

肺癌に対する低侵襲治療：光線力学的治療法の適応拡大

臼田 実男

日本医科大学呼吸器外科学

Minimally Invasive Treatment for Lung Cancers:
Expansion of Indication for Photodynamic Therapy (PDT)

Jitsuo Usuda

Department of Thoracic Surgery, Nippon Medical School

Key words: lung cancer, photodynamic therapy

1. 概要

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光から生ずる光線力学的反応により殺細胞効果を引き起こす治療である¹。PDTは、高出力レーザーによる焼灼・熱凝固、蒸散といった「焼く」治療法と異なり低エネルギーで選択的に病巣を治療することが可能である。腫瘍親和性光感受性物質を静注し、数時間 (4~6時間) すると腫瘍組織には正常組織よりも数倍蓄積し、そこに、低出力レーザーを約10分照射することで治療できる。高出力レーザーによるいわゆる「焼灼する」、「熱凝固する」などと違い、「熱くない」「煙はたたない」「出血しない」などの特徴がある (図1)。PDTは、低肺機能のために酸素投与が必要な患者に対しても、低出力レーザーを用いるため安全に施行することが可能である。

PDTは、1994年に中心型早期肺癌に対する根治療法として認可され、現在では確立された治療である。2010年4月には、気道狭窄をきたす中心型の進行肺癌に対する姑息的治療法として治療することが可能になった。末梢肺野の病巣に対しては、レーザー照射を行うことが不可能であったため、PDTの適応はなかった。しかし、最近では様々なナビゲーションシステムの登場により末梢肺野病変へのアクセス性が向上した

ため、「末梢型肺癌に対するPDT」の可能性が高まってきた。本稿では、「末梢型肺癌に対するPDT」の臨床研究、医師主導治験、PDTの適応拡大について紹介する。

2. PDTの抗腫瘍効果のメカニズム

PDTは、光感受性物質とその吸収波長のレーザー光により光線力学的反応を生じさせることで、腫瘍や増殖血管などを治療する方法である。光感受性物質がその吸収波長の光に曝露されると光エネルギーを吸収し励起状態に遷移し、これが基底状態に遷移する際のエネルギーにより活性酸素を生じ、細胞を壊死・アポトーシス、変性させると考えられている。こうした直接的な抗腫瘍効果以外に、腫瘍周囲の微小血管を閉塞 (微小細血管障害)、PDTによる酸化ストレス、炎症性変化などによる様々なサイトカインの誘導等により抗腫瘍効果をもたらすと報告されている。

3. 中心型早期肺癌に対するPDT

中心型早期肺癌のクライテリアは、1975年に世界に先駆けて提唱され、「腫瘍が区域気管支より中枢に位置し、癌の浸潤が組織学的に気管支壁を超えず、かつリンパ節転移、遠隔転移がないもの」と定義されている。組織型としては、ほとんどが扁平上皮癌である。

Correspondence to Jitsuo Usuda, Department of Thoracic Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: jusuda@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

・「レーザー焼灼」ではない。

・病巣に選択的に取り込まれる**光感受性物質**と**低出力レーザー照射**による**光線力学的反応**で癌細胞を死滅させる

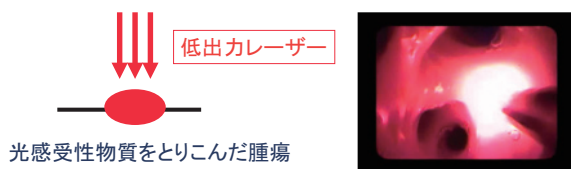


図1 光線力学的治療 (Photodynamic therapy) とは

PDT の適応としては、中心型早期肺癌のすべてというわけではない。腫瘍径が1.0 cm 以下で、腫瘍の末梢辺縁が確認できることがPDTの適応条件とされてきた。気管支鏡所見としては、平坦型、早期ポリープ型、結節型に分類される。平坦型は粘膜所見が粗造で、点状の大小異なる異常血管をみとめ、表層を浸潤するように進展する。こうした病巣はPDTの良い適応である。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。そのため、患者の多くは肺気腫、COPD、低肺機能である。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34.4%が多発肺癌だったと報告されている。中心型早期肺癌が多発するケース、肺癌手術後に異時性多発肺癌として発見されることもある。

4. 中心型早期肺癌に対するPDTの治療成績

我が国で癌治療に対して厚生労働省より認可をうけている腫瘍親和性光感受性物質は、レザフィリン®(タラポルフィンナトリウム)である²。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。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。

中心型早期肺癌に対するPDTの治療成績はレザフィリン®を用いたphase II studyでは、完全寛解率(CR)は84.6%と報告されている。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。

