

光線力学的治療の基礎と臨床の現状

白田 実男・石角太一郎・池田 徳彦

Recent Advances in Photodynamic Therapy

Jitsuo USUDA, Taichiro ISHIZUMI and Norihiko IKEDA

Photodynamic therapy (PDT) induces apoptosis, inflammatory reactions, immune reactions, and damage to the microvasculature around the tumors. The mechanisms responsible for the anticancer effects of porfimer sodium-PDT and NPe6 (taraporfin sodium)-PDT differ somewhat. NPe6 is a second-generation photosensitizer that has a longer wavelength absorption band (664 nm) than porfimer sodium (630 nm). We reported that NPe6-PDT exerted a strong antitumor effect against cancer lesions >1.0 cm in diameter, which are assumed to involve extracartilaginous invasion and to be unsuitable for treatment with porfimer sodium-PDT. Furthermore, the cutaneous photosensitivity induced by NPe6 is lower than that of porfimer sodium. Therefore, we examined the biological features of CLELC and analyzed the molecular mechanism of PDT using porfimer sodium and NPe6; we then verified the superiority of NPe6-PDT, compared with porfimer sodium-PDT, using a translational approach.

Key words: photodynamic therapy, talaporfin sodium, porfimer sodium, lung cancer

1. 光線力学的治療の歴史

光線力学的治療 (photodynamic therapy: PDT) は、腫瘍親和性光感受性物質 (photosensitizer: PS) と低出力レーザーによって生じる光線力学的反応により、殺細胞効果を引き起こす治療法である。1904年にドイツの von Tappeiner らが、アクリジンオレンジを取り込んだゾウリムシに光があたると死ぬという現象を報告し、その現象が活性酸素によるものとして“photodynamic action”と表現した^{1,2)}。1960年に Lipson らが、ヘマトポルフィリン塩酸塩から腫瘍親和性が強くヒトに対する毒性が少ないヘマトポルフィリン誘導体 (HpD) を合成し、がん診断法の研究を始めた³⁾。1978年に Roswell Park Cancer Institute (Buffalo, NY) の Dougherty が HpD とレーザーによる PDT を皮膚がん、乳がんなどの皮膚転移に対して施行し、良好な成績を収めた⁴⁾。また、1978年に加藤、早田らによりイヌ肺がんモデルによる PDT、光線力学的診断 (photodynamic diagnosis: PDD) の基礎研究がはじまり、1980年に中心型早期肺がんに対して第1例目の PDT が施行された⁵⁾。

2. 光線力学的治療の抗腫瘍効果のメカニズム

PS が有する吸収波長領域の赤色光に曝露されると、光エネルギーを吸収し、光線力学的反応が生じる。そして励起状態 (一重項状態) に転位し、これが基底状態に遷移する際のエネルギー転換の結果生じる活性酸素が細胞を変性させ、壊死に陥らせると考えられている。この直接的な作用以外にも、さまざまな二次性の免疫学的反応の誘導 (間接的効果)、腫瘍あるいは周囲の血管を閉塞させる微小細血管障害 (vascular shut down effect) などにより、抗腫瘍効果を発揮すると考えられている^{6,7)}。PS の腫瘍への特異的な集積性のために、正常組織に大きな障害を与えることがなく、選択的に病変に対する治療が可能である。

3. がん治療に使用する光感受性物質

現在、わが国でがん治療として厚生労働省より認可を受けている PS として保険収載されているものは、ポルフィマーナトリウム (商標フォトフリン) とタラポルフィンナトリウム (商標レザフィリン) の2種類である⁸⁾。ポルフィマーナトリウムは 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、ポルフィマーナトリウムの吸収ピークである630 nmの波長域のレーザー照射を行う。一方、タラポルフィンナトリウムは、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。タラポルフィンナトリウムはクロリン環を有する水溶性で、664 nmに吸収ピークを有し、ポルフィマーナトリウム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。タラポルフィンナトリウムは静脈投与後4~6時間でレーザー照射を施行する。光線過敏症がきわめて軽度であるため、約1週間直射日光を避ければ、外来治療も可能である。

