

201015037A

**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**

**食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対する  
タラポルフィンナトリウム(レザフィン)及び半導体レーザー  
(PDレーザー)を用いた光線力学療法の実施第 I / II 相試験**

**平成22年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 武藤 学**

**平成23(2011)年 5月**

# 目 次

## I. 総括研究報告

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験	1
【武藤 学】	

## II. 分担研究報告

1. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立	9
【武藤 学】	
2. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立	13
【矢野 友規】	
3. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立	16
【飯石 浩康】	
4. 食道がんに対する新しいレーザー診断・治療の確立	18
【中村 哲也】	
5. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立	20
【西崎 朗】	
6. 食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立	22
【滝沢 耕平】	
7. 臨床試験統計家およびデータセンター管理	24
【石川 秀樹】	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	別冊
-----------------	----

# I . 総括研究報告書

食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）  
及び半導体レーザー（PD レーザー）を用いた光線力学療法の多施設第 I / II 相試験

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 准教授

**研究要旨**

食道がんに対する化学放射線療法は、臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療の開発が急務である。現在、外科手術が救済治療として行われているが、術後合併症の頻度が高く治療関連死が10%を越えるリスクの高い治療である。また、食道がん化学放射線療法後の遺残・再発に対する化学療法では根治は期待できない。研究者らが従来のフォトフリンを用いた光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）でおこなった救済治療のパイロット試験では59%に完全奏効が得られ、3年生存率が47%と極めて良好な成績が得られることを報告してきた。しかし、遮光期間が1ヶ月と長く、使用する機器も大型で高価であるという課題があった。一方、レザフィリンと半導体レーザーによる新世代PDTでは、遮光期間が1週間と短く、使用する機器も小型で価格も1/5と利用しやすい。しかし、これまで、レザフィリン及びPDレーザーを用いたPDTは早期肺癌でのみ承認されており、食道では承認されていないため、食道におけるレーザー照射量と組織障害の程度を基礎的に検討したデータが無い。そのため、本研究では、ヒト食道がんに対するレザフィリンPDTの臨床試験を開始するまえに、正常食道に対するレザフィリンPDTの安全性を確認する前臨床試験を行った。これに引き続き、本研究では、食道がん化学放射線療法後の遺残・再発に対するレザフィリンPDTによる救済治療の有効性と安全性を検証する臨床試験を開始した。

**研究分担者 所属機関及び所属機関における職名**

武藤 学 京都大学医学研究科 准教授  
矢野 友規 国立がん研究センター東病院 医長  
飯石 浩康 大阪府立成人病センター 診療局長  
中村 哲也 獨協医科大学医療情報センター  
教授  
西崎 朗 兵庫県立がんセンター 部長  
滝沢 耕平 静岡県立静岡がんセンター 副医長  
石川 秀樹 京都府立医科大学 特任教授

**B. 研究方法**

(1) 平成22年度前期は、大型動物を用いた前臨床試験の計画と準備を行い、平成22年7月にGLP基準を満たす外部施設（株式会社：新日本科学）に前臨床試験を委託した。実際のレーザー照射は、内視鏡を用いて行うため、研究分担者が同席して実験を行った。前臨床試験は、ビーグル犬（各オス、13-14ヶ月）を用いて行った。レザフィリンの投与量と照射のタイミングは、ヒト肺癌に対するレザフィリンPDTと同じ血漿濃度（20 $\mu$ g/ml）になるレザフィリン20mg/kg投与後60分に固定した。照射エネルギーは、25J、50J、100Jの3段階（各3匹）にdose escalationし、胃食道接合部より5cm口側の9時の方向の部位に1cm<sup>2</sup>の範囲で照射した。照射翌日及び7日後に照射部位を含めた食道を内視鏡下に観察し、その後に愛護的に剖検し、組織学的検討を行った。

**A. 研究目的**

本試験の研究目的は、食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の開発を行うことである。

(2) 前臨床試験の結果を元に、「食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法が多施設第 I/II 相試験」の研究実施計画書の改訂を行い、平成 22 年度中に参加施設（京都大学、獨協大学、国立がんセンター東病院、静岡県立がんセンター、大阪成人病センター、兵庫県立がんセンター）すべての倫理委員会の承認を得た上で試験を開始した。平成 22 年 10 月 5 日に第 I 相部分のレベル 1 の第 1 例目が登録され、平成 23 年 2 月までにレベル 2 の 3 例、計 6 例が登録され、レベル 2 までは DLT になる有害事象がおきなかったことを確認した。

#### (倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究実施計画書を作成し、プロトコルの審査委員会 (IRB) 承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

#### C. 研究結果

(1) 照射による組織障害の面積 ( $\text{mm}^2$ ) は、25J/50J/100J それぞれで、 $52 \pm 48/496 \pm 430/831 \pm 691$  であった。25J では照射部位に一致した変化であったが、50J 以上では照射部位周囲にも組織障害は広がっていた。組織障害の深度は、いずれのレベルでも筋層以深まで認められたが、照射量が増加するにつれ、その程度は強かった。とくに 100 J においては組織学的に漿膜外組織の炎症性変化と壊死を伴っていた。これらの結果より、イヌ正常食道に対するレザフィリン PDT では、25J の照射エネルギーが効果の期待できる安全域と想定された。ヒト肺癌ではイヌの条件の倍量で同様の効果が期待されたため、ヒト食道癌を対象とした本臨床試験の PD レーザ照射

量の増量設定は、レベル 1 をイヌの安全域  $25\text{J}/\text{cm}^2$  の倍量である  $50\text{J}/\text{cm}^2$  から開始し、次レベルは、肺癌の照射量を考慮し、レベル 2 :  $75\text{J}/\text{cm}^2$ 、レベル 3 :  $100\text{J}/\text{cm}^2$  と設定することにした。

(2) 食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PD レーザ）を用いた光線力学療法が多施設第 I/II 相試験を開始し、平成 22 年 10 月 5 日に第 I 相部分のレベル 1 の第 1 例目が登録され、平成 23 年 2 月までにレベル 2 の 3 例、計 6 例が登録され、レベル 2 までは DLT になる有害事象がないことを確認した。

#### D. 考察

食道がんは、難治がんのひとつであり進行期（ステージ II/III/IV）症例の予後は極めて悪い。化学放射線療法は食道がんに対する臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療が必要である。しかし、現在、救済治療として行われている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が 10%を越えるため、リスクの高い治療であることは否めない。本研究により、根治的な化学放射線療法で食道がんが残存・再発した場合でも、臓器温存のまま根治が期待できる救済治療が確立できる可能性がある。さらに厚生労働省の癌医療政策では、癌患者の 5 年生存率を 20%向上させることを掲げているが、本研究成果で根治的な低侵襲治療が開発されれば、患者一人一人に根治の望みを与えるばかりか、癌医療政策に大きく貢献することが期待できる。

#### E. 結論

食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代 PDT で行い、臓器温存が期待できる根治的な低侵襲救済治療法の開発を目指す前臨床試験、臨床試験を開始することができた。本試験の成果により食道がんに対する新たな低侵襲治療のオプションが増えることが期待される。

## F. 健康危機情報

現時点では特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Manabu Muto, Hironaga Satake, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Ryuichi Hayashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Ryo Asato, Ichiro Tateya, Akihiko Yoshizawa, Tsutomu Chiba. Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc* (in press)
- 2) Manabu Muto, Hirokazu Higuchi, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shin-ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Difference of image enhancement in image-enhanced endoscopy: Narrow band imaging (NBI) vs. Flexible spectral imaging color enhancement (FICE). *J Gastroenterol* (in press)
- 3) Yano T, Muto M, Minashi K, Kaneko K, Onozawa M, Nihei K, S Ishikura, A Ohtsu. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* (in press)
- 4) Manabu Muto, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Takako Yoshii, Toshiro Iizuka, Tsutomu Chiba. Macroscopic Estimation of Submucosal Invasion in the Esophagus. *Tec Gastrointest Endosc* (in press)
- 5) Chia-Hung Tu, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keisei Taku, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 24(4):274-278 2011
- 6) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, Ichiro Oda, Satoru Nonaka, Tai Omori, Hitoshi Sugiura, Kenichi Goda, Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki Ishikawa, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu Watanabe, Hisao Tajiri, Daizo Saito. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and nec region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 28(9):1566-1572 2010
- 7) Tomomasa Hayashi, Manabu Muto, Ryuichi Hayashi, Toru Ugumori, Seiji Kishimoto, Satoshi Ebihara. Usefulness of Narrow Band Imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol*, 40(6):537-541 2010
- 8) Satoshi Fujii, Mnabu Yamazaki, Mmanabu Muto, Atsushi Ochiai. Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesion and correlate with subepithelial invasion of superficial type pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 56(4):510-522 2010
- 9) Chikatoshi katada, Satoshi tanabe, Wasaburo Koizumi, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizumoto Azuma, Natsuya Katada, Takashi Masaki, Meihjin Nakayama, Makito Okamoto, Manabu Muto, Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*, 42(3):185-90 2010
- 10) Yasuzoe Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Tsutomu Chiba, Atsushi Ohtsu., Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for differential

- diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective Study. *Gastrointest Endosc*, 71(3):477-484 2010
- 11) Ishihara R, Iishi H et al. Significance of each narrow-band imaging finding in diagnosing squamous mucosal high-grade neoplasia of the esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(8):1410-5.
  - 12) Ishihara R, Iishi H et al. Prospective evaluation of narrow-band-imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia in experienced and less experienced. *Dis Esophagus* 2010;23(6): 480-6.
  - 13) Ishihara R, Yamamoto S, Iishi H et al. Factors predictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 76(1):123-129, 2010
  - 14) Ishikawa H, Matsumoto S., Ohashi Y., Imaoka A., Setoyama H., Umesaki Y., Tanaka R., Otani T., :Beneficial Effects of Probiotic Bifidobacterium and Galacto-oligosaccharide in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Controlled Study. *Digestion*, in-press
  - 15) Wang J, Zhao Y, Jiang J, Gajalakshmi V, Kuriki K, Nakamura S, Akasaka S, Ishikawa H, Suzuki S, Nagaya T, Tokudome S.:Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase genes and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in an Indian population. *Cancer Epidemiol*. 2010 Aug 3. [Epub ahead of print]
  - 16) 武藤学, 基本編 消化管癌の画像検査に必要な知識 1、消化管癌を疑う場合の診断アルゴリズム～ガイドラインに沿った、受診・医療面接から画像検査までの流れ、画像検査の選択のしかた～ 1) 食道癌 見逃し、誤りを防ぐ! 消化管癌 画像診断アトラス 16-19 羊土社 (2010. 11)
- ## 2. 学会発表
- 1) Yano T, Muto M, et al. Phase II study of photodynamic therapy (PDT) for local failure after chemoradiotherapy (CRT) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). DDW 2010, New Orleans.
  - 2) Nagahisa E, Yano T, et al. Photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for patients with unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. DDW 2010, New Orleans.
  - 3) Ishihara R, Iishi H et al. Prospective evaluation of narrow-band imaging endoscopy for screening of squamous mucosal high-grade neoplasia in the esophagus. ISDE 2010 (Kagoshima). [Oral]
  - 4) Ishihara R, Iishi H et al. Predictive factor of local recurrence after endoscopic resection of large esophageal squamous cell carcinoma. ISDE 2010 (Kagoshima). [Oral]
  - 5) Ishihara R, Iishi H et al. Long-term outcome of oesophagogastric junction adenocarcinomas initially treated by endoscopic resection. Gastro 2010 (Barcelona). [Oral]
  - 6) Nakamura T, Oinuma T, Yamagishi H, Terano A: New method of PDT for gastric cancer using high quality optical magnifying electronic endoscope. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. Hawaii, 2010. 12.
  - 7) 眞下 陽子、武藤学、堀 貴美子、堀松 高博、森田 周子、江副 康正、宮本 心一、千葉 勉 食道癌化学放射線療法後の胃残・再発に対する救済治療としての光線力学療法 第7回日本消化管学会総会学術集会 オールセッション 21 Cancer Track3 その他(0-21-4) (2011年2月19日)
  - 8) 三梨 桂子、武藤学、青柳 一彦、大津 敦、柴山 さゆり、吉田 輝彦、佐々木 博己 Stage II・III 食道癌化学放射線療法の効果予

