原著

ORIGINAL ARTICLE

胃癌 PDT (photodynamic therapy) 全国調査報告

生沼 健司^{1,2}, 中村 哲也^{2,3}, 西脇 由朗⁴¹ ながみどう内科クリニック² 獨協医科大学 消化器内科³ 獨協医科大学 医療情報センター⁴ 浜松医療センター 消化器外科

(平成 27 年 5 月 8 日受理, 平成 27 年 6 月 1 日掲載決定)

Report on the Investigation of Photodynamic Therapy (PDT)
for Gastric Cancer in JapanTakeshi Oinuma^{1,2}, Tetsuya Nakamura^{2,3}, Yoshiro Nishiwaki⁴¹ Nigamido Medical Clinic² Department of Gastroenterology, Dokkyo Medical University School of Medicine³ Department of Medical Informatics, Dokkyo Medical University School of Medicine⁴ Department of Gastroenterological Surgery, Hamamatsu Medical Center

(Received May 8, 2015, Accepted June 1, 2015)

要 旨

胃癌 PDT の現状を把握し, Photofrin[®] による PDT の治療効果を調べるため, 全国調査を行った. 18 施設中 13 施設が表在型早期胃癌, 4 施設が進行胃癌を対象とし, それぞれ 386 例, 27 例に PDT が行われていた. 主要 3 施設における PDT の治療成績は, 保険適用内の表在型早期胃癌 57 例中 42 例 (73.7%) が CR (complete response) で, 重篤な合併症はなかった. 胃癌 PDT は, 手術および EMR や ESD などの根治的内視鏡治療が不可能な SM 癌に対しても安全で効果的な治療法である.

キーワード: 胃癌, 光線力学的療法 (PDT), 全国調査

Abstract

Investigation of photodynamic therapy (PDT) was carried out in order to know the present situation in Japan and its efficacy for gastric cancer. In 13 of 18 hospitals, PDT was performed for 386 cases of superficial early gastric cancer and for 27 cases of advanced gastric cancer. In the main 3 hospitals, complete response was achieved in 42 of 57 patients (73.7%) of superficial early gastric cancer not indicated for surgery or other endoscopic treatments. No serious complication was occurred. PDT is safe and effective treatment for early gastric cancer not only intramucosal but also submucosal invasion.

Key words : gastric cancer, photodynamic therapy (PDT), investigation in Japan

1. 背景

PDT (photodynamic therapy: 光線力学的療法) は, porfimer sodium (以下 Photofrin[®], ファイザー) などのポルフィリン系物質に代表される腫瘍親和性光感受性物質の持つ腫瘍組織や新生血管への特異的な集積性と低出力の赤色光を用いて, 癌に代表される腫瘍や新生血管を光化学的なメカニズムで選択的に壊死させる安全性の高い治療法である¹⁾.

エキシマダイレーザー (excimer-dye laser, 以下 EDL, 浜松ホトニクス) と Photofrin[®] を用いた早期胃癌に対する PDT の多施設共同研究²⁾ の結果, 1996 年 4 月に表在型早期胃癌に対する PDT が保険適用となった. 適応となる病変は, 画像診断上リンパ節転移がなく内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection, 以下 EMR) が不可能なもので, (ア) 潰瘍を伴わない長径 1~3 cm 程度の粘膜下層 (submucosa, 以下 SM) までの腫瘍, または (イ) 潰瘍を伴う長径 2 cm 程度以下の SM までの腫瘍とされ, EMR など根治的治療が可能な患者はこれらの治療法を優先することになっている³⁾.

その後, EMR よりもさらに根治性の高い内視鏡治療である ESD (endoscopic submucosal dissection: 内視鏡的粘膜下層剥離術) が開発され, 広く普及した. EMR および ESD は, 切除した組織が病理学的に検索できることから, 胃癌治療ガイドラインにおいて, 2 cm 以下の潰瘍を伴わない粘膜 (mucosa, 以下 M) にとどまる分化型の胃癌に対する治療の第一選択に位置づけられた⁴⁾. 一方 PDT は, 胃癌治療ガイドラインにおいて高出力レーザーによる蒸散法やアルゴンプラズマ凝固 (アルゴンガスと高周波電流による組織凝固法) など同一の「焼灼法」とみなされ最近ではガイドラインから PDT の名称も消え⁵⁾, 一般に普及しないまま現在に至っている.

胃癌に対する PDT は, Photofrin[®] と EDL またはその後追加承認された YAG-OPO レーザー (以下 YAG-OPO, 石川島播磨重工) によるものしか認可されていない. しかし EDL と YAG-OPO はいずれも製造販売が中止され, 石川島播磨重工は医療用レーザー事業から完全に撤退した. また EDL に対する保守および修理も, 2017 年 3 月末で終了することが決まっています, 近日中に胃癌 PDT が行えなくなる可能性が高い.

2. 目的

以上の背景をふまえ, 胃癌を中心とした PDT についての全国調査を行い, 日本における胃癌 PDT の現状と課題を把握することを第一の目的とした. さらに一部の施設に対して追加調査を行い, Photofrin[®] による PDT が胃癌に対して保険適用になった後の治療効果を調べることを第二の目的とした.

3. 対象と方法

3.1 胃癌 PDT に関する全国調査

EDL あるいは YAG-OPO を所有している, あるいは, 以前所有していた PDT 施行施設を主な対象として, Table 1 に示す調査票を送付し, その回答を集計・解析した.

