

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2010年2月25日放送

第25回日本皮膚悪性腫瘍学会② ワークショップ2より

「光線力学療法 (PDT)」

愛知医科大学 皮膚科 教授
松本 義也

はじめに

光線力学的療法 (photodynamic therapy; PDT) とは、腫瘍親和性光感受性物質とレーザー光線との併用にて悪性腫瘍内で光化学反応を惹起させ、腫瘍組織を選択的に死滅させる治療法です。

1980年に本邦で Hayata らが気管支内視鏡を用いた内視鏡的 PDT を行い早期肺癌の根治を得て、この治療法が全世界に広まりました。わが国では photofrin® を静注投与して約 48 時間後に腫瘍部位に 630 nm のエキシマダイレーザーを照射する方法で、早期肺癌、表在性食道癌、表在性早期胃癌、子宮頸部初期癌および異形成において 1996 年に保険診療が認可されています。

皮膚疾患に対する PDT

皮膚疾患の治療に対しては、光感受性物質を主に外用する方法が用いられています。この方法は 1990 年に Kennedy らが初めて報告しました。光感受性物質としてポルフィリン前駆物質の 5-aminolevulinic acid (ALA) を外用し、レーザーを照射する外用 PDT (ALA - PDT) が、表在性皮膚悪性腫瘍の日光角化症、ボーエン病、表在型基底細胞癌の治療に最も効果があります。さらに他の多くの皮膚疾患の治療にも応用されています。

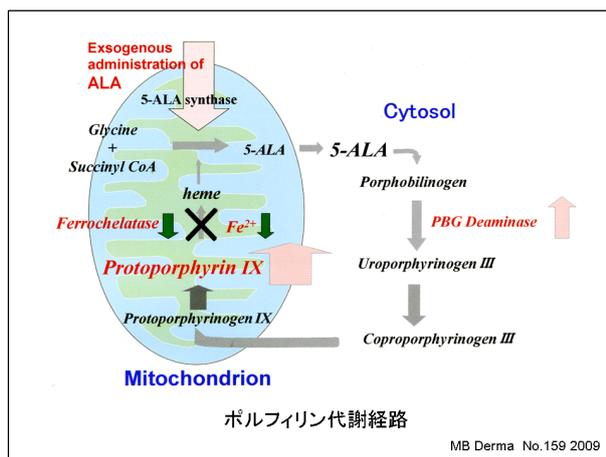
PDT による皮膚疾患の治療には、まだ保険診療の認可はなく、各施設での倫理委員会への申請と承認が必要です。

PDTによる光化学反応

PDTは光感受性物質のポルフィリン関連化合物が有する腫瘍組織への特異的な集積性と、光の励起により酸素から生成された一重項酸素の強い細胞破壊効果を利用した治療法です。PDTの作用機序は、このような光化学反応により生成された一重項酸素が細胞膜やミトコンドリアを障害し細胞死を起こすといわれます。

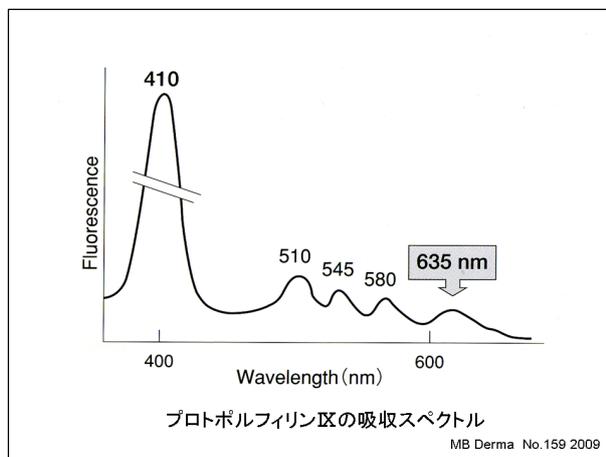
外用ALAによるPpIXの生合成

皮膚疾患の治療に用いられるポルフィリンの前駆物質であるALAは体内に内在する物質です。しかし、ALAは蛍光物質でないために光感受性はそれ自身にはありません。しかし、過剰に外用されたALAは細胞分裂の盛んな腫瘍組織内にとりこまれて、ポルフィリン代謝系路を経てミトコンドリア内で、光感受性を示す内因性プロトポルフィリンIX (PpIX)として蓄積されます。



PDTに用いる治療光の波長

このPpIXの励起波長は410nmに最大のピークがあり、ほかに510nm、545nm、580nm、630nmにもピークがあります。PpIXの最大ピークの410nmがもっとも励起率が高いのですが、この紫—青色光は血液やメラニン色素に吸収され組織透過性が低いのです。さらに、可視光線ではより長波長の方が組織透過性がよいのです。



このようなことから、治療光の波長は深さ1mmまでの浅い病変部なら410nmの青い光を、それ以上の深さに対しては630nmの赤い光を一般に利用しています。

PDTに用いる光源機器

PDTの光源は、630nmに吸光度を有するレーザーが用いられています。1回の有効照射量は50 - 150 J/cm²、照射強度密度は50 - 100mW/cm²とされています。

しかし、PDTに用いる光源はレーザー光源やランプ光源などでも、600 - 700 nmの吸光度を有する照射装置なら有効であり、治療効果に遜色はありません。

PDT に用いる ALA

光感受性物質として用いられる ALA は、正常皮膚組織では、皮脂腺、毛包、表皮の中層の深さまでの順に親和性を示します。ALA は局所で代謝され 48 時間以内に排泄されるため、全身の光感受性はありません。

