光力学的腫瘍治療に適する赤色・近赤外域発振レーザーの検討

Red and Near-Infrared Lasers for Photo-dynamic Therapy

後藤達美、林 俊治、中牟田浩典

Tatsumi Goto Toshiharu Hayashi Hironori Nakamuta

(株) 東芝 生産技術研究所

The significant advances are seen in the studies of photodynamic therapy (PDT), and the new photo-sensitizers coupled with a laser are also being developed actively.

For the clinical equipment of PDT, it will be very important to improve the performance in reliability, handling, and maintenance of lasers.

Here, the applicabilities of lasers to PDT are discussed in red and near-infrared wavelength region.

The new photo-sensitizers, such as PH-1126, chlorin e6, have higher laser absorption in longer wavelength, so they are suitable to the high performance lasers, such as Krypton laser, semiconductor laser, solid state lasers.

1. まえがき

最近、新しいレーザー医学応用として、実用化が有望と注目されているのが、光感受性物質を使った光力学的腫瘍治療法 (PDT: Photodynamic Therapy) である。まだ研究段階であるが、これまでに、HpDと色素レーザーあるいは金蒸気レーザー (~ 630nm) を使った研究が行われており、治療効果が実証されているが、実用化には、特にレーザー装置の操作・保守性が問題になってくる。

これに対し、最近、新しい光感受性物質として、波長 ~ 650nm に、HpD より約 10 倍強い光吸収率を持つ PH-1126 が開発され、この適用性が検討されている。レーザー光源としては、現在のところ、実用性から見てクリプトンレーザーが最適と考えられる。

また、今後新しい光感受性物質の開発も進むと思われるが、波長としては、生体組織内での透過性が良く深部の治療を可能とする、赤色 ~ 近赤外域が適する。これらに対応できる諸レーザーとして、他に、波長可変のアレキサンドライトレーザー、Ti:Al₂O₃ (サファイア) レーザー、半導体レーザーなどが対象となる。これらについて、その適用性を比較検討する。

2. レーザーの適合条件

表1は、これまでのPDT研究において試みら

れた、代表的な光感受性物質とレーザー光源との関係をまとめたものである。ヘマトポルフィリン系物質では、長年の有効性を実証する研究蓄積と、これに基づく諸改善により、ほぼ実用段階に手が届いているが、ここで大きな問題となるのは、レーザーの安定性、取扱い易さ、保守性である。

光感受性物質の吸収波長が630nmであるため、研究にはこれに適合するものとして、色素レーザー、金蒸気レーザー、He-Neレーザーなどを用いてきたが、臨床用とするには、総合的な適用性の見直しが必要になる。

色素レーザーでは、溶媒中の色素が劣化するので頻繁に交換を必要とし、また、励起用にSHG:YAGレーザー、アルゴンレーザー、エキシマレーザーなど別のレーザーも必要で装置構成が複雑となる。金蒸気レーザーでは、動作開始時に、管内に封じた金ペレットを1500℃程に加熱して蒸気化するので、最短でも30分程度のウォームアップ時間を要し、即応性に欠ける上に、蒸発物が管壁に付着して寿命が短いなどが欠点で使いにくい。He-Neレーザーでは、安定性は高いが

出力が低いので、必要な出力を得るのに大型となり使いにくい。

他には、これらに並ぶような性能のレーザーが、近い将来登場することはあまり期待ができないので、実際にはいずれかを選択することになる。一方、適合性には、連続動作(CW)かパルス動作かも、重要な検討条件になる。

これに対し、最近になり新しい光感受性物質の開発が活発化し、特にそこで注目されているのがクロロフィル系のフェオホルバイド誘導体(浜理薬品 PH-1126)とクロリンe6がある。前者は吸収波長が650nmであり、647nmのクリプトンレーザーが適合する。後者の吸収波長は670nmで、半導体レーザーが対象となるが、この短波長化技術は急速に進んでおり、前者への適合も考えられる。他には色素レーザーが対象となるが、その劣化は630nm域のものよりさらに大きく使いにくい。

いずれにしても、これらの優劣を判定する明確な客観的基準はなく、実用に際しての適合性は、光感受性物質とレーザーとを組み合わせた場合の

表1. 光感受性物質とレーザー光源との適合性

光感受性物質	吸収波長 (nm)	レーザー光源
ヘマトポルフィリン系		
・ HpD (ホトフィリンI)	630	<ul style="list-style-type: none"> 色素 - SHG YAG, アルゴン, エキシマ, レーザー励起 ・ 金蒸気 ・ He-Ne,
・ ホトフィリンII (ACC)	630	
・ HpDオリゴマー (生化学工業)	630	
・ 金属ポルフィリン誘導体, その他	(670)	
クロロフィル系		
・ フェオホルバイド誘導体 (浜理薬品: PH-1126)	650	・ クリプトン (半導体, SHG-YAG)
・ クロリンe6 (日本石油化学: NP. e6)	664	・ 色素 ? (半導体)