3.2 胃癌 PDT の治療効果調査

EDL と Photofrin[®] による胃癌 PDT が保険適用になった後に比較的多数の治療を行っている筑波大学附属病院, 獨協医科大学病院, 群馬大学医学部附属病院に対して, 胃癌 PDT の治療効果と光線過敏症以外の合併症につい

て追加調査を行った. なお, 本調査における治療効果判定基準を, 以下に示す.

PDT 施行後おおむね 1~3 ヶ月の間に行った内視鏡検査および生検により判定する.

CR: 下記の 1), 2) を共に満たす

1) 内視鏡的に原発巣に明らかな腫瘍の遺残を認めない.

2) 組織生検で癌陰性が証明される.

PR: 治療前より病変が明らかに (50% 以上) 縮小

NC: 治療前とほとんど変わらないか 50% 未満の縮小にとどまる

PD: 治療前より明らかに病変が増大

また, 保険適用内の表在型早期胃癌症例 (病変), 保険適用を越える表在型早期胃癌症例 (病変), 進行胃癌症例 (病変) に分けて調査を行った.

なおこれらの全国調査は, 特定非営利活動法人日本レーザー医学会学術委員会後援事業として, 2013 年 10 月に開催された同学会理事会において承認された.

4. 結果

4.1 胃癌 PDT に関する全国調査

調査票の送付対象としてリストアップされた計 39 施設のうち, 病院の移転・改築や PDT 担当者の異動などにより宛先が不明な施設を除外した 22 施設に調査票を送付し, 19 施設より回答を得た (Table 2). そのうち解析不能な 1 施設分を除いた 18 施設からの回答について, 集計・解析を行った. なお, 現在も PDT を行っていると回答した施設は, 18 施設中 16 施設であった.

4.1.1 PDT 用レーザー機器

PDT 用に使用しているレーザー機器の種類は, 18 施設中 EDL が 12 施設, YAG-OPO は 3 施設, アルゴンダイレーザー (argon-dye laser, 以下 ADL) 2 施設, 波長 664 nm の PDT 用半導体レーザー (PD レーザ[®], パナソニックヘルスケア, Fig.1 では 'Diode' と記載) 12 施設であった (Fig.1). その他, 銅蒸気レーザー, 金蒸気レーザー, 二波長半導体レーザーという回答が 1 施設ずつあった.

このうち現在使用していないレーザー機器は, EDL と YAG-OPO が各 3 施設, ADL 2 施設, 銅蒸気レーザー, 金蒸気レーザー, 2 波長半導体レーザーが各々 1 施設であった (Fig.1 のうち白抜き部分).

4.1.2 PDT の対象疾患

胃癌だけでなく, 調査において同時に調べた PDT の他の対象疾患についても記載する.

18 施設中, 早期肺癌 11 施設, 進行肺癌 4 施設, 表在型食道癌 14 施設, 進行食道癌 5 施設, 表在型早期胃癌 13 施設, 進行胃癌 4 施設, 子宮頸部癌 (異形成を含む) 4 施設であった (Fig.2). また直腸癌 2 施設, 胃腺腫, 脳腫瘍, 口腔癌, 乳癌再発, 十二指腸癌, 胆嚢癌との回答も 1 施設ずつあった.

このうち現在 PDT を行っていない疾患は, 早期肺癌, 表在型早期胃癌各々 4 施設, 表在型食道癌 3 施設, 進行肺癌, 進行食道癌, 子宮頸部初期癌 (異形成を含む) が各々 2 施設であり, 進行胃癌, 直腸癌との回答が 1 施設ずつあった.

Table 1 Investigation form about photodynamic therapy (PDT) for gastric cancer (Officially approved by the Japan Society for Laser Surgery and Medicine)

特定非営利活動法人 日本レーザー医学会「胃癌 PDT に関する全国調査」

このアンケートは、日本レーザー医学会の事業として胃癌に対する PDT に関する全国調査を目的とし、主にエキシマダイレーザーあるいは YAG・OPO レーザーを所有されている（あるいは、以前所有されていた）施設を対象にお願いしています。

1. 貴施設名：_____ 公表の可否： 可 ・ 不可
 回答担当者：_____ 公表の可否： 可 ・ 不可

2. 貴施設で PDT を行っていますか（行っていましたか）？
 ① 現在も行っている。
 ② 以前は行っていた（→可能な範囲で、以下の質問にもお答えください）。
 3. PDT にどのようなレーザーを使っていますか（使っていましたか）？
 使用中のレーザーは○、以前使用していたレーザーは●をつけてください。
 ① エキシマダイレーザー
 ② YAG・OPO レーザー
 ③ アルゴンダイレーザー
 ④ 半導体レーザー（Panasonic 製 PD レーザ）
 ⑤ その他（_____）

4. 貴施設で現在も行っている PDT の対象疾患については○を、以前行っていた対象疾患については●をつけてください。
 ① 早期肺癌
 ② 進行肺癌
 ③ 表在型食道癌
 ④ 進行食道癌
 ⑤ 表在型早期胃癌
 ⑥ 進行胃癌
 ⑦ 子宮頸部癌（異形成を含む）
 ⑧ その他（_____）

5. PDT 用の薬剤としてどのようなものを使用していますか（使用していましたか）？
 ① フォトフリン
 ② レザフィリン
 ③ ヘマトポルフィリン誘導体
 ④ その他（_____）
 保険適用外の場合： ① 自費（患者負担） ② 研究費 ③ その他（_____）

