

## 中心型早期肺癌の診断と治療

池田徳彦\* 加藤靖文\* 八島孝一\* 奥仲哲弥\* 加藤治文\*

### はじめに

肺癌の各種診断, 治療法の進歩にかかわらず, 肺癌の治療成績に目立った向上を見出せないのは肺癌が生物学的悪性度の高い癌腫であり進行癌の段階で発見される症例が多いことが大きな原因の一つである。肺癌は発生部位により中心型と末梢型に二分され, それぞれ組織型や腫瘍としての特性が異なっている。中枢気管支に発生する中心型肺癌はほとんどが扁平上皮癌であり, 従来より喫煙がその発生に関連深いとされている。中心型早期肺癌は喀痰細胞診と気管支鏡検査の普及により発見頻度が増加してきており, 1980年を境にこの傾向は顕著である<sup>1)</sup>。しかし中心型早期肺癌は気管支粘膜の微細な変化のみ呈することが多く, 特に肥厚所見のみの場合は内視鏡所見に乏しく, 熟練した内視鏡所見の解析とともに局在同定に種々の方法を要する。また他の肺癌と異なり, 中心型早期肺癌の多くは内視鏡治療, 特に光線力学的治療 photodynamic therapy (PDT)<sup>2-4)</sup> のよい適応であり, 治療成績も良好である。このように臨床面では診断, 治療の両面で特殊な戦略を要するとともに, 扁平上皮化生との関連や多段階発癌など生物学的にも興味深い。本稿では中心型早期肺癌の最近の知見に関し詳述したい。

### I. 中心型早期肺癌の特性

日本肺癌学会肺癌取扱い規約によれば, 中心型肺癌とは区域気管支より中枢側に発生した肺癌と定義され, そのうち早期癌とは癌の浸潤が組織学的に気管支壁を越えないで, なおかつリンパ節転移, 遠隔転移がないものと定義されている(これは手術標本による定義である)<sup>5)</sup>。一方, 切除された早期癌症例を組織学的に検索し, 治療前の内視鏡所見と対比した結果を基に現在は内視鏡的早期肺癌: ポリープ型, 結節型, 肥

厚型に分類されている<sup>6)</sup>。特に癌が上皮の基底膜を破壊しないで上皮内に限局したものを上皮内癌 carcinoma in situ と呼び, まさに早期癌の典型である。

また20~30%の症例は同時, 異時的に多発する傾向があるため<sup>7-9)</sup>, 治療法の選択や治療後の経過観察において多発癌のことを念頭におく必要がある。

従来より異型扁平上皮化生と中心型早期肺癌は形態学的に類似点があり, 扁平上皮癌への癌化と何らかの関係があるのではないかと注目されてきた。1951年に Auerbach が剖検例の癌病巣の周辺に扁平上皮化生が高頻度に発見されることを報告し<sup>10)</sup>, その後, Nasiell や Saccomanno による形態学的, 定量細胞化学的研究は扁平上皮化生が段階的に扁平上皮癌に癌化していく過程を支持している<sup>11)</sup>。また, ビーグル犬の気管支に発癌物質を継続的に局所注入し癌を発生させた実験モデルにおいても発癌の過程で扁平上皮化生が発症し, 異型度が徐々に上昇しつつは癌に至るといふ現象が確認されている<sup>12,13)</sup>。しかし, 一方では, 早期癌切除例の病巣周囲に扁平上皮化生がみられることは少ないという報告<sup>14)</sup>を根拠に, *de novo* 説も有力視される。扁平上皮化生が前癌病変の一つであるとしても, 全ての化生が癌に進展するとはその発生頻度からも非現実的であり, また日常の臨床からも観察中の異型化生が癌化した経験はほとんど経験されない。中心型早期肺癌がいかなる化生から発生するものかを判断する指標が必要である。平野は種々の異型度の扁平上皮化生と早期肺癌, 進行癌の DNA 量, p53 遺伝子蛋白の発現, PCNA 標識率の評価を行った。病変が高度になるに従い, DNA 異数体, p53 遺伝子蛋白の発現率は上昇し, 癌症例の40%で異常発現を認めた。PCNA 標識率も扁平上皮化生の異型度が増すにつれ上昇した<sup>15)</sup>。遺伝子レベルの解析でも p53 遺伝子の変異を認めたという報告もあり<sup>16,17)</sup>, 癌遺伝子, 癌抑制遺伝子の異常が異型化生の段階で存在することを示唆している。異型化生と早期癌の関係に関しては

\*東京医科大学外科学第1講座

今後さらなる解析が望まれる。

## II. 中心型早期肺癌の診断

### 1. 喀痰細胞診

中心型早期肺癌は胸部 X 線や CT では描出されないため、喀痰細胞診が唯一の発見法である。その感度は 20~70% と報告されている<sup>18-21)</sup>。喀痰細胞診は住民検診、職場検診、人間ドックなどで行われているが、肺癌検診では 40 歳以上の男女には胸部 X 線検査を施行し、50 歳以上で喫煙係数(1 日の平均喫煙数×喫煙年数)が 600 以上の人や 40 歳以上で 6 ヶ月以内に血痰を認めた人(これらの人を高危険群と呼ぶ)に対して喀痰細胞診を施行する<sup>6)</sup>。日本肺癌学会肺癌取り扱い規約では喀痰細胞診所見を A~E までの 5 段階に分類し、分類に応じた対処のガイドラインを指示しており D 判定以上では内視鏡検査が必要となる。しかし肺癌症例の 4 割が喀痰排出が得られず、有効な検査自体が不可能なことや、肺癌症例が必ずしも E 判定とは限らないなどといった問題点がある。

近い将来、喀痰細胞診に代わりうる新しいスクリーニングの開発が必要であろう。現在タンパクや遺伝子の分析による早期肺癌の発見法の開発が研究されている。

### 2. 気管支鏡検査

喀痰細胞診で肺癌を疑う細胞が得られた場合、気管支鏡検査を行う。日本肺癌学会肺癌取り扱い規約では中心型早期肺癌の内視鏡基準を

- 1: 気管から亜区域支までに限局する。
- 2: 病巣の末梢辺縁が、内視鏡的に可視できること。
- 3: 病巣の長径が 2 cm 以下であること。
- 4: 組織学的に扁平上皮癌であること。

とし、その所見を

- 1: 無所見型
- 2: 肥厚型
- 3: 結節型
- 4: ポリープ型

と分類している<sup>6)</sup>。

肉眼で局在がとらえられない無所見型では熟練の専門医でも診断困難で、複数回の気管支鏡検査を必要とすることもある<sup>8,22,23)</sup>。Woolner は中心型早期肺癌の多くが内視鏡的に無所見(発見不可能)と述べている<sup>9)</sup>。喀痰細胞診が陽性でも内視鏡的に病巣の同定が困難な場合、全区域、亜区域の擦過細胞診や洗浄細胞診で局在同定をすることもある。

切除肺による癌の浸潤範囲の検討では、肥厚型での浸潤範囲が気管支粘膜面で 1 cm 以下であれば上皮内癌の可能性が 90% 程度とされ、粘膜面の隆起の程度や腫瘍径が増すに従い、気管支壁への深達進展が進むとされている<sup>24)</sup>。内視鏡所見の解析をもとに適切な治療選択の一助とする<sup>25,26)</sup>。

### 3. 蛍光内視鏡検査

組織の有する自家蛍光の特性を利用した内視鏡が開発され、通常の内視鏡では発見困難な気管支の早期病変の診断に役立っている。

生体組織に含まれる各種成分は光励起により、それぞれその物質に特異的な波長を有する自家蛍光を発する。正常組織と癌病巣は組織構築や組織成分が異なるため、自家蛍光の差が生ずる。青色波長(420~460 nm)の励起光を気管支の正常部に照射すると緑色波長領域(480~520 nm)の自家蛍光が発生する。一方、癌病巣ではこの波長領域の自家蛍光の強度は極端に低下している。高感度カメラで観察した自家蛍光の差を増幅することにより病変部位(自家蛍光が欠損している部位)を発見するというのが蛍光診断の原理である<sup>27)</sup>。従来の気管支鏡と併用することにより、扁平上皮化生や上皮内癌の診断率が向上するとされている<sup>27-33)</sup>。また、喀痰細胞診で異常を指摘された症例の局在診断に有用とする報告が多い<sup>25,32,33)</sup>。

腫瘍の浸潤範囲も蛍光診断を併用することにより客観的に把握しうるため、レーザー治療などの際には照射範囲の決定に有用とされる。当院においては中心型早期肺癌の浸潤範囲の評価に本検査法を用い、壁深達度の評価には超音波内視鏡検査を用いることにより質的診断の向上を試みている。図 1, 2 に蛍光診断の実際の症例を呈示する。

## III. 中心型早期肺癌の治療

### 1. 外科的治療

中心型早期肺癌で身体機能が手術に耐えうると診断される症例に対しては手術が根治的治療の代表であるが、疾患の特徴として重度喫煙者や高齢者が比較的多いため手術適応を決定するに際し心機能、肺機能の評価が大事である。術式は他の肺癌と同様に肺葉切除を標準とするが、腫瘍の進展部位によっては気管支形成術を行い根治性と肺機能温存を両立させる<sup>34-37)</sup>。また、低肺機能症例に対する肺機能温存目的や将来的な多発癌の発生の可能性も考慮し、区域切除などの縮小術式を行う場合もある<sup>38)</sup>。中心型早期肺癌に対する外科治療の成績は 5 年生存率で 80~100% と良好である

