

[トップページ](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

特別寄稿・Topics 一覧
2012 年～2025 年



Contents

⇒ [NEWS LETTER No、特別寄稿、Topics をクリックすると閲覧できます](#)

[JPA NEWS LETTER NO.8 DEC. 2012 Topics](#)

泌尿器科領域における 5- アミノレブリン酸 (ALA) を用いた光力学的診断 (PDD)
(ALA-PDD)

井上 啓史

高知大学医学部泌尿器科

[JPA NEWS LETTER NO.9 MAY 2013 Topics](#)

Dreams come true!

悪性脳腫瘍に対する PDT の医師主導治験を終えて

秋元 治朗

東京医科大学脳神経外科学

[JPA NEWS LETTER NO.10 DEC. 2013 特別寄稿・Topics](#)

〈特別寄稿〉

光が拓く医療への貢献

- パルスオキシメーターから TONS504 と LED を用いた PAC 療法へ -

中島 進

日本光線力学学会副会長、森山メモリアル病院院長

〈Topics〉

食道癌化学放射線療法後遺残再発病変に対する PDT

矢野 友規

国立がん研究センター東病院消化管内視鏡科

JPA NEWS LETTER NO.11 MAY 2014 Topics

皮膚科領域における PDT

秋田 洋一

愛知医科大学皮膚科

JPA NEWS LETTER NO.12 DEC. 2014 特別寄稿・Topics

〈特別寄稿〉

エキシマダイレーザーの開発を振り返る

平野 達

名誉幹事

〈Topics〉

複合型光ファイバーの開発と PDT への応用

岡 潔

日本原子力研究開発機構関西光科学研究所

JPA NEWS LETTER NO.13 JUNE2015 特別寄稿

P Dレーザーに夢を託して『開発の経緯、反省と今後の展開について』

金田 明

JPA NEWS LETTER NO.14 DEC. 2015 特別寄稿・Topics

〈特別寄稿〉

化学放射線療法 / 放射線療法後の局所遺残再発食道がんに対する
救済光線力学的療法の開発について

武藤 学

京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座

〈Topics〉

肺癌治療における光線力学的治療 (PDT) の役割

白田 実男

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器外科学分野

JPA NEWS LETTER NO.15 MAY 2016 特別寄稿

光線力学療法機器の国際標準化についての現状報告

岸本 眞治、生田 聡子、川瀬 悠樹、村垣 善浩、伊関 洋

東京女子医科大学先端生命医科学研究所

JPA NEWS LETTER NO.16 DEC. 2016 Topics

新規光感受性物質による次世代の光治療の可能性

片岡 洋望

名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学、内視鏡医療センター

JPA NEWS LETTER NO.17 2017 年 JUN Topics

胃癌に対する PDT の現状と課題

下山 康之、栗林 志行

群馬大学医学部附属病院消化器・肝臓内科

JPA NEWS LETTER NO.18 JAN. 2018 特別寄稿

Laser Week in Tokyo 2018 を開催するにあたって

古川 欣也

日本光線力学学会幹事・日本レーザー医学会理事長

第 39 回日本レーザー医学会総会会長

東京医科大学茨城医療センター呼吸器外科教授

JPA NEWS LETTER NO.19 AUG.2018 特別寄稿・Topics

〈特別寄稿〉

今後の PDT のあり方

加藤 治文

日本光線力学学会会長 東京医科大学名誉教授

〈Topics〉

子宮頸部上皮内腫瘍 CIN に対するレザフィリン PDT の臨床試験

坂本 優

公益財団法人佐々木研究所附属

杏雲堂病院 副院長、婦人科科長

JPA NEWS LETTER NO.20 MAR. 2019 Topics

MRSA 及び緑膿菌感染皮膚潰瘍に対する ALA-PDT の臨床研究

小澤 俊幸

大阪市立大学皮膚病態学

JPA NEWS LETTER NO.21 AUG. 2019 Topics

中皮腫の早期診断、局在診断を目指した 5-ALA 蛍光診断

大崎 能伸、吉田 遼平、佐々木 高明、奥村 俊介、南 幸範、風林 佳大

平井 理子、石橋 佳、吉田 奈七、岡崎 智、山本 泰司、北田 正博

旭川医科大学病院呼吸器センター

JPA NEWS LETTER NO.22 FEB. 2020 Topics

Implantable device を用いた metronomic PDT による新しいがん治療法の可能性

桐野 泉¹⁾²⁾、守本 祐司¹⁾

¹⁾ 防衛医科大学校生理学講座

²⁾ 京都大学医学研究科肝胆膵・移植外科

JPA NEWS LETTER NO.23 AUG. 2020 Topics

ALA-PDT による休眠がん細胞を標的とした革新的がん治療の開発

中山 沢¹⁾²⁾、佐野 友規³⁾、山本 新九郎⁴⁾、井上 啓史¹⁾⁴⁾、小倉 俊一郎¹⁾²⁾

¹⁾ 高知大・光線医療センター、²⁾ 東工大・生命理工学院、

³⁾ 高知大・医学部、⁴⁾ 高知大・泌尿器科学

JPA NEWS LETTER NO.24 MAR. 2021 特別寄稿

第 30 回日本光線力学学会学術講演会会長賞受賞 小さな光増感剤への期待と課題

湯浅 英哉、金森 功吏

東京工業大学・生命理工学院

JPA NEWS LETTER NO.25 AUG. 2021 Topics

計算機シミュレーションによる PDT 光照射プローブの比較評価

西村 隆宏、守 顕大、栗津 邦男

大阪大学大学院工学研究科

JPA NEWS LETTER NO.26 MAR. 2022 特別寄稿

久住治男先生の思い出

記 2021 年 11 月 17 日

前 JPA 会長 加藤 治文

東京医科大学名誉教授 日本医療学会理事長

名誉幹事 久住治男教授のお人柄と偉業を偲んで

記 令和 4 年 1 月 28 日

当 JPA 幹事・三好 憲雄 拝

筑波大学医学医療系・研究員

関西学院大学理工学部・研究員

JPA NEWS LETTER NO.27 OCT. 2022 Topics

退任のご挨拶

名誉会長 加藤 治文

前日本光線力学学会会長、日本医療学会理事長

新理事長就任のご挨拶 ～新しい日本光線力学学会の船出に際して～

古川 欣也

一般社団法人日本光線力学学会 理事長

東京医科大学茨城医療センター 呼吸器外科 教授

JPA NEWS LETTER NO.28 APR. 2023 Topics

新委員長の抱負

規約委員長

小倉 俊一郎

東京工業大学 生命理工学院 准教授

ガイドライン委員長

白田 実男

日本医科大学 大学院医学研究科呼吸器外科学

分野 大学院教授

編集委員長

井上 啓史

高知大学医学部泌尿器科学講座 教授

教育委員長

村垣 善浩

神戸大学大学院医学研究科副研究科長医療

創成工学専攻教授神戸大学未来医工学研究開発

センター長

倫理委員長

坂本 優

佐々木研究所附属杏雲堂病院 院長

レディースセンター長

安全委員長

荒井 恒憲

慶應義塾大学理工学部 名誉教授

役員選出委員会委員長

武藤 学

京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座

教授

渉外委員長

秋元 治朗

東京医科大学脳神経外科教授厚生中央病院

副院長・脳神経外科部長

保険委員長

土田 敬明

国立がん研究センター中央病院内視鏡科呼吸器

内視鏡医長

財務委員長

奥仲 哲弥

国際医療福祉大学呼吸器外科教授

山王病院呼吸器センター長

JPA NEWS LETTER NO.29 OCT. 2023 特別寄稿

追悼 栗津邦男先生

栗津邦男先生を偲んで

記 令和5年9月4日

間 久直

大阪大学大学院工学研究科 准教授

栗津先生との思い出

記 2023年8月29日

小澤 俊幸

大阪公立大学 薬物生理動態共同研究部門 特任教授

JPA NEWS LETTER NO.30 APR. 2024 Topics

低酸素環境下がん細胞におけるポルフィリンの細胞外排出機構の解析

小倉 俊一郎

東京工業大学 生命理工学院 准教授

JPA NEWS LETTER NO.31 OCT. 2024 Topics

PDD/PDT における photobleaching 温故知新

間 久直

大阪大学 大学院工学研究科 准教授

JPA NEWS LETTER NO.32 APR. 2025 Topics

膀胱癌における ALA-PDD の用法変更について

福原 秀雄、井上 啓史

高知大学医学部泌尿器科学講座、光線医療センター

新委員長の抱負

規約委員長

小倉 俊一郎

東京工業大学 生命理工学院 准教授

ガイドライン委員長

白田 実男

日本医科大学 大学院医学研究科呼吸器外科学分野
大学院教授

編集委員長

井上 啓史

高知大学医学部長、高知大学医学部泌尿器科学講座
教授

教育委員長

村垣 善浩

神戸大学大学院医学研究科 医療創成工学専攻長
教授

倫理委員長

坂本 優

(公財) 佐々木研究所附属杏雲堂病院 顧問/婦人科

安全委員長

佐藤 俊一

防衛医科大学校名誉教授

役員選出委員会委員長

武藤 学

京都大学大学院医学研究科腫瘍内科学講座 教授

渉外委員長

秋元 治朗

総合病院厚生中央病院 副院長・脳神経外科部長

保険委員長

土田 敬明

国立がん研究センター中央病院内視鏡科医長

財務委員長

奥仲 哲弥

TOKYO FUTURE CLINIC 院長

JPA NEWS LETTER NO.33 OCT. 2025 Topics

IPA 2025 in Shanghai, China に参加して

秋元 治朗

総合病院厚生中央病院 副院長・脳神経外科部長

第 22 回韓国光線力学学会総会 参加報告

古川 欣也

JPA 理事長

再発食道がんに対するサルベージ PDT 臨床導入 10 年の歩み

矢野 友規¹⁾、武藤 学²⁾

¹⁾ 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科

²⁾ 京都大学大学院医学研究科 腫瘍内科

[トップページへ戻る](#)



JPA 日本光線力学学会

NEWS LETTER

NO.8 DECEMBER 2012

Contents

光線力学の今昔 加藤治文…2 ページ

第 22 回 日本光線力学学会学術大会 学会後記 松村 明…2 ページ

第 23 回 日本光線力学学会学術大会 開催案内…3 ページ

その他の学術大会開催予定…3 ページ

PDT・PDD トピックス…4 ページ～5 ページ

泌尿器科領域における 5-アミノレブリン酸 (ALA) を用いた光力学的診断 (PDD) (ALA-PDD) 井上啓史

事務局からのお知らせ・役員名簿・過去学術大会など…6 ページ～7 ページ

早田義博名誉会長追悼文 加藤治文…8 ページ

編集後記 中村哲也…9 ページ

Topics!

泌尿器科領域における 5-アミノレブリン酸 (ALA)を用いた光力学的診断(PDD)(ALA-PDD)

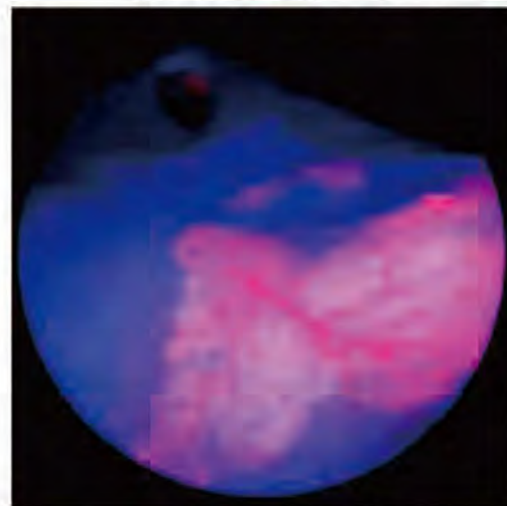
高知大学医学部泌尿器科

井上啓史

膀胱癌

膀胱癌は日本で毎年約1万6千人に発見され、患者数は徐々に増加している。その約70%は根の浅い表在癌(筋層非浸潤癌)で、内視鏡(膀胱鏡)で観察し癌を切除する内視鏡切除術により膀胱温存が可能で、生命予後も良好である。しかし、術後早期の膀胱内での再発が高率で、重大な問題とされる。この術後膀胱内再発は、微小な癌や平坦な癌など、従来の内視鏡では視認困難な癌の残存が原因の一つである。そこで我々は、この従来の内視鏡的では視認困難な膀胱癌を検出するために、平成16年9月より国内で初めて、膀胱癌に対する5-アミノレブリン酸 (ALA)を用いた蛍光膀胱鏡による光力学的診断(PDD)(ALA-PDD)(図を導入した¹⁾。しかし、欧米では既に医療承認されており、診断における第一選択となりつつあるが、本邦では光感受性物質であるALAおよび蛍光膀胱鏡ともに薬事未承認品である。

従来の内視鏡 (膀胱鏡)

蛍光内視鏡 (膀胱鏡)による
光力学診断 (PDD)

膀胱癌に対するALA-PDD

これまで、膀胱癌210症例にALA-PDDを施行し、従来の白色光での膀胱鏡による診断と比較して、診断精度(感度)を約20%も向上し、特に悪性度が高い上皮内癌など平坦病変の検出率は約30%も向上した。また、このうち99症例では、この蛍光膀胱鏡で観察しつつ癌を切除するPDD補助下内視鏡切除術も併施した。その結果、従来の白色光での膀胱鏡による内視鏡切除術では、術後1年で約40%、術後5年では約60%と高頻度に膀胱内再発を繰り返していたが、PDD補助下内視鏡切除術では、術後1年で約10%、術後5年で約35%と、格段に術後膀胱内再発が減少した²⁾。

有害事象としては、光感受性物質ALAの薬物毒性に起因する光線過敏症を主とする光毒性反応や肝障害などの全身性副作用が最も危惧される。しかし、これまで我々がPDDを実施した膀胱癌210症例において、ALAを経口投与した場合、光過敏症(赤ら顔)、肝機能酵素の異常、悪心などを約3-4%に認め、一方、ALAを膀胱内投与した場合、頻尿、尿意切迫などを約17%に認めたが、いずれも一過性かつごく軽度で安全性に問題は認めなかった。

このように、本邦初の臨床試験として本学で実施したALAによるPDDの安全性や有用性が確認され、現在では他大学との共同にて平成22年6月には厚生労働省にて高度医療(第3項先進医療)として承認され、平成24年1月よりは医師主導治験として、薬事承認に向けた取り組みを実施している。

その他泌尿器科癌に対する ALA-PDD

また、膀胱癌以外にも、泌尿器科領域における ALA を用いた PDD として、腎盂・尿管などの上部尿路における尿路上皮癌の診断、さらには腎癌や前立腺癌に対する手術における外科的切除縁での残存癌の検出を目指した術中補助診断など、多くの新しい取り組みがなされている。我々の施設においても、前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術における術中 ALA-PDD を実施しており、これまでも 27 症例における根治手術における摘出前立腺組織における診断精度ではあるが、感度 53.8%、特異度 89.3%とこれまでの報告と同様の結果を報告し³⁾、現在、厚生労働省に高度医療(第 3 項先進医療)として承認申請している。

おわりに

新世代の光感受性物質である ALA を用いた PDD は癌の有する共通の生物学的特性を根幹とした光力学技術であり、その安全性および有効性より、膀胱癌をはじめとして、腎盂尿管癌、腎癌、前立腺癌など泌尿器科癌に対する診断や治療における新しい戦略として、まさに今、実臨床に導入されつつある。

今後、ALA を用いた光力学技術が、癌再発に悩める患者にとって大きな福音をもたらすことが大いに期待される。

引用文献

- 1) 井上啓史, 辛島 尚, 鎌田雅行, 執印太郎, 倉林 睦, 大舘祐治: 5-アミノレブリン酸(5-ALA)膀胱内注入による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断. 日本泌尿器科学会雑誌 97 (5): 719-29, 2006.
- 2) Inoue K, Fukuhara H, Shimamoto T, Kamada M, Iiyama T, Miyamura M, Kurabayashi A, Furihata M, Tanimura M, Watanabe H, Shuin T: Comparison between Intravesical and Oral Administration of 5-aminolevulinic Acid in the Clinical Benefit of Photodynamic Diagnosis for Non-muscle Invasive Bladder Cancer. Cancer 118 (4): 1062-74, 2012.
- 3) Fukuhara H, Inoue K, Kuno T, Kamei M, Shimamoto T, Fukata S, Satake H, Tamura K, Karashima T, Ashida S, Kamada M, Yamasaki I, Iiyama T, Kurabayashi A, Furihata M, Shuin T: Preliminary experience of photodynamic diagnosis of positive margin during radical prostatectomy by oral 5-aminolevulinic acid. Int J Urol 18 (8): 585-91, 2011.

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会

NEWS LETTER

NO.9 MAY 2013

Contents

- 第 23 回 日本光線力学学会学術講演会 開催案内 大崎能伸 ... 2 ページ
- 今後の学術大会開催予定 ... 4 ページ
- 関連学会開催予定
- PDT・PDD トピックス
 - Dreams come true!**
 - 悪性脳腫瘍に対する PDT の医師主導治験を終えて 秋元治朗 ... 5 ページ
- 事務局からのお知らせ ... 9 ページ
- 編集後記 中村哲也

Topics

Dreams come true!

悪性脳腫瘍に対する PDT の医師主導治験を終えて

東京医科大学脳神経外科学 秋元治朗

脳外科の父と呼ばれる H.W.Cushing が悪性脳腫瘍の手術を開始してから 100 年の時が過ぎた。脳外科臨床の各段の進歩にも関わらず、悪性脳腫瘍の治療予後に光明は見えない。悪性脳腫瘍の代表が悪性グリオーマであり、その治療の困難さは腫瘍細胞の強い浸潤能に集約される。脳には言語、運動、感覚、視覚などの機能局在があり、他部位では決して代償されない。悪性グリオーマ細胞の多くはこれら機能部位に浸潤し、脳外科医は手術中に同部に腫瘍細胞が存在することが解っていても、患者の脳機能を温存するために撤退を余儀なくされる。術後に放射線照射や化学療法を行っても、1 年生存率 61.6%、平均生存期間 14.6 カ月 (膠芽腫) 程度の結果が 100 年の歴史において最善なのである。悪性グリオーマは血行性に他臓器に転移することはなく、殆どが初発部位の近傍、すなわち取り残した腫瘍細胞からの再発である。如何にして機能部位の正常脳を保護しつつ、浸潤腫瘍細胞を傷害するか。多くの脳外科医が有効な局所療法を探索し続けている。

14 年前に東京医科大学呼吸器外科グループの講演を拝聴した時が PDT との出会いである。私は PDT の作用機序に悪性グリオーマ治療の突破口を見た気がした^{1,2)}。加藤治文、奥仲哲弥両先生の御支援のもとに、若い大学院生と會沢勝夫先生のラボに通わせて頂くことが出来た。ラット脳腫瘍移植モデルに対する *in vivo study*^{3,4)}、ヒトグリオーマ細胞株を用いた *in vitro study* などの成果^{5,6)}を経て、PDT の大きな魅力に引き込まれていった。

これらの結果を国内、国外の学会で積極的に発表し、論文化することで、脳外科医のみならず多くの PDT 研究者と知り合うことができた。忌憚のない批判や、有益な助言を戴いたことが自分の研究の血肉となった。研究の成果は企業のモチベーションとなり、會沢先生から臨床研究へのゴーサインを戴き、東京医科大学倫理委員会の承認を得たのは 9 年前である。3 年間で光感受性物質を 59 例に投与し安全性を確認、うち 17 例に PDT を施行して生存期間の延長、機能予後の改善などを示すことが出来た⁷⁻⁹⁾。しかし、私にはこれ以上のものは見えなかった。基礎実験、臨床研究を通して脳外科の PDT 研究者としてのアイデンティティを確立したことに満足していたのである。

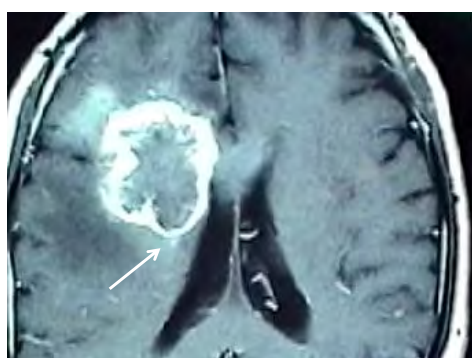
ある学会で東京女子医科大学先端生命工学外科学分野の伊関洋教授から声を掛けられた。私の研究が悪性グリオーマの治療に成果を上げたことを高く評価していただいた。そして、本邦では初めての試みになる複合型の医師主導治験と一緒にやらないか、とおっしゃった。医師主導治験という言葉は知っていたが、その内容やその目的などが私には理解出来なかった。會沢先生に相談したところ、こんなチャンスは無いぞ、夢が叶うかもしれないと興奮されていた。スタートアップミーティングは 6 年前。日本医師会治験促進センターの支援の下で、GCP、SMO、CRF などの略語に苦しみつつ、医師主導治験のあまりにも煩雑なシステムを知ってゆくと、とても臨床医が主導できる治験ではないと誰もが感じていた¹⁰⁾。私は”自ら治験を行うもの”ではあるが、殆どの治験遂行は治験調整事務局と企業によるものであった。4 年前に PMDA に治験届を提出し、3 年間で 27 例を登録、22 例に PDT の有効性を評価することができた。結果として初発膠芽腫において 1 年生存率 100%、平均生存期間 24.8 カ月と、100 年の膠芽腫治療の歴史において例を見ない結果を示すことができた¹¹⁾。その後、PMDA との煩雑な交渉を繰り返しながら、我々の治験成果は磨きあげられていった。論文化¹¹⁾も達成し、とうとう昨年末に保険承認申請を実施できたのである。

悪性脳腫瘍の臨床と病理しか知らなかった一脳外科医が、東京医科大学で PDT にインスパイアされ、恵まれた PDT 研究環境下で多くの先達の指導を受け、基礎から臨床に至る translational research を実践することが出来

た。更に企業や東京女子医科大学の先生方の導きのお陰で、本邦初の医薬品、医療機器の複合型医師主導治験を遂行出来たのである。まさに産官学連携の新規医療技術を開発できたと考えている。今は一日も早い承認が得られることを祈っており、科学者としての夢を叶える日も近いと考えている。

基礎実験から臨床研究、医師主導治験に至る過程で、日本光線力学学会で拙い発表を繰り返し、その都度多くの問題点を指摘していただいた。そしてこの様な紙面において私の14年間の研究経過を紹介させていただく機会を戴いたことに感謝している。わずかでも PDT の適応拡大を目指している諸先生の参考となれば幸いである。

Fig.1



右前頭葉の膠芽腫が左半身の運動神経線維(錐体路:矢印)に浸潤している。

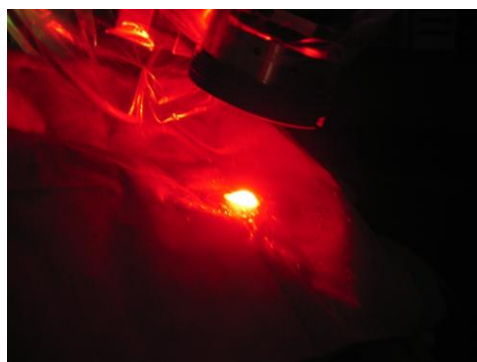


手術支援機器、生理学的モニタリングを駆使して亜全摘出を行い、錐体路浸潤部にレーザー表面照射を行う

Fig.2



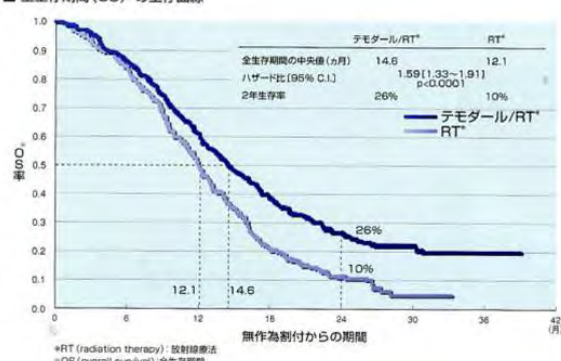
半導体レーザーを搭載した手術顕微鏡を用いて術野にレーザー照射を行っている



手術顕微鏡の鏡筒から視野と同軸に近い形でレーザー照射する

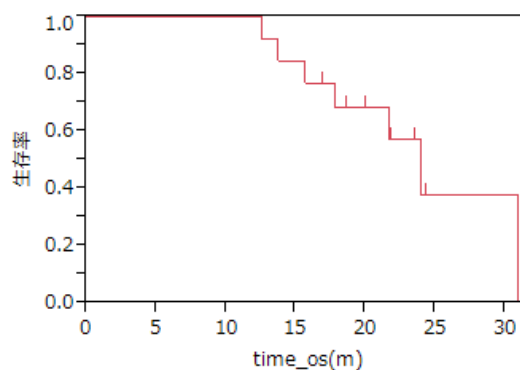
Fig.3

■ 全生存期間 (OS) の生存曲線



Stupp R et al
Lancet Oncol 10(5), 459-66, 2009

初発膠芽腫に対する
PDT医師主導治験による生存曲線



1年OS 100%
2年OS 50%
中央値 24.8M
(95%CI:15.6-31.0M)

文献

- 1 : 秋元治朗 光線力学的治療～低出力レーザーを用いた悪性脳腫瘍治療の現況と展望 (1) 脳神経外科速報 18(5), 601-7, 2008
- 2 : 秋元治朗 光線力学的治療～低出力レーザーを用いた悪性脳腫瘍治療の現況と展望 (2) 脳神経外科速報 18(6), 720-5, 2008
- 3 : Matsumura H, **Akimoto J**, Haraoka J, Aizawa K Uptake and retention of the photosensitizer mono-L-aspartyl chlorine e6 in experimental malignant glioma. Lasers Med Sci 23, 237-45, 2008
- 4 : Namatame H, **Akimoto J**, Matsumura H, Haraoka J, Aizawa K Photodynamic therapy of C6-implanted glioma cells in the rat brain employing second-generation photosensitizer Talaporfin sodium. Photodiag Photodyn Ther 5, 198-209, 2008
- 5 : Tsutsumi M, Miki Y, **Akimoto J**, Haraoka J, Aizawa K, Hirano K, Beppu M Photodynamic therapy with talaporfin sodium induces dose-dependent apoptotic cell death in human glioma cell lines. Photodiag Photodyn Ther 2013 (in press)
- 6 : Miki Y, **Akimoto J**, Yokoyama S, Honnma T, Tsutsumi M, Haraoka J, Hirano M, Beppu M. Photodynamic therapy in combination with talaporfin sodium induces mitochondrial apoptotic cell death accompanied with necrosis in glioma cells. Biol Pharm Bull 36(2), 215-21, 2013
- 7 : **Akimoto J**, Haraoka J, Aizawa K Preliminary clinical report on safety and efficacy of photodynamic therapy using talaporfin sodium for malignant glioma. Photodiag Photodyn Ther 9(2), 91-9, 2012

- 8 : 秋元治朗 新時代の脳腫瘍学：光線力学的治療 日本臨床 68, 383-7, 2010
- 9 : 金子貞男、秋元治朗 脳神経外科領域の光線力学的診断、治療のガイドライン 日本レーザー医学会誌 (suppl) 32, 44-52, 2011
- 10 : 伊関洋、村垣善浩、丸山隆志、鈴木孝司、生田聡子、秋元治朗 医療機器開発と医療機器の医師主導治験 日本レーザー医学会誌 30(1), 64-7, 2009
- 11 : Muragaki Y, **Akimoto J**, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, Saito T, Maebayashi K, Okada Y, Kaneko S, Matsumura A, Kuroiwa T, karasawa K, Nakazato Y, Kayama T A Phase II clinical study on photodynamic therapy (PDT) with Talaporfin sodium and Semiconductor laser in patient in malignant brain tumors. J Neurosurg (submitted)

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会

NEWS LETTER

NO.10 DEC 2013

Contents

- 特別寄稿
光が拓く医療への貢献
ーパルスオキシメーターから TONS504 と LED を用いた PAC 療法へー
中島 進 ... 2 ページ
- 大会後記
第 23 回日本光線力学学会学術集会「光が拓く未来の医療」
大崎 能伸 ... 4 ページ
- 今後の学術大会開催予定 ... 5 ページ
- 関連学会開催予定
- Topics
食道癌化学放射線療法後遺残再発病変に対する PDT
矢野 友規 ... 7 ページ
- 事務局からのお知らせ ... 9 ページ
- 編集後記
中村 哲也 ... 11 ページ

特別寄稿

光が拓く医療への貢献

ーパルスオキシメーターから TONS504 と LED を用いた PAC 療法へー

日本光線力学学会副会長

森山メモリアル病院 院長 中島 進

第23回日本光線力学学会学術講演会が旭川医科大学呼吸器センターの大崎能伸教授を会長として去る6月7-8日、旭川グランドホテルで開催された。大崎教授はこの学会のテーマとして「光が拓く未来の医療」を掲げており、私はこのテーマに共鳴し、会長推薦講演を引き受けた。日本光線力学学会は光及び光感受性薬剤、診断・照射装置により、医療への新しい挑戦を目的にしており、光を利用した技術開発が如何に医療への貢献をなしているかを過去と現在展開中の研究を基に発言したいと思う。

光を利用して刻々の酸素濃度を測定する指尖型パルスオキシメーターは今や爆発的に普及し、世界のほとんどの麻酔器、生体モニター、集中治療室、救急外来、救急車、外来、病棟に使用されている。看護婦さんの白衣のポケットに納められ、酸素濃度の調整や呼吸状態の把握に大活躍をしている。

おそらく人類が生き続けている限り、使用されるモニターであろう。

何故にこの様な広範な普及を見たのかは、人間の生存に必須な酸素濃度がある確かさで、低価格で、簡単に無侵襲で使用出来ることが要因だろう。この簡便な装置の登場により、動脈血採血の頻度は激減し、あらゆる臨床現場で医師のみならず看護婦さん、救急隊員、リハビリスタッフ、介護職員にいたるまで患者さんの呼吸状態を的確に把握する事が可能となった。指尖型パルスオキシメーターの世界初めての臨床応用が旭川医科大学の9階東病棟で行われ、ポーランドのワルシャワで開かれたヨーロッパ実験外科研究会で発表された。

その前に試作臨床応用が行われた耳介型パルスオキシメーターは世界で初めて札幌の近くにある国立第2療養所（簾舞）と北大応用電気研究所で性能テストと臨床応用が行われ、呼吸と循環 23 巻 8 号、1975 に発表された。



国立第2療養所(簾舞)の病室で行われた耳介型パルスオキシメーターの世界初の臨床応用
対象患者は結核の治療後に発生した呼吸不全患者

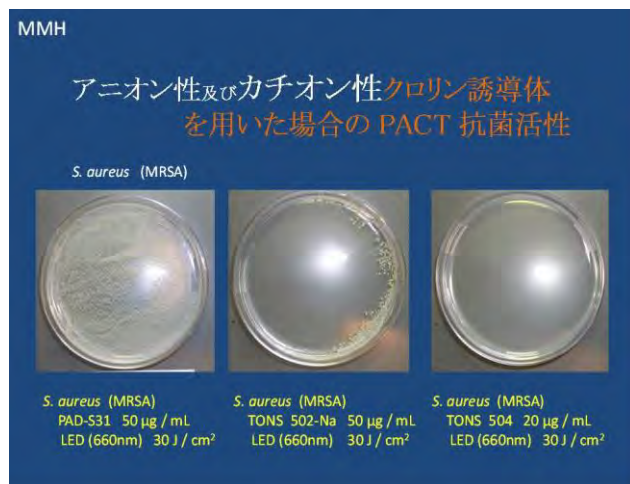


旭川医科大学9階東病棟で世界で初めて臨床応用された指尖型パルスオキシメーター
対象は食道腫瘍術後患者

その後、この装置はアメリカに於いて再開発が行われ、爆発的に普及し、世界中に広がって行った。開発当初、我々は日本の学会のいくつかで有用性について発表したが反応は冷たく、無視に近い状態であった。何故、日本に於いて正しい評価が行われなかったか、世界的な普及までは30年近い年月を要する事実は今後、検討されな

なければならない。日本に於いて、若い研究者の発想を正しく評価し、長期に援助していくシステムの確立が是非必要な事をしめしている。本機器開発以後、種々の研究開発を重ね、特に光線力学的療法（PDT）に関心を持ち、これまでに PDT に係る応用編を多岐にわたり研究開発してきた。そしてごく最近（2009 年）、共同研究者の阪田（ポルフィリン研究所）により、TONS500 シリーズと名づけられた一連のポルフィリン化合物が合成された。

その内の TONS504 と命名された誘導体は光線力学的抗菌化学療法（Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy – PAC 療法–）用に開発されたカチオン性クロリン誘導体である。シンポジウムで明らかにされた様に、ここ数年にわたる研究の結果、ある種のキレート剤の存在下、大腸菌、緑膿菌、MRSA 菌、ウイルス等グラム陰性菌や難治性耐性菌に対して、本剤が低濃度でも光照射により強力な殺菌効果を示す事が明らかになってきた。



MRSA 菌はアニオン性である TON502 も一定の効果はあるがカチオン性 TONS504 では完全殺菌している
(猿払国保病院小笠原院長提供)



多剤耐性菌、ウイルス殺菌用に開発された白色 LED

一方、簡便な光照射装置の開発を願う我々の要望を受けて、市川（CCS:京都市）らは一連の用途別 LED の試作検討を行っている。そして、670nm の波長を有する赤色 LED は PDT 用としては簡単な装置ながら実用化レベルに達している。他方、多剤耐性菌やノロウイルスの消毒用として開発された白色 LED 投光器は強力な光照射可能な能力を有しており、今後応用が期待される。

この研究は現在、旭川医大、広島大学を中心とした研究陣によって臨床応用への検討が続けられている。小生は第 1 回の日本光線力学学会会長の東京医大早田教授の後、第 2 回の本学会を主催した。早いものでそれから 21 年を過ぎている。レーザー学会誌に加藤教授の心のこもった追悼文が掲載されているが早田先生は昨年残念ながら亡くなられた。先生によって東京医大のみならず全国の研究者に多くのチャンスが与えられた。その他にもこの間本学会の副会長を務められた平島登志夫先生、消化器 PDT の先駆者である大阪府立成人病センターの三村征四郎先生、三重項寿命など光物理の基礎的な面で貢献された北大電子研の竹村健先生、臨床の現場から示唆に富む発言をされた千葉大の神津照雄先生が亡くなられた。こうした先人が残した伝統の上に今後、新しい人材の登用によって本学会はさらに発展するであろう。PDT は更に新しい薬剤の出現、簡単な光照射装置の登場により、癌の診断・治療法として応用されるのみならず PAC 療法や新たな応用力を発揮して、人類に貢献してくれるものと確信している。光が持つ革新性は今後多くの医療技術の発展を促すものと思われ、新しい時代の指導者の下に、より多くの若い研究者達が集まり、日本発の世界的研究が本学会より更に多く登場する事を祈念している。

[トップページへ戻る](#)

Topics

食道癌化学放射線療法後遺残再発病変に対する PDT

国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 矢野 友規

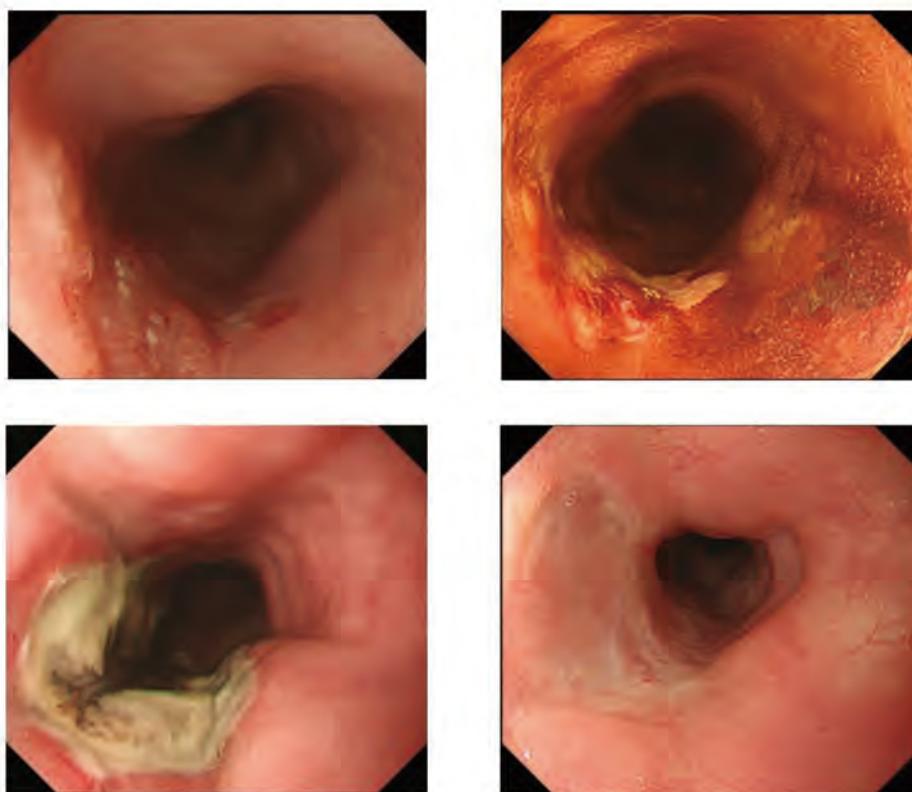
食道癌に対する化学放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT)は、高い腫瘍縮小効果を示す一方で、完治せずに遺残したり、局所再発することが多く問題になっています。さらに、局所に遺残または再発した場合、その後急速に再増悪することが知られ、局所の遺残再発を早く指摘しサルベージ治療を行うことが肝要です。CRT 後の遺残再発例に対しては、外科手術が行われることが多いのですが、周術期の合併症頻度は 10%以上と報告されており、一般化が難しい手術です。我々は、CRT 後の局所遺残再発病変に対するサルベージ治療に 2002 年 12 月から光線力学療法(photodynamic therapy: PDT)を導入し、その良好な治療成績を報告してきました。さらに、現在、より低侵襲な PDT としてレザフィリン PDT の適応拡大を目指し、医師主導治験に取り組んでいます。今回、日本光線力学学会ニュースレターに執筆する機会を頂きましたので、当院での PDT 導入から医師主導治験開始までのエピソードを中心に紹介します。

2002 年当時、国立がんセンター東病院のレジデントだった私は、武藤学先生 (現 京都大学薬物治療学講座 教授) の御指導の下、病棟患者の診療にあたっておりました。その中に PDT 導入のきっかけとなった頸部食道 CRT 後再発のある一人の患者さんがおりました。この方は CRT 後再発を来し、手術をお勧めしたのですが希望されず、武藤先生が全身麻酔下に再発病変に対する内視鏡切除を施行されました。内視鏡切除後にも再発を来し、再切除は難しい状態で、手術でしか治療不可能な状態でしたが、患者さんは「死んでも手術はしない」と仰っていました。治療法の選択に苦慮していたところ、武藤先生が「PDT しかないか」とボソッと仰いました。恥ずかしながら PDT という単語すら聞いたことがなかった私は、「PDT って何ですか？」と質問しました。武藤先生は学会で中村哲也先生 (現 獨協医科大学医療情報センター 教授) の発表を聴かれたらしく、その治療効果に驚いておられ、CRT 後の遺残再発例に使いたいと思っておられました。武藤先生から患者さんに対して、当院では食道癌に対して経験がないし、CRT 後の遺残再発例に対しては世界でも殆ど報告がないことを正直にお話しされましたが、患者さんは「死んでも良いからやってくれ」と仰って、PDT を行うことになりました。後から聞いた話では、すでに患者さんは御自分が入る棺桶を本当に注文されていたとのことでした。また、武藤先生も全く経験がない治療でしたので、医師免許を失う覚悟を決めて導入されたと仰っていました。当時、当院での PDT は呼吸器内科の久保田馨先生 (現 日本医科大学化学療法科 教授) が肺癌に対して積極的に取り組んでおられました。我々は、久保田馨先生からフォトリソの注射の仕方から遮光管理、エキシマダイレーザーの取り扱いまで細かく御指導を受けました。消化管に対する照射の実際については中村哲也先生の御指導を受け、なんとか無事に PDT を導入できました。最初の患者さんの治療後は、こういった合併症が起きるか予測が出来ずドキドキしながら経過観察を行っていましたが、最終的に再発病変は消失し、完全奏効 (CR)を得ることが出来ました。この患者さんは、現在も、私の外来に元気に通院されています。食道癌 CRT 後遺残再発例に対する PDT の驚くべき効果を実感した我々は、それから積極的に PDT を行いました。PDT は、その後私のメインワークとなり、当院での PDT の最初の治療成績 (*GIE 2005*)、37 例での長期予後 (*Endoscopy 2011*)、当院単施設での第 II 相試験の結果 (*Int J Cancer 2011*)など複数の論文発表も出来ました。黎明期は、嬉しい治療効果を実感するだけでなく、穿孔や大動脈穿破などの重篤な合併症で患者さんや御家族につらい思いをさせてしまったこともありました。その後の解析や中村先生のアドバイスで、穿孔の原因も分かり、2007 年以降は穿孔も起きていません。現在まで、武藤先生、中村先生、久保田先生に教えて頂いた PDT に、自分自身の経験で得た知見を加味して、10 年以上都合 150 名以上の食道癌 CRT 後遺残再発の患者さんに対して PDT を行うことが出来、現在では日本

