

早期子宮頸癌を対象とした PDT 施行の安全ガイドライン

1. 目的

光線力学治療 (Photodynamic Therapy; PDT) は腫瘍親和性光感受性物質と低出力レーザー照射との併用による子宮温存のための有用な保存的治療法である^[8]。本安全ガイドラインは、早期子宮頸癌を対象とした PDT を施行する際の患者及び医師・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。

2. PDT を施行するための医療機関の条件

早期子宮頸癌を対象とした PDT を施行するためには、PDT 施行に必要な十分なコルポスコープ、レーザー装置などの設備・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、治療前に、細胞診、コルポスコープ診断(コルポ診)、コルポスコープ下の狙い組織診などにより、的確な術前診断をしてから、治療をする必要がある。

このような医療機関として、日本産科婦人科学会の専門医が常勤している、日本レーザー医学会の指導施設または認定施設が望ましい。

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[®] 静注用 75 mg (以下、フォトフリン) 及びレーザー装置 (フォトフリン専用のレーザー装置としてエキシマダイレーザー PDTEDL-1・PDT EDL-2, YAG-OPO レーザー 1000) に関する添付文書や取扱い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 の対象となる早期子宮頸癌

PDT は子宮を温存する治療法として良好な成績が報告され^[1-7]、従来の cold knife, 高出力レーザーや Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) などによる子宮頸部円錐切除術と同等の治療効果を有する治療法として紹介されている。

PDT の対象となるのは、細胞診、コルポスコピーおよび組織診において病変を認め、それぞれの診断が一致し、病理組織学的に子宮頸部異形成並びに子宮頸部早期癌の上皮内癌 (0 期癌) ないし微小浸潤癌 (I a1 期癌) が認められた症例において、妊孕性温存療法を希望する症例、手術に危険を伴うハイリスク疾患の合併症がある症例、高齢者および手術拒否例も含めて PDT の適応とする^[7]。コルポスコピーにて浸潤癌の所見を認めず、細胞診および狙い組織診にて微小浸潤癌 I a1 期を超えないと判断される場合に PDT を行う^[8]。さらに、PDT は円錐切除術後に病変が遺残した症例にも有効であるとの報告がある。^[6-8]

5. PDT 施行を安全に行うための留意事項

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下記の通り列記する。

1) 治療前の検査

細胞診, コルポ診, コルポ下の狙い組織診における病理組織診断で, 前述の早期子宮頸癌並びに子宮頸部異形成の診断が確認された症例が対象となり, また, コルポ所見上, 子宮腔部に病変が限局しているものを type I, 子宮頸管部に病変が及んでいるが上限が確認できるものを type II, 頸管部の奥深くまで病変が存在する, UCF 所見を type III と分類する. type III は盲目的なレーザー照射となるため, 原則として PDT の適応外とする。

その他, 術前の血液検査として, 末梢血, 生化学の検査, 凝固異常の有無, 感染症の有無なども確認しておく. 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. 早期子宮頸癌, 特に I a1 期までの症例は, 通常, 所属リンパ節や他の臓器への転移はみられないが, 胸部 X 線や CT 検査等を行い転移などの無い事を確認する事が望ましい. また, 子宮頸部のほかに活動性の重複癌が無い事. その存在を否定するために, 必要に応じて, MRI, PET/CT などの検査を追加することもある。

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及び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た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の汚れがないことを確認し, 再度パワーチェックを行う事。

なお, プローブは消耗品であるので, 必要に応じてプローブを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が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) 薬剤の調整, 投与

フォトフリンの場合は 1 バイアル (75 mg) あたりに日局 5% ブドウ糖注射液 30 ml を加えて溶解, 2.5 mg/ml 溶液を調製する. 着色が強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. フォトフリン 2 mg/kg を静脈内にゆっくりと注射する. 投与量の確認は必ず複数の医療従事者で行うこと。

