

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

気管支学 (2001.07) 23巻5号:441～445.

光線力学的治療法(PDT)が著効した転移性肺腫瘍による左主気管支閉塞の1例

山本泰司, 中西京子, 井手 宏, 西垣 豊, 長内 忍, 大崎能伸, 菊池健次郎

光線力学的治療法(PDT)が著効した 転移性肺腫瘍による左主気管支閉塞の1例

山本泰司*, 中西京子*, 井手 宏*, 西垣 豊*
長内 忍*, 大崎能伸*, 菊池健次郎*

要約：症例は50歳，男性。1998年2月に労作時息切れを主訴に入院し，膵島細胞腫瘍の左肺下葉転移と診断された。腫瘍は左主幹気管支に直接浸潤し腔まで進展，狭窄を生じていたため，Nd-YAGレーザーによる気管支内腫瘍焼灼術を行った。1999年5月，左主幹の完全閉塞をきたし，呼吸不全を呈したため再入院した。Nd-YAGレーザー治療を反復したが気道の開存が得られないため，光線力学的治療法Photodynamic therapy (PDT)を施行した。PDT終了後，気管支内腫瘍は著明に縮小していた。2000年5月に再狭窄を生じたが，PDTにより改善した。軽度の日光過敏症以外の重篤な合併症は認めず，自覚症状も数日で消失した。転移性肺腫瘍を含め，進行肺腫瘍による気道狭窄に対するPDTの本邦報告例は少ない。しかし安全な施行が可能で，良好なQOLも得られるため，PDTは進行肺腫瘍の対症療法として有用である。

索引用語：光線力学的治療法，肺腫瘍，転移，気道閉塞，膵島細胞腫瘍

Photodynamic therapy, Lung tumor, Metastasis, Airway obstruction,
Islet cell tumor of the pancreas

A Case of Photodynamic Therapy for Metastatic Lung Tumor with Obstruction of the Left Main Bronchus

Yasushi Yamamoto*, Kyoko Nakanishi, Hiroshi Ide
Yutaka Nishigaki, Shinobu Osanai, Yoshinobu Ohsaki
and Kenjiro Kikuchi

Background: Photodynamic therapy (PDT) has rarely been applied to the treatment of airway obstruction due to advanced lung cancer or endobronchial metastasis. **Case**: A 50-year-old man, who had previously undergone partial pancreatectomy due to islet cell tumor of the pancreas, was admitted with dyspnea on exertion in February 1998. There was radiographic evidence of a solitary mass in the left lower lobe with direct invasion into the left main bronchus. Bronchoscopic examination revealed airway stenosis caused by an endobronchial mass, which was diagnosed as metastasis from the islet cell tumor of the pancreas by transbronchial biopsy. Subsequently, Nd-YAG laser ablation was repeated to remove the endobronchial mass and led a slight improvement of the airway stenosis. In May 1999, enlargement of the tumor caused complete bronchial obstruction and he developed respiratory failure. Nd-YAG laser ablations were not successful, therefore PDT was attempted to eliminate the obstruction. The first PDT successfully eliminated the bronchial obstruction. In May 2000, a second PDT was performed because of recurrence of the metastasis at the same site. These PDT treatments were done without complications except slight sunburn. His complaints also disappeared within a few days after the PDT. **Conclusion**: This case demonstrated that

* 旭川医科大学第1内科
〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1
(受付 2001年3月12日/採択 2001年5月7日)

*First Department of Medicine, Asahikawa Medical
College, 2-1-1-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa,
Hokkaido 078-8510

PDT is a safe procedure even in poor-risk patients and can improve the quality of life. Therefore, PDT is useful as a palliative treatment in advanced lung cancer with bronchial obstruction.

