色素レーザーによる早期胃癌への挑戦

奥 田 茂

大阪府立成人病センター 内科

Challenges with Dye Laser against Early Gastric Cancer

Shigeru Okuda

Dept. of Gastroenterology, The Center for Adult Diseases, Osaka

Abstract: By taking advantage of dye laser for the tunability of any wave length from visible to near infrared (IR) spectrum, and by introducing it to endoscopy, new diagnostic and therapeutic methods for early gastric cancer (EGC) were developed in our clinic.

In the diagnostic field, it have been succeeded to observe the autofluorescence of cancer tissue gleamed by the stimulation of argon laser (488nm) in 80% (13/16) of EGC. This method is developing further basically by finding more tumor-affinitive fluorescent substances or utilizing CEA monoclonal antibody labelled by fluorescent dye. Not only on diagnosing the extent of cancerous invasion, but also on diagnosing the depth of cancerous invasion, IR laser (805nm) angiography utilizing the deep permeability of IR beam to the stomach wall and injection of ICG (strong absorbant of IR beam) gave very informative findings of "tumor staining" and "pooling phenomenon" on IR-TV endoscope system. This technique is useful for differentiation between the mucosal and submucosal cancers to find out the risk of lymph node metastasis.

In the therapeutic field, photodynamic therapy (PDT) using hematoporphyrin derivative (HpD) and irradiation of argon dye laser (630nm, CW) showed complete remission of 88% (21/24) of mucosal gastric cancer in high risk patient for laparotomy. Moreover, PDT using excimer dye laser (630nm, PW) resulted in 100% (15/15) cure in the treatment of EGC including submucosal cancer. PDT was a useful method especially treating ulcerated types of EGC which is difficult to treat by the other endoscopic treatment.

In conclusion, dye laser endoscopy is expectable in establishing the method to diagnose very early cancer and cure it at the same time in the near future.

<はじめに>

X線・内視鏡検査法の進歩により、早期胃癌が高率に診断され、その手術による治癒率はほぼ100%となったが、開腹手術危険群に対しても種々の内視鏡治療法(レーザー治療法、高周波治療法など)が試みられ、その適応と限界が

明らかになってきた。

本講演では、可視および近赤外の任意の波長が選択できる色素レーザーを利用した早期胃癌の新しい診断法と治療法を紹介し、今後の展望を試みた。

＜使用した色素レーザーの機種＞

色素レーザーとは蛍光色素の溶液を一次レーザーで励起して得られる二次レーザーであって、その波長を任意にかえることができるのが特徴である。

私達が使用したレーザーはSpectra Physics 社 Model 375 dye laser, Model 171-08 Argon laser, Model 171-01 Krypton laser で、選択できる波長域は可視から近赤外（波長 400～900nm）、最高出力は波長により異なるが、数百mW～1000mWである。

＜レーザーの内視鏡への導入法＞

レーザーを内視鏡に導入する方法には2つがある。第1は光焼灼法として従来用いられているようにレーザーを石英の単センイに導き、先端を内視鏡の組織採取用導管から覗かせる方法であり（Spectra Physics 社の condenser を使用）、第2はレーザーを内視鏡の導光センイ束に誘導して光源として利用する方法である（オリンパス光学社で connector を試作）。診断用には私達が考案した第2の方法が優れている。

I. レーザーによる早期胃癌の蛍光診断法

1) 固有蛍光による方法

1980年、崎田・福富らは新鮮切除胃にArgon laser を照射すると胃癌病巣部に強い蛍光を認めると報告した。1981年、私達はレーザーを内視鏡の光源として利用する方法により、臨床診断への応用に初めて成功した。蛍光診断に最適の励起波長とフィルターを検討した結果、光源は波長488nm、フィルターは510nmの sharp cut filter であると結論した。ASA 400のカラーフィルム、露出4秒、8倍増感で評価にたえる画像を得た。早期胃癌16例、進行胃癌8例、

