

最近の内視鏡レーザー治療技術

荒井 恒 憲

Recent Advances in Endoscopic Laser Therapy

Tsunenori ARAI

Recent advances in endoscopic laser therapy are reviewed. First of all, a brief history of endoscopic laser therapy and its characteristics are described. Endoscopes are classified into rigid or flexible endoscopes. Laser therapy can be performed through a thin flexible optical fiber as an energy delivery line. A through lumen installed in the flexible endoscope makes it possible to insert this optical fiber. Moreover, rigid powerful clamp and/or forceps could not be applied to the flexible endoscope. The endoscopic laser therapy becomes powerful tool only with the flexible endoscope. On the other hand, the most proper disease which should be treated via endoscope is malignant tumor. Therefore, the most important endoscopic laser therapy should be effective malignant tumor therapy. Recent movement of photodynamic therapy is shortly explained.

Key words: endoscope, laser therapy, angioscope, photodynamic therapy

1. 内視鏡的レーザー治療の概念

医療用の内視鏡（ファイバースコープ）は体腔内を観察できる光学機器であって、無侵襲・低侵襲な体腔内表面の診断が可能な画期的な診断装置である。この医療機器の登場は、消化器内視鏡科、あるいは光学診断部、といった名称の新しい科あるいは診療科が病院内にできたほど臨床医学に与えたインパクトは大きかった。

内視鏡の診断は基本的には、表面の形態および色彩による診断となり、体腔内表面診断に限られる。真っ先に発展した上部消化管内視鏡下に、消化管出血のレーザー止血が1975年から1977年にかけて創始された。なかでも有名なものが、ミュンヘン大学のKiefhaberによるNd:YAGレーザー消化管止血である。これに啓発されて1977年には、旭川医科大学にNd:YAGレーザー装置が導入され、日本での内視鏡下レーザー治療（レーザー内視鏡と称する）が始まった。また、低侵襲な内視鏡診断によって発見した早期の胃がんを侵襲の大きい開腹手術で処置するのは合理的ではない、という理念が高まり、止血に続いてNd:YAGレーザーによる早期胃がんの熱凝固治療が始まった。このレ

ーザー内視鏡の歴史に関しては、成書に詳しい¹⁾。しかし、現在安価な、アルコール局注法やマイクロ波凝固法が使用され、内視鏡下レーザー止血法はほぼ行われなくなった²⁾。また、レーザー早期がん治療は一部にとどまっている。

レーザーのような光侵達長（penetration depth）の短い電磁波を体腔表面に照射した場合、電磁波は指数関数的に表面より減衰する。すなわち、最大の照射効果は常に表面付近で得られる。内視鏡は表面の観察しかできないが、レーザー治療では、そのような表面情報によって安全に治療が制御できるわけである。一方、代表的な外科治療器である電気メスでは、体内を回路の一部として電流を流し、その電流密度集中のある場所（メス先）で治療効果を得る方式である。そのため、十分に注意しないと電流密度集中が意図しない部位で生じ、表面のメス先以外で作用が起こる可能性もある [図1³⁾より引用]。このことが、レーザー治療が内視鏡下治療として好まれる理由のひとつである。

治療は医療の中でも特殊であり、病的な状況をいかに正常に戻すか、という技術である。したがって、ある状況下

で最良の結果が得られる治療を選択すべきであり、ある術式が長期に開発当初と同じ術式で使われ続けることは希である。このあたりの事情は診断機器でも同様であるが、治療器では選択基準がより厳しく議論されることはいうまでもない。

