5-アミノレブリン酸による消化器癌に対する光線力学的治療と転移診断の検討

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2010-03-31
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 田中, 達郎, 今野, 弘之
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/848

様式C-18

研究成果報告書

5ーアミノレブリン酸による消化器癌に対する光線力学的治療と転移診断の検討

16591309

平成16年度～平成18年度科学研究費補助金
（基盤研究（C））研究成果報告書

平成19年5月

研究代表者　田中　達郎
浜松医科大学医学部講師

＜はじがき＞

今日診断技術の進歩により、消化管癌領域においては早期癌の割合が増加している。このためより低侵襲な局所療法の開発が必要である。この問題を解決するため、光線力学療法に新たな光増感剤を導入し、有害事象である光線過敏症の軽減を図ることとした。

研究組織

研究代表者：田中　達郎（浜松医科大学医学部講師）

研究分担者：今野　弘之（浜松医科大学医学部教授）

交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	1,300,000	0	1,300,000
平成17年度	1,000,000	0	1,000,000
平成18年度	1,000,000	0	1,000,000
総計	3,300,000	0	3,300,000

研究発表

田中達郎、近藤賢司、花井洋行: 胃がん内視鏡的粘膜切除術後遺残・再発に対する光線力学的治療の有用性. 第25回日本レーザー医学会総会　2004.

田中達郎、近藤賢司、今野弘之、花井洋行: 消化器悪性腫瘍に対する光線力学治療の現況と展望. 第27回日本レーザー医学会総会　2006. 11. 2.

研究成果

1．5-ALA・PDT の臨床研究

【対象と方法】下咽頭がん 1 名、胃癌 2 名。5-ALA30mg/kg を内服 4 時間後に病変に内視鏡下にレーザー照射（100 J/cm2）を行った。レーザー照射 4 週間後に肉眼、病理組織診断にて効果判定した。

【結果】下咽頭がん 1 例：PR, 胃がん 2 例：SD であった。有害事象として GOT, GPT が 200 代まで上昇し、改善まで 2 週間を要した。

【考察】CR が 1 例も得られず、胃癌には全く無効であった。文献等での検索では 5-ALA の用量を上げることで抗腫瘍効果の増強が期待できたが、肝酵素の上昇という有害事象が発現していたため、用量増加は不適当と結論した。以上の結果より 5-ALA の消化管癌への臨床応用は困難と判断した。

2. 5-ALA の抗腫瘍効果の基礎的検討

【材料と方法】（実験 1）ヒト胃癌（腺癌）株 MT-2 の小腫瘍塊（150mg）をヌードマウス背部皮下に移植し、移植 21 日目に対照群（N=10）と治療群（N=10）の 2 群に分ける。対照群には生理食塩水 0.1ml を、治療群には 5 －ALA を 300mg/kg/0.1ml を各々全身投与し、投与 3 時間後にエキシマダイレーザーを 100J 腫瘍部に一門照射した。1 週間後に動物を犠死させ、腫瘍重量を測定した。照射直前の推定腫瘍重量を基準に PDT による腫瘍退縮率を計算した。

（実験 2）フォトフリン PDT と抗腫瘍効果を比較するため、レーザーエネルギー量を変化させて抗腫瘍効果を検討した。レーザー照射エネルギーを 50J, 100J, 150J の 3 群（各群 N=10）を設定し、前回同様の MT-2 をヌードマウス背部皮下に移植後 PDT 治療を行った。

（実験 3）対照群、5－ALA 群、フォトフリン群（フォトフリン：20mg/kg 全身投与、投与 24 時間に 100J のレーザー照射）の 3 群（N=10 づつ）を設定した。

【結果】(実験 1)PDT7 日後の実測腫瘍重量は対照群 0.58g(0.5-0.64g)、治療群 0.26(0.12-0.36)g であり、各々の腫瘍退縮率は 0.53 vs 0.28 で有意な抗腫瘍効果（P<0.05）を確認した。