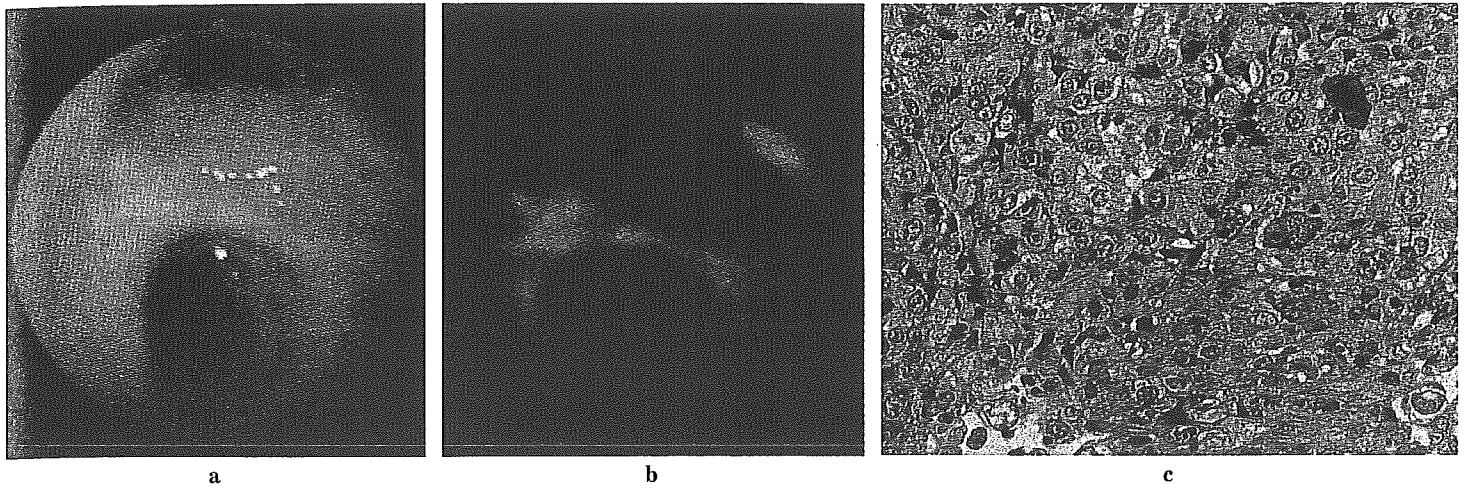


図1 右上葉支に発生した早期肺癌 a: 右上中間幹分岐, b: 蛍光内視鏡, c: 扁平上皮癌. 蛍光内視鏡では腫瘍の占拠部位に一致して正常蛍光(緑色)が欠失し cold spot として観察される(b).

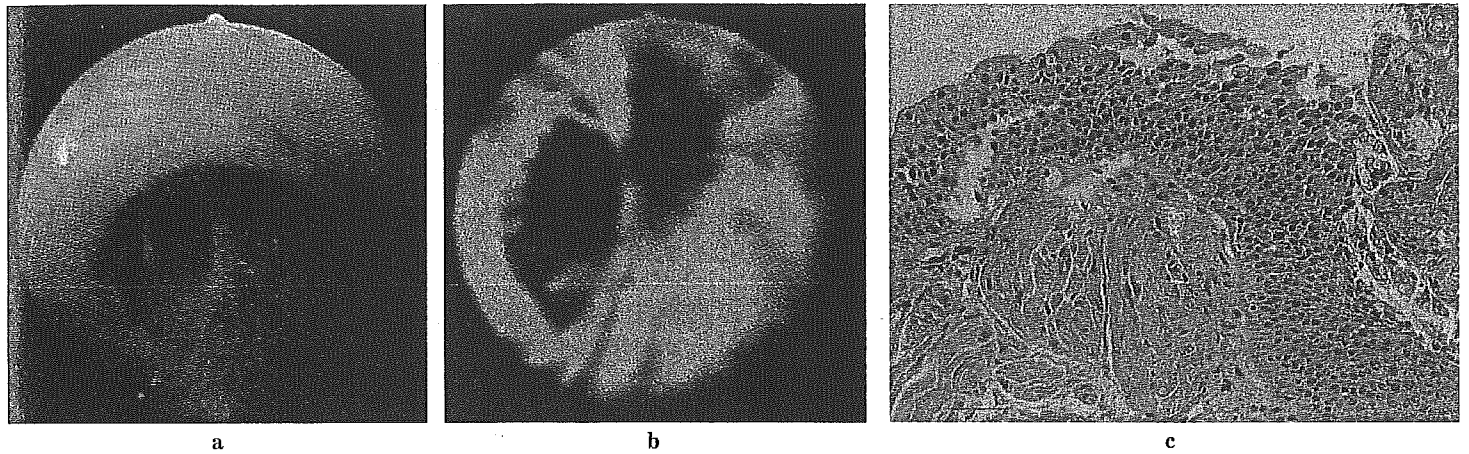
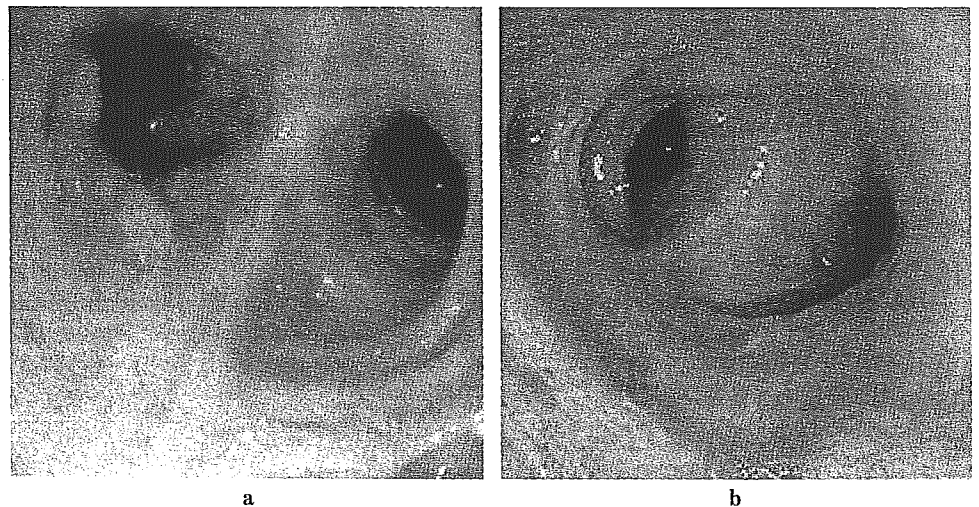


図2 右B<sup>3</sup>の異型化生 a: 右B<sup>3</sup>(無所見), b: 蛍光内視鏡, c: 中等度異型化生. 通常の内視鏡では異常所見を認めないが, 蛍光内視鏡では分岐の中央付近に異常(自家蛍光の減弱)を観察しうる.

図3 左上区支の早期肺癌(肥厚型) a: 治療前. b: PDT治療後8年の内視鏡像であるが, 治癒している.



が手術関連死も2~3%と非早期癌症例の手術と同程度の危険が存在する<sup>34,35)</sup>。

## 2. 光線力学的治療 photodynamic therapy (PDT)

PDTは低出力レーザーと腫瘍親和性光感受性物質(photofrin)の化学反応により腫瘍細胞を変性、壊死に陥らせる治療法である。Photofrinをレーザー照射の48時間前に2.0 mg/kgの割合で患者に静脈内投与する。Photofrinは腫瘍組織には正常組織の約4倍取り込まれ、また、正常組織からは24時間以内に排泄されるのに対し、腫瘍には48時間以上貯留する。この特性を利用し投与後48時間に治療を行う。Photofrinは630 nmの赤色光で励起されるため、これを発振するレーザー装置としてエキシマダイレーザーを用いる。レーザー光は気管支鏡のチャンネルから通された導光ファイバーにより内視鏡的に病巣に照射される。腫瘍親和性光感受性物質とレーザー光の化学反応をおこした組織のみが壊死するため、腫瘍だけが選択的に治療され、正常部位には障害を与えない。図3に実際の症例を呈示する。内視鏡的に腫瘍の全範囲が確認でき照射可能であることが適応の前提であり、特に長径1 cm以下の症例に対する完全寛解率は95~98%ときわめて良好である<sup>2,3,41,42)</sup>。腫瘍の末梢端が内視鏡で確認不十分の症例や腫瘍の長径が長くなるほど治療後の局所再発率は上昇する。レーザー光の組織到達度が粘膜下層までのため、気管支壁への浸潤が深い症例に対しては不適であり、内視鏡や超音波検査を含めた総合診断に立脚した注意深い適応選択が必要である。本治療法は手術と比較して侵襲もきわめて軽度であり<sup>2-4,39-43)</sup> また、中心型肺癌の多発する性質を考慮すると肺機能が温存されるという点も意義を有する。

治療の合併症は重大なものはないが、腫瘍親和性物質の副作用として日光過敏症があるので、投与後2週間程度は直射日光を避ける必要がある<sup>2,3,41,42)</sup>。また気管支内の壊死物質除去のため治療後は複数回の気管支鏡を必要とする。

当施設でPDTを施行した中心型早期肺癌症例は145例(191病巣)であり、このうち165病巣(86.4%)に完全寛解が得られた。完全寛解が得られず部分寛解にとどまった症例はいずれもレーザー光が到達しえない位置に腫瘍(の一部)が位置していた症例である。治療を行った症例のうち経過観察期間中(2~198月)に死亡した症例の多くは高度喫煙に起因する低心肺機能を反映し肺炎や心不全、老衰がほとんどであった。5年生存率は癌死のみで92.5%、他病死を含むと

