



Antitumor effect of photodynamic therapy in mice using direct application of Photofrin dissolved in lidocaine jelly

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2010-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 村上, 浩雄 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1950

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 5 7 4 号	学位授与年月日	平成 22 年 3 月 15 日
氏 名	村 上 浩 雄		
論文題目	Antitumor effect of photodynamic therapy in mice using direct application of Photofrin dissolved in lidocaine jelly (マウスにおけるリドカインゼリー溶解フォトフリンの局所投与による光線力学療法の抗腫瘍効果)		

博士(医学) 村 上 浩 雄

論文題目

Antitumor effect of photodynamic therapy in mice using direct application of Photofrin dissolved in lidocaine jelly

(マウスにおけるリドカインゼリー溶解フォトフリンの局所投与による光線力学療法の抗腫瘍効果)

論文の内容の要旨

[はじめに]

光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) は腫瘍細胞を標的とした非侵襲的治療法である。PDT で用いる光増感剤であるフォトフリンは腫瘍細胞へ蓄積し特異的な波長の可視光線を照射することにより異型細胞や悪性腫瘍を破壊する。PDT は様々な腫瘍の治療に用いられているが、普及しているとはいえないのが現状である。

子宮頸部上皮内病変 (CIN) は生殖年齢女性に増加している。その治療法に円錐切除術が選択される頻度が高い。しかしながら円錐切除術は術後出血、頸管狭窄、早産、頸管無力症などのリスクを増加させる。一方、PDT は円錐切除術と比べ治療効果はほぼ同等と報告され、妊孕性に障害となるような合併症を起こさないにもかかわらず PDT が選択される頻度は少ない。その理由は、PDT に使用するフォトフリンが引き起こす光線過敏症という重篤な副作用に起因する。この光線過敏症管理のために長期の入院が必要となり、PDT の普及を妨げる原因となっている。従来の PDT ではフォトフリンが静脈投与されるため全身に循環し、代謝排泄されるまで長時間を要するために副作用を引き起こす。そこでフォトフリンを腫瘍局所へ浸透・拡散させ、全身投与による有害事象を軽減することを目的として血管拡張剤リドカインゼリーを併用した局所投与による PDT を考案し、その有効性についてマウスを用いた動物実験により検討した。

[対象と方法]

雌ヌードマウス BALB/c nu/nu (7~8 週令、18~20 g) の右背部皮下に HeLa 細胞 (0.1ml: 5×10^6 個) を移植し 9~12 日後、腫瘍径が約 6~8 mm へ腫大した担癌マウスを対象とした。PDT に用いるフォトフリンをリドカインゼリーに 0 mg/ml、10 mg/ml 及び 20 mg/ml の濃度でそれぞれ溶解し、腫瘍に隣接した皮膚に 6 mm 切開して腫瘍へ直接 1 ml/kg 投与した。そして薬剤投与 2 時間後 YAG-dye laser (630 nm、150 mW/cm²) を 100 J/cm² 照射した。またフォトフリン単剤局所投与後 PDT を行った群を対照とした。PDT 後 24 時間で摘出された腫瘍の組織標本を HE 染色し、薬剤塗布した腫瘍表面からの壊死の深度を測定した (n=6)。同様の担癌マウスにおいてリドカインゼリーに溶解したフォトフリン 10 mg/ml を投与し PDT を施行、その後腫瘍径を 5 日毎に 30 日間測定し腫瘍体積を算出して記録した。薬剤非投与群および光照射を行わない薬剤塗布のみの群についても同様に腫瘍体積を測定し抗腫瘍効果を検討した (n=5)。

[結果]

フォトフリン単剤局所投与群の場合、溶解濃度 10 mg/ml 群、20 mg/ml 群での腫瘍表面からの腫瘍壊死平均深度はそれぞれ 3.98 ± 0.92 mm、 4.01 ± 0.64 mm であった。一方、リドカインゼリーへ溶解し局所塗布した PDT 群では溶解濃度 10 mg/ml 群と 20 mg/ml 群で腫瘍壊死平均深度はそれぞれ 6.85 ± 1.01 mm、 5.61 ± 0.90 mm であった。フォトフリン溶解濃度 10 mg/ml 群においてフォトフリン

単剤局所投与群とリドカインゼリーに溶解したフォトフリン局所投与群間では壊死平均深度で有意差が認められた($p=0.03$)。溶解濃度 20 mg/ml においてフォトフリン単剤局所投与群とリドカインゼリーに溶解したフォトフリン局所投与群間では壊死平均深度で有意差が認められなかった。

リドカインゼリーに溶解したフォトフリンを局所塗布し、光照射した群では腫瘍体積は 30 日間抑制されていた。一方、薬剤非投与群および光照射の行わない薬剤塗布のみの群では 30 日後に腫瘍体積が約 10 倍へ増大した。リドカインゼリーに溶解したフォトフリンを局所塗布し光照射した群での 30 日後の腫瘍体積は約 2 倍の増加にとどまり抗腫瘍効果の持続が認められた。

[考察]

我々はリドカインに溶解したフォトフリンを腫瘍移植マウスに局所投与しレーザー照射後の抗腫瘍効果を検討した。その結果、リドカインを併用することによりフォトフリンが腫瘍へ浸透するということが明らかになった。

フォトフリン溶解濃度 10 mg/ml において 2 群間では壊死平均深度で有意差が認められたことから、血管拡張剤による抗腫瘍効果の増強が考えられた。一方、フォトフリン溶解濃度 20 mg/ml において壊死平均深度で有意差が認められなかった。フォトフリン濃度が高いほど励起光吸収も高くなるため 20 mg/ml 群において照射された光の透過性が低下し有意差が認められなかったと考えられた。以上よりリドカインゼリーに溶解したフォトフリン局所投与における至適濃度は 10 mg/ml であると考えられた。

長期的な腫瘍抑制効果について行った実験結果よりコントロールに比べリドカインゼリーに溶解したフォトフリンを用いた局所投与による PDT 群は有意に腫瘍抑制効果を認めた。リドカインゼリーに溶解したフォトフリンを局所投与した PDT は静脈投与による PDT と同様の抗腫瘍効果が得られることが示唆された。

HeLa 細胞を移植した腫瘍移植マウスにおいて、リドカインゼリーに溶解したフォトフリンの局所投与による PDT は腫瘍を有意に縮小させた。我々の開発した、リドカインを局所投与による PDT に併用することは新しい手法になるかもしれない。

[結論]

リドカインゼリーはフォトフリン局所投与による PDT の抗腫瘍効果を増強させた。

論文審査の結果の要旨

光線力学療法(以下 PDT)は非侵襲的悪性腫瘍治療法として臨床使用されているが、静脈投与されたフォトフリンは光線過敏症の原因となり、長期の入院が必要になり患者の QOL を損なう。子宮頸部上皮内病変 (CIN) は生殖年齢女性に増加しており、治療には円錐切除術が選択されることが多いが、術後出血、頸管狭窄、早産、頸管無力症などのリスクを増加させる。一方、PDT は円錐切除術に比べ治療効果は同等とされ、妊孕性にも影響しないにも拘わらず、PDT の副作用である光線過敏症のために、PDT が選択されることは少ない。入院(遮光)を短くし、QOL を落とさないフォトフリンの新しい投与法の開発が急務であった。

そこで申請者は担癌マウスを用い血管拡張作用を有するリドカインゼリーにフォトフリン (0 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml) を溶解し、その局所投与による PDT の抗腫瘍効果を検討した。雌ヌードマ

ウス皮下にHeLa細胞を移植し、腫瘍径が6-8 mmの時点で被覆上皮を切開、リドカインゼリー溶解フォトフリン (1 ml/kg) を直接塗布した。2 時間後、波長 630 nm の YAG-dye laser を用い照射エネルギー100 J/cm² でレーザー光を照射した。抗腫瘍効果は、照射後 24 時間での腫瘍壊死深達度により、また照射後 5 日毎に 30 日までの腫瘍体積を検討した。フォトフリン濃度 10 mg/ml のリドカインゼリーでは PDT により腫瘍の大部分に壊死を認め、コントロール群と比較して壊死平均深度で有意差を認めた。また、リドカインゼリー溶解フォトフリンでの PDT により腫瘍体積の増大はコントロールと比較し有意に抑制された。

以上の結果より、申請者はリドカインゼリー溶解フォトフリンの局所投与による PDT は強い抗腫瘍効果を有し、全身投与による副作用を解消する有効な治療法であることを明らかにした。

審査委員会では、血管拡張薬とフォトフリンの混合局所投与による抗腫瘍効果の増強は新規性があり、臨床応用の可能性が高いことを高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	橋本 賢二		
	副査	梅村 和夫	副査	中村 利夫