

# 光線力学治療用光パラメトリック発振器

宇田川 毅\*・井上 克司\*・高岡 啓吾\*\*

## Optical Parametric Oscillator for Photodynamic Therapy

Takeshi UDAGAWA\*, Katsushi INOUE\* and Keigo TAKAOKA\*\*

We developed a new solid state tunable pulse laser system named YAG-OPO Laser<sup>®</sup>, THG (third harmonic generation) of Q-switched Nd:YAG Laser pumped OPO (optical parametric oscillator), as the light source for photodynamic therapy (PDT). It consists of a laser machine, an operating stand, a chiller and optical fibers. This machine is easy to tune a wavelength between 620 and 670 nm continuously to excite various kinds of photosensitizers. A clinical trial with this machine and Photofrin<sup>®</sup> for early lung cancer, superficial esophageal cancer, early gastric cancer and CIS and dysplasia of the uterine cervix was performed in Japan between 1995 and 1997. Complete response (CR) was obtained in 85% of 73 lesions, partial response (PR) in 12% and no change (NC) in 3%; that is total 97% efficacy. We have gotten an approval of the Ministry of Health and Welfare of Japan in December 1998. At present, we are selling this machine and the doctors are using them into various kinds of cancer besides above mentioned tumors.

**Key words:** PDT, OPO, Photofrin, early cancer, medical laser

光線力学的治療 (photodynamic therapy: PDT) とは、図 1 に示すように、腫瘍に親和性のある光感受性物質を投与し、数時間から数十時間後に、その吸収波長に合ったレーザー光を患部に照射して、光化学反応を利用してがんの治療を行う方法である。

PDT は、外科手術とは異なり、正常組織には、ほとんど影響を与えずに、がんの選択的治療ができるので、術後の quality of life が高いといえる。

従来、PDT 用レーザーとしては、連続波のアルゴンダイレーザーやパルス波のエキシマダイレーザーがあった。しかし、これらのレーザーは、ガスレーザー、色素レーザーを使用しているため、ガスや色素の劣化に伴う交換、廃棄作業を必要とし、使い勝手が悪かった。

そこで、筆者らは、すべて固体のレーザーとして、パルス波の YAG-OPO 発振器 (Nd:YAG レーザーの第三高調波励起の光パラメトリック発振器 (OPO: optical parametric oscillator)) を光源とする PDT 装置を開発した。

光感受性物質にフォトフリン注を使って、動物試験、治

験を行い、1998 年 12 月に厚生省の医療製造承認を取得した。

### 1. OPO 発振の原理

レーザー光をある一定の条件を満たして、非線形光学結晶に入射すると、光子間でエネルギーの授受が行われ、別の波長のレーザー光に変換される。この過程を光パラメトリック相互作用という。

OPO は、図 2 に示すように、角周波数  $\omega_p$  の光子で共振器中の非線形光学結晶を励起することによって、 $\omega_s$  と  $\omega_l$  の角周波数をもった 2 つの光子に変換するものである。これら、3 光子の角周波数の関係は、以下のようになる。

$$\omega_p = \omega_s + \omega_l \quad (1)$$

式(1)を波長で表すと、それぞれの光子の波長を  $\lambda_p$ ,  $\lambda_s$ ,  $\lambda_l$  とし、

$$1/\lambda_p = 1/\lambda_s + 1/\lambda_l \quad (2)$$

となる。変換された 2 つの光のうち、波長が短い光  $\lambda_s$  をシグナル光、長い波長の光  $\lambda_l$  をアイドラ光とよんでいる。

\*石川島播磨重工業(株)汎用機械事業部第三設計部 (〒135-8731 東京都江東区豊洲 2-1-1) E-mail: takeshi.udagawa@ihi.co.jp

\*\*石川島播磨重工業(株)汎用機械事業部第三営業部 (〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-6-1)

