総説

REVIEW ARTICLE

食道癌に対するレザフィリン PDT の患者管理

山本 佳宣, 三村 卓也, 櫛田 早絵子

兵庫県立がんセンター 消化器内科

(平成 30 年 9 月 3 日受理, 平成 30 年 9 月 10 日掲載決定, 平成 31 年 2 月 16 日 J-STAGE 早期公開)

Patient Management of Laserphyrin PDT for Esophageal Cancer

Yoshinobu Yamamoto, Takuya Mimura, Saeko Kushida

Hyogo Cancer Center, Department of Gastroenterological Oncology

(Received September 3, 2018, Accepted September 10, 2018, Advance Publication released online February 16, 2019)

要 旨

レザフィリン PDT (photodynamic therapy) は, 光感受性物質であるレザフィリンと半導体レーザーを組み合わせた治療である。皮膚光線過敏症を予防するため, レザフィリン投与後は一定の遮光期間が必要である。また PDT 後 2 ヶ月間は, 症状および内視鏡所見の注意深い観察も必要である。本稿では, レザフィリン PDT のこれら患者管理について概説する。

キーワード: 食道癌, レザフィリン, 光線力学療法, 患者管理

Abstract

Laserphyrin PDT (photodynamic therapy) is a treatment using a photosensitizer, laserphyrin, and a diode laser. Laserphyrin PDT requires a certain sunshade period for the prevention of skin phototoxicity. Careful observations of general findings and endoscopic findings are also needed for two months after PDT. Here, we report this patient management of laserphyrin PDT.

Key words: esophageal cancer, laserphyrin, PDT (photodynamic therapy), patient management

1. はじめに

光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) は, 腫瘍親和性光感受性物質 (photosensitizer: PS) と, レーザー光を用いた局所治療である。タラポルフィンナトリウム (レザフィリン®) と半導体レーザーを組み合わせた PDT (以下レザフィリン PDT) は, 食道癌に対する化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) の局所遺残再発に対して, 2015 年 5 月に承認された¹⁻⁴⁾。レザフィリンは既存の PS に比較して, 患者が必要な遮光期間が短くなり, 照度制限も緩和されている。本稿では, レザフィリン PDT の患者管理について概説する。

2. レザフィリン PDT の準備

レザフィリン PDT を行うための準備として, 照度調節可能な入院部屋の確保, レザフィリンの調達, 半導体レーザー機器の点検, PDT プローブの発注, 患者が遮光に必要な物品購入の説明などが必要となる。レザフィリン投与後 2 週間は, 光線過敏症を避けるため 500 lux 以下の室内で生活する¹⁻⁵⁾。そのため入院の部屋については, 遮光カーテンがあり, 照度調節できる個室を確保することが望ましい (Fig.1a, b)。照度の測定には照度計を用いるが, 患者が立位になった場合の頭の位置で測定を行う (Fig.2a, b, c)。照明の直下とそれ以外の場所では照度が異なるため, 照明の直下で測定を行うようにする。トイレ

Fig.1 Patient's room which is adjustable according to the illuminance. (a) illuminance of 1,700 lux, (b) illuminance of 500 lux.

Fig.2 The measuring method of the illuminance. (a) a illuminometer, (b) inappropriate measuring position, (c) appropriate measuring position.

や洗面への移動で室外に出る場合は、あらかじめ患者動線の照度を測定し、500 lux を大幅に上回る場合は照明を落とすなどの工夫が必要である。500 lux 以下の条件を満たす環境を整え、大部屋での管理を行っている施設もある。

PS として使用するレザフィリンは高価な薬剤であり、使用頻度も限られることから院内に常備している施設は少ない。PDT 施行が決定されてから発注されることが多いが、PDT 前日や直前に発注してもレザフィリンの調達が困難な場合がある。当院では、前もって PDT 予定日を薬剤部に連絡し、レザフィリンを確保している。これは半導体レーザー照射に使用する PDT プローブも同様である。PDT プローブは単回使用であり、PDT 初日と翌日の追加照射を考慮して、少なくとも 2 本用意しておくことが望ましい。プローブの不具合が発生し、PDT 初日で 2 本のプローブを使用した場合は、翌日のためにもう 1 本プローブを確保する。照射を行う半導体レーザー機器についても、前日までに点検を行う。実際にプローブのキャリブレーションを行うことはできないが、電源を入れて、機器が作動すること、キャリブレーションができる状態になることを確認する。

