

## 1. レクチャーシリーズ—クリニカル update—

# 2) 子宮頸部初期癌に対する 光線力学的療法

佐々木研究所附属杏雲堂病院  
婦人科部長  
室谷 哲弥

座長：山口大学教授  
加藤 紘

### はじめに

光線力学的療法は、腫瘍親和性光感受性物質と低出力レーザー照射との併用で、正常組織への障害を最小限にし、主として腫瘍組織を光化学反応によって治療する腫瘍特異的治療法である。本邦の統計では、上皮内癌は年間約3,000例あり、さらに、高度異形成や微小浸潤癌の症例を含めると年間約5,000例に及んでいる。近年、妊孕性の温存療法を希望する若年患者の増加傾向があり、そうしたニーズに答える治療法として、PDTは従来の方法と異なり、子宮頸部をほぼ原形のまま残し、出血することなく、麻酔も不要で、その治癒率も高く、術後の妊娠分娩に支障がなく、有用性が注目されている。本法は、1979年、Dougherty et al. が乳癌の皮膚転移に対してHpDとアルゴン・ダイ・レーザーを用いてPDTを始めて以来、欧米で数多くの研究がなされ、本邦でも、1980年より、早田、加藤らより、内視鏡下での早期肺癌の治療として行われるようになった。その後、胃癌、食道癌、膀胱癌、子宮頸癌などに応用され、Excimer Dye Laser (EDL) (浜松フォトニクス製) および Porfimer sodium (PHE: Photofrin®) (日本レダリー) を用いた早期子宮頸癌のPDT療法は、食道癌、胃癌、早期肺癌と共に、世界に先駆けて1994年10月に厚生省の認可を受け、1995年4月より薬価収載され保険の適応となった。また、IHI製の波長可変固体 (YAG-OPO) レーザーの臨床治験も終了し1999年、保険の適応となった。

### PDTの抗腫瘍効果の作用機序

静脈投与されたPHEは腫瘍組織に選択的に取り込まれ、肝臓、脾臓に高濃度に分布し、両臓器内の半減期は約1週間であり、通常、48~72時間後には正常組織のPHE濃度は低下するのに対して、腫瘍組織では排泄されにくく高濃度で残存する。PHEが滞留した腫瘍組織に630nmの波長のレーザー光を照射するとPHEは励起状態となり、この励起状態からのエネルギーにより、活性酸素が生じる。強い酸化作用をもつ一重項酸素などのフリーラジカルが、腫瘍細胞の細胞内小器官を酸化・変性壊死させ、殺細胞効果を発揮する。腫瘍細胞での第一作用部位は酸素の供給が豊富なミトコンドリアであることが証明されている。また、腫瘍組織に生じた新生血管の血管内皮細胞も障害され、いわゆるVascular shut-down effectによる抗腫瘍効果も重要な作用であることがわかってきた。

### Photodynamic Therapy for Early Uterine Cervical Cancer

Tetsuya MUROYA

Department of Gynecology, Sasaki Institute, Kyoundo Hospital, Tokyo

Key words : Photodynamic therapy (PDT) · Photo sensitizers · Low power laser · CIN · Preserve fertilities

## 適 応

細胞診, コルポスコピー及び組織診において病変を認め, 病理組織学的に上皮内癌ないし, 異形成(微小浸潤癌の症例も含める)が確認され, 妊孕性の温存療法を希望する症例, 手術に危険を伴うハイリスク疾患の合併例や高齢者及び手術拒否例も含めて PDT の適応とした。ただし, 光感受性物質を投与する為, 妊娠中は, 胎児への安全性が不明であり適応外としている。また, コルポ所見上, 次のように分類している。a) type I : 子宮腔部に病変が限局しているもの, b) type II : 子宮頸管部に病変が及んでいるが上限が確認できるもの, c) type III : 頸管部の奥深くまで病変が存在する, UCF 所見。type III は盲目的なレーザー照射となるため, 原則として PDT の適応外とした。

