

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10811

研究課題名（和文）皮膚内残留薬剤測定システムを用いた光線過敏症予防の検討

研究課題名（英文）The NPe6 fluorescence measurements by using a fluorescence sensing system for skin photosensitivity risk assessment after photodynamic therapy

研究代表者

前原 幸夫（Maehara, Sachio）

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：10385106

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：光線力学的治療（Photodynamic Therapy: PDT）は中心型早期肺癌に対する根治療法として非常に有用な治療であるが、唯一の問題点は光線過敏症の発症である。現行の光線過敏反応発症を確認するプロトコルは侵襲を強いり、定性的な判断基準であり、定量的、非侵襲的な評価方法の開発が望まれる。新規に開発した皮膚内残留薬剤測定システムを用いて、非侵襲的に皮膚内残留薬剤濃度の計測が可能か、さらに光線過敏症発症リスクの判断指標としての有用性を検討した。皮膚内残留薬剤測定システムは、非侵襲的に皮膚残留薬剤濃度時間推移を検出することは可能であり、光線過敏症発症のリスク判断に有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、皮膚内残留薬剤測定システムを早期肺癌患者の術直前後および退院時に運用し、得られた指標と光線過敏症の発症との相関について検討する。本システムにより光線過敏症の発症リスクを予測し、その有用性の評価を行い、光線過敏症を回避することを目的とした。臨床試験を行い時間的推移を検出することが可能であった。術後3日目の蛍光ピークを最大として1週間後では蛍光ピークの減少が認められた。皮膚内残留薬剤測定システムを用いることにより、光線力学的治療の唯一の副作用である光過敏症に対するリスク判断が可能となり今後の発展に寄与する結果であると考えた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to establish a sensing to estimate relative talaporfin sodium concentrations in the skin using percutaneous fluorescence spectroscopy, to evaluate the risk of photosensitivity after photodynamic therapy (PDT) for lung cancer. Therefore, we conducted a prospective study to investigate whether talaporfin sodium fluorescence intensity in the skin after PDT could be measured effectively in human lung cancer patients to improve their management during their photosensitive period. The fluorescence of talaporfin sodium in the skin was readily detected in human patients using our newly established fluorescence sensing system. Furthermore, measuring the relative concentrations of talaporfin sodium indirectly in the skin by measuring fluorescence intensity may be useful for predicting the period of skin photosensitivity after PDT.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：PDT 中心型早期肺癌 肺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

光感受性薬剤である注射用レザフィリンを用いた光線力学的治療は現在、早期肺癌、原発性悪性脳腫瘍、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対し保険適応とされ、対象疾患が拡大し、さらに末梢型肺がんへの光線力学的治療の臨床治験を日本医科大学、旭川医科大学、国立がん研究センターと共に実施中であり、今後我が国における光線力学的治療の増加が期待される。

光線力学的治療を施行するうえで問題となるのが、光感受性物質フォトフェリンを用いていた時代に、しばし経験した光線過敏症である。皮膚内に残留した薬剤の光感受性により光線過敏症を発症する可能性があると言われていて、添付文書には本剤投与後 2 週間は、直射日光を避けさせ、遮光カーテン等を用いて照度 500 ルクス以下に調整した室内で過ごさせることとされており、また光線過敏症発症リスクを判断するために、薬剤投与 2 週間経過後に指、手掌背部を直射日光で 5 分間曝露させて紅斑や水泡等の光線過敏反応を示すかどうか確認するプロトコルが定められている。しかし実際には患者の侵襲を強いること、また定性的な判断基準であるといった問題があり、ほとんど施行されないという現実がある。光線過敏症発症リスクは本薬剤の代謝速度に依るため、個人差が大きい。このプロトコルは代謝の最も遅い例に対して定められたもので、光感受性物質にレザフィリンを用いている現在の臨床では光線過敏症を経験することは無く、担当医の判断で早期の退院指示をすることも多い。より信頼性の高い光線過敏症発症リスクの判断基準および方法が望まれていた。

2. 研究の目的

皮膚内残留薬剤測定システムを動物及び早期肺癌患者の術直前後および退院時に運用し、得られた指標と光線過敏症の発症との相関について検討する。本システムにより光線過敏症の発症リスクを予測し、その有用性の評価を行い、光線過敏症を回避することが目的である。レザフィリン®を投与前後のクラウンミニプタの皮膚内残留薬剤濃度を皮膚内残留薬剤測定システムを用いて測定すると同時に、紫外線照射を行い光線過敏症の有無を確認する。動物にて安産性を確認した後に早期肺癌患者に運用し光線過敏症の有無、発症するのであればリスク予測が可能か検討する。本研究は今後さらに適応拡大が期待される光線力学的治療の入院期間短縮による QOL の向上及び医療費の抑制効果も期待出来る。

3. 研究の方法

本研究は、皮膚内残留薬剤測定システムを用いて光感受性物質の皮膚内残留濃度を測定した。まず、レザフェリン投与下の大型動物において皮膚内残留薬剤測定システムを用いて蛍光スペクトル測定を行うと同時に紫外照射を行い、安全性と相関性を検討した。その後、中心型早期肺癌患者に光線力学的治療を行う際に皮膚内残留薬剤測定システムを用いた臨床試験を行った。

患者に別添説明文書に基づき説明を行った上で、本研究への参加について、文書にて同意を得る。レザフィリンを用いた早期肺癌に対する光線力学的治療時に、通常診療に加えて皮膚内残留薬剤測定システムを用いた計測を術前、術直後および退院時に行う。皮膚内残留薬剤測定システムはプラスチック光ファイバーを通じて青色 LED 光を放射し、薬剤が発する蛍光を受光する構成であり、上腕に設置して計測を行った。

4. 研究成果

定量的な皮膚組織中薬剤濃度計測を目指し、我々はプラスチック光ファイバー (POF: Plastic optical fiber) 製の拡散体 2 本を搭載した拡散反射光計測による皮膚内残留薬剤残留計測システムを使用した。図 1 に開発したシステムの構造を示す。厚さ 1.0 ± 0.1 mm のウレタンゲル製センサーパッド (5 cm × 15 cm) に、先端 5 cm に拡散加工を施した 2 本の POF を設置した。一方を励起光照射、もう一方を拡散反射光受光に用いた。励起光照射用 POF はタラポルフィンナトリウムの Soret 帯を励起するために中心波長 409 nm の LED (LLS-405, Ocean Optics, Inc.) に接続し、受光用 POF は波長 600 nm のロングパスフィルターを介して分光器に接続して計測を行った。

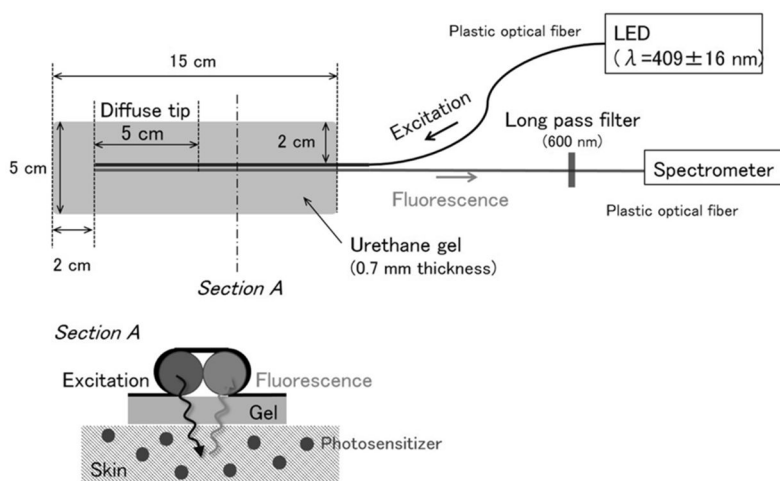


図 1 皮膚内薬剤残留計測システムの構造

皮膚内残留薬剤残留計測システムを用い、光線力学的治療を行った患者に対して東京医科大学病院において 10 例、上腕内側の皮膚組織中薬剤蛍光計測の臨床研究を実施した。タラポルフィンナトリウムを 40 mg/m^2 で投与し、投与 4 時間後に局所麻酔または全身麻酔下で光線力学的治療を行なった。薬剤投与前、投与後 5, 10 分後、4-5 時間後の光線力学的治療時点、光線力学的治療から 2-3 日後の退院時、および 1-2 週間後に経皮的薬剤蛍光計測システムによる計測を行なった。計測された拡散反射スペクトルの一例を図 2 に示す。スペクトルには POF の成分であるポリメタクリル酸メチル樹脂 (PMMA: Polymethyl methacrylate) の自家蛍光と、中心波長約 660 nm のタラポルフィンナトリウム蛍光が計測された。接触状態などの誤差を計測毎に揃えるため波長 604 nm の蛍光強度でスペクトルを正規化し、薬剤投与後のスペクトルと薬剤投与前のスペクトルの差分を取ることで薬剤蛍光を分離し、スペクトルの積分値を皮膚組織中薬剤濃度の評価値として用いた。

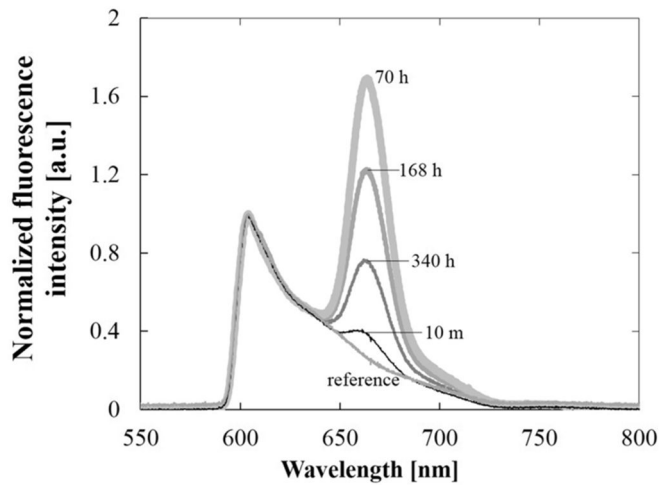


図2 皮膚内残留薬剤残留計測システムによる計測スペクトル

レザフィリン®投与後より励起波長の 664nm に一致して蛍光スペクトルの上昇を観察することができた。またその時間的推移を検出することが可能であった。術後 3 日目の蛍光ピークを最大として 1 週間後では蛍光ピークの減少が認められた。さらに臨床試験を追加し、皮膚内残留薬剤濃度の計測と同時に紫外線を照射し、光線過敏症と皮膚内残留薬剤濃度との関係について調査した。

皮膚内残留薬剤測定システムを用いて、非侵襲的に皮膚残留薬剤濃度時間推移を検出することは可能であり、光線過敏症発症のリスク判断に有用と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 荒井恒憲 小川恵美悠 大谷圭志 前原幸夫	4. 巻 40
2. 論文標題 レザフェリンPDTの光線過敏症モニタリング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本レーザー医学会誌	6. 最初と最後の頁 67-71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前原 幸夫
2. 発表標題 光線力学的治療における光線過敏症リスク予想
3. 学会等名 Laser Week in Tokyo 2018
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	今井 健太郎 (Imai Kentarou) (30408140)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	
研究分担者	河口 洋平 (Kawaguchi Youhei) (10793630)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	
研究分担者	池田 徳彦 (Ikeda Norihiko) (70246205)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	