レーザーによる低侵襲治療と診断方法： 光線力学的治療・診断について*

Minimally Invasive Laser Treatment and Diagnosis : Photodynamic Therapy and Photodynamic Diagnosis

川瀬悠樹** 伊関 洋*** 生田聡子† 村垣善浩†

Yuki KAWASE, Hiroshi ISEKI, Soko IKUTA and Yoshihiro MURAGAKI

Key words photodynamic therapy, photodynamic diagnosis, malignant brain tumor, standardization

1. はじめに

医薬品・医療機器産業は、日本の成長戦略としても重要な産業分野であり、「日本再興戦略」においても健康長寿産業が戦略分野の一つに位置づけられている。医療機器産業については、治療系の医療機器を中心に輸入超過の状況であり、貿易収支の改善が目標として掲げられている¹⁾。一方で、日本の精密加工技術が、わが国の製造業の国際競争力を支えてきたことは言うまでもない。わが国が誇るものづくり力を生かして医療機器の開発を進めることが医療機器産業を活性化するために必要である。

光は生体とさまざまな相互作用を起こすため、過去より治療や診断への応用技術が進歩してきた。特にレーザー光は、その集光性を利用して、生体組織を蒸散加工することができるため、レーザーメス、あざ・しみ治療などに広く用いられている²⁾。また、光ファイバ等の細い伝送路で生体内に導光することで、低侵襲な治療を可能にする。泌尿器科領域のレーザーによる結石破碎、下肢静脈瘤レーザー治療は低侵襲な治療技術として注目されている³⁾⁴⁾。光に感受性をもつ物質と併用して治療・診断を行う技術も発展してきている。とりわけ、光線力学的治療・診断は開発が活発化している医療技術の一つである。

本稿では、光線力学的治療 (Photodynamic therapy: PDT)・光線力学的診断 (Photodynamic Diagnosis: PDD) について、基礎と臨床の歴史を概説するとともに、PDT における光技術の進歩について解説する。また、近年の動向として、2013 年に欧米に先駆けて国内で薬事承認された悪性脳腫瘍 PDT について解説する。さらに PDT, PDD 産業を活性化し、日本の国際競争力を向上させるため、筆者らが取り組んでいる PDT の国際規格策定に向け

た取り組みについて紹介する。

2. PDT, PDD の基礎と臨床の歴史

PDT は光感受性薬剤とレーザーを組合せた複合療法である。光感受性薬剤を静脈注射等で投与し、一定のインターバル時間後に、組織に光感受性薬剤が集積したタイミングでレーザー光を照射することにより薬剤を励起させる。励起された薬剤は活性酸素種を発生し、細胞や組織を傷害する。このとき、薬剤の特性から正常組織より腫瘍組織における薬剤の集積濃度が高くなるため、腫瘍組織を選択的に傷害できる治療法である。図 1 に PDT および PDD に関わる光化学反応過程の概略図を示す。光感受性薬剤は光を照射されると光エネルギーを吸収し、励起一重項状態に励起される。励起一重項状態にある光感受性薬剤の一部は蛍光を放出し、元の基底一重項状態に戻る。このときに発生する蛍光を用いた診断法を PDD という。励起一重項状態にある光感受性物質の一部は項間交差により励起三重項状態に遷移する。励起三重項状態から一部は失活して基底状態に戻るが、残りは、三重項状態から直接的に生体組織と反応してラジカルまたはラジカルイオンを生成し、それと溶存酸素が反応する過程や、組織中の溶存酸素へのエネルギー移動する過程を経て、活性酸素種を生成する。このと

図 1 PDT の光化学反応過程

*原稿受付 平成 27 年 1 月 27 日

**パナソニックヘルスケア(株)インキュベーションセンター (東京都港区西新橋 2 丁目 38 番 5 号)、早稲田大学総合研究機構医療レギュラトリーサイエンス研究所 (東京都新宿区早稲田鶴巻町 513)

***東京女子医科大学先端生命医科学研究所 (東京都新宿区河田町 8-1)、早稲田大学理工学術院先進理工学研究所 (東京都新宿区大久保 3-4-1)

†東京女子医科大学先端生命医科学研究所 (東京都新宿区河田町 8-1)

