

皮膚疾患を対象とした 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、皮膚疾患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。皮膚科領域では光感受性物質としてポルフィリン前駆体の 5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid; 5-ALA) (以下, ALA) を外用レーザーを照射する PDT が一般的であるため、本文はこの ALA を用いた PDT (ALA-PDT)^[1-6] について述べる。

2. PDT を施行するための医療機関の条件

皮膚疾患を対象とした PDT を施行するためには、PDT 施行に必要な光源装置などの設備を有するとともに、当該設備・装置の取り扱いに習熟し、かつ PDT に用いる薬剤に関する知識と高度な皮膚科知識を有した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。このような医療機関として日本皮膚科学会の認定施設が適切である。

3. 添付文書、取り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 に用いる薬剤である ALA の添付文書および光源装置の取り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、光源装置の保管管理者に添付文書の記載内容を遵守させ、光源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光源装置の故障等の場合は速やかに製薬メーカーあるいは光源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ともに、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 の適応となる皮膚疾患^[1-13]

皮膚科領域における PDT は ALA を外用した ALA-PDT が一般的である。代表的な適応疾患は、表在性皮膚悪性腫瘍の日光角化症、Bowen 病、表在型基底細胞癌などであるが、その他には、尋常性痤瘡^[7]、円形脱毛症、脂腺増殖症、難治性疣贅、皮膚サルコイドーシス、尋常性乾癬、強皮症、皮膚の細菌・真菌症、創傷治癒、若返りなどにも用いられる。

5. 光源装置の適応・種類

皮膚科領域で使用されている ALA-PDT における波長は、ALA の代謝物質であるプロトポルフィリン IX (PpIX) の吸収ピークである波長 410 nm, 510 nm, 545 nm, 580 nm と 630 nm のうち皮膚への浸透性が最も高い 630 nm の赤色光が一般に用いられる。光源にはレーザー光が推奨されるがランプ光源においても治療効果に遜色はない。PpIX の吸収係数は波長 410 nm 付近が最大であるが、浸透性が低いいため深さ 1 mm までの浅い病変に用いるなど、対象疾患の検討を必要である。

6. 患者の管理

治療者は患者の治療に際して既往、背景疾患等 PDT による治療に影響を及ぼす可能性のある事項を十分に聴取、診察する必要がある。治療時において四肢躯幹の治療であれば患者に保護め

がねの着用をさせ、頸部と顔面の治療の場合は難燃性素材でできた十分に遮光性がある目隠しをさせる。眼周囲の治療であれば消毒、滅菌した眼球保護用コンタクトを点眼麻酔下で使用させる。

7. 皮膚科領域における ALA-PDT の禁忌

皮膚科領域における ALA-PDT は、光線過敏症の既往のあるもの、ポリフィリン症や ALA に過敏症の既往のあるものに対して禁忌とする。

8. 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従って示す。

1) 治療前の検査

皮膚生検による評価を充分に行い、適応疾患であることを確認すること。

2) PDT 施行前の治療室の管理

ALA-PDT の治療時、その反射光、散乱光にも注意を払わねばならない。室内からの光の漏出を防ぐ環境であるとともに、入室者に対して光からの眼球保護のため治療室には入室人数分の保護めがねの用意が必要である。また複数の光源装置がある場合にはそれぞれの波長に対する保護めがねを室内に用意しなくてはならない。

3) 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パワーチェックを行うことにより光出力を確認する必要がある。

4) PDT 施行前の病変の処置

皮膚疾患によってはときに角化が強いと ALA の浸透性が弱くなることと、角質にメラニンを含む場合は光の深達性が阻害され、十分に効果が発揮できないことがあるため、亜鉛華軟膏の貼付、尿素軟膏塗布などで角化を除去すること。また、角質を除去できないときは、テープ・ストリッピングや生体ボンドなどの瞬間接着剤で剥離すること。

5) ALA の調整および投与

ALA を親水軟膏に溶解し 20%(w/w) に調整、病変部に塗布(50 ~ 200 mg/cm²)し、プラスチックフィルムにて密封し浸透性を増すとともに、箔で覆い日光を遮断し、4 ~ 6 時間後にレーザー光を照射する。なお、尋常性痤瘡および皮膚の若返り(rejuvenation)などでは刺激性のないよう ALA の溶媒と濃度の調節が必要である。ALA 内服投与は重篤な肝障害および光線過敏症を起こすことがあるため充分な観察下にて行うこと。