2. 内視鏡の種類とレーザー治療

2.1 硬性鏡下のレーザー治療

内視鏡には古い歴史をもつ硬性鏡もあり、前述の内視鏡（ファイバースコープ、軟性内視鏡）と区別される。硬性鏡は腹腔、胸腔、などの体腔に皮膚を貫いて挿入固定する内視鏡で、以前は固定された光学系を有していた。婦人科診療などで古い歴史があるものの、治療との組み合わせが本格的に始まったのは、腹腔鏡下で胆嚢を摘出する手技（腹腔鏡下胆嚢摘出術）が、胆石手術の標準的な術式となり、1990年ごろから外科に腹腔鏡手術ブームが巻き起こったことによる。その後、盲腸、腎臓、前立腺など腹腔の種々の臓器の治療に応用され現在に至っている。それと同時に、胸腔鏡下の手術も定着した。現在の腹腔鏡は電子スコープになっているので、道中を除いては軟性内視鏡（電子スコープ）と変わるところはない。腹腔鏡下の治療手技は、直線上のトラカールを通して挿入し患部に到達できる細く長い専用の鉗子、鑷子（ピンセット）、剪刀（はさみ）などの外科手術器械により行う。縫合（鉗子縫い）なども通常の外科術と基本は同じである。したがって、特別な治療というよりも、画像を見ながら行う遠隔外科術、というべきものである [図2³⁾より引用]。この腹腔鏡治療においては、出血のコントロールが課題であり、止血しつつ切開、剝離できる治療器が必要である。初期の婦人科腹腔鏡治療において、電気メスを使ったところ、内視鏡視野外に障害を生じるという事故が発生した。そこで、内視鏡画像で最大効果が確認できるレーザー治療器が検討された。

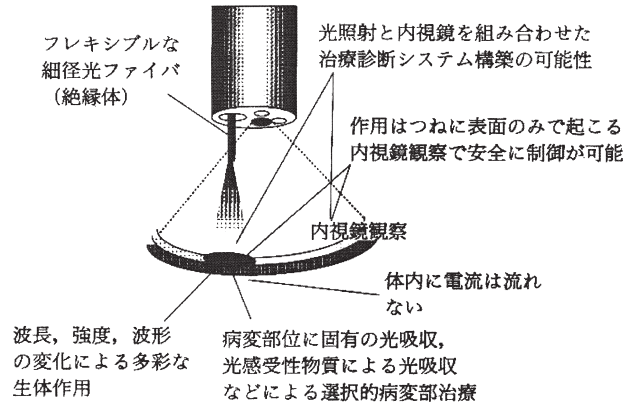


図1 内視鏡下レーザー治療の概念（文献3, p.197より引用）。

上記の腹腔鏡下治療用レーザー手術装置として、凝固止血と切開を切り替えて使うという観点から、Nd:YAGレーザーと、そのSHG（second harmonic generation）、すなわち波長1.064 μm と532 nmを切り替えられるレーザー手術装置が開発された。しかし、現実的には、電気メスにおいても注意して使用すれば安全面で何ら問題はなく、結局、腹腔鏡下治療器として安価な電気メスが普及した。またその後、超音波メスも使用されるようになったが、レーザーは高価なため使われなくなった。胸腔鏡下では多少事情は異なり、胸腔鏡下での肺治療（例えば気胸治療）には、非接触治療の利点を生かしてレーザー治療が用いられている⁴⁾。

2.2 軟性鏡下のレーザー治療

これに対して、軟性内視鏡は挿入性にすぐれ、屈曲した細い管腔臓器、すなわち気管、食道、胃、十二指腸、直腸、などに挿入することができる。その先端でできる機械的な作用というのは、生検鉗子による組織片の採取、クリッピング、局部注射、等であり、支点がないから大きい力を発揮する剝離などは無理である。また、位置決めも内視鏡の屈曲操作性に頼っており、視野調整には十分でも、外

