

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

呼吸器外科の最新医療 先端医療シリーズ26 (書籍) (2004) :18～23.

第1章 呼吸器外科のニューテクノロジー 第4節 新たな光線力学療法

大崎能伸

4. 新たな光線力学療法

4.1 はじめに

光線力学療法 photodynamic therapy (PDT) とは、腫瘍親和性光化学物質（フォトセンシタイザー）と、それを励起するレーザー光による光化学反応を利用した治療法で、癌組織中に活性酸素を生成させ、その作用によって癌組織を選択的に壊死させる治療法である¹⁾³⁾。わが国では、腫瘍親和性光化学物質としてフォトフリンが、レーザー照射装置としてエキシマ・ダイ・レーザーと YAG・OPO・レーザーが認可されている。PDT の対象疾患としては、早期肺癌（病期 0 期または病期 I 期）、表在型食道癌、表在型早期胃癌、子宮頸部初期癌および異形成に保険が適応される。これらの疾患でもさらに、手術などの他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺または子宮頸部の機能温存が必要な患者に他の治療が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全体が観察でき、レーザー光照射

が可能な場合とされている。PDT は適切に施行されると治療効果は極めて高く、早期子宮頸癌や 1cm² 以下の早期肺癌に対しては、単独で根治的療法である⁴⁾⁷⁾。浜松ホトニクスホームページには 23 施設が、PDT 治療を行える施設として紹介されている（表 1.4.1）。ここでは PDT の原理、装置の概要、治療法の組み立て方、適応とされる疾患、次世代の治療の開発と新たな取り組みなどについて解説したい。

4.2 PDT の原理

PDT では、フォトセンシタイザーを注射して、癌組織と正常組織における薬剤濃度差が最大となる 48 ~ 72 時間後に、薬剤の励起波長と一致する波長のレーザーを照射する。レーザー照射によって癌組織に取り込まれた薬剤が励起され、薬剤からのエネルギーが癌組織中の酸素に移乗して一重項酸素 (¹O₂) を生成する。この活性酸素の殺細胞効果によって、癌組織を壊死させる。フォトセンシタイザーとして、わが国ではフォトフリンのみが承認されている。PDT で使用するレーザーは、レーザーメスの出力の約 1/100 でよい。フォトセンシタイザーは癌組織に多く集積するために、正常組織の傷害は軽減できる。すなわち、PDT 治療の優れた特徴は、癌の選択的な治療ができるため生体への侵襲が低いこと、表在性の癌に対して単独で根治が期待できること、治療に要する人員が少ないこと、短い入院期間あるいは外来での治療ができること、副作用が軽微であることなどである。

4.3 レーザー装置の概要

PDT に用いられる光源としては、過去には arc lamp や水銀灯などが使用された。1970 年代からレーザー光が使われるようになった。その主な理由は、励起波長を効果的に選択できること、十分な出力を得られることなどである。初期のレーザー装置ではアルゴン・ダイ・レーザーが使用され、現在でも各国で使用されている。1980 年代には高出力の金蒸気レーザーや銅蒸気レーザーが出現したが、レーザー光線の発振までに時間がかかり、管理維持に問題があるために最近ではあまり使用されない。1983 年に、断続波でピーク出力が高いエキシマ・ダイ・レーザーが開発されると、組織内深達性が向上したために現在の PDT 用レー

表 1.4.1 PDT 治療を行える施設（2001 年 7 月）

北海道	旭川医科大学附属病院 医療法人社団北斗病院（帯広市）
東北	東北大学医学部附属病院
関東	群馬大学医学部附属病院 筑波大学医学部附属病院 国立がんセンター東病院
東京	国立がんセンター中央病院 佐々木研究所杏雲堂病院 東京医科大学附属病院 東京医科歯科大学附属病院
中部	金沢大学医学部附属病院 浜松医科大学附属病院 県西部浜松医療センター 藤田保健衛生大学病院
近畿	大阪府立成人病センター 大阪市立総合医療センター 国立療養所近畿中央病院
中国	城陽江尻病院（姫路市） 社会保険広島市民病院 山口大学医学部附属病院
九州	久留米大学医学部附属病院 佐賀県立病院好生館 長崎大学医学部附属病院

