

診 療

Photofrin II (PHE) およびエキシマダイレーザーによる, 若年者早期子宮頸癌の治療 —円錐切除後の再発例を含む—

大阪市立総合医療センター産科婦人科

木元 正和 津田 浩史 瀬川 友功
川端 政實 山本久美夫

Photodynamic Therapy for Uterine Cervical Cancer

Masakazu KIMOTO, Hiroshi TSUDA, Tomonori SEGAWA,

Masami KAWABATA and Kumio YAMAMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City General Hospital, Osaka

Abstract The incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is increasing in young women. Photodynamic therapy (PDT) with Excimer Dye Laser is a recently developed endoscopic method for treating CIN to preserve the uterus. In this study we used this method on 7 patients including 2 recurrent cases after cold knife excision. Treatment with Excimer Dye Laser was performed 48 hours after the intravenous injection of Photofrin II (PHE). A complete response rate of 100% was obtained without any severe side effect. The mean follow up time was 11.5 ± 7.8 months and all cases were disease free. In conclusion, PDT may be the most appropriate method for treating CIN.

Key words : Photodynamic therapy · Photofrin · Uterine cervical cancer · Excimer laser

緒 言

子宮頸癌の発症年齢は若年化傾向にあり、妊孕性の温存を目的とした治療法を選択するケースが増加している。従来、子宮頸部上皮内癌や異形成に対しては子宮頸部円錐切除術が頻用されてきたが、本方法は、①子宮頸管を子宮頸管腺とともに切除するため、不妊症や流早産になる可能性がある。②手術自体侵襲性があり、時に大出血を伴うことがあるといった欠点もある。また円錐切除後の再発例では、すでに子宮頸部が高度に切除されていることもあり、再度の手術は困難なケースも多い。近年、肺癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌、膀胱癌といった各種の初期癌に対し、光線力学的療法 (photodynamic therapy : PDT) が開発され^{1)~3)}、本邦でも子宮頸癌に対しては1996年4月に認可された。本法は腫瘍感受性物質である PHE (porfi-

mer sodium) を投与した後、腫瘍細胞と正常細胞における薬品濃度の差が最大となる48時間後に、病変部にエキシマダイレーザーを照射することにより、正常組織を損傷することなく治癒させる方法である。初期子宮頸癌に対する本法の多数例の報告は我々の知る限り室谷ら³⁾のものしかなく、特に円錐切除後の再発例に対する治療報告はない。今回我々は円錐切除後の再発例2例を含む子宮頸部上皮内癌および異形成の7例に対し PDT 療法を施行し、良好な治療成績を得たので報告する。

症 例

対象症例

全症例の臨床的背景を表1に示す。いずれも未婚あるいは挙児希望症例で、妊孕性の温存を目的とした。全例で、コルポ診にて扁平円柱上皮境界領域を確認でき、また子宮頸管部の擦過細胞診お

表1 PDT 治療症例の臨床的背景と治療効果

No	年齢	治療前細胞診	治療前組織診	経妊 / 経産	治療理由	治療効果	転 帰	特記事項
1	32	Ⅲb	CIS	1/1	拳児希望	CR	26 カ月再発なし	97 年 8 月分娩
2	29	Ⅳ	高度異形成	0/0	未婚	CR	20 カ月再発なし	
3	20	Ⅲb	CIS	0/0	未婚	CR	14 カ月再発なし	
4	25	Ⅲb	高度異形成	1/1	拳児希望	CR	12 カ月再発なし	
5	26	Ⅳ	CIS	0/0	拳児希望	CR	6 カ月再発なし	
6	25	Ⅳ	CIS	0/0	拳児希望	CR	14 カ月再発なし	円錐切除後, 98 年 3 月分娩
7	28	Ⅲb	CIS	1/1	未婚	CR	3 カ月再発なし	円錐切除後

よび搔爬組織診を施行しコルポ診にて観察できない部の頸管内病変のないことを確認した。

症例 1～5

初発例でコルポスコピーで病変部を完全に観察でき、細胞診および組織診とも所見が一致していた。

症例 6

25歳 G0P0。1994年頸部上皮内癌の診断にて円錐切除術を受けるも、97年に再発を認める。コルポ所見は7時の部位に白色上皮を認め組織診にて頸部上皮内癌と診断された。また扁平円柱上皮境界領域の一部は頸管内にあったが、コルポ診にてその上端は確認できた。初回の手術にて子宮頸部の健常部分は大きく切除され、再手術は困難と判断されたが、妊孕性の温存を強く希望したため PDT 療法の適応とした。

