

臨床トピックス

難治がんに挑む －再発食道がんに対する光線力学療法－

片岡 洋望* 田中 守* 西江 裕忠*

内容紹介

内視鏡的手術や外科的手術の適応がない食道がん症例に対しては、化学放射線療法が施行される。しかしその後、食道がんが遺残、再発した場合には有効な治療法はなく、予後不良な転帰をとることが多い。光線力学療法(photodynamic therapy : PDT)は、化学療法や放射線療法とはまったく異なるメカニズムでがん細胞を攻撃し、再発がんにも強力な抗腫瘍効果を発揮する。低侵襲な治療のため、高齢の患者にも施行可能である。

本稿では、2015年に保険適用となった、再発食道がんに対する第二世代の Talaporfin PDT の実際、治療成績を紹介し、さらに進化しつつある光治療についても概説する。

はじめに

最新の日本人のがん統計¹⁾によれば、1年間に新たに26万人が食道がん罹患し(11位)、1.1万人が食道がん死亡している(10位)。食道がんの5年生存率は46%、10年生存率は31%で、がん全体の5年生存率68%、10年生存率57%に比べ予後不良である²⁾。食道がんは治療の難しい‘難治がん’に位置づけられている。

日本人の食道がんの約9割は扁平上皮がんである。転移の可能性のない早期がんに対しては、内視鏡的治療で完治する。進行がんで、他臓器への遠隔転移がない場合は外科手術の適応となる。他臓器に転移がある場合や、外科手術に耐えられる体力がない場合には、化学療法、放射線療法、または両者を組み合わせた化学放射線療法が施行される。化学療法、放射線療法、化学放射線療法後に食道局所に遺残または再発した食道がんに対して、2015年に第二世代の Talaporfin PDT が保険適用となった³⁾。

I. 光線力学療法(PDT)とは

PDTとは、ポルフィリン骨格やクロリン骨格をもつ光感受性薬剤をがん患者に静脈投与し、腫瘍組織の薬剤濃度と近傍の正常組織の濃度の差が最大になった時点で、特定波長の光線を腫瘍に照射することにより(一般にはレーザー光線を用いる)、腫瘍細胞内に一重項酸素を主とする活性酸素種を惹起し、腫瘍細胞を破壊する治療法である⁴⁾(図1)。

PDTの特徴として、

- ①光化学反応により、腫瘍細胞のみを選択的に死滅させる低侵襲ながん治療である。
- ②光線照射されない部位では組織破壊は起こらないため、抗がん剤に比べ、有害事象、副作用が少ない。
- ③DNAを標的とした既存の抗がん剤による化学療法、放射線治療とは殺細胞メカニズムがまったく異なるため、化学療法、放射線療法

—Key words—
食道がん、化学放射線療法、光線力学療法、PDT

* Hiromi Kataoka, Mamoru Tanaka, Hirotsada Nishie :
名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学

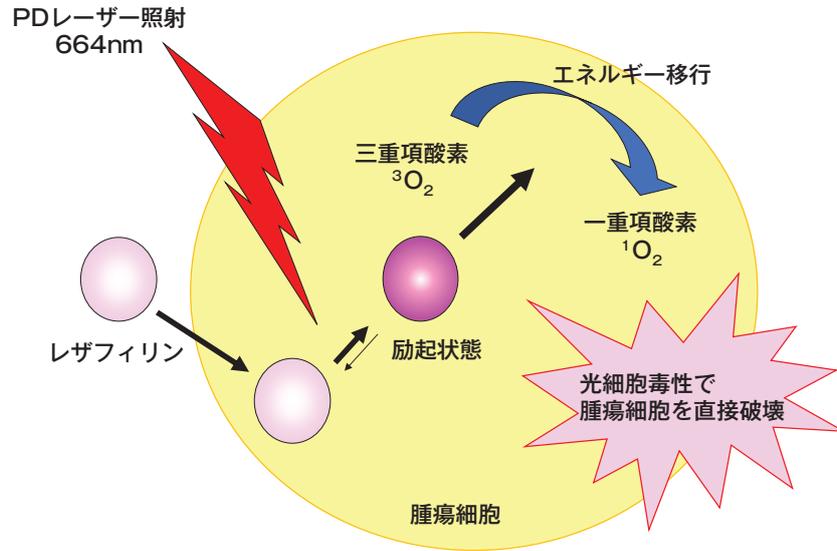


図1 光線力学療法の腫瘍細胞破壊のメカニズム

(筆者作成)