表1 日米で認可を得ている主な PDT・PDD 用薬剤と光源

国	薬剤名	対象疾患	光源種類	光源承認年
日本	ポルフィマー ナトリウム	下記疾患の PDT ・ 早期肺癌 ・ 表在性食道癌 ・ 表在性早期胃癌 ・ 子宮頸部初期癌および異形成	エキシマレーザー励起色素レーザー	1996
			YAG レーザ励起光パラメトリック発振器	1999
	タラポルフィン ナトリウム	早期肺癌 PDT	半導体レーザー	2004
米国		悪性脳腫瘍 PDT	半導体レーザー	2013
	ALA	悪性脳腫瘍 PDD	ランプ	2013
	ベルテポルフィン	加齢黄斑変性症 PDT	半導体レーザー	2003
	ポルフィマー ナトリウム	下記疾患の PDT ・ 進行食道癌 ・ 微小浸潤肺癌，進行肺癌 ・ バレット食道	アルゴンレーザー励起色素レーザー	1995
			固体レーザー励起色素レーザー	1995
			半導体レーザー	2000
	ALA	日光角化症 PDT	蛍光管	1999
	ベルテポルフィン	加齢黄斑変性症 PDT	半導体レーザー	2000
			半導体レーザー	2000
			半導体レーザー	2005
			半導体レーザー	2006
	ALA methylester	日本角化症 PDT	ハロゲンランプ	2004
			LED	2008
	ALA hexylester	膀胱癌 PDD	キセノンランプ	2010

きに発生する活性酸素種により組織に傷害を与える⁵⁾。

PDT に関する初めの臨床報告は，1900 年に Oscar Raab と Von Tappeiner によって acridine とハロゲンランプを用いて女性生殖器に発生した腫瘍やコンジローマの治療を行った報告である⁶⁾。その後，1979 年には Roswell Park Memorial Institute の Dougherty らによって，ヘマトポリフィリン誘導体とアルゴンレーザー励起色素レーザーを用いた PDT で 113 例の皮膚がんが良好な成績を得た論文が発表された⁷⁾。これをきっかけに，世界中で PDT の基礎，臨床研究が促進されることとなった。日本においては，1978 年に東京医科大学の早田，加藤らが，Dougherty らとの共同研究を開始し，1980 年には世界で第 1 例目の中心型肺癌の気管支鏡下 PDT が施行された。その後，厚生省がん研究助成金により研究班が生まれ，1982 年の早田班，1986 年の加藤班によって PDT の基礎・臨床研究が行われた⁸⁾。次いで，1989 年から 4 年間にわたって世界で最初となる早期癌に対するポルフィマーナトリウムとエキシマ・ダイ・レーザーによる PDT の多施設共同臨床試験が行われ^{9)~12)}，その結果をもとに 1994 年に早期の肺癌，食道癌，胃癌，子宮頸部癌に対して 4 適応同時に厚生省の承認が得られた。また，YAG レーザ励起光パラメトリック発振器 (YAG-OPO) とポルフィマーナトリウムでも臨床試験を行われ¹³⁾，1998 年に YAG-OPO はポルフィマーナトリウムの吸収波長である 630 nm での使用のみ厚生省の認可を受けた。2004 年には，光感受性物質タラポルフィンナトリウムと，小型の半導体レーザーが，早期肺癌のみ適応の認可を受けた。

3. PDT における光技術の進歩

表 1 に，現在，日米で認可を得ている主な PDT・PDD

図2 各照射部位における光照射の特性

用薬剤と光源をまとめた。日本は欧米に対して認可を受けている薬剤や治療法が少ないことが問題視されている昨今であるが，PDT においては欧米に比較して日本で認可を受けている適応疾患が多い。

PDT 光源は，日米ともに 1990 年代には色素レーザーが主流であったが，2000 年代に入ると半導体技術の進歩とともに，小型でメンテナンスが容易な半導体レーザーが主流となった。近年では，さまざまな波長帯の高出力の LED の普及に伴い，PDT 用の LED 光源装置も見られるようになった。また，PDT は適応する疾患の種類によって適した光源が異なる。図 2 に各照射部位における光照射の特性を示した。例えば，肺癌や食道癌などの内視鏡下で PDT を行う疾患の場合，内視鏡の細いチャネルを通して光ファイバで光を伝送するため，集光性の高いレーザーが用いられることが多い。加齢黄斑変性症に対する PDT も，網膜に

