

川淵 海翔¹⁾阿部 晃治²⁾秋月 裕則²⁾岩崎 英隆²⁾福原 史拓²⁾

1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター

2) 徳島赤十字病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

要 旨

最近、頭頸部癌の新しい治療法として光免疫療法が開発された。光免疫療法は、抗体光感受性物質複合体（アキラルックス®）を投与後に波長690nmのレーザー光を照射することによって行う治療法である。アキラルックス®が癌細胞表面のEGFR（ヒト上皮成長因子）に結合し、そこへレーザー照射を行うことにより細胞死を引き起こす。本邦では切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対して保険承認されている。当科でも光免疫療法を導入したため、症例について報告する。

症例は57歳、男性、下咽頭癌の診断にて化学放射線療法を行った。6か月後に頸部リンパ節に再発し、化学療法を行うも改善しないため、光免疫療法を施行した。全身麻酔下に再発した頸部リンパ節にニードルカテーテルを用いてレーザー照射を行った。1回目はPRの判定であったため、6週後に2回目の照射を行った。治療の詳細について、文献的考察を加え報告する。

キーワード：光免疫療法、アルミノックス治療、頭頸部癌、EGFR

はじめに

光免疫療法はアルミノックス治療とも呼ばれ、光の照射で癌細胞を死滅させる新しい癌治療法であり^{1), 2)}、①手術、②放射線治療、③化学療法、④免疫療法に次ぐ「第5の癌治療」として位置づけられている。2021年1月に世界に先駆けて日本で初めて保険収載された。現在は「切除不能な局所進行または切除不能な局所再発の頭頸部癌」のみに適応がある。絶対的ではないが、既存治療として放射線治療が施行されている必要がある。また、頸動脈への浸潤を認める症例では禁忌となる。

本治療を施行するには、学会により定められた施設要件と施術医要件を満たしている必要がある。限られた施設でしか施行できない。当院耳鼻咽喉科・頭頸部外科は施設要件、施術医要件を満たしている。2023年12月の時点では、全国の約150施設で施行可能であり、アルミノックス治療医は約300名であ

る。施術に関して最初の3例までは頭頸部外科学会のアルミノックス治療運営委員会に施術の適否について諮る必要があり、施術前にwebで術前検討会が開催される。検討会で承認されなければ施術はできない。2023年12月からは歯科口腔外科領域でも保険診療が可能となっている。

今回、当院耳鼻咽喉科・頭頸部外科にてアルミノックス治療を施行した。治療の詳細と症例について報告する。

アルミノックス治療

アルミノックス治療とは、キメラ型ヒト上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）モノクローナル抗体であるセツキシマブに光感受性物質である色素IR700を結合させた薬剤（アキラルックス®）と、690nmのレーザー光を照射することが可能な医療機器であるBioblade®レーザーシステムを用いて治

療する。アキラルックス®を点滴投与した後に腫瘍にレーザー光を照射すると腫瘍特異的に光化学反応が起こり、腫瘍細胞の細胞死を引き起こす。

治療は入院で行う。Day1にアキラルックス®の点滴投与を行う。投与終了から20～28時間後のday2に全身麻酔下にBioblade®レーザーシステムを用いて690nmの波長のレーザー光を腫瘍に照射する。病変の大きさによって複数回の照射を行い、腫瘍全体にレーザー光を照射する。術後に舌や喉頭に浮腫が起こることがあるため、気道管理に注意を要する。予防的に気管切開を行うか、術翌日まで気管内挿管で経過観察をすることが勧められる。その後は光暴露対策を行い、術後7日目に光過敏試験を行い、問題なければ退院となる。退院後も約1か月は直射日光を避ける生活が望ましい。

照射方法には2種類あり、腫瘍表面から照射する方法と腫瘍内部に照射する方法がある。それぞれフロントルディフューザーとシリンドリカルディフューザーを用いる。フロントルディフューザーは腫瘍が露出している部位に用い、腫瘍表面に直接レーザーを照射する。シリンドリカルディフューザーは皮下や粘膜下の腫瘍に用い、腫瘍内部にニードルカテーテルを刺入し、カテーテル内にシリンドリカルディフューザーを挿入し、内部からレーザーを照射する方法である。どちらも照射範囲は約2～3cmであり、腫瘍の大きさに合わせて複数箇所の照射を行う。1回の照射時間は約4～5分であり、その間はディフューザーがずれないように保持する必要がある。同時に4か所の照射が可能である。