中の施設から紹介頂けるようになっていきます。ただひたすらに、継続することが出来る環境を作ってくれた先輩や同僚、診療で支えてくれたレジデント達に大変感謝しています。

現在、京都大学を中心に、レザフィリンの適応拡大を目指して医師主導治験に取り組んでいます。先行した臨床研究で、遮光期間が短くて、患者さんの負担は大幅に軽減され、フォトフリン PDT に遜色ない治療効果も実感し (*Radiat Oncol 2012*)、武藤先生の粘り強い説得により、当初乗り気ではなかった企業側の協力も得られ7施設での医師主導治験が開始できました。医師主導治験では、京都大学臨床研究センターを中心とした豊富な経験に基づいた盤石な体制によるサポートのお陰で順調に症例集積が進んでおります。医師主導治験の結果、より低侵襲で簡便な PDT が食道癌にも適応拡大され、CRT 後遺残再発例に対するサルベージ治療として普及することを期待しています。また、サルベージ PDT によって、食道癌に対する治療成績が向上し、QOL のよい cancer survivor を増やすことが出来れば存外の喜びです。

参考：症例写真



写真上段 食道癌 CRT 後遺残病変 左側：通常観察画像 右側：ヨード染色
 下段左側：PDT 1 ヶ月後、レーザー照射部位が潰瘍になっている
 下段右側：PDT 3 ヶ月後、腫瘍は完全に消失している

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会

NEWS LETTER

NO.11 MAY 2014

Contents

- | | | |
|----------------------------|-------|-----------|
| • 第 24 回日本光線力学学会学術講演会 開催案内 | 西脇 由朗 | ... 2 ページ |
| • 今後の学術大会開催予定 | | ... 4 ページ |
| • 関連学会開催予定 | | |
| • Topics
皮膚科領域における PDT | 秋田 洋一 | ... 5 ページ |
| • 事務局からのお知らせ | | ... 8 ページ |
| • 編集後記 | 中村 哲也 | ... 9 ページ |

Topics

皮膚科領域における PDT

愛知医科大学皮膚科 秋田洋一

皮膚科領域における PDT は、ポルフィリン前駆体である天然アミノ酸の 5-アミノレブリン酸 (ALA) を光感受性物質として皮膚に外用する ALA-PDT が大半を占める。PDT の対象疾患は治療方法が簡便で安全性が高いことから、表在性皮膚悪性腫瘍をはじめ幅広い皮膚病変やアンチエイジングなどの美容にも用いられている (表 1)。2000 年に日光角化症が米国食品医薬品局 (FDA) において認可され、また、ごく最近では韓国においても保険認可された。欧米ではすでに皮膚科領域における PDT の治療ガイドラインが作成されており、各皮膚疾患の治療指針が示されているが、本邦において PDT を行う施設は数少ない。当教室の松本義也名誉教授、現任の渡辺大輔教授を筆頭に保険認可へ向け、努力しているところである。

当教室の松本義也先生が PDT を研究テーマにしていたことで、15 年前に入局した私はこの研究に携わることとなった。当時は皮膚科領域における PDT は本邦ではほとんど行われておらず、大学院生であった中瀬古裕乃先生が海外の論文を参考に PDT の治療について日夜努力されていたことが思い出される。実際、その頃の当教室での PDT の成績は海外の報告と比較すると欧米とのスキントypes の相違もあってかどうか不明だがとても良い治療成績といえるものではなかった。皮膚科領域における ALA-PDT の対象疾患は数多く、その中で海外でも推奨度の高い日光角化症 (表皮内有棘細胞癌 (SCC *in situ*) の早期段階) について、臨床・基礎研究を続け、本邦における標準的方法 (治療の光源・間隔・回数など) について検討し、ALA-PDT のプロトコール作成を目指した。その結果、日光角化症 (図 1) や日光角化症の近類病変である Bowen 病 (SCC *in situ*) の PDT 治療成績は最近 CR が 80% 以上と良好な結果となり^{1,2)}、安全性も特に問題ないことを示すことができたことは松本義也先生以下、数多くの医局員の努力の賜物だと思っている。しかしながら、本邦において、未だに皮膚科領域における PDT が保険認可されていないことは誠に残念であり、われわれが直面している大きな壁である。

実際に当教室では当大学の倫理委員会を通し、最近では年間平均 6 例 (2011-2013 : 3 年間) の皮膚疾患に対して外用 ALA-PDT を行っている。皮膚疾患の内訳は日光角化症が最多の 60% で、その次に 20% 程度が Bowen 病、他に乳房外 Paget 病などである。PDT 施行時に問題なるのは疼痛であるが、患者にしっかりと説明をし、理解していただくことで、疼痛による施行中止になることはほとんどない。また、光源に IPL (intense pulsed light) を使用すると疼痛はもっと減少する³⁾ようであるが治療中に発生する疼痛は今後の課題でもある。光源は 630nm と 740nm の波長をピークにもつセラビーム VR630® を主に用いて、日光角化症であれば、50J/cm²・100mW/cm² (理論値) にて週 1 回計 3 回の治療で 1 クールとしている。

皮膚科領域における PDT は治療方法が簡便で、全身の光線過敏や副反応もないため、手術の拒否や手術不能な高齢者や免疫低下の患者さんなどにおいても施行することができる。また、侵襲が小さく、治療後の瘢痕などの傷はほとんどなく、色素沈着も残ることが少ないことから、美容面や関節機能などの温存に効果的であるため、皮膚科医にとっては好都合の治療法なのである。最近では、アンチエイジングに対する PDT 治療も報告され、分子科学的にも解明されつつある⁴⁾。しわやたるみなど加齢を考える顔面において、PDT を施行すると、膠原線維の増加や弾性線維の減少などのリモデリング現象が起こり、しわが消失し、肌に“はり”がでることがある。これを photorejuvenation (光若返り) というが、美容皮膚面においても、今後アンチエイジングに対して有効な方法として拡大していく可能性がある。また、海外では難治性の皮膚潰瘍や皮膚細菌感染に対して有効な報告や治療もあり、今後、皮膚科の対象疾患の増加が見込まれる。また、ALA-PDT 単独のみの施行より、他剤を併用し

たいわゆるコンビネーションセラピーにより、大きな治療効果を報告しているグループもある⁵⁾。

最後に、PDT は光源や ALA のコストが高いという問題もあったが、比較的安価でコンパクトな光源を用いた外用 ALA-PDT においても十分治療効果が認められており^{1,2,6,7)}、対象疾患が多いことから PDT がより低コストとなれば施行する施設も増えるのではないかと考えている。本邦での皮膚疾患に対する PDT の保険認可へ向け前進している。また、今後、今話題の「混合診療」がどのように位置づけになるか不明であるが、期待したい。

1) Matsumoto Y et al. Laser Therapy 19: 159-166, 2010. <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/islsm>

2) Mizutani K et al. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 28: 142-146, 2012.

3) Hasegawa T et al. J Dermatol 37: 623-628, 2010.

4) Jang YH et al. J Invest Dermatol. 133: 2265-2275, 2013.

5) Tanaka N et al. J Dermatol. 40: 962-967, 2013.

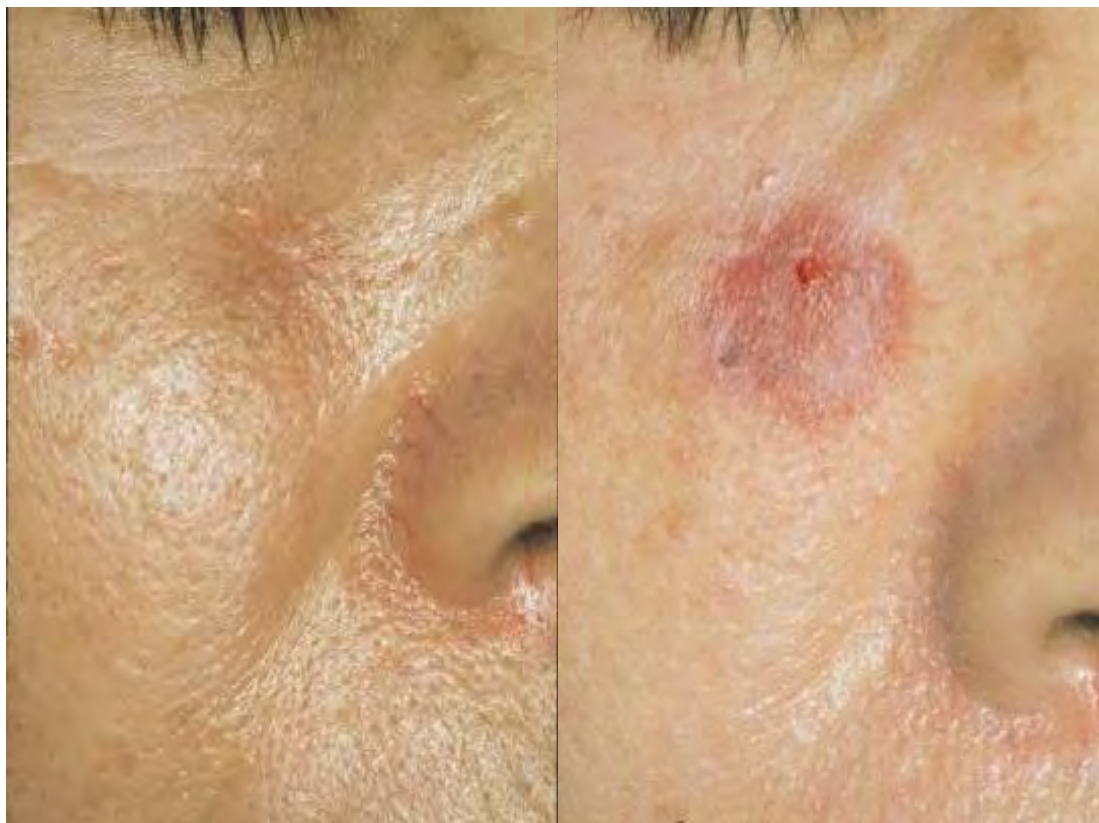
6) Hirata Y et al. J Dermatol. 38: 748-754, 2011.

7) 尾藤 利憲ほか. 西日本皮膚科.733: 260-265, 2011.

表 1

皮膚腫瘍性	非腫瘍性（感染症除く）	皮膚感染症	美容
日光角化症	サルコイドーシス	尋常性ざ瘡	アンチエイジング
ボーエン病	リポイド類壊死症	疣贅	
乳房外パジェット病	脂腺増殖症	爪皮膚真菌症	
基底細胞癌	扁平苔癬	尖圭コンジローマ	
ボーエン様丘疹症	脂腺母斑	皮膚リーシュマニア症	
日光口唇炎	硬化性萎縮性苔癬	毛囊炎	
皮膚リンパ腫	疣贅状表皮発育異常症	化膿性汗腺炎	
母斑細胞症候群	強皮症	皮膚潰瘍二次感染	
	掌蹠膿疱症	伝染性軟属腫	
	下腿潰瘍	単純ヘルペス	
	脂漏性角化症		
	環状肉芽腫		
	創傷治癒促進		
	ダリエー病		
	円形脱毛症		
	肥厚性癬痕		
	尋常性乾癬		

図 1



(Nakaseko H et al. Br J Dermatol. 148: 122-127, 2003 より)

日光角化症（右頬）の治療例

図左 外用 ALA-PDT 前

図右 外用 ALA-PDT 2 ヶ月後

[トップページへ戻る](#)

J P A 日本光線力学学会

NEWS LETTER

NO.12 DEC 2014

Contents

- | | | |
|------------------------|-------|------------|
| • 特別寄稿 | 平野 達 | ... 2 ページ |
| エキシマダイレーザーの開発を振り返る | | |
| • 大会後記 | 西脇 由朗 | ... 5 ページ |
| 第 24 回日本光線力学学会学術講演会 | | |
| • 今後の学術大会開催予定 | | ... 6 ページ |
| • 関連学会開催予定 | | |
| • Topics | 岡 潔 | ... 8 ページ |
| 複合型光ファイバーの開発と PDT への応用 | | |
| • 事務局からのお知らせ | | ... 11 ページ |
| • 編集後記 | 中村 哲也 | ... 13 ページ |

特別寄稿

エキシマダイレーザーの開発を振り返る

平野 達

光線力学的療法（photodynamic therapy、PDT）に使用される光増感剤フォトフリンの励起光源エキシマダイレーザー（excimer-dye laser、EDL）の開発を担当した者として、当時を振り返りながら今後のPDTに対する思いを記してみたい。

1. PDTの開発経緯

PDTの最初の臨床研究が1970年代後半にアメリカで行われ、それに刺激されて日本でのPDTの研究は1978年に東京医科大学/早田義博教授グループにより開始され、犬の実験肺癌での成功を経て、1980年に世界で初めて肺癌患者の治療に成功している。当時、用いられた光増感剤はアメリカで開発されたHpD（ヘマトポルフィリン誘導体、励起波長：630nm）であり、このHpDを使用した東京医科大学の臨床研究によって、PDTにより早期中心型肺癌の完全治癒が可能となることが実証された。この実績のもとにPDTを他の臓器癌の治療に応用することが検討され、厚生省がん助成金研究（早田班、82年・加藤班、86年）の臨床研究が施行された。これらの研究により早期の胃癌、食道癌、子宮頸癌、膀胱癌等でもPDTの治療効果と安全性が確認された。ここで使用されたHpD励起光源は主としてアルゴンダイレーザー（Argon-dye laser、ADL）であった。ADLは連続波のレーザーであり、波長488/515nmのアルゴンレーザー光を色素溶液に照射して630nmレーザー光を発生するもので、フォトフリンPDTでは世界的に広く使用されている。

上記の班研究後にこの成果をもとにPDTの医療承認を得るべくフォトフリンPDTの臨床試験（治験）が計画され、その第2相試験（89年6月～90年9月）ではADLとEDL（630nm）の双方が使用され、続いて行われた第3相試験（90年9月～92年3月）ではEDL単独の使用となった。

浜松ホトニクス（株）は80年頃からパルスで強い紫外線を出すエキシマレーザーの開発を進めていたが、このレーザーの応用としてEDLをPDTに使用したものであった。EDLは308nmのエキシマレーザー光を色素溶液に照射して630nmのレーザー光を発生するものである。エキシマレーザーは使用するガスの種類により193nmのフッ化アルゴン(ArF)レーザー、248nmのフッ化クリプトン(KrF)レーザー、308nmのフッ化キセノン(XeF)レーザーがあるが、安定性や色素の励起効率を考慮してXeFレーザーが選択された。なお使用する色素の種類によって近紫外から近赤外にかけの広範囲でいろいろな波長のレーザー光を得ることができるが、フォトフリンPDTでは波長を630nmに固定して使用する。これはADLでも同様である。

光増感剤のフォトフリンは初期に使用されたHpDの有効成分を高純度化して作られたもので、励起には同じ630nmが使用されている。フォトフリンは405nm付近に最大の光吸収を持つが、これより長波長にかけてもいくつかの波長で極大を示す吸収を持つ。PDTではそれらの最長波長である630nmが使われる。これは405nm光では生体組織の透過性が悪く癌の表面より深い部分の治療が期待できないのに対して、630nmではフォトフリンそのものの吸収は小さいが組織透過性が大きいので、結局癌の表面より奥深く迄の治療が期待できるからである。なお治験当時ではフォトフリンは日本レダリー(株)から提供されたが、現在ファイザー(株)となっている。

上記第3相試験は早期の肺癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌（異形成を含む）、膀胱癌のPDTをそれぞれ5施設、4施設、5施設、2施設、1施設で行い、I期肺癌について2施設で行われた。その結果、

肺癌（全症例数 34）	：	CR(29 症例)、PR(2 症例)、NC(3 症例)
食道癌（10）	：	CR(9)、PR(0)、NC(1)
胃癌（24）	：	CR(21)、PR(3)、NC(0)
子宮頸癌（11）	：	CR(10)、PR(0)、NC(1)
子宮異形成（7）	：	CR(7)、PR(0)、NC(0)
膀胱癌（3）	：	CR(0)、PR(1)、NC(2)
I 期肺癌(6)	：	CR(3)、PR(1)、NC(2)

の成績であった。ここで CR、PR、NC それぞれ complete response（完全寛解）、partial response（部分寛解）、no change（無効）を意味する。全症例数 95 に対して CR 率（著効率）は 83.2%(79/95)、CR+PR 率（奏効率）は 90.5%(86/95)であった。この臨床結果をもとにフォトリンと EDL の承認申請を行い（92 年 9 月）、94 年 10 月に医療承認が得られ、96 年 4 月に保険の収載となった。前癌病変である子宮異形成に対しても承認が得られたことは特筆すべき事であった。なお膀胱癌については患者数が少なく、また成績も芳しくなかったため承認から外れた。

2. EDL と ADL の比較

フォトリン PDT の光源は海外では殆どが ADL であり、EDL が承認されているのは日本だけである。フォトリンは励起波長 630nm での吸収は小さく、大きな治療効果を得ようとする照射レーザーパワーを大きくする必要がある。ADL は連続波レーザーであるため、大きなレーザーパワーは組織の熱変成や熱損傷をもたらすことになり、かえって治療効果を減ずる恐れある。一方 EDL はパルス幅 10ns を持ったパルスレーザーであり、標準的な照射条件、1 パルスのエネルギー：4mJ（ピークパワー：400kW）、繰り返し周波数：40Hz（平均照射パワー：160mW）、ではこの高いピークパワーにより深い部分に達した光とフォトリンによる光化学反応によって、深部での治療効果が期待される。しかも平均照射パワーは ADL の照射パワー(0.5W～1W 位)よりも小さいので熱の発生も避けることができる。

奥仲らは HpD を投与したマウスの腫瘍を用いて、ADL と EDL の治療効果を比較し、EDL の方が腫瘍の深くまで壊死が得られることを報告した¹⁾。また三村らは胃癌患者の治療で、粘膜内癌(m 癌)では、ADL を使用した場合治癒率は 59%(13/22、患者 22 人に対して 13 人が治癒)、これに対して EDL では 95%(18/19)であり、また粘膜下層癌(SM 癌)では ADL の場合では治癒率は 53%(10/19)、EDL では 75%(18/24)であったと報告している²⁾。更に中村らは進行した消化器癌を PDT で治療する上で、連続波の ADL よりもパルス波である金蒸気レーザーや EDL の優れていることを述べている³⁾。

以上の事を考慮すれば、深部の癌の PDT には ADL よりも EDL の方が効果が大きいことが理解できる。

3. 承認後の EDL-PDT

医療承認後に EDL を用いた PDT は承認の得られた早期の肺癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌、子宮異形成の他に、研究的に十二指腸癌、胆管癌、大腸癌、脳腫瘍、舌癌、喉頭癌、乳癌、皮膚癌等にも行われた。進行的な大きな舌癌に対しては患部に放射線科で使用するマイクロセレクトロンチューブを挿入して、その内部に側方照射が可能な光ファイバーを配置し、これを病巣の長さに合わせて前後移動かつ回転できるような装置によって、病巣内部からむらなくレーザー照射が可能な組織内回転照射法を考案した⁴⁾。これにより血液の充満する大きな舌癌に対しても PDT が対応できるようにした。

4. 終わりに

現在エキシマレーザーは医療の現場で、近視矯正のための角膜手術に 193nm の ArF レーザーや 308nm の XeF レーザーが、血管の閉塞状態を解除するための血管形成に 308nm の XeF レーザーが使われている。EDL を開発する段階では、この特異なガスを使用するレーザーが市場で受け入れられるものか危惧を持つこともあったが、エキシマレーザーが広範に使用される現況を見て、開発に関係してきた者としては心安らぐものがある。しかしながらどんな時でもレーザーの十分な安全対策を忘れてはならないと思う。

PDT の光増感剤はフォトフリンに始まり、その後レザフリンや 5-ALA が登場した。医師主導治験により新しく脳腫瘍の PDT で承認が得られたのは大きな前進と思われる。このような状況から光線過敏症の問題もありフォトフリンは劣勢のように見えるが、本当にそうであろうか？ フォトフリンは PDT の効力は強く、捨てがたいものを持っている。フォトフリンの弱点を克服して、更に発展させるために以下の提案をしたい。

1) フォトフリンを局所塗布剤として活用する

これはフォトフリン静注によってもたらされる光線過敏症を避けて、日帰り治療を図るものである。5-ALA の皮膚塗布に習い、皮膚浸透作用持つ薬剤を利用してフォトフリンを皮膚から患部に浸透集積させ、その後にレーザー照射を行う。

2) フォトフリンを放射線増感剤として活用する

フォトフリンは放射線に感受性を持つことが知られている⁵⁾。現在の PDT は光照射ができないために体内深部の癌治療には無効であるが、光の代わりに放射線が使用できれば深部の癌治療が可能となる。フォトフリンの腫瘍選択性と放射線増感性を利用し、通常の放射線による癌治療よりも低いドーズで有効性が得られれば放射線障害も避けられる。またこの場合には光線過敏症のクレーム低減も期待される。

以上は医師でない技術屋の単なる夢に過ぎませんが、ご検討願えればありがたいと思います。

文 献

- 1) T. Okunaka, H. Kato, C. Konaka, et al.: A comparison between Argon-dye and Excimer-dye laser for photodynamic effect in transplanted mouse tumor. Jpn J. Cancer Res.83, 226-231, 1992
- 2) 三村征四郎、檜原啓之、大谷透、他：胃癌に対する PDT. 臨床消化器内科. 14, 1155-1163, 1999
- 3) 中村哲也、白川勝朗、山岸秀嗣、他：進行癌、大腸癌に対する PDT の挑戦. 日本レーザー医学会誌. 27, 42-50, 2006
- 4) H. Tanaka, K. Hashimoto, I. Yamada, et al.: Interstitial photodynamic therapy with rotating and reciprocating optical fibers. Cancer.91, 1791-1796, 2001
- 5) M. Schaffer, P.M. Schaffer, L. Corti, et al: Photofrin as a specific radiosensitizing agent for tumors: studies in comparison to other porphyrins, in an experimental in vivo model. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 66, 157-164, 2002

[トップページへ戻る](#)

Topics

複合型光ファイバーの開発と PDT への応用

日本原子力研究開発機構 関西光科学研究所 岡 潔

光ファイバーによる伝送可能なものに、物体を照らす照明光やレーザー加工などの高エネルギーとデジタルデータや映像データなどの大規模情報の2種に大別される。これまで日本原子力研究開発機構（以下、原子力機構）において技術開発を進めてきた『複合型光ファイバー』は、高エネルギーと大規模情報の両方を扱うことができる特殊なファイバーである。この複合型光ファイバーは、核融合炉及び大型原子力施設における保守保全技術の開発に役立つ特殊ツールとして誕生した¹⁾。原子炉内部の燃料集合体や熱交換器の伝熱配管など、本ファイバーが役立つ狭隘箇所は数多くある。現在は、種々の計測機器と統合された診断治療機器として医療分野への応用を積極的に推進中であり、開発当初の目的であった産業用途から大きく飛躍している。

複合型光ファイバーを医療分野へ本格的に応用することになったのは、「原子力技術の波及効果」を推進するような風潮があり、平成15年頃に当時の原子力機構（旧：日本原子力研究所）副理事長から直接私のところに「ベンチャー（ビジネス）をやらないか、原子力の技術を広く世の中に普及させることをやってみないか」という内容の内線電話がかかってきたことがきっかけだった。以来、まったく自分の専門とは異なる分野への応用を検討することになった。元々、私の専門はロボット工学であり、核融合炉の保守保全及び原子力事故時に活躍する「耐放射線ロボット²⁾」の研究開発をしていたため、医療に応用するにはどこから手をつけて良いのか、誰に相談して良いのかわからず、かなり四苦八苦した。そんな折、知人を通じて医療機器を研究開発している企業及び医療機関を紹介され、胎児外科治療器具の研究開発チームに加わることになった。そして、先天性疾患の1つ「双胎間輸血症候群」を治療するため、妊娠20～25週の妊婦のおなかに小さな穴を空けて器具を挿入し、安全・正確に胎盤を焼灼するシステムを構築することを目的とし、複合型光ファイバーを適用した最初の医療機器を試作した。医療機器開発は、私にとってほぼ初めてのことばかりではあったが、試行錯誤の結果、外径φ2.2mmの複合型光ファイバースコープに、50WのYb:ファイバーレーザーを同軸上に伝送し、画像を観察・拡張表示しながら距離計測、血流計測、血管の焼灼などを並行して行えるシステムを開発できた³⁾⁵⁾。当時、厚生労働科学研究費の補助金事業であった本研究は、取りまとめされていた審査委員長から「脅威の手術器具」と、大変嬉しいお褒めの言葉を頂いた。この結果を受けて、さらなる展開を模索し、外径φ1.1mmの複合型光ファイバースコープ（図1）の開発を成功させ、様々な部位に適応可能な低侵襲レーザー治療装置を提案した⁶⁾。これら一連の成果について、関係者の皆様のご厚意により、第20回日本光線力学学会会場において、特別に展示させて頂く機会を得ることができた。展示会場では、古川欣也先生と臼田実男先生にお声を掛けて頂き、本装置（技術）を末梢肺癌治療に応用するきっかけを頂いた。

外径φ1mm程度の複合型光ファイバースコープは、狭い領域へのアクセスが可能のため、末梢肺野までの挿入と正確な誘導、観察、適切なレーザー照射が行える新たなレーザー治療装置であると期待している。本ファイバースコープを使用したPDTの安全性、治療効果を検証するため、臼田先生にレザフィリンを投与した豚の肺に対してファイバースコープを挿入、画像観察、レーザー照射を実施頂いたところ、肺中心部及び末梢部ともに鮮明な画像を捉えながら、レーザー照射が可能であることが確認できた。また、照射7日後に肺を摘出して、PDT

による壊死範囲を病理学的に検討して頂いたところ、複合型光ファイバースコープによる PDT は安全に施行可能で、肺末梢に 10~20mm の壊死組織を形成することが確認でき（図 2）、本装置の有用性を示すことができた。

このような背景を下に、平成 25 年 9 月、原子力機構認定ベンチャー企業として『株式会社 OK ファイバーテクノロジー』を発足させた。ベンチャー設立の指示を受けてから 10 年近く経ってやっと達成することが出来た。本ベンチャー企業は、原子力機構から複合型光ファイバー技術の特許実施許諾を頂き、本技術を基にした様々な産業及び医療機器の製造・販売を行うことを目的にしている。現在、本ベンチャー企業にて末梢肺癌治療に適応可能な PDT 装置を試作し、臼田先生を中心に、日本医科大学、東京医科大学、国立がん研究センター、旭川医科大学にて臨床研究に取り組んで頂いている。今後、有効な臨床結果が出ることを切に願っている。

こうした一連の研究開発は、原子力及び核融合炉の研究開発から生まれた複合型光ファイバー技術をそれとは大いに異なる医療分野へ応用しようとするものである。しかし、人体の狭隘部分を検査治療する本技術開発は、必ず原子力機器の保守保全技術向上にも還元されると考えている。

私たちは複合型光ファイバーの①細径化、②高解像度化、③多機能化を中心とした研究開発を行いつつ、各領域に特有であり、かつ、コアとなる共通技術の研究開発を進め、本報でご紹介した医療領域以外にも、脳外科、産婦人科⁷⁾、心臓血管外科、消化器内科、泌尿器科などに並行して低侵襲レーザー治療器への適用を検討している。今後も引き続き医療分野への応用を推進し、医療と原子力技術の双方の高度化に貢献したい。

文 献

- 1) 岡 潔：レーザー研究. 31: 612-617, 2003
- 2) K. Oka, et al.: Advanced Robotics 16: pp.493-496, 2002
- 3) T. Seki et al.: MITAT 18: 350-355, 2009
- 4) K. Oka et al.: MITAT 19: 94-99, 2010
- 5) H. Yamashita et al.: JJSLSM 33: 122-130, 2012
- 6) K. Oka et al.: Surgical Endoscopy 25: 2368-2371, 2011
- 7) H. Shigetomi et al.: JJSLSM 33: 131-135, 2012

図 1. 複合型光ファイバースコープ (外観と先端部)

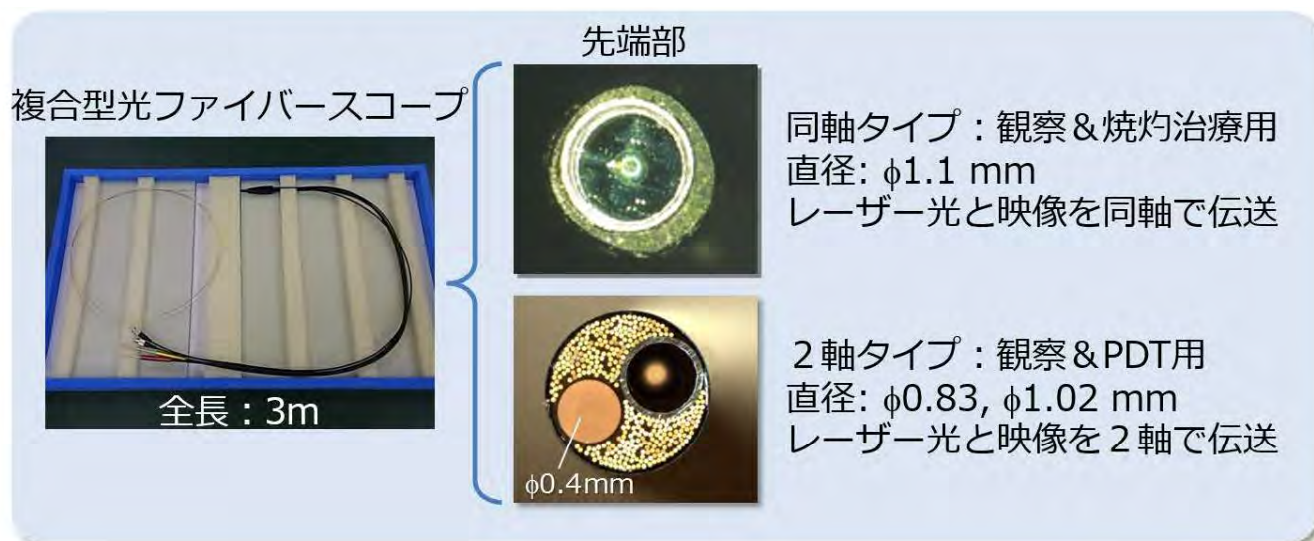
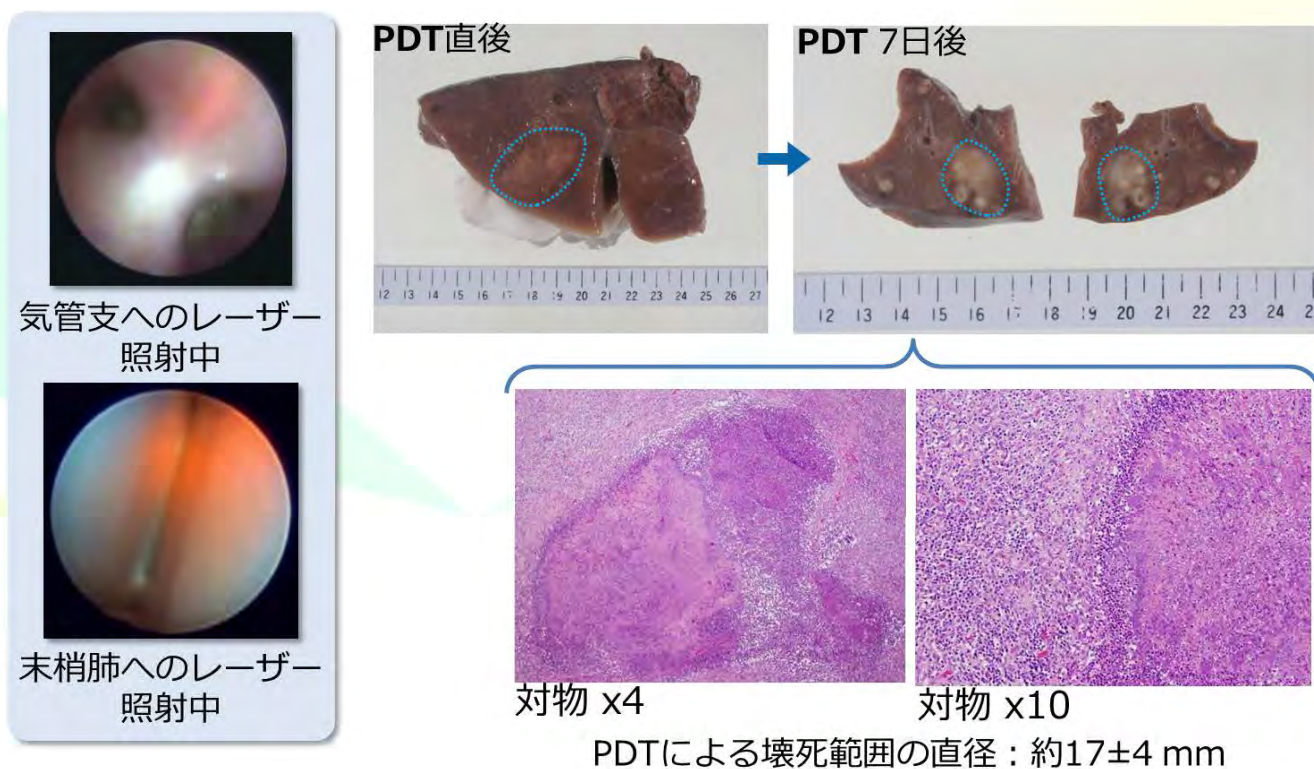


図 2 (写真提供元：白田実男先生)



[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.13 JUNE 2015

Contents

- 特別寄稿 金田 明 ... 2 ページ
 ‘PDレーザ’に夢を託して 『開発の経緯、反省と今後の展開について』
- 第 25 回日本光線力学学会学術講演会 開催案内 古川 欣也 ... 4 ページ
- 今後の学術大会開催予定 ... 4 ページ
- 関連学会開催予定 ... 5 ページ
- 事務局からのお知らせ ... 9 ページ
- 編集後記 中村 哲也 ... 10 ページ

特別寄稿

‘P D レーザ’に夢を託して 『開発の経緯、反省と今後の展開について』

金田 明

はじめに

光線力学的療法（PDT : Photodynamic therapy）は、JPA News Letter No. 9 で紹介されたように、肺がんを中心とした臨床研究で優秀な治療成績を収めた。そして、その将来に対する期待感から第二世代の光感受性物質とレーザー光源に目が向けられ、学会を中心に熱く論じられるようになった（1990 年当時）。

第二世代としての課題は、光感受性物質においては副作用（日焼け）が少ないこと。レーザー光源においては小型、軽量、安価であり、そのキーデバイスとして半導体レーザーが注目されるようになった。そんな最中に PDT に出会い、‘P D レーザ’（パナソニック、現パナソニックヘルスケア）の開発に携わった一技術者として、開発の経緯と反省を踏まえ、今後の可能性について述べてみたい。

1. ‘P D レーザ’開発の経緯

1.1 PDT との出会い

私が PDT と出会ったのは、1990 年の金沢におけるレーザー医学会の学術大会であった。当時のレーザー医学会は『PDT 一色』の感があり、どの会場を覗いても新光感受性物質の（PH-1126 など）吸収波長特性が示され、その可能性が熱く論じられていた。

その後、東京医科大学の先生方との出会いがあり、PDT のがん治療に対する臨床的価値に加えて、動物実験段階ではあったが、動脈硬化治療やリウマチ治療への可能性が示されつつあることを知り、そのポテンシャルの大きさに鼓動の高まりを感じたものである。

その特徴を整理すると

- ①活性状態にある細胞に、より多くの光感受性物質が取り込まれる。
- ②繰り返し治療が可能である。
- ③治療部位の組織形態が温存される。
- ④体力のない老人にも治療が可能。

以上であるが、特に活性状態にある細胞について説明を加えると、がん細胞がその代表であり、すさまじい勢いで増殖を繰り返している。さらに、リウマチにおけるパンススや各炎症部位の中心的細胞（特にマクロファージ）は活性状態にある。PDT によりこれらに選択的ダメージを与えることができれば、多くの疾患治療が可能と考えられ、それが動脈硬化治療やリウマチ治療で実証されたことの意味は大きかった。

1.2 第二世代として期待される半導体レーザーと光感受性物質の実態

さて、PDT に使用される光波長は、どの波長でも良いというものではない。深達性の観点から、酸化ヘモグロビンの吸収帯域を避けたところ（600 nm から 680 nm にかけて急激に減衰する）が望ましい。一方、半導体レーザーは技術革新の最中にあったが、1991 年当時の実力としては、波長、出力共に即採用といえるレベルにはなかった。

半導体レーザーの実力：波長：680 nm、出力：10 mW（要求は 100 mW 以上）

光感受性物質の吸収波長

第一世代の薬剤 フォトフリン：630 nm

第二世代の薬剤 PH-1126 : 652 nm
 // NPe6 : 664 nm
 // m-THPC : 652 nm

以上の内容であり、半導体レーザーの開発なくして選択の余地がないというのが実態であった。

1.3 半導体レーザー光源の開発

このような大きな課題がある中、92年の4月に東京医科大学から半導体レーザー光源の開発要請を受け、同7月に試作器の搬入という驚きのスケジュールで要請に応えた。これを可能にしたのがパナソニックの光半導体研究所（当時）による半導体レーザー素子の開発で、波長、出力、信頼性共に世界最高レベルの半導体レーザーを提供して頂いた。

因みに、試作器の仕様は、波長：664 nm、パワー：100 mW であり、必然的に光感受性物質としてのパートナーは NPe6（レザフィリン；Meiji Seika ファルマ株式会社）となった。その後、93年10月には出力を 500 mW まで高めることができ、学会展示を行うとともに治験の準備が始まった。

1.4 治験の推進とその後の臨床研究・医師主導治験

最初の治験は、東京医科大学の指導の下、早期肺がんを対象に Meiji とパナソニックの共同治験としてスタートした。この治療成績は、著効率として 84.2%を得、下表に示す通り 2004 年 1 月に薬事承認を得た。

この承認を契機に、我々が想定していなかった領域における臨床研究が始まり、それが医師主導治験となり、高い評価を得て薬事承認に至った。その概要を下表に示す。

治療対象	治験開始	薬事承認	治験開始から承認までの期間
早期肺がん	1995 年 4 月	2004 年 1 月	8 年 9 ヶ月
原発性悪性脳腫瘍	2009 年 3 月	2013 年 9 月	4 年 6 ヶ月
局所遺残再発食道がん	2012 年 11 月	2015 年 5 月	2 年 6 ヶ月

* 治験開始から薬事承認までの期間が大幅に短縮されていることは、喜ばしいことである。

2. 成果と反省、そして新たな展開に向けて

企業人としての使命は、お客様（患者様）満足度を高めることにある。そして、その証としての利益は企業存続上必要なものと教えられてきた。この観点から‘PD レーザ’開発について自己評価すると、企業が推進した早期肺がん治験の後、医師主導治験の推進が 2 件あったことは、医療現場から必要な治療方法として評価頂いての結果と受け止めている。その反面、企業自らが治験推進できない現実を厳しく受け止めなければならない。その背景には、‘PD レーザ’の販売が伸び悩んでいる事実があり、販売を含めた全ての責任が‘PD レーザ’開発者にあると痛く反省している。

では、これから PDT はどうなっていくのか、大変気になるところであるが、‘PD レーザ’の開発以降、生活習慣病関連疾患の治療研究に携わってきた経験から、PDT の販売も含めた将来像について述べてみたい。

生活習慣病といえば、糖尿病や動脈硬化が代表的疾患である。例えば、動脈硬化巣は泡沫細胞化したマクロファージで構成されている。一般的に、マクロファージの寿命は数ヶ月といわれており、自然死による動脈硬化巣の退縮を期待したいところであるが、何故か退縮することなく生き続けている。そのメカニズムについて説明すると、マクロファージはスカベンジャー受容体により酸化 LDL を取り込む。酸化 LDL は、分解されオキシステロールとなり、核内受容体である LXR/RXR (liver X receptor/retinoid X receptor) を活性化させ、AIM (apoptosis inhibitor of macrophage) を産生させる。そして、この AIM を自らの受容体である CD36 により取り込むことでア

ポトーシス抵抗性を獲得し不死化するといわれている（東大：新井、宮崎）。この不死化が慢性炎症となり、動脈硬化巣の病態増悪に加担している。この病態に対して PDT を施行すると、不死化した泡沫細胞にのみダメージを与えてアポトーシスを誘導し、動脈硬化巣を除去することができる。