緒言

光線力学的治療法Photodynamic Therapy (PDT)は腫瘍親和性光感受性物質を投与後、レーザー光を腫瘍に照射し、選択的な抗腫瘍効果を得る治療法である¹⁾²⁾。原発性肺癌へは1980年代より臨床応用が開始され³⁾、特に表在性の早期肺癌に対し高い有効性が示されている⁴⁾⁵⁾。さらに欧米では、進行肺癌により生じた気道狭窄の改善を目的としたPDTも行われ、良好な成績が報告されている^{1)6)~8)}。また重篤な合併症の頻度が従来のNd-YAGレーザーと比較して有意に少ないとされ²⁾⁹⁾、今後適応の拡大が予想される。

今回我々は膵島細胞腫瘍の肺転移により閉塞した左主幹気管支の開存を目的に、PDTを施行した症例を経験した。PDTの適応を考慮する上で示唆に富む症例と考えられ、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：50歳，男性。

主訴：歩行時息切れ。

現病歴：1995年に非機能性膵島細胞腫瘍と診断され、膵部分切除術を施行された。1998年に当科に初回入院し、膵島細胞腫瘍の左肺下葉転移および多発性の肝、

骨転移と診断された。肺転移巣は左主幹内腔へポリリーブ状に進展し、気道狭窄を生じていた。そのためNd-YAGレーザーによる気管支内腫瘍焼灼術を施行後、Dumon型気道ステントを留置したが、その後に自然排出した。1999年になり歩行時息切れが増強し、胸部画像上、左主幹の完全閉塞を認めたため5月7日に入院した。経過中、肝および骨転移は動注化学療法と放射線療法にてそれぞれ良好にコントロールされていた。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

入院時身体所見：身長 165cm，体重 65kg，血圧 114/60mmHg，脈拍数 80/分，整。心音は正常，呼吸音は左胸部で減弱していたが，副雑音は聴取しなかった。上腹部正中に手術瘢痕を認め，腫大した肝を触知した。

入院時検査所見：末梢血検査および血液生化学検査では特記すべき異常を認めなかった。室内気吸下での血液ガス分析ではpH 7.42，PaCO₂ 40.2 Torr，PaO₂ 62.5 Torrと低酸素血症を呈し，呼吸機能検査ではFEV_{1.0%} 80.2%，%VC 60.8%と拘束性換気障害を認めた。

胸部X線写真(Fig. 1)では左肺門部腫瘍陰影と左主幹透亮像の途絶を認め，左肺の含気は低下していた。胸部CT検査(Fig. 2)では左下葉(S⁶)に最大径6cmの腫瘍性陰影と随伴する下葉無気肺を認めた。腫瘍は左主幹へ後壁側から直接浸潤し，上幹分岐部に至るまで内腔

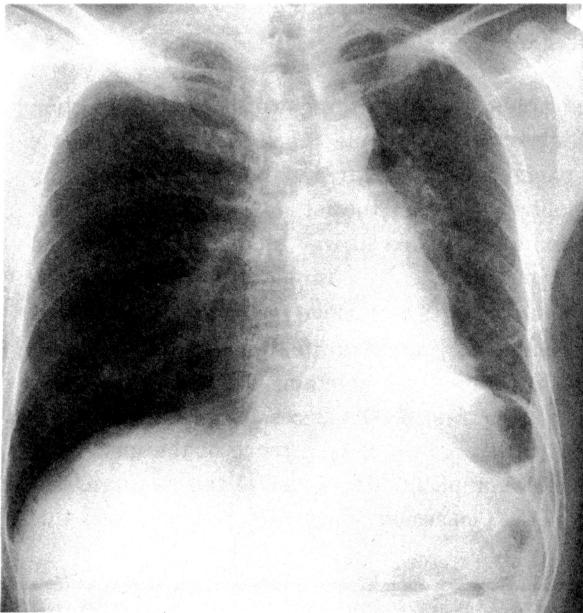


Fig. 1 Chest radiogram on admission shows a left hilar mass obstructing the left main bronchus.