- 測に関わる遺伝子発現解析 第7回日本消化管学会総会学術集会 コアシンポジウム 1 消化管悪性腫瘍の診断と治療戦略：食道癌 ～早期から進行癌まで(CS-1-9) (2011年2月18日)
- 9) 矢野 友規、武藤 学、他。食道癌化学放射線療法後遺残再発に対する光線力学療法 第31回日本レーザー医学会総会
- 10) 湯河 良之、真下 陽子、堀 貴美子、堀松 高博、江副 康正、森田 周子、宮本 心一、武藤 学、千葉 勉、食道多発ヨード不染帯は可逆性か？ -化学療法による多発癌発生予防介入の可能性- 第48回日本癌治療学会学術集会 口演1(OS001-5) (2010年10月28日)
- 11) 青柳 一彦、三梨 桂子、山田 康秀、加藤 健、馬淵 智子、西村 公男、武藤 学、大津 敦、吉田 輝彦、佐々木 博己 食道がんの治療効果予測へ向けた生検サンプルの網羅的遺伝子発現解析 第69回日本癌学会学術総会 ポスター(P-1302) (2010年9月24日)
- 12) 永久 絵美子、矢野 友規、他。切除不能食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学療法の治療成績 第79回日本消化器内視鏡学会総会
- 13) 中村 哲也：新しい消化器内視鏡診断と治療・・・レーザーからカプセルまで。第2回神戸内科疾患臨床懇話会，神戸，2010. 2.
- 14) 生沼 健司，中村 哲也，熊谷 今日子，山岸 秀嗣，増山 仁徳，平石 秀幸，寺野 彰：異時多重胃癌に対する光線力学療法 (PDT) の有用性。第6回日本消化管学会学術集会 (オーラルセッション2 胃癌臨床)。福岡，2010. 2.
- 15) 中村 哲也：光を用いた内視鏡診断と治療。第12回消化器病病態研究会，名古屋，2010. 3.
- 16) 中村 哲也：胃カメラとほぼ同じ手法を用いて胃がんのPDTが行われます。第20回日本光線力学学会 (可視光から赤外線へ) 市民公開講座 第2部 (光線は癌をどこまで診断・治療できるのか?)。福井，2010. 6.
- 17) 生沼 健司，中村 哲也，小嶋 和夫，藤井 陽一郎，山岸 秀嗣，平石 秀幸，寺野 彰，山田 智則：手術不能胃癌に対するレザフィリン PDT (photodynamic therapy) の試み。第31回日本レーザー医学会総会シンポジウム7，名古屋，2010. 11.
- 18) 中村 哲也：消化管レーザー診断治療の新展開。岡山大学GIカンファレンス (特別講演)。岡山，2010. 11.
- 19) 西崎 朗，山本 佳宣，櫛田 早絵子；放射線治療後遺残・再発食道がんに対する内視鏡的粘膜切除症例の検討。第64回日本食道学会 (久留米)
- 20) 山本 佳宣，西崎 朗 ほか；ESD癒痕狭窄予防に対するステロイド全身投与の可能性。第80回日本消化器内視鏡学会総会 (横浜)
- 21) 黄勇 澤，田中 雅樹，滝沢 耕平，角嶋直美，松林 宏行，山口 裕一郎，小野 裕之 食道癌化学放射線療法後局所遺残再発病変に対するsalvage ESDの治療成績 第64回日本食道学会学術集会 一般演題 2010年9月
- 22) 滝沢 耕平，武藤 学，三梨 桂子，二瓶圭二，陳 勁松，石原 立，奥野 達哉，朴 成和，福田 治彦 Stage I 食道癌に対するEMR+CRTの第II相試験 第64回日本食道学会学術集会シンポジウム 2010年9月

## H. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

武藤 学、江副 康正、堀松 高博 生体検査装置および生体検査方法 特願 2011-040279 2011年2月25日

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## II. 分担研究報告書

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究代表者 武藤 学 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座 准教授

**研究要旨**

食道がんに対する化学放射線療法は、臓器および機能温存可能な治療法であるが、局所の遺残・再発率が高く予後の改善には救済治療の開発が急務である。これまで分担研究者が従来のフォトフリンを用いた光線力学療法（photodynamic therapy:PDT）で行った救済治療では、遺残再発例の59%に完全奏効が得られ、47%の3年生存率が得られることが明らかになった。しかし、従来のPDTでは薬剤投与後に患者を遮光する期間が1ヶ月以上と長く、さらに装置が大型で高価であることが大きな問題であった。一方、新規光感受性物質であるレザフィリン及びPDレーザーを用いた新世代PDTは遮光期間が1週間と短く、装置も小型で簡便に使用が可能であることが特徴である。そこで、タラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザ）を用いた新世代PDTによる食道がん化学放射線療法後の救済治療を開発するため、前臨床試験と多施設第I/I相臨床試験を実施した。

