

消化器疾患を対象とした PDT 施行の安全ガイドライン

1. 目的

本安全ガイドラインは、消化器疾患（表在型食道癌、表在型早期胃癌など）を対象とした光線力学治療（Photodynamic Therapy; PDT）を施行する際の患者および医師・医療従事者の安全性を確保することを目的に遵守事項をまとめたものである。

なお 2005 年 7 月現在において、消化器疾患を対象とした PDT のうち日本で保険適用となっているのは、フォトフリン® 静注用 75 mg（以下、フォトフリン）とエキシマダイレーザー PDT EDL-1・PDT EDL-2 または YAG-OPO レーザー 1000 を用いた PDT で、表在型食道癌および表在型早期胃癌が対象である。これ以外の消化器疾患を対象とする PDT についてはまだ研究段階であるため、文末に参考事項として付記する。

2. PDT を施行するための医療機関の条件

消化器疾患（表在型食道癌、表在型早期胃癌など）を対象とした PDT を施行するためには、PDT 施行に必要な内視鏡、レーザー装置や遮光管理などの設備・機器を有するとともに、当該設備・機器の取扱いに習熟し、かつ PDT に用いる薬剤に関する知識を有する下記の医師が所属している医療機関で実施することが必要である。

なお、補助的な診断装置として超音波診断装置、CT 装置などを有していることが望ましい。

このような医療機関として、日本レーザー医学会^[1]の認定施設または指導施設、日本消化器内視鏡学会の指導施設^[2]が適切である。

3. 添付文書、取扱い説明文書の熟知、保管ならびに遵守

PDT を施行しようとする医師・医療従事者は、PDT に用いる医薬品（フォトフリン）の添付文書およびレーザー装置（エキシマダイレーザー PDT EDL-1・PDT EDL-2、YAG-OPO レーザー 1000）の取扱説明文書を熟読しなければならない。また当該医療機関は、当該文書類を、PDT を施行する場所に、常時閲覧できるよう保管しなければならない。

医療機関の開設者は、レーザー装置の保管管理者に添付文書の記載内容を遵守させ、レーザー装置の保管管理者は装置使用者に上記添付文書の記載内容を遵守させなければならない。

また、万一医薬品の副作用あるいはレーザー装置の故障等の場合は速やかに製薬メーカーあるいはレーザー装置の販売業者または製造業者にその副作用・故障の内容を連絡すると共に、必要に応じて監督官庁にも報告しなければならない。

4. PDT の対象となる表在型食道癌・表在型早期胃癌

表在型食道癌のうち、深達度が浅くリンパ節転移のない症例に対しては、内視鏡的粘膜切除が行われる^[3]。食道癌の場合、手術による侵襲が高いことから、手術を望まない症例や全身状態不良で根治手術が困難な症例、粘膜下層に達している症例などに対しても内視鏡的粘膜切除が行われることがある。また食道扁平上皮癌に対しては、放射線化学療法も良好な治療成績が示されている。従って、PDT は内視鏡的粘膜切除による根治が不可能で、かつ外科手術や放射線化学療法も困難である場合の治療法になる。

表在型早期胃癌のうち、2 cm 以下の粘膜内にとどまる分化型腺癌に対しては、内視鏡的粘膜切除が治療法の第一選択となっている^[4,5]。それ以外の表在型早期胃癌に対しては、基本的には外科手術が選択される。従って、PDT は内視鏡的粘膜切除および外科手術が不可能または困難な場合の治療法になる。

- 1) 内視鏡的粘膜切除など根治的治療が可能な患者は、これらの治療法を優先すること。
- 2) PDT が適応となる表在型食道癌は、横への広がりか 1/3 ~ 1/2 周程度で 2×2 cm 以内の内視鏡的に一視野でとらえられる範囲内にあり、かつ内視鏡的粘膜切除が不可能な上皮内から粘膜下層までの腫瘍で、画像診断上リンパ節転移がないもの。
- 3) PDT が適応となる表在型早期胃癌は、次の腫瘍で、画像診断上リンパ節転移がなく、内視鏡的粘膜切除が不可能なもの。
 - ①潰瘍を伴わない長径 1 ~ 3 cm 程度の粘膜下層までの腫瘍
 - ②潰瘍を伴う長径 2 cm 程度以下の粘膜下層までの腫瘍
- 4) 表在型食道癌の内視鏡的診断基準および内視鏡的所見については、食道癌取扱い規約 1999 年 2 月改訂【第 9 版】^[6]に、表在型早期胃癌の内視鏡的診断基準および内視鏡的所見については、胃癌取扱い規約 1999 年 9 月改訂【第 13 版】^[7]にそれぞれ詳細に記載されているのでそれを参照すること。

