

# AMCoR

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

癌の臨床 (2007.06) 52巻12号:795～801.

【高齢者がんの特徴と治療法の新展開】  
中枢型肺癌の新しい内視鏡診断法

大崎能伸

# 中枢型肺癌の新しい内視鏡診断法

大崎能伸\*1

**New Methods of Endoscopic Diagnosis to Detect Central Type Bronchogenic Cancer:** Ohsaki Y\*1 (\*1Respiratory Medicine, Asahikawa Medical College.)

The central type lung cancer is curable even with a low-invasive endobronchial treatment such as a photodynamic therapy (PDT) when the cancer is circumscribed only to the mucosa, i.e. carcinoma *in situ* (CIS). Only about half of bronchogenic carcinomas *in situ* are detected at the first bronchoscopic examination because such early cancers usually do not present with recognizable mucosal abnormality. Several auto-fluorescence bronchoscopy systems have been introduced. Studies have reported that such auto-fluorescence bronchoscopy systems are useful to detect bronchogenic cancers *in situ* and bronchial pre-malignant lesions. Clinical application and basic concept of auto-fluorescence bronchoscopy using a color fluorescence system, PDS-2000 (Hamamatsu Photonics), and auto-fluorescence imaging (AFI, Olympus), and photodynamic diagnosis using PDS-2000 are described.

**Key words:** Central type lung cancer, Photodynamic therapy, Auto-fluorescence bronchoscope, Photodynamic diagnosis  
*Jpn J Cancer Clin* 52(12): 795~801, 2006

## はじめに

高齢化に伴い、肺癌患者の増加に対する対策が急務となってきた。中枢気道に発生する肺癌は多発することがある<sup>1)</sup>。とくに、光線力学的治療 (photodynamic therapy, PDT) の対象になる症例は、高齢者、高度喫煙者、有害物吸入歴などの高リスク患者が多いために気管支癌が多発しやすく、これらの病変の存在を正確に検索する必要がある。早期中枢型肺癌の内視鏡所見は、正常粘膜との区別が難しい場合が多い。気管支粘膜の早期病変の検索を容易にするために、気管支粘膜から発生する蛍光を観察する内視鏡システムの有効性が報告されている<sup>2)</sup>。気管支での蛍光を観察する診断法には、自家蛍光を観察する自家蛍光気管支鏡 (auto-fluorescence bronchoscopy, AFB) と光線力学的診断 (photodynamic diagnosis, PDD) がある。ここでは、わが国で使用できる装置による AFB と PDD について解説したい。

## 1 自家蛍光気管支鏡 (auto-fluorescence bronchoscopy, AFB) の原理

正常組織に特定の波長の励起光を照射すると、組織を構成する物質からの蛍光が観察される<sup>3)</sup>。自家蛍光の大部分は粘膜下層の蛍光物質から発生し、コラーゲン、nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADP) や flavin-adenine dinucleotide (FAD) などが主な発生源であるといわれる<sup>4,5)</sup>。健常な気道粘膜では 405 nm 前後の励起光を照射すると、520 nm 程度の緑色の自家蛍光を発する。腫瘍病変部では、粘膜上皮の肥厚、自家蛍光物質の減少、蛍光吸収物質の増加などにより緑色自家蛍光が減弱するとされる。AFB では、正常粘膜からの緑色の蛍光の強弱を観察することで、早期病変が検索できる。

わが国で AFB に用いる装置として、PDS-2000 (浜松ホトニクス)、AFI (オリンパス)、SAFE-3000 (ペンタックス)、LIFE lung system (Xillix)、D-Light AF system (Storz) が導入されている (発売された)。PDS-2000 では励起光の波長以外の蛍光をカラーで観察することができる。AFI、LIFE ではモノクロ CCD を用い、基本