PDT の入院は、遮光が必要となるため、通常の内視鏡治療の入院とは異なる。PDT の入院申し込みの際に外来看護師が患者パスを用いて入院での概要、退院後の生活を指導している。入院時に必要な持ち物として、遮光に必要な帽子、サングラス、マスク、スカーフもしくはマ

フラー、手袋、長袖の衣服を患者に準備していただく。部屋も薄暗いため、真っ黒なサングラスは転倒のリスクがあり危険である。薄めの濃さのサングラスで構わない。PDT を受ける患者は、高齢であることも多く、せん妄の対策が必要な場合もある。PDT の概要、治療の流れを外来時に十分理解していただくことで、安心して入院を迎えることができる。放射線治療後の再発病変は増大が早い場合もあり、治療前の内視鏡検査から PDT 予定日までできるだけ短い期間を設定することが望ましい^{1,4,6)}。

3. レザフィリン投与からレーザー照射まで

第 2 世代の PS であるレザフィリンは、第 1 世代のポルフィマーナトリウム（フォトフリン®）に比較して、遮光期間が短くなり、照度制限も緩和されている。フォトフリン PDT の場合、フォトフリン投与後最低 1 ヶ月間は、100～300 lux の薄暗い部屋で生活し、直射日光を 6～8 週避けなければならない^{3,4,7,8)}。レザフィリンでは、遮光期間は 2 週間と短くなり、照度制限も 500 lux まで緩和されている (Table 1)。実際に 300 lux と 500 lux では、生活するにあたって大きな違いがあり、300 lux では本も読むにも支障があるが、500 lux では読むことが可能である。

PDT 当日、レザフィリンは半導体レーザー照射の 4 時間前に投与する。投与前には血圧、脈拍、酸素飽和度を測定する。レザフィリンを投与する際には静脈ルートを確認し、漏出がないように確実に投与を行う。投与量は

Table 1 Comparison of laserphyrin PDT with photofrin PDT

photosensitizer	laserphyrin	photofrin
Time till irradiation	4~6 hours	48~72 hours
Limit of illuminance	500 lux	100~300 lux
Light shielding length	1~2 weeks	4~6 weeks
Skin phototoxicity	20~40%	6%

40 mg/m² であり、レザフィリン 1 バイアルを 4 ml の生理食塩水で溶解し、必要量を投与する。投与直後から部屋の照度を 500 lux 以下に落とす。レザフィリン投与後、血圧、脈拍、酸素飽和度を測定する。投与直後から酸素飽和度は 4~6% 減少する⁹⁾。664 nm に吸収ピークを持つレザフィリンが血管内に増えてくると、酸素飽和度測定の赤色レーザー光を多く吸収する。そのため光センサーに届く赤色光が少なくなるため、見かけ上は酸素飽和度が低下するが、実際の酸素結合ヘモグロビンは低下していない。レザフィリン投与後、酸素飽和度が 90% 前後になることも少なくないが、患者は呼吸苦を訴えない。この見かけ上の酸素飽和度の低下は 24 時間後には、ほぼ改善すると報告されている⁹⁾。

4. PDT 施行時の注意

レザフィリン投与を行ってから 4~6 時間の間にレーザー照射を行う。患者が部屋に到着してから実際のレーザー照射までには、患者の鎮静、病変の観察、PDT 可否の決定、キャリブレーション、マーキングと行うべきことが多い。そのため、レザフィリン注射の 4 時間後に部屋に到着すると、すべての照射が 6 時間以内に終了しない場合がある。レーザー照射を 4 時間後に開始できるように、余裕を持って PDT 処置室に来ていただくようにする。