5. PDT 施行を安全に行うための遵守事項

PDT 施行を安全に行うために遵守すべき事項を、治療の流れにしたがって示す。

1) 治療前の検査

添付文書の効能・効果に該当することを、前述の表在型食道癌あるいは表在型早期胃癌の内視鏡的診断基準および内視鏡的所見にしたがって確認すること。生検による組織型の評価を必ず行い、超音波内視鏡などによる深達度の評価も行うことが望ましい。

末梢血液、生化学、凝固、感染症の有無など、内視鏡検査に必要な項目に関する評価を行うておくこと。PDT に用いる薬剤が胆汁排泄型であることから、特に肝機能に注意しておくこと。

胸部・腹部 X 線検査、超音波診断装置、CT などによる画像診断上、リンパ節転移や他臓器転移がないことを確認しておくこと。

2) PDT 施行前の機器の点検

薬剤投与前の始業時点検(使用前の目視点検、動作チェック)を必ず実施し、動作に異常のないことおよび先端出力のパワーチェックを行うことによりレーザー光出力を確認すること。パワーチェックの結果、レーザー光出力が大幅に低下している場合はプローブと本体部との接続状態の確認及びプローブ先端部や接続用コネクタ部の汚れがないことを確認し、再度パワーチェックを行うこと。それでも低下している場合は、ガス交換あるいは色素交換を考慮する(エキシマダイレーザー使用時)。

なお、プローブは毎回交換することが望ましい。また施行中にプローブの破損等によりレーザー光出力の低下をきたす恐れがあるため、常に予備のプローブを準備しておくこと。

3) 薬剤の調製、投与

フォトリンの場合は 1 バイアル (75 mg) あたり 5% ブドウ糖注射液 30 mL を加えて溶解し、2.5 mg/mL 溶液を泡立てないように調製する。色が濃いので、十分に攪拌して溶解していることを確認すること。

フォトリンは、2 mg/kg を静脈内にゆっくりと注射する。注射の際には、血管外に漏らさないよう注意すること。投与量の確認は、必ず複数の医療従事者で行うこと。

4) 投与後の管理 (特に光線過敏症を避けるために)

PDT に用いる医薬品は光感受性があるので、患者の光線過敏症を防ぐため、遮光カーテン

などで直射日光を避け、照度をコントロールした室内で過ごさせる必要がある。フォトフリンの場合は、照度を 100 lx から 300 lx にするよう規定されている。

また、クロレラ加工品やドクダミ、セロリなど大量に摂取すると光線過敏症が強く現れる恐れのある食品の摂取や、外出時の注意などを記載した患者への説明文書 (PDT 施行時・施行後の患者管理) を患者に説明・理解させて、所持させておくこと。

5) PDT 施行時

①レーザー光照射に際しての注意

PDT 施行時は、患者、医師・医療従事者は保護めがねを着用し、レーザー装置の取扱説明書にしたがって照射を行う。消化管の蠕動、呼吸性移動や心拍動に注意し、照射ムラが生じないように常に病巣部位に一定のレーザー光を照射すること。病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、できるだけ抑えるよう注意すること。

通常、適応されるレーザー光照射は次のように行われる。

- ・表在型食道癌：照射エネルギー密度 (J/cm^2) 60 ~ 150
- ・表在型早期胃癌：照射エネルギー密度 (J/cm^2) 60 ~ 200

$$\text{照射時間の計算式：照射時間 (秒)} = \frac{\text{照射エネルギー密度 (J/cm}^2\text{)} \times \text{照射面積 (cm}^2\text{)}}{\text{先端出力 (mJ/パルス)} \times \text{パルス周波数 (Hz)} \times 1 / 1000}$$

