Photodynamic Therapy の効率化に関する 基礎的検討

Basic examination of Photodynamic Therapy

今野秀次*, 神津照雄*, 荻野幸伸*, 山田英夫*, 坂口文秋*
磯野可一*, 大島郁也**, 桜井勝清***, 坂本和夫****

H. Konno, T. Kohzu, Y. Ogino, H. Yamada, B. Sakaguchi
K. Isono, I. Ohshima, K. Sakurai, K. Sakamoto

千葉大学第二外科*, 厚生連塩谷病院**,
生化学工業東京研究所***, SRL 研究部****

There are some problems about Photodynamic Therapy (PDT). Trying to resolve these problems, we performed the following experiments. In the first experiment, HpD or N-HpD were injected intravenously to the C3H mice which were transplanted with NFSa. And the strength of fluorescence in each internal organ of the mice was measured. In the group injected with N-HpD, there were stronger fluorescence in tumor tissue than those of HpD group. That means N-HpD has an ability to concentrate into tumor tissue better than that of HpD. This indicated its probability to be a new photosensitizer. In the second experiment, we studied about the effect of the intra-tumor irradiation method of PDT. With intra-tumor irradiation method, we found that the PDT effects deeper into the tumor than that with non-contact irradiation method.

Photodynamic Therapy (PDT) には、より優れた腫瘍集積性光感受性物質の開発と、より腫瘍深達性のある照射方法の確立が望まれている¹⁾。

(表1) は胃癌の PDT 後切除例 7 例の切除標本を用いて、PDT 後の癌遺残について組織学的に検討したものであるが、現在用いられている光感受性物質 HpD の腫瘍集積性が充分でないため腫瘍表面や辺縁に癌遺残を認め、またレーザーの組織透過性が浅いため腫瘍深部に癌遺残を認める症例がある。

また PDT においては、HpD の腫瘍選択性が不完

胃癌の PDT 後切除例

症例	年齢・性	内視鏡型	癌遺残
1	68 女	Ⅱ a 型	(-)
2	65 男	Ⅱ a	腺腫表面粘膜内
		Ⅱ c	潰瘍辺縁粘膜内
3	44 女	Ⅱ c + Ⅱ b	潰瘍辺縁粘膜内
4	54 男	Ⅱ c + Ⅲ	潰瘍辺縁粘膜下層
5	53 男	Ⅱ c + Ⅲ	潰瘍辺縁粘膜内、粘膜下層
6	44 男	Ⅱ c + Ⅲ	(-)
7	54 女	Borr. 2	潰瘍底部、辺縁固有筋層

表 1

全なため周囲正常組織の障害を認める症例がある。

(図1)は12°を中心とする3型食道癌のPDT施行前、施行後であるが、正常食道にも浅い全周性の潰瘍形成を認める。このような現時点におけるPDTの問題点を改善し、より効率的にPDTを施行することを目的として以下の実験を行った。

図1

〔実験1〕

in vitro で優れた腫瘍細胞集積性を示すN-HpD²⁾の新しい光感受性物質としての可能性を検討するために先ずN-HpDの腫瘍集積性について検討した。HpD, N-HpD 20 mg/kgをNF Sa 移植 C3 H マウスに、移植1週間後にそれぞれ静脈内投与し、経時的に、腫瘍、食道、胃、大腸、皮膚、血液を採取した後ホモジナイズし、Dervais-Pらの方法で抽出し、日立蛍光光度計650-10Sを用いて測定、比較検討した。

PDTにおいて、日光過敏症は最も高頻度に認められる合併症である。そこで初めにHpD, N-HpDの皮膚組織内濃度を検討した(表2)。

HpD, N-HpD の皮膚組織内濃度

表2

皮膚組織内濃度は、ほぼ同様の減少傾向を示し、

投与後8週ではほぼ投与前のレベルに戻っている。

次に血中濃度の推移を比較し、血中よりの排出速度を検討した(表3)。

HpD, N-HpD の血中濃度

表3

血中濃度は共に24時間以内に速やかに低下しており、両者間に濃度差は認められなかった。

消化管組織内濃度を比較し、PDTの標的となる正常組織に残存する光感受性物質の濃度を検討した(表4)。

HpD, N-HpD の消化管組織内濃度

表4

HpD群とN-HpD群の比較では、食道、胃、大腸ともに有意差を認めない。また各臓器ごとに比較すると、HpD, N-HpD共に、食道が胃、大腸に比べて低い濃度を示した。

以上より、正常組織ではHpDとN-HpDの濃度差は認められなかった。

次に腫瘍内濃度を検討した(表5)。グラフの実線に示すHpD投与群に対して、点線に示すN-HpD投与群が、24, 48, 72, 96時間後のいずれの時間に

においても、2%以下の危険率で常に高い濃度を示しており、従来のHpDに比べてN-HpDは腫瘍集積性が優れていることがわかった。

表 5

〔実験 2〕

優れた腫瘍集積性を示すN-HpDの殺腫瘍効果について検討すると共に、より腫瘍深達性のある照射方法として期待できる腫瘍内穿刺照射法を検討した。先ずNFSa 移植 C3H マウスに、腫瘍径1cmでHpD, N-HpDをそれぞれ5mg/kg投与し、24時間後にCOHERENT社製PRT-100を用いて波長630nm, 出力100, 250, 400mWで5分間、非接触照射法及び腫瘍内穿刺照射法にてPDT施行、照射後48時間後に腫瘍を摘出し、HE標本にて組織学的効果を判定した。

表 6

また腫瘍深部に対する温熱効果の有無を検討するために、タカラ・サーミスター・センサーを18G

針に装着し、センサー部を腫瘍表面より8mmに刺入、PDT開始後30分間の温度変化をタカラ・サーミスター・データK-722を用いて経時的に測定した(表6)。腫瘍深部の温度は照射条件を変えても最高で41.23℃に達したのみであり、腫瘍深部に対する温熱効果は期待し難いと思われた。

次に腫瘍内穿刺照射法について検討した。

(図2)はHpD投与250mW照射例であるが、rod刺入部及び浅層に癌遺残が認められる。他の条件でも同様の結果であった。

図 2

通常の前方向照射型rodでは穿入部周囲に癌遺残を認めることから、広拡散型接触rodによる穿刺照射法を検討した。

(図3)の上は通常の前方向照射型rodで、下は先端にニュー・セラミック・チップを装着した広拡散型接触rodである。

図 3

(図4)は広拡散型rodを用いたN-HpD投与250mW腫瘍内穿刺照射例である。PDT効果の及ぶ範囲

において、刺入部周囲及び浅層に癌遺残は認められず、他の照射条件でも同様であった。

図 4

また非接触照射法においても HpD 投与群と N-HpD 群における組織学的効果の差は認められなかった。

更に腫瘍表面から PDT 効果の認められる部分まで計測し、PDT の腫瘍深達性を検討した(表 7)。

PDT の腫瘍深達性

表 7

非接触照射群では HpD、N-HpD 共にほぼ同じ深達性であった。腫瘍内穿刺照射群では、出力 250mW の条件で N-HpD 群が深達性が優れる傾向が見られた。穿刺照射群を非接触照射群と比較すると、N-HpD 投与出力 250mW 群と出力 400mW 群が、非接触照射の全ての群に対し有意に深達性が優れていた。

考 按

教室では 1981 年より早期癌の根治及び進行癌の狭窄解除を目的として計 39 例に PDT を施行してきたが、局所再発や正常組織の破壊を認める症例も多く、その成績は必ずしも満足すべきものではな

い。PDT は選択的に癌組織を破壊するといわれているが^{3), 4)}、教室の、PDT 試験照射後に切除術施行した胃癌症例の検討では、腫瘍表面や辺縁、深部に癌遺残が認められ、また正常組織の障害も認めることから、現時点の PDT は、HpD の腫瘍選択性が不完全で、かつレーザーの腫瘍組織透過性が不十分であるために、選択的に癌組織を完全に破壊することが困難であると考えられた。

これらの問題点を改善するためには、より腫瘍選択性に優れた腫瘍集積性光感受性物質の検討及び、より腫瘍深部までの殺腫瘍効果を図る照射方法の検討が基礎的実験によって成されなければならない⁵⁾。

結 語

1. N-HpD は従来の HpD に比較して腫瘍集積性に優れ、新しい光感受性物質として有用である可能性が示唆された。
2. 腫瘍深部に対する温熱効果は期待し難いと思われた。
3. 広拡散型接触 rod を用いた腫瘍内穿刺照射法によって、より深部に対する PDT が可能になった。

文 献

- 1) 神津照雄ほか：光化学治療の問題点と対策，日本レーザー医学会誌，5:125-131, 1985
- 2) N. Miyoshi et al: Spectroscopic Study of Haematoporphyrin Oligomers in Tumour Tissue. Lasers in Medical science. 3:185-193, 1988
- 3) Dougherty, T. J. et al: Photoradiation Therapy for the Treatment of Malignant Tumors. Cancer Res. 38:2628-2635, 1978
- 4) 早田義博ほか：ヘマトポルフィリン誘導体およびアルゴン色素レーザー光線照射によるイヌ中心型肺癌での治療実験，医学のあゆみ，116:203-204, 1981
- 5) 今野秀次ほか：進行食道癌における PRT 療法の意義，日本レーザー医学会誌，6-3:143-146, 1986