胃癌治療における光化学治療(PDT)の役割

中村哲也¹、石井洋治²、江尻一成³、江尻通麿⁴

国立神戸病院研究検査科¹、城陽江尻病院外科²、江尻病院内科³、城陽江尻病院内科⁴

The role of photodynamic therapy (PDT) for the treatment of gastric cancer

Tetsuya Nakamura¹, Yoji Ishii², Kazushige Ejiri³, Michimaro Ejiri⁴

Kobe National Hospital, Department of Clinical Laboratory¹, Joyo Ejiri Hospital, Department of Surgery², Ejiri Hospital, Department of Internal Medicine³, Joyo Ejiri Hospital, Department of Internal Medicine⁴

Abstract

We have been performed PDT with a gold vapor laser (GVL) since 1988 and with a excimer dye laser (EDL) since 1994 for inoperable gastric cancer. We have treated 21 early gastric cancer lesion (18 cases) by only PDT with GVL. The rate of cure for mucosal carcinomas was 81.3 % (13/16), that of submucosal carcinomas was 60% (3/5). Eight of 10 Ul(+)II c (superficial depressed type with ulcer) lesions were cured by PDT. Recently endoscopic mucosal resection (EMR) has been performed for the treatment of early gastric cancer in general. However, we designed a new therapy named "endoscopic combined therapy" combined PDT with Nd:YAG and electrocoagulation. This therapy is useful for some type of advanced gastric cancer. These results suggested that a role of PDT is treatment of early gastric cancer which doesn't apply to EMR. And PDT is one of useful treatment for some type of advanced gastric cancer.

緒 言

レーザー治療の中でも光化学療法(PDT)は、腫瘍選択的破壊を特徴とする安全かつ効果的な治療法である。最近ポルフィマーナトリウム(PHE)と、エキシマダイレーザー(EDL)を用いたPDTが認可を受け、保険適用となった。

しかし、消化器癌領域で保険適用となったのは、「手術等の他の根治的治療が不可能な場合、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な、表在性食道がん・表在性早期胃がん」に限られている。

一方、早期胃癌の内視鏡的治療においては、

多田らの開発したstrip biopsy¹⁾に代表される内視鏡的粘膜切除術(EMR)が、切除した組織が回収でき、高価な装置を必要としないという利点から広く行われている。従って、現状ではPDTの適応となる消化器癌は極めて限られており、その内視鏡的治療における役割も不明確である。

レーザー治療の適応とは？

表1に内視鏡的治療の適応となる胃癌を示した。小黒²⁾の言う内視鏡的治療の絶対的適応となる胃癌に対しては、切除した組織が回収でき治療効果判定が容易なEMRが第一選択となる。EMRで不完全切除となった症例に対して、レーザー照射を併用して効果的であったとする報告³⁾がある。その一方、分割切除によるEMRの適応拡大も検討されている⁴⁾。レーザー治療は組織破壊法であるため、表1のⅡに示す相対的適応に該当する症例が治療対象となるが、そのような症例に対しても一般的にはEMRが選択されることが多い。従って、レーザー治療中でもPDTが最初から選択されるような症例は少なく、まして保険適応となる症例となると極めて限られる。このような現状で、内視鏡的治療の相対的適応に該当する症例のうちEMRの適応とならない症例、具体的にはUI(+)^{*}Ⅱcやsm癌、PDTの場合は保険適応にはならないが、一部の

表1. 内視鏡的治療の適応

-
- I. 絶対的適応(小黒):リンパ節転移のないタイプの早期胃癌
Ⅰ m、Ⅱ a m、sm (2 cm以内)、
UI (-)^{*}Ⅱ b、Ⅱ c m、同sm (3 cm以内)
UI (+)^{*}Ⅱ b、Ⅱ c m (2 cm以内)
- II. 相対的適応(広義):外科手術が不適応とされる症例
①高齢、他の重篤疾患の合併などのため外科医の判断により手術高危険と考えられる症例
②手術拒否症例(病名告知の上で)
-

^{*}UI (+), (-): 病理組織学的な粘膜筋板の断裂の有無を示す。

進行胃癌などをレーザー治療の適応として考えるべきであろう。

これらのことを念頭におき、今までの我々の経験から胃癌治療におけるPDTの役割について論じる。

今までの治療とその結果

我々は1988年以来金蒸気レーザー(GVL)とヘマトポルフィリン誘導体(HpD:photofrin I)を、1994年からはEDLとPHEを用いて、手術不適応消化管癌症例に対してPDTを行ってきた^{5)~8)}。1996年4月までにPDT単独もしくはPDTと他の治療法との併用で治療を行った胃癌症例に対する治療効果は以下の通りである。

早期胃癌に対してGVLによるPDT単独で治療を行った18症例21病変を検討した結果、推定深達度mの癌では16病変中13病変(81.3%)が、同sm癌では5病変中3病変(60.0%)が、全体では21病変中16病変(76.2%)が局所治癒した⁶⁾。EMRの治療対象とならないUI(+)^{*}Ⅱc病変に関しては、10病変中8病変(80.0%)が局所治癒した⁶⁾。Ⅱc 類似進行胃癌症例の中には、PDTのみで著効を示す症例がみられた⁷⁾。高度進行癌に対してはPDTのみでは治療効果に限界があるものの、Nd:YAGレーザー(YAG)との併用(YAG・PDT療法)によってかなりの効果が期待できることが判明した⁷⁾⁸⁾。

EMRを含む高周波を用いた治療と、組織蒸散を主とするYAG、そして光化学作用により腫瘍を選択的に破壊するPDTは、各々全く異なったメカニズムを持つ治療法である。これらを計画的に組み合わせ、PDTの腫瘍選択的破壊という特徴を生かしたendoscopic combined therapy を考案し、施行したところ一部の進行癌で著効がみられた⁶⁾。

図1 YAG照射から高周波切除

症 例 提 示

endoscopic combined therapy により著効が得られた症例を提示する(図1、2)。

症例は75歳、男性。高血圧症、陳旧性脳梗塞にて通院加療を行っていたが、1991年春頃より腹部膨満感を訴えたため、胃内視鏡検査を施行したところ胃体下部より幽門前庭部大彎にかけて長径約4cmの1型腫瘍を認めた(図1左上)。生検の結果高分化型管状腺癌で、胃透視その他の検索により推定深達度mpと考えられた。外科手術は高危険と判定されたため内視鏡的治療を行った。

まず、高周波切除を容易にするためYAG照射を行って(図1右上)、スネアをかけやすくした(図1左下)。続いて、HpDを2.5mg/kg静注し、その後48時間目となる日に腫瘍の一部を高周波で切除した(図1右下)。そして直ちに先端出力300mWのGVLを照射した。翌日一部壊死状態になった腫瘍をさらに高周波で切除し、その直後にGVLの照射を追加した。この治療により腫瘍は著明に縮小したものの、長径2cm程度の病巣が残存した(図2左上、右上)。

図2. 高周波切除からPDT

そのため初回治療から1カ月後、HpD2mg/kgを静注して48時間目と72時間目にGVLの照射を追加した。以上の一連の治療により病巣はほとんど消失し(図2左下)、腹部膨満感はなくなり食欲も改善した。以後外来通院で時折ホットバイオプシーを追加する程度で、1993年9月脳出血で死亡するまで腫瘍の増大は認めなかった(図2右下)。

考 察

早期胃癌に対するPDTの適応については、既にストリップバイオプシー(EMR)と対比した報告がある⁹⁾。その後、分割切除によるEMRの適応拡大が検討されており、PDTが第一選択となる早期胃癌症例は次第に減少している。しかしU1(+)IIcなど潰瘍を伴う病変や高分化型腺癌以外は、依然EMRの適応外で、今でもPDTの良い適応となる。

EMRは電気メスとスネアや局注針があれば施行可能で、必要な薬剤も生理食塩水程度にすぎない。電気メスは比較的安価で、内視鏡設備のある施設であればたいい1台は備えてある。一方、レーザーは一般に高価で、保険認可されたとはい

えEDLは4000～5000万円もするため、大きな施設でも容易に購入できない。さらにPHEも保険適用になったものの1バイアル約28万円し、1回のPDTに2本は必要である。このように大きな差がある治療法で、同じ病変を治療対象にしても仕方がないと考えられる。従って、レーザーはレーザーでなければならない治療を目指すべきであろう。

PDTは、腫瘍選択的破壊を特徴とする安全で魅力的な治療法である。パルス波発振で極めて高いピークパワーを持つGVLやEDLを使用することにより、PDTの治療効果もあがってきている⁵⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾。この特徴を生かし endoscopic combined therapy⁶⁾を考案したが、提示症例にみられるように一部の進行胃癌で著効が得られた。このような治療は、レーザーでなければならない内視鏡的治療であり、今後積極的に取り組んで行くべきレーザーの大切な役割のひとつであると考えられる。

おわりに

PDTは手術不適応胃癌患者の場合、EMRによって局所根治が困難な病変すべてが適応となる。早期胃癌では、特にU1(+)Ⅱcなどの潰瘍を伴った病変が良い適応になると考えられた。また、他の治療法と計画的に組み合わせることにより、進行胃癌の一部にも著効が得られることから、将来的には適応の拡大も考えるべきであろう。

本研究の一部は、厚生省がん助成金(7-34)によった。

文 献

1)多田正弘、荻田幹夫他：治療内視鏡法としての strip biopsy の意義。胃と腸 23;373-385、1988

2)小黒八七郎：癌内視鏡治療の展望。(杉村隆；監修)図説臨床[癌]シリーズ37癌の内視鏡治療。6-11、メジカルビュー社、東京、1993

3)嶋尾 仁、横山 靖他：内視鏡的粘膜切除術で不完全切除となった例に対するレーザー照射の効果と評価方法に対する検討。胃と腸 28;1427-1432、1993

4)多田正弘：早期胃癌に対する strip biopsy の一括切除と分割切除。(小黒八七郎、幕内博康；編集)上部消化管癌の先進的内視鏡治療手技。79-90、日本メデイカルセンター、東京、1995

5)中村哲也、藤盛孝博：上部消化管癌に対する内視鏡的治療の可能性と限界－早期胃癌に対する金蒸気レーザーによる光化学療法を中心に－。(三輪 剛；監修)消化管癌は内視鏡でどこまで治せるか。163-173、トプコ出版、東京、1993

6)中村哲也、藤盛孝博：パルス波レーザーによる早期胃癌に対する内視鏡的治療。(小黒八七郎、幕内博康；編集)上部消化管癌の先進的内視鏡治療手技。121-133、日本メデイカルセンター、東京、1995

7)中村哲也、味元秀樹他：進行食道癌および胃癌に対するレーザー治療－金蒸気レーザーによる光線力学的療法－。診療と新薬 28;1028-1032、1991

8)味元秀樹、中村哲也他：上部消化管癌性狭窄に対するレーザー治療－金蒸気レーザーの使用経験－。診療と新薬 28;1022-1027、1991

9)三村征四郎、奥田 茂：早期食道・胃癌の光化学治療。(杉村隆；監修)図説臨床[癌]シリーズ37 癌の内視鏡治療。60-67、メジカルビュー社、東京、1993

10)三村征四郎、橋原啓之他：胃癌の光線力学的治療。癌と化学療法 23;41-46、1996