臨 床

PDT (光化学療法) 実施上の問題点とその対策

橋 本 賢 二 山 田 一 郎 田 中 秀 生
村 井 睦 彦 増 本 一 真 山 口 万 枝
式 守 道 夫

浜松医科大学医学部歯科口腔外科学講座

(主任 : 橋本賢二教授)

(受理 : 平成 14 年 1 月 21 日)

Concomitant Problems and Measures in Practical
Photodynamic Therapy (PDT)

Kenji HASHIMOTO, Ichiro YAMADA, Hideo TANAKA,
Mutsuhiko MURAI, Kazuma MASUMOTO, Kazue YAMAGUCHI
and Michio SHIKIMORI

Department of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery,

Hamamatsu University School of Medicine

(Chief : Prof. Kenji HASHIMOTO)

(Accepted for Publication : January 21, 2002)

Abstract : PDT (Photodynamic therapy) is a relatively new treatment modality for cancer, having the advantage of selective destruction of malignant tumor cells. It has received the approval of the Japanese government for medical insurance coverage to apply PDT to patients with early stage cancer of the lung, esophagus, stomach and uterine cervix. It is expected that patients with oral cancer also would be good candidates for the modality, and its clinical applications have been investigated. However, there were some unexpected problems when it came to practice. In this paper, some problems that occurred in practical PDT and measures learned by experience are presented.

(J. Jpn. Soc. Laser Dent. 13 : 5~10, 2002 Reprint requests to Dr. HASHIMOTO)

Key words=Photodynamic therapy, Oral cancer, Clinical application

キーワード=光化学療法, 口腔癌, 臨床応用

緒 言

PDT (Photodynamic therapy・光化学療法・光線力学療法) は、現在わが国では「臨床病期 0, I 期肺癌, 表在性食道癌, 表在性早期胃癌, 子宮頸部の初期癌と異形成の一部 (手術等他の根治的治療の不可能な場合, 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法が使用できない場合)」が適応とされ、健康保険の適用となっている。

われわれは、病変のほとんどが直視できる口腔癌は本法の良い適応と考え、従来より VX2 癌等を用いた動物実験を行い、その結果を踏まえ本学倫理委員会の承認を得て、

1998年より臨床応用を開始した¹⁻³⁾。PDTを臨床応用するにあたって、当初考えていた以外に、いろいろな問題も出てきたので、今後PDTを始める人たちのために、また、この「第4の新しい癌治療法」のさらなる普及を期待し、現在までのわれわれの経験を基に「PDTに当たって必要なこと＝問題点とその対策」をまとめたので、報告する。

PDTの概要

PDTとは、光感受性薬剤を静脈内に注射した後、光（低出力レーザー光）をあてることで起こる光化学反応を利用した、新しい癌の治療法である。本療法は、投与した薬剤が全身に回り癌の部分には高濃度に残り、周囲の健常組織からは排泄され、癌組織と周囲健常組織の薬剤濃度差が顕著になる48～72時間後に患部に光をあてることで癌組織を選択的に破壊・壊死・脱落させるため、低侵襲で形態と機能の温存が可能な癌の治療法であり、普及が期待されている。

現在われわれが行っているPDTは、光感受性薬剤としてポルフィマーナトリウム（フォトフリン・日本ワイズレダリー発売・東京）を、光にはエキシマ・ダイ・レーザー（浜松ホトニクス・浜松）を使用している。フォトフリンの「添付文書」⁴⁾によると、副作用としての「光線過敏症」に対する対策として、通常4週間の遮光が必要で、光過敏テストを行い必要に応じて更に遮光期間を延長するようになっている。

PDT病室に必要な物

PDTを受ける者は、厳密に添付文書の注意に従えば、少なくとも4週間、場合によっては6～8週間遮光病室で過ごすことになる。

そこで、PDT病室を作るに当たり、精神面と身体面の両方から、いろいろな場面を想定し、医師と看護婦が合同で対応を考えた。それ以前に、個室を暗幕様のもので遮光しPDTを行った経験で「治療後、視野が狭くなったようだ」という人があったり、他院での経験などを参考にし、①遮光室では刺激が少ない、②個室では、運動不足になりやすい、③個室では、拘禁反応が出る可能性がある。④刺激が少ないことから、高齢者の場合呆けやすくなり、既に呆け始めている場合は進行する可能性がある。⑤個室の場合、誤って廊下など遮光してない所に出たり、知らない人が遮光カーテンを開けてしまう可能性がある、⑥本院の個室では、狭く設備が整っていないので、日常生活がかなり制限される、⑦PDT治療や経過観察が個室では困難である、⑧採血や超音波検査など病室でできる検査は可能であるが、画像検査など場所を移動して行う検査は困難である、

