

耳鼻咽喉科・頭頸部疾患を対象とした 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、耳鼻咽喉科・頭頸部疾患（早期頭頸部癌（表在型）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 2009 年 8 月現在において、耳鼻咽喉科・頭頸部疾患を対象とした PDT は日本で保険適用となっていない。まだ研究段階であるため参考事項として記載する。

2. PDT を施行するための医療機関の条件

耳鼻咽喉科・頭頸部疾患（早期頭頸部癌（表在型）など）を対象とした PDT を施行するためには、PDT 施行に必要なかつ十分な手術用器具、レーザー発生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 NBI 内視鏡装置、超音波診断装置、CT・MRI 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、日本耳鼻咽喉科学会研修指定施設^[2]、年間 100 例以上の頭頸部悪性腫瘍治療実績のある事が望ましい。

3. 添付文書、取扱説明書の熟知

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）、注射用レザフィリン® 100 mg（以下、レザフィリン））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, レザフィリンの専用のレーザー装置として PD レーザ）の取扱説明書を熟読しなければならない。また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理解させ、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理解させなければならない。

4. PDT の対象となる表在型早期頭頸部癌

本治療は耳鼻咽喉科・頭頸部疾患に対して日本では保険適用となっていない事を充分説明し、書面にて了解を得た患者を対象としなくてはならない。早期頭頸部癌（表在型）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、外科的切除、放射線療法が行われる^[3]。口腔・咽頭癌の場合、手術による嚥下・構音障害が残ることや、喉頭癌では音声障害が高度となるため手術を望まない症例がある。また全身状態不良で根治治療が困難な症例、早期表在癌であるが頭頸部に特有の同時多発、表在であるが広範囲なもの、超高齢者、若年者に対する誘発癌の恐れなどから外科的切除、放射線療法をためらう症例がある。したがって、PDT は外科的切除や放射線療法による根治が可能であるが、後遺症の出現が予想される場合の治療法になる。

- 1) 外科的切除、放射線療法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 が適応となる口腔・咽頭癌（表在型）は、長径が 4 cm 以下で外科的切除が可能であるが高度の後遺症が予想される腫瘍で、画像診断上リンパ節転移がないもの。頭頸部癌取扱い規約 2005 年 10 月改訂第 4 版^[4]にて T2 以下のもの。
- 3) PDT が適応となる早期喉頭癌は、声門癌では声帯に留まり声帯運動の制限のないもの、声門上癌（表在型）では長径が 2 cm 以下で、画像診断上リンパ節転移がなく、外科的切除で音声障害が著しいと予測されたもの。頭頸部癌取扱い規約 2005 年 10 月改訂第 4 版にて T1 以下のもの。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

前述の頭頸部癌取扱い規約の診断基準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っておくこと。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、プローブは消耗品であるので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

フォトフリンの場合は 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。レザフィリンの場合は 1 バイアル (100 mg) あたり日局生理食塩液 4 mL を加えて溶解し、25 mg/mL 溶液を調製する。いずれも色が濃いので、十分に攪拌して溶解していることを確認すること。

フォトフリンは 2 mg/kg、レザフィリンは 40 mg/m² 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、レザフィリンの場合は 500 lx 以下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（フォトフリンの場合は PDT 施行時・施行後の患者管理、レザフィリンの場合は PDT 施行の手引き）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なう。呼吸性移動や嚥下運動に注意し、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。可能であれば全身麻酔下に行うことが望ましい。

- 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プローブを安全に取り出すこと (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、疼痛に対する鎮痛剤、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、画像検査等を行い、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カ月後、レザフィリンの場合は2週間後に光線過敏反応試験を行なうこと。光線過敏反応陰性の場合に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、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・レーザー装置の取り扱い