- ② PDT 施行中に患者の状態に異常がおきたときは、照射停止スイッチを押して照射を中断してから内視鏡を取り出すこと (この場合、照射時間などの照射条件は記憶されているので、患者の状態が回復してから、照射開始スイッチを押すと照射を継続することが可能である)。
- ③ PDT 施行中にレーザー出力など明らかに装置に異常があると思われたときは、まず照射停止スイッチを押して照射を中断してからそれまでの照射時間などの照射条件を記録し、プローブを内視鏡から抜去した後、装置を点検すること。装置点検後に照射を再スタートする時には、それまでの照射条件が保持されている場合は照射開始スイッチを押して照射を継続すること (それまでの照射条件が保持されていない場合は、記録していた照射時間などの照射条件を確認してから照射を行うこと)。
- ④ PDT 施行中に鎮静剤を用いる場合にはパルスオキシメーターを装着し、血圧が不安定な場合には自動血圧計を装着するなど、患者の状態に注意すること。なお、パルスオキシメーターの機種によっては、長時間の装着で皮膚障害を起こすとの報告があり注意が必要である。酸素吸入を行いながら PDT を施行する場合、通常の大気酸素濃度にする。

6) PDT 施行後

PDT 施行後は、レーザー潰瘍に対して抗潰瘍剤を投与するなど適切な治療を行うこと。また定期的に内視鏡検査、組織診等を行い、治療した病巣の経過を観察すること。

7) 遮光制限期間の管理

薬剤投与後、添付文書の記載にしたがい、フォトフリンの場合は 1 ヶ月後に光線過敏反応試験を行うこと。光線過敏反応陰性の場合は日常生活に戻るが、しばらくの間は直射日光を避けた方がよい。陽性の場合には更に陰性になるまで遮光制限を行うこと。なお患者が自宅で遮光制限が守れる場合には、PDT 後 2 週間での早期退院も可能であるが、光線過敏症について患者が十分理解し、万一の際の対策がとられていることが必要である。

8) インフォームドコンセントの実施

治療効果、副作用、合併症などについて十分説明し、患者およびその家族の同意を得ること。

6. PDT に用いる医薬品・レーザー装置の納入業者の遵守事項

1) 添付文書、取扱い説明書などの資料提供の義務

PDT に用いる医薬品・レーザー装置を販売・供給する業者は、医薬品・レーザー装置の納入にあたり、納入医療機関ならびに医師・医療従事者に、適正使用のために必要十分な添付文書、取扱説明書、患者への説明文書などの資料を提供するとともに、十分な説明を行わなければならない^[8-10]。また、PDT 手技ビデオなどを用いた技術講習会を単独あるいは関連学会の協力を得て開催し、PDT 施行が安全かつ効果的に行われるよう配慮しなければならない。

なお、レーザー装置に添付する添付文書及び取扱説明書に記載すべき内容は、昭和 55 年 4 月 22 日厚生省薬務局審査課長通知 薬審第 524 号【レーザー手術装置について】^[11]の別紙【レーザー手術装置の使用上の注意事項】を準用すること。

また、保守点検に関して、【本装置は始業時点検（使用前の目視点検、動作チェック）、使用中点検（正常動作しているかチェック）、及び終業時点検（使用后、次回に備えての整備と清掃）を行うこと。】を記載すること。

2) レーザー装置納入時の確認事項と確認書の発行

レーザー装置の納入にあたっては、平成 3 年 8 月 6 日厚生省薬務局医療機器開発課事務連絡審査実務連絡^[12]の別紙 2【製造業者又は販売業者の遵守事項】に準じ、下記事項を確認し、販売・供給業者の担当者と納入医療機関の装置の管理者及び使用者が署名捺印した確認書を 2 通作成し、両者が各 1 通保管するものとする。

