光線力学的治療法における早期肺癌の治療適応

Indication of photodynamic therapy for early stage lung cancer

加藤治文、小中千守、河手典彦、西宮克明、米山一男、篠原秀樹、
木下孔明、野口正之、岩渕 裕、大友信也、平野 隆、白井雅博、
*
會沢勝夫、早田義博

Harubumi Kato, Chimori Konaka, Norihiko Kawate, Katsuaki Nishimiya,
Kazuo Yoneyama, Hideki Shinohara, Komei Kinoshita, Masayuki Noguchi,
Masahiro Shirai, Hiroshi Iwabuchi, Shinya Ootomo, Takashi Hirano,
Katsuo Aizawa* and Yoshihiro Hayata

*
東京医科大学外科、第二生理

Departments of Surgery and Physiology*, Tokyo Medical College

ABSTRACT

Indications of photodynamic therapy for early stage lung cancer were evaluated in a study of 27 lesions in 26 cases of early stage lung cancer treated by photodynamic therapy. Complete remission was obtained in 16 lesions but remaining tumor was recognized in 11 lesions. Complete remission was obtained in cases with tumor located in only one branch of the bronchiral tree. However remaining or reccurent tumor were observed in cases with tumor located in more than two branches of the branchiral tree. Superficial tumor without metastasis located in only one branch of bronchiral tree are indications for PTD at present. This suggests that the effectiveness of PTD may be limited, at least in part, by mechanical aspects of the present system.

光線力学的治療法が臨床に応用されはじめて5年が経過した。この間に多くの肺癌症例が治療されて来た。本法によって早期肺癌の治療例も報告される様になって来た。ヘマトポルフィリン誘導体とアルゴン・ダイ・レーザーを用いた光線力学的治療法は未だ多くの問題点を有するが、現時点における早期肺癌治療上の適応について記述する。

治療方法

ヘマトポルフィリン誘導体(HpD)はPhotofrin Medical IncorporationのPhotofrin I及びII、そしてRoswell Park Memorial InstituteのDr.Doughertyより分与されたHpDを使用した。

臨床的にはPhotofrin I またはHpD を2.0~5.0mg/Kg, Photofrin IIを1.5~3.0mg/Kgを肺癌患者の静脈内に投与し、その72時間にアルゴン・ダイ・レーザー(Spectra-Physics社のモデル171

図 1 治療前 治療後

1 例の低肺機能例 (No 5, 63 才) を除いてすべて高令 (No 1 は 78 才, No 2 は 79 才, No 4 は 73 才, No 8 は 73 才, No 12 は 82 才) による肺感染症、脳硬塞、前立腺癌などの他病死であった。死亡例のうち No 1 と No 5 は解剖し治療病巣を病理組織学的に検索した。No 1 は癌の再発は全くみられなかった。この症例は右 B2b に発生した $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}$ 大の微小癌症例で 2.5 mg/Kg の HpD 静注後 450 Joules/cm^2 の PDT を行った症例である。No 5 は、肺機能が極めて悪く (VC 1.4 l, %VC 39.1%, FEV 36.2) 左 B2ab の扁平上皮癌に対して他施設で放射線療法を受け、再発のために我々の施設に紹介された症例であった。PDT 後 16 ヶ月後に低肺機能のために死亡し、解剖の結果、治療病巣での腫瘍の消失が確認されたものの治療部位の末梢側に腫瘍の残存あるいは再発が粘膜表面、粘膜下に確認された。この症例は病巣が左 B2ab とその末梢であったためにその末梢側は内視鏡的に確認できなかったために治療が不十分であったものと考えられた。(図 1)。他の

死亡例は死亡直前の胸部 X 線学的検索及び内視鏡的検索によって再発はみられなかった。

生存例は現在最長 53 ヶ月であるが、全例再発なく経過している。図 2 は症例番号 11 の 58 才、男性の右 B7 に発生した早期扁平上皮癌であるが、PDT 後 16 ヶ月経過したが再発の徴候はみられなかった。

PDT 後の手術例を表 3 に示した。手術摘出標本による病理組織学的検索によって 12 例中 3 例に腫瘍の完全消失が得られたが、他の 9 例は腫瘍残存が確認された。腫瘍残存が認められた症例はいずれも治療病巣の末梢側 (未治療) 粘膜及び治療病巣での粘膜下に認められたものであった。図 3 は表 3 における症例番号 1 の 50 才、男性の左主気管支から上区支に広がった表層肥厚性の扁平上皮癌症例であるが、治療病巣での腫瘍の消失は認めたもののレーザー光線照射困難な上区支内側壁及び末梢側の粘膜に腫瘍の残存を認めた。

