胃腫瘍に対する経内視鏡的な光線力学的治療

Endoscopic photodynamic therapy of stomach tumors

○伊藤克昭, 杉浦 弘, 亀谷 章, 加納知之, 鳥山和彦,
堀田茂樹, 戸田信正, 春日井達造

○ Yoshiaki Ito, Hiroshi Sugiura, Akira Kameya,

Tomoyuki Kano, Kazukiko Toriyama, Shigeki Hotta,

Nobumasa Toda, Tatsuzo Kasugai

愛知県がんセンター 第一内科

Department of Internal Medicine

Aichi Cancer Center Hospital

The efficacy and safety of endoscopic photodynamic therapy (PDT) with hematoporphyrin derivatives (HpD) and Argon dye laser were reported.

The efficacy of the initial treatment was 83% for 8 cases of gastric adenoma, 67% for 30 cases of early gastric carcinoma, and 43% for 7 therapeutic failures of Nd: YAG laser therapy of early gastric carcinoma. Photodynamic therapy with a power of 300mW and the approximate total energy of more than 90 joules/cm² seems to be effective for superficially invaded tumor.

I はじめに

光線力学的治療 (Photodynamic therapy, 以下PDTと略す) は, Doughertyら¹⁾²⁾らが提唱した方法で, 光感受性物質と低出力のアルゴン色素レーザーとの組み合わせで選択的に癌組織を破壊するとされている。本邦では, 早田ら³⁾⁴⁾が肺癌を対象とした基礎的ならびに臨床的研究を報告して以来, 肺癌以外の悪性腫瘍の治療が試みられている。

私どもは, 本治療法の胃癌への応用について臨

床的に検討を行ってきたので治療成績を報告し, 胃腫瘍に対するPDTの治療条件と問題点について考察を加える。

II 対象および方法

1983年2月から1985年1月までの2年間に, 愛知県がんセンターで経内視鏡的に光線力学的治療を施行した胃腫瘍患者44例45病変を検討対象とした。胃腫瘍例の内訳は, 胃腺腫が8例8病変, 内視鏡的に早期胃癌と診断した症例が29例30病変, Nd:YAGレーザーで繰り返し治療したが生検陰性

とならなかった早期胃癌例7例7病変であった。

治療方法は、ヘマトポルフィリン誘導体（以下 HpD と略す）を研究当初は 150mg，最近は 3mg /kg として静脈内投与し，48 時間後に波長 630 nm のアルゴン色素レーザーをスポットで分割して照射した。

HpD は Photofrin (Photofrin Medical Inc., New York) を，アルゴン色素レーザー装置は Cooper Medical 770 を使用した。

治療効果の判定は，治療後の手術あるいは剖検にて病理組織学的に検討した群と，治療後の経過観察の生検で検討した群に分けて行なったが，両群とも患者の承諾を得て治療した。経過観察群の癌症例は何らかの理由で手術不能な症例で，平均年齢は 75 歳であった。

Ⅲ 成績

1) 手術(剖検)例の検討 (Table 1) 早期胃癌 8 例の肉眼型はすべてⅡc 型あるいはⅡc 混合型の陥凹型病変で，組織型は低分化腺癌 2 例，中分化型管状腺癌 4 例，高分化型管状腺癌 2 例であった。病変の大きさ(切除胃でのレーザー潰瘍あるいは瘢痕部の計測)は長径 8~30mm 大であった。全例肉眼的には治療により病変が消失し 6 例は病理組織学的検討でも腫瘍の残存を認めなかったが，3 例に癌の遺残を認めた。大きさ 15mm 大の早期胃癌の癌遺残例(症例 2)は，照射時病変の正面視が困難であった症例で，病変部への垂直方向からの均一な照射ができず，照射部遠位側に粘膜下浸潤した癌が残存した。20mm 大の早期胃癌の遺残例(症例 5)は，計 3 回の治療を試みたが，最終治療 9 カ月後の生検が再度癌陽性となり手術を施行した。レーザー潰瘍瘢痕部の菲薄化した粘膜下層に癌の遺残を認め，筋層にも散在性に癌が浸潤していた。25mm 大の早期胃癌の遺残例(症例 6)は，レーザー潰瘍辺縁部に粘膜下浸潤した小癌巣を 2 カ所認めた。病理組織学的に検討したレーザー照射効果の深達度は U1-Ⅱ ないし U1-Ⅲであった。U1-Ⅲは先端出力 300mW で長時間治療した症例であった(症例 5 と 6)。症例 7 の U1-Ⅲの判定は，病型がⅡc+Ⅲであったので既存の潰瘍

瘍の深さとレーザー治療効果の深達度との正確な区別が困難であった。症例 8 はレーザー治療 6 カ月後に他病死した剖検例で，最大径 30mm の病変に 300mW 60 分間の照射を行なった。レーザー治療部は U1-Ⅱ 瘢痕として観察された。この症例はⅡc+Ⅲa のⅢa 状結節隆起をスネアーポリペクトミーした後にレーザー治療を施行した。推定癌深達度は sm であったが，癌の遺残は認められなかった。