4. レーザー装置

わが国では、レーザー装置はPSとセットで認可されている。ポルフィマーナトリウムに対しては、630 nmの赤色レーザーとしてエキシマー・ダイレーザー (EDL) とYAG-OPOレーザーが認可され、タラポルフィンナトリウムに対しては664 nmのダイオードレーザー (PDレーザー) が認可を受けている。EDLは、パルス波で4 mJ/pulseの出力が可能であり、繰り返し周波数は20, 30, 40 Hzから選択可能である。しかし装置が大きい設置のスペースを要し、高価であることが普及を妨げる原因であった。PDレーザーはビデオデッキサイズに小型化され、使用方法も簡便である⁹⁾。

5. 光線力学的治療の抗腫瘍効果のメカニズムと光感受性物質の局在

PDTの抗腫瘍効果のメカニズムとPSの局在とは、密接に関連性を有している。PSが細胞内で結合する部位から数nmの範囲において、一重項酸素による直接的な影響があり、その範囲がPDTの標的と考えられている。例えば、ポルフィマーナトリウムは、細胞内のミトコンドリア外膜、小胞体、ゴルジ体などに集積する。決して核内へ移行することはなく、DNAとの結合もないと考えられる。630 nmのレーザーや光照射によりPSが励起されると、ミトコンドリア外膜の障害、膜電位の低下、ミトコンドリアの膨化といった現象が生じる。ミトコンドリアからチトクロームcの放出を引き起こし、一連のカススペースの活性化などにより細胞をアポトーシスへ導くことが、さまざまな研究成果から明らかにされている^{7,10)}。

一方、タラポルフィンナトリウムは、ポルフィマーナトリウムの細胞内局在とは異なり、ミトコンドリアよりもライソソームを標的として作用し、典型的なアポトーシスを起こさずに細胞死を引き起こすことが明らかにされた。

ポルフィマーナトリウム、タラポルフィンナトリウムはともに高い抗腫瘍効果を有するが、その薬剤の局在の違いにより、細胞死をもたらすメカニズムが異なる。

また、PDTの抗腫瘍効果には、こうしたPSの局在により、1) 活性酸素による直接的な殺細胞効果、2) 免疫学的な応答などの誘導による二次的な殺細胞効果、3) 腫瘍周囲の微小血管障害、閉塞による抗腫瘍効果などのメカニズムが複合的に重なりあっていると考えられている。タラポルフィンナトリウム、ポルフィマーナトリウムなどもそれぞれ局在の違いから、抗腫瘍効果のメカニズムに差異が認められる。

6. 直接的な殺細胞効果

PDTの抗腫瘍効果として、type 1とtype 2光化学反応による一重項酸素の発生の関与が以前から指摘されてきた。type 1は、光励起されたPSの最低三重項状態から直接的に生体組織として反応してラジカル、ラジカルイオンを生成し、それと溶存酸素とが反応して傷害を与えるメカニズムである。Type 2は、PSの最低三重項状態から組織中の溶存酸素エネルギー移動により一重項酸素を生成し、この一重項酸素が生体組織と反応して傷害を与えるメカニズムである。PDTでは、このtype 2による一重項酸素が抗腫瘍効果に大きく関わっていると考えられている。

ポルフィマーナトリウムやタラポルフィンナトリウムは、細胞内ではおもに細胞質に存在し、核内には入らない。そのため、type 2反応で発生した活性酸素などは、核内のDNAを直接的に傷害することはないと考えられている。

Olenickらは、PSの局在とPDTの抗腫瘍効果のメカニズムを明らかにするために、細胞質に存在し、アポトーシス抑制たんぱくのひとつであるBcl-2に注目した。Olenickらは、phthalocyanine (Pc) 4というPSは、ミトコンドリア外膜を中心に小胞体、ゴルジ体などに分布し、このPc 4-PDTは、ミトコンドリア外膜に存在するたんぱく質Bcl-2に傷害を与え、アポトーシスを促進させることを明らかにした。このBcl-2 photodamageという現象は、レーザー照射直後から認められ、カススペースなどの酵素反応により分解されることもなく、スタウロスポリンのような典型的なアポトーシス誘導薬剤の処理でも認められない現象だった。Bcl-2 Photodamageは、PDTによりたんぱくが一瞬で

消失するのではなく、光線力学的反応により何らかのたんぱく質と Bcl-2 が cross-linking を生じ、Bcl-2 の機能を喪失させると考えられている^{7,11)}。