**A. 研究目的**

本試験の研究目的は、食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代PDTで行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法を開発を行うことである。

**B. 研究方法**

(1) 大型動物を用いて、正常食道粘膜におけるレザフィリンPDTの安全性を検討する。

(2) 「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PDレーザ）を用いた光線力学療法の多施設第I/II相試験」を実施する。

(3) 研究成果次第によっては、適応拡大の承認申請までもっていきけるか否かを、レザフィリンの発売元である明治製菓株式会社とPDレーザ

の発売元である松下電器産業株式会社のそれぞれの担当者と研究実施の相談を行う。

**（倫理面への配慮）**

ヘルシンキ宣言および我が国の「臨床研究に関する倫理指針」に従って研究実施計画書を作成し、プロトコールの審査委員会（IRB）承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。全ての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保しプライバシー保護を厳守する。臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

## C. 研究結果

(1) 前臨床試験は、ビーグル犬（各オス、13-14ヶ月）を用いて行った。レザフィリンの投与量と照射のタイミングは、ヒト肺癌に対するレザフィリン PDT と同じ血漿濃度（ $20\mu\text{g/ml}$ ）になるレザフィリン  $20\text{mg/kg}$  投与後 60 分に固定した。照射エネルギーは、 $25\text{J}$ 、 $50\text{J}$ 、 $100\text{J}$  の 3 段階（各 3 匹）に dose escalation し、胃食道接合部より  $5\text{cm}$  口側の 9 時の方向の部位に  $1\text{cm}^2$  の範囲で照射した。照射翌日及び 7 日後に照射部位を含めた食道を内視鏡下に観察し、その後に愛護的に剖検し、組織学的検討を行った。照射による組織障害の面積（ $\text{mm}^2$ ）は、 $25\text{J}/50\text{J}/100\text{J}$  それぞれで、 $52\pm 48/496\pm 430/831\pm 691$  であった。 $25\text{J}$  では照射部位に一致した変化であったが、 $50\text{J}$  以上では照射部位周囲にも組織障害は広がっていた。組織障害の深度は、いずれのレベルでも筋層以深まで認められたが、照射量が増加するにつれ、その程度は強かった。とくに  $100\text{J}$  においては組織学的に漿膜外組織の炎症性変化と壊死を伴っていた。これらの結果より、イヌ正常食道に対するレザフィリン PDT では、 $25\text{J}$  の照射エネルギーが効果の期待できる安全域と想定された。ヒト肺癌ではイヌの条件の倍量で同様の効果が期待されたため、ヒト食道癌を対象とした本臨床試験の PD レーザ照射量の増量設定は、レベル 1 をイヌの安全域  $25\text{J}/\text{cm}^2$  の倍量である  $50\text{J}/\text{cm}^2$  から開始し、次レベルは、肺癌の照射量を考慮し、レベル 2 :  $75\text{J}/\text{cm}^2$ 、レベル 3 :  $100\text{J}/\text{cm}^2$  と設定することにした。

(2) 前臨床試験の結果を元に、「食道がん放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）及び半導体レーザー（PD レーザ）を用いた光線力学療法の多施設第 I/II 相試験」の研究実施計画書の改訂を行い、平成 22 年 9 月に倫理委員会の承認を得た。平成 22 年 10 月 5 日に第 I 相部分のレベル 1 の第 1 例目を登録し、平成 22 年度中には第 I 相部分に 2 例を登録した。うち、1 例では完全奏効が得られている。

## D. 考察

食道がんに対する PDT は、専門知識と厳重な管理が必要である。しかし、手技は容易で安全に実施することが可能である。難治がんのひとつである食道がんが化学放射線療法+救済 PDT で根治できることになれば、臓器および機能温存可能な画期的な低侵襲治療法が開発できる可能性がある。現在、救済治療として行われている外科手術は、術後合併症の頻度が高く治療関連死が 10%を越えるため、リスクの高い治療であることは否めないため、原発部位に限った遺残再発の場合は救済 PDT が選択肢のひとつになりうると考えられる。さらに厚生労働省の癌医療政策では、癌患者の 5 年生存率を 20%向上させることを掲げているが、本研究成果で手術以外に根治的な低侵襲治療が開発されれば、患者一人一人に根治の望みを与えるばかりか、癌医療政策に大きく貢献することが期待できる。

## E. 結論

食道がん化学放射線療法後の遺残再発に対する救済治療を新世代 PDT で行い、臓器温存が期待できる根治的低侵襲救済治療法の開発を行う研究組織の構築と研究計画と実施体制を整備した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Manabu Muto, Hironaga Satake, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Ryuichi Hayashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezo, Shinichi Miyamoto, Ryo Asato, Ichiro Tateya, Akihiko Yoshizawa, Tsutomu Chiba. Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. *Gastrointest Endosc* (in press)

