N₂ 色素レーザーによる HpD Photoradiation Therapy (続報)

—その基礎的検討と治療経験—

N₂ dye laser photoradiation therapy with HpD
(2nd Report) -Fundamental and clinical study-

○森田 豊*, 松井亮好, 広瀬 洋, 奥田順一, 井田和徳,
加山裕高**, 東出俊一, 来見良誠, 小口光昭, 白石隆祐

*Yutaka Morita, Takayoshi Matsui, Hiroshi Hirose,
Junichi Okuda, Kazunori Ida, **Hirotaka Kayama,
Shunichi Higashide, Yoshimasa Kurumi, Mitsuaki Oguchi,
Takahiro Shiraishi

*岐阜歯科大学第2内科 **同外科

*Dept. of 2nd Internal Medicine, Gifu College
of Dentistry

**Dept. of Surgery, Gifu College of Dentistry

ABSTRACT

The efficiency of photoradiation therapy with N₂ dye laser on gastrointestinal cancer was evaluated and compared to Ar dye laser. After administering HpD to 5 dogs, N₂ dye laser and Ar dye laser were irradiated for 15 and 30 minutes at their liver surface. Liver damage caused by N₂ dye laser at 45mW was almost equal to that caused by Ar dye laser at 180mW. According to the duration times, liver damage became deeper and larger with both lasers at these settings. However, when Ar dye laser was irradiated at 50mW for over 15 minutes, the damage did not increase. Treatment of early cancers (6 gastric and one esophageal) with N₂ dye laser photoradiation therapy was attempted. All except one disappeared completely and the N₂ dye laser successfully treated three of these which were not successfully treated with a Nd-YAG laser. Irradiation with N₂ dye laser at 45mW had the same effect as that of Ar dye laser at 180mW experimentally and clinically.

はじめに

近年、内視鏡下における腫瘍の治療が盛んに行われるようになってきたが、そのひとつとしてレーザー療法があげられる。レーザー療法には現在2つの方法が試みられており、ひとつはNd-YAG laser等の高エネルギーを利用したもの、もうひとつはヘマトポルフィリン誘導体(HpD)の様な腫瘍親和性光感受性物質の投与後、レーザー照射によって腫瘍を選択的に破壊するphotoradiation therapy(PRT)である。現在、われわれは前者にNd-YAG laser、後者に

N₂ dye laserを用い、何らかの理由で手術不能の悪性腫瘍に対し内視鏡的治療を試みている。

今回はPRTにおけるN₂ dye laserの性能をAr laserと実験的に比較検討した。さらに、N₂ dye laserの臨床応用を試み、臨床面における適応と限界について考察した。

1. 装置：使用したN₂ dye laserはMolelectron社製8910で1) Vacuum pumpの流量：1.4 m³/min
2) N₂ガス圧：60 Torr 3) パルスくり返し：80pps
4) Pulse width：10 nsのパルスレーザーで導光フ

Fig. 1

ファイバー先端での平均出力は 40～50 mW, ピークパワーは 66～74 KW で, 発振波長は 630 nm の赤色光線である。Ar dye laser は コヒーレント社製 CR-5 型で波長は同じく 630 nm を使用した。導光ファイバーは放射角 8° のものを用い, いずれも約 1 cm の距離より照射した。また HpD は Oncology Reserch & Development 社製のものを使用した。

Ⅱ. N₂ dye laser と Ar dye laser の比較実験

現在, PRT に一般に使用されている Ar dye laser との比較のため次の実験を行った。

(実験方法) 雑種成犬を用い, HpD 5 mg/kg を静注約 3 時間後に開腹, 肝を露出させ N₂ および Ar dye laser を導光ファイバーを用いて, 肝表面より約 1 cm の距離より直角に照射した。N₂ dye laser は平均出力 45 mW で, 30 分照射 1 カ所, 15 分, 10 分, 5 分照射各 2 カ所を 3 頭に, Ar dye laser は 180 mW で 30 分, 15 分および出力 50 mW で 30 分,