7. 免疫学的な影響による抗腫瘍効果

PDT による酸化ストレス、炎症性変化などにより、さまざまな炎症性サイトカインの抗腫瘍効果への関与が報告されている。Henderson や Gollnick らは、こうした免疫学的応答は PDT の抗腫瘍効果の中でも重要な役割を担っていると報告している。われわれは、ルイス肺がん細胞株 (Lewis lung carcinoma: LLC) に IL-6 を過剰発現させた LLC/IL-6 細胞にタラポルフィンナトリウム-PDT を施行し、PDT による IL-6 発現誘導はアポトーシスを誘導しやすくすることを報告した。一方、Gollnick らは最近、PDT による IL-6 の誘導は、むしろ PDT の抗腫瘍効果にマイナスの働きを有していることを報告している。PDT による免疫学的応答は、同じサイトカインの誘導でも、さまざまな働きが重なり、複雑に影響を与えていると考えられる⁷⁾。

8. 血管ダメージによる抗腫瘍効果

PDT により、腫瘍へ流入する微小血管が障害され、腫瘍血管を閉塞し抗腫瘍効果を引き起こすことが知られている。PDT による微小血管障害は、vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現を誘導することが知られている。VEGF の発現誘導は、PDT 後の新生血管の誘導により、かえって腫瘍の再発を助長するのではないかと考えられ、PDT による微小血管障害と新生血管の増生のバランスが重要であると報告されている。

9. 肺がんに対する光線力学的治療

肺がんの中で、中枢気管支に発生する早期肺がんである中心型早期肺がんに対しては、PDT は非常に良い適応である。中心型早期肺がん患者さんの特徴として、多くは重喫煙者で慢性閉塞性肺疾患などを合併し、また同時性、異時性に多発することが多い。肺機能温存を考慮した PDT は、QOL (生活の質) を損なうことなく可能な治療法である。PDT は、出血、穿孔といった合併症もなく、ハイリスク症例において安全に施行可能である。PDT はわが国だけでなく、欧米でも、このような中心型早期肺がんに対してガイドラインで「勧められる」治療法とされている。

ポルフィマーナトリウムを使用した肺がんに対する PDT では、投与後 48 時間後に、おもにエキシマー・ダイレーザーを照射していた。光線過敏症が最も問題で、約 1 か月の入院を余儀なくされ、また腫瘍径が 1.0 cm より小さい

病巣に対しては complete response (CR) 率が 92.8% で、1.0 cm 以上の病巣に対しては 58.1% の CR 率だった。一方、2004 年に認可されたタラポルフィンナトリウムは、投与 4~6 時間後に 664 nm のダイオードレーザーを約 11 分照射する。操作、手順も簡便で、光線過敏症はきわめて軽度であるため、最近では、外来での PDT も可能である。

2004 年 7 月から 2011 年 11 月まで、東京医科大学病院で中心型早期肺がん 151 病巣に対してタラポルフィンナトリウムによる PDT を施行した。腫瘍径が 1.0 cm 以下では 94 病巣中 88 病巣が CR 率 93.6%、腫瘍径が 1.0 cm より大きい病巣に対しては 57 病巣中 55 病巣が CR 率 95.6% だった。ポルフィマーナトリウム-PDT と異なり、腫瘍径が 1.0 cm より大きくても CR 率が高く、強い抗腫瘍効果を有していることが明らかになった。タラポルフィンナトリウムでは 664 nm という、ポルフィマーナトリウムの 630 nm よりも長波長のレーザー光を照射するため、深部まで治療可能である。また、最近では、PDT を施行する前に自家蛍光内視鏡を使用して、PDD を施行している。蛍光内視鏡は、早期肺がんの診断のために大変有用な装置であり、蛍光内視鏡により腫瘍内に蓄積された PS を励起し、赤色画像としてがん病巣を診断する方法が PDD である。われわれは、蛍光内視鏡として 408 nm のダイオードレーザーを有する SAFE-3000 (ペンタックス、東京) を使用している。PDT 施行する直前に病巣を SAFE-3000 で観察すると、腫瘍内に蓄積した PS が 408 nm のレーザー光により励起され、腫瘍内から赤色光を発するため、腫瘍範囲を正確に診断することが可能である。赤色画像として診断することが可能で、PDD 直後に同部位に 664 nm のダイオードレーザーでタラポルフィンナトリウム-PDT を施行する。PDT 施行直前に PDD を施行することにより、病変に対して的確にレーザー照射することが可能になり、いわゆる「レーザーの当て損ない」を防ぐことが可能である¹²⁾。