レーザー装置納入時の確認事項

- 1) 装置保管管理者（正・副最低 2 名）が定められていること。
- 2) 装置使用者登録名簿が作成されていること。
- 3) 装置使用予定者が、管理者によって指定されていること。
- 4) 装置使用予定者は、薬剤及び装置の操作法、安全管理法、危険防止法や手技などの技術講習会を受講していること。
- 5) 装置の電源が鍵によって投入できるものにあっては鍵の保管の方法を定めること。
- 6) 装置の波長に適合した専用の保護メガネが備え付けられていること。
- 7) 保護接地端子が確保されていること。

<参考事項>

1. PDT 施行時（レーザー光照射時）の工夫

一般的に使われている電子内視鏡ではレーザー光照射時に画像が乱れるので、ファイバースコープに体外式のビデオカメラを接続して、モニター上で病巣を観察する。ビデオカメラに 630 nm の光を大幅にカットする干渉膜フィルター^[13]を装着すると、より明瞭に観察できる。内視鏡は食道では斜視鏡を、胃では側視鏡を用いると良い^[13]。直視鏡を用いる場合、食道や胃内の一部など、内視鏡からみて接線方向となる病巣に対して PDT を行う場合は、内視鏡先端に透明フードを装着してレーザー照射を行うと良い場合がある^[14]。

食道癌に対する PDT 施行時には、ヨード染色により正確な病巣範囲を確認しておくことよい。

胃癌に対する PDT 施行時には、インジゴカルミン散布により病巣の境界を確認し、照射範囲を事前にマーキングしておくことよい^[15]。一般的には、病巣全体とその周囲 5 mm 幅に対してレー

ザー光を照射する方法^[16]が行われている。

病巣が広い場合や、粘膜下層に深く浸潤している場合には、フォトリンの特性(投与48時間から72時間後に正常組織と病巣との薬剤濃度差がピークとなること)を利用して、フォトリン投与48時間後と72時間後にレーザー照射を行うと効果的である^[17]。

2. 表在型食道癌, 表在型早期胃癌に対する PDT の適応拡大

内視鏡的粘膜切除は様々な手技が開発され、その適応拡大がなされている。また高齢者に対しても、安全に外科手術が行えるようになってきている。しかし、外科手術により著しいQOLの低下が予想される場合で、かつPDTにより根治が期待できる場合には、患者および家族に対して十分な説明を行って同意を得たのち、PDTを選択した方が良い場合がある。また病名を告知した患者が外科手術を拒否し、内視鏡的粘膜切除による根治の可能性が低い場合(粘膜下層に浸潤している時など)には、PDTが適応となる。なおこのような場合には、化学療法や内視鏡的粘膜切除、ポリペクトミーなどを行ったのちにPDTを行えばより効果的である。

一般的に、食道癌や胃癌に対する内視鏡的粘膜切除後の遺残・再発病変は、PDTの良い適応になると考えられている。また、食道癌に対する放射線化学療法後に局所的に遺残した癌に対してPDTが効果的であるという報告^[14,18]がある。

3. 表在型食道癌, 表在型早期胃癌以外の消化器疾患に対する PDT の適応拡大

表在型食道癌, 表在型早期胃癌以外にもフォトリンを用いたPDTの有効性が示されている消化器疾患がいくつかある。しかし、現時点の日本では保険適用となっていないこと、効果が示された症例数が限られていることなどから、まだ研究段階であることを十分認識する必要がある。他に治療法がない場合や、患者の強い希望がある場合には、患者に対してその効果と安全性について十分説明すると同時に、そのような治療の経験がある施設または医師に紹介することが望ましい。また治療施行前に、各施設の生命倫理委員会の承認を得ることが必要である。

1) バレット食道の癌化予防

逆流性食道炎やバレット食道が多く、食道腺癌の頻度が高い欧米において、予防医学の観点から行われている^[19]。現在の日本では、バレット食道腺癌の頻度が少なく、臨床応用している施設はまだないが、将来的には行われる可能性がある。

2) 進行食道癌

欧米などでは、PDTは手術不能・化学放射線療法が無効な進行食道癌に対する姑息的治療として認可されていて多数の治療が行われている^[20]。

3) 進行胃癌

進行胃癌に対するPDTの単独治療は、狭窄解除・出血防止・腫瘍量減少などを目的とする姑息的治療にとどまる。隆起型で筋層程度までの浸潤にとどまる進行胃癌に対しては、ポリペクトミーや内視鏡的粘膜切除を行って腫瘍量を減少させたのちにPDTを行うと局所治療が得られる場合がある^[17]。

4) 進行胆道癌

手術不能の進行胆道癌に対して、PDTとステント留置を行うと患者の生命予後が伸びたとの報告があり^[21]、日本でも一部の施設で検討されている^[22]。

5) 直腸癌

直腸下部など穿孔の危険が少ない場所に生じた直腸癌の一部に対して、PDT が有効であったとの報告がある^[23]。

6) その他

咽頭, 十二指腸, 小腸, 大腸 (結腸) などの病変に対する PDT の臨床応用が試みられているが, まだ十分な安全性や治療効果は確立されていない。

4. 光線過敏症以外の PDT の合併症

国内における表在型早期胃癌に対する PDT では, 出血を 1 例に認めたのみで, 穿孔などの重篤な合併症の報告はない。

食道では, フードを装着しない直視鏡でレーザー照射を行うと, 接線方向となる上に食道壁の蠕動運動や心拍動などの影響で病巣以外に広範囲にレーザーが照射されることが多い。このような場合, 特に内視鏡的粘膜切除後や放射線化学療法後の食道癌では, 縦隔炎や食道狭窄をきたすことがあるので注意が必要である。

進行癌など, 適応をこえた病巣に対して PDT を行う場合には, 狭窄や穿孔などの合併症が起こり得ることに十分注意すべきである。

5. PDT に使用するレーザー装置について

フォトフリンを用いた PDT には, 波長 630 nm のレーザー光を発振するレーザー装置が必要であり, 日本で最初に保険適用となったのはエキシマダイレーザー PDT EDL-1・PDT EDL-2 である。YAG-OPO レーザー 1000 とフォトフリンを用いた PDT でも, 同程度の治療効果が確認され^[24,25], 保険適用となった。欧米ではこれらのレーザー装置ではなく, 小型で安価な半導体レーザーがフォトフリンを用いた PDT に用いられているが, 日本では認可されていない。

なおフォトフリン以外の薬剤を PDT に用いる場合には, その薬剤に対応した波長のレーザー光を発振するレーザー装置が必要となる。

6. フォトフリン以外の薬剤を用いた PDT

フォトフリン以外にも PDT に適した薬剤があり, その安全性と効果が認められているものもある。しかし, 現時点の日本では消化器疾患に対して保険適用となっていないこと, 効果が示された症例数が限られていることなどから, まだ研究段階であることを十分認識する必要がある。他に治療法がない場合や, 患者の強い希望がある場合には, 患者に対してその効果と安全性について十分説明すると同時に, そのような治療の経験がある施設または医師に紹介することが望ましい。また治療施行前に, 各施設の生命倫理委員会の承認を得ることが必要である。

1) レザフィリン (mono-L-aspartyl chlorin e6)

注射用レザフィリン[®]100 mg とその専用レーザーである半導体レーザー (PD レーザー) との組み合わせによる PDT が, 早期肺癌^[26] に対して保険認可されている。消化器疾患に対してもフォトフリンによる PDT と同等の治療効果が期待でき, 遮光制限期間がより短期間で済むことから, 消化器疾患に対してもその治療効果が期待される。

2) 5-ALA (amino-levulinic acid)

欧米を中心に, バレット食道の癌化予防やバレット食道腺癌に対する治療に用いられてい

る^[27]。また、蛍光診断用の薬剤として評価が高い。PDTに用いた場合、比較的浅い病巣に効果が限られることや、肝毒性を生じることがあるため注意が必要である。

3) Foscan[®] (mTHPC)

