

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
日浦結衣	主査教授 上田 晃一 副査教授 猪俣 泰典 副査教授 瀧内 比呂也 副査教授 黒岩 敏彦
主論文題名  5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy to superficial malignant skin tumors using Super Lizer  (スーパーライザーを用いた表在性皮膚悪性腫瘍に対する ALA 外用 PDT)	
学位論文内容の要旨	
<p>《背景と目的》</p> <p>光線力学療法 (photodynamic therapy; PDT) とは、腫瘍親和性光感受性物質 (photosensitizer; PS) と可視光線によって引き起こされる光線力学反応により腫瘍細胞を選択的に死滅させる治療法である。皮膚科領域においては、光感受性物質としてポルフィリン前駆物質である 5-aminolevulinic acid(ALA)外用剤を用いた PDT が、表在性皮膚腫瘍に対して試みられ良好な成績が報告されている。ALA はヘム生合成経路におけるポルフィリン前駆物質であり、生物界に広く存在する物質であり外用による生体にとっての悪影響はないものとされている。ALA 自体に光感受性はないが、塗布後腫瘍組織内に取り込まれて腫瘍細胞内で光増感作用のあるプロトポルフィリンIX (PpIX) に変換される。PpIXは 410nm、510nm、545nm、580nm、630nm 付近の波長をもつ光線の照射により励起され、それが基底状態に戻る際に産生される活性酸素 (主として一重項酸素) により腫瘍細胞がネクローシスもしくはアポトーシスに陥ることで抗腫瘍効果が得られる。</p>	

ALA 外用 PDT は既存の治療法である凍結療法や抗腫瘍剤外用療法に比べ整容的にも優れているとされており、しかも非侵襲的で安全である。しかし本邦でのこれまでの報告では励起光源として大型レーザーや発光ダイオードなどの高価な機器が使用されることが多く、医療施設における経済的理由や管理の問題から一般のクリニックでは導入が困難であるという側面があった。そこで我々は表在性皮膚悪性腫瘍に対して、光源として比較的安価で簡便に使用できる直線偏光近赤外線治療器スーパーライザー™（東京医研）（以下 SL と略す）を用いた ALA 外用 PDT を 2005 年 11 月より開始した。

#### 《対 象》

当院にて病理組織学的に確定診断した日光角化症 33 例（男性 11 例：55～87 歳，女性 22 例：58～98 歳）、ボーエン病 5 例（男性 1 例：69 歳，女性 4 例：61～86 歳）を今回の治療法の対象とした。

#### 《方 法》

PDT 施行当日に ALA（SIGMA, St Louis, MO, USA）を親水軟膏（日本薬局方，メルク・ホエイ）に溶かして 20%外用剤を作製し、病変部に塗布した。ラップで密封した後にアルミ箔で覆い遮光し、4～6 時間後に 100J/cm<sup>2</sup>（照射密度 165mW/cm<sup>2</sup>）の光線照射を行った。光源機器として、SL に 2 種類のバンドパスフィルター（①LPT-600, CVI, USA ②SPF650, CVI, USA）を装着させることにより効率的に PDT が行えると推測された 635nm 付近のみの光線を照射可能にした SL 改変機器を作製し使用した。

2008 年 10 月まではプロトコール A（1 回照射し、1～2 ヶ月後に残存病変がみられれば追加照射を行う。）、2008 年 11 月からプロトコール B（1 週間間隔で 3 回照射し 1 クールとする。1 クール終了後に残存を認めた場合にはさらに 1 クール追加する。）を施行し、PDT の最終施行 1 か月後に病変が臨床的に消失したもの

を CR、わずかに残存しているものを PR として評価した。

#### 《結 果》

日光角化症ではプロトコールAでは 10/22 例 (45%)、プロトコールBでは 8/11 例 (72%) が CR と特にプロトコール B で良好な効果が得られた。ボーエン病は全例プロトコール A で PDT を施行し 5 例中 3 例 (60%) が CR、2 例 (40%) が PR であった。プロトコール A の比較ではボーエン病で CR に至るまでの平均照射回数は 3.3 回と日光角化症の 1.8 回に比して多くなる傾向が見られた。CR 症例を最長 1 年間経過観察しているが再燃した症例は認めなかった。1 例の PR 症例 (日光角化症) は PDT 後に外科的に切除し、他症例は患者の希望により追加治療を行わず厳重に経過観察しているが再燃なく経過している。プロトコール A で PDT を 3 回施行 (ランダムに 3 回照射) した症例では CR 率 30% (3/10 例) であり、プロトコール B を 1 クール施行 (1 週間間隔で 3 回照射) した症例の CR 率は 70% (7/10 例) であった。また今回の治療において、照射中に熱感や軽度の疼痛を訴える例はあったが局所麻酔を必要としたものは無かった。

#### 《考 察》

今回我々は表在性皮膚悪性腫瘍に対してスーパーライザー™ を用いた ALA 外用 PDT を行い、効果や安全性の面から満足すべき結果を得た。ALA 外用 PDT は①非侵襲的で安全である、②整容的に優れている、③ALA 自体の組織選択性が高く、正常組織へのダメージが少ない、④24 時間以内に代謝されるため長期遮光が不要であり外来加療が可能である、など多くの利点を有している。日光角化症は高齢者に多くみられるため、特に多発例や重篤な合併症があり手術不能な患者には極めて有用と思われる。また、日光角化症は顔面が好発部位であり整容面からも考慮すべき治療法のひとつである。スーパーライザー™ はレーザー機器に比べ

軽量で比較的安価であり、このような非レーザー機器を使用することで簡便で低侵襲な治療法である ALA 外用 PDT が可能となる。今後のさらなる ALA 外用 PDT の普及が期待される。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲第	号	氏名	日浦結衣
論文審査担当者			主査教授 上田 晃一	
			副査教授 猪俣 泰典	
			副査教授 瀧内 比呂也	
			副査教授 黒岩 敏彦	
主論文題名				
<p>5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy to superficial malignant skin tumors using Super Lizer</p> <p>(スーパーライザーを用いた表在性皮膚悪性腫瘍に対する ALA 外用 PDT)</p>				
論文審査結果の要旨				
<p>光線力学療法 (photodynamic therapy; PDT) は光線力学反応により腫瘍細胞を選択的に死滅させる治療法であり、現在では外用 5-aminolevulinic acid(ALA)を用いた ALA-PDT が表在性皮膚腫瘍に対し有用であるとして数多く報告されている。しかし本邦でのこれまでの報告では光源として大型のレーザーや発光ダイオードなどの高価な機器が使用されることが多く、医療施設における経済的理由や管理の問題から一般のクリニックでは導入が困難であるという側面もあった。そこで申請者らは表在性皮膚悪性腫瘍患者に対して、光源として比較的安価で簡便に使用できる直線偏光近赤外線治療器スーパーライザー™ (東京医研) (以下 SL と略す) を用いた ALA-PDT の有用性について検討した。</p> <p>当院にて病理組織学的に診断した 38 例の表在性皮膚悪性腫瘍(日光角化症 33 例、ボーエン病 5 例) を対象とした。プロトコル A (1 回照射し、1~2 ヶ月後に残存病変がみられれば追加照射を行う。)、プロトコル B (1 週間間隔で 3 回照射し 1 クールとする。1 クール終了後に残存を認めた場合には 1 クール追加する。) を</p>				

施行し、PDT 施行 1 か月後に病変が肉眼的に消退したものを CR、わずかに残存しているものを PR として評価した。日光角化症ではプロトコール A で 10/22 例 (45%)、プロトコール B で 8/11 例 (72%) が CR と良好な効果が得られた。ボーエン病は全例プロトコール A で施行し 5 例中 3 例 (60%) が CR、2 例 (40%) が PR であった。CR 症例を最長 1 年間経過観察しているが再燃した症例は認めなかった。PR 症例 1 例 (日光角化症) は外科的に切除し、他症例は患者の希望により追加治療を行わず厳重に経過観察したところ再燃なく経過した。

皮膚腫瘍に対する ALA-PDT は非侵襲的で安全であり、整容的にも優れた治療法である。特に多発病変、重篤な合併症があり手術不能な患者、高齢者に良い適応となる。

申請者らは表在性皮膚悪性腫瘍に対して SL を用いた ALA-PDT を行いその有用性について満足すべき結果を得た。SL などの比較的安価で簡便な非レーザー機器を使用することで ALA - PDT のさらなる普及が期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

The Journal of Dermatology 37: -, 2010 in press