## 方法と遮光管理法

腫瘍組織への集積性に優れた腫瘍親和性光感受性物質である PHE: Photofrin® を 1.5~2mg/kg 静注し, 腫瘍細胞と正常細胞との薬品濃度の差が最大となる 48 時間後に波長 630 nm の低出力 pulse laser である Excimer Dye Laser 並びに YAG-OPO Laser を使用してレーザー照射する。A) コルポ照射 (スポット照射) : レーザー治療用光路が組み込まれたコルポスコープを用い, 子宮頸部病変をコルポスコープにて観察, 確認しながら直視下で, 1 スポット 100j/cm<sup>2</sup> のエネルギー密度で照射する。レーザー照射範囲は, コルポスコープ観察像の焦点面において, 直径 10mm の円形スポットとなり, 従来のカットファイバーと比較して, 均一かつ精密なスポット照射を可能としている。かけ残しがないように, オリンピックのマークのごとく, 周辺が重なるように照射する。B) 子宮頸管部の照射 : 頸管部には, レーザー光を側方に 70%, 前方に 30% に分散し, 頸管内を全周性に照射することが可能な全周性側方照射型プローブ (Cervical Probe) を用いて, 同じく 100 j/cm<sup>2</sup> のエネルギー密度で照射する。頸管プローブは, あらかじめヒステロスコープなどで頸管内の病変部を確認しておき, 必要に応じた深さまで挿入し, 1mm ごとに引き抜きながら照射を繰り返して外子宮口から抜けるまで行う。1 回転で 1mm ずつ動く仕組みの cervical probe manipulator を用いて, 正確に 1mm ずつ引き抜くことができる。C) PHE 投与後の患者管理 : PHE 投与後は, 特に 1 週間ぐらいは光に対する感受性が高くなり露出皮膚に強い光を受けると発赤, 浮腫などの光線過敏症を生じやすい状態となる為, 部屋の照度をルクスメーターを用いて測定し, ベッド上の明るさを次のように調整する。最近では, 静注直前より, 注射後 4 日間は 10lux 以下の遮光状態で管理する。4 日目より 30lux 以下でテレビ可。8 日目より 60lux 以下。11 日目より 100lux 以下。19 日目より 200lux 以下。20 日目より光制限をなくし, 夕方 (日没後) 退院させている。部屋の光を調整するとともに, 日焼け止めクリームや UV カットのファンデーションを使用し, さらに部屋の外へ出る時にはサングラス, 頭巾, 手袋, 靴下, スカーフ, 長袖の服などを着用し, むやみに光に曝されないように心掛けた。退院後は, 特に紫外線が強い日の外出には注意して, 約 2 カ月までは直射日光に長時間当たらないように, 約半年間は海水浴などの強い直射日光は避けるように指導している。

## 治療成績

1989年10月より現在まで, 異形成34例, 上皮内癌120例に加え, 微小浸潤癌 4 例, 頸部腺癌の微小浸潤癌 1 例, 外陰部異形成 1 例にも応用し, 合計160例中153例(95.63%)が CR である。PR の 6 例中 4 例は 2 回目の PDT を施行し, 4 例すべて CR となり, 2nd PDT

(表1) 治療成績

	Cases	CR	PR	NC
Dysplasia	34	33(97.06%)	1(2.94%)	0(0%)
CIS	120	114(95.00%)	5(4.17%)	1(0.83%)
		+4 118(98.33%)	-4 1(0.83%)	
S.C.C. Ia	4	4(100%)	0	0
EC-Ad-ca Ia	1	1(100%)	0	0
VIN #	1	1(100%)	0	0
Total	160	153(95.63%) +4=157(98.125%)	6(3.75%) -4=2(1.25%)	1(0.625%)

\*4PR cases became CR after 2nd PDT

VIN # (Vulvar Intraepithelial Neoplasia)

(表2) PDT 治療後の妊娠・分娩例

妊娠 25例	正常分娩 14例	3回分娩 1例 2回分娩 2例 1回分娩 11例
	帝王切開 5例	
	①前回帝切	1例
	②切迫早産+ PROM	1例
	③双胎	1例
	④CPD	1例
	⑤妊娠中腔壁手術	1例
人工妊娠中絶 3例		
現在妊娠中 3例(1例は2人目)		

を含めると160例中157例(98.13%)がCRとなる(表1)。最初のCRの症例は約10年5カ月経過しており、現在までに再発例はない。160例中17例の手術拒否例と2例の高齢者及び気管支拡張症の合併症の1例と外陰部異形成1例を除く、139例(86.88%)が妊娠性の温存療法を希望してPDT施行した。25例が妊娠し、14例が正常経膈分娩、5例は帝王切開(4例が産科的適応)、3例は人工妊娠中絶、現在3例が妊娠中(表2)。3例は2人目も出産している。治療後の頸管部の狭窄や癒着もなく術後の妊娠分娩に支障もなかった。副作用については、血液検査や尿検査における異常は認められず、PDTの最大の欠点である日焼けによる副作用に関しては、遮光管理が必要であるが遮光管理を十分に行えば、ほとんど問題はない。治療前に自然に日焼けをしておく、副作用の予防になる。PDT後の細胞像の特徴的な所見は、核はほぼ正常に保たれているにもかかわらず、細胞質融解(Cytolysis)の著しい細胞が出現する。これらの細胞は照射翌日より2~4週目まで出現し、電顕像においても、ミトコンドリアなどの細胞内小器官の変性壊死が、核の変化に比して極めて強いことが判明した。照射後2~7日目は組織学的には、硝子様変性を生じ、出血壊死像を呈する。コルポ所見上、1週後より周辺部側から上皮形成が生じ、2~5週にかけて徐々に内子宮口に向かって進む。細胞診上、repair cellは5日目頃より未熟なものが出現し、2~3週目で著明となり、成熟型のrepair cellとなり、時に atypi-

