高出力半導体レーザーによる早期胃癌治療
- ICGを用いた生体組織吸収の修飾 -

林 琢也¹⁾、荒井恒憲¹⁾、菊地 眞¹⁾、日野邦彦²⁾、
日野昌力³⁾、増田勝紀³⁾、鈴木博昭³⁾、

1) 防衛医科大学校医用電子工学講座 2) 同第2内科

3) 東京慈恵会医科大学内視鏡科

**High power diode laser treatment for early gastric cancer.
-Indocyanine green enhanced ablation method-**

Takuya Hayashi¹⁾, Tsunenori Arai¹⁾, Makoto Kikuchi¹⁾, Kunihiro
Hino²⁾, Shouryoku Hino³⁾, Katsunori Matsuda³⁾, Hiroaki Suzuki³⁾

1) Department of Medical Engineering, National defense medical college

2) 2nd Department of Internal Medicine, ibid.

3) Department of Endoscopy, Jikei University School of Medicine.

Endoscopic diode laser ablation using indocyanine green (ICG) as a photosensitizer was studied to develop the treatment for early gastric cancer. The ICG solution with 1mg/ml concentration was administrated to the submucosal layer. When 25W diode laser emitted with 0.2seconds repeated irradiation with 0.2seconds interval, the submucosa was not ablated because of mucosal carbonization. Histology of the specimen in this case revealed total submucosal coagulation without any proper muscle damage. When the irradiation condition was 1 seconds irradiation repeated with foot switch control with an output of 25W, the mucosa was removed and submucosa was ablated progressively. The proper muscle was intact from thermal and direct laser injury as far as the ICG containing submucosal tissue remained. We could control the ablated depth by the endoscopic observation of the ablated surface. We think our therapy might be useful for the early gastric cancer with/without the submucosal invasion, in particular inoperable case.

1. 緒言

我々は早期胃癌の内視鏡治療において胃壁を穿孔することなく胃粘膜下層全層を選択的に蒸散する方法として、粘膜下層にインドシアニングリーン(以下ICG)溶液を注入した上で半導体レーザーを照

射する方法をブタ摘出胃を用いて報告してきた[1]。ICGは半導体レーザーの発振波長(805nm)付近に吸収ピークを持つため、ICGを含む粘膜下層でのレーザー光の吸収が増強され効率の良い蒸散が生じた。同時にICGは深部へのレーザー光の

侵達を阻止するため固有筋層の傷害が阻止できた。今回麻酔下犬の胃に対し内視鏡下に本法を施行し内視鏡観察により粘膜下層までの選択的な治療が可能かどうかを検討した。

2. 対象・方法

対象：雑種成犬3頭（平均体重13.6kg）を用いた。

方法：一晚絶食の後ペントバルビタールナトリウム（ネンブタール、ダイナボット株式会社）を25mg/kg静脈内投与した。

ICG（ジアグノグリーン注、第一製薬K.K.）を50%ブドウ糖で1mg/mlに調整した。内視鏡を挿入しICG溶液を局注射を用い体部胃壁の粘膜下層に注入した。注入量は粘膜がうまく隆起するまで合計8~10ml注入した。

使用したレーザー源はDIOMED25（オリンパス光学）で、最高出力は25W、中心波長は805nmである。

照射モードはフットスイッチを用いた1秒の間歇照射（pulse mode）および0.2秒照射0.2秒休止の自動的繰り返し間歇照射（repeated pulse mode）とした。半導体レーザーはビームの広がり角がNd:YAGレーザー照射時と比べ大きいため、非接触プローブと病変の距離を約5mm程度まで近づけて照射した。緑色を呈するICG注入部位より照射を開始し照射中は照射表面の性状を詳細に観察した。

照射後は、犬を犠牲死させ胃を摘出し10%ホルマリン液に固定後、Hematoxylin-Eosin染色にて顕微鏡観察した。

図1. 蒸散表面がdark greenを呈する時のルーペ像

2. 結果

（1）出力25W 1秒pulse mode

出力25W1秒間歇照射ではプローブをICG注入部位に固定して0.5秒程度の休止期で5-6回照射するとICG溶液の漏れが観察され粘膜を蒸散除去して粘膜下層に達した事がわかった。はじめICGは濃い緑（dark green）で水面を形成しており、やや黒く見えるが、照明光に対するハレーションにより炭化との鑑別は容易であった。レーザー照射を続けると、照射によりICG溶液が蒸散飛散する様子が詳細に観察された。しかし蒸発した部位には周囲から液体成分が流入し水面形成が持続し、局所的な陥凹は不明瞭であった。液体成分が少なくなると水分の蒸散に応じて陥凹ができ緑色の色調も明るい緑色（light green）に変化した。この時点で出力を10Wないし5Wに落としても蒸散が可能であった。照射総エネルギーは2600~3000Jであった。

組織学的検索では、内視鏡下にdark greenに観察される部位では粘膜下層中層まで蒸散され（図1）。粘膜下層深層

図2.蒸散表面がlight greenを呈するときの組織像 (HEx100)

