

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463079

研究課題名(和文) 口腔扁平苔癬に対する5-アミノレブリン酸を用いた光線力学療法・診断

研究課題名(英文) The establishment of photodynamic therapy(PDT) using 5-aminolevulinic acid (ALA) to the oral lichen planus

研究代表者

増本 一真 (Masumoto, Kazuma)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50464136

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では5-アミノレブリン酸(ALA)を用いた口腔扁平苔癬に対する光線力学療法(PDT)の確立を目的とした。ALA-PDTとの比較治療としてCO2レーザーによる蒸散術を施行した。ALA-PDTでは局所麻酔が不要であり術後疼痛は軽度であったが完治には至らず再発症例が多かった。CO2レーザーによる蒸散術では局所麻酔を要し術後疼痛もやや強度であったがほぼ全例での完治を認めた。このため、根治性を考慮するとCO2レーザーによる蒸散術がALA-PDTより優れているとの結果となった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was establishment of photodynamic therapy(PDT) using 5-aminolevulinic acid (ALA) to the oral lichen planus. Transpiration by CO2 laser was enforced as control study. At ALA-PDT, local anesthesia was unnecessary, and although the postoperative pain was slight, there were many recurrence cases. The transpiration by CO2 laser required local anesthesia, and postoperative pain was slightly strong. However, most cases were cured completely. For this reason, when complete response rate was taken into consideration, transpiration by CO2 was superior to ALA-PDT.

研究分野：歯科口腔外科学

キーワード：口腔扁平苔癬 5-アミノレブリン酸 光線力学療法

## 1. 研究開始当初の背景

口腔扁平苔癬は、粘膜の慢性の難治性疾患であり、組織学的には粘膜上皮の棘細胞層の肥厚を伴う炎症性の角化病変で、上皮下組織の帯状Tリンパ球浸潤が特徴で、基底細胞は融解から消失まで様々な程度に障害され、基底膜の断裂を見る。好発部位は頬粘膜だが、舌や上下唇、歯肉、口蓋にも発症し、40~50歳代の女性に多いとされている。自覚症状としては、ほぼ認めないものから、接触痛、灼熱感、慢性的自発痛など症状と程度にはばらつきがあるものの、びらんを伴う場合の疼痛、特に摂食時痛は患者のQOLを著しく低下させる。明らかな原因は不明であるが、遅延型アレルギーによるとの説が有力であり、その他、細菌やウイルス感染が関与するとの説もある。現在までに有効な治療がなく、疼痛への対症療法(副腎皮質ホルモン含有軟膏塗布、ビタミンA製剤内服等)が行われているが、極めて難治性であり改善と増悪を繰り返すケースが多い。したがって、新たな治療法の出現が期待させている。

新しい治療法の有力候補として光線力学療法(以下、PDT)が挙げられる。PDTは、光感受性薬剤(光増感剤)の光化学反応を利用した腫瘍性疾患に対する新しい治療法である。癌に対して80%以上の寛解率が報告されている一方、増殖性・炎症性疾患や細菌感染にも著効することが知られており、申請者らは過去の検討において、PDTが肉芽増殖やメチシリン耐性ブドウ球菌感染に対して優れた治療効果を発揮することを示してきた(Tanaka, PLoS one (2012) 7:e39823, Nakagishi, Chest (2008) 133:123)。複合的な治療効果を有するPDTは、口腔扁平苔癬にも有効である可能性が高く、実際に、症状緩和(Aghahosseini, Lasers Surg Med (2006) 38:33)や重篤症例の改善(Lundquist, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod (1995) 79:554)などが報告されている。しかし、報告例は数例のみで、光増感剤の選択、光照射用デバイス等の問題から、未だ口腔扁平苔癬の標準的治療にはなり得ていないのが現状である。特に光増感剤に関しては、病変部位への選択的集積性、病変局所への浸透性、光照射による分解(退色)など、PDT効果を損ねる要因は多い。

申請者らはこれら諸問題の克服のために5-アミノレブリン酸(以下、ALA)に着目した。ALAは、他の多くの光増感剤とは異なり、それ自身は光増感作用を持たない。ALAは生体投与されると、増殖細胞(細菌を含む)内で選択的に代謝され、代謝産物であるプロトポルフィリンIX(PpIX)が増大し、このPpIXが光増感剤(吸収波長630nm)として機能する。PpIXは細胞(細菌を含む)内で産生・蓄積されることから、病変への選択的集積性や浸透性は極めて高い。一方でPpIXを波長400nmの

光で励起すると蛍光を発するため、病変イメージングが可能であり、その上、光照射によるPpIXの分解(退色)をモニタリング(以下、薬剤モニタリング)することもできる。これら諸性質を利用した悪性腫瘍の診断(PDD)やPDTがすでに臨床応用されている。

## 2. 研究の目的

申請者らの研究グループは以前より、ALA-PDTのメカニズム(Li W, J Photochem Photobiol B (2001)60:79)や、白板症、紅板症などの口腔前癌病変に対するPDTの有効性を報告してきた(Tanaka, Cancer (2001) 91:1791)。さらに、口腔内病変PDTにおけるALA投与の最適投与条件なども明らかにしてきた。そこで本研究では、ALAを投与してPDTを施行する、口腔扁平苔癬に対する新しい治療法として確立する。

