原著

ORIGINAL ARTICLE

山口大学皮膚科におけるPDTおよびPDD症例の検討

中村 好貴, 山口 道也, 寺本 由紀子, 一宮 誠, 武藤 正彦

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野(主任: 武藤 正彦 教授)

(平成20年10月6日受理, 平成20年12月8日掲載決定)

Evaluations of PDT and PDD used for Skin Cancers in Department of Dermatology, Yamaguchi University

Yoshitaka Nakamura, Michiya Yamaguchi, Yukiko Teramoto, Makoto Ichimiya, Masahiko Muto

Department of Dermatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi, Japan (Director : Prof. Dr. M MUTO)

(Received October 6, 2008, Accepted December 8, 2008)

要 旨

光線力学的療法(photodynamic therapy: PDT)および光線力学的診断(photodynamic diagnosis: PDD)は、皮膚悪性腫瘍の治療ならびに病巣範囲の決定に有効との報告がなされている。当科では過去5年間に光感作物質である5-aminolevulinic acid (ALA)を用いて、Bowen病、皮膚T細胞リンパ腫に対してPDTを、乳房外Paget病に対してPDDを施行した。PDTを試行したBowen病、皮膚T細胞リンパ腫の症例ではいずれも再発を認めたが、PDDは乳房外Paget病の病巣範囲の決定、腫瘍細胞の残存の確認に有用であった。PDT、PDDともに限界があることを認識し、慎重に適応症例を選択する必要があると考えられた。

キーワード: 光線力学的療法, 光線力学的診断, 5-aminolevulinic acid(ALA), 皮膚悪性腫瘍

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) and photodynamic diagnosis (PDD) have been reported to be useful for the treatment of the skin cancers and deciding the lesion. We performed PDT for the treatment of Bowen's disease and cutaneous T-cell lymphoma, and PDD for deciding the lesion of extramammary Paget's disease, using 20 % 5-aminolevulinic acid (ALA) in the past 5 years. We had a relapse in each case performing PDT for the treatment of Bowen's disease and cutaneous T-cell lymphoma, whereas PDD was useful deciding the accurate lesion of extramammary Paget's disease and detecting remaining Paget's cells. We have to recognize limitations of PDT and PDD, and make a deliberate case selection.

Key word : photodynamic therapy (PDT), photodynamic diagnosis (PDD), 5-aminolevulinic acid (ALA), skin cancers

1. はじめに

光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) とは、腫瘍親和性光感受性物質 (photosensitizer: PS) とレーザー光線との併用により惹き起こされる光化学反応により、腫瘍が選択的に壊死に陥る現象を利用した治療法である^{1,2)}。皮膚科領域においては、ポルフィリン前駆体の 5-aminolevulinic acid (ALA) を外用し励起光を照射する PDT (外用ALA-PDT) が表在性皮膚悪性腫瘍ならびに他の皮膚疾患の治療に応用されている^{3,4)}。また、ALA塗布後にUVAを照射すると腫瘍内に蓄積したprotoporphyrin IXが赤色蛍光を発することを利用した光線力学的診断 (photodynamic diagnosis: PDD) は、腫瘍細胞の浸潤範囲の決定や腫瘍再発の発見などの悪性腫瘍の局所診断に有用とされる^{5,6)}。今回、当科で過去5年間に経験したPDTないしPDDを用いた皮膚悪性腫瘍症例の検討を行ったので報告する。

2. 方法

外用ALA-PDTの方法は、親水軟膏を用いて作成した20%ALA軟膏を病変部に塗布し、ラップにて密封し、アルミ箔で覆い遮光する。6時間の遮光後に、630 nmのエキシマダイレーザー (浜松ホトニクス社製) を用いて病変部に100 J/cm²照射した。レーザー照射中に灼熱感や疼痛を訴えた場合には局所麻酔薬を使用した。

PDDの方法は、外用ALA-PDT同様に20%ALA軟膏を塗布し、ラップにて密封、アルミ箔で覆い遮光し、6時間後にUVAを照射し赤色蛍光を検出することにより病変の拡がりを検討した。

