総説**REVIEW ARTICLE****胆管癌に対するphotodynamic therapyの現況と将来**

七島 篤志¹, 野中 隆¹, 山口 広之¹, 飛永 修一¹,
澤井 照光¹, 上原 雅隆², 磯本 一³, 永安 武¹

¹長崎大学大学院 腫瘍外科

²長崎大学歯学部 顎口腔再生外科

³長崎大学大学院 消化器内科

(平成20年8月5日受理, 平成21年5月11日掲載決定)

Presence and Future of Photodynamic Therapy in Bile Duct Carcinomas

Atsushi Nanashima¹, Takashi Nonaka¹, Hiroyuki Yamaguchi¹, Syuuichi Tobinaga¹,
Terumitsu Sawai¹, Masataka Uehara², Hajime Isomoto³, Takeshi Nagayasu¹

¹Division of Surgical Oncology, Graduate School of Biomedical Sciences Nagasaki University

²Division of Regenerative Oral Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences Nagasaki University

³Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Biomedical Sciences Nagasaki University

(Received August 5, 2008, Accepted May 11, 2009)

要 旨

腫瘍親和性光感受性物質を投与し、特異的なレーザー波長で腫瘍部位を励起し癌細胞を死滅させる光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT)は、食道・胃・肺などの表在癌の治療法として確立しその有用性が明らかとなっている。一方、胆管癌では局所の癌進行を制御することは患者の予後に大きく影響するため、的確な局所治療の確立が期待されているが、PDTは有用な選択肢の一つと考えられている。上記対象に比べ、胆管癌では臨床実用は2000年を過ぎて欧米で始まったばかりであり、本邦では少数の施設で行われているに過ぎない。その治療効果は有効で安全性も高いことから胆管癌に対する集学的治療の可能性が期待される。国内外の胆管癌に対するPDTの現状と将来の展望を述べる。

キーワード: 胆管癌, Photodynamic therapy, 補助療法, 臨床試用, 新規開発

Abstract

Photodynamic therapy, which is a cancer-specific treatment radiated by a specific wave length of laser beam to the injected photosensitizer specifically accumulating in cancer cells, has been established as a useful treatment for superficial lesion in esophageal, gastric or lung carcinomas. While, the adequate local treatment would be expected to control local extension in biliary carcinomas because this factor is closely related to patient prognosis. PDT was supposed to a useful treatment option. In bile duct carcinomas, clinical trials have been started from 2000 in European countries and, in Japan, only a few institutes perform PDT in biliary carcinomas. Possibility as one of multi-discipline treatments would be expected because of its effectiveness and safety. We discuss a prospect of presence and future of PDT in biliary carcinomas in the new era.

Key word : Bile duct carcinoma, Photodynamic therapy, Adjuvant therapy, Clinical practice, New development

1. はじめに

胆管癌における有効な治療手段は外科的治癒切除であり良好な予後が期待できる¹⁾。手術手技や周術期管理の進歩に伴い切除率および生存率は向上してきたが、胆管癌は、比較的早い時期から胆管上皮に沿う広範囲水平進展や胆管壁への垂直進展がおり、それらが非治癒因子となる²⁾。水平進展では、広範囲な肝切除にもかかわらずしばしば胆管断端の組織学的癌遺残となり、このような局所因子が術後成績に大きく影響を与える³⁾。外科的切除に限界があり、癌遺残部位の局所制御を向上させるためになんらかの局所補助療法が必要である。現時点では胆管癌に対して有効とされる化学療法や放射線療法は明らかでなく、局所再発制御や予後の改善に寄与するevidenceは依然不明である⁴⁾。またこれらの治療法では重篤な副作用も皆無ではない。局所制御の一選択肢として、1990年台後半以降欧米特にドイツを中心に胆管癌の局所治療として光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) が行われ有用な結果が得られている。また本邦でも2, 3の施設で胆管癌に対しPDTが行われてきたが、我々も2001年より臨床試用を行ってきた^{5,6)}。