総合的性能により評価されることになる。

3. 諸レーザーの基本特性、特徴

これまでのPDT研究で、前述の630nm波長域レーザーについては、すでに諸特性の詳細が示されているのでここでは省略し、新しいクロロフィル系光感受性物質に適合する諸レーザーについて基本特性や特徴などを示す。

図1は、クリプトンレーザーの出力特性である。眼科分野ではコアギュレータとしてすでにアルゴンレーザーとともに実用されているものである。これは、通常の動作で青色から赤色の可視全域に多数の発振線を持つ、連続発振が可能なガスレーザーであるが、特に、丁度PH-1126の吸収波長に近い647nm線の出力が大きい。レーザー管の封入ガスをクリプトンに替えるだけで、アルゴンレーザーと同じように動作でき、出力はその主要線である488, 515nmの2分の1程度と低いが、装置の完成度はきわめて高い。¹⁾

つぎに、最近目ざましい進歩が見られる半導体レーザーについて、短波長化技術の開発状況を図

図1. クリプトンレーザーの出力特性¹⁾

図2. 半導体レーザーの短波長域発振化²⁾

2)に示す。現在、波長630nm台で出力数mWの常温動作が、開発段階として報告されているが、図のように、短波長になるほど台出力動作が難しくなり、現時点での製品は、670nm付近で5mWが最短波長、最大出力となっている。開発動向としてストライプ構造の改良などで、短波長化と同時に大出力化を図る試みが行われており、比較的早い時期に、これが実現すると予測される。²⁾

他には、1.32μm YAGレーザーの第2次高調波発生(SHG)で680nm付近のQ-swパルスレーザーも有望と思われる。一方、これも最近目ざましい結晶育成技術の改良により、赤色、赤外域で波長可変の連続発振動作もできるようになったTi:サファイアレーザーが注目される。しかし、これは680nmより短波長域動作は原理的に難しく、あまり期待はできないと思われる。

4. 適用性の検討

上述のレーザーに、このような波長域で動作する他のレーザーをいくつか加え、それらの特徴などを簡単にまとめ比較したものが、表2である。

今後さらに、新しい光感受性物質が開発されると仮定し、装置の完成度が高いものとして、ルビーレーザー、アレキサンドライトレーザーを挙げ

表2. 赤外・近赤外域発振諸レーザーの特徴

レーザー材料		波長 (nm)	出力 (W), 効率 (%)		備 考
気 体	He-Ne	633	~0.05	0.05	・連続発振 ・完成度高い
	クリプトン	799, 753 647, 676	0.1 1	0.01	・連続発振 ・専用機の開発, 完成度高い
	金蒸気	628	1	0.05	・パルス発振 (~20kHz) ・時間が長い, 短寿命
液 体	ローダミン6G	~650 (可変)	20	30	・連続, パルス発振 ・研究用光源として多様な開発
固 体	Cr:ルビー	694	50 (J/パルス)	1	・パルス発振 ・完成度高い
	Ti:サファイア	700~1000	17	30	・連続, パルス発振 ・ランプ励起, 吸収損失低減
	Cr:アレキサン ドライト	700~800 可変	100	3	・連続, パルス発振 ・材料の均質化, 大出力化
半導体	GaAlAs	750~840	10	40	・連続発振 ・アレイ構造で大出力化
	GaAlInP	640~	0.005	10	・連続発振 ・短波長化, 大出力化
他	自由電子	可変	レーザー動作確認		・連続発振 ・短波長化, 高効率化基礎研究
	非線形光学	波長変換		70%	・高周波発生 ・誘導ラマン, 周波数混合

た。自由電子レーザー (FEL) は、広い波長域で同調可能で、医学用として期待が大きいが、それまでにはまだ多くの基礎研究が必要である。

言うまでもなく、PDTにおいては光感受性物質の効果が優先するので、まず、これに適合する波長のレーザー開発を行うことが必要である。しかし、実用に際しては、装置の取扱い易さも重要な技術ポイントとなる。

研究開発は、範囲を限ってみると、必ずしも単調に進展するものではない。これを個々のレーザーについて考えると、その本質的な特性による性能上の限界があり、適用性の検討には、これを十分考慮した選別が重要となる。

簡便さにおいては半導体レーザーに勝るものはなく、また、他のレーザー装置技術から見ても、比較的長波長域に吸収のある新しい光感受性物質に対する期待は大きい。

5. あとがき

ここでは、数年先にPDTを臨床治療に供するとの前提において、諸レーザーの適用性を、現状の技術レベルをもとに検討してみた。また、装置構成としても、比較的小型で、手軽に扱える規模のものに限った。

今後、光感受性物質のみならず、レーザーの開発が進むなかで、画期的な技術展開があり、ここでの検討が軌道修正されることも願っている。

6. 参考文献

- 1) 根本俊雄、南正名、芳野俊彦 編
「最新光システム総合技術」(1987)
R & D プランニング, PP. 76-99
- 2) 波多腰玄一、植松豊
可視光半導体レーザー
「光学」第19巻 第6号 (1990)