脳腫瘍に対するPDTの特性とその応用 -定位脳手術法を用いたPDT-

金子貞男 青木毅 七戸秀夫

岩見沢市立総合病院脳神経外科

Clinical Results of Photodynamic Therapy for Malignant Brain Tumors -Stereotactic Intratumoral Photoillumination Methode-

Sadao Kaneko, Takeshi Aoki, Hideo Shichinohe.

Dept. Neurological Surgery, Iwamizawa Muinicipal General Hospital

Abstract

We have applied Stereotactic Intratumoral Photodynamic Therapy using HPE and argon-dye laser for 20 malignant brain tumors of 16 cases. The 6 females and 9 males were from age of 22 to 77. The average age was 52.5 years old. There were 7 cases of glioblastoma (3 recurrence), 4 cases of astrocytoma grade III, 4 cases of metastatic brain tumors and 1 case of PNET. All tumors clearly showed a reduction in tumor volume 4 weeks after stereotactic PDT. In the case of 20.7 cc or lower volume (85%, 17 tumors), therapeutic effects were obtained for all of them. The largest tumor which showed complete disappearance on enhanced CT or MRI had a volume of 4.6 cc. The data indicate that it is possible to consider stereotactic intratumoral PDT showing adequate therapeutic effects as an adjuvant therapy for malignant brain tumors.

I はじめに

悪性脳腫瘍の予後は非常に悲観的である。たとえばGlioblastomaの場合術後中間生存日数は12ヵ月以下であり、術後の5年生存率は10%以下である。これらの悪性脳腫瘍に対して私共は定位脳手術法を用いた光線力学療法 (Photodynamic Therapy :

PDT)を行い、その臨床成績を検討したので報告する。定位脳手術法を用いたPDTとは、PDTの特性である腫瘍組織を選択的に治療できる性質を利用し、大切な機能を有する正常脳組織を避け脳腫瘍組織に確実にレーザー光照射が出来るように、

定位脳手術法を用いてoptical fiber を脳腫瘍に直接穿刺してレーザー光を組織内照射するPDTである。

II 対象と方法

＜対象＞

定位脳手術法によるPDTの行われた対象は16症例20個の悪性脳腫瘍である。女性7例男性9例で、年齢は20歳から77歳におよびその平均年齢は52.2歳であった。病理組織は glioblastoma 7例（再発3例）、astrocytoma grade III 4例、転移性脳腫瘍4例、PNET 1例（再発）である。PDT前の患者の状態は Karnofsky's scaleで80%以上が6例（38%）、70-60%が4例（25%）、50-40%が3例（19%）、30%以下が3例（19%）であった。

脳腫瘍の部位はfrontal が6例、parietal が2例、temporal が1例、basal gangliaが6例、小脳が1例であった。

PDT前の個々の脳腫瘍の体積は enhanced-CT または MRI から測定した。5個の腫瘍が2cc以下、8個が2.2-4.0cc、3個が4.1-6.0cc、4個が6.0cc以上であった（表1）。

＜PDTの方法＞

光感受性物質としてHematoporphyrin Ester(HPE) 3mg/kgを静脈内投与した。その約48時間後に局所麻酔下に定位脳手術用の装置（Brown-Robert Wells,BRW)を装着し、enhanced-CT又はMRIにて脳腫瘍内の数カ所に target pointを決定した。手術室にてburr holeを開け、optical fiber (450 μ) を定位脳手術法にてtarget pointに挿入してレーザー光を照射した。レーザー光はargon-dye laserからの

630nmの光を用い、target point 一箇所に対して200mW 15分間（180Joules/cm）の光量を照射した。target point はそれぞれの間隔が立体的に10-15mm離れるように設定し、target pointの数は脳腫瘍の体積に応じて決定した。具体的に target point の数は4カ所までが6個の腫瘍に、5から8カ所までが11個の腫瘍に、9から12カ所が2個に、13カ所が1個の腫瘍に設定された。

＜治療効果の評価方法＞

PDTによる治療効果の判定はPDTの後約4週間を経過した時点でのenhance-CT, MRIから残存脳腫瘍の体積を求め、PDT直前の脳腫瘍の体積と比較検討してその縮小率（% reduction)で行った。

III 結果

＜PDT前後での脳腫瘍の縮小率＞

14個（70%）の脳腫瘍はPDT後に画像上100%消失しCRを示した。3個（15%）の脳腫瘍は50-99%消失しPRを示した。他の3個の脳腫瘍は1-50%消失しNCを示した（表2）。CRの得られた脳腫瘍のうちで腫瘍体積の最も大きなものは4.6ccであった。PRの得られた脳腫瘍は3個でそれらの体積1.5cc, 5.5cc, 20.7ccであった。NCであった脳腫瘍の体積はそれぞれ23.4cc, 25.3cc, 40.8ccであった。

＜PDT後の脳浮腫＞

PDT後に10例（62%）に軽度の脳浮腫の増悪を、1例（6%）に著明な脳浮腫の増悪を認めた。5例（32%）は変化なかった。

IV 考察

光線力学療法（PDT: photodynamic therapy）の先ず

第一の特徴は光感受性物質に腫瘍親和性があるために腫瘍組織を選択的に治療することが可能である事である。そして合併症が非常に少なく、あっても軽度の日焼けである。一方光感受性物質を取り込んだ腫瘍細胞に対してレーザー光照射する場合には、定位脳手術法を利用してoptical fiberを確実に腫瘍組織に穿刺する事によって脳腫瘍組織をくまなく照射することが可能となる。このように定位脳手術法にてoptical fiberを腫瘍組織に直接穿刺しレーザー光を組織内照射する光線力学療法をStereotactic intratumoral PDTと言う。

悪性脳腫瘍を開頭手術で摘出する場合に肉眼的に正常神経組織と脳腫瘍組織を識別することは非常に困難であり、残存腫瘍が存在する場合にも残存腫瘍の部位、具体的な残存体積を手術中に判断することは難しい。手術中に残存腫瘍に対してくまなくレーザー光を照射することは以上の理由から限界がある。しかし、enhanced-CT又はMRIを用いて脳腫瘍の存在部位を確認し腫瘍体積を測定して、定位脳手術法でoptical fiberを脳腫瘍組織に確実に穿刺することによって、脳腫瘍組織にレーザー光をくまなく照射することが可能となる。

今回、定位脳手術法にてPDTを行った16症例20個の脳腫瘍に対して70%（14個の脳腫瘍）に画像上にCR(完全消失)を得ている。これらの脳腫瘍のうち腫瘍体積の最大のものは4.6ccであった。

私共の対象とした脳腫瘍は大部分（80%）が6.0 cc以下の小さなものであったためにPDTによって70%にCRが得られるという結果になったものと思われた（表1）（表2）。

Glioblastomaの術後平均生存日数は12ヵ月以内であ

り、術後の5年生存率は10%以下である。しかし、一般に悪性グリーマの術後生存日数は手術時の適出量に大きく影響すると言われている。

今回の治療効果の判定はPDT後1ヵ月目の画像上の判定であり、悪性脳腫瘍患者の生存日数を論じたものではない。今後は長期間の観察をした上で再評価が必要なことは言うまでもない。

- 2.0 cc	5 tumors (25%)
2.1 - 4.0 cc	8 tumors (40%)
4.1 - 6.0 cc	3 tumors (15%)
6.1 -	4 tumors (20%)

表 1 tumor volume before PDT

C R	14 tumors (70%)
P R	3 tumors (15%)
N C	3 tumors (15%)

表 2 response for tumor volume
4 weeks after PDT

V まとめ

- 1、悪性脳腫瘍患者16症例、20個の脳腫瘍に対してHPEとargon-dye laserによるPDTを定位脳手術法を用いて行い、臨床効果について検討した。
- 2、全ての脳腫瘍にPDT後約4週間目には画像上に腫瘍体積の縮小を認めた。
- 3、脳腫瘍体積が20.7cc以下の全ての脳腫瘍（17

個、85%)にCRまたはPRの治療効果を得た。

4、CR の治療効果の得られた脳腫瘍 (14個、70%)のうち脳腫瘍体積の最大のものは4.6ccであった。

5、合併症としてPDT後11例(70%)に脳浮腫の増悪

を認めた。

6、以上より、定位脳手術法を用いたPDT は悪性脳腫瘍に対して有効な補助療法出あると思われた。

(a)

(b)

図 1 stereotactic PDT を行った症例のPDT前後のenhanced-MRI

(a) PDT直前のMRI、Lt-frontal に腫瘍陰影を認める。

(b) PDT後 3 週目のMRI、腫瘍陰影は消失している。

文献

1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan

: Neurologia medico-chirurgia vol.32. No.7,

Special Issue 1992.

2) 金子貞男ほか：悪性脳腫瘍に対する光化学療

法の基礎的研究. Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 25

: 75-80, 1985.

3) 藤井仁ほか：穿刺法と組織内光強度分布.

日本レーザー医学会誌 5 : 176-184, 1985.

4) Mullar, P. J. et al., : Photodynamic therapy of

malignant tumors.

Laser Med Sci. 5 (2) : 245-252 1990.

5) 金子貞男ほか：悪性脳腫瘍に対する

Photodynamic Therapy -有効性と限界について-

岩見沢市立病院誌 17 : 75-81, 1991.

6) 金子貞男ほか：悪性脳腫瘍に対する定位脳手

術法を用いた Photodynamic Therapy の治療成

績. 岩見沢市立病院誌 20 : 23-28, 1994.

7) Powers, S. K. et al., : Stereotactic Intratumoral

Photodynamic Therapy for Recurrent Brain

Tumors. Neurosurgery 29 : 688-696, 1991.

8) Kostron, H. et al., Photodynamic therapy in

neurosurgery : a review. J. of photochemistry and

photobiology B : Biology 36 : 157-168, 1996.