2. 光線力学的療法(PDT)の歴史

1970年代にはDoughertyらによりヒト癌の臨床治療が開始され⁶⁾、1980年以降には本邦の早田ら、加藤らにより肺癌に対する内視鏡的PDTが発展し^{8,9)}、1994年より本邦において早期または表在性の食道癌、胃癌、肺癌などに対するPDTの厚生省認可・保険収載された。一方、胆管癌治療には現在、保険適応や先進医療の認可が認められていない現状である。

3. 胆管癌に対するPDTの方法

PDTは通常のレーザーによる光凝固や蒸散のような物理的破壊作用と異なり、正常組織に大きな障害を与えることなく低いエネルギーで病変部を選択的に治療できる点に特徴がある⁷⁾。内視鏡を用いることにより体内の様々な領域へ対応できることから胆管癌治療には適しているといえる。

現在、本邦で最も光増感剤として用いられているポルフィリン化合物はporfimer sodiumであるが、最近肺癌に用いられているtalaporfin sodiumも胆管癌においても有望な光増感剤といえる¹⁰⁾。Porfimer sodiumを静注後、48-72時間目に¹¹⁾ 経胆道鏡下に腫瘍組織もしくは癌遺残が疑われる胆管に対してPDTを1-2回施行している。レーザー光源は、Eximer-dye laserによる630 nmのパルスレーザー光で、4 mJ/pulse・40 Hzを10分間照射し、照射エネルギー密度は平均50-100 J/cm²としている。照射方向によりfree cut型とcylindrical型の石英ファイバーを使い分けている⁵⁾。具体的には、照射角13度のfree cut型は腫瘍性病変が明らかな場合に用い、患部に集中して照射する。散乱方向に照射されるcylindrical型は、胆管腸管吻合部など上皮内に癌が残る場合に用い、広範囲に照射している。経十二指腸的に胆管内腔に照射を行う場合は、Rumallaが報告したようなpreloaded catheterを先行して挿入し¹²⁾、そ

の内腔からレーザーファイバーを通してPDTを行う手技がある (Fig.1)。経皮経肝胆管ドレナージ (PTCD) チューブ経路を用いて、経皮経肝的に胆道鏡を挿入する場合は (Fig.2)、16~18Frサイズまで瘻孔を拡張する必要がある。胆汁の存在下ではレーザーの効果が減弱する可能性があることから生理食塩水を流し胆汁を洗いながら照射を行う⁵⁾。照射部位に直接レーザーファイバーが接触すると効果の減弱や壁損傷の可能性があることから距離をとることが必要である。通常の電子スコープでは特殊な蛍光フィルターがないかぎり、照射中の画面を観察することができないため、電子スコープ以外のファイバーが必要である。PDT施行後は1週間後、4週間後に胆道鏡で照射部位の観察と生検を施行している。Fig.3に照射前後の十二指腸乳頭部癌の変化を示した。腫瘍は1週間目に表面より脱落し、4週目に異型細胞のみ残り平坦化している。フォトリン静注後、日中は患者周囲を暗幕で囲んでいるが、日没後は病棟内の廊下はフード付きのジャケットとサングラスを着用し歩行可能としている。PDTの合併症では皮膚露出部位の日焼け用皮膚炎が認められたが紅斑や色素沈着のみで、水泡以上の皮膚炎は出現していない。PDTに起因する合併症は少なく本治療法の安全性が確認されている^{13,14)}。

Fig.1 Laser irradiation to the obstructive carcinomas in the bile duct using the cylindrical type of laser fiber (referred from18))

Fig.2 PDT via a route of percutaneous transhepatic biliary drainage after hepatectomy (referred from18))

Fig.3 Changes of cancer morphology before and after PDT. A: Before PDT, B: 1 week after PDT, C: 4 weeks after PDT (referred from 18))

