

The 28th Lung Cancer Workshop

肺癌に対する光線力学的治療の現況

臼田実男¹・石角太一郎¹・井上達哉¹・揖斐孝之¹・
佐藤 明¹・堀内 翔¹・蓮実健太¹

Photodynamic Therapy for Lung Cancers

Jitsuo Usuda¹; Taichiro Ishizumi¹; Tatsuya Inoue¹; Takayuki Ibi¹;
Akira Satou¹; Shou Horiuchi¹; Kenta Hasumi¹

¹Department of Thoracic Surgery, Nippon Medical School, Japan.

ABSTRACT — Photodynamic therapy (PDT) consists of using a tumor specific photosensitizer and low power laser irradiation to induce production of reactive oxygen species in cancer cells. PDT is not like burning the cancer cells and a minimally invasive treatment. PDT is not only recommended in Japan but also in the US, Canada and several European countries to treat early stage non-small cell lung cancer that is located around pulmonary hilar lesion. PDT was first approved for centrally located early lung cancers in 1994, and in 2010 PDT was approved for the improvement of the respiratory tract obstruction caused by advanced lung cancers, for the improvement of the quality of life (QOL), and for progressive lung cancer. Because smoking is the greatest cause of centrally located early lung cancers, most patients with this disease suffer from poor cardio-pulmonary function. Also, 20-30% of these patients are multicentric and treatment preserving pulmonary function should be considered. As PDT exercises minimal invasiveness, it can be performed with safety. Also its high effectiveness has been proven by its clinical tests. Recently, the effectiveness of PDT using against early lung cancer that was found in the central types of the lung that is less than 1 cm in size, can terminate the cancer completely, the CR (complete remission) rate was 90.4%. In this way, when it comes to early lung cancer that is located in the central part of the lung which is the pulmonary hilar lesion, PDT is becoming to be the standard treatment.

(JLCC. 2014;54:983-987)

KEY WORDS — Photodynamic therapy, Centrally located early lung cancers, Talaporfin sodium (Laserphyrin)

Reprints: Jitsuo Usuda, Department of Thoracic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan.

要旨 — 光線力学的治療 (photodynamic therapy : PDT) は、腫瘍親和性光感受性物質と低出力レーザー治療による癌局所療法である。1994年に中心型早期肺癌に対する治療法として認可され、現在では肺癌治療診療ガイドラインでも勧められる治療法として確立されている。2010年4月からは、中心型の進行肺癌に対して気道

を開大するための姑息的治療として施行することが可能になった。一方、末梢型肺癌に対する治療としては未だ確立されておらず、経気管支鏡的に行うPDTに関して臨床試験が計画されている段階である。

索引用語 — 光線力学的治療, 中心型早期肺癌, タラポルフィンナトリウム (レザフィリン)

はじめに

PDTは低出力レーザー治療のために、高出力レーザーによる「焼灼」、「熱凝固」とは全く異なる治療法である。¹⁻³

いわゆる「焼く」という治療法ではない。患者さんに対して安全に、容易に施行することができる。中心型早期肺癌に対する根治的治療法としては、低侵襲で治療効果も高く、また低コストである。低肺機能、多発肺癌症例

¹日本医科大学大学院医学研究科呼吸器外科分野。
別刷請求先：臼田実男，日本医科大学大学院医学研究科呼吸器

外科分野，〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5.

などに対する治療戦略上、重要な治療選択の1つである。

また、気道狭窄症例に対する気道開大、QOLの改善効果としても有効である。今後の進行肺癌に対するPDTには、症例を集積し、安全に施行するための治療ガイドライン作成などが必要である。

光線力学的治療 (PDT) とは

PDTは、光感受性物質とそれに対応する波長のレーザー光により光線力学的反応を生じさせ、その結果、肺癌病巣を治療する方法である。¹³ 具体的には、患者さんに腫瘍性光感受性物質を静脈投与し、数時間後に気管支鏡下に赤色のレーザー光を病巣に照射する。その際に、癌病巣内の光感受性物質は、レーザー光により励起されるラジカル、ラジカルイオンを生成し、それと溶存酸素とが反応して腫瘍に障害を与えると考えられている。こうした直接的な殺細胞効果以外に様々な免疫応答による抗腫瘍効果、腫瘍周囲の微小血管の障害などの作用が働いている。^{4,5}

