肺癌に対するPDT Photodynamic Therapy for Lung Cancer

楠 洋子¹⁾, 梁 尚志¹⁾, 高田 実¹⁾
瀧藤伸英²⁾, 福岡正博²⁾

¹⁾ 大阪府立羽曳野病院第2内科

²⁾ 大阪市立総合医療センター呼吸器内科

Yoko KUSUNOKI¹⁾, Takashi YANA¹⁾, Minoru TAKADA¹⁾,
Nobuhide TAKIFUJI²⁾ and Masahiro FUKUOKA²⁾

¹⁾ Department of the Second Internal Medicine, Osaka Prefectural Habikino Hospital

²⁾ Department of Respiratory Disease and Medical Oncology, Osaka City General Hospital

要 旨

1986年1月から1993年9月までに、胸部レントゲン写真無所見のいわゆるroentgenologically occult lung cancer (ROLC) の48例、59病巣に対し、hematoporphyrin誘導体 (HpD) を併用したphotodynamic therapy (PDT) を施行した。組織型は、肺原発唾液腺型悪性混合腫瘍の1例を除いて全例扁平上皮癌であった。25病巣にargon dye laser (ADL) を、34病巣にexcimer dye laser (EDL) を施行した。初回治療によるcomplete response (CR) は59病巣中35病巣 (59.4%) であった。CR導入因子と再発に関与する因子を検討するために、内視鏡所見、腫瘍表面の性状、深達度、腫瘍長径、病巣部位およびPDTの光源等について検討した。CR導入には腫瘍長径が10mm以下であること ($p < 0.01$)、また再発に関しては腫瘍長径が5mm以上のもの ($p < 0.01$) が有意な因子であった。これらは多変量解析においても同じ結果であった。disease specific survival の5年生存率は75.5%であった。WHO分類のgrade 2以上の副作用としては、HpDによる日光過敏症が2例 (4.2%)、肝障害が1例 (2.1%) に見られたが一過性のものであった。またレーザー照射による気管支炎症状や閉塞性肺炎は7例 (14.6%) に見られたが可逆性であった。grade 3以上の副作用は見られなかった。ゆえにPDTはROLCに対し有効でかつ安全な手段と思われる。今後手術治療との比較検討が必要と考えられる。

キーワード：胸部レントゲン無所見の肺癌、アルゴンダイレーザー、エキシマダイレーザー

Abstract

From January 1986 to September 1993, fifty-nine lesions in 48 patients (Pts) with roentgenologically occult lung cancer (ROLC) were treated with photodynamic therapy (PDT) using hematoporphyrin derivative (HpD). All histological types were squamous cell carcinomas except one malignant mixed tumor, salivary gland type. The 25 lesions were treated with argon dye laser (ADL), and the other 34, with ex-

cimer dye laser (EDL). 35 carcinomas out of (59.4%) achieved complete response (CR) after the initial PDT. We investigated which factors influenced the favorite results, including bronchoscopic findings, mucosal appearances, the depth of invasion, the length and location of tumor and sources of PDT. The univariate analysis showed that the tumor size (≤ 10 mm) was the most important factor ($P < 0.01$) to obtain CR, and those less than 5mm, without relapse. When analyzed by the multivariate method, also there was a significant difference ($P < 0.01$) contributing CR and CR without relapse only in the tumor size. Five years survival rate was 75.5%. According to WHO common toxicity criteria (grade 2), 2 (4.2%) pts experienced sunburn, 1 (2.1%) pts liver disfunction and 7 (14.6%) pts pulmonary toxicity, however these toxicities were transient. WHO grade 3 or 4 toxicities caused by PDT were not observed. In conclusion, PDT was effective for ROLCs which were shorter than 10mm in its maximum size. Otherwise it was recommended as the safety methods for patients with pulmonary disfunction. It would be necessary to study on the randomized trial of PDT and curative resection.

Key words : Roentgenologically occult lung cancer, Argon dye laser, Excimer dye laser

はじめに

腫瘍親和性光感受性物質の一つであるhematoporphyrin derivative (HpD)を利用した、光線力学的治療 (photodynamic therapy: PDT)は、Doughertyら¹⁾により1979年に乳癌の皮膚転移の治療に応用されたのが始まりで、我が国では、1980年に早田ら²⁾が肺癌の治療にargon dye laser (ADL)によるPDTを初めて行ないその有効性が立証されている。その後厚生省がん助成金研究班(早田班、加藤班)で肺門部早期癌を中心として多数の症例に施行され、その優れた治療効果は報告されてきた³⁾⁻⁹⁾。そしてより有効率を高める目的で、腫瘍集積性の高い光感受性物質や、レーザー装置の開発が研究されている。レーザー装置として、それまでの連続波と異なりパルス波によるexcimer dye laser (EDL)が開発され肺癌での有効性も報告されつつある¹⁰⁾⁻¹²⁾。我々は、1986年よりroentgenologically occult lung cancer (ROLC)にPDTの臨床試験を行ってきたのでその成績を述べる。

I. 対象と方法

1. 対象

1986年1月から1993年9月までに大阪府立羽曳野病院でPDTを施行した48例、59病巣を対象とした。対象症例は以下の条件を満たすroentgenologically occult lung cancerとした。1)胸部X線写真、気管支ファイ

バースコピー、胸部CT、腹部CTまたは腹部エコー、全身骨シンチなどでNOMOと診断され、内視鏡的に可視病巣を有する症例。2)細胞診あるいは組織診で肺癌と診断された症例。3)肺以外の活動性重複癌がない症例。ただし肺の多発癌は対象とした。4)PSが0-2。5)本治療に対し同意が得られた症例。以上の対象症例の背景因子をTable 1に示す。対象は48例中、肺の2重癌3例と3重癌4例が含まれて計59病巣であった。男女比は42対2で、年齢は44才から81才、中央値69才であった。組織型は1例の唾液腺型悪性混合腫瘍以外は全例偏平上皮癌であった。1986年1月から1990年8月までの25部位にはADLを使用し、それ以降は34部位にEDLを使用した。腫瘍の占拠部位や性状はTable 2に示した。

2. 方法

光感受性物質としてPhotofrin II (polyhematoporphyrin ethers and esters)を使用。レーザー装置はADLとしてCooper Medical社のAurora-M (波長630nm, 先端出力1W)を使用。EDLは浜松フォトニクス社より提供された、波長630 $\pm$ 5nm, パルス巾10+5nsec, 出力4mJ/パルス (0.4mmコアファイバー使用時)を使用。治療法は、HpD 2mg/kgをレーザー照射の48時間前に静注し、経気管支鏡的にクオートファイバーを挿入してその先端と病巣の距離を1.0-1.5cmに保ちながら、630nmのレーザー光を内視鏡直視下に病巣に照射した。照射エネルギー密度は原則として、ADLでは100-300

Table 1 PATIENT CHARACTERISTICS

No. of patients	48
Male/Female	46/2
Median age in yr(range)	69 (44-81)
MCBC	7
No. of sites	59
Histology	
Squamous cell ca.	58
Mixed tumor	1
Light source	
Argon dye laser	25
Excimer dye laser	34
MCBC : multicentrin bronchogenic carcinoma (double ca.3, triple ca.4)	
Mixed tumor :salivary gland type malignant mixed tumor	

Table 2 PROFILES OF 59 TUMORS

	No. of tumors
Location	
Main bronchus	5 (8.4)
lobar bronchus	16 (27.2)
Segmental bronchus	34 (57.6)
Subsegmental bronchus	4 (6.8)
Bronchoscopic findings	
Superficial invasion	41 (69.5)
Nodular tumor	17 (28.8)
Polypoid tumor	1 (1.7)
Invasion	
Carcinoma in situ(CIS)	30 (50.8)
Early invasion	16 (27.1)
Unknown	13 (22.1)

() : %

J/cm², EDLでは100-200 J/cm²とした。HpDにより被験者は光に対する感受性が高くなるので、静注後は少なくとも2ないし4週間程度直射日光を避けるように指導し、光過敏症を予防した。

3. 効果判定

気管支鏡検査による観察は、レーザー照射後1週、2週、4週、さらに2か月、3か月、6か月、9か月、1年後に行ない、以後は6か月毎の経過観察とした。経時的に写真撮影やVTRによる記録と、照射部の生検を行ない、病巣に対するレーザーの直接効果を検討した。

判定は、著効(complete response CR):内視鏡的に観察されるすべての腫瘍所見がほぼ完全に消失し、生検にて組織診および細胞診の陰性が4週間以上持続したものの、有効(partial response PR):内視鏡的に腫瘍が50%以上縮小し、少なくとも4週間以上の持続がみられた