小さなスポットに集光して照射するため、レーザーを用いている。一方、皮膚系の疾患に対する PDT では、比較的広範囲に照射するため、LED やランプ光源が用いられる傾向にある。PDT や PDD は、照射対象となる部位にいかんして必要量の光を伝送し、照射領域を制御するかが重要である。したがって、導光路の設計技術や光ファイバ先端の精密加工技術が特に必要である。PDT の照射技術には直射型や側方照射型などがあるが、いずれにおいても病変に均一に光を照射できるような工夫が必要である。現在、直射型においては、ファイバ先端にマイクロレンズを加工することで照射プロファイルの均一性を向上させたものがある。側方照射型においては、ファイバ先端に光を均一に側方に散乱する構造を加工して光放射を制御しているものがある。このようなファイバ先端加工は日本の精密加工技術が生かせる分野の一つであると考えられる。

4. 悪性脳腫瘍 PDT

脳腫瘍とは頭蓋骨の内側に生じる腫瘍の総称である。世界保健機関（WHO）では腫瘍の組織学的悪性度に応じて Grade 分類（1～4）がなされており、一般的には、Grade 1 と 2 を良性、Grade 3 と 4 を悪性と呼んでいる。良性と悪性では腫瘍細胞増殖の速度と形態が異なり、良性型では増殖速度が遅く、膨張性・周囲圧迫性に広がるのに対し、悪性型では増殖速度が速く、浸潤性に広がる性質をもっている。Wilson による Grade 4 の細胞レベルでの進展に関する研究結果によると、画像診断にて直径 4 cm の腫瘍が描出された場合、全腫瘍細胞の 92% が tumor bulk 腫瘍塊に存在し、辺縁 2 cm の領域に 6% が、さらにその 2 cm 辺縁に 1.8% が、そして遠隔正常脳に 0.2% が分布していたことが示されている¹⁴⁾。

悪性脳腫瘍に対する標準治療は、顕微鏡下手術による腫瘍部位の切除であるが、悪性神経膠腫は正常脳組織に浸潤し増殖する特徴を有するため、正常組織と腫瘍組織との境界が不鮮明で、切除すべき腫瘍部位を手術中に特定できない場合がある。腫瘍部位が残存すると再発を招くことから、手術中に浸潤腫瘍細胞のみを傷害する方法が求められていた。このような状況の中、近年、腫瘍選択性を特徴とする PDT が注目され、開発が行われた結果、2013 年 9 月にタラポルフィンナトリウムを用いた PDT が、欧米に先駆けて国内で薬事承認を取得した。

タラポルフィンナトリウムは、植物クロロフィル由来の PDT 用光感受性薬剤であり、本邦においては、早期肺癌に関する効能・効果で 2003 年 10 月に承認された。タラポルフィンナトリウムは、第一世代のポルフィマーナトリウムに比べて、長波長励起（664 nm）のため、ヘモグロビンの光吸収の影響を受けにくく、より深部の病巣まで効果が期待される。また、ポルフィマーナトリウムに比べて、体内からの排泄速度が速いため、光感受性薬剤の投与で問題となる光線過敏症の消失が早いという特徴がある。ポルフィマーナトリウムやタラポルフィンナトリウムの光感受

図3 悪性脳腫瘍 PDT の概要図¹⁶⁾

性薬剤の腫瘍への特異的集積メカニズムは、低比重リポタンパクのエンドサイトーシスにより薬剤が細胞に取り込まれた薬剤が、正常細胞にくらべて腫瘍細胞の排泄速度が遅いために集積量に差が生じると考えられている¹⁵⁾。

