

厚生科学研究費補助金研究報告書
研究課題（課題番号）

光感受性物質 ATX-S10 を用いた光化治療
による診断および治療機の開発
(H10-特別-018)

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）

総括研究報告書

光感受性物質 ATX-S10 を用いた光化学治療による診断および治療機の開発

主任研究者 尾花 明 大阪市立大学医学部眼科学教室

研究要旨 光感受性物質 ATX-S10 により脈絡膜新生血管の診断と治療を効果的に行うための装置の開発を研究した。全身投与された ATX-S10 は新生血管に集積し、レーザー光励起により ATX-S10 の発光した蛍光による診断が可能であった。さらに、新生血管と周囲の正常組織間の ATX-S10 の集積に差が生じる時期に治療用レーザー照射を行うことで、新生血管の選択的閉塞が可能なが示唆された。

分担研究者 郷渡有子,金井正和
大阪市立大学医学部眼科学教室

A. 研究目的

加齢性黄斑変性症の脈絡膜新生血管は、診断が困難な上に従来のレーザー光凝固治療や手術治療では予後不良の症例も多い。そこで、光化学反応を応用した加齢性黄斑変性症の診断と治療をめざし、それらにより効果的に行うための装置を開発する。

B. 研究方法

1 実験動物および脈絡膜新生血管作成

カニクイザル 6 匹 12 眼にレーザー強凝固を行ない、フルオレセイン蛍光造影（FA）、インドシアニングリーン蛍光造影（IA）で新生血管発生を確認した。

2 ATX-S10Na(II) 蛍光造影

4 または 8mg/kg 体重の ATX-S10Na(II)（日本レダリー/東洋薄荷工業）を急速静注した。まず、トプコン社 TRC-50IA 眼底カメラを波長 670nm の半導体レーザーを励起光として装着した（眼底カメラ型装置）。CCD カメラで撮像し、記録には S-VHS またはデジタルビデオを使用した。次に、走

査レーザー検眼鏡（興和）に半導体レーザーを励起光とした装置（走査型装置）で、同様の蛍光造影を行った。得られた画像の蛍光強度は NIH imaging software で計測し、背景輝度に対する新生血管と網膜動脈の輝度の比をそれぞれ算出した。

3 ATX-S10Na(II) 蛍光造影後の網脈絡膜障害の検討
ATX-S10Na(II) 蛍光造影の翌日、1 週後に検眼鏡による FA、IA 撮影を施行し、造影前と造影 2 日後ないし 1 週間後に網膜電位図（ERG）測定した。

C. 研究結果

1 眼底カメラ型装置による ATX-S10Na(II) 蛍光造影

ATX-S10Na(II) 静注前には組織の自発蛍光はなかった。投与量 4mg/kg では新生血管の蛍光輝度は静注 20 分後に最高に達した後次第に減弱したが、網膜動脈の輝度は静注 1 分後に最高となり以後急速に減弱した。新生血管と網膜動脈輝度には静注 20～180 分の間に有意差(p<0.05)がみられた。投与量 8mg/kg では新生血管蛍光輝度は 40 分後に最高に達し、網膜動脈は静注 10 分後に最高となった。新生血管と網膜動脈輝度には静注 60～180 分の間に有意差(p<0.05)がみられた。

2 走査型装置による ATX-S10Na(II) 蛍光造影

ATX-S10Na(II) 静注直後から眼底カメラ型装置の場合と同様の網膜血管、脈絡膜血管の造影が観察されたが、検出された蛍光は弱く、眼底カメラ型装置の場合に比して不鮮明であった。

3 網脈絡膜障害の検討

ATX-S10Na(II) 静注直後から連続撮影した眼では色素上皮細胞の障害と脈絡膜毛細血管閉塞がみられた。一方、静注 20 分以降に撮影した眼では FA、IA、ERG とも正常であった。

D. 考察

ATX-S10Na(II) 蛍光造影で新生血管の診断が可能であり、薬剤の集積性が明らかとなった。光化学治療により正常血管障害を抑制して、新生血管を選択的に閉塞させるには、新生血管と正常血管の薬剤量の差が大きな時期がレーザー照射に適した時期と考えられた。走査型装置では当初の予想以上に装置内部での導光率が不良なこと、半導体レーザーの出射角が広いために照射径が大きくなることなどが判明し、今後の改良が必要と考えられた。

E. 結論

眼底カメラ型装置による ATX-S10Na(II) 蛍光造影で脈絡膜新生血管の診断は可能である。新生血管の撮影可能な走査型装置が開発できたが、臨床応用までには画像の質的向上のためのさらなる改良が必要である。ATX-S10Na(II) による光化学治療は加齢性黄斑変性の診断と治療成績向上に有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nakajima S, Kaneda K, Miki T. Selective photodynamic effect of a new photosensitizer, ATX-S10Na(II) on choroidal neovascularization in monkeys. Archives of Ophthalmology 投稿中

Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nagata S, Miki T, Kaneda K. Photodynamic occlusion of the choroidal neovascularization of primate eyes using a new hydrophilic photosensitizer, ATX-S10. Investigative Ophthalmology 39,S389,1998.

Obana A, Gohto Y, Miki T, Kaneda K, Nakajima S. Videangiography using a hydrophilic photosensitizer ATX-S10Na(II) in the experimental choroidal neovascularization. Archives of Ophthalmology 投稿中

2. 学会発表

1998 4 月 光感受性物質 ATX-S10Na(II) によるサル脈絡膜新生血管の光化学治療 第 102 回日本眼科学会総会

1998 5 月 Photodynamic occlusion of the choroidal neovascularization of primate eyes using a new photosensitizer, ATX-S10Na(II). Annual Meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology.

1998 6 月 ATX-S10Na(II) を用いた光化学治療のサル脈絡膜新生血管に対する閉塞効果 第 8 回国際光化学治療学会日本支部例会

1998 9 月 PDT の臨床、特に適応拡大について (眼科)

第 19 回日本レーザー医学会大会シンポジウム 5PDD・PDT の基礎と臨床

1998 10 月 Photodynamic therapy of ocular neovascularization using a hydrophilic photosensitizer, ATX-S10Na(II). Symposium 5 Recent Progress in Clinical Aspects in Photodynamic Therapy. The 4th International Porphyrin-Heme Symposium.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許出願中 特願平 10-233660 発明の名称 眼科治療装置

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）

分担研究報告書

光感受性物質 ATX-S10 を用いた光化学治療による診断および治療機の開発

分担研究者 郷渡有子 大阪市立大学医学部眼科学教室

研究要旨 光感受性物質 ATX-S10により脈絡膜新生血管の診断と治療を効果的に行うための装置の開発を研究した。全身投与された ATX-S10 は新生血管に集積し、開発した装置による新生血管の診断が可能であった。

A. 研究目的

光感受性物質 ATX-S10 と新しく開発した装置を用いた蛍光造影で、サル眼脈絡膜新生血管の蛍光診断が可能か否かを検討する。

B. 研究方法

サル眼に実験的新生血管を作成後、4 または 8mg/kg 体重の ATX-S10Na(II)を前腕静脈から急速静脈内注射した。撮影装置はまず、トプコン社 TRC-501A 眼底カメラを改造して、波長 670nm の浜松ホトニクス社製半導体レーザーを励起光としたものを使用した（眼底カメラ型装置）。バリアフィルターには波長 670nm 以下の光をカットするシャープカットフィルター（富士 SC70）を使用した。CCD カメラで撮像し、記録には S-VHS またはデジタルビデオを使用した。次に、走査レーザー検眼鏡（興和）を改良して半導体レーザーを励起光とした装置（走査型装置）で、同様の蛍光造影を行った。得られた画像の蛍光強度は NIH imaging software (ver 1.58)にて計測し、背景輝度に対する新生血管の輝度および網膜動脈の輝度の比をそれぞれ算出した。

C. 研究結果

眼底カメラ型装置による ATX-S10Na(II)蛍光造影では、ATX-S10Na(II)静注前には組織の自発蛍光はなかった。ATX-S10Na(II)静注 10 秒後に輪状の脈絡膜新生血管像がみられた。投与量 4mg/kg では新生血管の蛍光輝度は静注 20 分後に最高に達した後次第に減弱したが、網膜動脈の輝度は静注 1 分後に最高となり以後急速に減弱した。新生血管と網膜動脈輝度には静注 20～180 分の間に有意差($p<0.05$)がみられた。投与量 8mg/kg では新生血管蛍光輝度は 40 分後に最高に達し、網膜動脈は静注 10 分後に最高となった。新生血管と網膜動脈輝度には静注 60～180 分の間に有意差($p<0.05$)がみられた。

走査型装置による ATX-S10Na(II)蛍光造影では、ATX-S10Na(II)静注直後から眼底カメラ型装置の場合と同様の網膜血管、脈絡膜血管の造影が観察されたが、検出された蛍光は弱く、眼底カメラ型装置の場合に比して不鮮明であった。

D. 考察

ATX-S10Na(II)は静注直後には既存の網膜血管、脈絡膜血管内を流れるが、血中からは比較的急速に消失するのに対して、新生血管からの消退は遅いため、静注後時間経過と共に正常血管と新生血管の薬剤量に差を生じた。走査型装置では当初の予想以上

に装置内部での導光率が不良なこと、半導体レーザーの出射角が広いために照射径が大きくなることなどが判明し、今後の改良が必要と考えられた。

E. 結論

眼底カメラ型装置および走査型装置による ATX-S10Na(II) 蛍光造影で脈絡膜新生血管の診断は可能である。ただし、走査型装置は臨床応用までに画像の質的向上のためのさらなる改良が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nakajima S, Kaneda K, Miki T. Selective photodynamic effect of a new photosensitizer, ATX-S10Na(II) on choroidal neovascularization in monkeys.

Archives of Ophthalmology 投稿中

Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nagata S, Miki T, Kaneda K. Photodynamic occlusion of the choroidal neovascularization of primate eyes using a new hydrophilic photosensitizer, ATX-S10. Investigative Ophthalmology 39,S389,1998.

Obana A, Gohto Y, Miki T, Kaneda K, Nakajima S. Videoangiography using a hydrophilic photosensitizer ATX-S10Na(II) in the experimental choroidal neovascularization.

Archives of Ophthalmology 投稿中

2. 学会発表

1998 4 月 光感受性物質 ATX-S10Na(II) によるサル脈絡膜新生血管の光化学治療 第 102 回日本眼科学会総会

1998 5 月 Photodynamic occlusion of the choroidal neovascularization of primate eyes using a new photosensitizer, ATX-S10Na(II). Annual Meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology.

1998 6 月 ATX-S10Na(II) を用いた光化学治療の

サル脈絡膜新生血管に対する閉塞効果 第 8 回国際光化学治療学会日本支部例会

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許出願中 特願平 10-233660 発明の名称 眼科治療装置

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）
分担研究報告書

光感受性物質 ATX-S10 を用いた光化学治療による診断および治療機の開発

分担研究者 金井正和 大阪市立大学医学部眼科学教室

研究要旨 光感受性物質 ATX-S10 により脈絡膜新生血管の診断と治療を効果的に行うための装置の開発を研究した。開発した装置による ATX-S10 蛍光造影にて新生血管が造影されたが、ATX-S10 静注直後から連続的に撮影した場合には網脈絡膜障害を生じ、20 分以降に撮影した場合には障害はみられなかった。

A. 研究目的

サル眼脈絡膜新生血管に対する ATX-S10 蛍光造影による網脈絡膜障害を検討する。

B. 研究方法

総括研究報告書に記載されたごとく、サル眼脈絡膜新生血管に対して ATX-S10Na(II)蛍光造影を行った。蛍光造影の翌日ないし 1 週後に検眼鏡による眼底観察、眼底カラー撮影、FA、IA 撮影を施行した。また、新生血管作成後で ATX-S10Na(II)蛍光造影前と蛍光造影 2 日後ないし 1 週間後にそれぞれ網膜電位図 (ERG) 測定を行った。ERG にはプリムス (ラーチェ社) を使用した。

C. 研究結果

ATX-S10Na(II)静注直後から連続的に撮影を行った眼では、FA で色素上皮細胞の障害を示す顆粒状過蛍光と一部に脈絡膜毛細血管閉塞を示す造影早期低蛍光がみられた。IA では造影後期に脈絡膜毛細血管閉塞を示す造影早期低蛍光がみられた。これらの眼では ERG で a 波の振幅低下がみられ、網膜外節の障害が示唆された。これに対して、ATX-S10Na(II)静注 20 分以降に撮影を行った眼

では、FA、IA で以上は認められず、ERG 波形も正常であった。

D. 考察

ATX-S10Na(II)静注直後には、眼底の正常血管内および脈絡膜毛細血管から漏出して網膜色素上皮に存在したと考えられる ATX-S10Na(II)がレーザー光で励起され、組織障害を来したものと考えられた。しかし、静注 20 分以降では正常血管や組織の ATX-S10Na(II)はかなり消退したために、正常組織障害は生じなかったものと考えられた。

E. 結論

ATX-S10Na(II)蛍光造影で新生血管の診断が可能であり、薬剤の集積性が明らかとなった。ATX-S10Na(II)造影は造影剤流入による循環動態の観察には不向きであるが、光化学治療開始前の新生血管の位置の診断は可能であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nakajima S,

Kaneda K, Miki T. Selective photodynamic effect of a new photosensitizer, ATX-S10Na(II) on choroidal neovascularization in monkeys.

Archives of Ophthalmology 投稿中

Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nagata S, Miki T, Kaneda K. Photodynamic occlusion of the choroidal neovascularization of primate eyes using a new hydrophilic photosensitizer, ATX-S10. Investigative Ophthalmology

39,S389,1998.

Obana A, Gohto Y, Miki T, Kaneda K, Nakajima S. Videoangiography using a hydrophilic photosensitizer ATX-S10Na(II) in the experimental choroidal neovascularization.

Archives of Ophthalmology 投稿中

2. 学会発表

1998 4 月 光感受性物質 ATX-S10Na(II)によるサル脈絡膜新生血管の光化学治療 第102回日本眼科学会総会

1998 5 月 Photodynamic occlusion of the choroidal neovascularization of primate eyes using a new photosensitizer, ATX-S10Na(II).

Annual Meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology.

1998 6 月 ATX-S10Na(II)を用いた光化学治療のサル脈絡膜新生血管に対する閉塞効果 第8回国際光化学治療学会日本支部例会

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許出願中 特願平 10-233660 発明の名称 眼科治療装置

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし