総 説

REVIEW ARTICLE

胆管がんの局所治療としての光線力学的治療の現状と将来

七島 篤志¹, 阿保 貴章¹, 村上 豪志¹, 野中 隆¹,
磯本 一², 岡崎 茂俊³, 赤司 治夫⁴, 永安 武¹

¹ 長崎大学 腫瘍外科

² 長崎大学 消化器内科

³ 浜松医科大学 メディカルフォトンクス研究センター

⁴ 岡山理科大学 自然科学研究所

(平成 25 年 5 月 19 日受理, 平成 25 年 8 月 13 日掲載決定)

Presence and Future of the Advanced Photodynamic Therapy in Bile Duct Carcinomas

Atsushi Nanashima¹, Takafumi Abo¹, Goushi Murakami¹, Takashi Nonaka¹,
Hajime Isomoto², Shigetoshi Okazaki³, Haruo Akashi⁴, Takeshi Nagayasu¹

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

²Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

³Medical Photonics Research Center, Hamamatsu University School of Medicine

⁴Research Institute of Natural Sciences, Okayama University of Science

(Received May 19, 2013, Accepted August 13, 2013)

要 旨

胆管癌では局所の癌制御が患者の予後に大きく影響する。切除困難な症例も少なくなく確実な局所治療の確立が期待され、その中で光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) は有用な選択肢の一つである。PDT は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治療法であるが、長期間の遮光を必要とする光増感剤の副作用が大きな問題点であった。近年、遮光期間や程度を軽減できる新規薬剤が開発されたが、本邦では早期肺癌が適応とされているに過ぎない。我々は、新規薬剤にて基礎的研究や臨床試験を実施し、以前の PDT に比べ、より高い治療効果と安全性を認めることができた。これらの結果と、国内外の胆管癌に対する PDT の現状と将来展望について総説する。

キーワード : 胆管癌, 光線力学的療法, 安全性, 臨床試験, レザフィリン®

Abstract

The effective local controls influence the patient survival in the bile duct carcinomas (BDC). In the non-resectable BDC, reliable non-surgical modality is expected and photodynamic therapy (PDT) is a useful option. PDT is a cancer-specific treatment radiated by a specific wave length of laser beam to the injected photosensitizer specifically accumulating in cancer cells. Weak point is a long-term photosensitivity by the applied photosensitizer for PDT. In the recent years, the new photosensitizer, which reduces period of light shield and its degree, has been developed only in the early stage lung cancers. We have started the basic research and clinical trial by using the new photosensitizer and the higher level of cytotoxic effects or safety were shown in comparison with the previous PDT. We show these results and discuss a prospect of presence and future of PDT in BDC in the new era.

Key words : bile duct carcinoma, photodynamic therapy, safety, clinical trial, Laserphyrin®

1. はじめに

胆管癌は胆管に沿った広範な局所進展を特徴とする癌腫であり、しばしば肝臓を同時切除するような外科治療が、根治治療のために必要となる。外科的治癒切除が最も良好な予後が期待できるが、胆管癌は、胆管上皮に沿う広範囲水平進展や胆管壁への垂直進展により、完全切除が不可能なことや組織学的に胆管切除断端に癌が遺残する場合も少なくない^{1,2)}。これらの癌の局所制御の有無は患者予後に大きく影響する^{1,2)}。日本胆道癌診療ガイドラインでは、非治癒切除や切除不可能症例で推奨される治療には、抗癌剤化学療法、放射線療法そして光線力学的療法 (photodynamic therapy; PDT) の3つが挙げられている³⁾。また欧米の Review でもこれらの治療法が 2000 年代初頭より推奨されていた^{4,5)}。

PDT を用いた非切除・切除症例の局所治療については、ヨーロッパのランダム化試験において有用性が報告されているが⁶⁻⁸⁾、本邦でも数施設で胆管癌に対する PDT が行われており^{9,10)}、我々も 2001 年より臨床試験を行ってきた^{11,12)}。当施設の PDT の適応は、1) 胆管断端癌遺残による非治癒切除症例、2) 術後胆管再発症例、3) 非切除症例における胆管ステント治療との併用症例とし、当初は遠隔転移や高度リンパ節転移を認めない症例を適応としていた^{11,12)}。切除不能胆管癌に対する抗癌剤化学療法の有用性が報告されるにつれ¹³⁾、遠隔転移やリンパ節転移症例でも、後に述べる抗癌剤併用の増強効果の結果から、現在では適応を検討する症例と考えている。しかし胆管に対する PDT は、本邦において依然保険適応外の現状である。

