HpDとパルスレーザーによる移植腫瘍の治療効果

PHOTODYNAMIC EFFECTS OF AN EXCIMER DYE

LASER AND HpD IN MICE

西宮克明¹ 奥仲哲弥³ 會沢勝夫² 酒井治正³ 山田隆一¹
小中千守³ 加藤治文³ 早田義博³

Katsuaki Nishimiya¹, Tetsuya Okunaka³, Katsuo Aizawa²,
Harumasa Sakai³, Ryuichi Yamada¹, Chimori Konaka³,
Harubumi Kato³, Yoshihiro Hayata³

関東通信病院呼吸器科¹ Dept. of Respiratory Disease, The Kanto
Teishin Hospital,¹

東京医科大学 生理² Dept. of Physiorogy, Tokyo Medical College²

東京医科大学 外科³ Dept. of Surgery, Tokyo Medical College³

Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy is evolving as a local treatment for neoplastic disease. Generally argon dye or gold vapor lasers have been used as light sources. We employed an excimer dye laser in anticipation of greater effects. The BALB/C mice receiving i.v. injections of HpD in dose of 5 mg/kg body weight were used in this study. At first, the photodynamic effects of an argon dye laser and excimer dye laser were compared at the same energy in terms of the morphological changes in transplanted tumor of m-KSA cell in the following study. Next, to determine the best conditions for irradiation by the excimer dye laser, tumor-bearing mice were treated with different total doses (10, 30, 50 J/sq cm), dose rates (1, 3, 6 mJ/sq cm), and frequencies (5, 15, 30 hz) of light exposure. We obtained necrotic changes in the tumor at depths of up to only 4 mm on average using the argon dye laser (200 mw × 250 sec, 50 J/sq cm). On the contrary, tumoral necrosis at the depth of over 15 mm was obtained with the excimer dye laser (6 mJ/puls 5 hz 50 J/sq cm). Our results showed that the effects of excimer dye laser are related to total power dose and rate dose but not to frequency.

ヘマトポルフィリン誘導体 (HpD) とレーザーを用いた癌の診断治療は多くの報告がなされている¹⁾。今回診断治療効果の改善を目的に開発されたPULS波であるExcimer dye laserを使用して特にその治療効果につき基礎的実験を行なった。

【材料及び方法】Excimer dye laser 蛍光分光画像解析装置 (Fig. 1) を用い、625nm のPULS光を腫瘍に照射した。腫瘍はm-KSA CellをBALB/C Mouseに移植して作成した (Fig. 2)。

Eximer dye laserの照射効果の最適条件を求めるため①HpD投与の無い群 (control), HpD投与群での連続光 (Argon dye laser) と、Puls光 (Excimer dye laser) の治療効果の比較、②照射の総エネルギー (照射時間, Total Power 1, 10, 30, 50 J) を変化させる群③Frequency (Hz) を変化させる群 (5, 15, 30, 60 Hz/sec) ④1回当たりのエネルギーを変化させる群 (1~6 mJ/Puls) ⑤Frequencyを変化させた場合の腫瘍内温度変化 (1 mJ/puls 1~60 Hz) の測定、を施行した (Fig. 3)。

【結果】① HpD未投与群 (control) では腫瘍組織に変化を認めない。連続波であるArgon dye laser照射群では50 Jで腫瘍表面から4 mm, 200 Jで10 mmの深度まで、Pulse波であるExcimer dye laserでは50 J (6 mJ/Puls, 30 Hz) で、15 mmの腫瘍底までの組織変性をみとめた (Fig. 4)。② Power/Puls (1 mJ/Puls), Frequency (30 Hz) 一定の条件下では、総エネルギー (Total Joule数) 10, 30, 50 Jで腫瘍表面より約3 mm, 7 mm, 12 mmの組織変性をみとめた (Fig. 5)。③ Power/

Puls (3 mJ/Puls), 総エネルギー (Total Joule, 30 J) 一定の条件下では、Frequencyを、5, 15, 30 Hzと変化させてもその差は認められず、ほぼ同様に照射表面から約9 mmまでに組織変性をみとめた (Fig. 6)。④ Frequency (30 Hz), 総エネルギー (Total Joule 30 J) 一定で、Power/Pulsを1, 3, 6 mJ/Pulsと変化させると、それぞれ7 mm, 9 mm, 15 mm以上、の組織変性を認めた (Fig. 7) (①~④の結果 Fig. 8)。⑤ 腫瘍表面より5 mmに温度センサーを挿入して1 mJ/Puls, 1~60 HzでExmer dye laserを照射しても腫瘍内温度に変化を認めない。しかしファイバー先端より1 mmで直接センサーに照射するとその温度は、Frequencyが増すと上昇した (Fig. 9)。

【まとめ】 1. 同条件下での移植腫瘍に対するHpD・PDTの効果はExcimer dye laserはArgon dye laserの4倍の深達性をもちPuls波の有効性が示唆される。 2. Excimer aye laserによる抗腫瘍効果はTotal Jouleに比例し、Frequencyには殆ど依存せず、Power/Pulsとの相関が示唆された。 3. 今回の条件では腫瘍温度は上昇せず抗腫瘍効果は光化学反応によると考えられる²⁾。

【文献】 1) 西宮克明 他：ヘマトポルフィリン誘導体 (HpD) とレーザー光線による癌の診断、日本レーザー医学会誌 5 (3) : 197~202, 1985

2) 光化学治療のレーザー光線照射による腫瘍内温度変化、日本レーザー医学会誌 7 (3) : 23~24, 1987

Fig. 1

使用材料及び方法
使用腫瘍はBALB/c mouseにMISA細胞を10⁶個皮下に移植し、2週間後の腫瘍径約15mmとなった時にHpDを20mg/kgを腹腔より静注し、24時間後、Argon dye laser および、excimer dye laserを照射した。さらに、その24時間後、腫瘍を摘出し、過塩のH-E染色を行い組織標本としてその効果を比較した。

Fig. 2

照射条件 (a)	照射時間 (b)	照射エネルギー (c)	照射面積 (d)	照射回数 (e)
1	5	50	1.5	1
2	15	150	1.5	1
3	30	300	1.5	1
4	50	500	1.5	1
5	100	1000	1.5	1
6	150	1500	1.5	1
7	200	2000	1.5	1
8	300	3000	1.5	1
9	500	5000	1.5	1
10	1000	10000	1.5	1
11	1500	15000	1.5	1
12	2000	20000	1.5	1
13	3000	30000	1.5	1
14	5000	50000	1.5	1
15	10000	100000	1.5	1

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

Fig. 7

Effect of Excimer dye Laser with HpD

power/puls (mJ)	frequency (Hz)	total power (J)	number	depth of effect average (mm)
1	6	50	5	>15
2	6	30	50	>15
3	1	30	50	12
4	200mW X 250 (sec)	50	5	4
5	200mW X 1000 (sec)	200	5	10

4, 5: argon dye laser irradiation

Fig. 8

Fig. 9