



光動力醫學的原理及其應用發展

陳進庭 / 林郁欣

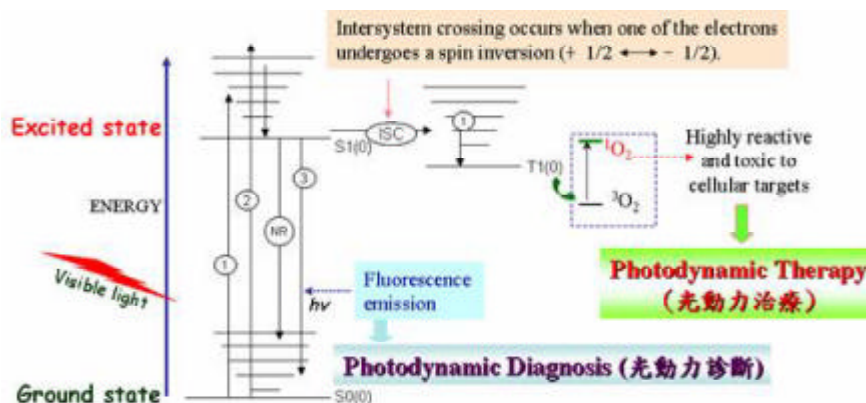
自民國七十年代以來，癌症一直位居國人十大死因之一，而在癌症的治療上，目前主要以外科手術、放射治療、化學藥物治療、免疫治療或綜合療法來破壞或抑制癌細胞的生長，但引起的副作用，如化療所造成的骨髓抑制、食慾減低、腹瀉，放射治療所引起的吞嚥困難等，使病患身心受到影響，甚至治療配合度低，常無法達到預期的療效。因此早期的診斷與治療對於此疾病的診治是相當重要的。光動力醫學(Photodynamic Medicine)，泛指光動力診斷(Photodynamic Diagnosis, 簡稱PDD)與光動力治療(Photodynamic Therapy, 簡稱PDT)，是目前發展已趨成熟的一種癌病變診治方法。光動力醫學，其應用的基本原理和分子在基態(Ground state)時吸收特定波長的光能量而躍升到受激態(Excited state)後，因為能量釋放而引發的化學變化有關。如圖1札布蘭斯基簡圖所示，當分子吸收能量後由受激態的單相態(Singlet state)直接將能量釋放，而回到基態並釋放出可偵測的螢光，這一特性即可應用來發展螢光診斷技術；但若被激發的分子在單相態發生電子旋轉(Electron spin)導致進行系統間(Intersystem)的跨越而成為三相態(Triplet state)時，即容易因為進行能量的轉