以下は、胃癌に対する PDT を行っていない場合でも可能な範囲でお答えください。

6. 2013 年 9 月末までに PDT を行った症例総数と延べ件数を記載してください。
 ① 表在型早期胃癌（_____ 例、延べ _____ 件）
 ② 進行胃癌（_____ 例、延べ _____ 件）

7. 胃癌に対する PDT の適応と考えられるものについて、いくつでも○をつけてください
 （但し、画像診断上遠隔転移がなく他の根治療法が困難であることを前提とします）。
 ① EMR あるいは ESD 後遺残再発症例。
 ② 高分化腺癌以外の U1(+) II c。
 ③ SM 浸潤を伴う表在性早期胃癌。
 ④ 抗凝固剤内服患者の表在性早期胃癌。
 ⑤ 血液透析患者の表在性早期胃癌。
 ⑥ 早期類似進行胃癌。
 ⑦ 隆起型（I 型）進行胃癌
 ⑧ その他（_____）

8. 貴施設において胃癌 PDT の対象となり得る、おおよその症例数を記載してください。
 （もし可能であれば貴施設の ESD と PDT の適応、現状などを記載してください）
 ① 表在型早期胃癌（_____ 例／年）
 ② 進行胃癌（_____ 例／年）

9. 胃癌 PDT を以前は行っていたが、現在は行っていない施設のみお答えください。
 なぜ PDT を行わなくなったのか、該当するものすべてに○をつけてください。
 ① レーザーが使用できなくなった。
 ② PDT を行う専門医が異動などでいなくなった。
 ③ 遮光など PDT 患者の看護が大変。
 ④ 治療対象患者が少ない。
 ⑤ 経営的にペイしない。
 ⑥ その他（_____）

10. レザフィリン PDT について。
 レザフィリン PDT は肺癌に対してのみ保険適用でしたが、医師主導治験の結果、脳腫瘍に対しても認可されました。
 現在、「化学放射線療法後遺残・再発食道癌」および「子宮頸癌」に対して医師主導治験が行われています。
 今後、胃癌に対するレザフィリン PDT の治験もしくは医師主導治験が行われるとすれば、貴施設ではどのように対応しますか？
 ① 治験もしくは医師主導治験に参加したい。
 ② 興味はあるが、治験には参加しない。
 ③ 全く興味がない。
 ④ その他（_____）

11. レザフィリン PDT が胃癌で保険適用になったらどのような患者さんに、あるいはどのように（例えば入院させず外来で使用するなど）PDT を使用したいですか？

12. その他、ご意見があればご記入ください。

以上です。ご協力ありがとうございました。

Table 2 Responded hospitals and responsible doctors

施設名	回答担当者名(敬称 略)
旭川医科大学病院	大崎 能伸
筑波大学附属病院	金子 剛
獨協医科大学病院	中村 哲也
群馬大学医学部附属病院	下山 康之
国立がん研究センター東病院	矢野 友規
東京医科大学茨城医療センター	古川 欣也
東京医科大学病院	大谷 圭志
医療法人財団順和会 山王病院	奥仲 哲弥
静岡がんセンター	小野 裕之
浜松医科大学医学部附属病院	大澤 恵
浜松医療センター	西脇 由朗
名古屋市立大学附属病院	片岡 洋望
藤田保健衛生大学病院	柴田 知行
京都大学医学部附属病院	武藤 学
大阪府立成人病センター	—
兵庫県立がんセンター	山本 佳宣
城陽江尻病院	石井 洋治
久留米大学病院	的野 吾
長崎大学病院	磯本 一

Fig.3 Photosensitizer for PDT. White box : not used now.

このうち現在それらの薬剤を使っていない施設は、Photofrin® 4 施設、HpD 2 施設、Laserphyrin® および 5-ALA が各々 1 施設であった (Fig.3 のうち白抜き部分)。

保険適用外の PDT の費用については、有効回答のあった 7 施設中 6 施設が研究費を使い、2 施設が自費または患者負担とのことであった。

4.1.4 胃癌 PDT 施行数とその適応など

18 施設中、保険適用前の症例を多数含む城陽江尻病院と大阪府立成人病センターを除外した 16 施設における、2013 年 9 月末までに行った胃癌 PDT の合計数は、表在型早期胃癌 180 例、延べ 245 件、進行胃癌 15 例、延べ 23 件であった。なお延べ件数は不明だが、城陽江尻病院は表在型早期胃癌 54 例、進行胃癌 9 例に対して、大阪府立成人病センターは表在型早期胃癌 152 例、進行胃癌 3 例に対して PDT を行っていた。18 施設全体を合計した胃癌 PDT 施行症例数は、表在型早期胃癌 386 例、進行胃癌 27 例であった。

胃癌に対する PDT の適応と考えられるものについては、18 施設中 15 施設が EMR あるいは ESD 後の遺残再発症例という回答であった。他に、SM 浸潤を伴う表在型早期胃癌 12 施設、高分化腺癌以外の潰瘍を伴う 0 II c 型病変が 11 施設、抗凝固剤内服患者の表在型早期胃癌 9 施設、血液透析患者の表在型早期胃癌 7 施設、早期類似進行胃癌 6 施設、隆起型 (1 型) 進行胃癌 5 施設、胃管癌 3 施設、肝硬変合併症例、手術不能症例における生活の質 (quality of life, 以下 QOL) の改善を挙げた施設が各 1 施設ずつあった。

胃癌 PDT の対象となり得る 1 年間の症例数については、表在型早期胃癌が最大 6 症例程度、進行胃癌が最大 5 症例との回答であった。

その他「消化器内科が ESD の適応を広げているため胃癌 PDT の適応症例が漸減している」という意見がある一方、「超高齢化社会を迎える日本では ESD が難しい症例が増加するが、PDT は患者に低侵襲で医師の負担やストレス軽減になる」という意見もあった。

胃癌 PDT を行っていたが現在は行っていない施設に、PDT を行わなくなった理由を複数回答可で尋ねた結果、「レーザー機器が使用できなくなった」3 施設、「遮光などの患者管理が大変」、「対象患者が少ない」が各 2 施設、

Fig.1 Laser equipment for PDT. White box : not used now.