この夢のような治療方法は、東京医科大学、杏林大学そしてパナソニックの共同研究で 20 年も前に確認されている。

糖尿病についても同様に、肥大化した脂肪組織にマクロファージが浸潤してくると炎症が惹起され、それぞれの細胞から放出される飽和脂肪酸や TNF- α が脂肪毒性として全身に回り、インスリン抵抗性や局所に炎症を起して糖尿病を悪化させていることが分かっている。ここに PDT を施行することで、不死化したマクロファージの死滅が可能であり、肥大化した脂肪細胞の周辺血管の閉塞により脂肪細胞の死滅も可能と考える。

このように、大半の疾患において悪役を演じているマクロファージに対して選択的ダメージを与えることができる PDT は、多くの疾患に対する治療の本命になる可能性がある。

さらに、がんを目を向けると、最近のがん幹細胞が話題を集めている。がん幹細胞はがん組織と正常組織の間に潜み、『正常細胞風』を装っていることから抗がん剤等の効果が及ばないと言われている。そこで PDT が登場するわけであるが、当該 PDT によるがん治療のメカニズムは、主にがんの栄養血管を閉塞させることによりがんを死滅させている。従って、がん細胞だけが死滅するのではなく、がん周辺の血管や正常細胞にもダメージが及んでいる。この治療メカニズムを活用すれば、がん幹細胞の治療が可能になるのではと期待している。

いずれにしても、まだまだ臨床応用の可能性が残されており、薬ではできないことを平然となし得る魅力が PDT にはある。研究テーマとして『PDT とマクロファージ』に絞っただけでもわくわくするようなテーマがあり、医療貢献が可能と考える。そして、治療の位置づけとして、たくさんある選択肢の中の一つではなく、PDT でなくてはならない地位を確保することが必要で、これができるれば企業のモチベーションも向上するものと期待してやまない。

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.14 DEC 2015

Contents

- | | | | |
|------------------------|---|-------|--------|
| ・ 特別寄稿 | 化学放射線療法/放射線療法後の局所遺残再発食道がんに対する
救済光線力学的療法の開発について | 武藤 学 | 2 ページ |
| ・ 大会後記 | 第 25 回日本光線力学学会学術講演会 | 古川 欣也 | 6 ページ |
| ・ 今後の学術大会開催予定・関連学会開催予定 | | | 7 ページ |
| ・ Topics | 肺癌治療における光線力学的治療(PDT)の役割 | 臼田 実男 | 8 ページ |
| ・ 事務局からのお知らせ | | | 10 ページ |
| ・ 編集後記 | | 中村 哲也 | 12 ページ |

特別寄稿

化学放射線療法/放射線療法後の局所遺残再発食道がんに対する 救済光線力学的療法の開発について

京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座 武藤 学

はじめに

化学放射線療法/放射線療法後の局所遺残再発食道がんに対する救済光線力学的療法(photodynamic therapy: PDT)の医師主導治験を実施し、平成 27 年 5 月 26 日に薬事承認を得ることができたが、実際の医療の現場に届けるためにはさらなるハードルがあった。医師主導治験の実施から、臨床現場に届けるための過程について、経験者としてその経緯を伝えるとともに、今後医療開発を目指す先生方の参考になればと期待する。

1. 食道がんに対する治療

食道がんに対する治療には、内視鏡治療、外科手術、化学療法、放射線療法があり、わが国においては、日本食道学会による「食道がん診断・治療ガイドライン」、世界的には NCCN ガイドラインによって、臨床病期別に治療アルゴリズムが推奨されている。内視鏡治療は、粘膜固有層にとどまる早期がんが適応になり、臓器転移を有さない進行がんの場合は、5FU+CDDP による術前化学療法後の外科手術が標準治療である。一方、臓器転移を有さない場合でも、食道原発巣が周囲臓器に浸潤した場合 (T4 がん) または臓器機能や合併症により手術が出来ない場合、または手術を希望しない場合などは、5FU+CDDP による全身化学療法に放射線療法を加えた化学放射線療法(chemoradiotherapy: CRT)が行われる。臓器転移を有する場合は、根治性が著しく落ちるため、基本的には緩和的な抗がん薬治療の適応になる。

2. CRT 後の救済治療

食道がんに対する CRT は高い奏効率を示す一方、局所の遺残や再発が高く、治療不応例に対する救済治療の開発が急務とされている。がん病巣が粘膜下層にとどまる臨床病期 I の表在性食道がんにおいては、いったんは 90%以上が CRT で完全にがんが消失(complete response: CR)するが 20-30%で再発を来すため、5 年生存割合は 70%台と他の消化管がん(胃がん、大腸がんでは 90%以上)に比較して予後が悪い。さらに進行食道がんに対する CRT では、約 2/3 の症例では一度は CR になるが、そのうちの約半数は再発するため最終的には約 2/3 の症例が何らかの救済治療が必要になる。根治目的の救済治療として、一般的に手術が行われるが、術後合併症の発症頻度が高く、手術関連死が 10-15%と報告されており、安全な治療とはいえない。また、抗がん薬による治療では根治は期待出来ない。

3. CRT 後の救済治療としての PDT の応用

食道がんに対する CRT によって放射線照射野内のリンパ節転移巣が CR になれば、そこからの再発はわずか 1%程度であることを、われわれは見いだしていたため、遺残再発の中でも、食道原発巣だけの再発症例の場合は、局所治療だけでも根治が期待出来るのではないかという発想に至った。まず、CRT 後の遺残再発が粘膜固有層にとどまる症例に対して、救済治療として内視鏡的粘膜切除術(endoscopic mucosal resection: EMR)を行い、5 年生存率が 49.1%期待出来ることを明らかにした(*Gastrointest Endosc*, 58:65-70, 2003, *Endoscopy* 40:717-21,2008)。CRT 後の遺残再発病変はその増殖速度が速く、1・2 ヶ月も経過をすると治療前のような大

きな腫瘍に戻ってしまうことをしばしば経験していたため、いかに浅い段階で遺残再発病変を発見するかが救済治療の鍵を握ることになる。次に、EMR では対応できない粘膜下層までの遺残再発病変に対して、ポルフィマーナトリウム（フォトフリン）PDT の救済治療の開発を獨協医科大学の中村哲也教授のご指導を賜りながら行ってきた。とくに、国立がん研究センター東病院の矢野友規先生とともに行った第 II 相試験では、CR 割合 76%、3 年生存率 45% の良好な成績を得ることができ、救済治療としての PDT の可能性を強く示唆する結果が得られた (*Int J Cancer* 131:1228-34, 2012)。しかしながら、第一世代のフォトフリン PDT は、日光過敏症の発生が多いことと使用するエキシマダイレーザーが製造販売中止になることから、救済 PDT の開発は第二世代の PDT を用いた開発が余儀なくされた。

4. レザフィリン PDT を用いた救済治療の開発

第二世代 PDT の光感受性物質であるタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）は、日光過敏症の発生が少なく、使用するレーザー機器も小型・軽量化されているため第一世代の PDT と比較しメリットがある。われわれは、食道がんに対する CRT 後の遺残再発症例に対するレザフィリン PDT を臨床応用するために、食道がん細胞における有効性 (*PLoS ONE* 9(8):e103126, 2014) と大型動物における安全性を明らかにした (*PLoS ONE* 7(6):e38308, 2012)。

さらにわれわれは、食道がんに対する CRT または放射線治療 (RT) 後の遺残再発症例に対するレザフィリン PDT の推奨レーザー照射エネルギー密度を明らかにする目的で、第 I/II 相臨床試験 (UMIN 試験 ID: UMIN000003970) を全国 6 施設で実施した (京都大学病院、国立がん研究センター東病院、兵庫県立がんセンター、大阪府立成人病センター、静岡がんセンター、名古屋市立大学附属病院)。第 I 相部分では、用量制限毒性 (dose-limiting toxicity: DLT) を主要エンドポイントに設定して実施した。DLT は、モルヒネを必要とする 4 日以上疼痛、CTCAE v4.0 の Grade2 以上の発熱が 4 日以上、外科的処置または経静脈栄養を要する食道瘻・狭窄、輸血/IVR/外科的処置を要する食道出血とした。レザフィリンの投与量は早期肺癌での承認用量である 40 mg/m² に固定し、PDT 半導体レーザーの照射エネルギー密度を、レベル 1 (50 J/cm²)、レベル 2 (75 J/cm²)、レベル 3 (100 J/cm²) まで漸次増量し検討した。各レベル 3 例、計 9 例が登録され (全例男性、年齢中央値: 72 歳)、レベル 1~3 のいずれにおいても DLT となる有害事象は発生しなかった。また Grade2 以上の有害事象も認めなかった。9 例中 5 例 (56%) が CR となった (T1 (粘膜下層までの遺残) では 6 例中 4 例 67%、T2 (固有筋層までの遺残) では 3 例中 1 例 33%)。この結果、食道における推奨レーザー照射エネルギー密度は 100 J/cm² と決定した。また、第 I 相試験であるが、先述のフォトフリン PDT の報告と比較して、遜色ない CR 率が得られ有望な方法と考えられた。第 I 相試験に引き続き、同様の対象にてレーザー照射エネルギー密度を 100 J/cm² に固定した第 II 相臨床試験を実施した (予定登録数 10 例)。

第 I 試験において 100 J/cm² 照射した 3 例を含めた全 13 例において、局所治療効果の成績は、13 例中 7 例 (53.8%) が CR となった。発現した有害事象は全て Grade 1 または Grade 2 で、特に問題となる有害事象は認められず、高い有効性と安全性が示唆された。

5. レザフィリン PDT による救済治療の薬事承認を目指して

これまでの良好な成績をもとに、一般臨床でも使用できるように薬事承認を目指した医師主導治験を、厚生労働科学研究費補助金「医療技術実用化総合研究事業」、京都大学医学部付属病院「流動プロジェクト」の中で、平成 24 年度から全国 7 施設 (先述の 6 施設 + 長崎大学病院) で開始した。医師主導治験の実施にあたっては、京都大学医学部付属病院臨床研究総合センター (iACT) の支援を受けて行った。平成 24 年 9 月に治験届けを提出し、平成 24 年 11 月には第一例目を登録した。主要評価項目は、組織学的にも癌の遺残のない原発巣の完全奏効 (local-complete response: L-CR) とした。平成 25 年 12 月に目標症例数である 25 例を登録した (登録症例は

26 例)。最終解析結果で、L—CR は、88.5% (23/26) と極めて高い有効性を示すことができた。また、重篤な有害事象は発生せず、高い安全面性を示すことができた。

医師主導治験の結果を総括報告書としてまとめ上げ、申請者である Meiji Seika ファルマ社（レザフィリン）、パナソニックヘルスケア社（PD レーザ）がそれぞれ平成 26 年 9 月 22 日、10 月 1 日に薬事承認申請を行った。PMDA による GCP 信頼性調査も問題なくクリアし、薬剤および機器ともにもオーファン指定を受けることができたこともあり、わずか 8 ヶ月という短期で平成 27 年 5 月 26 日に薬剤と機器の同時承認を受けることができた。

6. 救済治療としてのレザフィリン PDT の実臨床での使用を目指して

薬事承認を受けても、すぐに臨床現場では使用できない。医薬品の場合は、「医療用医薬品の薬価基準収載等にかかる取り扱い、医政発 0210 第 3 号」により、60 日以内（遅くてオーエム 90 日以内）に薬価収載がされ、3 ヶ月以内に製造販売される過程を経て、実臨床で保険診療として使用できる。今回のレザフィリンは、すでに早期肺がん、脳腫瘍で薬価が決まっているため、これらの手続きを経ずに臨床で使用できることになる。

一方、医療機器の場合は、薬事法の承認または認証を受けた医療機器を保険適用させるために、製造販売業者がその医療機器が該当する決定区分に対する所定の保険適用希望書を厚生労働省医政局経済課まで提出し、保険診療で使えるための手続きが必要となる。PDT の場合は、薬剤と医療機器のセットで治療を行うため、医療機器が保険でみとめられなければ実臨床では使えないことになる。今回の PD レーザは医療機器としては、肺がん領域で認められているが、臓器が異なるため、新たに保険適応が認められなければ保険診療では行えないことになる。さらに、新しい医療機器の場合、その使用にあたりトレーニング講習会を開催して術者を認定する作業や、それに使用するテキストの作成も必要になる。実際には、講習会は薬事承認後にしか実施できないため、薬事承認を待ってから準備をしていては、さらに時間がかかることになってしまう。

そこでわれわれは、企業からの薬事承認申請から薬事承認までの期間（通常約 1 年）を活用して、産業総合研究所の医療機器開発ガイドライン策定事業に従って、トレーニング講習会の準備と使用するテキストの作成を治験責任医師が中心になって進めた。また、この講習会開催に当たっては、関連する学会の承認をうけて行う必要があるため、薬事承認後に日本光線力学学会理事会（平成 27 年 7 月 10 日）、日本レーザー医学会理事会（平成 27 年 8 月 10 日）、日本食道学会理事会（平成 27 年 7 月 1 日）での審議を依頼し、承認していただいた。

7. 救済治療としてのレザフィリン PDT の診療報酬点数（暫定）

実臨床で、保険医療として救済 PDT を行うためには最終的に臨床報酬点数がつかなければ医療機関の持ち出しになるばかりか混合診療になってしまうため、医療現場での普及の妨げになる。そのため、日本レーザー医学会を通して外保連から、暫定的な診療報酬点数を申請する必要がある。幸い古川欣也理事長の計らいで、速やかに要望書を申請することが出来たが、その審査結果は、「食道ステント術 6300 点」で算定するようにという悲惨な結末になった。従来の光線力学的療法の診療報酬点数が、11,490 点であることを鑑みると、極めて低い点数に抑えられてしまったことに憤りを隠せない。救済 PDT を行うためには、狭い管腔でかつ蠕動運動を伴う食道内で標的を絞って確実にレーザー照射をする高い技術を要するばかりか、医師、看護師、技師などの人的資源、さらにはレーザー機器、遮光スペースなどの医療資源の投資が必要になる。さらに、救済手術をすれば、極めて重篤な合併症を起こす可能性や致命的になる可能性もある集団であり、症例を絞る必要があるにしても、CR 率 88.5% と極めて高い有効性を示す治療は、医療費の削減にも繋がる可能性さえある。そのような状況の中、極めて低い診療報酬点数に抑えられ、暫定的とはいえ医学的には全く関連性のない項目に指定されてしまったのは、日本発の革新的医療技術開発を行ってきた立場としては非常に残念である。このままでは、医療機関がこの技術を導入することは採算性の面で合わないことから、医療現場から消滅していくのではと危惧せざるを得ない。平

成 28 年の診療報酬本改正では、正当な評価を受けることを期待してやまない。

幸い、首相官邸の健康医療戦略推進本部における昨年度の医療機器開発推進分野での「オールジャパンでの医薬品創出」の成果として、本治験の成果が唯一取り上げられ、首相官邸健康医療戦略推進本部 HP に掲載されていることは、一縷の望みといえよう。

https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouryou/suisin/suisin_dai9/sankou2.pdf

8. おわりに

化学放射線療法/放射線療法後の局所遺残再発食道がんに対する救済 PDT の開発を行い、薬事承認までたどり着くことができた。これは、私個人のみではなし得ないことであり、本治験に多大なご協力を賜った iACT の関係者、治験責任医師の先生方、各医療機関のスタッフ、治験薬／治験機器提供者の関係者、関連学会の理事長はじめ理事の先生方、そして、治験に参加してくださった患者さん、そのご家族の皆様がこの場を借りて深謝したい。

[トップページへ戻る](#)



12 月の風物詩「神戸ルミナリエ」 by Tetsuya Nakamura

Topics

肺癌治療における光線力学的治療(PDT)の役割

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器外科学分野

白田 実男

1. 肺癌の動向

我が国における肺癌死亡者数は、増加傾向の一途をたどり年間 10 万人に迫る勢いである。喫煙率は、減少傾向にあるがまだまだ増加傾向は続くと予測されている。この数は、がん死亡者数のおよそ 1/4 を占め、肺癌治療の難しさを示している。特に超高齢化社会を迎えるにあたり、今後 10 年間に肺癌外科治療も変化していかざるを得ない。超高齢者は、肺気腫、間質性肺炎など様々な併存疾患を有し、肺機能の温存という観点から治療戦略を講ずる必要がある。このため、今後の肺癌治療において PDT は、大変重要な役割を果たすことが期待される。①肺癌手術症例のうちある程度の割合を占める末梢型早期肺癌に対する根治的療法、②気道狭窄症状を呈する肺癌症例に対する QOL 改善、以上の 2 つの治療法の確立、ガイドラインに向けた取り組みが肺癌に対する PDT の課題である。

2. 末梢型肺腺癌に対する PDT 開発の背景

現在、肺癌に対する手術は年間、約 35000 例施行され、約 80%は末梢型肺癌とよばれている。手術例の約 60%は 30mm 以下の肺癌が対象である。肺癌切除材料を用いた検討から上皮内腺癌(adenocarcinoma in situ: AIS)という新たな組織学的分類が生まれ、切除することで 100%根治可能であることがわかってきた。こうした手術治療成績良好な肺腺癌に対して「切らずに治す」ために経気管支的に PDT を施行することを目標としている。これを可能にするためには、2 つの課題が必要である。まず 1 つは、従来の気管支鏡、細径気管支鏡でも末梢型肺癌を内視鏡的に観察することは不可能である。また、小型肺癌を X 線透視で確認することも困難である。そうした病変に対して正確に適切にレーザープローブを誘導することが必要である。三次元 CT、バーチャル画像等によるシミュレーションソフトの開発、および肺野末梢病変を超音波画像で観察する技術の確立により、末梢病変に対する経気管支的アプローチ方法が確立されつつある。2 つ目の課題として、経気管支的に末梢病巣に誘導することが可能なプローブが必要である。末梢肺に誘導できる細さと解剖学的に挿入するのが難しい部位へのアクセス可能な flexibility が必要である。その候補として現在、開発中なのが(独)日本原子力研究開発機構で開発された直径 1.0mm の複合型光ファイバーである。そこで、末梢小型肺癌に対して複合型光ファイバーによる PDT を行う臨床試験を進めている。早期胃癌のように「手術から内視鏡治療へ」変遷していくことは、超高齢化社会における肺癌治療戦略上、必然の流れではないかと考えられる。

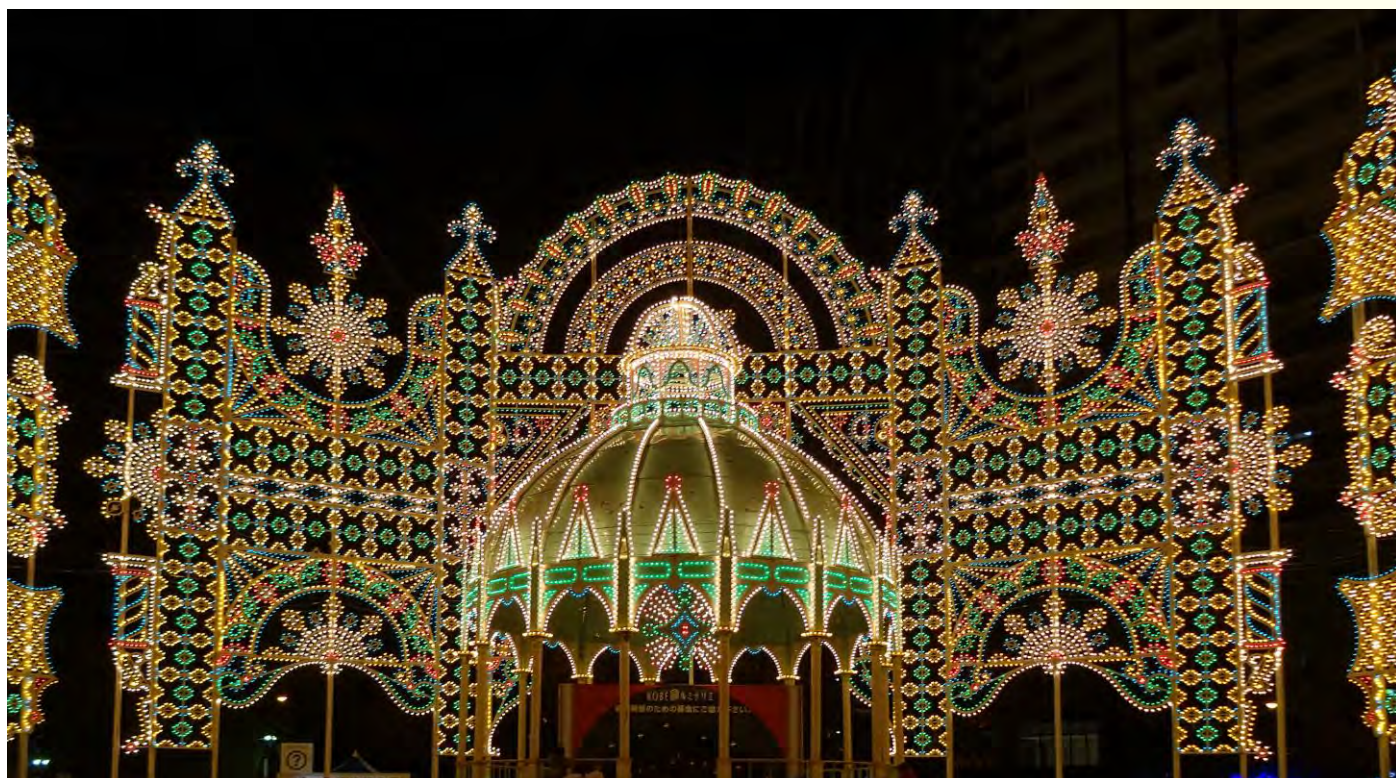
3. 気道狭窄を来す進行肺癌に対する PDT

進行肺癌に対する PDT は、2010 年 4 月から保険診療で行うことが可能になった。進行肺癌、とくに気道を閉塞する腫瘍に対して緩和目的に PDT を施行し、気道を開大することが期待される。Diaz-Jimenez らは、気道狭窄をおこしている肺癌に対してフォトリソグラフィーを使用する PDT と高出力レーザーである Nd-YAG レーザーで焼灼術を比較検討した。高出力レーザーによる焼灼は、物理的に閉塞、あるいは狭窄している腫瘍をすぐに蒸散してしまうため、気道狭窄症状は、すぐに改善される。一方、低出力レーザー治療である PDT は、腫瘍が退縮し、気道開大するまでに数日を要する欠点があるが、再狭窄までの期間が Nd-YAG レーザー治療よりも数か月長く、

生存期間も長かったと報告されている。また、Furukawa らは、258 例の進行肺癌による気道狭窄に対して 81 例にフォトフリン PDT、177 例に Nd-YAG レーザーによる焼灼を施行した。Nd-YAG レーザー治療では、肺炎、出血、穿孔などの合併症を起こしたが、PDT では重篤な合併症をみとめず、安全に施行することができ、進行肺癌に対する PDT の有用性を示している。しかし、これらの報告は、すべてフォトフリンを用いた PDT の報告であり、レザフィリンを用いた進行肺癌に対する比較試験がないこと、レザフィリンの添付文書の改訂がなされていないこと、病巣に対してレーザー照射量などが決まっていないことなどの問題点があげられる。最近、気道狭窄を伴う進行肺癌に対するレザフィリンによる PDT の報告が鶴岡らによって報告された。右肺癌のために右肺上葉切除後に右主気管支に結節性の再発による気道狭窄に対して、レザフィリンによる PDT を施行し、気道狭窄による呼吸苦症状が改善され、化学療法が可能になった。進行肺癌に対する分子標的治療薬などの薬物療法、免疫療法などが大いに進み、肺癌患者さんの生存率は著しく改善されている。そのため、患者さんの QOL をいかにして維持するかということが大変重要である。そのため、気道狭窄症状などの改善目的に PDT の役割はさらに大きくなると期待される。

現在、実際の臨床現場では、進行肺癌に対する保険適応はされたものの、レザフィリンと PD レーザの添付文章改訂がなされていないため、適応外使用の申請が必要である。今後は、添付文章改訂のための取組が必要である。また、今後、複数の施設でレザフィリン PDT が施行され、臨床データを集積し、安全に施行するためにガイドラインの作成などが必要である。

[トップページへ戻る](#)



12 月の風物詩「神戸ルミナリエ」 by Tetsuya Nakamura

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.15 MAY 2016

Contents

- 特別寄稿
光線力学療法機器の国際標準化についての現状報告
岸本 眞治 ... 2 ページ
- 第 26 回日本光線力学学会学術講演会 開催案内
坂本 優 ... 6 ページ
- 今後の学術大会開催予定 ... 8 ページ
- 関連学会開催予定 ... 9 ページ
PDT 講習会開催予定
- 事務局からのお知らせ ... 10 ページ
- 編集後記
中村 哲也 ... 11 ページ

特別寄稿

光線力学療法機器の国際標準化についての現状報告

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

岸本眞治、生田聡子、川瀬悠樹、村垣善浩、伊関 洋

1 はじめに

光線力学療法：PDT (Photodynamic Therapy)は光感受性薬剤と光の組み合わせによる複合治療法で、日本が研究を牽引し優れた成果を得てきた経緯がある。しかし医学的な進展に比べて、機器の普及は十分とは言い難い状況であった。この原因は、「薬剤を併用する治療機器」の製品認証に使用できる国際規格が存在しないため、製品化が些か困難で企業が参画しづらいことにあると判断した。そこで本学が取り組んでいる「先進医用機器の国際標準化を日本主導で推進し、我が国の医用機器産業を支援することにより、さらに新たな医用技術の研究開発に資する研究活動」の一環として“光線力学療法機器の国際標準化”を推進している。本報告では規格開発の着手から現在に至る状況を報告し、日本発の医療を世界に展開することに尽力されている先生方のご参考としたい。なお該規格は審議が進みドラフトが非公開のステージにあるため、詳細を報告できないことをご容赦願います。

2 医用機器分野における国際規格とは

国際規格とは、工業製品の品質、性能、安全性、さらに試験方法や管理方法などを、科学的根拠に基づいて国際的な団体で審議を重ねて制定するものである。さらに今までに制定された色々な国際規格との整合が求められ、定期的に改訂し有用性を持続させることが必須である。医用機器の事案では、医療の効果と質、患者や操作者の安全を担保することを規定し、新しい医療に対応し順次新規格の策定と既存規格の改訂が進められている。

規格策定において電気関連分野を国際電気標準会議：IEC (International Electrotechnical Commission) が担当し、それ以外工業分野を国際標準化機構：ISO (International Organization for Standardization) が分担している。そしてこれらの IEC 規格、ISO 規格は翻訳されて日本工業規格：JIS (Japanese Industrial Standards) として薬事認証などに活用され、国際整合が図られている。

3 PDT: 光線力学療法 機器の国際標準化の経緯

前述のように PDT の普及のためにはメーカーが製品認証に活用できる PDT 機器の個別安全規格が必要であると判断し、2012 年度に経済産業省の国際標準に関する研究助成事業により規格策定の可否と有用性を調査し、この成果をもとに 2013 年 4 月に“平成 25 年度工業標準化推進事業委託費（戦略的国際標準化加速事業（国際標準共同研究開発事業：光線力学療法に関する国際標準化））”として IEC/SC62D(医用電気機器安全を審議)において策定着手した。2014 年 11 月の IEC/SC62D ニューオルリンズ会議にて新規格の策定提案をプレゼンテーションし（図 1）、2015 年 1 月 30 日の NP（新規格提案）投票で多数の賛成と審議参加国を得て、IEC 60601-2-75 Ed. 1.0 Medical Electrical Equipment - Part 2-75: Particular requirements for the basic safety and essential performance of photodynamic therapy and photodynamic diagnosis equipment [光線力学療法機器の基本性能と基礎安全に関する規格]として国際審議を開始した。



(図1 ニューオルリンズでのプレゼンテーション)

さらに審議団体として IEC/SC62D/WG33 (第 33 ワーキンググループ) が発足し、2015 年 7 月にプラハで第一回の国際会議 (図 2) を開催して NP 投票時に添付した WD (ワーキングドラフト) への各国コメントを審議した。

しかしプラハ会議では、“医用機器の個別安全規格は臨床にも適用される筈だ。自分の医療行為が妨げられるのでこの規格は廃案にすべきだ”との錯誤による強硬な反対意見で審議が紛糾した。これに対し、“医用機器の個別安全規格は企業が製品認証に利用するもので医療行為は規制しない”との説得につとめ、全コメントを審議完了した。



(図2 プラハでの第一回国際会議)

この審議結果をドラフトに反映させて同年 9 月に CD (審議用正式ドラフト) を発行し、11 月に各国からコメントを募った。この CD コメントには反対意見が多かったのが賛同国委員とコンタクトして状況を調査したところ、日本案に反対する個人が、“よろしくない規格提案なので廃案にすべきである”とのネガティブキャンペーンを行っていることが判明した。これに対し日本委員会は主要国委員を順次訪問し、この規格の必要性等を説明し、各国のコメントを事前に討議して対応案を抽出した。

2016 年 2 月にサンフランシスコで第二回の国際会議を開催し、CD への各国コメントを審議した。この会議は事前に各国の主要委員と討議を続けたことにより非常に順調に進捗を得て、全ての厳しい技術コメントを日本に不利とならない内容とするように審議完了できた。特に他の医用機器規格では記載されていない場合が多い「基本性能の記述」を重点審議し、医用機器規格としての有用性を大いに向上させた。

この第二回の国際会議の審議結果を反映した CDV（投票用ドラフト）を 4 月に発行し、各国の確認を求めている。特に技術的なコメントはないと推定しており、本年の夏には FDIS（国際規格としての最終投票ドラフト）を発行し、2017 年の初頭に規格成立が見込まれる。

さらに本規格は、初めての“薬剤を併用する治療機器の規格”であり各国の注目度が非常に高い。また現存するレーザ医用、美容機器の個別安全規格である IEC 60601-2-22 Ed. 3.1 との整合と役務分担が非常に重要であり、該規格の改訂審議にも参画し賛同国の確保に努めている。

4 まとめ

まだ策定途中であるが進捗を得るのに有効であった事項を列記すると、経済産業省の国家戦略事業としての活動が以下の効果を奏した。

- 菊地 眞先生、加藤治文先生、臼田実男先生、秋元治朗先生、岡本芳晴先生、橋新裕一先生、栗津邦男先生、荒井恒憲先生と医学、工学、レギュラトリーサイエンス等々多岐にわたる第一人者のご尽力を得て非常に強力な国内委員会を編成しドラフトを高レベルで推敲できた。
- 他国委員が参加する PDT 関連学会で研究発表を継続し日本の研究レベルの高さを知らしめ、さらに研究討議を通じて相互理解を深めた。同時に他国の研究動向等を把握しコメントの真意を理解することに資した。
- 国際規格策定に影響力を持つ他国の研究機関等を訪問し討議を重ね、日本案の有用性を示すとともに他国のコメントに対する落としどころを把握した。これにより参加国の信頼を得て、有利に審議運営ができた。

この IEC 60601-2-75 [光線力学療法機器の基本性能と基礎安全に関する規格] が早期に成立すると、製品認証を得るのが容易になり多種の PDT 製品が上市されと考えます。同時に PDT の適用が拡大し新知見を得る研究も増大し、良い意味での競争が始まり、PDT のさらなる躍進があると予想します。つまりこの規格で企業、医療施設の双方にメリットがあると確信しています。

本事業はゴール直前にありますが、今後とも気を引き締めて「日本が有利となる国際規格の成立」に邁進致します。皆様からのいっそうのご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

著者略歴

氏 名	所属・役職	主な経歴・実績など
岸本 眞治	先端生命医科学研究 所・リサーチアドバイ ザー	企業研究所において超音波工学、医用機器安全に関する研究と並行して知的財産権および国際標準化に従事し、現在も継続中。IEC の医用超音波、医用レーザ機器、光線力学療法規格の Expert（国際委員会審議委員）
生田 聡子	先端生命医科学研究 所／脳神経外科 助教	脳神経外科、医療情報システム、医療機器レギュラトリーサイエンスを研究。光線力学療法の臨床評価をおよび治験研究において特に臨床薬学的見地から脳腫瘍に対する光線力学療法の医師主導治験を推進し成果を得た。IEC の医用レーザ機器、光線力学療法規格の Expert（国際委員会審議委員）

- | | | |
|-------|--|--|
| 川瀬 悠樹 | 先端生命医科学研究
所 非常勤講師 | 企業研究所において医療機器レギュラトリーサイエンスおよび医用レーザの研究、特に光線力学療法機器の開発研究に従事し現在も継続。
IEC の医用レーザ機器、光線力学療法規格の Expert （国際委員会審議委員）として光線力学療法機器の個別安全規格のドラフトを執筆し他国委員の信頼を得ている。 |
| 村垣 善浩 | 先端生命医科学研究
所／脳神経外科・教授 | がん治療認定医。グリオーマの集学的治療、集束超音波を含めた精密誘導治療、脳神経外科学、医療情報システムに関する研究、スマート治療室の開発を牽引。
IEC の集束強力超音波治療の Expert （国際委員会審議委員）として、集束強力超音波治療機器の個別安全規格を日本が有利となる内容で成立させた。 |
| 伊関 洋 | 東京女子医科大学・早
稲田大学共同大学院
教授／先端生命医科
学研究所 非常勤講師 | 脳神経外科学、医療情報システム、医療機器レギュラトリーサイエンスを研究。村垣、生田と共に日本発の治療機器と薬剤を組み合わせた複合治療としてがんの新規局所治療、脳腫瘍に対する光線力学療法を、日本初の機器関係の医師主導治験として推進。
IEC の医用レーザ機器、光線力学療法規格の Expert （国際委員会審議委） |

[トップページへ戻る](#)

.....



JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.16 DEC 2016

Contents

- | | | | |
|-----------------------|------------------------|-------|-------|
| ・大会後記 | 第26回日本光線力学学会学術講演会 | 坂本 優 | 2 ページ |
| ・今後の学術大会開催予定・関連学会開催予定 | | | 3 ページ |
| ・Topics | 新規光感受性物質による次世代の光治療の可能性 | 片岡 洋望 | 4 ページ |
| ・事務局からのお知らせ | | | 7 ページ |
| ・編集後記 | | 中村 哲也 | 9 ページ |

Topics

新規光感受性物質による次世代の光治療の可能性

名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学、内視鏡医療センター
片岡 洋望

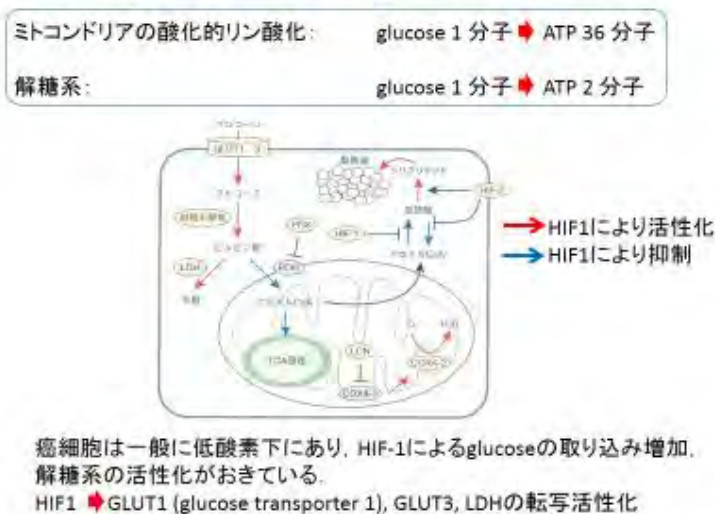
2015年10月、第2世代の Talaporfin sodium と PD レーザを用いた PDT が、化学放射線療法後の遺残再発食道癌に対し保険適応となった。京都大学の武藤 学先生と国立がん研究センター東病院の矢野友規先生を中心とした厚労省班会議の医師主導治験の予想を超える良好な成績 (局所完全奏効率 88.5%) が、これまでに有効な治療法の無かった再発食道癌の患者さんに、安全で有効な治療法を届けたすばらしい臨床治験であった。今後、本治療法が本邦のみでなく広く世界に普及することを願うと同時に、他の癌種への適応拡大がのぞまれる。

私たちは数年前から Talaporfin sodium の次の世代の PDT 開発を目指し、奈良先端科学技術大学院大学の矢野重信先生、大阪府立大学の野元昭宏先生、獨協医科大学の中村哲也先生らと基礎的な共同研究を行っている。

Warburg 効果とグルコース連結クロリン

癌細胞は ATP 産生効率の良いミトコンドリアを使用せず、効率の悪い嫌氣的解糖系を使用しエネルギーを産生している。その結果、癌細胞は正常細胞よりも多くのグルコースを細胞内に取り込み消費する。この事象は Otto Heinrich Warburg により 1956 年に Science 誌に報告され、今日 Warburg 効果と呼ばれている(図 1)。現在、Warburg 効果は FDG-PET に応用され、高感度な癌診断につかわれている。私たちはこの Warburg 効果を応用し、光感受性物質のクロリンにグルコースを連結したグルコース連結クロリン(G-クロリン)を合成し、細胞実験、動物実験によりその優れた腫瘍細胞集積性と PDT 効果を報告してきた (文献 1, 2)。

Warburg効果のメカニズム



台田 亘人, 他. 実験医学 30 (4) 2012より改変。引用

図 1

癌間質の腫瘍性会合性マクロファージ (Tumor associated macrophage: TAM)とマンノース受容体

癌を組織としてとらえた場合、癌組織間質には、癌細胞以外の間質の細胞が存在し、それらの間質の細胞は、癌細胞の増殖、浸潤、転移などを助けていることが明らかになりつつある。例えば、癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts; CAF) は、癌の血管新生や浸潤・転移を促進することが報告されている。癌細胞の増殖促進に働くさまざまな増殖因子を産生するといった癌細胞との相互作用が注目されている。最近の癌治療開発では癌細胞そのものではなく、癌細胞をとりまく CAF などの癌間質の細胞を標的とする治療戦略が進んでいる。CAF と同様に癌間質に存在する腫瘍性会合性マクロファージ (Tumor associated macrophage: TAM) は、癌細胞の増殖、浸潤、転移、腫瘍血管新生の促進、腫瘍免疫抑制などに重要な役割を果たしていることが報告されている (図2)。この TAM の細胞表面にはマンノース受容体が発現しており、私たちはこの TAM を PDT の治療標的として、マンノース連結クロリン (M-クロリン) を合成し検討した。M-クロリン PDT は癌細胞自身にも殺細胞効果を有し、allograft モデルでは G-クロリン PDT をしのぐ効果を示した (文献3)。

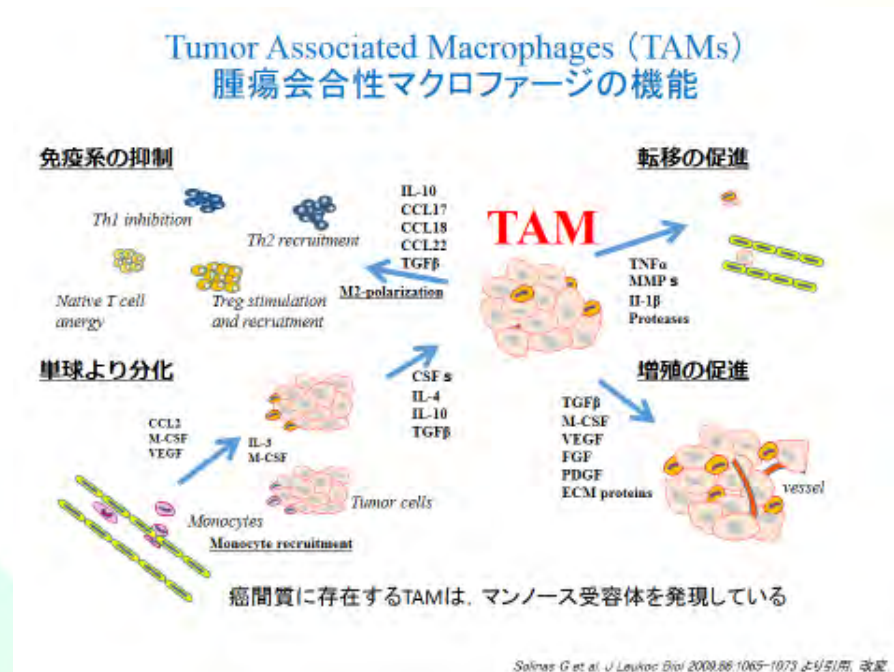


図2

PDT と癌免疫誘導

癌治療の領域では免疫チェックポイント阻害剤である抗PD-1抗体療法の出現により、癌の免疫療法が注目され、今後、癌の薬物療法を根底から変えてしまう可能性までもがささやかれつつある。PDTによる癌免疫増強効果 (Immunogenic cell death) については以前から総説等で述べられてきた。私たちは、G-クロリン PDTが、Calreticulin (CRT)やHigh-Mobility Group Box-1 (HMGB1) などのいわゆるdamage-associated molecular pattern molecules (DAMPs)の誘導を介して、癌に対する細胞性免疫を増強することを見いだした (文献4)。CRTは粗面小胞体に局在する分子シャペロンで、癌抗原蛋白とともに抗原ペプチドとMHC分子の結合を促進し、抗原を細胞外に分泌させ、抗原提示細胞のcross-primingを経て、抗原提示を高めることが知られている。HMGB1は自然免疫において重要な役割を果たしているToll-like receptor 4 (TLR4)に結合し、活性化することが知られている。

次世代光治療の可能性

多方面の方々の支援により、現在、日本医療開発機構革新的医療技術創出拠点プロジェクト橋渡し加速ネットワークプログラムの研究資金のもと、臨床応用を目指した開発研究を行っている。当面の PDT の開発条件として、1. 癌細胞に選択的に集積する薬剤であること、2. 体外排出の良好な薬剤であること、3. 650nm 以上のなるべく長波長の光線を至適波長に持つ薬剤であること、4. 体内投与を考えた場合なるべく水溶性に優れたものであること、などがあげられる。最近、私たちは臨床応用を視野に、水溶性を克服した糖鎖連結光感受性物質の開発に成功し、その優れた PDT、PDD 効果を報告した（文献 5）。長波長光線に反応する薬剤としてはバクテリオクロリンが候補としてあげられ、今後の開発が期待される。光感受性物質を効率よく癌組織近傍に運ぶ手段として Drug Delivery System (DDS) も有用なツールとなる可能性がある。

4 年前のオバマ大統領の一般教書演説でも紹介され、一躍有名になったアメリカ国立衛生研究所の主任研究員 小林久隆先生らの光免疫療法（Photoimmuno therapy: PIT）は FDA の認可を受け臨床試験が開始されている。抗体をフタロシアニン(IR700)に連結し、近赤外線(700nm)の照射で癌細胞膜を破裂させる光治療である。人体の深部まで到達可能な長波長光線であれば、光治療は局所治療の概念から脱することができる。放射線治療は癌組織周囲の正常臓器にもダメージを与え、照射量に限界がある。癌組織のみを攻撃し、周囲の正常臓器には悪影響を与えず、繰り返し治療が可能な次世代光治療の開発を期待したい。

文献

- 1) Tanaka M, Kataoka H, et al. Anticancer Res 2011; 31: 763-9.
- 2) Tanaka M, Kataoka H, et al. Mol Cancer Ther 2014; 13: 767-75.
- 3) Hayashi N, Kataoka H, et al. Mol Cancer Ther 2015; 14: 452-60.
- 4) Tanaka M, Kataoka H, et al. Oncotarget 2016. doi: 10.18632/oncotarget.9725. [Epub ahead of print].
- 5) Nishie H, Kataoka H, et al. Oncotarget 2016. doi: 10.18632/oncotarget.12366. [Epub ahead of print].

