HamaMed-Repository

浜松医科大学学術機関リポジトリ

浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Evaluation of the effects of photodynamic therapy with phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 西脇, 雅子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1592

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　３１５号	学位授与年月日	平成１２年　１月　７日
氏　　名	西　脇　雅　子		
論文題目	Evaluation of the effects of photodynamic therapy with phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy (^{31}P 核磁気共鳴スペクトルによる光線力学的治療の治療効果の評価)		

博士(医学)　西　脇　雅　子

論文題目

Evaluation of the effects of photodynamic therapy with phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy.
(^{31}P核磁気共鳴スペクトルによる光線力学的治療の治療効果の評価)

論　文　の　内　容　の　要　旨

〔はじめに〕

癌に対する光線力学的治療(Photodynamic Therapy ; PDT)は、予め光感受性物質を患者に投与しレーザー光を腫瘍部に照射することによって化学的に殺腫瘍細胞効果を導く治療法である。^{31}P核磁気共鳴スペクトル(^{31}P MRS)は、非侵襲的にin vivoおよびin situで個々の物質を同時に観測、定量化することが可能な分光学的手法である。これまでもPDTに対する腫瘍の反応を調べる目的でPDT後の代謝の変化を^{31}P MRSで捕えた研究は散見されており、PDT直後のATPの減少と無機リン(Pi)の増加等が報告されている。これらの研究によってPDT後早期の腫瘍の高エネルギーリン化合物の変化は明確になってきたが、この変化と治療効果との関係を検討している報告はない。

本研究ではPDT治療後28日目までという長期間にわたって^{31}P MRSの経時的測定と腫瘍の状態の観察を行うことにより、治療後早期の代謝の変化から非侵襲的に治療効果を予測しうるかどうか、また治療後消失した腫瘍が再発してくる時には、その過程での代謝物質の変動から再発を判定しうるかどうかについて検討した。

〔材料ならびに方法〕

雌のBALB／c　ヌードマウス(8－10週齢)の背部皮内にヒト子宮頚癌由来のHcLa細胞5×10^6を移植し、腫瘍の直径が約10mmに達した時PDTを施行した。光感受性物質は、水溶性で体内代謝の早いクロリン系のATX－S10(東洋薄荷工業)を用いた。光源は、波長可変型のYAG－OPOレーザー(浜松ホトニクス)を用い、ATX－S10 25mg／kgの腹腔内投与2時間後に、腫瘍に対し多方向から670nmのレーザー光を合計50Jもしくは100Jずつ照射した。^{31}P MRSは6.4テスラのJEOL GSX 270WB(日本電子)を用い、表面コイルを腫瘍部に装着して、同一マウスで治療直前、及び治療後1、3、7、14、21、28日目に測定した。治療効果は28日目に腫瘍部の病理組織像で確認した。この実験系ではPDTは20匹に行い、コントロール群としてはATX－S10投与のみ群(5匹)、レーザー照射のみ群(4匹)、未治療群(4匹)を設定した。

次に、上記の実験より治療効果の判定が可能と考えられた治療後1日目の^{31}P MRSがどのような病理所見を反映しているのかを、別に設けた8匹において検討した。

〔結果〕

PDTを施行した20匹の治療効果は、4匹が完全治癒(CR群)、8匹が7日目までに肉眼的に一旦腫瘍が消失し10日以降に再発(RECUR群)、残り8匹が腫瘍の縮小のみ認めた不完全治癒(PR群)であった。各群の^{31}P MRSを解析し、治療効果の評価および再発の判定について下記の結果を得た。

1．治療効果の評価

全例でPDT後1日目にATPの減少とPiの増加を認めた。しかしその量は治療効果により異なり、CR群及びRECUR群ではほとんどATPが消失しているのに対し、PR群では必ずいくらかの量のATPの残存を認

めた。この現象を定量的に分析するため求めたβATP／総リン量(total P)比はPDT後１日目でPR群2.45±0.93(平均±標準偏差)、CR群0.64±0.29%、RECUR群0.67±0.30%であり、この比によってPR群がCR群及びRECUR群から区別された($p<0.0008$)。そして１日目の^{31}P MRSと病理とを比較した結果、ATPが消失している場合には腫瘍内にHeLa細胞の残存は認められないが、ATPが残っている場合には治療後生き残ったHeLa細胞が認められた。以上より、今回のATX－S10 PDTでは、PR群で１日目に認められるATPは治療後残存した腫瘍部分に由来するものであることがわかった。

２．再発の判定

再発の判定についての検討ではCR群とRECUR群において28日目までの^{31}P MRSの経時的変化を比較検討した結果、HeLa腫瘍が再発する時には治療後一旦1.0以下となったリン酸モノエステル(PME)／Pi比が、再び1.0以上になることがわかった。RECUR群中の２匹では、肉眼的に腫瘍の再発を認められない時期にすでにPME／Pi比が1.0以上となっており、その後に腫瘍の増大を認めた。