移而產生光化學反應(在組織細胞中主要是產生單相氧 singlet oxygen)，這就是光動力治療的基本原理。

一、光動力醫學治療的起源及發展歷史

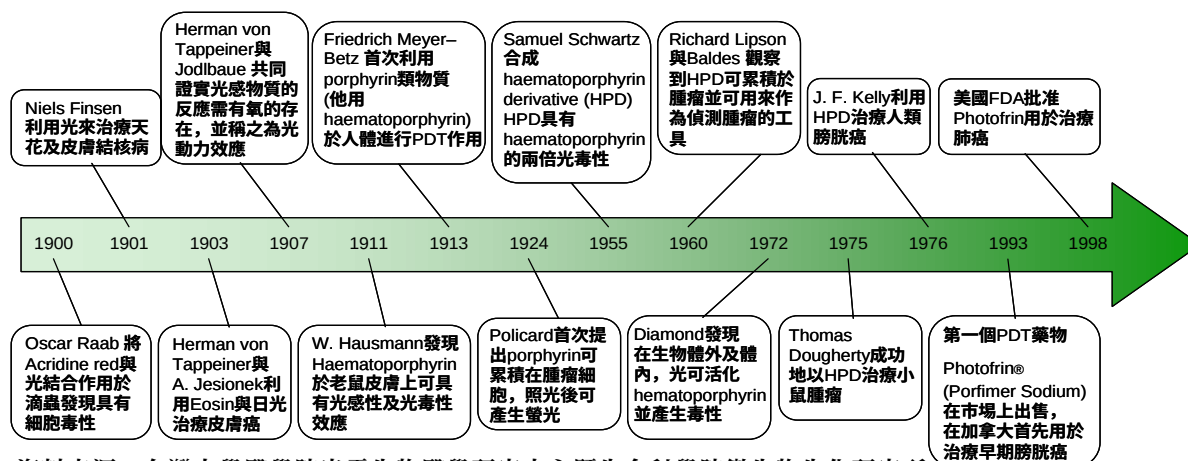
圖2簡圖所示，即為光動力醫學在人類歷史發展的歷程。人類文明中，「光」被用來治療疾病，已有三千多年的歷史，在古埃及、印度及中國，人們已經知道利用陽光來治療多種疾病，如牛皮癬、白斑病、痼癩病以及皮膚癌等。約在西元前1000年，希臘生理學家Herodotus提出日光浴療法，主張使身體曝曬於陽光下有助於健康的恢復。而後，於印度及埃及的文獻中皆提到從植物提煉出的psoralens可用來治療白斑病，此時已有添加感光物質以增加光療法效果的想法。直到十九世紀末，開始有學者對於光療法進行有系統的研究，開啟了現代光治療的新紀元。1900年，德國醫學院的學生Oscar Raab發現以硃紅(acridine red)投予草履蟲，配合特定波長光線的照射可造成草履蟲死亡。因此，在二十世紀初，科學家開始有以結合化學物質與光可致使細胞死亡的概念。西元1901年，丹麥科學家Niels Finsen發

圖1 札布蘭斯基示意圖(Jablonski diagram) 顯示光感物質在被光激發後能量的可能轉移過程



資料來源：台灣大學醫學院光電生物醫學研究中心暨生命科學院微生物生化研究所

圖2 光動力治療歷史



資料來源：台灣大學醫學院光電生物醫學研究中心暨生命科學院微生物生化研究所

現照射紅光可以治療天花，預防膿泡化膿的情形；他也利用紫外光成功治療皮膚的結核病，並因此於1903年獲得諾貝爾醫學獎。然而，光動力治療這一個名詞在文獻上的正式記載，可以追溯至1903年德國教授Herman Von Tappeiner 和皮膚科醫師 A. Jesionek，利用伊紅(Eosin)局部給予皮膚癌病人，並配合日光照射進行治療可引起腫瘤細胞的壞死；不久後，Herman Von Tappeiner 和Jodlbauer發現光感物質產生作用需有氧分子的存在，他們稱此現象為光動力效應。

前述與光一起作用的化學物質，即我們現在所稱的光感物質，最早被廣泛使用的光感物質為Porphyrins類物質，此類化合物於十九世紀中被分離出，但直到二十世紀早期才被應用於臨床治療。Hausmann於1911年首先研究血紫質(Hematoporphyrin)，他發現將血紫質給予草履蟲和紅血球後進行光照，會造成此兩種細胞的死亡；同樣的他再以血紫質塗佈於老鼠皮膚，照光後也產生了傷害。隨後，1913年，德科學家Friedrich Meter-Betz 想了解同樣的效應是否也會像老鼠一樣發生於人體，因此他將血紫質注射在自己的手上，照光後皮膚有腫脹、疼痛的情形，此為第一個porphyrin光動力治療的人體實驗。1924年，Policar以血紫質處理老鼠腫瘤細胞，照光後他注意到腫瘤的位置有紅色螢光的產生，因此開始以此應用於腫瘤位置的偵測及診斷。然而，後來科學家發現，血紫質聚集於腫瘤組織的效果並不佳，需用較大的劑量處理來使腫瘤細胞攝入，但其對細胞所產生的毒性仍有限。1955年，Samuel Schwartz合成血紫質衍生物(Hematoporphyrin derivative, HpD)，此種物質所產生的光毒性為血紫質的兩倍，授予小鼠後照光具致

命效果。Richard Lipson等人遂於1960年代，開始進行HpD的各項研究，發現HpD不僅更可局部聚集於腫瘤組織且需使用的劑量也比血紫質小得多。而後，人們便開始使用HpD作為偵測腫瘤的工具，許多研究報告皆指出，HpD在人體內具有良好的腫瘤標的特性。

早在1903年，Herman Von Tappeiner和Jodlbauer已將光動力應用於臨床治療，但直到七十年後，才有科學家重新開始這方面的研究。1972年，Diamond等人以老鼠之神經膠質瘤(glioma)來研究hematoporphyrin的光毒性，發現無論在生物體外或體內，光照皆可活化hematoporphyrin並對神經膠質瘤細胞產生傷害。因此，光動力療法開始被認為是一個可用來治療癌症的新契機。1975年，Thomas Dougherty的研究團隊首先利用HpD及紅光成功治療小鼠腫瘤，為光動力治療發展的一個里程碑；同年，泌尿科醫師Kelly將人類膀胱癌細胞轉入小鼠，然後以HpD-PDT對其做治療，結果幾乎所有腫瘤細胞皆被殺死，而其餘正常組織甚少受影響。隔年，Kelly與Snell首次以HpD於人體進行光動力療法來治療膀胱癌，PDT阻礙了腫瘤的生長，也使得腫瘤細胞死亡。1978年，Dougherty等人對25位病患，共113處之初級及二級皮膚腫瘤，進行HpD光動力治療，皆有成功治療的例子。HpD也開始自此走入臨床試驗階段，多篇研究報告顯示，HpD光動力治療對於治療多種不同類型的癌症，雖具抑制效果，但卻無法根治，此結果受限於多項因素，如光感物質對於細胞組織的專一性不佳、光感物質效力有限等都會造成治療上的困難。直到1984年，加拿大Roswell Park癌症研究所從HpD中分離出具有高光動力效應的分子Porfimer sodium (PhotofrinR)，



自此，各主要的光動力研究團隊皆以PhotofrinR為重點光感物質展開各項研究。終於在1993年，PhotofrinR於加拿大核准上市，用於臨床治療膀胱癌；1998年，美國食品暨藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准作為用於治療肺癌的光感物質。近年來由於光感物質、光源裝置和導光系統的發展及進步，光動力治療已逐步成為腫瘤及癌症的基本治療方式，目前在美、英、法、荷、德、日等較先進國家也已獲得國家政府相關部門的正式核准使用於臨床治療。

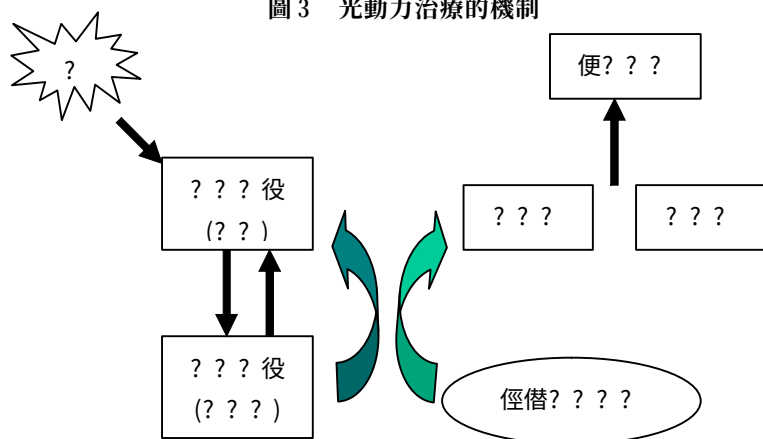
二、光動力治療的原理

光動力治療的作用基礎是光化學作用，這是一種需有氧分子參與，伴隨產生生物效應的光敏化反應，經由type I及type II reaction產生活性氧化物質 (reactive oxygen species, ROS) 或單態氧 (Singlet oxygen) 造成聚集光感物質的腫瘤組織被破壞 (圖3)。

三、光化學作用原理

當原本處於基態的光感物質，經過特定波長的光激發後，光感物質藉此接收光子 (photons)，形成存在週期 (life-time: 1-100 ns) 極短的激發單態 (excited singlet state)，直接衰退 (decay) 回到基態；也可能於激發後，形成具兩個不成對電子軌域的激發三態 (excited triplet state)，可存在較長時間 (life-time ≥ 500 ns)，容易與環境中其他分子產生碰撞，此反應分為兩種形式 (圖4)：

圖3 光動力治療的機制



資料來源：台灣大學醫學院光電生物醫學研究中心暨生命科學院微生物生化研究所

1.Type I reaction

激發三態之光感物質與周圍的單態接收分子 (Singlet state acceptor molecule) 碰撞，產生電子或質子的轉移，形成所謂的自由基 (free radical)，包括氫氧自由基，過氧化氫，超氧自由基等。

2.Type II reaction

指激發三態分子與基態之氧分子發生碰撞，造成能量轉移，因而產生單態氧，單態氧極易與其他分子產生作用，在組織細胞中主要對蛋白質、核酸與脂質造成傷害，但其存在週期短 (life-time $< 0.04 \mu s$)，移動距離小 (distribution distance $< 0.02 \mu m$)，所以產生的傷害性也只限於其存在範圍。

若光動力治療發生在氧氣充足的環境下，則易產生Type II reaction；而大多數的光感物質也須有氧的存在才會產生光動力治療得效果，所以絕大多數的光動力治療是以Type II reaction為主。因此，光動力治療是利用特定波長的光來激發光感物質，使其將光能轉移至組織細胞內的物質，發生光化學作用，產生有細胞毒性的單態氧及自由基，達到殺死細胞的目的。由於光動力治療是一種局部組織破壞的療法，因此能夠選擇性地造成腫瘤細胞死亡，而不傷害周圍正常組織。

光動力造成細胞毒性及傷害的影響因素有很多，包括光感物質於細胞內的濃度、分佈，光照強度及氧的獲得，而其反應的位置，如細胞膜、粒線體、細胞核、溶小體等更是有決定性的影響，這可能與單態氧生成的活性與在細胞內的擴散有關。1991年，有研究證實光動力效應可導致細胞凋亡 (apoptosis)，且可能與造成粒線體的傷害有關。除了經由起始的光照產生氧化反應，可直接傷害腫瘤細胞外，也有報告指出，此過程會引發免疫反應。光動力治療後，發炎反應介質聚集白血球於腫瘤組織並增加其活性，因此光動力效應所引發的免疫反應可更進一步破壞腫瘤組織。

四、光感物質的發展

第一代光感物質具有四比咯基結構，如血紫質衍生物 (Hematoporphyrin derivative)、DHE (dihaematoporphyrin ether)、PhotofrinR (porfimer sodinm)。而PhotofrinR為第一個被批准，也是目前最廣



泛被使用的光感物質，由靜脈注射給藥後，於體內分佈最多的在肝，其次為脾、腎上腺、膀胱、腎及皮膚。但其在體內清除速率慢，於腫瘤、皮膚、以及肝脾等器官停留時間較長，半衰期約100小時以上，因此病患治療後6-8週，皮膚仍殘有光感物質，須避免強光照射，以免皮膚的光灼傷。此外，PhotofrinR還有許多缺點，如：注射 PhotofrinR 患者常會有過敏反應、注射後到治療前需等待48-72

小時、不能充分地被光轉為細胞毒性物質、需光照時間較長等等。所以，需發展新一代的光感物質須針對這些缺點加以改進，使其具備：

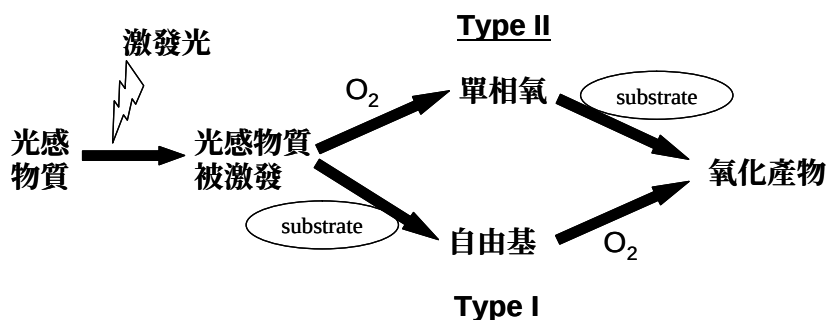
- 對波長較長的光具吸收，增加其穿透力及作用的深度
- 高腫瘤親和性
- 可產生高量的激發三態，增強光動力效應
- 低毒性且自體清除率高
- 具生物穩定性
- 為單一化合物

第二代的光感物質也因此陸續被開發，依結構不同分別為(1)苯二甲 (Phthalocyanines)、(2) Meso-tetra (hydroxyphenyl) porphyrins (FoscanR)、(3) 五胺基酮戊酸 (5-Aminolevulinic acid, ALA)、(4) Texaphyrins、(5) 茜草紫 (Tin ethyl etiopurpurin)、(6) Benzoporphyrin derivative monoacid ring A (VisudyneR)、(7) N-aspartyl chlorin e6 (8) Phenothiazinium compounds等。

五、光源

不同的光感物質需使用特定波長的光來激發，初期使用一般的光源，如 Xenon 燈，大多為一連續波長的光，因此須以濾片將不需要的波長擋掉或讓所需波段的光通過，但如此一來，剩餘特定波長的光強度便會減弱，使光動力治療的效果不理想。因而，傳統上光動力療法最常使用單一波長雷射光作為光源，並可由已知的波長推算出光動力治療處理區域的光照量以方便研究或治療上的定量。目前已有幾類型雷射應用於光動力治療：Argon雷射、potassium-titanyl-phosphate (KTP) 雷射、金屬蒸氣雷射及二極體雷射 (Diode Laser) 等。以往普遍使用的光源為Argon雷射，因為此系統可藉由調整

圖4 光化學反應



資料來源：台灣大學醫學院光電生物醫學研究中心暨生命科學院微生物生化研究所

濾片而改變波長，以因應不同光感物質所需的激發光；然而體積龐大，且須外接冷卻系統，常造成使用上的不便，再者，其費用及平日維修皆為昂貴，有普及上的困難。近年來，二極體雷射的發展逐漸取代Argon雷射成為光動力療法的主要光源。與傳統雷射光比較，二極體雷射設備較為輕巧，且不須外接冷卻系統；但輸出功率較小，只能產生一種波長的光。目前也有人發展出非雷射之光源，有Blu-U光源系統及LED系統(圖五)，分別都已部分使用於臨床研究，並也有不錯的成果，其優點為價格低廉且操作便利，具有發展空間，將來應為適合推廣光動力治療的有利條件。

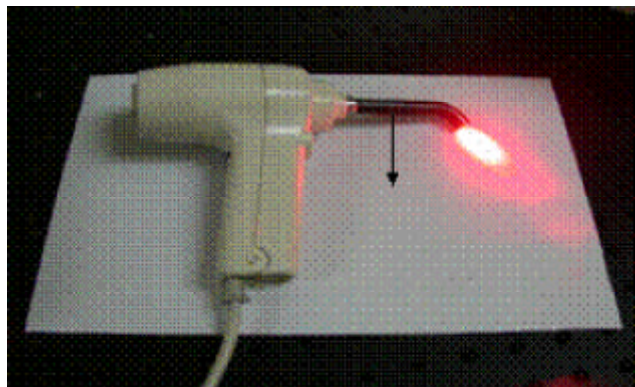
六、光動力治療的臨床應用及發展

近十年來，光動力療法已廣泛地應用於治療腫瘤，對某些腫瘤的控制率，光動力療法不亞於傳統療法如手術、放射療法的效果。至目前為止，光動力療法已成功地用於治療膀胱癌、食管癌、支氣管癌、口腔癌、皮膚癌、鼻咽癌、子宮頸癌、乳癌、陰道癌、喉癌、結直腸癌、陰莖癌、胸膜間皮瘤、肝癌、胰腺癌、膽管癌、腦腫瘤等惡性腫瘤、Barrett食管病變和食管鱗狀上皮不典型增生、支氣管上皮不典型增生等癌前病變，皆有很好的療效。對於淺表性的腫瘤組織，如口咽部、食管、氣管和支氣管、胃、結直腸和泌尿道和腹腔等癌變具有根治的效果；而位於較深入的腫瘤組織，包括食管、肺、膽管、胰臟和腹腔的癌症，本療法可有效地改善患者症狀，也可配合其他類型的治療來提高治癒率。概括來說，光動力治療的優點包括：

- 毒性低微，安全，不會影響身體其他正常部位及引起免疫抑制和骨髓抑制



圖5 用於光動力治療用的LED光源



資料來源：台灣大學醫學院光電生物醫學研究中心暨生命科學院微生物生化研究所

- 對腫瘤細胞具有選擇性和組織特異性
- 光動力作用不會影響其他治療，可協同傳統療法提高治療成功率
- 可多次治療，癌細胞對光感物質無抗藥性。
- 治療傷口小，只需藉由光纖和內視鏡或其他媒介將光導入體內，避免大型手術所造成的創傷及痛苦。
- 對於顏面部的皮膚癌、口腔癌、陰莖癌、子宮頸癌、視網膜母細胞瘤等外在腫瘤，光動力療法可在有效破壞癌組織的情況下，減少對發病器官上皮和膠原結構的損傷，使癒合後容貌少受影響、保持器官外形完整和正常的生理功能。

以光動力治療本身具備之優勢，配合新一代光感藥物的開發，加上光電生物科技的快速發展，近年來，光動力治療不僅用於治療癌症，也被應用在其他的醫療領域，如類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis)、心臟冠狀動脈阻塞(Coronary artery occlusion)、子宮內膜異位(Endometriosis)、老人黃斑退化症(Macula degeneration)、乾癬症(Psoriasis)等。而在微生物感染方面，為因應抗藥性逐年增加的問題，光動力治療被視為一項新契機，許多研究皆指出光動力效應可有效抑制或毒殺病原菌的生長，現在也有部分已應用於臨床醫療上，如引發牙周病之Porphyromonas gingivalis，造成齲齒的Actinomyces viscosus，引起胃潰瘍之Helicobacter pylori，造成青春痘、粉刺之Propionibacterium，以及一些感染皮膚的病原菌等在光動力治療下皆有生長抑制的效果。

七、未來展望

光動力治療的研究需整合光化學、光生物學、生物醫學工程學、藥學、基礎生物醫學和臨床醫學等廣泛的相關領域，才能夠更有效地應用於各種疾病的醫療上。未來研究發展所需致力的方向尚有：

- 開發具腫瘤選擇性、光動力活性更好、且副作用更低的光感物質，滿足不同治療需求。
- 研發不同使用條件下的光觸發之光感物質媒介，具更好的可控性，對人體投藥的侵入性降低，並且保護光感物質到達目標組織，以產生更多能量。
- 開發輕便堅固、操作簡便、高靈敏度之激發光源，並可與各種醫用內視系統或介入裝置相容。
- 研發在不同應用下之輔助醫療器具，使光動力治療更有效、安全的作用在目標組織上。
- 研究其他藥物對於光動力治療增效或抑制的情形，進一步確認光動力治療與手術、放射線和化學療法的協同及相容性，做為臨床應用上的參考。

目前，在歐、美、日等國，光動力治療已獲得政府機構的批准，在國家及民間團體的支持下，光動力治療的基礎研究不斷深入，並於臨床上得到更廣泛的應用。而擁有雄厚光電科技背景的台灣，對於光動力診斷分析系統及醫用治療光源具有絕對開發潛力，如果能與生物醫學領域相互合作並整合光動力醫學在台灣的發展，當能建立一個可供一般民眾檢驗及病患治療的光動力醫學技術平台。此外，這一跨領域整合發展更能帶動提升國內於光電生物科技領域之相關研究，並且培育生醫光電科技研究人才。■

本文作者：

陳進庭 / 台灣大學醫學院光電生物醫學研究中心暨生命科學院微生物生化研究所副教授

林郁欣 / 台灣大學醫學院光電生物醫學研究中心暨生命科學院微生物生化研究所研究生