1) 添付文書、取扱い説明書などの資料

PDT を施行する医療機関ならびに医師・医療従事者は、使用する医薬品・レーザー装置を販売・供給する業者から、医薬品・レーザー装置の納入にあたり添付文書、取扱説明書、患者への説明文書などの資料を入手する。なお、レーザー装置の安全使用にあたっては販売、供給する業者より十分な説明を受ける^[5-7]。レーザー装置に添付する添付文書及び取扱説明書には、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】^[8]の別紙【レーザー手術装置の使用上の注意事項】に準用した記載がある。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。】が記載されているのでこれらを参考にすること。

2) レーザー装置納入時の確認

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2【製造業者又は販売業者の遵守事項】^[9]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通保管することが望ましい。

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つ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めがね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。ビデオカメラにフォトプリンの場合は波長 630 nm、レザフィリンの場合は波長 664 nm の光を大幅にカットする干渉膜フィルターを装着するとより明瞭に観察できる。喉頭に PDT を行う場合は、全身麻酔下に硬性支持喉頭鏡を挿入して顕微鏡下にレーザー照射を行うと良い場合がある。口腔咽頭癌に対する 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。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が行われている。

2. 耳鼻咽喉科・頭頸部疾患に対する PDT の適応拡大

早期頭頸部癌治療では外科的切除、放射線療法が既に確立されている。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や放射線療法を拒否した場合 PDT の対象となる。

耳鼻咽喉科・頭頸部疾患に対する PDT は現時点の日本では保険適用となっていないものの、早期頭頸部癌（表在型）においては従来の治療法と比較して遜色のない成績が得られている^[10-12]。近年、第二世代の光線力学的療法剤であるレザフィリンを用いた研究^[13,14]が報告され、光線過敏症も低減されたことから短期入院手術や日帰り手術も可能となってきた^[15]。レザフィリンの病巣への選択的な集積ならびにレーザー照射後の照射部位における photobleaching 等、PDT 施行条件の妥当性を示唆する情報^[16,17]も報告されている。

早期頭頸部癌治療以外にも PDT の有効性が示されている耳鼻咽喉科・頭頸部疾患に対する研究報告がいくつかある。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が PDT を行うことが望ましい。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) 前癌状態への応用

口腔咽頭の白色病変、高度異型上皮に対する応用は発癌前治療として有効性が示されている。

2) 進行頭頸部癌

欧米では癌治療戦略の一つの柱として位置づけられており早期癌はもとより手術不能進行癌に対する減量療法として臨床の場に供され、その良好な成果も数多く報告されている。

3) 集学治療への応用

進行頭頸部癌に対し、外科的切除や放射線療法との併用など集学的治療の選択肢としての応用が期待されている。隆起型や深達度のある癌に対しては、粘膜切除を行って腫瘍量を減少させたのちに PDT を行うと局所治癒が得られる場合がある。

4) 遺残・再発病変への応用

PDT は外科的切除の遺残・再発病変においても良い適応になると考えられており、放射線化学療法後の再発癌に対しても効果的であるという報告^[18]がある。

5) 口腔癌

口腔癌に対する臨床応用が検討されている。PDT を施行した 15 症例の治療成績は著効 13 例 (86.7%)、有効 2 例 (13.3%) という報告^[19]や、腫瘍深度を考慮した治癒率の検討の報告^[20]がある。したがって、口腔癌も PDT の良い適応と考えられている。

6) 舌癌・唾液腺腫瘍

いずれも培養細胞あるいは動物モデルでの基礎研究が検討されている^[21-23]。

3. 光線過敏症以外の PDT の合併症

国内における早期頭頸部癌 (表在型) に対する PDT では、音声障害を 4 例に認めたのみで、重篤な合併症の報告はない。喉頭では呼吸困難が問題となり、連日の喉頭ファイバーによる洗浄、吸引除去が必要なこともある。初期には予防的気管切開を行ったものもあったが、照射量を決定してからは不要となった。前治療のあった症例や過剰に照射したものは特に反応が強く、正常粘膜も壊死に陥り、喉頭狭窄や Web を形成し音声が極端に悪化したものがあった。一方、口腔癌 T3 に PDT を行ったところ口腔内に広範囲に糜爛潰瘍を形成したため経管栄養となった症例が 1 例報告された。また過剰に歯肉に照射をすると骨膜壊死に伴う骨露出が報告された。全身的には PDT 後におこなわれた血液生化学的検査で 1 例に肝機能障害がみられたが因果関係は不明との報告であった。