57.6%であった。早期肺癌の内、病巣の長径が1.0 cmの症例に限れば完全寛解率は約95%であり、このような症例の大部分が*in situ*あるいは*microinvasive*と考えられるので、PDTは上皮内癌の治療として第1選択と考えている<sup>3)</sup>。このことは早期中心型肺癌に対するPDTの多施設共同研究でも支持されており、この第2相試験でも完全寛解に至る最も重要な因子は腫瘍長径であり、1 cm以下の症例の完全寛解率は98%であった<sup>42)</sup>。また本報告ではPDTが手術に代わる治療法として評価している。PhotofrinとエキシマダイレーザーによるPDTは手術など他の根治治療が不可能な場合や機能温存が必要な場合でレーザー照射が可能な早期肺癌に対し、1996年4月に保険採用され、特殊治療から一般的治療へと変貌しつつあり、欧米においても慎重に適応を判断されれば中心型早期肺癌の治療法の第一選択と認識されている<sup>3)</sup>。PDTに用いられる光感受性物質も開発が進み、近い将来には日光過敏症の少ない新しい薬剤や新しい小型レーザーも使われるようになるであろう。

## ま と め

中心型早期肺癌は異型化生との関係も含め、その発癌過程は興味深く、分子生物学的検討などがなされている。診断においては喀痰中の種々のマーカーを測定することにより喀痰細胞診の感度を改善する試みが行われ、内視鏡領域にも蛍光診断が導入された。治療面では多くの症例がレーザー治療により完治するに至り、中心型早期肺癌に対する戦略は着々と進歩している。しかし本疾患の症例のほとんどが重度喫煙者であり、最新の知見でも異型化生の段階のみならず喫煙者の気管支にもすでに遺伝子異常が生じていることが立証されている。中心型肺癌の攻略のためには禁煙による一次予防が最も重要であることを強調したい。

## 文 献

- 1) 加藤治文, 宝来 威: 早期肺癌, 内視鏡所見を中心に, 金原出版, 東京, 1989, 5-8
- 2) Kato, H., Okunaka, T., Shimatani, S. et al.: Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med and Surg* 1996, **14**: 235-238
- 3) 奥仲哲弥, 加藤治文: 早期肺癌に対する光線力学的治療法の応用. *肺癌の臨床* 1999, **2**: 159-165
- 4) 古瀬清行: 多施設共同研究からみた早期中心型肺癌に対するPhotodynamic Therapyの現況と将来. *気管支学* 1996, **18**: 782-783
- 5) 日本肺癌学会: 肺癌取扱い規約, 金原出版, 1995, 37-39

- 6) 日本肺癌学会：肺癌取扱い規約，金原出版，1999，74-75
- 7) Martini, N., Melamed, M. R. : Occult carcinomas of the lung. *Ann Thorac Surg* 1980, **30** : 215-218
- 8) Cortese, D. A., Pairolero, P. C., Bergstrajh, E. J. et al. : Roentgenographically occult lung cancer : ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983, **86** : 373-380
- 9) Woolner, L. B., Fontana, R. S., Cortese, D. A. et al. : Roentgenographically occult lung cancer : pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 1984, **59** : 453-466
- 10) Auerbach, O., Cere, J. B., Forman, J. B. et al. : Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. *N Engl J Med* 1951, **256** : 97-104
- 11) Nasiell, M. : Metaplasia and atypical metaplasia in the bronchial epithelium. A histopathologic and cytopathologic study. *Acta Cytol* 1966, **10** : 421-427
- 12) Kato, H., Konaka, C., Ono, J. et al. : Lung cancer histogenesis following in vivo bronchial injection of 20-methylcholanthrene in dogs. *Recent Results Cancer Res* 1982, **82** : 69-86
- 13) Konaka, C., Auer, G., Nasienne, M. et al. : Sequential cytomorphological and cytochemical changes during development of bronchial carcinoma in beagle dogs exposed to 20-methylcholanthrene. *Acta Histochem Cytochem* 1982, **15** : 779-787
- 14) Melamed, M. R., Zaman, M. S., Flehinger, B. J. et al. : Radiologically occult in situ and incipient invasive epidermoid lung cancer ; Detection by sputum cytology in a survey of asymptomatic cigarette smokers. *Am J Surg Pathol* 1977, **1** : 5-16
- 15) Hirano, T., Franzen, B., Kato, H. et al : Genesis of Squamous cell carcinoma. Sequential changes of proliferation, DNA ploidy, and p53 expression. *Am J Pathol* 1994, **144** : 296-302
- 16) Sozzi, G., Moizzo, M., Donghi, R. et al. : deletion of 17p and p53 mutations in preneoplastic lesions of the lung. *Cancer Res* 1992, **53** : 6079-6082
- 17) Nuorva, K., Soini, Y., Kamel, D. et al. : Concurrent p53 expression in bronchial dysplasia and squamous cell lung carcinomas. *Am J Pathol* 1993, **142** : 725-732
- 18) Kato, H., Konaka, C., Ono, J. et al. : Cytology of the Lung-Techniques and Interpretation, Igakushoin, Tokyo, 1983
- 19) Petty, T. : The early identification of lung carcinoma by sputum cytology. *Cancer* 2000, **89** : 2461-2464
- 20) Tao, L. C., Chamberlain, D. W., Delarue, N. C. et al. : Cytologic diagnosis of radiographically occult squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1982, **50** : 1580-1586
- 21) 斎藤泰紀, 菅間敬治, 阿部二郎 他 : 肺がん検診における喀痰細胞診の意義. *日本胸部臨床* 1999, **58** : 25S-31S
- 22) Sato, M., Saito, Y., Nagamoto, Y. et al. : Diagnostic value of differential brushing of all branches of the bronchi in patients with sputum positive or suspected positive for lung cancer. *Acta Cytologica* 1993, **37** : 879-883
- 23) Edell, E., Cortese, D. : Bronchoscopic localization and treatment of occult lung cancer. *Chest* 1989, **96** : 919-921
- 24) Nagamoto, N., Saito, Y., Suda, H. et al. : Roentgenographically occult bronchiogenic carcinoma of non-polypoid type ; histological patterns of longitudinal growth within the bronchus. *Tohoku J Exp Med* 1988, **154** : 215-231
- 25) Konaka, C., Hirano, T., Kato, H. et al. : Comparison of endoscopic features of early stage squamous cell lung cancer and histological findings. *Br J Cancer* 1999, **80** : 1435-1439
- 26) Akaogi, E., Ogawa, I., Mitsui, K. et al. : Endoscopic criteria of early squamous cell carcinoma of the bronchus. *Cancer* 1994, **74** : 3113-3117
- 27) Lam, S., MacAulay, C., Hung, J. et al. : Detection of dysplasia and carcinoma in situ using a lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) device. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993, **105** : 1035-1040
- 28) Lam, S., Kennedy, T., Unger, M. et al. : Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998, **113** : 696-702
- 29) Ikeda, N., Honda, H., Katsumi, T. et al. : Early detection of bronchial lesions using lung imaging fluorescence endoscope. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* 1999, **5** : 85-90
- 30) Kusunoki, Y., Imamura, F., Uda, H. et al. : Early detection of lung cancer with laser-induced fluorescence endoscope and spectrofluorometry. *Chest* 2000, **118** : 1776-1782
- 31) Sutedja, T., Venmans, B., Smit, E. et al. : Fluorescence bronchoscopy for early detection of lung cancer. A clinical perspective. *Lung cancer* 2001, **34** : 157-168
- 32) Shibuya, K., Fujisawa, T., Hoshino, H. et al. : Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer* 2001, **32** : 19-25
- 33) Sato, M., Sakurada, A., Sagawa, M. et al. : Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung cancer* 2001, **32** : 247-253
- 34) Saito, Y., Nagamoto, N., Ota, S. et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992, **104** : 401-407
- 35) Fujimura, S., Sakurada, A., Sagawa, M. et al. : A



therapeutic approach to roentgenographically occult squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 2000, **85** : 2445-2448

- 36) Watanabe, Y., Murakami, S., Oda, M. et al. : Surgical management of early stage central (hilar) and peripheral nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2000, **85** : 2438-2444
- 37) Watanabe, Y., Shimizu, J., Oda, M. et al. : Early hilar lung cancer. Its clinical aspect. *J Surg Oncol* 1991, **48** : 75-80
- 38) Sagawa, M., Koike, T., Sato, M. et al. : Segmentectomy for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2001, **71** : 1100-1104
- 39) Kato, H. : Photodynamic therapy for lung cancer : A review of 19 years experience. *J Photochem Photobiol* 1998, **42** : 96-99
- 40) Edell, E., Cortese, D. : Bronchoscopic phototherapy with hematoporphyrin derivative for treatment of localized bronchogenic carcinoma : A 5-year experience. *Mayo Clin Proc* 1987, **62** : 8-14
- 41) Kato, H., Okunaka, T., Shimatani, S. et al. : Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med and Surg* 1996, **14** : 235-238
- 42) 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. *J Clin Oncol* 1993, **11** : 1852-1857
- 43) Edell, E., Cortese, D. : Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest* 1992, **102** : 1319-1322

## 特集 肺癌:診断・治療の最前線

## IV. 診断

## 内視鏡的蛍光診断

池田 徳彦\*<sup>1</sup> 一ノ瀬 修二\*<sup>1</sup> 前田 純一\*<sup>1</sup>  
吉田 浩一\*<sup>1</sup> 林 和\*<sup>1</sup> 加藤 治文\*<sup>1</sup>

**Endoscopic Fluorescence Diagnosis:** Ikeda N\*<sup>1</sup>, Ichinose S\*<sup>1</sup>, Maeda J\*<sup>1</sup>, Yoshida K\*<sup>1</sup>, Hayashi A\*<sup>1</sup> and Kato H\*<sup>1</sup>  
(1st Dept of Surgery, Tokyo Medical Univ Hospital)

The endoscopic fluorescence bronchoscopy was mainly performed for high risk individuals for lung cancer; the main subjects were as follows; lung cancer before treatment, follow up after curative treatment, abnormal sputum cytology findings.