\*1 旭川医科大学内科学講師呼吸器内科感染制御部

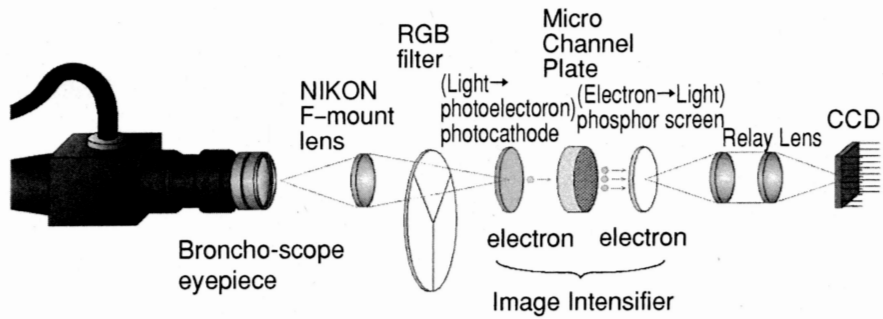


図1 PDS-2000のICCDの構造

光のカラー情報は増幅されてCCDに入力される。浜松ホトニクス社の許可を得て掲載。

的には正常粘膜からの緑色蛍光を観察するための自家蛍光観察システムである。D-Light AFは3管式カラーCCDと専用の気管支鏡を用いた自家蛍光観察システムであり、蛍光強度の強いアミノレブリン酸(ALA)の蛍光が観察できるが感度に劣る。

## 2 | PDS-2000の仕組みと臨床応用

PDS-2000はカラーintensified CCD (ICCD)を用いたシステムで、400 nmから700 nmの波長を観察でき、フォトリン、レザフィリン、ALAなどの赤色蛍光もカラーで観察できる<sup>6)</sup>。PDS-2000の最大の特徴は、微弱光をカラー画像として描出できることで、微弱な自家蛍光をカラーで観察するためには、高感度のカラーCCD、単一波長に近い励起光の選択、励起光の波長を特異的にカットする技術、映像化する技術などが必要であった。PDS-2000の励起光はキセノン光源から405 nmの波長を選択し、観察時には専用フィルターで選択的に除去している。このため、励起光以外のすべての色を観察することができる。ファイバースコープからカメラに入力された画像情報は、インテンシファイアーによって増幅され、高感度CCDに入力される(図1)。ICCDからの情報は、イメージングコンピューターに入力されて、画像が構成されてモニターに出力される。PDS-2000で癌病変をAFB観察すると、緑色自家蛍光の減弱とともに弱い赤色蛍光が観察される(図2)。

Nakanishiら<sup>7)</sup>はPDS-2000によるAFBの診

断効果について報告した。71症例の、癌23病変、高度異型扁平上皮化生14病変、中等と軽度異型扁平上皮化生8病変、炎症120病変、正常気管支粘膜123箇所、288気管支生検について、通常白色光気管支鏡(white light bronchoscopy, WLB)とPDS-2000を用いたAFBについて比較した。その結果、AFB単独では27%、AFBとWLBの併用では約35%の感度の上昇が得られた。これは従来のLIFEを用いたAFBの感度と同等か、それを上回るものであった(表1)。PDS-2000によるAFB観察では、病変部のR/G比が正常部に比較して有意に高かった<sup>7)</sup>。癌病変では生体内のポルフィリン誘導体が蓄積するとされており、カラー蛍光内視鏡システムでは、これから生じる蛍光を観察できる可能性が考えられる。

## 3 | AFIの仕組みと臨床応用

Auto-fluorescence imaging (AFI)はビデオスコープを用いた自家蛍光観察システムで、最近臨床に導入された。AFIは通常形状のオリンパス製ビデオ気管支鏡を使用するために、内視鏡にカメラなどを装着する必要がなく気管支鏡の操作性もよい。AFIでの大きな特徴は、蛍光観察のための390~440 nmの青色励起光のほかに、ヘモグロビンによる変化を受けやすい540~560 nmの緑色光を照射することである(図3)。この光による画像を解像度の高いモノクロCCDから入力する。青色励起光は先端のCCDに装着された、470~690 nmの光が通過することができる