（浜松ホトニクスホームページより）

ザー装置の中心的存在になった。わが国では、エキシマ・ダイ・レーザーと YAG・OPO・レーザーが PDT での医療用具として製造が承認されている。どちらもパルスレーザー照射装置で、連続波レーザーに比べて出力が高く深達性に優れている。エキシマ・ダイ・レーザーを用いた PDT での深達度は 10mm 程度におよぼとされている。米国ではアルゴン・ダイ・レーザー、KTP-YAG レーザー、ダイオードレーザーが用いられているが、いずれも連続波レーザーである。最近では、より治療効果の高い新しいフォトセンシタイザーの開発にあわせて、安価で小型のダイオードレーザーが開発されており、わが国でも近い将来に臨床に導入される。ダイオードレーザー装置では、単一波長を発生するダイオードを光源としてレーザー光を発生させる。

4.3.1 エキシマ・ダイ・レーザーの仕組み

エキシマ・ダイ・レーザー (PDT-EDL- II、浜松ホトニクス) は、エキシマレーザー-励起色素レーザーの略で、エキシマレーザー光によって励起される色素レーザーを指す (図 1.4.1)。エキシマとは励起 2 量体 (excited dimer) の略で、励起された状態のみ安定に存在する分子を指す。エキシマレーザーは気体レーザーで、レーザー管内に注入するガスにより発振波長が変化する。エキシマレーザーは紫外域で発振し、ピーク出力が高い特徴を持つ。エキシマレーザーを色素レーザーの励起光源として用いるときは、励起効率

の高い 308nm の XeCl エキシマレーザーを用いる。

XeCl エキシマレーザー装置には、Xe と HCl および He ガスを使用する。エキシマレーザー管には約 2.8 気圧のレーザーガスが封入されている。レーザー管内の放電電極に高圧電源から 1 秒間に 20 ~ 40 回放電されてパルスレーザー光を発生する。このエキシマレーザー光を集光して色素セルに照射して、630nm のレーザー光を発生させる。HCl ガスはレーザー管内で徐々に減少するために、レーザー装置を使用していなくても交換する必要がある。HCl ガスは人体に有毒なため、レーザー装置に HCl ガス検出装置が搭載されている。

色素レーザーは液体レーザーで、溶解した色素が入ったセルに光を照射して励起する。治療効果が高い 630nm の波長での発振効率がよいローダミン 640 をエタノールに溶解して使用する。エキシマレーザーによって励起された色素レーザーは、励起光のエキシマレーザーの特徴を引き継ぎ、ピーク出力が高いレーザー光を得ることができる。エキシマ・ダイ・レーザーは 630nm のレーザー光を得る最良の方法である。色素レーザー発生装置内のエタノールに溶解したローダミン 640 は、エキシマレーザーの照射により光変性するために、定期的に交換する必要がある。