2. 光線力学的療法 (PDT) の機序

PDT の癌細胞に対する殺細胞機序は、活性化された光増感剤から誘導されるラジカル反応 (type1) と一重項酸素反応 (type2) によって細胞障害を惹起するものと考えられている¹⁴⁾。細胞障害の機序は、癌細胞壊死やアポトーシス、免疫担当細胞による炎症効果、周囲微小血管の shutdown 効果と説明されている。我々はこれらの細胞障害機序を考慮した基礎的実験を行ってきた。

3. 胆管癌に対する PDT の基礎研究

3.1 ポルフィマーナトリウム (フォトフリン[®], ファイザー) による PDT¹⁵⁾

まず胆管癌細胞株 NOZ 細胞を用いて PDT の殺細胞効果を検討した。1 × 10⁵ cell/well での *in vitro* 解析では、630 nm パルスレーザー照射後 (総エネルギー密度 60 J/cm²)、時間の推移とともにアポトーシスが增強した (Fig.1)。フローサイトメトリー解析での sub-G1 領域でのアポトーシス細胞比率を比較すると、対照ならびにレーザーのみ・光増感剤のみに比べ、PDT では高率に増加していた (Fig.2)。NOZ 細胞を BALB/c 4w ノードマウスに皮下移植して増殖させた *in vivo* モデルに、フォトフリン 7 mg/kg 腹腔内投与して 24 時間後に、総エネルギー密度 60 J/cm² のレーザーを照射した解析では、レーザー照射後 48 時間をピークに腫瘍壊死範囲が 35% に増加していた (Fig.3)。

Fig.1 Stain of apoptosis using Hoechst33342 at 24 hours after PDT. Chromatin condensation and apoptotic body (arrow)¹⁵⁾.

Fig.2 Measurement of DNA content in NOZ cells by a flowcytometer *in vitro*. Rate of sub-G1 positive cells indicates apoptotic cells¹⁵⁾.

Fig.3 Changes of necrosis in cancer of NOZ cell after porfimer-Na PDT *in vivo*.¹⁵⁾

3.2 タラポルフィンナトリウム (レザフィリン[®], Meiji Seika ファルマ) による PDT¹⁶⁾

上記と同様の条件下の *in vivo* モデルにおけるレザフィリンと半導体レーザー照射 (総エネルギー密度 60 J/cm²) による PDT における NOZ 細胞の殺細胞効果を、フォトフリン[®] による PDT と比較解析した。Fig.4 のよ

Fig.4 Comparison of induction of apoptosis and angiogenesis, and inhibition of cancer proliferation after PDT between porfimer-Na and talaporfin-Na¹⁶⁾.

Fig.5 Synergistic effect of cytotoxic effects in NOZ cells after PDT with anti-cancer drugs *in vitro* (a) and *in vivo* (b). Circle indicates the combination of PDT with anticancer drugs. *:significance ($p < 0.05$)¹⁷⁾.

うに、Tunnel 染色によるアポトーシス細胞比率、PCNA 染色による細胞増殖活性の抑制、VEGF 染色による新生血管誘導比率がいずれもレザフィリンを用いた PDT によって増強されていた。

3.3 レザフィリン® による PDT と抗癌剤併用による増強効果の解析¹⁷⁾

レザフィリン®を用いた半導体レーザー照射 (総エネルギー密度 60 J/cm^2) による PDT 施行 24 時間前に、臨床胆管癌に用いる可能性のある 4 種の抗癌剤；シスプラチン (ランダ®, 日本化薬), オキサリプラチン (エルプラット®, ヤクルト), ゲムシタビン (ジェムザール®, 日本イーライリリー), フルオロウラシル (5-FU, 協和発酵キリン) をそれぞれ単剤もしくは二剤併用して MTT アッセイによる殺細胞効果を比較解析した。 *in vitro* の実験では、対照群や PDT 単独に比べ、抗癌剤単剤併用はいずれも効果が増強していた (Fig.5a)。さらに 2 剤併用によりさらに増強し、PDT にゲムシタビンとオキサリプラチンを併用した群で、約 70% と最も高い殺細胞効