は浮腫性変化が強いものの明らかな凝固壊死は見られなかった。内視鏡下に light greenに見え陥凹を示す部位では粘膜下層の残存は1mm程度であるが深層まではほぼ凝固変性が見られた。一方、固有筋層には軽度の間質の浮腫と鬱血が見られるのみで筋細胞には特に変化が見られなかった(図2)。

最後まで25Wで照射した場合には、緻密な蒸散深度の調節は困難で、白色調になり、場合により凝固した固有筋層が見られる場合があった。

出力25W1秒の間歇照射でも、プローブを固定せず照射部位を移動した場合や、休止期を1秒以上にした場合には粘膜層の蒸散が困難で炭化する場合があった。

(2) 出力25W,0.2秒-0.2秒repeated pulse mode

この照射モードではプローブを一カ所に固定し照射しても粘膜に炭化が生じた。照射表面は炭化し陥凹した。組織学的観察では粘膜・粘膜筋板および粘膜下層浅層に炭化と思われる無構造物を認めた。粘膜下層深層は固有筋層近傍まで線維成

図3.ICG併用半導体レーザー治療法の作用機序

分の融解壊死像がみられるものの固有筋層には筋細胞の軽度の空胞変性を認めるのみで明らかな変性を認めなかった。

4. 考察

Nd:YAGレーザーや半導体レーザーは組織深達長が長いので粘膜下層に浸潤する癌を十分に治療する能力を持つ。それゆえEMRで治療できないようなsm癌に対して有効に臨床応用されるが、相対的適応例では30-50%に遺残・再発が見られる[2]。レーザー凝固法はEMRに比較し穿孔が少ないとされる[3]が、粘膜下層をすべて凝固させようとするすると穿孔の危険性が増すと思われる。これは凝固治療法では治療深度の把握が困難であり粘膜下層までの選択的治療ができないからである。

我々の考案したICGと半導体レーザーの併用療法の作用機序を図3に示す。粘膜下に注入されたICGが半導体レーザーに対する組織光吸収を高める。1mg/ml ICG溶液の吸光係数は約400

cm^{-1} と極めて大きいため凝固層厚みの薄い蒸散が癌組織を含め粘膜下層に生じる。この濃度の溶液内の光浸達長は約 $25\mu\text{m}$ であり、固有筋層へのレーザー光透過はブロックされ、筋層は保護される。内視鏡下の照射ではICGの緑色を指標として粘膜下層の有無が把握できるため、蒸散表面が緑色を呈する限りは固有筋層の障害は回避できる。

本法は粘膜層に炭化を生じさせないことが重要であり、そのためには十分な粘膜照射を行う必要がある。我々の基礎的実験から、 1mg/ml の濃度のICG溶液を含んだ厚み 5mm の粘膜下層は出力 25W 照射径 3mm の半導体レーザー光の透過を約30秒間完全にブロックする[5]。その結果、麻酔開腹下の犬胃は同条件で無処置時には連続照射で約20秒で穿孔するのに対し、同濃度ICG 1ml 注入群では50-70秒に穿孔時間が延長される。術者はこれらの事実から胃壁の穿孔を恐れることなく十分な粘膜照射ができるため粘膜層の蒸散治療法が可能となった。

本法は粘膜下層までの超選択的な治療が可能のため、リンパ節転移のない早期胃癌はすべて局所根治が得られる可能性がある。従来の治療法では根治が得られなかった手術困難なsm癌などに対しても根治的な治療が可能になると考える。

5. 結語

粘膜下層にICG溶液を注入して、半導体レーザーを照射する方法を考案し犬の胃に対し内視鏡下にレーザーを照射した。

1、出力 25W 1秒間歇照射により、粘膜

を炭化させずに粘膜下層の蒸散が可能であった。

2、粘膜下層を蒸散中はICGの緑色が観察され治療深度の指標となった。

3、ICGのレーザー光透過ブロックにより固有筋層の傷害を阻止できた。

3、本法は内視鏡下に治療深度が把握でき粘膜下層までを確実に治療できるため粘膜下層癌を中心に臨床応用可能と考えられた。

この研究の一部は厚生省がん研究助成金(研究課題番号8-39)の助成を受けた。

文献

- [1]林 琢也、荒井恒憲ほか：半導体レーザーによる胃粘膜下層の蒸散能に関する検討-ICG粘膜下注入による効果-。日本レーザー医学会大会論文集16:349-352,1996.
- [2]田尻久雄：消化管癌の内視鏡治療:消化管癌の内視鏡的治療,Gastroenterol Endosc 30:2912-2916,1988.
- [3]小黒八七男：早期胃癌に対するレーザー内視鏡治療の現状。医学の歩み173:895-898,1995.
- [4]日野昌力、林 琢也、他：早期胃癌に対するICG enhanced diode-laser therapyにおける固有筋層保護作用の基礎的検討-ブタの摘出胃粘膜下層を用いた検討-第17回日本レーザー医学会大会論文集(投稿予定)