PDT効果の深達度とレーザー光強度に関する研究-11

竹村 健、安田紀彦、中島 進¹、阪田 功²

北海道大学電子科学研究所、(1) 旭川医大手術部、(2) 東洋薄荷工業

Mechanism of Photodynamic Therapy(PDT): Study on Laser Light
Dose-Rate Effects

T. Takemura, N. Yasuda, S. Nakajima and I. Sakata

Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University

The threshold of sensitizer concentration and light dose rate for PDT effects have been examined on the basis of a chemical reaction. The examination revealed that there exists basically threshold of drug and light dose-rate effects in PDT. It was evident that the threshold of light dose-rate originates from the self-growth and repair of the tissues.

緒言

光物理化学的療法(PDT)において薬剤(増感剤)の濃度、光強度にあるしきい値が存在するかどうかに関する多くの研究がある。実際、腫瘍破壊は薬剤濃度と光強度の積であり、腫瘍損傷においてしきい値が薬剤および光強度の両方に存在する実験事実も報告されている。またin vivo PDTにおいてnecrosisの最大深達度がCWレーザーを用いるよりパルスレーザーを用いた方が相当に大きいという報告もなされてきている。もし上述の事柄が理論的、実際に正しいものであるならば、薬剤および励起光光源の適切な選択によって著しいPDTにおける効率の増大が期待できる。

結果、考察

通常PDTにおける光増感反応は図-1の機構に従って生成される一重項酸素による腫瘍の攻撃と考えられている(Type II機構)のでとりあえずその説を採用して議論を進める、即ち反応因子はしかしながら、現在までにPDTにおける薬剤、光強度効果の受け入れられる基礎的研究はなされていない。今回、我々はこの問題を解決するために

- (1) PDT効果に薬剤、光強度のしきい値が存在するか
- (2) しきい値とは何か、そのしきい値の原因は何か
- (3) もししきい値が存在するとすれば、PDTに最適な薬剤、励起光光源はどういうものか、についてやや詳細に検討した。

$[^1O_2^*]$ である。この一重項酸素の生成に関して、通常のPDTにおいては腫瘍表面におけるある程度光強度の大きいところを除いてしきい値なる物は存在しえない。

本研究において我々はPDT機構を化学反応に基づいて取り扱った。図-2に一重項酸素の生成後におけるPDT過程を概略的に示す。腫瘍細胞、組織、Aは光増感反応によって生成された一重項酸素と反応し酸素化された化合物群Bになる。このBは更に酸素化されて化合物群、Cになるのと、また一部は逆反応によってAに戻る。この逆反応の過程は生物学的にはいわゆる修復(repair)に相当する。ここで k_r は光化学反応の速度定数であり、 k_b は逆反応過程の速度定数である。Aは自己増殖する事も考えられるのでその反応速度定数を k_s とした。図-1, 2に基づくと、主な反応式はスキーム1に示すように書くことが出来る。またこれら反応式から癌腫瘍組織の生存率 A/A_0 は下

$$A/A_0 = \{C_1 \exp(r_1 t) + C_2 \exp(r_2 t)\} / (r_1 - r_2) \quad (T1)$$

$$C_1 = k' - k_1 - r_2, \quad C_2 = r_1 - k' + k_1,$$

これ以下の記号の関係式は図-2に示しておく。

またスキーム1および図-2の記号と(T1)における記号との関係は

$$k_1 = k_2 = k_r I_0 e^{[I]}, \quad k_3 = k_b, \quad k' = k_s$$

ここで、 k_1, k_2 が低下していった場合即、深部になるのに伴って光強度が低下していった場合における生存率 A/A_0 の時間経過を見てみよう。簡単なためと、よりdrasticな $k' = 0$ の自己増殖が無い場合を考えると A/A_0 は(T2)の様に書くことが出来る

$$A/A_0 = \{1/(1+R)\} \{1 + R \exp(r_2 - r_1)t\} \quad (T2)$$

(T2)におけるRはオーバーオールの前方向の速度定数と逆方向の速度定数との比を表し、Rの増加は正方向が逆方向に比して相当に速度の大きな事を示している。図-3はこのRの種々の値における腫瘍の生存率 A/A_0 が照射時間と共に如何に変わるかを示している。例えば $R=1$ 、正方向と逆方向の速度定数が等しい場合には照射時間をいくら長くしても生存率は0.5より低下しない。同様にRが比較的小さい場合には、いくら照射時間、即ち全照射光量を大きくしても生存率は無視できる程に小さくはならない。これが励起光照射速度におけるしきい値であ

る。換言すれば、しきい値は修復反応および自己増殖反応両方が存在することに起因する。したがって、ここでの議論は、ここで取り上げている逆反応(修復反応)や自己増殖反応と競争するような穏やかな反応の速度論の場合におけるものであることを断ておく。