病巣の広がりや治療成績の関係をみると、腫瘍の完全消失は 16 病巣に得られたが、これらはい

図2 表2の症例番号11 右B7の扁平上皮癌 左上：治療前
左下：治療1日後 右上：治療6ヶ月後 右下：治療1年後

図3 表3の症例番号1、病巣の拡がりは左主気管支から
左上区枝に表層性に広範囲に認められた。

CASES ENDOSCOPICALLY SUGGESTIVE OF EARLY STAGE LUNG CANCER

TMC, JULY 31, 1985

表 1

TOTAL NUMBER OF CASES	26(27)*
AGE DISTRIBUTION	36-82
SEX	MALE 25, FEMALE 1
HISTOLOGY	ALL SQUAMOUS CELL CARCINOMA
ENDOSCOPIC FINDINGS:-	
GRANULAR, SUPERFICIAL TYPE	20
PROTRUSION TYPE	7
AREA AND VOLUME OF LESION:-	
GRANULAR, SUPERFICIAL TYPE	1×0.5-5.3×2cm
PROTRUSION TYPE	0.2×0.2×0.2-1×0.5×0.5cm
INOPERABLE	8
SURGERY REFUSED	6
SURGERY PERFORMED	12 () * FOCI

0.8のアルゴン・レーザー、375-08のダイ・レーザー、Cooperlasersonic 770D, Marubun Σ 800)照射を行った。照射波長は630nmで照射出力は平均100~200mW/cm²、照射時間は平均20分間であった。病巣への総熱量は単位面積当りのJoule数で表わした。

臨床例

現在までに26例(27病巣)の早期肺癌が本法で治療された。年齢分布は36才~82才で、性別では男性25例、女性1例であった。組織型はすべて扁平上皮癌であった。これらの病巣の内視鏡所見は顆粒状または表層肥厚性のものが20病巣、隆起性のものが7病巣であった。病巣の拡がりまたは大きさは治療前に内視鏡的に計測したもので厳密には正確さに乏しく、手術例では摘出標本の治療後病巣からの面積も参考にした。顆粒状または表層肥厚性のものは1×0.5~5.3×2cm²で隆起性のものは0.2×0.2×0.2~1×0.5×0.5cm³であった。腫瘍病巣の全容が内視鏡的に把握で

きたものは12例で、腫瘍の末梢側が確認できなかったもの及びレーザー光線照射が部分的に不可能であったものが14例あった。12例に対しては光線力学的治療(PDT)後に手術を施行したが、これらは病巣の全容把握が困難であった症例と光線照射が不完全であった症例であった。

14例は非手術例であったが、これらは低肺機能による手術不能例が8例、手術拒否例が6例であった。腫瘍病巣の完全把握のできなかった症例には放射線療法を追加した(表1)。

結果及び考察

低肺機能などによる非手術例に対してはPDT後内視鏡的に経過を観察した。PDTによる腫瘍の消失は14例全例に得られた(表2)。治療仕事量は180Joules/cm²~600Joules/cm²で平均265Joules/cm²であった。このうち経過中に再発のみられたものは症例番号5.8の2例で、6.8は再発確認時に手術を施行したが、術後の肺感染症で死亡した。経過観察中死亡例は6例であるが、

Therapeutic results of PDT in inoperable early stage lung cancer cases

表 2

Case No.	Age	Sex	Location of the tumor	Histologic type	Reason for PDT only	Combined therapy	Survival	Prognosis
Group I								
1. J.M.	74	M	R.B ² _b	Sq. ca.	Refused surgery		46 months	Dead
2. K.O.	76	M	L.B ¹⁰ _a	"	Poor pulm. func.	Chemo Immuno	31 "	Dead
3. T.O.	59	F	R.u.lobe br.	"	"	Chemo	53 "	Alive
4. S.K.	70	M	R.u.lobe br.	"	"		33 "	Dead
5. M.C.	62	M	L.B ¹⁺² ab	"	"		16 "	Dead
6. T.K.	70	M	R.u.lobe br.	"	"		40 "	Alive
7. Y.K.	62	M	L.B ¹⁺²	"	Refused surgery	Chemo	39 "	Alive
8. E.A.	71	M	L.B ³	"	"	"	23 "	Dead
9. S.H.	70	M	R.u.lobe br.	"	"	"	5 "	Alive
10. T.O.	75	M	L.B ¹⁺²	"	Poor pulm. func.	Radiation	5 "	Alive
Group II								
11. T.U.	58	M	R.B ⁷	"	Refused surgery		16 "	Alive
12. Y.S.	81	M	L.l.lobe br.	"	Poor pulm. func.	Chemo	16 "	Dead
	82		R.B ⁷	"	"	"	2 "	
13. T.K.	58	M	L.B ⁹	"	Refused surgery		11 "	Alive
14. T.K.	41	M	L.u.div. br.	"	"		7 "	"

N.B. : Sq. ca. ; squamous cell carcinoma, u.lobe ; upper lobe,
 * Died of C.O.P.D., pulm. func. ; pulmonary function,
 * * Died of cerebral infarction * * * prostatic carcinoma
 Chemo ; chemotherapy, Immuno ; immunotherapy