4) PHE 投与後の遮光管理 (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を有するため, 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に過ごさせる必要があり, フォトフリンの場合は 100 lx から 300 lx にするよう規定されている。

また, クロレラ薬品やドクダミ, 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を患者に説明, 理解させて, 所持させておくこと。

遮光管理の例

PHE 投与後は, 特に 1 週間ぐらいは光に対する感受性が高くなり, 露出皮膚に強い光を受けると発赤, 浮腫などの光線過敏症を生じやすい状態となるため, 部屋の照度をルクスメーターを用いて測定し, ベッド上の明るさを次のように調整する。

静注直前より, 注射後 4 日間は 10 lx 以下の遮光状態で管理する. 5 日目より 30 lx 以下でテレビ可, 8 日目より 60 lx 以下, 11 日目より 100 lx 以下, 15 日目より 150 lx 以下, 19 日目

より 200 lx 以下, 22 日目に光制限をなくし, 夕方 (日没後) 退院を許可する.

入院中の部屋の光を上記のように調整するとともに, 日焼け止めクリームや UV カットのファンデーションを使用し, さらに部屋の外へ出るときにはサングラス, 頭巾, 手袋, 靴下, スカーフ, 長袖の服などを着用し, むやみに光に曝されない様に心掛ける.

退院後は, 特に紫外線が強い日の外出には注意して, 約 2 ヶ月までは直射日光に長い時間当たらないように, 約半年間は海水浴などの強い直射日光は避けるように指導する.

5) PDT 施行時の注意事項

- ① 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.
- ② 足袋を履かせ, バスタオルやガーゼなどを用いて, 露出部位を最小限にとどめるように覆う.
- ③ 照射部位以外の外陰部もガーゼで覆い, 誤照射の防止に努める.
- ④ PDT 施行中に明らかにレーザー出力など装置が異常であると思われるときは, 先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, 誤照射のないようにしてから, 装置を点検すること. 装置点検後, 照射を再スタートする場合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 (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).

6) PDT の施行法

フォトフリンを 2 mg/kg 静注し, 腫瘍細胞と正常細胞における薬品濃度の差が最大となる 48 時間後に, 組織透過性に優れた波長 630 nm の低出力パルスレーザーであるエキシマダイレーザー PDT EDL-1・PDT EDL-2 ならびに YAG-OPO Laser 1000 を使用してレーザー照射する.

① コルポ照射 (スポット照射)

コルポ照射はレーザー治療用光路が組み込まれたコルポスコープを用い, 子宮頸部病変をコルポスコープにて観察, 確認しながら直視下で, 1 スポット 100 J/cm² のエネルギー密度で照射する. レーザー照射範囲はコルポスコープ観察像の焦点面において, 直径 10 mm の円形スポットとなり, 従来のカットファイバーと比較して, 均一かつ精密なスポット照射を可能としている. かけ残しがないように, オリンピックのマークのように, 周辺が重なるように照射する.

② 子宮頸管部の照射

また, 頸管部には, レーザー光を側方に 70%, 前方に 30% に分散し, 頸管内を全周性に照射することが可能な全周性側方照射型プローブ (Cervical Probe) を用いて, 同じく 100 j/cm² のエネルギー密度で照射する. 頸管プローブは, あらかじめヒステロスコープなどで頸管内の病変部を確認しておき, 必要に応じた深さ (通常は 25 mm) まで挿入し, 1 mm ごとに引き抜きながら照射を繰り返して外子宮口から抜けるまで行う. 1 回転で 1 mm ずつ動く仕組みの cervical probe manipulator を用いて, 正確に 1 mm ずつ引き抜くことができる.

