

## 最近の技術から

# 光パラメトリック発振器の光化学治療への応用

鈴木 英夫\*・平野 達\*\*

\* 浜松ホトニクス(株)中央研究所 〒434 浜北市平口 5000

\*\* 浜松ホトニクス(株)光化学プロジェクト 〒431-31 浜松市常光町 812

## 1. はじめに

癌の治療にレーザーを利用する方法として、光化学治療 (photodynamic therapy, PDT) がある<sup>1)</sup>。光線力学的治療と呼ぶこともある。この方法は具体的には以下のように行う。癌患者にあらかじめヘマトポルフィリン誘導体 (hematoporphyrin derivative, HpD) という光感受性物質を静脈注射する。2~3日おくと HpD が正常細胞からは抜け出て癌細胞にだけ残留するようになる。この状態で、エキシマ励起の色素レーザーから得られる波長 630 nm, エネルギー 6 mJ, パルス幅 10 ns, 繰返し 20~80 Hz のパルス光をファイバーで患部まで導光し、累積エネルギーが 60~100 J/cm<sup>2</sup> 程度になるように照射して、癌細胞だけを選択的に壊死させてしまう。現在はレーザー光が組織表面から深達する距離が 10 mm 程度なので、肺、食道、胃、子宮頸部等の早期癌に対して効果を発揮しており、80~95%という治療率が報告されている<sup>2)</sup>。

一方、診断については、HpD に 405 nm の光を照射すると 630~690 nm の2峰性蛍光を発する特性を利用して、この蛍光をポリクロメーターと高感度の SIT カメラで撮像処理することにより、腫瘍部位を検出する研究が進められている<sup>3)</sup>。

しかし PDT が将来広く普及するには、エキシマ色素レーザーに代わる小型で保守性に優れたレーザーの登場が望まれる。次世代の PDT 光源として光パラメトリック発振器 (optical parametric oscillator, OPO) を利用する動きが進められているので報告する。

## 2. PDT の原理

光感受性物質として使われる HpD は20数種類のポルフィリンの混合体である塩酸ヘマトポルフィリンを硫酸と酢酸で pH 7.4 に調整したものである。HpD 中の有効成分を抽出したジヘマトポルフィリンエーテル/エステル (dihematoporphyrin ether/ester, DHE)<sup>4)</sup> が用

いられる治療も多くなってきている。HpD は正常組織に比べ腫瘍組織に強い親和性をもっており癌細胞に多く取り込まれ、しかも細胞の代謝を司るミトコンドリアに多く集積する特性をもっている。波長 630 nm の光を照射すると励起一重項状態 (S<sub>1</sub>) から無放射項間交差で励起三重項状態 (T<sub>1</sub>) に遷移して燐光を発して基底状態へもどる。この T<sub>1</sub> 状態の HpD によって媒質中の酸素を一重項酸素に励起して、これが活性酸素として癌細胞に作用し変性壊死させる。

一方 405 nm の光で照射すると 600~700 nm の蛍光を発する。この蛍光をとらえることにより癌細胞の位置と広がり診断することができる。

以上からわかるように、レーザーの熱エネルギーによる癌細胞の破壊とは全く原理が異なる。PDT ではレーザーの出力は低く済むので、正常組織への熱的影響は少ない。

## 3. BBO 結晶を用いた OPO と PDT への応用

OPO は、強力なレーザーエネルギーで非線形光学結晶を励起した際、結晶内の電子が非線形振動することによって波長変換が起きる過程を利用している<sup>5)</sup>。条件が揃うと色素レーザーに比べて格段に広い範囲で波長を連続的に同調することができる。数多くの非線形光学結晶が OPO に使われてきたが、現時点では近紫外から可視、近赤外を同調できる点で BBO ( $\beta$ -barium borate,  $\beta$ -BaB<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) が有望視されている<sup>6)</sup>。

BBO 結晶を Nd:YAG レーザーの第3高調波 355 nm で励起した際の OPO の発振エネルギーを図1に示す。励起光のエネルギーは 60 mJ, パルス幅 6 ns, 繰返し 10 Hz である。発振波長域は 410~2550 nm で可視域の変換効率は約 15%, パルス幅は約 5 ns である。診断に必要な波長域 400~410 nm のエネルギーは 0.1 mJ 以上が得られた(図2)。波長選択は BBO 結晶を回転することによって行うが、極めて広い範囲で波長チェ

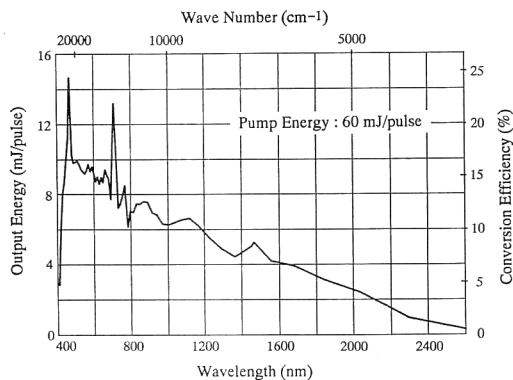


図 1 BBO 結晶を用いた OPO の出力エネルギー (励起波長 355 nm)