Table 1 Results of photodynamic therapy of gastric adenoma and early gastric carcinoma

operated cases						
Case No.	Lesion Type	Histology	Size (mm)	Residual tumor	Depth of laser ulcer or scar	Argon dye laser mW x minutes
1	Ⅱc	poor	15	(-)	U1-Ⅱ	200x20
2	Ⅱc		15	(+)	U1-Ⅱ	200x10
3	Ⅱc		8	(-)	U1-Ⅱ	300x15
4	Ⅱc	mod.	15	(-)	U1-Ⅱ	300x10
5	Ⅱc		20	(+)	U1-Ⅲ	200x30 300x30 300x30
6	Ⅱc		25	(+)	U1-Ⅲ	300x70
7	Ⅱc+Ⅲ	well	18	(-)	U1-Ⅲ	300x15
8	Ⅱc+Ⅲa		30	(-)	U1-Ⅱ	300x60
9	Ⅲa like adenoma		10	(-)	U1-Ⅱ	300x10

* poor: poorly differentiated adenocarcinoma
mod.: moderately differentiated tubular adenocarcinoma
well: well differentiated tubular adenocarcinoma

2) 経過観察例の検討 (Table 2)

レーザー治療後経過観察を行なっている症例は 34 例 36 病変で，胃腺腫 7 病変，早期胃癌 22 病変と Nd:YAG レーザー不成功例 7 病変である。これらの症例の治療効果は，治療後のレーザー潰瘍期と瘢痕期の生検をもって局所治癒とみなし，以後は 3~6 カ月毎の生検で評価した。現時点で，1 回の治療で病変が消失し生検陰性となっている症例は，胃腺腫 7 病変中 6 病変，早期胃癌 22 病変中 14 病変，Nd:YAG レーザー不成功例 7 病変中 3 病変の計 36 病変中 23 病変である。HpD を再投与し追加治療した後に生検が陰性で経過している症例は，早期胃癌 3 病変，Nd:YAG レーザー不成功例 2 病変である。2 回目あるいは 3 回目の治療後も癌が遺残している症例は，早期胃癌の 4 例と Nd:YAG レーザー不成功例の 2 例である。

3) 初回治療の有効性と病型および治療条件に関する検討 (Table 3, 4, 5)

手術(剖検)例 9 病変と経過観察例 36 病変の合

Table 2 Results of photodynamic therapy of gastric adenoma and early gastric carcinoma

	Residual tumor (-)			Residual tumor (+)			Total lesions
	therapy 1	2	3 or more	therapy 1	2	3	
Follow-up cases							
gastric adenoma	6			1			7
early gastric carcinoma	14	2	1	1	2	2	22
therapeutic failure of Nd:YAG laser	3		2		2		7
Total lesions	23	2	3	2	4	2	36

計45病変の胃腫瘍例に対する初回治療の有効率は、胃腺腫が88%，早期胃癌67%，Nd:YAGレーザー不成功例43%で、全体として67%の有効率であった。追加治療後に生検が陰性となった症例を加えると、早期胃癌は77%，Nd:YAGレーザー不成功例71%となり、全体の有効率は78%であった（Table 3）。初回治療の有効性を病型別に検討する（Table 4）と、胃腺腫は88%であったが、早期胃癌症例は管状腺癌64%，低分化腺癌50%，印環細胞癌67%であった。肉眼形態別の検討では、隆起型が76%，平坦あるいは陥凹型が61%で隆起型に有効率が高かった。病変の推定最大径（胃X線検査あるいは内視鏡的円盤法⁵⁾による計測，又は切除胃での計測）別の初回治療の有効率は、10mm以下が82%，11～20mm65%，21mm以上50%であった。腫瘍の推定深達度別検討では、腫瘍が粘膜内にとどまっていると推定した病変の初回治療有効率は82%であったが、粘膜下層に浸潤していると推定した病変の初回治療有効率は25%にすぎなかった（Table 4）。隆起型は胃腺腫を含め推定深達度がmの病変が16病変でsmと推定した病変は1病変にすぎなかったが、陥凹型はm癌が17病変に対し、sm癌が11病変であった。病変の推定最大径は隆起型が10mm以下6病変，11～20mm8病変，21mm以上3病変で、陥凹型は各々5病変，18病変，5病変であった。初回治療の有効性を治療条件別に検討した。今回の検討では、HpD投与量別の有効率に差は認められなかった。投与量2.5～3.4 mg/kgでの有効率は67～72%であった。投与量2.4 mg/kg群は症

