

解 説

消化器癌に対する光線力学療法の実状と展望

片岡 洋 望*

1. はじめに

光線力学療法 (Photodynamic therapy ; PDT) とは、ポルフィリンなどの癌細胞に親和性のある光感受性物質を癌組織やその周囲の腫瘍血管に特異的に集積させ、光感受性物質に固有の特定波長の光線（多くは可視光線）を照射して癌組織を選択的に破壊する治療法である。癌病巣周囲の正常組織へのダメージが少なく安全な治療法で、かつ局所における癌の根治が得られる可能性のある低侵襲性治療であることから、高齢化社会を迎えるわが国で今後発展が期待されている。

本稿では、PDT の癌細胞破壊のメカニズム、我が国の保険診療としての PDT の現状、現在進

行中である第2世代のレザフィリン PDT の臨床試験、治験の紹介、当研究室で共同開発中の第3世代 PDT の展望などにつき概説する。

2. PDT の抗腫瘍効果メカニズム

PDT の概略を図1に示す。担癌患者に光感受性物質を経静脈的に投与し、癌細胞に光感受性物質が最も集積する時点、あるいは癌細胞と正常細胞の濃度差が最大になる時点で、光感受性物質固有の波長の可視光線を癌病巣に照射する。LASER 機器から発せられる特定波長の照射光線を機器に接続したプローブで内視鏡鉗子孔を経由し病巣局所に誘導し、1～2 cmの距離から内視鏡で観察しな

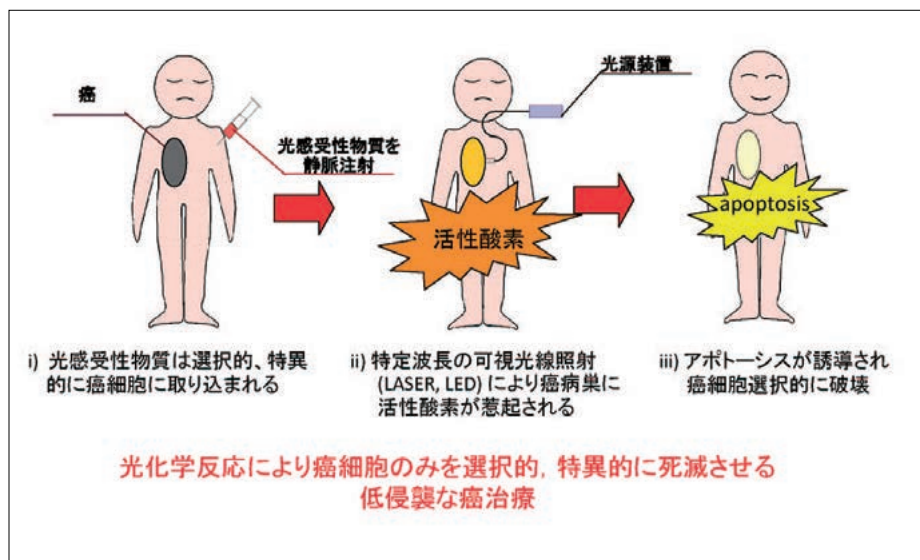


図1 光線力学的療法 (Photodynamic therapy : PDT)

* 名古屋市立大学大学院医学研究科
消化器・代謝内科学、内視鏡部
(かたおか ひろみ)

がら病変部に照射する。

光感受性物質を取り込んだ癌細胞内では、光線照射により活性酸素が惹起され、アポトーシスもしくはネクローシスが誘導され癌病巣が破壊される。PDTは全身に転移した癌に対しては無力であるが、癌の局所治療の観点からは低侵襲で根治も可能な治療法である^{1) 2)}。

癌細胞破壊のメカニズムを図2に示す。特定波長の光線が照射されると、光感受性物質は励起状態となり、癌細胞に存在する三重項酸素を一重項酸素に変換する。産生された一重項酸素は細胞毒性が強く細胞死が誘導される³⁾。PDTは既存の抗がん剤や放射線治療とは全く異なるメカニズムに

