HpD局所注入法による光線力学的治療の可能性

Photodynamic Therapy of Intratumoral HPD Injection

- 小中千守、加藤治文、河手典彦、米山一男、西宮克明、
早田義博
- Chimori Konaka、Hrubumi Kato、Norihiko Kawate、
Kazuo Yoneyama、Katuaki Nishimiya、Yoshihiro Hayata
東京医科大学 外科

Tokyo Medical College

Photodynamic therapy (PDT) using hematoporphyrin derivative (HpD) has been performed in cancer cases in our department since 1980. Generally HpD was administered intravenously, after injection of HpD skin photosensitivity occurred. So the patients should stay in shaded parts in the hospital during the day for about four weeks. Recently, in order to avoid such side effects local injections of PDT were performed in the outpatient department. The lesion was photoradiated 72 hours or more after intratumor injection of 1.0 mg HpD. A metastatic skin cancer from the breast, a basal cell cancer of the nose and two lung cancers were treated by this method.

癌の光線力学的治療 (PDT) は腫瘍親和性光感受性物質と、光線照射の二つの要素より成り立っている。光線照射については、新しいレーザー機器の開発や、種々の石英フェイダーの改良により進歩してきたが、光感受性物質については、現在ヘマトポルフィリン誘導体 (HpD) 以上のものは開発されていない。

HpD は人体投与可能な光感受性物質としては、

腫瘍親和性、殺細胞効果とも良好であるが、副作用として日光過敏症があるため、最低3週間は入院が必要となり、外来治療は困難である。そこで、我々はHpDの外来使用を目的として、HpDの静脈内投与でなく、腫瘍内局所注入によるPDTを試み、その有効性について検討した。

表 1

マウス筋肉内HpD注射による
クリプトン・アルゴン・ダイ・レーザーの影響

マウス	HpD量	クリプトン・レーザーによる蛍光	アルゴン・ダイレーザー照射による組織学的変化
1	0.5mg	+	1. 筋肉組織の断裂、融解(+) 2. 炎症細胞浸潤(+)
2	0.00005mg	+	1. 筋肉組織の断裂、融解(±) 2. 炎症細胞浸潤(±)
3	0.000000005mg	±	1. 筋肉組織の断裂、融解(-) 2. 炎症細胞浸潤(-)

1. HpD 局所注入 PDT の効果

HpD 局所注入による PDT の組織変化をみるため、マウス筋肉内へ、各濃度の HpD を注入し、注入 5 時間後にアルゴン・ダイレーザーを照射した。その結果は表 1 に示す如く、HpD 0.5mg 局注により筋肉組織の断裂、融解、炎症細胞浸潤を認めた。しかし；その 1/3 以下の濃度では筋肉組織の変化は認められなかった。この結果、ある濃度の HpD 局所注入による PDT でも組織破壊をおこすことがわかった。

2. 臨床応用

a. 乳癌皮膚転移巣

HpD 局所注入法を臨床的に検討するため、乳癌術後の皮膚転移巣にフォトフリン 1mg を 1%ブ

図 2

図 3

図 1、左、右

図 4

図 5

図 6

図 7

まとめ

- 1 HpD局所注入法による、PDTでは全例日光過敏症は、みとめなかった。
- 2 HpD局所注入後 72時間以上待期する必要がある。
- 3 1mg-2mgのHpDを投与しているが、適量は今後の検討が必要。
- 4 治療効果は、全身投与に比較し不安定である。

ロカインとともに数ヶ所より腫瘍内注入した。図1左は注入直後の所見であり、注入部にHpDの色素を認める。HpD局注5時間後に同部にアルゴンダイレーザーを $200\text{J}/\text{cm}^2$ 照射した。図1右は照射1週後の所見を示すが、腫瘍全体に炎症性変化を認めるが、腫瘍の壊死、縮小はみられなかった。その原因は注入5時間ではHpDは腫瘍間質にだけ存在し、腫瘍細胞内にはHpDが取り込まれてないためと考えられた。

b. 皮膚腫瘍

HpD局所注入後、腫瘍細胞にHpDが取り込まれる時間をおくため、局注後48時間目にアルゴンダイレーザー照射をこころみた。図2は鼻翼にてきたbasal cell carcinomaで、ここに1mgのフォトフィリンを局注し、48時間後に $150\text{J}/\text{cm}^2$ のアルゴンダイレーザーを照射した。図3はPDT1年後の所見であるが、腫瘍の消失とともに、正常鼻翼の高度の変形が認められ、局注後48時間では、まだ正常組織にも多量のHpDの残存が考えられた。

c. 肺 癌

次に内視鏡下に注入針を用いてHpDの局注PDTを試みた。

図4は左上葉支入口部を閉塞した肺扁平上皮癌だが、同部に気管支ファイバースコープ下に錐子チャンネルより注入針を挿入し、HpD1mgを腫瘍内に注入した。アルゴンダイレーザー照射は注入72時間後に施行した。図5はPDT2週後の所見だが、左上葉支、B₂、B₃の開口を認めた。また周囲の正常気管支の変化は少ない。

図6は左B6aを閉塞した肺腺癌で、粘膜下に腫瘍の浸潤を疑わせる。同部に内視鏡下にHpD1mgを局所注入し、72時間後にアルゴンダイレーザー照射を行なった。図7はPDT1週後の内視鏡所見で、B6aの開口を認めた。

3. まとめ

以上、少数例であるが、HpDの腫瘍内注入によるPDTを、体表腫瘍だけでなく、気管支内腔腫瘍にも、内視鏡下に施行した。全例日光過敏症は認めない。腫瘍内局注後、腫瘍細胞だけに取り込まれるには72時間以上待期するべきと考えるが、まだ、正常組織よりのクリアランスタイム、局所投与の最適値、さらには全身投与に比較し、どの程度腫瘍組織にHpDが取り込まれるかは不明であり、今後の検討を要す。