

光線力学的治療を応用した心房細動治療

伊藤亜莉沙^{*,**}・荒井 恒憲^{*,***}

The Application of Photodynamic Therapy: Arrhythmia Therapy

Arisa ITO^{*,**} and Tsunenori ARAI^{*,***}

We developed a new prototype therapeutic catheter intervention system for atrial fibrillation with photosensitization reaction. To solve an issue of thermal complications in the current radiofrequency catheter ablation, we proposed the use of a photochemical process mediated cytotoxicity utilized in photosensitization reaction to establish myocardial electrical conduction block. The hydrophilic talaporfin sodium was employed as a photosensitizer with a CW diode laser ($\lambda = 664$ nm) to excite its Q band. From cell level study to *in vivo* animal study, we examined the therapeutic mechanism/condition. We demonstrated the feasibility of our system in animal study under *in vivo* catheterization with electrophysiological measurement.

Key words: photodynamic therapy, photosensitization reaction, atrial fibrillation, catheter ablation, talaporfin sodium

1. 心房細動

心房細動は頻脈性不整脈の一種で、高齢者に多い疾患である。患者数は日本で72万人であり、人口の高年齢化に伴って患者数は年々増加している¹⁾。心房細動の患者は脳梗塞発症の危険性が高く、脳梗塞予防のため心房細動を早期に治癒させることが好ましい¹⁾。心房細動に対する治療は薬物療法が一般的だが、高周波カテーテルアブレーション(心筋焼灼術)が近年目覚ましい発展を遂げている。1998年に心房細動発作の9割以上が肺静脈内で発生した異常興奮が起源であることが明らかになり、高周波カテーテルアブレーションにより肺静脈と左心房間の心筋組織を熱凝固壊死させ、異常興奮の左房内侵入を防ぐ肺静脈隔離術の有効性が実証された²⁾。心房細動に対する高周波カテーテルアブレーションの普及が進む一方、熱的副作用に対する問題意識も高まっている。高周波通電部位における組織温度の過剰上昇、周囲臓器の熱障害など熱発生に伴う重篤な副作用として、心タンポナーデ、食道障害、肺静脈狭窄などが全体で5%程度発生する³⁾。心房細動は非致死性の疾患であるため、低率であっても高周波カテーテルアブ

レーションに起因するこれらの重篤な副作用の発生は大きな課題であり、より安全な治療が求められている。

2. 光線力学的治療による心房細動治療

筆者らは熱的作用を利用しない新しい心房細動治療として、光線力学的治療(photodynamic therapy; PDT)の応用を提案している。PDTは光感受性物質、光、酸素の光化学反応で発生する活性酸素の殺細胞作用を利用した治療であり、従来よりがん治療に使われている。一般にPDTは比較的低い投入エネルギーで殺細胞効果を得るのに必要な活性酸素量を産生できるため、熱発生が小さい治療である。一連の活性酸素による殺細胞過程は健常組織にも応用することができる。筆者らはPDTを心筋組織の電気伝導遮断達成に利用することで、温度上昇をほとんど伴わずに心房細動治療ができることを見いだした。具体的に図1(a)のような治療システムを考えている。光感受性物質には活性酸素産生効率が高く、体内からの排泄速度が速いタラポルフィンナトリウム(NPe6)を用いる。あらかじめ光感受性物質を静脈内投与し、太さ7Fr(2.33mm径)で操作性があり、レーザー光を放射可能なカテーテル(以

* (株)アライ・メッドフォトン研究所 (〒211-0063 川崎市中原区小杉町1-403-60 小杉ビルディング新館904)

