胃癌に対する PDT Photodynamic Therapy for Gastric Cancer

三村征四郎, 大谷 透, 奥田 茂
大阪府立成人病センター内科

Seishiro MIMURA, Toru OTANI and Shigeru OKUDA
Department of Gastroenterology, The Center for Adult Diseases, Osaka

要 旨

早期胃癌の光化学治療における照射光を、持続波のアルゴンダイレーザーからパルス波のエキシマダイレーザーに代えたところ治療成績が改善された。アルゴンダイレーザーによる局所治癒率はm癌22病巣中13個(59%), sm癌15病巣中8個(53%), 計37病巣中21個(57%)であった。これに対しエキシマダイレーザーでは、局所治癒率はm癌13病巣中13個(100%), sm癌7病巣中6個(86%), 計20病巣中19個(95%)であった。これは、パルス波レーザーの効果は深部にまで及ぶからであり、400kWと云う極めて高いピーク出力に負うところが大きいと考えられた。

キーワード: 内視鏡治療, エキシマダイレーザー, ヘマトポルフィリン誘導体, 光化学治療, 早期胃癌

Abstract

In order to improve the therapeutic effectiveness of photodynamic therapy(PDT) with Photofrin II and laser light for early gastric cancer, we employed an excimer dye laser instead of an argon dye laser. The rates of cure obtained by PDT with the EDL were 100% (13/13) in mucosal cancer, 86% (6/7) in submucosal, and 95% (19/20) in total, while the rates of cure obtained by PDT with the ADL were 59% (13/22) in mucosal cancer, 53% (8/15) in submucosal, and 57% (21/37) in total. These data suggest that EDL is superior to ADL in terms of photodynamic action. We postulate that the most important factor determining photodynamic effect is peak power.

Key words : Endoscopic treatment, Excimer dye laser (EDL), Hematoporphyrin derivative(HpD), Photodynamic therapy (PDT), Early gastric cancer

光化学治療(photodynamic therapy, PDT)では、
予め腫瘍親和性光増感剤を投与し腫瘍に薬剤が集積した

ところを狙ってレーザー光を照射して腫瘍組織内で光化
学反応を起こさせ、腫瘍細胞を直接破壊し、あるいは腫

図1 PDTの概要

瘍血管の閉塞を介して腫瘍組織を壊死に陥らせるので、その作用には腫瘍選択性がある。そのため、潰瘍や潰瘍瘢痕を伴った早期胃癌に対し穿孔の危険が無く、安全な局所治療法である¹⁾。しかし、PDTでは内視鏡下に光を胃壁の内面から照射するので光の透過性が治療効果の深達性を支配すると云う宿命を背負っている。持続波のアルゴンダイレーザー(ADL)を用いた従来法では、sm胃癌は悪かm癌でもPDT後、癌巣の一部がしばしば遺残した。それに対し、パルス波のエキシマダイレーザー(EDL)を用いた新しい方法では、初回のPDTでm, smを問わずほぼ全例に局所治癒が得られた。それは、パルス波レーザーでは、PDTの効果が深部にまで及ぶからである。これは、400kWと云う極めて高いピーク出力に負うところが大きであると考えられた。これらの成績については、既に多数の報告²⁻⁵⁾を行っているので、本稿ではその後の症例を加えて成績を示すに留める。

今回は、PDTで確実に局所治癒を得るための治療前の準備、レーザー光照射の手技について症例を呈示して詳しく述べる。

1. 方法

(光化学治療の方法)

図1⁶⁾にPDTの概要を示した。まず腫瘍親和性光増感剤を患者に静脈注射する。ヘマトポルフィリン誘導体HpD(Photofrin I)では体重kg当り3mg、有効成分の純度の高いDHE(Photofrin II)では体重kg当り2mgである。PHEはDHEの凍結乾燥品製剤で、2mg/kg使用する。ADLとの組合せではこれら3種の薬剤が、EDLとの組合せでは、PHEが使用された。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部に照射する。照射範囲は病巣全体と周囲5mm幅である。

(照射方法)

使用したレーザーは、米国Specetra-Physics社製ADL、型番171-08, 375-08と浜松ホトニクス社製EDL、型番EDL PDT-1⁷⁾である。これらのレーザー光を凸レンズで集光し、core径400μmの石英単繊維の一端に送り込む。石英単繊維の先端でADLでは300mW, EDLでは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