4.3.2 YAG・OPO・レーザーの仕組み

YAG・OPO・レーザー (YAG-OPO レーザー 1000、

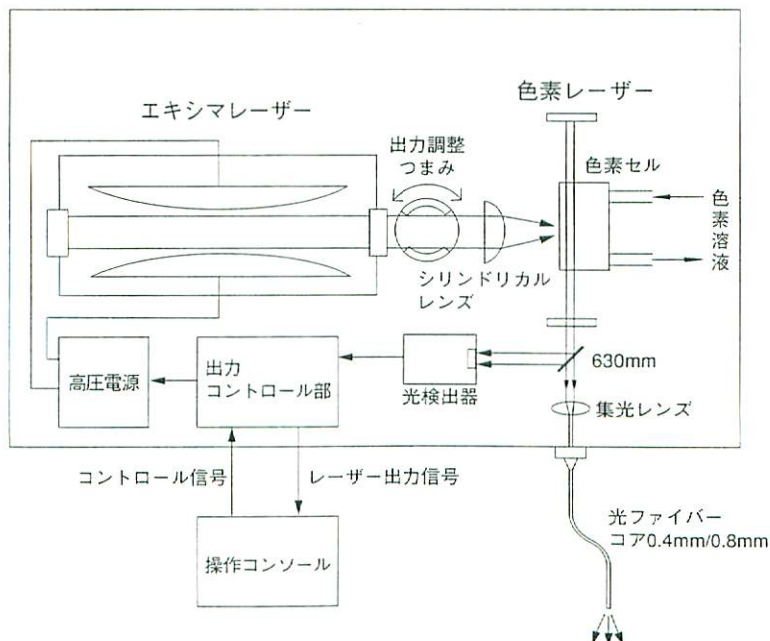


図 1.4.1 エキシマ・ダイ・レーザー装置のブロック図

石川島播磨重工業)では、YAG レーザーを励起光に用いて 630nm の固体レーザーを発生させる。最初に Q スイッチパルス Nd:YAG レーザーによって発振した波長 1,064nm のレーザー光を、第 2 高調波発生装置と第 3 高調波発生装置を通過させて 355nm の紫外線に変換する。次に、この 355nm の紫外光で光パラメトリック発振器 (optical parametric oscillator ; OPO) を励起することで、可視光領域の発振が得られる。この仕組みにより YAG・OPO・レーザーと命名された。YAG・OPO・レーザー装置では OPO 共振器内の結晶の角度を調整することで、620 ~ 670nm でレーザー光の波長を発生させることができる。一般の使用ではソフトウェア制御により 630nm のパルスレーザー光を発生させる。YAG・OPO・レーザー装置では、液体、気体レーザーを使用しないために、装置が小型でメンテナンス性がよいとされる。装置をスタートしてからレーザー照射まで 30 分を要する。

4.4 PDT の適応とされる疾患

わが国では限局した早期癌が主な適応疾患であるが、米国では進行食道癌、進行肺癌、転移性を含む皮膚腫瘍、口腔癌、頭頸部腫瘍、悪性中皮腫などに対して PDT が行われる。狭窄を伴う長さが 7cm を超えるような進行食道癌などに対しても、優れた治療成績が得られている。この場合には 5cm のシリンダー型ファイバーが使用される。このファイバーは耐久性の問題のためにエキシマ・ダイ・レーザー装置には使用できない。米国の肺癌の PDT では、月曜にフォトフ

ンを注射して、水曜日にレーザーを照射し、金曜日に気管支鏡を用いた壊死組織の排除を行うという外来治療が行われている。手術に併用した PDT では、縦隔リンパ節や腹腔リンパ節などに対する術中照射や、悪性中皮腫切除後の胸壁照射などが試みられている。基本的には、ポルフィリン誘導体を取り込まれる疾患で、レーザー照射が可能な病変はすべて PDT の対象になり得る。

4.5 治療法の組み立て

PDT ではフォトセンシタイザーの投与とレーザー照射装置のほかには特殊な治療法を必要としない。フォトリンを用いる場合は、腫瘍部位と正常組織の濃度差が最大になる注射 48 ~ 72 時間後にレーザーを照射する。わが国では 1cm² 程度の表層癌が治療の対象になるために、照射野に応じてレーザーの照射方法に工夫を加えることは少ない。しかし、広い範囲の治療をするときやファイバーを穿刺して深部の治療を行うときなどには、レーザーの照射量について考慮する必要がある。米国におけるレーザー照射量は、口腔癌、皮膚癌に対しては 50 ~ 75J/cm² を 150mW/cm² の出力で 5 ~ 8 分間、喉頭癌には 80J/cm² を 150mW/cm² の出力で 9 分間、気管支癌には 100 ~ 200J/cm² を 1cm のシリンダー型ファイバー長あたり 400mW の出力で 4 ~ 8 分間、手術中の追加治療としては 50J/cm² を 150mW/cm² の出力で 5 分間、シリンダー型ファイバーを刺し込んで治療する場合は 3mm 以上の深さの腫瘍に対して 100J/cm を 1cm のファイバー長あたり 400mW

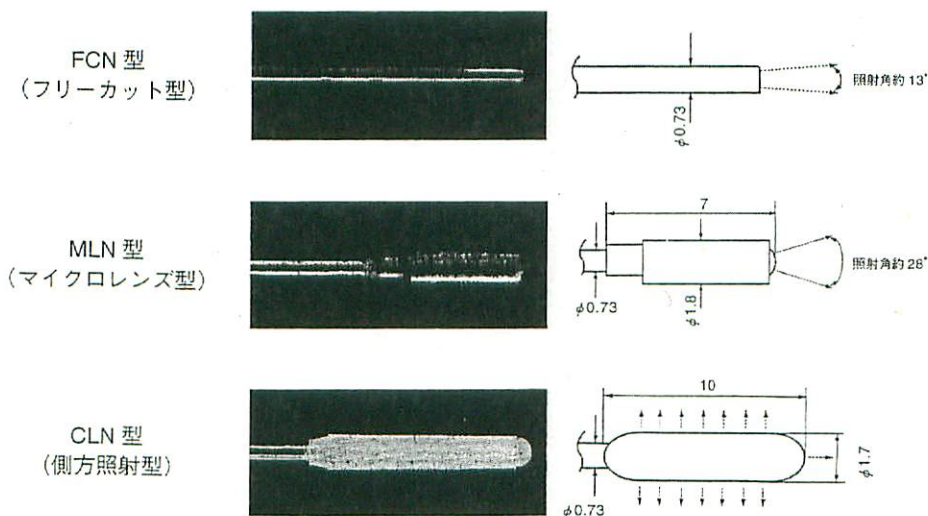


図 1.4.2 エキシマ・ダイ・レーザーに使用される照射用ファイバー

の出力で4分間照射するとされる。わが国では肺癌に対して100～200J/cm²、食道癌、胃癌、子宮癌では50～75J/cm²を照射する。

4.5.1 照射エネルギーの設定と照射法

レーザーの照射線量は出力と時間の積 ($J = mW \times \text{seconds}$) から求められる。エキシマ・ダイ・レーザーの出力はパルスあたりの出力と周波数から設定でき、4mJ/pulseの出力で40Hzの周波数に設定すると、1秒間に160mJの線量が得られる。この出力で総線量100Jを照射するには、約10分間の照射時間を要する。照射エネルギーは病巣までの距離に反比例して減衰するので、適切な距離を保って照射することが必要である。浜松ホトニクスファイバーは3種類用意されており、それぞれ図1.4.2のような特性を持つ。われわれの施設では、マイクロレンズ型を用いる場合は病巣から約1cm離して照射する。病巣が気管支の長軸にそって進展する場合などには、側方照射型を用いて1cmずつ引き抜いて照射する。病巣の部位や形などによって、両者を組み合わせる場合もある。側方照射型を用いたときの照射線量は、浜松ホトニクスでの検討の結果(内部資料)を参考にして、計画した照射量の3倍を照射するようにしている。側方照射型ファイバーは耐久性に難があるため、照射エネルギーが上げられず照射に時間を要する。治療にあたっては、あらかじめ病巣の広さを計測し、その病巣に計画した照射線量がかかるように事前によく検討して行うようにしている。米国では直径10cmの皮膚病変や進展する食道癌などにもPDTが行われる。このような場合は、病巣に十分なレーザー照射量が得られるように、照射野までの距離や照射面積を計算して照射方法やレーザーの出力を決定する必要がある。

4.5.2 治療法の改良による治療効果の改善

われわれの施設では、1982年から中枢型早期肺癌の治療にPDTを行ってきた。1982年から1993年までに治療した前期症例群の8症例10病変の中枢型早期肺癌に対する治療効果は、13病変中10病変がCRであり、CR率は77%であった。3病変がPRであったため、そのうちの2病変にPDTの追加治療を行い、CRを得た。後治療を施行しなかった5例の10病変のうち1病変に再発を認めたが、PDTの再治療によって再びCRが得られた⁹⁾。前期群では、アルゴン・ダイ・レーザーもしくはエキシマ・ダイ・レーザーをフリーカットファイバーによって病巣部に照射した。これらの検討の結果、レーザーの照射法や麻酔法などについて改良を加えた。また、後期群ではエキシマ・ダイ・レーザーを使用し、病巣の大きさに従い50～100J/cm²の照射線量になるように照射した。麻酔は患者の苦痛が少なく、時間的な制約なくレーザーを照射できるように全身麻酔とした。

以上の改良を加えた結果、後期群ではCR率が改善した。1999年から2001年にPDTを行った7例の13病変では、10病変にCR、3病変にPRが得られた⁹⁾。PRのうちの2病変にPDTの追加治療を行い、CRが得られた。5症例でPDTに起因する合併症がみられた。3例に気管支狭窄を合併し、そのうちの1例には気管支ステントの挿入が必要であった。1例に術後の肺炎、1例に術後の気胸を合併したが治療により改善した。

