総説

REVIEW ARTICLE

レザフィリン PDT における光線過敏症対策

玉置 将司¹, 大橋 真也¹, 廣橋 研志郎¹, 吉岡 正博¹,
天沼 裕介², 武藤 学¹

¹京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

²千葉県がんセンター 治験臨床試験推進部

(平成 30 年 10 月 22 日受理, 平成 30 年 11 月 14 日掲載決定, 平成 31 年 2 月 22 日 J-STAGE 早期公開)

Management for Phototoxicity after Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium

Masashi Tamaoki¹, Shinya Ohashi¹, Kenshiro Hirohashi¹, Masahiro Yoshioka¹,
Yusuke Amanuma², Manabu Muto¹

¹Department of Therapeutic Oncology, Kyoto University Graduate School of Medicine

²Department of Clinical Trial Promotion, Chiba Cancer Center

(Received October 22, 2018, Accepted November 14, 2018, Advance Publication released online February 22, 2019)

要 旨

光感受性物質タラポルフィンナトリウム (レザフィリン®) を用いた光線力学的療法 (Photodynamic therapy: PDT) (以下, タラポルフィンナトリウム PDT) は, その高い腫瘍集積性や, 使用する PD レーザ® (波長 664 nm) の良好な組織透過性によりすぐれた治療効果が報告されている。タラポルフィンナトリウム PDT は既に保険収載されている早期肺癌, 原発性悪性脳腫瘍に続き, 化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残・再発食道癌に対する有用性が示され 2015 年 10 月に保険収載された。PDT の最大の問題点は光感受性物質投与後に太陽光など高照度の光に曝露されると皮膚に紅斑, 水疱, 色素沈着等の光線過敏症をきたすことである。タラポルフィンナトリウムは従来使用されてきたポルフィマーナトリウム (フォトフリン®) と比較し, より光線過敏症の発生頻度が低く, 推奨される遮光管理期間も大幅に短縮されている (2 週間 vs 1 カ月間)。しかしタラポルフィンナトリウムによる光線過敏症の合併症はこれまでの臨床試験においても少なからず (0-14.8%) 報告されており, 光線過敏症への対策は必須である。本稿ではタラポルフィンナトリウム PDT 施行後の光線過敏症対策に関し, 当院における遮光管理や光線過敏性試験の具体例を呈示し概説する。

キーワード: レザフィリン PDT, 光線過敏症, 食道癌

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) using talaporfin sodium and PD laser (talaporfin-PDT) has been reported as an effective treatment for malignant diseases due to the high tumor accumulation of talaporfin sodium and the prolonged attainable depth of PD laser (wavelength: 664 nm). Talaporfin-PDT has been clinically applied as treatment for early stage lung cancer, primary malignant brain tumor, and salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy (CRT) or radiotherapy (RT) in patients with esophageal cancer in Japan. Skin phototoxicity is the most important complication in PDT. Talaporfin sodium has a lower risk of skin phototoxicity compared with porfimer sodium, and requires shorter sun shade period (2 weeks vs 1 month).

However, skin phototoxicity has been reported (0–14.8%) in some clinical trials using talaporfin-PDT. Therefore management for skin phototoxicity is essential in the treatment of talaporfin-PDT. In this article, we describe the management method for a skin phototoxicity after talaporfin-PDT in our hospital.

Key words: talaporfin-PDT, skin phototoxicity, esophageal cancer

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が有する腫瘍組織への特異的な集積性と、そこに特定波長の光線を照射することにより励起されて生じる一重項酸素などの活性酸素による細胞障害作用を利用した治療法である¹⁾。1978年に Dougherty らにより皮膚がんに対する PDT の有効性が報告されて以来²⁾、数多くの研究が行われている。本邦でもこれまでポルフィマーナトリウム (フォトフリン®) とエキシマ・ダイ・レーザ® (レーザ照射装置) を用いた PDT の臨床試験が行われ、早期の肺癌、食道癌、胃癌、子宮頸部癌において有用性が証明され³⁻⁷⁾、1996年に保険収載された。一方でポルフィマーナトリウムによる光線過敏症 (紅斑、水疱、色素沈着等) の副作用の頻度が高い (20.3%) ことが問題視されてきた⁸⁾。その後、第2世代の PDT として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 (PD レーザ®) を用いた PDT が開発され、2003年に早期肺癌に対し保険収載された^{9,10)}。原発性悪性脳腫瘍に対しても有効性が示され、2013年に保険収載されている¹¹⁾。特筆すべき点として、ポルフィマーナトリウムで課題とされていた光感受性物質による光線過敏症の発生頻度がタラポルフィンナトリウムでは軽減された¹²⁾ことが挙げられる。通常、臨床現場では光感受性物質投与後の光線過敏症リスクを評価するために、手掌背部に直射日光を曝露して光線過敏反応の有無を評価する光線過敏性試験を実施する。これまでポルフィマーナトリウムを使用する際は、光線過敏症の予防のため投与後1カ月は遮光が必要で、その後、光線過敏性試験を施行することが推奨されていた。一方、早期肺癌に対するタラポルフィンナトリウム PDT の国内臨床試験では、33例中28例 (84.8%) においてタラポルフィンナトリウム投与後2週までに光線過敏反応の消失が確認されている¹⁰⁾。原発性悪性脳腫瘍におけるタラポルフィンナトリウム PDT の国内臨床試験でも薬剤投与後4日目までに55.6%、薬剤投与後8日目までに77.8%、薬剤投与後2週目までにすべての被検者において反応の消失が確認されている¹¹⁾。これらの臨床研究の結果からタラポルフィンナトリウム投与後に推奨される遮光期間は2週間に設定され、ポルフィマーナトリウムの遮光推奨期間 (1か月) に比べ大幅に短縮されることとなった。

食道癌においては、武藤らの行った医師主導治験の結果、化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残・再発食道癌に対するタラポルフィンナトリウム PDT の高い奏効率および安全性が証明され、2015年10月に保険収載された¹³⁾。早期食道癌に対し従来のポルフィマーナトリウムを用いた PDT を行った際の光線過敏症の合併頻度は32%と報告されているが¹⁴⁾、先述のタラポルフィンナトリウム PDT の医師主導試験ではタラポルフィンナトリ

ウム投与後15日目には全ての被験者において光線過敏反応の消失が確認されており、光線過敏症の合併は認められなかった¹³⁾。しかし早期肺癌、及び原発性悪性脳腫瘍に対するタラポルフィンナトリウム PDT の国内臨床試験においては光線過敏症の合併頻度がそれぞれ6.1%、14.8%と報告されており^{9,10)}、タラポルフィンナトリウムの使用にあたって光線過敏症に対する対策は必須であると考えられる。

2. タラポルフィンナトリウムによる光線過敏反応の機序

タラポルフィンナトリウムは植物クロロフィル由来の光感受性物質であるクロリン骨格を持つ分子量799.69の単一物質であり¹⁵⁾、ヘモグロビンの吸収帯を避ける664 nm に吸収のピークを有する^{16,17)}。タラポルフィンナトリウム投与後に腫瘍部位に波長664 nm のレーザ光を照射すると、腫瘍細胞内に取り込まれたタラポルフィンナトリウムは励起状態となり、腫瘍組織内の酸素と反応し活性酸素種である一重項酸素を生成する。タラポルフィンナトリウムの抗腫瘍効果はこの一重項酸素による傷害作用と腫瘍血管の内皮傷害により血流を阻害する作用により発揮される^{18,19)}。

タラポルフィンナトリウムは経静脈的に投与された後、腫瘍組織以外の皮膚など他臓器へも集積する²⁰⁾。一般的に太陽光の波長はおよそ300~3,000 nm とされており²¹⁾、皮膚中の光感受性物質が太陽光のエネルギーを吸収して光増感反応を起し、紅斑、水疱、色素沈着等の皮膚の異常反応を引き起こす。タラポルフィンナトリウムは水溶性で、早期に胆汁中へ排出され、血漿中の半減期は134時間と、ポルフィマーナトリウムの250時間と比べ短い²²⁾。さらにラットを用いた検証で、ポルフィマーナトリウム及びタラポルフィンナトリウムの皮膚組織内の残存濃度が比較され、投与後14日目においてポルフィマーナトリウム投与群では大部分が皮膚内に残存するのに対し、タラポルフィンナトリウム投与群では最高濃度の10%以下まで皮膚内濃度が低下することが示された²⁰⁾。このように正常組織から早く排泄される特性をもつことも、タラポルフィンナトリウムがポルフィマーナトリウムに比べて光線過敏症の副作用の頻度が低い理由の一つと考えられる。

3. タラポルフィンナトリウムによる光線過敏症を助長する因子

タラポルフィンナトリウム投与時は、光線過敏を助長しうる薬剤及び食品の摂取に注意が必要である。特にテトラサイクリン系薬剤、スルホンアミド系薬剤、フェノチアジン系薬剤、スルホニルウレア系血糖降下剤、チアジド系利尿剤、ニューキノロン系抗菌剤、非ステロイド系消炎鎮痛剤、フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤、メト

トレキサート、グリセオフルビン、メトキサレン等の薬剤^{20,23)}、またクロレラ加工品、ライム、レモン、オレンジ、セロリ、パセリ、イチジク、ドクダミ等の食品の摂取に注意が必要である^{20,24)}。タラポルフィンナトリウム投与後に上記のような医薬品を併用する場合は、光線過敏症を避けるため慎重な管理が推奨されている。また光線過敏症のリスクを上昇させる食品についても患者に情報提供することが必要である。またタラポルフィンナトリウムは大部分が肝臓で代謝されるため、肝機能低下症例への投与にあたっては排泄が遅延し光線過敏症のリスクが遷延することが懸念される。加えて高齢者では一般に生理機能が低下しているため、同様にタラポルフィンナトリウム投与後は慎重な遮光管理を行うことが推奨されている。

4. 光線過敏性試験

光線過敏性試験はタラポルフィンナトリウム投与後1週間以降に、晴天時の正午前後に照度計を用い、照度が20,000ルクス以上に保たれている日に実施している。光線過敏性試験では予め2cm四方の穴を手背に形成した遮光性手袋を装着し、同部を5分間日光に曝露させる。太陽光への曝露が終了した直後に手袋を外し、曝露部位の発赤、水疱など光線過敏反応の有無を確認する。光線過敏反応を認める場合、光線過敏性試験「陽性」と判断し、遮光管理を継続したのち、2-3日後の晴天時に再度光線過敏性試験を行う。光線過敏性反応の消失が確認されるまで遮光管理を継続し、同様に2-3日おきに光線過敏性試験を繰り返す。光線過敏性試験にて発赤を生じて、ほとんどの場合翌日には消退するため、2-3日おきに光線過敏性試験を施行することが可能である。光線過敏性試験で光線過敏反応を伴わない場合は光線過敏性試験「陰性」と判断する (Fig.1)。

光線過敏性試験の実施にあたり晴天時に照度が20,000ルクス以上保たれていることを確認する必要があるが、季節によっては天候に恵まれないこともあり、検査実施

が困難となり退院が遅延することも少なからず経験する。また光線過敏性試験の陰性化が2週間以上に遅延する症例もあり、入院前の治療内容説明時に退院時期の遅延の可能性についても患者へ十分説明しておくことは重要である。

5. タラポルフィンナトリウム投与後の遮光管理

光線過敏症の発症を予防するため、タラポルフィンナトリウム投与後2週間は、直射日光を避け、照度500ルクス以下に調整した室内で管理する。化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残・再発食道癌に対するタラポルフィンナトリウムPDTの医師主導治験では、タラポルフィンナトリウム投与後2週間よりも早い時点から光線過敏性試験を実施し、タラポルフィンナトリウム投与後7日目までに69.2% (18例/26例)、15日目までに100% (26例/26例)の症例で光線過敏反応の消失が確認された¹³⁾。

以上のことを踏まえ当院では、タラポルフィンナトリウム投与後から暗幕を用いて確実に直射日光を避けるため、個室の場合は、室内の照明も必要最低限とし500ルクスを十分に下回る照度に保つ部屋で管理している。患者が大部屋に入院する場合は、直射日光が差し込まない廊下側のベッドを用意し、カーテンで間仕切りを行い、個室を暗幕で遮光すると同程度の低い照度になるよう配慮している。タラポルフィンナトリウムの添付文書には、タラポルフィンナトリウム投与後2週間は500ルクス以下の部屋での遮光管理が勧められている。室外に出る場合、長袖・長ズボン・サングラス・手袋・スカーフ・帽子などによる遮光を行い (Table 1)、行動範囲も病棟内に制限する。室外でも窓際以外の大部分の場所で照度が500ルクス以下に保たれているが (Table 2)、病棟外では思いのほか高照度の光に曝露される可能性も懸念されるため、光線過敏性試験の陰性化が確認できるまでは原則室内で過ごし、行動可能範囲も広げないよう指導している。タラポルフィンナトリウムPDT施行後1週間から光

Fig.1 Skin photosensitivity test

Skin photosensitivity test should be conducted under the illuminance at 20,000 lux or more. Patients wear a glove with 2 cm square hole, and then they expose their hand to sunlight for 5 minutes. When redness or blister formation is observed in sunlight exposed part, it is judged to be “positive” in a skin photosensitivity test. When there is no change in sunlight exposed part, it is judged to be “negative”.