病室から PDT 施行の処置室への移動は、肌が露出しないように帽子、サングラス、マスク、長袖の衣服などを着用し、遮光した状態で移動する。PDT を行う部屋は、あらかじめ 500 lux 以下に設定しておく。PDT の処置時間には、1~2 時間を要するため、内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) などと同様に静脈鎮静を行う。対象物となる病変が固定されることが PDT 成功に必要な条件となるため、患者の体動が大きい場合や蠕動が強い場合は、うまく治療することができない。十分な鎮静と蠕動抑制が必要であり、術中に血圧、脈拍、酸素飽和度をモニタリングする。酸素飽和度の測定器では、前述のように赤色レーザー光を使用している。長時間同じ指で測定を行うと、爪に水疱等が生じる場合がある¹⁰⁾。そのため酸素飽和度を測定する指を、20~30 分程度で別の指に変えるようにする。PDT 初日の酸素飽和度は、見かけ上低くなっているが、鎮静下でも酸素飽和度が 90% 前半を保つように少量の酸素投与を行う。

PDT を施行するかどうかの最終判断を行い、施行可能と判断した後に PDT プローブを開封しキャリブレーションを行う。レーザーが目に入ると、視神経に障害を与える危険がある。専用保護メガネは、誤ってレーザーが目

Fig.3 Protective goggles from a diode laser.

に照射された場合に、レーザーから目を保護するために着用する (Fig.3)^{3,10)}。PDT 処置室に入る医療従事者は、施行医師、介助医師、看護師 1~2 名が想定される。これら全ての医療従事者が専用保護メガネを着用する必要があり、同様に PDT を受ける患者も専用保護メガネを着用する。専用保護メガネを着用すると全体の視野が暗くなり、照射中に病変にレーザーがきちんとあたっているか分かりづらい場合がある。この際はレーザー照射を一旦中断し、保護メガネを外して病変部位を確認するようにする。レーザーはプローブから直接に目にはいると障害を起こすが、モニター上のレーザー光を観察しても障害はおきない。

PDT 施行中、プローブに粘液や血液が付着した際には、プローブを鉗子口から抜去し、先端をアルコール綿で拭き取る。この時にはプローブ先端を正面からのぞき込まないように注意し、専用保護メガネを着用する。モニター上のレーザー光が弱くなったと感じたら、機器でパワーチェックを行い、出力低下がある場合は新しいプローブに交換する。筆者らも 10 例に 1 回くらいの割合でプローブの不具合が生じた。プローブ先端の付着物が原因と感じられることが多く、内視鏡先端のフードをやや長めに装着し、フード内にプローブ先端を収めるなどの工夫を行っている。

PDT 施行後、バイタルを確認して帰室する。鎮静がかかっているため、ストレッチャーを使用する。移動には布団で覆うほか、帽子、サングラス、マスク着用をして遮光する。

5. PDT 施行後から 4 週間まで

レザフィリン投与後 2 週間は 500 lux 以下の室内で過ごし、4 週間は直射日光を避ける。また投与後 3 日間はサングラスを着用する。通常の場合、PDT から帰室し十分覚醒した後は、病室内での歩行は可能である。PDT 当日は経口摂取をせず、輸液を行い、絶飲食としている (Fig.4)。

PDT 翌日には内視鏡観察を行い、残存病変ありと判断した場合は追加照射を行う^{3,10)}。追加照射をしない場合は飲水を開始するが、追加照射を行った場合はさらに翌日まで絶飲食としている。飲水が開始になった翌日から食事を再開する。食事形態は ESD に準じて行っている。

PDT 初日を day 1 とした場合、day 1～3 にかけて発熱や食道痛を訴える場合がある。自覚症状は個人差が大きく、全く発熱や食道痛がみられないことも少なくない。これらの症状は鎮痛薬などの投与により数日で改善することが多く、食事のアップにも影響が少ないが、症状が強い場合は絶食を延期するなどの対応が必要である。自験例では、自覚症状の有無と PDT 後の潰瘍形成の程度、また治療効果には相関は見られていない。

レザフィリン投与後 1～2 週間後、手背に穴のあいた手袋をはめて 5 分間直射日光に暴露する光線過敏性試験を行う^{1-5,10)}。穴のあいた部分にマーキングを行い、内部に紅斑や水疱が見られた場合は光線過敏性試験陽性であり、500 lux 以下の遮光を継続する (Fig.5a, b)。所見を認めなければ陰性であり、500 lux 以下の遮光は解除され、室内であれば移動における制限はなくなる。ただし室内

Fig.4 Clinical course of laserphyrin PDT without an additional laser irradiation at the next day.

Fig.5 A skin photosensitivity test. (a) 5 minutes exposure to sun light on a glove with hole, (b) positive reaction.

であっても窓際の直射日光が当たる場所は、4 週間避ける。光線過敏性試験が陰性となれば退院も可能であるが、4 週間は直射日光を避ける、また退院後に出血や背部痛などの症状があれば病院に連絡するなどの退院指導を行う。

PDT を行った病変部位の変化として、1～2 週間後から潰瘍が形成され始め、多くの場合 5～6 週間から潰瘍が治癒方向に向かう。潰瘍に白色から黄白色の壊死物質が沈着するが、これは PDT 施行後、1～3 週に認める (Fig.6a)。壊死物質はやわらかく、食事の障害になることはほとんどないが、定期的な内視鏡観察の際に吸引などで取り除いている。自覚症状は全くなくても深堀れ潰瘍が形成されていることもある (Fig.6b) ため、PDT 施行後 1 ヶ月は可能なら毎週、少なくとも 2 週に 1 回は内視鏡検査を施行する。深堀れ潰瘍の所見のみで入院させる必要はないが、潰瘍底が明らかに脆弱である、汚い壊死物質が付着している、背部痛などの症状が出現したなどの場合は、入院のうえ絶食管理を行うなどの対応が必要である。

6. PDT 施行後 4 週間以降

レザフィリン投与後 4 週間経過すると、遮光せず外出が可能となる。しかし長時間の直射日光への露光が安全であるというデータはないため、徐々に慣らすように患者指導をしている。第 1 世代の PS であるフォトフリンの際には、この時期の長時間の外出で、顔面や上肢全体に発赤と浮腫を来した症例を経験した。遮光を継続することにより、1 週間程度で自然軽快した。レザフィリンでは、このような光線過敏反応は 10%未満と報告されている^{1,4,5)}。

この時期になると潰瘍底の壊死物質は少なくなり、潰瘍は治癒し始め、潰瘍の大きさは縮小してくる。潰瘍の縮小傾向が確認されると内視鏡検査を毎週行う必要はなく、2～3 週に 1 回と間隔をあけることができる。深堀れ潰瘍の所見が持続しているときは、間隔を延ばさず内視鏡検査を継続する。潰瘍の周在性が広い場合、潰瘍が治癒する過程で狭窄を生じることがある。通常 2 ヶ月以上経って狭窄症状が出ることも多いが、早い場合には 1 ヶ月以内に狭窄が出現することもある。潰瘍が治癒していない状態でバルーン拡張をすることは、穿孔のリスクがあり、行うべきでない。潰瘍がほぼ癒着化してからバルーン拡張術を開始する。

Fig.6 Endoscopic findings after PDT. (a) a necrotic substance on the PDT ulcer at day 14, (b) a deep ulceration after PDT at day 21(another case), (c) complete response at day 63.

われわれの行った治験では、肉眼的に腫瘍を認めず、潰瘍が完全に癒痕し、生検にて癌陰性の状態をCR (complete response) in とし、さらに1ヶ月後の内視鏡所見と、生検による癌陰性をもってCR 確定とした (Fig.6c). CR の判定は3ヶ月前後から可能であり、治験ではCR となった症例は全て5ヶ月以内に判定された⁵⁾. CRT 後、およびPDT 後の再発病変は短期間に顕在化することがあるため、PDT 施行後1年間は少なくとも3ヶ月毎、それ以降も半年毎に内視鏡検査を行うことが望ましい。当院では、PDT 施行3週間後に遺残が確認された症例、一旦CR となったが2年後にPDT 施行部位に再発した症例を経験した。PDT 後の再発病変がPDT の適応病変であり、かつレザフィリン投与から1ヶ月経過している場合は再PDT を行うことができる。