4.6 次世代の治療の開発と新たな取り組み

4.6.1 新しいフォトセンシタイザーの開発

フォトリンは、ブタ血液を原料として合成したポルフィリンから得られたポルフィマーナトリウム濃縮

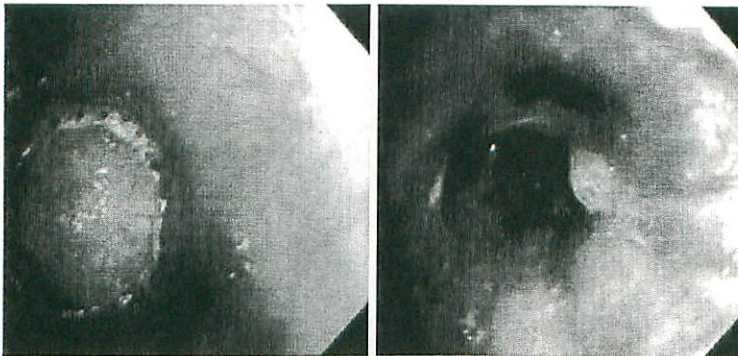


図 1.4.3 PDTにより治療した右中間気管支幹を閉塞する腫瘍
左が治療前、右は治療10日後。

液に水酸化ナトリウムおよび塩酸を加え、pHを調整して凍結乾燥したものである。全体の68%が2量体、22%が3量体、残りの10%が4~8量体で構成される多量体の薬剤である。フォトフリンは、癌組織内では、血管周囲に高濃度に分布する。細胞内では細胞膜と細胞質、特にミトコンドリアに取り込まれるとされる¹⁰⁾。現在、フォトフリンの欠点である排泄時間を短縮し、癌細胞への傷害性を高めたうえで蛍光強度の強いフォトセンシタイザーが開発されている。それらの中で、タラポルフィリン(明治製薬)と半導体レーザー(松下産業機器)が現在承認申請中である。ATX-S10(光ケミカル研究所)は、現在臨床試験中で承認申請が近い。ポルフィリン誘導体が金属と結合しやすい性質を利用して、アイソトープ、磁気共鳴物質などと結合させた診断用薬剤なども開発されている。

4.6.2 PDT 対象疾患の拡大

PDTを姑息的治療として、管腔臓器の腫瘍による閉塞や狭窄の改善を目的とした治療は、患者のQOLの改善と維持に有効とされる。肺癌症例では原発巣から連続する表層浸潤にPDTを行って切除範囲を少なくする試みが行われている¹¹⁾。穿孔や発火などの重篤な合併症が少ないため、中枢気道を閉塞する病変や狭窄性の進行食道癌などに対して、従来のレーザー治療よりも安全で高い効果が期待できる。YAGレーザーとの比較ではPDTが優れ、有効率は80%前後と報告されている^{12,13)}。私たちの施設でも、他の治療が有効でない肺腺癌¹⁴⁾と乳癌の気管支転移による気道閉塞に対しPDTを行い良好な結果が得られた(図1.4.3)。しかし、腫瘍縮小までにはやや時間を要するため、緊急性を伴った症例に対しては慎重に適応を決める必要がある。悪性腫瘍以外では、米国で加齢性黄斑変性症に対して、ビジュダインをフォトセンシタイザーに用いたPDTが行われている。また、動脈硬化や糖尿病治療への応用が研究されている。

4.6.3 蛍光診断との併用

肺癌症例の増加や患者の高齢化により、手術後の異時性肺癌や、再発、多発肺癌症例の増加が指摘されている。また、効果的なPDTを行うためには、病巣の広がりや深達度の正確な評価が必要である。このために、蛍光気管支鏡や気管支エコーなどを用いた診断が試みられている。また、PDT時にポルフィリン誘導体を用いた蛍光診断による病巣観察の有用性が報告されている^{15,16)}。わが国では、内視鏡的蛍光診断のための4機種システムが認可されている。PDS-2000(浜松ホトニクス)は、カラーCCDカメラを用いて自家蛍光