This procedure was shown to be useful in;

- 1) objective evaluation of the margin of the tumor
- 2) increased detection rate for atypical metaplasia
- 3) localization of the lesions of cases with abnormal sputum cytology finding

Fluorescence diagnosis is easy and safe examination and should increase the diagnostic rate of early lesions of bronchus if routinely used.

**Key words:** Autofluorescence bronchoscopy, Central type early lung cancer, Atypical squamous metaplasia, Sputum cytology

*Jpn J Cancer Clin* 49(10): 1071~1076, 2003

## はじめに

全世界において癌は死因の第1位であり、中でも肺癌による死亡者数の増加は顕著で、わが国においても1994年に男性の癌死の1位に、1999年からは男女合わせての死因の1位となった。これは肺癌の罹患率の増加とともに、依然として進行癌の段階で発見される症例が圧倒的に多いことによる。肺癌死亡数の抑制には禁煙を中心とした予防が不可欠であるが、同時に早期発見により適切な治療を行うことに大きな関心を向けるべきである。胸部CTによるスクリーニングで末梢の

小型肺癌の発見数は明らかに増加し<sup>1~3)</sup>、切除成績も向上するであろう。しかし、中心型の早期肺癌は喀痰細胞診が唯一の発見法であり、これを凌ぐ新たな検査法は現在実用化していない。中心型早期肺癌の臨床上的問題点の1つは特に上皮内癌では気管支粘膜にわずかな変化しか呈さず、内視鏡的に発見が困難な症例が存在することである<sup>4~6)</sup>。内視鏡的蛍光診断は生体の発する自家蛍光の原理を応用したもので気管支の早期病変の発見に応用しうることが以前より報告されている<sup>7~18)</sup>。従来より中心型の扁平上皮癌は化生病変の異型度が強くなっていき、上皮内癌を経て進行癌へと段階的に発育していくと認識されている<sup>19)</sup>。特に早期の段階で発見されれば、内視鏡的なレーザー治療などの非侵襲的治療法でも良好

\*1 東京医科大学外科学教室第1講座

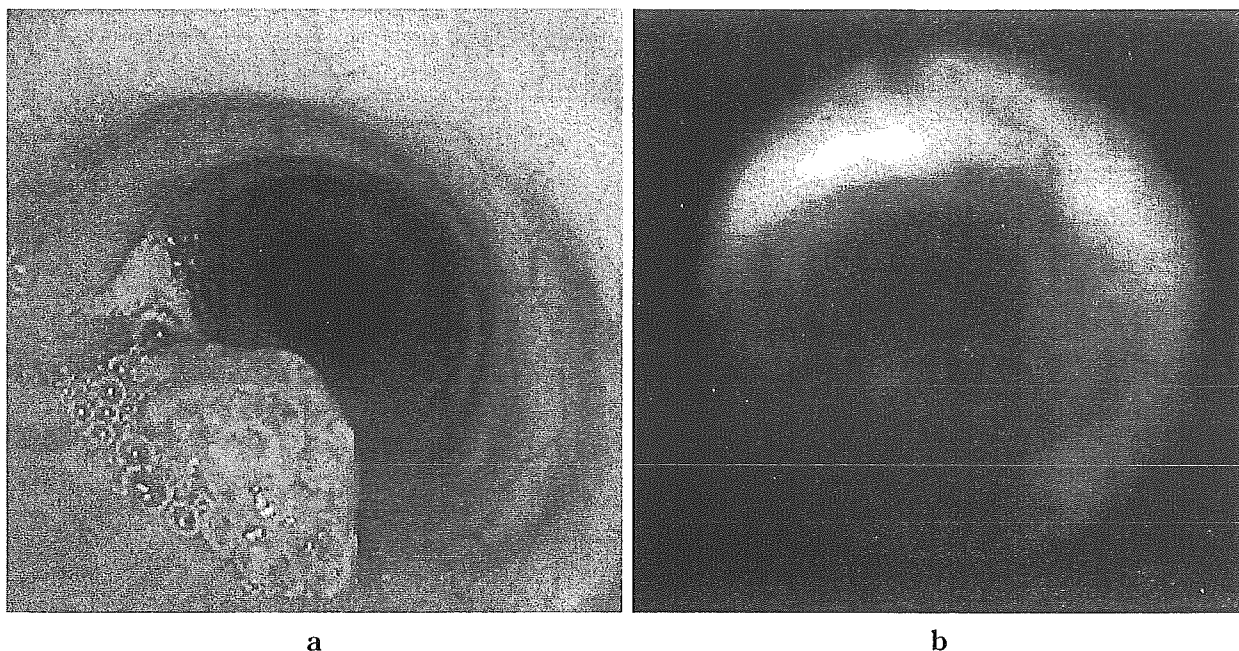


図1 左主気管支に発生した扁平上皮癌

な予後が期待しうる<sup>20~23</sup>。肺癌の治療成績向上のためにはこの種の「なおる」段階で数多くの病変を発見し治療することが肝要と思われる。本項では当院で行われている蛍光診断の現状を報告し、本検査法の適応と限界に関し詳述したい。

### 1 蛍光診断の原理と実際

生体組織に含まれる各種成分は特定の波長の光を照射すると(光励起)、それぞれその物質に特異的な波長を有する微弱な光(自家蛍光)を発する。特に青色波長(420~460 nm)の励起光を気管支の正常部に照射すると緑色波長領域(480~520 nm)の自家蛍光が発生するが、癌病巣ではこの波長領域の自家蛍光の強度は極端に低下している。気管支から発する自家蛍光を高感度カメラで捕捉し image intensifier で増幅することにより、自家蛍光を発する部位=正常部と自家蛍光が欠損している部位=病変部のコントラストが鮮明になり微小な病変も発見しうるというのが蛍光診断の原理である<sup>7,12,24</sup>。図1に実際の症例を示す。左主気管支に発生した扁平上皮癌で、蛍光内視鏡では腫瘍に一致して緑色の自家蛍光が欠落し、いわゆる cold spot となっている。正常組織と腫瘍組織で自家蛍光が異なる理由として、

1) 粘膜下層の細胞外基質 (collagen, elastin)

から発生する自家蛍光が、病変部では粘膜の肥厚(病変部の厚み)により減弱される。

2) 腫瘍内の内因性蛍光物質 (NADH, Flavin 誘導体など) の量が正常組織と比較して低下している。

3) 腫瘍では血管新生により相対的にヘモグロビンが増加している。

などの因子が強く関与していると認識されている<sup>7,12,24</sup>。したがって、気管支粘膜が肥厚していたり、血管が増生している部位では蛍光画像では“異常”として認識される。慢性炎症が時として異常と診断され、偽陽性の原因となる。通常の内視鏡では発見困難な異型化生を発見しうる反面、癌との鑑別は困難であり最終診断は生検によらねばならない。

検査は通常は局所麻酔下で行い白色光気管支鏡検査の後、蛍光内視鏡検査に移行する。白色光、蛍光の両方あるいはいずれか一方で異常と診断された部位を生検する。通常白色光検査単独の場合と比較して10分程度の時間延長で検査は終了する。現在までに合併症は認められていない。



## 2 蛍光診断システム

### 1) Light Induced Fluorescence Endoscope (LIFE) (Xillix)<sup>7~10)</sup>

本システムはカナダの British Columbia Cancer Research Centre で開発された蛍光内視鏡システムである。励起光源にはヘリウムカドミウムレーザー (442 nm) を用いている。自家蛍光は2つの CCD カメラにより緑と赤色領域の2波長が捕捉され、コンピューターアルゴリズムにより蛍光像としてリアルタイムに擬似カラー表示される。

### 2) System of Autofluorescence Endoscopy (SAFE-1000) (旭光学)<sup>11~13)</sup>

このシステムの特徴として簡易型の蛍光診断装置であることが挙げられる。励起光源にレーザーを用いず、通常のキセノン光源にフィルターを装着することにより青色領域の励起光 (420~480 nm) を得る。CCD カメラは1つであり、緑色領域の自家蛍光を捕捉する。手許操作で白色光と蛍光モードを簡単に交換できる利点がある。また画像ファイリングシステムを採用しているため、画像情報の管理の点でも便利である。

### 3) D-Light AF (Stortz)<sup>16)</sup>

励起光源にはキセノン光源に青色波長を選別するフィルターを装着する。緑色、赤色領域の自家蛍光の他に意図的に青色領域の自家蛍光の一部を捕捉することにより気管支の構造を鮮明に観察しうる (Structural autofluorescence endoscopy)。

## 3 蛍光診断の評価

蛍光診断は主として下記のような症例に行われる。

- 1) 肺癌の治療前精査
- 2) 喀痰細胞診異常症例
- 3) 肺癌術後の経過観察
- 4) 高度喫煙者
- 5) 頭頸部領域の悪性腫瘍の治療後

などである。

諸家の蛍光内視鏡を用いた診断率を表1に示す。多くの報告で気管支の早期病変に関し、蛍光内視鏡を併用することにより診断率を向上させう

表1 異型化生および癌に対する感度の比較

Author	WLB	AF	WLB+AF
Lam 1993	0.25	NA	0.67
Kurie	NA	0.38	NA
Venmans	0.78	0.89	NA
Kakihana	0.21	0.79	NA
Lam 1998	0.09	NA	0.56
Ikeda	0.76	0.91	NA