胃肉腫1例、良性病変10例の計35例の検討で胃癌の83%（20/24）に癌巣露出部に一致して黄色又は赤色の蛍光を認めたが、早期胃癌よりも進行胃癌でより強い傾向がみられた。一方、良性病変であるキサントーマでも強い黄色蛍光を認めた。本法は早期胃癌の補助診断法として有用であるが限界がある。

2) 蛍光色素で標識したモノクローナル抗体を用いる方法

最近、私達は蛍光色素である fluorescein isothiocyanate (FITC) で標識したヒト胃癌モノクローナル抗体や抗CEAモノクローナル抗体と、高感度の image intensifier と CCD (charge coupled device) を接続したファイバースコープを組合わせて、早期胃癌の切除胃の蛍光画像を捉えることに成功した。この方法は癌に特異的な蛍光を捉えている点で優れており、肉眼では識別困難な微弱な蛍光も検出することができた。したがって、通常の内視鏡診断法では発見困難な極めて早期の胃癌の診断に有望である。現在、臨床応用をめざして検討をつづけている。

II. 赤外レーザー血管造影法

1981年、私達は赤外線の高深部透過性と肝機能検査に汎用されている色素ICG（インドサイアニングリーン）の著明な赤外吸光に着目し、ICGの最大吸光波長805nmで発振するKrypton dye laser を光源とし、ファイバースコープに赤外テレビジョンを連結した装置を試作した。そして、この装置により陥凹性早期胃癌の癌深達度は胃壁表在血管の異常像として診断できることを見出した。即ち、粘膜内癌では正常の血管のネットワークの消失や淡い“tumor

staining 像”を認め、粘膜下層では濃い“tumor staining 像”あるいは病巣部の“pooling 像”が認められた。進行癌では潰瘍部の濃い“tumor staining 像”を認めている。

このように赤外レーザー内視鏡で癌浸潤の深さと拡がり血管像の異常という直接的な指標で診断する意義は大きい。

Ⅲ. 早期胃癌の光化学治療法 (Photodynamic Therapy, PDT)

1) Argon dye laser を用いる方法

最近、腫瘍親和性の photosensitizer であるヘマトポルフィリン誘導体 (HpD) を予め生体に投与しておき、正常組織から HpD が排泄された時点で、HpD の吸収波長 630nm の弱いレーザー (Argon dye laser を使用) を照射すると腫瘍が選択的に破壊されることが報告され、固形癌の新しい治療法として注目されている。

この光化学反応の機序は photosensitizer がレーザー光量子で励起され、一重項酸素を発生することにあるとされている。

1984年、私達は内視鏡で採取した組織から得た胃癌細胞の浮遊液で高分化型腺癌よりも低分化型腺癌で HpD 光化学治療法の効果が強いことを実験的に確かめ、その機序としては一重項酸素発生説を支持する結果を得た。

これらの研究成果に基づき、合併症のため開腹手術困難な早期胃癌の治療に本法を応用した。〔治療方法〕Dougherty・早田ら(1982)の方法に準じ、HpD 3 mg/kg 静注、48～72 時間後、波長 630 nm、先端出力 300mW の Argon dye laser を直径 500 μ の石英センイに導き、内視鏡下に病巣より 3～4 cm の距離を保ちつつレーザーを照射した。術後の副作用を防止するため

に患者は直射日光及び蛍光灯をさげさせ、皮膚の露出部に遮光ローションを塗布することが必要である。

図1 Endoscopic photodynamic Therapy System

tumor dose は石英センイの先端から病巣まで約 3 cm で 1 cm^2 円形の照射野が得られるため 300 mW 5 分間の照射で 90 joule / cm^2 と算定できる。照射範囲は腫瘍周囲の正常粘膜 5 mm 巾を含めた腫瘍全域でこの範囲を 1 cm^2 の円形の照射野で敷きつめるようにして行なった。