Table 3 TUMOR RESPONSE TO THE FIRST PHOTODYNAMIC THERAPY

	Argon n=25	Excimer n=34	Overall n=59
Complete Response(CR)	15	20	35(59.4)
Partial Response(PR)	3	7	10(16.9)
No Response(NR)	7	7	14(23.7)

() : %

もの、不変(no change NC):腫瘍の縮小が50%未満で、しかも新病変のみられないもの、進行(progressive disease):25%以上の腫瘍の増大、あるいは新病変の出現がある場合、とした。

副作用の判定は、WHOの副作用記載方式¹³⁾に準じて判定した。

II. 成績

1. 抗腫瘍効果

評価可能例の治療効果は59病巣中CRがADLの15例とEDLの20例の計35例、59.4%で、PRが10例(16.9%)、NRが14例(23.7%)であった。(Table 3)。

腫瘍の内視鏡所見と治療効果の相関性を検討した結果をTable 4に示す。腫瘍の気管支壁への深達進展の程度(CIS、あるいはそれ以上)とCR率、または内視鏡的所見の浸潤形態(表層浸潤、結節型、ポリープ型)や粘膜表面の性状(細顆粒状、粗顆粒状、凹凸不整)とCR率との間には相関性はなかった。腫瘍の長径が10mm以上と以下に分けた場合、10mm以下群がCR例35例中30例、85.7%となり、以上群の14.3%に比してp<0.01の有意差でCR率が高かった。ADLとEDLの光源間には有意差は認めなかった。

多変量解析によるCR導入条件の検討結果でも腫瘍長径がCRに寄与する因子として有意であった(Table 5)。

CR例のうちの14例(23.7%)に再発が認められたが、再発に関与した因子の検討では、腫瘍長径が5mm以上では以下群に比しp<0.01の有意差で、またADLはEDLに比しp<0.05の有意差で再発が多くみとめられた(Table 6)。多変量解析においても腫瘍長径が再発因子として最も影響があった(Table 7)。

2. 予 後

48例中、原発肺癌による死亡は2例のみで、他は他癌死2例、他病死2例であった。disease specific survival curveをFig. 1に示すが、5生率は75.5%であった。最長はPDT後7年目に第2癌死したCOPDの症例で、3重の肺多発癌例であった。Fig. 2は同症例の初回の治療前後の内視鏡像である。ADL300J/cm²後にCRが得られ

Table 4 RELATIONSHIP BETWEEN BRONCHOSCOPIC FINDINGS AND RESPONSE

	CR n=35	PR/NR n=24	P value
Invasion			
CIS	19	11	NS
Early invasion	10	6	
Unknown	6	7	
Bronchoscopic findings			
Superficial	25	16	NS
Nodular	9	8	
Polypoid	1	0	
Surface			
Fine granular	11	0	NS
Coarse	11	10	
Irregular	13	14	
Tumor length(mm)			
≤10	30 (85.7)	7 (32)	<0.01
>10	5 (14.3)	17 (68)	
Light source			
Argon dye laser	15	10	NS
Excimer dye laser	20	14	

(): %

Table 5 FACTOR INFLUENCING COMPLETE RESPONSE DETERMINED BY MULTIVARIATE ANALYSIS

	β	Standard error	P value
Tumor length (≤10mm, >10mm)	-1.7370	0.6758	0.0102
Invasion (CIS, Early invasion+Unknown)	-0.7779	0.6338	0.2197
Bronchoscopic findings (Superficial, Nodular+Polypoid)	-0.2811	0.6715	0.6755
Location (≥Lobar br., ≤Segmental br.)	-0.3963	0.9547	0.6781
Light source (Argon, Excimer)	0.3077	0.6089	0.9506

た。また生存例での最長は、やはり3重の肺多発癌を有する症例で、6年5ヶ月後の現在も非担癌生存中である。

3. 副作用 (Table 8)

HpDによる副作用でWHO分類によるgrade 2以上を認めたのは、日光過敏症が2例(4.2%)、肝障害が1例(2.1%)であったが一過性のものであった。またレーザー照射による気管支炎症状や閉塞性肺炎は7例(14.6%)に見られたが可逆性であった。grade 3以上の副作用は認めなかった。