WLB: 白色光, AF: 蛍光

ることが示されている。一方、Kurie らの高度喫煙者のみを対象とした研究では245部位に生検を施行したが異型化生異常の病変は8部位 (3%) にしか認めなかった。したがって白色光と蛍光の診断率の比較自体が困難で蛍光診断の有用性を示すに至らなかった。われわれの経験でも肺癌、肺癌術後、あるいは喀痰細胞診異常症例では異型化生以上の病変を20~70%に認めるが、高度喫煙者では5%程度にしか認めない<sup>10)</sup>。蛍光診断は肺癌症例、喀痰異常症例、悪性腫瘍 (肺、頭頸部) 術後などの高危険群を適応とすべきであろう。北米では通常の内視鏡では発見不可能で蛍光内視鏡のみで発見される早期癌がわが国と比較してきわめて高い比率で報告されている。これは北米での通常の内視鏡の診断率がわが国と差がある可能性や、生検の病理診断基準に差がある可能性などが考えられる。現時点での蛍光診断の評価としては下記のこと確認されている。

### 1) 肺癌病巣に対する診断

肺癌病巣自体に対する診断率は白色光、蛍光で差は認められない。しかし早期病変においては白色光における微細な変化が蛍光診断を併用することにより鮮明に観察されたり、癌の進展範囲が客観的に評価されるなど、本検査の併用による利点が認められる。図2に気管分岐部に発生した早期扁平上皮癌を提示する。電子内視鏡では異常を指摘するのが困難であるが、蛍光内視鏡では病巣が客観的に指摘しうる。他にも末梢型肺癌の中枢気管支へ進展した症例や、広範囲の表層浸潤型の扁平上皮癌症例などの手術を行うに当たって、癌の浸潤範囲を把握しうるため、切除線の術前決定に有用である<sup>10)</sup>。

また、早期癌に対して内視鏡的な PDT (Pho-

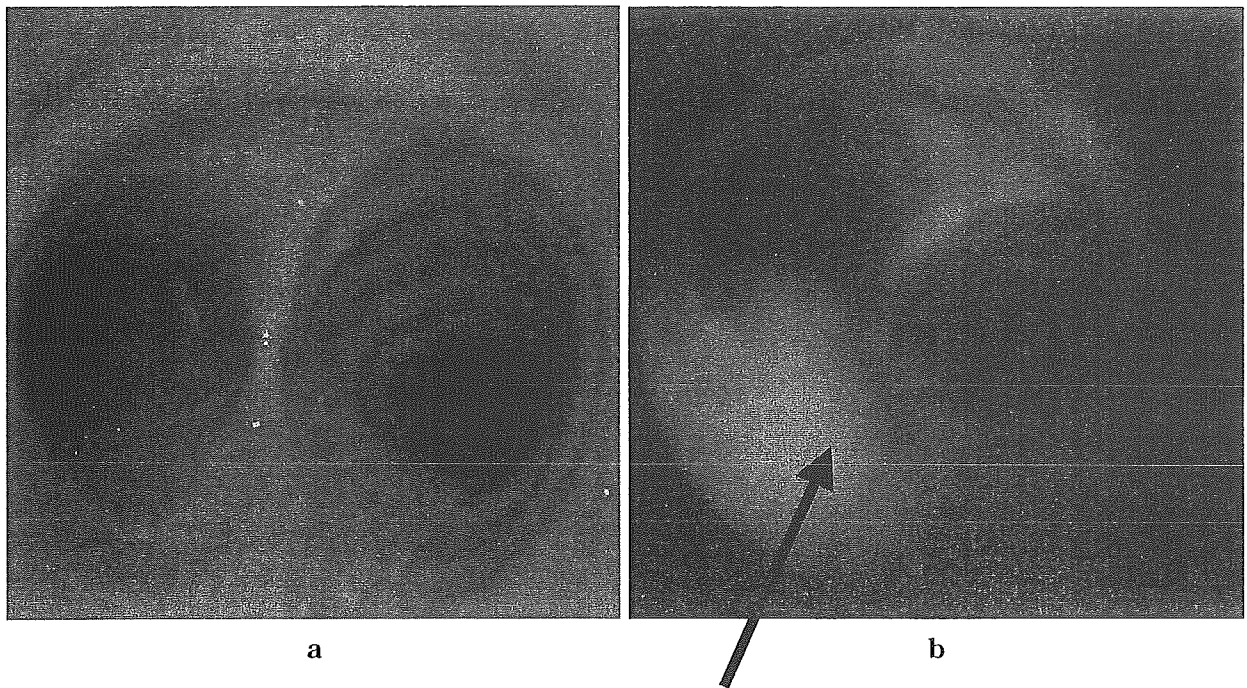


図2 気管支分岐部の中心型早期肺癌

todynamic therapy) を施行する場合，レーザーの照射範囲を正確に同定しうる利点がある．しかし，腫瘍から出血がある場合は組織の自家蛍光が血液によりマスクされるため，蛍光診断は不可能となる．

## ■ 2) 化生病巣に対する診断

われわれの経験では白色光，蛍光のいずれでも異常と診断しえた化生は43%で，蛍光診断のみで診断されたものが45%存在した<sup>10)</sup>．すなわち，蛍光診断は異型化生の早期発見に有用である．しかし化生と早期癌を蛍光画像のみで鑑別することは困難であり，確定診断は生検の結果によらねばならない．

一方，喀痰細胞診異常症例に対する局在診断率は，蛍光診断導入以前の診断率と比較した場合，大幅に向上することが報告されている<sup>10,15,17,18)</sup>．また，われわれの施設での局在診断率に対する蛍光内視鏡の上乗せ効果は，白色光単独60%に対し，白色光+蛍光72%であった．

## まとめ

従来より胸部レントゲン陰性で喀痰細胞診のみで発見される肺癌は手術成績も良好で完治するとみなされていた<sup>25,26)</sup>．近年は中心型肺癌で腫瘍全

体が可視範囲（レーザー照射範囲）にあり，長径1 cm 以内の病巣ならPDTにより95%以上の完全寛解が得られるに至った<sup>22)</sup>．すなわち早期発見により呼吸機能を損なわず根治が得られる可能性が高くなった．中心型早期肺癌の特徴として重度喫煙による低肺機能者に発生すること，30%の症例に多発癌が発生することが挙げられる<sup>5,6)</sup>．それゆえ非侵襲的治療の意義は大きく，その前提となる早期発見の重要性が強調される．しかし気管支の早期癌は粘膜にごくわずかな変化を呈するのみであり，軽度な肥厚所見や蒼白化を内視鏡的に捉えることは困難である．従来より内視鏡は画像を鮮明にすることにより微細な所見に対応するという発想で開発，改良されてきたが，蛍光診断は異なった機序により早期癌の診断精度の向上に貢献しうる．わが国では重喫煙者などの高危険群に喀痰細胞診を行うことの重要性は広く認識されており，胸部レントゲンと喀痰細胞診による肺癌検診の症例対照研究では肺癌死亡のリスク減少効果が証明された<sup>27~30)</sup>．異型化生を有する症例の一部が癌化する可能性があるため定期的な経過観察は必要であろう．蛍光診断により従来方法では発見不可能であった化生を診断しうる意義も評価されよう．また腫瘍の浸潤範囲を正確

に把握しうるため、手術症例の切除線の決定や適切なレーザー照射など治療面においても有用である。現在、電子内視鏡と一体化した新しいシステムも開発中であり、本検査法の更なる進歩が期待しうる。

#### 文 献

- 1) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu M, et al: Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* **201**: 798-802, 1996
- 2) Sone S, Takashima S, Li F, et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* **351**: 1242-1245, 1998
- 3) Henschke C, McCauley D, Yankelevitz D, et al: Early Lung Cancer Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* **354**: 88-105, 1999
- 4) 加藤治文, 宝来 威: 早期肺癌, 内視鏡所見を中心に. 金原出版, 東京, 5-8, 1989
- 5) Cortese DA, Pairolero PC, Bergstrajh EJ, et al: Roentgenographically occult lung cancer: ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* **86**: 373-380, 1983
- 6) Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, et al: Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* **59**: 453-466, 1984
- 7) Hung J, Lam S, LeRiche J, et al: Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue. *Laser Surg Med* **11**: 99-105, 1991
- 8) Lam S, MacAulay C, Hung J, et al: Detection of dysplasia and carcinoma in situ using a lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) device. *J Thoracic Cardiovasc Surg* **105**: 1035-1040, 1993
- 9) Lam S, Kennedy T, Unger M, et al: Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* **113**: 696-702, 1998
- 10) Ikeda N, Honda H, Katsumi T, et al: Early detection of bronchial lesions using lung imaging fluorescence endoscope. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* **5**: 85-90, 1999
- 11) Kakihana M, Kim K, Okunaka T, et al: Early detection of bronchial lesions using system of autofluorescence endoscopy (SAFE) 1000. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* **5**: 99-104, 1999
- 12) Kato H, Okunaka T, Ikeda N, et al: Application of simple imaging technique for fluorescence bronchoscope; preliminary report. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* **1**: 79-81, 1994
- 13) Adachi R, Utsui T, Furusawa K: Development of the autofluorescence endoscope imaging system. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* **5**: 65-70, 1999
- 14) Kurie JM, Lee JS, Morice RC, et al: Autofluorescence bronchoscopy in the detection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* **90**: 991-995, 1998
- 15) Kusunoki Y, Imamura F, Uda H, et al: Early detection of lung cancer with laser-induced fluorescence endoscope and spectrofluorometry. *Chest* **118**: 1776-1782, 2000
- 16) Sutedja T, Venmans B, Smit E, et al: Fluorescence bronchoscopy for early detection of lung cancer. A clinical perspective. *Lung Cancer* **34**: 157-168, 2001
- 17) Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H, et al: Fluorescence bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer* **32**: 19-25, 2001
- 18) Sato M, Sakurada A, Sagawa M, et al: Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer* **32**: 247-253, 2001
- 19) Hirano T, Franzen B, Kato H, et al: Genesis of squamous cell carcinoma. Sequential changes of proliferation, DNA ploidy, and p53 expression. *Am J Pathol* **144**: 296-302, 1994
- 20) Kato H: Photodynamic Therapy for Lung Cancer: A review of 19 years experience. *J Photochem Photobiol* **42**: 96-99, 1998
- 21) Edell E, Cortese D: Bronchoscopic phototherapy with hematoporphyrin derivative for treatment of localized bronchogenic carcinoma: A 5-year experience. *Mayo Clin Proc* **62**: 8-14, 1987
- 22) Kato H, Okunaka T, Shimatani S, et al: Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med and Surg* **14**: 235-238, 1996
- 23) 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. *J Clin Oncol* **11**: 1852-1857, 1993
- 24) 古谷鉄夫, 池田徳彦, 岡田真也・他: 気管支組織の自家蛍光. 日本レーザー医学会誌 **17**: 75-80, 1996
- 25) Saito Y, Nagamoto N, Ota S, et al: Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* **104**: 401-407, 1992