〔治療成績〕早期胃癌 44 病巣 (41 症例) を本法で治療した。28 例は男性、13 例は女性、年齢は 54 才～87 才 (平均 71 才)、いずれも高令あるいは合併症のため開腹手術不能例で、高周波による病巣切術不能例である。治癒判定は治療後の定期的な内視鏡による病理組織学的検査 (1 年～7 年 1 ヶ月) で癌細胞を認めず、胸部 X 線検査、腹部超音波検査、CT (computed tomography) による X 線断層検査で異常を認めないものとした。追跡検査で局所再発を認めた 2 病巣は本治療法と高周波による凝固療法を追加し、治癒せしめた。又、7 病巣では初回治療時に高周波凝固療法を併用した。

最終的な治癒率は粘膜内癌と診断したもので

は88% (21/24), 粘膜下層癌と診断したものでは55% (11/20) であった。

病巣の大きさ別では3 cm以下では94% (17/18), 3~10 cmでは60% (12/20), 10 cm以下では50% (3/6), 早期胃癌の治癒をもたらすためのレーザーエネルギー量は粘膜内癌, 粘膜下層癌いずれも約90 joule/cm²と算定された。

更に, 肉眼病型別の検討で本法は他の内視鏡的治療法 (YAGレーザー光凝固療法, 高周波治療法, マイクロウェーブ治療法, エタノール局所注射法など) では治療がむづかしいとされている潰瘍性病変を伴う早期胃癌 (低分化型腺癌が多い) でも他の病型と同様, 76% (13/17) と高い治癒率が得られた。

以上のようにArgon dye laserによる光化学療法は潰瘍性病変を伴う陥凹性早期胃癌に対して現在, 最も有力な治療法であるが, その効果が更に深部に達することが望まれる。

2) Excimer dye laser の導入

Argon dye laserはレーザーの発振モードでみると定常波 (CW波) であるが, パルス波にするとレーザーの生体深部への透過性が高められるという報告がみられる。

1990年9月以降, 当院では浜松ホトニクス社製のエキシマダイレーザー (EDL) とHpDの有効成分の純度の高い製剤PHE (Quadra Logic Technologies社) を組合わせた光化学療法を行い, 好結果を得ている。エキシマダイレーザーの仕様は波長630 nm, 1パルス4 mJ, ピークパワー400 KW, 1秒間の繰返し周波数40 Hz, 平均出力160 mWに設定した。前項同様, 合併症のため開腹手術困難で, 高周波による病巣切除不能な早期胃癌15例, 15病巣 (男性14

例, 女性1例, 年齢55~92才, 平均72才) の本法による局所治癒率は粘膜下層癌4例を含んでいたが, 100%にまで向上させることができた (1992)。

<今後の展望>

今回示した私達の成績は未だささやかなものではあるが, 将来は①レーザー蛍光法で通常内視鏡では識別困難なより早期の粘膜内癌を発見し, ②赤外レーザーで粘膜下層以上の浸潤癌を鑑別し, 転移のリスクを除外した上で, ③光化学療法を行なうことにより, 胃癌を内視鏡的に根治する方法の確立をはかりたい。

更に研究対象を全消化管癌のより早期の診療に拡大してゆきたい。

〔共同研究者〕

(大阪府立成人病センター)

第三内科 三村征四郎, 今西清, 大谷透
研究所第2部 竜田正晴, 一居誠, 山村倫子
山本玲子

病理 石黒信吾

<文献>

- 1) 奥田 茂: 色素レーザーの内視鏡への応用, 並木正義編: 消化器内視鏡の最先端, 202~235, 医学図書出版, 1985.
- 2) 奥田 茂: 第33回日本消化器内視鏡学会総会, 会長講演, 早期胃癌の内視鏡診断法と治療法の進歩, Gastroenterological Endoscopy 29(12): 3167~3186, 1987.
- 3) 奥田 茂ほか: 胃がんの光線力学的治療, 第3回「大学と科学」公開シンポジウム組織委員会編: 医療を支える先端技術, 307~312, クバプロ, 1989.