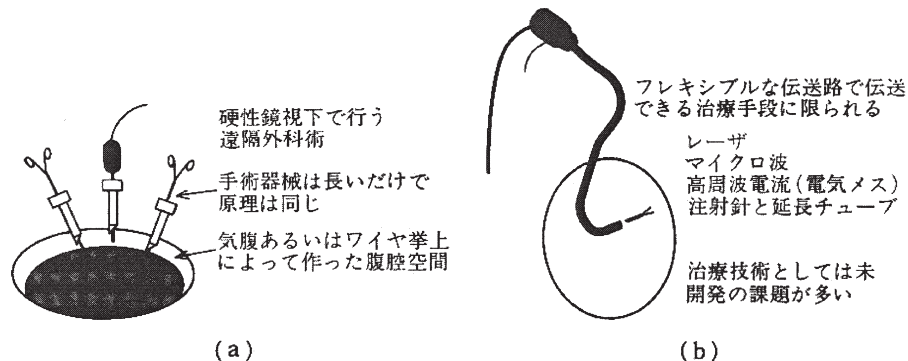


図2 硬性鏡下手術と軟性鏡下治療の違い（文献3, p.194より引用）。(a) 腹腔鏡下治療（手術）、(b) 消化器内視鏡下がん治療。

科手技に十分な操作性は提供しない。さらに、フレキシブルで細径な装置しか挿入できない。このような状況の軟性内視鏡下で治療を行うには、フレキシブルな細径光ファイバーによって十分なパワーが伝送できるレーザー光を照射して行うレーザー治療が重要な治療手段となる。通常細径光ファイバーは、被覆、先端窓などの付属物をつけて、光ファイバーケーブルとして組み立てられ、内視鏡の鉗子孔より挿入する。したがって、内視鏡下のレーザー治療は、原則的に軟性内視鏡下の管腔臓器治療であると考えてもよいだろう。

2.3 超細径内視鏡下のレーザー治療

1990年ごろより、細径の石英系イメージガイドの開発に伴って、フレキシブルな超細径内視鏡が製作できるようになった。この内視鏡の登場によって、従来は見る事ができなかった管腔の内視鏡画像が得られるようになった。なかでも、現在も使用されているのが、血管内視鏡（冠状動脈内視鏡）である⁵⁾。冠状動脈内視鏡の診断による知見とIVUS (intra-vascular ultrasound, 血管内超音波) の診断の知見によって、急性心筋梗塞は、動脈硬化病変上部の繊維性被膜が破壊して、内部の脂質が血管内に露出し血栓形成が急速に起こることで発症することがはじめて明らかになった⁶⁾。筆者らは、従来のブラインド操作によるレーザー動脈内手術⁷⁾に対して、操作性のある冠状動脈内視鏡の視野下で行うレーザー治療を提案して、試作装置を開発した⁸⁾。マイクロマニピュレーションの技術が発展し、生理食塩水による侵襲的な視野確保法がその後が開発されたレーザー気泡による血液排除法⁹⁾を適用できる現在においては、より素晴らしい治療器が開発できる素地がある。

3. 内視鏡下治療すべき病変

3.1 悪性腫瘍の治療指針

低侵襲に内視鏡で治療すべき病変の代表的なものは、悪性腫瘍である。特に、進行がんとなっている場合、全身状態が悪化しており、局所根治が得られない状況下では大きい外科的な侵襲を患者に与える選択はない。そこで、姑息的であれ、低侵襲な軟性内視鏡下治療・レーザー治療が選択される。進行がんにおける内視鏡下外科治療の代表的なものに、がん性食道狭窄の治療がある（後述）。

早期がんの場合は、少し事情が異なっている。早期がんは局所根治が可能であり、局所根治を得る最も確実な方法は切除法である。切除法では切除によって病変組織が得られるので、この切除標本の断端を組織病理検査することによって、完全な切除の証明や、切除標本に含まれるリンパ節への転移の有無を正確に判定し、根治切除となったか否

かを知ることができる点がすぐれている。すなわち、切除法は術後診断法も兼ねているのである。現代医学においても、がんの組織、あるいは前がん状態の組織の判定は細胞の核の異形判定を病理医の経験で行っているのであって、物理・化学的な数値的指標を評価しているのではない。むしろ、顕微鏡組織病理画像の定量化などの試みはあるが、医療現場に普及するには至っていない。切除は通常外科的に行うのであるが、深度制御は十分でないものの、粘膜を内視鏡的に切除し、標本を得る方法がわが国で開発されており、食道、胃などでは、リンパ節転移の統計的にほとんどない浸潤範囲で、粘膜がん（一部粘膜下層がん）に対してこの治療法が根治療法として採用できる¹⁰⁾。

一方、レーザーに限らないが、物理エネルギーを用いて、病変組織を破壊して治療する場合は、原則的に病理標本は得られない。術後の判定も、切除法が即時的に予後の危険（あるいは安全）を予知できるのに対して、長期間の観察によりはじめて術後の評価ができる。以上のことから、内視鏡的に現在の病理診断と同等の診断精度を有するがん組織診断法が開発されない限り、早期がんに関する、レーザー治療は第一選択とはならず、補助的治療法の域を出ない。

3.2 光学的ながん診断法の開発

optical biopsyという概念が提唱されて久しい。しかし、がん細胞は健常細胞から派生した細胞であり、その差違はごくわずかである。通常のoptical biopsyとして、検討されている、蛍光スペクトル¹¹⁾、ラマンスペクトル¹²⁾、近赤外外部拡散分光¹³⁾、などは、悪性腫瘍組織の形成に伴う組織組成の変化をマクロにとらえているにすぎず、そういう面では、内視鏡画像の形態・色彩とあまり変わるところがない。

optical coherence tomography (OCT)によって、細胞の核形状が内視鏡下に描出できれば、無侵襲な病理診断になりうるので期待されている。しかし、画像とするためには、深さ方向へは周波数を高速で変化させるなどの手法で機械的なスキャンを回避できるが、それでも水平一方向への精密スキャンが必要であるし、体動による外乱を取り込み速度で μm 単位まで減らす必要がある。固定サンプルで長時間画像再構成を行えば細胞核まで描出できる解像度を確保できるが、体内での核異形診断達成へはいろいろな障壁がある。OCTに関しては、機能的な付加情報の取得に興味が出てきている。本特集の当該解説記事を参照していただきたい。

現在最も選択性の良い、悪性腫瘍の光判定法はphoto-dynamic diagnosis (PDD)である。光感受性物質がいかな

表1 PDTの歴史.

| | | |
|---------|--------------|--------------------|
| ・1960年 | Lipsonら | HpDの合成, 親和性改善 |
| ・1966年 | Lipson | 乳がんのPDT |
| ・1970年代 | Doughterty | 種々のPSの特性調査, HpD |
| ・1972年 | Kelly, Snell | 膀胱がんのPDT |
| ・1976年 | Doughterty | 皮膚がんのPDT |
| ・1980年 | Hayataら | 早期肺がん |
| ・1981年 | Katoら | 早期食道がん |
| ・1981年 | 三村ら | 早期胃がん |
| ・1982年 | Somaら | 子宮頸部がん |
| ・1993年 | QLT社 | Photofrin 認可 (カナダ) |
| ・1995年 | QLT社 | Photofrin 認可 (USA) |
| ・1999年 | Levyら | Visudyne 認可 (AMD用) |

る理由で悪性腫瘍細胞からの排泄が遅く、投与から時間が経った状態で健常組織との間に薬剤のコントラストが2~8倍もつくのか、に関してはまだ疑問が多い。光感受性物質と結合し、細胞からの排泄を遅らせる原因となるタンパク質の種類は一般にはLDL (low density lipoprotein: 低密度リポタンパク質) とされているが¹⁴⁾, 異論もある¹⁵⁾。しかし、現状で、数倍ものコントラストが安定に出る診断法はほかにないので、正確な原理がわからないまま実用化されている。例えば、ヨーロッパで実用化しているPDDに膀胱がんのPDDがある。膀胱がんは多中心性、多発性のがんであり、数か月から1年の間隔で、再発を繰り返す。したがって、このがんは初発時にすでに、膀胱全体に広がっていると考えられ、感度の高いがん診断法により、初回の経膀胱鏡的がん治療時に、前がん病変部も治療できれば、再発率あるいは再発までの期間を著しく延長できる。実用化しているのはALA-5を投与し、体内で代謝によって光感受性物質 (PpIX) とする方式である¹⁶⁾。このように、がんの光学的な診断法に関するブレークスルーがない状態においては、現状で最も安定して診断できる方法を治療に応用するという考えが自然である。現実的には、順番はこの説明の逆であって、PDTが先にあり、その後でPDDが出現した。ともかく、内視鏡的なレーザーがん治療の決め手は現在ではPDTであることに疑いはない。

4. PDT (photodynamic therapy)

光線力学的治療と訳されるが直訳調であり、光化学がん治療と訳したほうがよいだろう。この治療は1990年代から臨床で使われはじめているが、治療としての成熟と普及はまだまだこれからである (表1)。上述のように、軟性内視鏡下で、低侵襲に治療すべき疾患 (悪性腫瘍) へのレーザー治療を考えると、最新治療としてはこのPDTに帰結する。

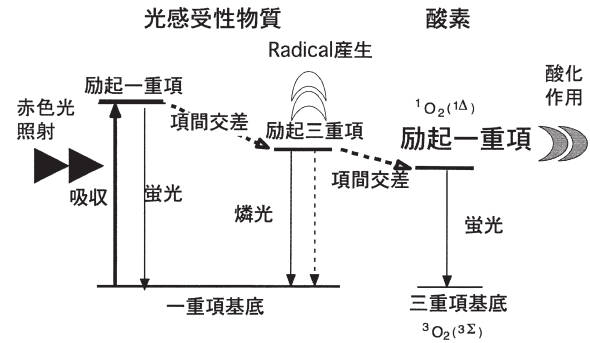


図3 PDTのエネルギーダイアグラム.

4.1 PDTの原理と第一世代薬剤 Photofrinの実績¹⁷⁾

PDTは、光エネルギーを光感受性物質で吸収させ (励起一重項状態)、励起三重項状態から酸素にエネルギーを移して、酸化力の強い一重項酸素を産生し、これを治療に用いる (図3)。したがって、光感受性薬剤、励起光、周囲溶解酸素の三要素があってはじめて成立する。励起光はレーザー光源を用いれば、フレキシブルな小径光ファイバーで伝送できるので、軟性内視鏡の鉗子孔からの挿入が可能で、光照射制御を内視鏡で行う内視鏡下治療とすることができる。現在、PDTでは、皮膚疾患の治療のように内視鏡治療以外のものもあるが、基本的には低侵襲な内視鏡治療と考えてよい。

従来のPDTでは、光感受性薬剤の悪性腫瘍細胞への選択的な取り込み (健常組織と比較して排泄が遅い) を利用するため、薬剤を静脈注射し、48~72時間待って (Photofrinの場合) 治療照射を開始していた。またその後、約1か月の遮光期間を設ける。これは薬剤の全身からの排泄、特に皮膚からの排泄を待たないと、日常の環境光線被曝によって光線過敏症 (具体的には重度の熱傷のような状態となる) になるためである。PDTで最も問題となっているのは、その治療法としての性能ではなく、光線過敏症を防ぐための術後の長い遮光期間が医療コスト、患者QOLに与える影響であって、この副作用問題で普及が阻害されているといつてよい。また、わが国固有の問題としては、認可が早期がんに対して行われているのだが、前述のように早期がんに関する絶対的な選択は切除であるので絶対適用症例が極端に少なくなっている。これは、進行がんに対する姑息的な治療、QOL (quality of life) 向上を目的とした治療にPDTが多用される欧米とは全く違った事情である。

細胞内に十分に選択的な取り込みがなされた状態でのPDTは、アポトーシスが支配的であって、体に優しい治療となるほか、ワクチン製造なども検討されている。実際

の *in vivo* での PDT では、腫瘍栄養血管の PDT による閉塞（血栓形成）が個々の殺細胞効果よりも効いていると考えられている。しかし、あまりにも早期に効率的に血流閉止が生じると、PDT 中に組織の溶存酸素濃度が低下し PDT 作用の低下につながるので腫瘍治療としては妥当ではない。逆にこの性質は新生血管病変、例えば、加齢性黄斑変性症（wet type）の治療に利用され、同疾患の第一選択治療となっている。ちなみに、あらゆる PDT 薬剤中一番売り上げているのがこの治療薬である Visdyne である¹⁸⁾。また、PDT によって光感受性物質が壊れて脱色するから、治療中に薬剤濃度が低下し、逆に励起光の侵達性は高まるという効果がある。以上のように、PDT は複雑な様態をもった治療である。

4.2 PDT の最近の動向

第一世代薬剤 Photofrin の上記の使用実績より、薬剤の模索が行われた。世界における薬剤の動向とそのねらいは多様である¹⁹⁾。本稿では、わが国で開発された合目的な薬剤を例に話を進める。

- 1) 水溶性薬剤によって排泄性を向上し遮光期間を短くする。また可能であれば、局所投与法を用いる。
- 2) 650 nm より長い波長の使用で、組織に対する励起光の侵達性を高め、深部治療を実現する。

などの改善点がある。これらの性能をもった代表的な薬剤として、わが国で開発された Laserphyrin (Taraporphyn sodium) がある^{20,21)}。水溶性薬剤は間質腔までは速やかに到達するが、細胞内の取り込みが遅いといわれている。また、遮光期間を短くするためには薬剤投与量が少ないほうが有利である。このため、細胞内選択的取り込みを犠牲にしても、早期に治療を行う方式が出現してきた。極端な場合、静脈注射開始後6分で照射を開始する薬剤 (TOO-KAD) も登場している²²⁾。この場合、薬剤は血管内、間質腔内にあり、従来の PDT における薬剤の選択性は全く使っていない。そうすると、細胞死の形態もネクローシスが支配的になってくる。静脈注射後どの程度時間を空けるかによって、完全に血管と間質腔中にある時間帯をねらうのか、それとも、細胞内取り込みも行わせるのか、という選択肢が出てくる。治療を積極的に血管内だけにとどめたい場合、例えば前述の Visdyne の場合、リポゾーム製剤とすることで組織への拡散を遅くする処置をとっている。局所投与法としては、皮膚疾患に対して塗り薬として投与したり、膀胱粘膜に対しては膀胱に貯留させて拡散させたり（膀胱注入法）している²³⁾。

薬剤の選択性を使わない、いわゆる超早期 PDT において、筆者らは光の照射を工夫して PDT の治療深度を制御

する方式に関して検討している。この方法は、パルス光励起 PDT において、高ピークパワー強度照射における PDT 現象の非線形性を利用し、治療開始深度、治療終了深度を制御するものである。具体的には、表面の 1 mm 程度の層を保存でき、健常管腔の保存治療などに威力を発揮するものと考えている²⁴⁾。

4.3 内視鏡下 PDT の特徴的な適用

内視鏡的な PDT は早期がんの治療に有効であるが、適用の条件が細かく規定されているので、PDT の特徴的な応用 2 例に関して述べる。

4.3.1 嚥下困難ながん性食道狭窄に対する PDT

食道がんの advanced phase では、がん性の食道狭窄が生じて、固形物、お粥などの嚥下が困難となってくる。食事が摂取できなくなると、患者の治療意欲は減退し QOL が著しく低下してしまう。これに対する現在の治療は、Nd:YAG レーザーによる閉塞物の蒸散と、その後の管腔を確保するための管（プロステーゼ）の留置である。しかし、Nd:YAG レーザー照射ではときとして、食道穿孔、蒸散部発熱による周囲熱損傷などを生じることもあり、安全な治療法が模索されてきた。PDT では表面から数 mm のがん組織を破壊できる (Photofrin 使用時)。この限局された治療深度と、PDT の弱い励起光の照射がこの場合は副作用発生を防ぐことになり、安全に治療することができる²⁵⁾。弱った末期がんの患者に対する治療として、安全で負担が少ない、ということは何ごとにも代えがたいのである。

4.3.2 膀胱がんの whole bladder wall PDT

前述のように、膀胱がんは多中心性・多発性のがんである。現在の ALA-5 による PDD は、初発の治療時に前がん病変を含めて予備診断し治療は電気メスで行う、というものである。膀胱は排尿機能温存の観点もあり、粘膜面の局所切除で対応している点に注目していただきたい。この考えを一步進めて、膀胱全体を予防的に PDT で治療してしまうという概念が出てきた。これが whole bladder wall PDT である²⁶⁾。いうまでもなく、この治療は PDT の選択治療性を生かして、健常な組織への障害を最小限にとどめながら前がん病変を予防的に治療する、という画期的な概念の治療である。現状では選択性が少々不足であり、膀胱の健常組織が萎縮して排尿機能障害が生じる萎縮膀胱の副作用が生じると報告されている。しかし、一方では、第一世代薬剤 Photofrin での whole bladder wall PDT 臨床検討も現在進められている。この術式が確立すれば、この方法が初回治療時の膀胱がんの第一選択治療になるのは間違いない。膀胱は薬剤局所投与ができる点も PDT 適用部

位としてすぐれている。

文 献

- 1) 井田和徳：“消化器レーザー内視鏡の歴史・原理 (1) レーザー内視鏡の歴史と展望”，臨床消化器科，**14** (1999) 1093-1098.
- 2) 丹羽寛文編：消化器内視鏡治療の実際，改訂第2版 (日本メディカルセンター，1997) pp. 137-200.
- 3) 荒井恒憲：“第10章レーザー治療”，レーザー応用工学，小原實，荒井恒憲，緑川克美共著 (コロナ社，1998) pp. 193-225.
- 4) 千先康二，荒井恒憲，高木啓吾，加藤勝一，尾形利郎，菊地真，田中 勲：“胸腔鏡下肺嚢胞レーザー照射法”，胸部外科，**45** (1992) 70-73.
- 5) K. Mizuno, A. Miyamoto, K. Satomura, A. Kurita, T. Arai, M. Sakurada, S. Yanagida and H. Nakamura: “Angioscopic coronary macro morphology in patients with acute coronary disorders,” *Lancet*, **337** (1991) 809-912.
- 6) K. Mizuno, K. Satomura, A. Miyamoto, K. Arakawa, T. Shibuya, T. Arai, A. Kurita, H. Nakamura and J. Ambrose: “Angioscopic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes,” *N. Engl. J. Med.*, **326** (1992) 287-291.
- 7) 水野杏一，荒川 宏編：心血管レーザー治療 (文光堂，1991) pp. 127-143.
- 8) T. Arai, M. Kikuchi, K. Mizuno, M. Sakurada, A. Miyamoto, K. Arakawa, A. Kurita, H. Nakamura, K. Takeuchi, A. Utsumi and Y. Akai: “CO laser angioplasty system: Efficacy of manipulatable laser angioscope catheter,” *Proc. SPIE*, **1649** (1992) 74-79.
- 9) 山下恵理香，中谷絵里子，二見 光，岡 泰延，荒井恒憲：“血管内光学診断のための Ho: YAG レーザー誘起水蒸気気泡による血液排除法”，生体医工学会誌，**44** (2006) 掲載予定.
- 10) 丹羽寛文編：消化器内視鏡治療の実際，改訂第2版 (日本メディカルセンター，1997) pp. 125-136, pp. 211-225.
- 11) T. Vo-Dinh and B. M. Cullum: “Fluorescence spectroscopy for biomedical diagnostics,” *Biomedical Photonics Handbook*, ed. T. Vo-Dinh (CRC Press, Boca Raton, 2003) pp. 28-1-28-50.
- 12) A. Mahadevan-Jansen: “Raman spectroscopy: From benchtop to bedside,” *Biomedical Photonics Handbook*, ed. T. Vo-Dinh (CRC Press, Boca Raton, 2003) pp. 30-1-30-27.
- 13) J. R. Mourant and I. J. Bigio: “Elastic-scattering spectroscopy and diffuse reflectance,” *Biomedical Photonics Handbook*, ed. T. Vo-Dinh (CRC Press, Boca Raton, 2003) pp. 29-1-29-22.
- 14) 中島 進，阪田 功，竹村 健：“光線力学的治療 (PDT) (1) ポルフィリンの腫瘍組織集積性のメカニズムと癌診断治療への応用”，臨床消化器内科，**14** (1999) 1093-1098.
- 15) S. Nakajima, T. Moriyama, H. Hayashi, I. Sakata, Y. Nakae and T. Takemura: “Hemopexin as a carrier protein of tumor-localizing Gametalloporphyrin-ATN-2,” *Cancer Lett.*, **149** (2000) 221-226.
- 16) L. Höftl, I. E. Eder, H. Klocker, A. Hobisch, G. Bartsch and A. Stenzl: “Photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid in the treatment of secondary urethral tumors: First *in vitro* and *in vivo* results,” *Bladder Urothelial Cancer*, **39** (2001) 178-182.
- 17) T. J. Dougherty, C. J. Gomer, W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moran and Q. Peng: “Photodynamic therapy,” *J. Natl. Cancer Inst.*, **90** (1998) 889-905.
- 18) Y. Huang, A. Obna, Y. Gohto and S. Nakajima: “Comparative study of the phototoxicity of two chlorin type photosensitizers, ATX-S10 (Na) and verteporfin, on vascular endothelial and retinal pigment epithelial cells,” *Lasers Surg. Med.*, **34** (2004) 216-226.
- 19) 中島 進，阪田 功，竹村 健：“PDT (Photodynamic Therapy) 薬剤の新展開”，*BME*, **14** (2000) 29-34.
- 20) K. Saito, N. Mikuniya and K. Aizawa: “Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 on vessel and its contribution to the antitumor effect,” *Jpn. J. Cancer Res.*, **91** (2000) 560-565.
- 21) H. Kato, K. Furukawa, M. Sato, T. Okunaka, Y. Kusunoki, M. Kawahara, M. Fukuoka, T. Miyazawa, T. Yana, K. Matsui, T. Shiraishi and H. Horinouchi: “Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung,” *Lung Cancer*, **42** (2003) 103-111.
- 22) R. A. Weersink, A. Bogaards, M. Gertner, S. R. H. Davidson, K. Zhang, G. Netchev, J. Trachtenberg and B. C. Wilson: “Techniques for delivery and monitoring of TOOKAD(WST-09)-mediated photodynamic therapy of the prostate: Clinical experience and practicalities,” *J. Photochem. Photobiol. B*, **79** (2005) 211-222.
- 23) H. Asanuma, T. Arai, Y. Morimoto, S. Kawauchi, H. Satoh, K. Sekiguchi, M. Kikuchi and M. Murai: “Photodynamic therapy with PAD-S31, a new hydrophilic chlorin photosensitizer in an orthotopic rat bladder tumor model,” *J. Urol.*, **174** (2005) 2016-2012.
- 24) S. Ohmori, K. Masuda, M. Yoshida, T. Arai and S. Nakajima: “The study of characteristic of photocytotoxicity under high peak power pulsed irradiation with ATX-(II) *in vitro*,” *Laser Med. Sci.*, **20** (2005) 54-61.
- 25) K. Moghissi, K. Dixon, E. Hudson and M. Stringer: “Photodynamic therapy of oesophageal cancer,” *Laser Med. Sci.*, **10** (1995) 67-71.
- 26) T. Uchibayashi, K. Koshida, K. Kunimi and H. Hisazumi: “Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma *in situ* of the bladder,” *Br. J. Cancer*, **71** (1995) 625-628.

(2006年7月3日受理)