- 26) Fujimura S, Sakurada A, Sagawa M, et al: A therapeutic approach to roentgenographically occult squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 85: 2445-2448, 2000
- 27) Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al: A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 34: 325-332, 2001
- 28) Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al: An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: A population-based case-control study. *Br J Cancer* 85: 1236-1331, 2001
- 29) Nakayama T, Baba T, Suzuki T, et al: An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in gunma prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Eur J Cancer* 38: 1380-1387, 2002
- 30) Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, et al: A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer* 92: 588-594, 2001

# 総説

## 肺癌の内視鏡診断

—最近の進歩を中心に—

池田 徳彦    林     和     坪井 正博  
土田 敬明    原田 匡彦    臼田 実男  
垣花 昌俊    一ノ瀬修二    加藤 治文

**要 旨** 肺癌診療において気管支鏡は確定診断、治療法の選択など多くの情報源となる。中枢気道に異常所見を認めた場合、それが粘膜主体のものか、粘膜下主体のものを鑑別することが基本となる。特に中心型早期癌は所見に乏しくその診断には経験を要する。近年の科学の進歩により従来の内視鏡に加え、新しい内視鏡システムが実用化されている。蛍光内視鏡は粘膜の微細な所見を捉えることができるため、白色光では発見困難な病変を診断し得る。一方、気管支超音波検査では粘膜下、壁外の所見を得るのに有利であり、腫瘍の気管支壁浸潤の程度やリンパ節への転移の有無を診断し得る。気管支鏡診断の基本を理解したうえで新しいシステムを相補的に用いることにより診断の質は飛躍的に向上し得るであろう。

池田 徳彦 林 和 坪井 正博ほか：肺癌の内視鏡診断—最近の進歩を中心に—，呼吸 22(10)：939—944，2003

キーワード：肺癌 気管支鏡 蛍光内視鏡 気管支超音波 OCT

### I. はじめに

全世界において癌は死因の第1位であり、なかでも肺癌による死亡者数の増加は顕著で本邦においても1994年に男性の癌死の1位に1999年からは男女合わせての死因の1位となった。これは肺癌の罹患率の増加とともに、

Endoscopic diagnosis of lung cancer—recent progress—

東京医科大学外科学第1講座

Norihiko Ikeda, Aeru Hayashi, Masahiro Tsuboi, Takaaki Tsuchida, Masahiko Harada, Jitsuo Usuda, Masatoshi Kakihana, Suuji Ichinose and Harubumi Kato

Department of Surgery I, Tokyo Medical University, Tokyo 160-0023, Japan

依然として進行癌の段階で発見される症例が圧倒的に多いことによる。肺癌死亡数の抑制には禁煙を中心とした一次予防とともに、早期発見により適切な治療を行うことが必須である。肺癌は症状の発現とともに胸部 X 線により発見される場合が多いと思われるが、確定診断、病期診断、あるいは治療法の選択に気管支鏡検査は不可欠である。特に中心型の早期肺癌は喀痰細胞診が唯一の発見法であり、局在同定、確定診断は気管支鏡によってのみ可能となる。上皮内癌は気管支粘膜にわずかな変化しか呈さないため注意を要する<sup>1)~3)</sup>。現在の肺癌診療に気管支鏡は不可欠な武器であり、本稿では現在の気管支鏡の位置づけと今後の方向性に関して詳述したい。



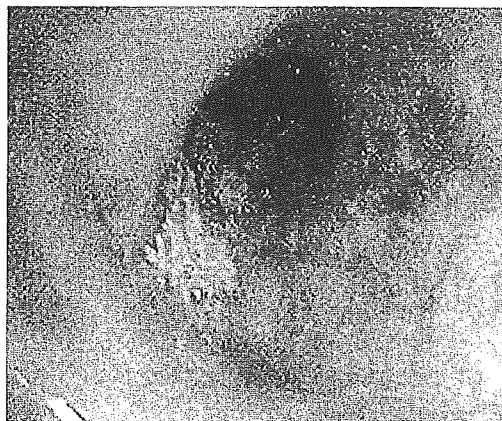


図1 右B<sup>6</sup>に発生した肥厚型早期癌  
表面に白色の顆粒状変化を伴っている。

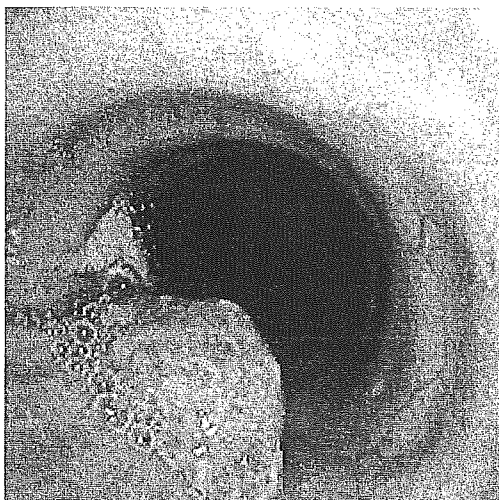


図2 左主気管支に発生したポリープ型の早期癌

## II. 末梢肺病変に対する気管支鏡診断

胸部 X 線、胸部 CT で末梢肺野に異常陰影が発見された場合、関与する気管支に気管支鏡を可及的に挿入する。生検チャンネルより鉗子を末梢気管支に導き、X 線透視下で陰影の中していることを確認する (transbronchial lung biopsy: TBLB)。細胞診材料をブラシで採取したり (TV-brushing)、針で採取する (経気管支針穿刺吸引細胞診 (transbronchial aspiration cytology: TBAC)) ことも行われる。また最近ではヘリカル CT の進歩により小型の高分化型腺癌や異型腺腫様過形成など肺末梢のスリガラス状陰影 (ground glass opacity: GGO) を呈する疾患が高率に発見されるようになってきた。このような陰影は胸部 X 線では描出されないため、通常は CT ガイド下に経皮的針生検を行うが、病変の位置によっては CT

ガイド下に TBLB や術前のバリウムマーキングを行うこともある<sup>4)</sup>。

## III. 中枢気管支の病変に対する気管支鏡診断

通常の気管支鏡では亜区域支までが可視範囲である。異常所見を認めた場合、粘膜主体の変化か粘膜下主体の変化かを鑑別する必要がある。粘膜主体の所見の場合は中枢発生の上皮癌が最も考えられ、一方、小細胞癌、カルチノイドなどや癌のリンパ管浸潤の場合は粘膜下主体の変化を呈する<sup>5)</sup>。粘膜主体型の病変は直視下生検、擦過細胞診により確定診断がなされ、病変の主体が粘膜下にある場合、TBAC が有用である。また、近年、粘膜主体型の病変の診断には蛍光内視鏡、粘膜下病変の診断には気管支超音波が行われるようになり、これに関しては後述する。

特に中心型肺癌とは区域気管支より中枢側に発生した肺癌と定義され、そのうち早期癌とは癌の浸潤が組織学的に気管支壁を越えないで、なおかつリンパ節転移、遠隔転移がないものと本来は定義されていた。さらに早期癌症例の組織学的検索と内視鏡所見の対比により内視鏡的早期癌の概念が確立されていった。現在、臨床的には内視鏡的早期癌の概念を用いている。『肺癌取り扱い規約』では中心型早期癌の内視鏡基準を、

- 1: 気管から亜区域支までに限局する
- 2: 病巣の末梢辺縁が、内視鏡的に可視できること
- 3: 病巣の長径が 2 cm 以下であること
- 4: 組織学的に扁平上皮癌であること

とし、その所見を、

- 1: 無所見型
- 2: 肥厚型 (図 1)
- 3: 結節型
- 4: ポリープ型 (図 2)

と分類している<sup>6)</sup>。

肥厚型での浸潤範囲が気管支粘膜面で 1 cm 以下であれば上皮内癌の可能性が高いとされ、粘膜面の隆起の程度や腫瘍径が増すにしたがい、気管支壁への深達進展が進むとされている<sup>7,8)</sup>。

## IV. 新しい気管支鏡診断

### 1. 蛍光内視鏡

生体組織に含まれる各種成分は特定の波長の光を照射すると、それぞれその物質に特異的な波長を有する微弱な光 (自家蛍光) を発する。特に青色波長 (420~460 nm) の励起光を気管支の正常部に照射すると緑色波長領域