6) PDT 施行時

①光照射に際しての注意

PDT 施行時は、患者、医師・医療従事者は保護眼鏡を着用し、光源装置の取り扱い説明書に従って照射を行う。照射による正常組織への損傷はほとんどないため、照射ムラが生じないように病変の辺縁より数 mm 程、大きく照射すること。

通常、適応される光照射は次のように行われる^[10,13]。

・1 回照射につき

照射量密度 50~100 J/cm²、照射強度密度 50~100 mW/cm²

・照射回数 3 ~ 6 回

・照射間隔 1 週間程度

ただし、尋常性痤瘡および皮膚の若返りなどはこれに限らない。

- ② PDT 施行中の疼痛に耐えることができない際は中止するか、数分間氷水などで冷却または局所麻酔を行なうこと (局所麻酔薬の使用はアレルギーやショックなどに十分に注意すること)。
- ③ PDT 施行中に光線の出力など明らかに装置に異常があると思われたときは休止し、点検後も改善がないときは治療を延期すること。

7) PDT 施行後

照射後は、翌々日まで絆創膏にて ALA 外用部を遮光し、通常の日常生活を行なってもらう。

照射後の皮膚は赤くなり腫脹することもあるが、数日後には痛みも消失し痂皮となり、顔面であれば1週間程度で治癒する。照射後は、微量に残った ALA を落とすために痛みが強くないときは微温湯で軽く洗顔すること。照射後はワセリンや抗生剤含有軟膏の外用で皮膚を保護すること。炎症後色素沈着はほとんどのケースで数ヶ月以内に消失する。まれに遷延することもあるが、病変部の上皮化を確認してからハイドロキノン軟膏外用、トラネキサム酸とアスコルビン酸などの内服などを考えること。治療後は治療効果が得られたかの確認をし、継続的な診察が必要である。

8) インフォームドコンセントの実施

なお、皮膚疾患への PDT は保険適応はなく、患者に対して十分な説明と同意 (下記患者の管理) が必要である。PDT の治療効果、回数、期間、合併症、副作用、他の治療法との違いなどのインフォームドコンセントを十分に行うこと。

9. 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。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 薬審第 524 号【レーザー手術装置について】^[14] 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^[15] 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装置使用予定者が日本皮膚科学会皮膚科専門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。
- ④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。

10. ガイドラインの変更

適切かつ安全な ALA-PDT を行うにあたって、今後の EBM に基づいたガイドラインの改定を適宜行う。

【参考文献】

- [1] Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC: Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*, 6: 143-148,1990.
- [2] Pass HI: Photodynamic therapy in oncology: Mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst*, 85: 443-456, 1993.
- [3] Peng Q, Warloe T, Berg K et al: 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer*, 79: 2282-308,1997
- [4] Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW et al: Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*, 90: 889-905, 1998.
- [5] 松本義也: 光線力学的療法・診断の皮膚疾患への応用. *皮膚病診療*, 22: 235-239, 2000.
- [6] 伊藤嘉恭, 石橋明: Photodynamic therapy 皮膚疾患への応用. *皮膚病診療*, 22: 1185-1190, 2000.
- [7] Itoh Y, Ninomiya Y, Henta et al: Topical δ -aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for Japanese actinic keratoses. *J Dermatol*, 27: 513-518, 2000.
- [8] Kalka K, Merk H, Mukhtar H.: Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 42: 389-416, 2000.
- [9] 松本義也: photodynamic therapy 原理と適応. *皮膚疾患の最新医療*, 先端医療技術研究所, 5-8, 2006.
- [10] 秋田洋一, 松本義也: 外用 ALA-PDT の実際. *MB Derma*, 132: 142-149, 2007.
- [11] Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N et al: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in dermatology*, 2005. *J Am Acad Dermatol*, 56: 125-143, 2007.
- [12] Morton CA, McKenna KE and Rhodes LE: Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*, 159: 1245-1266, 2008.
- [13] Nakano A, Tamada Y, Watanabe D, et al.: A pilot study to assess the efficacy of photodynamic therapy for Japanese patients with actinic keratosis in relation to lesion size and histological severity. *Photoderm Photoimmunol Photomed*, 25: 37-40, 2009.
- [14] 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】
- [15] 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】