ここで問題なのは単位時間当たりの光強度を如何に選ぶかである。ここで $[^1O_2^*]$ の時間依存性を見てみよう。図-4に(1)CW励起と(2)パルス励起における $[^1O_2^*]$ の時間依存性を示す。これから知られるように $[^1O_2^*]$ の極大値はほぼ1 μ sあたりの光量に依存する。

これは $[^1O_2^*]$ に関する速度式からも明らかのように $[^1O_2^*]$ の極大値は $[^1O_2^*]$ の寿命の間の励起光のエネルギーに比例する。それ故、例えば、通常のパルスレーザーの 1×10^{-4} mJ/10 nsと100 mWのCWレーザーではピーク強度は同じということになる。

図-5は6 mJ, 3 mJ, 1 mJ パルスレーザーと200 mWのCWレーザー(2×10^{-4} mJ/ μ sに相当)光がある物質(肉片)に照射した場合の表面からの深さp mmにおける光強度 I_0 を図示したものである。

ここで、この物質における光強度の減衰は

$$I_0 = I_0^0 \alpha A 10^{-\alpha p} \quad (T3)$$

と仮定した。ここで I_0^0 は照射光強度、 $\alpha(=1/p)$ は逆散乱光によるbuild-up factor、Aは定数、 α はこの物質の全 attenuation coefficientで $\alpha=0.2$ とした。ここで図-3で議論した励起光強度のし

きい値が、例えば図-5において $I_0/A=10^{-6}$ であるとするれば200 mW CWレーザーでは深達度数mm、1-10 mJ パルスレーザーでは拾数 mmの深達度となることを意味する。さらに結論的にいえば、薬剤および光励起用レーザーの適当な選択により、PDTにより2 cm程度までも深部の治療も可能なことを示唆している。この事は従来までの光物理化学療法がやや表層的な癌治療であったものが相当の深部迄の治療に適することをいみする。

次に増感剤濃度についての"しきい値"を考えてみよう。生体組織内に取り込まれた増感色素は短い時間範囲内では、組織内に固定されていると見做せる。光増感反応によって生成された $^1O_2^*$ はその寿命の間に約0.1 μ m移動出来る。即ち増感剤分子一個の周り(10^3 A)³にある腫瘍組織、細胞に光増感反応によって傷害を与えることができる可能性がある。換言すれば腫瘍を完全に消滅に導くためには

図-1 光物理化学療法(PDT)
における一重項酸素
生成反応機構の模式図

図-2 光物理化学療法(PDT)
における腫瘍組織破壊
反応機構の模式図

$$\frac{A}{A_0} = c_1 \cdot e^{r_1 t} + c_2 \cdot e^{r_2 t}$$

$$c_1 = \frac{k - r_2}{r_1 - r_2} > 0$$

$$c_2 = \frac{r_1 - k}{r_1 - r_2} > 0$$

$$r_1 = -\alpha + \sqrt{\alpha^2 - \beta}$$

$$r_2 = -\alpha - \sqrt{\alpha^2 - \beta}$$

$$\alpha = \frac{k_1 + k_{-1} + k_2 - k'}{2}$$

$$\beta = k_1 \cdot k_2 - k' \cdot (k_{-1} + k_2)$$

スキーム 1 光物理化学療法(PDT)
における腫瘍組織破壊
反応式

(1) CW excitation

$$\frac{d[T_1]}{dt} = I_0 \cdot k_T [T_1]$$

$$[T_1] = \frac{[T_1]}{k_T} (1 - e^{-k_T \cdot t})$$

$$[^1O_2^*] = \frac{k_{et}[T_1]_0[^3O_2^*]}{k_O + k_T} (1 - e^{-k_T \cdot t})$$

(2) Pulse excitation

$$\frac{d[^1O_2^*]}{dt} = k_{et} [T_1][^3O_2] \cdot k_O [^1O_2^*]$$

$$[^1O_2^*] = \frac{k_{et} [T_1]_0 [^3O_2]}{k_O + k_T} (e^{-k_T \cdot t} - e^{-k_O \cdot t})$$

図-4 光増感反応における一重項酸素生成時間依存性の模式図

図-3 PDTにおける正逆反応の比の関数としての腫瘍組織生存率の照時間依存性

図-5 PDTにおける治療効果深達度の励起光強度依存性

$(10^3 \text{ A})^3$ に増感分子は少なくとも一個は存在しなくてはならないことになる。これは約 10^{-6} M の濃度に相当する。この様に増感剤濃度についても 10^{-6} M (in vivo 実験における約 1 mg/kg という表現に対応) 付近に”しきい値”が在ることが解る。

文献

(1) Takemura, T., S. Nakajima, I. Sakata;
Proceedings of 5th International Photodynamic

Association Biennial Meeting (SPIE Vol. 2371/351-352), (1994).

(2) M. S. Patterson, et al; Photochem, Photobiol., 51, 343-349. (1990).

(3) T. Tsuchida, et al; Proc. Laser Med. Japan, 363-365, (1993).

(4) T. Okunaka, et al; T. IEE Japan, 114-C, 542-545, (1994).

(5) S. Mimura, private communication.