耐性がん細胞にも有効である。

④がんの種類を選ばない。

⑤安価ながん治療である。

などの特徴をもつ^{5, 6)}。

本邦では、第一世代として Porfimer Sodium (商品名：フォトフリン注) と Excimer Dye Laser (色素レーザー) を用いた PDT が、肺がん、食道がん、胃がん、子宮頸がんに対して保険適用となっている。光感受性薬剤である Porfimer Sodium の代謝が遅いため、光線過敏症予防目的の遮光期間が4週間と長いこと、光線過敏症の頻度が高いこと、Excimer Dye Laser が大型で高価であることなどの問題点が指摘されていた。

第二世代の Talaporfin Sodium (商品名：注射用レザフィリン) と半導体レーザー (商品名：PDレーザー) を用いた PDT は、現在、肺がん、脳腫瘍、そして化学放射線療法後または放射線療法後の再発食道に対して保険適用となっている⁷⁾。光感受性薬剤である Talaporfin Sodium の代謝、体外排出は良好となり、遮光期間も添付文書上、2週間と半減した。遮光の程度も格段に緩く、大部屋での管理も可能となり、光線過敏症の有害事象も軽減され、扱いやすい薬剤になった。PDレーザーも半導体レーザーとなり、小型軽量化され、安価な

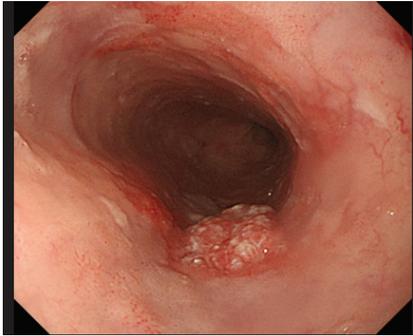
機器になった⁸⁾。今後の普及が期待される。

II. 食道がんに対する化学放射線療法の実状

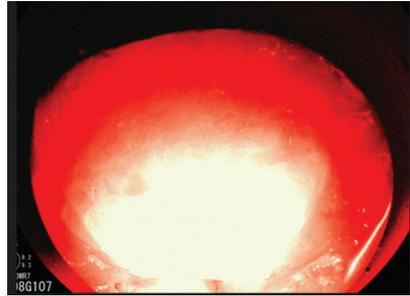
化学放射線療法は、内視鏡的治療、外科的手術と共に食道がんの標準治療のひとつであり、根治を目指した化学放射線療法は、cStage 0～IVa で適応となる⁹⁾。シスプラチン(第1日目, 第29日目) + 5-FU (第1日目～第4日目, 第29日目～第32日目) の化学療法に、50.4～60.0 Gy の放射線照射を併用する治療が標準治療とされている。cStage II, III 症例に対する化学放射線療法(照射量 50.4 Gy) の第 II 相臨床試験では、完全奏効率 70.7%, 3 年生存割合 63.8% との報告がある¹⁰⁾。ドセタキセルを加えたドセタキセル + シスプラチン + 5-FU (DCF) + 放射線療法の臨床試験では、cStage IV 症例で完全奏効率 42.1% の成績が報告されているが¹¹⁾、重篤な食道炎、発熱性好中球減少症などの有害事象も多く、注意が必要である。

化学放射線療法の有害事象として、骨髄抑制、食道炎、皮膚炎、食道気管支瘻などの急性期の有害事象と、放射線性肺臓炎、放射線性心膜炎、甲状腺機能低下症などの晩期合併症が知られている。晩期合併症は治療後数年を経て発症する場合もあり、また、ときに致死性の場合もある