このような腫瘍選択性を利用し、悪性脳腫瘍治療において、浸潤腫瘍細胞と正常脳組織の混在部位で選択的に腫瘍細胞を傷害しうる治療法として PDT が注目された。脳腫瘍に対する PDT では、タラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m² を 1 回静脈内注射し、静脈内注射 22～26 時間後に PDT 半導体レーザー（波長 664±2 nm）で 150 mW/cm²、27 J/cm² のレーザー光を、腫瘍組織摘出腔の病巣部位に照射する（図 3）。悪性脳腫瘍に対する PDT の狙いは、手術により最大限に腫瘍組織を摘出したあとの残存浸潤腫瘍細胞に対して、選択的にダメージを与え、神経機能を温存しつつ腫瘍再発までの期間を延長させることにある。現在施行し得る最善の技術を用いた外科的手技に、PDT をという光化学反応に基づいた術中追加治療を加えることで、従来の集学的治療への上乗せ効果が期待でき、生存率のさらなる向上につながるものと考えられた¹⁶⁾。

2001 年から東京医科大学の秋元らにより前臨床研究が開始され¹⁷⁾¹⁸⁾、2004 年からは臨床研究が実施された¹⁹⁾。さらに、2008 年にはタラポルフィンナトリウムおよび PDT 半導体レーザーが希少疾病用医薬品・医療機器に指定された。そして、2009 年に、日本医師会治験促進センターの支援の下で、東京女子医科大学の伊関らを中心として、東京医科大学と 2 施設共同で治験が開始され、悪性脳腫瘍患者を対象に目標症例数 25 例の多施設共同非対照オープン探索的試験が行われた。その結果、初発 GBM (Glioblastoma) 患者を中心に 27 例の症例が集積され、初発 GBM 被験者 13 名の 12 カ月全生存率は 100% であった。また、治験終了後の追跡調査研究の結果、初発 GBM 被験者の 24 カ月全生存率は 57%、全生存期間中央値は 24.8 カ月であった²⁰⁾。初発 GBM 被験者の現在の標準治療

表2 日米の PDT 機器の光学性能

国	薬剤	光源	CW/PW	波長	パワー密度
日本	ポルフィマー ナトリウム	エキシマレーザー励起色素レーザー	PW (10 ns, 30~40 Hz)	630±5 nm	—
		YAG レーザー励起光パラメトリック発振器	PW (5~8 ns, 25 or 50 Hz)	630±5 nm	—
	タラポルフィン ナトリウム	半導体レーザー	CW	664±2 nm	150 mW/cm ²
	ベルテポルフィン	半導体レーザー	CW	689±3 nm	600 mW/cm ²
米国	ポルフィマー ナトリウム	アルゴンレーザー励起色素レーザー	CW	630±3 nm	400 mW/cm
		固体レーザー励起色素レーザー	QCW (400~600 ns, 25 kHz)	630±3 nm	
		半導体レーザー	CW	630±3 nm	
	ベルテポルフィン	半導体レーザー	CW	689±3 nm	600 mW/cm ²
	ALA HCl	蛍光管	CW	417±5 nm	10 mW/cm ²
	ALA methylester	ハロゲンランプ LED	CW	570~670 nm 630±20 nm	<200 mW/cm ² 70~100 mW/cm ²

による 12 カ月全生存率は 60% 程度と見積もられる。医師主導治験で得られた 12 カ月全生存率 100% という成績は、この標準治療での 12 カ月全生存率の見積もりを大きく上回る成績であった。その後の申請に向けた PMDA との相談を経て、2012 年 12 月に、タラポルフィンナトリウムと PDT 半導体レーザーの承認申請が行われ、2013 年 9 月に同時承認された。悪性脳腫瘍に対する PDT の薬事承認は、欧米にも先駆けたものであり、高い注目を集めている。