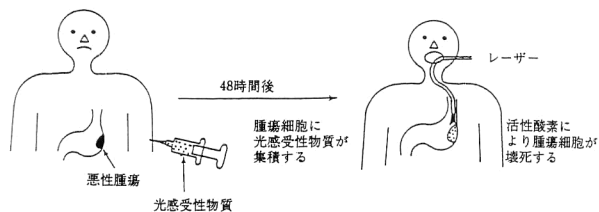


図1 PDTの原理図. PDTは、腫瘍に親和性のある光感受性物質を投与し、数時間から数十時間（フォトリン注では、48～72時間）後に、その吸収波長に合ったレーザー光を患部に照射して、光化学反応を利用してがんの治療を行う方法。

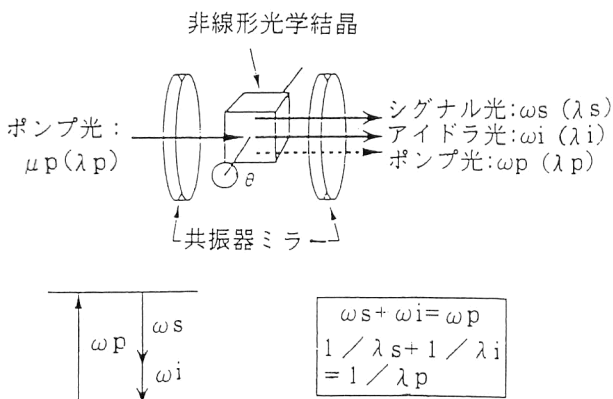


図2 OPOの発振原理図. OPOは、角周波数 $\omega_p$ の光子で共振器中の非線形光学結晶を励起することによって、 $\omega_s$ と $\omega_i$ の角周波数をもった2つの光子に変換する装置。

$\lambda_s$ ,  $\lambda_i$ の組み合わせは、結晶の位相整合角 $\theta$ を変えることによって、選ぶことができる. PDT用YAG-OPO発振器では、励起波長 $\lambda_p$ にNd:YAGレーザーの第三高調波(355nm)を使い、シグナル光として620～670nmの光を発振可能であるが、現在薬事上使用可能な光感受性物質フォトリン注に合わせた630nmに波長を限定している。

