

AMCoR

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

気管支学 (2005.12) 27巻8号:576～579.

光線力学的治療時の蛍光気管支鏡併用の試み

中西京子, 大崎能伸, 栗原真紀, 中尾祥子, 豊嶋恵理, 高橋啓, 長内忍, 中野均, 菊池健次郎, 竹山周良, 中島進

光線力学的治療時の蛍光気管支鏡併用の試み

中西京子¹；大崎能伸¹；栗原真紀¹；中尾祥子¹；
豊嶋恵理¹；高橋 啓¹；長内 忍¹；中野 均¹；
菊池健次郎¹；竹山周良²；中島 進³

要約—— **背景**. 1999 年以降の光線力学的治療 (PDT) 症例に対し治療前の蛍光気管支鏡 (PDD) を併用し, 病変範囲や多発病変の確認を行ってきた. **目的**. 中枢型早期肺癌に対する PDT 時の PDD 併用の有用性を検討した. **対象と方法**. 1999 年から 2004 年に PDT を行った 12 症例に, 治療直前の PDD を行った (後期群). 病変部の赤色蛍光範囲を観察し, レーザーの照射法を再検討して治療した. PDD を併用しなかった PDT 群の CR 率および再発率と比較した. 強い赤色蛍光を発生する部位の気管支生検・迅速細胞診を行い, 病理学的に検討した. 治療後も同部位について病理学的に経過を観察した. これらの結果を 1982 年から 1993 年の PDT 症例 (前期群) と比較した. **結果**. 後期群では 12 症例, 33 部位の PDT を行った. 14 部位で PDD の所見を参考にレーザー照射法の設定を行った. CR 率は 88%, 再発率は 12% であった. PDD を併用しなかった前期群に比べ CR 率は上昇し, 再発率は低下した. 強い赤色蛍光を呈した 23 部位を気管支生検した. その内の 1 部位で迅速細胞診を行った. 生検を行った 23 部位中 6 部位が新たに扁平上皮癌と診断された. その内, 迅速細胞診でも扁平上皮癌と診断された 1 病変と主病変の近傍であった 1 病変は, 一期的に治療を行った. 3 部位は後日 PDT を行い治癒を得た. 1 病変は経過観察中に異常細胞がみられなくなった. **考察**. PDT 時の PDD 併用により, レーザー照射法の選択や他病変の発見率が改善し PDT の治癒率が上昇することが示唆された. (気管支学, 2005;27:576-579)

索引用語—— 中枢型早期肺癌, 光線力学的治療, 蛍光気管支鏡, 光線力学的診断

Photodynamic Therapy Using Autofluorescence Bronchoscopy

Kyoko Nakanishi¹; Yoshinobu Ohsaki¹; Maki Kurihara¹; Shoko Nakao¹;
Eri Toyoshima¹; Toru Takahashi¹; Shinobu Osanai¹; Hitoshi Nakano¹;
Kenjiro Kikuchi¹; Kaneyoshi Takeyama²; Susumu Nakajima³

ABSTRACT —— **Background**. We performed photodynamic diagnosis (PDD) using an autofluorescence bronchoscopy (AFB) system (PDS-2000) to determine the area of LASER radiation in the photodynamic therapy (PDT) of central type lung cancer since 1999. We also used the AFB system in the follow-up study of the patients. **Methods**. Twelve patients underwent PDT using PDD between 1999 and 2004. We determined the complete response (CR) rate and the recurrence rate after the PDT. We compared these results with results of PDT between 1982 and 1993, when the AFB system was not available. **Results**. Thirty-three central type lung cancer lesions in 12 patients were treated with PDT using PDD. We made alterations in the methods of LASER radiation according to the findings of PDD in 14 lesions among these 33 lesions. CR rate was 88% and recurrence rate was 12%. The CR rate and the recurrence rate were better than those between 1982 and 1993. Six lesions were squamous cell carcinoma in 23 areas in which bright red fluorescence was observed with PDD. Five lesions of those 6 cancer lesions were successfully treated with PDT. **Conclusion**. Deter-

¹ 旭川医科大学第一内科；² 浜松ホトニクス；³ 帯広畜産大学.

著者連絡先：中西京子，旭川医科大学第一内科，〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1

¹Division of Respiratory Diseases, First Department of Medicine, Asahikawa Medical College, Japan; ²Hamamatsu Photonics, Japan;

³Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Japan.

