

がん治療の新たな展開

13. 肺癌に対する光線力学療法 (photodynamic therapy, PDT)

旭川医科大学病院 呼吸器センター 教授

大崎 能伸

1. はじめに

光線力学療法 (photodynamic therapy, PDT) は、ポルフィリン誘導体という腫瘍親和性の光化学物質 (フォトセンシタイザー) に低エネルギーレーザー光を照射することで生じる化学反応を利用した治療法である。PDTでは、治療に先だってポルフィリン誘導体を患者の静脈内に注射する。ポルフィリン誘導体は癌に選択的に取り込まれ、癌と正常な部分との間に濃度の差ができる。そこに赤色のレーザー光を照射すると、ポルフィリン誘導体から活性酸素が放出されて、ポルフィリンが取り込まれている癌組織にのみ組織傷害を起こす。この原理によって、正常組織を傷めずに癌のみを選択的に壊死させることができる^{1)~3)}。注射用のポルフィリン誘導体は毒性が低く、照射するレーザー光は低エネルギーの可視光で皮膚にあてても何も起こらない。それぞれのみでは組織は傷害されないが、フォトセンシタイザーと可視光レーザーがそろって初めて細胞が傷害される。

わが国では、フォトセンシタイザーとしてレザフィリン (明治製菓) とフォトフリン (ファイザー) が、レーザー照射装置としてPDレーザー (パナソニック) とエキシマ・ダイ・レーザー (浜松ホトニクス) が認可されている。PDレーザーはレザフィリンと、エキシマ・ダイ・レーザーはフォトフリンと組み合わせて使用される。残念ながら、エキシマ・ダイ・レーザーのメンテナンスが終了してしまったために、最近ではレザフィリンとPDレーザーによるPDTが主流になる。レザフィリンは現在のところ肺癌についてのみ保険適応で、他の疾患については臨床試験が進行しているところである。フォトフリンとエキシマ・ダイ・レーザーによるPDTは肺癌以外の癌にも適応がある。

PDTの対象疾患として、わが国では早期肺癌 (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ている。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。2010年から適応が拡大され、上記に加えて、その他の肺癌が追加された。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1 cm²以下の早期肺癌に対しては、単独で根治的な治療法である^{4)~7)}。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、などについて解説する。

2. PDTの原理

PDTではフォトセンシタイザーを注射してから、癌組織と正常組織における薬剤濃度差が最大となる時間に、薬剤の励起波長と一致する波長のレーザーを照射する。PDTで使用するレーザーはレーザーメスの出力の約100分の1でよいとため、レーザー光の照射のみでは組織は傷害されない。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、癌組織が壊死に陥るとされている。レーザーの照射は通常のPDTでは長くても数十分間となる。

フォトセンシタイザーは癌組織に多く集積するために、PDTでの正常組織の傷害は軽微である。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くよいこと、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。

ポルフィリン誘導体がなぜ癌組織に特異的に集積するかについては、過去にはさまざまな説が報告されているが、十分には解明されていない。

3. レーザー装置の概要

PDTに用いられる光源として、過去にはarc lampや水銀灯などが使用されたこともある。1970年代からはレーザー光が使われるようになった。旭川医科大学では、1980年代のレーザー照射装置が臨床に導入され始めた頃からPDTによる肺癌治療を行っている。レーザー光照射装置の利点は、励起波長を効果的に選択できること、十分な出力を得ることができることなどである。

エキシマ・ダイ・レーザーは液体レーザーと気体レーザーを組み合わせたもので、毒性の高い塩素ガスを使用するために、大がかりな装置でメンテナンス料金も高額であった。現在使用されているレーザー照射装置のPDレーザーはダイオードレーザーで、内部の構造はシンプルで、メンテナンスもほとんど不要である。

ダイオードレーザー装置では、単一波長を発生する発光ダイオードを光源としてレーザー光を発生させる。このレーザー光を内視鏡などを用いてファイバーケーブルによって誘導して病巣部に照射する。PDレーザーが発生するレーザー光の波長は664nmで、赤色レーザーポインターが出す光のような色をしている。レーザー光は眼に照射しない限り、皮膚などにあたっても無害である。照射中は専用のサングラスをかける。照射中の病巣をファイバースコープで見ても失明したりはしないが、強い残像が残るので検査や治療に支障をきたすためである。

4. PDTが適応とされる疾患

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、食道のバレット腫瘍、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が行われている。なかでも食道のバレット腫瘍への適応が多い。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ている。米国の肺癌のPDTでは、月曜にフォトフリンを注射して、水曜日にレーザーを照射し、金曜日に気管支鏡を用いて壊死組織の排除を行うというような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の対象になる。レーザー光の組織内での到達は5mm、深くても10mmとされているが、その範囲内での組織破壊は強力である。この特性を生かして、組織内に照射用ファイバーを穿刺するなどの工夫を加えると、治療の対象を大きく拡大させることができる。わが国では、肺の末梢性の病変に対して、照射用ファイバーを差し込んだ治療、手術前にPDTを行って切除範囲を少なくする治療⁸⁾や脳腫瘍への応用が試みられている。

5. 旭川医科大学でのPDT

旭川医科大学では1982年から中枢型早期肺癌の治療にPDTを行ってきた。PDTの対象になる症例では、気管支の扁平上皮癌が多発する傾向があるので、経過を観察中に新病変が出現して再度PDTを行う症例も少なからず見られる。