Fig.2 Indication of PDT

4.1.3 PDT 用薬剤 (腫瘍親和性光感受性物質)

18 施設中 Photofrin® 14 施設、talaporfin sodium (以下、Laserphyrin®, Meiji Seika ファルマ) 12 施設、ヘマトポルフィリン誘導体 (Hematoporphyrin derivatives, 以下 HpD), 5-ALA (aminolevulinic acid) が各々 2 施設であった (Fig.3)。

「PDT 専門医の異動」, 「経営的に合わない」が各1施設あった。また, 「腹腔鏡手術が増え手術適応の限界も上がっているため胃癌 PDT の適応患者が減少している」との意見もあった。

4.1.5 Laserphyrin® による胃癌 PDT

胃癌に対する Laserphyrin® を用いた PDT についての質問に対して, 18 施設中 10 施設が治験もしくは医師主導治験に参加したいと回答した。

胃癌に対する Laserphyrin® PDT が将来保険適用になった場合の適応希望対象について, ESD 困難症例 4 施設, 手術困難な早期胃癌, 長時間内視鏡処置ができない高齢者胃癌, 狭窄解除, QOL 改善, EMR との併用治療, PDD (photodynamic diagnosis: 光線力学的診断, 以下 PDD) の併用との回答が各1施設ずつあった。他に, 入院期間を7日間から10日間ほどに短縮したいとの意見が5施設からあり, いずれ外来での治療を考えたいとする意見もあった。

4.2 Photofrin® による胃癌 PDT の治療効果

胃癌に対して Photofrin® による PDT が保険適用になった後に治療を開始した筑波大学附属病院, 獨協医科大学病院, 群馬大学医学部附属病院の3施設において1997年4月から2015年3月末までに行われた胃癌 PDT の治療効果を, Table 3 に示す。

Table 3 Efficacy of Photofrin PDT for gastric cancer in the main 3 hospitals (University of Tsukuba Hospital, Dokkyo Medical University Hospital, Gunma University Hospital)

保険適用: 57 症例, 70 病変 (Male 40, Female 17: Average 75.2 years)		
	症例別治療効果	病変別治療効果
CR (complete response)	42/57 (73.7%)	54/70 (77.1%)
PR (partial response)	15/57 (26.3%)	16/70 (22.9%)
保険適用外: 25 症例, 26 病変 (Male 22, Female 3: Average 77.5 years)		
	症例別治療効果	病変別治療効果
CR (complete response)	6/25 (24%)	7/26 (26.9%)
PR (partial response)	19/25 (76%)	19/26 (73.1%)

保険適用の 57 症例 (70 病変, 平均年齢 75.2 歳) とは, ESD などの他の根治的治療法が不可能な, 潰瘍を伴わない長径 1 ~ 3 cm 程度の SM まで, または潰瘍を伴う長径 2 cm 程度以下の SM までの表在型早期胃癌で, EMR や ESD 後の遺残・再発症例も含んでいる。保険適用外の 25 症例 (26 病変, 平均年齢 77.5 歳) とは, これらの基準を越えているが, 画像診断上リンパ節転移がなく, 手術を含む他の根治的治療が不可能なものである。

表在型早期胃癌に対する PDT の CR 率は, 保険適用症例が 73.7% に対して適用外症例では 24% と差があったが, CR と PR をあわせた奏成功率はいずれも 100% であった。

光線過敏症を除く PDT の合併症として, 表在型早期

胃癌計 82 症例中 2 例において治療後の出血がみられたが, いずれも内視鏡的止血術で治癒した。また, 胃穿孔などの手術を必要とするような重篤な合併症はなかった。

進行胃癌に対する PDT は, 倫理委員会で承認を得た上で, 出血性貧血の改善や通過障害予防のために 3 症例 5 病変 (平均年齢 78.3 歳) に対して行われていた。その結果, 3 症例中 CR は 0, PR が 3, 5 病変中 CR は 2 (いずれも同時多発した表在型早期胃癌病変), PR が 3 で, 奏成功率は 100% であった。またこれら 3 症例については, 光線過敏症以外の合併症は認めなかった。

5. 考察

5.1 PDT 用レーザー機器 (Fig.1)

ADL は, アルゴンイオンレーザーを赤い色素 (dye) に通し, HpD や Photofrin® を用いた PDT に使用するために波長を 630 nm に調整した連続波レーザーで, 現在日本では使用されていない。

EDL は, 波長 308 nm の XeCl エキシマレーザーを赤い dye (ローダミン 640) に通し, 波長を 630 nm に調整したパルス波レーザーで, 日本で計画・実用化され日本だけで使われている特異的なレーザーである⁶⁾。担癌マウスに対する HpD を用いた PDT の抗腫瘍効果について検討した結果, パルス波の EDL の方が連続波の ADL よりも有意に腫瘍の深くまで治療ができることが示された⁷⁾。