放射線化学療法後の頭頸部癌では、咽頭・喉頭の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り得ることに十分注意すべきである。

【参考文献】

- [1] 日本レーザー医学会 < <http://www.jslsm.com/> >
- [2] 日本耳鼻咽喉科学会指導施設認定基準
- [3] 頭頸部癌診療ガイドライン 2009 年版【第 1 版】(編集: 日本頭頸部癌学会, 発行: 金原出版株式会社)
- [4] 頭頸部癌取扱い規約 2005 年 10 月改訂【第 4 版】(編集: 日本食道疾患研究会, 発行: 金原出版)
- [5] 日本工業規格【JIS C6802: 1997 (レーザー製品の安全基準)】
- [6] 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)
- [7] 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庁編集: (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)】
- [8] 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】

- [9] 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】
- [10] 吉田知之, 佐伯哲郎, 奥平唯雄ほか: 早期喉頭癌に対する光線力学的療法の臨床応用. 喉頭, 2: 187-192, 1990.
- [11] 吉田知之, 佐伯哲郎, 大橋伸也ほか: 喉頭癌に対する光線力学的療法の臨床応用. 日耳鼻 98: 795-804, 1995.
- [12] Yoshida T, Kato H, Okunaka T, et al: Photodynamic therapy for head and neck cancer. DTE, 3: 41-51, 1996.
- [13] 吉田知之, 清水顕, 中村一博ほか: 新規光感受性薬剤とダイオードレーザーを使用した光線力学的療法の早期喉頭癌への応用. 日気食, 58: 14-24, 2007.
- [14] 吉田知之: 新規光感受性物質とダイオードレーザーを使用した光線力学的療法の頭頸部領域への応用. 医学の歩み, 226(4): 326, 2008.
- [15] 吉田知之: 光線力学的治療. 耳鼻咽喉科診療プラクティス 5 耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域の Short Stay Surgery, 文光堂, 東京, 212-213, 2002.
- [16] Yoshida T, Shimizu A, Nakamura K, et al: Therapeutic effects of a new photosensitizer for photodynamic therapy of early head and neck cancer in relation to tissue concentration. Auris Nasus Larynx 35: 545-551, 2008.
- [17] 吉田知之: JOHNS, 25(2): 21-23, 2009.
- [18] 吉田知之, 伊藤博之, 中村一博ほか: 再発下咽頭・頸部食道癌に対する速射型プローブを用いた talaporfin sodium による光線力学的治療の有効性. 頭けい部癌, 35(2): 114, 2009.
- [19] 金子忠良, 千葉博茂: 口腔癌に対する光線力学的治療の適応拡大. 日本レーザー医学会誌, 27, 1: 51-55, 2006.
- [20] 小林恒, Hopper C, Speight P, ほか: 光線力学的治療の病理組織学的研究. Dental Diamond, 90-91, 2001.
- [21] Kobayashi W, Qiang Liu, Nakagawa H, et al.: Photodynamic therapy with mono-L-aspartyl chlorine e6 can cause necrosis of squamous cell carcinoma of tongue: Experimental study on an animal model of nude mouse: Oral Oncology, 42: 46-50, 2006.
- [22] Kaneko T, Chiba H, Yasuda T, et al.: Detection of transplanted human salivary gland tumor cell apoptosis induced by photodynamic therapy. Hospital Dentistry, 15(1): 41-43, 2003.
- [23] Kaneko T, Chiba H, Yasuda T, et al.: Detection of photodynamic therapy-induced early apoptosis in human salivary gland tumor cells *in vitro* and in a mouse tumor model: Oral Oncology, 40: 787-792, 2004.