** 慶應義塾先端科学技術研究センター (〒223-8522 横浜市港北区日吉3-14-1)

*** 慶應義塾大学理工学部物理情報工学科 (〒223-8522 横浜市港北区日吉3-14-1) E-mail: arisa.i@arai-medphoton.com

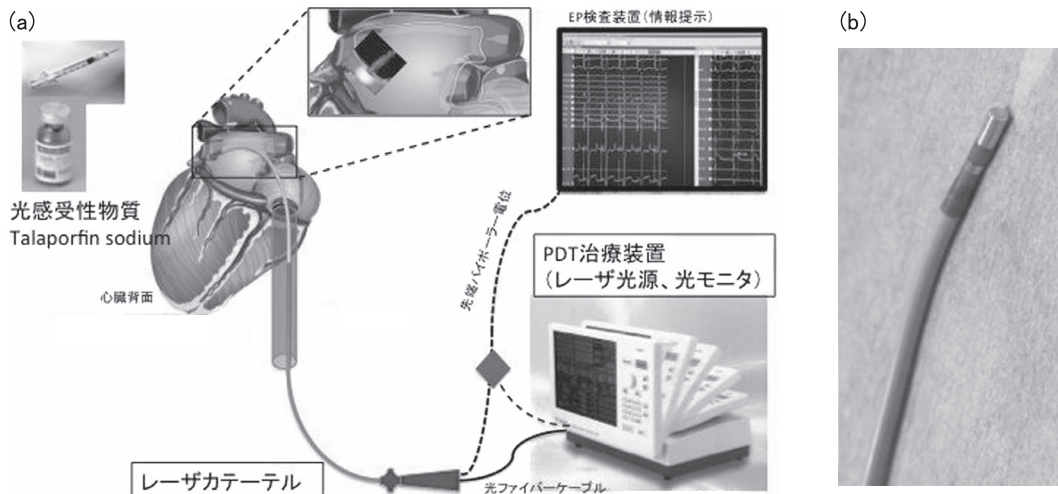


図1 (a) PDTによる心房細動治療システムの構想. (b) 試作したレーザーカテーテル先端から赤色レーザー光を放射している状況. 心臓図は <http://www.imaios.com/en/e-Anatomy/> より引用改変. PDT治療装置写真はカーディアックスティムレーター (BC-1100, フクダ電子(株)) をイメージ例として記載.

下, レーザーカテーテル) を大腿静脈に挿入し, 右心房を
通って経中隔的に左心房に導入する. 図1 (b) に試作した
レーザーカテーテルの一例を示す. カテーテルは手元の操
作ハンドルで先端屈曲状態を自在に調整することができ
る. 異常興奮発生部位もしくは異常興奮の侵入経路にカ
テーテル先端を接触させ, レーザー光 (波長 664 nm) を
照射して PDT を行う. 光照射中にカテーテル先端双極電
位を計測して心筋組織の電気伝導性を評価する. また,
レーザーカテーテル独自のモニター技術として, 光学情報
を基盤にした新しい評価方法も検討している. 例えば, リ
アルタイムで光感受性物質由来蛍光を経カテーテル的に取
得することで, PDTの進行状況を把握することができる.
このようにモニターを併用してカテーテル先端を移動させ
ながらレーザー光を照射し, 電気伝導遮断ラインを作成す
る. 一連のカテーテル操作は現行法と同様であり, 異常興
奮の電氣的隔離は一般の電気生理学的検査で判定する.

心房細動に対する PDT とがんに対する PDT で大きく異
なる点は, 光感受性物質の分布に起因する殺細胞作用のメ
カニズムである. がんの場合は, 光感受性物質のがん組織
への特異的集積性を利用する. 投薬後, がんと健常組織の
濃度コントラストが得られるまで数時間経過してから光照
射を行う. このとき光感受性物質はおもにがん細胞の細胞
内小器官に局在しているため, PDTにより細胞内小器官
が障害され, アポトーシス (細胞死の一種. ここでは, 細
胞内小器官の障害により細胞内酵素が活性化し自らプログ
ラムする細胞死を示す) が誘導される. 一方, 健常組織で
ある心筋を対象とする場合には, 光感受性物質の特異的組
織移行性はなく, 投薬から光照射までの間隔を空ける意味

がない. そこで筆者らは, 光感受性物質の投薬から数十分
後に光照射を開始することを想定している. このとき, 光
感受性物質はおもに血液中や間質中に分布していると考え
られる. この分布状態で光を照射して PDT を行うと, 細
胞外で発生した活性酸素が細胞膜やイオンチャネルを障害
し, 細胞内外のイオンバランスが崩れ, 速やかに細胞死に
至ることがわかった⁴⁾. この即時的な殺細胞メカニズム
は, カテーテルアブレーションによる心房細動治療には欠
かせない合理的な治療機構である. カテーテルアブレー
ションによる心筋電気伝導遮断では, 術中に異常興奮の電
氣的隔離を判定しながら治療を行うため, 即時的に電気伝
導遮断が得られ, かつその効果が永続的に持続することが
必要である. 実際にブタ *in vivo* 実験で開胸下心耳に対し
て PDT を行ったところ, 光照射部位において即時的な電
気伝導性消失が得られ, 2週間後の病理評価によって同部
位が癒痕化していることがわかった⁵⁾.

3. 動物実験での運用

試作したレーザーカテーテルを用い, ブタ右心房内の下
大静脈と三尖弁輪間の解剖学的峽部に対して経カテーテル
的にレーザー光を照射して PDT を行い, 同部位の電気伝
導遮断を作成した⁶⁾. 図2 (a) のように右心房内に峽部を
通り三尖弁輪に沿うよう 10 組の双極電極をもつ多電極カ
テーテルを留置し, 電気生理学的検査下に電気伝導遮断を
評価した. 深麻酔下にタラポルフィンナトリウム (2.5~5
mg/kg) を静脈投与し, 15分後からレーザー光照射を開
始した. 光照射は, レーザーカテーテル先端光学ウィン
ドウにおいて放射照度 40 W/cm², 出射径 1.4 mm にて 1 点あ
たり 10~40 秒間ずつ行った. 光照射前は, 多電極カテー

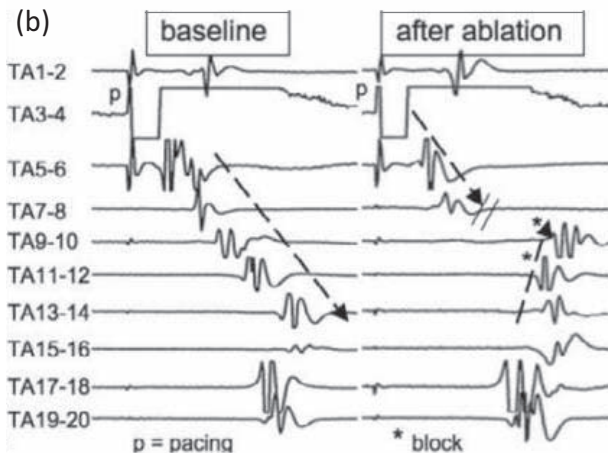
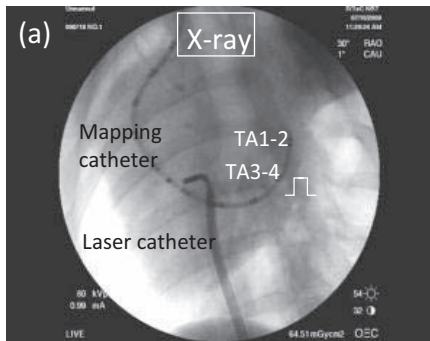


図2 (a) ブタ右心房内解剖学的峡部に対してPDTを行った際のX線透視画像。(b) PDT前後において三尖弁輪(tricuspid annulus; TA)周囲に配置した多電極カテーテルの各双極電極で計測した心内電位の時間波形。多電極カテーテル先端から3～4番目の双極電極で電気刺激を行い、7～8番目と9～10番目の間に光照射を行った。

テル先端双極電極より電気刺激すると、電気興奮が峡部を貫いて三尖弁輪に沿って順次伝搬した。峡部に対して光照射を行った結果、峡部における興奮順序が変化したことから、電気興奮は光照射部位を超えて反対側に伝搬しないことがわかった(図2(b))。このように、経カテーテル的にPDTを施行し、電気生理学的評価から急性期における心

筋電気伝導遮断を実証した。

細胞実験から *in vivo* 動物実験を通して治療原理および治療条件の探索を行うとともに、本治療システムの有用性を実証した。現行の高周波カテーテルアブレーションと比較し、PDTを応用した心房細動治療はより安全な治療法となる可能性がある。

文 献

- 1) 小川 聡, 相澤義房, 新 博次, 井上 博, 奥村 謙, 鎌倉史郎, 熊谷浩一郎, 是恒之宏, 杉 薫, 三田村秀雄, 矢坂正弘, 山下武志, 大江 透, 児玉逸雄, 比江嶋一昌, 矢野捷介: “心房細動治療(薬物)ガイドライン,” *Jpn. Circ. J.*, **72** (2008) 1581-1638.
- 2) M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. LeMouroux, P. LeMetayer and J. Clementy: “Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins,” *N. Engl. J. Med.*, **339** (1998) 659-666.
- 3) R. Cappato, H. Calkins, S. A. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y. H. Kim, G. Klein, A. Natale, D. Packer, A. Skanes, F. Ambrogi and E. Biganzoli: “Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation,” *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, **3** (2010) 32-38.
- 4) A. Ito, T. Kimura, S. Miyoshi, S. Ogawa and T. Arai: “Photosensitization reaction-induced acute electrophysiological cell response of rat myocardial cells in short loading periods of talaporfin sodium or porfimer sodium,” *Photochem. Photobiol.*, **87** (2010) 199-207.
- 5) A. Ito, S. Miyoshi, T. Kimura, S. Takatsuki, K. Fukumoto, K. Fukuda and T. Arai: “Myocardial electrical conduction block induced by photosensitization reaction in exposed porcine hearts *in vivo*,” *Lasers Surg. Med.*, **43** (2011) 984-990.
- 6) S. Miyoshi, A. Ito, T. Kajihara, M. Ide, T. Suenari, M. Takahashi, T. Kimura, K. Tanimoto, K. Fukumoto, S. Takatsuki, T. Satoh, Y. Futami, S. Ogawa and T. Arai: “Cavo-tricuspid isthmus ablation by novel photodynamic laser catheter in swine heart *in vivo*,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, **55** (2010) A7. E70.

(2012年6月29日受理)