果を示した (Fig.5b)。 *in vivo* の実験でも単剤、2 剤併用いずれも同様の殺細胞効果の増強を認めた¹⁷⁾。

PDT による細胞膜やミトコンドリア、新生血管障害効果に、抗癌剤による DNA 障害、低酸素障害、サイトカイン誘導による効果が伴って、高い殺細胞増強効果を示しているものと考えた¹⁷⁾。これらの基礎研究結果から将来の PDT には、遮光や皮膚合併症の軽減による安全性やメンテナンスの現状も考慮し、レザフィリンを用いた PDT が用いられるべきと思われた。また抗癌剤併用による増強効果からもリンパ節転移や遠隔転移には抗癌剤効果を期待しつつ、局所制御が可能ではないかと推測している。

4. 胆管癌に対するレザフィリンを用いた PDT の臨床試験

管腔内臓器における PDT は通常の光ファイバーを患部へ誘導するために内視鏡を用いる必要があり、胆管癌治療にも同様の手法が必要である。レザフィリン®による PDT は早期肺癌のみに保険適応とされ、加藤らによって安全性と有効性が確認されている^{18,19)}。この臨床結果と我々の基礎研究成果から PDT の臨床試験内容を、2009 年に光増感剤をフォトフリン® からレザフィリン®へ変更し、レーザーを波長 664 nm の PDT 半導体レーザー (ZH-L5011HJP; パナソニックヘルスケア)へ変更し、院内倫理委員会の承認を得た²⁰⁾。

レザフィリン® 40 mg/m^2 を静注後、4-6 時間後に経内視鏡下に胆管患部にアクセスし、PDT 用レーザーを 10 分間エネルギー密度 100 J/cm^2 を目標に照射した²⁰⁾。経十二指腸的に胆管内腔に照射を行う場合は、preloaded catheter として ERBD スtent・プッシャー (COOK Medical 社) を先行して挿入し²⁰⁾、その内腔から PDT レーザーファイバーを通して PDT を行う^{20,21)}。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、16 ~ 18Fr サイズまで瘻孔を拡張しアクセスする。胆管空腸吻合された症例では、腹壁に固定された挙上空腸を経路に吻合部にアクセスする。胆汁の存在下ではレーザーの浸透性が減弱する可能性があり、生理食塩水を流し胆汁を可及的に洗浄しながら照射を行う。胆管壁や照射部位に直接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管腔内で距離をとることが必要である。照射中は蛍光フィルターを通して照射野を観察する。PDT 施行後は光過敏症や肝機能などチェックし、レザフィリン®投与後 4-7 日で退院する。

レザフィリン®静注後、日中は患者周囲を 500 ルクス以下に暗幕で囲んでいるが、日没後は病室内を歩行可能としている。14 日まで上記条件で遮光するが、一般退院後も 2 週間は昼間外出時に、皮膚露出部位を帽子や上着、サングラス着用を指導している。

これまで我々は 9 例に臨床試験を施行した^{20,21)}。非切除 3 例では、経皮経肝ルートで 1 例、経乳頭ルートで 2 例にアクセスした。いずれも側射用ファイバーを用い 100 J を 3 回照射した。1 例が 3 か月目に他病死、1 例が 4 か月で肝転移死したが、1 例は胆管ステント留置後、抗癌剤テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウ

ム (TS-1[®], 大鵬薬品) 併用しながら 16 か月 SD を持続した (PD 後は放射線治療併用し, 32 か月目に癌死)。切除後胆管断端癌陽性 6 例に施行した (上皮内進展 3 例, 上皮浸潤 3 例)。いずれも胆管ドレナージュチューブ経路でアクセスした。側射用ファイバーを 3 例に, 直射用ファイバーを 3 例に使用し, 200-300 J を胆管空腸吻合部の胆管壁に照射した。上皮浸潤の 1 例は 5 か月で肝転移死し, 上皮浸潤 1 例は 13 か月目に局所再発, 腹膜再発し 16 か月生存中である。他の 4 例は PDT 後 4-29 か月無再発生存中である (抗癌剤併用 4 例, テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム併用 2 例, ゲムシタビン使用 2 例)。