①化学放射線療法後再発食道がん



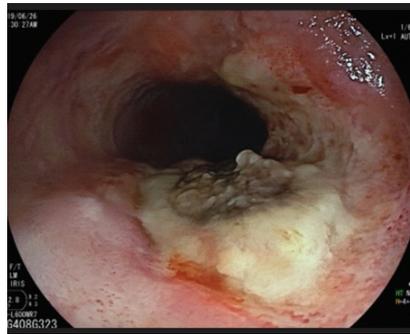
② PD レーザ照射



③レーザー照射直後



④照射 1 週間後



⑤照射 6 週間後



⑥照射 6 カ月後

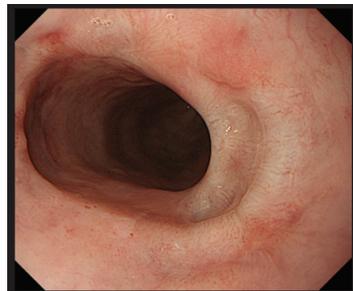


図2 化学放射線療法後再発食道がんに対する光線力学療法

①再発食道がんの内視鏡像。②レザフィリン静注5時間後にPDレーザー照射(664nm)。
③照射直後。④照射1週間後：活性酸素惹起による直接傷害とvascular shut down効果による虚血で白苔を伴う潰瘍が形成されている。⑤照射6週間後：潰瘍の白苔は菲薄化し、
瘢痕治癒傾向が観察される。⑥照射6カ月間後：光線力学療法による食道潰瘍は完全に瘢痕治癒し、再発食道がんは完全消失

(筆者提供)

ことから、長期間におよぶ定期的なフォローアップが重要である。

Ⅲ. 化学放射線療法後再発食道がんに対する第二世代 PDT の実際

化学放射線療法または放射線療法後に食道に遺残・再発病変が認められ、外科的サルベージ手術が不可能、または患者が拒否している場合に、

PDTを考慮することとなる。特殊光拡大内視鏡観察、超音波内視鏡、CT等の検査で、①食道がんの壁深達度が固有筋層(T2)を越えない、②病変の長径が3cm以下かつ周在性が1/2周以下、③頸部食道に及ばない、④遠隔転移およびリンパ節転移を有さないが、PDTの適応となる。大きさに関しては、粘膜内に表層進展しているがんであれば、3cmを超えてもPDTによる治療は可

能である。

レザフィリンを静注し、4~6時間後に内視鏡の鉗子口からレーザープローブを挿入して、病巣にPDレーザを照射する。照射直後は、粘膜の軽度の浮腫、色調の変化がみられる程度であるが、照射翌日には、照射部位を中心に粘膜傷害が観察される。1~2週間後には、厚い白苔を有する潰瘍が形成される。その後、潰瘍の癒着収縮と共に粘膜傷害が修復され、腫瘍は消失する(図2)。

当院(名古屋市立大学病院)では、これまで再発食道がん21症例25病変に対してPDTを施行し、食道局所の完全奏効率は84%であった。深達度別では、粘膜下層までの病巣では94.7%、固有筋層浸潤がんでは50%で、固有筋層まで浸潤したがん病巣では完全奏効率が半減した。全生存期間の中央値は1,600日以上(約4年6カ月以上)、無増悪生存期間は335日であった。

レザフィリンPDTはvascular shut down効果を有し、腫瘍血管の内皮を障害し、照射部位粘膜の虚血を誘導することが知られている¹²⁾。また最近では、PDTがEat me シグナルのCalreticulinやHMGB1 (high mobility group box 1)などのDAMPs (damage-associated molecular patterns: 傷害関連分子パターン)を誘導し、抗腫瘍免疫を活性化すること、これによりPD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬によるがん免疫療法と相乗効果を発揮することも明らかになりつつある^{13, 14)}。

IV. 低侵襲光医療の近未来

光感受性薬剤のさらなるがん細胞選択性によるがん周囲正常組織に無害な低侵襲性の向上、活性酸素種の発生効率増加による治療効果の増強など、さまざまな光医療の開発が行われている¹³⁾。

