光線力学的治療法による癌治療

奥仲 哲弥*・加藤 治文*

(1996年6月21日 受理)

Photodynamic Therapy for Malignant Tumor

Tetsuya OKUNAKA* and Harubumi KATO*

(Received June 21, 1996)

Photodynamic therapy (PDT) is an experimental cancer treatment modality that selectively destroys cancer cells by an interaction between absorbed light and a retained photosensitizer. A wide variety of malignancies have been treated by this method and according to the worldwide literature, over 3000 patients have been treated thus far with photodynamic therapy. The applications of PDT via endoscopy have been investigated in our laboratory since 1978, and the therapeutic effectiveness of this technique was demonstrated in our canine tumor model. PDT has been applied clinically since 1980 at Tokyo Medical College in a total of 390 patients including 240 patients with lung cancer, and 24 with esophageal cancer. Results were extremely good especially for endoscopically early stage lung cancer. Complete remission, which means no evidence of tumor endoscopically, cytologically and histologically, was obtained in 79 lesions out of 95 lesions (83.2 %) of early stage lung cancer.

Key Words: Photodynamic therapy, Photofrin, Early stage cancer, Excimer laser

1. 緒 言

近代医学の発達にもかかわらず、癌による死亡は依然として死因のトップに位置し、しかも肺癌などの予後不良癌が急増してきている。近年発癌における遺伝子の果たす役割の解明、早期癌診断技術の進歩、外科手術療法の進歩など治療成績の向上につながるいくつかの手段が発達したが、進行癌の治療成績はいまだ不良であ

る。多様化する癌症例に対し、従来行なわれてきた療法には限界が生じてきており、新しい理論に基づいた治療法の確立が期待されている。その一つとして、内視鏡レーザー治療、中でも光線力学的治療法：Photodynamic therapy (PDT) は腫瘍選択的で、低侵襲な治療法として注目されている¹⁾。我々の教室では1978年から基礎実験を開始し、1980年からPDTの臨床応用を行っている²⁾。1996年5月までに240例の肺癌症例を中心

* 東京医科大学外科 (〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1)

* Department of Surgery, Tokyo Medical College (6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160)

に喉頭, 食道, 胃, 子宮頸部, 膀胱の各部の癌において, 計390例に対しPDTを施行してきた。本稿ではPDTの原理と方法並びに各臓器癌に対するPDTの適応と成績について述べる。

2. 光線力学的治療法(PDT)の原理

光感受性物質は光線に暴露されると光エネルギーを吸収し, 励起状態(一重項状態)に転位する。この励起状態は不安定なため一部はエネルギーを放出(蛍光)しつつ基底状態に遷移する。他方はエネルギーを無輻射的に三重項状態に遷移する。この状態(励起三重項状態)から 1) さらに燐光を発しながら基底状態に復帰する過程, 2) 電子の移動により free radical を生成する過程 (TYPE I), そして, 3) エネルギーを組織内の溶存酸素に転写することにより, 一重項酸素や活性酸素 (superoxide) が産生される過程 (TYPE II) の三系統が存在する。TYPE I 反応の結果生じた free radical は酸化反応をおこし free radical chain reaction を誘発すると考えられ, TYPE II 反応の結果生じた活性化酸素は細胞内呼吸に障害を与え, 細胞を変性・壊死に陥らせると考えられており, TYPE II 反応がPDTの主体であると考えられている。これらの反応はある程度の濃度の光感受性物質を取り込んだ腫瘍細胞にみられるものであり, 腫瘍組織よりも光感受性物質の代謝が早い正常細胞にはほとんど影響を及ぼさない³⁾。

腫瘍親和性光感受性物質として多数の物質が検討されてきたが, 生体に対し毒性が少なく, 変異原性がなく, しかも腫瘍組織に親和性を有する物質としてヘマトポルフィリン誘導体(HpD)が臨床応用されてきた。HpD は塩酸ヘマトポルフィリンを酢酸と濃硫酸で処理して作られた物質である。HpD は, 近紫外部 (360~410nm) に Soret 帯と呼ばれる強い吸収帯を, また可視部 (506, 538, 565, 610nm) に Q 帯と呼ばれる弱い吸収帯をもっている。腫瘍内に取り込まれた HpD を Soret 帯の光で励起すると 630nm と 690nm に二峰性のピークをもつ特有のスペクトルが観察され, これが癌病巣の局在を診断する根拠となる。現在では, HpD のポリマーでより腫瘍集積性の高い Photofrin が使用されている。Photofrin