Group I : Biopsy(+), Cytology(+)
 Group II : Biopsy(-), Cytology(+)

JULY 31, 1985 TMC

Therapeutic results of PDT in resected early stage lung cancer cases after PDT

表 3

Case No.	Age	Sex	Location of the tumor	Histologic type	Result	Combined therapy	Survival	Prognosis
1. Y.A.	50	M	L.u.lobe br.	Sq.ca.	SR	Chemo	53 months	Alive
2. T.F.	54	M	R.B8	"	SR	"	42 "	"
3. S.N.	74	M	L.B1 + 2	"	CR	Immuno	41 "	"
4. B.N.	70	M	L.u.lobe br.	"	SR	Radiat.	30 "	"
5. K.S.	62	M	L.B1 + 2ab	"	CR		30 "	"
6. T.I.	70	M	R.B1a	"	SR		16 "	"
7. K.N.	65	M	R.B ₃ bii	"	SR		15 "	"
8. S.M.	36	M	R.u.lobe br.	"	CR		11 "	"
9. N.Y.	54	M	R.B ₆	"	SR		11 "	"
10. T.M.	81	M	R.mid.lobe br.	"	SR		9 "	"
11. Y.O.	58	M	R.B ₁₀	"	SR		3 "	"
12. K.O.	75	M	L.u.lobe br.	"	SR	Immuno	3 "	"

N.B. : u.lobe ; upper lobe, Sq. ca. ; squamous cell carcinoma,

JULY 31, 1985 TMC

ずれも1気管枝内に限局した小病巣例であった。腫瘍の残存及び再発例の11例はいずれも病巣が2気管枝以上に亘っていた症例と垂々区域枝の内視鏡の挿入不可能な末梢気管支発生例の症例であった。

また腫瘍の完全消失が得られなかった他の理由は照射困難な部位に発生した病巣、粘膜下病巣での直角照射のできなかった病巣、気管支軟骨外層に浸潤した病巣などであった。

本法は未だ解決せねばならない多くの問題点を有している。その1つにヘマトポルフィリン誘導体の問題がある。HpDの腫瘍親和性、毒性及び安全性については満足できるが、HpDのSoret帯が400nm前後にあることから組織透過性に優れた630nmのアルゴン・ダイ・レーザーの吸収率が悪い点、HpDの腫瘍内分布状態が均一でない点などから、現段階でのPDTには早期癌といえども自づと限界がある。

したがって上記の如く26例(27病巣)のPDT結果から現段階での早期肺癌に対するPDTの適応は、1.転移のない表層性の扁平上皮癌(上皮内癌)で内視鏡的に腫瘍の全容が把握でき1気管支内に限局した小病巣が厳密の意味での適応症となる。2.比較適応は腫瘍の全容が内視鏡的に把握でき、腫瘍の浸潤範囲が気管支軟骨層内に限局する病巣である。

現在、HpDに代る光感受性腫瘍親和性物質が開発中である。たとえばフェオホーバイドなどは励起波長も長く治療はHpDに比較し優れた効果が期待されているし、一方レーザー装置も従来の連続波であるアルゴン・ダイ・レーザーに代って断続波である金レーザーやエキシマ・ダイ・レーザーが開発されようとしており、将来PDTの適応は一層増すものと考えられる。

本研究の一部は厚生省がん助成金、文部省科学研究費に依った。

文献

- 1.早田義博：肺癌とレーザー、日本胸部臨床40：388-389、1981。
- 2.小中千守他：レーザーと癌治療、診断と治療72：268-271、1984。
- 3.加藤治文他：レーザーによる癌治療、日本臨床42：727-732、1984。
- 4.加藤治文他：ヘマトポルフィリン誘導体とレーザー光線による癌の診断と治療、月刊薬事26：181-187、1984。
- 5.加藤治文他：光感受性物質を用いたレーザー光線による癌の診断・治療、現代の診療、24：30-37、1982。
- 6.高橋智他：フェオホーバイドa負荷生体細胞に対するレーザー光励起光化学効果、1-重項酸素分子生成と培養ガン細胞への効果、第4回日本レーザー医学会総会抄録集、p60、1983。
- 7.中島進他：積層型dimer構造を有する腫瘍集中性物質の開発とこれを用いた新しい診断、治療装置の展望、第43回日本癌学会総会記事、p446、1984。
- 8.西宮克明他：レーザー診断装置を用いたマウス移植腫瘍及びマウス臓器に於けるヘマトポルフィリン誘導体(HpD)の集積性の検索、第43回日本癌学会総会記事p447、1984。
- 9.加藤治文他：肺癌に対する光化学療法の問題点とその対策、日本レーザー医学会誌5(3)：103-108、1985。