[トップページへ戻る](#)



JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.17 JUN 2017

Contents

- 第 27 回日本光線力学学会学術講演会 開催案内 武藤 学 ... 2 ページ
- 今後の学術大会開催予定 ... 5 ページ
関連学会開催予定 PDT 講習会開催予定
- Topics 胃癌に対する PDT の現状と課題 下山 康之、栗林志行 ... 6 ページ
- 事務局からのお知らせ ... 9 ページ
- 編集後記 中村 哲也 ... 10 ページ

Topics

胃癌に対する PDT の現状と課題

群馬大学医学部附属病院消化器・肝臓内科

下山 康之、栗林志行

1. 胃癌治療における PDT の位置づけ

2014 年に発行された胃癌学会の胃癌治療ガイドラインでは、図 1 のような治療法選択アルゴリズムが推奨されている(1)。このガイドラインでは現行の胃癌における光線力学的療法(Photodynamic therapy ; PDT)の保険適用病変に対する標準治療としては、内視鏡的粘膜切除術(Endoscopic mucosal resection ; EMR)または内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection ; ESD)、外科手術が挙げられている。一方、近年高齢化社会に伴い、複数の併存疾患を抱えた高齢の患者や抗血栓薬を服用している患者が増加しており、内視鏡治療や手術を躊躇せざるを得ない患者も少なくない。しかし、現在のガイドラインでは EMR や ESD による内視鏡的切除術と手術以外の選択肢としては、レーザーやアルゴンプラズマ凝固術(Argon plasma coagulation ; APC)が「焼却術」として紹介されているに過ぎず、PDT は記載されていない。

現行のフォトフリン (ポルフィマーナトリウム、ファイザー) とエキシマダイレーザー (Excimer-dye laser ; EDL、浜松ホトニクス) を使用した PDT(以下、フォトフリン PDT)の胃癌における保険適用病変は、①1-3cm の潰瘍のない病変、または②2cm までの潰瘍を伴う病変となっており、いずれも組織型は問わず、深達度は粘膜下層までの病変とされている。切除後に病理学的評価を行うことができる内視鏡的切除術や手術に比べて、PDT では術前評価に頼らざるを得ず、正確な病理学的評価ができないため、早期胃癌に対する治療法の第 1 選択とはならないものの、上記の保険適用病変に対する PDT の有用性は確認されている。したがって、内視鏡的切除術や手術が困難な患者では、治療選択肢のひとつとして考慮されるべきである。

早期胃癌に対する PDT の治療成績に関しては、承認申請時のデータ以外にはケースシリーズのみであり、残念ながらエビデンスが十分とは言えなかった。こうした背景から日本レーザー医学会の胃癌 PDT 全国調査報告(2)により、実臨床での治療成績が明らかにされたが、長期成績は依然として明らかになっていない。さらに、PDT の治療成績に関する報告では、“PDT 施行後 1-3 カ月に施行した内視鏡検査及び生検で、内視鏡的および組織学的に腫瘍が認められないもの”または“内視鏡的および組織学的に腫瘍が認められない状態を少なくとも 4 週間以上維持できたもの”を complete response (CR)と定義し、主要評価項目として用いられているが、一般的に化学療法などで用いられている CR の定義と異なっており、誤解を招く可能性がある。こうした課題や問題点を踏まえた上での胃癌に対する PDT の治療成績調査が望まれる。

2. フォトフリン PDT の現状と代替治療

フォトフリン PDT(3)は、EDL が 2010 年 3 月末に既に製造中止となっているため、新規導入が不可能であるだけでなく、2017 年 3 月末に EDL の保守・修理および照射ファイバーなど消耗品の供給も終了された。その結果、EDL が導入されている施設であっても故障してしまえば、PDT を行うことが不可能な状況になってしまった。

フォトフリン PDT の代替治療として APC が挙げられるが、APC による熱凝固は高周波によるものであり粘膜下層浅層までは及ぶものの、粘膜下層深層までは及ばない可能性がある (4)。APC による胃癌の治療は粘膜内癌であれば十分治療できると思われるが、粘膜下層まで浸潤している病変では癌が遺残してしまう可能性があり、PDT の方が望ましいと考えられる。したがって、胃癌に対して PDT を施行できる環境を一刻も早く整える必要

がある。

3. 胃癌治療における PDT の今後の展望

(a) レザフィリン PDT の胃癌への適応拡大

フォトフリン PDT は、①遮光期間が 1 か月以上と長いため光線過敏症の頻度が高いこと、②フォトフリンの投与からレーザー照射まで 48 時間の間隔が必要であること、③使用するレーザー本体 (EDL など) が大型で高額であることなどの問題点があったため、普及しなかった。近年、レザフィリン (タラポルフィンナトリウム、Meiji Seika ファルマ株式会社) と PDT 用半導体レーザー (“PD レーザ”、Meiji Seika ファルマ株式会社) を用いた PDT (以下、レザフィリン PDT) が開発され、肺癌、悪性脳腫瘍、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対して保険承認された。レザフィリンはフォトフリンに比べて、vascular shutdown 効果が強く、遮光制限期間も短期間で済むという利点がある(5)。さらに、“PD レーザ”の波長は 664 nm と EDL の 630 nm に比べて長波長であり、理論的には深部組織への深達性が優れている(5)。さらに、“PD レーザ”は小型であり、ベッドサイドへの移動も可能である。しかし、胃癌に対しての適応は得られておらず、フォトフリン PDT が施行できなくなってしまう現在の状況において、レザフィリン PDT の胃癌への適応拡大が望まれており、そのために我々は医師主導治験を計画している。

(b)内視鏡治療後の追加治療としての PDT

進行胃癌や厚みのある早期胃癌への応用として EMR+PDT の有効性の報告(6)や ESD 施行後の病理学的評価で深達度が粘膜下層で垂直断端が陽性であった際の PDT 追加治療の有効性について報告(7)がある。将来的には、このような PDT の活用が行われる可能性があり、期待される。

4. 最後に

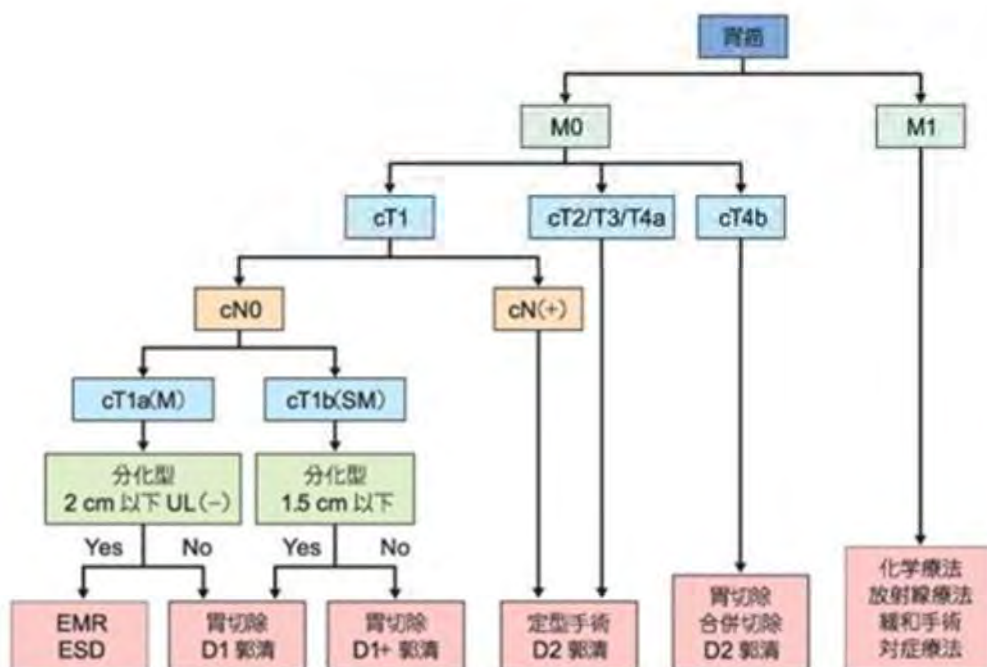
急速に高齢化社会が進んでいる本邦では、今後高齢の胃癌患者が増加してくることが予測される。併存疾患を抱えた患者や、手術拒否または手術困難な患者など、PDT が適応となる患者が増えることが予想される。このような胃癌患者に対して PDT を行うことができる環境を維持していくことが、非常に重要と考えられる。

文 献

- (1) 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン 医師用 2014 年 5 月改定 第 4 版.. 2014
- (2) 生沼健司、中村哲也、西脇由朗 胃癌 PDT(photodynamic therapy)全国調査報告. 日本レーザー医学会誌 2015; 36: 124-132
- (3) Mimura S, Ito Y, Nagayo T, Ichii M, Kato H, Sakai H, Goto K, Noguchi Y, Tanimura H, Nagai Y, Suzuki S, Hiki Y, Hayata Y. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer. Lasers Surg Med 1996; 19: 168-72.
- (4) 竹内基、藤塚宜功、蜂矢朗彦、三木一正、浜谷茂治、池田正視. 早期胃癌に対するアルゴンプラズマ凝固療法(APC)の組織学的効果. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2004; 46(3): 291-302
- (5) 中村哲也 生沼健司. 超高齢者胃がんに対する光線力学診断・治療 -Talaporfin Sodiumu (Laserphyrin)の有用性 -. 日本レーザー医学会誌 2013; 34: 124-131
- (6) 檜原啓之、増田江利子、森田香織. 胃癌に対するレーザー治療(PDT)と全身化学療法の進歩. Medical Photonics 2012; 10: 23-30

(7) 滝沢耕平、小野裕之. Current status of ESD and PDT for gastric cancer in Japan. 日本レーザー医学会誌 2016; 37: 323

図1 日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズム（胃癌治療ガイドライン 第4版より抜粋）
注：T/N/M は、胃癌取り扱い規約第14版による。



[トップページへ戻る](#)



JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.18 JAN 2018

Contents

- | | | | |
|------------------------|-------------------------------------|-------|--------|
| ・ 特別寄稿 | Laser Week in Tokyo 2018 を開催するにあたって | 古川 欣也 | 2 ページ |
| ・ 大会後記 | 第 27 回日本光線力学学会学術講演会 | 武藤 学 | 4 ページ |
| ・ 今後の学術大会開催予定・関連学会開催予定 | | | 5 ページ |
| ・ 新刊書紹介 | 「PDT 実践ガイドー光線力学的療法の最新エビデンス」 | | 6 ページ |
| ・ 事務局からのお知らせ | | | 8 ページ |
| ・ 編集後記 | | 中村 哲也 | 10 ページ |

特別寄稿

Laser Week in Tokyo 2018 を開催するにあたって

日本光線力学学会幹事・日本レーザー医学会理事長
第 39 回日本レーザー医学会総会 会長

古川 欣也

(東京医科大学茨城医療センター 呼吸器外科 教授)

長年の念願であった Laser Week in Tokyo を 2018 年 11 月 1 日（木）、2 日（金）の 2 日間、東京新宿区の京王プラザホテルにて開催することが決まりましたのでご報告させていただきます。Laser Week とは、第 39 回日本レーザー医学会総会（古川欣也会長）、第 28 回日本光線力学学会学術講演会（村垣善浩会長）、第 14 回日本脳神経外科光線力学学会学術集会（秋元治朗会長）の 3 学会学術集会を同一会場で同時開催することです。この Laser Week は、現在数多くの学会が存在し日常診療も多忙であり学会参加も限られている若手医師からの切実な声が端緒となり、日本レーザー医学会の将来計画委員会での検討事項となっていました。

日本のレーザー医学関連学会の発展は、渥美和彦先生が 1977 年に立ち上げた医用レーザー研究会を母体として 1979 年に創設された日本レーザー医学会が先駆けとなっています。その後、1986 年に故早田義博先生によって IPA（International Photodynamic Association、国際光線力学学会）が設立され、その日本支部会として 1991 年 JCIPA（Japan Chapter of IPA）が発足し、2001 年からは加藤治文先生が中心となり日本光線力学学会が発足しています。1989 年には、低出力レーザー療法（LLLT）の疼痛緩和などへの応用研究を目的として、大城俊夫先生が中心になり日本レーザー治療学会が発足しました。また、光線力学的診断治療においては脳神経外科領域での有用性が示され、金子貞男先生らが中心となり 2004 年から日本脳神経外科光線力学研究会が発足し、2010 年から日本脳神経外科光線力学学会として活動しています。レーザーを取り扱う美容や皮膚形成分野の学会においてはレーザーに関係した専門医制度を独自に設定している学会もあります。眼科や耳鼻科ではレーザーは日常的に使用されています。このように、レーザー医学は順調な発展を遂げてまいりましたが、それに伴い社会的責務も益々大きくなってきているのが現状で、我々にはこれからも国民に安全で低侵襲かつ有効性の高い医療を開発し提供していく責務があります。その一方で、専門領域のレーザー医療の発展と共に、細分化された多くのレーザー関連学会の設立がなされた結果、全体としての一体感を失いレーザー医療の盛り上がりには欠けている現状があるのかもしれないと考えます。安全で有効なレーザー医療の今後の発展のためには、各学会員の先生方にも、レーザーの基礎と研究、レーザー医療安全や他領域のレーザー診断治療を総合的に学んでいただく必要があると思われます。消化器系の学会では、JDDW（日本消化器関連学会週間）や GI Week が同時開催に成功しています。

以上のような経緯から、光線力学的診断治療法関連の日本光線力学学会、日本脳神経外科光線力学学会は既に 2012 年より継続的に同時開催が行われていますが、2018 年は日本レーザー医学会も加わる事になりました。今回 3 学会の学術集会が同時開催可能になったのは、各大会長が懇意であったことが最も大きな要因であると思います。しかしながら、今後も名実ともにレーザー関連学会が連合して行う体制が整えられるかは、疑問が残ります。各大会長の異なる意向、招聘講演者の選定、共通プログラムの策定、発表機会の減少、運営資金の調達とその割合、開催場所の選定（会長の地元開催でないと寄附が集まらない）、参加費の設定、各学会での会計年度の違いや会計報告など、解決しないといけない多くの課題が残されています。

最後に、2018 年の Laser Week in Tokyo 2018 は、レーザー医学の基礎系、臨床系の様々な専門家が一同に集う学術集会となりますので、相互に関係する共通するテーマに対して、それぞれの専門の立場からよりよいレーザー医療の在り方を議論できる場となるように準備を進めていきたいと存じます。今回は、実験的な試みとしての 3 学会合同開催の Laser Week ではありますが、その結果を見て今後の各学会の方向性を皆様で考えていただければ幸いです。

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.19 AUG 2018

Contents

- 特別寄稿 今後の PDT のあり方 日本光線力学学会会長 加藤 治文 ... 2 ページ
- 第 28 回日本光線力学学会学術講演会 開催案内 村垣 善浩 ... 4 ページ
- 今後の学術大会開催予定 ... 6 ページ
関連学会開催予定
- Topics 子宮頸部上皮内腫瘍 CIN に対するレザフィリン PDT の臨床試験 ... 7 ページ
坂本 優
- 事務局からのお知らせ ... 9 ページ
- 編集後記 中村 哲也 ... 10 ページ

特別寄稿

今後の PDT のあり方

日本光線力学学会会長 東京医科大学名誉教授
加藤 治文

PDT (photodynamic therapy) の良さは低侵襲、安全、低医療費であるが、さらなる治療効果が期待できれば患者さんにとって至福となる。

PDT の新たな発展には創意に基づいた基礎研究が欠かせないが、もっと大切なことは、この治療法が臨床に應用され、患者さんが望むような治療でなければならない。1980 年に早期肺がんの完全治癒に成功して約 40 年経過したが、その間に世界ではがんを含めて多くの疾患の治療が試みられてきた。しかし、治療としての PDT は未だに決して主流をなすとは言えない。がん治療において、その理由の一つががんの早期発見が十分ではないことにある。PDT は、がんが早期に発見できれば完治の望める治療法である。更にごがん病態の時代による変貌が起こっていることである。1990 年代までは PDT の良い適応となった太い気管支に発生する中心型肺がん（扁平上皮がん）が趨勢（55%）を占めていたが、その後急速に減少し現在では 20% 台になってしまったこともその理由の一つである。世界的には喫煙、生活環境、環境汚染などによって未だ扁平上皮がんの発生が高率な地域もある。このような地域での早期発見が可能ならば、PDT はまだまだ社会に貢献できる。

そこで PDT の今後の発展を考えると、次のような点が挙げられる。その一つは、治療効果による適応疾患の明確化である。ガイドラインによる治療指針を明示することによって、臨床医や患者さんにとってわかりやすくなる。すなわち完治可能な疾患（病態）、病状抑制（control）可能な疾患（病態）、他の治療法との合併療法（adjuvant therapy）で効果が期待できる疾患（病態）など、臓器別な疾患（病態）に対する治療目的を明瞭にすることである。このことは JPA（Japan Photodynamic Association）や IPA（International Photodynamic Association）の今後の発展につながる。個々の施設研究や臨床研究にとどまることなく世界共通な基準（治療方法（器械、薬剤、照射エネルギー）、画像診断、病理・細胞診断、分子生物学病態、病期など）に沿った記載によるデータの集積（PDT 登録）が新しい時代の PDT の発展に欠かせない。これらの作業を JPA や IPA が主導で行うべきであろうが、決して容易なことではない。しかし、これは PDT が治療法として確固たる市民権を獲得するために必要なことである。

JPA や IPA の発展のためには、新たな PDT の開発も必要である。前述したように肺がんでは扁平上皮がんが激減し、その反面末梢型肺がんが激増（60%）しているが、末梢型肺がんの PDT は日本発の世界戦略に繋がる可能性がある。早期発見は世界で広がりつつある CT 検診で容易である。診断・治療効果判定に未だ課題は残るが、これらの解決にはそれほど時間は要しない。我が国では、現在早期末梢型肺がんの PDT の臨床試験が国の支援を受けて行われているが、この新治療法が確立すれば全世界の肺がん患者さんの福音となる。我が国では近年脳腫瘍や難治性食道がんの治療に薬事承認が得られ、更に子宮頸部がんの新たな PDT の phase II の臨床試験が進行中である。大いに期待される場所である。

近年 Photoimmunotherapy が話題となっているが、この治療法は 100 年前に PDT の概念が築かれて以来、長年に渡って議論されてきた伝統的な PDT と何ら異なるものではなく、決して新しい治療法ではない。PDT が immunogenic であることはすでに報告されてきた。molecular targeted TKI 抗体を photosensitizer に conjugate して PDT を行っているようである。進行期頭頸部がんの Phase II clinical trial で良好な成績が得られているようであるが、大変結構なことである。PDT の発展上歓迎すべきであるが、メカニズムと名称に少々違和感を覚える。

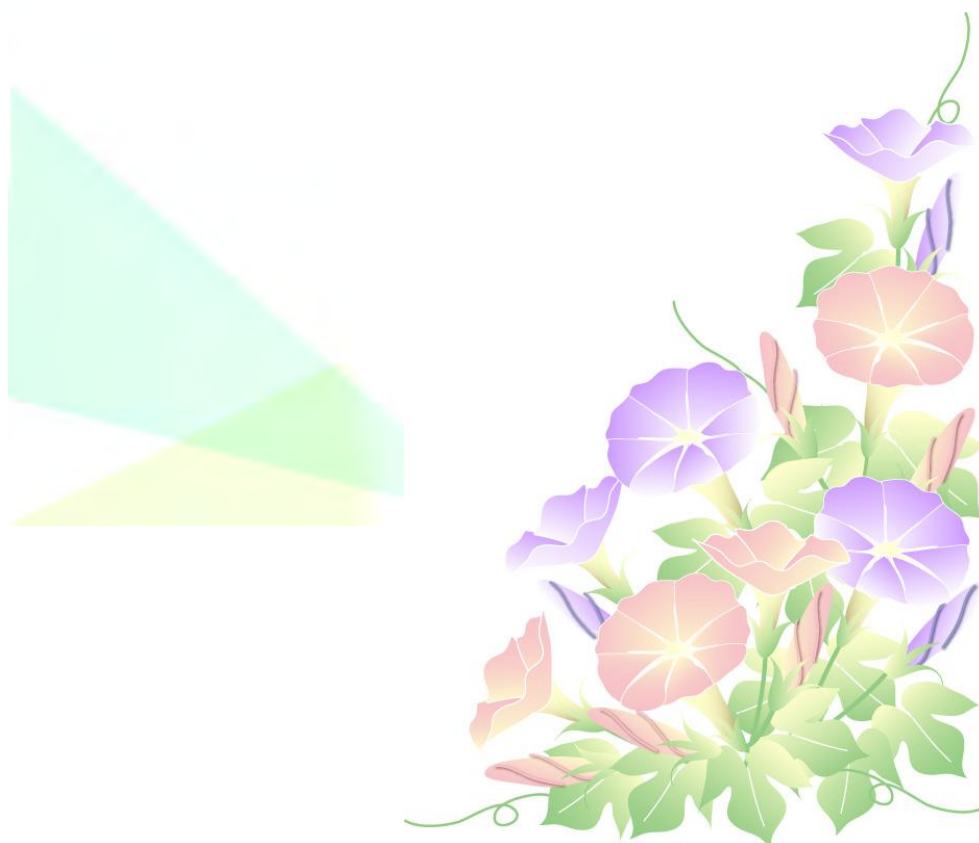
がんの治療法として更に精度の高い Precision PDT を目指すためには、がんの病態を的確に知る必要がある。

その手法として proteogenomics があげられる。がんの neoantigens の同定と antibodies の作成と photosensitizers との conjugate による PDT、molecular targeted PDT として kinase inhibitor-PDT や antibody-PDT、regulatory T-cell targeted PDT、checkpoint targeted PDT などがあげられるが、これらは specific immunological response 惹起の効果が期待されそうである。

更に PDT のちょっとした工夫によってさらなる展開が期待でき、PDT は将来がん治療の主役を演ずるような治療法への変身が期待される。

JPA では前述の記載方法に関する世界基準の作成のための委員会の立ち上げを考えているので、会員皆様のご協力をお願いしたい。そして会員一丸となって我が国から発信できる新しい PDT の創造に向けて努力したい。

[トップページへ戻る](#)



Topics

子宮頸部上皮内腫瘍 CIN に対するレザフィリン PDT の臨床試験

公益財団法人佐々木研究所附属 杏雲堂病院副院長、婦人科科長
坂本 優

1. 当研究の目的と必要性

Photofrin (PF) を用いた PDT は、CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) 3 の子宮温存療法として、円錐切除術よりも妊孕性温存能が高い治療法であると考えられる。一方、PF による PDT では著効率が 97% と高く、早産などの産科的リスクが低いにも関わらず、光過敏症という副作用が強く入院期間も約 3 週間と長いため、標準治療には至っていない。そのため、光過敏症が少なく入院期間も短い次世代の PDT の開発が必要である。そこで血液中半減期が PF の約半分と代謝が早く光過敏症の少ない Laserphyrin (LP) と PD レーザを用いた PDT による医師主導第 I/II 相臨床試験を開始し、その安全性、ならびに有効性を検討している。

2. 当研究の背景となる国内外の研究状況とそこでの位置づけ及びこの研究の特色、独創的な点

浜松医科大学でも同様の臨床試験を第 II 相試験として開始されているが、至適レーザー照射量をフォトフリン PDT と同じ $100\text{J}/\text{cm}^2$ に固定して開始している。当院では、第 I/II 相試験として開始し、至適レーザー照射量を検討している。国外においては、レザフィリンと同等のフォトロンという医薬品が開発され、既に 10 カ国以上で承認されている。一方、本邦では、フォトフリン対応レーザー医療機器が発売中止となっており、レザフィリンを用いた PDT のすみやかな開発が望まれる。

3. 研究方法

20 歳以上の女性 (29~42 歳, 中央値 39 歳) で子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) で CIN2 又は CIN3 と診断された 9 症例 (CIN2 : 4 例、CIN3 : 5 例) を対象とした。レザフィリンの投与量は既承認適応と同じ $40\text{mg}/\text{m}^2$ とし、薬剤投与 4~6 時間後にレーザー照射を行った。本検討では、レーザー照射エネルギー密度の至適用量を設定するため、50、75、 $100\text{J}/\text{cm}^2$ を低い用量から開始し、DLT (dose limiting toxicity) の発現の有無を確認しながら、判定基準に従って用量を上げ、最終的に各 step 3 例ずつ、合計 9 例施行した。治療効果の評価は治療 3 ヶ月後に細胞診及び組織診、コルポスコピーを用いて判定した。

4. 研究成果

臨床研究で LP を静脈内に $40\text{mg}/\text{m}^2$ 投与 4~6 時間後に励起光を当てると、子宮頸部病変に一致して赤い蛍光が観察され、LP が腫瘍細胞に取り込まれていることが確認された。第 1~3 の各ステップを 3 例ずつ、 $50 \rightarrow 75 \rightarrow 100\text{J}/\text{cm}^2$ の順に 9 例施行し、用量 (レーザー照射エネルギー密度) 制限毒性 (DLT) は 1 例も認められず、安全性に問題がないことが確認された。副作用は光線過敏症を Grade 1 で 1 例、下腹部痛を Grade 1 で 7 例、Grade 2 で 2 例に、発熱を Grade 1 で 3 例、Grade 2 で 1 例に、肝障害を Grade 1 で 1 例に認めた。全例で DLT が発現しなかったため、最大耐用量 (MTD : maximum tolerated dose) は $100\text{J}/\text{cm}^2$ を超える用量というだけに留まり、CIN3 に対しては既承認適応 (肺癌/食道癌) と同じ $100\text{J}/\text{cm}^2$ を照射エネルギー密度の推奨用量 (RD : recommended dose) と判断した。治療効果については、9 例全例で治療 3 ヶ月後の腫瘍消失が確認され CR と判定した。なお、本 Phase I 試験の結果を受けて決定した RD $100\text{J}/\text{cm}^2$ を用いて、引き続き CIN2~3 (主として CIN3) の患者を対象とした

Phase II 試験を実施しており、これまでに 15 例実施している。結果は集計中であるが、重篤な副作用は発現していないことは確認済みである。

5. 研究成果の独自性

LP では投与 4～6 時間後に子宮頸部腫瘍に取り込まれることが明らかになった。一般的に、PF では投与後 48～72 時間後に腫瘍に取り込まれ、レーザー照射を開始するが、LP では投与 4～6 時間後に腫瘍（肺がん、脳腫瘍、食道癌）に取り込まれ、レーザー照射を開始することになっている。腫瘍に薬剤が取りこまれ、蓄積するスピードが約 12 倍速いことが推測される。実際、子宮頸部腫瘍における LP の腫瘍移行性（親和性）のスピードが実証された。

また、今回の試験で、子宮頸部病変に対する LP-PDT の安全性が確認された。光過敏症は PF-PDT と異なり、殆ど認められなかった。病変も 50～100J/cm² の照射エネルギー密度で 9 例全例において消失したことより、有効性も期待できる。

6. 研究成果の波及効果と社会還元

LP と PD レーザーによる副作用軽減と入院期間短縮を目指した第 2 世代 PDT の第 I/II 相臨床試験を開始し、現在のところ安全性に問題はない。LP-PDT では、光過敏症は PF と異なり殆どみられず、治療効果も期待できることから、子宮頸部病変に対する次世代の PDT になり得ることが示唆された。

[トップページへ戻る](#)



JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.20 MAR 2019

Contents

- 大会後記 第 28 回日本光線力学学会学術講演会 村垣 善浩 2 ページ
- 今後の学術大会開催予定・関連学会開催予定 3 ページ
- Topics MRSA 及び緑膿菌感染皮膚潰瘍に対する ALA-PDT の臨床研究 5 ページ
大阪市立大学皮膚病態学 小澤 俊幸
- 事務局からのお知らせ 7 ページ
- 編集後記 井上 啓史 9 ページ

Topics

MRSA 及び緑膿菌感染皮膚潰瘍に対する ALA-PDT の臨床研究

大阪市立大学 皮膚病態学

小澤 俊幸

背景

現在、新たな耐性菌の出現は世界的問題となり、その原因である抗生物質の使用量削減は国策になっている。皮膚科領域では、糖尿病性潰瘍や褥瘡が感染し、蜂窩織炎、菌血症となった場合、治療に抗生物質が使用され新たな耐性菌の出現を引き起こす。また、蜂窩織炎、菌血症に進行していない場合でも、局所治療のために抗生物質が投与される場合がある。一般的に、蜂窩織炎、菌血症に進展させないため、局所治療を行い速やかな創傷治癒を目指す。局所処置にはデブリードマン、洗浄、軟膏処置などがあるが、使用される軟膏にも抗生物質含有するものが多くあり、これもまた新たな耐性菌の原因となる。一方、殺菌作用のある消毒薬及び軟膏も使用されているが、これらは一般的に創傷治癒を阻害することが知られている。現在、感染コントロールと創傷治癒促進が同時に期待でき、かつ、新たな耐性菌を生み出さない治療法の開発が望まれている。我々は、これらすべての条件を満たす治療法として、光線力学療法を用いた感染潰瘍治療の研究を行い、その有効性を報告してきた（文献 1, 2）。

臨床研究

これまでの非臨床研究の結果を踏まえて、2018 年 3 月より大阪市立大学倫理委員会の承認のもと、“メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染皮膚潰瘍、緑膿菌感染皮膚潰瘍及び両者混合感染皮膚潰瘍に対する 5-アミノレブリン酸（ALA）軟膏及び 410nmLED を使用した光線力学療法の研究”を開始した。

対象と方法

対象患者は MRSA、緑膿菌または両方に感染した皮膚潰瘍患者とし、特に原疾患による除外は行わない方針とした。治療は、連日の処置が必要であることから入院で行い、最終濃度が ALA-HCl 0.5%、EDTA-2Na0.005%となるようにマクロゴール軟膏に混合したものを光感受性物質とした。LED 光源には、Aladuck LS-DLED（波長 410nm）を使用した。

処置初日は、処置終了時に ALA 軟膏を患部に塗布し、翌日以降は、処置終了時に LED 光を患部に 10J/cm² 照射し、終了後 ALA 軟膏を患部に塗布する。これを連日 4 週間繰り返す。感染部位が改善しない場合は 4 週間を超えて治療を継続した。感染が治るまで治療を続け、治療開始から治療終了までの 4 週間は週 1 回、4 週間以上治療を継続する場合は治療終了時に、細菌検査、血液学的検査、潰瘍患部の臨床学的評価、症状改善度、総合効果判定、副作用、全般安全度判定、有効性判定を調べる。治療終了時から 1、3 か月後も観察を継続し、患者の症状に合わせて必要な検査を行った。

これまでの結果

現在、臨床研究期間はまだ終了しておらず、詳細は今後学会及び論文等で報告を行うが、現時点では 9 人に対して治療を行った。年齢は 39-82 歳（平均年齢 69.4 歳）、男性 3 人、女性 6 人、MRSA 感染 5 人、緑膿菌感染 4 人であった。以下、代表症例を示す。

患者：77歳 女性 仙骨部褥瘡

緑膿菌陽性

現病歴：約2年前頭蓋咽頭腫の手術を施行された後、汎下垂体機能低下、左頭頂葉脳梗塞発症し、長期臥床となった。

1年前より仙骨部褥瘡出現し、他院にて肛門・大陰唇膿瘍に対して、切開排膿ドレナージ術施行し、残存潰瘍に外用処置されていた。

既往歴・併存疾患：汎下垂体機能低下、肝胆道酵素上昇

治験実施日数：21日間

治療成績：明らかな潰瘍面積の経時的な縮小と、壊死組織の減少を認めた（図1）。

有害事象・安全性：明らかな有害事象は治験期間中認められなかった。

治験期間終了後：患者家族の都合のため、21日間で治験を終了し、臀部穿通枝皮弁で閉創した。経過良好で治癒し退院した。

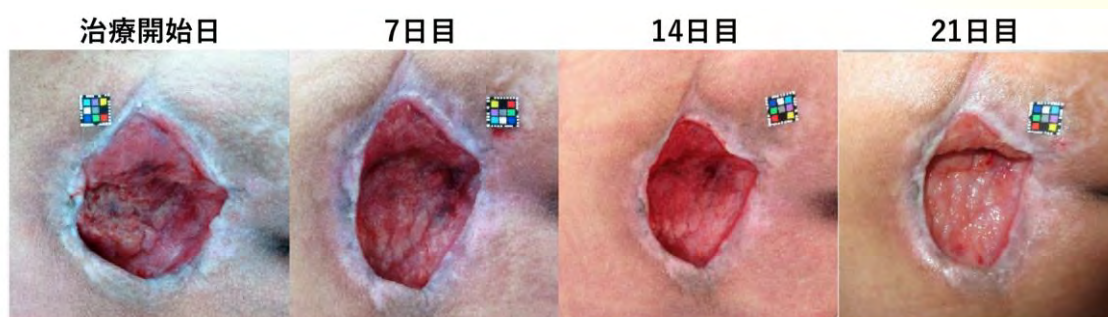


図1

今後の展望

世界初及び純国産の光線力学療法による感染潰瘍治療法の開発を目指し、さらなる基礎及び臨床研究を行う。

参考文献

1. Morimoto K, Ozawa T, Awazu K, Ito N, Honda N, Matsumoto S, Tsuruta D. Photodynamic therapy using systemic administration of 5-aminolevulinic acid and a 410-nm wavelength light-emitting diode for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected ulcers in mice. PLoS One. 2014; 9(8): e105173.
2. Katayama B, Ozawa T, Morimoto K, Awazu K, Ito N, Honda N, Oiso N, Tsuruta D. Enhanced sterilization and healing of cutaneous pseudomonas infection using 5-aminolevulinic acid as a photosensitizer with 410-nm LED light. J Dermatol Sci. 2018; 90: 323-31.