とエキシマ・ダイ・レーザーを用いた PDT は, 1996年10月に厚生省の認可をうけ, 1997年4月に保険適用を受けた。これにより症例の増加が見込まれている。

3. レーザーおよび照射方法

Photofrin をレーザー照射の48時間前に2.0mg/kg の割合で静注する。Photofrin は腫瘍組織には正常組織のおよそ4倍取り込まれ, 且つ48時間以上停滞する特性がある。正常組織は肝・腎を除き24時間以内に排泄されるのでこの時間差を利用して腫瘍を選択的に治療できる。正常組織と腫瘍組織では Photofrin の排泄に相違が生じる機序は, 現在までのところ解明されてはいないが, 正常組織よりも腫瘍内に Photofrin が長時間存在するために, PDT は周囲の正常組織に与える影響が少なく, 腫瘍を極めて特異的に変性, 壊死させることが可能となる。Photofrin は肝, 消化管より排出され, 毒性はないが, 唯一の合併症として日光過敏症がある。このため, Photofrin 投与後2~3週間は直射日光を避け, 必要に応じて日焼け止めクリームの塗布等を勧めている。

Photofrin は, 組織透過性の比較的高い630nmの赤色光線で励起される。レーザー光は直径400 μ m の石英ファイバに誘導され, 気管支ファイバスコープの生検チャンネル内を通して病巣に照射する。病巣照射法には, 腫瘍表面から一定の照射距離をおいて行う表面照射法とクオートファイバを腫瘍内に穿刺して行う腫瘍内照射法がある。一般に表層浸潤型早期癌に対しては表面照射法を行うが, 垂直方向にレーザーが照射可能な場合はレンズ付きファイバを, また接線方向に腫瘍が存在するときはシリンドリカルファイバを用いるなど, 病巣の大きさ, 部位によって使い分けている。一方, 気管支を閉塞するような進行した腫瘍に対しては腫瘍内照射法が効果的であるが, いずれの場合でも平均仕事量は200J/cm²以上を基本としている⁴⁾。

630nm の赤色光を発生するレーザー装置としては, 連続波であるアルゴン・ダイ・レーザーが広く用いられてきたが, 最近では断続波であるエキシマ・ダイ・レーザーを主に使用している⁵⁾。

断続波であるエキシマ・ダイ・レーザーは、連続波であるアルゴン・ダイ・レーザーと比べ、ピーク出力が高いため Photofrin の高密度励起状態が過渡的に発生し、その結果、組織透過性が増大する。従ってアルゴン・ダイ・レーザーでは組織深達度が5～8mmであったが、この効果によりエキシマ・ダイ・レーザーでは10～15mmの深達度が期待できる⁶⁾。

4. 臨床成績

4.1 声帯癌に対するレーザー治療

当施設でPDTを施行した声帯癌は14例で、男性13例、女性1例である。年齢は47才から79才、平均61.9才であった。14例中13例が手術ならびに放射線治療を初回治療として拒否し、PDTを希望した症例で、残り1例は放射線治療後の残存病巣に対してPDTを行った。病期は喉頭癌のTNM分類で、T_{is}N₀3例、T_{1a}N₀6例、T_{1b}N₀1例、T₃N₀2例、T₃N₂2例であった。治療効果判定は、内視鏡的、病理学的、細胞学的に行い、抗腫瘍効果は3つのカテゴリーに分類された。Complete remission (CR)は、内視鏡的にも、組織細胞学的にも全く腫瘍の残存を認めないもの、Partial remission (PR)は、腫瘍体積が肉眼的に50%以上の縮小を認めたものを、また、腫瘍の縮小が50%に満たないものをNo remission (NC)とした。声帯癌に対する治療効果は、T_{is}、T_{1a}、T_{1b}各症例合わせて10例中9例(90%)にCRが得られた。このうち4例は1回のPDTでCRを獲得できず2回PDTを行なっている。また、PDTでCRを得た9例中5例に治療の完璧をきたす目的で放射線治療を追加している。PRだった1例は、2回目のPDTを拒否したため、放射線治療を追加し、最終的にCRを得た。このうち他病死した1例を除き9例が3-60カ月生存中で再発を認めていない。T₃N₀症例2例中1例はPRであったため、放射線治療を追加したが、1例はPDTのみでCRを獲得している。