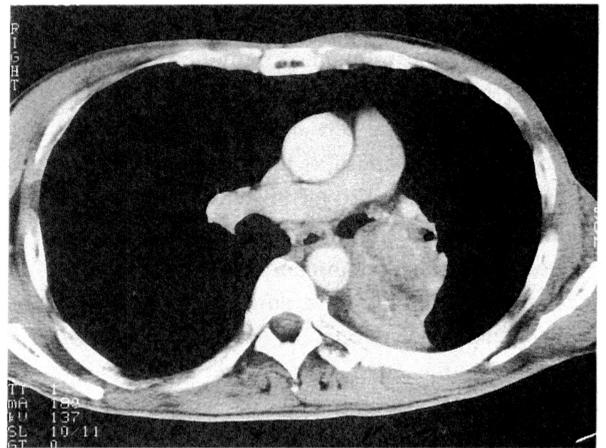


Fig. 2 Chest CT scanning shows a mass shadow with atelectasis in the left lower lobe. The left main bronchus was obstructed by direct invasion from the tumor.

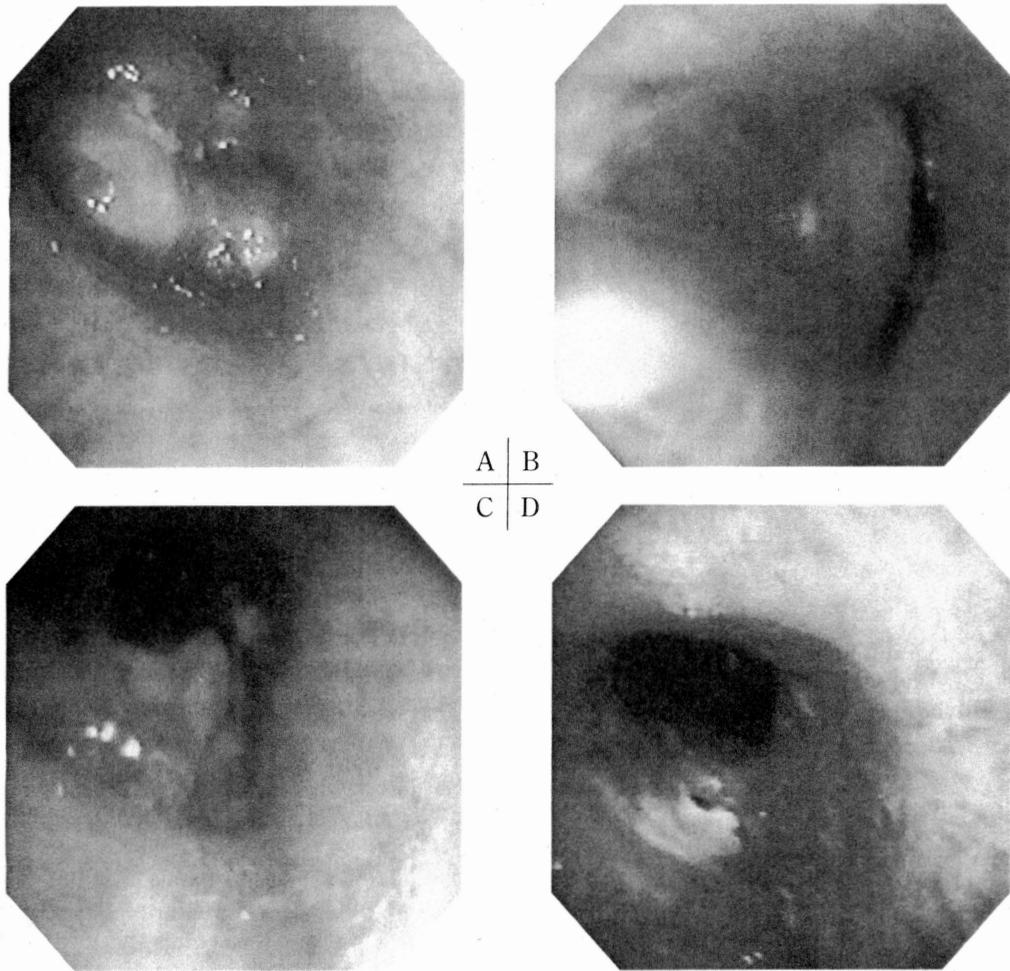


Fig. 3 Bronchoscopic findings of the left main bronchus.
A On admission, obstruction by endobronchial metastasis was revealed.
B After three Nd-YAG laser ablation procedure.
C On next after PDT.
D Two months after the first PDT.

を閉塞していた。上大区枝および舌支は開存していたが、下幹は描出されなかった。肺動静脈への浸潤は認めなかった。気管支鏡所見(Fig. 3A)では左主幹内腔をほぼ完全に閉塞する腫瘍を認めた。

入院後経過：Nd-YAGレーザー治療を3回施行した。左主幹はスリット状に開口した(Fig. 3B)が、自覚症状の改善はなく、低酸素血症は持続した。Nd-YAGレーザー治療の追加は1)腫瘍の浸潤範囲が広範なためさらに複数回の焼灼が必要なこと2)ファイバーの接線方向に病変が存在すること、などの理由より困難と考えられた。