Correspondence: Kyoko Nakanishi, Division of Respiratory Diseases, First Department of Medicine, Asahikawa Medical College, 2-1-1-1 Midorigaoka Higashi, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan

© 2005 The Japan Society for Respiratory Endoscopy

mination of LASER radiation field and detection of cancer lesion using PDD, and follow-up study using AFB probably improved results of PDT. (*JJSRE*. 2005;27:576-579)

KEY WORDS — Central type lung cancer, Photodynamic therapy, Auto-fluorescence bronchoscope, Photodynamic diagnosis

はじめに

治療成績の解析によると、光線力学的治療 (photodynamic therapy, PDT) は 1 cm 以下の中枢型肺癌に対して根治的である可能性が報告されている¹⁻³。一方、蛍光気管支鏡 (auto-fluorescence bronchoscopy, AFB) は中枢型肺癌の早期発見に有用であることが示されており^{4,6}、光線力学的診断 (photodynamic diagnosis, PDD) も中枢型肺癌の診断に有用であると考えられている^{7,8}。

PDT 術前の AFB および PDD 時の PDD の併用で、PDT の治療成績が向上する可能性も期待されている。

当科では 1982 年から早期肺扁平上皮癌の治療に PDT を行ってきた。1982 年から 1993 年まで治療した前期群の 8 症例 10 病変の PDT 治療成績と術前の AFB や術中の PDD を併用した 1999 年以降の後期群の治療成績について比較検討し、PDD の診断結果も加え報告する。

対象と方法

対象は旭川医科大学附属病院において 1982 年から 1993 年までに PDT を施行した中枢型肺癌 8 例 10 病変 (前期群)⁹ と 1999 年から 2004 年に PDT を施行した中枢型肺癌 12 症例 33 病変 (後期群) である。

前期群の PDT では、術前の病巣の広がりや他病変の有無の検討を通常の白光気管支鏡検査のみで行った

(図 1)。レーザー照射範囲や照射量は術前の白色光気管支鏡検査の所見により決定した。それに対し、後期群では全例で術前に AFB を行い病変の広がりや他病変について確認した。また、PDT 時には直前に PDD を行い、癌を疑う赤色蛍光部の病理学的検査を行い、治療予定病変部では PDD 所見を参考に照射法を再検討した。エキシマ・ダイ・レーザーは病巣の大きさに応じて 50~100 J/cm² になるように照射した。PDD 陽性部で癌と診断された病変は一期的もしくは後日に PDT 治療を行った。治療効果は、2~4 週後に治療部の生検を行い、4 週間後の結果により判定した¹⁰。また、治療部および PDD での陽性部については、定期的に AFB を用いた気管支生検を行って病理学的に経過を観察した。

結果

1. 対象 (表 1)

前期群は 8 症例で全例男性の扁平上皮癌であった。上皮内癌が 6 例、stage I が 2 例で計 10 病変に PDT を行った。

後期群は 12 例で、前期群と同様に全例男性の扁平上皮癌であった。上皮内癌が 3 例、stage IA が 7 例、stage IB が 1 例、放射線治療後の再発が 1 例で、33 病変に PDT を行った。

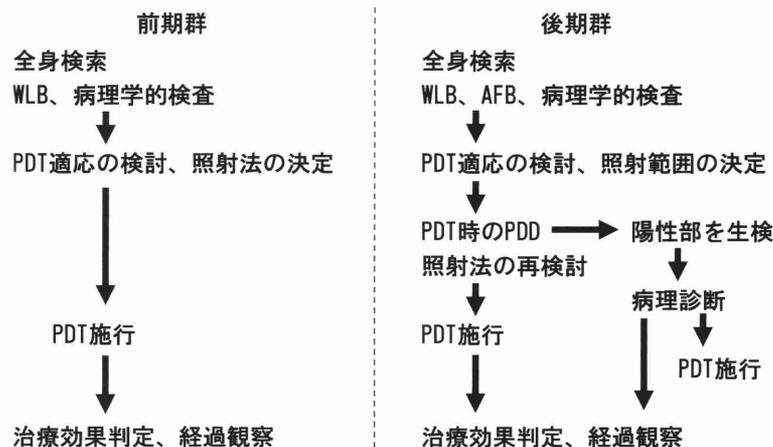


図 1. PDT の方法.

表 1. PDT 症例のまとめ

	前期群	後期群
症例数	8 例	12 例
性別	全例男性	全例男性
平均年齢	70.3 歳 (61 ~ 76)	73.8 歳 (67 ~ 81)
組織型	全例扁平上皮癌	全例扁平上皮癌
TNM 分類	TisNOM0 6 例 (多発 2 例) T1NOM0 2 例	TisNOM0 3 例 (多発 2 例) T1NOM0 7 例 (多発 3 例) T2NOM0 1 例 (多発 1 例) 放射線治療後 1 例
病変	10 病変	33 病変

表 2. PDT の治療成績

	前期群	後期群
麻酔法	局所麻酔	全身麻酔
ファイバー	フリーカット型	シリンダー, レンズ型
術前局所診断	WLB のみ	WLB, AFB 併用
術中	PDD なし	PDD 併用
CR 率	70%	88%
再発率	43%	12%

2. PDT の治療成績の比較 (表 2)

後期群の 33 病変のうち 14 病変で術中の PDD 所見を参考に照射範囲や照射量を変更した。

前期群の治療成績は 10 病変中 7 病変で CR が得られ、3 病変が PR であり、CR 率は 70% であった。PR 例の 2 症例に後治療として放射線治療を行った。CR 病変のうち 3 病変に再発を認め、再発率は 43% であった。PR 例の 2 症例に後治療として放射線治療を行った。再発病変のうちの 2 病変に対して放射線治療を追加した。