早期声門部喉頭癌症例に対しては通常放射線治療が第一選択とされ、T₁症例においては80-90%に上る高い制御率が得られていると報告されている⁷⁾。またNd:YAGレーザーあるいはCO₂

レーザーを用いた腫瘍焼灼法も優れた効果を示し、T_{is}、T_{1a}症例では100%の制御率を獲得したとの報告もある⁸⁾。再発例に対しては喉頭全摘術が最も確実な方法と考えられてきたが、機能温存という観点からレーザー治療の需要は増加することが予想される。一方、声帯癌に対するPDTの報告はほとんどなく、我々の症例自体も少ないため適応等に対する結論を出すのは尚早と考える。しかしT₁以下の症例では9例中8例(89%)にCRが得られた事は今後に期待を抱かせるものであった。またPDTは局所麻酔下で安全にかつ繰り返し行なうことができ、他の治療を妨げない利点がある。またT₃症例にもCR例が存在し、今後ファイバの選択など照射方法を工夫することで適応は広がると考える。

4.2 食道癌に対するPDT

切除、バイパスおよびブジーやプロステーゼ等の拡張術を含む外科的治療、化学療法および放射線治療と集学的治療を行っても食道癌の治療成績は満足の行くものではなく、5年生存率は5%に満たない。我々は、早期食道癌に対する根治目的、および進行癌に対する姑息的手段としてPDTを試みてきた。1982年よりPDTを施行した食道癌症例は24例で、男性21例、女性3例、年齢分布は50～84才(平均70歳)、組織型は全例扁平上皮癌であった。症例は腫瘍がm癌あるいはsm癌であることを内視鏡的評価および生検、内視鏡エコー、CTによって判定し、表層型早期食道癌あるいは浸潤型進行癌に分類された。治療効果は声帯癌と同様の判定基準に従ったが、進行癌における治療前後のQOLの改善度は、KrasnerのDysphagia gradeによって評価した。

表層型早期癌症例は9例で、この内7例がPDT単独あるいはPDT+放射線の追加照射によって治療された。患者はいずれも低肺機能あるいは手術拒否によってPDTを第一選択としたが、この内2例はPDT施行後スキップと思われる残存病巣が確認され、外科治療を行っている。9例中7例にCRを獲得し、24-95カ月間生存中である。一方、進行癌症例は15例で、15例中10例は手術不能と判断し、PDT単独あるいはPDT+放射線の追加照射によって治療されたが、他の5例は

PDT後に外科切除を行っている。全て症例で部分寛解(PR)を獲得し、dysphagia gradeは平均4.0から2.8に改善した。

食道癌に対するPDTの適応としては上記のように1)早期表層浸潤癌だが、低肺機能等の理由で手術不能となった症例における根治治療、2)他治療後に発生した表層再発癌に対する姑息的治療、3)進行癌に対するQOLの改善を目的とした姑息的治療がある。早期癌における完全寛解率78%と言う数字は、早期癌に対する本治療の将来性を示唆した。また本治療は他の治療と比較し、治療後他の治療を妨げないという利点があることから、進行癌の姑息的治療や、再発癌の局所治療として第一選択に十分なり得ると考えた⁹⁾。

4.3 肺癌に対するPDT

PDTを施行した肺癌症例は240例(283病巣)で、男性226例、女性14例で、年齢分布は36～85才であった。臨床病期は早期癌75例、I期34例、II期10例、III期97例、IV期24例であった。治療効果は、全体で完全寛解(CR)が112病巣(39.6%)に得られ、部分寛解(PR)は168病巣(59.4%)、無効(NR)は3病巣(1.0%)であった。また、現在評価可能な75例(95病巣)の早期癌に対する治療成績では、CRが79病巣83.2%に得られ、現在71例が3～176ヶ月disease freeである。このうち、病巣の長径が1cm以下の群のCR率は94%であり、長径2cmを越える群では37.5%と有意に差を認めた。また、内視鏡的に末梢が確認できた症例はCR率が87%であったのに対し、末梢が確認できなかった症例の71.4%を有意に上回った。

また、肺癌治療例中、進行癌に対し気道開口を目的にPDTを行なったのは81病巣で、症例の詳細は78例81病巣中、男性72例、女性6例で、年齢分布は41歳から84歳で、平均65歳であった。組織型別では、扁平上皮癌が65病巣と圧倒的に多く、ついで腺癌9病巣、小細胞癌4病巣、大細胞癌2病巣、転移性肺癌1病巣であった。PDTにおける開口効果は、開口率50%以上を有効と判定した。気道閉塞を伴うような進行肺癌に対するPDTの報告は我が国ではほとんどなく、本領域ではNd:YAGレーザーが第一選択として持ち

Fig. 1 77-year-old male early stage lung cancer case. A tumor was located left B and PDT was performed (right). Complete remission was obtained (right).