銅蒸気レーザー⁸⁾および金蒸気レーザー⁹⁾は, 連続波よりもパルス波のレーザー光の方が PDT における抗腫瘍効果が高いとの考えから導入された。しかし, 価格が 5,000 万円程度と非常に高価な上にメンテナンスが難しく, 限られた施設において少数例に対する臨床応用がなされただけにとどまり, 現在使用されていない。

YAG-OPO は, Q スイッチパルス Nd:YAG レーザー励起光パラメトリック発振器 (optical parametric oscillator: OPO) を使った PDT 用のパルス波レーザーで, 新技術事業団 (現科学技術振興事業団) の委託により開発された¹⁰⁾。YAG-OPO の特長は, その波長が 620 ~ 670 nm まで可変であり各種の光感受性物質を励起できること, Nd:YAG レーザーの基本波を使ったレーザー・メス機能を付加することが可能なことである¹⁰⁾。しかし, Photofrin® を用いた PDT 専用機器として波長が 630 nm に固定されたものが認可され, しかも EDL と同様に 4,000 万円程度の価格であったことから, 数台しか販売されなかった。製造販売元の石川島播磨重工業は医療用レーザー事業から撤退し, 現在使用している施設はない。

半導体 (semiconductor) とは, 電気を通しやすい「導体」と電気を通さない「絶縁体」との中間の性質を持つ物質で, それを加工して電流を一方向にだけ流すようにしたものが半導体素子 (diode) である。その中で, 通電すると発光する性質を持つものを発光ダイオード (light emitting diode, 以下 LED) という。半導体レーザーも半導体素子から作られるが, LED と共通点が多く発光用の電源回路などはほとんど同じである。簡単にいえば, 「半導体レーザー*は, レーザー発振の条件を満たした

*半導体レーザーは, ダイオード構造を持つレーザーダイオード (LD) と, 厳密には LD とは異なるとされる半導体量子カスケードレーザーや, 光励起半導体レーザーの総称ですが, 本論文ではレーザーダイオードの意味で半導体レーザーと表記することにします。(編集委員会注)

LED』ということが出来る¹¹⁾。

PD レーザ[®]は、Laserphyrin[®]を用いた PDT 用半導体レーザーとして開発され、その波長は 664 ± 2 nm で最大 500 mW の連続波を発振する¹²⁾。国内第Ⅱ相試験¹³⁾の結果、PD レーザ[®]と Laserphyrin[®]を用いた PDT は 2004 年に早期肺癌に対して保険適用になった。PD レーザ[®]は小型でメンテナンスフリーであり、価格も 800 万円と比較的手頃であるが、Photofrin[®] PDT の保険適用疾患のうち早期肺癌のみが認可されたため、期待されたほどには普及していない。販売台数が少なく採算が取れないことから、当初の開発元であるパナソニックは医療用レーザー事業から撤退し、紆余曲折を経てパナソニックヘルスケアが事業を継承している。

二波長半導体レーザーは、5-ALA による PDT の治療効果向上を目的として作成された 635 nm と 670 nm の二波長のレーザー光を発振する半導体レーザーである。倫理委員会承認を得て、手術前の表在型早期胃癌 1 例のみを対象に臨床検討が行われたが、Photofrin[®] PDT ほどの治療効果は得られなかった(未発表)。

5.2 PDT の対象疾患

表在型食道癌を PDT の対象にあげた施設が 14 と最も多かったが (Fig.2)、全国調査を行った時期に食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対する Laserphyrin[®]と PD レーザ[®]を用いた PDT¹⁴⁾の医師主導治験が行われていたためではないと思われる。

表在型早期胃癌を対象にしているのが 13 施設、早期肺癌は 11 施設で、Photofrin[®] PDT の保険適用疾患である子宮頸部初期癌 (異形成を含む) は 4 施設であった (Fig.2)。一方、レーザー機器が使用できなくなった等の理由により、これらの対象に対して PDT を行わなくなった施設も少なからずみられた。

進行肺癌と悪性脳腫瘍に対して最近 Laserphyrin[®] PDT が保険適用になったが、実際に治療を行っている施設はそれぞれ 4 施設と 1 施設にとどまった。

その他、保険適用外であるが、進行食道癌 5 施設、進行胃癌 4 施設、直腸癌 2 施設、胃腺腫、十二指腸癌が各々 1 施設ずつ PDT の対象疾患であるとしていて、胃癌を含む消化管疾患に対する PDT のニーズの高さがうかがわれた。

5.3 PDT 用薬剤 (腫瘍親和性光感受性物質)

Photofrin[®]は、ブタ血液中のヘマトポルフィリンの二塩酸塩を原料として合成されたポルフィリンのエーテルおよびエステル結合による多量体で、2 mg/kg を静脈内注射して 48 ~ 72 時間後に波長 630 nm のレーザー光を病巣部位に照射する³⁾。18 施設中 14 施設が Photofrin[®]を使用しているが (Fig.3)、日本では EDL または YAG-OPO による PDT だけが認可されている。前述のように YAG-OPO を使用している施設はなく、2017 年 3 月末で EDL に対する保守・修理が終了した後は、Photofrin[®]による PDT つまり表在型早期胃癌および子宮頸部初期癌に対する PDT は施行不可能になる。EDL や YAG-OPO と同性能のレーザー機器を海外から導入してはどうかとの意見もあるが、前述のようにこれらの高性能なパルス

波発振レーザーは日本独自のものであり代替不可能と考えられる。

Laserphyrin[®]は、日本石油化学株式会社 (現 JX 日鉱日石エネルギー株式会社) が探索した植物クロフィル由来の光感受性物質で、クロリン骨格にアスパラギン酸をアミド結合させた単一化合物、664 nm に吸収のピークを有する¹⁵⁾。今回の調査では、18 施設中 12 施設が Laserphyrin[®]と PD レーザ[®]を用いた PDT を行っていたが、その主な対象は早期肺癌と表在型食道癌で 1 施設だけが胃癌を対象にしていた。