(480~520 nm)の自家蛍光が発生するが、癌病巣ではこの波長領域の自家蛍光の強度は極端に低下している。自家蛍光を高感度カメラで捕捉し image intensifier で増幅することにより、自家蛍光を発する部位(=正常部)と自家蛍光が欠損している部位(=病変部)のコントラストが鮮明になり微小な病変も発見し得る<sup>9)~11)</sup>。気管支粘膜が肥厚していたり、血管が増生している部位では蛍光画像では“異常”として認識されやすいため慢性炎症が偽陽性の原因となる。通常の内視鏡では発見困難な異型化生を発見し得る反面、癌との鑑別は困難であり最終診断は生検によらねばならない<sup>9)~11)</sup>。

蛍光診断は主として肺癌の治療前精査、喀痰細胞診異常症例、肺癌術後の経過観察、頭頸部領域の悪性腫瘍の治療後などが対象になる。早期癌においては白色光では診断困難な微細な変化が蛍光診断を併用することにより鮮明に観察されたり、癌の進展範囲が客観的に評価されるなど、本検査の併用による利点が認められる。癌の浸潤範囲を把握し得るため、切除線の術前決定やレーザーの照射範囲を正確に同定し得る利点もある<sup>11)~13)</sup>。また喀痰細胞診異常症例に対する局在診断率は、蛍光診断導入以前の診断率と比較した場合、大幅に向上することが報告されている(表1)<sup>11)12)14)~17)</sup>。現在は電子内視鏡と一体化した新しい蛍光診断システムが開発され評価中である(図3)。

## 2. 気管支超音波診断

気管支腔内超音波断層法(endobronchial ultrasonography: EBUS)は肺癌の病期診断、特にリンパ節転移の有無の同定とともに、気管・気管支病変の深達度診断に優れている。1990年代に入り、気管支鏡の生検チャンネルに挿入可能な細径超音波プローブの実用化により、気管支鏡下に超音波診断が可能となった。以後、ラジアル走査式EBUSは深達度診断に有用な診断装置として用いられるようになり、現在の細径超音波プローブは周波数20 MHzが主流で観察深度は2~3 cmである。本検査の適応は、①気管・気管支腫瘍の気管支壁内深達度診断、②肺末梢病変の位置の同定、質的診断、良悪性診断、③腫瘍壁外浸潤の診断、④縦隔・肺門リンパ節腫大、転移の診断(図4)、⑤縦隔腫瘍の診断、⑥周囲臓器への癌浸潤の診断などである<sup>18)</sup>。

特に、中心型肺癌症例における腫瘍の気管支壁内深達度診断は、光線力学的治療(photodynamic therapy: PDT)や放射線腔内照射あるいは手術などの治療法の選択に重要な検査と考えられる<sup>19)</sup>。また最近では、一部の肺野末梢病変で、その性状の評価や病変部位の同定に応用されたり、気管・気管支壁外の腫大したリンパ節の穿刺を行い、リンパ節転移の有無を診断する技術に応用されはじめてい

表1 癌病変と異型化生病変を対象とした場合の通常の内視鏡と蛍光内視鏡の感度の比較

報告者	症例数	白色光	蛍光	白色光+蛍光
Lam	700	0.25	—	0.67
Kurie	234	—	0.38	—
Venmans	139	0.78	0.89	—
Kennedy	394	0.18	0.72	0.79
Ikedo	468	0.76	0.91	—

る<sup>20)21)</sup>。中枢気管支の正常超音波画像では、気管支層構造は5層構造を示し、内腔より、第1層:境界エコー(高エコー)、第2層:上皮組織(低エコー)、第3層:気管支軟骨内側の境界エコー(高エコー)、第4層:気管支軟骨(低エコー)、第5層:気管支軟骨外側縁の境界エコー(高エコー)となる。膜様部では、第1層:境界エコー(高エコー)、第2層:平滑筋(低エコー)、第3層:外膜(高エコー)となる<sup>18)</sup>。この層構造の消失を認める場合は異常と判定する。

現在の超音波気管支鏡はラジアル走査式EBUSが主流であるが、近年コンベックス走査式超音波気管支ファイバースコープが開発されている。本装置は、気管支鏡と超音波プローブが一体となっており、周波数7.5 MHzで、Bモード、カラードプラモードで観察可能であり、鉗子チャンネルを備えているのが特徴である。ラジアル走査式EBUSと比較すると、癌の気管支への深達度診断には不向きであるが、気管支周囲のリンパ節などの壁外診断やカラードプラによる気管支周囲臓器、特に肺動静脈との関係の把握が容易である<sup>19)</sup>。

## 3. 光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)

OCTは光計測分野の先端技術であり、超音波Bモードと同様の原理で音波の代わりに光(近赤外レーザー光)を使用したものと考えると理解しやすい。OCTの分解能は既存の超音波診断装置より一桁以上精度が高く、容易に空間分解能10 μmの断層光イメージが得られる。眼科領域の網膜診断装置として既に商品化されている。

OCTの原理は、まず光源のスーパーluminescentダイオード(SLD)より発せられた近赤外光を2分し、一方は測定光として対象物に照射し、もう一方は参照鏡に反射させる。この2つの光を重合させることにより干渉現象が起こり気管支壁各層の光反射の強弱および時間の遅延が検出されるというものである。この情報をコンピューター処理して超音波BモードやCTのように2次元断層画像を構築する<sup>22)~27)</sup>。検査は、局所麻酔下に気管支鏡を挿入しOCT用の細径プローブを鉗子チャンネルより挿入し観

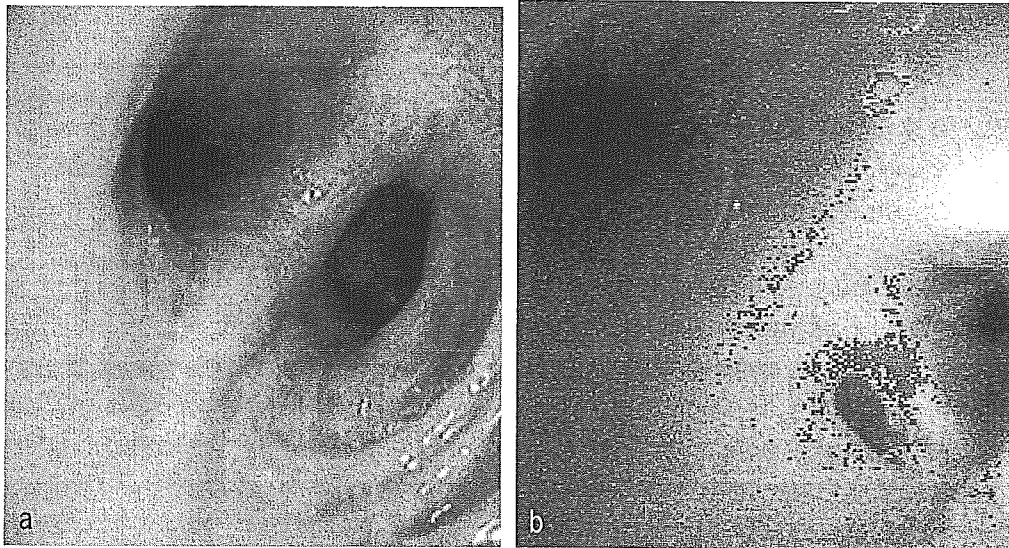


図3 左舌区の分岐部に発生した肥厚型の早期癌

通常の内視鏡(a)では左B<sup>4</sup>とB<sup>5</sup>の分岐部に肥厚所見がみられる。新しい蛍光診断システム(SAFE 2000, Pentax)(b)ではB<sup>4</sup>とB<sup>5</sup>の分岐部からB<sup>5</sup>の垂区域支の分岐レベルまで病変が連続していることが分る。

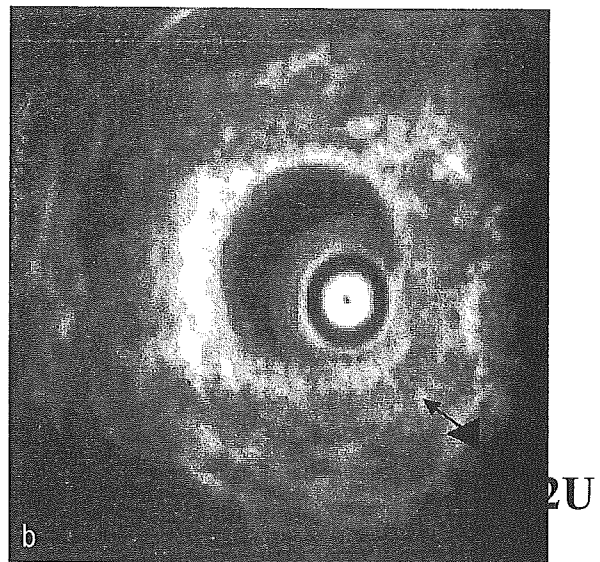
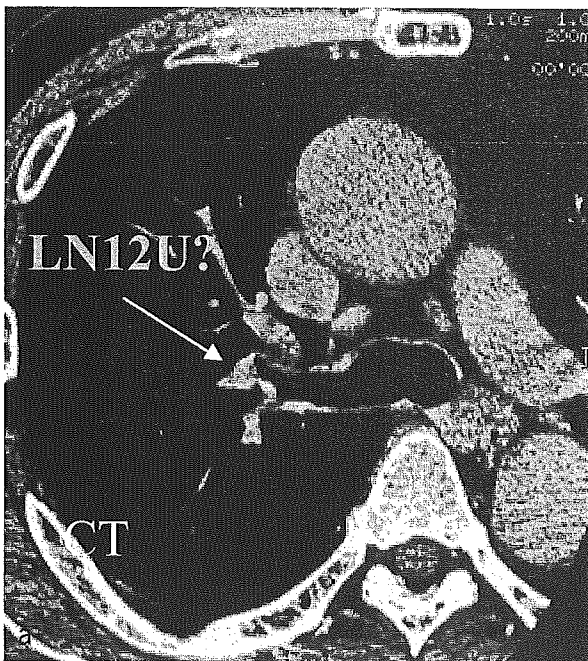