10. 進行肺がんに対する光線力学的治療

2010 年度 (平成 22 年度) の診療報酬改訂により、PDT の肺がんに対する適応は「中心型早期肺がん」だけでなく、気道狭窄を呈するような進行肺がんに対しても施行可能になった。気管、気管支を閉塞するような進行肺がんによる気道狭窄に対して、PDT は高出力レーザーによる焼灼と比較して即効性はないが、腫瘍の再増殖までに要する時間が短いと報告されている。

11. 肺がんに対する光線力学的治療施行症例

図 1A に示す症例 1 は、77 歳男性で、左肺がんのために

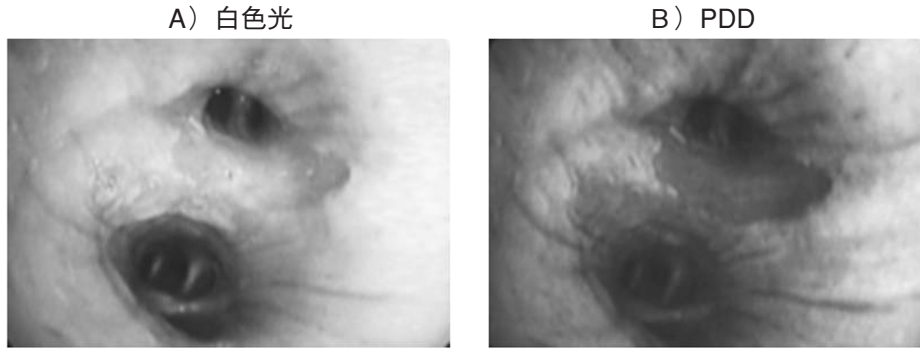


図1 肺がんに対する光線力学的治療の施行例 1.

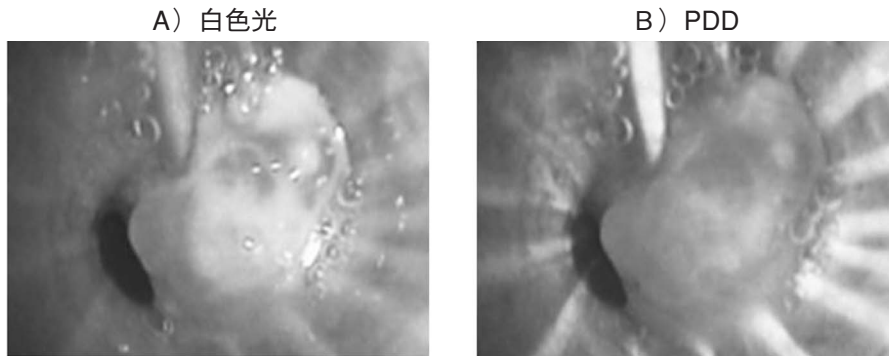


図2 肺がんに対する光線力学的治療の施行例 2.

左肺上葉切除術施行後、1年後に右側に異時性に第2がんが発見された。喫煙歴は、1日に25本、55年間である。右底幹・B6分岐部に表面が不整、微小血管増生、血管の点状出血を認める中心型早期肺がんの所見である。図1Bは、自家蛍光内視鏡SAFE-3000によるPDDの所見である。PDT施行直前にPDDを施行し、がん病巣を赤色蛍光として観察でき、レーザー照射範囲を正確に決定することが可能である。

図2Aに示す症例2は72歳男性で、右肺がんのために右肺上葉切除術施行後、経過観察中に左B4、B5分岐部に中心型肺がんが発見された。結節型の病巣で、腫瘍径は12mmであった。図2BはSAFE-3000によるPDD所見で、腫瘍からの赤色光を観察できる。同部位に対して、直射プローブを使用してダイオードレーザーを照射した(11分7秒、150mW、100J)。

12. 肺がんに対する光線力学的治療による合併症とその対策

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きわめてまれである。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さんにも、安全にレーザー照射する

表1 中心型早期肺がんに対するタラポルフィンナトリウム-PDTの治療成績(2004年7月～2011年10月)。

患者数(病巣数)	128人(151病巣)
年齢	67～88歳
性別	男性126人、女性2人
喫煙歴	あり128(>B.I. 600)
組織型	扁平上皮がん
腫瘍型≤1.0cm	CR率93.6%(88/94病巣)
腫瘍型>1.0cm	CR率95.6%(55/57病巣)