- 2) Manabu Muto, Hirokazu Higuchi, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shuko Morita, Shin-ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba. Difference of image enhancement in image-enhanced endoscopy: Narrow band imaging (NBI) vs. Flexible spectral imaging color enhancement (FICE). *J Gastroenterol* (in press)
- 3) Yano T, Muto M, Minashi K, Kaneko K, Onozawa M, Nihei K, S Ishikura, A Ohtsu. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* (in press)
- 4) Manabu Muto, Shuko Morita, Yasumasa Ezoe, Takahiro Horimatsu, Shin-ichi Miyamoto, Takako Yoshii, Toshiro Iizuka, Tsutomu Chiba. Macroscopic Estimation of Submucosal Invasion in the Esophagus. *Tec Gastrointest Endosc* (in press)
- 5) Chia-Hung Tu, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keisei Taku, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 24(4):274-278 2011
- 6) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, Ichiro Oda, Satoru Nonaka, Tai Omori, Hitoshi Sugiura, Kenichi Goda, Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki Ishikawa, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu Watanabe, Hisao Tajiri, Daizo Saito. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 28(9):1566-1572 2010
- 7) Tomomasa Hayashi, Manabu Muto, Ryuichi Hayashi, Toru Ugumori, Seiji Kishimoto, Satoshi Ebihara. Usefulness of Narrow Band Imaging for detecting the primary tumor site in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol*, 40(6):537-541 2010
- 8) Satoshi Fujii, Mnabu Yamazaki, Mmanabu Muto, Atsushi Ochiai. Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesion and correlate with subepithelial invasion of superficial type pharyngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 56(4):510-522 2010
- 9) Chikatoshi katada, Satoshi tanabe, Wasaburo Koizumi, Katsuhiko Higuchi, Tohru Sasaki, Mizumoto Azuma, Natsuya Katada, Takashi Masaki, Meihjin Nakayama, Makito Okamoto, Manabu Muto, Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*, 42(3):185-90 2010
- 10) Yasuzoe Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Tsutomu Chiba, Atsushi Ohtsu., Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective Study. *Gastrointest Endosc*, 71(3):477-484 2010

- 11) 武藤学、基本編 消化管癌の画像検査に必要な知識 1、消化管癌を疑う場合の診断アルゴリズム～ガイドラインに沿った、受診・医療面接から画像検査までの流れ、画像検査の選択のしかた～ 1) 食道癌 見逃し、誤りを防ぐ! 消化管癌 画像診断アトラス 16-19 羊土社 (2010. 11)
- 6) 青柳 一彦、三梨 桂子、山田 康秀、加藤 健、馬淵 智子、西村 公男、武藤学、大津 敦、吉田 輝彦、佐々木 博己 食道がんの治療効果予測へ向けた生検サンプルの網羅的遺伝子発現解析 第 69 回日本癌学会学術総会 ポスター (P-1302) (2010 年 9 月 24 日)

## 2. 学会発表

- 1) Yano T, Muto M, et al. Phase II study of photodynamic therapy (PDT) for local failure after chemoradiotherapy (CRT) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). DDW 2010, New Orleans.
- 2) 眞下 陽子、武藤学、堀 貴美子、堀松 高博、森田 周子、江副 康正、宮本 心一、千葉 勉 食道癌化学放射線療法後の胃残・再発に対する救済治療としての光線力学療法 第 7 回日本消化管学会総会学術集会 オーラルセッション 21 Cancer Track3 その他(0-21-4) (2011 年 2 月 19 日)
- 3) 三梨 桂子、武藤学、青柳 一彦、大津 敦、柴山 さゆり、吉田 輝彦、佐々木 博己 Stage II・III 食道癌化学放射線療法の効果予測に関わる遺伝子発現解析 第 7 回日本消化管学会総会学術集会 コアシンポジウム 1 消化管悪性腫瘍の診断と治療戦略: 食道癌 ～早期から進行癌まで (CS-1-9) (2011 年 2 月 18 日)
- 4) 矢野 友規、武藤学、他。食道癌化学放射線療法後遺残再発に対する光線力学療法 第 31 回日本レーザー医学会総会
- 5) 湯河 良之、眞下 陽子、堀 貴美子、堀松 高博、江副 康正、森田 周子、宮本 心一、武藤学、千葉 勉、食道多発ヨード不染帯は可逆性か? -化学療法による多発癌発生予防介入の可能性- 第 48 回日本癌治療学会学術集会 口演 1(OS001-5) (2010 年 10 月 28 日)

## G. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

武藤学、江副 康正、堀松 高博 生体検査装置および生体検査方法 特願 2011-040279 2011 年 2 月 25 日

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンス確立に関する研究

研究分担者 矢野 友規 国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 医長

**研究要旨**

本研究は、食道癌化学放射線療法(CRT)後遺残再発病変に対するタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)と半導体レーザー(PDレーザー)を用いた新しい光線力学療法(PDT)の有効性と安全性を明らかにすることである。今年度は、多施設第I/II相試験の研究計画書が完成し、各参加施設での倫理審査委員会で承認され、第I相試験が開始になった。現時点では重篤な合併症は認めておらず、来年度試験の完遂を目指す。

**A. 研究目的**

本研究の目的は、食道癌化学放射線療法(CRT)後遺残再発病変に対するタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)と半導体レーザー(PDレーザー)を用いた新しい光線力学療法(PDT)の安全性と有効性を明らかにすることである。本研究で、食道癌に対する新しい低侵襲治療法の開発が可能になると同時に、厚生労働省の癌医療政策目標である5年生存率向上に寄与することが期待できる。

主な患者選択基準は、

- (1) 食道癌に対してRT単独またはCRT(50Gy以上)で治療されている。
- (2) 食道局所の遺残再発があり、サルベージ外科手術不能または拒否している。
- (3) 遺残再発病変の深達度が固有筋層(T1-T2)までと判断。
- (4) 遺残再発病変が頸部食道に及んでいない。
- (5) 遺残再発病変の長径が3cm以下、周在性が1/2周以下、2カ所以内である。
- (6) 年齢が20歳以下、Performance statusが0~2。
- (7) 主要臓器機能が保たれている。

**B. 研究方法**

本研究では、食道癌CRT後または放射線治療(RT)後局所遺残再発例に対してタラポルフィンナトリウム(レザフィリン)と半導体レーザー(PDレーザー)を用いたPDTの第I相試験を行い、食道におけるレーザーの推奨用量(RD)を決定する。第II相試験では、RDを用いて行ったPDTの有効性と安全性を評価する。第I相での主要エンドポイントは、各照射量レベルでの用量制限毒性(DLT)、第II相の主要エンドポイントは原発巣の完全奏効(CR)率である。