いられてきた。しかし欧米では、PDTはむしろ進行癌に対する姑息的治療として確立されつつあり、緊急性を伴った気道開口目的以外では、PDTを第一選択とする施設もある¹⁰⁾。PDTの長所、短所をNd:YAGレーザー治療と比較すると、PDTは、腫瘍のみを選択的に破壊するので技術的に平易であり、穿孔等の重篤な合併症の危険が少ない反面、反応に時間を要し、壊死物質を排除するため、頻回のトイレットが必要であるという短所がある¹¹⁾。

症 例

症例は、77歳男性、胸部X線写真陰性、喀痰細胞診陽性にて気管支鏡検査施行し、右上葉B²_{a,b}のspurに隆起性病変を認めた。生検の結果、早期中心型扁平上皮癌と診断され、PDTを施行し、CRを得た。写真左がPDT前、右が治療後2カ月のものである (Fig. 1)。治療後18カ月を経過したが再発の兆候はない。

5. 考 察

PDTは腫瘍親和性光感受性物質を励起光線により活性化し、腫瘍細胞を壊死させる方法で、既に全世界で3000以上の症例に対し臨床応用されている⁴⁾。

我々の施設でも1980年よりPDTの臨床応用を開始し、特に早期肺癌においては、PDT単独で65%の完全寛解を達成し、低肺機能患者の早期癌治療の第一選択になりつつある。日本におけるPhotofrin (Quatlogic Inc., Canada)を用いた早期癌に対するPDTの臨床成績が発表され、85-89%のComplete Responseを示す高い治癒率が示された^{12, 13)}。厚生省がん研究助成金による研究(加藤班: レーザー光線による光線力学的治療法の研究)において、PDTの早期肺癌に対するPhase III studyを多施設共同で行なった結果、腫瘍の長径とPDTによる治療効果の関係が明らかにされた。即ち、腫瘍の長径が2cm以内の腫瘍であればPDTにより完全寛解が期待できるが、4cm以上になると現時点ではPDTのみによる治癒は困難である。また腫瘍の長径が1cm以下であれば、PDT

の治療線量にかかわらず治癒が期待できる。

またPDTの合併症である皮膚光過敏症については、2週間直射日光は避ける必要はあるが、通常の室内光では全く問題ない。逆に副作用が日焼けだけであると言うことは対象疾患が悪性腫瘍であることを鑑みれば、minimumな副作用と考えられる。現に、欧米ではPDTは外来で行なわれており、日焼けを理由にPDTを躊躇すべきでない事を強調したい。

最近では、Photofrinより以上に腫瘍集積性に優れ、日焼けの副作用がなく、また組織透過性のより高い長波長側でのレーザー励起が可能な新しい光感受性物質の開発が進んでいる。これらの新規光感受性物質として、クロリン系のATX-S10、クロリンe6 (NPe6)、フタロサイアニン系のアルミニウムフタロサイアニン、またパーピュリンという物質が開発され将来の臨床応用に期待が持たれている。ATX-S10はクロリン環にアスパラギン酸を結合させた物質で、398nmのsoret帯と664nmのQ帯を持つ。静注後6時間で最大腫瘍集積を見せ体内からの排泄も速やかであり皮膚障害も少ないので外来投与の可能性も期待される。また放射線による励起も実験的に試みられ、単独放射線照射と比較して有意に生存率を高めることが確認されている。NPe6も同様にクロリン環にアスパラギン酸を結合させた物質で、664nmに吸収帯を持つ¹⁴⁾。日本でも既にPhase I studyが進行中であり、将来Photofrinに替わる第二世代の腫瘍親和性光感受性物質として期待されており、また動脈硬化に対する診断治療薬としての応用も検討されている (Fig. 2)。利用さ

Fig. 2 Chemical structure, absorption and fluorescence spectra of NPe6.