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会

NEWS LETTER

NO.21 AUG 2019

Contents

- 第 29 回日本光線力学学会学術講演会 PhotoDynamic Medicine, PDM 2019 開催案内
佐藤 俊一 ... 2 ページ
- 今後の学術大会開催予定 ... 4 ページ
関連学会開催予定
- Topics 中皮腫の早期診断、局在診断を目指した 5-ALA 蛍光診断 ... 5 ページ
大崎 能伸
- 受賞 ... 8 ページ
- 事務局からのお知らせ ... 9 ページ
- 編集後記 井上 啓史 ... 10 ページ

Topics

中皮腫の早期診断、局在診断を目指した 5-ALA 蛍光診断

大崎 能伸、吉田 遼平、佐々木高明、奥村 俊介、南 幸範、風林 佳大、
平井 理子、石橋 佳、吉田 奈七、岡崎 智、山本 泰司、北田 正博
旭川医科大学病院呼吸器センター

1. 5-アミノレブリン酸を用いた悪性腫瘍の蛍光診断

5-アミノレブリン酸（5-ALA）は生体に含まれる天然アミノ酸であり、ヘモグロビンの前駆体である。5-ALA を経口的に摂取して体内に吸収されると、悪性腫瘍に特異的にプロトポルフィリン IX (ppIX) が蓄積する。5-ALA はヘム合成に向けて代謝され、腫瘍細胞では前駆物質の蓄積とともに、鉄結合酵素の欠損により ppIX が蓄積する。正常組織ではヘム合成とともに ppIX は代謝され減少する。ppIX が蓄積した腫瘍組織に励起光を照射すると、蓄積した部位は強い赤色蛍光を発生する。これを観察することで悪性腫瘍の局在を診断するのが 5-ALA を用いた悪性腫瘍の蛍光診断である。

我が国では、脳腫瘍と膀胱腫瘍では、5-ALA を用いた蛍光診断に関する臨床研究が既に行われており、5-ALA による悪性腫瘍の蛍光診断の有効性と安全性が示されている。この結果によって、脳腫瘍および膀胱腫瘍の局在診断に承認されている。我々は、胸部悪性腫瘍への 5-ALA による蛍光診断の応用について検討を重ねてきた。

2. 自家蛍光診断と 5-ALA による蛍光診断

生体に励起光を照射すると弱い蛍光が発生する。この自家蛍光は、生体を構成する物質から発生し、その物質によって蛍光の色調が決まる。感度の高い観察装置を用いることで、生体が発する微弱な自家蛍光を観察することができる。私たちは 20 年ほど前から、ファイバースコープを用いて生体の微弱な自家蛍光を観察するためのシステムを開発してきた。そのためには、強力な励起光光源と高感度な観察用カメラの開発が必要であった。現在は、第 4 世代のシステムを使って研究を進めている（図 1）。

当初はこのシステムを胸腔鏡に接続して、胸腔内病変の自家蛍光の変化による胸腔内病変の自家蛍光診断を試みた。しかし、胸膜病変の自家蛍光の変化は微細で、病変の正確な診断には困難が伴ったことから、このシステムによる胸腔内腫瘍性病変の診断に 5-ALA を用いた蛍光診断を併用することにした。したがって、我々のシステムでは正常胸膜から発生する緑色の直蛍光を背景にして、病変部に蓄積した ppIX の赤色蛍光が観察される（図 2）。

3. 5-ALA による蛍光診断の臨床応用に向けて

私たちのグループでは、5-ALA による蛍光診断が肺癌の胸膜浸潤の診断に有用かどうかについて検討を加えた。最初のパイロット研究では 84 人の肺癌患者で蛍光観察システムを使用して胸膜浸潤の診断精度について検討した。これらの患者では、胸部 CT、胸部 MRI、PET などの従来の診断方法で術前に胸膜浸潤が疑われた。平均年齢は 69 歳、男性は 48 人、女性は 36 人だった。病理診断は 58 人で腺癌、20 人で扁平上皮癌、4 人で大細胞癌、

2人で多形性癌であった。胸腔鏡挿入時に 5-ALA による蛍光診断を適用した場合、病理診断で p11-p13 患者の 26 例中 25 例で肺癌の胸膜浸潤部位での赤色蛍光が観察された (96.2%、図 3)。しかし、この赤色蛍光は p10 患者の 58 例中 35 例でも観察された (60.3%)。胸膜浸潤がなくても胸膜面に赤色蛍光が観察される症例が経験されるのは、蛍光診断システムの感度が高いことに理由があると思われる。腫瘍が胸膜に近い場合は、胸膜を透して原発巣の蛍光が観察される可能性があり、画像の分析により対策できると考えている。

5-ALA による蛍光診断を応用すると、通常の白色光による胸腔鏡によって発見できない極小の病変を見つけることができる可能性がある。肺葉切除前にそのような病変が発見できれば、本来は適応とならない肺葉切除を避けることができる。私たちは、悪性腫瘍からの胸膜播種病変の診断に 5-ALA による蛍光診断が有用かどうかについて検討した。この検討は、15 例の原発性肺癌、6 例の転移性肺腫瘍 (1 例の腎臓癌、2 例の結腸癌、2 例の乳癌、1 例の子宮癌) および 2 例の胸膜腫瘍で行った。肺癌の胸膜播種、胸膜への転移性腫瘍、悪性胸膜中皮腫のほぼすべての症例で腫瘍性病変部に明瞭な赤色蛍光が観察された (図 4)。これらの症例には、白色光では可視できない胸膜播種症例および局在が指摘できない早期の胸膜中皮腫症例が含まれ、5-ALA による蛍光診断によって胸膜の微小病変や胸膜表層の浸潤性病変の診断精度が向上する可能性が示された。

5-ALA を使用しないで蛍光診断システムを用いた自家蛍光観察では、気管支内腔の腫瘍性病変に赤色蛍光が観察された。さらに、血管や新鮮な出血からも赤色蛍光が観察された。5-ALA による蛍光診断でも腫瘍病変のほかに、表層の血管からの赤色蛍光が観察される (図 2)。ヘモグロビンは蛍光を発生しないことから、従来は自家蛍光観察では血液や血管は観察できないとされてきた。私たちの検討では、血液中の亜鉛プロトポルフィリン (Zn-PP) が赤色蛍光の発生源であり、高感度の観察システムを用いると Zn-PP から赤色蛍光が観察されることを明らかにした。高感度の観察システムを用いた 5-ALA による蛍光診断では、Zn-PP が原因となった偽陽性所見が生じる可能性がある。すなわち、炎症や毛細血管の増生、出血などが 5-ALA による蛍光診断の診断精度に影響すると思われる。ppIX と Zn-PP での赤色蛍光の波長が異なることを利用すると、この問題は解決できると考えている。

5-ALA と適切な診断システムを用いた蛍光診断は、胸腔内悪性腫瘍病変の正確な診断技術として高い潜在力を持つと思われる。



図 1. 第 4 世代の蛍光観察システムの蛍光観察カメラ。フローベル製。

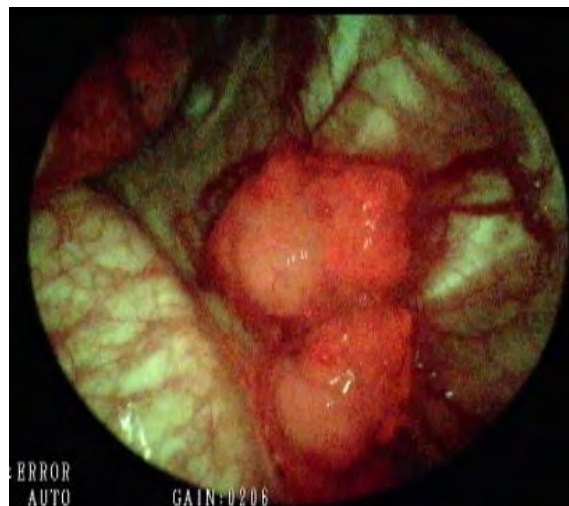
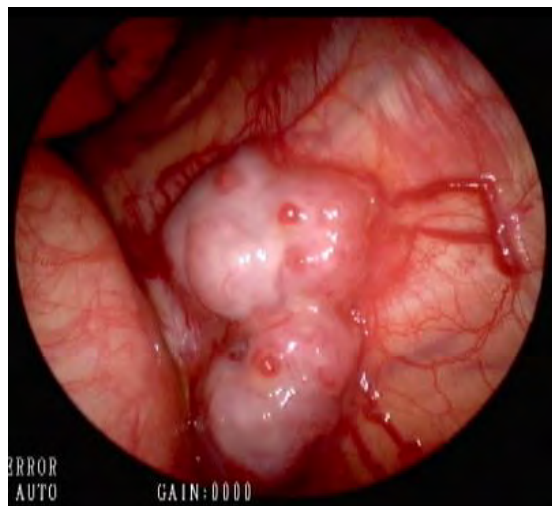


図 2. 左；胸壁転移性癌の白色光による観察。右;同じ病変の 5-ALA による蛍光診断。
胸膜面の血管が赤く描出されている。



図 3. 左；胸膜浸潤のない患者（p10）における赤色蛍光。右；胸膜浸潤患者（p12）における赤色蛍光。

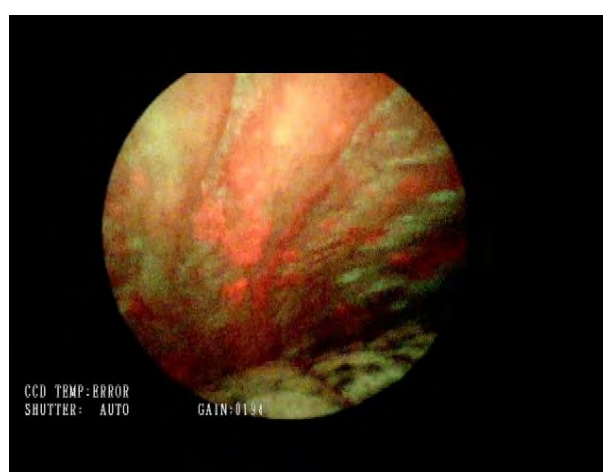


図 4. 左；白色光で可視できない胸膜播種の蛍光診断所見。右；白色光で病変が確認できなかった悪性胸膜
中皮腫の蛍光診断所見。少量の胸水で紹介された。蛍光所見を参考にして胸膜剥皮術が行われた。

参考文献

1. Kitada M, Ohsaki Y, Matsuda Y, Hayashi S, Ishibashi K. Photodynamic diagnoses of malignant pleural diseases using the autofluorescence imaging system. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 5: 378-82, 2014
2. Kitada M, Ohsaki Y, Matuda Y, Hayashi S, Ishibashi K. Photodynamic diagnosis of pleural malignant lesions with a combination of 5-aminolevulinic acid and intrinsic fluorescence observation systems. *BMC Cancer* 15: 174, 2015
3. Kitada M, Ohsaki Y, Yasuda S, Abe M, Takahashi N, Okazaki S, Ishibashi K, Hayashi S. Photodynamic diagnosis of visceral pleural invasion of lung cancer with a combination of 5-aminolevulinic acid and autofluorescence observation. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 20: 10-15, 2017
4. Ohsaki Y, Sasaki T, Endo S, Kitada M, Okumura S, Hirai N, Kazebayashi Y, Toyoshima E, Yamamoto Y, Takeyama K, Nakajima S, Sakata I. Observation of Zn-photoporphyrin red autofluorescence in human bronchial cancer using color-fluorescence endoscopy. *BMC Cancer* 17: 289, 2017
5. Nakanishi K, Ohsaki Y, Kurihara M, Nakao S, Fujita Y, Takeyama K, Osanai S, Miyokawa N, Nakajima S. Color auto-fluorescence from cancer lesions: Improved detection of central type lung cancer. *Lung Cancer* 58: 214-219, 2007

.....

受賞

日本光線力学学会会長の 加藤治文先生 が先ごろ開催された、17th International Photodynamic Association World Congress (米国・ボストン) において、**IPA Gold Medal Award** を受賞されました。過去 30 年で 2 名しか受賞されていない名誉ある賞です。

加藤先生の長年にわたる PDD・PDT の研究への功績を讃え、授与されました。お祝いを申し上げます。



[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.22 FEB. 2020

Contents

- 大会後記 第 29 回日本光線力学学会学術講演会 佐藤 俊一 2 ページ
- 今後の学術大会開催予定・関連学会開催予定 3 ページ
- Topics Implantable device を用いた metronomic PDT による新しいがん治療法の可能性
桐野 泉、守本 祐司 5 ページ
- 事務局からのお知らせ 8 ページ
- 編集後記 井上 啓史 10 ページ

Topics

Implantable device を用いた metronomic PDT による新しいがん治療法の可能性

桐野 泉^{1,2)}、守本 祐司¹⁾

¹ 防衛医科大学校 生理学講座

² 京都大学 医学研究科 肝胆膵・移植外科

背景

近年の高齢化社会においては、低侵襲、低コストながん治療の必要性が高まっている。また全てのがん患者において QOL を損なわず、普段通りの生活が続けられ、かつ効果の高い治療方法が求められている。筆者らは小型の電子デバイスで光線力学療法を行う治療システムにより、それを実現できないかと考えており、新しいシステムを使って、光線力学療法を、今まで適用できなかった体腔内（頭蓋腔、胸腔、腹腔）の深部臓器のがん治療に導入し、患者にやさしいがん治療システムを構築すべく前臨床的な研究を行っている。

開発した implantable electrooptic device

1) 光源の小型化

現在臨床で行われている PDT は、ほとんどすべてファイバースコープによるアプローチである。この場合光源は内視鏡システムの中に組み込まれており、光源を体腔内に導入するには、現在の形をいったん忘れるくらいの小型化が必要だ。他方でインプラント型光源の開発は optogenetics 研究の分野で盛んに進められている。超小型のワイヤレス給電型 LED をマウスなど実験動物の脳に埋め込んで、自由に動いている状態で光照射による神経刺激を脳に与える。

PDT でもこのようなワイヤレス給電型の LED 小型光源を体内にインプラントして治療を行えば理想的だが、問題は光源のパワーが従来型のシステム光源に比べ、約 1/1000 と極端に弱いことである。

2) メトロノミック PDT

しかし逆に考えれば、従来型のシステム光源の 1/1000 と弱いワイヤレス給電型の電子デバイスの光は、周囲の正常組織に対しての傷害性は低く高い安全性が期待できる。このことは体腔内で治療を行う場合は特に重要だ。

では PDT はどのくらい弱い光で効果を発揮できるのだろうか？ 回答となりうる研究論文が 2000 年代にいくつか発表されていた(文献 1, 2)。これらの論文で提唱されていたのはメトロノミック PDT (metronomic PDT, 以下 mPDT) というプロトコルである。mPDT は、光線出力を従来型 PDT (conventional PDT, 以下 cPDT) の 1/1000 程度とする代わりに 1000 倍の照射時間をとる。結果として全体の照射エネルギーが cPDT と同等になるという照射方法である（総エネルギー＝出力×照射時間で計算される）。腫瘍組織に対する影響は従来型の cPDT と比較して、アポトーシス優位な細胞死を誘導し、周囲の正常組織に対する傷害性も低い。インプラント型光源で実現可能な低出力でもがん治療が可能なプロトコルとして、筆者らはこの mPDT を採用することにした。

3) 組織接着性ナノシートとの組み合わせ

光源を体内に導入した場合、対象臓器とどのような位置関係で照射すればいいのだろうか？ 筆者らが考えたのは光源を直接腫瘍に密着固定させる方法である。体腔内はスペースが小さい上に変形や蠕動を繰り返す臓器もあり、光源と標的腫瘍の位置関係を一定にしながら照射を長時間続けることは難しい。また、両者が離れている

と周辺組織が光源の前に迷入して照射を受けてしまい、治療の効率が落ちるだけでなく、正常組織損傷の危険さえある。では密着固定の方法だが、筆者らは早稲田大学の武岡真司先生の研究室で開発された polydimethylsiloxane (PDMS) というシリコンの 1 種で作られた薄膜 (ナノシート: 厚さ 1 μ m 以下) に polydopamine (PDA) という物質を修飾したもので電子デバイスを挟みこんで、縫合なしで組織に貼り付けることを試みた。PDA はムール貝をはじめとするイガイの仲間が、足糸から分泌するタンパク (mussel foot protein) を模して作られた物質である。イガイが分泌するこれら一群のタンパクは彼らが船底に固着するのに役立っている (図)。

かくして、組織接着性ナノシートにより直接臓器に貼り付けられ、ワイヤレス給電で発光する LED デバイスが誕生した (図)。

インプラントブル LED デバイスを使った mPDT の抗腫瘍効果

この組織接着式のワイヤレス給電型 LED デバイスの実際の抗腫瘍効果を、Balb/c マウスの皮内腫瘍で検証した。背部皮内に colon26 細胞を使って 4 mm ほどの皮内腫瘍を作る。その皮下にデバイスを埋め込んで裏側から腫瘍に照射できるようにした。腫瘍は LED デバイスの点光源に常に接するかたちで照射を受ける。光増感剤にはフォトフリン (porfimer sodium) を用いた。マウスケージをワイヤレス給電用のアンテナボードの上に置き、動物が自由に動ける状態で 10 日間の照射を行ったところ、腫瘍縮小効果を認めた。LED 光源の色はフォトフリンの吸収波長域である赤色 (波長 630nm) および緑色 (波長 530nm) を用いており、組織深達性の低い緑色光による mPDT でも腫瘍の退縮を誘導することができた。また予想通り周囲の正常皮膚は全く影響を受けておらず、mPDT の安全性も確認された (文献 3)。

まとめと今後の展望

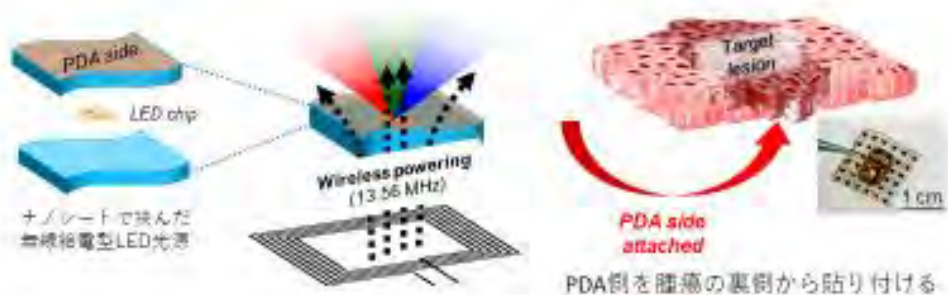
Implantable electronic device を使った mPDT は、安全性と抗腫瘍効果の両面から、深部臓器癌の PDT という新しい治療システムを構築するのにふさわしい手段だと考え、体腔内への導入にむけ研究を進めている。

文献

- 1) Bisland, Stuart K., et al. "Metronomic Photodynamic Therapy as a New Paradigm for Photodynamic Therapy: Rationale and Preclinical Evaluation of Technical Feasibility for Treating Malignant Brain Tumors." *Photochemistry and photobiology* 80.1 (2004): 22-30.
- 2) Davies, Nick, and Brian C. Wilson. "Interstitial in vivo ALA-PpIX mediated metronomic photodynamic therapy (mPDT) using the CNS-1 astrocytoma with bioluminescence monitoring." *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 4.3 (2007): 202-212.
- 3) Yamagishi, Kento, et al. "Tissue-adhesive wirelessly powered optoelectronic device for metronomic photodynamic cancer therapy." *Nature biomedical engineering* 3.1 (2019): 27.



a) ナノシートとイガイ足系タンパク類似物質（PDA）を組み合わせて組織接着可能なナノシートを作成



b) ナノシートでLED chipを挟んで、組織に貼り付け可能な無線給電型LEDデバイスを作成

Yanagishi, K. Nat Biomed Eng. 2019 Jan;3(1):27-36

[トップページへ戻る](#)



Topics

ALA-PDT による休眠がん細胞を標的とした革新的がん治療の開発

中山 沢^{1,2}、佐野 友規³、山本新九郎⁴、井上 啓史^{1,4}、小倉俊一郎^{1,2}

¹高知大・光線医療センター、²東工大・生命理工学院、

³高知大・医学部、⁴高知大・泌尿器科学

1. 休眠がん細胞の特徴

がん再発の原因として、外科療法で取りきれていなかった目に見えない小さながんが再び成長して現れたり、化学療法や放射線療法に抵抗性をもった一部のがん細胞が再び成長したりすることが挙げられる。特に後者の治療抵抗性をもったがん細胞と休眠がん細胞(Dormant cancer cells)は密接な関係があると報告されている。休眠がん細胞は腫瘍内の微小環境などの影響によって、細胞増殖が抑制されたがん細胞である。化学療法や放射線療法の多くは、がん細胞における速い細胞増殖を治療標的としているため、細胞増殖が抑制されている休眠がん細胞に対しては十分な効果を発揮することができない(図1)。加えて、休眠がん細胞は周囲の環境が変化することで再増殖し、新たな腫瘍を形成する能力があるため、がん再発と密接に関わっているとされる。

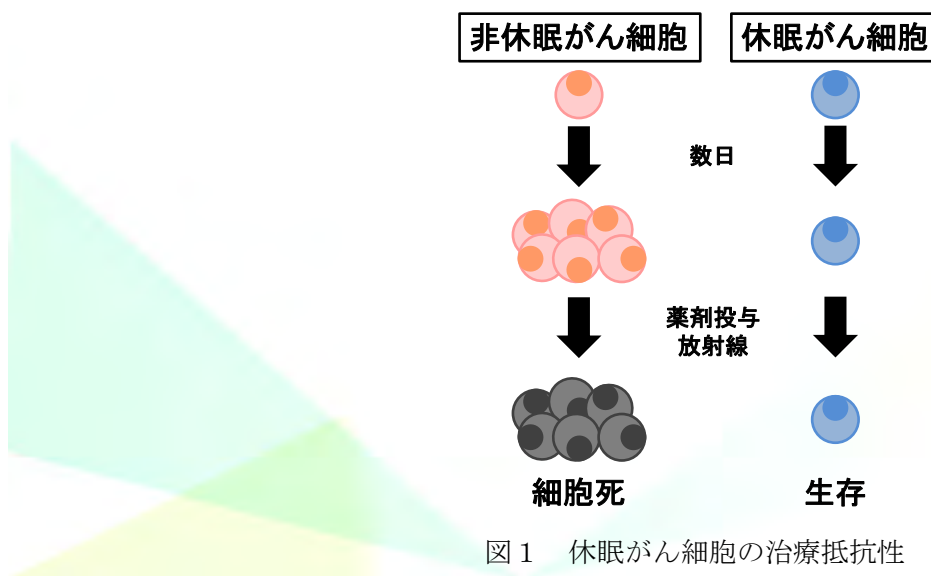


図1 休眠がん細胞の治療抵抗性

2. 休眠がん細胞のモデル構築

休眠がん細胞の特徴として、No proliferation, No death, Metabolic suppression, Recovery to active status の4点が掲げられており、我々は4点を満たす休眠がん細胞モデルを3次元培養によって作成した。No proliferation はKi-67の遺伝子発現およびBrdUの陽性率、No deathはトリパンブルー染色、Metabolic suppressionは2-NBDGの取り込み、Recovery to active statusは再増殖能評価をそれぞれ用いて行い、細胞密度依存的な休眠性の亢進をヒト前立腺がん由来細胞株PC-3において明らかにした(図2)。また、高休眠性のがん細胞は低分子の抗がん剤(シスプラチン、5-FU)に対して治療抵抗性を持つことも確かめられた(図3)。

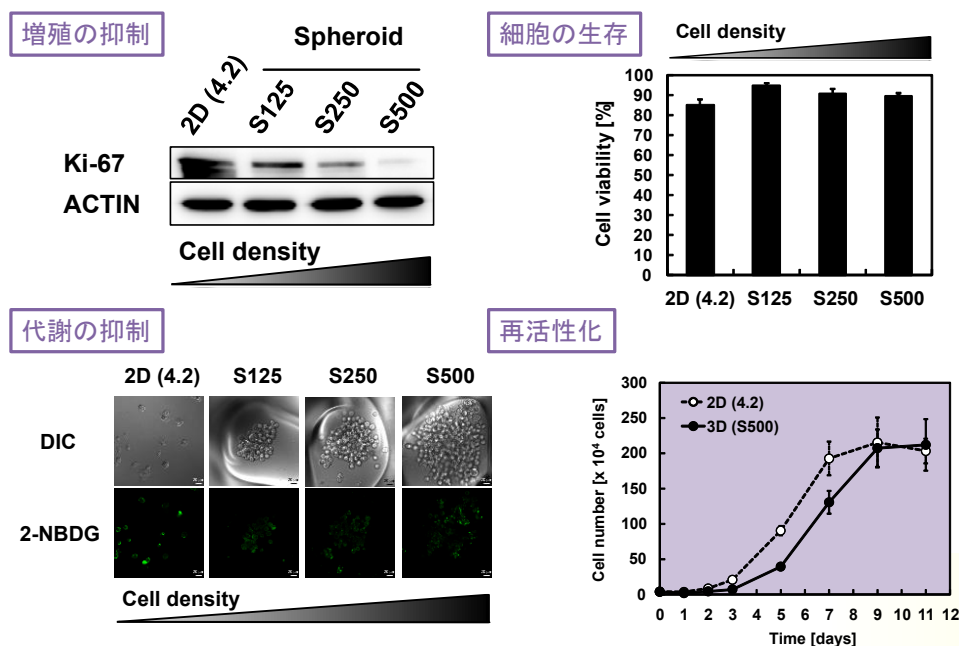


図2 細胞密度依存的な休眠性の亢進

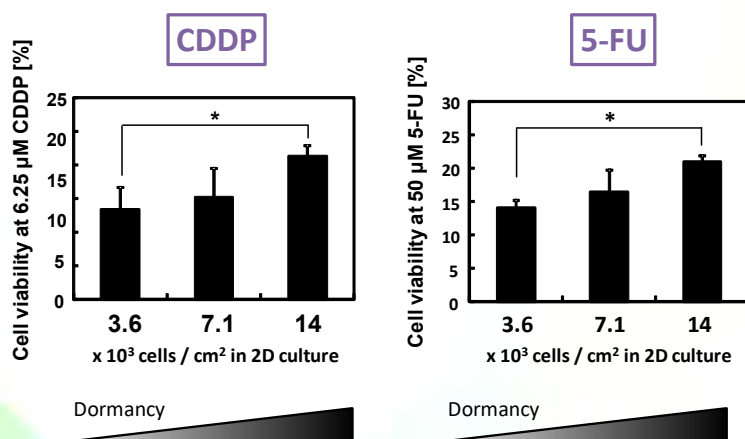


図3 細胞休眠性依存的な治療抵抗性 (MTT 法、*;p < 0.001)

3. 細胞休眠性依存的な PpIX の蓄積亢進

5-アミノレブリン酸 (ALA) は生体内で合成されるアミノ酸の一種であり、ポルフィリンやヘムの前駆体である。がん患者に ALA を経口投与した場合、腫瘍特異的なプロトポルフィリン IX (PpIX) の蓄積が認められる。PpIX は最大吸収波長 405 nm (青色) にて励起し、最大蛍光波長 635 nm (赤色) の蛍光を発する。本原理を用いた診断を光線力学診断 (ALA-PDD) と言い、2013 年に悪性神経膠芽腫、2017 年に膀胱がんに対する診断薬として、それぞれ ALA 塩酸塩が日本において承認されている。また、励起された PpIX はエネルギーを放出して基底状態に戻る際に蛍光のみならず、活性酸素種を発生させ、細胞に酸化ストレスを与えてアポトーシス誘導する。本原理を用いた治療を光線力学治療 (ALA-PDT) と言い、米国では 1999 年に承認されている。

我々が構築した休眠がん細胞モデルにおいて ALA を投与したところ、細胞休眠性依存的に PpIX の蓄積亢進が認められた (図 4、図 5)。また、光照射後の細胞生存率も細胞休眠性依存的に低下することが判明し、ALA-PDT が休眠がん細胞に対して革新的な治療法になることが示唆された (図 6)。

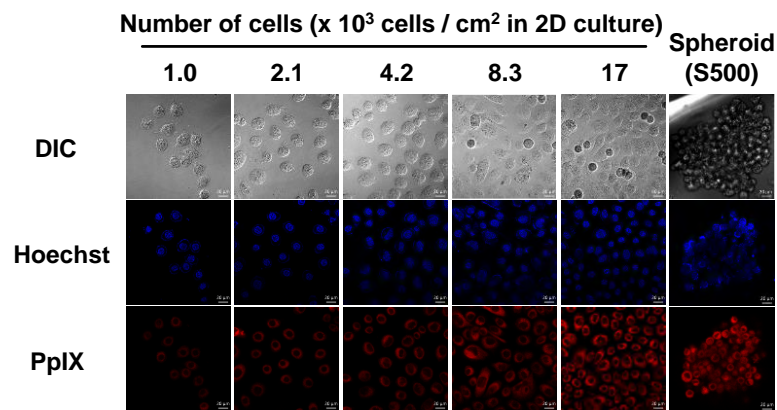


図 4 休眠性依存的な PpIX の蓄積亢進（共焦点レーザー顕微鏡）

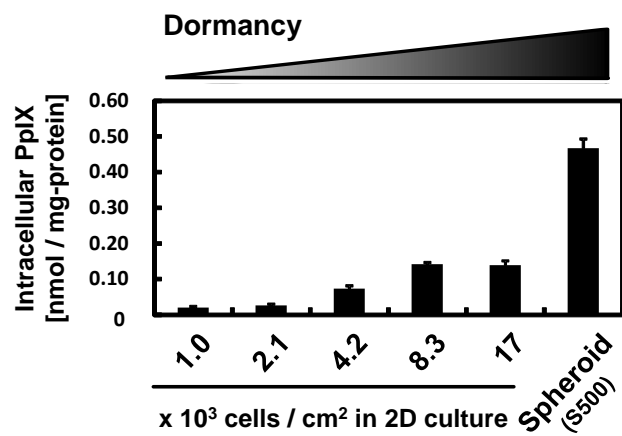
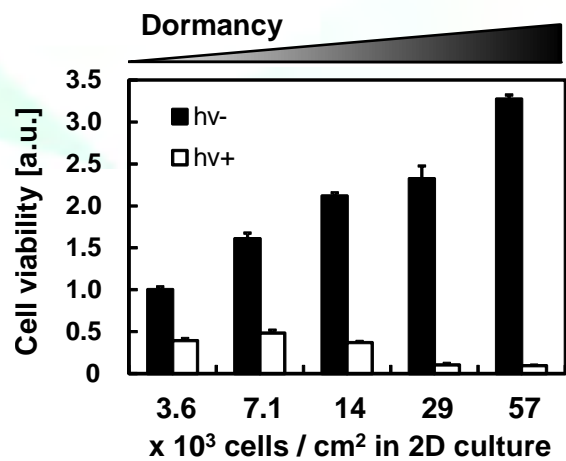


図 5 休眠性依存的な PpIX の蓄積亢進（高速液体クロマトグラフィー）



細胞生存率

39.2% 30.0% 17.4% 5.0% 2.9%

図 6 休眠性依存的な ALA-PDT 効果の亢進（MTT 法）

4. 薬剤による休眠誘導が ALA-PDT に及ぼす影響

以上の結果より、「高休眠性のがん細胞において ALA 投与後の PpIX 蓄積が多く、ALA-PDT に感受性が高いこと」が明らかとなった。そこで我々は、「低休眠性のがん細胞において薬剤を用いて高休眠性に誘導することにより、PpIX 蓄積を増加させることができるのではないか」と仮説を立て、検証を行った。先行報告より、Methotrexate (MTX)、Cycloheximide (CHX) は PC-3 細胞の細胞周期を G0/G1 期で停止させる効力がある薬剤であることが明らかとなっていたため、本検証に使用した。MTX、CHX の投与下において ALA-PDT 試験を行ったところ、細胞生存率が共投与群において著しく低下することが判明した (図 7)。このことから、薬剤によるがん細胞の高休眠性への誘導によっても、ALA-PDT 効果を亢進できる可能性が示唆された。

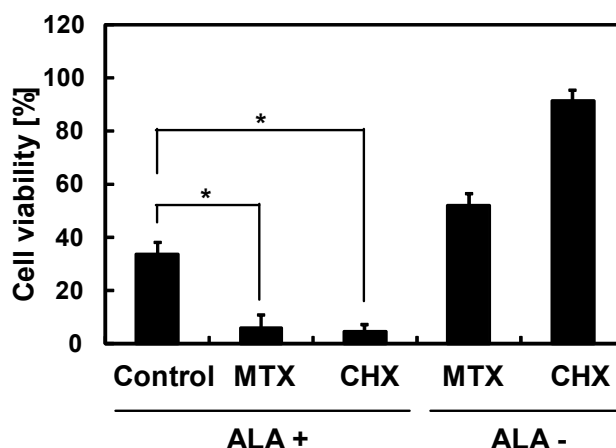


図 7 薬剤共投与における ALA-PDT 効果の亢進 (トリパンプブルー染色法、*; $p < 0.003$)

5. 結び

我々、高知大学医学部附属光線医療センターは、本研究成果を元に、休眠がん細胞を標的とした革新的がん治療の開発を続けています。今秋、LASER WEEK IN KOCHI (第 30 回 日本光線力学学会 学術講演会) にて皆様と高知でお会いできることを心より楽しみにしております。

6. 参考文献

- [1] T. Nakayama, T. Kobayashi, O. Shimpei, H. Fukuhara, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy Photoirradiation after aminolevulinic acid treatment suppresses cancer cell proliferation through the HO-1 / p21 pathway, Photodiagnosis Photodyn. Ther. 28 (2019) 10–17. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.07.021.
- [2] T. Nakayama, S. Otsuka, T. Kobayashi, H. Okajima, K. Matsumoto, Y. Hagiya, K. Inoue, T. Shuin, M. Nakajima, T. Tanaka, S.I. Ogura, Dormant cancer cells accumulate high protoporphyrin IX levels and are sensitive to 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy, Sci. Rep. 6 (2016) 1–6. doi:10.1038/srep36478.
- [3] H. Endo, H. Okuyama, M. Ohue, M. Inoue, Dormancy of cancer cells with suppression of AKT activity contributes to survival in chronic hypoxia, PLoS One. 9 (2014) 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0098858.
- [4] H. Okuyama, H. Endo, T. Akashika, K. Kato, M. Inoue, Downregulation of c-MYC protein levels contributes to cancer cell survival under dual deficiency of oxygen and glucose, Cancer Res. 70 (2010) 10213–10223. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2720.

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.24 MAR. 2021

Contents

- | | | | |
|------------------------|---|-------|--------|
| ・大会後記 | 第30回日本光線力学学会学術講演会 | 臼田 実男 | 2 ページ |
| ・今後の学術講演会開催予定・関連学会開催予定 | | | 3 ページ |
| ・特別寄稿 | 第30回日本光線力学学会学術講演会 会長賞受賞
小さな光増感剤への期待と課題 | 湯浅 英哉 | 5 ページ |
| ・事務局からのお知らせ | | | 8 ページ |
| ・編集後記 | | 井上 啓史 | 10 ページ |

特別寄稿

第 30 回日本光線力学学会学術講演会 会長賞受賞

小さな光増感剤への期待と課題

湯浅 英哉、金森 功吏

東京工業大学・生命理工学院

1. 光線力学治療の課題

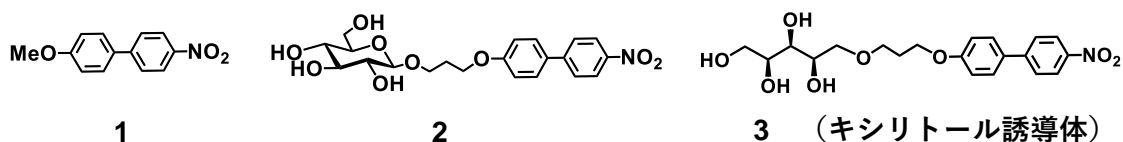
光線力学治療では、光増感剤を標的細胞に選択的に送り込み、そこに光照射することで生じる活性酸素で標的細胞を殺傷する。光線力学治療の課題は、光増感剤に由来するものと光そのものに由来するものに分けて考えることができる。光増感剤については、(i) 血液脳関門通過を含む組織浸透性、(ii) 標的細胞選択性、(iii) 活性酸素の細胞外拡散、(iv) 体内残留による光線過敏症などが課題と考えられる。照射光については、(v) 正常組織への安全性、(vi) 組織深達性などが考えられる。本稿では、これらの課題について、筆者らが取り組んでいる新しい光増感剤の開発を中心に解説するとともに、照射光の課題に対するアプローチとして将来期待が持てる方法についても概説したい。

2. 光増感剤

上記の課題 i と ii を考察するにあたり、陽電子放出断層撮影 (PET) を例にあげる。PET で良く用いられる放射線プローブ、2-デオキシ-2-[^{18}F]フルオロ-D-グルコース (^{18}FDG) は分子量が 182 と小さく、静脈注射してから 1 時間以内に、がん細胞で過剰に発現するグルコーストランスポーターを通過し、がん細胞選択的に取り込まれる^[1]。分子量 500 以下が求められる血液脳関門も問題なく通過できるので、脳細胞のイメージングも可能である。すなわち、光増感剤のグルコース誘導体で分子量が 500 以下の小さいものを開発できれば、 ^{18}FDG と同様の分布でがん細胞選択的に光増感剤を配分することが期待できる。さらに、分子量が小さいほど体内残留時間も短くなるため、上記課題 iv の体内残留問題の克服にもつながる。

いっぽう課題 iii に関して、光増感剤から生成する活性酸素は、細胞外に拡散せずに消滅する短寿命の一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) が望ましい。光増感剤には主にタイプ I 型とタイプ II 型があるが、 $^1\text{O}_2$ はタイプ II 型増感剤の励起三重項状態 (T_1) から酸素へのエネルギー転移により生成する。タイプ I 型増感剤は当初スーパーオキシドアニオン ($\cdot\text{O}_2^-$) を生成するが、これは即座に寿命が長い過酸化水素 (H_2O_2) を生成し、細胞外へ拡散可能である。 H_2O_2 は生体内 Fenton 反応により反応性が高いヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) を生じるため、タイプ I 型増感剤は標的細胞外の生体物質に傷害を与える可能性を持つ^[2]。タイプ I 型増感機構は、増感剤の励起状態がラジカル的性質を示す時に生じやすい。遷移金属を持つ化合物やカルボニル基を持つ化合物はラジカル的励起状態を生じやすい。カルボニル化合物の場合は、局在化した不対電子を n 軌道上に持つ励起三重項である $\text{T}_1(\text{n}\pi^*)$ がラジカル的性質を示す。励起状態中の二つの不対電子は、 π 軌道 (または π^* 軌道) の中では共鳴安定化を受ける。そこで、ラジカル的性質を抑えた励起三重項である $\text{T}_1(\pi\pi^*)$ を独占的に生成する方法を開発した^[3]。

ニトロビフェニル誘導体 **1** は、光照射により電荷移動 (CT) 吸収を起こすが、その励起状態は二つのフェニル基が互いにねじれた構造に変化する。このねじれた CT 励起状態は、量子禁制にも関わらず容易に $\text{T}_1(\pi\pi^*)$ になる。この $\text{T}_1(\pi\pi^*)$ からは量子収率 93% の高さに $^1\text{O}_2$ を生じる。化合物 **1** の構造と増感能はレーザー光 1 時間照射後も全く変わらない。タイプ I 増感機構のようにラジカルが生成していれば、溶媒との反応や自己縮合などにより増感能が減少するはずなので、タイプ II 機構独占的に増感が起こっている。



化合物 **1** をグルコースに連結した化合物 **2** を DU145 細胞とインキュベート後、光照射を行うと光照射依存的な細胞傷害が観測された (図 1a) [3]。キシリトールと **1** を連結した化合物 **3** では光照射による細胞傷害が比較的少なかった。また、化合物 **2** の細胞取り込みはグルコーストランスポーターの阻害剤であるサイトカラシン B によって阻害されるため、光照射による細胞傷害はグルコーストランスポーターで取り込まれた化合物 **2** によると思われる (図 1b)。

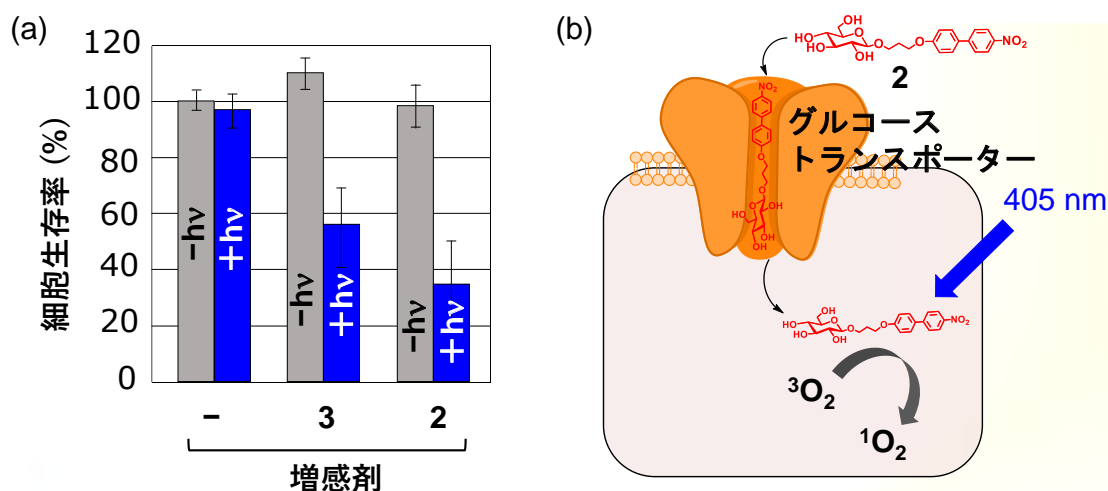


図 1. (a) 増感剤投与と光照射による DU145 細胞の生存率、(b) 化合物 **2** の光照射による細胞傷害の推定機構

3. 照射光

光が生体組織を透過しにくいことは、課題 vi として上記したが、これは光線力学治療の最大の課題と言える。紫外線から赤外線にいたる光の波長で最も生体組織を透過しやすいのは 700~1300 nm であるが、それでも光が 37% まで弱まる組織深達度は 3~7 mm でしかない[4]。しかも化合物 **2** を励起するのに必要な光の波長は 405 nm であり、その組織深達度は 0.5 mm 以下である。幸い、化合物 **2** は二光子励起により 800 nm のフェムト秒レーザーで励起できるが[3]、このレーザーは光パワーが約 10^6 W/cm^2 と強烈であり、安全性に欠ける (課題 v)。これに関し、最近量子もつれ二光子励起現象が確認され、半導体レーザー程度の約 10^2 W/cm^2 というパワーで二光子励起が可能ながわっている[5]。量子もつれ二光子励起レーザー装置が手軽になれば、比較的深部のがん細胞に対しても、小さな増感剤を用いて光線力学治療が可能になる。

いっぽう、がん細胞内部で光を発生させて光増感剤を励起する方法もいくつか存在する[6]。その中でも特に化合物 **2** に適用しやすいと思われるのは、 ^{18}F FDG 由来の放射線により発生する Cherenkov 発光 (またはエネルギー転移) である[7]。 ^{18}F FDG と一緒に化合物 **2** を投与すれば、がん細胞内にこれら二つの分子が近接して存在することになり、 ^{18}F 由来の Cherenkov 発光により化合物 **2** が励起されて増感能を発揮すると考えられる。外部から光を照射しないので光の深達性は考慮する必要がなくなる。ただし、 ^{18}F FDG は正常な脳細胞にも多く蓄積されるので、化合物 **2** が同様に脳細胞に蓄積されるとすると正常な脳細胞にもダメージを与えてしまう。グルコーストランスポーター以外の腫瘍マーカーを標的とする放射線プローブ[8]を用いれば、正常細胞にダメージを与えることなくがん細胞のみを攻撃できるものと考えられる。

4. まとめ

光線力学治療における主に六つの課題を挙げ、筆者らが開発した小さな光増感剤の使用を前提に課題の克服可能性について論じてきた。いっぽう、分子量 500 以上の比較的大きな光増感剤は近赤外光で直接励起できるように分子設計可能な点が最大のメリットであり、組織浸透性が低い場合は患部に直接注射する、光線過敏症が残る場合は対症療法的に処置するなど必要に応じて対策を講じることが可能である。また、開発した光増感剤は変異原性を示すニトロビフェニル骨格を含む点も懸念材料となるため^[9]、さらに構造を改良する検討を進めている。以上のようにまだ課題は多いが、光線力学治療が適用困難とされる進行がん、深部がん、血液がんなどへの挑戦を考えると、体の奥深くに入り込みやすい小さな光増感剤は欠かすことのできない武器になると考えられる。

- [1] M. D. Farwell, D. A. Pryma, D. A. Mankoff, PET/CT Imaging in cancer: current applications and future directions, *Cancer* 120 (2014) 3433–3445.
- [2] K. Plaetzer, B. Krammer, J. Berlanda, F. Berr, T. Kiesslich, Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects, *Lasers Med. Sci.* 24 (2009) 259–268.
- [3] Y. Tsuga, M. Katou, S. Kuwabara, T. Kanamori, S.-i. Ogura, S. Okazaki, H. Ohtani, H. Yuasa, A twist-assisted biphenyl photosensitizer passable through glucose channel, *Chem. Asian J.* 14 (2019) 2067–2071.
- [4] A. N. Bashkatov, E. A. Genina, V. I. Kochubey, V. V. Tuchin, Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000nm, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 38 (2005) 2543–2555.
- [5] O. Varnavski and T. Goodson III, Two-photon fluorescence microscopy at extremely low excitation intensity: the power of quantum correlations, *J. Am. Chem. Soc.* 142 (2020) 12966–12975.
- [6] N. T. Blum, Y. Zhang, J. Qu, J. Lin, P. Huang, Recent advances in self-exciting photodynamic therapy, *Front. Bioeng. Biotech.* 8 (2020) 594491.
- [7] N. Kotagiri, G. P. Sudlow, W. J. Akers, S. Achilefu, Breaking the depth dependency of phototherapy with Cerenkov radiation and low-radiance-responsive nanophotosensitizers, *Nat. Nanotech.* 10 (2015) 370–379.
- [8] S. Schelhaas, K. Heinzmann, V. R. Bollineni, G. M. Kramer, Y. Liu, J. C. Waterton, E. O. Aboagye, A. F. Shields, D. Soloviev, A. H. Jacobs, Preclinical applications of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine in oncology – a systematic review, *Theranostics* 7 (2017) 40–50.
- [9] M. Klein, U. Voigtmann, T. Haack, L. Erdinger, G. Boche, From mutagenic to non-mutagenic nitroarenes: effect of bulky alkyl substituents on the mutagenic activity of 4-nitrobiphenyl in *Salmonella typhimurium* Part I. Substituents ortho to the nitro group and in 2'-position, *Mut. Res.* 467 (2000) 55–68.

