

## ICG 修飾リポソームを用いた光線力学的療法における至適照射時期

—自験例4例の考察—

村西 寛実<sup>\*1,2,3</sup> 小村 泰雄<sup>\*1,2,3</sup> 堀 篤史<sup>\*3</sup> 堀 信一<sup>\*3</sup>[*Jpn J Cancer Chemother* 48(13):1941–1943, December, 2021]

**Optimal Clinical Strategy for Photodynamic Therapy Using Liposomal Indocyanine Green—A Case Series Study:** Hiromi Muranishi<sup>\*1,2,3</sup>, Yasuo Komura<sup>\*1,2,3</sup>, Atsushi Hori<sup>\*3</sup> and Shinichi Hori<sup>\*3</sup> (<sup>\*1</sup>Rinku Medical Clinic, <sup>\*2</sup>Kyoto Oike Medical Clinic, <sup>\*3</sup>IGT Clinic)

**Summary**

**Background:** The biodistribution of liposomal ICG and the optimal clinical strategy for PDT using liposomal ICG is unclear because of the lack of clinical evidences. **Purpose:** This case-series study aimed to evaluate the biodistribution of liposomal ICG in patients with breast cancer undergoing PDT. **Method and result:** Four patients with breast cancer underwent PDT with liposomal ICG in addition to a transcatheter arterial chemoembolization (TACE) from August 2020 to October 2020. Patients were administered 300 mg liposomal ICG (180 mg intravenously and 120 mg intratumorally via the feeding artery) 24 hours before PDT during a TACE procedure. We used near-infrared fluorescence (NIR) imaging system (LIGHTVISION®; Shimadzu Corporation) to detect the biodistribution of liposomal ICG. The peak intratumoral liposomal ICG uptake was shown 24 hours after liposomal ICG administration in 3 patients. Only 1 patient had peak uptake at 6 hours, with no uptake at 24 hours. **Conclusion:** NIR-imaging system may be an adjuvant in evaluation of liposomal ICG biodistribution in patients with breast cancer and assisting in the decision-making for the use of PDT with liposomal ICG. **Key words:** Breast cancer, Photodynamic therapy, Liposomal indocyanine green (Received May 28, 2021/Accepted Jul. 6, 2021)

**要旨** 背景: liposomal ICG を用いた光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) に関しては実臨床におけるデータが少なく、その腫瘍集積や照射時期を含めた最適な治療法に関しては不明な点も多い。目的: PDT を実施する乳癌患者において liposomal ICG の経時的な腫瘍集積を評価すること。方法と結果: 対象は2020年8~10月にかけてTACEに加えPDTを実施した乳癌患者4名とした。光照射24時間前に liposomal ICG を計300 mg 投与し(TACEの際に腫瘍栄養血管より120 mg, 静脈内投与で180 mg)、近赤外光カメラシステム (LIGHTVISION®, 株式会社島津製作所) を用いて腫瘍集積の評価を実施した。3例では24時間後に腫瘍内における liposomal ICG の局所集積が観察された。一方で、1例においては6時間後に腫瘍内局所集積を認めたものの24時間後の時点ですでに腫瘍内局所集積が消失していた。結語: 乳癌患者に対する liposomal ICG を用いた PDT において、近赤外光カメラシステムは腫瘍内集積の確認と至適照射時期を判断する一助となる可能性が示唆された。

**はじめに**

光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) は理論上、正常細胞にダメージを与えず癌細胞のみを破壊することが可能である低侵襲な治療法である。各種癌疾患に対し標準治療に加える有望な治療法の一つと考えられており、すでに実臨床において実施されている。われわれが調べ得た範囲内において実臨床における ICG 修飾リポソーム (liposomal indocyanine green: liposomal ICG) を用いた PDT の報告は皆無であり、その腫瘍集積分布や至適照射時期などに関しては不明な点が多い。当院で