（実験 2）腫瘍退縮率は 50J:0.61, 100J:0.31, 150J:0.34 であり、50J 群に対して 100J 群、150J が有意（P<0.01）な抗腫瘍効果の増強を示した。以上の実験から 5－ALA PDT の実験条件を ALA 用量は 300mg/kg、照射レーザー量を 100J とした。

（実験 3）腫瘍退縮率は 5－ALA 群は 0.40、フォトフリン群は 0.16 であり、フォトフリンが 5－ALA に対して有意な抗腫瘍効果（P<0.05）を示した。

【考察】動物実験から 5－ALA を高用量投与すればヒト胃癌に対する抗腫瘍効果を確認できた。しかし、フォトフリンとの比較実験では 5-ALA の劣勢が有意に証明された。以上の結果から 5-ALA ・PDT の胃癌治療の臨床導入には否定的な結論に至った。光線過敏症を軽減した消化管がんに対する PDT の開発のため、5-ALA に変わる光増感剤を検索し、レザフィリン（NPe6）の検討に移行することとした。

3. NPe6 のヒト消化管癌に対する抗腫瘍効果の基礎的検討

NPe6 は投与後の光線管理が 2 日間ほどでよく、5-ALA に次ぐ代謝速度を有するため、当初の目的を満たす増感剤と考える。更に NPe6 は肺がんに対する PDT の増感剤として既に承認・認可されているため、臨床応用に早く持ち込める利点がある。

【材料と方法】ヌードマウス背部皮下にヒト胃癌株 MT2 を移植した。NPe6:10mg/kg を静脈内投与 2 時間後にダイオードレーザー装置にて PDT(620 nm, 80J/cm^2)を施行した（図 1)。対照群は生理食塩水の静脈内投与とした。

【結果】5-ALA PDT との比較試験では PDT7 日後の CR 率は 5-ALA: 0 %(0/5), NPe6: 80 %(4/5)であり、NPe6 PDT の強力な胃癌に対する抗腫瘍効果を有意に認めた。レーザー照射のみの対照群との比較では PDT14 日後の評価での CR 率は対照群: 0 %(0/8), NPe6: 87.5%(7/8)と良好な坑腫瘍効果(図 2)を確認できた。長期観察では NPe6 PDT では 3 週間以内に 87.5%(7/8)の CR を得られ、その後局所再発は確認されなかった（観察期間 12 週)。

【考察】NPe6 PDT のヒト消化管癌に対する抗腫瘍効果が in vivo で始めて確認された。今後はこの結果から臨床試験の展開を画策している。

図 1）レーザー照射

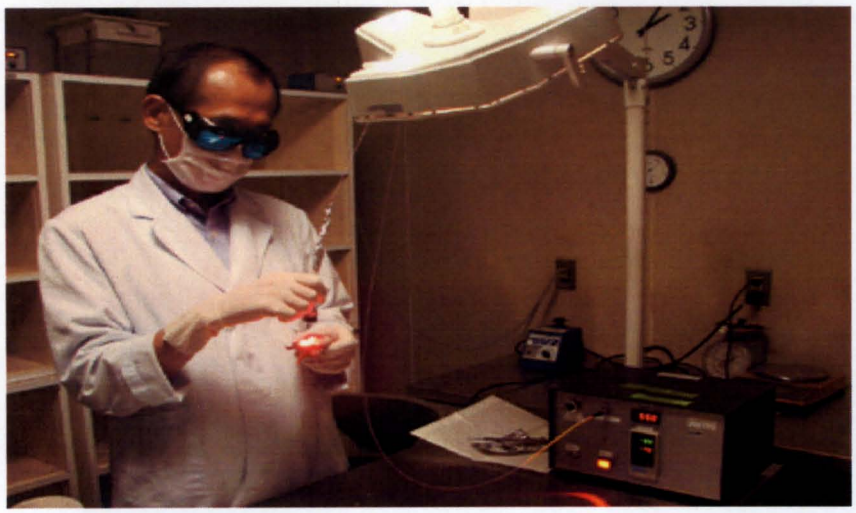

図 2）NPe6PDT による抗腫瘍効果
○印が腫瘍痕