15 分照射を各 1 カ所, 2 頭の犬について行った。

照射終了 72 時間後に再開腹し肝臓を摘出, ホルマリン固定後剖面を入れ組織障害部の最大径の切片を作成し, 組織学的検討および組織障害の程度について比較した。

(結果) 摘出肝表面における変化は, 照射部の円形白色変化としてあらわれ, 組織学的には, Fig. 1 に示す様に中心部に凝固壊死その外側の肝細胞索間の拡張うっ血および出血があり, 中心静脈域の障害が, グリソン梢域に比し強い。また全体に炎症細胞の浸潤に乏しい。これらの所見は N₂, Ar dye laser 両者の照射により差は認めなかった。

組織障害の程度として, 凝固壊死域の深さおよび深さと表面の広がりとの積を用いた。

結果を Fig. 2, 3 に示す。障害の深達性に関しては Ar dye laser 180 mW 照射に比し, N₂ dye laser 45 mW 照射はほとんど差がなく, 照射量とともに深化し, 組織の障害面積も増大した。Ar dye laser 50 mW でも 15 分間までの照射は, 前 2 者とは同等の効果を認めたが, 30 分間照射にても, 組織障害は深化せず, 障害面積も不変であった。

Ⅲ. 正常胃粘膜における照射

N₂ dye laser を用いた PRT の効果を腫瘍好発臓器である胃について検討した。

(実験方法) 雑種成犬に HpD 5 mg/kg および 10 mg/kg 投与 3 時間後, 内視鏡下に正常胃粘膜に N₂

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4
dye laser 45mW 20分間および40分間照射し、
72時間後に胃を摘出し組織学的に障害の程度を検討した。

(結果) 照射部はいずれも明らかな潰瘍を形成し、20分間照射より40分間照射の方がまた5mg/kg投与より10mg/kg投与の方が変化が大であった。組織学的にはFig. 4に示す様にいずれもU1-IIの潰瘍で、上皮の変性脱落、粘膜筋板の破壊とともにフィブリンの析出、脈管の障害等、粘膜下層の浸出性変化が著しいが、固有筋層および漿膜下層はほとんど障害が認められなかった。

IV. 臨床応用

1) 術前照射

photoradiation therapyの臨床応用にあたり、早

Fig. 5 照射前 照射10日後

Fig. 6

期胃癌2症例に術前照射を試みその効果を検討した。

49才男性 体下部前壁の大きさ約3×4cmのⅡc型早期胃癌に対し、HpD 3.5mg/kg 静注後48時間後および72時間後にそれぞれ80分 90 J、35分 75 J 計55分 165 J照射10日後に切除した。照射中より病変部はやや退色し浮腫が出現した。翌日には周辺に浮腫を伴う不整形の潰瘍となり、切除前には大きな浅い潰瘍となった(Fig. 5)。切除標本上はU1-IとU1-IIの部分が、ほぼ同等の面積を占め、U1-IIの部分では癌は完全に消失していたが、U1-Iの部分では散在性に癌の残存が認められた(Fig. 6)。

68才女性 体上部後壁および体中部後壁にⅡa型早期胃癌を認め、体上部病変(大きさ15×15mm)を中心に術前試験照射を行った。HpD 4mg/kg静注48時間後にN₂ dye laser 44mW 20分間 54 J照射した。照射中より浮腫が著明となり、10日後には、周辺に浮腫によると思われる辺縁隆起を伴う不整な潰瘍となり、潰瘍底は浅く凹凸不整で癌の残存が疑われた(Fig. 7)。照射14日後に胃切除。組織学的には固有筋層直上まで塊状に浸潤する深達度smのⅡa型分化型癌で、中央部で直径約7mmの癌の残存を認め周囲に直径約25mmのU1-IIの潰瘍を形成していた(Fig. 8)。

照射前の癌の大きさ約1.5cmに比し、残存癌は明

Fig. 7 照射前 照射10日後

Fig. 8

らかに小さく、またレーザー照射にて形成されたUI-Ⅱの部分は大い。したがって、PRTにより癌は表面および周辺より破壊され、非癌部を一部含めUI-Ⅱの潰瘍を形成したが、癌層の厚い中心部では消失しなかったと考えられる。また、本例では径25mmの潰瘍を形成していることから、腫瘍に対する照射エネルギー密度は10 J/cm²未満と非常に少ないと考えられた。