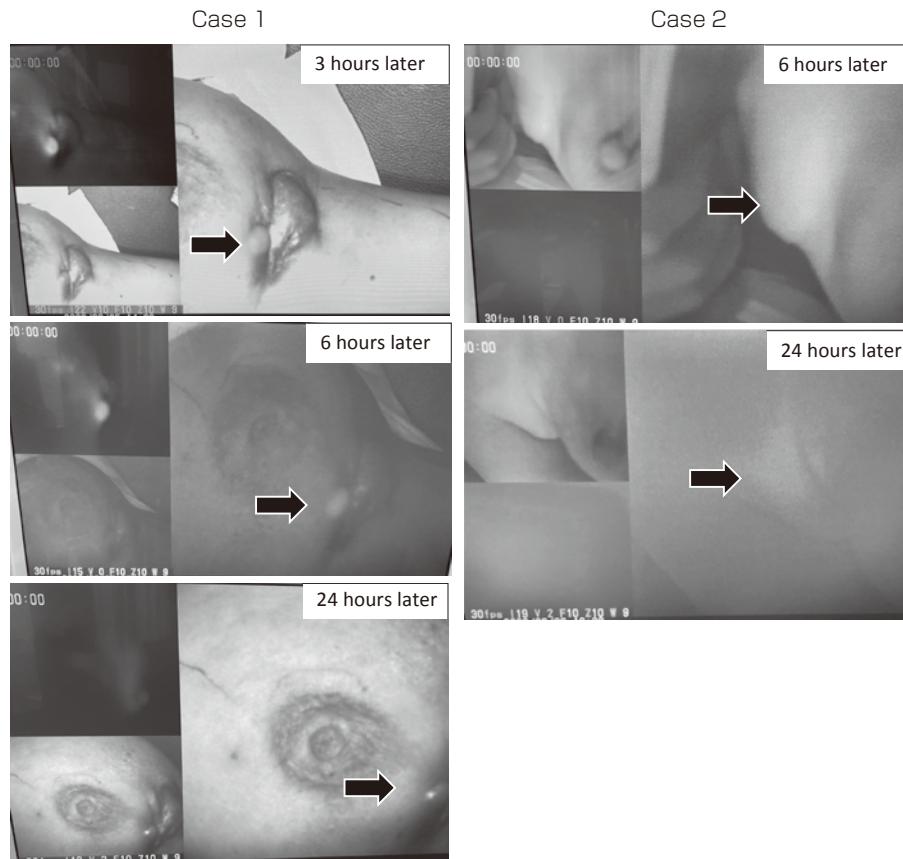
は組織型、ステージにかかわらず標準治療を終了した、あるいは治療初期よりそれを希望されない患者に対しインフォームド・コンセントを取得した上で動注化学療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) に加え、liposomal ICG を用いた PDT を併用している。今回われわれは、乳癌患者4名に対し近赤外光カメラシステム (LIGHTVISION®, 株式会社島津製作所) を用いて liposomal ICG の集積分布を経時的に観察し、同治療における至適照射時期についての考察を行ったため報告する。

\*1 りんくうメディカルクリニック

\*2 京都御池メディカルクリニック

\*3 IGT クリニック

**連絡先:** 〒604-0924 京都市中京区河原町通二条下る一之船入町 537-20 FIS 御池ビル 8F 京都御池メディカルクリニック  
村西 寛実



**Fig. 1** Biodistribution of liposomal ICG in case 1 and case 2  
In case 1, the patient had peak intratumoral liposomal uptake at 6 hours, with no uptake at 24 hours. The peak uptake was shown 24 hours after liposomal ICG administration in case 2.

## I. 目的

近赤外光カメラシステムを用いて liposomal ICG の経時的な腫瘍集積を評価し、至適照射時期を検討すること。

## II. 対象

当院において 2020 年 8~10 月までの間に liposomal ICG を用いて PDT 治療を実施した乳癌患者 4 名とした。

## III. 方法

本研究はヘルシンキ宣言に従い、その実施に当たっては龍志会 IGT クリニック倫理委員会での承認を得た（承認番号 10）。当院における liposomal ICG を用いた PDT のプロトコルは以下のとおりである。今回は近赤外光カメラシステムを用いて 3 and/or 6 時間後、24 時間後における liposomal ICG の腫瘍集積の評価を追加実施した。

- ① liposomal ICG は光照射予定の 24 時間前に投与。
- ② liposomal ICG は計 300 mg 投与（腫瘍栄養血管から 120 mg、静脈内投与で 180 mg）。TACE の手技は抗癌剤動注後に liposomal ICG 投与（計 120 mg）を行い、塞栓物質にて塞栓を行う。
- ③ 3 and/or 6 時間後、24 時間後に近赤外光カメラシス

テムを用いて腫瘍部位を撮像した後、PDT を実施した。

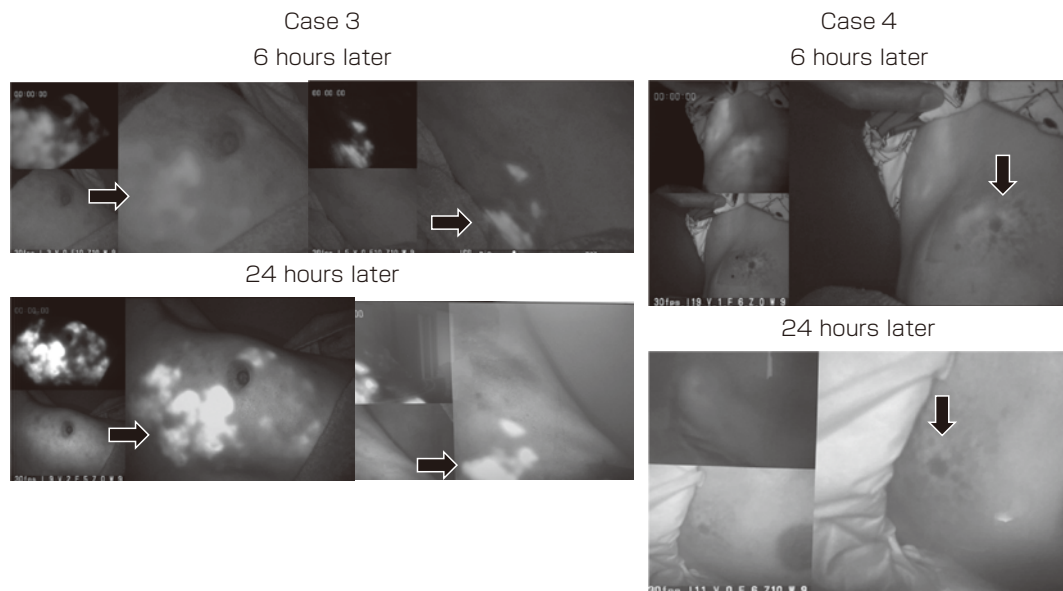
## IV. 結果

Case 1: 左乳癌・左胸壁皮膚浸潤（stage 4）で全身化学療法を拒否され来院された 55 歳、女性患者。3 時間後の段階では血管分布領域に広く集積していたが、6 時間後において腫瘍部位を中心に局所集積を認めた。24 時間後の撮像では腫瘍部位での局所集積は消失しており、皮下深部に薄く集積を認める程度であった（Fig. 1）。

Case 2: 右乳癌・多発骨転移（stage 4）で標準治療をすべて拒否された 48 歳、女性患者。6 時間後は血管分布領域に広く分布していたが、24 時間後の撮像において腫瘍部位での局所集積を認めた（Fig. 1）。

Case 3: 左乳癌・左腋窩リンパ節転移（stage 3b）で標準治療を拒否され、丸山ワクチンとハイパーサーミアを他院で実施されている 42 歳、女性患者。6 時間後の時点で腫瘍部位および腋窩リンパ節での局所集積を認めていたが、24 時間後の撮像において両部位での局所集積がより明瞭化していた（Fig. 2）。

Case 4: 右乳癌、当初より標準治療は拒否であり、他院にて 2 回の陽子線治療を実施した 6 か月後に局所再々発を認め同院より紹介受診された 42 歳、女性患者。6 時間



**Fig. 2** Biodistribution of liposomal ICG in case 3 and case 4  
The peak intratumoral liposomal ICG uptake was shown 24 hours after liposomal ICG administration in both cases.