[トップページへ戻る](#)

J P A 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.25 AUG 2021

Contents

- 第 31 回日本光線力学学会学術講演会 開催案内 松井 裕史 ... 2 ページ
- 今後の学術大会開催予定 ... 3 ページ
関連学会開催予定
- Topics 計算機シミュレーションによる PDT 光照射プローブの比較評価 西村 隆宏 ... 4 ページ
- 事務局からのお知らせ ... 8 ページ
- 編集後記 井上 啓史 ... 9 ページ

Topics

計算機シミュレーションによる PDT 光照射プローブの比較評価

西村 隆宏, 守 顕大, 栗津 邦男
大阪大学大学院工学研究科

1. はじめに

光線力学治療（PDT）は、光、光増感剤、酸素の反応により一重項酸素等の活性酸素を発生させ、細胞死誘導のような直接的な抗腫瘍効果を得る。また、バスキュラーシャットダウンや免疫作用等によって間接的な抗腫瘍効果を得るとされる。このような複雑な抗腫瘍効果の定量理解や治療への有効活用には、数理モデルと計算機シミュレーションに基づく *in silico* 評価が有効な手段を与えると考えられる。PDT の物理・化学的作用やその後の生物学的応答を計算機シミュレーションにより評価することによって、前臨床研究・臨床研究における結果の物理・化学的根拠に基づいた定量理解や、術前の治療条件の最適化等の臨床アプリケーションの実現につながる。PDT 抗腫瘍効果の計算機シミュレーションに向けて、現在、タイプ II の PDT を対象として抗腫瘍効果の主要因とされる一重項酸素を治療効果の定量指標とした手法の開発が進められている^[1,2]。マウス実験において腫瘍増殖率を確度よくシミュレーション可能であることが報告されている^[1]。本稿では、PDT における抗腫瘍効果のきっかけを与える光照射にフォーカスして、これまでのシミュレーション活用事例として、PDT 光照射プローブの性能比較を紹介する。

2. 生体組織内の光伝搬計算

PDT における抗腫瘍効果は、光感受性薬剤の光吸収によって誘起される。組織内の光感受性薬剤や酸素濃度分布等の抗腫瘍効果に関連する他の因子と比べると、PDT 治療において光照射に関するパラメータは容易に制御できる。そのため、術前の光照射治療計画に向けた研究開発を中心にして、生体組織内の光伝搬シミュレーションに基づく PDT の *in silico* 評価技術が構築されている^[3]。生体組織内では、光は吸収・散乱されて伝搬すると描像される。吸収・散乱の程度を定量化する指標として、吸収・散乱による光の減衰係数を意味する吸収係数・散乱係数が用いられる。吸収係数や散乱係数は、組織種、個体、波長によって異なる。光伝搬計算の際は、対象の生体組織構造に光照射波長の光学特性値を割り当てた 3D 数値モデルを構築する。3D 数値モデルに対して、光照射のための光源形状や照射方向を設定して、光輸送方程式に基づいて組織内光分布を計算する。これまでに、三次元の複雑な生体組織構造に対して適応可能なモンテカルロ法に基づく計算手法が確立されている^[4]。例えば、Fig.1 に脳組織の MRI オープンデータ^[5]を用いて光照射位置を検討した際の光分布を示す。脳組織内の光深達分布や拡散反射による影響が判断できる。また、光源位置によって照射カバー領域が異なる結果も得られており、個別症例に対する照射位置の検討の必要性を示唆している。モンテカルロ法に基づく光伝搬計算手法は、過去に PDT 用のレーザー照射装置の製造販売承認審査においても根拠資料として採用されており、レーザー照射装置の医療機器としての評価にシミュレーションを適用する際に用いることができる^[6,7]。光照射プローブの照射性能の評価において、生体組織内の光伝搬計算により様々な光照射条件に対して定量的解析手法を与える。

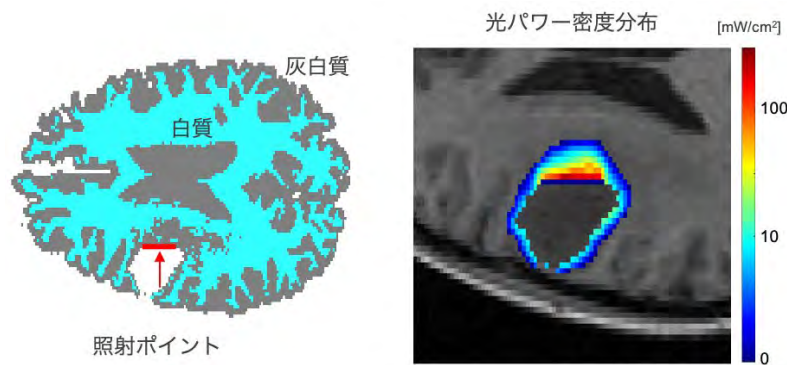


Fig.1 MRI データにより構築した生体組織モデルに対する光伝搬計算の例

3. PDT 光照射プローブの *in silico* 評価

本節では、末梢肺がんに対する PDT における光照射プローブの光照射性能の比較評価^[8]を紹介する。肺末梢領域の狭い領域における PDT 光照射には、ファイバー端からファイバー軸平行方向へ光射出する直射プローブ (Fig.2 左) と比較すると、ファイバー軸垂直方向へ照射可能な側射プローブ (Fig.2 右) が効率的と考えられる。ただし、それぞれプローブの光照射プロファイルなどの実測評価はされているが、末梢肺がん組織へ照射した際の照射性能の実測評価は困難である。そこで、組織内の光伝搬シミュレーションによる *in silico* 評価が有効となる。

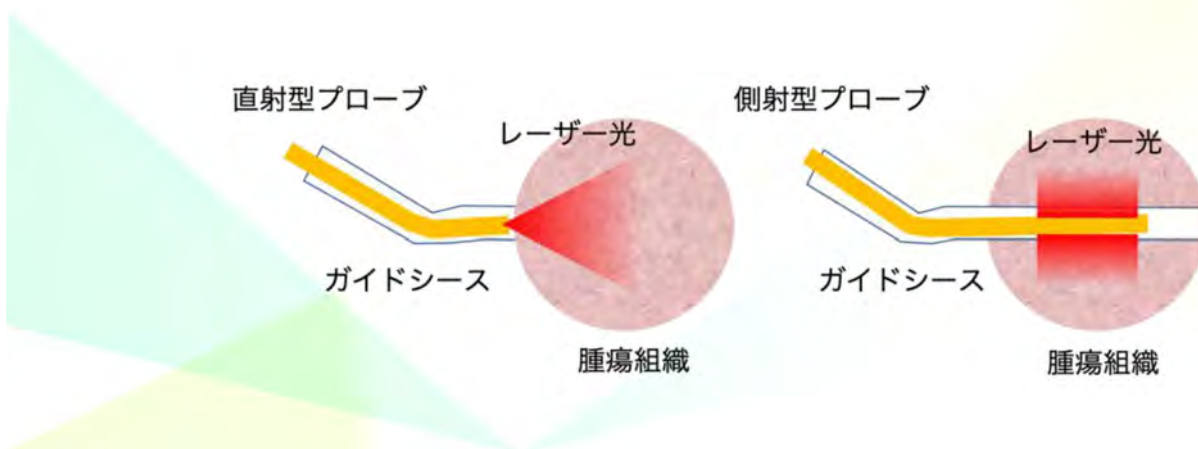


Fig.2 直射プローブと側射プローブの光照射イメージ

それぞれのプローブの光伝搬性能としてここでは、腫瘍形状を直径 10 mm の球と仮定し、光照射により得られる光フルエンス分布を比較した (Fig.3)。肺組織の光学特性値は先行研究^[9,10]を参照し、PDT 光照射波長である 664nm の値を算出して使用した。なお、プローブの比較のため、光源の総出力を 150mW/cm² に揃えている。両プローブとも照射光は組織侵入後に減衰している。直射プローブ照射時の方が腫瘍組織内の最大トータルフルエンスは大きい。例えば、早期肺癌に対して照射パワー密度として定められている、トータルフルエンス 100J/cm² となる領域は側射プローブの方が大きい。Fig.4 に腫瘍領域内のエネルギーフルエンスと体積割合を示す。同量の光感受性薬剤が蓄積している腫瘍に対しては、側射プローブを用いた PDT の方が効率的に腫瘍細胞死を誘導できると考えられる。

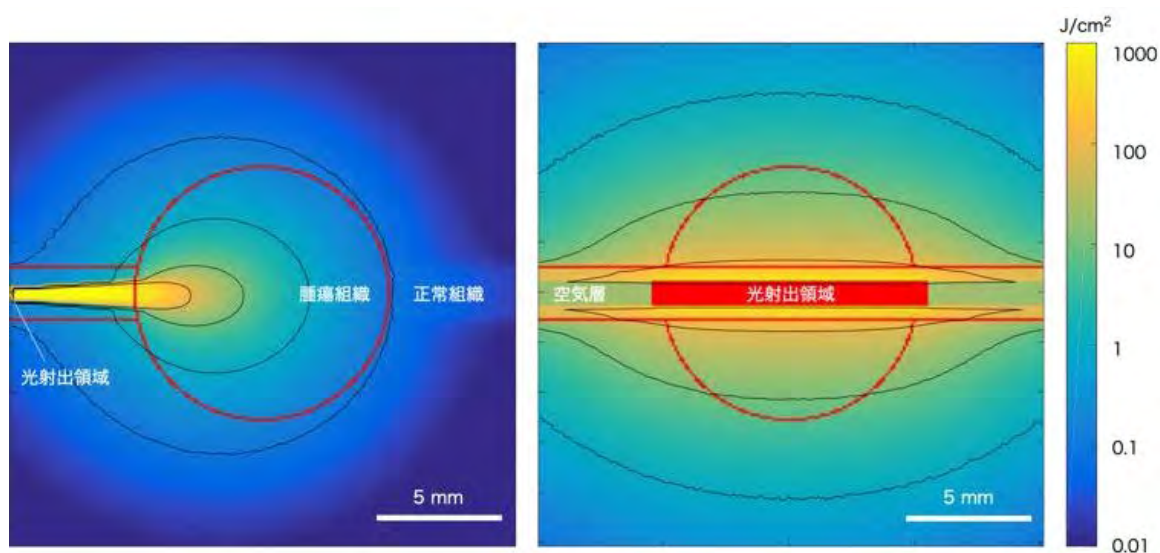


Fig.3 直射型プローブ照射時のトータルフルエンスの空間分布

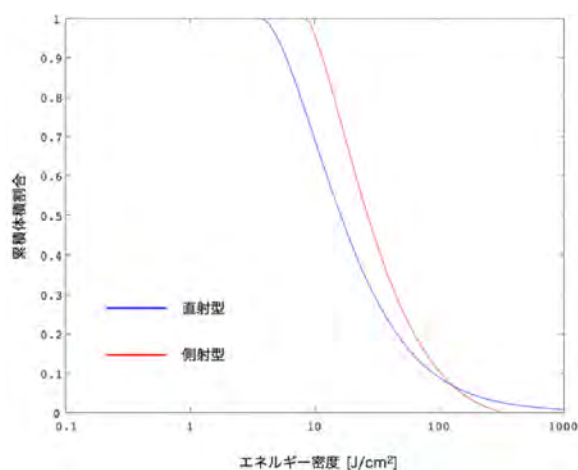


Fig.4 腫瘍領域内のエネルギーフルエンスと腫瘍体積中の累積体積割合

4.まとめ

光分布に着目した *in silico* 評価として、末梢肺がんに対する PDT 向けの光照射プローブへの適用を紹介した。*in silico* 評価によって、対象条件に応じて光照射プローブの比較評価を定量的に可能である。PDT 治療効果シミュレーションには生体での妥当性検証などの課題は山積しているが、医療機器評価等における新たな評価手法として将来的に活用されれば迅速な臨床応用につながり、PDT の臨床応用促進に貢献する技術として期待できる。

therapy on mice, J. Biomed. Opt. 24(3), 035006 (2019).

[2] A. Izumoto, T. Nishimura, H. Hazama, N. Ikeda, Y. Kajimoto, and K. Awazu, Singlet oxygen model evaluation of interstitial photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for malignant brain tumor, J. Biomed. Opt. 25 (6), 063803 (2019).

[3] A. A. Yassine, L. Lilge and V. Betz, Optimizing Interstitial Photodynamic Therapy Planning with Reinforcement Learning-Based Diffuser Placement, IEEE. Trans. Biomed. Eng. 68(5), pp. 1668-1679 (2021).

[4] S.L. Jacques, T. Li, Monte Carlo simulations of light transport in 3D heterogenous tissues (mcxyz.c) <http://omlc.org/software/mc/mcxyz/index.html> [accessed 02.08.21] (2013).

[5] M. R. Kaus et al., “366 Brain neoplasms, MR, 10.121412, 10.12143 Magnetic resonance (MR), technology Magnetic resonance (MR), three-dimensional, 10.121412, 10.12143 Magnetic resonance (MR), volume measurement, 10.121412, 10.12143 Technology assessment,” Radiology 218, 586–591 (2001).

[6] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 審査報告書 (PD レーザ BT), 平成 25 年 8 月 15 日.

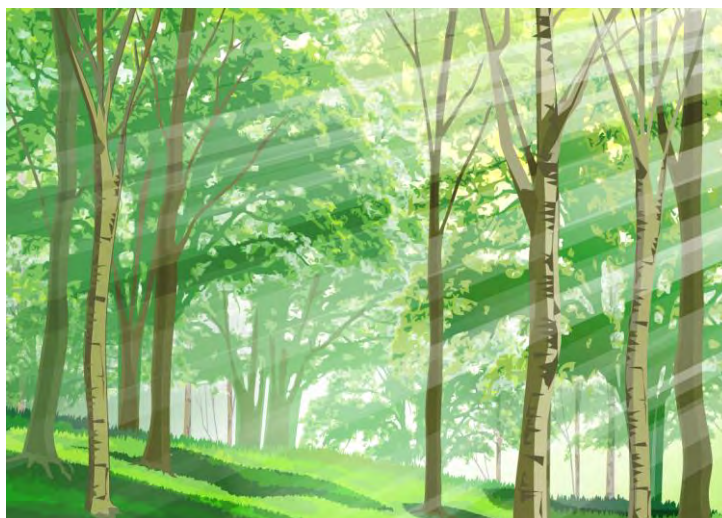
[7] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 審査報告書 (1.PD レーザ, 2.EC-PDT プローブ), 平成 27 年 4 月 13 日.

[8] 富岡 穰, 守 顕大, 西村 隆宏, 臼田 実男, 栗津 邦男, 光伝搬シミュレーションに基づく末梢型肺癌に対する光線力学治療用プローブの比較評価, 日本レーザー医学会誌, 42(2), p. 37-43 (2021).

[9] G. Alexandrakis et al., Tomographic bioluminescence imaging by use of a combined optical-PET (OPET) system: a computer simulation feasibility study, Phys Med Biol. 50, 4225-41 (2005).

[10] S. Prahl, Optical Absorption of Hemoglobin <https://omlc.org/spectra/hemoglobin/> [accessed 02.08.21].

[トップページへ戻る](#)



JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.26 MAR. 2022

Contents

・大会後記	第 31 回日本光線力学学会学術講演会	松井 裕史	2 ページ
・今後の学術講演会開催予定・関連学会開催予定			3 ページ
・特別寄稿	追悼 久住治男 先生		
	久住治男先生の思い出	加藤 治文	5 ページ
	名誉幹事 久住治男教授のお人柄と偉業を偲んで	三好 憲雄	8 ページ
・事務局からのお知らせ			12 ページ
・編集後記		井上 啓史	14 ページ

特別寄稿

久住治男先生の思い出

記 2021年11月17日

前 JPA 会長・加藤治文

(東京医科大学名誉教授)

(日本医療学会理事長)

国際光線力学学会 (International Association of Photodynamic Therapy, IPA)、日本光線力学学会 (Japan Photodynamic Association, JPA) の創設時からそれぞれ理事、幹事として、



〈1986年4月30日〉

IPA(International Photodynamic Association) 設立発起人会
東京京王プラザホテルにおいて PDT 臨床応用の第1回国際会議 (International Conference on CAPDT) の席上で IPA の設立が決められた。

泌尿器科の分野で PDT の普及に努力された金沢大学名誉教授が令和3年8月21日に93歳で逝去されました。

わが国はもとより国際的にも PDT の臨床応用に多大な貢献をされました。

敬愛する一人の友人がこの世を去られたことは非常に悲しく寂しい出来事であり、悲しみは計り知れません。

私が久住先生に最初にお会いしたのは1975年春でした。スウェーデンのストックホルムでした。カロリンスカ研究所に単身で留学に来られ、私と同じくベンネルグレンセンターに住まれることになった時でした。私はカロリンスカ研究所で肺がんの発

がん過程の研究をし、久住先生は泌尿器科疾患の研究をされていました。当時日本人研究者は数少なく、しばしば日本語での会話が懐かしくなりお付き合いが始まりました。ストックホルムには日本食レストランは一軒ありましたが、韓国の人が経営しておりましたので、真の味は得られず、一人住まいの金沢出身の美食家の先生は寂しい思いをされておられましたので、時々私どもの住居にお招きして家内の作る日本食で楽しい時間を費やしておりました。スウェーデンの住居は、ゆったりと設計されており、ベンネルグレンセンターは一人一部屋が原則で私の家族は子供を含め4人でしたので、4部屋のほかに広々としたリビングルームがあり、カロリンスカ研究所の仲間や友人、ボスを招いて、久住先生ともどもよくパーティーをしました。日本の話、研究の話、子供の教育、スウェーデンの社会保障制度、美味しい(?) スウェーデン料理の話など深夜まで会話を楽しんだものでした。ベンネルグレンセンターにはノーベル賞受賞者をはじめとして各国からの研究者が住んでおり、学問の匂いの高い環境でした。

ストックホルムはスウェーデンの首都ですが、町全体が豊かな自然に囲まれ、きれいで澄んだ空気、美味しく冷たい水道水など日本のスモッグで汚れた都市とは比べ物にならないほど近代的で整備された街でした。アトピーで全身湿疹を患っていた子供がスウェーデンに移住して

間もなくきれいに治ってしまいました。休日には近くのハガ公園を散策したり、郊外の田園風景を楽しんだり、バイキング時代の遺跡を訪問したり、先生との思い出が懐かしく思い出されます。

スエーデンから帰国し、1978年に肺がんのPDD、PDTの研究を始めることになり、数年後のある時、東海道新幹線の車中で偶然久住先生にお会いし、その時にPDTのお話をしたところ、先生は大変興味を示されておられましたので、1983年厚生省がん助成金研究班（早田班）に加わっていただきました。研究班では膀胱にレーザー光を均一に照射する方法を考案され、基礎実験、臨床実験をされました。その時の金沢大学の協力者は内藤克輔講師、三好憲雄助手でありました。その装置をインテグラル照射装置と名付けられ、膀胱全体に均一な照射ができるような最先端技術が駆使された装置でありました。そして膀胱がんの治療に応用され、効果を示されました。基礎研究グループには、東京医大第二生理学教室の會澤勝夫助教授、旭川医大の中島進助教授、北海道大学の竹村健教授、東北大学の稲場教授、臨床的には膀胱がんでは久住教授、内藤講師、呼吸器では千葉大学の山口豊教授、東京医大の私ども、大阪成人病センターの宝来威部長、近畿中央病院の古瀬清行部長、福岡正博先生、楠洋子先生、久保田馨先生、消化器では東京女子医科大学の鈴木茂助教授、奥島憲雄先生、愛知県がんセンターの春日井達三部長、大阪成人病センターの奥田茂部長、三村征四郎医長、神戸大学の中村哲也先生、岐阜朝日大学の井田和徳教授、婦人科では千葉大学の高見沢裕吉教授、杏雲堂病院の天神美夫院長、室谷哲弥先生、坂本優先生らによる治験が集積され、早期がんには効果が認められました。1986年から新たな研究班（加藤班）に移行し、早期がんに対するPDTの臨床研究が全国組織で行われました。いずれも良好な治療成績が示された中で久住治男教授御大率いる膀胱がんでは、孤立性の膀胱がんでは良好な効果が認められましたが、早期がんでも最も治療の困難な膀胱全摘が適応になるような膀胱全域に及ぶ表層性がんを対象とされたために、他の臓器の早期がんとは裏腹に30%程度の治癒効果しか示されませんでした。しかし久住教授の果たされた画期的な照射方法や献身的な努力は国際的にも高く評価されました。

1986年の2度目の厚生省研究班での早期がん（肺、食道、胃、子宮頸部）の症例集積とPDTの治療成績が評価され、PDTの多施設協同臨床試験（Phase II）が早期の中心型肺がん、胃がん、食道がん、子宮頸部がんに対して実施され、安全性と好治療成績が示され、1994年厚生労働省の薬事承認が得られ、保険収載されました。PDTの臨床への認可は世界で初めての快挙でありました。これがきっかけとなって世界各国で認可が下りることになり、今では早期中心型肺がんの標準治療として認められるに至りました。

先生は1986年国際光線力学的学会の創立に参加され、PDTの世界的普及に大きな功績を示されました。1998年には腫瘍親和性光感受性薬剤の第二世代とも言うべくレザフィリンとダイオードレーザーによるPDTの多施設臨床Phase II試験が試みられ、2002年に厚生労働省の薬事承認が得られ、治療効果の改善はもとより、日光過敏症の著減は革新的でありました。更に蛍光内視鏡の開発がメーカーと進められ、2004年のPentax SAFE 3000の完成は肉眼では観察できないような早期がん病巣の局在診断に画期的な威力が発揮されました。また、OCT

(Optical Coherence Tomography) の開発は粘膜浸潤深度の診断に有効性が示され、これらの進歩によって PDT の適応病巣を的確に診断できるようになり、PDT の個別化治療への方向が示されました。

久住先生のご逝去は実にさびしく、悲しい出来事でありましたが、先生が構築された膀胱がんに対する PDT の臨床的な意義は今後も世界で受け継がれていくでしょう。この治療法は、低侵襲性で安全性、高精度な治療能力、安価であることなどが国民の要望するところであり、今後の医療には何よりも貴重なことであります。

久住先生どうぞ安らかに眠りください。

合掌



〈1975 年 7 月 10 日 1 日〉
スウェーデン Wenner Gren Center
若かりし日の久住先生



〈1992 年 7 月 14 日〉
中国大連での PDT 講演会
真ん中の美人女性は中国の受講医師



〈1992 年 9 月 4 日〉
第 2 回 JPA(中島進会長) 坂井英一先生
Barron 先生と北海道旭川市



〈2010 年 6 月 13 日〉
第 20 回 JPA(三好憲雄会長 福井市)
市民講座
歌手ソプラニスタ武田すばる氏と久住夫妻



〈1992 年 6 月 24 日〉
第 4 回 IPA イタリア ミラノ
Pasquel Spineli 会長、久住夫妻



〈2011 年 7 月 2 日〉
第 21 回 JPA(栗津邦男会長 大阪) 幹事会
での久住先生

[トップページへ戻る](#)

名誉幹事 久住治男教授のお人柄と偉業を偲んで

記 令和4年1月28日
当 JPA 幹事・三好憲雄 拝
(筑波大学医学医療系・研究員)
(関西学院大学理工学部・研究員)



本学会名誉幹事、金沢大学名誉教授 久住治男先生には、令和3(2021)年8月21日早暁にご逝去されました。享年93歳でした。

久住教授には私がお世話になるきっかけから申して、拝見した「久住先生像」から述べさせて頂きたく存じます。私は九州で学位授与後地元北陸に引き上げて参りました頃、当時金沢大学薬学部の専攻生として、レーザーを扱う光化学実験をやって居りました。同キャンパスの医学部・泌尿器科教室より、「レーザーを使えて膀胱癌の光線力学治療に間に合う人間が至急ほしい」と、薬学部の当教室にオファーがありました。その頃はまだポストドクター(博士研究員)のような制度が当大学には無くて確か非常勤の身分で約二年半お世話になりました。教授はこれを気にして頂き、「新しいポストが見つければいつでも止めてそちらへ行ってくれて良いのだよ。」と仰って頂き、厳しいながらも一貫して細やかな心配りの優しい教授でありました。それは本学会第20回学術講演会の懇親会・祝辞の中で、開催当時の私の研究ポスト環境を心配され、ご自身込み上げて思わず男泣きして頂いたのを今でも忘れません。教授の繊細な優しい思いの一端を垣間見たように思われ、私の心の中でこの涙を無駄にしては成らぬと、今でもこのお気持ちを大切にしております。

久住教授は1982年より金沢大学泌尿器科学教室を約11年間主催され、新たにレーザー医学を当教室の研究の柱に据えられ、当時厚生省のがん特別研究班：早田・加藤両会長の各班会議に1982年から1992年まで班員として参加され、泌尿器科領域でのPDT(Photodynamic Therapy)研究を主導され、臨床面でも外来でアルゴン-色素レーザーや英国オックスフォード大学より金蒸気レーザーを国内で最初に臨床に導入され、膀胱癌やペニス腫瘍PDTの臨床家主導の臨床研究を実践されました。しかし班会議に於いて久住教授は本臨床研究の結果より、当膀胱癌治療をPDT対象には推奨されませんでした。その後5-Aminolevulinic Acid(5-ALA)を経口投与した術中蛍光診断切除術(PDD: Photodynamic Diagnosisの外科併用治療)として、脳外科と同じく私が10年間主催の5-ALA研究会に参加された高知大学の井上啓史教授へとバトンタッチされて居ります。尚、本研究会はポルフィリンALA学会として名を変え、現在も20年間を経て継続・維持されて居ります。

また、教室には当時三崎先生・故内藤先生(元山口大学教授)・打林先生の歴代3医局長が久住教授を支えられて居られたように思います。お陰で私は当教室で2年半もお世話になり、その後も16年間非常勤講師としてお世話になり久住教授と並木教授を始め医局の先生方に心

より感謝申し上げます。

さらに久住教授の現役時代に、私のところに今も残っている言葉があります。それは「患者さんを人質にするような事は、決してなしてはいけない!」と、若い医局の先生方に常々注意を促して居られたように記憶しております。これは医療従事者でない私にまで強い戒めとして思い出されます。

久住教授の本業績は、「久住治男教授退官記念業績集」(金沢大学医学部泌尿器科教室;ご退官1年後の平成6(1994)年3月発刊)の記載内容に従います。まずは、退官するに当たり久住教授ご自身による「発刊によせて」の抜粋から引用させていただきます。「金沢大学医学部泌尿器科学教室の発足は昭和30年9月で、恩師、故黒田恭一先生が初代教授として教室の基礎作りに精力を傾けられました。昭和57(1982)年1月より、私が二代目の教授として黒田先生の偉業を継承することとなりました。以来11年間教員各位とともに全力を尽くして教室の発展に当たったことは、いまや終生忘れがたい思い出となりました。」を皮切りに、「特に研究対象については先端技術を取り入れた光化学とレーザー、電磁波を用いたハイパーサーミアなどにより、全国よりがん患者さんを集めることを考えました。幸い文部省科学試験研究補助金や、厚生省よりのがん助成金などにより、これらの基礎的研究も大変進歩することができました。その他の研究としては感染症、結石症、抗がん剤感受性試験、神経因性膀胱、泌尿器がんのオンコジンに関するものが主で、それぞれの研究者たちの功績には見るべきものが多々あったと思っております。この業績集の表紙にはこれらの研究を代表する写真を用いてデザインを行い、用いる紙は薄くし軽量化を計るようお願いしました。」の記述のとおり、久住教授は常に細やかな心尽しと何事にもご配慮のある方でありました。

「今回私の定年退職を記念してとのことでありますが、一つの節目として教室の業績集が刊行されますことは、教室員各自が自らの研究の足跡を総括的に確認する上で極めて有益であり、ひいては今後各位の切磋琢磨と研究の発展、向上に役立つことでありましょう。」といつも教室員のお一人おひとりの将来を心配して居られたように思い出されます。

「私としてはこの機会をとらえ、私を中心として活躍してくれた諸君、そしてそれらを周りより支えて頂いた外来・病棟の看護婦さん、先輩諸兄や、関連の各教室・学会の諸先生に深甚な感謝の意を捧げるものであります。」と、周囲のあらゆる方々への深甚なる感謝を申して居られる処は、正に久住教授の心深いご配慮の現れと存じます。

「最後に公務繁多のなか、一致して煩雑な編集作業にあたられた医局長打林忠雄講師、越田潔講師、徳永周二講師らのご苦勞に感謝し、またわが泌尿器科教室の益々の発展を祈念するものであります。」と結ばれておられます。

当教室ではいつも当直の先生方と共に、楽しい基礎研究だけでなく臨床研究の厳しさを骨身に染みる思いで貴重な経験をさせて頂きました。これは福井医科大学病院での病理細菌助手と

して職に就ける機会を得て、病理解剖 300 体以上の貴重な経験に繋がり、久住教授に心より感謝申し上げるしだいであります。

以上が久住教授の人となりについて申し述べましたが、その偉業につきましても、記念業績集より引用させて頂き、抜粋して申し上げたいと存じます。

昭和 20(1945) 年 3 月に福井県立旧制武生中学校 (私と同郷・現武生高校) を卒業後、翌年海軍経理学校に入校され、昭和 23 年 3 月には第四旧制高等学校理科乙類を卒業され、昭和 27 年 3 月には旧制金沢医科大学 (現金沢大学医学部) を卒業されて居られます。その後医師免と学位を取得後、昭和 34(1959) 年 4 月より医学部泌尿器科学教室の助手、講師、助教授と昇進され、昭和 50 年 9 月より文部省長期在外研究員として 1 年間スウェーデン王立カロリンスカ研究所に留学され、帰国後、昭和 57(1982) 年 3 月より本教室の教授となられ、三崎講師、故内藤講師 (後、山口大学教授に栄転) を始め当医局員の上木先生、越田先生等多くの院生をカロリンスカ研究所へ、あるいはハーバード大学等の米国やドイツの大学へ、毎年のように凡そ 12 名の方々が留学に出て居られました。本教室に於いては初めての試みではなかったでしょうか? 恐らく学内でも学際的医局として、注目を自ずと浴びていたものと存じます。私までこの留学ラッシュに感化を受けて、NIH の国立がん研究所 (NCI) に、福井医科大学・腫瘍病理学教室より文部省長期在外研究員として留学させて頂いたしだいです。

9 つの各臨床医学会の理事・評議員・会長を兼ねられ、第 79 回日本泌尿器科学会と第 11 回日本レーザー医学会大会 (事務局長: 故内藤講師) を同年の平成 2(1990) 年に開催され、第 13 回日本医学・光生物学会 (事務局長: 故内藤講師) を平成 3 年に、その翌年の平成 4 年には第 9 回日本ハイパーサーミア学会を主催されて居られます。特記すべきは平成 3 年に第 15 期日本学術会議会員を第 7 部所属で務めて居られます。

上記の偉業の功績により、在職中に、昭和 59 年 11 月 22 日には永年勤続の表彰、昭和 62 年 11 月 3 日には北國文化賞 (癌に対する光力学的レーザー治療の研究)、平成 2 年 11 月 3 日には金沢市文化賞 (泌尿器科悪性腫瘍の研究)、平成 3 年 3 月 19 日には、特記すべき北極星勲章ナイト・コマンダ (ノーベル賞授与と同じくスウェーデン国王より永年の学術交流に尽力されたため) を授与されて居られます。これから 30 年も過ぎた現在も、日瑞泌尿器科共同研究基金制度 (事務局長: 前公立能登総合病院長・上木先生) が維持・管理されて居りますことは、久住教授の偉業の遺産としか思えません。

著書数は 59 冊 (英文が 49%)、学術誌論文数は総説が 44 編、原著論文が 452 編 (英文が 25%) を、限られた 11 年間での本教室の研究成果であります。尚、学会発表 (総数 724 演題; 年平均 66 演題) が発表され、特に当教室から日本レーザー医学会 (26 演題)、光線力学学会学術講演会 (30 演題) やその関連国際会議 (39 演題) にも活発に発表がなされており、当教室では毎年国内外を問わず重要な研究活動となって定着して居りました。

よって、当時我が国の本光線力学会の泌尿器科領域に於いて、学会組織の発展には教室を上げての幾多の貢献をされてきたことは言うまでもありません。

また、本学会元加藤会長からご推薦の第20回の学術講演会を私が主催させて頂いた時(2010)も、久住教授は我が事のように、退職されて16年も経ったご高齢(当時81歳)にも拘らず、学術講演会最終日午後の開催20周年記念市民公開講座(入場無料)の第1部のアトラクション:「清浄なる癒しの歌声“ソプラニスタ SubaRu”によるクラシック、ポップスなどの名曲からの珠玉のコンサート」の企画・招聘と、第2部の6名の各診療科領域(皮膚科:松本義也教授;胸部外科:古川欣也教授;光学診療部:中村哲也教授;産婦人科:室谷哲弥教授;脳外科:



金子貞男病院長;泌尿器科:井上啓史教授)の先導的PDT/PDD臨床研究の先生方(手弁当)による、シンポジウム形式の市民に優しい各講演タイトルのご指導を賜りました。当地福井県にとりまして今までにない市民記念企画に於きましても、久住教授の親身のご指導のお陰で、大変助かり好評のうちに無事終わることが出来ました。

上の写真は当年90歳を迎えられた時のものですが、これまで当学会現役幹事としても名誉幹事としても、陰日向に本学会発展に向けて、こうして果たされた偉業を振り返りながら、故久住教授を追悼し、併せてご冥福を心より祈念申し上げます。

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.27 OCT. 2022

Contents

・第 32 回日本光線力学学会学術講演会	岡本 芳晴	… 2 ページ
・今後の学術講演会開催予定・関連学会開催予定		… 4 ページ
・Topics JPA 会長退任ご挨拶	加藤 治文	… 5 ページ
・Topics 新理事長就任のご挨拶	古川 欣也	… 7 ページ
・事務局からのお知らせ		… 9 ページ
・編集後記	井上 啓史	…11 ページ

Topics



退任のご挨拶

名誉会長 加藤 治文
(前日本光線力学学会会長、日本医療学会理事長)

本学会の会長を退任するにあたり、ご挨拶をさせていただくとともに、PDT に対する私の思い出を述べさせていただきます。

早いもので私が PDT に携わって半世紀の時が過ぎました。私が入局した東京医大外科教室は肺がんを主研究としていました。私は 1974 年にスウェーデンのカロリンスカ研究所に肺がん発がん過程の研究に外遊しました。前がん病変から発がんまでの過程を DNA 解析で細胞形態学的に明らかにすることができましたが、臨床的な発がん時期の解明には至りませんでした。そんな時 1977 年米国の肺がん蛍光イメージング研究に興味を持ち、1978 年本格的に PDD, PDT の研究を始めたのでした。肺がん培養細胞による基礎実験に続き、ヘマトポルフィリン誘導体 (HpD)、Spectra Physics 社のクリプトンレーザーやアルゴンダイレーザー、池上通信社の高感度テレビカメラを使つての肺がん犬のがん病巣の内視鏡的蛍光観察、治療実験を行い、その成果を 1980 年の仙台での第 80 回日本外科学会総会で初発表をしました。その時の旭川医大の中島進先生の質問が印象的でした。その後に早期肺がんの臨床第 1 例を経験し PDD, PDT が成功しました。1980 年の出来事でした。米国でこの成果が評価され、1980 年代は世界で PDT の臨床的研究が盛んに行われるようになりました。フォトフリンをはじめとして種々の光感受性物質の開発、金蒸気レーザー、YAG-OPO レーザーなどの新規レーザーの開発も行われました。数々の基礎研究、臨床研究を東京医科大学の生理学教室の會澤勝夫助教授、外科の同僚小中、河手、米山、斎藤、小野、奥仲、古川らとともに行いました。その成果によって厚生省がん助成金研究班(早田班、加藤班)が結成され、6 年間に亘って、全国規模で PDT 研究が行われました。早期のがん(肺、食道、胃、子宮頸部)で PDT の有効性が確認され、1992 年に厚生省の薬事承認を得ることができました。この時の光感受性薬剤はフォトフリン (HpD) で、レーザー装置はアルゴンダイレーザー、エキシマダイレーザー(浜松フォトニクス社)でした。保険に採用されたのは 1994 年でした。

1986 年東京で開催された第一回国際臨床 PDT 研究会 (CAPDT) (会長早田義博教授) が国際光線力学学会 (International Photodynamic Association (IPA)) と改名され、第一回 World Congress of IPA として開催されました。現在まで biannual で 17 回開催されていますが、わが国では第一回 (1986 年早田義博)、第九回 (2003 年筆者) が開催されました。将来是非我が国で再び開催してほしいと願う次第です。

1990年に本学会（JPA）がIPAの日本支部として創立され、わが国のPDTの発展に寄与してきました。

1990年代にはレザフィリン（タラポルフィン）が開発され、2004年に薬事承認されました。光感受性薬剤による日光過敏症が顕著に改善され、治療効果も向上し、現在では世界へ普及しつつあります。

また治療適応の最大課題であります粘膜浸潤深度の診断機器としてOCT(Optical Coherent Tomography) 気管支鏡(Pentax)が開発され、より正確な治療成績が得られるようになりました。

2014年には脳腫瘍のPDTが認可され、画期的な治療成績の改善が得られるようになりました。更に他に治療法の見つからない再発性の難治性食道がんの治療に対してもPDTの効果が認められ、薬事承認を得ています。このようにPDTの効能効果が益々向上しており、さらには子宮頸部早期がんや末梢型早期肺がんの臨床試験も最終段階にきていますし、膀胱がんに対しても臨床研究が進んでいます。

一方では、局所進行がんに対するiTAP (Intelligent Targeted Antibody Phototherapy) が現在研究開発されつつありますし、この手法が実現されますとPDTの適応は更に広がります。このようにPDTのがん治療への新展開が益々期待されます。

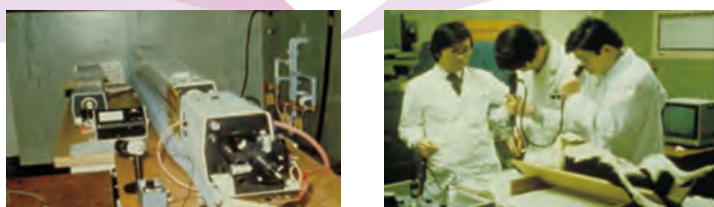
医療費が暴騰する中、PDTは安価で安全性も高く、適応選択により高い治療効果が得られることから医療費の抑制にも繋がることも期待されます。

1990年ドイツのTappeiner教授によって理論づけられたPDTが1世紀強を経てやっと臨床的に広まりつつあるとの感がありますが、まさにPDTのがん治療の新しい時代を迎えつつあるように思います。

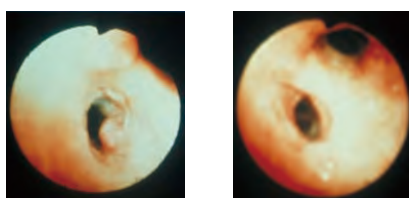
20数年に亘り、本会の会長として会員の皆様のご指導とご支援を賜り、大過なく運営できました。新会長を古川欣也教授にバトンをお渡しし本学会がますます充実発展されますように願う次第です。長い間、ありがとうございました。