外用 ALA-PDT の方法

PDT の方法ですが、ALA は、水中油型の乳剤性基剤に通常は 20%濃度に溶かして用いられます。この 20% ALA 軟膏を病変部に塗布し、ラップにて密封、その上をアルミ箔にて覆って遮光し、4-6 時間後にレーザーを用い、約 50 - 100 J/cm²で照射します。照射後は翌々日まで絆創膏にて ALA 外用部を遮光し、通常の日常生活を行ってもらっています。

PDT の皮膚疾患への適応と効果

①皮膚悪性腫瘍への適応と効果

ALA - PDT は増殖している上皮系腫瘍で表在性皮膚悪性腫瘍の日光角化症、ボーエン病、表在型基底細胞癌の治療に最も効果があります。特に日光角化症では顔面と頭部は最も治療成績がよく、美容的にも優れています。

PDT は国際的に非常に高い評価を受けています。日光角化症、ボーエン病共に PDT は美容的に優れ、strength of recommendations(推奨度の高い方から A,B,C,D,E の 5 段階)の A(行うよう強く勧められる)、quality of evidence (エビデンスレベルの高い方から I , II - i , II - ii , II - iii, III, IV の 6 段階)は I とされています。このように、PDT は表在性の皮膚悪性腫瘍に対して非常に有効と評価され、特に美容的な面が優れていると高く評価されています。

私達も、顔の日光角化症に対して 1 回に 50J/cm²を 1 週毎に計 3 回照射し、治癒率は 125 例中 109 例、87.2%でした。ボーエン病では 1 回に 100J/cm²を 1 週毎に計 3 回照射し治癒率は 48 例中 36 例、75.0%でした。

② 他の皮膚疾患への適応

また、PDT は、光毒性効果のみではなく免疫調節効果もあります。ランゲルハンス細胞の減少による局所免疫抑制、AP-1 や NF-κB などの転写因子の誘導、ケラチノサイトにおけるサイトカイン産生による表皮や真皮の炎症性細胞、さらに線維芽細胞にも作用するというメカニズムを有しています。また PDT は抗菌作用も示します。

このような作用から PDT は、尋常性ざそう、脂腺増殖症、円形脱毛症、難治性疣贅、

PDTの主な適応疾患		
腫瘍性疾患		
日光角化症 ボーエン病 表在型(および結節型)基底細胞癌 乳房外パジェット病 皮膚リンパ腫 日光口唇炎 基底細胞母斑症候群		
非腫瘍性疾患		
尋常性座瘡 脂腺母斑 脂腺増殖症 難治性の手足の疣贅 尖圭コンジローマ ボーエン様丘疹症 疣贅状表皮発育異常症 脂漏性角化症 ダリエー病	尋常性乾癬 円形脱毛症 皮膚サルコイドーシス 腱サルコイドーシス 強皮症 モルフィア(限局性強皮症) 扁平苔癬 硬化性萎縮性苔癬 環状肉芽腫	糖尿病性脂肪壊死 皮膚や爪の真菌症 皮膚リシェウマニア症 創傷治癒 皮膚の美容

ポーエン様丘疹症、皮膚サルコイドーシス、硬化性萎縮性苔癬、尋常性乾癬、扁平苔癬、強皮症、モルフィア（限局性強皮症）、皮膚や爪白癬などの真菌症や皮膚リーシュマニア症などの治療にも用いられています。膠原線維の産生促進作用がありますから創傷治療、皮膚の美容へも応用されています。

PDTの特徴

ALA-PDTは、非侵襲的で安全で、瘢痕を残さず、美容的に優れ、全身への中毒作用がなく、繰り返し治療が可能であります。また他の手術、化学療法、温熱療法などとの併用も有効です。このようにPDTは全世界にて広く用いられており、今後さらに多くの皮膚疾患の治療に応用されることと思います。

「PDTガイドライン作成と標準化を目指して」

これまで述べましたように、光感受性物質とレーザー光線との併用による光線力学的療法（PDT）は、各大学にて多く使われております。PDTによる皮膚疾患の治療には、まだ保険診療の認可はありません。

外用に用います光感受性物質のALAが薬事法にて認可されていませんが、光源は、エキシマダイレーザーはPDTに、セラビームVR630は光線療法に認可されています。

治療法も各施設にて統一されていないため、治療効果の比較検討が困難でした。また、光源も高価なことからPDTの普及が遅れていました。プロトコルを作成、統一するとともに、光源はLED、ランプなどの安価で簡便なものが望ましいと考えます。

平成20年10月に、各種光源を所有され積極的にPDTを行ってみえる全国8大学（大阪医科大学、岡山大学、京都府立医科大学、杏林大学、久留米大学、神戸大学、名古屋市立大学、愛知医科大学）の先生方のご協力をいただきまして「皮膚科におけるPDTの標準化を目指して」の会を立ち上げ、現在治療効果の集積中です。

愛知医科大学にて作らせていただきましたプロトコルに沿って、その治療効果と、各種光源における相違の有無を検討する予定です。このプロトコルは、日光角化症に対しては1回に $50\text{J}/\text{cm}^2$ を1週毎に計3回照射、ポーエン病では1回に $100\text{J}/\text{cm}^2$ を1週毎に計3回照射する方法です。平成21年春の第25回日本皮膚悪性腫瘍学会にてワークショップ「光線力学的療法（PDT）」にて各大学より治療法及び成績の中間報告をいただきました。1週毎に計3回照射にて治療率の上昇がみられる印象でした。

このプロトコルにて、よりよい治療効果が得られ、さらにそれが光源機器による差がないのであれば、光源はより安価で簡便なものが用いられるようになり、ガイドラインが作成され、PDTの普及に役立つものと考えます。

ありがとうございました。