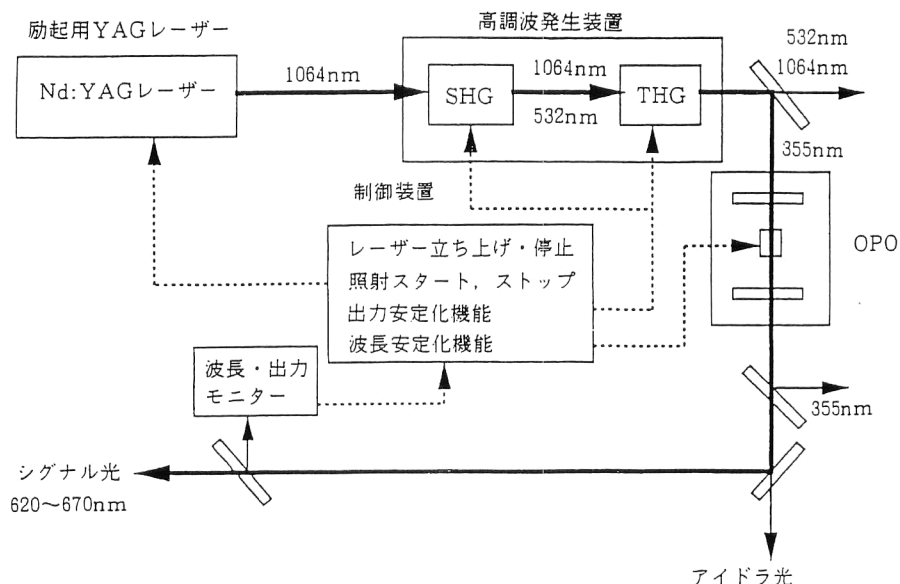


図4 iLS-TL-50Bの機能概念図. レーザー発振器本体は、Nd:YAGレーザー、高調波発生装置、OPO、制御装置から成っている。

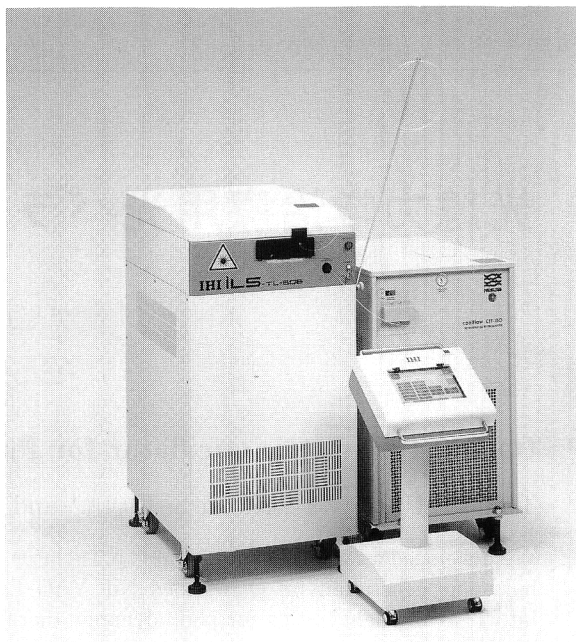


図3 iLS-TL-50Bの外観写真. iLS-TL-50Bは、レーザー発振器本体、操作スタンド、冷却装置、光ファイバーから構成されている。

## 2. 装置の構成

IHI製PDT装置YAG-OPOレーザー1000(型式:iLS-TL-50B)は、レーザー発振器本体、操作スタンド、冷却装置、光ファイバーから構成されている(図3)。

それぞれについて、以下に示す。

### 2.1 レーザー発振器本体

レーザー部は、図4に示すように、Nd:YAGレーザー、高調波発生装置、OPO、制御装置から成っている。

### 2.1.1 Nd:YAG レーザー

パルス幅約 8 ns, 繰り返し数 50 Hz の Q スイッチ Nd:YAG レーザーを使用している. 発振器と増幅器の 2 段で, 平均出力が約 25 W の 1064 nm のレーザー光を発生させる.

### 2.1.2 高調波発生装置

SHG (second harmonic generation: 第二高調波発生装置), THG (third harmonic generation: 第三高調波発生装置) から成る. 1064 nm 光を SHG に通すと, 波長変換により, 1/2 の波長の 532 nm (第二高調波) の光が発生する. さらに, 532 nm 光と変換されなかった 1064 nm 光を THG に通すと Nd:YAG レーザーの 1/3 の波長の 355 nm 光 (第三高調波) が発生する.

### 2.1.3 OPO

OPO は, 1 章で説明したように, 非線形光学結晶とそれを挟み込む共振器ミラーから成る. 355 nm 光を OPO に通すことにより, 620~670 nm の光を発生させる.

### 2.1.4 制御装置

常時波長・出力モニターで信号を取り入れ, 自動立ち上げを行うとともに, 出力安定化, 波長安定化を図るようになってい

### 2.1.5 装置仕様

本体の寸法は, 幅 580 mm, 奥行き 800 mm, 高さ 1200 mm, 質量 250 kg とコンパクトになっている.

また本装置 (iLS-TL-50B) の仕様は, 以下の通りである.

- 1) 波長: 630 nm (ソフトウェアで限定)
- 2) 繰り返し数: 25, 50 Hz
- 3) 最大パルス・エネルギー: 6 mJ/パルス (ファイバー出射端)
- 4) 最大平均出力: 300 mW (6 mJ×50 Hz)
- 5) パルス幅: 5~8 ns
- 6) 最大ピークパワー: 1 MW
- 7) スペクトル幅: 10 nm 以下
- 8) 電源: AC 3 φ 200 V±10%, 30 A, 50/60 Hz

### 2.2 操作スタンド

操作部は, カラー液晶タッチパネルから成り, 医師の操作を助けるために次の情報が表示される.