〔考察〕

表面コイルを用いて測定した^{31}P MRSにより、同一マウスの腫瘍でPDT後の生体内におけるリン化合物の動態を経時的に捕えることができた。ATX－S10とYAG－OPOレーザーを用いた今回のPDTでも１日目には、これまでPhotofrin PDTなどで報告されてきた現象と同様にATPの減少とPiの増大が認められた。そしてこの物質動態の定量的分析から、客観的に治療効果の予測が可能であることが示唆された。つまり、治療後１日目にβATP／total P比によって治療不十分な例が判別され、これは病理像との比較より、測定領域内における残存した腫瘍の生細胞の存在を^{31}P MRSによって捕えることができたためと考えられた。次に再発の判定については、PME／Pi比の変動を追うことで可能であることがわかった。これは、活動性の高いHeLa腫瘍では特徴的にPME／Pi比が1.0以上であるというHeLa腫瘍の^{31}P MRS上の特徴を治療部で追跡できたことに基づくと考えられた。また肉眼的に再発の有無を判断できない段階で、再発を予測しうる可能性も示唆された。

〔結語〕

^{31}P MRSはPDTの治療効果の評価に非侵襲的で有用な方法である。

論文審査の結果の要旨

近年新しいガン治療法として注目されている光線力学的療法(photodynamic therapy以下PDT)は、光感受性薬剤と光(レーザー光)の相互作用により、ガンを破壊・死滅させる治療法であるが、その治療効果の判定はガン組織の壊死脱落によらねばならない。申請者は、PDT後早期に非侵襲でPDTの効果、ガンの残存や再発の有無を判定する方法を確立するために、^{31}P核磁気共鳴スペクトルによりPDTの治療効果を評価した。

BALB／cヌードマウス(雌性、８－10週齢)の背部皮内にヒト子宮頸癌由来のHeLa細胞を移植し、腫瘍径が約10mmになった時点でPDTを行った。光感受性薬剤は水溶性で代謝の早いATX－S10を用い、25mg／kgを腹腔内に投与し、２時間後YAG－OPOレーザー光を癌組織にまんべんなく当たるように13方向より照射(照射エネルギー50Jと100J)した。評価には6.36テスラの核磁気共鳴装置を用い13×９mmのサーフェスコイルを腫瘍表面に装着して、治療前、治療後１、３、７、14、21、28日目に測定し、28日目に

治療効果は病理組織学的に確認した。実験には未治療群4匹、レーザー照射のみ群4匹、ATX－S10投与のみ群5匹、PDT群20匹を用い、それぞれを比較検討した。

PDTを行った20匹の治療効果は、完全治癒(CR群)4匹、再発群8匹、不完全治癒(PR群)8匹であった。核磁気共鳴スペクトルでは、PDT後1日目に全例でATPの減少とPiの増加を認めたが、その量は治療効果により異なっており、CR群、再発群ではほとんどATPが消失していたが、PR群ではATPが残存していた。この現象を定量的に解析するために、βATP／総リン量を求めたところPR群では2.5±0.9と高く、CR群では0.6±0.3、再発群では0.7±0.3であり、PR群とCR群及び再発群は区別できた($p<0.001$)。また、ATPが消失している場合は、HeLa細胞の残存は認められないが、ATPが残っている場合は治療後にも生き残ったHeLa細胞の残存が認められ、ATX－S10－PDTでは、1日目に認められるATPは腫瘍の残存に由来すると考えられた。

再発の判定では、治療後一旦1.0以下となったリン酸モノエステル／Pi比が、再び1.0以上になることが判った。

以上の結果から、核磁気共鳴スペクトルは、ATX－S10－PDTにおいて、治療後早期に非侵襲で治療効果、腫瘍の残存、再発の有無などを評価しうる有用な方法であると結論された。審査委員会は、本法で腫瘍の再発が予想できる点を高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

1）核磁気共鳴スペクトルでは、腫瘍のどこを測ったのか
2）サーフェイスコイルを楕円形にした理由
3）移植したHeLa細胞は悪性腫瘍の特徴があるのか
4）計測したスペクトルのピークとすそ野の意味するものは
5）縦軸は何を表しているのか
6）測定範囲においてシグナル強度は定量的であるか
7）不完全治癒の時、周囲に土手状に腫瘍が増殖してくるのは何故か
8）治療効果の判定が、βATP／PiよりβATP／総リン量の方が適切であると考えた理由
9）ATX－S10－PDTは虚血によると思われるが、結紮などの虚血と差があるか
10）照射した光の量と効果に相関があったか
11）再発は触診で確認できるか
12）表面照射でPDTの効果はどこまであるか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文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　寺川　進　副査　馬場　聡