図1-a PDT病棟全体図
以下に矢印b～fから見た室内を示す。

図1-b 各個のベッドは遮光カーテンで仕切られる。

⑨現有の病衣では、遮光に適していない、⑩視覚による娯楽が制限されるので、聴覚による娯楽や電話が必要、などの意見が出された。

そこで、①個室は避ける→6人部屋を改修して、3人部屋2つにした（図1-aおよび図1-b）、②小さいものでも遮光病棟を造り、病室の他に治療室（処置室）、バス・トイレ、洗面、畜尿スペースなども準備する（図1-c）、③面会できるように配慮する、④洗濯・乾燥機、冷蔵庫、給湯な

図 1-c 遮光病棟内で入浴、トイレ、洗顔、洗濯などが可能である。

図 1-d 前室を設け、不意による光の曝露を防ぐよう配慮している。

などを揃え一般病室と同じまたはそれ以上快適な日常生活が可能のように配慮する，⑤誤って光が当たらないように，前室を設け二重扉で遮光を確保する（図 1-d），⑥点滴や血圧測定が可能のようにファスナーを随所に付け，着衣の

図 1-e ロビーを設け，共有スペースを有効に活用している。

ままでかなりの医療行為が可能な遮光病衣を作り，更にサングラス・軍手・軍足を着用してもらい，可能な限り遮光できる様に配慮する，⑦ラジオや CD，テープレコーダーなどを持参してもらい，聴覚からの情報や刺激を欠かさない，⑧個室のように狭いスペースではなく，廊下などの共有スペースをできるだけ確保し（図 1-e），歩行による運動のスペース以外に場所を確保し，ルームランナーなどを用意する，⑨入院患者が少ない時や高齢者の場合は，できるだけ頻回に訪問する，⑩毎朝看護婦が，共通部分の照度を調整し，BGM を流す。などを考えて準備をしたが，実際に患者が入院生活を始めると，われわれが考えた以外の問題が派生してきた。

遮光病棟で出てきた問題点とその対応

1) 病院内で携帯電話が使用禁止になっていること。PDT 病室は，満床でも 6 人であること，近くのエレベーターホール前に公衆電話があることなどから，当初遮光病棟の中に公衆電話を設置してもらうことができなかったが，関係各位のご努力によって，現在は公衆電話が設置されている。

2) 9 月 1 日の防災の日に防災訓練があり，反省会で挙げられたことであるが，「遮光病衣を着て，軍手・軍足にサングラスをかけた数人が，避難所などに向かっていたら，変な（犯罪）集団と間違われるのではないか」，「夜間に災害が起こり，PDT 中の患者に強力なサーチライトなどが当てられたら，光過敏症になるのでは？」などの意見があり，危機管理対策ができてなかったことから，「PDT・要遮光・浜松医大」と 3 段に蛍光インクで書いたゼッケン（図 2）を作り，各ベッドの枕頭に常備し，必要なときにいつでも患者が使用できるようにしたが，幸いなことに現在のところ使用はされていない。

図 2 ゼッケン
蛍光インクで「PDT・要遮光・浜松医大」と書いてある。

3) 建物の構造上の問題点として、PDT 病室は外来棟や病棟の狭間にあり、ラジオの電波が全く受信できないことが判明した。娯楽がないからと、ラジオを持参された方には気の毒なことであったが、患者の入院前に事前調査をしなかったわれわれの失態であった。現在は、これも関係各位のご好意で、専用のアンテナを立ててもらい、AM・FM など全てが受信できるように改善されている。

まだ、他にもあると思われるが、危機管理に疎い日本人といわれるそれを地でいったことになり、患者さんにはいろいろとご迷惑をおかけした。しかし、日頃は考えないようなこと、健康だから気づかないこと、特別な状態を想定できずに対応していなかったことなど、少しずつではあるが、より完成度の高い PDT 病室になってきているものと思っている（遮光病棟ができたときに、患者が入院する前に「体験入院」を計画したが、丁度学会と重なり学会出張から帰ってきたところ、既に他科の患者が入院しており、実現できなかったために、問題点を発見できなかったことが多々あり、大いに反省している。新しく何かを始めるときには、自ら体験し問題点を見つけておくべきであったと、その後の教訓にしている）。その後、前室を移動し 6 人部屋 2 つが遮光病室として使用できるように改造していたが、今のところ 6 人部屋一つが満床にならないとおしかりを受けている（先日、数日ではあったが 2 部屋使用したことがあった）が、適応患者がいらないのだから、致し方のないことではある。

