脳腫瘍治療に Argon Laser (488 nm) 照射による HPD-PDT法を応用する場合の問題点

Photodynamic Therapy for Brain Tumor by Argon Laser with 488 nm Wavelength

○ 吉井与志彦 牧 豊 久木田親重
 亀崎 高夫 橋川 正典 高野 晋吾

○ Yoshihiko Yoshii Yutaka Maki Chikashige Kukita
 Takao Kamezaki Masanori Hashikawa Shingo Takano

筑波大学脳神経外科

Department of Neurological Surgery, Institute of Clinical Medicine,
University of Tsukuba

ABSTRACT

This study was designed to assess the therapeutic application of photodynamic therapy (PDT) and hematoporphyrin derivative (HPD) by argon laser with 488 nm wavelength for human glioma. The tissue exposed by argon laser revealed a heterogenously degenerative change of the tissue within the depth of 1 mm to 7 mm on the dose of less than 311 joules. Tissue temperature increased between 4 and 9°C within a 4 mm distant normal tissue from an exposed area during HPD-Argon PDT. The HPD density was observed in the peripheral area of the experimental brain tumor by an intraarterial injection of Mannitol and HPD. The coagulation necrosis was observed within a range of 5.3 mm on diameter by interstitial irradiation.

(はじめに)

可視域レーザーと光増感剤であるHPDを併用したPDT法の利点は、手術時に浸潤部腫瘍に対して直視下で操作が行えること、及び腫瘍の選択的破壊が可能であること、等の外科的補助治療法にある。腫瘍親和性に秀れているHPDを使って、Laser-PDT法を行う場合、当然Laserの組織内透過性と、HPDとの励起効果が重要で、この両者の長所を持っているのはArgon-Dye Laser機器だと思われる。我々は現有のArgon Laser機

器でもHPD-PDT法の応用が可能であるか否かを以前から研究してきた。その結果、我々は脳腫瘍例に対してArgon Laser(488 nm 波長)外照射によるHPD-PDT法の場合には(1)PDT後の局所再発は、低い照射線量か、高い線量でも残存部腫瘍量が多い場合に起こる事、加えて、(2)HPDの静注法では、投与後3日目には腫瘍遠位部へのHPDの移行が悪い事、を指摘した¹⁾。今回はArgon Laser(488 nm 波長)によるHPD-PDT法の脳腫瘍治療に対する適応と限界につき検討し

したので報告する。

(対象及び方法)

1) 臨床トライアルに於ける局所再発例の検討

PDTを行った16例の神経膠腫(再発神経膠腫12例, 初発神経膠腫4例)の中で再発死亡した3例の剖検脳について, 照射部腫瘍の局所変化, 照射野及び線量, Laserの組織透過性について検討した。

2) Argon LaserによるHPD-PDT外照射法における局所温度変化の検討

Fisher ラット(雄, 生後12~14W齢, 体重250~300g)を用いて, ラットの左前頭に直径5mmの頭蓋穿頭術後硬膜を切開して直径2~3mm, 深さ3~4mmの円柱状の脳切除を行い傷害脳を作成し, 作成後1日目にHPD 5mg/kgを静脈内投与し, 投与後3日目にArgon Laser(488nm波長)にて450 jules/cm²・sec(尖端出力300mW, 照射野直径1cm, 20分間)照射を行った。傷害部周辺の正常脳組織に熱電対式microprobeを刺入し, 各部位からのHPD-PDT外照射中の局所温度変化をBiothermometer(ユニークメディカル社製, TME 200)を用いて検討した。

3) マニトールを用いて脳血液関門(Blood Brain Barrier: BBB) opening法によるHPDの腫瘍遠位部への移行に関する検討

Fisher ラットに9L Glioma 1×10⁵cells(10μl)を直径5mmの頭蓋穿頭部から経硬膜的に26G針にて脳実質内深さ3mmまで刺入移植して脳腫瘍ラットを作成した。脳腫瘍作成後, 5~10日目に高張浸透圧剤であるマニトール(1cc/10sec)を内頸動脈に注入し, その直後にHPD(0.5, 5mg/kg)を動注し, 動注直後及び2日後の腫瘍遠位部のHPD濃度について検討した。HPD濃度測定は, 脳の未染凍結標本を作成し, HE標本に対応した腫瘍遠位部を, 顕微分光光度計(MPV₃, Leitz社製)及びTAS画像解析装置(TAS plus, Leitz社製)によるHPDの蛍光分析にて, HPDの腫瘍遠位部への移行について検討した。

4) Argon LaserによるHPD-PDT内照射法の検討

傷害脳及び実験脳腫瘍内にLaser Fiber Tipを刺入し, 50~150mW, 5~10分間の照射条件で, HPD(5mg/kg)投与後2日目に, HPD-PDT内照射法を行い, 照射後経時的にsacrifyして組織学的検討を行った。

(結果)

1) 臨床トライアルに於ける局所再発例の検討

284 jules/cm²・secの照射例では, 照射野脳は1~7mmの不均質な深さで腫瘍組織の変性を認めた(図1)。一方1445 jules/cm²・sec硬膜側に照射された例では, 照射野全域に3~5mmの深さで腫瘍細胞の変性, ヒアリン化を認めた(図2)。