Laserphyrin[®]と PD レーザ[®]を用いた PDT は、悪性脳腫瘍に対する日本初の医師主導治験¹⁶⁾の結果、2013 年に原発性悪性脳腫瘍 (腫瘍摘出手術を施行する場合に限る) に対する適応の承認を得た。なお Laserphyrin[®]は、「悪性脳腫瘍」を効能・効果として希少疾患用医薬品に指定されている¹⁵⁾。食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対する医師主導治験も最近終了し、その適応承認が期待されるが、Laserphyrin[®]は悪性脳腫瘍と同様に希少疾患用医薬品に指定される可能性が高い。表在型早期胃癌および子宮頸部初期癌に対する Laserphyrin[®]と PD レーザ[®]を用いた PDT の医師主導治験も計画されているが、一日も早く治験を開始し、Photofrin[®] PDT と同じ適応になることが強く望まれる。

HpD は、その後継薬剤である Photofrin[®]の認可以降使用されていない。

5-ALA はヒトを含む生物に広く存在している生体内物質で、細胞内ミトコンドリアにおいてグリシンとサクシニル CoA から生合成される。5-ALA からヘムに合成される過程で光感受性物質である protoporphyrin IX (以下 PpIX) に代謝される¹⁷⁾。PpIX は、腫瘍細胞に選択的に蓄積し波長 400 ~ 410 nm の青紫色の光で励起すると赤色蛍光を発して PDD が可能になる。2007 年にヨーロッパで悪性神経腫瘍の脳腫瘍切除術における PDD 用薬剤として承認され、日本でも希少疾患用医薬品に指定された後 2013 年に承認され、アラグリオ[®]内用剤として市販されている¹⁷⁾。

5-ALA による PDT は、腫瘍細胞に選択的に蓄積した PpIX に対して 600 ~ 700 nm の赤色光を照射することで可能になるが、皮膚や粘膜表層がターゲットになるとされ¹⁸⁾、日本では主に皮膚科領域での臨床応用が行われている¹⁹⁾。

5.4 胃癌 PDT 施行数とその適応など

胃癌 PDT 施行症例数は、18 施設における合計が表在型早期胃癌 386 例、進行胃癌 27 例と予想以上に多かった。しかし、これらには保険適用前の症例が多く含まれているため、最近の胃癌 PDT 施行症例はかなり減少しているものと推定される。

胃癌 PDT の適応として最も多かったのが EMR あるいは ESD 後の遺残再発症例 (18 施設中 15 施設) であり、PDT が胃癌治療ガイドライン⁵⁾における「焼灼法 (レーザー、アルゴンプラズマ凝固など)」のひとつであるとみなされていると思われる。

一方、その他の適応として SM 浸潤を伴う表在型早期胃癌 12 施設、高分化腺癌以外の潰瘍を伴う 0 II c 型病

Fig.4 Algorithm of standard treatments for gastric cancer to be recommended in clinical practice, edited by authors (Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 ver.4 by Japanese Gastric Cancer Association⁴⁾)

変 11 施設, 抗凝固剤内服患者の表在型早期胃癌 9 施設, 血液透析患者の表在型早期胃癌 7 施設, 胃管癌 3 施設の回答があり, PDT の保険適用範囲の病変 (Fig.4⁴⁾) における太枠内で手術不能な場合) が少なからず存在することが判明した。

胃癌 PDT の対象となり得る症例数は, 1 年に表在型早期胃癌が最大 6 症例程度, 進行胃癌が最大 5 症例と比較的少ない回答であった。しかし, 超高齢化社会を迎える日本では手術や ESD が難しい胃癌症例が増加することが予想されることから, 低侵襲で安全性の高い PDT への期待が根強いこともうかがわれた。

5.5 Laserphyrin[®] による胃癌 PDT

Laserphyrin[®] を用いた胃癌 PDT への期待は, かなり高いと思われる。その適応として, 現状の保険適用だけでなく, 進行胃癌に対する狭窄解除や QOL 改善, EMR との併用治療を希望する意見が少なからずあった。

Laserphyrin[®] による PDT は, Photofrin[®] を用いた場合に比べて遮光期間および入院期間が短くて済むため, 超高齢患者の QOL の面で明らかに優れている²⁰⁾。また, Laserphyrin[®] による PDD は 5-ALA を用いた場合以上に赤色蛍光が強く²¹⁾, 最近開発された高画素電子内視鏡を用いた Laserphyrin[®] による PDD と PDT の臨床応用²⁰⁾ が始まっていて, 今後の展開が大いに期待される。

5.6 Photofrin[®] による胃癌 PDT の治療効果

1990 年から 1992 年に行われた EDL と Photofrin[®] によ

る早期胃癌に対する PDT の臨床検討では, 対象となった 24 例中 21 例 (87.5%) が CR であった²⁾。その内訳は, M 癌 16 例中 14 例 (87.5%), SM 癌 8 例中 7 例 (87.5%) であったが, CR と判定された SM 癌のうち 3 例が再発し, いずれも 2 cm 以上の大きさであったと報告している²⁾。