PDT 治療室に必要な物

現在、本院では耳鼻咽喉科、口腔外科、消化器内科、消化器外科、呼吸器内科、呼吸器外科、皮膚科、泌尿器科、産科婦人科が PDT を行っている。近い将来、欧米のように眼科領域における PDT（適応は、加齢黄斑変性症）が保険に適用されると考えられるので、患者は急増すると考えられる。これら多くの科が使用する場合、必要な処置台や使用する内視鏡や器具が科毎に異なっているので、汎用手術台を処置台として準備するなど（図 1-f）狭いスペースを有効に使うために、いろいろと苦勞している。使用している科の専用の物を常備できるスペースもないが、混雑しているときは空いた時間を探して、治療したり、経過観察したりしなければならないのが現状である。治療の器械が大きいことも欠点であるが、内視鏡にはテレビモニターが付いており、最近の検査器具にはそれぞれコンピューターが付いているものが多くなり、緊急用に麻酔器（蘇生器）も身近に置いておかなければならない。少なくとも現在の倍の面積があれば、かなりゆとりができるものと思われるが、一方で少し広くなるといろいろな器械を持ち込むものが出てくるので、この様な共同利用の場所は交通整理と物品の管理が厄介である。また、狭い治療室が処置室としての役割も兼ねているので、他科が使用中は使用できないという不便はあるものの、使用頻度を考えると治療室と処置室を別々に作るよりは一部屋を有効に利用した方が良いように思われる。PDT 治療室（以下は治療室という）に必要な物は、次のような物が考えられる。

1) 診断・治療装置：PDT 用の診断装置と治療装置は不可欠である。現在適応として認められ健康保険の適用となっているものは、通常外来で内視鏡下に診断・治療される部位の初期の表在性癌である。したがって全身麻酔は勿論のこと、局所麻酔も必要ないが、子宮以外の部位は呼吸に伴

図 1-f 治療室。

い病変が動くため、光の照射時には、そのことを考慮する必要がある。以前、子宮頸部癌が治療後に再燃した例があったが、生検後の縫合糸が残っていたため糸の陰にレーザー光が十分当たらなかったことが原因と判明し、以後の教訓になった。PDT はレーザー光が患部に十分当たれば、ほぼ確実に治癒するが、光の当て方が不適切で照射が不十分であれば、このように再燃するし、喉頭癌の場合のように当て過ぎれば声帯癒着を起こし緊急気管切開が必要になることもある。この声帯癒着による気管切開が必要な症例が数例続いたことから、「頭頸部癌に対する PDT の適応拡大の治験」は中断を余儀なくされている。

2) 麻酔器（蘇生器）：現在 PDT の適応外の口腔癌や喉頭癌では、病変が気道にあるため、緊急の事態を想定してレーザー光照射時には、麻酔器をそばに準備している。舌根部に及ぶ舌癌の場合は、術中・術後の著明な浮腫が必発であることから、気管切開を原則としている。また、病変の面積が広い場合は、全体にムラ無く光を照射するのにかなり長時間を必要とするので、必要に応じて鎮静法を併用している。

3) 医療用ガス・吸引装置：臨床の場には必須のものであり、治療や処置中に麻酔器までは必要ないとしても、酸素と笑気、吸引などはいずれでも使用できる状態にして置かねばならない。これらは、治療室だけでなく、ベッドサイドにも完備してある。

4) 処置台・内視鏡：先に述べたように、利用各科の専用のものが準備できれば良いのであるが、利用効率から考えて、できるだけ各科共通の物を使用することが望ましいと考え、汎用手術台を用意した。使い勝手が不自由なところもあるが、各科手術時の体位で対応できているようである。治療室の拡大が可能になれば、各科の希望のものを準備する方が良いと思われるが、管理・補修は大変になると予想される。内視鏡は、共用とはいかないので、各科で適当なものを、その都度準備していただくことにしているが、問題はないようである。

5) 救急機器・薬品：これも臨床の場には常備すべき物である。舌根部の癌に照射して3週間目、もう出血など無いだろうと考えていたときに、舌根部より出血した症例があった。幸い気管切開してあったので、気道の確保は簡単にい行い得たが、遮光室内での静脈確保は想像以上に難しく、出血による血圧の低下もあり、静脈切開により何とか循環路を確保できたが、緊急事態を想定した機器と薬品の常備の必要性を改めて考えさせられる出来事であった。これらの「緊急用の機器と薬品」は、カートにまとめてあり、治療室だけでなく、病室でもどこでも使用できるが、治療室の項で述べておく。

6) 脱衣スペース：子宮頸部の治療や経過観察の場合、下着を脱ぐことになるが、脱衣スペースを作ってなかったため、患者から「恥ずかしい思いをした」との訴えがあり、現在は処置台の横にサークルカーテンで仕切った「簡易脱衣スペース」を設けている。

7) その他：遮光室内の共有部分は、全て照度管理をしているが、治療室も照度と空調（温度）を独自に管理できるようにしてある。狭い治療室に患者・術者・看護婦・麻酔医・機器の管理者（ある時は、見学者も数名居ることがある）などが居て、治療するため、できるだけ快適な環境で治療を受けられるようにとの配慮からである。照射中は、バチバチという音がするため、患者の希望により BGM を流すこともある。

遮光病棟に入院前にしておくこと

現行の PDT では、最低4週間の遮光が必要であるため、PDT の適応と判断された場合、PDT を含めた実施可能な治療について説明し、患者が PDT を選択・希望した場合、PDT 用の遮光病棟の見学（場合によっては、体験入院）をしてもらい、インフォームドコンセントを徹底するようにしている。見学や体験入院の際、看護婦による入院前の準備や入院中の注意について詳細な説明もあわせて行うようにしている。

また、入院前に「皮膚科・眼科」の受診を義務づけている。皮膚科では、光過敏テストを行い、眼科では視力と視野などを検査することで、遮光後のトラブルや緊急時への対応に備えている。必要な患者には、事前に精神科にも受診してもらうようにしている。

現行 PDT の問題点とその対策

前述したように現行の PDT は、4週間の遮光が必要である。近年、遮光期間の短い薬品が開発されているが、実用化されるまでにはまだかなりの時間がかかるものと思われる。5-アミノレブリン酸（5-ALA）は、海外では広く使用されており、また自然界に存在する物質であり、遮光は2、3日（直射日光に当たらなければ、必要ないとも言われている）と短く、注射・塗布・経口と投与経路も選択できる光増感剤である。皮膚科と口腔外科で本学倫理委員会に申請し、承認を得て臨床使用している。皮膚科では、病巣に塗布し表面からの吸収による方法で行っているが、口腔内は唾液の分泌があり、表面からの吸収が困難なため、われわれは経口投与を行っている。経口投与による副作用として、悪心が挙げられているが、今のところそのような経験はない。また、経口によるため組織内濃度のピークに個人差があるのも欠点の一つである。ポルフィマーナトリ

ウムーエキシマ・ダイ・レーザーによる PDT と比べ、深達度が劣り 3 mm 程度しか効果がないようであるが、遮光がほとんど要らないため、入院期間も短く設定できる。したがって PDT を繰り返し行うことで、深達性の欠点を補えるものと考えているが、効果の確実性からはポルフィマーナトリウムの方が優れているのは確かである。遮光の必要が無く、効果が優れた薬と安価・小型のレーザー装置の開発が PDT の普及には必須であることだけは確かである⁵⁾。

ま と め

現在までに経験した本院で行ってきた PDT に関して出てきた問題点を挙げ、われわれの行ってきた対策について述べた。病・医院の機構や構造、人員構成などが異なっているため、参考になるか否か不明であるが、お役に立てば幸いである。

文 献

- 1) 山田一郎, 橋本賢二, 増本一真, 村井睦彦, 式守道夫, 福田廣志: 浜松医科大学口腔外科における光線力学的治療の取り組み. 横浜顎顔口外誌, **11**(1, 2): 31-37, 1998.
- 2) 大長珠美, 山田一郎, 増本一真, 山口万枝, 福田廣志, 橋本賢二: 光線力学的療法 (Photodynamic therapy) を施行した舌癌の 2 例. 日口外誌, **46**(8): 472-474, 2000.
- 3) Tanaka, H., Hashimoto, K., Yamada, I., Masumoto, K., Ohsawa, T., Murai, M., Hirano, T.: Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers. Clinical trial of three patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Cancer, **91**: 1791-1796, 2001.
- 4) 「フォトフリン注」添付文書. 日本レダリー株式会社, 1996 年 4 月改訂.
- 5) 橋本賢二: 最新の光化学療法 (PDT) の成果と将来展望. 日本歯科医師会雑誌, **52**(8): 934-944, 1999.