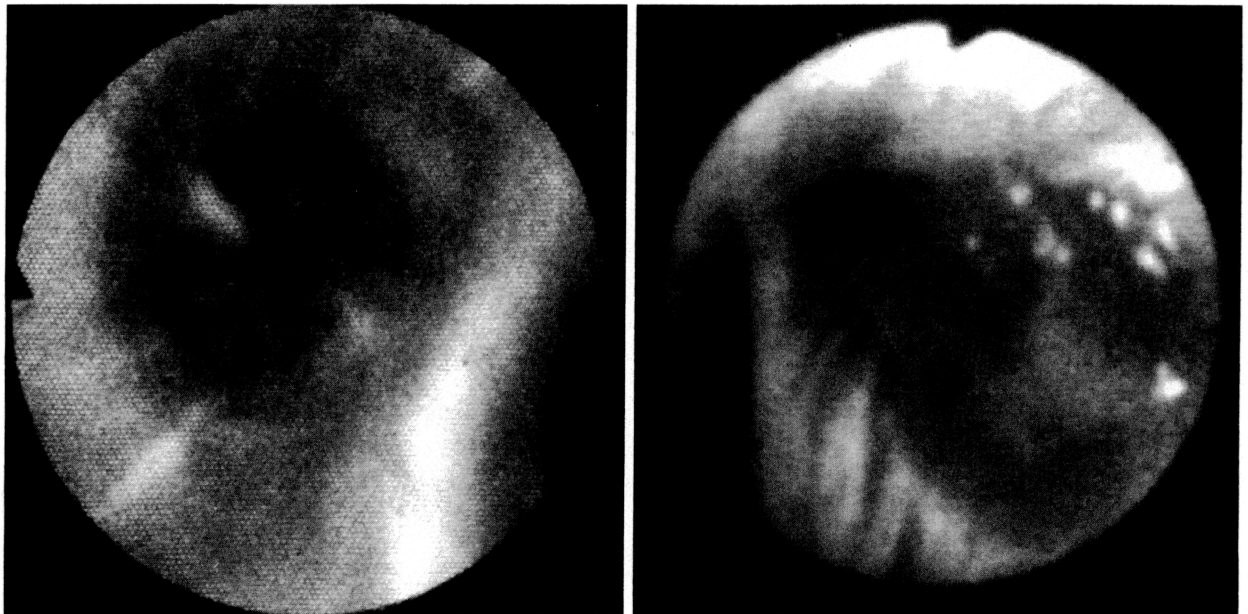


図2 PDS-2000による自家蛍光観察

左、画面中央の気管支分岐部の緑色蛍光が消失し、病変部が赤く観察されている。右、画面右に隆起性病変が観察され、自家蛍光が消失している。

表1 AFBの診断感度の比較

Literature	biopsy No.	Sensitivity		Specificity	
		WLB	WLB+AFB	WLB	WLB+AFB
Kusunoki <i>et al.</i>	216	61	89	85	78
Venmans <i>et al.</i>	139	78	100	88	60
Lam <i>et al.</i>	700	9	56	90	66
Hirsch <i>et al.</i>	391	18	79	78	29
Vermlyen <i>et al.</i>	172	25	93	87	21
Shibuya <i>et al.</i>	212	69	91	57	32
Nakanishi <i>et al.</i>	288	54.1	89.1	77.7	52.6

Hisch FR *et al.* J Natl Cancer Inst 2001 改編

バリアフィルターによってカットされる。青色励起光は気管支粘膜面から蛍光を発生させるが、モノクロ CCD には明るさの情報として入力されるために、蛍光の色の情報は得られない。ヘモグロビンは青色光を吸収する性質があるために、炎症などの血流が増加した病変では自家蛍光が減弱する。緑色はヘモグロビンに吸収されやすいため、青色励起光と併用することで血流が増加して自家蛍光が減弱する炎症性の病変などの鑑別が可能になる(図4)。AFIでは緑色の反射光が強くて蛍光が減弱した病変をマゼンタにして表示している。したがって、モニター上では癌病変などの粘膜が肥厚した病巣がマゼンタに表示されるが、

病巣の蛍光色を観察しているわけではない。

Chiyo ら<sup>8)</sup>は32例の62病変での診断精度をWLB, LIFEとAFIのプロトタイプを用いて比較した。2例の癌と2例の高度異型扁平上皮化生はWLB, LIFE, AFIでともに観察できたが、30例の気管支炎はWLBで15例、LIFEで19例が異常所見を示したのに対して、AFIでは5例が異常とされた。LIFEとAFIの比較では、感度には両者に差がなく、特異度はAFIが有意に優れていた。

AFIはオリンパスの新しいビデオ内視鏡システム Lucera Spectrum に専用の気管支鏡を買い足すだけで使用できるため、今後の普及が期待さ

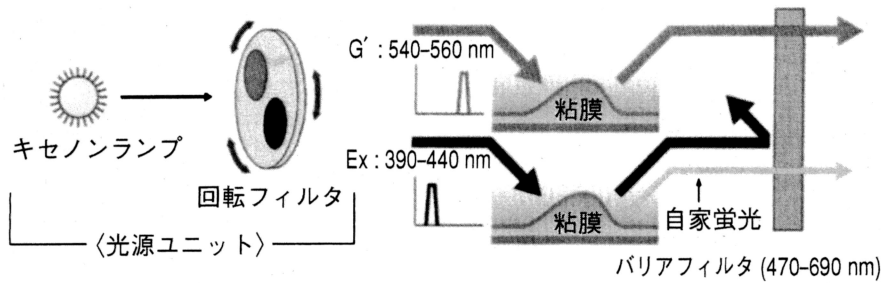


図3 AFIの原理

青色光は蛍光の励起光源，綠色光は反射光光源として使用される．励起光はフィルターで除去される．光の情報はモノクロ CCD に入力される．オリンパス社の許可を得て掲載（一部改編）．

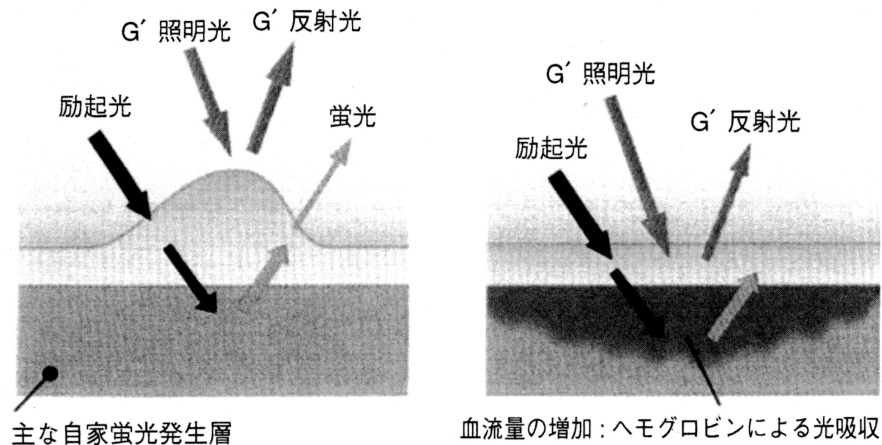


図4 AFIでの蛍光観察

左の腫瘍性病変では綠色蛍光が減弱し，綠色反射光が観察される．モニターでは綠色反射光がマゼンタに表示される．右の炎症では綠色光が吸収されて減弱する．オリンパス社の許可を得て掲載（一部改編）．

れる．

#### 4 光線力学的診断 (photodynamic diagnosis, PDD)

腫瘍組織に取り込まれたポルフィリン誘導体に650 nm 付近の高エネルギー赤色レーザー光を照射すると，局所に特異的な組織の破壊が生じる．これを臨床に応用しているのが癌に特異的なPDTである．PDTでは650 nm から700 nm のレーザー光を吸収して活性酸素を生成する性質を持った，ポルフィリン化合物が使用される<sup>9)</sup>．

ポルフィリン化合物に赤色レーザー光よりもエネルギーが低い，405 nm 前後の励起光を照射すると670 nm から720 nm の鮮明な赤色蛍光を発生<sup>10)</sup>．腫瘍病変にポルフィリン化合物を集積させた後に励起光を照射し，癌病巣に取り込まれ

たポルフィリン誘導体の蛍光を内視鏡的に観察して腫瘍の局在を診断するのが photodynamic diagnosis (PDD)<sup>11)</sup>の原理である．