PDT 施行後 2 例に軽度の日焼け色素沈着を, 1 例に肝機能障害, 1 例に軽度の胆管炎を併発したがいずれも問題なく軽快した¹⁷⁾。期間中, 2 例が PDT にエントリ-されたが, 1 例術後 1 か月で多発肝転移を, 1 例は内視鏡的に患部へアクセスできず手技上の問題で施行できなかった。PDT 後 5 日目までの血液検査所見上, 1 日目に一過性の軽度の炎症所見を呈するが速やかに改善していた。光増感剤の代謝産物である protoporphyrin や uroporphyrin 濃度は増加が認められなかった²¹⁾。

現在, 当施設での PDT は院内研究費用で賄われているが, 診療費は入院日数 5-7 日間で約 34 万円～75 万円 (平均約 57 万円) であった。

5. 胆管癌における PDT の現状と諸問題

胆管組織における光増感剤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²²⁾。フォトリン[®]では腫瘍組織深部への治療効果が問題とされているが²²⁾, レザフィリン[®]を使用した PDT で用いられる半導体レーザーは Eximer dye レーザーより長い波長であることから, より深部へ到達する可能性があり, この問題を解決するものと考えられる。肝門部胆管癌において PDT を併用した治療効果は欧州の報告で実証されている^{6-8,24-26)}。その後の 2006-2012 年までの Pubmed における胆管癌に対する PDT に関する基礎および臨床的論文は約 50 編ほど報告された。切除不能胆管癌での有効性を示す報告が 13 編認められたが, 英国から報告された論文では, PDT を施行した群が逆に予後不良であったとする結果であった²⁷⁾。しかしながら PDT が有効であったとする報告が多く, 集学的治療における有用な選択肢と考えられる。

さて, 本邦では筆者らの報告以降, 胆管癌の PDT に関する英語論文報告は認めておらず, ガイドライン発表後も治療法として発展していないのが現状である。結果, フォトリン[®]に使用する Eximer dye レーザーは企業からのメンテナンスが中止となっている。その中, 肺癌治療として, 次世代光増感剤レザフィリン[®]が臨床開発され^{18,19)}, 新たに安価で小型軽量化した半導体レーザー機器が開発され, 胆管癌においてもレザフィリン[®]を用いた PDT へ変更を余儀なくされた。今回の基礎研究成果からもフォトリン[®]に比べレザフィリン[®]を用いた PDT の胆管癌細胞の殺細胞効果はより高く, 毒性試験でも後者の安全性が高かった^{15,16)}。胆管癌の臨床での集学的治療を考慮すると, 主病巣のみならずリンパ節転

移や遠隔転移も制御する必要があるが, 通常の抗癌剤との併用効果も興味を持たれるところであるが, 基礎研究結果からも増強効果は明らかであった¹⁷⁾。基礎研究の問題点としては, 抗癌剤併用を駆使しても *in vivo* モデルにおいて完全壊死 (complete response: CR) が得られないことにある¹⁵⁻¹⁷⁾。特に腫瘍辺縁に残存する癌細胞が多いが, レザー放射の死角となることも考えられるが, 他に周囲新生血管が豊富であることや, 治療抵抗性があるとされる癌幹細胞の残存なども考えられる。レザフィリン[®]を用いた PDT では vascular shutdown 効果が増強されている可能性が高いが^{14,16,17)}, 残存領域の効果についてより検討を加える必要がある。近年, 糖鎖連結クロリンを用いて腫瘍集積性を高めた PDT が開発され^{28,29)}, 胃癌や大腸癌モデルではより高い壊死効果が報告されている²⁹⁾。糖鎖連結クロリンはレザフィリン[®]に代わる次代の有望な PDT として胆管癌にも応用が期待される。

レザフィリン[®]を用いた PDT の臨床試験はすでに本邦において, 食道癌や脳腫瘍で効果が実証されており^{30,31)}, 最近では第Ⅱ・第Ⅲ相試験への展開をみせている。これらの結果からもレザフィリン[®]を用いた PDT の有用性は高まっているが, 残念ながら胃癌や他の腺癌での効果が実証されていない。我々の対象とする胆管癌は, 腺癌に対しての初めての試みで, 今回の臨床試験は安全性も踏まえた第Ⅰ・第Ⅱ相試験である^{20,21)}。これまでの 9 例からは安全性に問題はなく, フォトリン[®]に比べより皮膚炎の改善が認められた。この理由としてポルフィリン代謝産物の濃度上昇がなく, 体内での残留が少ないことが考えられる。局所制御の効果については, 非切除症例で一例長期の制御が可能であったことと, 胆管断端の局所無再発が 6 例中 5 例で経過中である²¹⁾。今後まだ症例の蓄積と長期間の経過観察が必要であるが, 以前のフォトリンを用いた PDT と 14 例の結果¹²⁾と同等またはそれ以上の効果があれば, PDT の有用性が実証されるものと思われる。レザフィリン[®]を用いた PDT は半導体レーザー機器の移動性が高まったことから大型な従来の機器に比べ汎用性が高まり, 様々な治療室に移動して PDT を行うことができている^{20,21)}。現在, 当施設では長崎光線力学的治療研究会を母体として口腔内癌, 食道癌などでレザフィリン[®]を用いた PDT が実践されている。

本邦では, 胆管癌に対する PDT はガイドラインで推奨されながら保険適応でなく, 先進医療申請も滞り, 学内用研究費などにより補助されている。これまでの医療費の多くが, 高額な薬剤費が占めている。現在胃癌, 肺癌, 食道癌の保険点数が 49,700 点, 87,500 点, 88,400 点であることと比べ, 今回の平均費用を考慮すると 5-6 万点程度の保険点数が将来必要ではないかと推測する。これまでの基礎的および臨床的結果からレザフィリン-PDT の安全性と有効性が認められてきたが, 課題としては 1) 多施設共同による症例蓄積と長期経過観察による無再発・全生存への寄与, 2) 術前 neoadjuvant 治療への応用, 3) コストの改善と保険適応にある。2) については切除再建後の正常組織の創傷治癒への影響が懸念されるが, マウスでの皮膚欠損に対する PDT の実験では治癒を遅延させる結果は認められていない (未発表)。

6. おわりに

レザフィリン® PDTは胆管癌においてもより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の局所制御を考える上で、抗癌剤などとの集学的治療に果たすPDTの果たす役割は大きい。現在、様々な課題が残されているが、今後も有望な治療法として検討を継続していく必要がある。さらに癌への効果を高めるには、基礎研究で開発中の新規薬剤の臨床開発やレーザー機器の改良が期待される。

