

## 淺談光化學動力療法(photodynamic therapy)在感染疾病上的運用

王尹怡 1,2 莊銀清 1

1 奇美醫學中心 醫學研究部 2 嘉南藥理科技大學 生物科技系

### 前 言

人類早在三千年前就已經知道利用光來治療疾病，但一直到十九世紀末丹麥人 Niels Finsen 發現照射紅光可以預防天花痘瘡的生成、太陽光中的紫外光可以治療皮膚結核病，也因為這兩項重大發現 Finsen 因此獲得了 1903 年的諾貝爾獎，並也開啓人類探索光治療的新紀元。光化學動力療法英文全名為 photodynamic therapy 又稱光照射療法，簡稱 PDT，是二十世紀七十年代末開始慢慢形成的一項腫瘤治療新技術。在過去的五十年間，使用"photodynamic therapy"這的單字在 Medline 搜尋相關文章，從 1950-1959 年的 0 篇到 1990-1999 年的 2,580 篇就可以發現這項技術漸漸的受到大家的青睞和重視。

利用光來激發光感物質的觀念早在 1900 年，Raab 描述 *Paramecium caudatum*(尾草履蟲)在 acridine orange 染料中，暴露在強光下會死亡就存在了[1]。1910 年，Hausmann 報告了 haematoporphyrin(Hp)引起的光動力學損傷作用。但直到 1960 年 Lipson 製備出 haematoporphyrin derivative (HpD)，並於 1966 年嘗試性地應用於腫瘤治療以前，人們只對 Hp 或 HpD 的腫瘤螢光定位作用感到興趣。直到 1975 年 Dougherty 首先報告在實驗動物移植的腫瘤可以注射 HpD 並再紅光的照射下消除而不傷害周圍的正常組織細胞。此後 PDT 便成在臨床上研究腫瘤治療的新方式[2]。目前 PDT 在臨床上主要應用於表淺性的膀胱癌、腦瘤、肺癌惡性、皮膚腫瘤、消化道、眼科、婦科腫瘤及各種腹腔內惡性腫瘤[1]。

### PDT 的原理

PDT 是一種結合光電科技與生物醫學的治療方式[3]。此療法必須具備三個基本要素是光感物質 (photosensitizer)、對應波長的照射光和組織細胞內的氧氣，PDT 必須要在這三個要素共同的作用下才能產生效果。首先，在組織中外加光感物質(例如：Photofrin(r)或 Foscan(r))，起初所有的組織會吸收相等量的光感物質，經過一段時間後光感物質會從正常組織逐漸清除而惡性組織能存留光感物質，此時再受到對應波長的紅光[雷射光或 LED(發光二極體)]照射，光感物質便會吸收這些光能，並藉由光化學反應將光能轉移給組織內的物質(如氧氣)，以產生對細胞具有毒性的自由基(free radicals)，或與組織細胞內的氧分子作用，形成對細胞有毒性的單相氧(singlet oxygen)或其他激態氧(reactive oxygen species; ROS)，以達到選擇性消滅癌細胞的作用，如圖一[3]。由於光化學動力療法具有非侵入性、可與傳統化療、放療合併使用，且能重複使用以及能夠選擇性地使腫瘤細胞壞死，而不傷害週圍正常組織的特性，因此近來格外受到重視 [3]。

### 光感物質

理想的光感物質應該具備以下的特性：無毒性、化學性純、半衰期短、大量產生單相氧、活化的光譜波長大於 650 nm 及會與腫瘤細胞結合而非正常細胞結合。但目前沒有一項光感物質能符合以上所有條件[4]。

不同的光感物質會依據它的化學結構而對特定波長的光起作用，如表一。

不同的感光劑以化學結構及細胞內分佈來區分，有些感光劑作用於細胞膜，有些作用於 DNA，有些則作用於粒腺體，作用部位不同的感光劑對細胞會有不同的光毒性作用。

## PDT 的限制

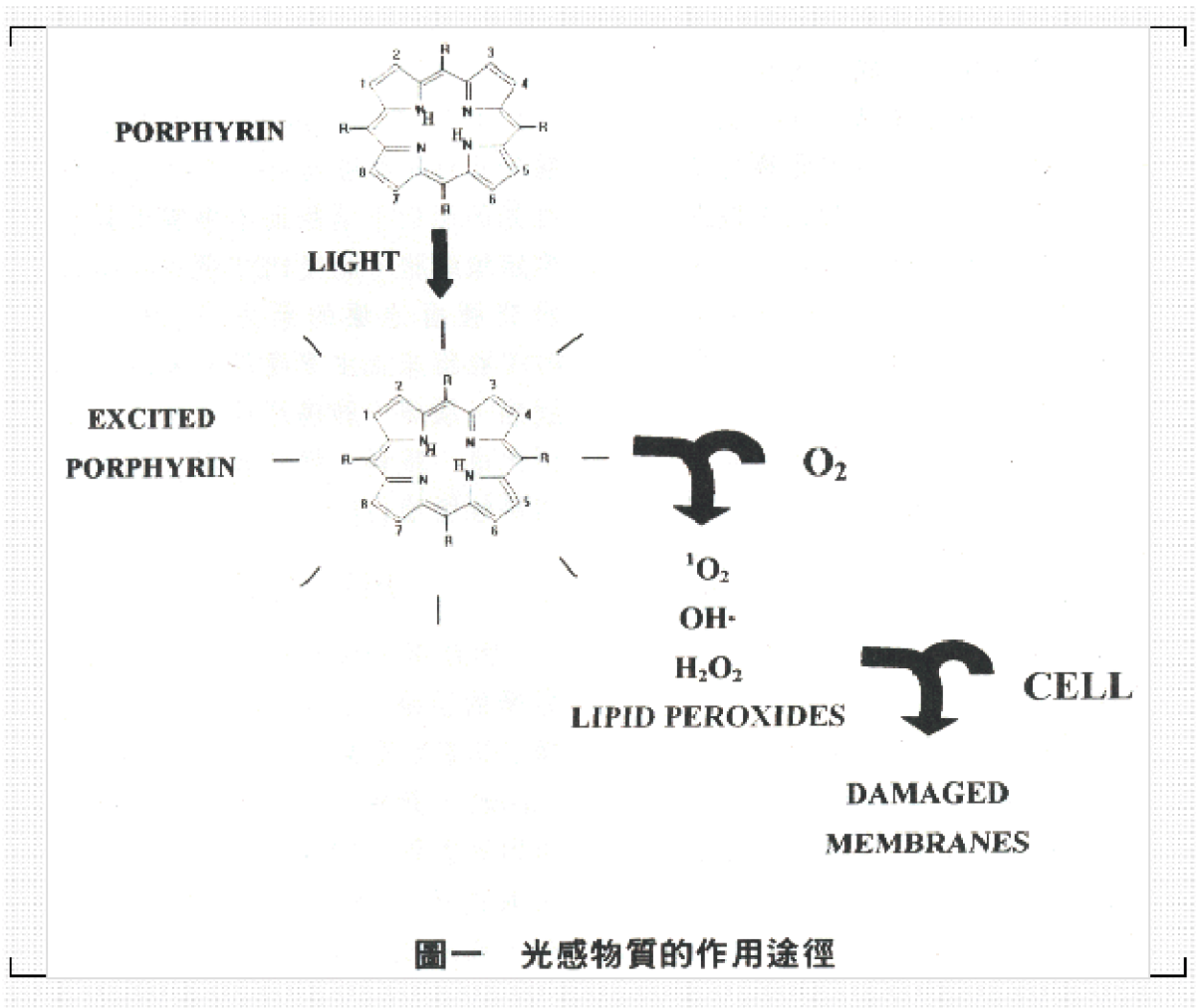
PDT 受到限制發展速度無法加快的原因有：1.光線穿透組織細胞的深度受限，在 630 nm 波長的光線只能穿透組織 3 mm 而 700-800 nm 波長的光線只能穿透 5-6 mm。2.光感物質的開發一直無法突破。3.儀器昂貴的購買及維護費用。

## PDT 在感染症疾病上的發展

光化學動力療法近數十年已逐漸廣泛應用於惡性腫瘤的治療。雖然光化學動力療法已廣泛應用於癌症治療，然而在抗菌、抗病毒的使用仍處於嬰兒時期。在 2003 年 Michael R. Hamblin et al.在 The Journal of Infectious Diseases 的雜誌上發表一篇利用動物模式以 PDT 治療感染綠膿桿菌的實驗，在文章中指出在實驗組老鼠傷口上感染綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)並以 PDT 治療其存活率可達 90%，其傷口復原速度也比其他抗微生物藥物恢復的快且傷口復原時不容易有小肉芽產生[6]。此外，本研究室也針對 PDT 對創傷弧菌(*Vibrio vulnificus*)做了體外及體內試驗，體外的實驗結果發現 PDT 能夠在短時間內有效殺死創傷弧菌並且殺菌效果能持續至 24 小時，而且致病性的蛋白西每(protease)也會因照射 PDT 而使蛋白西每活性受到抑制，另外照射過 PDT 的細菌對人體基底癌細胞的附著能力明顯降低，便成為原來的 20%。從電子顯微鏡中觀察細菌的細胞壁也因 PDT 的作用而受到破壞有氣泡的產生。在動物實驗上，在老鼠的傷口並加入不同濃度的光感物質及照射 150J/cm<sup>2</sup> 的光能，其老鼠在給予 100  $\mu$ g/mL 的光感物質存活率可達到 53%。綜合上面所述實驗結果也已初步證實 PDT 在體外及動物實驗中創傷弧菌感染上有相當程度的治療效果，此實驗結果已被雜誌所接受[7]。雖然 PDT 在治療細菌仍處於啟蒙階段，但由以上兩個實驗結果都很明確的證實 PDT 在治療細菌的感染是有相當的療效，所以相信 PDT 在抗菌方面的效果值得進一步的探討。

## 結語

過去幾十年來 PDT 最常被用來治療癌症及癌症前期病灶而且都有相當良好的成效。近年來由於抗生素的濫用導致許多細菌對抗生素產生抗藥性，不僅在抗生素的研發要加快腳步的去開拓更新的藥物，另外更需要尋求非抗生素的治療方式來避免藥物使用過多對人體所造成的負荷。因此 PDT 對某些細菌具殺菌效果且與抗生素有不同的殺菌機轉，可能較不會產生抗藥性。PDT 對細菌感染的治療上值得吾人進一步的探討。



圖一 光感物質的作用途徑

表一 各類的光感物質吸收波長 [5]

光感物質	波長 (nm)
phenothiazinium	620-660
phenazine	500-550
acridine	400-500
cyanine	500-600
porphyrin	600-650
phthalocyanine	660-700
psoralen	300-380
perylenequinonoid	600-650

中華民國 93 年 12 月第十四卷第六期

#### 參考文獻

1. Kalka K, Merk H, Mukhtar H: Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:389-413.
2. His RA, Rosenthal DI, Glatstein E: Photodynamic therapy in the treatment of cancer. *Drugs* 1999;57:725-34.
3. 陳堂麒(2003, November 11) · 「光動力療法」非侵入性局部治療前景看好 · 華生技網 · 摘自 [http://www.bioweb.com.tw/feature\\_content.asp?ISSID=361](http://www.bioweb.com.tw/feature_content.asp?ISSID=361)。
4. 郭佑啓：光動力療法。台灣醫界 2003;46:487-90。
5. Wainwright M: Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother* 1998;42:13-28.
6. Hamblin MR, Zahra T, Contag CH, et al: Optical monitoring and treatment of potentially lethal wound infections in vivo. *J Infect Dis* 2003;187:1717-25.
7. Wong TW, Wang YY, Sheu HM, et al: Bactericidal effects of toluidine blue mediated photodynamic action on *Vibrio vulnificus*. *Antimicrobial Agents Chemother* (in press)