PDTの特徴としては、低出力レーザー治療のため、出血や穿孔などの危険性はなく、酸素吸入下にも安全に施行することができる。放射線治療と異なり、繰り返し行うことができ、他の治療法を妨げることが少ない。また、中心型早期肺癌に対する治療法として、他の治療法に比較し低コストである。従来問題であった光線過敏症に関しては、現在主に使用されているレザフィリン®(タラポルフィンナトリウム)という光感受性物質の場合軽度であり、外来通院での治療も可能である。^{6,7}

肺癌治療に使用される光感受性物質とレーザー装置

現在、我が国で癌治療として厚生労働省より認可を受けている腫瘍親和性光感受性物質として保険収載されているものは、フォトフリン®(ポルフィマーナトリウム)とレザフィリン®(タラポルフィンナトリウム)の2種類である。^{7,8} フォトフリン®は2 mg/kgを緩徐に静脈投与すると、腫瘍組織には正常組織のおよそ4倍取り込まれ、48時間以上停滞する特性を有している。そのため、静脈投与、48時間後に吸収スペクトルを有する630 nmの波長域のレーザー照射を行う。一方、レザフィリン®は、1997年10月から2000年3月まで全国10施設において中心型早期肺癌に対する臨床第II相試験が施行され、2003年10月に厚生労働省より認可を受け、2004年6月に薬価収載された。レザフィリン®はクロリン環を有する水溶性で664 nmに吸収スペクトルを有している。そのため、フォトフリン®よりも長波長のレーザー光を使用するため、理論的にはより深部領域まで治療可能である。レザフィリン®は静脈投与後4~6時間でレーザー照射を施行する。光線過敏症が極めて軽度であるため、約

1週間直射日光をさければ、外来治療も可能である。

レーザー装置は、腫瘍親和性光感受性物質とセットで認可されている。フォトフリン®に対しては、630 nmの赤色レーザーとしてエキシマ・ダイレーザー(EDL)とYAG-OPOレーザーが認可されている。^{3,4} しかしこれらは、装置が大きく設置スペースを要し、高価であったなどの理由のため現在では製造されていない。レザフィリン®に対しては664 nmのダイオードレーザー(PDレーザー)が認可を受けており、小型化されビデオデッキサイズで使用方法も簡便である。

中心型早期肺癌の特徴

中心型早期肺癌は、喫煙と大きく関係しており、患者のほぼ全員が重喫煙者である。^{8,9} 発見動機としては、血痰や検診での喀痰細胞診異常である。受診時にすでに重度の肺気腫、COPDであることが多く、肺葉切除が困難なことは決して少なくない。また、この中心型早期肺癌の大きな特徴は、多発傾向があることである。中心型早期肺癌に対してPDTを施行した症例の34%が多発肺癌だったと報告されている。その半数近くが肺癌で、肺葉切除を施行され、経過観察中に発見されている。¹⁰ 最近、中心型早期肺癌症例は少ないと考えられているが、重喫煙者の術後経過観察においては、慎重な経過観察が必要であると報告されている。

中心型早期肺癌に対する PDT

「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」においてPDTは、中心型早期肺癌に対する治療として「グレードB」の勧められる治療法である。¹¹ 具体的な適応として、病巣は区域気管支より中枢に存在、気管支粘膜内視鏡的に病巣全体を確認できる、リンパ節転移や遠隔転移がなく、腫瘍長径が10 mm以下の症例とされてきた。中心型早期肺癌に対する治療成績は、フォトフリン®, レザフィリン®それぞれを用いたphase II studyでは、完全寛解率(CR)は84.8%, 84.6%と報告されている。^{6,12} 特に病巣の長径が10 mm以下であればCRは90%以上であるが、10~20 mmまでの症例に対して50~80%にまで下がると報告されてきた。しかし、最近では病巣の長径が10~20 mmで内視鏡的な分類で平坦型、早期ポリープ型、結節型のいずれに対しても一様に有効で、90.4%のCRと従来の報告より高い治療成績を得られるようになった。⁹ この要因としては、中心型早期肺癌病巣に対する局在診断の向上により、レーザーの照射すべき範囲を正確に診断できるようになったことが考えられる。自家蛍光内視鏡を使用することで、粘膜病変の異常を正確に診断することが可能である(Figure 1)。また、ある種の自家蛍光内視鏡を使用することで、光線力学的診断