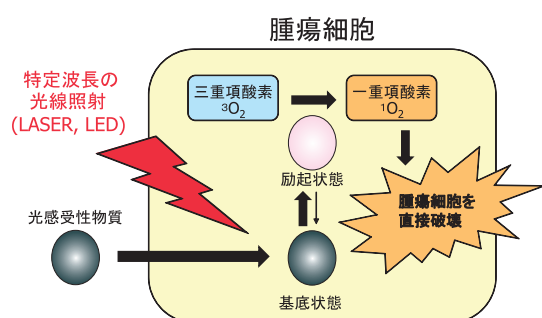


図2 PDTの腫瘍細胞破壊機序

より癌細胞死を誘導するため、我々の基礎的検討では抗がん剤耐性能を獲得した胃癌細胞株に対してもPDTは全く効果を減弱することなく細胞死を誘導する。

3. 我が国におけるPDTの現状

現在我が国では、第1世代のフォトフリン注（ファイザー）と第2世代のレザフィリン（Meiji Seika ファルマ）の2種類の光感受性物質が保険適用になっている（表1）。フォトフリンPDTはエキシマダイレーザー（色素レーザー）からの630nmの赤色光線照射との組み合わせで施行し、早期肺癌、表在性食道癌、表在性胃癌、子宮頸部初期癌および異形成が対象疾患となっている。一方、第2世代のレザフィリンはPDレーザー（半導体レーザー）からの664nmの赤色光線照射との組み合わせで施行されるが、保険適用になっているのは病期0期またはI期の肺癌のみである^{4) 5)}。レザフィリンPDTに使用するPDレーザーはコンパクトな半導体レーザーで、エキシマレーザーに比べて軽量、小型、安価、機器性能も安定しており今後の普及が期待される。レザフィリンは体外への排出に優れ、光過敏症対策の暗所滞在も基準が

表1 本邦で保険適用となっているPDT

一般名	第1世代 ポルフィマーナトリウム	第2世代 タラポルフィンナトリウム
商品名	フォトフリン注 [®]	注射用レザフィリン [®]
対象疾患	早期肺癌（病期0期or I期） 表在型食道癌 表在型早期胃癌 子宮頸部初期癌及び異形成	早期肺癌（病期0期 or I 期）
PDTに使用するレーザー装置	エキシマダイレーザー （145x69x131cm, 600kg） 浜松フォトニクス社	PDレーザー（半導体レーザー） （40x40x21cm, 14kg.） パナソニック社
照射光線波長	630 nm（赤色光線） *レーザー機器が大型で 高価。遮光期間が長い。	664 nm（赤色光線） *レーザー機器が小型で比較 的安価。遮光は大部屋での 管理可。 現在、脳腫瘍、CRT後再発 食道癌で治験が進行中。

緩く、大部屋であっても廊下側であれば PDT の術前後の管理が可能である。至適波長も 664nm と フォトフリンの 630nm に比して長いため、組織のより深部への到達が可能である。

図 3 に治験審査委員会 (IRB) の承認を得て名古屋市立大学病院で施行した食道癌に対するレザフィリン PDT の内視鏡画像を示す²⁾。レザフィリンには腫瘍血管 shutdown 効果があることが知られており⁶⁾、照射翌日の図 3 C では病巣部を中心に虚血性変化が認められる。照射後約 1 週間にわたって光線照射により惹起される光感受性物質 (レザフィリン) との光化学反応が癌細胞内で進行し、照射後 1 週間目には図 3 D に示す如く照射部位に深い潰瘍が形成される。その後潰瘍は徐々に治癒傾向を示す (図 3 E, F)。これまで我々の施設で施行した症例においても、深達度が固有筋層に達した食道癌に対しても完全消失が得られた症例が確認されており、レザフィリン PDT は固有筋層まで浸潤した食道癌を治療させる能力を有すると考えられる。

4. 化学放射線療法後再発食道癌に対する PDT

手術不可能な進行食道癌に対しては抗癌剤治療と放射線治療を併用した化学放射線療法 (Chemo-radiation therapy: CRT) が施行されている。CRT の奏効率は高いが、その後の経過における遠隔再発が約 10% であるのに対して、食道局所の遺残・再発率が約 40% と高く、CRT 後の食道局所コントロールの悪さが問題になっている^{7) 8)}。局所再発をきたした場合、放射線の追加照射は不可能で、サルベージの外科的手術または抗癌剤治療のどちらかの選択となる。しかし、CRT 後再発食道癌に対するサルベージ手術は術後合併症の頻度が高く、在院死亡が 7 - 22% にのぼり、その侵襲の大きさから適応が困難な症例や治療拒否例も少なくない^{9) 10)}。また CRT 後再発食道癌に対する、2nd line 抗癌剤の奏効率も著しく低く、CRT 後食道に再発した食道癌の 1 年生存率は 20% 前後と極めて不良である¹¹⁾。

矢野らは CRT 後遺残再発食道癌 13 例 (サルベージ手術拒否例) に対し第 1 世代のフォトフリン PDT を施行し、完全寛解 62%, 1 年生存率 68.4%

(文献 2 より許可を得て転写、引用)

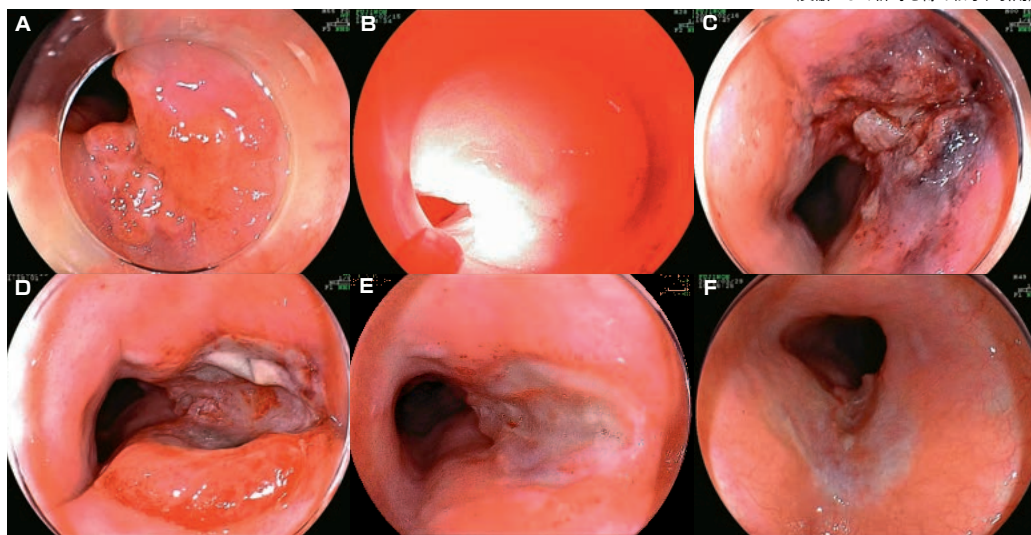


図 3 食道癌に対するレザフィリン PDT

名古屋市立大学病院 IRB の承認を得て施行。A: PDT 前, B: PD レーザー照射中, C: PDT 直後。Vascular shutdown 効果で照射部位は赤褐色に変色し、軽度の浮腫をきたしている。D: 1 週間後の下掘れ潰瘍, E: 3 週間後, F: 6 週間後。

が得られたと報告している¹²⁾。

さらに矢野らは固有筋層浸潤進行食道癌17例を含む37例に対してフォトリニン PDT を施行。局所の完全寛解59%, 5年生存率36.1%に達し, 固有筋層に達した進行食道癌症例においても41.2%に局所の完全寛解が得られている¹³⁾。

これらの結果を踏まえ, さらに矢野らはCRT 後遺残再発食道癌 (粘膜下層症例) の第2 相試験を行った。25例中19例 (76%) で完全寛解が得られ, 極めて良好な成績が得られた¹⁴⁾。

5. 第2 世代レザフィリン PDT の臨床試験, 医師主導臨床試験の現状

第2 世代のレザフィリン PDT は, 第1 世代のフォトリニン PDT に比して, 薬剤投与後の光線過敏に対する暗所滞在が短期間で済み, 照度制限も軽く管理がしやすいこと, レーザー機器がコンパクトで安価, 安定していること, 理論的には照射波長も664nmとフォトリニン PDT の630nmに比べて長く, より組織深部までの治療が可能なことなど利点が多い¹⁵⁾。これらの背景から現在様々なレザフィリン PDT の臨床試験, 試験が施行されている。

前述のごとく CRT 後遺残再発食道癌に対しては第1 世代のフォトリニン PDT が食道再発病変の局所コントロールにきわめて有用であることから, 武藤, 矢野らを中心に CRT 後遺残再発食道癌に対するレザフィリン PDT の第 I/II 相臨床試験 (UMIN 000003970) が施行された。動物を使用した前臨床試験と第 I 相試験の結果, PD レーザーの推奨照射エネルギーは100J/cm²に決定された^{16) 17)}。2012年10月から保険適用を目的に全国多施設医師主導試験が開始されている (UMIN 000009184)。分担施設である名古屋市立大学病院においても非常に良好な成績を得ており, 試験終了後のレザフィリン PDT の食道癌に対する保険適用拡大が望まれる。

悪性脳腫瘍に対するレザフィリン PDT は医師主導試験が終了し, 保険適用が承認されるものと思われる (<http://www.meiji-seika-pharma.co.jp>

/pressrelease/2012/detail/121226_01.html)。

胆道がんに対する PDT の報告は近年世界的に増加傾向にあり, その多くは非切除胆管癌における生存期間の延長効果が報告されている。本邦では七島らが精力的に胆管癌に対するフォトリニン PDT を施行しており, 肝臓側胆管の断端癌浸潤陽性例 (HM2) における局所再発に対する優れた制御能につき報告している^{18) 19)}。最近, 七島らは胆管癌に対するレザフィリン PDT を開始しており²⁰⁾, 今後, 食道癌, 悪性脳腫瘍に引き続き保険適用を目指した臨床試験によるエビデンスの構築が望まれる。

6. 第3 世代 PDT の開発

第2 世代のレザフィリン PDT は, 第1 世代のフォトリニン PDT に比べ, 体外への薬剤排出効率が良好なことから, 薬剤投与後の光線過敏予防のための暗所滞在が短縮され滞り場所の照度制限も緩くなり患者への負担が軽減している。レザフィリンよりもさらに癌細胞選択性, 特異性が高く, 体外排出効率の良好な光感受性物質の開発により, さらに抗腫瘍効果が高く, 副作用の少ない超低侵襲性癌治療としての PDT 開発が期待される。

我々は, 癌細胞がミトコンドリアの TCA サイクルを使用せず, 嫌氣的解糖系を主に使用して ATP を産生する性質, すなわち Warburg 効果²¹⁾ を利用した第3 世代の PDT の開発研究を行っている^{2) 3) 22) 23)}。癌細胞が Warburg 効果により正常細胞よりも多くの糖を細胞内に取り込む現象は, 現在, 癌の高感度診断法として普及している 18 F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-Positron Emission Tomography (18 F-FDG-PET) 検査に応用されている²⁴⁾。究極の生体適合性分子である糖を, 光感受性蛍光物質クロリンに連結させたグルコース連結クロリンは, クロリン単体やガラクトース連結クロリンよりも優れた腫瘍集積性, 殺細胞効果を示した (図4)²⁵⁾。

我々はヒト胃癌, 大腸癌細胞を用いてグルコース連結クロリンの抗腫瘍効果を第2 世代のレザフ

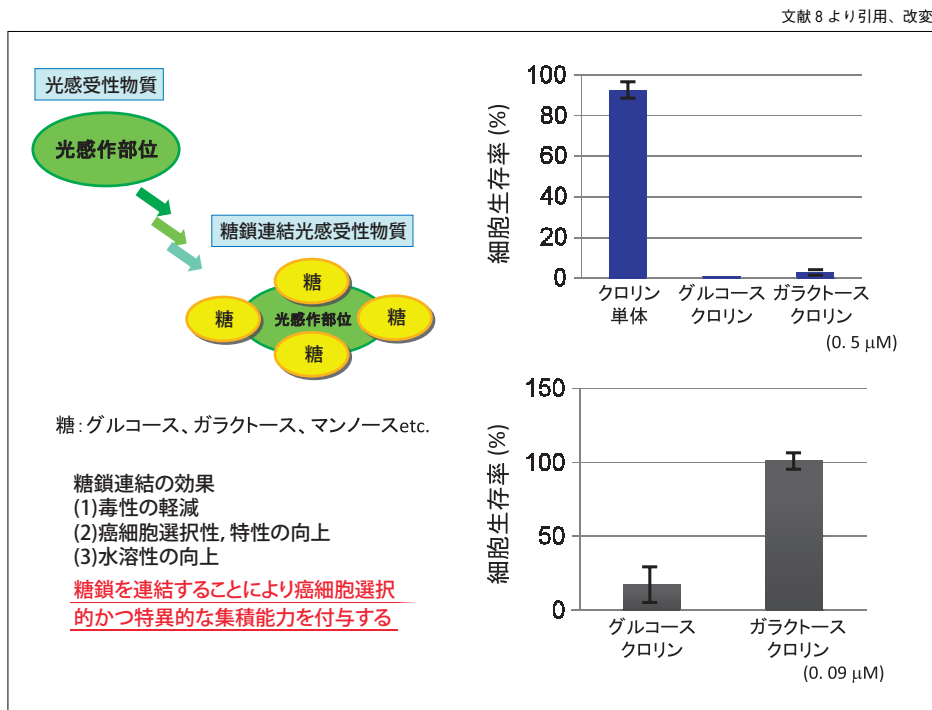


図4 糖鎖連結光感受性物質による第3世代 PDT の開発

(文献23より許可を得て転写、引用)



糖鎖連結光感受性物質を尾静脈から投与。紫外光線照射によりヌードマウスに皮下移植されたヒト癌細胞が赤色の蛍光を発し明瞭化する。

図5 癌の高感度蛍光内視鏡診断への応用

イリンと *in vitro* で比較したところ約20倍から50倍の効果を示し、ヌードマウスの皮下移植腫瘍 xenograft モデルにおいても優れた効果を示した²²⁾。最近、癌間質に存在し腫瘍の増殖や進展を促進する腫瘍会合性マクロファージを標的とした新規の光感受性物質による PDT を開発し、さら

に強力な抗腫瘍効果を発揮する結果を得ている (特許出願: 特願2013-161518)。

また、光感受性物質が選択的に集積した癌病巣に、紫外光線を照射しフィルター下で観察すると、癌細胞が赤色の蛍光を発しているのが明瞭に観察される (図5)。この現象は超早期微小癌の高感

度診断, すなわち光線力学診断法(Photodynamic diagnosis:PDD) に応用可能と考えられ共同研究を進めている。

今後のPDTの展望として, 照射光線をさらに長波長とし, 人体を透過する赤外線, 遠赤外線のレベルにすれば, 現在行われている内視鏡下の局所治療にとどまらず, whole bodyの癌治療への応用が期待される²⁶⁾。放射線治療と異なり正常細胞に悪影響を及ぼさず, 何度でも照射治療が可能でかつ抗癌剤耐性癌細胞にも有力な治療法と考えられ, 今後のこの分野の発展が期待される。

おわりに

消化器癌を中心にPDTの保険医療での現状, 現在進行中の臨床試験, さらに次世代の開発研究につき概説した。既存の抗癌剤治療や放射線治療とは異なる機序による癌治療で, かつ低侵襲, 低コストな治療であることから, 臨床応用を目指した今後の展開が期待される。

文献

- 1) Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 3(5): 380-7, 2003.
- 2) 片岡洋望, 田中守, 城卓志. Main Topics 消化器領域におけるPDTの実状と将来展望. *Medical Photonics*. 11: 23-29, 2012.
- 3) Yano S, Hirohara S, Obata M, et al. Current states and future views in photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. 12 (1): 46-67, 2011.
- 4) 中村哲也, 生沼健司, 渡辺秀孝, 他. 超高齢者消化管癌に対する光線力学療法(PDT)の有用性と問題点. *消化器内視鏡*. 20: 1722-27, 2008.
- 5) 松井裕史, 金子剛. PDTの基本. *消化器内視鏡*. 22: 562-5, 2010.
- 6) Moy WJ, Patel SJ, Lertsakdadet BS, et al. Preclinical in vivo evaluation of NPe 6-mediated photodynamic therapy on normal vasculature. *Lasers Surg Med*. 44(2): 158-62, 2012.
- 7) Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 326(24): 1593-8, 1992.
- 8) Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 57(2): 425-33, 2003.
- 9) Chao YK, Chan SC, Chang HK, et al. Salvage surgery after failed chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Eur J Surg Oncol*. 35(3): 289-94, 2009.
- 10) Miyata H, Yamasaki M, Takiguchi S, et al. Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 100(6): 442-6, 2009.
- 11) Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol*. 15(6): 955-9, 2004.
- 12) Yano T, Muto M, Minashi K, et al. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 62(1): 31-6, 2005.
- 13) Yano T, Muto M, Minashi K, et al. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 43(8): 657-63, 2011.
- 14) Yano T, Muto M, Minashi K, et al. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A phase II study. *Int J Cancer*. 131(5): 1228-34, 2012.
- 15) Usuda J, Kato H, Okunaka T, et al. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers. *J Thorac Oncol*. 1: 489-93, 2006.
- 16) Horimatsu T, Muto M, Yoda Y, et al. Tissue damage in the canine normal esophagus by photoactivation with talaporfin sodium (laserphyrin): a preclinical study. *PLoS One*. 7(6): e 38308, 2012.
- 17) Yano T, Muto M, Yoshimura K, et al. Phase I study of photodynamic therapy using talaporfin sodium and diode laser for local failure after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiat Oncol*. 23(7): 113-120, 2012.
- 18) Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, et al. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study. *J Gastroenterol*. 39: 1095-1101, 2004.
- 19) 七島篤志, 山口広之, 角田順久, 他. 胆道癌における光線力学療法を用いた局所制御. *消化器科*. 45: 314-320, 2007.
- 20) 七島篤志, 阿保貴章, 森崎智仁, 他. 胆管癌に新規光感受性物質レザフィリンを用いたPhotodynamic therapy 3例の安全性に関する検討. *胆道*. 25巻2号: 220-7, 2011.
- 21) O. Warburg. On the origin of cancer cells. *Science*. 123: 309-314, 1956.

- 22) Tanaka M, Kataoka H, Mabuchi M, et al. Anticancer effects of novel photodynamic therapy with glycoconjugated chlorin for gastric and colon cancer. *Anticancer Res.* 31(3): 763-9, 2011.
- 23) 片岡洋望, 林則之, 田中守, 他. 特集消化器科におけるレーザーの現状と新展開. 糖鎖連結光感受性物質を用いた新規光線力学治療法, 診断法の開発. *日本レーザー医学会誌.* 24(2), 2013, in press.
- 24) Salavati A, Basu S, Heidari P, et al. Impact of fluorodeoxy-glucose PET on the management of esophageal cancer. *Nucl Med Commun.* 30(2): 95-116, 2009.
- 25) Hirohara S, Obata M, Alitomo H, et al. Synthesis and photocytotoxicity of S-glucosylated 5,10,15,20-Tetrakis(tetrafluorophenyl)porphyrin metal complexes as efficient (1)O(2)-generating glycoconjugates. *Bioconjug Chem.* 20; 20(5): 944-52, 2009.
- 26) Mitsunaga M, Ogawa M, Kosaka N, et al. Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med.* 6; 17(12): 1685-91, 2011.