4. 胆管癌におけるPDT

胆管組織におけるporfimer sodiumの集積性は他の消化管臓器と比較しても高くPDTに適した臓器である^{11,15)}。Porfimer sodiumでは腫瘍組織深部への治療効果が問題とされている¹⁶⁾。1990年代より切除不能胆管癌に対し多くのPDT治療が報告された(Table1)^{17,18)}。特に1998年以降はドイツでは、第二相試験とランダム化試験が行われ¹⁹⁻²⁷⁾、胆管ステント治療に併用する方法では、明らかにQOLや全身状態の改善、生存期間の延長が認められた。肝門部胆管癌においてPDTを併用した非切除治療症例と、非治癒切除症例とで同等の生存期間が得られたとするWitzigmannらの報告は興味深い²⁷⁾。本邦でも武田ら、鈴木らによりPDTを行った非切除胆管癌症例で1年以上の良好な成績が報告されている^{28,29)}。以上の報告からも非切除胆管癌症例においてPDTは集学的治療における有用な選択肢と考えられる。

当施設のPDTの適応は、画像診断上明らかな遠隔転移や高度リンパ節転移がなく局所制御で予後の向上が認められる症例において、1)肝臓側胆管断端癌浸潤陽性の場合の同部位の術後補助治療、2)術後胆管再発に対する局所治療、3)切除不能な高度局所進行胆管癌症例のステン

Table1 Previous reports of PDT treatment for biliary carcinomas (referred from18))

報告者(報告年)	治療対象	効果
McCaughan(1991)	胆管癌での症例報告	良好な経過と安全性の報告
武田ら(1999)	手術不能胆管癌7例	良好な狭窄解除
Berr(2000)	23例の胆管癌	胆管狭窄の改善と生存期間の延長。
Rumalla(2001)	胆管癌6例に14回内視鏡下PDT	PDTを内視鏡的に有効に行うための手技。
Dumoulin(2003)	胆管癌44例の前向き第二相試験	生存期間15.9 vs. 12.5 ヶ月と対照群よりやや良好(有意差なし)。
Ortner(2003)	胆管癌39例の多施設ランダム化比較試験	生存期間の有意な延長(493 vs. 98日)。
Wiedmann(2004)	胆管癌23例における第二相試験	胆汁うっ滞とQOLの改善。4年生存率5%。
Zoepf(2005)	肝門部胆管癌32例のランダム化試験	生存期間の有意な延長(21 vs. 7ヶ月)。
鈴木ら(2005)	切除不能胆管癌6例	中央値585日の生存期間、1年生存率67%の治療効果
Witzigmann(2006)	胆管癌68例	PDT施行非切除症例とR1、R2切除群と同等の生存期間。
糸井ら(2006)	切除不能肝門部胆管癌34例	集学的治療で無治療群より有意な生存期間延長(548日vs.198日)

Table2 Previous reports of PDT treatment in patients with biliary carcinoma undergoing surgical resections (referred from18))

報告者(報告年)	治療対象	効果
栗本ら(1988)	術後胆管吻合部再発の狭窄解除	良好な臨床経過
Berr(2000)	肝門部胆管癌におけるneoadjuvant PDTの症例報告	照射後23日目に肝切除。18ヶ月間無再発生存。
Wiedmann(2003)	肝門部胆管癌7例におけるneoadjuvant PDTの第二相pilot study	21-70日後に肝切除・膵頭十二指腸切除・肝移植。 胆管壁内層4mmまでに癌細胞はないが、外層ではリンパ管や神経叢にviable nestsを認めた。5例は9-40ヶ月無再発。
鈴木ら(2005)	膵頭十二指腸切除後胆管断端陽性1例	
Witzigmann(2006)	肝門部胆管癌8例にneoadjuvant PDT	

ト治療との併用療法, と考えている。

切除症例では (Table.2), 古くは1988年栗本らによって胆管癌切除後の胆管吻合部再発に対しPDTが施行されている^{17,18,30)}。鈴木らは術後断端癌陽性症例へのPDTを報告した²⁹⁾。2000年以降, 独逸のBerrら, Wiedmannらにより術前補助治療としてPDTが試みられ良好な成績が報告された^{27,31,32)}。一方, 膵炎などの周囲臓器障害の報告もあることから²⁸⁾ 術前補助治療として今後確立するかが問題と考えるが, 広範囲表層進展胆管癌において切除断端を陰性にするために, 術前補助治療としてのPDTは有用な選択肢と考えられる。

5. PDTの現状での問題点と今後の展開

本邦では, 胆管癌はPDTの保険適応疾患でないため, また当施設では先進医療の申請中であるが現在の状況では学用研究費などにより費用でまかなう必要がある。

胆管癌においてPDTは癌遺残部の局所治療として, その効果は高く有用なmodalityである。しかしWiedmannの報告では, 胆管上皮より5-8 mmの範囲では癌細胞巢の散発的な残存を認められていることから³²⁾, 現状では早期胆管癌や表層進展症例が良い適応と考えられる。大きく深部まで壊死効果を高めるために短期間に繰り返しPDTを行うことの必要性があり, 胆管癌動物モデルでの再検討と的確な照射条件の検討が必要だと考える。Tanakaらが報告したように, 腫瘍内部よりレーザー照射を行うinterstitial PDTの有用性を報告されている³³⁾。このような繰り返し照射や照射条件の改良で深部病変へのPDT効果の向上が期待できる。Ueharaらはマウスの扁平上皮癌モデルでOK-432やシスプラチンとPDTとの相乗効果と化学療法との併用の重要性を報告している^{34,35)}。胆管癌ではGemcitabineやTS-1なども今後の併用薬剤として有望と考える。他の光感受性物質の選択について本邦では制限があるが, 肺癌領域では半減期が短く腫瘍集積性の高い薬剤 (タラポルフィリンナトリウム) が使用され, 遮光期間の短縮と良好な成績が得られており¹⁰⁾, 今後胆管癌での治療効果も期待される。

6. おわりに

PDTは胆管癌においても安全かつ確実に局所制御を行える有用な治療選択肢である。切除不能な進行胆管癌や切除後癌遺残症例, 局所再発症例に対する局所制御を考える上で, 他の治療法と同様にPDTの果たす役割は大きい。このように効果の高い治療法であるが, 様々な課題が残されており, 胆管癌におけるPDTを確立するためには症例の集積と新規薬剤・レーザー機器の開発が必要と考える。

参考文献

- 1) Nagino M, Kamiya J, Arai T, et al.: One hundred consecutive hepatobiliary resections for biliary hilar malignancy: preoperative blood donation, blood loss, transfusion, and outcome. *Surgery*, 137: 148-155, 2005.
- 2) 尾島英知, 坂元亨宇: 肝門部胆管癌進展様式の病理学的特徴. *消化器画像*, 6: 345-351, 2004.
- 3) 永川宅和: 胆道癌登録成績が教える胆道癌の診断と治療のあり方, 東京: 金原出版, 44-45, 2005.
- 4) Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut*, 51 Suppl 6: VII-9, 2002.
- 5) 七島篤志, 山口広之, 澤井照光, ほか: 光線力学的療法 (PDT) を施行した肝門部胆管癌の3例の治療経験 (第1報). *胆と膵*, 23: 129-134, 2002.
- 6) Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, et al.: Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study. *J. Gastroenterol*, 39: 1095-1101, 2004.
- 7) Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, et al.: Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer. Res*, 38: 2628-2635, 1978.
- 8) Hayata Y, Kato H, Konaka C, et al.: Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest*, 81: 269-277, 1982.
- 9) Kato H, Imaizumi T, Aizawa K, et al.: Photodynamic diagnosis in respiratory tract malignancy using an excimer dye laser system. *J. Photochem. Photobiol. B*, 6: 189-196, 1990.
- 10) Kato H, Furukawa K, Sato M, et al.: Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung. Cancer*, 42: 103-111, 2003.
- 11) Pahernik SA, Dellian M, Berr F, et al.: Distribution and pharmacokinetics of Photofrin in human bile duct cancer. *J. Photochem. Photobiol. B*, 47: 58-62, 1998.
- 12) Rumalla A, Baron TH, Wang KK, et al.: Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gastrointest. Endosc*, 53: 500-504, 2001.
- 13) Abulafi AM, Allardice JT, Williams NS, et al.: Photodynamic therapy for malignant tumours of the ampulla of Vater. *Gut*, 36: 853-856, 1995.
- 14) 鈴木昌八, 中村達: 胆管癌に対する光線力学的療法 (PDT). *外科治療*, 87: 268-272, 2002.
- 15) Nuutinen PJ, Chatlani PT, Bedwell J, et al.: Distribution and photodynamic effect of disulphonated aluminium phthalocyanine in the pancreas and adjacent tissues in the Syrian golden hamster. *Br. J. Cancer*, 64: 1108-1115, 1991.
- 16) Oertel M, Schastak SI, Tannapfel A, et al.: Novel bacteriochlorine for high tissue-penetration: photodynamic properties in human biliary tract cancer cells *in vitro* and in a mouse tumour model. *J. Photochem. Photobiol. B*, 71: 1-10, 2003.
- 17) 七島篤志, 山口広之, 角田順久, ほか: 胆道癌における光線力学的療法を用いた局所制御. *消化器科*, 45: 314-320, 2007.
- 18) 七島篤志, 山口広之, 角田順久, ほか: 胆管癌術後 adjuvant therapy としての photodynamic therapy. *肝胆膵*, 55: 985-998, 2007.
- 19) Ortner MA, Liebetruht J, Schreiber S, et al.: Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 114: 536-542, 1998.
- 20) Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, et al.: Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved

- palliation and extended survival. *Hepatology*, 31: 291-298, 2000.
- 21) Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al.: Photodynamic therapy for palliation of nonresectable bile duct cancer--preliminary results with a new diode laser system. *Am. J. Gastroenterol*, 96: 2093-2097, 2001.
 - 22) Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, et al.: Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest. Endosc*, 57: 860-867, 2003.
 - 23) Ortner ME, Caca K, Berr F, et al.: Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*, 125: 1355-1363, 2003.
 - 24) Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, et al.: Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest. Endosc*, 60: 68-75, 2004.
 - 25) Shim CS, Cheon YK, Cha SW, et al.: Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy*, 37: 425-433, 2005.
 - 26) Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al.: Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am. J. Gastroenterol*, 100: 2426-2430, 2005.
 - 27) Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al.: Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann. Surg*, 244: 230-239, 2006.
 - 28) Kiesslich T, Berlanda J, Plaetzer K, et al.: Comparative characterization of the efficiency and cellular pharmacokinetics of Foscan- and Foslip-based photodynamic treatment in human biliary tract cancer cell lines. *Photochem. Photobiol. Sci*, 6: 619-627, 2007.
 - 29) 鈴木昌八, 坂口孝宣, 中村達, ほか: 血管浸潤を伴う非切除例に対する治療法の工夫 Photodynamic therapyの試み. *胆と膵*, 26: 645-650, 2005.
 - 30) 栗本組子, 加納知之, 伊藤克昭, ほか. レーザー治療による悪性胆道狭窄の解除 再発胆管癌に対するPhotodynamic therapy (PDT)の応用. *胆と膵*, 9: 1777-1783, 1988.
 - 31) Berr F, Tannapfel A, Lamesch P, et al.: Neoadjuvant photodynamic therapy before curative resection of proximal bile duct carcinoma. *J. Hepatol*, 32: 352-357, 2000.
 - 32) Wiedmann M, Caca K, Berr F, et al.: Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study. *Cancer*, 97: 2783-2790, 2003.
 - 33) Tanaka H, Hashimoto K, Yamada I, et al.: Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers. *Cancer*, 91: 1791-1796, 2001.
 - 34) Uehara M, Inokuchi T: Hyperthermic photodynamic therapy combined with topical administration of OK-432 in the mouse carcinoma. *Oral. Oncol*, 39: 184-189, 2003.
 - 35) Uehara M, Inokuchi T, Ikeda H: Enhanced susceptibility of mouse squamous cell carcinoma to photodynamic therapy combined with low-dose administration of cisplatin. *J. Oral. Maxillofac. Surg*, 64: 390-396, 2006.

著者紹介

七島 篤志 (Atsushi Nanashima)

1988年, 宮崎医科大学(現宮崎大学医学部)卒業. 同年, 長崎大学医学部第一外科 入局. 1997年, 長崎大学医学部学位取得. 1999年, 豪州シドニー大学国立肝移植unit 臨床留学. 2000年, 米国Memorial Sloan-Kettering Cancer CenterおよびMount Sinai Hospital 研修. 2004年, 長崎大学大学院腫瘍外科学教室 助教, 肝胆膵外科 主任. 2008年, 同講師, 現在に至る.