5. PDT の国際規格策定に向けた取り組み

PDT は日本が他国に先駆けて実用化した治療法であり、近年でも前述のように、欧米に先駆けて脳腫瘍への適応拡大を実現した。また、国内の関連学会では、他の臓器へのさらなる臨床応用が検討されている²¹⁾。欧米でも、PDT 薬剤の WST-11 や Temoporfin の適応拡大の動きが活発化している。一方で、PDT は薬剤と光の相互作用で治療を行うため、その有効性や安全性の担保においては、薬剤の観点と光学機器の観点、そして組み合わせの観点から多角的に評価する必要がある、複雑化する。表 2 に日米で承認を受けている PDT 薬剤と、組み合わせて使用する PDT 機器の光学性能を示した。米国のポルフィマーナトリウムにおいては、CW（連続光）と QCW（擬似パルス光）の両方が承認されている。一方で、日本では 2 種類の PW（パルス光）の装置が承認を受けている。また、日米で波長幅も異なっている。照射するパワー密度の定義は、米国（mW/cm）と日本（mW/cm²）で異なっている。PDT 機器の性能としてどのパラメータを定義すべきか、各パラメータがどの程度変わると有効性や安全性がどの程度変わるかについては、明らかでない。患者の利益や安全を担保するためには、PDT の性能としてどのパラメータを定義したらよいかについてコンセンサスが必要である²²⁾。

国際的なコンセンサスの一つに国際規格がある。国際規格は、製品の品質、性能、試験方法、管理方法などに関する国際的な取り決めで、経済活動の利便性の確保や生産効率化、消費者の安全の確保などを目的として制定される。医療機器に関する規格は、医療機器の認証や承認の際に引

用されることで、患者の安全と医療水準の担保の一翼を担っている。また、近年のグローバル化にともなう規制の国際整合の流れから、国際規格の産業上の重要性も高まっている。すなわち、自国に有利な国際規格が策定され、その規格がグローバルに採用されることで、自国産業の国際的競争力が向上する。

筆者らは、患者の利益や安全の担保と日本の PDT 産業の国際競争力の確保のため、経済産業省の支援のもと、PDT 機器に関する国際規格の策定に向けた活動を行っている。国内の PDT およびレーザー関係の医師・研究者、国立医薬品食品衛生研究所や産業技術総合研究所などの評価機関、PDT 関連企業から招聘したメンバーで構成された委員会活動を行うとともに、国内関連団体との調整、欧米各国の IEC(International Electrotechnical Commission)委員との調整等を経て、2014 年 10 月に PDT に関する新規規格提案内容を取りまとめて、日本を提案国とする新規作業項目の提案を IEC/SC62D へ行った。11 月の IEC/SC62D ミーティングでは、各国に向けたプレゼンテーションを行い、各国の委員への周知を行った。2015 年 1 月末に IEC による PDT の新規規格提案に関する投票が行われ、承認を得た。これにより PDT 規格原案の作成が開始されることになった。

6. お わ り に

本稿では、PDT・PDD について基礎と臨床の歴史、光技術の進歩を概説するとともに、近年の動向として、2013 年に欧米に先駆けて国内で薬事承認された悪性脳腫瘍 PDT と、筆者らが取り組んでいる PDT の国際規格策定に向けた取り組みについて紹介した。医療機器産業をわが国の成長産業としていくためには、製造業で培ったものづくり力を活用した製品開発だけでなく、その製品や技術を普及させる取り組みや国際的な競争力を確保していく取り組みも同時に行う必要があるだろう。

