を1週間に短縮した。

3. アルゴンダイレーザー(ADL)を用いたPDT

まず、表剤型食道癌7症例7病巣では、表2のごとく粘膜内癌4病巣中4個(100%)、粘膜下層癌3病巣中1個(33%)に局所治癒が得られた。つぎに、早期胃癌41症例44病巣に対する治療効果を肉眼病型別にみると、表3のごとく隆起型では9病巣中7個(78%)、陥凹型では35病巣中25個(71%)に、さらに、陥凹型を潰瘍の有無で分けると、UI(-)群では18病巣中12個(67%)、UI(+)群では17病巣中13個(76%)に局所治癒が得られた。このように、陥凹型早期胃癌UI(+)群の治療成績が隆起型での成績に匹敵している点に本治療法の意義がある。しかし、これを癌深達度別にみると、表4のごとく粘膜内(m)癌24病巣中21個(88%)に局所治癒が得られたが、粘膜下層(sm)癌20病巣中11個(55%)に局所治癒が得られたのみである³⁾。これらの胃癌の成績はPDT+hot biopsyで得られた最終結果である。なお、癌深達度は内視鏡による推定診断である。

%)に局所治癒が得られたのみである³⁾。これらの胃癌の成績はPDT+hot biopsyで得られた最終結果である。なお、癌深達度は内視鏡による推定診断である。

4. パルス波レーザーの導入

PDTにおける持続波のレーザー光とパルス波のレーザー光の効果を比較した研究では、パルス波が勝ると報告されている。内藤ら⁴⁾は金蒸気レーザー(GVL)を用いて膀胱癌を治療し、高い抗腫瘍効果を示したという。井田ら⁵⁾は窒素ダイレーザー(NDL)を用いて食道癌と胃癌を治療し、少ない総照射エネルギー密度でADLと同等の効果が得られたという。NDLの特性はEDLに近似しているが、ピークパワーが66~74kWで、EDLの約1/10である。著者らは⁶⁾、1988年に銅蒸気ダイレーザー(CVDL)を導入した。CVDLの特性はGVLに近似している。CVDLを用いたPDTの照射直後に認められる癌組織の反応は顕著であった。すなわち、癌巣部の浮腫と出血壊死の像を明瞭に認めた。しかし、臨床効果には顕著な改善は得られなかった。すなわち、sm胃癌を完治させるまでには至らなかったのである。

5. エキシマダイレーザー(EDL)の特性

新しく光化学治療に応用されたEDLはXeとClのエキシマレーザーで色素ローダミン640を励起して得られる二次レーザーである。まず、エキシマとはexcited dimerを約めた造語excimerの日本語訳であり、励起された2原子分子の意味である。希ガス原子キセノン(Xe)と塩素(Cl)は通常の状態では塩化キセノン(XeCl)分子を形成しないが、高速パルス放電したとき短時間のみ存在する。このエキシマはエネルギー順位が高く、寿命が比較的長い(10⁻⁸sec)B状態からエネルギー順位が低く、寿命が極めて短い(10⁻¹²sec)X状態を経てXe原子とCl原子に解離する。その際、B状態からX状態に移移する時に強い紫外線のパルスが発生し、これがエキシマレーザー光となる。そのスペクトルは波長308nm近傍に4本ある。この一次レーザー光で色素Rhodamine 640を励起して波長630nmの二次レーザーを発振させる。浜松ホトニクス社製の型番PDT EDL-1は光化学治療のために新しく設計されたもので、その仕様は、波長630nm、パルスエネルギー8mJ、パルス幅10nsec、繰り返し周波数20, 30, 40Hzの3段階、ピークパワー800kW、平均出力320mWである⁷⁾。著者らは、コア径400μの石英単線維の許容入力の限界値、すなわちピークパワーを400kWに調整して使用した⁸⁾。その特性を、ADL、CVDLと対比して表5に示した。

表5 Laser characteristics

Kind of laser	Pulse energy	Peak power	Pulse width	Frequency of repetition	Average output
Argon dye laser	—	(300mW)	—	—	300mW
Copper vapor dye laser	0.055mJ	2.5kW	22nsec	5,500Hz	300mW
Excimer dye laser	4 mJ	400kW	10nsec	40Hz	160mW

表6 表在型食道癌の深達度と治療成績 (EDL)

深達度	病巣数	局所治癒
m	3	3 (100%)
sm	3	3 (100%)
計	4	4 (100%)

表7 早期胃癌の深達度と治療成績 (EDL)

深達度	病巣数	局所治癒
m	12	12 (100%)
sm	5	5 (100%)
計	15	15 (100%)

Does and curability in photodynamic therapy (PDT)
for 13 superficial esophageal cancer

図1

Does and curability in photodynamic therapy (PDT)
for 61 early gastric cancer lesions

図2

6. エキシマダイレーザー(EDL)を用いたPDT

表在型食道癌では、表6のごとく粘膜内(m)癌3例と粘膜下層(sm)癌3例から成る6例全例(100%)に局所治癒が得られた。また、早期胃癌でも表7のごとく粘膜内(m)癌12例と粘膜下層(sm)癌5例から成る17例全例(100%)に局所治癒が得られた。