れるレーザーも、初期にはアルゴン・ダイ・レーザーのみであったが、より高エネルギーで組織深達性のよい金蒸気レーザー、エキシマ・ダイ・レーザーが開発されてきた。1993年には、安価で軽量のダイオードレーザー(松下産業機器)や出力波長が変更可能なNd:YAG OPO レーザー(石川島播磨重工)が相次いで開発されPDTへの応用に向け、現在基礎実験が行われている最中である。半導体レーザーは、ペインクリニック等で臨床応用されてきたが、低出力、長波長のため従来の光感受性物質を用いたPDTへの応用は不可能であると考えられてきた。しかし、664nmの波長100～500mW/cm²という比較的高出力を持つ半導体レーザーが開発され、前述したような同部(664nm)に吸収帯を持つ新しい光感受性物質(NPe6)と組み合わせてのPDTの可能性が出てきた。当施設においてこの基礎実験は進行中で、臨床応用に充分可能な好結果が得られており今後期待される。半導体レーザーは、大きさ50×20×40cm³、重量は20kgと小型であり持ち運びが可能である。また、従来のレーザー装置と比べ、出力、波長が安定している事、半値幅が狭い事、操作が簡便である事、メンテナンスフリーである事など多くの優れた点を有している¹⁵⁾。Nd:YAG OPO (Optical Parametric Oscillator) レーザーは、620nm～680nmまでの範囲で出力波長を容易に変更することが可能なパルスレーザーである。Photofrinを初めとし、組織透過性のより良い長波長側でのレーザー励起が可能な、次世代の光感受性物質へ対応が可能で、エキシマ・ダイ・レーザーに替わる将来のlaser delivery systemとして期待されている¹⁶⁾。

PDTの臨床応用が開始されて以来すでに13年が経ち、早期肺癌の治療に対する有効性は証明されている。一方最近ではNd:YAG レーザーとPDTの併用治療も試みられはじめており、その治療病巣の適応の拡大が期待されている。今後、診断技術の進歩並びに社会の高齢化を鑑みると、従来の治療法では対応できない症例や、quality of

lifeを考慮すべき症例の増加が予想され、レーザー治療の適応症例は益々増加すると考える。

参考文献

- 1) T. J. Dougherty, G. Lawrence, J. H. Kaufman et al.: J. Natl. Cancer. Inst. **62** (1978) 231.
- 2) Y. Hayata, H. Kato, C. Konaka et al.: Chest **81** (1982) 269.
- 3) P. J. Bugelski, C. W. Porter, T. J. Dougherty: Cancer Res. **41** (1981) 4606.
- 4) H. Kato, C. Konaka, K. Kinoshita et al.: Gann Monograph on Cancer Research **37** (1990) 139.
- 5) H. Yamamoto, H. Kato, T. Okunaka et al.: Lasers in the Life Sciences **4** (1991) 125.
- 6) T. Okunaka, H. Kato, C. Konaka et al.: Jpn. J. Cancer Res. **83** (1992) 226.
- 7) 千葉敏彦, 橋本省, 高坂知節: 喉頭 **5** (1993) 160.
- 8) 大前由紀夫, 井上鉄三, 中之坊学, 他: 第12回日本レーザー医学会大会論文集 (1991) 64.
- 9) T. Okunaka, H. Kato, C. Konaka et al.: Surg Endoscopy **4** 150.
- 10) J. S. McCaughan, T. E. Williams, B. H. Bethel: Lasers Surg. Med. **6** (1986) 336.
- 11) 奥仲哲弥, 加藤治文, 小中千守, 他: 気管支学 **15** (1993) 733.
- 12) H. Kato, T. Horai, K. Furuse et al.: Photodynamic therapy for cancers: Jpn J Cancer Res. **84** (1993) 1209.
- 13) K. Furuse, M. Fukuoka, Kato. et al.: J. Clin. Oncol. **11** (1993) 1852.
- 14) J. S. Nelson, W. G. Roberts, J. W. Berns: Cancer Res. **47** (1985) 4681.
- 15) T. Katsumi, K. Aizawa, T. Okunaka et al.: Jpn J. Cancer Res. **85** (1994) 1165.
- 16) T. Udagawa, K. Inoue and S. Fukutomi: J. Jpn Laser Med. **16** (1995) 25.