## 実験的角膜新生血管に対する光感受性物質 ATX-S 10 Na(II)の集積

*挪渡* 有子<sup>11</sup>,尾花 明<sup>11</sup>,金田 研司<sup>21</sup>,中島 進<sup>31</sup>,竹村 健<sup>41</sup>,三木 徳彦<sup>11</sup>

<sup>1)</sup>大阪市立大学医学部眼科学教室,<sup>2)</sup>大阪市立大学医学部第二解剖学教室 <sup>3)</sup>旭川医科大学手術部,<sup>4)</sup>北海道大学電子科学研究所

光感受性物質 ATX-S 10 Na(II)を用いた光化学治療 において,角膜新生血管を選択的に閉塞するためのレー ザー照射時期を決定する目的で,日本白色家兎13 匹を 用いて,ATX-S 10 Na(II)の血漿濃度の経時変化と血管 新生組織への集積を調べた.血漿濃度は静注後速やかに 低下し,24 時間後にはほとんどゼロとなり,体外排泄が 早いことが示された.窒素パルスレーザー分光螢光計で 測定すると,投与直後は虹彩などの正常組織と角膜の血 管新生組織に同程度の強い ATX-S 10 Na(II)の螢光が みられたが,2~4 時間後に正常組織に比べ血管新生組織

#### 要 約

でより強い螢光がみられた. 螢光顕微鏡下の観察では,螢 光は新生血管内皮細胞内および血管周囲に局在した. 以 上の結果から, ATX-S10 Na(II)を用いた光化学治療に おける新生血管の選択的閉塞のためのレーザー照射至適 時期は ATX-S10 Na(II)の正常組織と血管新生組織間 での集積差が大きくなる2~4時間後であることが明ら かとなった.(日眼会誌 102:724-730,1998)

キーワード: ATX-S 10 Na(II), 角膜新生血管, 螢光顕微 鏡, 光感受性物質, 光化学治療

## Accumulation of a Photosensitizer ATX-S 10 Na (II) to Experimental Corneal Neovascularization

Yuko Gohto<sup>1)</sup>, Akira Obana<sup>1)</sup>, Kenji Kaneda<sup>2)</sup>, Susumu Nakajima<sup>3)</sup> Takeshi Takemura<sup>4)</sup> and Tokuhiko Miki<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology,Osaka City University School of Medicine <sup>2)</sup>Department of Second Anatomy, Osaka City University School of Medicine <sup>3)</sup>Division of Surgical Operation, Asahikawa Medical College <sup>4)</sup>Research Institution for Electronic Science, Hokkaido University

## Abstract

In order to determine the most appropriate time point for laser irradiation in photodynamic therapy with a new photosensitizer, ATX-S 10 Na (II), which produces selective occlusion of new vessels, we investigated the time course of plasma levels of ATX-S 10 Na (II) after intravenous administration and degree of dye accumulation in the corneal neovascularization in rabbit eyes. Plasma ATX-S 10 Na (II) concentration decreased rapidly after injection and become virtually undetectable at 24 h, indicating rapid excretion from the body. Nitrogen-pulsed laser spectrofluorometry demonstrated that the amount of ATX-S 10 Na (II) in new corneal vessels increased and reached a maximal level 2 to 4 hours after dye injection. Under a fluorescence microscope, ATX-S 10 Na (II) was localized in the wall new corneal vessels and in extravascular tissue 2 to 4 hours after dye injection. These results indicate that the appropiate time for laser irradiation in selective PDT is between 2 and 4 hours after dye injection, when a larger amount of dye is accumulated in neovasculature tissue compared to normal tissue. (J Jpn Ophthalmol Soc 102:724-730, 1998)

Key words : ATX-S 10 Na (II), Corneal neovascularization, Fluorescence microscope, Photosensitizer, Photodynamic therapy

別刷請求先:545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3 大阪市立大学医学部眼科学教室 郷渡 有子 (平成10年3月11日受付,平成10年7月3日改訂受理)

Reprint requests to: Yuko Gohto, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka City University School of Medicine. 1-4-3 Asahimachi Abeno-ku, Osaka-shi, Osaka-fu 545-8585, Japan

