悪性脳腫瘍に対する光化学療法の問題点

—特に腫瘍内HPD濃度の経時的変化と脳内分布の観点から—

Time dependence and distribution of hematoporphyrin derivative in the brain tumor

○金子貞男* 徳田耕一* 杉本信志* 阿部 弘*
垣内美弘** 進藤善雄** 藤居 仁** 朝倉利光**

○ Sadao Kaneko*, Kouichi Tokuda*, Shinji Sugimoto*, Hiroshi Abe*
Yoshihiro Kakiuchi **, Yoshio Shindo**, Hitoshi Fujii**
Toshimitsu Asakura**

* 北海道大学脳神経外科 ** 北海道大学応用電気研究所

* Hokkaido University Dept. of Neurosurgery

** Hokkaido University Research Institute of Applied Electricity

ABSTRACT

The distribution of hematoporphyrin derivative (HPD) was studied in brain tumor bearing rats as a time dependence after iv injection of 10 mg/kg of HPD and in glioma patients as a topographical distribution 48 hours after injection of 3 mg/kg of HPD.

The maximum concentration level of HPD in the rat brain tumor was obtained at 48 hours after injection and high concentration level was kept for more than 96 hours.

In glioma patients, high concentration level of HPD in active glioma tissue was obtained.

I はじめに

近年のレーザー医学の進歩には多くの目をみはるものがあり、その一つに低出力レーザーを利用した癌の診断と治療がある。それは腫瘍親和性があり光感受性物質であるHPD(Hematoporphyrin derivative)を腫瘍内に取り込ませ、励起光線によるHPDの蛍光によって腫瘍の局在を診断し、さらに治療光線とHPDの光化学反応によって腫瘍細胞を変性壊死に陥らせる方法である。

われわれは悪性脳腫瘍の診断治療にこの方法を応用するために基礎的研究を行った。しかし正常脳、脳腫瘍へのHPD取り込みについての報告はほとんどない。そこで今回われわれは (i)ラット脳腫瘍モデルを用いてHPD投与後の正常脳、脳腫瘍内へのHPDの取り込みと濃度の経時的変化を、(ii)悪性脳腫瘍患者にHPDを投与し、脳腫瘍組織及びその周辺組織のHPD濃度を蛍光分光法を用いて計測したので報告する。

II 材料と方法

1. 脳腫瘍組織内HPD濃度の経時的变化について

先ずWKAラットの脳内にKEG-1 glioma細胞を移植して脳腫瘍ラットを作製した。移植後17日目にHPD 10 mg/kgをivして、その後1, 3, 6, 12, 24, 48, 96時間目に脳腫瘍ラットを屠殺し組織内のHPD濃度を測定した。測定した組織は脳腫瘍、正常脳(同一ラットで脳腫瘍と反対側大脳半球を正常脳とした)、血清である。HPDの測定には垣内らの開発した蛍光分光法によるシステムを用いた(図1)。すなわち励起光源として波長337 nm, 1 ns 閃光の窒素パルスレーザーを用いた。レーザー光は生体試料の表面を励起して発光させる。発光成分は分光器(CT-10)によって400~800 nm 波長の範囲で蛍光スペクトルが記録される。記録されたスペクトルのうちHPDによって発光される620 nm にピークをもつ波形の振幅を計測してHPDの組織内濃度とした。すべての計測是一群3匹のラットを用いて行いその平均値で表現した。

2. 悪性脳腫瘍患者の脳内HPD分布について

3症例について計測した。症例1は54才男性で右大脳基底核部から側頭葉に在存した glioblastoma multiforme である。症例2は60才男性で右頭頂葉から後頭葉にかけての glioblastoma multiforme の再発例である。症例3は48才女性で右前頭葉に存在した anaplastic astrocytoma である。これらの症例に対して開頭術48時間前にHPD 3 mg/kgを静注し開頭術時に標本を摘出し、ただちに蛍光分光法にてHPD濃度を測定した。測定した組織は各症例とも腫瘍組織、腫瘍内 necrosis、腫瘍と正常組織の境界部、cyst液、手術アプローチ中の正常組織である。なお全例とも脳腫瘍摘出後、残存腫瘍があると思われる部位に Argon-Dye Laser による光照射が行こなわれた。

III 結 果

1. HPD濃度の経時的变化について

(i)図2はHPD投与後24時間目のラット脳腫瘍と正常脳から得られた蛍光スペクトルである。それぞれのスペクトルには470 nm にピークをもち500~700 nm にかけて複雑に変化する臓器特有の発光がみられる。しかし脳腫瘍組織にはそれ以外にHPDから発光される620 nm にピークをもつスペクトルが観察され、正常脳には認められない。以上よりHPDは脳腫瘍組織にのみ取り込まれ正常脳には取り込まれないことが認められる。

(ii)蛍光スペクトルのなかで620 nm にピークをもつ波形の振幅を経時的に計測しHPD濃度の経時的变化を観察した。脳腫瘍については経過中もっともピークの高かったHPD投与後48時間目の濃度を1として他の濃度と比較した。すなわち図3のように脳腫瘍においてはHPD投与後3時間ですでに取り込まれ48時間で最高濃度に達し96時間以上高濃度が保持されている。同じように測定した正常脳には一貫して取り込まれず、血清中のHPDは6時間で約60%に、24時間で約30%に減じている。

2. 脳腫瘍患者の脳内HPD分布について

症例1は開頭手術時、脳表面に腫瘍は認められず皮質下に暗赤紫色の血管に富む実質性の腫瘍が認められ、内部に大きな necrosis を有していた。腫瘍の本体である active な glioma 組織では明らかに620 nm にピークを認め、HPDの在存を示した。中心部の necrosis にも軽度のHPDが認められた。しかし、glioma の周辺組織で正常組織への移行部についてはHPDの在存は極めて少量の存在が示唆されたにすぎず、手術時脳腫瘍へ到達するためのアプローチ部位ではHPDはまったく認められなかった。(図4・5)

症例2は再発脳腫瘍であり、脳表面に腫瘍が露出しており、内部に cyst と necrosis を有していた。active な glioma 組織には明らかにHPDの存在は認められた。更に cyst 液内にも多量の

図 1 蛍光分光法のシェーマ

図 2 HPD投与後24時間目のBrain tumorとNormal brainの蛍光スペクトル

図 3 Time Dependency of HPD Accumulation

HPDを認めた。しかしnecrosis, gliomaの周辺組織から正常に近いと思われた部位にはHPDは認められなかった。

すなわち3症例中全例に腫瘍組織には多量のHPDを認め、cyst液中にもHPDは認められた。正常組織と思われた部位にはHPDは認められなかった。(表1)

IV 考 察

蛍光分光法を用いたHPDの測定については、試料表面にあてた励起光線による蛍光から間接的にHPDを測定するため組織内のHPD濃度を定量することは非常に困難である。しかし組織内のHPDの存在の有無について、又は、同一組織内のHPD濃度を経時的に比較検討するにはすぐれた方法である。

われわれの実験でラットにHPDを投与しても正常脳組織には認められなかった。WiseらもHematoporphyrinは脳血液関門を通過しないため正常脳には取り込まれないとしている。しかしRoundらはマウスにHPD150mg/kgと大量投与したところ正常脳組織にも取り込まれ、5-20mg/kgの少量投与でも正常脳組織のphotosensitivityが増加したと報告している。gliomaについての報告はあまりないが、われわれの実験では、他の癌と同じように投与後約48時間で最高濃度に達し96時間以上高濃度が保持されている。

一方脳腫瘍患者にHPDを投与し、その後の腫瘍内HPD濃度を測定した報告はわれわれの報告を除いてはみあたらず、悪性脳腫瘍患者に対してHPD photoradiation therapyを行う場合非常に大切な問題であると思われる。われわれの測定によると、明らかに組織学的に悪性gliomaである部位にはHPDは確実に腫瘍内に取り込まれているが、同じ腫瘍内でも組織学的な相違によってHPDの取り込まれ方は異っている。すなわち、症例1では腫瘍内necrosisには軽度取り込まれているが、症例2ではまったく取り込まれていない。しかし腫瘍内cyst液には症例2・3ともに

明らかに取り込まれていた。

治療上もっとも問題となるgliomaと正常脳組織への移行部にはHPDの取り込みは著明ではない。この事は開頭術にて腫瘍を肉眼的に全摘出した後にphotoradiationを行う場合、gliomaと正常組織の移行部への光照射は治療効果上一定の限界があることを示唆しており今後の詳細な検討が必要であると思われる。

以上より悪性脳腫瘍患者にHPD光化学療法を行う場合は、HPD投与後48時間目に、明らかな腫瘍の残存部位に光照射することがもっとも有効な方法であると思われる。

gliomaと正常組織への移行部については、検討した症例数も少なく明らかなことは断言出来ないがHPDの取り込みは非常に少ないものと考えられる。又正常脳組織のHPDの取り込みは3mg/kgの投与では認められない。しかし、Roundらの報告にもあるようにたとえ3mg/kgの投与でも正常脳のphotosensitivityの増加する可能性は考えられ、今後の更なる検討を待たなければならないが、たとえHPDが蛍光分光法にて認められないからといっても正常脳組織への光照射は慎重に行うべきであると考えられた。

V ま と め

1. ラット脳腫瘍、正常脳、血清中のHPD濃度を蛍光分光法にて経時的に測定した。

(i)脳腫瘍組織にHPDは取り込まれ、投与後48時間で最高濃度に達し96時間以上高濃度が保持された。

(ii)正常脳組織にHPDは取り込まれない。

(iii)血清中のHPDは6時間で約60%に、24時間で約30%以下に減じる。

2. 脳腫瘍患者の脳内HPD分布について

(i)腫瘍組織にはHPDは明らかに取り込まれるが、組織像の相違によってHPDの取り込まれ方は異なる。

(ii)gliomaから正常組織への移行部でのHPD

Case 1

図 4

Case 1

図 5

表 1 Distribution of HPD in the Brain

	tumor tissue			surrounding tissue of glioma	normal tissue
	active glioma	cyst	necrosis		
case 1	卅		+	±	—
case 2	卅	++	—	—	—
case 3	卅	+			—

取り込みは非常に少ない。

(iii) 正常脳組織には取り込まれない。

3. 以上より悪性脳腫瘍患者にHPD光化学療法を行う場合は、HPD投与後48時間目に、明らかな腫瘍の残存部位に光照射することがもっとも有効であると思われた。

1981.

4. Rounds DE, Jacques S, Shelden CH, Shaller CA, Osmon RS : Development of a protocol for photoradiation therapy of malignant brain tumor : Part I. Neurosurgery 11 : 500 - 505, 1982.

文 献

1. Dougherty TF, Weishaupt KR, Boyle DG : Newer methods of cancer treatment, Photosensitizer. in DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (eds) : Cancer, Principles and Practice of Oncology. J. B. Lippincott Publishing Co. 1982. pp 1836 - 1844.
2. 金子貞男, 阿部 弘, 徳田耕一, 杉本信志, 都留美都雄, 藤居 仁, 朝倉利光 : 悪性脳腫瘍に対する光化学療法の基礎的研究
Neuro Med Chir (Tokyo) 24 : 1984. 掲載予定
3. 早田義博, 加藤治文, 小野寿太郎, 田原 真, 斉藤 勤, 松島 康, 河手典彦, 米山一男 : 肺癌とレーザー, 日本胸部外科 40 : 383-399,