レザフィリン®PDT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、のいずれに対しても一様に有効で、95.6%のCR、10 mm以下の腫瘍には93.6%と従来の報告より高い治療成績を得られるようになり、1.0 cmを超える病巣に対しても強い抗腫瘍効果を有することが報告された³。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。

5. PDTを施行する上での注意点

病巣に対してレーザー照射を行うには、病巣表面から一定の距離をおいて垂直に表面照射を施行する。例えば、亜区域支の分岐などに発生する病巣などは容易に照射することが可能である。接線方向に腫瘍が存在する場合や亜区域支の壁に沿って進展して末梢辺縁を正確に確認できる病巣に対しては、全方向照射型シリンドリカルファイバーを使用する。また、病巣の大きさが1 cmを超えるような場合は、オリンピックマークのように一部をだぶらせるように照射する。特に下葉支などにある病巣については、呼吸性移動、心拍動などに留意し、乱反射などにも十分考慮して照射を行う必要がある。

病巣に対して接線方向へのレーザー照射は、大変難しく再発の原因になりかねないため、病巣に対する角度を変化させ、効率よく照射する。時には、直射タイプのレーザープローブだけでなく、側射タイプのプローブも使用する。結節型、ポリープ型の場合は、まず、鉗子や高周波で腫瘍を摘出、切除する。約2週間後に残存部の腫瘍の深さについて検査する。腫瘍の浸潤が気管支軟骨を越えないことを確認し、最終的にPDTの適応を決定する。

腫瘍親和性光感受性物質を投与する前に、レーザー装置の点検を行い、正常に作動することを確認する。

注射用レザフィリン®(100 mg) 40 mg/m²を静脈投与する。投与前に、市販の日焼け止めクリームを塗布する。呼吸機能の悪い患者が多いため、全例血中酸素飽和度SpO₂モニターを行い、必要に応じて酸素投与を行う。レザフィリン®投与10秒後ぐらいから、SpO₂が低下する。これは、SpO₂測定の際に使用されている赤色光と血中のレザフィリン®が干渉し、正確なオキシヘモグロビン測定ができなくなるためである。従って、レザフィリン®投与後、特に2~3時間以

内では通常の SpO₂ モニターでは正確な SpO₂ が測定されず、低めに観察されることを知っておく必要がある。

レーザー照射に関しては、PD レーザーを使用し、1 病巣あたり 100 J/cm²、150 mW の照射を行う。レーザー照射が接線方向になる場合や結節型などの病変に対しては、追加照射を行うことが多い。

6. 患者への指導について

PDT は、低侵襲治療であるため、出血、肺炎などを起こすことは極めてまれである。高出力レーザーと異なり、肺炎の原因になる煙も発生しない。低肺機能で在宅酸素療法を施行している患者にも安全にレーザー照射することが可能である。光線過敏症に留意し、直射日光をさけ、光感受性物質を静脈投与する前に市販されている日焼け止めクリームを露出する肌に塗るように指導する。レザフィリン[®]は光線過敏症が軽度であるため、投与後 2 週間で日焼けはほとんど認めず外出も可能と考えられる。レザフィリン[®]は、光線過敏症が軽度であり、投与後約 1 週間、直射日光を避ければ特に問題がないことが多い。照度 500 ルクス以下の部屋で過ごすことが推奨されている。通常、遮光などしない普通の病棟が 200 ルクス以下、住宅でも窓際でなければ 500 ルクス以下といわれている。外来で施行するときも、夕方以降に帰宅するようにすれば特に問題ないと考えられる。

7. 末梢小型肺癌に対する PDT の臨床研究

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、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。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 の臨床を行った。

AMED (日本医療研究開発機構) の「医療機器開発推進研究事業」によるサポートにより、治験を見据えて取り組みを行い新しい PDT 用のレーザーファイバーの薬事承認、末梢小型肺癌に対する新しい治療法

- ・**試験目的**: 末梢型肺癌に対する PDT の安全性、有効性について検証する
- ・**対象患者**: 手術及び放射線治療不適応の末梢型の肺癌 (腫瘍径 25mm 以下)
- ・**主要評価項目**: Progression Free Survival (PFS)
- ・**副次的評価項目**: Overall survival (OS)
- ・**試験デザイン**: 多施設無作為化比較試験
PDT 群と無治療群 (BSC) を 2:1 で無作為割付
- ・**研究資金**: AMED 医療機器開発推進事業

図 2 末梢型肺癌に対する光線力学的治療に関する医師主導治験 (2020 年 3 月～)

の確立を目的に行った。多施設 (日本医科大学付属病院、国立がん研究センター中央病院、東京医科大学病院、旭川医科大学病院) で single arm 試験により末梢型肺癌に対する光線力学的治療の安全性および有効性を検討した⁴。対象は、薄切 CT 上において最大径 20 mm 以下の結節影で、組織、細胞診で非小細胞肺癌の診断が得られた病変で、手術不能例または手術拒否例とした。主要評価項目として、「治療開始後 90 日以内における grade 2 以上の有害事象の発生割合」とした。本試験には 7 例がエントリーし、「grade 2 以上の有害事象の発生割合」0%、副次評価項目として 90 日後、1 年後の局所無増悪生存率はそれぞれ 100% だった。この結果から、末梢肺癌に対する PDT は安全に施行可能であることがわかった⁴。

8. 末梢小型肺癌に対する PDT の医師主導治験

臨床研究の成果に基づき、新しく開発したレーザープローブの新規医療機器として薬機法承認、PDT に使用するレーザー機器、レザフィリン[®]の適応拡大を目的に医師主導治験を開始した。2020 年 4 月に PMDA へ治験届を提出し、5 月から症例登録を開始した。

対象は、腫瘍径 25 mm 以下 (充実成分が 25% 以上) で手術、放射線治療が不適応な症例である。主要評価項目は、PFS (Progression Free Survival)、試験デザインは PDT 群と無治療群 (BSC) を 2:1 の無作為化比較試験である (図 2)。BSC 群に割り付けされた場合、胸部 CT で PD と判断された場合、salvage-PDT を行うことが可能である (図 3)。

9. おわりに

PDT は、低コスト、低侵襲な治療法である。病巣

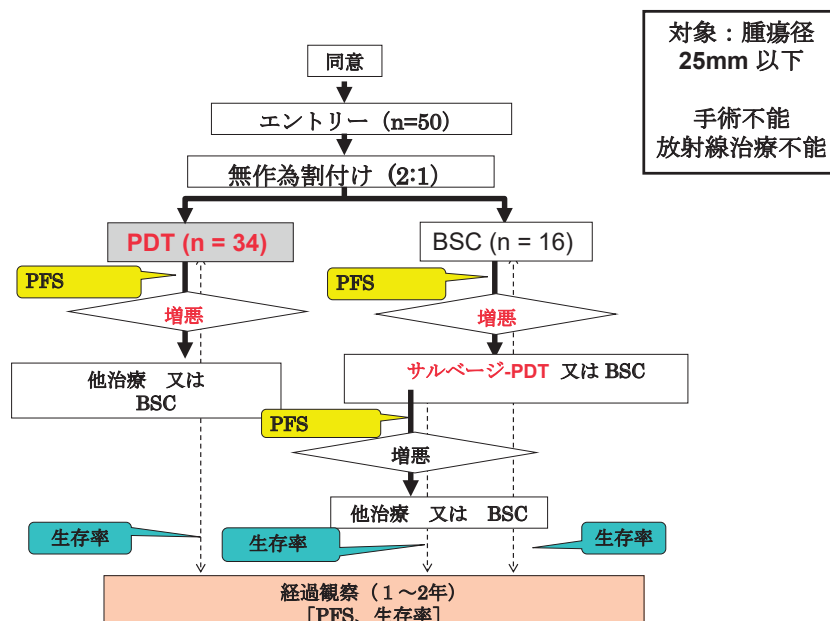


図3 治験エントリー後の治療

へ適切にレーザー光を照射できれば、肺機能を温存しQOLを損なわずに根治することが可能である。超高齢化社会を迎えるわが国では、COPD、間質性肺炎、肺気腫などの合併症を有する肺癌症例が増加することが予測される。また、多発肺癌症例の増加のため、可能な限り肺を温存する治療法が求められている。新しいレーザープローブ等のデバイス開発などにより、PDTが末梢小型肺癌に対して適応拡大されることは、まさに時代のニーズではないかと期待される。

謝辞：この医師主導治験は、日本医科大学が治験調整事務局として行う初めての治験である。膨大な資料作成、多くの事務手続き、患者への細かい対応など、本学の研究統括センター、附属病院の臨床研究総合センターの多くスタッフの皆様にお世話になっております。この場を借りて、厚く御礼申し上げます。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Usuda J, Kato H, Okunaka T, et al: Photodynamic

therapy (PDT) for lung cancers. J Thorac Oncol 2006; 5: 498-496.

2. Kato H, Furukawa K, Sato 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.

3. Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, et al: Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinoma in central airways > 1.0 cm in diameter. Clin Cancer Res 2010; 16: 2198-2204.

4. Usuda J, Inoue T, Tsuchida T, et al: A pilot study of photodynamic therapy for peripheral type lung cancers. Photodynamic diagnosis and Photodynamic therapy 2020; 101698: 1-5.

(受付：2022年10月12日)

(受理：2022年10月24日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。