7) PDT 施行後

治療中や治療後に産生される頸管粘液が固まって, 子宮の入り口を塞ぐようなことがあるので, PDT 施行後 1 日目には, 必ず診察を行い, 子宮頸部の粘液や壊死物質, 等を除去すること. この処置をしないしていると, 頸管炎を起こし, 発熱の原因になる事がある. 仮に放置しても, いずれ粘液は流出するが, 2~3 日後も消毒をしたほうが, 経過が良いことがわかっ

ており、さらに、定期的に細胞診、コルポ診を行い病巣の経過を観察する。PDT 施行3ヵ月後治療効果判定のため、その後も必要に応じて組織診を行う。

8) 遮光制限期間の管理

薬剤投与後、添付文書の記載に従い、フォトフリンの場合は1ヵ月後に光線過敏反応試験を行うこと。外出に際しては帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラスを着用させること。

9) インフォームドコンセントの実施

副作用、合併症などのインフォームドコンセントを充分に行うこと。治療前に自然に日焼けをして置くと、明らかに副作用が少ない事が知られており、治療前の日焼けを勧める。

10) 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意思・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。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こと。

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524号【レーザー手術装置について】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

③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 審査実務連絡の別紙【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

- (a) 装置保管管理者(正・副最低2名)が定められていること。
- (b) 装置使用者登録名簿が作成されていること。
- (c) 装置使用予定者が日本産科婦人科学会、日本レーザー医学会の専門医・指導医などの資格を保有しており、管理者によって指定されていること。
- (d) 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。
- (e) 装置の電源が鍵によって投入できるものにあつては鍵の保管の方法を定めること。
- (f) 装置の波長に適合した専用の保護めがねが備え付けられていること。
- (g) 保護接地端子が確保されていること。

【参考文献】

- [1]坂本優, 伊藤良弥, 室谷哲弥, 杉田道夫, 杉下匡, 天神美夫, 藤原宏, 高山修一, 細野佐美郎, 平野達, 本間厚: エキシマダイレーザーを用いた子宮頸部上皮内癌および異形成に対する光線力学療法 (PDT) の検討. 日本レーザー医学会誌, 10 (3): 195-198, 1989.
- [2]室谷哲弥, 作永穂高, 坂本優, 杉田道夫, 杉下匡, 天神美夫, 水野一夫, 太田正博, 加藤紘, 早田義博: PHE (porfimer sodium) および excimer dyelaser (PDT EDL-1) による初期子宮頸癌ならびにその前癌病変に対する photodynamic therapy (PDT) の臨床第 III 相試験. *Oncology & Chemotherapy*, 8 (3): 302-307, 1992.
- [3]Muroya T, Kawasaki K, Suehiro Y, Kunugi T, Umayahara K, Akiya T, Iwabuchi H, Sakunaga H, Sakamoto M, Sugishita T, Tenjin Y: Application of PDF for uterine cervical cancer. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*, 5: 183-190, 1999.
- [4]Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M, Nakata S, Nishimura S, Kawamura N, Hanioka K, Inoue T, Nishimura R: Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology*, 69 (2): 110-116, 2005.
- [5]Trushina OI, Novikova EG, Sokolov VV, Filonenko EV, Chissov VI, Vorozhtsov GN. Photodynamic therapy of virus-associated precancer and early stages cancer of cervix uteri. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 5: 256-259, 2008.
- [6]坂本優, 岡本三四郎, 三宅清彦, 小屋松安子, 秋谷司, 中野真, 室谷哲弥, 天神美夫, 落合和徳, 田中忠夫: 妊孕性温存療法としての子宮頸部初期病変に対する光線力学療法 — Photodynamic therapy ; PDT — . *産婦人科の実際*, 58 (4) : 573-586, 2009.
- [7]坂本優, 岡本三四郎, 三宅清彦, 小屋松安子, 秋谷司, 茂木真, 中野真, 落合和徳, 田中忠夫: 子宮頸部病変の保存的治療—とくに子宮温存療法の種類とその適応について—: *日本婦人科腫瘍学会雑誌*, 29 (3): 680-690, 2011.
- [8]日本婦人科腫瘍学会編: 子宮頸癌治療ガイドライン 2011 金原出版 (in press)