<sup>(</sup>Received March 11, 1998 and accepted in revised form July 3, 1998)

## I 緒 言

光化学治療(photodynamic therapy, PDT)は, 投与し た光感受性物質が標的組織に集積した時点でレーザー照 射を行い, 生じた光化学反応によって標的組織を破壊す るものである.この方法は, 従来行われてきた熱凝固とは 異なり, 周囲組織を傷害することなしに標的組織を選択 的に傷害することができる. PDT は元来悪性腫瘍の治療 として開発されたが<sup>11</sup>, PDT の抗腫瘍効果が腫瘍血管の 傷害・閉塞の結果としての虚血によることが明らかにな り<sup>21</sup>, このような PDT の血管への傷害作用を利用した眼 内新生血管の治療への可能性が注目されるようになっ た.

角膜新生血管は,角膜移植に際して拒絶反応を促進し たり、角膜混濁により視力を低下させるが、治療法として はレーザー光凝固術が従来行われてきた.しかし,この治 療法は角膜の菲薄化や出血<sup>3)4)</sup>,虹彩の傷害<sup>5)</sup>などの合併 症をもたらすことから,新しい治療法の開発が望まれて きた.我々は、以前、ヘマトポルフィリン誘導体(hematoporphyrin derivative, HpD) を用いた PDT が実験的角 膜新生血管の閉塞に有効であることを報告。)した.しか し, HpD は体外排泄が遅く, そのため患者は PDT 施行後 数週間にわたり,皮膚光線過敏症を避けるために暗室生 活を強いられることになり,悪性疾患ではない眼内新生 血管の治療法としては問題があった.そこで,HpDに比 ベ体外排泄が早く,光線過敏症などの副作用が少ないと いう利点を持つ第二世代の光感受性物質が開発された. その中でもベンゾポルフィリン誘導体(benzoporphyrin derivative, BPD)<sup>7)~9)</sup>と tin etvl etiopurpurin (SnET 2) に よる PDT が現在脈絡膜新生血管の治療法として臨床試 験中であるが,臨床応用への確立には至っていない.

第二世代の光感受性物質の一つである ATX-S10 Na (II)は水溶性であるため,脂溶性物質である BPD や SnET 2 のようにリポゾームの形で持続注入する必要が なく,水溶液として急速に静脈内投与することが可能で ある.このような利点から,ATX-S10 Na(II)は眼科疾患 治療のための光感受性物質として期待でき,我々はこれ までこの物質を用いた PDT による新生血管閉塞機序お よび実験的角膜新生血管や脈絡膜新生血管に対する治療 効果を検討してきた<sup>10/~13)</sup>.

一方,PDTによる眼内新生血管の閉塞効果は,光感受 性物質の投与量,レーザー照射量,およびレーザー照射開 始時期の3つの条件に左右される.このうち,照射開始時 期については,新生血管周囲の正常組織の傷害を少なく して新生血管を選択的に閉塞させるために,光感受性物 質が標的組織に集積し,同時に周囲の正常血管内や正常 組織から消退する時期が最適であると考えられる.そこ で,本研究では,日本白色家兎にATX-S10 Na(II)を静 脈内投与後,経時的にATX-S10 Na(II)の血漿濃度を測



### 図 1 ATX-S 10 Na(II)の化学構造. 分子量 927.79



図 2 窒素パルスレーザー分光螢光計(nitrogen-pulsedlase spectrofluorometer, N<sub>2</sub>-PLS).

定するとともに,窒素パルスレーザー分光螢光計を用い て新生血管の存在部位とその他の部位で,ATX-S10 Na (II)の螢光を経時的に測定した.また,螢光顕微鏡観察に よって角膜の新生血管存在部位と正常虹彩の間でATX -S10 Na(II)の集積の差を検索し,新生血管の選択的閉 塞に最適のレーザー照射開始時期を求めた.

#### Ⅱ 実験方法

### 1. 光感受性物質

ATX-S 10 Na(II)[13, 17-bis(1-carboxypropionyl)carbamoylethyl - 8 - ethenyl - 2 - hydroxy - 3 - hydroxyiminoethylidene - 2, 7, 12, 18 - tetramethyl porphyrin sodium, m.w. = 927.79](図 1)は東洋薄荷工業から提供された. ATX-S 10 Na(II)の吸収スペクトルは, 401, 510, 557,

611,670 nm にピークがあり, 螢光スペクトルは 680 nm に最大ピークがある. 使用直前に, ATX-S 10 Na (II)の粉 末を注射用蒸留水で溶解して 10 mg/ml の濃度とし, 以 下の実験に用いた.