謝 辞

本稿中の国際規格策定に向けた取り組みに関して、経済産業省工業標準化推進事業委託費（戦略的国際標準化加速

事業（国際標準共同研究開発事業：光線力学療法に関する国際標準化）にご支援いただいたことを感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 安川孝志：医療機器の薬事法改正，レギュラトリーサイエンス学会誌，**4** (2014) 207.
- 2) 栗津邦男：レーザー医工学の進歩，医学のあゆみ，**240**, 6 (2012) 485.
- 3) 馬場志郎：泌尿器科におけるレーザー医工学，医学のあゆみ，**240**, 6 (2012) 497.
- 4) 広川雅之：泌下股静脈瘤に対する血管内レーザー治療 (EVLA)，医学のあゆみ，**240**, 6 (2012) 519.
- 5) 奥仲哲弥：PDT ハンドブック，医学書院，(2002) 3.
- 6) O. Raab: Über die Wirkung Fluoreszierender Stoffe auf Infusorien, Z Biol., **38** (1900) 190.
- 7) T.J. Dougherty et al.: Photoradiation in the Treatment of Recurrent Breast Cancer, J. Natl. Cancer Inst., **62** (1979) 231.
- 8) H. Kato et al.: The History of the Study of Photodynamic Therapy and Photodynamic Diagnosis in the Department of Surgery, Tokyo Medical University, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, **1** (2004) 107.
- 9) 古瀬清行：中心型早期肺癌の光線力学的治療，癌と化学療法，**23** (1996) 27.
- 10) K. Yoshida et al.: Photodynamic Therapy (PDT) for Superficial Esophageal Cancer: A phase III Study Using PHE and Excimer Dye Laser, Jpn. J. Cancer Chemother., **20** (1993) 2063.
- 11) S. Mimura et al.: Cooperative Clinical Trial of Photodynamic Therapy with PhotofrinII and Excimer Dye Laser for Early Gastric Cancer, Lasers in Surg. Med., **19** (1996) 168.
- 12) 室谷哲弥ほか：PHE および Excimer dye laser による子宮頸癌ならびにその前癌病変に対する Photodynamic Therapy の臨床第Ⅲ相試験，Oncology & Chemotherapy, **8** (1992) 302.
- 13) 宇田川毅，井上克司，福富誠二：PDT 用 YAG-OPO レーザー，日本レーザー医学会誌，**16** (1995) 25.
- 14) C.B. Wilson: Glioblastoma: The Past, the Present, and the Future, Clin. Neurosurg., **38** (1992) 32.
- 15) 田中徹，石塚昌宏，小倉俊一郎，井上克司：5-アミノレブリン酸を用いた PDD，PDT の現状と将来，Japanese J. Endourology, **24** (2011) 29.
- 16) 医薬品医療機器総合機構：PD レーザ BT 審議結果報告書，(2013) 4.
- 17) H. Matsumura et al.: Uptake and Retention of the Photosensitizer Mono-L-asparthyl Chlorine e6 in Experimental Malignant Glioma, Lasers Med. Sci., **23** (2008) 237.
- 18) H. Namatame et al.: Photodynamic Therapy of C6-implanted Glioma Cells in the Rat Brain Employing Second-generation Photosensitizer Talaporfin Sodium, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, **5** (2008) 198.
- 19) J. Akimoto, J. Haraoka and K. Aizawa: Preliminary Clinical

Report on Safety and Efficacy of Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium for Malignant Glioma, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, **9** (2012) 91.

- 20) Y. Muragaki et al.: Phase II Clinical Study on Intraoperative Photodynamic Therapy with Talaporfin Sodium and Semiconductor Laser in Patients with Malignant Brain Tumors, J. Neurosurg., **119** (2013) 845.
- 21) T. Yano et al.: Phase I Study of Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium and Diode Laser for Local Failure after Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer, Radiation Oncology, **7** (2012) 113.
- 22) 川瀬悠樹，伊関洋：光線力学療法機器の国際規格提案に向けた取組み，MEDICAL PHOTONICS, **14** (2013) 50.

川瀬悠樹

2006 年慶応大学大学院理工学研究科前期博士課程修了。2013 年東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻後期博士課程修了。博士（生命医科学）。パナソニックヘルスケア(株)にて，光線力学療法機器開発，国際標準化に従事。

伊関 洋

1974 年東京大学医学部医学科卒業。1974 年東京女子医科大学脳神経外科入局。2006 年同先端生命医科学研究所先端工学外科学分野/脳神経外科(兼任)教授。悪性脳腫瘍 PDT 医師主導治験調整医師。

生田聡子

1997 年明治薬科大学大学院前期博士課程修了。聖路加国際病院薬剤部，University of Illinois at Chicago, Dep. Pharmacy Practice of College of Pharmacy を経て，2007 年より東京女子医科大学先端生命医科学研究所先端工学外科学分野勤務。2013 年より特任助教。2010 年明治薬科大学大学院後期博士課程修了。博士（臨床薬学）。悪性脳腫瘍 PDT 医師主導治験調整事務局。

村垣善浩

1986 年神戸大学医学部卒業。1986 年東京女子医科大学脳神経外科（研修医）。2006 年同先端生命医科学研究所先端工学外科学分野/脳神経外科（兼任）講師。2011 年同先端生命医科学研究所教授。悪性脳腫瘍 PDT 医師主導治験調整医師。