利益相反の開示

利益相反なし。

参考文献

- 1) 上坂 克彦, 金本 秀行, 杉浦 慎一, ほか: 減黄前MDCTによる肝門部胆管癌進展度診断の正確性とそれに基づく手術成績. 癌の臨床, 55: 501-507, 2009.
- 2) 七島篤志: 肝門部胆管癌. 肝・胆道系症候群(第2版) III 肝外胆道編—その他の肝・胆道系疾患を含めて—. 別冊 新領域別症候群シリーズ, 84-88, 2011.
- 3) 胆道癌診療ガイドライン作成出版委員会編: 第VIII章. 放射線療法・Photodynamic therapy, CQ-34 切除不能胆管癌の治療として, photodynamic therapyは推奨されるか? エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン 第一版, 東京: 医学図書出版, 97-103, 2007.
- 4) S.B. Reddy, T. Patel: Current approaches to the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. Curr. Gastroenterol. Rep., 8: 30-37, 2006.
- 5) S.A. Khan, B.R. Davidson, R. Goldin, et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. Gut., 51 Suppl 6: VII-9, 2002.
- 6) F.L. Dumoulin, T. Gerhardt, S. Fuchs, et al.: Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. Gastrointest. Endosc., 57: 860-867, 2003.
- 7) M.E. Ortner, K. Caca, F. Berr, et al.: Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. Gastroenterology, 125: 1355-1363, 2003.
- 8) M. Wiedmann, F. Berr, I. Schiefke, 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.
- 9) 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.
- 10) 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
- 11) 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.
- 12) A. Nanashima, H. Yamaguchi, T. Sawai, et al.: Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study. J. Gastroenterol., 39: 1095-1101, 2004.
- 13) A. Romiti, C. D'Antonio, A. Zullo, et al.: Chemotherapy for the biliary tract cancers: moving toward improved survival time. J. Gastrointest. Cancer, 43: 396-404, 2012.
- 14) A.P. Castano, P. Mroz, M.R. Hamblin: Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. Nature Reviews Cancer, 6, 535-545, 2006.
- 15) T. Nonaka, A. Nanashima, M. Nonaka, et al.: Analysis of apoptotic effects induced by photodynamic therapy in a human biliary cancer cell line. Anticancer Res., 30: 2113-2118, 2010.
- 16) T. Nonaka, A. Nanashima, M. Nonaka, et al.: Advantages of laserphyrin compared with photofrin in photodynamic therapy for bile duct carcinoma. J. Hepatobiliary Pancreat. Sci., 18: 592-600, 2011.
- 17) Y. Nonaka, A. Nanashima, T. Nonaka, et al.: Synergic effect of photodynamic therapy using talaporfin sodium with conventional anticancer chemotherapy for the treatment of bile duct carcinoma. J. Surg. Res., 181: 234-241, 2013.
- 18) H. Kato, K. Furukawa, M. Sato, 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.
- 19) 大谷圭志, 臼田実男, 一ノ瀬修二: 長径1.0 cm以上の中心型早期肺癌に対するレザフィリンPDTの検討. 日本呼吸器外科学会雑誌, 24, 570-572, 2010.
- 20) 七島 篤志, 阿保 貴章, 森崎 智仁, ほか: 胆管癌に新規光感受性物質レザフィリンを用いたPhotodynamic therapy 3例の安全性に関する検討. 胆道, 25, 220-227, 2011.
- 21) A. Nanashima, T. Abo, T. Nonaka, et al.: Photodynamic therapy using talaporfin sodium (Laserphyrin®) for bile duct carcinoma: a preliminary clinical trial. Anticancer Res., 32: 4931-4938, 2012.
- 22) S.A. Pahernik, M. Dellian, F. Berr, et al.: Distribution and pharmacokinetics of Photofrin in human bile duct cancer. J. Photochem. Photobiol. B, 47: 58-62, 1998.
- 23) M. Oertel, S.I. Schastak, A. Tannapfel, 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.
- 24) F. Berr, M. Wiedmann, A. Tannapfel, et al.: Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. Hepatology, 31: 291-298, 2000.
- 25) T. Zoepf, R. Jakobs, J.C. Arnold, et al.: Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. Am. J. Gastroenterol., 100: 2426-2430, 2005.
- 26) H. Witzigmann, F. Berr, U. Ringel, 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.
- 27) S. Pereira, S.K. Hughes, M. Roughton, et al.: Photostent-02; porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients (PTS) with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours (BTC): A multicentre, randomized phase III trial. Ann. Oncol., 21: viii250-263, 2010.
- 28) S. Hirohara, M. Obata, S. Ogata, et al.: Sugar-dependent aggregation of glycoconjugated chlorins and its effect on photocytotoxicity in HeLa cells. J. Photochem. Photobiol. B, 84: 56-63, 2006.
- 29) M. Tanaka, H. Kataoka, M. Mabuchi, et al.: Anticancer effects of novel photodynamic therapy with glycoconjugated chlorin for gastric and colon cancer. Anticancer Res., 31: 763-769, 2011.
- 31) T. Yano, M. Muto, K. Yoshimura, et al.: Phase I study of photodynamic therapy using talaporfin sodium and diode laser for local failure after chemoradiotherapy for esophageal cancer. Radiat. Oncol., 2012 (E-Pub).
- 31) J. Akimoto, J. Haraoka, K. Aizawa: Preliminary clinical report on safety and efficacy of photodynamic therapy using talaporfin sodium for malignant gliomas. Photodiagnosis Photodyn. Ther., 9: 91-99, 2012.

著者紹介

七島 篤志 (Atsushi Nanashima)
長崎大学大学院腫瘍外科学教室 准教授。
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, 長崎大学腫瘍外科 助教, 肝胆膵外科主任。2008 年, 同 講師。2012 年, 同 准教授。