1995 年から 1996 年に行われた YAG-OPO と Photofrin[®] による早期胃癌に対する PDT の臨床検討では, 対象となった 12 例中 9 例 (75%) が CR であった²²⁾。その内訳は, M 癌 4 例すべて (100%), SM 癌 8 例中 5 例 (62.5%) であったが, CR と判定された症例は 20 ヶ月の観察期間中再発を認めなかったと報告している²²⁾。

2003 年から 2008 年に行われた, 獨協医科大学病院における EDL と Photofrin[®] による早期胃癌に対する PDT の臨床検討では, 対象となった 20 例中 17 例 (85%) が CR であった²³⁾。その内訳は, M 癌 5 例中 4 例 (80%), SM 癌 15 例中 13 例 (86.7%) で, PR と判定された 3 例のうち 2 例は追加の PDT で CR になった²³⁾。

1990 年代の PDT は, Photofrin[®] 静注後 48 ~ 72 時間の間に EDL または YAG-OPO を 1 度照射する方法で治療が行われていたため, SM 胃癌に対する治療効果が限られていたものと考えられる。2000 年に入って Photofrin[®] 静注後 48 目と 72 時間目に EDL を照射する「2 日連続照射法」²³⁾ が考案され, SM 癌に対する治療効果が向上した。

筑波大学附属病院, 獨協医科大学病院, 群馬大学医学部附属病院の 3 施設において行われた胃癌 PDT は, その大半が EDL による「2 日連続照射法」で行われてい

る。その結果、PDTの保険適用範囲の病変 (Fig.4⁴⁾ における太枠内で手術不能な場合) に対するCR率が73.7% (57例中42例, Table 3) であったものと考えられる。

PDTは「焼灼法」に分類されているが、腫瘍親和性光感受性物質とそれに対応するレーザー光とが光化学反応をおこして腫瘍を選択的に破壊するという特長を持つ¹⁾。従って、腫瘍に対して直接的な物理的破壊を示す、高出力レーザーによる蒸散法やアルゴンプラズマ凝固による胃癌の治療とは、全く異なる。胃癌PDTにおける合併症のうち、胃穿孔などの手術を必要とするような重篤なものが1例も報告されていないことからPDTの安全性がうかがわれる。

6. 結論

腫瘍選択的破壊という特長を持つPDTは、手術およびEMRやESDなど他の根治的内視鏡治療が不可能な胃のSM癌に対しても安全で効果的な治療法である。またPDTは低侵襲であり、超高齢化社会を迎える日本において、胃癌に対する治療の選択肢のひとつとして重要である。

謝辞

胃癌PDT全国調査に関して多大なるご支援をいただいた、日本レーザー医学会学術委員会委員長、四谷メディカルキューブ院長 (元東北大学病院臨床研究推進センター教授) の黒川良望先生に深謝申し上げます。

利益相反の開示

利益相反なし

参考文献

- 1) 中村哲也, 松井裕史, 植原啓之: レーザー内視鏡治療ガイドライン. 消化器内視鏡ガイドライン第3版. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会編, 医学書院, 東京, 299-309, 2006.
- 2) S. Mimura, Y. Ito, T. Nagayo, M. Ichii, H. Kato, H. Sakai, K. Goto, Y. Noguchi, H. Tanimura, Y. Nagai, S. Suzuki, Y. Hiki, Y. Hayata: Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer. *Laser in Surgery and Medicine*. 19: 168-172, 1996.
- 3) フォトフリン 静注用75mg添付文書 第9版 (承認番号22000AMX00978), 2010.
- 4) 治療法の種類と適応. 日本胃癌学会編, 胃癌治療ガイドライン 医師用2014年5月改訂 第4版, 6-8, 2014, 金原出版株式会社.
- 5) 内視鏡的切除. 日本胃癌学会編, 胃癌治療ガイドライン 医師用2014年5月改訂 第4版, 20-23, 2014, 金原出版株式会社.
- 6) 平野達, 鈴木健司: PDT用エキシマダイレーザー. 日本レーザー医学会誌, 16: 29-35, 1995.
- 7) T. Okunaka, H. Kato, C. Konaka, H. Sakai, H. Kawabe, K. Aizawa: A comparison between argon-dye and excimer-dye laser for photodynamic effect in transplanted mouse tumor. *Jpn J Cancer Res*, 83: 226-231, 1992.
- 8) 一居誠, 三村征四郎, 竜田正晴, 奥田茂: 銅蒸気レーザー励起色素レーザーによる光線力学的治療. 日本レーザー医学会誌, 9: 125-126, 1988.
- 9) T. Nakamura, M. Ejiri, T. Fujisawa, H. Akiyama, K. Ejiri, M. Ishida, T. Fujimori, S. Maeda, S. Saeki, S. Baba: Photodynamic therapy for early gastric cancer using a pulsed gold vapor laser. *J Clin Laser Med Surg*, 8: 63-67, 1990.
- 10) 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: 25-30, 1995.
- 11) 安藤幸司: 発光ダイオードとの違い①LEDの基本構造. 半導体レーザーが一番わかる, 110-111, 2011, 技術評論社.
- 12) 機械器具 (31)医療用焼灼器PDT用半導体レーザー, PDレーザー添付文書第8版 (承認番号21600BZZ26000), 2012年4月1日改定.
- 13) H. Kato, K. Furukawa, M. Sato, T. Okunaka, Y. Kusunoki, M. Kawahara, M. Fukuoka, T. Miyazawa, T. Yana, K. Matsui, T. Shiraishi, H. Horinouchi: 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.
- 14) T. Yano, M. Muto, K. Yoshimura, M. Niimi, Y. Ezoe, Y. Yoda, Y. Yamamoto, H. Nishisaki, K. Higashino, H. Iishi: Phase I study of photodynamic therapy using talaporfin sodium and diode laser for local failure after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol*, 7: 113, 2012.
- 15) 光線力学的療法用剤 劇薬, 処方せん医薬品 注射用レザフィリン®100mg. 医薬品インタビューフォーム, 2014年9月改訂 (第7版).
- 16) Y. Muragaki, J. Akimoto, T. Maruyama, H. Iseki, S. Ikuta, M. Nitta, K. Maebayashi, T. Saito, Y. Okada, S. Kaneko, A. Matsumura, T. Kuroiwa, K. Karasawa, Y. Nakazato, T. Kayama: Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg*, 119: 845-852, 2013.
- 17) 光線力学診断用剤 アラグリオ®内用剤1.5g (アミノレブリン酸塩酸塩). 医薬品インタビューフォーム, 2013年9月 (第2版).
- 18) B.T. Petersen, R. Chuttani, J. Croffie, J. DiSario, J. Liu, D. Mishkin, R. Shah, L. Somogyi, W. Tierney, L.M. Wong Kee Song: Photodynamic therapy for gastrointestinal disease. *Gastrointest Endos*, 63: 927-932, 2006.
- 19) 松本義也, 秋田洋一, 河村千晴, 中瀬古裕乃, 渡辺大輔, 玉田康彦: 皮膚腫瘍に対する光線力学的療法. 日本レーザー医学会誌, 29: 160-163, 2008.
- 20) 中村哲也, 生沼健司: 超高齢者胃がんに対する光線力学的診断・治療-Talaporfin Sodium (Laserphyrin®) の有用性. 日本レーザー医学会誌, 34, 2: 124-131, 2013.
- 21) T. Nakamura, T. Oinuma, H. Yamagishi, H. Masuyama, A. Terano: Evaluation of a novel high-resolution magnifying videoendoscope that is capable of photodynamic diagnosis and therapy for gastric cancer. *PDPDT*, 12: 115-122, 2015.
- 22) S. Mimura, H. Narahara, T. Hirashima, H. Fukutomi, A. Nakahara, H. Kashimura, H. Matsui, H. Tanimura, Y. Nagai, S. Suzuki, Y. Murata, K. Yoshida, K. Isono, T. Kozu, H. Ide, H. Kato: Cooperative Clinical Trial of Photodynamic Therapy for Early Gastric Cancer With Photofrin Injection and YAG-OPO Laser. *Diagn Ther Endosc*, 4: 165-171, 1998.
- 23) 生沼健司, 増山仁徳, 中村哲也: 内視鏡的粘膜下層剥離術が困難な早期胃がんに対する治療-Porfimer Sodium (Photofrin®)を用いた2日連続照射法による光線力学治療. 日本レーザー医学会誌, 34: 118-123, 2013.

