消化管癌に対する光化学療法の実況と問題点

Present Status and Problems of Photoradiation Therapy for Gastrointestinal Cancer

○田尻久雄^{*}、小黒八七郎、土方 淳、荻原 泰、
広田映五、平嶋登志夫^{**}、大工園則雄^{***}

° Hisao Tajiri^{*}, Yanao Oguro, Atsushi Hijikata, Yasushi
Ogiwara, Teruyuki Hirota, Toshio Hirashima^{**}, Norio
Daikuzono ^{***}

国立がんセンター^{*}、都立豊島病院内科^{**}、S.L.T ジャパン ^{***}

* National Cancer Center, ** Toshima Hospital, ***
S.L.T. Japan.

ABSTRACT

We have carried out and evaluated clinically photoradiation therapy (PRT) of 19 cases of early gastrointestinal cancer. Most of those have been cured completely but in a few cases recurrence or remnant of cancer cells was seen. The accurate diagnosis of lymph node metastasis and depth infiltration of carcinoma must be done carefully before irradiation for successful treatment. We have also studied experimentally on the effect of PRT with the contact type of micro laser rod. Safety and reliability of this method have been confirmed.

I はじめに

低出力(数百mW)のアルゴンダイレーザー照射法は、光増感剤の前処置と組み合わせられて選択的に癌組織を破壊するといわれている¹⁾。現在、光増感剤としてはヘマトポルフィリン誘導体(HpD)が広く用いられている。即ち、HpDを2.5~3.5 mg/kg経静脈的に投与し、48~72時間後、アルゴンダイレーザー照射すると、正常組織はほとんど影響がないのに癌組織が選択的に破壊されることがすでに観察されている。このようなHpD+

アルゴンダイレーザーの光化学反応による治療法は近年 photoradiation therapy (以下PRTと略)とも呼ばれている。

われわれは、これまでに消化管癌の根治治療を目的としてPRTを行ってきたが、今回それらについて臨床的および病理組織学的にその治療効果と問題点を検討した。また、ENNGで発生させたビーグル犬の胃癌に対して従来通りの非接触型クオートファイバーを用いた方法と今回新たに開発した接触型マイクロレーザーロッドを用いた方法と

でPRTの実験を行ったので併せて報告する。

II 対象および方法

臨床例としては、1981年2月より1984年10月までにPRTを施行した消化管癌19例（食道癌6例、胃癌13例）である。それらの平均年齢は68.9才で、70才以上の比較的高令者が多かった。レーザー治療後、外科的手術または他病死で剖検し詳細な病理組織学的検査を行なったものは8例である。他の11例は、80才前後の高令者であったり、重篤な合併症のため手術困難でレーザー治療後外来で経過観察中である。方法は、HpDを2.5~3.0mg/kg 静脈注射し、60~72時間後にアルゴンダイレーザーを照射した（300~500mW, 15~35分間）。使用機種は、Lexel Model 504である。使用色素はローダミンB、波長は630nmである。

動物実験①：雄性ビーグル犬2匹を用いて、1匹に濃度100μg/mlのENNG溶解飲料水を12カ月投与して胃癌を発生させた。その犬にHpD 2.5mg/kg 静脈注射し、72時間後病巣の一部にアルゴンダイレーザー照射した（360mW, 20分間）。また、同犬の非癌部胃粘膜にも同一条件でレーザー照射した。一方無処置のビーグル犬にはHpDを投与せずにアルゴンダイレーザーを上記と同一条件で照射した。7日後の胃内視鏡検査によってレーザー照射部位の観察を行い、前者の犬については11日後に胃切除術を施行し病理組織学的検査をした。

動物実験②：ENNGで発生させたビーグル犬の噴門部癌（I型）にHpD 2.5mg/kg 静脈注射し、72時間後に接触型マイクロレーザーロッドを用いてアルゴンダイレーザー照射した（300mW, 10分間）。同犬の非癌部胃粘膜にも同一の接触型マイクロレーザーロッドを用いて、1）100mW, 5分間、2）400mW, 5分間アルゴンダイレーザー照射を行った。レーザー照射4日後に胃切除術を施行し、病理組織学的検査を行った。

III 成績

1) 臨床例：①食道癌に対しては表在癌と考えられる6例に施行した（Table 1）。Table 1のCase No 1, 2, 6はレーザー治療のみで経過観察中で、それぞれ3年9カ月、3年3カ月、1年1カ月経った現在、再発もなく健在である。