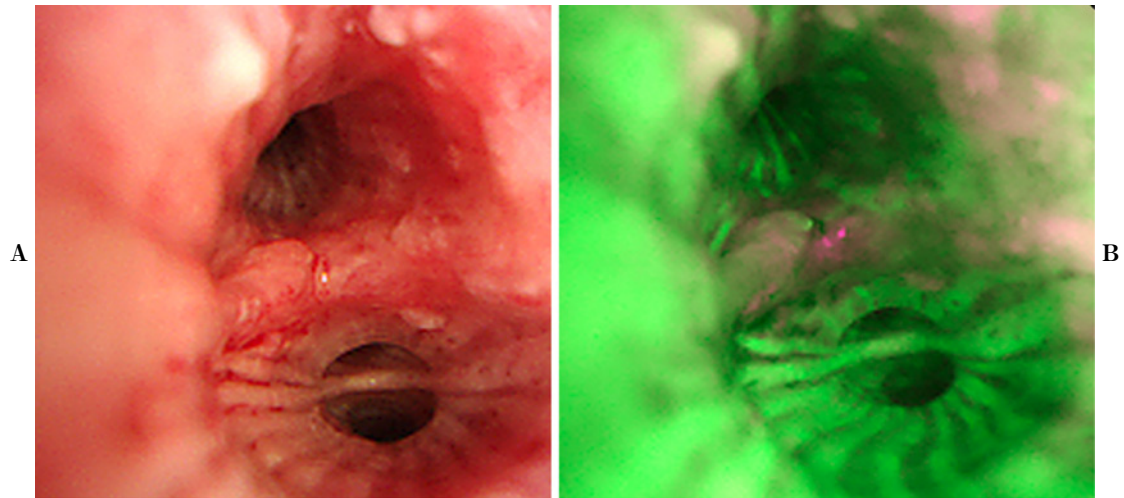


Figure 1. **A.** Fiberoptic bronchoscopy revealed a flat type lesion. A flat type squamous cell carcinoma is visible at the bifurcation between the left B⁴ and B⁵. **B.** Autofluorescence image of the bifurcation between the left B⁴ and B⁵.

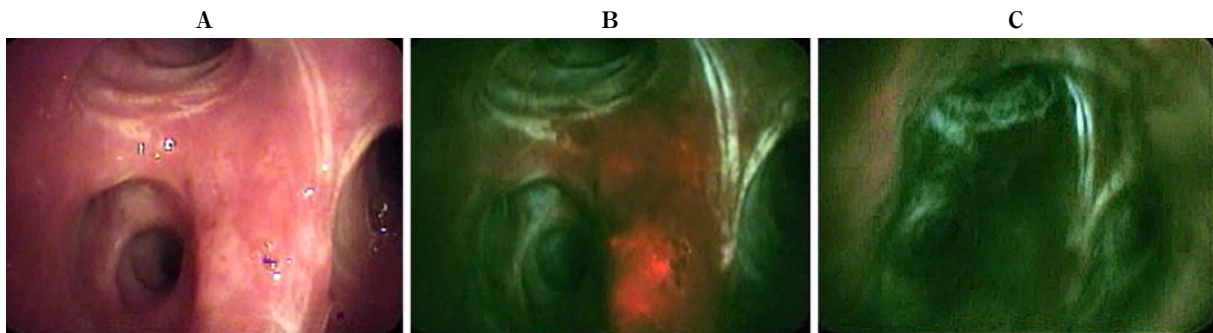


Figure 2. **A.** Fiberoptic bronchoscopy revealed a flat type lesion. A flat type squamous cell carcinoma is visible at the right upper bronchus. **B.** Photodynamic diagnosis with SAFE-3000 and Laserphyrin was done before PDT. The red fluorescence excited by the diode laser (408 nm) of the SAFE-3000 system revealed the cancerous lesion. **C.** Loss of fluorescence from the tumor immediately after PDT.

(photodynamic diagnosis : PDD) が可能である。^{7,9} レザフィリン®は、赤色光の吸収領域のほかに、408 nmの青色レーザーに対して吸収領域を有しているため、PDT施行する直前に病巣を青色レーザー光を有する自家蛍光内視鏡で観察すると、癌病巣内のレザフィリン®が励起され、赤色光を発生する (Figure 2)。この蛍光診断では、病巣の範囲を赤色領域で観察することができ、PDT終了直後の病巣を観察すると赤色光は消失している。そのため、レーザーの照射ができていない部位があると、その部位は赤色蛍光が残存するため追加照射の必要性を判断でき、いわゆる「あて損ない」を防ぐことが可能である。

中心型早期肺癌に対する PDT の課題

従来から問題となっていた光線過敏症に関しては、レザフィリン®の使用により解消されるようになった。レ

ザフィリン®では光線過敏症が軽度であるため、約1週間、直射日光をさければ特に問題は生じず、患者さんの希望があれば外来での治療も可能である。

PDTの課題としては、レーザー照射が難しい部位、レーザーが接線方向になってしまう部位などに対して、どのように的確に照射するかということがあげられる。こうした問題に対しては、正確に照射可能なプローブ開発などが必要である。

進行肺癌に対する PDT

進行肺癌に対する PDT は、2010年4月から保険診療で行うことが可能になった (Table 1)。進行肺癌、特に気道を閉塞する腫瘍に対して緩和目的に PDT を施行し、気道を開大することが期待される。¹³ Diaz-Jiménezらは、気道狭窄を起こしている肺癌に対して

Table 1. Indications of PDT

- | |
|--|
| 1. Centrally located early lung cancer |
| 2. Advanced lung cancer with airway stenosis |

フォトフリン®を使用する PDT と高出力レーザーである Nd-YAG レーザーでの焼灼術を比較検討した。¹⁴ 高出力レーザーによる焼灼は、物理的に閉塞、あるいは狭窄している腫瘍をすぐに蒸散してしまうため、気道狭窄症状はすぐに改善される。一方、低出力レーザー治療である PDT は、腫瘍が退縮し、気道開大するまでに数日を要する欠点があるが、再狭窄までの期間が Nd-YAG レーザー治療よりも数か月長く、生存期間も長かったと報告されている。また、Furukawa らは、258 例の進行肺癌による気道狭窄に対して 81 例にフォトフリン®による PDT、177 例に Nd-YAG レーザーによる焼灼を施行した。¹⁵ Nd-YAG レーザー治療では、肺炎、出血、穿孔などの合併症を起こしたが、PDT では重篤な合併症を認めず、安全に施行することができ、進行肺癌に対する PDT の有用性を示している。しかし、これらの報告は、すべてフォトフリン®を用いた PDT の報告であり、レザフィリン®を用いた進行肺癌に対する比較試験がないこと、レザフィリン®の添付文書の改訂がなされていないこと、病巣に対してレーザー照射量などが決まっていないことなどの問題点があげられる。最近、気道狭窄を伴う進行肺癌に対するレザフィリン®による PDT の報告が鶴岡らによってなされた。¹⁶ 右肺癌のために右肺上葉切除後に、右主気管支の結節性の再発による気道狭窄に対して、レザフィリン®による PDT を施行し、気道狭窄による呼吸苦症状が改善され、化学療法が可能になった。今後、複数の施設でレザフィリン®による PDT が施行され、臨床データを集積し、安全に施行するためにガイドラインの作成、レザフィリン®の添付文書の改訂作業が必要である。

末梢小型肺癌に対する PDT

最近発見頻度が増加している小型肺腺癌の特徴として、多中心性発生で、異時性多発肺癌として発見されることが多い。またその中には、adenocarcinoma *in situ* (AIS) という非浸潤癌が存在することが明らかになった。超高齢化により肺気腫、間質性肺炎などの併存疾患のために外科治療が不可能な症例も増加すると予測される。しかし、こうした末梢肺野の小型肺癌に対する PDT は確立されていない。Okunaka らは、末梢肺癌 9 例に対して経皮的にレーザープローブを挿入し PDT を施行した。¹⁷ 7 例に PR を得て、合併症としては 2 例に気胸を認めた。最近では、経皮的に肺内に針を挿入する方法には空

気塞栓などの重篤な合併症の危険性があるために、末梢肺野の病巣に対しては、経気管支的アプローチによる治療がこのましい。今までは、末梢型肺癌に対してはレーザープローブを誘導できずに、経気管支的な PDT の適応ではなかった。3次元ナビゲーションなどの進歩、極細レーザープローブの開発が進み、末梢小型肺癌に対する PDT の臨床試験が計画されている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Hayata Y, Kato H, Konaka C, Ono J, Takizawa N. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest*. 1982;81:269-277.
- Kato H, Okunaka T, Shimatani H. Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med Surg*. 1996;14:235-238.
- Kato H, Usuda J, Okunaka T, Furukawa K, Honda H, Sakaniwa N, et al. Basic and clinical research on photodynamic therapy at Tokyo Medical University Hospital. *Lasers Surg Med*. 2006;38:371-375.
- 加藤治文, 監修. PDT ハンドブッケー光線力学的治療のアドバンステクニック. 医学書院; 2002.
- Gomer CJ, Ferrario A, Luna M, Rucker N, Wong S. Photodynamic therapy: combined modality approaches targeting the tumor microenvironment. *Lasers Surg Med*. 2006;38:516-521.
- Kato H, Furukawa K, Sato M, Okunaka T, Kusunoki Y, Kawahara 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*. 2003;42:103-111.
- Ikeda N, Usuda J, Kato H, Ishizumi T, Ichinose S, Otani K, et al. New aspects of photodynamic therapy for central type early stage lung cancer. *Lasers Surg Med*. 2011; 43:749-754.
- Furukawa K, Kato H, Konaka C, Okunaka T, Usuda J, Ebihara Y. Locally recurrent central-type early stage lung cancer <1.0 cm in diameter after complete remission by photodynamic therapy. *Chest*. 2005;128:3269-3275.
- Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Hayashi H, Ohtani K, Maehara S, et al. Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways >1.0 cm in diameter. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2198-2204.
- Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Hayashi H, Ohtani K, Maehara S, et al. Management of multiple primary lung cancer in patients with centrally located early cancer lesions. *J Thorac Oncol*. 2010;5:62-68.
- EBM の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班, 編集. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン (2010 年版). 金原出版; 2010.
- Furuse K, Fukuoka M, Kato H, Horai T, Kubota K, Kodama N, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:1852-

- 1857.
13. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2002;19:356-373.
 14. Diaz-Jiménez JP, Martínez-Ballarín JE, Llunell A, Farrero E, Rodríguez A, Castro MJ. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J*. 1999;14:800-805.
 15. Furukawa K, Okunaka T, Yamamoto H, Tsuchida T, Usuda J, Kumasaka H, et al. Effectiveness of Photodynamic Therapy and Nd-YAG Laser Treatment for Obstructed Tracheobronchial Malignancies. *Diagn Ther Endosc*. 1999;5:161-166.
 16. 鶴岡健二郎, 出雲雄大, 土田敬明, 笹田真滋. 光線力学的治療が有効であった中枢性気道狭窄を伴う進行肺癌の1例. *気管支学*. 2014;36:392-397.
 17. Okunaka T, Kato H, Tsutsui H, Ishizumi T, Ichinose S, Kuroiwa Y. Photodynamic therapy for peripheral lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;43:77-82.