

実験的脈絡膜新生血管に対する ATX-S 10(Na)を用いた 光線力学療法 of 検討

広瀬 朝士, 中島 正巳, 姜 哲浩, 湯沢美都子

日本大学医学部眼科学講座

要 約

目 的：実験的脈絡膜新生血管(CNV)に対する、ATX-S 10(Na) (ATX)を用いた光線力学療法(PDT)による、CNV 選択的閉塞の至適照射条件の検討。

方 法：サル眼にレーザー光凝固で実験的 CNV を作製、ATX 3.5 mg/kg 投与し PDT(照射エネルギー量 40~80 J/cm²)を行った。フルオレセイン蛍光眼底撮影(FA)で PDT 後 1, 7 日の CNV と網膜血管を検討し、FA で CNV の閉塞所見が得られた場合には 7 日後に組織学的検討を行った。

結 果：ATX 投与後 30~33 分、照射エネルギー量

50~60 J/cm²で、FA で PDT 後 1, 7 日に CNV からの漏出がなく、網膜血管の閉塞はなかった。組織所見では、CNV 内に明らかな血管腔を認めず、照射部の網膜は血管の閉塞がなく、内層もよく保たれていた。

結 論：ATX 3.5 mg/kg の至適照射条件は、投与後 30~33 分、照射エネルギー量 50~60 J/cm²である。(日眼会誌 110 : 445—453, 2006)

キーワード：光線力学療法, ATX-S 10(Na), 実験的脈絡膜新生血管

Effect of Photodynamic Therapy with ATX-S 10(Na) on Experimental Choroidal Neovascularization

Tokihito Hirose, Masami Nakajima, Tetsuhiro Kyou and Mitsuko Yuzawa

Department of Ophthalmology, Nihon University School of Medicine

Abstract

Purpose : To evaluate an appropriate irradiative condition for selective occlusion of experimental choroidal neovascularization (CNV) with photodynamic therapy (PDT) using ATX-S 10(Na).

Methods : Experimental CNV was induced in monkey eyes by laser photocoagulation. PDT (dose of irradiative energy 40 to 80 J/cm²) was performed after 3.5 mg/kg of body weight intravenous injections of ATX-S 10(Na). CNV and retinal vessel occlusion induced by PDT was evaluated by fluorescein angiography (FA) at 1 and 7 days after irradiation. If FA showed no fluorescein dye leakage from CNV at 1 and 7 days after irradiation, CNV was evaluated by histopathological analysis at 7 days after irradiation.

Results : Within 30 to 33 minutes after ATX-S 10(Na) injection and irradiation with 50 to 60 J/cm²,

FA showed no fluorescein dye leakage from CNV and no closure of retinal vessels at 1 and 7 days after irradiation. Light micrographs showed occluded CNV, and retinal vessels remained patent and there was no apparent change in the inner layer of the retina.

Conclusions : Irradiative condition of ATX-S10 (Na) 3.5 mg/kg was appropriate 30 to 33 minutes after ATX-S 10(Na) injection and irradiation with 50 to 60 J/cm².

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 110 : 445—453, 2006)

Key words : Photodynamic therapy, ATX-S 10(Na), Experimental choroidal neovascularization

別刷請求先：101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1—8—13 日本大学医学部附属駿河台病院眼科 広瀬 朝士

(平成 17 年 6 月 7 日受付, 平成 17 年 10 月 25 日改訂受理) E-mail : tokihito@med.nihon-u.ac.jp

Reprint requests to : Tokihito Hirose, M.D. Department of Ophthalmology, Surugadai Hospital, Nihon University, 1-8-13 Kanda, Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8309, Japan

(Received June 7, 2005 and accepted in revised form October 25, 2005)

I 緒 言

加齢黄斑変性(age-related macular degeneration, AMD)では中心窩下に生じた脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)を放置すると重篤な視力低下が生じる。これに対し、レーザー光凝固、新生血管除去術、黄斑移動術、放射線療法、経瞳孔温熱療法など、種々の治療法が臨床に導入されているが、有効性と安全性の観点から満足できる結果は得られていない。

近年、中心窩下 CNV に対し、網膜への侵襲が少なく CNV を選択的に閉塞させる治療法として、光線力学療法(photodynamic therapy, PDT)が注目されている。臨床では唯一認可されている光感受性物質である Verteporfin が我が国でも 2004 年 6 月から本症の治療に認可されている。

Verteporfin は脂溶性光感受性物質で、血漿中で low density lipoprotein (LDL) に結合し標的組織に運ばれる¹⁾。人での半減期は、5.6~5.8 時間であり、ラット(25 mg/kg)での半減期は 6.9 時間である。一方、ATX-S10 (Na) (13,17-bis (1-carboxypropionyl) carbamoyl ethyl-8-ethenyl-2-hydroxy-3-hydroxyiminoethylidene-2,7,12,18-tetraethyl porphyrin sodium) (浜松ホトニクス, 浜松) は、親水性と脂溶性の両方の性質を持つ両親媒性光感受性物質で、血漿中では約 98% が血漿タンパク(主に high density lipoprotein (HDL), albumin) と結合し、標的組織に運ばれる^{2)~4)}。ラット(投与量 16 mg/kg)での半減期は、約 45 分である⁵⁾。水溶性の性質のために、急速静脈投与が可能であり、投与手技が簡単で、組織代謝、排出時間が数時間単位と短く、血栓形成、皮膚への光毒性などの副作用の危険性が低いという利点がある²⁾⁶⁾⁷⁾。

ATX-S10 (Na) を臨床応用する場合、投与量、照射量をできるだけ少なくする必要がある。尾花ら⁸⁾はサル眼の実験的 CNV に対し、初めて ATX-S10 (Na) を用いて PDT を行い、投与量 12 mg/kg、照射エネルギー量 30~74 J/cm²、投与から照射までの時間 30~74 分の照射条件で、選択的な CNV の閉塞を 100% に認めたと報告し、ATX-S10 (Na) による PDT は AMD の CNV に有効であろうと考察した。

しかし、投与量 2.0 mg/kg で、投与から照射までの時間を 1~19 分に設定し PDT を行った場合には、CNV の選択的閉塞は得られず、高率に再燃したと報告した⁹⁾。我々は ATX-S10 (Na) の投与量 2.5 mg/kg に設定し、照射エネルギー量 30~60 J/cm²、投与から照射までの時間を 5~36 分として種々の照射条件で、サル眼に作製した実験的 CNV に対し、PDT を行ったが、CNV の選択的閉塞は得られなかった¹⁰⁾。

そこで今回サル眼に作製した実験的 CNV に対し、ATX-S10 (Na) の投与量を 3.5 mg/kg にして PDT を行

い、CNV を選択的に閉塞できる照射条件を検討した。

II 方 法

カニクイザル(cynomolgus monkey) 7 匹(体重 3~5.5 kg)を使用した。全ての実験は塩酸ケタミン(ケタラール[®]) 50 mg/kg とキシラジン塩酸塩(セラクタール[®]) 1.0~3.0 mg/kg の筋肉注射による十分な麻酔下で行った。点眼麻酔は塩酸オキシプロカイン(ベノキシール[®])を用い、散瞳薬はミドリリン P[®]を用いた。今回のサルを用いた実験は日本大学医学部動物実験指針に基づいて行われた。

実験的 CNV は Ryan¹¹⁾の方法に従って、サル眼の網膜後極部にアルゴンレーザー(米国コヒレント社製アルゴンダイレーザー光凝固装置)による光凝固によって作製した。アルゴンレーザー光凝固条件は照射径 100 μ m, 出力 800~900 mW, 凝固時間 0.1 秒とし、1 眼に対し後極部に 6~9 か所の光凝固を行った。レーザー光凝固から 10~14 日後にフルオレセイン蛍光眼底撮影(FA) (0.1 ml/kg)を行い、実験的 CNV の発症を確認した。作製した実験的 CNV のうち照射径 1,500 μ m で十分おえるものを選んで、翌日に PDT を行った。

ATX-S10 (Na) は、蒸留水で溶解し急速静脈投与(投与量 3.5 mg/kg)した。PDT は ATX-S10 (Na) 投与後 21~48 分の間に波長 670 nm のダイオードレーザー(浜松ホトニクス, 浜松)を用いて、照射径 1,500 μ m, 照射出力 600 mW/cm²との一定条件のもと、照射時間 67, 83, 92, 100, 117, 133 秒、それぞれ照射エネルギー量 40, 50, 55, 60, 70, 80 J/cm²の範囲で実験的 CNV へ照射を行った。毎実験ごとに、パワーメーターを用いて照射出力を確認してから PDT を行った。

照射径は、予備実験(以前サルを用いて行った実験)で、実際に眼球摘出後のサルの視神経乳頭径をマイクロノギスを用いて測定し、平均が約 1,500 μ m であったのを確認しており、実際に照射する場合、直前に乳頭径を基準にスポットサイズを設定し、PDT を行った。治療用コンタクトレンズの種類は Macula Lens 901 (HAAG-STREIT 社)を用いた。

FA で実験的 CNV の発症を確認した部位に対し、投与から照射までの時間と照射エネルギー量を設定し PDT を行った。PDT は、二つのストップウォッチを用い、一つは ATX-S10 (Na) 投与後から PDT 照射までの時間を、もう一つはそれぞれの PDT 照射時間を正確に測定し、それらを記録した。

対照は ATX-S10 (Na) を静脈投与したが、光照射を行わなかった実験的 CNV とした。今回は正常な網膜への光照射は行っていない。PDT 1, 7 日後に FA を行い CNV と照射部内の網膜血管の閉塞状態を判定した。また、PDT 7 日後に眼球摘出を行い、10% ホルマリン・燐酸緩衝液固定を行い、エタノール系列にて脱水後、パ

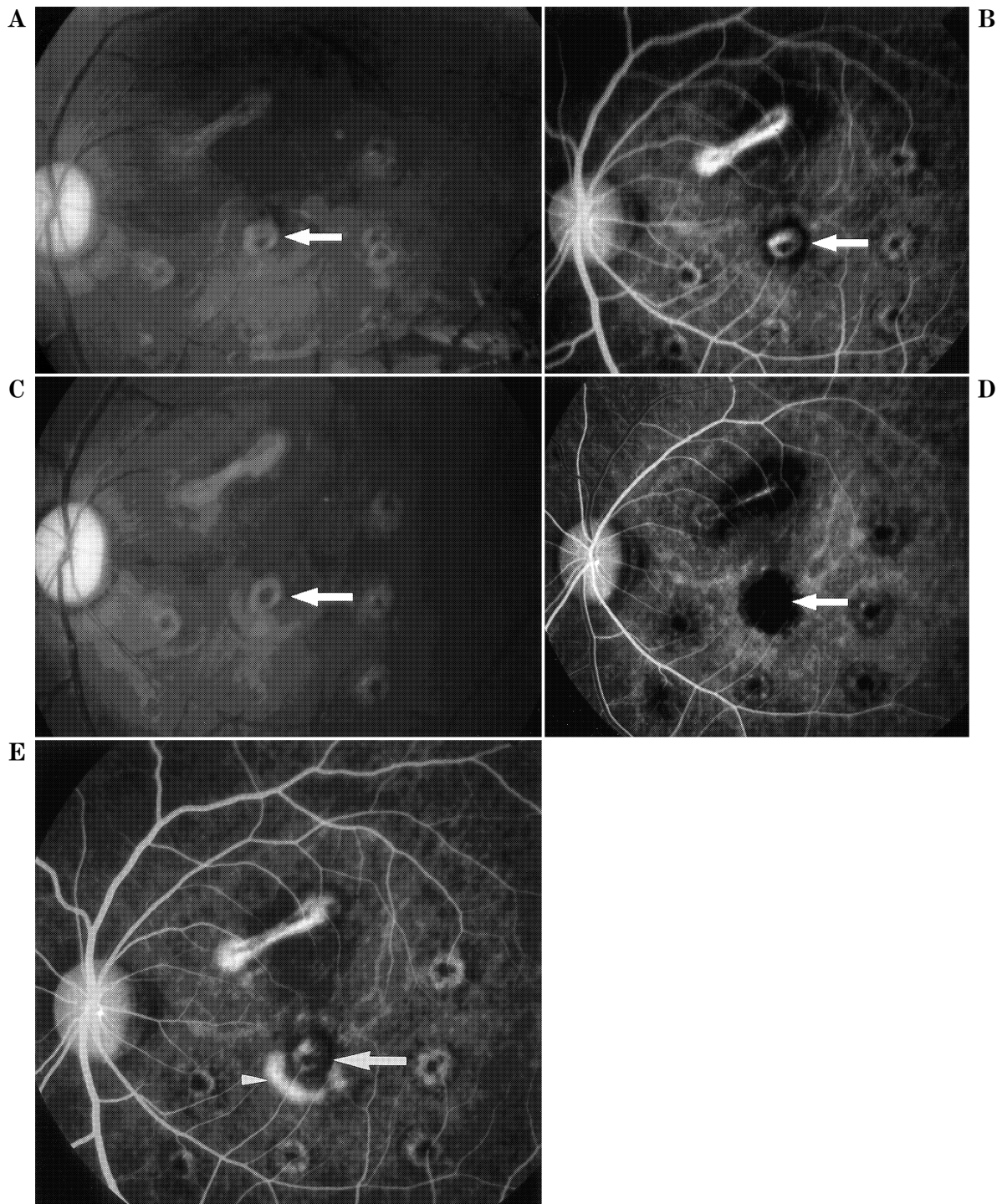


図 1 実験的脈絡膜新生血管(CNV)(1 か所)に対し, ATX-S 10(Na)投与 32 分後, 50 J/cm^2 の条件で光線力学療法(PDT)を行ったサル眼.

A : PDT 前モノクロ写真. PDT を行う CNV (矢印)は灰白色で, CNV 周囲に浅い漿液性網膜剝離を認める.

B : PDT 前フルオレセイン蛍光眼底撮影(FA). CNV からの蛍光漏出を認める(矢印).

C : PDT 1 日後モノクロ写真. 照射部位に PDT 前と比べて, 明らかな変化は認めない(矢印).

D : PDT 1 日後 FA 初期. 早期では CNV からの蛍光漏出は認めず, 照射部位に一致した低蛍光(矢印)を認める.

E : PDT 1 日後 FA 後期. 後期には CNV に組織染を認めるが, CNV からの蛍光漏出は認めない(矢印). また, 照射部に接した部位に組織染を認める(矢頭).

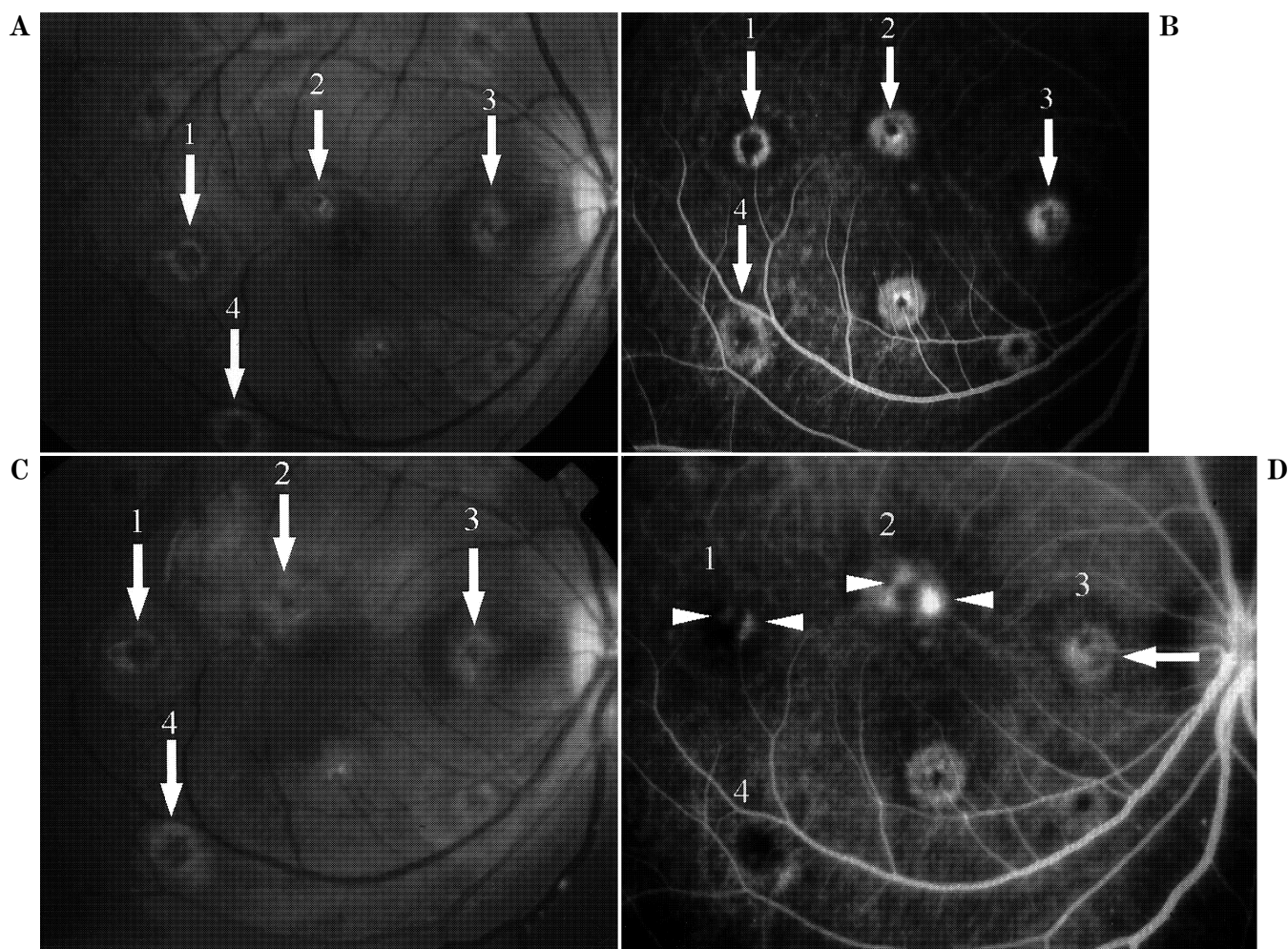


図 2 4 か所に以下の条件で PDT を行ったサル眼.

- 1 : ATX-S 10(Na) 投与 25 分後, 50 J/cm^2 , 2 : ATX-S 10(Na) 投与 30 分後, 60 J/cm^2
 3 : ATX-S 10(Na) 投与 40 分後, 60 J/cm^2 , 4 : ATX-S 10(Na) 投与 33 分後, 60 J/cm^2

- A : PDT 前のモノクロ写真. PDT を行う実験的 CNV (矢印) は灰白色で, CNV 周囲に浅い漿液性網膜剝離を認める.
 B : PDT 前の FA 写真. CNV (矢印) からの蛍光漏出を認める.
 C : PDT 1 日後のモノクロ写真. 病巣 2 において PDT 前に比べて滲出の増加を認めるが, その他の部位では PDT 前と比べて, 照射部位に明らかな変化は認めない (矢印).
 D : PDT 1 日後の FA 写真. 1, 2 の照射部では網膜の血管からの漏出 (矢頭) を認める.
 3 の照射部では網膜血管からの色素漏出は認めないが, CNV からのわずかな色素漏出 (矢印) を認める.
 4 の照射部では CNV からの色素漏出も, 網膜血管からの漏出も認めない.

ラフィンで包埋した. 試料は, 光学顕微鏡を用いてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色光学顕微鏡を用いて観察した. また, CNV の所見は, 対照と比較した.

III 結 果

1. 眼底, 蛍光眼底所見

7 匹のサル眼に計 28 か所 CNV が作製できた. このうち 1 匹のサル眼の 2 か所の CNV を対照として用いた. 実験的 CNV の検眼鏡的所見は灰白色で, CNV 周囲には浅い漿液性網膜剝離を認めた (図 1 A, 2 A). FA では, 初期から CNV に一致した部に過蛍光を認め, 後期になるにつれて蛍光漏出が強くなった (図 1 B, 2 B).

作製された残り 6 匹のサル眼の計 26 か所の CNV に

対し PDT を行った.

PDT 1 日後は検眼鏡的には照射部の網膜血管壁に障害がみられたものでは滲出の増加が認められたが, それ以外は照射直後と比較して明らかな変化を認めなかった (図 1 C, 2 C).

一方 FA では, 26 か所の照射部位の FA 所見としては以下に分類できた.

- (1) 照射部位の正常網膜血管の障害を認めないが, CNV の閉塞も認められなかったもの : 15 か所.
- (2) 照射部位の正常網膜血管の障害がなく, CNV の閉塞が認められたもの : 4 か所.
- (3) CNV の閉塞を認めたが, 正常網膜血管の障害もみられたもの : 7 か所.

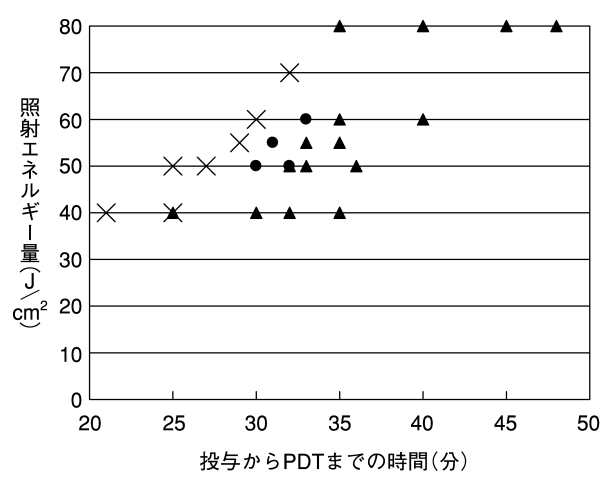


図 3 FA による PDT 1 日後の CNV と網膜血管の状態のまとめ。

- ：照射部位の正常網膜血管の障害がなく，選択的に CNV の閉塞が認められるもの
- ▲：照射部位の正常網膜血管の障害を認めないが，CNV の閉塞も認められないもの
- ×：CNV の閉塞を認めたが，正常網膜血管の障害も認めるもの

ATX-S 10(Na)を投与から光照射までの時間・光照射エネルギー量が，それぞれ 30 分・50 J/cm²，31 分・55 J/cm²，32 分・50 J/cm²，33 分・60 J/cm²，の場合(4 か所)に網膜血管の閉塞を認めず，CNV の閉塞を認める。

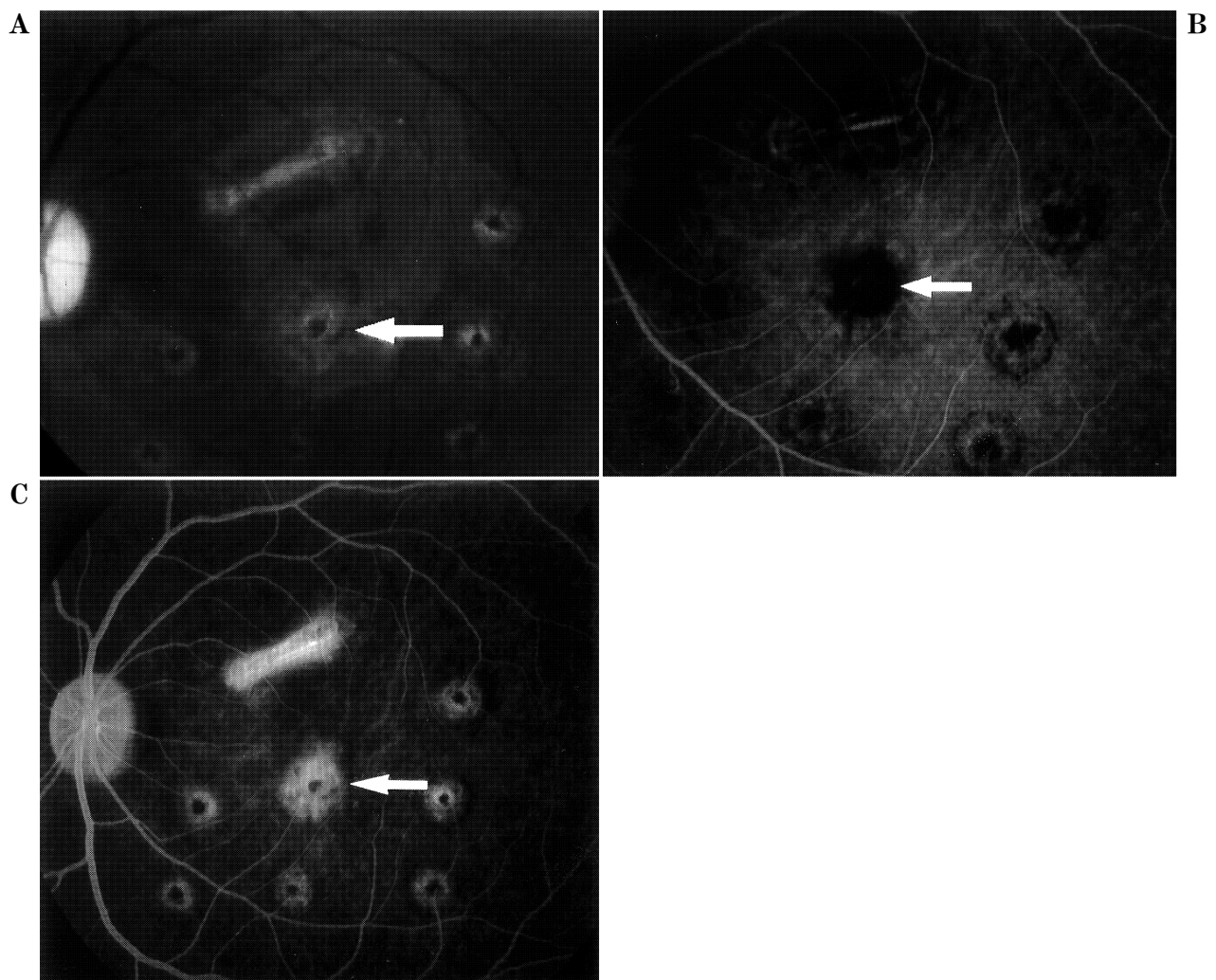


図 4 図 1 の PDT 7 日後。

- A：モノクロ写真，CNV は線維化がみられ(矢印)，CNV の周囲の漿液性網膜剝離も消失している。
- B：FA 初期，CNV からの蛍光漏出は認めず，低蛍光(矢印)を示す。この低蛍光の範囲は 1 日目に比べて減っている。
- C：FA 後期，低蛍光にほぼ一致した組織染を認める(矢印)。

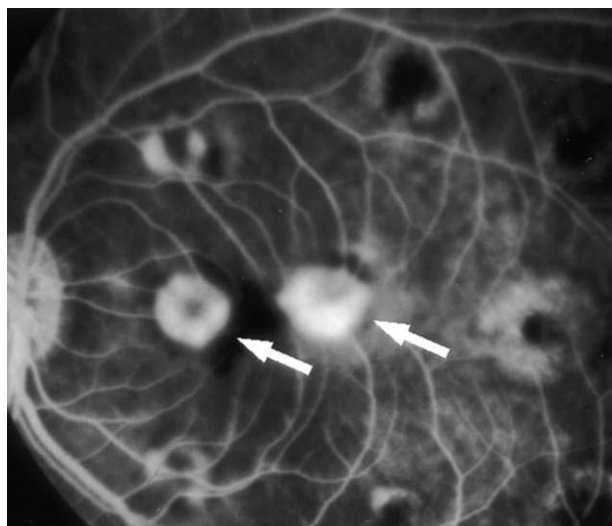


図 5 対照(PDT を行っていない CNV)の
PDT 7 日後と同時期の FA.
CNV (矢印)からの蛍光漏出を認める。

(1)では、15 か所で、FA 初期から後期にかけて CNV からの蛍光漏出を認めた(図 2 D)。

(2)では、4 か所で、FA 初期に照射部位に一致した低蛍光を認めた。後期には CNV に組織染を認めたが、CNV からの蛍光漏出は認めなかった。また、照射部に接した部位に組織染を認めた(図 1 D, E)。

(3)では、7 か所で、FA 初期では CNV からの蛍光漏出を認めなかったが、初期から網膜血管からの蛍光漏出を認め、後期にかけて漏出が強くなった(図 2 D)。

FA による PDT 1 日後の CNV と網膜血管の状態と ATX-S 10(Na)投与から PDT までの時間と照射エネルギー量の関係のまとめを図 3 に示す。

ATX-S 10(Na)を投与から光照射までの時間が 29 分以内の場合(照射エネルギー量 $40\sim55\text{ J/cm}^2$)、6 か所中 5 か所で網膜血管の障害を認めた。ATX-S 10(Na)投与から照射までの時間が 30 分の場合、 50 J/cm^2 では選択的な CNV の閉塞を認めたが、 40 J/cm^2 では CNV の閉塞を認めず、 60 J/cm^2 では網膜血管の障害を認めた。

ATX-S 10(Na)を投与から光照射までの時間・照射エネルギー量が、それぞれ、30 分・ 50 J/cm^2 、31 分・ 55 J/cm^2 、32 分・ 50 J/cm^2 、33 分・ 60 J/cm^2 、の場合(4 か所)に選択的な CNV の閉塞を認めた。ATX-S 10(Na)を投与から光照射までの時間が 35 分以降の場合(照射エネルギー量 $40\sim80\text{ J/cm}^2$)、9 か所全てで、CNV の閉塞を認めなかった(図 3)。PDT 7 日後の検眼鏡所見では CNV には線維化がみられ、CNV の周囲の漿液性網膜剝離は認めなかった(図 4 A)。

PDT 7 日後の FA 所見は、

(1)では、15 か所で、初期から後期にかけて CNV からの漏れを認めた。

(2)では、初期には、4 か所で、低蛍光を認めた。こ

の低蛍光は、PDT 1 日目に比べ、小さくなっていた。後期には、低蛍光にほぼ一致した組織染を認めた(図 4 B, C)。

(3)では、7 か所で、CNV からの蛍光漏出を認めなかったが、網膜血管からの蛍光漏出を認めた。

PDT を行っていない対照では、PDT 7 日後に相当する時期に撮影した FA で CNV からの色素漏出を認めた(図 5)。

2. 病理学的所見

PDT 1, 7 日後の FA 所見で CNV の選択的閉塞を認めたもの(4 か所)では、CNV に一致する部は網膜色素上皮上、杆体錐体層下に位置し、明らかな血管腔を認めず、線維芽細胞、色素含有細胞などの増殖により線維化が生じていた(図 6 A, B)。

脈絡膜毛細血管に明らかな閉塞所見は認められなかった(図 6 A)。

また、照射部内の網膜の既存の血管はよく保たれており、閉塞や消失は認められなかった。網膜内層もよく保たれていた(図 6 C)。

7 日後の PDT を行っていない対照は CNV 内に血管腔を多数認め、一部では内腔に赤血球がみられる血管腔も認められた(図 7)。

IV 考 按

光感受性物質は、新生血管の内皮細胞に集積する特徴を持つ¹²⁾。

PDT は CNV に取り込まれた光感受性物質が最大になった時期に、光感受性物質を効率的に励起できる波長のレーザー照射を行う。その結果、光感受性物質に光化学反応が起こり、発生した一重項酸素などによって CNV の内皮細胞が障害され、そこに血栓が生じて CNV が閉塞することが報告されている¹²⁾¹³⁾。

今回我々は、ATX-S 10(Na)の投与量を 3.5 mg/kg に設定し、照射エネルギー量 $40\sim80\text{ J/cm}^2$ 、投与から照射までの時間 25~48 分の照射条件で PDT を行った。

至適照射条件をみつけるために、我々が投与量 2.5 mg/kg で行ったときの条件、ATX-S 10(Na)を用いた造影検査を参考に、実験前におおよその照射条件の範囲を設定した⁹⁾¹⁰⁾。実際の実験に際しては、それぞれの時間ごとに網膜血管の障害がでる照射エネルギー量をみつけ、上限を設定した。そして、それぞれの時間ごとに、CNV の閉塞を認めない照射エネルギー量をみつけ、下限を設定した。同様に、それぞれの照射エネルギー量において、網膜血管の障害がでる ATX-S 10(Na)投与から PDT までの時間をみつけ、上限を設定した。さらに、それぞれの照射エネルギー量において、CNV の閉塞を認めない ATX-S 10(Na)投与から PDT までの時間をみつけ、下限を設定した。このようにして、至適照射条件の可能性について、一定範囲への絞込みを行っ

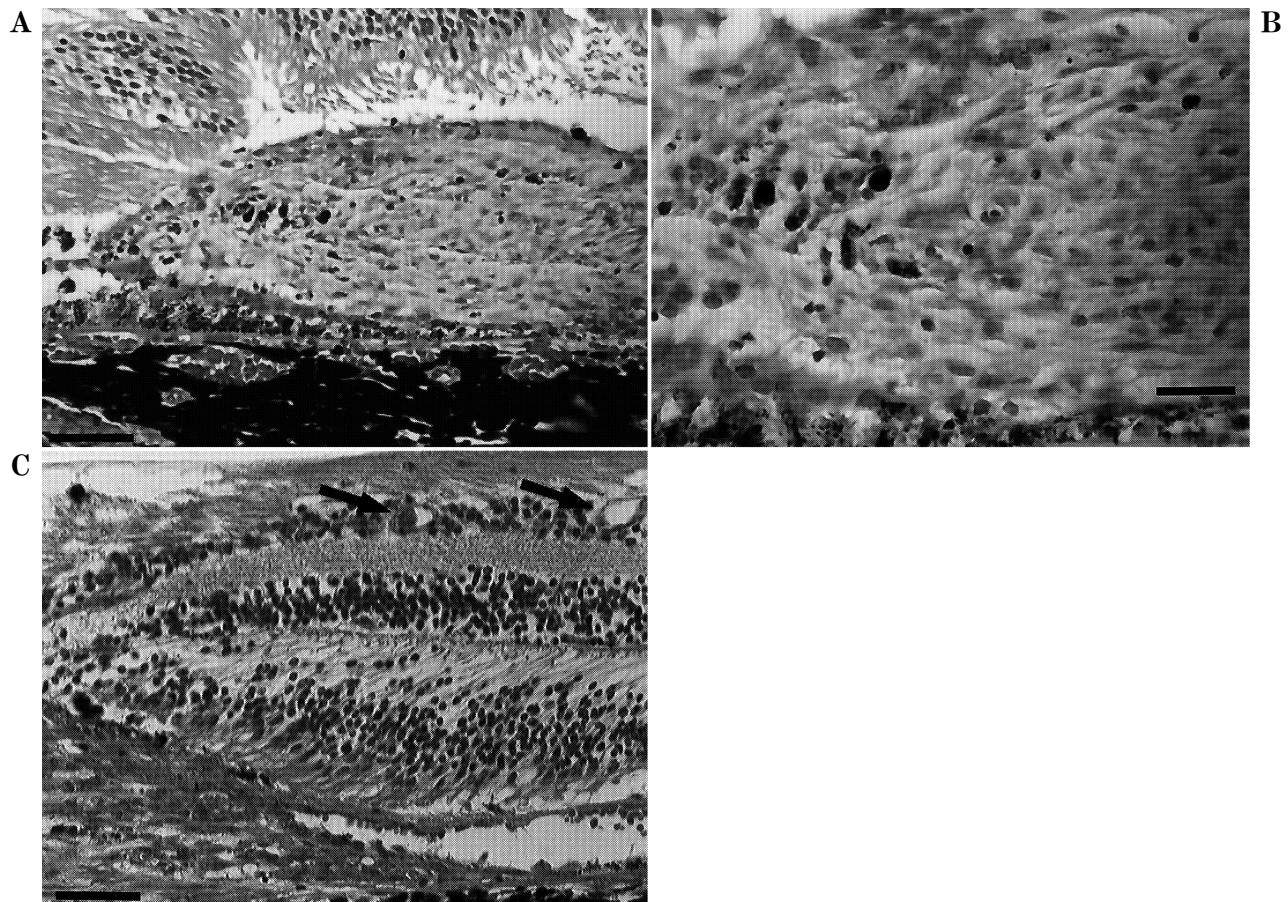


図 6 図 1 の PDT 7 日後の病理像(ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色).

- A : CNV に一致する部は網膜色素上皮上, 杆体錐体層下に位置し, 明らかな血管腔を認めず, 線維芽細胞, 色素含有細胞などの増殖により線維化が生じている. また, 脈絡膜毛細血管に明らかな閉塞所見は認められない. バーは 50 μm .
- B : 図 A の強拡大所見. 明らかな血管腔を認めず, 線維芽細胞, 色素含有細胞などの増殖により線維化が認められる. バーは 25 μm .
- C : 照射部内の網膜の既存の血管はよく保たれており, 閉塞や消失は認められず(矢印), 網膜内層もよく保たれている. バーは 50 μm .

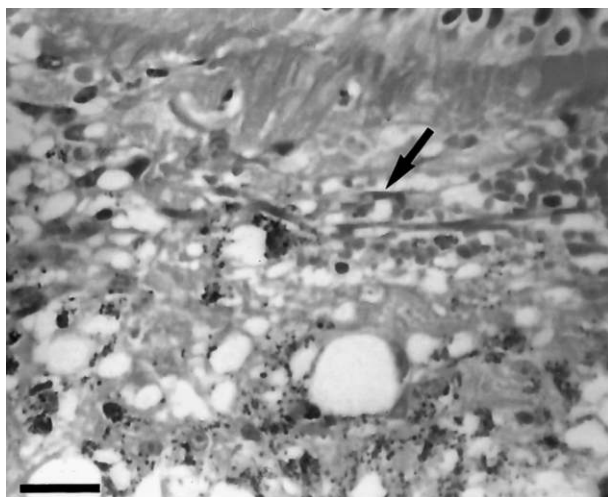


図 7 図 5 の病理像(HE 染色).

CNV 内に血管腔の開存を認め, 一部では内腔に赤血球がみられる血管腔を認める(矢印). バーは 25 μm .

た.

また, 臨床応用に向けては高い照射エネルギー量は適切ではないという観点から, 照射エネルギー量は照射時間の長さで調節した. すなわち, 照射エネルギー量が高くなると, 照射時間も長くなってしまい(照射エネルギー量 80 J/cm²だと照射時間は 133 秒), 手技的にも難しくなるという点を考慮して, 照射エネルギー量の上限は 80 J/cm²に設定した.

その結果, ATX-S 10(Na)を投与後 30~33 分に光照射エネルギー量 50~60 J/cm²で PDT を行った場合(それぞれ, 30 分・50 J/cm², 31 分・55 J/cm², 32 分・50 J/cm², 33 分・60 J/cm², の 4 か所)に, 選択的 CNV の閉塞が得られた.

尾花ら⁹⁾はサル眼に実験的 CNV を作製し, ATX-S 10(Na) (4, 8 mg/kg) 蛍光造影を行い, 網膜血管は投与後数秒から 30 分まで造影されたが, CNV は 10 秒後あたりから徐々に造影され, 30~120 分に明瞭に造影され

たと報告している。今回の 3.5 mg/kg の ATX-S 10 (Na) を用いて行った PDT では、投与後 29 分以内に照射を行った場合、6 か所中 5 か所に FA 所見で照射部の正常網膜血管からの蛍光漏出を認めた。これは、29 分以内では網膜血管内に ATX-S 10 (Na) が残っているため、網膜血管壁への障害が生じたと考えられた。ATX-S 10 (Na) 蛍光造影では 30~120 分で CNV の造影が明瞭に認められていることから、30 分以降でのレーザー照射が CNV の選択的閉塞に有効であると考えられた。しかし、今回の検討では、35 分以降では 9 か所全てで CNV の閉塞が認められなかった。これは、ATX-S 10 (Na) は組織代謝、排出時間が数時間単位と短いため、時間経過により、35 分以後は、CNV 内での血中濃度が低くなり CNV を閉塞できなかったと考えられた。ATX-S 10 (Na) 投与から光照射までの時間が 30 分の場合、50 J/cm² では選択的な CNV の閉塞を認めたが、40 J/cm² では CNV の閉塞を認めず、60 J/cm² では正常網膜血管壁の障害を認めた。30 分の場合のように、選択的 CNV の閉塞が得られた投与後 30~33 分の範囲内でも、照射量が強すぎると網膜血管の障害が認められ、低すぎると CNV の閉塞が認められなかった。また、同じ照射量を用いても、投与から照射までの時間によって結果が異なった。以上のことから同じ投与量で PDT を行った場合、照射条件を決定する因子として、光照射エネルギー量、投与から PDT までの時間が重要であると考えられた。

今回、選択的 CNV の閉塞が得られた PDT 1 日後の FA 所見(図 1 D, E) では、初期に照射部に一致した低蛍光、後期に CNV の組織染と、照射部に接した部位に組織染を認めた。初期の低蛍光は PDT による一時的な脈絡膜血管の循環障害によるものであると考えた。

後期の照射部に接した組織染は、脈絡毛細血管から漏れ出した色素による PDT および CNV からの出血、滲出によって異常になった色素上皮への組織染であると考えた。

選択的 CNV の閉塞が得られた PDT 7 日後の FA 所見(図 4 B, C) 初期には、PDT 1 日目に比べ、低蛍光の範囲は小さくなっていた。これは、脈絡膜血管の循環障害が照射部辺縁では改善していることを示していると考えた。後期には、初期の低蛍光にほぼ一致した組織染を認めた。これは、線維組織の組織染に加え、存在していた CNV からの出血、滲出によって変性した色素上皮に脈絡毛細血管由来の色素が取り込まれたための組織染が加わったものであると考えた。

今回の 7 日後の光学顕微鏡では、CNV に一致する部は、明らかな血管腔を認めず、線維芽細胞、色素含有細胞などの増殖により線維化が生じていた。ATX-S 10 (Na) による PDT 後、CNV 内の血栓が認められたと報告されており¹⁴⁾、線維化と血管閉塞は PDT により CN-

V 内に血栓が生じた二次的な結果であると考えられた。また、光学顕微鏡で照射部内の網膜血管の障害を認めず、網膜内層の構造も保たれていたことから、今回の投与量(3.5 mg/kg)では、照射部内の正常組織への障害が最小限に抑えることができたと考えた。

ATX-S 10 (Na) の投与量(12 mg/kg)では十分な広さの至適照射条件(30~74 分・30~74 J/cm²)が得られていたが⁹⁾、今回の ATX-S 10 (Na) の投与量(3.5 mg/kg)では十分な幅をもった至適照射条件(30 分・50 J/cm², 31 分・55 J/cm², 32 分・50 J/cm², 33 分・60 J/cm²)の範囲を得ることができなかった。また、投与量(2.5 mg/kg)では至適照射条件を得ることができなかったことから¹⁰⁾、投与量を低くすることによって至適照射条件の範囲は狭くなってしまうと考えた。

今後、臨床応用にむけて、可能な限り投与量を低くし、十分な幅の至適照射条件の範囲を得られる投与量の検討が必要であると考えた。

今回我々はサル眼に作製した実験的 CNV に対し、従来の報告よりさらに少量の ATX-S 10 (Na) (3.5 mg/kg) を用い、PDT を行い、CNV を選択的に閉塞できる照射条件を得ることができた。

稿を終えるにあたり光感受性物質 ATX-S 10 (Na) を提供していただいた浜松ホトニクス株式会社に深謝いたします。本論文の執筆にあたり、有益なご助言をいただいた聖隷浜松病院眼科尾花 明先生、聖隷浜松病院眼科郷渡有子先生に深謝いたします。本論文をご校閲いただいた日本大学医学部眼科学講座澤 充教授に深謝いたします。本研究は文部科学省科学研究費補助金(研究代表者 中島正巳)の助成によって行われた。

文 献

- 1) Allison BA, Waterfield E, Richer AM, Levy JG: The effects of plasma lipoproteins on *in vitro* tumor cell killing and *in vivo* tumor photosensitization with benzoporphyrin derivative. Photochem Photobiol 54: 709-715, 1991.
- 2) Nakajima S, Sakata I, Takemura T, Hayashi H, Kubo Y, Samejima N, et al: Tumor-localizing and photosensitization of photochlorin ATX-S10. In: Spinelli P, Dal Fante M, Marchesini R (Eds) Photodynamic therapy and biomedical lasers. Elsevier Science Publication, Amsterdam, 531-534, 1992.
- 3) Mori M, Kuroda T, Obana A, Sakata I, Hirano T, Nakajima S, et al: *In vitro* plasma protein binding and cellular uptake of ATX-S 10 (Na), a hydrophilic chlorin photosensitizer. Jpn J Cancer Res 91: 845-852, 2000.
- 4) Nakajima S, Moriyama T, Hayashi H, Sakata I, Nakae Y, Takemura T: Hemopexin as a carrier

- protein of tumor-localizing Ga-metalloporphyrin-ATN-2. *Cancer Letters* 149 : 221—226, 2000.
- 5) **Gohto Y, Obana A, Kaneda K, Miki T** : Photodynamic effect of a new photosensitizer ATX-S 10 on corneal neovascularization. *Exp Eye Res* 67 : 313—322, 1998.
- 6) 郷渡有子, 尾花 明, 金田研司, 中島 進, 竹村健, 三木徳彦 : 実験的角膜新生血管に対する光感受性物質 ATX-S10 Na(II) の集積. *日眼会誌* 102 : 724—730, 1998.
- 7) 林 泰広 吉田孝人 西脇雅子 松沢栄治 劉 以誠 太田 勲 : 新しい光感受性物質 ATX-S 10 の新生毛細血管障害による抗腫瘍効果. *癌と化学療法* 25 : 2069—2074, 1998.
- 8) **Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nakajima S, Kaneda K, Miki T** : Selective Photodynamic effects of the new photosensitizer ATX-S 10(Na) on choroidal neovascularization in monkeys. *Arch Ophthalmol* 118 : 650—658, 2000.
- 9) **Obana A, Gohto Y, Kaneda K, Nakajima S, Miki T** : PDT to monkey CNV with ATX-S 10(Na) : inappropriateness of early laser irradiation for selective occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 : 2639—2645, 2001.
- 10) 中島正巳, 広瀬朝士, 姜 哲浩, 湯沢美都子, 尾花 明, 郷渡有子, 他 : 実験的脈絡膜新生血管に対する ATX-S 10(Na) を用いた光力学療法. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業網脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究. 平成 15 年度, 総括・分担研究報告書 : 176—179, 2004.
- 11) **Ryan SJ** : Development of an experimental model of subretinal neovascularization in disciform macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 77 : 707—745, 1979.
- 12) 尾花 明 : 加齢黄斑変性に対する光線力学療法. *臨床検査* 45 : 548—551, 2001.
- 13) **MacDonald IJ, Dougherty TJ** : Basic principles of photodynamic therapy, review. *J Porphyrins Phthalocyanines* 5 : 105—129, 2001.
- 14) **Obana A** : Photodynamic therapy for experimental choroidal neovascularization using ATX-S 10(Na). In : Evangelos SG, et al(Eds) : Photodynamic therapy of ocular diseases. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia, 73—83, 2004.
-