3. 症例

症例1

患者：77歳，男。

既往歴：慢性呼吸不全。

現病歴：数年前より右側胸部に紅色局面を認めていたが放置していた。徐々に増大するため、当科を受診した。

現 症：右側胸部に12×9 cm大の角化性紅色局面を認める (Fig.1a)。

病理組織学的所見：表皮は肥厚し、表皮の全層にわたり異型ケラチノサイトが増殖していた (Fig.1b)。核分裂像やclumping cell, 異常角化細胞もみられた。

治療および経過：病理組織学的所見よりBowen病と診断した。慢性呼吸不全の合併があり、全身麻酔困難のため、外用ALA-PDTを施行した。100 J/cm²の照射にて病変下部は軽快し (Fig.1c)、病理組織学的にも表皮内の腫瘍細胞は消失していた (Fig.1d)。角化傾向の強い上部の病変では、PDT施行後も腫瘍細胞が残存していた。追加のPDTも検討したが、エキシマダイレーザーはスポット径が10 mmであり、病変が広い自験例では照射にむらが生じてしまうこと、治療に長時間を要することより、追加のPDTは行わずに計51Gyの電子線の照射を行った。しかし、治療3ヶ月後に再発を認めたため局所麻酔下に切除およびメッシュ植皮術を施行せざるを得なかった。

Fig.1 Case 1, clinical and histological findings before and after PDT

a. Clinical findings before PDT

b. Histological findings before PDT (×100, HE stain).

c. Clinical findings after PDT.

d. Histological findings after PDT (×100, HE stain).

症例2

患者：25歳，女。

既往歴：喘息，アレルギー性鼻炎。

現病歴：14歳頃より頸部・両側肘部に湿疹様病変が出現。アトピー性皮膚炎の診断にて近医でステロイド外用療法の加療を受けていた。18歳頃より浸潤性紅斑が出現するようになり、寛解・増悪を繰り返しながら同様の紅斑が全身に拡大した。初診の約半年前より両下肢に胡桃大の結節が出現、生検にて皮膚T細胞リンパ腫と診断され、精査・加療目的で22歳時、当科紹介となった。

現 症：体幹・四肢に浸潤に触れる境界明瞭な茶褐色紅斑が散在し、右背部、両側大腿では鱗屑を伴う大きな局面を形成していた (Fig.2a, b)。

検査所見：血液検査では、血中可溶性IL-2レセプター値が909 U/mlと高値を示したが、その他には異常所見は認めなかった。β鎖Cβ1, Jβ2, γ鎖JγでT細胞レセプターの遺伝子再構成を認めた。骨髓生検、造影CT, Gaシンチでは異常を認めなかった。

病理組織学的所見：左大腿の褐色紅斑局面より生検を行った。弱拡大像では、真皮中層から深層まで密な異型リンパ球の浸潤を認めた (Fig.2c)。強拡大像では、腫瘍細胞の表皮向性は認められず、真皮浅層の血管周囲に異型リンパ球を混じた軽度の細胞浸潤を認めた (Fig.2d)。真皮の中層以下では、小型から中型の異型リンパ球が密に浸潤増殖していた。免疫組織化学染色では、腫瘍細胞はLCA, MT-1, UCHL-1, CD4, CD5, が陽性、MB-1, CD8, CD20, CD30は陰性であった。

治療および経過：病理組織学的所見にて表皮向性を認めなかったこと、腫瘍細胞の免疫組織化学的所見、遺伝子再構成の結果より皮膚T細胞リンパ腫 (Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified) と診断した。ステ

Fig.2 Case 2, clinical and histological findings at the initial visit

a, b. Clinical findings at the initial visit.

c, d. Histological findings at the initial visit (c×40, d×200, HE stain).

Fig.3 Case 2, clinical and histological findings before and after PDT

a. Clinical findings on the right shoulder before PDT

b. Clinical findings on the right shoulder after PDT

c. Clinical findings on the left upper arm before PDT

d. Clinical findings on the left upper arm after PDT

e. Histological findings of the lesion on the right shoulder before PDT (×100, HE stain)

f. Histological findings of the lesion on the right shoulder after PDT (×100, HE stain)

g. Histological findings of the lesion on the left upper arm before PDT (×100, HE stain)

h. Histological findings of the lesion on the left upper arm after PDT (×100, HE stain)

ロイド外用に加え、局所および全身電子線照射療法、PUVA(psoralen ultra violet A)+IFN- α 療法、ナローバンド UVB療法+IFN- α 療法、CHOP(Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolone)療法を試みたが、治療により紅斑局面は一旦消退するも、再燃、新生を繰り返した。治療に抵抗性であり、同じ皮膚T細胞リンパ腫である菌状息肉症の紅斑期・扁平浸潤期に対してPDTの有効性が報告されていたことより7)、外用ALA-PDTを施行することとした。照射野が広範囲に及ぶために、8回に分けて全身の浸潤を触れる紅斑部位に照射した。PDTは1照射野が100 J/cm²となるよう調節した。照射部位は5〜7日で落屑とともに色素沈着となり、浸潤を触れる紅色局面は消退傾向を示した(Fig.3a, b, c, d)。しかし、病理組織学的に背部では、なお異型リンパ球の巣状浸潤は残存していた(Fig.3e, f)。上腕では治療後には炎症細胞の浸潤はあるものの、治療前に認められた異型リンパ球の浸潤は認めなかった(Fig.3g, h)。PDT治療後に皮疹はほぼ消退したため退院となり、外来にてPUVA+IFN- α 療法を行っていたが、退院24ヶ月後に左下腿に結節病変が新たに出現したため、現在再入院し化学療法中である。

症例3

患者：81歳、女。

既往歴：高血圧。

現病歴：初診約3年前より外陰部に痒痒を伴う紅色局面あり、近医にて外陰部カンジダ症として加療されていたが軽快せず、約3ヶ月前より痒痒が強くなったため、近医総合病院皮膚科を受診。生検にて乳房外Paget病と診断され、加療目的で当科紹介となった。

現症および病理組織学的所見：外陰部に一部乳頭腫状に隆起した紅色局面を認め(Fig.4a)、同部位の病理組織像から乳房外Paget病と診断した(Fig.4b)。臨床所見では左大陰唇に主病巣を認めたが、右大陰唇にも紅斑を認め腫瘍の浸潤が疑われた。しかし、PDDでは右側紅斑に蛍光発色を認めず(Fig.4c)、病理組織学的にも腫瘍細胞は確認されなかった(Fig.4d)。

治療および経過：PDDおよび病理組織学的所見から、mapping biopsyで当初予定していた切除範囲より縮小した範囲(PDDにて蛍光を発した部より3 cm離して)で切除し得た。切除標本では側方、下床ともに断端陰性であったが、一部に真皮への腫瘍細胞浸潤を認めたため、再発防止目的で電子線の追加照射を行った。術後6年経過した現在、再発を認めていない。

症例4

患者：87歳、女。

既往歴：高血圧、腰椎圧迫骨折。

現病歴：数年前より右大陰唇に痒痒を伴う紅斑あり。腰椎圧迫骨折の入院中に、皮膚科紹介され生検にて乳房外Paget病と診断された。加療目的で当科へ転院となった。

現症：右大陰唇部に手拳大の紅色局面を認める(Fig.5a)。病理組織像にて明るい胞体をもつPaget cellの増殖を認めた。

Fig.4 Case 3, clinical and histological findings

- a. Clinical findings
- b. Histological findings of erythematous plaque on the left labium majus (×400, HE stain)
- c. Clinical findings during PDD
- d. Histological findings of erythematous plaque on the right labium majus (×400, HE stain)

Fig.5 Case 4, clinical findings

- a. Clinical findings before radiation therapy
- b. Clinical findings after radiation therapy
- c. Clinical findings during PDD

治療および経過：高齢のため放射線治療を選択し、4 MeV電子線、計50 Gyを照射した。临床上、紅斑はほぼ消失しており、治癒したかに見えたが(Fig.5b)、PDDでは右大陰唇部の一部に蛍光発色を認め(Fig.5c)、病理組織学的にも腫瘍細胞の残存を確認した。追加照射を検討したが、患者の希望により経過観察することとなった。

4. 考察

PDTは皮膚科領域において、日光角化症、Bowen病、表在型基底細胞癌の治療に最も効果があるとされ、乳房外Paget病、菌状息肉症の治療にも応用されている⁸⁾。そ

の他、尋常性痤瘡、脂腺増殖症、難治性疣贅、サルコイドーシスなどの治療に用いられている。

症例1、2では、PDT後に再発を認め、PDTの治療限界が示唆された。再発の原因としては、症例1、2ともに病変が広く治療に長時間を要するため、繰り返し照射が行えず、総照射量が100 J/cm²と少なかったことがあげられる。Bowen病では、1回のPDTにてCR 86%、さらに1～2回の追加治療にてCR 93%となるとの報告がある⁹⁾。自験例でも角化の少ない病変下部では1回のPDTにて腫瘍細胞の消失を認めたが、角化の強い上部の病変では腫瘍細胞の残存を認めた。また、菌状息肉症では、紅斑期病変では総照射量は80 J/cm²、扁平浸潤期病変では200～600 J/cm²で、10病変中9病変において皮疹の消退と組織学的に異型リンパ球浸潤の消失を認めたとの報告がある⁷⁾。

さらに、症例1では病変部の角化が強く、症例2では腫瘍細胞の浸潤が真皮の中層以下に至る深いものであったため、ALAの浸透が不十分であったり、光線が病巣部に到達し得なかった可能性があることも再発の原因と考えられた。また、今回の症例のように、大きな病変や全身に病変が散在する場合は、分割照射を行わなければならない、均等に照射できない、治療に長時間を要するといった手技的な問題が生じることも再発の原因としてあげられる。これらのことより、①角化の強い病変、②浸潤の深い病変、③大きな病変、④病変が全身に散在する場合などは、PDTの適応を慎重に検討する必要があると思われる。

乳房外Paget病の場合、主病巣周辺の脱色素斑や紅斑部だけでなく、肉眼的に一見正常にみえる部位にも腫瘍細胞が存在することが少なくなく、病巣の拡がりや決定するのが困難な疾患であり、通常は病変の浸潤範囲決定のためmapping biopsyが行われる。mapping biopsyは生検する箇所が多くなるため、患者にとっては苦痛が大きくなる欠点がある。それに対し、PDDは低侵襲性であり、これまでに乳房外Paget病の腫瘍範囲の同定に有用であるとの報告がなされている^{6,10)}。

症例3では、PDDを施行することよりmapping biopsyで当初予定していた切除範囲より縮小した範囲で切除することができ、PDDは乳房外Paget病の水平方向の浸潤範囲決定に有用であると考えられた。しかし、PDDにおける病巣範囲決定には常に偽陰性の可能性も念頭におく必要があり^{10,11)}、切除標本の断端の確認や切除後の定期的な経過観察が重要である。外陰部、特に陰囊部では、PDDによる赤色蛍光の所見が不明瞭で、PDDによる蛍光辺縁とmapping biopsyの結果がしばしば一致しなかったとの報告があり¹¹⁾、PDDの所見に頼り過ぎることなく、臨床的に疑わしい場合は生検にて腫瘍細胞の有無を確認する必要がある。

症例4では放射線治療後、臨床的に一見正常にみえた部位にPDDを施行することにより、腫瘍細胞の残存を発見することができた。PDDは簡便で繰り返し施行が可能のため、経過観察に有用であると考えられた。しかし、PDDで蛍光を認めても、偽陽性の可能性があるため^{6,10)}、腫瘍の残存や再発の決定には蛍光部の生検を行うことに