具体的な治療方法は、タラポルフィンナトリウム(レザフィリン)40mg/m<sup>2</sup>の投与後、PDT半導体レーザー(PDレーザー)を病巣部に対して内視鏡で観察しながら照射する。第I相部分で

は、レーザー照射量を、レベル 1 (50J/cm<sup>2</sup>)、レベル 2 (75J/cm<sup>2</sup>)、レベル 3 (100J/cm<sup>2</sup>) まで漸次増加していく。各レベルに 3 例ずつ登録し、DLT の有無を確認する。

DLT の定義は、

(1) モルヒネ製剤の持続投与を要する疼痛が 4 日以上持続。

(2) Grade2 以上の発熱が、解熱剤を使用しても 4 日以上持続。

(3) 明らかな現病の増悪を伴わない、外科的処置または TPN を要する食道瘻。

(4) 明らかな現病の増悪を伴わない、外科的処置または TPN を要する食道狭窄。

(5) 明らかな現病の増悪を伴わない、輸血/IVR/外科的処置を要する食道出血。

(6) Grade4 以上の非血液毒性。DLT の観察期間は 28 日間。3 例中 1 例も DLT が発生しなければ、次のレベルに上がり、1 例発生した場合は、更に 3 例追加して評価する。6 例中 2 例以下なら次のレベルに上がり 3 例以上ならそのレベルを最大耐用量とする。最大耐用量の 1 段下のレベルを RD とする。第 II 相試験では、RD を用いて治療を行う。第 II 相試験の目標症例数は 10 例。

#### (倫理面への配慮)

本試験の関係者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言 (2008 年 10 月修正)」、「臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)」を遵守して行う。参加施設は、研究計画書及び患者説明同意文書が施設の倫理審査委員会で承認されてから症例登録を開始する。患者本人からの文書による同意を得てから、症例登録を行う。重篤な合併症が発生した場合は、速やかに、効果安全性評価委員会に報告し、研究者全体に周知する。本試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、各試験実施機関の長は速やかに厚生労働大臣等へ報告する。

### C. 研究結果

今年度、臨床試験計画書が完成し、研究が開始となった。倫理審査委員会で承認された施設より、登録を開始した。今年度は、第 I 相試験でレベル 2 まで計 6 例登録され、治療が完遂し DLT は発生しなかった。来年度は、レベル 3 から登録開始される。第 I 相で RD を決定し、来年度中には第 II 相試験も完遂する予定である。

### D. 考察

食道癌に対する放射線治療後の局所遺残再発に対する光線力学療法は有効で、外科手術と比較すると安全に治療が可能である。しかしながら、現在食道癌に対して使用可能な PDT (フォトフリン+エキシマダイレーザー) は遮光期間が長く、また使用するレーザー機器自体も高額かつ巨大で、簡便で QOL を保った治療とは言えず、普及していない。本研究で新しい簡便な PDT の食道癌における安全性と有効性が確認できれば、承認につながる可能性もあり、今後普及が期待される。

### E. 結論

食道癌放射線治療後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム (レザフィリン) と半導体レーザー (PD レーザー) を PDT の第 I 相試験が今年度開始になった。現時点では DLT を含め重篤な有害事象は発生していない。来年度、第 I 相及び第 II 相試験が完遂する予定である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Manabu Muto, Hironaga Satake, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Ryuichi Hayashi, Satoshi Fujii, Atsushi Ochiai, Atsushi Ohtsu, Shuko Morita, Takahiro Horimatsu, Yasumasa Ezoe, Shinichi Miyamoto, Ryo Asato, Ichiro Tateya,

- Akihiko Yoshizawa, Tsutomu Chiba.  
Long-term outcome of trans-oral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer. Gastrointest Endosc (in press)
- 2) Yano T, Muto M, Minashi K, Kaneko K, Onozawa M, Nihei K, S Ishikura, A Ohtsu.  
Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopy (in press)
- 3) Chia-Hung Tu, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keisei Taku, Tomonori Yano, Keiko Minashi, Masakatsu Onozawa, Keiji Nihei, Satoshi Ishikura, Atsushi Ohtsu, Shigeaki Yoshida. Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Dis Esophagus. 24(4):274-278 2011
- 4) Manabu Muto, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Yutaka Saito, Ichiro Oda, Satoru Nonaka, Tai Omori, Hitoshi Sugiura, Kenichi Goda, Misturu Kaise, Haruhiro Inoue, Hideki Ishikawa, Atsushi Ochiai, Tadakazu Shimoda, Hidenobu Watanabe, Hisao Tajiri, Daizo Saito. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol, 28(9):1566-1572 2010
- 5) Yasuzoe Ezoe, Manabu Muto, Takahiro Horimatsu, Keiko Minashi, Tomonori Yano, Tsutomu Chiba, Atsushi Ohtsu., Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective Study. Gastrointest Endosc, 71(3):477-484 2010
- 2. 学会発表**
- 1) Yano T, Muto M, et al. Phase II study of photodynamic therapy (PDT) for local failure after chemoradiotherapy (CRT) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). DDW 2010, New Orleans.
- 2) Nagahisa E, Yano T, et al. Photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for patients with unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. DDW 2010, New Orleans.
- 3) 永久 絵美子、矢野 友規、他。切除不能食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学療法の治療成績 第79回日本消化器内視鏡学会総会
- 4) 矢野 友規、武藤 学、他。食道癌化学放射線療法後遺残再発に対する光線力学療法 第31回日本レーザー医学会総会
- G. 知的財産の出願・登録状況**
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



