肝癌の光力学的治療に関する基礎的研究

Photodynamic Therapy with Lipiodol-Pheophorbide a
Sensitization for Experimental Liver Cancer.

西脇由朗, 中村 達, 鈴木昌八, 阪口周吉*

仲里正孝, 今野光夫**, 山下 豊, 太田和義***

Y.Nishiwaki, S.Nakamura, S.Suzuki, S.Sakaguchi,

M.Nakazato, M.Konno, Y.Yamashita, K.Ohta

浜松医科大学第2外科*, 南方薬品**,

浜松ホトニクス***

To treat liver cancer with PDT, it is essential to accumulate much more photosensitizer in the tumor than in normal liver tissue. We succeeded in accumulating a sensitizer selectively in liver tumor by intraarterial administration of pheophorbide a dissolved in Lipiodol. With this technique and activation by 670 nm light of Nd-YAG dye laser, we produced severe PDT necrosis in liver tumor of the rat without damage of surrounding liver tissue.

〔はじめに〕

Hematoporphyrin 誘導体 (以下HPD) は静注すると腫瘍に集積するが, 肝にはそれ以上に集積し¹⁾ 光照射により正常肝も傷害を受ける²⁾。そのため光力学的治療 (以下PDT) の肝癌への応用は不可能であった。我々は肝動脈より注入したLipiodol (以下Lp) が肝癌に集積する³⁾ ことを利用して, 光感受性物質を腫瘍に選択的に集積せしめ, 肝癌に対するPDTの可能性について検討した。

〔実験1〕光感受性物質の体内分布

i) 材料と方法

光感受性物質としては porphyrin 環をもち, chlorophyll の誘導体で Lp に可溶な Pheophorbide a (以下 PPa) を使用した。PPa に Lp を加えて攪拌し, 5 mg/ml に調整した (以下 Lp-PPa)。Lp-PPa の吸収スペクトルは 410 nm と 670 nm にピークがあり, 630 nm が励起波長である HPD より組織深達性が良いと考えられた。コントロールとしてリン酸緩衝液に溶解した水溶性の PPa (5 mg/ml) を作製した。実験モデルとしては, 雄性 NZW 家兔の肝臓に VX2 腫瘍を移植して固形腫瘍を作製し, 移植後 14 日目に I 群は Lp-PPa を, II 群は水溶性 PPa を固有

図1 Lp-PPa 動注24時間後の肝臓のSoftex 写真：腫瘍（吉田肉腫）にLp が集積している。

肝動脈より注入し、Ⅲ群は水溶性 PPa を静脈投与し24時間後に屠殺して諸臓器を摘出した。PPa量はいずれも1 mg/kgとした。各臓器内の PPaの濃度は、臓器1.0 gを生食水でホモジナイズしメタノールで抽出して、670 nmでの吸光度を測定し、標準液の検量線により定量的に求めた。

Lp-PPaの腫瘍内集積はSoftex写真で確認した（図1）。

ii) 結 果

腫瘍内の PPa 濃度は動注した場合、Lp-PPaでは 95.1 ± 24.1 (平均 $\pm$ SE) $\mu\text{g/g}$ 、水溶性 PPa では $125.8 \pm 31.5 \mu\text{g/g}$ と高く、静注では $5.9 \pm 3.8 \mu\text{g/g}$ であった。一方、肝臓の PPa 濃度は動注ではいずれも低く、静注では $15.4 \pm 1.8 \mu\text{g/g}$ とかなりの集積を認めた ($p < 0.01$)。また Lp-PPa の動注では皮膚からは PPa は全く検出されなかったが、水溶性 PPa の動注、静注ではそれぞれ 1.1 ± 0.1 、 $2.5 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ 検出された（図2）。

〔実験2〕肝癌の PDT 効果

i) 材料と方法

雄性呑竜ラットの肝に吉田肉腫を移植し、7日目にⅠ群には Lipiodol のみを 0.1 ml/kg 動注し、Ⅱ群には何も処置せず、Ⅲ群には Lp-PPa、Ⅳ群には水溶性 PPa をそれぞれ 0.25 mg/kg 胃十二指腸動脈より固有肝動脈に注入し、24時間後にⅡ、Ⅲ、Ⅳ群に Nd-YAG Dye Laser を用い、670 nm で肝の表面より 200 joule/cm^2 照射した。その24時間後に屠殺し、組織学的に検討した。

図2 Pheophorbide a の体内分布 (24時間後)

ii) 結 果

Ⅰ群、Ⅱ群の腫瘍部には変化を認めず Lp のみあるいは Laser 照射のみでは腫瘍壊死は認めなかった。また、Ⅰ群では正常肝の部分に散在性の小さな壊死を認めた。Ⅲ群の腫瘍部は中心壊死が見られたが、70～80%の壊死を認めた。その周囲の正常肝には数層の細胞壊死を認めたのみであった。Ⅳ群の腫瘍部もⅢ群と同様にほとんど壊死になっていたが、正常肝の部分には変化を認めなかった。以上によりⅢ群の腫瘍壊死は PDT の効果と考えられた。

〔考 案〕

本法により肝癌への PDT 応用は可能となった。また、この手法は肝癌以外の癌治療にも応用が可能であり、Lp に可溶であれば他の光感受性物質も使用できると考える。また、PPa の人体に対する副作用については今後の課題であるが、Lp-PPa の動注は HPD の光力学的治療で問題となる皮膚過敏症の軽減に役立つと考えられる。

〔結 語〕

1. Lipiodol を carrier として、肝癌に選択的にかつ高濃度に光感受性物質 Pheophorbide a を集積させることができ、さらに皮膚への分布を減少させることができた。
2. Lp-PPa 少量動注とレーザー光の照射は正常肝をほとんど傷害せず、肝腫瘍のみに著明な壊死を生じさせた。

文 献

- 1) Gomer CJ, et al : Cancer Res. 39 : 146, 1979.
- 2) Pimstone NR, et al : Laser in Medicine and Surgery 357 : 60, 1982.
- 3) Iwai K, et al : Cancer Res. 44 : 2115, 1984.