- 1) 繰り返し数
- 2) パルス・エネルギー (光ファイバー出射端での換算値)
- 3) 積算照射エネルギー
- 4) ファイバー種類 (前方拡大形, 側射形, 全周発散形)
- 5) 照射時間 (経過時間, 残り時間)
- 6) レーザー動作状況 (setting, stand by, irradiating など)

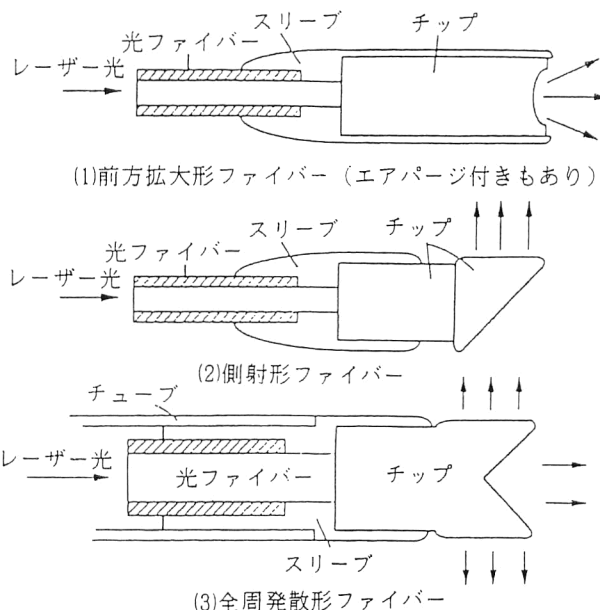


図5 光ファイバーの構造図. 前方拡大形ファイバーは呼吸器および消化器に, 側射形ファイバーは呼吸器に, 全周発散形ファイバーは婦人科で使われる.

上記のうち, 1)~4) の項目を医師が操作可能である. その他, 装置の立ち上げ・停止動作やレーザーの照射・停止指示などの操作がすべてパネル上でできる.

### 2.3 冷却装置

Nd:YAG レーザーの励起用フラッシュランプの冷却を行うための装置であり, 閉ループで純水を循環し, フラッシュランプから発生する熱を除去する.

### 2.4 光ファイバー

iLS-TL-50B 用に, 先端にチップのついた光ファイバーを開発した. これらは, 適用部位に合わせて使い分けるようにしてあり, (1) の前方拡大形ファイバーは, 呼吸器および消化器に, (2) の側射形ファイバーは, 呼吸器に, (3) の全周発散形ファイバーは, 婦人科で使われる.

図5に, 光ファイバーの構造図を示す.

## 3. 治 験

1995年5月~1997年5月の期間に, 早期肺癌 (病期0期および病期I期)<sup>1)</sup>, 表在型食道がん<sup>2)</sup>, 表在型早期胃がん<sup>3)</sup>, 子宮頸部初期がんおよび異形成<sup>4)</sup> に対して, 治験を行った.

治験方法は, フォトフリン注を 2.0 mg/kg 静注後, 約 48 時間後に内視鏡下でレーザー装置から 630 nm の光を光ファイバーで導き, がん病巣部に照射した.

治療結果を表 1<sup>5,6)</sup> に示す.

表 1 からわかるように, 全体の効果判定病巣数は, 73 であり, CR 率は 85%, PR 率は 12%, NC 率は 3% となり,

表1 YAG-OPO レーザー使用時の PDT の治験有効性評価.