ポルフィリン化合物が腫瘍組織に選択的に蓄積する機序は十分に解明されていないが，ポルフィリン化合物の化学的な性質や腫瘍組織と腫瘍血管の構造と機能が，蛋白に結合したポルフィリン化合物の蓄積に深く関連していると考えられている．そのひとつの説明が low density lipoprotein (LDL) レセプターを介した腫瘍への取り込みである．ポルフィリン誘導体は腫瘍組織で増加した LDL レセプターを介して腫瘍内に取り込まれ，腫瘍組織ではリンパ循環が未発達なために排除されにくい．この結果，選択的に腫瘍内のポルフィリン濃度が上昇すると考えられている．LDL レセプターの増加，リンパ流の低下と腫瘍血管透過

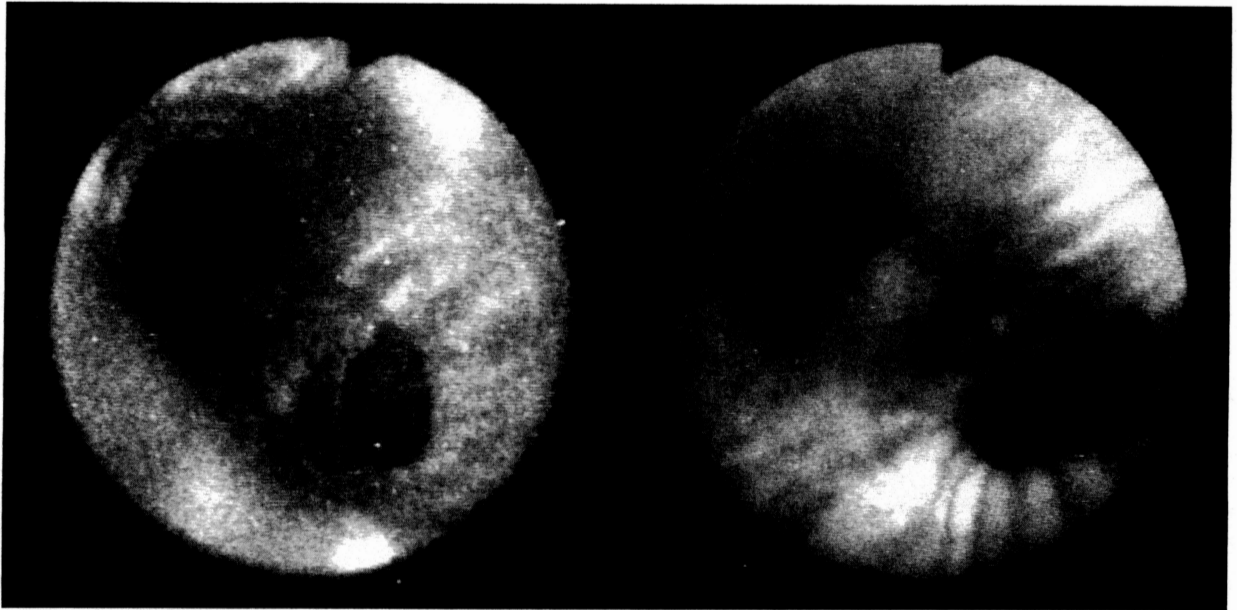


図5 PDS-2000を用いた、PDT時の扁平上皮癌の蛍光所見

ポルフィリン化合物からの赤色蛍光が緑色の自家蛍光を背景に観察されている。左、フォトフリン。右、レザフィリン。

性の亢進のほかでは、間質のpHの低下、コラーゲンの増加を伴った間質の増生などがポルフィリンの蓄積に関与するとされている<sup>12~14</sup>。しかし、異なる機序も示されており、ポルフィリン化合物がなぜ腫瘍組織に集積するかは十分には理解されていない<sup>9</sup>。わが国で、固形癌に対するPDTに承認されているポルフィリン化合物はフォトフリンとレザフィリンの2種類で、診断を用途とした場合は適応とはされていない。405 nm付近の青色光で励起すると、フォトフリンは630 nm、レザフィリンは670 nmの赤色蛍光を発生する。