著者紹介

生沼 健司 (Takeshi Oinuma)

1990年獨協医科大学医学部卒, 1997年同大学大学院修了(医学博士). 1991年同大学第二内科(現消化器内科)入局, 1997年同大学消化器内科助手, 2005年倉持病院内科医長, 2013年にかみどう内科クリニック院長. 獨協医科大学非常勤講師. 日本消化器病学会専門医,

日本消化器内視鏡学会専門医・指導医, 日本内科学会認定内科医, 日本レーザー医学会認定2種, 日本カプセル内視鏡学会認定医・指導医. 専門は, 消化器内視鏡診断および治療一般.

連絡先: E-mail: tkoinuma@dokkyomed.ac.jp

中村 哲也 (Tetsuya Nakamura)

1982年神戸大学医学部卒, 1989年同大学院修了(医学博士). 1993年兵庫県立病院がんセンター内科, 1990年医療法人江尻病院内科医長, 消化器部長, 1992年国立神戸病院研究検査科長, 2001年獨協医科大学光学医療センター内視鏡部門長・助教授, 2008年から獨協医科大学医療情報センター長・教授. 日本内科学会

総合内科専門医・指導医, 日本病理学会専門医・指導医, 日本臨床細胞学会細胞診専門医・指導医, 日本消化器病学会専門医・指導医, 日本消化器内視鏡学会専門医・指導医, 日本消化管学会胃腸科専門医・指導医, 日本レーザー医学会副理事長・専門医・指導医, 日本光線力学学会幹事, 日本カプセル内視鏡学会認定医・指導医・理事, 日本がん治療認定機構暫定教育医, 上級システムアドミニストレータ, 米国消化器病専門医学会上級会員 (FACG) ほか. 専門は, 上部消化管内視鏡, 特に PDD・PDT, カプセル内視鏡.

西脇 由朗 (Yoshiro Nishiwaki)

1982年浜松医科大学医学部卒業(医学博士). 浜松医科大学第二外科勤務を経て, 1990年から Pennsylvania Hospital (Philadelphia) の Eichler Laser Center に留学 (PDT に関する研究に従事). 1993年から浜松医療センター勤務. 現在, 浜松医療センター副院長兼

消化器外科・外科科長, 浜松医科大学臨床教授. 日本レーザー医学会理事, 日本光線力学学会幹事, 日本肝胆膵外科学会評議員など. 日本レーザー医学会専門医・指導医, 日本外科学会専門医・指導医, 日本消化器外科学会専門医・指導医, 日本胆道学会指導医, 日本肝胆膵外科学会高度技能指導医, 日本内視鏡外科学会技術認定医, 日本がん治療認定機構がん治療認定医など. 専門は消化器外科, 消化器癌のレーザー治療.