そのため側方照射が可能である円筒型ファイバー(Cylindrical diffuser)を用いたPDTを6月16日に全身麻酔下にて施行した。なお事前に患者に対して、他に有効な治療がないことを説明し、PDT施行の了解を得た。

ポルフィマーナトリウム(フォトフリン®)2.0mg/

kgをPDTの48時間前に静脈内投与した。レーザー装置はエキシマダイレーザー(PDT-EDL1)を使用し、Cylindrical diffuser(先端照射部位長は1cm)を接続した後、気管支鏡の生検チャンネルから挿入し病変部へ到達させた。照射部位は上幹入口部から左主幹にかけて3ヵ所に設定し、腫瘍表面からレーザー光を照射した。Cylindrical diffuserを用いたため1ヵ所につき600Jを照射したが、術中に出血や気管支穿孔等の重篤な合併症は生じなかった。術後に気道内の壊死物質を除去するため、気管支鏡によるtoiletingを2回行った。閉塞性肺炎は生じなかった。PDT翌日に気道分泌物を除去した後の気管支鏡所見(Fig. 3C)では既に気管支内腔は部分的に開存していた。術後3日目に室内気下の動脈血ガス分析にてPaO₂ 69.0 Torrと改善したため、経鼻的酸素吸入は中止した。また術後約2週間、直射日光を回避した。軽度の日光過敏症(日焼け)を生じたが、

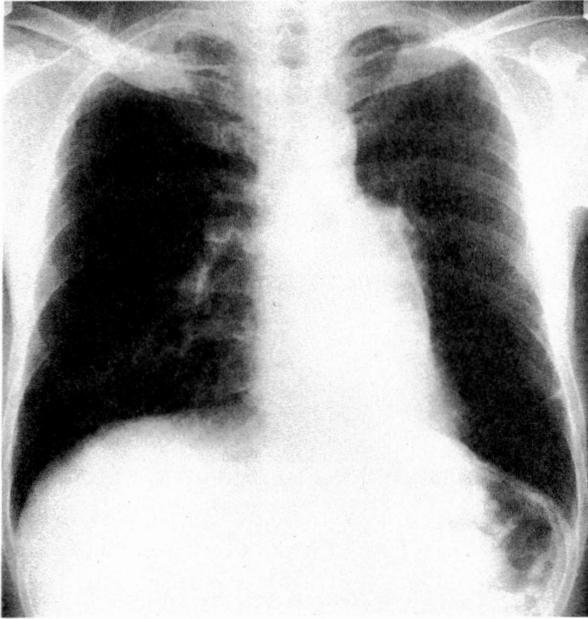


Fig. 4 Chest radiogram after the PDT shows an increase in the volume of the left lung.

特に処置を要しなかった。治療効果判定のため、8月12日に気管支鏡を施行したところ、ほぼ完全な開存を認めた(Fig. 3D)。呼吸困難も消失し、胸部X線写真(Fig. 4)でも左肺の含気の増加を認めた。その後肝転移に対する肝動脈注入化学療法を施行し退院した。

2回目のPDTの経過：退院後、他院にて経過観察されていたが、歩行時の息切れが出現し、気管支鏡検査でも再狭窄所見を認めた。2000年5月15日に再入院しPDTを施行した。前回同様、Cylindrical diffuserを用いて、1ヵ所当たりの照射量を300Jとし、左上幹入口部から主幹にかけて4ヵ所照射した。合併症は生じなかった。気道狭窄は改善し、自覚症状も消失した。2000年12月現在、外来にて経過観察中である。

考案

肺腫瘍による気道狭窄に対するPDTの本邦での報告は極めて少ない³⁾¹⁰⁾。しかし欧米では気道病変に対するPDTが従来より検討されている^{1)6)~8)}。ポルフィリン誘導体の投与量やレーザー光の照射量は報告により異なるが、気道開存は70~80%の症例に得られている。特に末梢気道(区域支・亜区域支)の閉塞性病変における有効率が高いとされる¹⁰⁾。組織別には扁平上皮癌⁶⁾が多数を占めるが腺癌や大細胞癌⁷⁾⁸⁾にも有効とされ、乳癌や大腸癌、子宮肉腫等の肺・気管支腔内転移にも応用されている¹²⁾。さらに自験例の様な神経内分泌細胞由来の腫瘍に対してもPDTは有効性を示した。

気道開存を目的としたPDTの問題点として、1)効果

発現まで日数を要し、救命救急的な気道開存の手段としては不向きである、2)術後気道浮腫や壊死物質等による気道狭窄の一時的な増悪が生じる、3)保険適応が早期肺癌にしか認められていない、などが指摘されている⁸⁾¹⁰⁾。奥仲らは、中枢気道(気管・主気管支)閉塞に対するPDTは、緊急を要さない姑息的開口に用いるのが望ましいとしている¹⁰⁾。自験例では主幹気管支、即ち中枢気道レベルで気道閉塞を生じ低酸素血症を呈したが、循環動態は比較的安定していたため期待的にPDTを施行した。PDTの翌日には気道の部分的な開口が得られ、3日目には自覚症状は軽減し、酸素吸入は不要となった。また閉塞性肺炎や気道狭窄の増悪は、術後のbronchial toiletにより回避できた。

PDTでは病変の長さや閉塞の程度に応じて、直進型(straight diffuser)と円筒型(cylindrical diffuser)照射ファイバーを併用できるのが利点である¹⁾。特に全周照射型であるcylindrical diffuserは腫瘍内に穿刺し組織内照射することも可能であり、本症例のような広範な病変への表面照射にも応用できる。中心型早期肺癌に対し、直進型ファイバーを用いてPDTを施行する際の照射エネルギーは200J/cm²が推奨されている⁴⁾⁵⁾。円筒型ファイバーで200J/cm²の照射エネルギーを得るためには、600Jの照射量を必要とした。実際の照射量は先端照射部位長と照射時間から算出した。2回目のPDTの際には、初回と比較して気管支内の腫瘍量が少なく、完全閉塞には至っていないことや正常気管支粘膜への影響を考慮し、照射量を300Jに減量して表面照射を施行した。

PDTは腫瘍選択性が高く、正常組織への影響が少ないため、出血や気道穿孔等の重篤な術中合併症は少ないとされる²⁾。しかし、腫瘍と肺動脈との瘻孔形成による出血死⁹⁾や遅発性の気道穿孔¹¹⁾が報告されている。脈管浸潤例や、前治療として放射線療法が行われていた場合に合併症が多いとの指摘もあり、注意を要する¹⁾。またPDT施行時の麻酔手技は、自験例を含め全身麻酔⁷⁾⁸⁾を用いた報告が多い。吸入麻酔薬の併用に伴う合併症は生じなかったが、近年、静脈麻酔薬を併用した局所麻酔下にPDTを施行した報告⁹⁾もあり、試みるべき方法と考えられる。

転移性肺腫瘍に対するPDTの検討は極めて少ない。McCaughanは13例の気管支腔内転移に対しPDTを施行し、気道閉塞の改善と、それに伴うPerformance statusの有意な改善を得た。またPDT後の平均予後は14ヵ月で、原発性肺癌(4ヵ月)と比較して長期生存する傾向を示し、PDTが予後を改善する可能性を指摘している¹²⁾。

膵島細胞腫瘍は膵内分泌細胞に由来する腫瘍であり、

ホルモン過剰分泌による臨床症状の有無により機能性と非機能性に分類される¹³⁾。非機能性腫瘍の半数以上が悪性例であるが¹⁴⁾、緩徐発育性の腫瘍であり、局所療法のみで長期生存が得られた報告例もある¹⁵⁾。自験例では、他臓器の転移巣は局所療法で制御されており、閉塞性肺炎や呼吸不全が直接予後を規定すると考えられた。PDT後も肝および骨転移に対して、それぞれ局所療法を行い、現在まで5年4ヵ月の担癌生存が得られている。

PDTは進行癌に対しても比較的安全な施行が可能であり、良好なQOLの維持が得られるため、今後適応の拡大が期待される。

本論文の主旨は第21回日本気管支学会北海道支部会で発表した。

文献

- 1) Pass HI, Pogrebniak H. Photodynamic therapy for thoracic malignancies. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 217-25
- 2) Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic Therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 889-905
- 3) Hayata Y, Kato H, Konaka C, et al. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest* 1982; 81: 269-77
- 4) Furuse K, Fukuoka M, Kato H, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1852-7
- 5) Kato H, Okunaka T, Shimatani H. Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 235-8
- 6) Hugh-Jones P, Gardner WN. Laser photodynamic therapy for inoperable bronchogenic squamous carcinoma. *Q J Med* 1987; 64: 565-81
- 7) LoCicero J, Metzdrorff M, Almgren C. Photodynamic therapy in the palliation of late stage obstructing non-small cell lung cancer. *Chest* 1990; 98: 97-100
- 8) McCaughan JS, Hawley PC, Bethel BH, et al. Photodynamic therapy of endobronchial malignancies. *Cancer* 1988; 62: 691-701
- 9) Taber SW, Buschemeyer WC, 3rd, Fingar VH, et al. The treatment of malignant endobronchial obstruction with laser ablation. *Surgery* 1999; 126: 730-3
- 10) 奥中哲弥, 加藤治文, 小中千守, ほか. 進行肺癌に対するレーザー治療の適応と限界: PDT vs Nd-YAGレーザー治療. *気管支学* 1993; 15: 733-7
- 11) Bulchum OJ, Doiron DR, Huth GC, et al. Photoradiation therapy of endobronchial lung cancers employing the photodynamic action of hematoporphyrin derivative. *Lasers Surg Med* 1984; 4: 13-30
- 12) McCaughan JS, Jr. Survival after photodynamic therapy to non-pulmonary metastatic endobronchial tumors. *Lasers Surg Med* 1999; 24: 194-201
- 13) Kloepffel G, Heitz PU. Pancreatic Endocrine Tumors. *Path Res Pract* 1988; 183: 155-68
- 14) Venkatesh S, Ordonez NG, Ajani J, et al. Islet cell carcinoma of the pancreas. A study of 98 patients. *Cancer* 1990; 65: 354-7
- 15) Kent 3rd. RB, van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg* 1981; 193: 185-90