III. 考 察

集検の普及と診断技術の向上、特に喀痰細胞診の普及により、胸部レントゲン写真でdetect出来ないいわゆる

ROLCの発見が増加しつつある。その中にはCISを含む肺門部早期癌の頻度が高い。しかし心肺機能低下症例や肺多発癌の問題^{14) 15)}があり、これらの症例に対しては浸襲が少なくしかも根治性に優れている治療法が期待され、PDTかその条件を満たすものと思われる。我々の48症例中、心肺機能低下例はのべ20例(41.7%)と半数近くを占め、肺多発癌がのべ13例(27.1%、うち手術例10例)、他臓器との多重癌がのべ4例(8.3%)と全体でのべ47例に手術不適格の条件を有する症例であった。にも関わらず60%近くのCR率は、同じくROLCに対して行った小野ら¹⁶⁾の報告と比較すると良好な結果であった。また多施設共同の第2相試験に登録出来た内視鏡的肺門部早期肺癌での成績は84.8%と素晴らしい成績で

Table 6 FACTORS INFLUENCING RECURRENCE IN COMPLETE RESPONSES

	without Recurrence (n = 21)	with Recurrence (n = 14)	P value
Invasion			
CIS	12	7	NS
Early invasion	4	6	
Unknown	5	1	
Bronchoscopic findings			
Superficial	14	11	NS
Nodular	6	3	
Polypoid	1	0	
Tumor length (mm)			
≤ 5	18 (85.7)	2 (14.3)	<0.01
> 5	3 (14.3)	12 (85.7)	
Light source			
Argon dye laser	5 (23.8)	10 (71.4)	<0.05
Excimer dye laser	16 (76.2)	4 (28.6)	

() : %

Table 7 FACTOR INFLUENCING RECURRENCE DETERMINED BY MULTIVARIATE ANALYSIS

	β	Standard error	P value
Tumor length (≤5mm, >5mm)	-3.83.8	1.4780	0.0095
Light source (Argon, Excimer)	3.1469	1.4032	0.0249
Location (≥Lobar br., ≤Segmental br.)	2.6170	1.4761	0.0762
Invasion (CIS, Early invasion+Unknown)	-1.3649	1.2166	0.2619
Bronchoscopic findings (Superficial, Nodular+Polypoid)	-0.1013	1.2242	0.9341

Fig. 1 Disease Specific Survival

あった⁸⁾。今回低肺機能症例が半数近く占めていたにも関わらず、重篤な肺への障害を認めず、安全性にも問題はなかった。ゆえにPDTは内視鏡的肺門部早期肺癌を

含むROLCへの根治的治療法として評価し得る。PDTの有効率を高めるため、今後は内視鏡的肺門部早期肺癌の診断の確立が重要となってくる。

腫瘍長径とPDT効果の関連性は加藤ら¹⁷⁾、久保田ら⁵⁾、古瀬ら⁸⁾によっても証明されてきたが、我々の結果も同じく、腫瘍長径が10mm以内であることがCR導入因子として有意であった。さらに腫瘍長径が5mm以内であれば有意差を持って再発が少ないことが明らかになった。いずれにしろ腫瘍の表面面積が重要な因子であった。

次にレーザー機器の問題であるが、ADLを中心とした連続光での腫瘍内への深部到達が4-5mmまでであるのに対し、EDLの場合は10-15mmまでの深達効果があり、また熱効果による弊害も防ぐことができて効率よく腫瘍効果が得られる、などの実験報告がある^{10) 18)}。現時点での非接触型照射法では、断続波を応用したEDLが最も深達性に優れているとされている。I期肺癌の臨

Fig. 2 A case had a CR, with ADL for CIS on the spur of left upper and lower bronchus

Table 8 TOXICITY CAUSED BY PDT IN 48 PATIENTS

	WHO grade	
	1	2
Skin photosensitivity	12 (25)	2 (4.2)
Allergy	1 (4.2)	
Liver disfunction	3 (6.3)	1 (2.1)
Pulmonary	18 (37.5)	7 (14.6)

() : %

床試験においてもEDLの有効性を確認している¹²⁾。また今回EDL症例に再発例が少なかったこと (Table 6) もこの方法を支持する結果となる。EDL施行時には光感受性のより高いHpDを併用したことも治療効果に寄与するところが大きかったと思われる。

肺癌の場合は気管支の構造上、胃癌や膀胱癌などの場合と異なり、病巣に垂直にレーザー光線を当てるのが困難で、時には水平に近い方向からの照射となり、病巣への有効エネルギーが相当減弱されることが推定される。これについては全周性側方照射プローブなどの特殊な器具の応用も試みられている。さらに呼吸性移動も加わり、治療中同じ条件下で照射することが困難である。より根治性を高める目的で腫瘍内への接触型照射法が考えられる。PDTの腫瘍内照射に関しては今野ら¹⁹⁾の穿刺用広拡散型接触rodを使用した基礎的実験があり有用性が認められている。しかし鬼頭ら²⁰⁾は進行性肺癌にこれを応用し、2例の気管支瘻孔の経験を報告をしており、肺癌における腫瘍内照射についてはまだ問題のある方法で

