

# 光でがん細胞をたたく —光線力学療法 (PDT) を用いた 悪性脳腫瘍の治療—



新田 雅之  
Nitta Masayuki

(東京女子医科大学 脳神経外科)



岡田 芳和  
Okada Yoshikazu

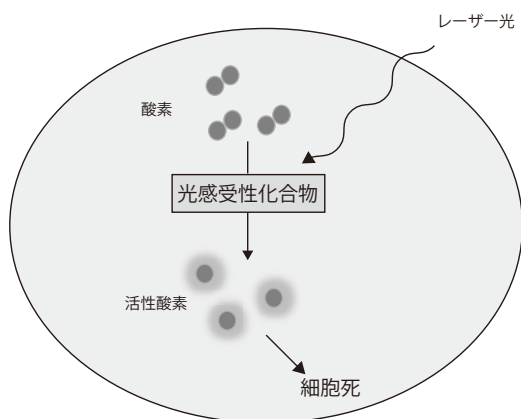
## 1 はじめに

光線力学療法 (PDT: photo dynamic therapy) は、レーザー光と光感受性物質の作用を用いた治療法である。PDTは現在早期肺癌, 早期食道癌, 胃癌, 早期子宮頸癌に保険適用されており, 良好な成績を取っており, 新たながん治療法として注目されている。

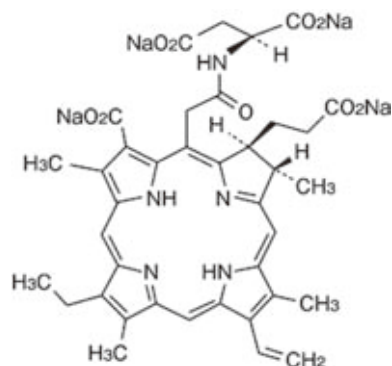
## 2 光線力学療法のメカニズム

PDTとは, 生体内に光感受性物質 (増感剤, 主にポルフィリン関連化合物) を投与し, 標的

となる生体組織に集積させた後に, 特定の波長のレーザー光を照射することにより, レーザー光と光感受性物質の光化学反応で生じる活性酸素によって, 標的細胞を死に至らしめる治療法である (図1 (a))。光感受性化合物をあらかじめ患者に投与すると, 化合物は腫瘍組織に特異的に集積する。投与された化合物が腫瘍に最も集積する時間に合わせて, 腫瘍部にレーザー光を照射すると, 光感受性物質は, 励起状態となり一重項酸素となる。一重項酸素が基底状態に戻る際に活性酸素が生じ, 組織を障害すること



(a) PDTのメカニズム



(b) タラポルフィリンナトリウム (レザフィリン®)

図1

によりがん細胞を死に至らしめると考えられている。PDTにおいて、照射されるレーザー光は、光感受性物質が集積した細胞のみに効果をもたらすため、光感受性物質が集積していない細胞には障害が生じない。

したがって、光感受性化合物の条件として、1) 光感受性化合物が腫瘍特異的に集積すること、2) 光照射によって一重項酸素を効果的に産生できること、が重要である。また光感受性物質の副作用として、光線過敏症があり、患者は光感受性化合物投与後、しばらくの間光の少ない部屋で過ごさなければならない。光感受性化合物は光線過敏症が生じにくいことも重要な条件である。現在、“ポルフィルマーナトリウム（フォトフィリン<sup>®</sup>、ファイザー（株））”及び“タラポルフィリンナトリウム（レザフィリン<sup>®</sup>、Meiji Seika ファルマ（株））”という2種類の腫瘍親和性光感受性物質が保険適用となっているが、タラポルフィリンナトリウムの方が腫瘍への特異的取り込みが高く、励起効率が高いため活性酸素の産生が多く、また正常組織からの排泄が早いために光線過敏症を起こしにくいとされている（図1（b））。