図1: 284 jules 照射例。矢印は凝固壊死層を示している。

2) Argon LaserによるHPD-PDT外照射法に於ける局所温度変化の検討

450 jules/cm²・secの照射では, HPDの有無, 投与方法にかかわらず, 傷害部に近い正常組織部(傷害部より1mm)では, 照射後1~2分で7~8℃の温度上昇が見られ, 一方傷害部よりやや離れた(傷害部より3~4mm)正常組織部では, 照射後1~2分で2~4℃の温度上昇が見られた(図3)。

3) BBB Opening法によるHPDの腫瘍遠位部への移行に関する検討

HPD 0.5mg/kgと5mg/kgでは, 両者ともに腫瘍遠位部へのHPD移行を認め, 投与後2

図2：1445 joules 照射例。矢印は凝固壊死，ヒアリン化を示している。

図3：傷害脳に於けるHPD-Argon PDT時の局所温度変化。

日目に於いてもなおHPDの存在が認められた(図4)。HPD 5 mg/kgの静脈内投与では，腫瘍遠位部への移行はほとんど見られなかった(図5)。

4) Argon LaserによるHPD-PDT内照射法の検討

組織学的には，100～150 mW，5～10分間内照射で，最大径1.8～5.3 mmまでの凝固壊死層が認められたがpower densityが同じでも組織所見が著明に異なる場合が多かった。

図4：BBB opening 法によるHPDの腫瘍遠位部への移行。

図5：HPD spectrumとHPD静注法による腫瘍遠位部への移行。

(考 察)

近年HPD-Dye PDT法に関して，Boggan²⁾らは，実験脳腫瘍に30 joules/cm²・secの外照射を行い，組織学的にPDTの抗腫瘍効果は，腫瘍組織内に部分的に存在する血管周辺のHPDとの相互作用による腫瘍血管効果を示唆しており，HPD-Dye PDT効果に新たな議論を巻き起こしつつ

ある。脳組織透過性の点からは、現状のレーザー光では5 mm以上有効に透過させることが非常に困難で、透過性が良いといわれているDyeレーザーでさえも、5 mm離れると光量は1/100に低下してしまう³⁾。従ってHPD Laser PDT 外照射法は、照射線量が少ない場合には、残存部腫瘍量は出来る限り少ない方が望ましく、残存部腫瘍量が多い場合には照射線量を増加する必要があると示唆している。事実、著者らの剖検例においても、284 joules/cm²・sec と低い照射線量の場合には、深部腫瘍にはほとんど光は透過しておらず、1445 joules/cm²・sec と高い照射線量の場合には、5 mm以内の深さで様に腫瘍細胞の変性壊死を認めていた。脳腫瘍組織内で、HPDの分布が均一でないことはBoggan²⁾らの指摘にもあるが、殊に腫瘍遠位部は、構成血管のほとんどが正常なBBBを持っているために、通常の静注法による投与ではHPDの移行がほとんどみられない^{2,4)}。マニトールによるBBB Opening 法はNeuwelt⁵⁾らにより既に脳腫瘍へ化学剤投与との併用に於いて臨床応用され、腫瘍全体に抗腫瘍剤が移行し、良好な治療成果が報告されている。我々の実験結果からもHPDの0.5 mg/kg 動注法でも腫瘍遠位部に到達出来るので、本法を応用したHPD 投与法もHPDの投与量減少をもたらすので、今後はさらに検討すべきものと思われる。

HPD-Argon PDT 外照射法の組織透過性の限界を打破する方法として、PDT 内照射法の可能性を検討したが、HPD-Dye^{6,7)}、HPD-Argon (514.5 nm)⁸⁾ PDT 内照射効果と同様に、488 nm 波長のArgon Laser でも100~150 mW、5~10 分間の照射では、最大径5.3 mm 位の凝固壊死層を来しうることが認められた。しかしながら、組織内に刺入されたLaser のFiber Tip 部の状態によってその効果が左右されると示唆され、Tip 部の出力を安定させるために今後さらに検討する必要があると思われた。

脳腫瘍治療へのHPD-Argon (488 nm 波長) PDT 応用には治療法の1つとして可能性はあるが、残存部腫瘍量によって照射法の適応を慎重に

すべきであると思われた。

終りに、本研究は文部省科研費補助金 (No. 60570661)、1984 年度筑波大学特定研究助成金 (代表 吉井与志彦)、1985 年度厚生省がん研究助付金 (早田班、分担、牧 豊教授) の援助によるものであり、ここに謝意を表します。

References

- 1) 吉井与志彦, 牧 豊他: 日本レーザー医学会誌 5 : 373-376, 1985.
- 2) Boggan JE, Walter R et al: J. Neurosurg 61 : 1113-1119, 1984.
- 3) 藤居仁, 朝倉利光他: 日本レーザー医学会誌 5 : 179-184, 1985.
- 4) Wise BL, Taxdal DR: Brain Res 4 : 378-379, 1967.
- 5) Neuwelt EA, Bakaban E et al: Neurosurgery 12 : 662-671, 1983.
- 6) Laws ER, Cortese DA et al: Neurosurgery 672-678, 1981.
- 7) 三輪嘉明, 坂井昇他: 日本レーザー医学会誌 5 : 369-372, 1985.
- 8) 金子貞男, 阿部弘他: Neurol Med Chir (Tokyo) 25 : 75-80, 1985.