【写真1】 1977年 犬肺がんモデルを使ったPDD,PDT実験風景

左：レーザー装置（アルゴンダイレーザー及びクリプトンレーザー）



【写真2】 1980年 早期肺がんのPDT 左：治療前 右：治療後





新理事長就任のご挨拶 ～新しい日本光線力学学会の船出に際して～

一般社団法人日本光線力学学会 理事長
東京医科大学茨城医療センター 呼吸器外科 教授 古川 欣也

昨年、東京にて Web 開催されました第 31 回日本光線力学学会総会の定例幹事会（2021 年 10 月 23 日）におきまして、加藤治文前会長のご推挙、幹事の先生方のご承認により伝統のある日本光線力学学会の新会長（現理事長）を僭越ではありますが 拝命することになりましたので、ここにご報告を兼ねてご挨拶申し上げます。会長（理事長）の職務は遥かに私の能力を超えた重責であり、身の引き締まる思いではありますが、日本レーザー医学会の前理事長を務めさせて頂いた経験を生かして、光線力学的診断治療法（Photodynamic Diagnosis/Therapy: PDD/PDT）の基礎および 臨床研究の推進、普及、啓蒙活動、産官学の密接な連携に注力し、本学会の発展に微力ながら貢献していく所存で御座います。

光線力学的診断・治療法（PDD/ PDT）は、患者に優しい低侵襲診断治療法として世界的に注目されており、その基礎・臨床研究が推進されています。本学会は、早田義博先生、加藤治文先生により 1986 年に創設された国際光線力学学会（International Photodynamic Association: IPA）の日本支部会（Japan Chapter of IPA: JCIPA）として 1991 年に発足しました。第 1 回研究会は 1991 年 10 月 6 日 に東京で開催されました。2001 年からは現在の日本光線力学学会（The Japan Photodynamic Association: JPA）に名称を変更し発展してきました。本学会の目的は、この PDD/PDT に関する基礎的、臨床的研究の発展とその成果の発表、適正使用の推進及び研究者の交流を深めることを目的としています。

私の会長就任時前後の課題として、学会事務局の移転の問題がありました。東京医科大学が監査を受けたことにより、先ず東京医科大学呼吸器・甲状腺外科にあった学会事務局を外部に移転させなければならなくなりました。日本医療学会理事長に就任したばかりの加藤治文前会長のご尽力もあり、日本医療学会と同じ築地コンワビル 5 階に事務局を移転することができました。現在、事務局 3 名体制で再出発しています。今まで長きに渡り事務局を担当していただいた、東京医科大学呼吸器・甲状腺外科分野の池田徳彦主任教授、広瀬良美様に心より感謝申し上げます。

その他の課題として、会員数の増加、財政基盤の強化、委員会活動の活性化、各領域の研究および臨床の活性化、PDD/PDT の認知度のアップなど多くの改革が必要と感じています。これらの課題を克服していくためには、まず本学会の体制を確固たるものとして信頼される学会となることが重要であり、そのためには学会の一般社団法人化が必要と考えました。会長就任後、新事務局とその準備に入り、私と臼田実男先生、土田敬明先生の 3 名が設立理事、西脇由朗

先生が設立監事となり設立会議を開催し、本学会は 2022 年 3 月 15 日に晴れて一般社団法人日本光線力学学会となることができました。会員は社団法人の社員となり、幹事であられた先生方は評議員に移行していただきました。評議員の中から理事を選出させて頂くことになります。

現在、定款をホームページに掲載していますが、その後の修正点に関してパブリックオピニオンを広く求めた後に今年の社員総会で提案し承認を得て改定したいと思っています。また、財政基盤の強化を図るためには、魅力的な学会とし会員数の増加を図ることが必要です。そのためには、現在のホームページを刷新し、内容を充実しなければならないと考え既に着手しています。また、PDD/PDT を一般の方々に知っていただくために、日本医療学会と本学会の先生方のご協力により、PDT に関する座談会を動画で撮影し現在 YouTube で公開しています。既に第5回までが公開されており、今後も順次収録公開していくことになっています。ホームページにリンクを張っていますので一度ご視聴いただければ幸いです。

現在 PDD においては、5-ALA 製剤のアラベル® やアラグリオ® を用いた術中蛍光診断が悪性脳腫瘍、膀胱癌に保険適用になっており、正確な診断治療に寄与しています。また、ご存じのとおり PDT ではフォトフリン® が使用できなくなって以来、レザフィリン® による PDT が中心になっています。レザフィリン® は、中心型早期肺癌から始まり、その後に先生方の医師主導臨床試験のご努力により「原発性悪性脳腫瘍」、「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌」に適用が拡大され全国に普及してきました。現在、早期子宮頸癌に対する PDT の医師主導臨床試験は既に完了し、承認一歩手前までできています。また早期末梢小型肺癌の臨床試験もう少しで完了します。この2つの疾患にレザフィリン PDT が適応拡大されると、疾患の潜在的症例数も多いため、多数の患者様に福音をもたらすこととなります。私としては、この素晴らしい薬剤を用いた PDT を日本に留まらず世界に展開していければとの期待がありますが、そのためには会員の先生方のご協力が必要になりますので、宜しくお願い致します。

以上、当学会の現状と将来像を述べさせていただきました。今後も日本脳神経外科光線力学学会や日本レーザー医学会とも協力し、当学会は光医療の発展にこれからも中心的な役割を果たしていきたいと存じます。最後になりますが、今年の第 32 回学術講演会は、鳥取大学農学部共同獣医学科獣医外科学、岡本芳晴教授により、11 月 25 日 26 日の両日、米子コンベンションセンターにて開催されます。

会場で会員（社員）の皆様とお会いできることを楽しみにしています。

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.28 APR. 2023

Contents

- ・大会後記 第32回日本光線力学学会学術講演会 … 2 ページ
- ・新ホームページ コンテンツのご紹介 … 3 ページ
- ・今後の学術講演会開催予定・関連学会開催予定 … 4 ページ
- ・Topics 新委員長の抱負 … 6 ～ 10 ページ
- ・事務局からのお知らせ … 11 ～ 12 ページ
- ・編集後記 井上啓史 … 13 ページ
- ・学会役員 学会開催歴・開催予定 … 14 ～ 16 ページ

Topics 新委員長の抱負



日本光線力学学会規約委員長就任にあたって

規約委員長 小倉 俊一郎

東京工業大学 生命理工学院 准教授

この度日本光線力学学会の規約委員長を拝命しました東京工業大学生命理工学院の小倉と申します。どうぞよろしくお願い申し上げます。規約委員会では学会の規則である規約を取り扱う委員会であり、大変な重責と考えております。どうぞよろしくお願い申し上げます。

私自身は光線力学における基礎を担当する研究者です。本学会は基礎から応用研究、臨床研究、さらには産学連携を基盤とした研究など大変多岐にわたる研究を後押しする任務があると考えられます。それらの研究者の交流がしやすい規約づくりに励んでまいろうと考えております。そのためには皆様のご協力が不可欠と存じます。どうぞよろしくお願い申し上げます。



ガイドライン委員長を拝命して

ガイドライン委員長 白田実男

日本医科大学 大学院医学研究科呼吸器外科学分野
大学院教授

この度、ガイドライン委員長を拝命いたしました。何卒、宜しくお願い申しあげます。

診療ガイドラインは、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨を含む文章で、Minds (Medical Information Distribution Service) 方式による作成が広がっています。一方、光線力学的治療・診断 (PDT・PDD) に関する臨床試験では、エビデンスレベルの高い第 III 相試験の実施が困難な場合が多い領域でもあります。現在までに、海外含め PDT と標準治療や他の治療法との「ガチンコ」の比較試験の実施例は存在しておりません。幸い、我が国では、PDT・PDD に関する臨床試験が複数進んでいます。このような状況下であるため、当学会が果たす役割が極めて重要であります。ガイドライン委員会は、必ずしも Minds 方式とまではいきませんが、学会員の皆様、患者様にとって有益となるような診療指針などを作成していきたいと考えています。また、海外の動向にも注視し、Minds で重要視される各国で実施された臨床研究の成果などを積極的に紹介していきたいと存じます。



日本光線力学学会 編集委員長を拝命して

編集委員長 井上 啓史
高知大学医学部泌尿器科学講座 教授

このたび、日本光線力学学会 編集委員長を拝命致しました高知大学医学部泌尿器科学講座 井上啓史でございます。この編集委員長という大役は、実は2018年11月1日付けにて、獨協医科大学 中村哲也先生の後任として仰せつかっており、すでに4年間が過ぎております。その期間の大部分が新型コロナウイルス感染症という閉塞感の中においても、学会員の先生方がPDDおよびPDTの発展に懸命にご尽力され、ご活躍される様子を少しでも広く熱くお伝えすべく、JPA News Letterにて発信して参りました。

そして、このたび一般社団法人日本光線力学学会が本年1月の新理事会で、古川欣也新理事長の下、新たな体制として再スタートする、その一翼を担わせて頂くことになりました。微力ではございますが、JPA News Letterを介して、PDDやPDTなど光線力学技術の“今”を伝え、日本光線力学学会の発展に繋がるように努めていきたいと思っております。今後ともにご指導ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。



教育と研究開発との一体化による光線力学的療法の発展

教育委員長 村垣 善浩
神戸大学大学院医学研究科 副研究科長 医療創成工学専攻 教授
神戸大学 未来医工学研究開発センター長

この度一般社団法人日本光線力学学会の教育委員長を拝命致しました神戸大学の村垣でございます。古川欣也理事長そして理事の先生方とともに、教育関係の活動を通じて学会の更なる発展と光線力学的診断治療法（PDD/PDT）の普及拡大を目指して参ります。

具体的には、医師主導治験の適応拡大の際に課され、厚生労働省の承認条件として行われている、トレーニングコースのアップデートです。現在悪性脳腫瘍と局所遺残再発食道がんに対して行われていますが、基礎部分はレーザー医学会、臨床部分は担当学会と協力しながら、積み重ねてきた治療経験や研究結果そして副作用経験を反映させて施行医師の教育とPDTのリスク管理を行います。また、現在治験中の子宮頸部上皮内腫瘍に対するPDTが承認された際のトレーニングコースにも応用可能です。臨床研究や機器開発と教育とを一体化して、理想的なダブルターゲットがん治療であるPDTの普及に貢献したいと考えています。さらには、日本脳神経外科光線力学学会とのつなぎ役として両学会の教育部門の効率的な連携を目指します。今後、会員諸先生方のご指導ご鞭撻を賜り、職務を全うしていきたいと存じますので、宜しくお願い申し上げます。



日本光線力学学会倫理委員会委員長就任挨拶

倫理委員長 坂本 優

佐々木研究所附属杏雲堂病院 院長 レディースセンター長

一般社団法人日本光線力学学会において、2023 年度から新設された倫理委員会の委員長を拝命しました坂本 優と申します。これまで、フォトリンやレザフィリンを用いた子宮頸がんや前がん病変に対する PDT の開発と臨床応用に 30 年以上携わって参りました。PDT の臨床経験は 1000 例以上ございます。これらの経験を、本学会の倫理委員会にも生かしていければと思っております。現在、レザフィリンを用いた PDT は、肺がん、食道がん、悪性脳腫瘍で保険適用になっております。ALA を用いた PDD も悪性脳腫瘍、膀胱がんで保険適用になりました。子宮頸部上皮内腫瘍に対するレザフィリンを用いた PDT の適応拡大を目指しております。国内外において、新たな光感受性薬剤や新しい手法を用いた PDD や PDT に関する基礎研究や臨床研究も盛んに行われています。特に、臨床研究を行う前に、十分な倫理的な検討が必要になりますので、本委員会が設置されることになりました。本委員会における倫理的な検討が、本邦における PDD や PDT の新たな開発や臨床応用、さらには、適応拡大につながることを期待しております。今後とも、よろしくお願い申し上げます。



御 挨 拶

安全委員長 荒井 恒憲

慶應義塾大学理工学部名誉教授

新生日本光線力学学会の古川理事長先生より安全委員長を拝命致しました。光栄に存じます。私は現在 69 才で役務はあと一年間だけですが長年お世話になった学会への恩返しの為にお引き受けした次第です。

光線力学治療は広い意味ではレーザー治療であり、レーザー治療においては私も立ち上げから参画させて頂いたレーザー医学会の安全教育が機能しております。レーザー医学一般論の啓蒙はそちらにお任せするとして、光線力学学会安全委員会は光線力学治療に固有の課題に関する、啓蒙活動、情報収集活動を行って行きたいと思います。私が問題意識を持っておりますのは、PDT の安全性を高め、さらに普及させるために必要な以下の 3 点です。

- 1) 光線過敏症に対する定量的な対応を開発・普及させ PDT の普及の一助にしたい。
- 2) 光治療の見積もり計算に関して、利点欠点を含めて医療現場に正確に認識される様にしたい。
- 3) 各種 PDT 治療分野に対して、カスタマイズされたレーザープローブの開発を先導する為に啓蒙や提言などを行っていききたい。

幹事を小川恵美悠先生（北里大学）に御願い申し上げます。会員の皆様、何卒宜しくお願い申し上げます。

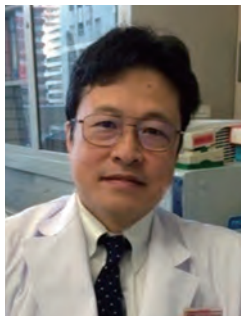


役員選出委員会委員長に就任して

役員選出委員会委員長 武藤 学
京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座 教授

日本光線力学学会役員選出委員会委員長を拝命した京都大学大学院医学研究科腫瘍薬物治療学講座の武藤 学と申します。本委員会は、本学会が理事会および評議員会制度に体制変更したことに伴い、新たに設置された委員会になります。

業務としては、会員等から評議員や理事の推薦があったときに、その方が適任か否かを判定する重要な役目を担います。本学会は、領域横断的な分野ですので、それぞれの専門領域以外の意見も客観的かつ公平に聞き、最適な人材を選出する必要がある、本学会の発展のためには、欠かせない委員会と思っております。不慣れではありますが、皆様からのご支援・ご指導を賜りながらこの責務を全うしたいと思いますので、どうかよろしくお願い申し上げます。



渉外委員長を拝命して

渉外委員長 秋元 治朗
東京医科大学脳神経外科 教授
厚生中央病院 副院長・脳神経外科部長

渉外委員長を拝命いたしました。東京医科大学脳神経外科 教授・厚生中央病院 副院長の秋元治朗と申します。本学会には 20 年ほど前から参加させていただいており、悪性脳腫瘍の光線力学的療法の確立において、諸先生から有り余るほどの御指導をいただきました。この度、理事長からのご指名を受け、本学会の発展に微力ではありますが、貢献したいと考えております。

渉外委員会の責任者としての目標は、日本の光線力学医療研究者の国際的なプレゼンスを高めることに尽きると考えます。光線力学的医療の国際学会である International Photodynamic Association (IPA) や、本学会が過去に開催した中国、韓国の研究者との合同シンポジウムにおける日本人研究者の活躍などを拝見するにつけ、日本の基礎的臨床的研究が世界の光線力学的医療の発展を牽引していることを実感して参りました。しかしながら 2019 年に始まったコロナ禍が、これらの国際学会における日本人研究者の活躍に水を刺す形となり、海外諸国の研究者との交流も徐々に希薄なものとなってしまいました。本年 6 月に開催される IPA world congress (Finland, Tampere) でも organizing committee に指名された日本人は 1 名に過ぎず、またアジア諸国との学会交流も先が見えない状況にあります。

アフター、ウイズコロナの時代となり、日本人研究者が再び国際的に活躍できる様、渉外委員会としてのビジョンを適宜示して行きたいと思えます。早速、私の意見に同調していただいた、若手を中心とした研究者の方々に渉外委員会に加入していただきました。アジアのみならず世界の光線力学的医療研究における日本人のプレゼンスを高め、いつか IPA world congress を日本で開催する日が来ることを夢見ております。何卒よろしくお願い申し上げます。



保険委員会委員長就任のご挨拶と抱負

保険委員長 土田 敬明

国立がん研究センター中央病院内視鏡科呼吸器内視鏡医長

このたび、日本光線力学学会保険委員会の委員長を拝命し、大変光栄であり心より感謝申し上げます。私は、光線力学的診断治療の分野において、保険制度に関わる重要な役割を担う保険委員会の委員長として、会員の皆様に寄り添い、責任を持って業務にあたりたいと考えております。保険委員会の使命は、光線力学的診断治療がより多くの患者さんに利用されることを支援し、また、この分野における保険制度がよりよく機能するよう提案を行うことにあります。

そのために、保険委員会は、新規技術としての光線力学的診断治療の保険収載や保険既収載技術の改定の提案を行うために、日本レーザー医学会を通じて関係機関と協力してまいります。

また、会員の皆様とともに、光線力学的診断治療の分野における研究や技術の発展に取り組み、保険制度に反映されるよう努めてまいります。保険委員会は、保険制度において、光線力学的診断治療が適切に行われるように、会員の皆様と協力して活動を行ってまいります。日本光線力学学会保険委員会の委員長として、会員の皆様とともに、よりよい保険制度の実現を目指していく所存です。



日本光線力学学会財務委員長就任にあたって

財務委員長 奥仲 哲弥

国際医療福祉大学呼吸器外科教授

山王病院呼吸器センター長

2001年日本光線力学学会発足から会計を担当しております。当時の日本光線力学学会会長、加藤治文先生から学会の銀行口座を作るようにとの指示を受け、学会印もない時代でしたので、日本光線力学学会会計 奥仲哲弥名義で銀行口座を作り、私個人の印鑑で口座を開設した懐かしい記憶があります。2021年までの会計の内容は収入が会費収入約70万前後、支出が学術講演会開催準備金60万円、ニュースレター等の事務経費が8万円程度でした。学術講演会開催準備金は学術講習会会長の収支決算状況により余剰金が返還されることも多く、学会の会計は比較的健全で、毎年70万円程度の黒字決算で、2021年3月31日で前年度繰越金が約600万でありました。2022年一般社団法人日本光線力学学会の発足にあたり、財務委員会が発足され、今年度の収支予算を第32回光線力学学会総会でご承認いただきました。

一般社団法人への変更に伴う一時的な登記経費等に加え、学会の周知に伴う広告宣伝費に約70万円が支出予定であり、また会計士等への支払い、都民税等、今までになかった経費の発生も生じ、今後赤字会計が予想されます。

支出の圧縮と会費収入の増加、賛助会員からの寄付、学術集会からの余剰金の寄付など収入確保の収支改善策を理事会にご提案してまいりますのが財務委員会の役目と心得ております。会員の先生方のご協力を切にお願い申し上げます。

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.29 OCT. 2023



Contents

- ・第33回日本光線力学学会学術講演会 開催案内 … 2 ページ
- ・今後の学術講演会開催予定・関連学会開催予定 … 4 ～ 5 ページ
- ・特別寄稿 追悼 粟津邦男先生
 - 粟津邦男先生を偲んで 間 久道 … 6 ～ 7 ページ
 - 粟津先生との思い出 小澤 俊幸 … 8 ～ 9 ページ
- ・事務局からのお知らせ … 10 ～ 11 ページ
- ・編集後記 井上 啓史 … 12 ページ
- ・学会役員 学会開催歴・開催予定 … 13 ～ 15 ページ

特別寄稿

栗津邦男先生を偲んで

記 令和5年9月4日

間 久直

(大阪大学大学院工学研究科・准教授)



がんに対する Photodynamic diagnosis (PDD)、photodynamic therapy (PDT) を含め、レーザーや発光ダイオードを利用した様々な疾患に対する光医療の発展を長年に渡って牽引されてきた、大阪大学の栗津邦男教授が、病気療養中のところ令和5年5月20日に64歳(満)で逝去されました。令和6年3月の定年でのご退官を間近に控えられた中での急逝であり、大変残念なことであります。

栗津先生は、昭和59年4月から住友電気工業株式会社研究開発本【故 栗津邦男教授】部で勤務されながら、平成5年6月よりテキサス州立大学 MD アンダーソン癌研究所の客員研究員として Steven L. Jacques 教授らと共に生体組織と光の相互作用と、その医療応用の研究に従事されました。帰国後、平成7年9月から株式会社自由電子レーザー研究所(旧通産省系第3セクタ研究所)主任研究員、平成11年10月から同研究部長、平成12年5月から大阪大学大学院工学研究科客員教授、平成16年4月から同研究科寄附講座教授(光量子プロセス工学寄附講座教授)を歴任された後、平成17年4月に大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻の教授となりました。この間、平成8年4月に神戸大学から博士(工学)の学位を、平成9年3月に順天堂大学から博士(医学)の学位を授与されています。工学と医学で博士の学位を2つ取得された大変珍しい先生であり、その知識とご経験を活かして工学と医学の橋渡しに尽力されてきました。

平成17年4月に環境・エネルギー工学専攻の栗津研究室が発足した当時、筆者は川崎重工業株式会社に勤務しており、中赤外線レーザーの研究開発などを行っておりました。その中赤外線レーザーを用いた動脈硬化の治療や、生体内分子のレーザーイオン化質量分析に関する共同研究という形で研究室の立ち上げの時期から参加させていただいておりました。平成18年6月からは特任研究員という形で正式に栗津研究室のメンバーに加えていただき、平成17年から数えますと18年間に渡り様々な研究を一緒に行わせていただきましたので、筆者のこれまでの人生の3分の1以上は栗津研究室で過ごさせていただいたことになります。そして、栗津先生がおられなくなった今、研究室が発足した当初から残っているメンバーは筆者のみになってしまいました。

栗津研究室では、工学と医学を橋渡しし、実際に臨床で使っていただける医療機器を目指して研究開発を行ってきましたので、医師や歯科医師の先生方、医療機器メーカーの方々との共同研究だけではなく、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査官とのやりとりなど、非常に多くの経験をさせていただきました。これからも栗津先生のご遺志を引き継いで、実際に臨床で使っていただける医療機器を目指した研究開発を進めていきたいと考えておりますが、筆者の力不足で、人を集めることでも、研究費を獲得することでも、研究成果を出すことでも、まだまだ栗津先生の求められているレベルからは程遠い状況でありますので、読者の皆様のご助力を賜れますと幸甚です。このような時、栗津先生であればどのようにされていたか

を思い出しながら、一步一步進めていきたいと考えておりますので、見守っていただければと思います。

栗津先生は、令和元年 8 月からは大阪大学総長補佐・経営企画オフィス長も兼任され、研究室だけではなく大阪大学全体の研究力の向上を目指して、お身を削って尽力されてきました。これまで責任の重い多くのお仕事を抱えて大変忙しく過ごされてきたかと思いますので、これからはゆっくりお休みください。ご冥福を心よりお祈り申し上げます。



【1993 年 11 月 24 日、MD Anderson Cancer Center にて Steven L. Jacques らと】



【2009 年 1 月 27 日、米国 San Jose、SPIE BiOS にて Lihong Wang らと】



【2011 年 7 月 2 日、栗津先生が大会長を務められた第 21 回日本光線力学学会学術講演会】

[トップページへ戻る](#)

特別寄稿

栗津先生との思い出

記 2023 年 8 月 29 日

小澤 俊幸

(大阪公立大学 薬物生理動態共同研究部門特任教授)

大阪大学工学部研究科教授、総長補佐でありました栗津邦男先生が、病氣療養中でありましたが、去る令和5年5月20日にご逝去されました。享年 66 でした。栗津先生は、日本光線力学学会理事、日本レーザー医学会副理事長、その他の多くの学会の理事を歴任し、日本のレーザー医学会の基礎研究を大きく躍進させ牽引した、すばらしい先生でした。私を研究者として導いてくれた大恩人、大師匠の一人であり、早すぎる死は突然の事で、悲しみに耐えません。

大学も学部も違う私が、栗津先生と最初にお会いしたのは、2010 年の冬でした。きっかけは、学会でも勉強会でもなく、飲み会でした。ある日、先輩の I 先生が私にこう言いました。「この前、レーザー医学会の帰りに新幹線に乗ったら、たまたま隣が阪大の工学部の先生だった。ものすごく意気投合したので、今度改めて一緒に飲むことになったから、小澤も来る?」と。私は、基本的に誘われれば断らないので、飲み会当日、一人で心斎橋の居酒屋で待っていました。ほどなく「大阪大学の栗津です。よろしお願いします。」とニコニコした京都弁で超高身長の体格の良い栗津先生が現れました。想像していたお姿と全く違うので大変驚きました。先輩も合流し、栗津先生がバスケットをやっていたこと、工学部の教授の中で日本一身長が高いこと、また、ゴルフが大変好きなことなど、たわいのない話で夜遅くまで飲み続けたことを思い出します。

その当時、私は、大学院を卒業したばかりで自分の研究テーマを模索中でした。たまたま、大阪市立大学形成外科にはレーザーありましたので、臨床研究として、皮膚がんへの PDT を見よう見まねで開始したばかりでした。ある学会で、元 SBI ファーマの田中様に、その当時ほとんど行われていなかった細菌感染症に対する ALA-PDT に関して相談させていただきました。基礎研究を始めるにあたり、光源の開発や設定に関することでした。すると、PDT に関して非常に明るい工学部の先生がいるので、一緒にディスカッションしましょうということになり、紹介していただいたその人物が、栗津先生でした。運命を感じました。



【京都大学 iPS 細胞研究所
CiRA (サイラ) にて】

後日、SBI ファーマの方々と栗津研究室を訪問し、栗津先生に私の思い描いている研究方針を説明させていただきました。すると、訪問した当日に、3 者で共同研究を開始しよう、話をまとめてくださいました。当時、私は、共同研究をしたことがなかったため、不思議には思いませんでしたが、今考えると、予備実験もしていない理想をプレゼンするだけの私と、よく共同研究をしていただけたなと思います。もしかしたら、その時に、栗津先生も運命を感じていただいたのか、今となってはわかりません。聞いておけば良かったです。

共同研究を開始し、お会いする機会も増え、関西レーザー医学会事務局、日本レーザー医学会編集委員会の仕事などを、ご一緒させていただくようになりました。未熟な私に、運営や取りまとめの方法などを、ご指導いただいたことには感謝しかありません。本当にありが

とうございました。

また、プライベートでは、ゴルフの熱血指導をしていただきました。当時クラブも持っていませんでしたが、初ラウンドはお会いしてすぐの2ヶ月後と設定され、練習が義務付けられました。初ラウンドから、ドライバーが、何故だか当たれば栗津先生をオーバーしました。これがダメだったようで、それ以降、栗津ゴルフ会が定期的開催されるようになりました。栗津先生の時間がある時は、ラウンド前日にホテルに宿泊し、居酒屋で酒を飲みながら同伴の先生たちとレーザーや医学、工学、様々な話をしました。この時、栗津先生と私たちに、大きな違いがありました。それは、栗津先生だけは、夜の10時30分には部屋にもどり、私たちは、遅くまで飲み続けるということでした。10時半の男と言われていました。どんなに盛り上がっていても、時間になると部屋に戻り、院生の論文チェックや研究指導などをされていました。遊びと仕事の両方を、メリハリをつけて全力で行なっている姿は、非常にかっこよかったです。

ゴルフでは、私と栗津先生だけの2人の時間がありました。それは、行き帰りの時間です。最寄りの駅まで栗津先生が送り迎えに来てくれました。往復2時間、他の先生がいるとできない腹を割った話、お孫さんの話、人生の話、大学の話、思想の話、本当に様々な話をさせていただきました。私の人生の財産でした。今から思えば、もっとお話がしたかったです。残念です。

最後に栗津先生とお会いしたのも、ゴルフでした。去年の4月です。雨が降っていました。これまで、多少の雨では絶対にやめない栗津先生が、ハーフで中止にするとお帰りになりました。同伴者と何故だろう、仕事のしすぎなのではと、話しておりました。少し経って、栗津

先生のお弟子さんより、病気のことを聞きました。私も医者なので、なぜもっと早くに気づけなかったのだろうと後悔しました。後に考えると、少しまえから前兆はあった気がします。悔やまれます。辛いです。

闘病中の姿を見せたくなかったのか、お見舞いも断っており、本年5月20日に訃報を聞くことになりました。

この10年、全てにおいて私の師匠でした。いろいろなことを教えていただき、本当にありがとうございました。心より、ご冥福をお祈り申し上げます。どうぞ安らかに眠りください。そちらでは、仕事は程々に、ゴルフを満喫してください。



【アメリカ西海岸のゴルフ場にて】



【第一回光医学・医療研究会にて】

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.30 APR. 2024



Contents

- 大会後記 第33回日本光線力学学会学術講演会 …2 ページ
- 今後の学術講演会開催予定・関連学会開催予定 …3 ページ
- Topics
 - 低酸素環境下がん細胞におけるポルフィリンの細胞外排出機構の解析
小倉俊一郎 …6 ～ 8 ページ
- 学会役員 賛助会員 委員会 学会開催歴・開催予定 …9 ～ 10 ページ
- 編集後記 井上啓史 …11 ページ
- 事務局からのお知らせ …12 ～ 13 ページ
- 広告 …14 ～ 15 ページ

Topics

低酸素環境下がん細胞におけるポルフィリンの細胞外排出機構の解析

小倉 俊一郎

(東京工業大学 生命理工学院 准教授)

【緒言】

5-アミノレブリン酸 (ALA) は生体内で合成されるアミノ酸の一種であり、ポルフィリンやヘムの前駆体である。がん患者に ALA を経口投与すると、腫瘍特異的にプロトポルフィリン IX (PpIX) が蓄積する。PpIX は蛍光物質であり、さらには可視光照射下において活性酸素種の発生源となるため、がんの光線力学診断 (ALA-PDD) や光線力学療法 (ALA-PDT) へ応用されている。

しかし、固形腫瘍の特徴の一つである低酸素環境下において、PpIX の細胞内蓄積量が顕著に減少する。これは ALA-PDD、ALA-PDT における治療抵抗性として克服が急務とされる課題である。先行研究より、低酸素環境下においてはミトコンドリア内の酸素不足によりコプロポルフィリノーゲン III (CPgenIII) から PpIX への変換が抑制され、PpIX の生合成量が減少したことが示唆された。このとき、CPgenIII は細胞内に蓄積するだけでなく、細胞外へ積極的に排出されたことが示唆された。しかし、CPgenIII を細胞外へと排出する機構については不明な点が多い。

本研究では低酸素環境下における CPgenIII の細胞外への排出機構を解明することを目的とした。

【実験方法】

本研究では、ヒト胃がん由来細胞株 TMK-1 を用いた。0.1 × 10⁵ cells / cm² 播種し、72 時間培養した後、ALA (1 mM) および YM201636 (10 μM)、MiTMAB (10 μM) を添加し、21% 酸素濃度の通常酸素環境下および 4% 酸素濃度の低酸素環境下において 6 時間培養した。その後、培養上清 (細胞外) と細胞のライセート (細胞内) を回収し HPLC において PpIX と CPIII の量を測定した。CPgenIII は 24 時間空気酸化させて CPIII に変換した後に測定した。ABCB6 の発現抑制においては RNA 干渉法を用いた。細胞播種後、siRNA を添加し 72 時間培養した。上記と同様に試薬添加し培養した後、ポルフィリン量を HPLC において測定した。ALA-PDT においては試薬添加し培養した後、光照射を行い、24 時間暗所で培養した後の生細胞数をトリパンブルー染色にて測定した。試薬非添加の条件下における生細胞数を 100% とし細胞生存率を求めた。統計処理は one way anova (*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, n=3) により決定した。

【結果と考察】

1. 低酸素環境下がん細胞における CPgenIII の細胞外排出への ABCB6 の寄与

ABCB6 を発現抑制した TMK-1 細胞株において、CPgenIII の細胞外排出量が減少した (図 1)。また CPgenIII の細胞内蓄積量は増加した。これより ABCB6 は低酸素環境下における

CPgenIII の細胞外排出を担うトランスporterであることが示唆された。このとき、PpIX の細胞内蓄積量は増加した (図 1)。ABCB6 を発現抑制し、CPgenIII の細胞外排出を抑制したことで PpIX 生合成が亢

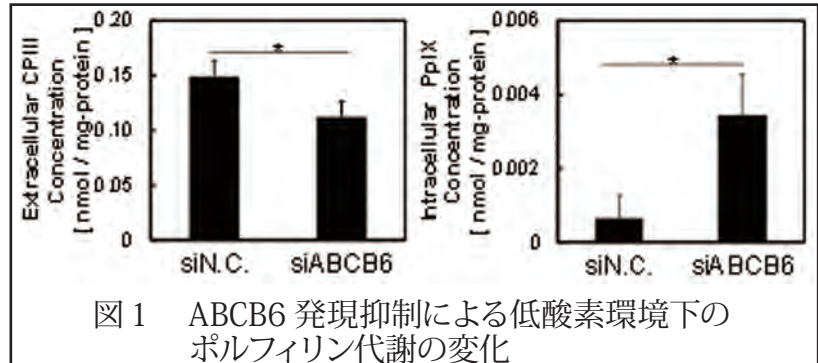


図 1 ABCB6 発現抑制による低酸素環境下のポルフィリン代謝の変化

進したことが示唆された。さらに、光照射による殺細胞効果が増強した。これより、ABCB6 を標的とすることで腫瘍内低酸素における ALA-PDD、ALA-PDT 効率を上昇させることが期待できる。

2. 低酸素環境下がん細胞におけるポルフィリンの細胞外排出へのエキソサイトーシスの寄与

①エキソサイトーシスによる CPgenIII の細胞外排出

YM201636 添加によりエキソサイトーシスを阻害すると低酸素環境下における細胞外 CPgenIII 量が有意に減少した (図 2)。エキソサイトーシスは CPgenIII の細胞外排出に寄与することが示唆された。しかし、細胞内 PpIX 量は増加しなかった。このとき、CPgenIII は YM201636 の添加効果により肥大化したエンドソームに集積し保持され、PpIX 生合成の場であるミトコンドリア内へ輸送されなかったと考えられる。

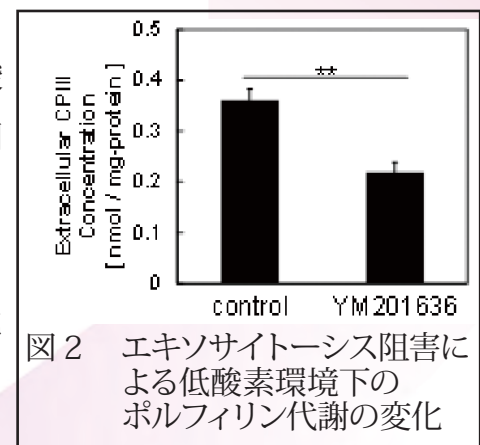


図 2 エキソサイトーシス阻害による低酸素環境下のポルフィリン代謝の変化

②エキソサイトーシスによる CPgenIII の細胞外排出への ABCB6 の寄与

ABCB6 がエンドソーム内への CPgenIII 輸送を担っていると考え、YM201636 添加したがん細胞において ABCB6 発現抑制によるポルフィリン代謝の変化を調べた。CPgenIII の細胞外排出

量に有意な差はなかった。一方で細胞内 CPgenIII 量は減少し、細胞内 PpIX 量が増加した (図 3)。これらから、ABCB6 の発現抑制によりエンドソームに集積する CPgenIII 量が減少し、PpIX へ変換され、低酸素環境下における

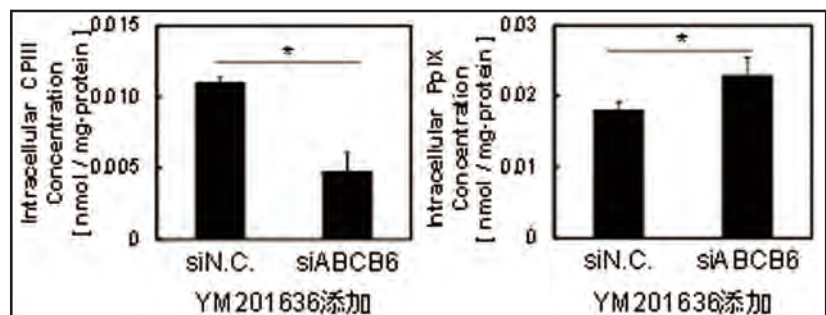


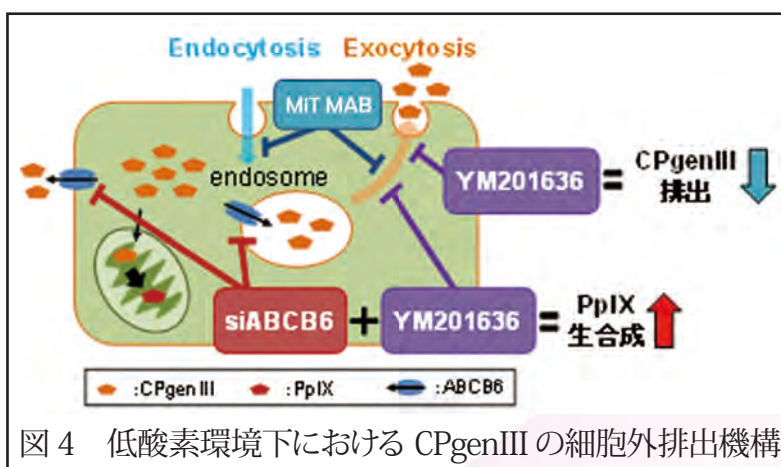
図 3 YM201636 添加時の ABCB6 発現抑制による低酸素環境下のポルフィリン代謝の変化

PpIX 生合成が亢進したことが示唆された。

低酸素環境下における PpIX 生合成の減少は YM201636 と ABCB6 の発現抑制により克服されることが示唆された。しかし、ABCB6 に対する有効な阻害剤は見つかっていない。そこでエンドソームの肥大化を誘導しないエキソサイトーシス阻害剤として MiTMAB を用いた。MiTMAB 添加により、低酸素環境下における細胞外 CPgenIII 量は減少し、細胞内 PpIX 蓄積量は増加した。これより MiTMAB は CPgenIII の細胞外排出を抑制し、ABCB6 阻害を介さず PpIX 生合成を亢進させることが示唆された。このとき、光照射による殺細胞効果が増強した。これより、MiTMAB により腫瘍内低酸素における ALA-PDD、ALA-PDT 効率を上昇させることが期待できる。

【結言】

低酸素環境下において CPgenIII は ABCB6 を介してエキソサイトーシスにより排出され、これらの抑制により PpIX 生合成が亢進することを示唆した (図 4)。本研究は ALA-PDD、ALA-PDT において腫瘍低酸素環境下における治療抵抗性を克服することに貢献すると言える。



[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.31 OCT. 2024



Contents

- 第 34 回日本光線力学学会学術講演会 開催案内 …2 ページ
- 今後の学術講演会開催予定・関連学会開催予定 …4 ページ
- Topics
 - PDD/PDT における photobleaching 温故知新
間 久直 …5 ～ 7 ページ
- 学会役員 学会開催歴・開催予定 …8 ～ 9 ページ
- 編集後記 福原 秀雄 …10 ページ
- 事務局からのお知らせ …11 ～ 12 ページ
- 広告 …13 ～ 15 ページ

Topics

PDD/PDT における photobleaching 温故知新

間 久直

(大阪大学 大学院工学研究科准教授)

1. 緒言

がんに対する photodynamic diagnosis (PDD)、及び photodynamic therapy (PDT) は、それぞれ腫瘍に選択的に蓄積した光感受性物質への光照射によって発生する蛍光、及び活性酸素種を利用して診断、及び治療を行うものであり、その有効性は腫瘍に蓄積している光感受性物質の量に依存する。しかし、PDD、及び PDT において光感受性物質に光照射を行うと、光感受性物質が化学変化を起こし、その量が時間と共に減少してしまい、発生する蛍光、及び活性酸素種の量も減少してしまうため、PDD/PDTを行う上での重要な課題の一つとなっている。

この現象は光退色 (photobleaching) と呼ばれ、古くから知られており、臨床における PDD/PDT の有効性を左右するだけではなく、計算機シミュレーションによる PDT の治療効果の予測や、蛍光を利用したドジメトリなどにおいても無視できない現象であるが、その詳細は十分に理解されているとは言い難く、異なる研究者から矛盾して見える結果が報じられることもある。

最近の筆者らの研究で、光感受性物質の一つである protoporphyrin IX (PpIX) の光退色の過程を理解し、うまく利用することができれば PDD/PDT の有効性を高められる余地があることがわかってきたため¹⁻³⁾、本稿ではその一部を紹介させていただく。

2. PpIX の光退色過程

5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid; ALA) の投与によって腫瘍に選択的に蓄積する光感受性物質である PpIX の光退色過程については 1960 年代から多くの文献が発表されている⁴⁻⁷⁾。主として一重項酸素による酸化反応によって図 1 に示す光生成物 (photoproduct) が生じることが報告されている。これらの光生成物はいずれも光感受性物質として機能することがわかっており、PpIX と比べて光退色を起こしにくいことも報告されている。また、これらの中でも主として photoprotoporphyrin IX (Ppp) が生成されると報告されているが、光退色過程は