## 5 | PDDの臨床応用

PDDの臨床応用は、1950年代から検討されている。1970年代後半のメイヨークリニックにおける肺癌での水銀灯を光源にした検討では、*in situ* 気管支癌が発見できたと報告されている<sup>15,16</sup>。その後、ポルフィリンを効率よく励起できる405 nmの波長を持ったクリプトンイオンレーザーを用いたPDDの可能性が検討された<sup>17</sup>。Hayataら<sup>18</sup>は36例の気管支腫瘍と4例の扁平上皮化生病変を観察し、3例の早期癌、33例の進行例でポルフィリン誘導体の赤色蛍光を観

察した。

内視鏡を使用した優れたPDDを開発するためには、高感度の蛍光観察内視鏡システム、安定して効率が良い励起光源、高性能の励起光除去フィルター、適切な光感受性物質の存在が不可欠である。PDDに使用するポルフィリン誘導体は、光線過敏症の発症が少ないなど安全性が高くて代謝が早く、手軽に使用できて安価なものが求められる。現在開発中のポルフィリン誘導体にはATX-S10 (Na) (光ケミカル) などがある。ATX-S10 (Na) を励起すると670 nmの明るい赤色の蛍光を発生し、蛍光診断への応用が期待されている<sup>19</sup>。PDS-2000は、400 nmから700 nmの波長を観察することができるためにフォトフリン、レザフィリン、ALA、ATX-S10 (Na) などの赤色蛍光をカラーで観察できる(図5)<sup>6</sup>。

PDTの対象となる症例は、高齢者、高度喫煙者、有害物吸入歴などの高リスク患者が多く、気管支癌が多発しやすい。見落としやすい重複病変や前癌病変を発見するために、私たちの施設ではPDS-2000を用いた中枢型肺癌の蛍光診断を行ってきた。当施設の中西は12症例で18回のPDDを行った結果を報告した<sup>20</sup>。PDT予定病変部以外の23部位で赤色蛍光を認め、生検または擦過細胞診で3部位を扁平上皮癌と診断した。その3

病変のうち2病変は一期的にPDTを行い、1病変については後日に治療した。さらに、経過観察中に23部位中の他の3部位から扁平上皮癌が発見された。その3病変のうちの2病変についてはPDT治療を行い、1病変は経過観察中に癌が陰性化した。PDDで赤色蛍光が観察された23病変から新たに発見されてPDTを行った5病変は、いずれも再発しなかった。

新しい蛍光診断システムと治療用のポルフィリン誘導体を利用した中枢型肺癌の蛍光診断の有用性が報告されている<sup>21,22</sup>。私たちの経験では、発見が難しい早期病変や前癌病変をPDDにより発見することができた。しかし、PDDは蛍光観察システムや適切な光感受性物質の導入が必要であるために、臨床での普及には時間を要すると思われる。PDT術前の自家蛍光観察およびPDT時のPDDの併用で、PDTの治療成績がさらに向上する可能性が期待される。

## まとめ

わが国で使用できる蛍光観察装置を用いた、中枢型肺癌の早期診断について解説した。医療用機器の開発は、有効性ととも安全性についても慎重な留意が必要である。優秀な機器を開発してもすぐに臨床に導入することはできず、厚生労働省による医療機器としての認可が必要である。現在臨床に導入されつつある呼吸器内視鏡機器に、拡大気管支鏡<sup>23</sup>とnarrow band imaging (NBI, オリンパス)<sup>24,25</sup>がある。どちらも気管支表面の血管網の観察に優れた性能をもつとされる。世界をリードするわが国の優れた画像解析技術を取り入れた、新しい発想の内視鏡システム開発のさらなる発展が期待される。