治療効果により4週間以上の間隔を空けて最大4回まで照射が可能であるが、現在5回以上の治療の安全性を確認する試験が行われている（ASP-1929-402試験）。

有害事象対策

アルミノックス治療は薬剤性の有害事象とレーザー照射による有害事象が報告されている。アキラルックス®はセツキシマブで構成される薬剤であるため、薬剤過敏反応であるインフュージョンリアクションに留意する必要がある。また、レーザー照射による有害事象には疼痛、浮腫の頻度が高く、対策を要する。第5回安全性定期報告書において疼痛関連事象は66例中44例（66.7%）に起こり、Grade3が6例（9.1%）であっ

た³⁾。レーザー光を照射した部位やその周辺の疼痛が多い。レーザー照射実施日から発症するため、術直後から疼痛対策が必要である。照射後にロビバカイン塩酸塩水和物注射液7.5mg/ml（20ml）とデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注6.6mgを局所に注射する報告⁴⁾があり、当科も同様の対応をしている。翌日からはアセトアミノフェンやロキソプロフェンナトリウム水和物の内服でコントロールしていく。多くは術後数日で疼痛は改善する。

浮腫関連事象は66例中37例（56.1%）に起こり、緊急処置を要するGrade4が5例（7.6%）に発生していた³⁾。浮腫の発生部位は舌、咽頭、喉頭などあらゆる部位に起こる可能性があり、レーザー照射部位との関連はない。副鼻腔にレーザー照射を行い、喉頭に浮腫を生じた症例も報告されている。発生は術当日から翌日に生じることが多く、この期間は気道管理が重要である。気管内挿管をしたまま一晩気道管理を行うか、予防的な気管切開術を施行することが勧められている。

アキラルックス®の特性から施術後の光線過敏症にも留意する必要がある。薬剤投与後は遮光カーテンの病室で日光暴露を避ける。手術中も手術用无影灯は使用できないため、必要に応じてヘッドライトなどを用いる。施術後も遮光カーテンで日光の暴露を避けるが、室内灯は過度に明るくなければ使用可能である。レーザー照射1週間後に、光暴露テストを行い、皮膚の発赤などの過敏反応がなければ退院可能となる。約1か月は直射日光を避けていただくように指導する。また、赤外線を発する暖房器具なども避けるほうがよい。国内外で実施した臨床試験において光線過敏症は44例中2例（4.9%）に認められ、すべてGrade1/2であったため³⁾、実際の臨床では過度な遮光は行わなくても問題ないと考えられてきている。

症 例

患 者：57歳、男性

咽頭痛を主訴に20XX-3年12月に当科を受診。下咽頭癌（扁平上皮癌，cT4aN2bM0）の診断にて化学放射線治療（放射線治療：70Gy/35Fr，CDDP100mg/m²×2クール，80mg/m²×1クール）を施行した。初期治療によりCRとなっていたが、20XX-2年8月の画像検査で右頸部リンパ節転移、

肺転移を認めたため、ニボルマブの投与を6クール行った。肺転移は縮小したが、頸部リンパ節は増大してきたため、パクリタキセル+セツキシマブのレジメンに変更したところ、肺転移は消失したが、頸部リンパ節はPRであった。休薬期間をとりながら化学療法を継続していたが、20XX年10月の画像検査では頸部リンパ節が再増大してきたためにアルミノックス治療を施行することとした。

20XX年12月に全身麻酔下にアルミノックス治療を施行した。喉頭浮腫による呼吸困難の予防のために気管切開術を施行後に、エコー下に右頸部にニードルカテーテルを8か所刺入し、30mmのシリンドリカルディフューザーを挿入、各部位に4分間ずつの

レーザー照射を行った（図1）。照射後に疼痛予防のため、ロピバカイン塩酸塩水和物注射液20mlとデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注6.6mgをレーザー照射部に数か所にわけて局所注射した。

術翌日の喉頭内視鏡検査では咽喉頭の浮腫は起こらなかった。疼痛もロキソプロフェンナトリウム水和物の内服でコントロール可能であった。術後1週間は遮光した病室で過ごしていただいたが、室内灯は特に制限しなかった。術後1週目で光暴露テストを行い、光線過敏症の無いことを確認し退院した。頸部皮膚はびらん状になったが、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏の塗布を行い、4週間で上皮化した（図2）。レーザー照射後2週目の頸部CTでリンパ節の縮小を認めたため、

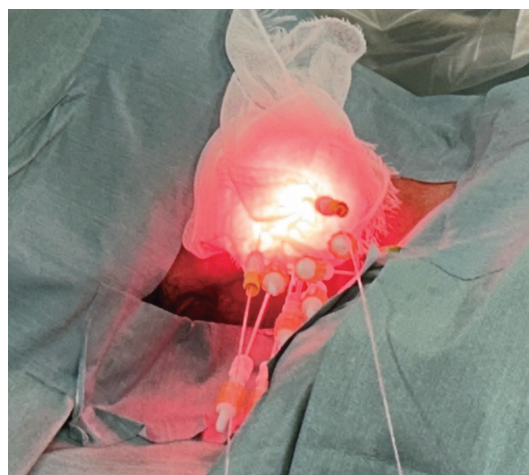
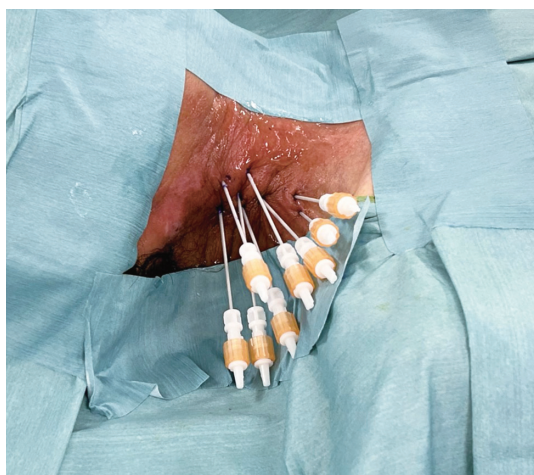