あろう。

今後の問題として、より選択的に腫瘍蓄積性を有する光感受性物質の開発、それらを有効に捕える強力なレーザー装置の開発が期待される。

現在我々は、根治的治療としてのPDTの効果をprospectiveに検討するために、手術可能な内視鏡的肺門部早期肺癌を対象に初回にPDTを施行し、CRに導入できなかった場合、PDT後3ヶ月以内に外科的切除を行う、という臨床第2相試験を多施設共同で施行中である。

本研究の一部は厚生省がん研究班 (小野班4-24) の助成を受けた。

文 献

- 1) Dougherty TJ, Lawrence G, Kaufman JK et al : Photoradiation in the treatment of recurrent breast carcinoma. J Natl Cancer Inst. 62 : 231-237, 1979.
- 2) Hayata Y, Kato H, Konaka C et al : Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer Chest 81 : 269-277, 1982.
- 3) Kato H, Konaka C, Kawate N et al : Five-year disease-free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy. Chest 90 : 768-770, 1986.
- 4) 古瀬清行, 久保田 肇, 河原正明他 : Roentgenographically occult lung cancerに対するphotodynamic therapy (PDT) を中心とした非観血的治療成績. 日胸, 47 : 373-378, 1988.
- 5) 久保田 肇, 古瀬清行, 河原正明他 : レーザー光線による光線力学的治療の現況. Biotherapy 5 : 530-535, 1991.
- 6) Edell ES, Cortese DA : Bronchoscopic phototherapy with hematoporphyrin derivative for treatment of localized bronchogenic carcinoma : A 5 year experience. Mayo Clin Proc. 62:8-14, 1987.
- 7) Kusunoki Y, Takifuji N, Masuda N et al : Bronchoscopic photodynamic therapy (PDT) for treatment of early lung cancer. Proceedings of the 10th Asia Pacific Cancer Conference p 229, 1991.
- 8) Furuse K, Fukuoka M, Kato H et al : A prospective phase II study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located

- early-stage lung cancer. J Clin Oncol. 11:1852-1857, 1993.
- 9) Imamura S, Kusunoki Y, Takifuji Y et al : Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer. Cancer 73, inpress, 1994.
- 10) 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.
- 11) 古瀬清行, 奥仲哲弥, 酒井治正他 : PHE(Photofrin II) およびエキシマダイレーザー (PDT EDL-1) による内視鏡的早期肺癌に対するPhotodynamic therapy (PDT) の臨床第Ⅲ相試験. 癌と臨床20: 1369-1374, 1993.
- 12) 楠 洋子, 福岡正博, 瀧藤伸英他 : Porfimer sodium (PHE)およびエキシマダイレーザー(PDT EDL-1)によるⅠ期肺癌に対するPhotodynamic therapy (PDT) の臨床試験. 気管支学14:638-644, 1992.
- 13) World Health Organization : WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication No. 48. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1979.
- 14) Rosengart TK, Martini N, Ghosen P et al : Multiple primary lung carcinomas:Prognosis and treatment, Ann Thorac Surg. 52:773-779, 1991.
- 15) 新田 隆, 楠 洋子, 瀧藤伸英他 : 多発肺癌の診断と治療の現状 : 気管支学14:765-769, 1992.
- 16) Ono R, Ikeda S, Suematsu K:Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheo-bronchial tree. Cancer 69:1696-1701, 1992.
- 17) Kato H, Kito T, Furuse K et al : Photodynamic therapy for early treatment of cancer. Jpn J Cancer Chemother. 17:1833-1838, 1990.
- 18) 酒井治正, 倉沢勝夫 : 光化学治療 Photoradiation Therapy (PRT)-エキシマ色素レーザーによるPDT. 日本臨床45:114-119, 1987.
- 19) 今野秀次, 神津照雄, 萩野幸伸他 : Photodynamic therapy の効率化に関する基礎的検討. 日本レーザー医学会誌9:89-92, 1988.
- 20) 鬼頭隆尚, 加藤治文, 小中千守他 : 進行肺癌に対する光線力学的治療, 日本レーザー医学会誌7:125-126, 1987.