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）  
分担研究報告

食道がんに対する新しいレーザー治療のエビデンスの確立に関する研究

研究分担者 飯石 浩康 大阪府立成人病センター 診療局長

**研究要旨**

食道癌に対する放射線化学療法（CRT）は、外科手術に比べて合併症が少なく QOL も損なわないことから、手術に代わり得る体に優しい治療法として有望視されているが、局所の根治性に問題がある。本研究では、光感受性物質タラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）と半導体レーザー（PD レーザー）による光線力学療法（PDT）を食道癌 CRT 後の局所遺残・再発の治療に用い、その安全性と有効性を検証する。

**A. 研究目的**

ステージⅡ/Ⅲ進行食道癌に対する標準的治療は術前化学療法＋外科手術とされている。しかし、外科手術には合併症の多さや QOL の低下などの欠点があり、これを克服し得る効果的な治療法として CRT が有望視されている。しかし、CRT の欠点として局所制御力の弱さがある。これまでの検討から、CRT 後に長期生存できるかどうかは局所の遺残や再発をいかにコントロールできるかにかかっている。従来は局所の遺残・再発に対しては救済（サルベージ）手術が行われてきた。サルベージ手術が成功すれば長期生存が期待できる一方で、サルベージ手術には手術関連死が多いという問題点がある。そこで、手術に比べて侵襲の少ない内視鏡的粘膜切除術（EMR）などの内視鏡治療が局所におけるサルベージ治療として登場した。しかし、CRT 後の局所には強い線維化があり EMR では十分な治療効果が得られなかった。その後、光感受性物質であるポルフィマーナトリウム（フォトフリン）とエキシマダイレーザーによる PDT が CRT 後の局所遺残や再発に対して有効であることが明らかになったが、フォトフリンが光によって

強い皮膚毒性を惹き起こすことやエキシマダイレーザーが非常に高価であることから、この治療法が普及するには至らなかった。

今回計画しているレザフィリンと PD レーザーによる PDT は、既に早期肺癌の領域では臨床応用され、高い治療効果が証明されている。しかしながら食道癌ではレザフィリンが保険で承認されていないため、通常の診療では使用することができない。レザフィリンは皮膚毒性が少なく使いやすい薬剤であり、PD レーザーも比較的値段が安いので、全国に普及しやすく、多くの食道癌患者がその恩恵に与ることが期待できる。

食道癌 CRT 後の局所遺残・再発に対するレザフィリンと PD レーザーによる PDT の安全性と有効性を証明することが本研究の目的である。

**B. 研究方法**

①第Ⅰ相試験：PD レーザーの推奨照射量の決定  
レザフィリンの投与量は、肺癌で保険承認されている 40mg/m<sup>2</sup>に固定し、レーザー照射量のみをレベル 0 の 40J/cm<sup>2</sup>からレベル 3 の 100J/cm<sup>2</sup>まで段階的に増量して推奨照射量を決定する。

## ②第Ⅱ相試験：有効性と安全性の評価

第Ⅰ相試験で決まった推奨照射量で PDT を行い、CRT 後の局所遺残・再発に対する本治療法の有効性と安全性を評価する。プライマリエンドポイントは完全奏効割合とする。

### (倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、当センターの倫理審査委員会の承認を得る。

「症例選択基準」と「除外基準」を遵守し、患者に有害事象が発生しないように最大限配慮する。研究の参加に際しては、事前に患者のインフォームド・コンセントを得る。

## C. 研究結果

平成23年2月当センターの倫理審査委員会で承認が得られたので患者のエントリーが可能となったが、まだ適格症例が現れない。研究班全体では、第Ⅰ相試験のレベル2 (80J/cm<sup>2</sup>) まで終了しているが未だ DLT には達していない。

## D. 考察

考察すべきデータはまだ得られていない。

## E. 結論

第Ⅰ相試験のレベル2 (80J/cm<sup>2</sup>) まで終了しているが未だ DLT には達していないので、今年度はレベル3 (100J/cm<sup>2</sup>) に移行し第Ⅰ相試験を終了する。その後第Ⅰ相試験で決まった推奨照射量で第Ⅱ相試験を開始する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ishihara R, Iishi H et al. Significance of each narrow-band imaging finding in diagnosing squamous mucosal high-grade neoplasia of the esophagus. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25(8): 1410-5.

- 2) Ishihara R, Iishi H et al. Prospective evaluation of narrow-band-imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia in experienced and less experienced. Dis Esophagus 2010; 23(6): 480-6.
- 3) Ishihara R, Yamamoto S, Iishi H. et al. Factors pre-dictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemo-radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 76(1):123-129, 2010

### 2. 学会発表

- 1) Ishihara R, Iishi H et al. Prospective evaluation of narrow-band imaging endoscopy for screening of squamous mucosal high-grade neoplasia in the esophagus. ISDE 2010 (Kagoshima). [Oral]
- 2) Ishihara R, Iishi H et al. Predictive factor of local recurrence after endoscopic resection of large esophageal squamous cell carcinoma. ISDE 2010 (Kagoshima). [Oral]
- 3) Ishihara R, Iishi H et al. Long-term outcome of oesophagogastric junction adenocarcinomas initially treated by endoscopic resection. Gastro 2010 (Barcelona). [Oral]

## G. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

食道がんに対する新しいレーザー診断・治療の確立に関する研究

研究分担者 中村 哲也 獨協医科大学 医療情報センター 教授

**研究要旨**

タラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）に 405nm の青紫色半導体レーザーを照射すると、光線力学診断（PDD：photodynamic diagnosis）が可能である。レザフィリンを用いた PDD の臨床応用の可能性について検討するため、PpIX（protoporphyrin IX）およびポルフィマーナトリウム（フォトフリン）と比較した PDD の基礎検討を行った。高画素電子内視鏡 EG-485 改良型によって PDD が可能となり、PDD に有利とされる PpIX よりもレザフィリンの方が蛍光が強いことと、レザフィリンに特徴的な波長であることを確認した。食道がんに対する PDT の前後に高画素電子内視鏡による PDD を併用すれば、さらに正確な診断・治療が可能になるものと期待される。