線過敏性試験を施行し、陰性化を確認したのち、暗幕を外し院内の移動を可能とするが、500ルクス以下の環境

Table 1 Preparation for shading management and skin photosensitivity test

	目的	物品
入院時に患者が持参	光線過敏症予防	日焼け止めクリーム
		サングラス
		帽子
		マスク
		マフラー
		長袖シャツ
		長ズボン
		手袋
		足袋
		暗幕
病棟で準備	光線過敏性試験	照度計
		穴を開けた手袋

Table 2 Illuminance in our hospital ward

	場所	照度 (ルクス)
病棟 (室外)	窓際 (晴天時)	20,000-50,000
	廊下	300-400
	廊下 (詰所前)	500-600
	食堂	400-500
	トイレ	150-200
室内	大部屋 (廊下側・カーテンによる間仕切りあり)	50-500
	個室 (暗幕による遮光)	50-500

で過ごすように管理する。光線過敏性試験の陰性化が確認できれば、タラポルフィンナトリウム投与後2週間目以降に退院可能とするが (Fig.2), 退院後もタラポルフィンナトリウム投与後4週間までの外出に際しては帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラス、日焼け止めクリーム (SPF50 以上)・ファンデーションなどを使用して直射日光への曝露を避ける。

またパルスオキシメーターなどの光を測定原理とする検査測定機器を長時間にわたり継続的に装着すると、装着部位に水泡等の症状があらわれることがありうる²⁵⁾。そのため内視鏡検査、治療中でも継続的にパルスオキシメーターを装着することは可能な限り避け、検査が必要な場合の一時的な使用に限るように留意する。

6. おわりに

タラポルフィンナトリウム投与後の光線過敏症の発症予防は、PDT治療における患者管理において特に重要であり、その対策を十分に行うことが必要である。

利益相反の開示

利益相反なし。

参考文献

- 1) 白田 実男, 一ノ瀬 修二, 石角 太一郎, 田剛 史, 井上 達哉, 大谷 圭志, 今井 健太郎, 久保田 光博, 角田 佳彦, 筒井 英光, 山田 公人, 古川 欣也, 奥仲 哲弥, 加藤 治文. 光線力学的治療による抗腫瘍効果のメカニズム. レーザー研究. 2007; 35: 509-513.
- 2) Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res. 1978; 38: 2628-2635.
- 3) 古瀬 清行, 奥仲 哲弥, 酒井 治正, 小中 千守, 加藤 治文, 青木 稔, 和田 洋巳, 中村 慎一郎, 宝来 威, 久保田 馨, 児玉 長久, 瀧藤 伸英, 楠 洋子, 福岡 正博, 早田 義博. PHE (Photofrin II) およびエキシマダイレーザー (PDT EDL-1) による内視鏡的早期肺癌に対する Photodynamic Therapy (PDT) の臨床第 III 相試験. 癌と化学療法. 1993; 20: 1369-1374.
- 4) 楠 洋子, 福岡 正博, 瀧藤 伸英, 古瀬 清行, 久保田 馨, 河原 正明. Porfimer Sodium (PHE) およびエキシマダイレーザー (PDT EDL-1) による I 期肺癌に対する

Fig.2 Shading management after administration of talaporfin sodium

A skin photosensitivity test should be performed every 2-3 days from one week after administration of talaporfin sodium. Patient is permitted to discharge at 2 weeks or later if the skin photosensitivity disappears. Shading management should be continued as long as skin photosensitivity test is positive even at 2 weeks after administration of talaporfin sodium.

- Photodynamic Therapy (PDT) の臨床試験. 気管支学. 1992; 14: 638-644.
- 5) 吉田 一成, 鈴木 茂, 三村 征四郎, 一居 誠, 酒井 治正. PHE (Porfimer Sodium) およびエキシマダイレーザー (PDTEDL-1) による食道表在癌に対する Photodynamic therapy (PDT) の臨床第 II 相試験. 癌と化学療法. 1993; 20: 2063-2066.
 - 6) Mimura S, Ito Y, Nagayo T, Ichii M, Kato H, Sakai H, Goto K, Noguchi Y, Tanimura H, Nagai Y, Suzuki S, Hiki Y, Hayata Y. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer. *Lasers Surg Med*. 1996; 19: 168-172.
 - 7) 室谷 哲弥, 作永 穂高, 坂本 優, 杉田 道夫, 杉下 匡, 天神 美夫, 水野 一夫, 太田 正博, 加藤 紘, 早田 義博. PHE (Porfimer Sodium) および Excimer Dye Laser (PDT EDL-1) による初期子宮頸癌ならびにその前癌病変に対する Photodynamic Therapy (PDT) の臨床第 III 相試験. *ONCOLOGY & CHEMOTHERAPY*. 1992; 8: 302-307.
 - 8) Kato H, Horai T, Furuse K. Photodynamic Therapy for Cancers: A Clinical Trial of Porfimer Sodium in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1993; 84: 1209-1214.
 - 9) Furukawa K. A phase I clinical study of photodynamic therapy for early stage lung carcinoma using ME2906 and a diode laser system. *Porphyrins*. 1998; 7: 199-206.
 - 10) Kato H, Furukawa K, Sato M, Okunaka T, Kusunoki Y, Kawahara M, Fukuoka M, Miyazawa T, Yana T, Matsui K, Shiraishi T, Horinouchi H. 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*. 2003; 42: 103-111.
 - 11) Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, Maebayashi K, Saito T, Okada Y, Kaneko S, Matsumura A, Kuroiwa T, Karasawa K, Nakazato Y, Kayama T. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg*. 2013; 119: 845-852.
 - 12) Saito K, Mikuniya N, Aizawa K. Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 on vessels and its contribution to the antitumor effect. *Jpn J Cancer Res*. 2000; 91: 560-565.
 - 13) 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: 22135-22144.
 - 14) Yano T, Muto M, Minashi K, Iwasaki J, Kojima T, Fuse N, Doi T, Kaneko 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*. 2011; 131: 1228-1234.
 - 15) 片岡 洋望, 林 則之, 田中 守, 久保田 英嗣, 矢野 重信, 城 卓志. PDT に用いられる腫瘍親和性光感受性物質. *JJSLSM*. 2015; 36: 159-165.
 - 16) Nelson JS, Roberts WG, Berns MW. In vivo studies on the utilization of mono-L-aspartyl chlorin (NPe6) for photodynamic therapy. *Cancer Res*. 1987; 47: 4681-4685.
 - 17) Aizawa K, Okunaka T, Ohtani T, Kawabe H, Yasunaka Y, O' Hata S, Ohtomo N, Nishimiya K, Konaka C, Kato H. Localization of mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) in mouse tissues. *Photochem Photobiol*. 1987; 46: 789-793.
 - 18) Spikes JD, Bommer JC. Photosensitizing properties of mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6): a candidate sensitizer for the photodynamic therapy of tumors. *J Photochem Photobiol B*. 1993; 17: 135-143.
 - 19) Saito K, Mikuniya N, Aizawa K. Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 on vessels and its contribution to the antitumor effect. *Jpn J Cancer Res*. 2000; 91: 560-565.
 - 20) 注射用レザフィリン®100 mg 医薬品インタビューフォーム 2016 年 6 月改訂 (第 10 版)
 - 21) 星川 和俊, 鈴木 純. 異なる植被条件下における太陽光分光特性の観測調査. *環境科学年報*. 2002; 24: 131-136.
 - 22) Kessel D. Pharmacokinetics of N-aspartyl chlorin e6 in cancer patients. *J Photochem Photobiol B*. 1997; 39: 81-83.
 - 23) 岩本 義久. 医薬品の光毒性と光アレルギー性. *日本細菌学雑誌*. 1993; 48: 523-531.
 - 24) 田村 行弘, 真木 俊夫, 嶋村 保洋, 西垣 進, 直井 家壽太. クロレラ錠摂取による光過敏性皮膚炎の原因物質とその生成過程について. *食衛誌*. 1979; 20: 173-180.
 - 25) 加藤 治文. PDT 実践ガイド. Chapter 1 総論. 2. ガイドラインにおける PDT の位置付け. II. 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患者に対する光線力学的療法施行の安全ガイドライン. メディカルレビュー社; 2017. p. 33-40.