## 文献

- 1) Miller, YE: Pulmonary neoplasms. In: L Goldman and JC Bennett (eds.), Textbook of medicine, pp. 449-455. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000.
- 2) Lam S, Kennedy T, Unger M, et al: Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* **113**: 696-702, 1998
- 3) Schomacker K T, Frisoli J K, Compton C C, et al: Ultraviolet laser-induced fluorescence of colonic polyps. *Gastroenterology* **102**: 1155-1160, 1992
- 4) Schomacker K T, Frisoli J K, Compton C C, et al: Ultraviolet laser-induced fluorescence of colonic tissue: basic biology and diagnostic potential. *Laser Surg Med* **12**: 63-78, 1992
- 5) Lakowicz J R: Principles of fluorescence spectroscopy. New York: Plenum Press, 1983
- 6) Ohsaki Y, Takeyama K, Nakao S, et al: Detection of Photofrin fluorescence from malignant and premalignant lesions in the bronchus using a full-color endoscopic fluorescence imaging system: A preliminary report. *Diagnostic Therapeutic Endoscopy* **7**: 187-195, 2001
- 7) Nakanishi K, Ohsaki Y, Kikuchi K, et al: Quantification of the difference in full-color fluorescence bronchoscopic images between cancer and normal bronchus. In: 12th World Congress for Bronchology (WCB) World Congress for Bronchoesophagology (WCBE). Boston, 2002, pp. 69
- 8) Chiyo M, Shibuya K, Hoshino H, et al: Effective detection of bronchial preinvasive lesions by new autofluorescence imaging bronchovideoscope system. *Lung Cancer* **48**: 307-313, 2005
- 9) 中島 進, 竹村 健, 阪田 功: PDTの原理と光感受性物質の動向. In: 加藤治文, 奥仲哲弥 (eds.), PDTハンドブック, pp. 1-10. 東京: 医学書院, 2002
- 10) Eales L: Clinical chemistry of the porphyrins. In: D. Dolphin (ed.), The porphyrins, pp. 810. New York: Academic Press, 1978.
- 11) Kato H, and Cortese D A: Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation. *Clin Chest Med* **6**: 237-253, 1985
- 12) Henderson B W and Bellnier D A: Tissue localization of photosensitizers and the mechanism of photodynamic tissue destruction. *Ciba Found. Symp* **146**: 112-125; discussion 125-130, 1989
- 13) Peng O, Moan J and Cheng L S: The effect of glucose administration on the uptake of photofrin II in a human tumor xenograft. *Cancer Lett* **58**: 29-35, 1991
- 14) Kessel D: Porphyrin-lipoprotein association as a factor in porphyrin localization. *Cancer Lett* **33**: 183-188, 1986
- 15) Kinsey J H, Cortes D A and Sanderson D R: Detection of hematoporphyrin fluorescence during fiberoptic bronchoscopy to localize early bronchogenic carcinoma. *Mayo Clin. Proc* **53**: 594-600, 1978
- 16) Cortes D A, Kinsey J H, Woolner L B, et al: Clinical

- application of anew endoscopic technique for detection of *in situ* bronchial carcinoma. *Mayo Clin. Proc* **54**: 635-642, 1979
- 17) Hayata Y and Dougherty D J (eds.): Laser and hematoporphyrin derivative in cancer. Tokyo: Igaku-Shoin, 1983.
- 18) Hayata Y, Kato H, Konaka C, et al: Fiberoptic bronchoscopic laser photoradiation for tumor localization in lung cancer. *Chest* **82**: 10-14, 1982
- 19) Takahashi H, Itoh Y, Nakajima S, et al: A novel ATX-S10(Na) photodynamic therapy for human skin tumors and benign hyperproliferative skin. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed* **20**: 257-265, 2004
- 20) 中西京子, 大崎能伸, 佐藤真紀・他: 中枢型早期肺癌の光線力学的治療. *日レ医誌* **24**: 293-297, 2003
- 21) Lam S, Palcic B, McLean D, et al: Detection of early lung cancer using low dose Photofrin II. *Chest* **97**: 333-337, 1990
- 22) Kato H and Cortese D A: Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation. *Clin Chest Med* **6**: 237-253, 1985
- 23) Tanaka H, Yamada G, Saikai T, et al: Increased airway vascularity in newly diagnosed asthma using a high magnification bronchovideoscope. *Am. J. Respir. Crit Care Med* **168**: 1495-1499, 2003
- 24) 佐野 寧, 小林正彦, 神津隆弘・他: 狭帯化 RGB filter 内臓 narrow band imaging (NBI) の開発・臨床応用. *胃と腸* **36**: 1283-1287, 2001
- 25) 佐野 寧, 浜本康夫, 傳 光義・他: 狭帯化 RGB filter 内臓 narrow band imaging (NBI) system を用いた pit pattern 診断. *早期大腸癌* **5**: 589-593, 2001