## 2. 角膜新生血管の作製

塩酸ケタミン(ケタラール<sup>®</sup>)15 mg/kgとキシラジン 塩酸塩(セラクタール<sup>®</sup>)1.5 mg/kgの筋注による全身麻 酔下で,日本白色家兎(体重2.5~3.0 kg)角膜実質内に 10,12,2時の位置で角膜輪部から中央に向けて7-0シル ク糸を通し,さらに,中央から輪部に向けて再度糸を通し て縫合後,硫酸ジベカシン溶液(パニマイシン<sup>®</sup>)を点眼し た<sup>14)</sup>.7~10日後に新生血管が輪部から糸の先端まで到 達したものを以下の4,5の実験に用いた.実験は,「実験 動物の飼育及び保管等に関する基準(総理府告示第6 号)」,「The Association for Rresearch in Vision and Ophthalmology Resolution on the Use of Animals in Research」に基づいて施行した.

#### 3. ATX-S10 Na(II)の血漿濃度測定

日本白色家兎3匹(体重2.5~3.0kg)に耳静脈から12 mg/kgのATX-S10Na(II)を投与し,5,30分,1,2,3,4, 5,6,12,24時間後に対側の耳静脈から採血した.遠心分 離(11,000 rpm,5分)によって得た血漿の401 nmにお ける吸光度を分光光度計(UV-1200,島津製作所)で測定 した.血漿濃度は,あらかじめ作成した検量曲線から求め た.また,静注後10~70分,30分~1.5時間,1~2時間, 1.5~2.5時間,2~3時間,2.5~3.5時間,3~4時間,3.5 ~4.5時間,4~5時間,4.5~5.5時間,5~6時間の各半減 期を算出し,これらをグラフ上にプロットし外挿により, 静注直後の半減期を求めた.

## 4. 窒素パルスレーザー分光螢光計(nitrogen-pulsed laser spectrofluorometer, N<sub>2</sub>-PLS)によるATX-S 10 Na(II)の螢光強度の測定

角膜新生血管を作製した日本白色家兎4匹(体重2.5 ~3.0 kg)の耳静脈内に12 mg/kgのATX-S10 Na(II) を投与し,投与前と投与5,30分,1,2,4,6,24時間後に, 塩酸オキシブプロカイン(ベノキシール®)による点眼麻 酔下で角膜新生血管におけるATX-S10 Na(II)の螢光 を測定した.また同一眼において,新生血管のない角膜下 方で輪部からほぼ等距離の位置で螢光を測定した.

励起用窒素パルスレーザー(LN-103, Photochemical Research Associate)から生じたレーザー光(パルス幅2 ns,出力1×10<sup>-12</sup>J,波長337 nm)を直径600  $\mu$ mの石英 ファイバー(浜松ホトニクス)に導き,ファイバー先端を 角膜の測定部位に接触させ,ATX-S10 Na(II)を励起し 生じた螢光を同ファイバーを通して光電子倍増管(R-696,浜松ホトニクス)へ導いた(図2).ファイバーの接触 による機械的刺激の影響を除くために,ファイバーの接 触部位は測定ごとに変えた<sup>14</sup>.

螢光は,350~800 nm の範囲で 2.4 nm ごとに,単一光



## 図3 窒素パルスレーザー分光螢光計から得られる螢光 スペクトルの代表例.

T:470 nm 付近にみられる組織の自発螢光強度, D: 680 nm 付近にみられる ATX-S10 Na(II)の螢光強度. 両者の比(D/T)を相対螢光強度とした.

子測定器を用いて計測した.励起用レーザー光による単 ー光子測定器への影響を除くため,ダイクロマチックミ ラーを光路に対して 45°の方向に向けて置いた.また,パ ルス光とシャッターを同期させることにより,励起光の 影響を受けずに雑音の少ない螢光のみを取り出すことが できた<sup>15)~17)</sup>.図3に螢光スペクトルの代表例を示す.得 られた螢光スペクトルから 470 nm 付近にみられる ATX-S 10 Na (II)の螢光強度(D)を求め,その比を相対螢光強度 (D/T)とした<sup>17)</sup>.

# 5. 螢光顕微鏡による ATX-S10 Na(II)の組織内局在の観察

角膜新生血管を有する白色家兎6匹(体重2.5~3.0 kg)の耳静脈から12 mg/kgのATX-S10 Na(II)を投与 し,5,30分,1,2,4,6時間後に、ペントバルビタールナト リウム(ネンブタール®)30 mg/kg 静注による全身麻酔 下で眼球を摘出した.摘出眼を4%パラホルムアルデヒ ドで固定後,10,15,20% ショ糖加リン酸緩衝液にそれぞ れ4時間ずつ浸漬し,OCT compound (Miles Scientific, IL)に包埋し,液体窒素で凍結させた.クリオスタット (Jung CM 3000, Leica, Nussloch, ドイツ)で厚さ5µmの 凍結切片を作製し,螢光顕微鏡(BX 50-FLA,オリンパ ス)下で新生血管を有する角膜と虹彩を観察した.螢光顕 微鏡の励起光として,50W水銀ランプ光を400~440 nm のバンドパスフィルターに通した光を用い,670~690 nmのバリアフィルターを通して得られた螢光を撮影し た.励起光の強度は一定とし、露光時間は4秒に固定し て, 螢光撮影には冷却 CCD カメラ(C 4880-07, 浜松ホ トニクス)を用いた.螢光を示す細胞あるいは構造物の同 定は, ヘマトキシリン・エオジン(HE) 染色した連続切片 との対比により行った.対照として, ATX-S 10 Na(II)を 投与しない家兎についても同様に観察した.



図 4 ATX-S10 Na(II)の静脈内投与後の血漿濃度の経 時変化.

平均值±標準誤差.n=3



#### 図 5 ATX-S 10 Na(II)の相対螢光強度の経時変化.

■:新生血管存在部位の角膜において検出された ATX -S10 Na(II)の相対螢光強度,●:新生血管のない部位 の角膜において検出された ATX-S10 Na(II)の相対螢 光強度,平均値±標準誤差.n=8

\*:新生血管存在部位の角膜で検出された ATX-S 10 Na(II) 螢光と新生血管のない部位の角膜で検出された ATX-S 10 Na(II) 螢光に有意差を認めた(p<0.01).

## Ⅲ 結 果

## 1. ATX-S10 Na(II)の血漿濃度

静脈内投与後の血漿 ATX-S 10 Na (II) 濃度は,図4の ごとく急速に減少し,24時間後には0.007±0.007(平均 値±標準誤差)μg/mlとなった.静注直後の半減期は 13.5分であった.

## 2. 窒素パルスレーザー分光螢光計による ATX-S10 Na(II)の螢光強度測定

角膜新生血管存在部位の相対螢光強度は,ATX-S10 Na(II)静注直後から1時間後にかけて増強し,4時間後 までほぼ同じ強度で維持され,その後減弱した(図5).一 方,新生血管のない部位のそれは,静注1時間後まで増強 したが,その後減弱した.静注1,2,4,6時間後における新 生血管存在部位の相対螢光強度は,新生血管のない部位 のそれに比べて有意に(p<0.01, Unpaired t-test)高値 であった.新生血管存在部位の相対螢光強度(C)からな い部位の強度(I)を引いたものを,各時期の新生血管のな い部位の相対螢光強度で割った値(C-I)/Iは,静注1時 間後に0.95,2時間後に1.28,4時間後に2.07,6時間後 に1.52で,静注4時間後が最大であった.

光感受性物質 ATX-S10 Na(II)の集積・郷渡他

# 3. 螢光顕微鏡による ATX-S 10 Na(II)の組織内局在の観察

ATX-S10 Na(II) 静注5分後には,新生血管腔内と新 生血管周囲の角膜実質に螢光がみられた(図 6 a).その 後,血管腔内の螢光は時間経過とともに減弱したが,角膜 実質の螢光は静注4時間後まで明らかに観察された(図 6b.c). 静注 2~4 時間後には新生血管壁に明瞭な螢光が みられた.また,角膜実質内に浸潤した好中球にもATX -S10 Na(II)の螢光がみられた.6時間後には角膜内のす べての螢光は減弱し、24時間後では螢光は観察されな かった(図 6 d).一方,虹彩では,静注5分後に血管腔内 に ATX-S 10 Na(II)の強い螢光が観察されたが, 血管周 囲組織への漏出は明らかではなかった(図 6 e).静注2時 間後には,虹彩の血管壁に弱い螢光が観察されるのみと なり(図 6 f).4時間後以降では螢光は消失していた(図 6 g).なお,新生血管のない部位の角膜は,ATX-S10 Na (II) 投与後すべての時期で螢光顕微鏡下で螢光は観察さ れなかった(図6h).

## IV 考 按

ATX-S10 Na(II)血漿濃度は静注後速やかに減少し、 体外排泄が早いことが明らかとなった.N2-PLSによる ATX-S10 Na(II)の螢光測定では,新生血管のない部位 の相対螢光強度は静注1時間後をピークに次第に減弱し たのに対し,新生血管存在部位のそれは4時間後まで高 値をとり、1~6時間後は新生血管のない部位に比べ有意 に高かった.なお,新生血管のない部位での螢光測定は, 螢光顕微鏡による観察で角膜内には ATX-S10 Na(II) の集積が観察されなかったことから,測定部位の奥にあ る虹彩からの ATX-S10 Na(II)の螢光を検出している ものと考えられた.N2-PLSによる結果からは、角膜新生 血管のある部位の相対螢光強度(C)からない部位の強度 (I)を引いたものを,各時期の新生血管のない部位の相対 螢光強度で割った値(C-I)/Iが最も大きくなる投与4時 間後付近が,正常組織のATX-S10Na(II)が消退し新生 血管に集積がみられる時期であり,角膜新生血管の選択 的な閉塞に適するレーザー照射時期と考えられた.

螢光顕微鏡による観察では,静注5分~4時間後で新 生血管周囲の角膜実質内に新生血管からの漏出によると 思われる螢光がみられたが,6時間後には減弱し,24時間 後には観察できなかった.また,2~4時間後には新生血 管壁に沿って螢光の集積がみられたが,この螢光の局在 部位は,螢光像とHE標本との比較から新生血管の内皮



図 6 ATX-S10 Na(II)投与後の新生 血管存在部位の角膜(a~d),虹彩(e ~g),新生血管のない部位の角膜 (h)の螢光顕微鏡写真.

角膜:投与5分後(a)では,角膜新生 血管(矢印)腔内とその周囲に螢光が みられた.2~4時間後(b,c)には,新 生血管腔内の螢光が減弱するのに対 し,新生血管壁(矢じり)と角膜実質 に螢光がみられた.24時間後(d)で は螢光は観察されなかった. 虹彩:投与5分後(e)では,血管腔内

(矢印)に螢光がみられたが,2時間 後(f)には血管壁に弱い螢光を認め るのみとなり,4時間後以降(g)は螢 光はみられなかった.

新生血管のない部位の角膜(h:投 与後2時間):螢光はみられなかっ た.バーは45μm

細胞と考えられた.一方,虹彩では,5分後に血管腔内に 螢光が強くみられたが,その後減弱し,また2時間後に血 管壁に弱い螢光が観察されたのみで,以後は明瞭な螢光 はみられなかった.したがって,ATX-S10Na(II)は投与 2~4時間後においては角膜新生血管壁に存在するが,虹 彩からは消退したと考えられ,この所見はN₂-PLSによ 平成 10 年 11 月 10 日

り得られた結果と一致した.

我々が以前,家兎眼で施行した ATX-S 10 Na(II)の螢 光造影では<sup>(8)</sup>,投与直後において角膜新生血管と虹彩の 血管はともによく描出された.時間経過に従って虹彩の 螢光は消失したのに対し,角膜新生血管とその周囲の新 生血管から漏出したと思われる螢光は投与 3~5時間後 に最も顕著になったが,今回の N₂-PLS ならびに螢光顕 微鏡による観察結果は,この造影結果とも合致した.

レーザー照射開始時期は光感受性物質の種類により異 なる.BPD は投与60~90 分後に角膜新生血管に集積す るため、この物質を用いた PDT では投与 1~2 時間以内 にレーザー照射するのが望ましいとされている140.一方, フタロサイアニン(chloroaluminum sulfonated phthalocyanine)の場合,投与後なるべく早い時期,つまり,血漿 濃度が最も高い時期にレーザーを照射すべきであるとさ れている<sup>19)</sup>.これは,フタロサイアニンを用いた PDT で は血漿中に存在するフタロサイアニンによる光化学作用 が重要であるためと考えられている.我々のこれまでの 検討では<sup>13)</sup>, ATX-S 10 Na(II)を用いた PDT による血管 傷害は, PDT 後早期に血管内皮細胞への血小板付着が観 察され,血栓形成に続き内皮細胞の不可逆的変化が生じ たことから,血漿中 ATX-S 10 Na(II)による内皮細胞表 面の変化に基づくものと考えられる一方, ヘパリン投与 による血栓形成抑制下での PDT でも内皮細胞のミトコ ンドリア傷害を生じたことから,血管内皮細胞内にとり こまれた ATX-S 10 Na(II) による内皮細胞の直接的傷 害作用も認められた.さらに,血管壁周囲に集積した ATX-S10 Na(II)による血管壁傷害作用も推測され,血 管傷害はこれらの総和によるものと考えている.しかし, 血管腔内の ATX-S 10 Na(II) による傷害作用について は, ATX-S10 Na(II)の血漿中濃度は正常血管も新生血 管も同じであることを考えると,角膜新生血管の血管閉 塞率が虹彩の正常血管に比べて高い<sup>13)</sup>ことが説明できな い.したがって,新生血管の選択的閉塞は血管腔内の ATX-S10 Na(II)よりも,むしろ,新生血管と正常血管の 内皮細胞への ATX-S 10 Na(II)の集積の差に依存する と考えられ,それゆえ ATX-S10 Na(II)が正常血管から は消退し,新生血管により多く集積する投与2~4時間後 がレーザー照射の至適時期と考えられた.そして,このこ とは,実験的角膜新生血管に対する治療条件を調べた結 果でも、ATX-S10 Na(II) 投与直後よりもむしろ4時間 後にレーザー照射した方が,新生血管を選択的に閉塞し 得るレーザーの至適照射量範囲は広かったという自験 データ12)とも一致する.

螢光顕微鏡による観察で,2~4時間後では角膜実質内 に螢光がみられたことから,実質内にATX-S10 Na(II) が蓄積していることが考えられた.しかし,我々の実験で は,この時期にPDTを施行しても,細隙灯顕微鏡による 観察でPDT後に,角膜には混濁などの傷害は認められ ず,また電子顕微鏡的観察でも膠原繊維の走行の乱れは なく,ケラトサイトの傷害がみられなかったことから,新 生血管の閉塞を得るに必要なレーザー照射量では,角膜 実質への影響は問題ないものと思われた.

ATX-S 10 Na(II)は体外排泄が早く、また、透過性に優れた長波長の光吸収波長を有するなど、第二世代の光感受性物質としての利点を有しており、また、I型とII型光反応を合わせ持ち<sup>20)</sup>、今後の臨床応用が期待される、今回の結果をふまえて、治療条件をさらに検討することで、ATX-S 10 Na(II)による PDT は角膜新生血管の治療に応用可能と考えられた.

稿を終えるに当たり光感受性物質 ATX-S 10 Na(II)を提 供していただいた東洋薄荷工業の阪田 功氏と螢光顕微鏡装 置でご協力いただいた浜松ホトニクスの平野 達氏ならびに 片岡卓治氏に深謝いたします.

なお,本研究の一部は(財)大阪市立大学医学振興協会の医 学研究奨励助成の補助を受けた.本論文の要旨は The Association for Research in Vision and Ophthalmology (1997, Fort Lauderdale, Florida) において報告した.

#### 文 献

- Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weihaupt KR, Boyle D, Mittleman A : Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res 38: 2628-2635, 1978.
- Nelson JS, Liaw LH, Orenstein A, Roberts WG, Berns MW: Mechanism of tumor destruction following photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative, chlorin, and phthalocyanine. J Natl Cancer Inst 80:1599–1605, 1988.
- Nirankari VS, Baer JC: Corneal argon laser photocoagulation for neovascularization in penetrating keratoplasty. Ophthalmology 93:1304–1309, 1986.
- Marsh RJ: Argon laser treatment of lipid keratopathy. Br J Ophthalmol 72:900-904, 1988.
- Baer JC, Foster CS: Corneal laser photocoagulation for treatment of neovascularization. Ophthalmology 99:173–179, 1992.
- 6) 尾花 明, 郷渡有子, 松本宗明, 三木徳彦: ヘマトポ ルフィリン誘導体による実験的角膜新生血管の光化 学治療, 日本レーザー医学会誌 17:31-43, 1996.
- 7) Schmidt Erfurth U, Miller J, Sickenberg M, Strong A, Hoehe U, Fsachi M, et al : Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization using benzoporphyrin derivative : First results of a multi-center trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 37 : S 122, 1996.
- 8) Schmidt Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Bressler NM, Laqua H, Gragoudas ES, et al : Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in a phase I/II study : Preliminary results of multiple treatments. Invest Ophthalmol Vis Sci 38 :

S 17, 1997.

- 9) Gragoudas ES, Schmidt Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Bressler NM, Strong A, et al: Results and preliminary dosimetry of photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age related macular degeneration in a phase I/II study. Invest Ophthalmol Vis Sci 38:S 17, 1997.
- 10) Gohto Y, Obana A, Miki T, Kaneda K, Sakata I, Nakajima S: Endothelial cell damage of corneal new vessels by photodyamic action with a newlydeveloped chrolin derivative (ATX - S 10). Invest Ophthalmol Vis Sci 36: S 32, 1995.
- 11) Obana A, Gohto Y, Miki T, Nakajima S, Sakata I, Takemura T, et al : Photodynamic therapy of choroidal vessels using a newly-developed chlorin derivative (ATX-S 10). Invest Ophthalmol Vis Sci 37:S 122, 1996.
- 12) Gohto Y, Obana A, Miki T, Kaneda K, Sakata I, Nakajima S: Mechanism of photodynamic effects of a photosensitizer (ATX-S 10) on corneal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 37: S 547, 1996.
- 13) Gohto Y, Obana A, Kaneda K, Miki T: Photodynamic effect of a new photosensitizer ATX - S 10 on corneal neovascularization. Exp Eye Res:印刷 中.
- 14) Schmidt Erfurth U, Hasan T, Schomacker K, Flotte T, Birngruber R: In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombo-

sis in experimental corneal neovascularization. Lasers Surg Med 17:178—188, 1995.

- 15) 垣内美弘,進藤善雄,中島進,小山富康:パルスレーザー(N<sub>2</sub>)励起による臓器螢光スペクトルの測定.医用電子と生体工学20(特別号),1982.
- 16) 垣内美弘,進藤善雄,新居 孝,小山富康,中島 進, 林 秀雄:N<sub>2</sub>レーザーパルス螢光分析による組織 中 HPD の測定.医用電子と生体工学 22(特別号): 798—799,1984.
- 17) Nakajima S, Hayashi H, Omote Y, Yamazaki Y, Hirata S, Maeda T, et al: The tumor-localizing properties of porphyrin derivatives. Photochem Photobiol 7:189—198, 1990.
- 18) Gohto Y, Obana A, Miki T, Kaneda K, Nakajima S, Takemura T: Time course for the distribution of a photosensitizer (ATX-S 10) to corneal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 38: S 513, 1997.
- 19) Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, Naoumidi II, Vlahonikolis IG, Tsakalof AK, Lydataki SE: Phthalocyanine mediated photodynamic thrombosis of experimental corneal neovascularization : Effect of phthalocyanine dose and irradiation onset time on vascular occlusion rate. Lasers Surg Med 15:19-31, 1994.
- 20) 中島 進,林 秀雄,阪田 功,竹村 健: Type I型 光反応を有する新しいフォトセンシタイザー ATX-S 10. 医学のあゆみ 164:187-188, 1993.