

川添 薫 論文内容の要旨

主 論 文

Effects of photodynamic therapy for superficial esophageal squamous cell carcinoma *in vivo* and *in vitro*

(表在性食道扁平上皮癌に対する光線力学的療法の有用性)

Kaoru Kawazoe · Hajime Isomoto · Naoyuki Yamaguchi · Naoki Inoue · Ryohei Uehara · Kayoko Matsushima · Tatsuki Ichikawa · Fuminao Takeshima · Takashi Nonaka · Atsushi Nanashima · Takeshi Nagayasu · Masataka Uehara · Izumi Asahina · Kazuhiko Nakao
(川添 薫・磯本 一・山口直之・井上直樹・植原亮平・松島加代子・市川辰樹・竹島史直・野中 隆・七島篤志・永安 武・上原雅隆・朝比奈 泉・中尾一彦)

(Oncology Letters・1号 877-882 2010年)

[6ページ]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：中尾一彦教授)

緒 言

放射線化学療法 (CRT) は、食道癌に対し、手術に遜色ない治療成績を示す一方、局所再発が比較的多いことが問題となっている。CRT 後の食道癌再発に対する救済治療として、手術や内視鏡的粘膜切除術があるが、前者は合併症のリスクが相応にあり、後者は粘膜内癌に限定される。光線力学的療法 (PDT) は、腫瘍親和性光感受性物質とレーザー光によって引き起こされる光化学反応を利用し、腫瘍組織を破壊する治療法である。PDT は、粘膜下層までの消化管腫瘍であれば治療可能であり、手技も簡易で患者に侵襲が少ない。本研究では、転移のない表在性食道扁平上皮癌に対する PDT の有用性を検討した。PDT と抗癌剤との併用効果に関する細胞実験も行った。

対象と方法

対象は 2007 年 4 月～2010 年 3 月に長崎大学病院で PDT を施行された表在性食道扁平上皮癌 15 例である。PDT の適応基準は、転移が無いこと・粘膜内か粘膜下層までの深達度であること・内視鏡的切除が困難であることであり、手術を拒否或いは合併症で手術困難な症例とした。内訳は、CRT (放射線 60Gy 照射と 5-FU/CDDP の併用) で一旦完全貫解 (内視鏡と生検で腫瘍の消失を確認、CR) 後に局所再発した 13 例と未治

療2例であった。PDT の実際であるが、2 mg/kg のフォトフリンを静注して、48～72 時間後に 630 nm のレーザー光を照射した。照射エネルギー量は 80 J/cm² とした。照射後は 4 週間遮光とした。効果判定は内視鏡と生検で腫瘍の消失した場合に CR とし、それ以外を non-CR とした。食道内視鏡は 7 日・1 か月・3 か月・6 か月・12 か月、以後 1 年毎に、また CT 検査は 3 か月・6 か月・12 か月、以後 1 年毎に施行した。PDT 前と 7 日後に採血し、血清活性酸素種 (ROS) 値を定量した。粘膜下層癌患者には、経口抗悪性腫瘍剤 S-1 (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合薬) 50mg を 12 か月投与した。

ヒト食道扁平上皮癌細胞株 OE-21 を用いて、5-フルオロウラシル (5-FU) とシスプラチン (CDDP) の 50% 阻害濃度 (IC₅₀) を調べた後、PDT を併用する *in vitro* 実験を行った。PDT の設定はフォトフリン濃度 10 μg/mL・照射エネルギー量 5 J/cm² とした。殺細胞効果は MTS アッセイにより定量した。

結 果

対象 15 例の平均年齢は 71 歳で、男性 14 例であった。9 例は粘膜内癌、6 例は粘膜下層癌であった。PDT 照射総エネルギー量は 280～1065 J で中央値は 600 J であった。初回の PDT では、4 例は non-CR、11 例 (73%) は CR であった。CR 後に 2 例は再発した。6 例の遺残或いは再発病変には再度 PDT を施行して、最終的に全例で CR に至った。また、粘膜内癌の初回 CR 率は 78% (7/9)、粘膜下層癌は 67% (4/6) であった。経過観察期間の中央値は 23 か月 (4～35 か月) で、粘膜内癌 2 例は死亡したが、13 例が生存中である。粘膜下層癌患者 6 例 (1 例は S-1 投与を中断) は生存中 (経過観察中央値 8 か月) である。治療前の血清 ROS 値は、CR 群と non-CR 群で有意差がなかったが、CR 群では血清 ROS 値が有意に上昇した。副作用としては、2 例に縦隔炎、3 例に食道狭窄がみられ、1 例で光線過敏症を来したが、いずれも保存的に治療し得た。OE21 細胞に対する 5-FU・CDDP の IC₅₀ は各々 3.5・9.0 μM であったが、PDT と併用すると、IC₅₀ は各々 0.75・1.2 μM に低下した。

考 察

Yano らは、CRT 後の食道癌遺残・再発 13 例に対して PDT の CR 率が 62% (8/13)、1 年生存率が 68% と報告している。EMR による同じ salvage 治療で 3 年生存率が 56% とされる。一方、CRT で non-CR の食道癌患者の 3 年生存率は 6% であり、CRT 後の遺残・再発病変に対して、転移がなければ内視鏡的治療は選択肢の 1 つであろう。粘膜下層剥離術は、表在性食道癌の病変サイズに制限なく一括切除可能な手技であるが、粘膜内癌が適応である。本研究では、PDT は粘膜下層癌にも比較的有用であることが判明した。手術は救済治療のオプションであるが、吻合部リークの頻度が高いなどリスクが少ない。PDT に伴う合併症はほとんど保存的に治療できるが、時に食道気管瘻・縦隔炎は重篤である。食道狭窄の頻度は 20%～42% とされており、内視鏡的拡張術が必要な場合がある。

PDT と化学 (放射線) 療法の併用が生存期間の延長に寄与するとの報告がある。我々の細胞実験でも、PDT と抗癌剤 (5-FU・CDDP) の併用は相乗効果が期待できる。特に、5-FU の IC₅₀ は PDT との併用で著明に低下したが、臨床的にも副作用の低減に繋がる知見と考えられる。