

『原著論文』

タイトル

新しい生体組織レーザー蒸散術—Enhanced Laser Vaporization &
Coagulation(ELVC)の原理とその展望

久保田茂弘

久保田泌尿器科クリニック(下京東医師会)

久保田茂弘

京都市下京区東塩小路町 579-1 山崎ビル3F

[TEL:075-708-6317](tel:075-708-6317)

FAX:075-708-6318

要 旨

現在周囲を見渡すと、親兄弟・親族・知人に担癌者や癌死が存在する時代になっている。そして早期発見や癌治療の進歩で、決して不治の病ではなくなってきた。しかし患者さんにとっては家族との生活や仕事があり、日々の日常があるが、治療の為に休職や離職を余儀なくされる事がある。

そこで我々は QOL と保ちながらの癌治療を模索してきた。レーザーにより生体組織を蒸散する方法で、低侵襲な固形腫瘍の治療を研究・開発してきた。光強吸収媒体をレーザーと生体組織の間に置く事で、強い熱変化を誘導して、かつ光強吸収媒体を水溶液にする事で、生体組織の冷却や蒸散による高圧化を抑える事が出来た。この方法を Enhanced Laser Vaporization & Coagulation (ELVC) と命名して、固形腫瘍に対する治療法を開発した。超音波検査下にリアルタイムで蒸散状態が観察可能であり、総投与エネルギーも 2000J 程度であり、安全な治療法と考えられ、今後甲状腺・乳房・肝臓・腎臓・子宮・前立腺の良性・悪性腫瘍に応用可能と考えられる。

キーワード：固形腫瘍、レーザー、蒸散、ICG、低侵襲手術

緒言

固形腫瘍に対する新しい治療法 ELVC (Enhanced Laser Vaporization & Coagulation) の着想は、固形癌の低侵襲な治療にレーザーを使用しようと思った事に起因する。

即ち、(A) 小さな癌は周りの組織を含め蒸散する。

(B) 大きな癌に対しては、その中心を蒸散して、出来た蒸散腔内に抗癌剤や活性化リンパ球を注入し、癌の縮小をおこない、小さくなれば癌周囲組織も含めて癌も更に蒸散する。

この発想から考えだした方法である。

組織に対するレーザー治療では、今までの方法では大きな熱凝固壊死を得るためには結合器を使用していた⁽¹⁾が、大きな腫瘍では癌の再発や増大を招いた⁽¹⁾。又、大きな凝固壊死層をえようとすれば、炭化が必要である⁽¹⁾が、一旦炭化が生じるとレーザー光が炭化した部位により吸収され、予測不能の channeling を生じる。更には腫瘍内で急激な温度上昇による小爆発が起これば、悪性細胞を周囲の循環血液の中に放出する可能性がある⁽²⁾。

上記の欠点を克服するには、

- (1) 組織の色調にかかわらず蒸散が得られ、大きな蒸散病変が得られる事
- (2) 炭化層が少なく、蒸散層が大きくて、凝固壊死層が少ない事
- (3) 蒸散による高温蒸気を体外に誘導して、体内組織爆発を防止する事が必要と考えた。更にはリアルタイムで、レーザー照射部位の観察が可能であれば、必要な範囲のみ蒸散・変性凝固が得られ、必要最小の照射エネルギーだけで病変の処理ができるのみならず、事故を防止できる。

そこで同軸2重針で内筒内にレーザー・ファイバーを挿入し、レーザー光を強く吸収する物質を水溶液にして内筒と外筒の隙間から生体組織に注入して、レーザーを照射する事で生体に熱変化をおこしながら冷却する方法 (ELVC) を考えた。更に熱による蒸散蒸気を内筒から吸引して体外に導き、組織内での急激な圧上昇による事故を防ぐようにした。

原理と方法

(原理)