### 3 がんに対する光線力学療法

PDTは機能温存を考慮した低侵襲の治療であり、minimum invasive therapyとして注目されている。現在、日本ではポルフィルマーナトリウムを用いたPDTが早期肺癌、早期食道癌、早期胃癌、早期子宮頸癌に対して保険適用されており、良好な成績を収めている。しかし、遮光の期間が約1か月と長期となり、患者負担が大きいことから新たなシステムの開発が望まれていた。第2世代の光感受性化合物であるタラポルフィリンナトリウムは、遮光期間が1週間程度で短く、PDTレーザー装置（パナソニック（株））による照射による早期肺癌への効果も示されており、保険適用されている。悪性脳腫瘍に対しても東京医科大学と東京女子医科大学で医師主導治験が行われ、後述するように良好

な成績を示して薬事申請中である。現在、食道癌に対する医師主導治験も京都大学中心に準備されている。また、早期子宮頸癌に対するPDTも、子宮頸部を温存しながら高い治癒率を示し、妊娠分娩を可能にする点で、非常に注目されている。また、PDTは手術に比べると非侵襲的であるため、手術適応のない高齢者のがんに対して期待されている治療でもある。

### 4 悪性脳腫瘍に対するPDTの応用

悪性神経膠腫（悪性グリオーマ）に対するPDTの応用として、2つの異なる治療法が応用されている。1つは、タラポルフィリンナトリウムを用いた術中PDTであり、もう1つは5-アミノレブリン酸（5-ALA）を用いた術中蛍光診断（photo dynamic diagnosis；PDD）である。

悪性神経膠腫は、脳実質から発生し、正常脳内に浸潤性に増殖する特徴を持つ。悪性神経膠腫の治療において、手術で腫瘍を可及的に摘出することが重要であるが、同時に麻痺や失語、高次機能障害などの機能障害を引き起こさないようにしなければならない。腫瘍を拡大して摘出すればするほど、機能障害の危険性が増すこととなる。したがって、腫瘍細胞が重要な機能を持つ正常脳組織に浸潤している部分はどうしても残さざるを得ない（図2）。これらの正常脳に浸潤した残存腫瘍細胞をいかに効果的に治療するかが悪性神経膠腫治療の鍵となる。PDTは、この問題を解決できる可能性を持つ有用な治療法である。すなわち、重要な機能を有する正常脳に浸潤した腫瘍細胞に特異的に光感受性物質を取り込ませ、レーザー光を照射することにより、正常脳細胞を生かしつつ、腫瘍細胞を特異的に殺すことが期待できる。前述のタラポルフィリンナトリウムを用いた術中PDTの治験では、膠芽腫で6か月無増悪生存率、1年生存率がともに100%と良好な結果であった。