## 3. 研究の方法

### (1) PDTに向けての至適治療条件を決定するための動物実験

ヒトへのPDTを行うにあたっては、光照射強度( $W/m^2$ )ならびに光照射時間が治療の成否を大きく左右する。したがって、動物を用いた前臨床検討を行い、これら至適パラメータを決めた。検討には、申請者らの確立した口腔内ALA投与ウサギモデルを用いた。

ALA軟膏はALA100mg+蒸留水320 $\mu$ l+カルボキシメチルセルロース80mlで作成した。レーザー照射機器は発振波長635nmの半導体レーザーを使用した。また、ALA-PDTとの比較実験として高出力CO<sub>2</sub>レーザーでの蒸散術を施行した。CO<sub>2</sub>レーザー照射機器は(株)吉田製作所製高出力CO<sub>2</sub>レーザーオペレーターPROを使用した。

### (2) PDTによる治療と効果に関する検証

対象は浜松医科大学歯科口腔外科にて口腔扁平苔癬の加療中の患者でインフォームドコンセントが得られ疾患が増悪期にあり潰瘍、びらんを呈し疼痛を認める患者を優先とした。

ALA軟膏の塗布時間10分、レーザー出力100mW/cm<sup>2</sup>、レーザーエネルギー100J/cm<sup>2</sup>の照射条件で口腔扁平苔癬に罹患した患者に対するALA-PDTを施行した。また、動物実験と同様にALA-PDTとの比較実験として高出力CO<sub>2</sub>レーザーでの蒸散術を施行した。CO<sub>2</sub>レーザー照射機器は(株)吉田製作所製高出力CO<sub>2</sub>レーザーオペレーターPROを使用した。

PDT施術後の一定期間、慎重な経過観察を行い、治療効果および副作用を評価した。

## 4. 研究成果

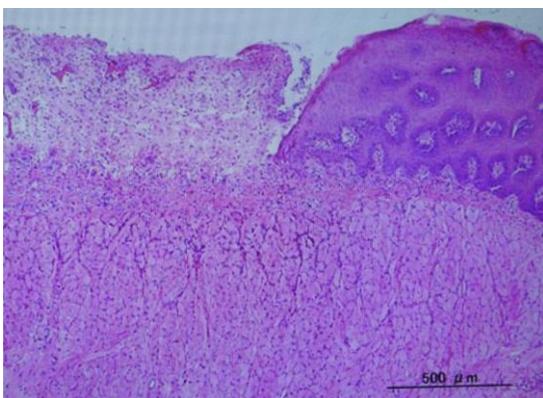
### (1) PDTに向けての至適治療条件を決定するための動物実験

ALA軟膏の塗布時間10分、レーザー出力100mW/cm<sup>2</sup>、レーザーエネルギー100J/cm<sup>2</sup>の照射条件において照射3日後に照射部の一部に

粘膜欠損を認めた（図 1 a）。病理組織学的検索では舌表面から基底層にかけて炎症細胞浸潤を伴い粘膜上皮の欠損を認めた（図 1 b）。CO<sub>2</sub> レーザーによる蒸散ではレーザー出力 3W 以上の連続照射では筋層に達する欠損粘膜欠損を認めた。



（図 1 a）



（図 1 b）

## （2）PDT による治療と効果に関する検証

ALA-PDT では施行時に局所麻酔は不要であり術後疼痛も軽度であった。術後 1 か月程度の一時的効果は良好であったが約 80% の症例で再発を認めた（図 2）。

CO<sub>2</sub> レーザーでの蒸散術ではレーザー出力 1W 以下でパルス照射では局所麻酔は不要であったが約 70% の症例で再発を認めた。レーザー出力 2W 以上の連続照射では局所麻酔が必要であり術後疼痛もやや強度であったがほぼ全症例での完治を認めた（図 3a, b, c）。



（図 2：頬粘膜扁平苔癬 ALA-PDT 施行後 20 日後再発を認める）



（図 3 a: 左上顎歯肉扁平苔癬 CO<sub>2</sub> レーザーでの蒸散術前）



（図 3 b: 左上顎歯肉扁平苔癬 CO<sub>2</sub> レーザーでの蒸散術直後）



（図 3 c: 左上顎歯肉扁平苔癬 CO<sub>2</sub> レーザーでの蒸散術 28 日後 治癒を認める）

本実験では根治性において ALA-PDT と比較し CO<sub>2</sub> レーザーでの蒸散術が優れた結果となった。しかし術後疼痛が少ない等、ALA-PDT の利点も確認し得た。今回は ALA-PDT の複数回施行は検討していないが根治性の観点からは有効と考えられるため、ALA 軟膏の改良も含め今後検討していく所存である。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

増本 一真 (MASUMOTO, KAZUMA)  
浜松医科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：5 0 4 6 4 1 3 6

### (2) 研究分担者

守本 祐司 (MORIMOTO, YUJI)  
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・准教授  
研究者番号：1 0 4 4 9 0 6 9

### (3) 研究分担者

加藤 文度 (KATOU, FUMINORI)  
浜松医科大学・医学部・教授  
研究者番号：6 0 2 0 4 4 9 2

### (4) 研究分担者

長田 哲次 (NAGATA, TETSUJI)  
浜松医科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：6 0 2 6 4 0 5 8