部 位	効果判定病巣数	有効性評価		
		CR	PR	NC
早期肺がん	29	24(83%)	4(14%)	1(3%)
表在型早期胃がん	12	7(58%)	4(33%)	1(8%)
表在型食道がん	8	8(100%)	0(0%)	0(0%)
子宮頸部初期がんおよび異形成	24	23(96%)	1(4%)	0(0%)
合 計	73	62(85%)	9(12%)	2(3%)

CR: complete response (著効) …組織診, 細胞診により, 陰性の状態が4週間以上持続した場合.

PR: partial response (有効) …細胞診, または内視鏡的に, 腫瘍面積が50%以上縮小した状態が4週間以上持続した場合.

NC: no change (不変) …上記腫瘍面積の縮小率が50%未満の場合.

97%の症例で効果があった.

現在, YAG-OPO レーザーは, 各地の病院で臨床に使用されている. 対象部位は, 認可取得した4部位が主であるが, 脳腫瘍や動脈硬化などでも臨床研究が行われている.

PDT は, 低出力レーザーを使い, 正常組織に損傷を与えない治療法としてすぐれているが, 対象が早期の表在型のがんに限定される, 治療時間が長い, フォトフリン注による光過敏症の問題などの欠点も合わせ持っている.

今後は, 波長可変レーザーとしての OPO の特性を生かし, 光過敏症の少ない薬への適応<sup>7)</sup>を考えていくことも必要であろう.

## 文 献

- 1) H. Kato, T. Okunaka, C. Konaka, K. Furuse, Y. Kusunoki, T. Horai, N. Takifuji, S. Negoro, M. Fukuoka, T. Yana and I. Kawase: "Photodynamic therapy with YAG-OPO laser for early stage lung cancer," *Diagn. Ther. Endosc.*, **4** (1997) 75-81.
- 2) K. Yoshida, S. Suzuki, S. Mimura, H. Narahara, H. Tanimura, Y. Nagai, K. Isono, T. Kozu, H. Fukutomi, A. Nakahara, H. Kashimura, T. Hirashima, Y. Murata, H. Ide and H. Kato: "A clinical study of photodynamic therapy for

superficial esophageal carcinoma by YAG-OPO laser," *Diagn. Ther. Endosc.*, **4** (1997) 173-176.

- 3) S. Mimura, H. Nakahara, T. Hirashima, H. Fukutomi, A. Nakahara, H. Kashimura, H. Matsui, H. Tanimura, Y. Nagai, S. Suzuki, Y. Murata, K. Yoshida, K. Isono, T. Kozu, H. Ide and H. Kato: "Cooperative clinical trial of photodynamic therapy for early gastric cancer with Photofrin Injection<sup>®</sup> and YAG-OPO Laser," *Diagn. Ther. Endosc.*, **4** (1997) 165-171.
- 4) 長谷川和男, 西村隆一郎, 山崎正明, 山口 聡, 天神義夫, 杉下 匡, 室谷哲哉, 作永穂高: "子宮頸部異形成および初期癌に対する光線力学的治療(PDT)の有用性に関する検討", *Oncol. Chemother.*, **13** (1997) 153-160.
- 5) T. Udagawa, K. Takaoka, K. Inoue and N. Hanafusa: "Development of YAG-OPO Laser for PDT application," *Proceedings of the 7th Annual Conference of JCIPA*, Ishikawa (1997) pp. 77-80.
- 6) T. Udagawa, K. Takaoka, K. Inoue, N. Hanafusa, S. Fukutomi, S. Mimura, Y. Tenjin, T. Okunaka and H. Kato: "Development of a new solid state tunable laser for photodynamic therapy," *Proceedings of the 7th Biannual Congress of International Photodynamic Association*, Nantes (1998) p. 54.
- 7) 井上克司, 花房 直, 高岡啓吾, 宇田川毅: "PDT に用いる新しいレーザー光源—波長可変レーザー(YAG-OPO)—", 第17回日本レーザー医学会大会論文集 (1996) pp. 181-184.

(2001年5月14日受理)