1982年から1993年までに治療した8症例10病変の、中枢型早期肺癌に対する治療でのCR率は77%であった⁹⁾。この時期の症例では、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ていた。治療成績をさらに向上するために、レーザーの照射

法や麻酔法などについて改良を加えた。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下で治療することにした。以上の改良を加えた結果、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が得られ、CR率が改善した¹⁰⁾。

このように、適応症例を慎重に選択して適切な方法で治療を行うと、高い有効率が得られること、患者の呼吸機能を温存しながら効果的な治療を何回も繰り返すことができることがPDTの大きな利点といえる。

6. 蛍光診断を併用したPDT

肺癌症例の増加や高齢化により、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となる。このために、蛍光気管支鏡や気管支エコーなどを用いた早期癌の局在診断が試みられている。

生体に蓄積したポルフィリン誘導体に、青色可視光を励起光として照射すると、強い赤色の蛍光が発生する。PDT時に、病巣に蓄積したポルフィリン誘導体の蛍光を内視鏡を用いて観察する、蛍光診断による病巣観察の有用性が報告され¹¹⁾、この診断法をフォトダイナミックダイアグノーシス (photodynamic diagnosis, PDD) と呼ぶ¹²⁾。

現在わが国では、内視鏡的蛍光診断のためにPDS-2000、SAFE-3000、D-Light AF system、AFIの4機種が認可されている。そのなかで、PDS-2000 (浜松ホトニクス) は、旭川医科大学で開発した蛍光観察内視鏡システムで、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カラーで観察できる唯一の蛍光内視鏡システムである¹³⁾。2010年には小型軽量化して、蛍光観察のみではなく、赤外蛍光も観察できる第2世代のPDS-Tri-Modeを開発した。SAFE-3000 (ペンタックス)、D-Light AF system (Storz) は、カラー蛍光が観察できるが、感度に劣るために色調の再現性に問題が残る。AFI (オリンパス) は白黒 CCDを用いたシステムで、蛍光の強弱しか観察できず、着色して映像化している。ポルフィリン誘導体を利用したPDDはPDS-2000、PDS-TriMode、SAFE-3000で可能で、AFIでは不可能となる。

PDTに蛍光内視鏡システムを組み合わせたPDDを併用することで、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ている。旭川医科大学ではPDT施行時にPDS-TriModeを用いてポルフィリン誘導体の発生する蛍光を観察して、見逃し病変を慎重に検索する高度先進医療を展開している。私たちの症例の中ではPDT前には分からなかった病変がPDDによって発見されて、急遽PDTの対象に含め

たことも経験されている。

元来、蛍光内視鏡システムはPDS-TriModeを含めて、ポルフィリン誘導体のような蛍光診断のための薬剤を使用しないで、生体の自家蛍光を観察しながら早期癌を発見するための内視鏡診断装置である。蛍光内視鏡装置を使用した自家蛍光内視鏡診断では、早期癌の発見率が高まるとされている^{14)~15)}。蛍光診断はさまざまな臓器に応用可能で、わが国の映像技術を生かした、高性能でまったく新しい診断装置の開発が期待される分野と考えられる。また、蛍光診断装置とともに、優れた蛍光診断用の薬剤が開発できれば、今までになかった新しい蛍光診断法の分野を拓くことができるかもしれない。

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 E. S. and Cortese D. A. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. Chest 102:1319-1322, 1992.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 中西京子, 大崎能伸, 佐藤真紀, 中尾祥子, 豊嶋恵理, 高橋 啓, 長内 忍, 中野 均, 菊池健次郎, 竹山周良, 中島 進. 中枢型早期肺癌の光線力学的治療. 日レ医誌, 24:293-297, 2003.
- 11) Kato H. and Cortese D. A. Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation. Clin. Chest Med. 6:237-253, 1985.
- 12) 大崎能伸, 澁川紀代子. Photodynamic Diagnosisの診断への応用. 気管支学, 28:482-486, 2006.
- 13) Ohsaki Y, Takeyama K, Nakao S, et al. Detection of photofrin fluorescence from malignant and premalignant lesions in the bronchus using a full-color endoscopic fluorescence imaging system:A preliminary report. Diag. Therapeut. Endoscopy 7:187-195, 2001.
- 14) K. Shibukawa, N. Miyokawa, Y. Tokusashi, T. Sasaki, S. Osanai, Y. Ohsaki. High incidence of chromosomal abnormalities at 1p36 and 9p21 in early-stage central type squamous cell carcinoma and squamous dysplasia of bronchus detected by autofluorescence bronchoscopy. Oncology Report, 22:81-87, 2009.
- 15) K. Nakanishi, Y. Ohsaki, M. Kurihara, S. Nakao, Y. Fujita, K. Takeyama, S. Osanai, N. Miyokawa, S. Nakajima. Color auto-fluorescence from cancer lesions : Improved detection of central type lung cancer. Lung Cancer, 58:214-219, 2007.

北海道医報ファイルについて

北海道医報本誌を1年分綴ることができるファイルを用意しております。

ご希望の方には無償にてお送りいたしますので、下記まで送付先ならびに希望数をご連絡ください。

記

申込先：北海道医師会事業第一課

〒060-8627 札幌市中央区大通西6丁目

TEL 011-231-7661 FAX 011-252-3233

E-mail ihou@m.douji.jp