より、最終的には病理組織学的に腫瘍細胞を確認する必要がある。

5. おわりに

PDTおよびPDDは低侵襲性であり、安全な治療・診断法である。高齢化社会で皮膚悪性腫瘍の患者も増加傾向にあり、PDT、PDDの必要性は高くなるものと予想される。しかしながら、PDT、PDDともにその限界があることを認識し、慎重に適応症例を選択する必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Pass HI: Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst*, 85: 443-456, 1993.
- 2) Dolphin D: Photomedicine and photodynamic therapy. *Can J Chem*, 72: 1005-1013, 1994.
- 3) 松本義也: 光線力学的療法・診断の皮膚疾患への応用, *皮膚病診療*, 22: 235-239, 2000.
- 4) Kalka K, Merk H, Mukhtar H: Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 42: 389-413, 2000.
- 5) Fritsch C, Lang K, Neuse W, Ruzicka T, et al.: Photodynamic diagnosis and therapy in dermatology, *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 11: 358-373, 1998.
- 6) 清水純子, 玉田康彦, 中瀬古裕乃, 矢野克明, 他: Photodynamic diagnosis (PDD) が腫瘍細胞の浸潤範囲確認に有用であった乳房外Paget病(陰部)の2例, *日皮会誌*, 111: 1501-1504, 2001.
- 7) 近藤千晴, 中瀬古裕乃, 小林美幸, 三笠聖美, 他: 菌状肉腫に対する5-aminolevulinic acidを用いた外用・光線力学的療法の治療効果の検討, *日皮会誌*, 113: 1535-1539, 2003.
- 8) 秋田洋一, 松本義也: 外用ALA-PDTの実際, *MB Derma*, 132: 142-149, 2007.
- 9) C.A. Morton, S.B. Brown, S. Collins, S. Ibbotson, et al.: Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol*, 146: 552, 2002.
- 10) 竹内喜治, 園田忠重, 阿南隆, 高安進, 他: Photodynamic Diagnosisを試みた乳房外Paget病, *西日皮膚*, 65: 455-458, 2003.
- 11) 濱田利久: PDDの落とし穴, *Visual Dermatology*, 7: 888, 2008.

著者紹介

中村 好貴(Yoshitaka Nakamura)

平成16年 山口大学医学部医学科卒業。
平成16年 山口大学医学部附属病院卒後
臨床研修医。平成18年 山口大学医学部
附属病院皮膚科医員。平成19年 山口大
学大学院医学系研究科大学院。

山口 道也(Michiya Yamaguchi)

平成14年 山口大学医学部医学科卒業。
平成14年 山口大学医学部附属病院皮膚
科医員。平成20年 山口大学大学院医学
系研究科修了。平成20年 山口大学医学
部附属病院助教。

寺本 由紀子(Yukiko Teramoto)

平成14年 島根医科大学医学部医学科卒
業。平成14年 山口大学医学部皮膚科医
員。平成17年 社会保険徳山中央病院皮
膚科。平成18年 山口大学医学部附属病
院助手。平成20年 埼玉医科大学国際医
療センター。日本皮膚科学会専門医。

一宮 誠(Makoto Ichimiya)

平成7年 山口大学医学部医学科卒業。
平成11年 山口大学医学部附属病院助手。
平成12年 山口大学大学院医学系研究科
修了。平成14年 山口大学医学部附属病
院講師。平成20年 山口大学医学部准教
授。日本皮膚科学会専門医、医学博士。

武藤 正彦(Masahiko Muto)

昭和54年 山口大学医学部医学科卒業。
昭和58年 東京医科歯科大学大学院医学
研究科修了。昭和58年 米国ジョージア
州エモリー大学留学。帰国後、九州大学
生体防御医学研究所附属病院助手を経
て山口大学へ。平成元年山口大学医学
部附属病院助手、平成3年同大学講師、平成5年同大学助
教授。平成9年山口大学医学部教授。日本皮膚科学会代
議員、日本乾癬学会理事、日本皮膚悪性腫瘍学会評議員、
日本アレルギー学会代議員、日本皮膚科学会専門医、医
学博士。