calなものが出現することがあるが、シート状に出現し、核小体が目立つことなどから判読可能である。微小浸潤癌5例と細胞診上微小浸潤癌の存在が考えられる数例もすべてCRであり、Ia1期までは十分に治癒可能と考えられる。PR6例とNC1例のみ、極少範囲の遺残を認めたが、大部分の病変は消失していた。唯一、NCの1例は、現在の評価基準ではPRに相当する症例で、腔壁にも病変を認め浸潤癌であった可能性が高く、PDT後妊娠し拳児を得たのち、頸管部の遺残が判明し、準広範子宮全摘術施行。摘出子宮の病理組織検査において、腔壁及び子宮頸部の病変は消失しており頸管部の奥深い部分にのみ病変を認めた。しかし、治療後妊娠・分娩し得たことは他の治療法では不可能であり、Down stageの有用性が示唆された。子宮頸癌術後再発放射線治療後の腔断端部異形成1例、外陰部異形成1例、また、通常子宮全摘出術が必要となる、円錐切除施行後の断端遺残症例4例（1例が妊娠・分娩）もCRであり、PDTの適応が多岐にわたることが証明された。また、コルポ所見上、UCFのtypeⅢの症例2例のうち1例がPRであったが、1例はCRであり、高齢者や手術不能の合併例も含めて適応の拡大は可能と考えられる。PRとなった6例のうち、最初のtypeⅡのCISの1例は、頸管部のくびれのある部分にのみ遺残を認めたが、2nd PDTでCRとなり、再照射後約5年になるが経過良好である。2例目のPRの高度異形成（typeⅠ）症例は本人の希望により経過観察中であり、現在まで病変の進行はみられていない。3例目のtypeⅢの上皮内癌の症例（60歳）は、頸管プローブにて治療中に動かれた為にプローブが抜けてしまい、照射不十分であったと考えられる。この症例は、アレルギー体質があり、2nd PDTを希望されず、CISの遺残が続いた為、RALSにて治療した。4例目（CIS, typeⅠ）と5例目（コルポ異常所見がportioの全周にあり組織学的にもmicroinvasionの存在が否定できないCIS, typeⅡ）、6例目（CIS, typeⅠ）の3例は2nd PDTを施行し、CRとなった。

### PDTの有用性

PDTは従来の方法と異なり、子宮頸部をほぼ原形のまま残し、治療中も全く出血することなく、痛みもなく、無麻酔下で行える利点がある。その治癒率も高く、術後の妊娠・分娩に支障がなく、経腔分娩が可能であり、児への影響もなく、有用性が注目されている。また、通常、子宮全摘出術が必要となる、円錐切除術施行後の断端遺残症例においても、PDT後CRとなり、妊娠、分娩した症例もあり、PDTならではの治療ができることが証明された。欧米では、あえて遮光管理をせずに徐々に光を当てて行き、早目に日光過敏症を少しずつ起こさせて、遮光期間を短縮させる方法（Photobleaching）がとられている。日本でも高齢者が多い肺癌や胃癌、食道癌の症例では、遮光管理をしていない施設も多い。しかしながら、強い光過敏症を来すことがある。婦人科においては、ほとんどが若い女性であり、遮光管理が必要であると考えられる。将来は、体内排泄時間の短いPhotosensitizerが実用化されれば、遮光管理が必要なくなる可能性がある。PDTの成績が良好な理由は、第1に細胞診・コルポスコーピー・組織診によって治療前の適格な診断が可能であること、第2に組織深達度の高いパルス・レーザーを用いたこと、第3にレーザー治療用光路が組み込まれたコルポスコープ直視下で、均一かつ精密なスポット照射が可能になったこと、第4に、頸管部には、全周性側方照射型プローブを用い照射し、頸管部のglandular involvementにも有効となり、治癒率が向上したと考えられる。

### 今後の展望

1998年2月に第1回世界婦人科Photomedicine学会がスイスで開催され、婦人科領

域においても注目されており、子宮体癌にも、Uterus light distributor を用いた PDT が欧米で始められている。本邦でも PDT 療法を取り入れる施設が増えてきている。現在、Photofrin®は日本以外に欧米の9カ国で認可され、さらに7カ国が承認待ちである。最近、腫瘍組織への集積性に優れた、体内排泄時間の短い Photosensitizer (ATX-S10, NPe 6, BPD-MA, など) が実用化されつつあり、BPD-MA がスイスで眼科領域の治療で認可され、ALA も USA で Actinic Keratosis の治療で認可された。日本で作られた ATX-S10 は有望な薬剤であり、このような Photosensitizer によって遮光時間が短縮され、小型の半導体レーザーの開発も進んでおり、近い将来、入院することなく外来で PDT ができるようになると考えられる。

#### 《参考文献》

- 1) 室谷哲弥, 末広 寛, 馬屋原健司, 秋谷 司, 岩渕浩之, 作永穂高, 坂本 優, 杉下 匡, 天神美夫. CIN に対する子宮温存手術—光線力学治療 (Photodynamic Therapy) の治療成績—. 産婦人科手術 1996;7:27—38
- 2) Muroya T, Sugishita T, Tenjin Y, et al. New Strategies in Cancer Treatment—Photodynamic Therapy—. The Journal of Tokyo Medical college 1997; 55: 408—424
- 3) Muroya T, Sugishita T, Tenjin Y, et al. Application of PDT for Uterine Cervical Cancer. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy 1999;5:183—190