がん細胞の表面分子(EGF受容体)に対する抗体(セツキシマブ)を光感受性薬剤(フタロシアニン)に結合した新規薬剤(商品名:アキシャルックス)を使用した光免疫療法(photoimmunotherapy: PIT)が開発され¹⁵⁾、2020年9月に頭頸部がんに対して薬事承認された。PDTと比較し、光感受性薬剤のがん細胞選択性に優れ、照射光線波長も

700nmとさらに長波長になり、より組織深部まで到達しやすくなっている。PITの今後の普及、さらには食道がんを含む他臓器のがんへの適応拡大が期待される。

光感受性薬剤を取り込んだがん細胞に、青色の短波長光線を照射し、がん細胞を蛍光発光させ、微小がん病巣の高感度診断を行う光線力学診断法(photodynamic diagnosis: PDD)も開発が進んでいる。5-アミノレブリン酸(5-ALA, 商品名:アラグリオ)によるPDDが、膀胱がん、脳腫瘍(悪性神経膠腫)に対し保険適用となっている¹⁶⁾。現在、胃がんの腹膜播種病巣に対するPDDの臨床試験も進行中で¹⁷⁾、今後の発展が期待される。

おわりに

難治がんである再発食道がんに対する第二世代のPDTを中心に、次世代の光医療について概説した。今後、高齢者のがん患者の増加が予測されている本邦では、新規薬剤の開発、内視鏡機器、レーザー機器などのフォトンクス機器の進化と共に、光医療のますますの発展が期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 最新がん統計: 国立がん研究センター がん登録・統計 (ganjoho.jp). <https://ganjoho.jp/>. 2020年12月22日閲覧
- 2) 全国がんセンター協議会: 全がん協生存調査. www.zengankyo.ncc.go.jp/. 2020年12月22日閲覧
- 3) 天沼祐介ほか: PDT実践ガイド—光線力学的量穂の最新エビデンス—. メディカルレビュー社, 大阪. 2017; p94-104.
- 4) Yano S, et al: Current states and future views in photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* 2011; **12** (1): 46-67.
- 5) 片岡洋望ほか: 消化器がんにおけるレーザー光を用いた診断・治療. 消化器がんに対するPDD, PDT—光感受性物質の現状と将来展望. *G.I. Research* 2015; **23**(4): 288-296.
- 6) 片岡洋望: 消化器がんに対する光線力学療法の現状と展望. *明日の臨床* 2013; **25**(1): 41-47.
- 7) Yano T, et al: A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium

- (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. *Oncotarget* 2017; **8**(13): 22135-22144.
- 8) 片岡洋望ほか：PDT に用いられる腫瘍親和性光感受性物質. *日本レーザー医学会誌* 2015; **36**(2) : 159-165.
 - 9) 日本食道学会：食道癌診療ガイドライン 2017 年版 第4 版. 金原出版, 東京. 2017 ; p75-85.
 - 10) Kato K, et al : Phase II study of concurrent chemoradiotherapy at the dose of 50.4 Gy with elective nodal Irradiation for stage II-III esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013 ; **43**(6): 608-615.
 - 11) Higuchi K, et al : A phase I trial of definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) for advanced esophageal carcinoma : Kitasato digestive disease & oncology group trial (KDOG 0501). *Radiother Oncol* 2008 ; **87**(3) : 398-404.
 - 12) Suzuki T, et al : Vascular shutdown by photodynamic therapy using talaporfin sodium. *Cancers (Basel)* 2020; **12**(9) : 2369.
 - 13) Kataoka H, et al : New photodynamic therapy with next-generation photosensitizers. *Ann Transl Med* 2017 ; **5**(8) : 183.
 - 14) He C, et al : Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2016 ; **17**(7) : 12499.
 - 15) Mitsunaga M, et al : Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med* 2011 ; **17**(12) : 1685-1691.
 - 16) Inoue K, et al : Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cancer* 2012 ; **118**(4) : 1062-1074.
 - 17) Kishi K, et al : Usefulness of diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic acid (ALA)-mediated photodynamic diagnosis for the detection of peritoneal micrometastasis in advanced gastric cancer after chemotherapy. *Surg Today* 2016 ; **46**(12) : 1427-1434.