ことが可能である。注意しなければならない合併症は光線過敏症、いわゆる「日焼け」である。ポルフィマーナトリウム投与後は、約4週間は直射日光を避け、薄暗い室内で過ごすよう指導する必要がある。300ルクス以下の光量が望ましいとされており、この300ルクスは、日光が直接室内に入りこまなければ、室内の光量にテレビなどを含め制限なく生活できる光量である。一方、タラポルフィンナトリウム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られず、外出も可能である。タラポルフィンナトリウムの光線過敏症はポルフィマーナトリウムに比較してきわめて軽度であり、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。光線過敏症に留意し、直射日光を避け、PS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っておく。

わが国の肺がん死亡者数は増加し、10万人を超えると予測されている。一方、胸部CT検診などの普及により、肺野末梢の小型肺腺がんが早期に発見されるようになった。こうした肺がんに対して、ナビゲーションシステムの導入により、気管支鏡では観察できない肺野末梢までレーザープローブを誘導することが可能になったため、今後、肺がんに対するPDT症例は急増すると考えられる。また、タラポルフィンナトリウム-PDTによる臨床試験が、悪性脳腫瘍や化学放射線療法後の食道がん局所再発などに対して施行され、良好な治療成績が出つつあり、大いに期待されている。

文 献

- 1) O. Raab: "Ueber die Wirkung Fluoreszierenden Stoffe auf Infusorien," *Z. Biol.*, **39** (1904) 524-546.
- 2) H. von Tappeiner and A. Jodlbauer: "Über die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozoen und Enzyme," *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, **80** (1904) 427-487.
- 3) R. L. Lipson and E. J. Baldes: "The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative," *Arch. Dermatol.*, **82** (1960) 508-516.
- 4) T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K. R. Weishaupt, D. Boyle and A. Mittleman: "Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors," *Cancer Res.*, **38** (1978) 2628-2635.
- 5) Y. Hayata, H. Kato, J. Ono, Y. Matsushima, N. Hayashi, T. Saito and N. Kawate: "Fluorescence fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of early stage lung cancer," *Recent Results Cancer Res.*, **82** (1982) 121-130.
- 6) T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan and Q. Pang: "Photodynamic therapy," *J. Natl. Cancer Inst.*, **90** (1998) 889-905.
- 7) N. L. Oleinick, R. L. Morris and I. Belichenko: "The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: What, where, why, and how," *Photochem. Photobiol. Sci.*, **1** (2001) 1-21.
- 8) H. Kato, J. Usuda, T. Okunaka, K. Furukawa, H. Honda, N. Sakaniwa, Y. Suga, T. Hirata, K. Ohtani, T. Inoue, S. Maehara, M. Kubota, K. Yamada and H. Tsutsui: "Basic and clinical research on photodynamic therapy at Tokyo Medical University Hospital," *Lasers Surg. Med.*, **38** (2006) 371-375.
- 9) H. Kato, K. Furukawa, M. Sato, T. Okunaka, Y. Kusunoki, M. Kawahara, M. Fukuoka, T. Miyazawa, T. Yana, K. Matsui, T. Shiraiishi and H. Horinouchi: "Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorine e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung," *Lung Cancer*, **42** (2003) 103-111.
- 10) J. Usuda, S. Ichinose, T. Ishizumi, K. Ohtani, T. Inoue, S. Maehara, K. Imai, K. Shima, T. Ohira, H. Kato and N. Ikeda: "Molecular determinants of photodynamic therapy for lung cancers," *Lasers Surg. Med.*, **43** (2011) 591-599.
- 11) J. Usuda, S. M. Chiu, E. S. Murphy, M. Lam, A.-L. Nieminen and N. L. Oleinick: "Domain-dependent photodamage to Bcl-2; A membrane anchorage region is needed to form the target of phthalocyanine photosensitization," *J. Biol. Chem.*, **278** (2003) 2021-2029.
- 12) J. Usuda, S. Ichinose, T. Ishizumi, H. Hayashi, K. Ohtani, S. Maehara, Shoutarou Ono, H. Honda, N. Kajiwara, O. Uchida, H. Tsutsui, T. Ohira, H. Kato and N. Ikeda: "Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways > 1.0 cm in diameter," *Clin. Cancer Res.*, **16** (2010) 2198-2204.

(2012年8月20日受理)