とポルフィリン誘導体の蛍光を天然色で観察できる唯一の蛍光内視鏡システムである¹⁷⁾。PDS-2000では自家蛍光でも、病変部が赤色に観察される。LIFE lung system¹⁸⁾(Xillix, Richmond, Canada)は、レーザー光を励起光として、病変部の緑色蛍光の減弱を観察する。SAFE-1000^{10,20)}(旭光学)は、基本的にはLIFE lung systemと同様であるが、励起光にレーザーを用いないためにLIFE lung systemよりも安価である。LIFE lung systemとSAFE-1000は白黒のCCDを用いたシステムである。D-Light AF system²¹⁾(Storz, Tuttlingen, Germany)は、3本の白黒CCDを用いて自家蛍光の減弱を観察する。PDTに蛍光内視鏡システムを組み合わせることで、見落とし症例の減少や病変の評価が正確になり、PDTの適応症例が増加し、治療効果が上昇することが期待される。

文献

- 1) 加藤治文、ほか:呼吸器疾患のレーザー診断と治療法。呼吸 11: 156-162, 1992
- 2) Dougherty T J, et al: Photoradiation in the treatment of recurrent breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 62: 231-237, 1978
- 3) Hayata Y, et al: Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. Chest 81: 269-276, 1982
- 4) Furuse K, Fukuoka M, Kato H, et al: A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. J Clin Oncol 11: 1852-1857, 1993
- 5) Kato H: Photodynamic therapy for early stage central type of lung cancer. Mayo Clin Proc 72: 688-690, 1997
- 6) van Boxem T J, Venmans B J, Schramel F M, et al: Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. Eur Respir J 11: 169-172, 1998
- 7) Edell ES, Cortese DA: Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. Chest 102: 1319-1322, 1992
- 8) 竹原有史、大崎能伸、藤内 智、ほか: Photodynamic therapy の効果と問題点。肺癌 35: 127-132, 1995
- 9) 中西京子、大崎能伸、佐藤真紀、ほか: 中枢型早期肺癌の光線力学的治療。レーザー医学会誌、印刷中、2004
- 10) 齊藤 誠: Hematoporphyrin 誘導体 (HpD) の腫

- 瘍局在成分及び細胞内局在部位に関する研究。東京医大誌 **43**: 1036-1048, 1985
- 11) Kato H, Konaka C, Ono J, et al: Preoperative laser photodynamic therapy in combination with operation in lung cancer. *J Thoracic Cardiovasc Surg* **90**: 420-429, 1985
 - 12) Diaz-Jimenez J P, Martinez-Ballarín J E, Lluell A, et al: Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J* **14**: 800-805, 1999
 - 13) Moghissi K, Dixon K, Stringer M, et al: The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* **15**: 1-6, 1999
 - 14) 山本泰司、中西京子、井手 宏、ほか：光線力学的治療法（PDT）が著効した転移性肺腫瘍による左主気管支閉塞の1例。気管支学 **23**: 441-445, 2001
 - 15) Lam S, Palcic B, McLean D, et al: Detection of early lung cancer using low dose Photofrin II. *Chest* **97**: 333-337, 1990
 - 16) Kato H, Cortese DA: Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation. *Clin Chest Med* **6**: 237-253, 1985
 - 17) Ohsaki Y, Takeyama K, Nakao S, et al: Detection of photofrin fluorescence from malignant and pre-malignant lesions in the bronchus using a full-color endoscopic fluorescence imaging system: A preliminary report. *Diag Therapeut Endoscopy* **7**: 187-195, 2001
 - 18) Palcic B, Lam S, Hung J, MacAulay C: Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques. *Chest* **99**: 742-743, 1991
 - 19) Kakihana M, Ii KK, Okunaka T, et al: Early detection of bronchial lesions using system of autofluorescence endoscopy (SAFE) 1000. *Diag Therapeut Endoscopy* **5**: 99-104, 1999
 - 20) Adachi R, Utsui T, Furusawa K: Development of the autofluorescence endoscope imaging system. *Diag Therapeut Endoscopy* **5**: 65-70, 1999
 - 21) Leonhard M: New incoherent autofluorescence/fluorescence system for early detection of lung cancer. *Diag Therapeut Endoscopy* **5**: 71-75, 1999
(大崎能伸)