後の時点では血管分布領域に広く集積を認めていたが、24時間後の撮像においては腫瘍部位での局所集積を認めた (Fig. 2)。

## V. 考 察

ICGは従来肝機能検査のICG試験として使用されてきた経緯のある安全性が高い物質であるが、PDTに使用する光感受性物質の一つとして期待されており、ナノ粒子化やリポソーム化したICGの開発が進んでいる。pre-clinical studyとしてその安定性や効果がすでに報告されてはいるものの、一方で臨床応用には課題が多いのも事実である<sup>1-4)</sup>。また、preclinical studyにおいて乳癌に対するシスプラチンとICGを用いたPDTとの併用効果に関する報告を散見する<sup>5,6)</sup>が、依然として実臨床における乳癌患者へのliposomal ICGを用いたPDTの報告は皆無である<sup>7)</sup>。経験的にliposomal ICG投与24時間後に光照射を実施しているが、今回の自験例3例においては24時間後の光照射は妥当であったと考えられた。一方、1例において限局性集積を認めた6時間後が至適照射時期であり、投与24時間後の時点では至適照射時期を逸していたと考えられた。今回の研究は少数自験例からの考察であり、liposomal ICGを用いたPDTの至適な光照射時期の検討には今後もさらなる症例の蓄積が必要である。また、実臨床における乳癌患者に対するliposomal ICGの最適な投与方法やそれを用いたPDTの臨床成績についても依然として不明な点も多いため、今後データの蓄積および検討を継続していく必要があると考えられた。

## 結 語

乳癌患者に対するliposomal ICGを用いたPDTにおいて近赤外光カメラシステムは、ICG腫瘍集積の確認と至適照射時期を判断する一助となる可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Tamai K, Mizushima T, Wu X, *et al*: Photodynamic therapy using indocyanine green loaded on super carbonate apatite as minimally invasive cancer treatment. *Mol Cancer Ther* 17(7): 1613-1622, 2018.
- 2) Shemesh CS, Hardy CW, Yu DS, *et al*: Indocyanine green loaded liposome nanocarriers for photodynamic therapy using human triple negative breast cancer cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 11(2): 193-203, 2014.
- 3) Papayan G, Goncharov S, Kazakov N, *et al*: Clinical potential of photodynamic diagnosis and therapy of tracheobronchial malignancies in the visible and infrared spectral ranges. *Transl Biophotonics* 2(1-2): e201900019, 2020.
- 4) Wang K, Yu B and Pathak JL: An update in clinical utilization of photodynamic therapy for lung cancer. *J Cancer* 12(4): 1154-1160, 2021.
- 5) Lamberti MJ, Vittar NBR and Rivarola VA: Breast cancer as photodynamic therapy target: enhanced therapeutic efficiency by overview of tumor complexity. *World J Clin Oncol* 5(5): 901-907, 2014.
- 6) Crescenzi E, Varriale L, Iovino M, *et al*: Photodynamic therapy with indocyanine green complements and enhances low-dose cisplatin cytotoxicity in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 3(5): 537-544, 2004.
- 7) Banerjee SM, El-Sheikh S, Malhotra A, *et al*: Photodynamic therapy in primary breast cancer. *J Clin Med* 9(2): 483, 2020.

本論文の要旨は第43回日本癌局所療法研究会 Web 開催において発表した。