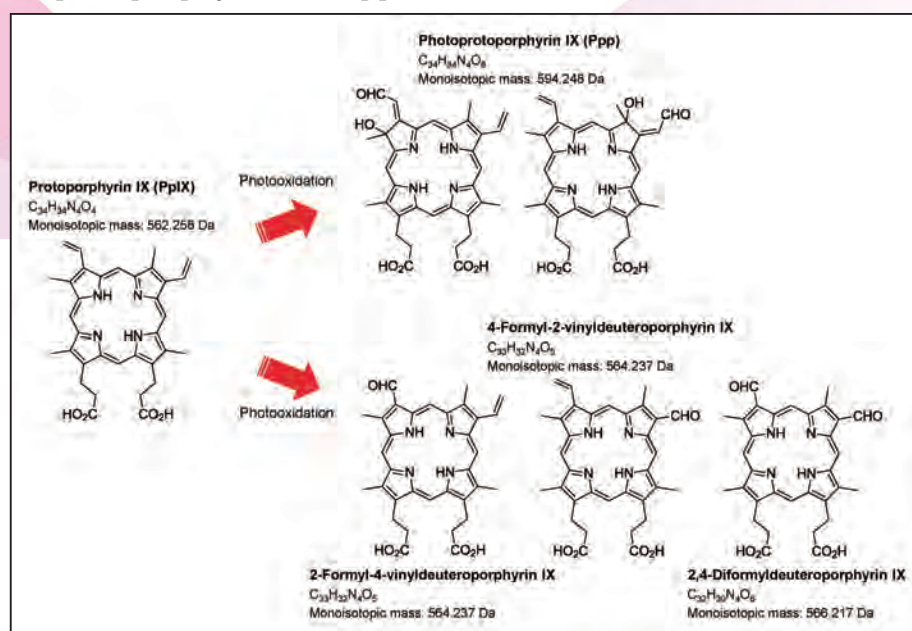


図 1. PpIX の光退色により生じる光生成物

周囲の酸素濃度だけではなく溶液中であるか、生体内であるか、などの環境に強く依存するため、まだ不明な点も多い。光退色過程の研究では蛍光分光が広く用いられているが、PpIXと光生成物の蛍光スペクトルが重なっているため、詳細な反応過程を調べることは難しい。そこで、筆者らは、PpIXと光生成物を容易に分離できる質量分析を用いてPpIXの光退色過程が、照射するレーザー光の波長とパワー密度によりどのように変化するかを調べた。

PpIX (P8293, Sigma-Aldrich, USA) を dimethyl sulfoxide (DMSO, D4540, Sigma-Aldrich) で溶解させ、濃度 10 μM の溶液を作製した。黒色 96 ウェルプレート (353219, Falcon, USA) に 200 μL の溶液を入れ、下からレーザー光を照射した。PDD を模擬した条件として波長 405 nm のレーザー (VLM 500, Sumitomo Electric Industries, Japan) を、PDT を模擬した条件として波長 635 nm のレーザー (HL6388MG, Thorlabs, USA) を使用した。レーザー光を照射した後、蛍光マイクロプレートリーダー (Spectra Max Gemini EM, Molecular Devices, USA) を用いて波長 405 nm で励起した蛍光スペクトルを測定した。レーザー光照射後の溶液をメタノール (34966, Honeywell, Germany) と水 (39253, Honeywell) を 1:1 で混合して 1% の酢酸 (00212-85, Nacalai Tesque, Japan) を加えた溶媒で 100 倍に希釈し、エレクトロスプレーイオン化を用いた質量分析計 (Q-ToF Ultima API, micromass, UK) により、希釈溶液から得られる正イオンの質量スペクトルを測定した。光感受性物質の濃度 C の光照射時間 t に対する変化は、しばしば

$$C(t) = C_0 \exp\left(-\frac{It}{\beta}\right) \quad (1)$$

と表現される。ここで、 C_0 は光感受性物質の初期濃度、 I は照射光のパワー密度、 β は光退色係数 (photobleaching coefficient) である。質量スペクトルにおいて m/z 563.27 に PpIX のプロトン付加イオンが観測されるため、この信号強度を事前に作成した検量線で PpIX の濃度に換算した後、光照射時間に対する PpIX 濃度の変化を式 (1) に近似して光退色係数を求めた¹⁾。

図 2 に PpIX 溶液へのレーザー光照射による蛍光スペクトルの変化と、そのレーザー光波長とパワー密度による違いを示す。波長 635 nm のレーザー光を 10 mW/cm^2 で照射した場合は、照射時間が長く (エネルギー密度が高く) なるにつれて PpIX 由来の波長約 630 nm、及び 700 nm の蛍光ピークは小さくなり、波長約 675 nm の Ppp 由来の蛍光ピーク⁶⁾が大きくなっている。しかし、同じ波長 635 nm でも 100 mW/cm^2 で照射した場合、PpIX 由来の蛍光の減少のしかたは類似しているにもかかわらず、Ppp 由来の蛍光ピークは明確には検出されなかった。また、波長 405 nm のレーザー光を照射した場合は Ppp 由来の蛍光は検出されず、波長約 655 nm に Ppp 由来のものとは異なる蛍光ピークが検出されたが、これがどのような光生成物による蛍光であるかはまだ特定できておらず、照射光の波長とパワー密度によって蛍光退色過程が異なることが確認された。図 3 に PpIX の光退色係数の波長とパワー密度による変化を示す。波長 405 nm と 635 nm で PpIX の吸収係数が約 1 桁異なるので、光退色係数も約 1 桁異なっていることは自然な結果と言えるが、波長 405 nm の場合はパワー密度が 10 mW/cm^2 に低下すると光退色係数が小さく (光退色が起きやすく) なっているのに対して、波長 635 nm の場合はパワー密度が 100 mW/cm^2 に向上した場合の方が光退色係数が小さくなっている。

光退色係数は波長、パワー密度だけではなく酸素濃度などの条件に依存することがわかっているため、式 (1) のような単純な関数では光退色による光感受性物質の濃度変化を正確に表現できないことがわかり、今後、様々な条件における光退色過程を包括的に表現できる数理モデルの構築が求められる。

光生成物の Ppp は波長約 450 nm と約 670 nm に強い吸収ピークを持つことが知られている。筆者らと高知大学の井上啓史教授らとの共同研究において、波長 450 nm の光で Ppp を

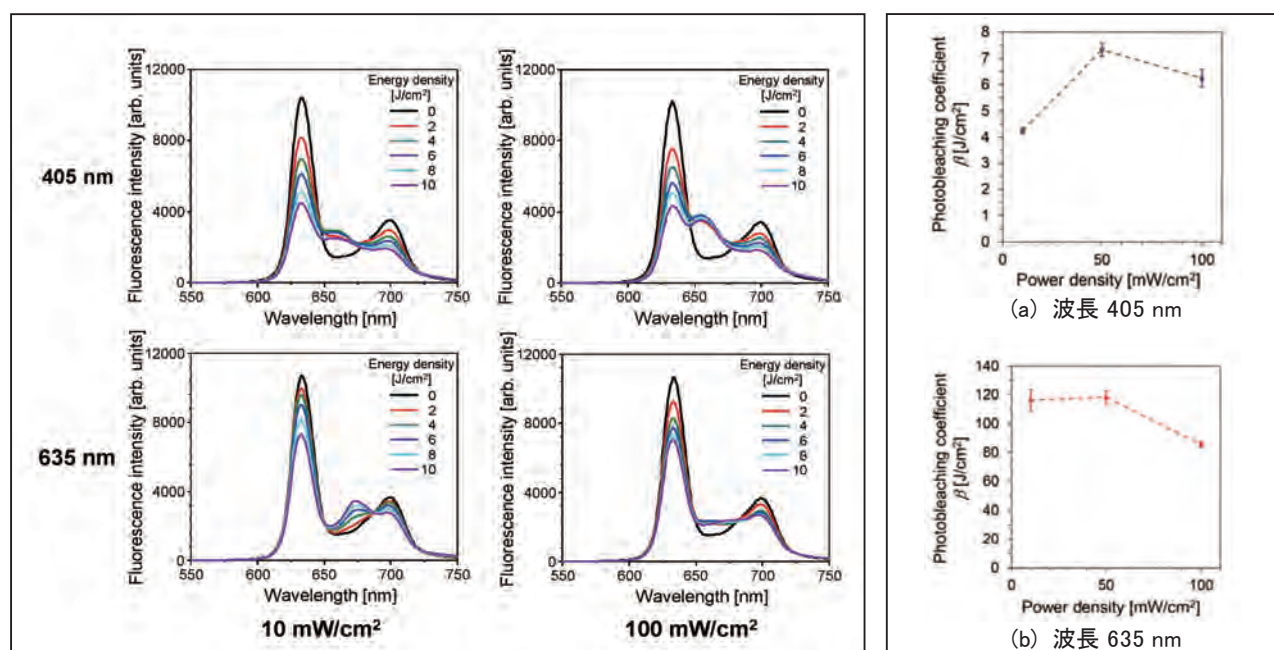


図 2. PpIX 溶液へのレーザー光照射による蛍光スペクトルの変化と、そのレーザー光波長とパワー密度による違い

図 3. PpIX の光退色係数 β の波長とパワー密度による違い

励起して発生する蛍光を利用することによって深部腫瘍の PDD における蛍光観察時間を延長できる可能性があることが、担がんマウスによる動物実験で確認されている²⁾。

3. 結言

PDD/PDT において使用する光源の波長やパワー密度によって PpIX の光退色過程が異なることが確認され、波長やパワー密度などの条件をうまく選択することで PDD/PDT の有効性を高められる可能性がある。PpIX の光退色過程については多くの文献が見られる一方で、ポルフィマーナトリウム (フォトフリン[®], ファイザー) や、現在、国内における PDT で主として用いられているタラポルフィンナトリウム (レザフィリン[®], Meiji Seika ファルマ) の光退色過程に関する文献は非常に少ない。国内ではレザフィリン[®]を用いた PDT の適用拡大が進められているところであるため、レザフィリン[®]の光退色過程を詳しく調べることで新たな発見がある可能性もあると考えられる。本稿の内容の一部は 2024 年 11 月 9 日に Laser Week V in Kyoto の一般演題として発表させていただく予定である。当研究室では光退色過程の理解とその PDD/PDT への応用に関する共同研究のパートナーを募集しているため、ご興味のある方は是非ご連絡いただきたい。

参考文献

- 1) S.J. Ogbonna, H. Hazama, and K. Awazu, *Photochem. Photobiol.* 97, 1089–1096 (2021).
- 2) S.J. Ogbonna, W.Y. York, T. Nishimura, H. Hazama, H. Fukuhara, K. Inoue, and K. Awazu, *J. Biomed. Opt.* 28, 055001, 1–15 (2023).
- 3) S.J. Ogbonna, K. Masuda, and H. Hazama, *Photochem. Photobiol. Sci.*, Published online (2024).
- 4) H.H. Inhoffen, H. Brockmann Jr., and K.-M. Bliesener, *Liebigs Ann. Chem.* 730, 173–185 (1969).
- 5) S.G. Cox, C. Bobillier, and D.G. Whitten, *Photochem. Photobiol.* 36, 401–407 (1982).
- 6) P. Valat, G.D. Reinhart, and D.M. Jameson, *Photochem. Photobiol.* 47, 787–790 (1988).
- 7) R. Bonnett and G. Martínez, *Tetrahedron* 57, 9513 (2001).

Topics

膀胱癌における ALA-PDD の用法変更について

福原 秀雄

井上 啓史

(高知大学医学部泌尿器科学講座、光線医療センター)

本邦において、5-アミノレブリン酸塩酸塩 (ALA) は 2017 年 12 月から筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) の経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) における術中の光力学診断 (PDD) に対して保険適応となり、実臨床で利用可能となった。ALA-PDD は、膀胱癌診療において病変の正確な診断に必須のものである。具体的には、これまで視認困難であった微小病変や平坦型癌病変が赤色蛍光発光を示し可視化可能となる。また、TURBT の切除マージンを決定するのにも非常に有用である。

日本泌尿器科学会から発刊される 2019 年版の膀胱癌診療ガイドラインにおいて、膀胱癌の診断に腫瘍可視化技術 (PDD、narrow band imaging; NBI) の使用は推奨されている。また、筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) の治療の際は、PDD は膀胱再発率の低下につながる事から推奨され、“推奨の強さ; 1”と規定されている。NBI は、癌検出率を改善させるが、膀胱再発率の低下につながるかは未確定であり、“推奨の強さ; 2”と規定されている。このように、PDD-TURBT は、診断のみならず術後の再発を減少させる治療効果も認め、NMIBC に対する ALA-PDD の有効性は既に確立されている。

本邦におけるアラグリオ適正使用法は、アラグリオ内服後 3 時間 (2 時間—4 時間) の PDD 実施と規定されている。しかしながら、臨床的な問題点としては、アラグリオ内服後 2 時間の範囲での TURBT 実施は、手術を行う上で、制約が大きかった。泌尿器において、ロボット手術、腹腔手術、複数の TURB の実施を同日に行うにあたり、2 時間の範囲での PDD-TURBT 実施は、スケジュールの組み立てに苦慮し、制限されることが多かった。特に、日本での適正使用ガイドでは、アラグリオ内服後 4 時間以上たっている場合に、PDD-TURBT の実施は推奨されていなかった。

我々の 76 症例におけるアラグリオ内服後の時間に関する Real world data の報告では、診断精度は、PDD 群の WL(白色光) と FL(赤色蛍光) の診断精度は、内服後 4 時間以上でも感度 96.8%で、内服 2-4 時間後の診断精度 90.0%と同等であった [1]。

ALA内服後 時間	患者数	FL(+)/All(+)	感度(%) (95% CI)	FL(-)/All(-)	特異度(%) (95% CI)	全病変数/人 Mean±SE	全CIS/人 Mean±SE
2~3時間	22	42/49	85.7 (73.3-92.9)	62/103	60.2 (50.5-69.1)	1.91±0.36	0.18±0.15
3~4時間	38	72/80	90.0 (81.5-94.8)	87/144	60.4 (52.3-68.0)	1.89±0.27	0.39±0.15
4時間以上	15	30/31	96.8 (83.3-99.4)	34/54	63.0 (49.6-74.6)	2.00±0.53	1.07±0.53
P-value		0.2992 ¹⁾		0.936723 ¹⁾		0.979974 ²⁾	0.0779319 ²⁾

田岡らの前向き試験では、ALA 内服後時間延長 (4-8 時間) の前向き研究の検討において、全 145 症例の ALA-PDD の感度は 95.3%、特異度 52.5%、white light 診断での感度 61.1%、特異度 95.2% と、ALA-PDD で感度が有意に優れていたと報告した [2]。内服後時間延長 (4-8h) においても、従来の用法 (TURBT の 2~4 時間前経口投与) と同等の感度が示された。安全性に関しては、従来の用法時と同様であり、安全性も忍容できるものであった。

Sensitivity							
Pathological positive	BL			WL			<i>P</i> -value
	Test		% (95% CI)	Test		% (95% CI)	
337	Positive	321	95.3 (92.4–97.3)	Positive	206	61.1 (55.7–66.4)	<0.001 ^a
	Negative	16		Negative	131		
Specificity							
Pathological negative	BL			WL			
	Test		% (95% CI)	Test		% (95% CI)	
905	Negative	477	52.7 (49.4–56.0)	Negative	862	95.2 (93.7–96.5)	<0.001 ^a
	Positive	428		Positive	43		

これら報告に基づいて、2024 年 12 月に用法変更が承認された。アラグリオは、「通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を、膀胱鏡挿入 2 ～ 8 時間前に、水に溶解して経口投与する」と添付文書が改訂された。このアラグリオ内服後の PDD-TURBT 実施までの時間が 8 時間まで延長がなされることで、より多くの膀胱癌患者に対して PDD-TURBT の恩恵を受ける事が期待される。

(参考文献)

1. Yamamoto S, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K: Real-world experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic diagnosis of bladder cancer: Diagnostic accuracy and safety. Photodiagnosis Photodyn Ther 32:101999, 2020.

2. Taoka R, Fukuhara H, Miyake M, Kobayashi K, Ikeda A, Kanao K, Komai Y, Fujiwara R, Sato Y, Sugimoto M, Tsuzuki T, Fujimoto K, Inoue K, Oya M. Effect of extending the period from oral administration of 5-aminolevulinic acid hydrochloride to photodynamic diagnosis during transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer on diagnostic accuracy and safety: a single-arm multicenter phase III trial. Int J Clin Oncol 30:110-120, 2025.

[トップページへ戻る](#)

Topics



ご挨拶

理事長 古川 欣也

日本光線力学学会は、昨年12月9日のウェブによる新理事会にて新たな体制が承認されました。引き続き私が理事長を拝命いたしましたので、微力ながら会員の皆様のご協力ご支援をいただきながら当学会の発展のために尽力していきたいと存じます。理事は、荒井恒憲先生、黒岩敏彦先生、(故) 栗津邦男先生が退任され名誉会員に就任されましたので、新任理事として磯本一先生、小川恵美悠先生をお迎えしました。

当学会は、1986年に創設された国際光線力学学会 (International Photodynamic Association: IPA) の日本支部会 (Japan Chapter of IPA: JCIPA) として1991年に発足しました。2001年に日本光線力学学会 (The Japan Photodynamic Association: JPA) に名称変更し、2022年には一般社団法人となり長年に渡りPDD/PDTの基礎研究・臨床応用活動を継続し社会に貢献してきましたが、現在多くの課題が山積していることも事実です。学会発表における倫理面や規約の整備、学会の活性化に必要な人材の発掘、基礎の先生方のトランスレーショナルリサーチの推進やレーザー医療安全の確立などです。また、分散している各領域別研究会・学会の連携を強化して全体の存在意義を高め、PDD/PDTの有効性を多くの医療者、患者様に認知していただき、その普及を図っていく必要性があります。Covid-19パンデミックで一時的に断ち切れた国際交流を再開し、本邦での素晴らしい研究成果・臨床成績を海外へ発信していくことも重要な事項と考えます。ここ数年、賛助会員の応募により収入の改善を図ることができましたが、当学会の財政基盤の更なる安定化を図るためには、基礎研究、臨床研究、臨床応用の更なる展開による会員数増加が必要です。理事や評議員の役職の先生方におかれましては、是非とも新しい先生を会員に勧誘していただければ幸いです。

現在10の委員会で学会活動を行っていますが、安全委員会委員長の荒井恒憲先生が退任しましたので、新規に佐藤俊一先生にご就任いただきました。その他の委員会は前期の委員長の先生方に継続をお願いしました。各委員長の先生方にはご指名いただきました委員の先生方と共に活発な活動を期待しています。今回、各委員長に新たな抱負を語っていただきましたので、お読みいただきたく存じます。これからも年1回の学術集会での最新知見の共有と年2回のニュースレター発行により会員の皆様に新しい情報をお届けし、PDD/PDTの活性化に努めていく所存ですので、今後とも宜しくお願い申し上げます。

新年度の抱負



規約委員長 小倉 俊一郎

(東京科学大学 生命理工学院 准教授)

日本光線力学学会の規約委員長を拝命している東京科学大学生命理工学院の小倉と申します。どうぞよろしくお願い申し上げます。規約委員会では学会の規則である規約を取り扱う委員会であり、大変な重責と考えております。私自身は光線力学における基礎を担当する研究者です。本学会は基礎から応用研究、臨床研究、さらには産学連携を基盤とした研究など大変多岐にわたる研究を後押しする任務があると考えられます。それらの研究者の交流がしやすい規約づくりに励んでまいろうと考えております。そのためには皆様のご協力が不可欠と存じます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

Topics



ガイドライン委員長を拝命して

ガイドライン委員長 白田実男

(日本医科大学 大学院医学研究科呼吸器外科学分野 大学院教授)

この度、2期目のガイドライン委員長を拝命いたしました。何卒、宜しくお願い申し上げます。診療ガイドラインは、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨を含む文章で、Minds (Medical Information Distribution Service) 方式による作成が広がっています。しかし、光線力学的治療・診断 (PDT・PDD) に関する臨床試験では、エビデンスレベルの高い第 III 相試験の実施が大変困難です。そのため、Minds 形式のガイドラインではなく、診療指針などを作成し、多くの患者さん、医療従事者に周知していくことが求められています。わが国では、PDT の適応拡大がされた領域 (悪性脳腫瘍、食道癌など) などをはじめ、現在進行中の研究もいくつかあります。PDD についても様々な臨床研究が進められております。PDT・PDD に関する貴重な治験、臨床試験を踏まえ新たな診療指針作成に向けて学会として発信したいと思ひます。

引き続き学会員の皆様のご協力が不可欠かと存じます。何卒宜しくお願い申し上げます。



新年度の抱負

編集委員長 井上 啓史

(高知大学医学部長、高知大学医学部泌尿器科学講座教授)

日本光線力学学会 編集委員長を務めさせていただいております高知大学医学部泌尿器科学講座 井上啓史でございます。古川欣也新理事長の下、新たな体制として再スタートしましたこの1年も、JPA 学術講演会の熱気を大会後記としてお届けし、TOPICS や特別寄稿、さらには今後の学術講演会の開催予定などの重要情報をお伝えすべく、JPA News Letter にて発信して参りました。今後も微力ではございますが、JPA News Letter を介して、PDD や PDT など光線力学技術の“今”を伝え、日本光線力学学会の発展に繋がるように努めていきたいと思ひます。今後ともご指導ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。



効果安全性向上のための適正使用教育の重要性

教育委員長 村垣 善浩

(神戸大学大学院医学研究科 医療創成工学専攻長・教授)

光線力学的療法 (PDT) はがん集積性をもつ光化学物質とがんと周辺部への半導体レーザー照射によるダブルターゲットング治療である。タラポルフィリン投与から一定時間後のレーザー照射そして光過敏症対策といった、従来の治療法には求められない特殊な管理が必要である。そのため医師主導治験で適応拡大となった原発性悪性脳腫瘍では、低リスクの社会実装のため保険適応の施設認定にトレーニングコース修了を義務づけた。再発食道がんも同様にトレーニングが求められ、日本レーザー医学会の指導の下、日本脳神経外科光線力学学会と日本光線力学学会が PDT 講習会を行っている。

本学会教育委員会においても、リアルワールドの効果や合併症の情報収集を行い、実施しているトレーニングコースの充実を図る。例えば悪性脳腫瘍に対する照射時の髄液排除の重要性や持続モニタリングの光線過敏症の改めでの注意等である。また、新規の適応疾患があれば対応したコースを主導する所存であり、PDT と PDD の適正使用のために講習会を中心とした教育に貢献していきたい。

Topics



倫理委員長としての 2025 年度の抱負

倫理委員長 坂本 優

((公財) 佐々木研究所附属杏雲堂病院 顧問/婦人科)

日本光線力学学会の会員の皆様、新しい年度が始まりました。昨年度までに倫理規定と COI の様式を作成しました。倫理委員会の活動を通じて、光線力学分野の研究と臨床応用における倫理的なガイドラインの重要性を改めて実感する一年でした。本年度も引き続き、皆様と共に良い研究環境を整備し、光線力学の発展に貢献できるよう努めてまいります。

2025 年度は、これまでの活動を一步進め、より実践的な倫理的枠組みの構築を目指していきます。特に、新たな光感受性薬剤や新技術の導入により、PDD、PDT や PIT の臨床応用が加速する中で、患者さんへの安全性や倫理的配慮がますます重要になります。倫理委員会としては、これらの研究に対する十分な倫理的検討を行い、透明性と信頼性を高めるためのサポートを強化していく所存です。

また、国内外の研究者との連携を深め、国際的な視点を取り入れた新しい倫理基準の策定にも取り組んでいきます。PDD、PDT や PIT に関する研究が進む中で、より多くの適応拡大が期待されますが、その過程で倫理的な障壁を越え、社会全体に貢献できる研究成果を生み出すことが、私たちの目標です。

本年度も、学会員の皆様のご支援とご協力をいただきながら、光線力学分野の発展と倫理的な責任の履行に取り組んでまいります。どうぞよろしくお願い申し上げます。

安全委員長就任にあたって



安全委員長 佐藤 俊一

(防衛医科大学校名誉教授)

このたび荒井恒憲先生(慶應義塾大学名誉教授)の後任として安全委員長を拝命した佐藤俊一と申します。医療において「安全」に勝る重要なことはありません。日本が誇る光線力学治療のメイン学会において安全の責任者を務めることになり、身が引き締まる思いです。

私は工学系の人間で、慶応大学工学部の卒業研究以来約 17 年、高出力レーザーとその産業応用の研究に従事しました。1997 年に防衛医大に移籍してからは約 26 年、光・レーザー技術を基盤とした防衛医学応用研究に取り組みました。PDT・PDD は薬剤とレーザーを用いた複合医療であり、その安全に関する考察にこれらの工学的背景が役に立つと思われます。また日本レーザー医学会においては、安全教育委員会委員長を務め、日本光線力学学会の安全教育にも協力させていただきました。光線力学学会において、他学会との連携は引き続き重要かつ不可欠である一方、独自の安全に関する取り組みがどうあるべきかについて、議論を深める必要があると考えます。PDT・PDD の安全増進のための当学会の活動につき、古川欣也理事長のもと、委員の先生方と検討を進めてまいりますので、よろしくご指導・ご協力のほどお願い申し上げます。

Topics



役員選出委員会委員長に就任して

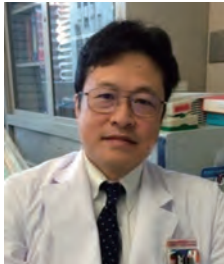
役員選出委員長 武藤 学
(京都大学大学院医学研究科腫瘍内科学講座 教授)

2023 年より日本光線力学学会役員選出委員会委員長を拝命している京都大学大学院医学研究科腫瘍内科学講座の武藤 学です。

本委員会は、会員等から評議員や理事の推薦があった際に、その適格性などを判断しあらたに評議員や理事にふさわしいかを判断する重要な役割を担います。

本学会は、基礎から臨床まで幅広い分野に関わる内容であるとともに、それぞれの専門領域領域も異なるため、客観的かつ公平な判断に基づき、最適な人材を選出する必要があります。また、本学会の発展のためには、評議員や理事の先生がたのご活躍が欠かせませんので、その選出にあたっては細心の配慮も必要になります。そのためにも、本委員会の役目は大きいと感じております。

本学会を盛り上げるためにも、本委員会への皆様からのご支援・ご指導が必要不可欠です。どうかよろしくお願い申し上げます。



渉外委員会委員長としての抱負

渉外委員長 秋元 治朗
(総合病院厚生中央病院 副院長・脳神経外科部長)

渉外委員長を再び拝命いたしましたことを大変光栄に存じております。会員の皆様に渉外委員会の活動に対してご満足をいただけますよう、任期を全うしたいと思います。至らぬ点も多いかと存じますが、何卒よろしくお願い申し上げます。

本委員会の役割としては、本邦における光線力学的療法 (PDT) の基礎・臨床医学領域における素晴らしい業績の数々を、国内および国外へアピールし、更なる発展へと繋げることと認識しております。そのためにふさわしい委員の方々に就任して頂いております。国内においては PDT に関わる学会をはじめとした広報への協力を行い、国民に PDT という費用対効果の高い低侵襲医療を認識していただく活動を継続して参ります。国外に関しては、International Photodynamic Association (IPA) への参画を積極的に行い、本邦で開発された PDT の世界普及へ向けての礎を少しずつ固めてゆきたいと思っております。今後は IPA WORLD CONGRESS の日本開催を実現するために、会員の皆様の積極的参加を促してゆきたいと考えております。

JPA の PDT に関する活動は医学における最先端の研究であり、世界からも注目されております。渉外委員会は国内、国外への広報活動を愚直に継続し、日本の医学研究の実力をアピールしてゆきたいと考えております。

Topics



保険委員会委員長就任のご挨拶と抱負

保険委員長 土田 敬明

(国立がん研究センター中央病院内視鏡科医長)

このたび、一般社団法人日本光線力学学会保険委員会の委員長に就任し、光線力学的診断治療の保険制度に関わる重要な役割を担うこととなりました。保険委員会の使命は、光線力学的診断治療の普及を促進し、保険制度の適正な運用を提案することです。そのため、日本レーザー医学会を通じて関係機関と協力し、新規技術の保険収載や既存技術の改定を推進します。令和7年度には、令和8年診療報酬改定に向けて、日本レーザー医学会と協力し、中心型早期肺がんに対する光線力学療法（光線力学療法は、ポルフィマーナトリウムを投与した患者に対しエキシマ・ダイ・レーザー（波長 630 nm）及びYAG-OPOLレーザーを使用した場合など、保険適用された薬剤、機器を用いて行った場合に限り算定できる）の現状に即した改定を目指しております。保険委員会は、保険制度において、光線力学的診断治療が適切に行われるように、会員の皆様と協力して活動を行ってまいります。日本光線力学学会保険委員会の委員長として、会員の皆様とともに、よりよい保険制度の実現を目指していく所存です。委員長として、より良い保険制度の実現に向けて尽力してまいります。



財務委員長就任にあたって

財務委員長 奥仲 哲弥

(TOKYO FUTURE CLINIC 院長)

2001年日本光線力学学会発足から会計を担当しております。このたび、財務委員長を引き続き拝命致しました。2021年までの会計の内容は収入が会費収入約70万前後、支出が学術講演会開催準備金60万円、ニュースレター等の事務経費が8万円程度でした。学術講演会開催準備金は学術講習会会長の収支決算状況により余剰金に変換されることも多く、学会の会計は比較的健全で、毎年70万円程度の黒字決算で、2021年3月31日で前年度繰越金が約600万でありました。2022年一社日本光線力学学会の発足にあたり、財務委員会が発足しました。一社変更に伴う一時的な登記経費等に加え、学会の周知に伴う広告宣伝費に約70万円が支出予定であり、また会計士等への支払い、都民税等、今までになかった経費の発生も生じ、今後赤字会計が予想されましたが、2024年度の翌年度繰越金は861万円でありました。支出の圧縮と会費収入の増加、賛助会員からの寄付、学術集会からの余剰金の寄付など収入確保の収支改善策を理事会にご提案してまいります。特に会費の値上げは喫緊の課題と考えます。会員の先生方のご協力を切にお願い申し上げます。

[トップページへ戻る](#)

JPA 日本光線力学学会 *NEWS LETTER*

NO.33 OCT. 2025



Contents

- 第 35 回日本光線力学学会学術講演会 開催案内 … 2 ページ
- 今後の学術講演会開催予定・関連学会開催予定 … 4 ページ
- Topics
 - IPA 2025 in Shanghai, China に参加して (秋元治朗) … 5 ページ
 - 第 22 回韓国光線力学学会総会 参加報告 (古川欣也) … 6 ページ
 - 再発食道がんに対するサルベージ PDT
ー臨床導入 10 年の歩み (矢野友規、武藤学) … 7 ～ 8 ページ
- 学会役員 学会開催歴・開催予定 … 9 ～ 10 ページ
- 編集後記 (福原秀雄) … 11 ページ
- 事務局からのお知らせ … 12 ～ 13 ページ
- 広告 … 14 ～ 15 ページ

Topics

IPA 2025 in Shanghai, China に参加して

秋元 治朗

(総合病院厚生中央病院 副院長・脳神経外科部長)



6月12~15日の4日間、隔年開催のIPA 2025 in Shanghaiに参加して参りました。

私はIPA会員となって12年となりますが、同学会のorganized committeeから初めて脳腫瘍のPDTに関するKeynote lectureを行う様、依頼を受けた次第です。

上海は九州より南に位置し、非常に高温多湿の毎日を経験しました。上海国際会議中心という近代的なビルの3階を貸し切った会場で、私に課せられたのは、前述のkeynote lectureの他、Brainというセッションの座長でした。いずれもyellow-river(黄河の支流)ホールというメイン会場で開催されております。

学会のプログラムが完成した時点で驚いたのは、発表者の8割以上が中国人であり、欧米からの発表はごくわずか、日本を含めたアジアからの発表もわずかであることでした。参加人数は723名とのことでしたが、私が見る限り中国以外からの参加者は100名に満たなかったと思われます。中国開催とのことで、どうしても政治的な関係の憂慮は否めないと思われました。次に驚いたことは、口演発表の際にリアルタイムでAIによる中国語字幕がスライド上面に映し出されることでした。時に中国語でプレゼンして英語字幕が映し出され、質疑応答も中国語、聴衆は字幕を眺めるといった、AI研究の最先端を走る中国らしいシステムに驚きを隠せませんでした。私のKeynote lectureは14日の朝一番に30分間行わせていただきました。沢山の質問をいただき、一つ一つに真摯に答えさせていただきました。最後に会長のWang教授から大きな拍手と握手をいただきました。シンポジウムBrainでは5演題が中国から、2演題が我々のチームからという布陣でしたが、中国からの演者全員が英語での質問にほとんど答えられず、不完全な議論に終始していました。日本からの2演題は、いずれも素晴らしい内容であり、聴衆からの賛辞を受けておりました。



閉会式は中国の参加者たちのお祭り騒ぎでした。歴代のIPA理事長の諸氏と挨拶を交わしながら、今後のIPA国際会議の開催国についてのご意見をいただきました。やはり学術会議は国際政治的な問題のある国で行うべきでは無いこと、華美な学会運営で、参加費が800ドルでは参加できる国も限られる事など、彼らは総じて日本での開催を望んでおりました。日本でこの会議を受け持つかは、これから多くの先生方に考えていただきたい議題ではありますが、少なくともIPA国際会議の問題点の多くが垣間見えた学会となったことは間違いありませんでした。

私は閉会式後に上海AM1.30発の便で帰国し、そのまま外来診療に入りました。社畜便とも呼ばれるこの深夜便は、ほぼ満席で日本のサラリーマンで溢れておりました。改めて中国という国を知り、PDTをいかにこの国で普及させるかを考える良い機会となった次第です。今後も日本のPDT研究の国際的プレゼンスを高めるべく、努力してゆきたいと思ひます。

[トップページへ戻る](#)

第 22 回韓国光線力学学会総会 参加報告

古川欣也
(JPA 理事長)

2025 年 8 月 22 日、韓国ソウル市近郊の高陽市にある韓国国立がんセンターで第 22 回韓国光線力学学会総会 (KPA, President: Jae Myung Park, MD. Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea) が開催されました。

私が招聘され、日本の PDT の現状に関して講演してきました。講演タイトルは、「Recent Advances and Future Directions of Clinical PDT for Malignant Diseases in Japan」とし、1) IPA, JPA の歴史と発展、2) レザフィリンを使用した中心型早期肺癌、原発性脳腫瘍、CRT・RT 後の再発・遺残食道癌の PDT の臨床試験成績と保険適用、3) 現在終了したばかりの末梢早期肺癌および子宮頸部 CIN に対するレザフィリン PDT の臨床試験成績、4) 今後期待される Photodynamic Priming (PDP) と ICI の併用療法などについて講演しました。

韓国の PDT は、肺癌・食道癌に対するフォトフリンを用いた PDT のみが適応で、自費診療のみでの治療のようです。現在、韓国で新しく開発された "Phonozen" という新規光感受性物質 (糖鎖クロリン) を用いて、膵臓癌の治療や腹膜転移巣の診断治療の臨床試験が始まっているようです。今後、再び KPA との連携を深めていきたいと存じます。



前会長 Y. Choi 教授と (右端)



講演風景



JM. Park 会長と (右から二人目)

[トップページへ戻る](#)

Topics

再発食道がんに対するサルベージ PDT 臨床導入 10 年の歩み

矢野友規^{*1}、武藤学^{*2}(*¹ 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科)(*² 京都大学大学院医学研究科 腫瘍内科)

食道がん診療における重要な臨床的課題である化学放射線療法 (CRT) 後遺残再発食道がんに対して、レザフィリンと PD レーザーを用いた PDT が 2015 年 10 月 1 日に保険収載となり、臨床導入されました。本年は、サルベージ PDT が臨床導入されて 10 年にあたり、その節目に JPA ニュースに記事を掲載する機会を頂きましたので、過去の資料を振り返り執筆を致します。

我々が、CRT 後遺残再発食道がん患者さんに対して初めてフォトリン PDT を行いその効果を実感したのが、2002 年 12 月でした。その後、第 II 相臨床試験を行い、高い有効性を確認しましたが、フォトリンを用いたサルベージ PDT は医療者や患者側としては日光過敏症による QOL 低下、企業側としては不採算性という大きな課題があり、2010 年 3 月にエキシマダイレーザーが販売中止になりました。我々は肺癌に対して薬事承認され脳腫瘍で医師主導治験を行っていたレザフィリン PDT の食道癌への適応拡大を希望しましたが、当時は、企業側の賛同が得られず、京都大学腫瘍内科学教室を中心にアカデミア主導で、基礎研究での POC 取得から臨床研究まで行いました。基礎研究では、抗がん剤薬物耐性食道癌細胞株を用いたレザフィリン PDT の POC 取得、ビーグル犬を用いたレーザーの安全な照射量の検討や組織障害性の確認に成功致しました。臨床研究として実施した第 I 相試験では、レーザー照射量を段階的に増やしましたが用量制限毒性は認めず、再発食道がんに対する推奨レーザー照射量 (100J/cm²) に定めることが出来、第 I 相試験でも半数以上の患者さんが完全奏効 (CR) にまで至りました。この段階になって、企業側からの協力も得られ、厚生労働科学研究費「医療技術実用化総合研究事業 (武藤班)」として、2012 年 10 月から 2014 年 3 月にかけて国内 7 施設で承認申請を目指した医師主導治験を実施しました (図1: 2014 年 7 月 武藤班班会議での集合写真)。医師主導治験には、26 例 28 病変 (T1b:21 病変、T2:7 病変) が登録され、23 例が



図1 武藤班班会議集合写真

CR になり (CR 割合 88.5%)、T1 病変の CR 割合は 100%、T2 病変では 57.1% でした。2 週間の遮光期間で、日光過敏症は 1 例も認めず、食道瘻などの重篤な合併症も認めませんでした。医師主導治験の良好な有効性と安全性の結果によって、レザフィリンと PD レーザーを用いた PDT は、2015 年 5 月 26 日に放射線治療後遺残再発食道がんに対して薬事承認され、その後保険適応になりました。保険収載においては、PDT 半導体レーザー用プローブは特定保健医療材料として指定さ

れることが出来、企業側の課題であったレーザー機器販売後の持続的な採算性についても、大きな進歩が得られました。

再発食道癌に対するレザフィリン PDT の薬事承認の条件として、PMDA から高い有効性と安全性を保ちながら普及するためにガイドラインの作成と講習会の実施が求められました。ガイドライン作成や講習会の実施においては、本学会をはじめ、日本レーザー医学会や日本食道学会の先生方に多大なる御支援や御指導を賜りました。お陰様でこれまで 141 施設から 537 名が講習会受講を完了し、全国 51 施設で臨床導入することが出来ました（図2：講習会での写真）。



図2 講習会での写真

また、我々は導入した施設にお声掛けをし、企業と協力して毎年ミーティングを行い、施設での有害事象例や治療成績を共有して頂いた上で意見交換を行い、PDT を日本全国で安全かつ有効な治療として普及出来るように努めております（図3：ユーザーズミーティング）。さらに、食道がんの診療全体においても、レザフィリン PDT の認知は進んでおり、2022 年度版食道癌診療ガイドラインにおいて「化学放射線療法後、食道内のみの遺残・再発食道癌 (cT1b) に、PDT を弱く推奨する」という推奨文が記載されるようになりました。

食道がん診療においても、高齢患者の増加に伴い非外科的治療のニーズは高まる一方です。我々は、今後もレザフィリン PDT の更なる普及に努め、一人でも多くの食道がん患者さんを低侵襲に食道を温存したまま、普通に食事が食べられる状態で治したいと考えています。サルベージ PDT の臨床導入さらにはその後の普及啓蒙活動においては、本学会名誉会長の加藤治文先生、



図3 ユーザーズミーティング

理事長の古川欣也先生、学会理事、監事、評議員の先生方、日本レーザー医学会前理事長の中村哲也先生、理事長および理事、評議員の先生方など多くの先生方の御支援や御指導を賜りました。さらには京都大学病院関係者の皆様、医師主導治験参加施設の先生方、Meiji Seika ファルマおよびパナソニックヘルスケアの関係者の皆様には多大なる御協力と賜り、この場を借りて厚く御礼を申し上げます。

最後に、2025 年 11 月 22 日から 24 日に東京新橋の東京慈恵会医科大学 1 号館で開催する LASER WEEK in Tokyo VI では、JPA シンポジウム1「再発食道癌に対する PDT 臨床導入 10 周年シンポジウム」を企画しております。JPA 学会員の先生方におかれましては、是非現地にお越し頂き、御聴講の上、活発な議論や御指導を賜れますよう、宜しくお願い申し上げます。

[トップページへ戻る](#)