動脈硬化巣に対するHematoporphyrin Derivative (HpD)を用いた Photodynamic Therapy (PDT)の検討—特に経皮経管的照射について—

大池康久, 山澤靖宏, 臼井幹雄, 浅原孝之, 加藤富嗣, 白石裕盛, 中島 均, 亘 章,
内藤雄一, 伊吹山千晴, 海老原善郎*

東京医科大学第二内科, 同病院病理部*

Studies on photodynamic therapy with Hematoporphyrin Derivative for treatment of atheromatous lesion, especially, by percutaneous transluminal laser irradiation.

Yasuhisa Oike, Ikuhiro Yamasawa, Mikio Usui, Takayuki Asahara, Tomitsugu Kato, Hiromori Shiraishi, Hitoshi Nakajima, Akira Watari, Yuiti Naito, Tiharu Ibukiyama, Zenro Ebihara*

The 2nd Dept. of Internal Medicine Tokyo Medical College,
Pathology of Tokyo Medical College*

Abstract

This experiment was studied for examining the possibility of safety making atherosclerotic foci regress with photodynamic therapy (PDT) using Hematoporphyrin Derivative (HpD). The 2% cholesterol fed rabbits were divided into two groups, that is, group C and group H. The group C consisted of rabbits non-treated with HpD and the group H treated with HpD. The argon dye laser introduced by fiber was irradiated on the atheromatous lesion of abdominal aorta in vivo. These rabbits were sacrificed immediately, 2 and 7 days. In the group C, any change was not recognized in the atheromatous lesion of aorta. However, in the group H, the endothelial and intimal cells were destructed by laser irradiation. From the above data, it is suggested that PDT may be effective for treatment of atheromatous lesion of artery.

[Key words: photodynamic therapy.
Hematoporphyrin Derivative, argon dye laser]

I. 緒言

近年冠状動脈狭窄症の治療として経皮的冠状動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, 以下PTCA) が日常の臨床で盛んに施行されている。また, 急性心筋梗塞の急性期は経皮経管的冠状動脈血栓融解療法 (Percutaneous Transluminal Coronary Recanalization) が行われている。強度の石灰化例への適応困難性,

施行中の冠状動脈急性閉塞・解離・穿孔・破裂・攣縮・塞栓, 術後再狭窄等の問題が残されている。そこで, レーザーによって冠状動脈や末梢動脈の動脈硬化又は血栓性狭窄病変の血行再建を図る経皮的レーザー冠状動脈形成術 (Percutaneous Transluminal Laser Coronary Angioplasty, 以下PTLCA) が盛んに検討されているが, いまだに安全に臨床応用できる段階には至っていない。その術式は現在三つの方法に大別できる。A. 目的病巣にレーザーを非接触的に直接照射し病巣を蒸散させ血行再建を図る方法 (Irradiation 法)。B. レーザーエネルギーを熱に変換する先端チップを目的病巣に接触させ同部位を焼灼し血行再建を図る方法 (Hot-Tip 法)。C. Hematoporphyrin Derivative (以下HpD) 等の光感受性物質とレーザー・酸素の相互作用で動脈硬化巣の退縮を図る光力学治療法 (Photodynamic Therapy, 以下PDT) である。ここではHpDを用いたPDTについて論述する。

動脈硬化巣へ集積性を有すると言われていた HpD を使用した PDT により安全に動脈硬化巣を退縮させ治療する可能性を検討した。昨年, 浅原等は動脈硬化家兎大動脈に外膜側より大気中でレーザーを照射することにより PDT の有効性を報告している²⁾³⁾。今回経皮経管的にレーザーを照射した場合の動脈硬化に対する PDT の可能性を検討するための側射用レーザーファイバー並びに接射用セラミックチップを開発, PDT を施行しその効果を評価した。

II. 対象及び方法

Balloon による内膜損傷及び 2% コレステロール食投与により家兎大動脈に動脈硬化を作成し, うち一部に 5 mg/kg の HpD を経静脈性に投与した H 群, 一方, 他の家兎に HpD を投与しなかった群を C 群とした。HpD 投与 24 時間後に両群家兎を開腹し大動脈を露出, その大動脈に外膜側より大気中で Argon-Dye レーザーを出力 200 mW で 10 分間照射した。両群とも照射終了直後及び 7 日後に屠殺した。次に別の H と C 両群においてその大動脈を軽く糸で結紮し, 人工的に狭窄病変を作成, 同部位に対し大腿動脈より挿入したセラミックチップを用い Argon-Dye レーザーを同条件で血管内から照射, その直後及び 2 日後に屠殺した。更に別の H と C 両群大動脈内膜に対しやはり大腿動脈より挿入した側射用チップから Argon-Dye レーザーを同条件で血管内から照射し, 照射直後及び 2 日後に屠

殺した。照射部位はホルマリン固定後HE染色及びElastic van Gieson染色(以下EVG染色)にて観察した。

Ⅲ. 成績

全ての家兎において、血管穿孔・攣縮は認めなかった。図1はC群で外膜側より照射し直後に屠殺した家兎のレーザー照射部大動脈内膜を示しているが、肥厚した内膜に存在する内皮細胞と内膜細胞に異常は見られなかった。

【図1】 C群家兎のレーザー照射部大動脈内膜の病理組織所見(HE染色)を示している。

図2はH群で外膜側より照射しその直後に屠殺した家兎であるが、レーザー照射部大動脈内膜では内膜細胞の核巨大化、内皮細胞の消失及び内膜表面への単核球・好酸球の遊走、血小板の凝集などが認められた。