後期群の治療成績は 33 病変中 29 病変が CR で、4 病変が PR であった。CR 率は 88% であった。CR 病変のうち 4 病変で再発を認め再発率は 12% であった。PR 病変と再発部は全例で PDT の追加治療を行い CR が得られた。

3. PDD での病理診断の結果

後期群の 12 症例で 18 回の PDD を行った。PDT 予定病変部以外の 23 部位で癌を疑う強い赤色蛍光を認め、生検または擦過細胞診にて病理学的診断を行った。23 部位中 3 部位が扁平上皮癌と診断された。癌と診断された 3 病変のうち 1 病変は後日、2 病変は一期的に PDT を行った。また、23 部位中の 3 部位が経過観察中に扁平上皮癌と診断された。そのうちの 2 病変は PDT 治療を行い、1 病変は経過観察中に癌が陰性化した。

考 案

腫瘍選択的な治療効果が得られる PDT は、肺癌を含め子宮頸癌、早期食道癌、早期胃癌、脳腫瘍などの治療に用いられている。なかでも、中枢型早期肺癌では CR 率が 86% 程度得られており、1 cm 以下の病変に限ると 95% に達し^{1,3}、低肺機能者、術後再発例や高齢者には適した治療である。しかし、治療後の再発率は高く、手術切除と比較する根治性が低いことが懸念されている¹¹。

AFB や PDD は中枢型早期肺癌の診断に有用であるとされており、病巣範囲の診断にも有用である可能性がある。PDT の術前に AFB を併用し、術中も PDD を行い照射範囲や照射量などを再考し治療することで治癒率向上や再発率が低下するか検討した。

前期群では病変の範囲、深達度などの把握が不十分であるためレーザーの照射量が少ない、局所麻酔で行ったため咳嗽などで照射範囲にずれが生じているなどが考えられた。以上の問題点を改善するため、1999 年以降は全例で術前の AFB を行い、また術中も PDD を併用することで病巣範囲や深達度の正確な診断に努めた。PDD の所見を参考に腫瘍の形状に適した方法で照射するようにした。麻酔は患者の苦痛が少なく、時間的な制約を除いてレーザーを照射できるように全身麻酔を用いた。以上の改良を加えた結果、後期群では CR 率が 18% 改善し、再発率は低下した。

術中の PDD 所見にもとづく病理学的検討では 3 部位の新病変を診断した。いずれの病変も PDT で治癒が得られた。ほかの 3 部位でも経過観察中に扁平上皮癌と診断され 2 病変は PDT を行い治癒を得た。PDD の併用により新たな 5 病変が PDT 治療可能な時期に発見できた。

PDT は、患者の高齢化や喫煙年齢の若年化などにより、呼吸器合併症をもった症例、手術後の異時性発癌や再発、多発癌で根治的な手術が難しい症例では優れた治療法のひとつである。0 期の中枢型早期肺癌に対する PDT は、国立がんセンターやアメリカ National Cancer

Institute のホームページでも標準的治療法のひとつとして紹介されている。治療率の向上や再発率の低下には、適切な治療法を計画することが大切である。蛍光気管支鏡や気管支エコーなどを用いて癌病巣の広がりや深達度を正確に診断し、さらに、PDT 時の PDD 所見による照射法の再考が有用である可能性が示された。

結 論

PDT は中枢型早期肺癌の根治的療法や気道閉塞を伴う進行癌の姑息的治療に有効である。しかし、PDT で根治し得るうちに診断される早期肺癌は少ない。喀痰細胞診や蛍光内視鏡診断などにより、低侵襲な PDT で治療できる肺癌を早期発見するように努める必要がある。

本論文の内容は、第 28 回日本呼吸器内視鏡学会のシンポジウムで発表した。

REFERENCES

1. 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;11:1852-1857.
2. Kato H. Photodynamic therapy for early stage central type of lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:688-690.
3. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest*. 1992;102:1319-1322.
4. Lam S, Kennedy T, Unger M, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest*. 1998;114:696-702.
5. Kennedy TC, Lam S, Hirsch FR. Review of recent advances in fluorescence bronchoscopy in early localization of central airway lung cancer. *Oncologist*. 1999;91:257-262.
6. Haussinger K, Becker H, Stanzel F, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax*. 2004;60:496-503.
7. Lam S, Palcic B, McLean D, et al. Detection of early lung cancer using low dose Photofrin II. *Chest*. 1990;97:333-337.
8. Kato H, Cortese DA. Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation. *Clin Chest Med*. 1985;6:237-253.
9. 竹原有史, 大崎能伸, 藤内 智, ほか. Photodynamic therapy の効果と問題点. 肺癌. 1995;35:127-132.
10. Simosato Y, Obosi S, Baba H. Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinoma. *Jap J Clin Oncol*. 1971;1:19-35.
11. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, et al. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003 (1 Supple); 123:176S-180S.