もう1つは、PDTの原理を利用した術中光線力学診断である。前述の通り、悪性神経膠腫は正常脳内に浸潤性に増殖し、正常脳と腫瘍の

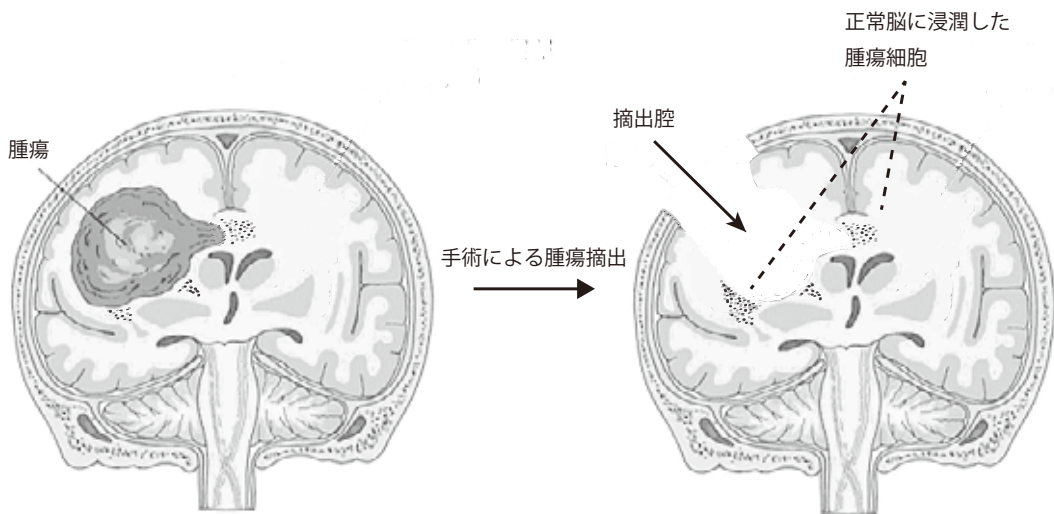


図2 悪性神経膠腫における光線力学療法の重要性

境界が不明瞭なことが多いため、手術摘出において腫瘍塊を一部取り残してしまうことがある。光感受性物質の1つであるプロトポルフィリンIX (PpIX) は、ミトコンドリア内で5-アミノレブリン酸 (5-ALA) によるポルフィリン合成経路の中間産物である。5-ALA を外部から過剰に投与すると、腫瘍細胞内に特異的にPpIXが蓄積することが知られている。そこにレーザー光を照射するとPpIXが蓄積した腫瘍細胞のみが赤色光を発するため、正常脳と腫瘍組織の区別ができるようになる(図3)。実際の術中蛍光診断は以下のように行われる。手術日の朝、患者に5-ALAを飲ませると、5-ALAは腫瘍細胞内に取り込まれた後にPpIXに代謝される。開頭術にて腫瘍を摘出後、摘出腔内にレーザー光を照射すると、残存腫瘍が赤く光るため、腫瘍の取り残しを防ぐことができるのである。当施設では、悪性神経膠腫を安全に全摘出する目的で術中MRIを導入しているが、2001年より5-ALAを用いた術中蛍光診断を用いており、これらの併用により悪性神経膠腫の摘出度は飛躍的に向上し、治療成績の向上に大きく貢献している。

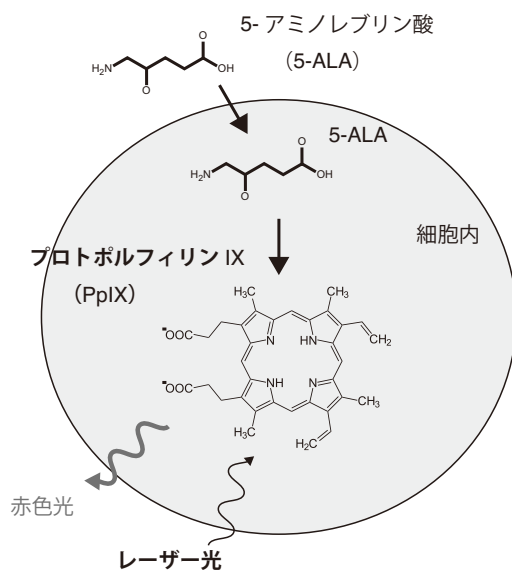


図3 悪性脳腫瘍に対するPDTのメカニズム

## 5 まとめ

光を用いた、悪性脳腫瘍に対する光線力学療法及び光線力学診断について解説した。致死的と考えられ、最も予後の悪いがんの1つである悪性脳腫瘍に対して、光線力学療法は正に一筋の光となる可能性がある。

光線力学療法の効果は前述の通り、光感受性物質の腫瘍特異的取り込み及び光照射による効果的な活性酸素の発生がポイントとなる。また使用薬剤に応じた光線過敏症の副作用の問題も完全に解決されておらず、今後更に効果的な光感受性物質の開発が望まれる。また、レーザー光の脳深部到達距離は5~10 mmと言われており、悪性脳腫瘍では腫瘍摘出腔から10 mm以上の深さでも腫瘍細胞は存在していることから、今後更に深部に到達するレーザー光の開発も望まれる。

#### 参考文献

- 1) 丸山隆志, 大森繁, 中村亮一, 村垣善浩, 佐久間一郎, 岡田芳和, 伊関洋, 脳神経外科領域におけるPDD・PDT神経膠腫に対するレーザー技術を用いた光学的治療への展望, 日本レーザー医学会誌, **31**, 284 (2010)
- 2) 秋元治朗, 伊関洋, 村垣善浩, 生田聡子, 會沢勝夫, 丸山隆志, 田中雅彦, 悪性腫瘍と闘うLaser Hybrid Medicine 悪性グリオーマに対する光線力学的治療 医師主導治験開始までの経緯, 日本レーザー医学会誌, **30**, 326 (2009)