表1 Retes of cure obtained by PDT with the ADL in early gastric cancers, classified by depth

Depth of invasion	Number of cases	Number of cured cases (%)
mucosa	22	13 (59%)
submucosa	15	8 (53%)
Total	37	21 (57%)

整して使用した⁸⁾。波長はいずれも630nmである。この石英単繊維をテフロン製の鞘に納め、毎分50~100mLの空気を送って先端の汚染を防ぐ。この送気装置は日本赤外線工業にて試作した。石英単繊維の他端から分散角約20°でレーザー光は放射される。したがって、石英単繊維の先端と病巣との距離が3.2cmで1cm²のスポットが形成される。

(照射線量)

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, EDLでは60 J/cm²を標準量と定めた。臨床の実際では、この標準量をやや上回る線量が照射された。照射したレーザー光のエネルギー密度は単位面積当りの総エネルギー量(dose: joule/cm²)で標示する。すなわち、持続波レーザーの場合は、

Dose (J/cm²) =

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

である。また、パルス波レーザーでは、

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

と算出する。

2. 対象と結果

(対象)

高齢あるいは合併症などのため手術困難な早期胃癌患者に対し PDT を行った。これらは生検により組織学的に癌と診断された症例である。癌深達度は内視鏡による推定診断または超音波内視鏡の所見によった。また、大きさでは最大径 3 cm、面積で 7 cm² 以内の病巣を今回の検討の対象とした。

(治療効果の判定法)

治療効果は、PDT 後 1, 2, 3, 6, 12, ヶ月, 1 年 6 ヶ月, 2 年, 以下 1 年毎に行う内視鏡検査に生検と細胞診を併用して判定した。すなわち、内視鏡で癌の所見がなく、生検・細胞診ともに癌陰性で、かつ遠隔転移を認め

表2 Retes of cure obtained by PDT with the ADL in early gastric cancers, classified by depth

Depth of invasion	Number of cases	Number of cured cases (%)
mucosa	13	13 (100%)
submucosa	7	6 (86%)
Total	20	19 (95%)

図2 Dose and curability in photodynamic therapy (PDT) for 57 early gastric cancer lesions

ないものを治癒 (cure) とし、いずれかに癌陽性のものを非治癒 (no cure) とした。

(従来法による治療成績)

1981年から1990年までの10年間にはADLとPhotofrin I/IIを用いてPDTを行った。局所治癒率は表1のごとくm癌22病巣中13個 (59%), sm癌15病巣中8個 (53%), 計37病巣中21個 (57%) であった。

(新しい方法による治療成績)

1990年9月から1993年5月までに20例をEDLを用いたPDTで治療した。局所治癒率は表2のごとくm癌13病巣中13個 (100%), sm癌7病巣中6個 (86%), 計20病巣中19個 (95%) であった。

(総エネルギー密度と効果)

図2は、照射した総エネルギー密度 (dose: J/cm²) と局所治癒・非治癒 (curability) の関係を胃癌の深達度と使用したレーザーの種類別に示したものである。矢印は同一病巣に対し複数回のPDTを行ったことを示す。EDLではADLに比して少ないdoseで高い局所治癒率が得られた。

3. 症例

光化学治療を行った一症例を呈示し、その経過を内視鏡像で示してPDTの実際を詳しく述べる。患者は79歳男。Antrum小弯に早期胃癌、IIc集中(-)が発見さ

れた。しかし、高齢と心臓病のため内視鏡治療を行った。

(治療法の選択)

この患者に本治療法を選択し適応するに当り、患者にこの癌病巣の病態を詳しく伝えた上で、胃癌の臨床に詳しい外科医に紹介し手術の適応を問うた。内視鏡治療の適応は内科外科合同の検討会で決めるのが理想的であると云う記述や発言を見聞する。これは当然必要な手続きであるが、それだけでは充分では無い。患者が外科医に

直接面談し、自らの判断で手術なり内視鏡治療なりを選択すると云う課程が必要なのである。その間に数週間が無駄に過ぎてしまうように思えるかもしれないが、その間に術前検査を進めて行けば良いのであり、生命に係わる治療法の選択には患者は数週間の考慮時間が必要なのである。

(術前検査)

術前検査では、全身状態の把握と各臓器の予備機能の

図3：治療前

図4：治療前、点墨

図5：後壁肛側の照射

図6：前壁肛側の照射

図7：60 J：3回の照射後

図8：全照射終了後

図9：治療後1週間

図10：治療後4週間

図11：治療後2ヵ月

図3-13 早期胃癌の治療経過

図12：治療前の超音波内視鏡像

図13：治療後の超音波内視鏡像

検索の他に、他臓器の重複癌、胃の副病変の検査を忘れてはならない。その上で局所の精査を行うことになる。この病巣は図3のごとく内視鏡像から深達度smと推定された。まず、病巣の大きさを直径1センチのゴム円盤を用いて計測した。病巣は 3×2 cm径で、面積は 5 cm^2 であった。次に、エコー内視鏡検査を行った。その結果、癌の浸潤はsm全層に及んでいることが判明した。第4層のpmには異常を認めなかったため、癌深達度はsm深層と診断した(図12)。三番目に、レーザー光の照射範囲を示すための点墨を行った。図4は、口側と後壁側の点墨を終えて四個目を前壁側に行うべく針を刺した瞬間である。病巣の辺縁から約5 mmに的確に点墨できた。

(PHEの投与)

この患者に対して、PHE75mg/Vを5%ブドウ糖液30mlで溶解し、体重kg当り2 mg静脈注射した。それ以後、レーザー光の照射まで病室を薄暗くし、直射日光や明るい蛍光灯の光が当たらないよう保護した。

(レーザー光の照射)

約51時間後に内視鏡直視下にレーザー光を照射した。使用したファイバースコープはオリンパス製、型番GF-20の側視鏡である。胃癌のPDTでは病巣を正面視し、レーザー光を垂直に照射するには側視鏡が優れている。病巣が前庭部大弯を占拠している場合には直視鏡を使用した方が簡便である。照射は、anal、後壁から行うのが基本である。それは、レーザー光照射で生じる浮腫によって病巣のanal端が挙上し、その後の照射が容易になるからであり、仮に逆の順序で照射して行くとanal後壁の照射が不十分に終る虞があるからである。本例でも図5のごとく最も照射の難しい後壁を最初に照射した。赤いスポットの下半分が病巣の外に当たるようにポジションを取る。この部位の照射を最初に充分行うことが大切である。次いで、肛側の辺縁を照射した。図6は、1回60 Jを一句切りにして3回目の照射を病巣の前壁肛

側寄りの辺縁部に行っているところである。図7は、3回目の照射を終えたところである。病巣周辺に著名な浮腫が生じ白色化している。病巣部には出血点が散在し、周囲より陥凹している。この後、病巣の中心部2回、最後に口側の辺縁を3回照射し、合計8回照射し終えたところが図8である。総照射エネルギーは $60 \text{ J} \times 8$ 回で480 J、総照射面積は 7 cm^2 と判定した。したがって、総エネルギー密度であるdoseは 69 J/cm^2 と算出された。(フィルター)

電子内視鏡を用いてPDTを行うことはできない。それは、治療用のレーザー光すなわち波長630nmの赤色光の光量が過剰なため内視鏡先端の超小型撮像素子CCDの画像形成を阻害するからである。したがって、PDTではファイバースコープを用いることになるが、レーザー光の照射時には接眼部に緑色のフィルターをかけて赤色光を抑える必要がある。さもないと、まぶしくて照射すべき部位が判別できなくなってくる。また、レーザー光照射時の内視鏡像を記録するには、ファイバースコープの接眼部に写真機を接続してカラーフィルムで撮影する方法と接眼部にCCDカメラを接続してビデオ録画する方法がある。いずれの方法でも、630nmの赤色光の大半をカットするフィルターを接眼部に挿入する必要がある。フィルター無しで通常の撮影を行うと、視野全体が真っ赤になり、レーザー光のスポットはハイライトで白く抜けてしまう。著者らが写真撮影に用いたフィルターは富士写真フィルム社製のアセテートフィルター、型番SP-15である。このフィルターはX線フィルムの感度測定用のグリーンのフィルターで、波長530nmに透過率63%のピークがあり、630nmにおける透過率は2%である⁹⁾。このフィルターを用いてキセノン光源照明下に、オリンパス社製内視鏡用デイト・カラーフィルム、型番1610-Dを用いて自動露出で撮影した。粘膜はやや緑を帯びて撮影されるが、病巣の範囲は鮮明

に捉えられ、レーザー光の赤いスポットは境界鮮明に撮影できた。ビデオ録画の場合は、ファイバースコープに接続できるオリンパス社製TVシステム、型番OTV-F2を使用し、キセノン光源で照明して富士フィルター型番SP-19を使用した。このフィルターは三原色分解用のグリーンのフィルターで波長520nmに透過率75%のピークがあり、630nmにおける透過率は17%である。また、TVシステムの増幅機(カラーコントローラ)の色温度切り替えをハロゲン用にセットし、さらに色調の微調整では青を最大、赤を最低にした。これらの調整により、過剰な赤が抑えられカラーバランスの採れた粘膜像と赤いレーザー光のスポットが図5と図6のごとく同時に観察できた。

(治療後の経過)

レーザー光照射後2日間は、来るべき急性潰瘍の形成に備えて経口食を禁じ経口薬も中止する。持続点滴を行い、これにH₂ブロッカーと抗菌薬を加える。病室は新聞が読める程度にかなり明るくする。これによって患者は、禁が解かれ回復に向っているのだと実感できる。この精神的影響力は絶大であり、高齢者のぼけ予防に役立つ。図9はPDTの1週後である。癌巣は出血壊死に陥っているが、まだ脱落せず潰瘍底に残っている。潰瘍の辺縁は浮腫状で、境界不鮮明である。ゴム円盤で計測すると、直径約4cmの潰瘍を形成していることが解った。図10は4週後である。ようやくhealing stageに入った。この時点で患者は退院した。図11は2ヵ月後である。ほんの小さな白苔が残っている。healing stage 2,あるいは3という状態である。再生上皮の柵状配列は整然としていて、癌の遺残を疑わせる所見はない。生検も陰性であった。この状態をエコー内視鏡で観察した。図13のごとく表面は再生上皮で覆われている。第4層のpmには、肥厚と乱れが広範囲に認められた。薄くなっている部位もあるが、連続している。以上からU1-Ⅲを形成していたものと考えられた。その後1年経過し、再発なく患者は健在である。

4. 適 応

PDTの適応は以下のごとく要約できる。

I. 全身状態から、手術困難な症例である。

II. 局所所見では、早期胃癌であり、

(1) 潰瘍を伴う肉眼病型の総て、

(2) 比較的広い病巣、但し7cm²、長径で3cm以下である、

(3) sm浸潤のあるもの。

5. 展 望

EDLの特性を生かしたPDTによりsm胃癌は高い確率で局所治癒が得られるようになった。今後は、広範な病巣をいかにして治療するか、新たな研究・開発が必要である。

謝辞：本研究は、一部厚生省がん研究助成金(5-38)の援助によった。ここに記して謝意を表す。

参考文献

- 1) 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
- 2) Mimura S, Ichii M and Okuda S: Photodynamic therapy for early gastric cancer using excimer dye laser. Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers. Spinelli P, Fante D, Marchesini R (ed.), Elsevier science publishers B.V., Amsterdam, 1992. pp. 272-276.
- 3) 三村征四郎, 奥田 茂: 食道癌ならびに胃癌に対する光化学治療. 消化器癌 3: 49-55, 1993.
- 4) 三村征四郎, 一居誠, 奥田茂: 光化学治療における新たな試み. 日本レーザー医学会誌14(1): 45-50, 1993.
- 5) 三村征四郎, 奥田茂: エキシマダイレーザーによる早期胃癌の光化学治療. 医学のあゆみ168巻, 1994. 印刷中.
- 6) 三村征四郎, 奥田 茂: 早期食道・胃癌の光化学治療. 癌の内視鏡治療(末舛恵一, 小黒八七郎編). メジカルビュー社 1993, pp. 60-67.
- 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, 1990, pp. 103-106.
- 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, 1991, pp. 107-110.
- 9) 富士フィルム(株): 富士フィルム光学フィルター, 1993.