7. レーザー光の特性による治療効果の比較

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。m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152 J/cm²で局所治癒cureが得られたのみであるが、EDLでは60-80 J/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m癌でもADLとEDLの差は明かである。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(hot biopsy)を追加したものである。これに対し、EDLでは60-100 J/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。

8. パルス波レーザーが勝る理由

PDTの効果はパルス波レーザーが勝ることは奥仲ら²⁾の動物実験から明かである。では、その理由は何であろうか。PDTの作用機作が十分に解明されていない現段階において、パルス波が勝る理由を論じることは難しい。しかし、近年の研究成果から判明した事実と臨床経験に基づく推理から、問題点を整理して考えることができる。第一は、透過率である。久住ら^{1,3)}はGVLの組織内深達にADLより優れていることを動物実験で明らかにした。その理由は、高いピークパワーのレーザー光が組織内のHpDを高密度励起状態にする。励起状態のHpDは励起光を吸収しないので、その分だけ組織が透明化するためであると云う。この実験結果は、HpDが投与された組織での透過率はGVLがADLより高いことを証明したことになる。鈴木ら^{1,4)}は2.5mM・1cmの酸化ヘモグロビンの水溶液の透過率について持続波のヘリウムネオンレーザー(HNL、波長632.8nm)とパルス波のEDL(波長630nm, pulse energy 1.7mJ, peak power 170kW, pulse width 10 nsec)を比較した。そ

の結果、透過率はHNL6.8%, EDL11.2%でありEDLの方が有意に高かった。この実験結果は、HpDを投与されていない平常の状態においても、組織透過率はEDLがHNLより高いことを示唆している。パルス波と持続波で透過率には差が無いと考えられてきたが、レーザー光の特性によって透過率が変わることが明らかになってきたのである。その仕組みの解明は今後の問題である。第二は、励起効率である。組織中のHpDまで到達したレーザー光のエネルギー量は同一でもパルス波の方が持続波よりHpDを効率よく励起すると云うことは無いのだろうか。フォトン1個で基底状態のHpD1分子を励起一重項状態にすることができる。これを1対1で対応していると云う。その場合、フォトンの数すなわちエネルギー量が同一なら、励起されるHpDの数も同一であると云うのが定説である。しかし、何か別な理論や発見があるのではないか。これは物理学を解せぬ臨床家の戯言であろうか。第三は、反応の集積である。反応の集積とは照射条件と言い替えることができる。HpDを一挙に励起した方が光化学反応は顕著に現れるであろうか。これは光化学反応によって細胞が死に至る効率を問題にしているのである。著者らは、レーザー光の照射線量を単位面積当りの総エネルギー量(dose:joule/cm²)で標示していることは先に述べた。これは、臨床的には実用性の高い方法ではある。しかし、持続波に限った場合でも、低出力で長時間照射した場合と高出力で短時間照射した場合ではdoseは同じでも効果は異なる可能性がある。この問題がにわかに解明できない理由は、照射中に起こる組織透過性の経時的変化と温熱効果が組織の病態と照射条件により微妙に変化するからであろう。パルス波の場合は、ピークパワー、波幅、波形、繰り返し周波数などの要因が加わって更に複雑である。第四は、照射範囲の同時性である。これは、総照射範囲を同時に照射するのと分割して照射するのでは効果に差があるかと云う問題である。同時照射の方が温熱効果は出易いと考えられる。第五は、未知の効果である。パルス波には、光化学反応と温熱効果以外に別な働きがある可能性を問題にしているのである。それは、波動あるいは衝撃波としての働きであるかもしれない。

9. 結 語

PHEとEDLを用いたPDTにより食道と胃のsm癌が非常に高い確率で局所治癒が得られることが明らかになった。これは、ピークパワーの極めて高いEDLの特性に負うところが大きい。今後は、PDTにおける最適条件の探求が必要である。

文 献

- 1) Dougherty TJ, Lawrence G, Kaufman JH et al: Photoradiation in the treatment of recurrent breast carcinoma. JNCI 62: 231-237, 1979.
- 2) 早田義博: レーザー機器のがん診療への応用に関する研究 (56-5). 昭和56年度厚生省がん研究助成金による研究報告集 299-311, 1981.
- 3) 三村征四郎, 一居 誠, 奥田 茂: 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.
- 4) 内藤克輔, 久住治男: 光化学治療の臨床: 適応と効果, c. 膀胱癌. 日本臨牀 45: 812-816, 1987.
- 5) 井田和徳, 森田 豊: 光化学治療, 5) N₂ dye laserによる光化学治療. 日本臨牀45: 788-793, 1987.
- 6) 一居 誠, 三村征四郎, 竜田正晴・他: 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, 1988.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Okunaka, T, Kato H, Konaka C et al: A comparison between argon-dye and excimer-dye laser for photodynamic effect in transplanted mouse tumor. Jpn J Cancer Res 83: 226-231, 1992.
- 10) 久住治男, 山本 肇, 越田 潔・他: 光力学的癌治療における金蒸気レーザーの有用性に関する実験的研究. 日本ハイパーサーミア誌 2: 142-155, 1986.
- 11) Suzuki K and Hirano T: Spatial light distributions of continuous wave laser and pulse wave laser. Abstract of the 10th annual symposium of digestive laser endoscopy. Dig Endosc 5: 128, 1993.