



Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers : Clinical trial of three patients with squamous cell carcinoma of the tongue

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田中, 秀生 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1242

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 389号	学位授与年月日	平成15年 3月26日
氏名	田中秀生		
論文題目	<p>Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers: Clinical trial of three patients with squamous cell carcinoma of the tongue (回転移動式光ファイバーによる組織内光線力学療法：舌扁平上皮癌の3症例への臨床応用)</p>		

博士(医学) 田中秀生

論文題目

Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers: Clinical trial of three patients with squamous cell carcinoma of the tongue

(回転移動式光ファイバーによる組織内光線力学療法：舌扁平上皮癌の3症例への臨床応用)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

光線力学療法(PDT)は光感受性薬剤とレーザー光による光化学反応を利用した悪性腫瘍の治療法である。すなわち、投与した薬剤は特定波長のレーザー光を照射することで励起状態となり、一連の反応後活性酸素種を発生し殺細胞効果を示す。本療法は、薬剤が腫瘍組織に親和性を有するため選択的治療が可能と考えられており、周囲健常組織の傷害が少なく機能と形態の温存が期待できることから頭頸部領域での応用が報告されている。

われわれは、初期口腔癌が本療法のよい適応であると考え、舌癌の2例に対しPDTを行ったが、1例で再発を経験した。この症例では、治療後の腫瘍部表面は正常粘膜に覆われており、その深部に再発があったことから、十分なレーザー光が到達しない深部に腫瘍が残存したものと考えた。このことは、PDTが口腔の浸潤癌に対して不十分な治療法であることを示唆する結果であり、浸潤領域を含めた病変全体にレーザー光を照射することが重要と考えた。そこで、この問題を解決するために組織内PDTを検討し臨床応用して、治療効果を検討した。

〔患者ならびに方法〕

患者：患者は舌扁平上皮癌の3例で、内2例はTNM分類T2であり、以前同部に対し放射線治療と化学療法を受けたが腫瘍の再発があったもので、1例はT1の新鮮例であった。3例とも手術を拒否し、本人の同意を得て組織内PDTを行った。

光感受性薬剤および光源：薬剤はポルフィマーナトリウム2.0mg/kgを静注投与し、レーザー光源としてはエキシマダイレーザーを使用した。

導光法：レーザー光を組織内に直接導くために、舌癌の高線量率組織内放射線治療に使用するマイクロセレクトロフレキシブルチューブ(以下チューブ)を腫瘍に刺入し、これにコア径600 μ mの石英ファイバーを挿入し導光した。ファイバー先端は長軸に対し側方に出力するよう加工し、これを回転移動することによりチューブ周囲にレーザー光を照射するよう調整した。ファイバーの回転速度は20rpmで、移動速度は45mm/minとした。

術式：薬剤投与48時間後、舌神経伝達麻酔下に外套付きステンレス針を腫瘍を貫くよう刺入し、外套をガイドにチューブを留置した。刺入は腫瘍長軸方向に舌前方から行い、各チューブ間隔は1cmとして浸潤領域を含めた腫瘍全体にレーザー照射出来るよう設置した。チューブ設置後、パルスあたりエネルギー2.5~4mJ、繰り返し周波数80Hz、照射量100J/cmの条件でレーザー照射を行った。

〔結果〕

3例中2例で著効(CR)、1例で有効(PR)であった。CRの2例は治療後13か月の経過観察期間に再発

を認めていない。

経過としては、施術後約1週間で腫瘍の壊死性変化があり、続いて約2週間で壊死組織の分離、脱落がみられた。壊死組織の脱落後は創傷治癒に向かい、出血や舌運動障害、味覚障害などの副作用はみられなかった。

[考察および結論]

現在のPDTは、腫瘍表面からレーザー照射する方法が一般的であるが、光の組織透過性の問題から十分なレーザー光が届かない深部では効果が期待できない。このため、本法の有効範囲は照射部表面から10mm以下と報告されており、適応がかなり制限される。レーザー光の到達深度は光源、導光法の他、解剖学的特徴や病変の特徴などの複数の要因に影響されるため、より確実な治療効果を得るためにはレーザー光の組織透過性のみによらず標的とする領域に確実にレーザー光を到達させる方法を検討する必要がある。そこで、皮下の腫瘍への応用法として報告のある組織内PDTに着目した。組織内照射法として他にシリンドリカルディフューザーを使用した方法があるが、これに比較した本法の利点は、導光ファイバーが組織に直接触れずにレーザー照射を行えることである。このため、ファイバー先端への血餅や炭化物の付着を防止でき、照射光の損失を少なくできる。PR症例では施術から1か月後に腫瘍の再発を認めたが、その臨床所見から、以前表面照射PDTで経験したような腫瘍底部ではなく、辺縁部に腫瘍が残存したものと判断した。このことから、チューブの設置位置や本数を適正にすればCRを得ることができたものと考えている。

悪性腫瘍境界部の浸潤様式は複雑であり、手術の際も予測に反して切除部断端に腫瘍細胞が存在することがあり、局所再発の原因となる。舌癌では、臨床的に判断した腫瘍境界から10mmを超えて浸潤している場合の多いことが知られているため、比較的浅いと判断した病変に対しても組織内照射法を選択するのが良いと考える。本法は、解剖学的にチューブの刺入が可能であれば、ある程度大きな病変に対しても適用できると思われる。

われわれの行った組織内光線力学療法は舌癌原発巣に対し有用な治療法であり、さらに既存の治療法と適正に併用すれば、手術のできない症例だけでなく進行癌への応用の可能性があると思われる。

論文審査の結果の要旨

光線力学的治療法(PDT)は光感受性薬剤を腫瘍に選択的に集積させ、レーザー光で薬剤を励起し、光化学反応を起こさせて腫瘍組織を壊死に陥らせる悪性腫瘍の治療法である。励起された薬剤は細胞内で活性酸素種を発生し、癌細胞に限らず、光感受性薬物を保有するすべての細胞に対して殺細胞効果を現す。薬剤が正常組織から排泄されて減少する一方、腫瘍には集積して、非腫瘍組織との間に明らかな保有量の差が生じた時間帯を選び、励起光を照射すると、選択的に腫瘍のみが壊死に陥ることを利用した方法で、本大学附属病院でも臨床ですでに治療が行われている方法である。

PDTは正常組織、壊死組織、血液等の光の透過性を妨げる物質があると、照射による腫瘍壊死効果が計画通り得られないことが多い。申請者は、臨床例で、正常組織で囲まれた腫瘍に通常のレーザー照射を行ったところ、その深部に再発を認めた。そこで申請者らは、深部の浸潤領域まで病変全体にレーザーを照射するためには、デバイスの工夫が必要と考えた。研究目的は、申請者らが考案作成したデバイスを用いて、深部組織内の腫瘍に対するPDTの効果を検討することである。

〔対象と方法〕

1. 患者：舌扁平上皮癌の患者3名を対象とした。そのうち2例はTNM分類でT2であったが、以前放射線化学療法を行い、その後再発のある例であった。他の1例は、T1の未治療例であった。3人とも手術療法を拒否したため、PDTが勧められ、十分なインフォームドコンセントのもとにPDTを計画し、3人が本治療法を受けることに同意した。年齢は50歳から67歳(平均56.6歳)で、男性1人、女性2人であった。
2. 導光法：舌癌の深部にレーザー光が到達するように、組織内放射線治療に用いられるマイクロセレクトロフレキシブルチューブ(以下チューブ)を腫瘍部に刺入し、これにコア径600 μ mの石英ファイバーを挿入して導光した。ファイバー先端は長軸に対して側方に光が出るように加工し、これを回転移動することによりチューブ周囲にレーザー光を照射可能とした。ファイバーの回転速度は20rpmで、移動速度は45mm/minとした。実験的に、この方法で直径16mmの壊死が得られることを確認した。
3. 術式：薬剤投与48時間後、舌神経伝達麻酔下に外套付きステンレス針を舌を貫いて刺入し、外套をガイドとしてチューブを腫瘍内に留置した。腫瘍の刺入は腫瘍の長軸方向に舌前方から行い、各チューブの間隔は1cmとして浸潤領域を含めた腫瘍全体に照射できるように設置した。チューブ設置後、チューブ内にファイバーを誘導し、パルス当たりエネルギー2.5~4mJ、繰り返し周波数80Hz、照射量100J/cmの条件でレーザー照射を行った。

〔結果〕

3例中2例において著効(CR)を示し、1例で有効(PR)であった。CRの2例は治療後13か月目の現在再発はない。

経過中、治療後約1週間で腫瘍の壊死性変化があり、次の約2週間で壊死組織が分離、脱落した。壊死組織の脱落後は創傷治癒に向かい、約1ヶ月で完全治癒した。その間、出血等の合併症および舌の運動障害、味覚障害などの後遺症はなかった。

〔考察と結論〕

申請者らは、本治療を臨床例に行う前に、動物を用いて研究を重ね、深部の腫瘍が十分壊死に陥ることを確認した。しかし、人の舌癌は従来の方法、すなわち表面から光を照射する方法では10mm以下の腫瘍壊死の深達しか得られないため、再発率が高く、治療効果が不十分であることに気付いた。申請者らはレーザー光を深部に導く必要性を考え、マイクロセレクトロンに用いられるチューブを利用してファイバーを誘導し、ファイバーの先端を加工することによりレーザー光を約85度側方に放射し、回転しつつ一定のスピードで移動することにより、深部の腫瘍に直径約16mmの壊死を起こすことに成功している。実際には1~3本のチューブを同時に留置し、そのチューブ内を移動することにより腫瘍の種々の大きさに対応できる計画を立てた。本方法は利点として、舌の運動障害、味覚障害、構語障害を残さないこと、手術拒否に対応できることが挙げられ、欠点としては治療後1ヶ月間の遮光が必要、正常組織が少々壊死に陥る等が挙げられる。今後、舌の腫瘍の浸潤範囲を明確にし、PDTの欠点が解決できるとさらに根治性、および適応が広げられるものと考えられ、本デバイスの開発の意義が高まるものと思われる。さらに、本方法により筋肉内、あるいは実質臓器内の腫瘍の治療への応用も可能となると考えられる。

審査委員会は舌深部にある癌のPDTに新しいデバイスを考案し、基礎実験の上、臨床例により成績を示したことを高く評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問をおこなった。

- 1) 光の透過性とむらについて
- 2) 細胞内に光感受性物質が入る機序
- 3) パルス波はなぜ深達するか
- 4) レーザーの種類による光の深達の違い
- 5) 組織内の光の透過を妨げる因子
- 6) 人の腫瘍に照射するときに工夫したこと
- 7) 舌癌の転移、浸潤の範囲の確認
- 8) 食事摂取の時期
- 9) 光感受性物質の正常細胞と腫瘍細胞での分布の違い
- 10) PDT 照射法の種類
- 11) 光感受性物質の種類、特徴
- 12) 光をより深く到達させる方法

これらの質問に対し申請者の解答は概ね適切であり、本研究での問題点を十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	中村	達		
	副査	寺川	進	副査	花井洋行