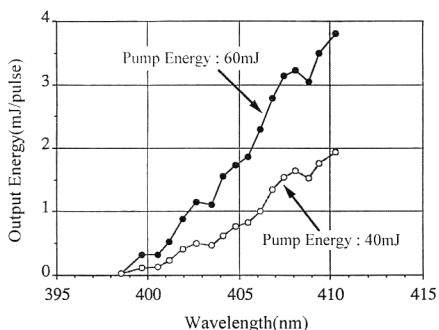


図 2 OPO の 400 nm 付近の出力エネルギー

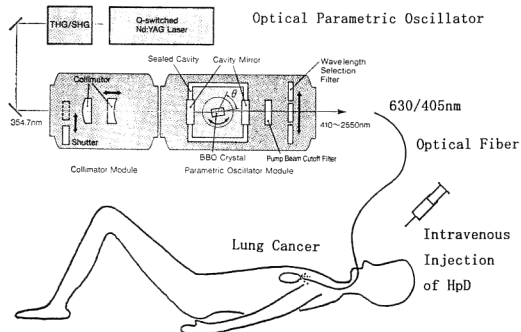


図 3 OPO を用いた PDT の例

ニングが可能である。

PDT の場合、治療時間を短縮するために繰り返しを上げる必要があるが、筆者らが 30 Hz で動作させた場合でも、60 mJ の励起エネルギーで 630~680 nm で 7~8 mJ が得られた。このように OPO を用いることにより、一台で診断と治療に適した二つの波長のレーザー光が BBO 結晶を回転させるだけで得られることがわかる (図 3)。エキシマ色素レーザーでは発振波長はほぼ固定してしまうが、OPO は波長可変域が広いので、この特性を利用して HpD とは光吸収波長の異なるフェオフォルバイド a や PH-1126 といった他の光感受性物質の

PDT における効果を容易に調べられるなど基礎的な研究にも応用できる。

#### 4. ま と め

ともすれば「癌は恐くない」「癌は征服された」というような論調が聞かれるが、癌は現在でもなお極めて深刻な病気であり、本人、家族をいやおうなしに恐怖のどん底へ突き落とす。不調を訴えた時はすでに進行癌に移行していることもある。たとえ早期に発見されても臓器の摘出によって治療することになれば、患者に掛かる肉体的、精神的、経済的負担は計り知れないものがある。この点、PDT は光化学反応によって癌細胞を選択的に破壊するので摘出せずに済み、出血も少なく、無麻酔で行える場合もあり患者の負担は大幅に軽減される。子宮頸癌は早期癌といえども子宮摘出するわけだが、PDT ではその必要がなくなり PDT 後、妊娠・出産した例もある<sup>7)</sup>。光感受性物質についても人体に害が少なく、またより長波長側で効果があるようなものが研究されており、この点でも波長可変レーザーは威力を発揮している<sup>8)</sup>。元どおりの健康な状態に回復させる癌治療としてこの方面において今後一層研究が進展することが期待される。

#### 文 献

- 1) 加藤治文, 山本秀樹, 日吉利光: “光感受性物質によるガン治療効果”, *O plus E*, No. 160 (1993) 83.
- 2) 古瀬清行, 児玉長久, 久保田肇, 福岡正博, 楠 洋子, 瀧藤伸英, 三村征二郎, 一居 誠, 宝来 威, 中村慎一郎, 和田洋巳, 青木 稔, 谷村 弘, 永井祐吾, 早田義博: “エキシマ色素レーザー (PDT EDL-1) を用い, PHE (Photofrin II) を併用した早期肺癌, 胃癌, 食道癌に対する Photodynamic Therapy (PDT) の臨床第Ⅲ相試験”, *日本レーザー医学会誌*, **14** (1993) 9.
- 3) 平野 達, 鈴木健司, 石塚雅治, 鈴木英夫, 宮木末男: “パルスレーザーの光線力学的がん治療への応用”, 第 11 回日本レーザー医学会大会論文集 (1990) p. 103.
- 4) D. Kessel: “Probing the structure of ‘hematoporphyrin derivative’ via fluorescence and absorbance spectroscopy,” *分光研究*, **39** (1990) 164.
- 5) 青島紳一郎, 鈴木英夫: “周波数可変固体レーザー”, *オプトロニクス*, No. 140 (1993) 75.
- 6) H. Suzuki: “Progressive gains in parametric technology lead to parametric tunable laser,” *J. Electron. Eng.*, July (1993) 100.
- 7) 室谷哲弥, 岩淵浩之, 高野浩邦, 小林重光, 作永穂高, 坂本 優, 杉田道夫, 杉下 匡, 天神美夫: “Photodynamic Therapy (PDT) による初期子宮癌および異形成に対する保存的療法”, *Oncol. Chemother.*, **9**, No. 1 (1993) 21.
- 8) 鈴木英夫, 松沢栄治, 平野 達, 西脇由朗, 吉田孝人: “光パラメトリック発振による広帯域波長可変コヒーレント光源のレーザー医療への応用”, 第 14 回日本レーザー医学会大会論文集, 投稿中.

(1994年2月3日受理)