欧米において認可された新しいPDT用の薬剤で、深部に浸潤する病巣に対しても治療効果が示されている^[28]。

【参考文献】

- [1] 日本レーザー医学会 < <http://www.jslsm.com/> >
- [2] 日本消化器内視鏡学会指導施設認定基準 < http://www.jges.net/seido/sidou_sinsei.html >
- [3] 食道癌治療ガイドライン 2002年12月版(編集:日本食道疾患研究会, 発行:金原出版株式会社)
- [4] 胃癌治療ガイドライン第2版 < <http://www.jgca.jp/guideline/index.html> >
- [5] 胃癌治療ガイドライン 医師用 2004年4月改訂【第2版】(編集:日本胃癌学会, 発行:金原出版)
- [6] 食道癌取扱い規約 1999年2月改訂【第9版】(編集:日本食道疾患研究会, 発行:金原出版)
- [7] 胃癌取扱い規約 1999年9月改訂【第13版】(編集:日本胃癌学会, 発行:金原出版)
- [8] 日本工業規格【JIS C6802:1997(レーザー製品の安全基準)】
- [9] 医用レーザー臨床応用安全使用指針 1988(日本レーザー医学会, 日本医科器械学会)
- [10] レーザ安全ガイドブック第3版(監修:通商産業省工業技術院, 編集:(財)光産業技術振興協会, 発行:新技術コミュニケーションズ)
- [11] 昭和55年4月22日厚生省薬務局審査課長通知 薬審第524号【レーザー手術装置について】
- [12] 平成3年8月6日厚生省薬務局医療機器開発課事務連絡 審査実務連絡91-7【レーザー手術装置の治験データの添付免除について】
- [13] 三村征四郎:早期食道癌, 早期胃癌に対するPDT. PDTハンドブック, 加藤治文監修, 医学書院, 東京, 27-42, 2002.
- [14] Nakamura T, Fukui H, Shirakawa K, et al.: Photodynamic therapy of superficial esophageal cancer with a transparent hood. *Gastrointest Endosc*, 60: 120-124, 2004.
- [15] Nakamura T, Fukui H, Ishii Y, et al.: Shape-memory alloy loop snare for endoscopic photodynamic therapy of early gastric cancer. *Endoscopy*, 32: 609-613, 2000.
- [16] 三村征四郎, 一居誠, 佐藤正之ほか: 早期胃癌の光化学療法-照射方法と患者管理. 診療と新薬, 22: 1351-1363, 1985.
- [17] Nakamura T, Shirakawa K, Fujimori T, et al.: Photodynamic therapy in gastric cancer. *Acta Endoscopica*, 33: 521-529, 2003.
- [18] Yano T, Muto M, Minashi K, et al.: Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*, 62: 31-36, 2005.
- [19] Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL: Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endosc*, 58: 183-188, 2003.
- [20] Litle VR, Luketich JD, Christie NA, et al.: Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg*, 76: 1687-1692, 2003.
- [21] Ortner ME, Caca K, Berr F, et al.: Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*, 125: 1355-63, 2003.
- [22] Suzuki S, Inaba K, Yokoi Y, et al.: Photodynamic Therapy for Malignant Biliary Obstruction: A Case

- Series. Endoscopy, 36: 83-87, 2004.
- [23] Nakamura T, Fukui H, Ishii Y, et al.: Photodynamic therapy with polypectomy for rectal cancer. *Gastrointest Endosc*, 57: 266-269, 2003.
- [24] Yoshida K, Suzuki S, Mimura S, et al.: A clinical study of photodynamic therapy for superficial esophageal carcinoma by YAG-OPO laser. *Diag Ther Endosc*, 4: 173-176, 1998.
- [25] Mimura S, Narahara H, Hirashima T, et al.: Cooperative clinical trial of photodynamic therapy for early gastric cancer with Photofrin Injection and YAG-OPO laser. *Diag Ther Endosc*, 4: 165-171, 1998.
- [26] Kato H, Furukawa K, Sato M, et al.: Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 42: 103-111, 2003.
- [27] Pech O, Gossner L, May A et al: Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc*, 62: 62-70, 2005.
- [28] Ell C, Gossner L, May A, et al.: Photodynamic ablation of early cancers of the stomach by means of mTHPC and laser irradiation: preliminary clinical experience. *Gut*, 43: 345-349, 1998.

【付記】

本安全ガイドラインは、日本レーザー医学会誌 28 巻 1 号に掲載のものを加筆、修正したものである。