【図2】 H群家兎のレーザー照射部大動脈内膜の病理組織所見(HE染色)を示している。

図3はC群で外膜側より照射、7日後に屠殺した家兎でレーザー照射部大動脈内膜を示しているが、肥厚した内膜に見られる内皮細胞と内膜細胞に異常は見られなかった。

【図3】 C群家兎の7日後のレーザー照射部大動脈内膜の病理組織所見(HE染色)を示している。

図4はH群で外膜側より照射、7日後に屠殺した家兎、レーザー照射部大動脈内膜であるが、血管腔は狭小化し上段の照射側と下段の非照射側を比較し見やすくしている。HE染色所見はごく一部で核濃縮像が見られる以外ほぼ全ての内皮細胞と内膜細胞が消失し、非照射部内膜に比し非薄化している。EVG染色にて観察すると、照射部内膜及び非照射部内膜に含まれるelastic fiberの数はほぼ同数で、両者は本来同程度に肥厚していたと推察されるが、照射部内膜は非照射部内膜に比しelastic fiberの密度が高く、非薄化している。以上の成績よりPDTにより動脈硬化巣内膜構成細胞が死滅し、同部位が退縮・非薄化したものと考えられた。

【図4】 H群家兎の7日後のレーザー照射部大動脈内膜の病理組織所見(左側がHE染色、右側がEVG染色)を示している。

図5はセラミックチップを用いた血管内照射の所見を示している。H群照射直後では外膜側より照射した時と同様に内膜細胞の核巨大化と内皮細胞の消失及び内膜表面への単核球の遊走、血小板の凝集等の所見が見られた。

【図5】 H群家兎の血管内レーザー照射部大動脈内膜の病理組織所見(HE染色)を示している。

図6はH群における血管内レーザー照射2日後における病理組織所見を示している。一部で核濃縮像が見られ、内膜細胞が粗な部分が観察される。内皮細胞は消失していた。

【図6】 H群家兎のレーザー照射部大動脈内膜の病理組織所見(HE染色)を示している。

図7はH群における血管内側射用チップを用いた照射直後の病理組織所見を示している。内膜細胞の核巨大化と内皮細胞の消失及び内膜表面への単核球の遊走、血小板の凝集等の所見を認めた。

【図7】 H群家兎における血管内側射用チップを使用しレーザー照射直後の大動脈内膜の病理組織所見(左側がHE染色, 右側がEVG染色)を示している。

図8はH群における血管内側射用チップを用い照射2日後の病理組織所見を示している。内膜は一部壊死し、脱落していた。

【図8】 H群家兎の2日後のレーザー照射部大動脈内膜の病理組織所見(HE染色)を示している。

Ⅳ. 考 案

照射法とホットチップ法は、周囲組織に対する熱の影響や特にPTLCAにおける血管穿孔を完全に避けることは困難と考えられる。そこでHpD・低エネルギーレーザー・酸素の相互作用であるPhotodynamic Effect⁴⁾により安全に動脈硬化巣を退縮させ治療するPDTの可能性を検討した。HpDは現在肺癌⁵⁾や胃癌のPDTに臨床応用されているが、その機序として細胞酸化作用が考えられている。HpDが動脈硬化巣内膜に集積し、かつその殺細胞機序が細胞酸化作用にあるなら、PDTにより動脈硬化巣内

膜構成細胞を死滅させ同部位の退縮を図ることが可能と考え本研究を施行した。H群では照射直後より内膜細胞の障害と内皮細胞の消失が認められ、それに対する組織反応として血小板の凝集や好酸球・単核球の遊走が見られた。肥厚した内膜はレーザー照射により正常内皮細胞や内膜細胞は全く観察されなかった。EVG染色にて観察すると照射側及び対側内膜に含まれる弾性繊維の数はほぼ同数で両者は元来同程度の肥厚を示していたと考えられたが、照射部内膜は対側内膜に比し菲薄化し、弾性繊維の密度が高くなっていた。これらの変化はC群やH群レーザー非照射部位では認められず、PDTにより動脈硬化巣を構成する細胞群が壊死し同部位が退縮したものと推察された。特に血管内の照射においてもその有効性が示唆され、本法が従来のバルーンによるPTCAに代わる冠動脈形成術に応用可能ではないかと観察された。

V. 結 語

HpDを用いたPDTにより家兎動脈硬化巣の退縮・治療が可能で、特に経皮経管的レーザー照射においても、安全なPDTの施行が可能であった。

参考文献

- 1) 住吉徹哉：経皮的冠動脈形成術（PTCA）循環器疾患の治療指針 1987; 25-29.
- 2) 浅原孝之 ほか：光感受性物質を用いたLaser Angioplastyの基礎的研究. 日本レーザー医学会誌 1988; 9(3), 61-64.
- 3) H. Nakajima, et al: Possibility of laser photodynamic therapy (PDT) for experimental atheroma in rabbits. Jpa. Circ. J. (suppl) 1988; 52, 761.
- 4) 中島 均 ほか：心臓血管レーザー形成術の基礎—冠動脈硬化病変に対する作用を中心に—；南江堂「心臓血管内視鏡・レーザー形成術」掲載予定
- 5) Yoshihiro Hayata, et al: Photoradiation Therapy with Hematoporphyrin Derivative in Early and Stage 1 Lung Cancer.