例数が少なく成績を評価するのには至らなかったが、一方、投与量を3.5 mg/kg以上にしても有効率は変わらない結果であった。先端出力別の検討では、先端出力300mWでの初回治療有効率が83%と最も高かった。最後に、照射エネルギー密度を今回は照射距離の因子を無視して、単純に照射エネルギー〔先端出力(mW)×10⁻³×照射時間(分×60)〕を病変の推定最大径の二乗で得た病変の面積(cm²)で除して求め、初回治療の有効率を検討した結果、90～179 joules/cm²での有効率は71%，180 joules/cm²以上での有効率は75%であった。89 joules/cm²以下での有効率は45%と極端に低い結果であった（Table 5）。

Table 3 Efficacy of photodynamic therapy of gastric adenoma and early gastric carcinoma

	Efficacy of the initial therapy	Efficacy after the additional therapy
Gastric adenoma	88 % (7/8)	—
Early gastric carcinoma	67 % (20/30)	77 % (23/30)
Therapeutic failure of Nd:YAG laser	43 % (3/7)	71 % (5/7)
Overall	67 % (30/45)	78 % (35/45)

Table 4 Efficacy of the initial photodynamic therapy of gastric tumors and types of the lesions

Histological classification	adenoma	tub.*	poor.*	sig.*
Efficacy of the initial therapy	88 % (7/8)	64 % (18/28)	50 % (3/6)	67 % (2/3)
Macroscopic type	polypoid or protruded	flat or depressed		
Efficacy of the initial therapy	76 % (13/17)	61 % (17/28)		
Estimated size	less than 10 mm	11~20 mm	more than 21 mm	
Efficacy of the initial therapy	82 % (9/11)	65 % (17/26)	50 % (4/8)	
Estimated depth of invasion	mucosa	submucosa		
Efficacy of the initial therapy	82 % (27/33)	25 % (3/12)		

* tub. : tubular adenocarcinoma
poor. : poorly differentiated adenocarcinoma
sig. : signet ring cell carcinoma

Table 5 Efficacy of the initial photodynamic therapy of gastric tumor and therapeutic settings

HpD (mg/kg)	~ 2.4	2.5~2.9	3.0~3.4	3.5~
Efficacy of the initial therapy	67 % (2/3)	67 % (6/9)	72 % (17/25)	63 % (5/8)
Power (mw)	200	300	400	
Efficacy of the initial therapy	40 % (6/15)	83 % (20/24)	67 % (4/6)	
Energy density (joules/cm ²)	~ 89	90~179	180~	
Efficacy of the initial therapy	45 % (5/11)	71 % (10/14)	75 % (15/20)	

Ⅳ 考按およびまとめ

胃腫瘍に対する治療のまとまった報告はなされていない。今回、私どもは胃腫瘍に対する本治療法の有用性を評価するとともに、至適な治療条件の検討を目的に臨床的研究を行なった。

胃腺腫に対する初回治療有効率は88%, 早期胃癌67%であった。Nd:YAGレーザー不成功の早期胃癌例も1回のPDTで半数近くが生検陰性となった。追加治療後に生検陰性となった症例を含めると、PDTの有効率は早期胃癌77%, Nd:YAGレーザー不成功例71%であった。PDTは腫瘍親和性光感受性物質と低エネルギーレーザーによる腫瘍特異性反応を利用しているので、癌の範囲が不明瞭な病変にも有効率が高く、この点で、正確な狙撃性が要求されるNd:YAGレーザーによる焼灼治療法よりも、ⅡbあるいはⅡc型病変の治療に有利である。

今回の検討では、癌の組織型別の有効率に差は認められなかった。

病変の大きさ別の初回治療有効率は、最大径10mm以下の病変が82%, 11~20mm 65%, 20mm以上50%で、癌の深達度別ではm癌82%, sm癌25%であったことより、1回のPDTで「局所根治」が期待できる病変は、最大径20mm以下、m癌例と考えられる。

早期胃癌等の表在型腫瘍の治療条件は、先端出力300 mWで90 joules/cm²以上と考えられる。

HpDの副作用として日光過敏症による皮膚の色素沈着をほぼ全例に認めたが、治療を必要とした皮疹や皮膚炎は22%であった。

Ⅴ 文 献

- 1) Dougherty T.J., Grindey G.B., Fiel, R., Weishaupt K.R. and Boyle D.G.: Photoradiation therapy: II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. J. Natl. Cancer Inst. 55: 115-121, 1975.
- 2) Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A., Weishaupt K.R., Boyle D.G. and Mittleman A.: Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res. 38: 2628-2635, 1978
- 3) Hayata Y., Kato H., Konaka C., Ono J. and Takizawa, N.: Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. Chest 81: 269-276, 1982.
- 4) Hayata Y., Kato H., Konaka C., Hayashi N., Tahara M., Saito T. and Ono J.: Fiberoptic bronchoscopic photoradiation in experimentally induced canine lung cancer. Cancer 51: 50-56, 1983
- 5) 大井田正人, 岡田信之, 勝又伴栄, 西元寺克礼, 岡部治弥: 経内視鏡的胃潰瘍面積の一新測定法—5mm円盤法と透明板法について—. Gastroenterol. Endosc. 24: 225~233, 1982