緒言で述べた(1)に対する対策として、光吸収媒体であるインドシアニン・グリーン(ICG)を使用した。ICGは肝機能検査や循環機能検査に使用され、ショックなどの重篤な副作用は0.002%と安全な薬である。ICGは人血清蛋白質 α_1 リポ蛋白質と急速に結合し、光工学的に安定化され、最大吸収波長は溶解液に溶かしたただけの場合の785nmから、直ちに805nmに移行する⁽³⁾。使用する半導体レーザー発生器はDiomed社のDiomed-60で、その発生波長は 810 ± 10 nmで人血清加ICG水溶液の最大吸収波長とほぼ同じとなる(Fig.1)。それ故、人血清加ICG水溶液を使用した時、この半導体レーザー照射時における生体軟組織に対する熱作用はこのICG分子にレーザーが最大限に吸収され、その熱作用は最大になる。これにより、例えば白色調の生体組織はレーザーの吸収が悪く、その結果レーザーの熱作用も悪いと言われているが、人血清加のICG水溶液を使用する事で蒸散しようとする組織表面にICG分子があるとレーザーが効率良く吸収され、熱作用も大きくなる。これで生体組織の色調によるレーザーの吸収率の違いによる熱作用の違いを克服できる(Fig.4)。

次に(2)に対する対策として、冷却効果を生む方法として上記のICGを水溶液で使用する事を考えた。どれ位の濃度にすれば良いかを確認する為、幅5mmのセルを使用して、セルの片側から半導体レーザーを照射してセル内にさまざまな濃度のICG水溶液を入れて、反対側でセルを透過してくるレーザーを計測した。その結果ICG水溶液に対する半導体レーザーの透過率測定では0.25mg/ml以上のICG水溶液では透過率は極端に低下して、レーザー照射時にICG水溶液中のICG分子にレーザーがほとんど吸収されてセル内の水溶液の温度は高温になるが、組織までレーザーが到達せず大きな蒸散は得られない。0.125mg/cc位以下の濃度であれば、光のあたる範囲の水溶液はICG分子にレーザーが吸収され、レーザーの照射野のICG水溶液は温度の上がるものの、蒸散腔壁まで光が届き、生体組織近辺のICG分子に吸収され蒸散をおこす可能性を示唆した(Fig.2)。そこで、冷却効果を生み出す為に、レーザー照射を連続照射でなく、0.5秒間隔で照射・休息する間欠照射でしてみた。レーザー照射野のICG水溶液(0.125mg/ml)の温度はレーザー照射時106°Cに温度上昇するが、照射が休止時には65°Cの温度に低下した⁽⁴⁾。更に室温のICG水溶液を持続注入する事で、レーザー照射休止時には蒸散腔内のICG水溶液が、レーザー照射で温度上昇した部位や生体蒸散腔を冷却可能になる(Fig.3)。更には蒸散腔では300°C以上の組織蒸散を65~106°CのICG水溶液が冷却する効果がある⁽⁴⁾と考えられた(Fig.3)。

(3)に対する対策として、穿刺針を同軸2重針として内筒内から蒸散蒸気を外に誘導し、内筒と外筒の間隙に ICG 水溶液を持続注入する事で、高温蒸散蒸気を冷却して液化させて外に誘導して、蒸散蒸気による体内爆発 (Fig.5)を防止する事が出来るようにした (Fig.6、7)。

更に蒸散腔の大きさや形は、レーザーの出力や間欠照射における照射間隔、レーザー・ファイバー先端加工によるレーザーの出し方、レーザーの総出力量や ICG 水溶液の濃度、注入速度等により変化させる事が *in vitro* の基礎実験から可能と思われた。ここに固形腫瘍治療の新しい治療法として、ELVC を考えるに至った。

(方法)

レーザー発振器は Diomed 60 (Diomed, Cambridge, UK) 発振波長 805nm、出力 1-60W を使用し、レーザー・ファイバーは $400\ \mu\text{m}$ core の flexible silica cladding bare fiber で照射した。ICG 水溶液注入には持続注射液注入器 PSK-51、蒸散蒸気吸引は透析用ポンプ MP-300、穿刺針は独自に開発した針 (Fig.8) を使用した。

基礎実験として、鶏肉・牛肉でさまざまな照射条件で試みた後、病理解剖や手術でボランティアの方から頂いた前立腺・子宮で照射条件や ICG 濃度や注入条件を決定した。

今回、動物実験の対象として豚の生体肝臓を選択した。元来肝臓は血流豊富であり、ELVC 施行時に出血等の術中事故や術後の出血の有無の確認を目的に使用した。生後3か月の豚に獣医師による全身麻酔をおこない、肝臓を超音波下に穿刺し、ICG 水溶液を0.5cc注入し、穿刺針の内筒から 1mm 先端を出したレーザー・ファイバーと肝組織が接触しないようにした。これは接触によるレーザー照射によるファイバーの熱損傷を避ける為である。豚の肝臓は5葉で薄いため、蒸散腔の長径を約1.5cmにする為、照射条件は0.125mg/ccの ICG 水溶液を20cc/hで持続注入しながら、半導体レーザーを出力20W、0.5秒 on & off の間欠照射にて、総エネルギー800J で豚の肝臓に照射した (Fig.9)。この条件は *in vitro* で繰り返し行った豚の肝臓を使用した実験から決めた。術後抗生剤を投与したのみで獣医師の管理の下で苦痛の無いように健やかに生かせ、術後8日目に安楽死にて解剖して、この治療の熱的損傷の範囲を検討した。

結 果

生体豚肝臓に ELVC を施行した例で、超音波検査で肝臓を確認して穿刺、レーザー照射開始後蒸散蒸気の液化・外への排出を確認した写真である (Fig.9)。施術中超音波検査ではマイクロバブルによる 18×12mm の hyperechogenic area を認めた (Fig. 10)。術後8日間、豚は元気で過ごし、術後 8 日目に安楽死後解剖した。解剖直前の超音波検査では 15.4×9.8mmの紡錘形の空洞形成を認めた (Fig.10)。

解剖時の蒸散した肝臓のマクロ所見であるが、薄い炭化層を伴う空洞 (長径15mm) とその周囲に凝固壊死層を認めた (Fig.11)。病理所見では焼灼された薄い炭化した部分を取り囲むように、概ね一定の幅で帯状に熱凝固壊死領域が形成されている。この熱凝固壊死領域の内層では、肝細胞の変性・融解が見られ、海綿状化や嚢胞状構造の形成を伴っている (Fig.12)。凝固壊死領域中層～外層では好酸性・硝子化した肝細胞が典型的凝固壊死像を呈している (Fig.13)。

今回データはだしていませんが、第38回京都医学会でお示した前立腺肥大症に対して ELVC 施行例の術前・術後1ヶ月・術後3カ月の MRI で示したように、この蒸散腔は術後3カ月で吸収され、前立腺容積も小さくなっておりました。

考 察

一般に良性・悪性腫瘍に対して、患者さんは QOL が高く同時に低侵襲な治療を希望する。又手術不能の患者さんに対しては、我々医師も延命と QOL の高い予後を送ってもらいたいとの希望がある。

小さな癌は周りへの癌侵潤も考え、癌周囲組織も含め大きく処置し、大きくて手術不能な癌に対しては腫瘍の中心部を蒸散して、その蒸散腔に抗癌剤を注入して、抗癌剤の全身投与による副作用を抑えて治療したいと患者さんも我々も考える。

また良性疾患である前立腺肥大症・子宮筋腫でも経尿道的手術や経腹的腹腔鏡手術がポピュラーにおこなわれているが、傷跡の残らない穿刺針のみの治療であればこの方法を選択する患者さんは多いと考えられる。例えば、前立腺肥大症で前立腺尿道を圧迫して排尿困難をおこしている肥大した前立腺組織を蒸散して縮小させれば、排尿困難は治療できると考えられる。

これらがレーザーを利用して可能になれば素晴らしい事だと思っ、この新しい治

療 (ELVC) を考えた。

ILP (Interstitial laserphotocagulation) は 1983 年に初めて Brown SG によって始められた、その後レーザー・ファイバーの開発やディフューザの開発がなされた⁽⁶⁾。レーザー照射で大きな凝固壊死を得るためには高出力である事が必要であるが、高出力照射は炭化を作り、この炭にレーザー光が吸収され、channeling を形成し思わぬ事故を起こす可能性がある⁽⁷⁾。この為、従来の方法は組織に何本もレーザー・ファイバーを挿入して、ディフューザ・チップを使用して低出力で長時間照射して凝固壊死範囲を大きくしてきた⁽¹⁾が、確実に色々な生体組織で大きな凝固壊死を得るにはいたっていない。