No 3, 4, 5の3例はレーザー治療後切除した。No 3は、Iu, Im, Eiの3個の独立した表在癌のみとめられた例で、□側の2個にPRT施行し10日後に切除した。病理組織学的にはIu病変の肛側の一部に微小sm癌が残存、Im病変の□側に癌組織の痕跡が粘膜の一部にみとめられた。ともに癌組織のあったと思われる部分の変性、壊死、細胞浸潤は著明であった。No 4は、使用レーザー光の波長が30nm長波長の方へずれていて光化学反応が生じなかったためにレーザー治療が無効であった。No 5は切除後の病理組織検査で癌細胞は全くみとめられなかった。

②胃癌に対してPRTを施行した13例の内訳をTable 2に示す。Ic 8例、IIa 4例、I 1例と陥凹型早期胃癌が多い。われわれは隆起型胃癌や境界明瞭な陥凹型胃癌に対しては主にNd-YAGレーザーを施行しており、PRTは境界不鮮明なIcやIIb様進展が疑われる症例に用いているからである。Table 2のCase No 1, 2, 3はレーザー治療後切除したもので、No 4は食道癌の再発（肺、骨転移）で死亡し、剖検にて病理組織学的検査を行ったものである。病理組織学的にNo 1, 4は癌組織の遺残は全くみとめられなかった。No 2, 3はPRT後癌の遺残があるため切除して進行癌（pm癌、SS癌）であることが確認された症例である。

Table 2のCase No 5~13はすべて重篤な合併症のため手術困難か、80才以上の高令者であり、外来で経過観察中である。現在、定期的な内視鏡検査にて、生検施行し癌陰性であり最長経過例は2年2カ月である。これらはいずれも胃X線検査・内視鏡検査で早期癌と診断され、しかもNo 13を除いて病変の大きさは2cm以下である。

Table 1: 根治を目的とした食道癌レーザー治療例の内訳(HpD光化学治療例)

症 例	既 往 歴・合 併 症	病 巣 位	PRT施行月日(施行条件)	成 績・予 後
1.H.M.67 ♂	'79. 4. 胃・胸部食道全摘 '79. 6. 残存頸部食道に 表在食道癌再発 '80. 2. irradiation '80. 6. // (after loading) '80.12. 生検(+)表在癌	lu~Ce	①'81. 2. 2. 400mW×25' ②'83.11. 8. 270mW×32' ③'84. 3. 6. 200~450mW×25'	生存中(3y9m)
2.Y.Y.72 ♂	'80.11. 食道I型癌 ポリペクトミー(他院)	lm	'81. 7.23. 500mW×20'	生存中(3y3m)
3.M.T.52 ♂	※. 食道3重癌 (lu.lm.Ei)	lu lm	'81. 9. 4. 300mW×12' " 300mW×20'	'81. 9.14. 切除 lu.lmの病巣の極一部に 癌遺残(+) '81.10.14. 死亡
4.M.W.61 ♂		lm	'81.10. 2. 300mW×15'	'81.10.13. 切除 (dyeレーザーの波長ずれて) HpD光化学反応なし
5.E.H.57 ♂		lm	'83. 4.26. 540mW×30'	'83. 5.11. 切除 UIV-O 癌遺残(-)LN 0/41
6.S.M.71 ♂	肺結核 '75. 下咽頭癌ope '83. 十二指腸潰瘍ope '83. 2~3. 食道癌(lu) irradiation	lm	'83. 9.27. 300mW×14'	生存中(1y1m)

Oct., 1984. NCCH

Table 2: 早期胃癌に対する HpD 光化学治療例

症 例	年 令・性	肉 眼 型	部 位	大 き さ (cm)	治 療 後 の 期 間	合 併 症
1. T. I.	44 女	Ic	体 前	1.0	切除→癌(-)	
2* M. H.	75 男	I	幽 小	4.0	切除→進行癌	
3. K. O.	62 男	Ila	体 小	4.0	" "	
4* T. N.	65 男	Ic	挙上胃管	1.5	5 M→剖検	食道癌術後
5. K. K.	74 男	Ic	体 後	1.0-2.0	26M	肺結核, 硅肺
6. K. E.	71 女	Ic	体 小	1.0-2.0	17M	乳癌術後
7. S. O.	78 女	Ila	噴 後	1.0	17M	
8. H. W.	86 男	Ila	体 後	1.5	15M	心筋硬塞
9* S. K.	67 男	Ila	残 胃 小	1.5	10M	
10. D. M.	73 男	Ic	体 後	1.0	7 M	心不全, 糖尿病
11* F. K.	84 男	Ic	幽 前	1.5	6 M	
12. K. S.	68 男	Ic	幽 後	2.0	3 M	肺 気 腫
13* S. S.	83 女	Ic	体 小	4.0	2 M	

*症例2, 4, 9, 11, 13はNd-YAGレーザーとの併用例

Oct., 1984. NCCH.

なお、No. 2, 4, 9, 11, 13 の5例ははじめに Nd-YAGレーザーを行ったが、癌組織の遺残がみとめられたため、PRTを施行した症例である。

次に症例を供覧する。

〔症例〕(Table 2 の Case No. 2) 75歳 男性

主訴：体重減少、胃部不快感

既往歴：71才時、糖尿病、脳動脈硬化症

発病と経過：昭和57年2月近医にて胃ポリープを指摘され、当センター受診。内視鏡検査にて早期癌I型 (poorly diff. adenoca. $30 \times 17 \times 11 \text{ mm}$) (Fig. 1) の診断でポリペクミーを施行し、断端部にNd-YAGレーザー照射。その後断端部癌⁺のため、同年5月PRT施行した。しかし、9月の内視鏡検査にてBorrmann 2型様進展を示したため、同年10月20日胃切除術施行した。

病理組織学的検査：胃幽門前庭部に $4.5 \times 4.0 \text{ cm}$ の周堤をもつ不整形陥凹をみとめ (Fig. 2)、組織学的には癌はsmにmassiveに、一部pmへ癌浸潤がみとめられた (Fig. 3)。リンパ節転移が 3/33 にみとめられた。

本症例ははじめI型癌であったがポリペクミーとレーザー治療により7カ月でBorrmann 2型癌へと変化したものである。

2) 動物実験

実験①：ENNG で発生させたビーグル犬の胃癌に従来の非接触型クオーツファイバーでPRTを施行した。切除標本上、レーザー照射部位は発赤、びらんをみとめ (Fig. 4)、組織学的には、粘膜表層は脱落し、fibroblast の増生・リンパ球浸潤と粘膜下層へのfibrosis がみとめられた (Fig. 5)。固有筋層の癌巣に対するレーザーの影響はほとんどみとめられなかった。同じ犬の非癌部胃粘膜におけるレーザー照射部位には組織学的にびらんの修復機転がみとめられた。一方、無処置のビーグル犬に前記と同一条件でアルゴンダイレーザーを行ったが、照射直後はわずかに白斑がみとめられたが、7日後の内視鏡検査で同部位は周囲粘膜との差異は殆んどみられなかった。

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4 (upper)

Fig. 5 (lower)

実験②：実験①と同様にENNGで発生させた犬胃癌（Ⅰ型）に対して接触型マイクロレーザーロッドを用いてPRTを行なった。照射直後は、接触刺入部位はつよく発赤し（一部出血）、周りの粘膜は白色調の変化を示した。4日後の切除標本では隆起成分は脱落し、浅い不整形の陥凹を形成していた（Fig. 6）。組織学的にはUl-Ⅱの潰瘍を形成し、粘膜表層には、fibrinの析出と小円形細胞浸潤があり、深層に肉芽形成がみとめられた。癌の遺残はみられなかった（Fig. 7）。接触型マイクロレーザーロッドで非癌部胃粘膜に100mW、5分間照射した部位は組織学的に変化をとらえることはできなかったが、400mW、5分間の照射部位は粘膜表層にびらん性変化と粘膜下層に浮腫性変化がみとめられた。

Ⅳ 考察

われわれは、これまでに表在性食道癌、早期胃癌を対象として、PRTを行ってきたが、現状ではこのレーザー治療法には器機、技術、対象など

Fig. 6 (upper)

Fig. 7 (lower)

に多くの問題点が残されている。

器械装置そのものはきわめて高価であり、一般臨床への応用に大きな制約となっている。また、HpDの副作用やレーザー照射に長時間を要するなど、Nd-YAGレーザーに比べても短所が多い。しかしNd-YAGレーザーの蒸散作用が非選択的であるのに対してPRTは癌組織を選択的に破壊することが大きな長所であり、PRTのこの特徴を生かして、現在さらに広い臨床応用を検討しつつある。