2) 臨床例における検討

現在までN₂ dye laserによるHpD photoradiation therapyを7症例に行った。

(方法) HpD 3.5～5 mg/kg 静注後に、波長630 nmのN₂ dye laserを内視鏡下に石英ファイバーを通して48または72時間後にあるいはこの両者に約30分間照射した。

(成績) Table 1. 症例はいずれも何らかの理由で手術不能にて根治を目的として照射したものである。症例1～6は早期胃癌、症例7は早期食道癌である。症例1, 5, 6はYAG laser照射によって癌陰性化せず、N₂ dye laserによるPRTを施行したものである。PRT後7例中6例に内視鏡下生検にて癌は陰

性化した。現在まで最長観察期間は一年あまりと短い、いったん陰性化したものに生検で癌陽性化したものはない。ただし、症例4, 5は照射直後より反応が少なく、数日後の生検にて癌陽性であり追加治療を行っている。症例3のみ癌が陰性化しなかったが、その理由として癌の浸潤範囲が広く、しかも浸潤境界が不明瞭であったため結果的には照射量が少なく照射部位も適確さを欠いたためと思われる。再検討後の潰瘍部辺縁の癌残存部にYAG laserを照射して癌は陰性化した。

V. 考按

HpD-photoradiation therapyはレーザー導入により急速に進歩した。現在励起光源として一般に使用されているのはAr dye laserであり、我々の使用しているN₂ dye laserと比較すると、Table 2に示す様に、使用波長は630 nmと同じであるが、Arの連続波と違い、N₂ dye laserはパルス発振であり、平均出力は40～50 mWと低いが、peak powerは66～74 KWと著しく高いという特性を有している。

このN₂ dye laserは、パルス発振のためとくに赤

N₂ dye laser photoradiation therapy—症例—

胃	症例	肉眼型	部位	大きさ (cm)	推定 深達度	組織型	HpD投与量 (mg/kg)	照射までの 時間 (h)	照射量 (J)	観察期間 (M)
1*	S. M. 81 ♂	IIc	体中部後壁	2×2	m	tub ₁	4.5	72	120	14
2	K. O. 77 ♂	IIc	幽門部前壁	1.5×1.5	sm	sig	4.5	(48 72)	105 54	6
3	I. O. 64 ♂	IIc	胃角前壁	3×3	m	tub ₂	4.5	(48 72)	120 60	0**
4	S. M. 82 ♂	I	体中部前壁	2×2	m	tub ₁	4.5 4.5	48 (48 72)	70 84 54	13
5*	K. Y. 80 ♀	I	幽門部大彎	1.5×1.5	m	tub ₂	4.0 5.0	(48 72 48 72)	80 70 72 40	2
6*	M. O. 79 ♂	IIc	胃角部前壁	1.1×1.3	sm	por	4.0	(48 72)	70 60	3
食道										
7	K. T. 78 ♂	表面隆起	胸部中部食道	0.7×0.8	m	sg	4	72	57	6
術前照射例										
8	M. K. 68 ♀	IIa	体上部後壁	1.5×1.5	sm	tub ₂	4	48	54	術前照射
9	T. M. 49 ♂	IIc	体下部前壁	3×4	m	por	3.5	48 72	90 75	"

* Nd-YAG laser不成功例

** 癌陰性化せずNd-YAG laser照射

Table 1

色調の照射部には全く熱効果をおよぼさず、PRTにおける組織障害は光化学反応のみによるものであること、また組織透過性が比較的良好で5mm程度の肉片は完全に透過することを報告してきたが、¹⁾今回はPRTにおける性能を基礎的、臨床的に検討を試みた。

まず胃にHpD投与後短時間に照射した。HpD投与後3時間では正常の胃も高濃度のHpDの集積を示す。したがって、N₂ dye laser照射にて、固有筋層に接する粘膜下層まで障害を受けていることは、胃粘膜においてはこの程度の深さまで、レーザーが有効量到達していることを示している。しかし、胃は組織成分の異なる5層の層構造を有し、組織障害の深達性に関する実験モデルとしては必ずしも適切でない。そこでN₂ dye laserおよびAr dye laserのPRTにおける性能を比較するために、肝表面への照射を行った。肝を選んだ理由は、ほぼ均質な臓器でHpDの取り込みが良く、さらにHpD投与後の短い時間では肝組織に均一にHpDが分布しているからである。また、Ar dye laserの出力を180mWとしたのは1cmという近距離からの照射による熱の影響をさけるためである。

組織障害の深さでは、Ar、N₂両レーザーとも平均パワーが180mW、45mWと異なるにもかかわらず、ほぼ同等であった。また、障害部組織の断面積もほぼ同大であった。しかし、50mWという同じエネルギーでは照射15分までは、Ar dye laserはN₂ dye laserとはほぼ同等であったが、30分間照射ではこれ以上深達せず、ここにレーザーのパルス発振と連続発振との深達性の差を窺うことができよう。

術前照射例の検討では、Ⅱcの症例は、大きさ30×40mmの広いmの早期癌であり、術前照射という限られた条件下での照射であったため一部に癌の残存は有していたが、大部分はUI-Ⅱを形成し癌は脱落していた。したがって本例の様なm癌では、完全な治療が可能であると推測された。

Ⅱa例では、比較的小さな癌であったが、固有筋層直上まで塊状に浸潤している癌組織の厚い病巣であった。照射前深達度を浅く推定したこともあり、照射量もやや少なめであったが、厚みのある癌には本レーザーの限界を示すものかも知れず、今後さらに検討が必要と考えられる。

最後にAr dye laserとの臨床例での比較である

	N ₂ DYE LASER	ARGON DYE LASER
Wave pattern	pulsed (~80pps)	continuous
Wavelength (nm)	630	630
Power (mW)	50~60 (peak power 60~74W)	200~500
Radiation time (min)	30	20~30

Table 2

が、われわれのN₂ dye laserを用いた早期癌の治療成績は、Ar dye laserを用いた他施設との成績^{3) 4) 5) 6)}と比し、同等またはそれ以上の良好なものであり、YAG laserによる我々および諸家の早期胃癌の治療成績^{3) 7)}(癌陰性化率75~84%)と比しても良好である。

また、YAG laser照射で癌遺残を認めた3例に有効であり、このうち2例はYAG laser療法で問題となっている陥凹型早期癌であり、このあたりにPRTの効果が期待される。

以上より、photoradiation therapyにも大きさ・深さに限界があり、適応を限定すべきと考える。

一方、YAG laserでは大きいもの、深いものでも十分破壊できるが、選択性が全くないためsm以降の癌では穿孔等の危険が伴う。そこで、われわれは隆起型癌やsm癌などはYAG laserで安全な範囲で十分破壊しておいて、腫瘍の量が減った時点で腫瘍選択性のあるHpD photoradiation therapyを行うという、つまりNd-YAG laserで荒けずりをして、N₂ dye laserで仕上げるというcombinatim therapyが内視下治療の有効な方法となると考えている。

最後にAr dye laserによる実験の場を与えて下さった岐阜大学脳外科 山田 弘教授および三輪嘉明先生に深謝いたします。

文献

- 1) 尾崎正行, 宮川晴雄, 武知桂史, 奥田順一, 井田和徳: N_2 色素レーザーによる HpD Photoradiation Therapy — その基礎的検討と治療経験 — 第 4 回日本レーザー医学会総会. 抄録集 67, 1983
- 2) Gomer C.J. and Dougherty T.J.: Determination of [3H] - and [^{14}C] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue. *Cancer Res.* 39: 146 ~ 151, 1979
- 3) 小黒八七郎, 田尻久雄, 平嶋登志夫: 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 ~ 862, 1984
- 4) 木下孔明ら: HpD と Photoradiation による食道癌・胃癌の治療. 第 4 回日本レーザー医学会総会. 抄録集 66, 1983
- 5) 伊藤克昭, 杉浦 弘: 消化器癌に対する経内視鏡的レーザー治療. *Gastroenterol. Endosc.* 25: 2056 ~ 2059, 1983
- 6) 三村征四郎, 奥田 茂: HpD, Photoactivation の胃癌治療への応用. *Gastroenterol. Endosc.* 25: 2063 ~ 2066, 1983
- 7) 岡崎幸紀, 大下芳人, 大谷達夫, 田辺一郎, 有山重美, 相部 剛, 竹本忠良: レーザー療法による胃癌の内視鏡的治療の現況, *胃と腸* 19: 885 ~ 894, 1984