7. おわりに

PDT は、皮膚光線過敏症予防のための遮光期間が必要であり、そのような対応は通常の内視鏡治療では経験しない。治療を行った部位の反応も、ポリペクトミーやESD 後の経過とは異なる。そのため治療後は短い期間で内視鏡検査を行い、所見の観察が必要である。本稿では、レザフィリン PDT を行うにあたって、準備から治療後の患者管理について概説した。適切な患者管理によって有害事象を減らし、低侵襲で根治性の高いPDT が、今後さらに普及することを期待する。

利益相反の開示

開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 武藤 学, 矢野 友規. Current Organ Topics Upper G.I.Cancer 食道・胃癌 光線力学療法による再発食道がんの治療. 癌と化学療法. 2016; 43(9): 1053-1057.
- 2) 山本 陽一, 矢野 友規. 薬の知識 光線力学療法 (PDT) 用剤タラボルフィンナトリウム (レザフィリン). 臨床消化器内科. 2016; 31(11): 1526-1531.
- 3) 矢野 友規, 武藤 学. 手技の解説 食道癌に対する光線力学療法 (PDT: photodynamic therapy). Gastroenterol Endosc. 2017; 59(12): 2740-2749.
- 4) 岡本 直樹, 矢野 友規. 【内視鏡データリファレンスブック 2017】咽頭・食道 食道癌化学放射線療法後の再発に対する光線力学療法 (PDT). 消化器内視鏡. 2017; 29(8): 1391-1394.
- 5) Yano T, Kasai H, Horimatsu T, Yoshimura K, Teramukai S, Morita S, Tada H, Yamamoto Y, Kataoka H, Kakushima N, Ishihara R, Isomoto H, Muto M. A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. Oncotarget. 2017; 8(13): 22135-22144.
- 6) Zenda S, Hironaka S, Taku K, Sato H, Hashimoto T, Hasuike N, Boku N, Tsuboya Y, Ono H. Optimal timing of endoscopic evaluation of the primary site of esophageal cancer after chemoradiotherapy or radiotherapy: a retrospective analysis. Dig Endosc. 2009; 21(4): 245-251.
- 7) Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kazuhiro K, Ohtsu A. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. Int J Cancer. 2012; 131(5): 1228-1234.
- 8) Hatogai K, Yano T, Kojima T, Onozawa M, Daiko H, Nomura S, Yoda Y, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Salvage photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Gastrointest Endosc. 2016; 83(6): 1130-1139.e3.
- 9) 近藤 和也, 三好 孝典, 藤野 晴彦, 滝沢 宏光, 今井 敏, 小林 直樹, 監崎 孝一郎, 先山 正二, 丹黒 章. タラボルフィンナトリウム (レザフィリン) のパルスオキシメーターによる酸素飽和度測定値への影響. 気管支学. 2005; 27(3): 202.
- 10) 日本光線力学学会ガイドライン委員会局所遺残再発食道癌ワーキンググループ. 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する光線力学療法 (PDT) 講習会テキスト第2版, 3-39, 2016.

著者紹介

山本 佳宣 (Yoshinobu Yamamoto)

所属：兵庫県立がんセンター 消化器内科

専門：消化管内視鏡

所属学会：日本内科学会, 日本消化器病学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本消化管学会, 日本光線力学学会, 日本レーザー医学会, 日本がん治療学会, 日本食道学会, 日本胃がん学会

三村 卓也 (Mimura Takuya)

所属：兵庫県立がんセンター 消化器内科

専門：消化管内視鏡

所属学会：日本内科学会, 日本消化器病学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本がん治療学会, 日本化学療法学会

櫛田 早絵子 (Kushida Saeko)

所属：兵庫県立がんセンター 消化器内科

専門：消化管内視鏡

所属学会：日本内科学会, 日本消化器病学会, 日本消化器内視鏡学会, 日本がん治療学会, 日本糖尿病学会