一般にレーザー内視鏡によって胃癌を根治的に治療するための条件として、①リンパ節転移または遠隔転移がないこと、②癌の深達度がmか、せいぜいsmにはわずかしかなこと、③癌病巣の大きさができるだけ小さいこと、④外科手術を行わない納得しうる理由があることが挙げられ、これらの条件をすべて満足していなければならない。国立がんセンターにおける早期胃癌症例（現在まで約1500例）のうち、その肉眼型および

大きさ別にリンパ節転移がみとめられないタイプは、a) I型早期胃癌でmのもの、b) 2cm以下のII a型早期胃癌、c) 2cm以下の胃炎類似早期胃癌、d) focal cancer in adenomaである。I型早期胃癌は内視鏡的ポリペクトミーが可能であり、b) c) d)の早期胃癌がレーザー治療の対象となる。²⁾ とくに2cm以下の胃炎類似早期胃癌(粘膜集中や開放性潰瘍などの潰瘍所見や明らかなpolypoid lesionがみとめられない癌)の中でも、病巣の境界が不鮮明であったり、II b様進展が疑われる場合にPRTの最もよい適応となる。また、食道表在癌にもPRTが選択されている。一方、犬胃癌に対するPRTの深部到達効果をみると、pmにはほとんど影響はなく主としてm、せいぜいsmであり、PRTの適応は原則として粘膜内癌に限るべきであると考えている。

ところで、レーザー治療により病巣の進展悪化した症例について前述した。I型早期胃癌の診断で内視鏡的ポリペクトミーとレーザー治療を行なったが、初回の治療より7カ月後にBorrmann 2型へと進展したため切除している。この症例はポリペクトミーとレーザー照射によって潰瘍を形成したことにより、病巣としては深くなり癌細胞が巻き込まれより早く進行癌に進展したという可能性が考えられる。今後、消化管癌の内視鏡的治療に際して、肉眼型、深達度診断、リンパ節転移の要素を十分に考慮しなければならないと反省させられた症例である。

アルゴンダイレーザー照射における技術面のうち、とくに射出開口角度が重要な問題である。食道癌切除例のうち、Table 1のNo 3は病巣の一部に癌細胞が遺残していたが、レーザー照射が不十分の箇所であったと考えられる。即ち、用いる石英ファイバーがYAGレーザー照射用と同じであると、アルゴンダイレーザーの射出開口角度が 8° ~ 14° と狭く、病巣全体をまんべんなく照射するのに不都合である。そこで、先端を球型とした 84° の開口角度をもつround tip fiberopticsやレーザー光を乱反射させて 360°

の全周にわたって照射できる石英ファイバーなどが工夫されている。これらのレーザー導光用石英ファイバーをPRTに用いることによって、短時間で広い範囲の照射が可能になり、病巣の照射不十分箇所の恐れも少なくなると思われる。

今回、新しい材質(セラミック)による接触型マイクロレーザーロッドを用いて犬胃癌にPRTを行なった。その結果、目的とした病巣へ確実に光化学反応をおこし得た。Nd-YAGレーザーによる接触型マイクロレーザーロッドの研究は、すでに鈴木らにより報告されている。³⁾ 即ち、接触照射は、従来の非接触照射に比べ、確実に目的部位に照射しえる方法であり、石英ファイバーに比べ高拡散ビームのため組織内でより大きく拡散され、接触部では狭く深層に菱型に拡散する凝固層が得られたと述べている。われわれはさらに鈴木らの接触型マイクロレーザーロッドを改良して、レーザー光の拡散角をより広げ組織内での高拡散を得たものを使用した。この方法によるPRTを臨床応用するため、今後組織内でより多方向にわたる均一なレーザー照射効果を得るためのレーザーロッドの工夫とより深部の病巣に対する確実な光化学反応を惹起するためのレーザーパワー、時間の検討を行っていく予定である。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金(58-41)による成果である。

文 献

- 1) Dougherty, T.J. et al.: photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res., 38: 2628~2635, 1978.
- 2) 小黒八七郎ほか: 胃癌の内視鏡的治療 — 内科の立場からの適応と問題点 —, 胃と腸, 19: 855~863, 1984.
- 3) 鈴木荘太郎ほか: 消化管粘膜に及ぼすレーザー照射の影響 — 接触型レーザーロッドによる基礎的研究 —, Gastroenterological Endoscopy, 26: 705~710, 1984.