**A. 研究目的**

光感受性物質（PS：photosensitizer）のひとつであるタラポルフィリンナトリウム（レザフィリン）が取り込まれた食道がんなどの腫瘍組織に 664nm の赤色光を照射すると、光線力学療法（PDT：photodynamic therapy）が可能である。一方、レザフィリンに 405nm の青紫色光を照射すれば赤色の蛍光が観察され、光線力学診断（PDD：photodynamic diagnosis）も行えることが知られている。今回、レザフィリンを用いた PDD の臨床応用の可能性について検討するため、脳腫瘍などに対する PDD に用いられている PpIX（protoporphyrin IX；5-アミノレブリン酸の体内代謝産物）および PDT 用の PS として代表的なポルフィマーナトリウム（フォトフリン）を用いて、青紫色半導体レーザー（405nm）による PDD の基礎検討を行った。

**B. 研究方法**

レザフィリン、PpIX およびフォトフリンを黒いスポンジに染みこませ、青紫色半導体レーザー

を一定の距離から照射した。それぞれの PS から発する赤色蛍光を、カットフィルター付き高画素上部消化管拡大電子内視鏡 EG-485 改良型（富士フイルムメディカル社）を用いて内視鏡的に観察し、デジタルビデオ録画および静止画撮影を行うとともに、電子分光器（平成 22 年度研究補助金で購入）でそれぞれの PS の蛍光強度を測定した。蛍光が強い場合はその物質を希釈して、さらに同じ検討を行った。

**（倫理面への配慮）**

本研究は基礎検討であり倫理面での問題は発生しないが、内視鏡室において通常業務終了後に行って、内視鏡検査を受ける患者やその家族などに迷惑がかからないように配慮した。

**C. 研究結果**

スポンジだけの内視鏡観察ではいずれの PS からも蛍光はまったく観察できなかったが、青紫色半導体レーザーを照射すると 3 種類すべての PS で赤色蛍光が観察された。同程度の濃度での比較では、フォトフリンよりも PpIX の蛍光が

強く、レザフィリンの蛍光強度はさらにそれを上まわっていた。レザフィリンは希釈を繰り返して検討を行ったが、臨床的な血中濃度以下でも十分な蛍光が観察できた。また電子分光器により、それぞれのPSからの赤色蛍光がいずれも特徴的な波長をピークに持つことを確認した。

#### D. 考察

これまでレーザーの単色光と電子内視鏡とは相性が悪く、レーザー診断・治療には電子内視鏡は使用できないとされてきた。平成21年度の研究により、原色フィルターを用いた同時方式の高画素電子内視鏡（富士フィルムメディカル製、EG-590）を用いれば早期胃癌に対するPDTが行えることを報告した。今回、原色フィルターを用いた同時方式の高画素電子内視鏡EG-485改良型を用いることによって、PDDが可能であることが示唆された。しかも、PDDに有利とされるPpIXよりもレザフィリンの方が蛍光が強いことと、電子分光器を用いてレザフィリンに特徴的な波長の蛍光であることも確認した。本研究班は、食道がん化学放射線療法後局所遺残再発例に対するレザフィリン及び半導体レーザーを用いたPDTを目的としているが、PDTの前後に高画素電子内視鏡によるPDDを併用すれば、さらに正確な診断・治療が可能になるものと期待される。

#### E. 結論

青紫色レーザーと高画素拡大電子内視鏡を用いたPDDは、食道がんに対する新しい付加診断法として期待できる。またレザフィリンは、これまでPDDを目的として用いられてきたPpIX(5-ALA)よりもさらに強い赤色蛍光を発することから、食道がんに対するレザフィリンPDTの際にPDDを併用すれば、より精度の高い診断・治療が可能になるものと考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

#### 2. 学会発表

- 1) Nakamura T, Oinuma T, Yamagishi H, Terano A: New method of PDT for gastric cancer using high quality optical magnifying electronic endoscope. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. Hawaii, 2010. 12.
- 2) 中村 哲也: 新しい消化器内視鏡診断と治療...レーザーからカプセルまで. 第2回神戸内科疾患臨床懇話会, 神戸, 2010. 2.
- 3) 生沼 健司, 中村 哲也, 熊谷 今日子, 山岸 秀嗣, 増山 仁徳, 平石 秀幸, 寺野彰: 異時多重胃癌に対する光線力学療法(PDT)の有用性. 第6回日本消化管学会学術集会(オーラルセッション2 胃癌臨床). 福岡, 2010. 2.
- 4) 中村 哲也: 光を用いた内視鏡診断と治療. 第12回消化器病病態研究会, 名古屋, 2010. 3.
- 5) 中村 哲也: 胃カメラとほぼ同じ手法を用いて胃がんのPDTが行われます. 第20回日本光線力学学会(可視光から赤外線へ)市民公開講座 第2部(光線は癌をどこまで診断・治療できるのか?). 福井, 2010. 6.
- 6) 生沼 健司, 中村 哲也, 小嶋 和夫, 藤井 陽一朗, 山岸 秀嗣, 平石 秀幸, 寺野彰, 山田 智則: 手術不能胃癌に対するレザフィリンPDT (photodynamic therapy)の試み. 第31回日本レーザー医学会総会シンポジウム7, 名古屋, 2010. 11.
- 7) 中村 哲也: 消化管レーザー診断治療の展開. 岡山大学GIカンファレンス(特別講演). 岡山, 2010. 11.

#### G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし