

氏名(本籍)	平井信二(山梨県)		
学位の種類	医学博士		
学位記番号	博乙第496号		
学位授与年月日	平成元年2月28日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	非接触レーザー照射法による相視鏡的温熱療法の基礎的・臨床的研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	本村幸子
副査	筑波大学教授	医学博士	阿部 帥
副査	筑波大学教授	医学博士	稲田 哲雄
副査	筑波大学教授	医学博士	添田 周吾
副査	筑波大学教授	医学博士	中村 恭一

論文の要旨

《目的》

温熱療法は、癌の集学的治療の一つとして注目されるようになってきたが、消化管の腫瘍に対しては体表面からの加温法が用いられてきた。この方法では、加温と温度測定に問題があり、これらを解決するために非接触レーザー照射法による内視鏡的温熱療法を考案した。本法の臨床応用への可能性を検討するため、以下に述べる3つの基礎的実験と臨床成果の分析を行った。

《方法》

実験1 ヒト肝癌細胞由来のPLC/PRF/5腫瘍細胞を用いて温熱感受性について検討した。この細胞の温熱感受性は、恒温槽を用いて温熱処理し、トリパンプルーによるdye exclusion assayにより判定した。

実験2 PLC/PRF/5腫瘍細胞のヌードマウス移植腫瘍を作製し、非接触レーザー照射法を施行し、移植腫瘍における温度分布についてArgon, Argon dye, Nd-YAGの3種類のレーザーを同一条件下に15分間照射し、比較検討した。表面温度の測定には赤外線サーモグラフィを、深部温度測定には金メッキ穿刺型サーミスターを用いた。

実験3 実験2と同様の移植腫瘍にNd-YAGレーザーを非接触照射し、腫瘍の縮小率、病理組織学的変化について検討した。更に、化学療法剤の温熱療法における増強効果についても検討した。

臨床例の分析 手術不能、又は手術を前提とした胃癌患者11例11病変に非接触Nd-YAGレーザー照射法による内視鏡的温熱療法を施行し、その効果を臨床上、病理学的に検討した。

《結 果》

1. 腫瘍細胞の温度感受性

- (1) PLC/PRF/5 腫瘍細胞は、42℃ 1時間で86.0%，44℃ 1時間で77.2%，46℃ 1時間で48.0%と加温の温度上昇に伴い生細胞の有意な減少を認めた。
- (2) PLC/PRF/5 腫瘍細胞は、44℃ 1時間77.2%，44℃ 2時間で47.7%，44℃ 3時間で14.6%と加温時間の増加に伴い生細胞の有意な減少を認めた。

2. 各種レーザー照射時の移植腫瘍における温度分布

- (1) 非接触レーザー照射法による局所温熱療法は、広範囲の安定した局所加温が可能であった。
- (2) Argon, Argon dye, Nd-YAG の3種類のレーザーの比較では、深部加温効率の点から Nd-YAG レーザーが最も局所温熱療法に適していることが判明した。
- (3) 約1cm大のヌードマウスの移植腫瘍の場合には、Nd-YAG レーザーで表面温度を約46℃に保てば、移植腫瘍全体を約42℃以上に保持することができた。

3. 局所温熱療法の移植腫瘍に対する抗腫瘍硬化

- (1) ヌードマウス移植腫瘍における経時的平均腫瘍体積比による局所温熱療法の抗腫瘍効果は、治療後1週間で最大となり、その時の対照群を100%とすると、MitomycinC 単独群58.2%，Nd-YAG レーザー局所温熱療法単独群32.1%，MitomycinC+Nd-YAG レーザー局所温熱療法併用群13.9%であり、強い抗腫瘍効果を示した。
- (2) レーザー局所温熱療法後の組織学的変化は、潰瘍脱落傾向の少ない凝固壊死が主体であり、腫瘍辺縁の微小血管の損傷も著明であった。周囲の皮膚や内蔵等の正常組織には形態学的な影響は認められなかった。

4. 内視鏡的温熱療法の臨床例における成果

- (1) 温熱療法単独では、生検により癌陰性となった早期胃癌症例は7例中2例であった。
- (2) 化学療法との併用による進行胃癌の治療症例や、他の組織切除法や組織破壊法との併用による早期胃癌の治療症例では良好な結果が得られた。

《考 案》

In vitro の実験で、腫瘍細胞の温度感受性が42℃前後で急激に増加するという現象は一般に認められているが、本実験に用いられた腫瘍細胞でも他の腫瘍細胞と同様に42℃前後より温度感受性が増加することが明らかにされた。この結果を踏まえて、in vivo の実験系での温熱療法の加温温度を42℃以上に設定した。

レーザー照射による移植腫瘍の温度分布の検討から、腫瘍表面中央部の温度を46℃に設定すれば、腫瘍内部の温度が42℃に保持出来ることが明らかにされた。更に腫瘍内部温度を42℃に保持可能なレーザー光の種類を検討から、Nd-YAG レーザーが光到達性に優れており、最も温熱療法に適したものであることも明らかにされた。これらの事実から、Nd-YAG レーザーによる局所温熱療法は、腫瘍表面中心温度を46℃に、辺縁温度を42℃に設定して行われたが、移植腫瘍に対して極めて有効であった。温熱療法後の組織学的検索では、潰瘍脱落傾向の少ない凝固壊死が主体であり、腫瘍辺

縁の微小血管の損傷も著明であったことから、温熱自体の腫瘍細胞障害に加えて、血管等を介しての抗腫瘍効果の関与も推察された。この抗腫瘍効果は、化学療法などの併用で更に強く発揮されていた。これらの結果から、非接触 Nd-YAG レーザー照射法による局所温熱療法が消化管癌に対して、有効な治療手段の一つとなりうると想定された。

次に胃癌に対する本治療法の検討では、早期胃癌症例では満足な結果が得られなかったことにより、温度制御等の技術的な面と早期胃癌の温熱に対する感受性にも問題点があることが指摘された。化学療法との併用による進行胃癌の治療症例や、他の治療法との併用による早期胃癌の症例では、良好な結果が得られたことから、レーザー温熱療法は、これらの併用療法として有効な内視鏡的治療法の一つとなりうると考えられた。

《結 論》

PLC/PRF/5 腫瘍細胞自体の温度感受性とこの腫瘍細胞を用いたヌードマウスの移植腫瘍に対する温熱療法の温度分布及び抗腫瘍効果の基礎的検討から、非接触 Nd-YAG レーザー照射による局所温熱療法は、消化管癌に対し有効な治療手段の一つとなる可能性が示唆された。

胃癌患者に対する本治療法の臨床的、病理学的な検討から、早期胃癌症例では十分な効果が得られなかったが、化学療法併用の進行胃癌の治療や他の治療法を併用した早期胃癌の局所再発防止治療法として有効な治療手段となりうると結論された。

審 査 の 要 旨

本研究は、消化管癌に対する非接触レーザー照射法による内視鏡的温熱療法を確立することを目的として行われた。まず、*in vitro*における腫瘍細胞の温度感受性を、次いでヌードマウス移植腫瘍について *in vivo*での温熱作用と抗腫瘍効果を綿密に検討し、これらの成績をもとに本治療法の条件を確定した。これらの基礎的事項を踏まえて、胃癌患者に対する本治療法の検討がなされた。これらの臨床成績は必ずしも満足すべきものではなかったが、本研究は Nd-YAG レーザー照射法による内視鏡的局所温熱療法の臨床応用への道を開いた点において極めて意義深く、高く評価される。本論文が出発点となって消化管癌に対するレーザー温熱療法の研究が更に発展し、良い成果をあげることが期待される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。