図1 レーザー照射中の写真

左：ニードルカテーテルを8か所刺入 右：照射中



図2 頸部の写真

左：照射1週後 右：照射4週後

初回治療から6週後に2回目のアルミノックス治療を施行した。照射方法は1回目と同様に行った。2回目施行後4週目の頸部CTでPD判定であったため、

アルミノックス治療は2回で終了とした(図3)。その後は化学療法の治療を再開している。

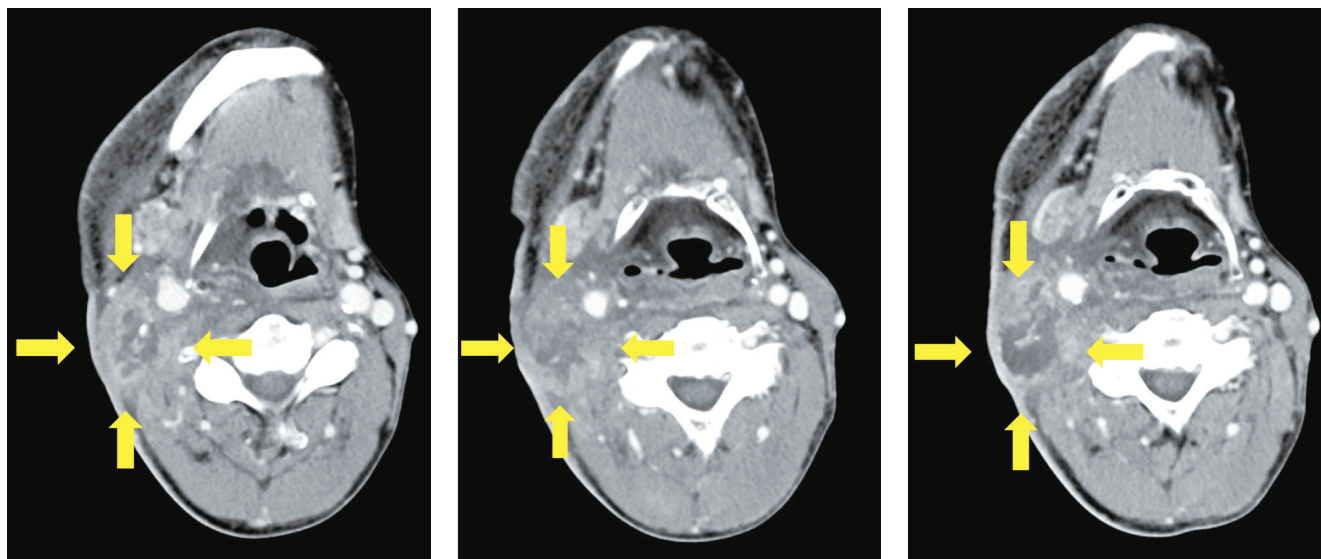


図3 頸部CT

左:照射前 中:1回目照射後2週目 右:2回目照射後4週目

考 察

光免疫療法は、米国国立衛生研究所の小林久隆博士らにより開発された光を利用した新しい癌治療法である。光免疫療法では、腫瘍に特異的に集積する光感受性薬剤をあらかじめ投与した後、光を照射することで薬剤の化学反応が起こり、細胞死を引き起こす。この際、DNAに非特異的な損傷が生じないように、また可視光の吸収効率が高いヘモグロビンの吸収波長を避けるようにするために、690nmの近赤外線領域の光が用いられることになった⁵⁾。この治療を開発するにあたり、楽天メディカル株式会社独自のアルミノックスプラットフォーム技術基盤が用いられたため、アルミノックス治療とも称される。アルミノックス治療に用いる薬剤として、すでに臨床で用いられていたEGFRモノクローナル抗体であるセツキシマブが選ばれた。セツキシマブに光感受性物質のIR700

を結合させた薬剤がアキラルックス®である。頭頸部扁平上皮癌では細胞上皮にEGFRが高発現を示すことがわかっており、頭頸部扁平上皮癌が治療対象となった。

本治療の臨床研究は2015年に米国にて、切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)が行われ、奏効率43%、全生存期間(中央値)9.3か月、有害事象も許容された⁶⁾。その後、2018年に日本国内で国内第I相試験(RM-1929-102試験)が行われ、奏効率66.7%で、副作用は疼痛と浮腫であった⁷⁾。この2つの試験によりアルミノックス治療の有効性、安全性が示された。そして、2021年1月に日本において世界で初めて「切除不能な局所進行または切除不能な局所再発の頭頸部癌」に対する治療として保険収載された。現在も世界で国際共同第II相試験が継続中であるが、実臨床において日本が先行することとなっている。放

射線治療が施行済であることが推奨されているため、アルミノックス治療は、本来であれば腫瘍を制御する有効な治療が残されていない患者が対象である。その中で50%前後の奏効率を認めたことは驚くべきことで、癌治療の新たな可能性も持っている。

実臨床では頭頸部扁平上皮癌以外の組織型にもアルミノックス治療が行われており、治療効果も認められている。頭頸部扁平上皮癌では約90～100%にEGFR発現を認めるため、アルミノックス治療を施行する際にEGFR発現の測定に対する規定はない。一方、扁平上皮癌以外の癌種のEGFR発現は癌種により異なる。そのため、扁平上皮癌以外の癌種にアルミノックス治療を行う際にはEGFRの発現の確認が必要である。

併用療法についても研究が進んでいる。マウスを用いた実験では、癌細胞を標的とした光免疫療法と抗PD-1抗体を併用することで癌の縮小が報告されており⁸⁾、米国では第I b/ II相試験が始まっている⁹⁾。同じような効果は抗CTLA-4抗体の併用でも確認されている¹⁰⁾。また、制御性T細胞(regulatory T cell : T reg)やサイトカインとの併用療法も研究され、今後の効果が期待されている^{11)～14)}。

さらに、アルミノックス治療の際に投与される薬剤の抗体を変えれば、様々な表面タンパクを標的にできるため、頭頸部癌のみならず、他の癌種への応用が可能となる。新たなmolecular targetを用いた薬剤の開発が進んでおり、PD-L1, HER2, CD44, CD133などで研究されている¹⁵⁾。

結 語

アルミノックス治療は第5の癌治療として開発され、世界に先駆けて日本で初めて治療が開始された。有害事象対策を適切に行えば、奏功が期待される。分子標的薬などとの併用の臨床研究が行われており、治療の上乗せ効果が確認されている。現在は、再発や転移の頭頸部癌に対してのみの適応であるが、今後は初期治療での適応も広がるかもしれない。また、新たなtargetの薬剤を開発することで、他癌種への適応も可能性がある。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Kobayashi H, Choyke PL : Near-Infrared Photoimmunotherapy of Cancer. *Acc Chem Res* 2019 ; 52 : 2332-2339
- 2) Mitsunaga M, Ogawa M, Kosaka N, et al : Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1685-1691
- 3) 楽天メディカル : アキシャルックス点滴静注250mg 一般使用成績調査 (全例調査) 調査実施状況報告 (2024年1月) [internet] . <https://hcp.rakuten-med.jp/> [accessed 2024-11-10]
- 4) 上田勉 : 頭頸部アルミノックス治療の現況. *頭頸部外* 2024 ; 34 : 11-15
- 5) Kobayashi H, Ogawa M, Alford R, et al : New strategies for fluorescent probe design in medical diagnostic imaging. *Chem Rev* 2010 ; 110 : 2620-2640
- 6) Cognetti DM, Johnson JM, Curry JM, et al : Phase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2021 ; 43 : 3875-3887
- 7) Tahara M, Okano S, Enokida T, et al : A phase I, single-center, open-label study of RM-1929 photoimmunotherapy in Japanese patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2021 ; 26 : 1812-1821
- 8) Nagaya T, Friedman J, Maruoka Y, et al : Host immunity following near-infrared photoimmunotherapy is enhanced with PD-1 checkpoint blockade to eradicate established antigenic tumors. *Cancer Immunol Res* 2019 ; 7 : 401-413
- 9) 楽天メディカル : An Open-label Study Using ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Anti-PD1 Therapy in EGFR Expressing Advanced Solid Tumors [internet] . <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305795> [ac-

cessed 2024-11-10]

- 10) Maruoka Y, Furusawa A, Okada R, et al : Near-infrared photoimmunotherapy combined with CTLA-4 checkpoint blockade in syngeneic mouse cancer models. *Vaccines* 2020 ; 8 : 528
- 11) Okada R, Kato T, Furusawa A, et al : Local depletion of immune checkpoint ligand CTLA 4 expressing cells in tumor beds enhances anti-tumor host immunity. *Adv Ther* 2021 ; 4 : 2000269
- 12) Okada R, Maruoka Y, Furusawa A, et al : The effect of antibody fragments on CD25 targeted regulatory T cell near-infrared photoimmunotherapy. *Bioconjug Chem* 2019 ; 30 : 2624-2633
- 13) Sato K, Sato N, Xu B, et al : Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-infrared photoimmunotherapy. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 352ra110
- 14) Maruoka Y, Furusawa A, Okada R, et al : Interleukin-15 after near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) enhances T cell response against syngeneic mouse tumors. *Cancers* 2020 ; 12 : 2575
- 15) Kato T, Wakiyama H, Furusawa A, et al : Near infrared photoimmunotherapy ; a review of targets for cancer therapy. *Cancers* 2021 ; 13 : 2535

Photoimmunotherapy for recurrence head and neck cancer

Kaito KAWABUCHI ¹⁾, Koji ABE ²⁾, Hironori AKIZUKI ²⁾
Hidetaka IWASAKI ²⁾, Fumihiko FUKUHARA ²⁾

1) Post-graduate Education Center, Japanese Red Cross Tokushima Hospital

2) Division of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Japanese Red Cross Tokushima Hospital

Photoimmunotherapy has recently been developed as a new treatment for head and neck cancer. This innovative treatment approach involves the administration of an antibody-photosensitive substance complex (ACALUX®), followed by irradiation with laser light at a wavelength of 690 nm. ACALUX® binds to the human epidermal growth factor on the surface of cancer cells and induces cell death through laser cell irradiation. It has been approved in Japan for treating unresectable locally advanced or recurrent head and neck cancer. We have introduced photoimmunotherapy in our department, and we report a case of photoimmunotherapy.

Keywords : photoimmunotherapy, Alluminox therapy, head and neck cancer, EGFR

Japanese Red Cross Tokushima Hospital Medical Journal 30 : 83-89, 2025