



Experimental Study of Intra-abdominal Photodynamic Therapy

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 昌八 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1339

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	医博論第 6 2 号	学位授与年月日	平成 元年 2 月 3 日
氏 名	鈴 木 昌 八		
論文題目	Experimental Study of Intra-abdominal Photodynamic Therapy (光線力学的治療法の腹腔内応用に関する基礎的研究)		

Experimental Study of Intra-abdominal Photodynamic Therapy (光線力学的治療法の腹腔内応用に関する基礎的研究)

論文の内容の要旨

I. はじめに

腫瘍親和性光感受性物質とレーザー照射による光線力学的治療法(以下PDT)の腹腔内病変への応用に関する報告はほとんどない。そこで、ラットを用いて、大動脈周囲正常組織及び移植腫瘍へのPDTの影響とその治療効果を基礎的に検討した。

II. 実験1: 正常組織に対する影響の検討

1) 対象と方法: ヘマトポルフィリン誘導体(以下HPD)を5mg/kg静注後48時間目に傍大動脈領域にスポット径1cm²、出力80mW/cm²の条件でアルゴン色素レーザー(628nm)を照射し、次の4群を作成した。I群はHPD非投与・100J/cm²照射群、II、III、IV群はHPD投与群で照射量はそれぞれ100、75、50J/cm²とした。経時的に照射部の大血管・筋肉・神経を組織学的に観察し、Videoplanを用いて被照射血管の内皮細胞の密度を計測した。

2) 結果: HPD非投与群では経過中に血管壁の変性・壊死はなかったが、3日目に下大静脈の内皮細胞がやや増加した。HPD投与群では、照射後早期に照射部に一致して大動脈・下大静脈の内皮細胞が消失したが、血栓形成はなく、血管壁に穿孔や壊死はみられなかった。3日目には照射部周辺から内皮細胞の再生が観察され、5日目には照射部にも内皮細胞の増生は著明となり、完全に修復された。すべての群で被照射部の筋肉と神経には組織学的にPDTによる損傷を認めなかった。内皮細胞密度はHPD投与群のみが照射後早期に減少したが、5日目にはすべての群で照射前値を上回り、組織学的修復過程と一致した。密度変化の大きさは照射量に依存していた。その結果80mW/cm²、100J/cm²照射では正常組織に重大な傷害を起こさず、安全であると判明した。

III. 実験2: 移植腫瘍に対する治療効果の検討

1) 対象と方法: 後腹膜傍大動脈領域にWalker腫瘍を移植し、予備実験として、HPD投与のみ、あるいはレーザー照射のみを行い、組織学的に観察したが、腫瘍にはなんら変化はなかった。このため無処置群T-1群、HPD投与後100J/cm²照射群をT-2群とした。移植後4日目にHPDを5mg/kg静注し、6日目にPDTを施行した。照射部表面の温度測定と照射1日目の組織学的検討及び生存期間を比較した。移植6日目の平均腫瘍径は、T-1、T-2群間で有意差はなかった。

2) 結果: 照射部の表面温度は開腹下最高35℃となったが、温熱効果はなかった。T-2群の腫瘍は照射後1日目には広範な壊死をきたし、腫瘍内新生血管も壊死に陥っていた。腫瘍移植後の平均生存期間はT-1群で18.3±4.5(Mean±SD)日、T-2群では27.8±11.4日で、有意差を認めた(P<0.05)。

IV. 考察

PDTを腹腔内に応用するには、照射範囲内の正常組織に傷害を起こさないことが必要である。大血管に対するPDTの影響は不明であったが、本研究で初めて照射後早期に内皮細胞のみが特異的に消失するが、5日目には完全に再生されることが明らかとなった。また筋肉及び神経にも組織学的に傷害を与えなかった。一方移植した腫瘍のみを選択的に壊死させ、生存期間が延長したことから腹腔内PDTの安全性と有効性が確認できた。PDTの殺細胞効果の機序として、活性酸素による酸化作用が考えられているが、腫瘍内新生血管壊死による血流障害もその一因であった。

V. 結論

HPDを用いた腹腔内PDTの効果は光化学反応及び血流障害によるものであり、正常組織に重大な傷害を与えず、補助的癌治療法として有効かつ臨床応用の可能性がある。

論文審査の結果の要旨

レーザーを利用した腫瘍の治療法は2つに大別される。1つはレーザーの高エネルギー光束を用いて腫瘍を焼灼昇華する方法である。他の1つは本論文が取り扱ったレーザーの波長の単一性を利用したものであり、腫瘍親和性光感受性物質Hematoporphyrin誘導体 (HPD) を用い、これの最適励起波長のレーザー照射により腫瘍細胞を壊死させるもので、この治療法は photodynamic therapy (PDT) と呼ばれている。PDTは現在、肺癌や膀胱癌等の治療に内視鏡的に臨床応用されている。

本論文ではPDTを肺癌を含めた消化器癌の術中に応用することを第一義的に考え、未着手の開腹、腹腔内利用につきラットを用いて動物実験を行った。肺癌の5年生存率は低く、特に後腹膜からの再発に留意する必要がある。補助療法として術中放射線療法もあるが、照射被曝及び施設の制約が考えられ、これを将来PDTで行うことを目標にした。この部位は大血管を含む領域であり、高出力レーザー照射では仮性動脈瘤が生じる危険がある。このためPDTが正常組織に傷害を与えることのないようレーザーを低出力で用いる必要がある。

実験にはアルゴン色素(ローダミンB)レーザー(628nm)を出力80mW/cm²が用いられた。最初に正常組織に対する影響を検討した。HPD非投与、投与及び照射量により4群に分け、経時的に大血管、筋肉、神経を組織学的に観察し、血管の内皮細胞の密度も計測した。その結果HPD投与群では照射後早期に大動脈、下大静脈の内皮細胞が消失したが5日目には完全に修復された。経過中血管壁に穿孔や壊死はなく、血栓形成もなかった。また筋肉と神経には組織学的損傷は認められなかった。その結果80mW/cm²、100J/cm²照射では正常組織は安全であることを確認した。

Walker 腫瘍を後腹膜傍大動脈領域に移植し、無処置群とHPD+レーザー処置群の比較を生存期間と組織とについて行った。その結果、生存期間に有意差を認めた。また処置群の腫瘍は照射後1日目に広範な壊死を来し、腫瘍内新生血管も壊死に陥っていた。この結果PDTの対腫瘍殺細胞効果の機序として、従来の活性酸素による酸化作用に加えて、腫瘍内新生血管壊死による血流傷害も関与することを示した。

以上、腹腔内PDTで正常組織に重大な傷害を与えず、殺癌細胞効果を与える条件を見だし、将来進行癌の術中及び再発転移巣に対する補助的な癌治療法として臨床に応用される可能性を示した。

申請者による以上の結果の発表に際し、審査員より以下の質疑がなされた。

- 1) PDTの作用機序について
- 2) レーザー照射までの時間設定と照射時間の決定について
- 3) スポット径の大きさと腫瘍の再発について
- 4) PDTの治療対象疾患について
- 5) 血管の内皮細胞のみ特異的に傷害を受ける理由について
- 6) レーザー出力を少し上げ、hyperthermiaを兼ねてPDTを行わせる場合の利点と欠点について
- 7) 今後の臨床応用する場合の工夫について

以上の質問に対する申請者の回答は正しく、発表内容も学位授与に値する十分な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	神田	洋三	
	副査	教授	金子	昌生	副査 教授 白澤 春之
	副査	助教授	馬場	正三	副査 助教授 森田 豊彦