症例 7

28歳 G1P1。1992年他院にて頸部上皮内癌の診断にて円錐切除術施行されるも、この時1,500mlと大量出血し輸血も施行される。その後96年より当院にて外来管理したが、98年に再発を確認する。図 1-a に子宮頸部所見を呈示する。扁平円柱上皮境界領域は一部頸管内にあったが、開口接子にて扁平円柱上皮境界領域上端(頸管内病変全体)が確認できた。同部の組織診は上皮内癌であった。妊孕性の温存を強く希望したため PDT 療法の適応とした。

治療方法

Porfimer sodium (PHE: 75mg/バイアル)を1バイアル当たり30mlの5%注射用ブドウ糖溶液に溶解し2.0mg/kg 静注し、その後48時間後にエキシマダイレーザーを照射した。すなわち、子宮頸

部病変部には、オリンパス社製レーザー治療用コルポスコプにて100J/cm²のエネルギー密度でエキシマダイレーザー(浜松ホトニクス社製)を照射した。また全症例で子宮頸管部に対しても、全周性側方照射型プローブおよびオリンパス社製マニピュレーターを用い、100J/cm²で照射した。

PHE 投与後の患者管理

PHE の最大の副作用として光過敏症があり、PHE 投与後は厳重な光制限が必要となる。当院では静注後それぞれ、5日間: 5lux 以下, 6～7日: 15lux 以下, 8～9日: 30lux 以下(テレビ可), 10～13日: 60lux 以下, 14～17日: 80lux 以下, 18～20日: 100lux 以下, 21日目の日没後に退院許可している。この間、患者は日焼け止めクリームやファンデーションを使用し、部屋の外に出る時は帽子、サングラス、手袋、長袖の服等で皮膚の露出を防御した。さらに、しみ、そばかすの予防として、PDT 後よりビタミン C を投与した。退院後も2カ月は昼間の外出は避け、6カ月は海水浴等は禁じた。

効果判定および副作用判定

効果判定は、CR: 細胞診、コルポ診、生検すべてが陰性、PR: いずれか二つが陰性、NC: いずれか二つ以上が治療前と同所見、PD: いずれか一つ以上が進行、とした。副作用判定は、日本癌治療学会の化学療法副作用判定基準により判定した。

成 績

コルポ像、細胞診、組織診の経過: レーザー照射直後から照射部位は白色となり白苔に覆われ、1～2週で白苔は剝離し、6週目で可視領域がほぼ正常化された。細胞診では治療翌日には核や細胞質の空胞変性が認められ、1週間後には修復細胞