大きな凝固壊死が得られない理由には色々な原因が考えられるが、レーザーの波長の違いでそれぞれの生体組織でレーザーの吸収・散乱は異なり⁽⁵⁾、更に組織の色調によりレーザー光の吸収・散乱は大きく違い、レーザーによる熱作用も異なってくる。更には生体軟組織が不均一な多成分系で、60~70重量%が水である事が原因であると考えられる。この欠点を無くす目的で、ICG 等の光強吸収媒体をレーザー光と生体組織の間に置く事で、熱作用を強くする事が可能となった。更には血流による熱の拡散によるレーザーの熱作用の減弱を蒸散とする事で考慮しなくてよくなった。

この ICG と半導体レーザーの併用は、Greenwell 等により ICG の静脈投与でラットの肝臓に ICG を集積させ、これに半導体レーザーを照射した実験があり、半導体レーザーの吸収増加を示している⁽⁸⁾。しかし我々は、この ICG を水溶液として利用して、半導体レーザーと生体組織の間に ICG 分子を置く事で、静脈注射による ICG の集積する組織に関わらずあらゆる組織で、半導体レーザーの吸収増強効果をみる事が出来る新しい方法-ELVC を開発した。これにより、少ない投与エネルギーで大きな蒸散腔を得る事が可能になり、更にリアルタイムで蒸散の状態を観察可能で低侵襲の方法である。良性・悪性の固形腫瘍に対する治療法になりえると考ええる。

東京の医新会病院と神田医新クリニックにおいて、弁護士を含む倫理委員会です承を得て、ELVC を前立腺肥大症の治療法としてその安全性と有効性をみる為に臨床試験委員会を立ち上げ、UMIN に登録して臨床試験を施行した。そして 10 名の volunteer で良性腫瘍の前立腺肥大症に ELVC を施行し、その安全性と効果を確認した。

結 語

この新しい方法(ELVC)はレーザー照射による熱変化を超音波検査下にリアルタイムで観察可能であり、必要とする範囲に熱変化を与える事が可能である。悪性及び良性の甲状腺疾患、乳房腫瘍、肝腫瘍、腎腫瘍、婦人科腫瘍や前立腺腫瘍等の超音波検査で観察可能な腫瘍に対して少量の投与熱量で治療可能と思われる。

又レーザー・ファイバーの先端加工により光を球状に照射したり、ICG 水溶液の濃度を変化させたり、レーザー出力を上げる事でより大きな蒸散腔を得る事が出来ると考えられる。又必要な出力、投与エネルギー量、ICG 水溶液の注入速度等やレーザー・ファイバーの先端加工により、熱損傷の形態や範囲を決めることが可能と思われる。それ故、種々の良性・悪性の固形腫瘍の治療に応用可能と考えられる。

最後に動物実験に御協力いただいた獣医師 堀北 哲也先生(千葉県農業共済組合連合会 西部家畜診療所)と穿刺針を試作いただいた株式会社 八光の佐方 博幸・野口喜久子氏に心より深謝いたします。

参考文献

- (1)Z. Amin et al. Interstitial Tumor Photocoagulation. End Surg 1993;1::224-229
- (2)Z. Amin et al. Low power interstitial laser photocoagulation in rat liver: importance of fiber type, laser wavelength, and tissue charring 72/SPIE vol. 1882. Laser-Tissue Interaction IV 1993 : 172-182
- (3)Barker KJ: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966;122(4):957-963
- (4)S. Kubota: Laser Therapy Method, Highly Laser Beam-Absorbing Media to be used in the therapy and Laser Therapy apparatus with the use of the same: United States Patent: US7,182,760 B₂, 2007.
- (5)S.T. Jacques et al. Liver photocoagulation with diode Laser(805nm) vs Nd:YAG laser(1064nm): SPIE Vol.1646 Laser-Tissue Interaction III 1992: 107-117
- (6)Krishna M. Bhatta Laser in Urology: Laser Surg. Med. 1996:417-435
- (7)Wyman PR et al. Interstitial laser photocoagulation: Nd:YAG 1064nm optical

fiber source compared to point heat source. Laser Surg. Med.1992:659—
664

(8)Bosch J LHR. Urodynamic effects of various treatment modalities for benign
prostatic hyperplasia. J.Urol. 1977;158:2034-2044