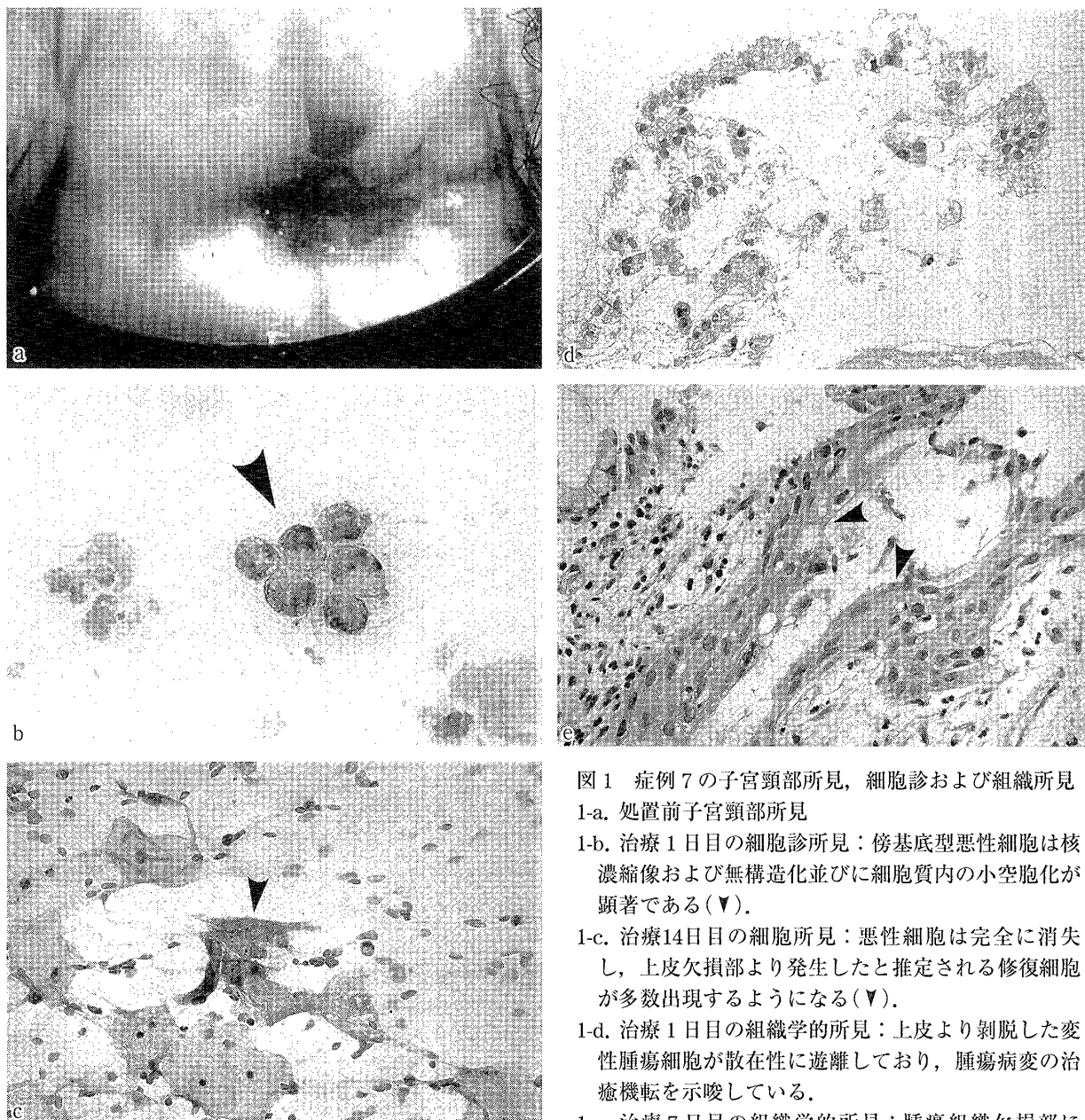


図1 症例7の子宮頸部所見，細胞診および組織所見

1-a. 処置前子宮頸部所見

1-b. 治療1日目の細胞診所見：傍基底型悪性細胞は核濃縮像および無構造化並びに細胞質内の小空胞化が顕著である(▼)。

1-c. 治療14日目の細胞所見：悪性細胞は完全に消失し，上皮欠損部より発生したと推定される修復細胞が多数出現するようになる(▼)。

1-d. 治療1日目の組織学的所見：上皮より剥脱した変性腫瘍細胞が散在性に遊離しており，腫瘍病変の治療機転を示唆している。

1-e. 治療7日目の組織学的所見：腫瘍組織欠損部には，修復細胞層が被覆するに至り，修復機転が完了しつつある(▼)。

が出現し，約2週間で悪性細胞は消失した(図1-b, -c)。組織診では治療後1日目には病変の変性が始まり，7日目には修復機転が認められ，6週ではほぼepidermizationが終了した(図1-d, -e)。

効果/副作用判定：表1に治療効果および転帰を示す。7例全例でCRが得られた。円錐切除症例を含め全例で子宮頸部は完全に温存され，狭窄や癒着等も認めなかった。症例1, 6は既に健児を得ており，妊娠中，切迫流早産等の合併症もなかつ

た。光過敏症も症例5を除けばほとんど認められなかった。症例5はガソリンスタンド従事者で，退院後自宅療養を指示したが聞き入れず，真夏の炎天下で勤務したため，皮膚の強度の水疱，発赤を発症したが，ステロイドの投与にて軽快している。その他の副作用は認めなかった。

考 察

PDT療法は子宮頸部を完全に温存できるため，理想的な治療法と考えられている。室谷らの報告³⁾

では96.4%(54/56)でCRが得られており、我々の施設でも対象全例でCRが得られ、治療効果は非常に高いことが確認できた。また今回我々が経験したような、円錐切除後で再手術が困難と考えられるような症例に対しても完全な子宮頸部の温存が可能であった。現在子宮頸癌の若年化と女性の晩婚化が進み、今後円錐切除後の再発例を治療する機会はますます増加すると考えられるが、本治療法はこういった症例にも非常に有効な治療法と期待される。

PDT療法施行上の問題点は①光過敏症の副作用、②組織診による最終診断ができない点である。光過敏症については今回の検討および室谷らの報告をみても非常に軽微なものと考えられる。今後、PHE投与量の低量化および光過敏症の少ない新しいPHEの開発等も想定され、臨床応用に際しては大きな問題にはならないと考えられる。しかし本法では組織診による最終診断ができないので、治療前の診断については十分な精度が要求される。現在治療対象の選別について細胞診、コルポ診、組織診が一致している症例となっているが、円錐切除術前後の病理組織診断で、約1/4の症例で不一致となることも報告⁴⁾されており注意を要する。病変部が子宮頸管部奥深くにあるような症例では確定診断があいまいになるためPDT療法の治療対象外とされていて、少なくとも扁平円柱上皮境界領域の上端がコルポ診にて確認できることが適応条件となる。当科ではコルポ診のほかに子宮頸管内の細胞診および搔爬組織診を施行して、病変部が子宮頸管部奥深くには存在しないことを確認している。症例1～5は予防的に照射し、症例6, 7は頸管内に一部病変を認めたため照射したが、結果的には頸管内病変の有無にかかわらず、全例に頸管内照射を施行した。理論的には細胞診および搔爬組織診にて頸管内病変がなく、しかもコルポにて全病変が確認できる症例では子宮頸管内照射は不要と考えられる。しかし①頸管内病変の有無は円錐切除法でなければ完全には診断し得ない、②病変部の近傍にはdysplastic regionが存在することがあるといった事実に加えて、③PDT療法の治験段階から全例に予防的照射が併用さ

れ、現在でも頸管内照射が推奨されている、という経緯も考えると、現段階では頸管内照射を施行すべきであると考えられる。

PDT療法の原理は、患者にPHEを投与すると、12～48時間後に癌組織に選択的に蓄積し、その部位に630nmのレーザーを照射するとPHEが一時的に励起され、再度基底状態に戻る際に放出されるエネルギーにより、組織内から一重項酸素が発生し、癌細胞が選択的に死滅するというものである。そしてPDT療法後の修復機転は非常に早期に起こると考えられる。我々の症例でも全例で2週以内に細胞診、組織診にて悪性細胞は消失している。しかし細胞死の形態はいまだ完全には結論が得られたわけではない。He et al. はMTF7, H322a, PC3の3種類のcell lineを用いた検討で、PDT療法でいずれのcell lineにも抗腫瘍効果が認められたが、機序についてはMTF7は数時間以内にapoptosisが誘導されたが、H322aではapoptosisが誘導されず、PC3はその中間型で細胞死の形態はその細胞の種類に依存すると報告している⁵⁾。すなわちPDT治療では細胞にネクロシス、apoptosisいずれも誘導するが、その形態は細胞の種類に依存する可能性がある。今後臨床での報告が待たれる。

PDT療法は理想的な子宮温存治療と考えられる。特に再手術が困難な場合が多い円錐切除後の再発症例には、機能温存という点からも極めて有効と考えられる。しかし本治療法自体が新しく、本邦においても施行できる施設が少なく、症例数の集積および長期予後の検討が不十分である。日本全体でみても報告されているのはまだ200症例に満たず、また5年治療成績は得られていない。今後、各施設での検討が不可欠と考えられる。

文 献

1. Hayata Y, Kato H, Konaka C. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest* 1982; 81: 269—276
2. 嶋尾 仁, 比企能樹. 食道癌の光線力学的治療. 癌と化学療法 1996; 23: 36—40
3. 室谷哲弥, 末広 寛, 馬屋原健司, 秋谷 司, 岩淵浩之, 作永穂高, 坂本 優, 杉下 匡, 天神美夫. 早期子宮頸癌の光線力学的治療. 癌と化学療

1999年3月

木元他

163

法 1996; 23: 47—56

4. 植田政嗣, 植木 實. 境界病変とその取扱い. 野田起一郎, 野澤志朗, 大川智彦編. 婦人科がん治療学 東京: 金原出版, 1997; 86—93

5. He HY, Sikes RA, Thomsen S, Chung LWK, Jac-

ques SL. Photodynamic therapy with photofrin II induces programmed cell death in carcinoma cell lines. Photochemistry and Photobiology 1994; 59: 468—473

(No. 7998 平10・11・12受付, 平10・12・14採用)