図4 リンパ節転移の気管支超音波所見

胸部CTで右12番リンパ節の腫脹が疑われた(a)。気管支超音波検査で同リンパ節の腫大が観察された(b)。手術後の病理検索で転移陽性であった。

察を行う。プローブより得られた情報はOCT用コンピュータで処理され、気管支壁の断層画像がモニターに描出される。正常気管・気管支のOCT像では、気管支粘膜、粘膜下組織が層構造として確認される。また終末気管支レベルでは、気管支壁構造のみならず周囲の肺泡構造も

確認することができる。中枢気管支に発生した癌のOCT像は、粘膜および粘膜下組織の層構造が消失し、腫瘍の内部構造は不均一に観察し得る<sup>26)27)</sup>(図5)。

OCTのさらなる進歩により内視鏡像を病理組織像と同等のレベルに高めることが期待され、いわゆる optical

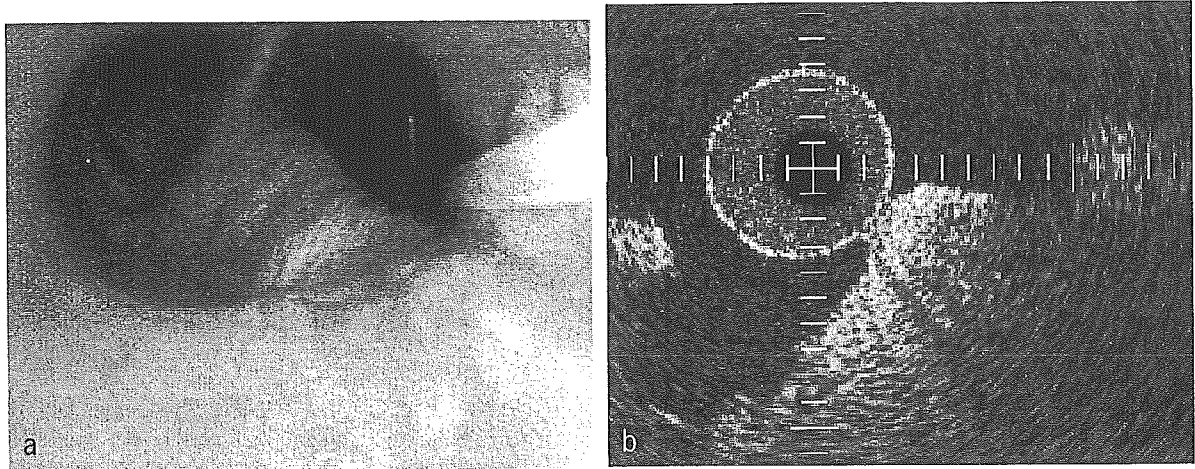


図5 右中間幹に発生した進行癌症例  
OCTで内部構造の不均一な腫瘍が観察され、気管支壁の層構造は消失している。

biopsyが可能となる。

## V. まとめ

内視鏡は鮮明な画像を得ることと操作性を向上させることを主な目的として進歩を遂げた。近年はさらなる進歩として人間の目では確認困難な所見をいかに認識するかという課題に取り組みつつある。蛍光診断は気管支粘膜の不可視の変化を捉える可能性があり、気管支超音波検査は粘膜下に隠された情報を得る方法である。OCTでは気管支鏡所見を顕微鏡レベルに引き上げることによりいわゆるoptical biopsyが実現されよう。CT画像の情報を内視鏡と一体化することによりTBLBの際のアプローチをナビゲーションするシステムも開発中である。数年後には肺癌の内視鏡診断は現在のものとは大きく変化していることであろう。しかし粘膜、粘膜下の所見を把握することは肺癌の内視鏡診断における基本であり、これの理解なくしては正確な病期診断、治療を行ない得ない。内視鏡システムは多方面に進歩しているが、その特性を理解して相補的に用いることが重要である。

## 文 献

- 1) Kato H, Horai T. A color atlas of endoscopic diagnosis in early stage lung cancer. Wolfe. London : 1992
- 2) Cortese DA, Pairolero PC, Bergstrajh EJ, *et al.* Roentgenographically occult lung cancer : ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86 : 373—380, 1983
- 3) Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, *et al.* Roentgenographically occult lung cancer : pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 59 : 453—466, 1984
- 4) Kobayashi T, Kaneko M, Kondo H, *et al.* CT-guided bronchoscopic barium marking for resection of a fluoroscopically invisible peripheral pulmonary lesion. *Jpn J Clin Oncol* 27 : 204—205, 1997
- 5) Kato H, Konaka C, Ono J, *et al.* Cytology of the lung—Techniques and Interpretation, Igakushoin. Tokyo : 1983
- 6) 日本肺癌学会. 肺癌取り扱い規約. 金原出版. 東京 : pp 74—75, 1999
- 7) Konaka C, Hirano T, Kato H, *et al.* Comparison of endoscopic features of early stage squamous cell lung cancer and histological findings. *Br J Cancer* 80 : 1435—1439, 1999
- 8) Nagamoto N, Saito Y, Suda H, *et al.* Roentgenographically occult bronchiogenic carcinoma of non-polypoid type : histological patterns of longitudinal growth within the bronchus. *Tohoku J Exp Med* 154 : 215—231, 1988
- 9) Lam S, MacAulay C, Hung J, *et al.* Detection of dysplasia and carcinoma *in situ* using a lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105 : 1035—1040, 1993
- 10) Lam S, Kennedy T, Unger M, *et al.* Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 113 : 696—702, 1998
- 11) Ikeda N, Honda H, Katsumi T, *et al.* Early detection of bronchial lesions using lung imaging fluorescence endoscope. *Diagn Therapeutic Endoscopy* 5 : 85—90, 1999
- 12) Kakihana M, Kim K, Okunaka T, *et al.* Early detection of bronchial lesions using system of autofluorescence endoscopy (SAFE)1000. *Diagn Therapeutic Endoscopy* 5 : 99—104, 1999
- 13) Kato H, Okunaka T, Shimatani S, *et al.* Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med Surg* 14 : 235—238, 1996
- 14) Kusunoki Y, Imamura F, Uda H, *et al.* Early detection of lung cancer with laser-induced fluorescence endoscope and spectrofluorometry. *Chest* 118 : 1776—1782, 2000
- 15) Sutedja T, Venmans B, Smit E, *et al.* Fluorescence bronchoscopy for early detection of lung cancer. A clinical perspective. *Lung Cancer* 34 : 157—168, 2001
- 16) Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H, *et al.* Fluorescence

- bronchoscopy in the detection of preinvasive bronchial lesions in patients with sputum cytology suspicious or positive for malignancy. *Lung Cancer* 32 : 19–25, 2001
- 17) Sato M, Sakurada A, Sagawa M, *et al.* Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cytology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer* 32 : 247–253, 2001
- 18) Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, *et al.* Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest* 15 : 1500–1506, 1999
- 19) Hayashi A, Tsuboi M, Kajiwara N, *et al.* Comparison of endobronchial ultrasonography (EBUS) findings and surgical specimen in central type early stage lung cancer. *J Bronchology* 9(4) : 352–353, 2002
- 20) 高橋博人 佐川元保 佐藤雅美ほか. 細径プローブを用いた経気管気管支超音波内視鏡の気管支内外病変診断応用への試み. *気管支学* 19 : 189–194, 1997
- 21) 佐川元保 高橋博人 佐藤雅美ほか. 経気管支超音波内視鏡 (TUS)による肺門・縦隔リンパ節腫大の評価. *日呼吸会誌* 36 : 509–512, 1998
- 22) Huang D, Swanson EA, Lin CP, *et al.* Optical coherence tomography. *Science* 254 : 1178–1181, 1991
- 23) Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, *et al.* Biomedical imaging and optical biopsy using optical coherence tomography. *Nat Med* 1 : 970–972, 1995
- 24) Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, *et al.* *In vivo* endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 276 : 2037–2039, 1997
- 25) Fujimoto JG, Bouma B, Tearney JG, *et al.* New technology for high-speed and high-resolution optical coherence tomography. *Ann NY Acad Sci* 9 : 95–107, 1998
- 26) 林和 池田徳彦 梶原直央ほか. 画像と悪性腫瘍, OCT. *MEDICO* 33 : 473–476, 2002
- 27) 坪井正博 林和 池田徳彦ほか. OCT : Optical Coherence Tomography : 光干渉断層法 : 末舛恵一, 監修, 先端医療シリーズ 20. 癌 肺癌の最新医療, 先端医療技術研究所. 東京 : pp 85–89, 2003



## ガイドラインからみた肺癌外科の構築

## 4. リンパ節転移を伴う肺癌の治療ガイドライン

東京医科大学外科

池田 徳彦, 坪井 正博, 大平 達夫, 平野 隆, 加藤 治文

キーワード 非小細胞肺癌, リンパ節転移, 手術, 術後補助療法, 術前導入療法

## I. 内容要旨

縦隔リンパ節に転移を有する非小細胞肺癌は根治手術を施行したかにも見えても予後不良であり, 特に術前より転移陽性と診断された症例でその傾向は顕著である。このため cN2 症例に対する手術単独治療は推奨されず, 集学的治療が必要となる。その一環として術後補助療法と術前導入療法がある。術後補助療法としての放射線治療はメタアナリシスで IIIA 期非小細胞肺癌には有効でないと評価された。一方, 術後化学療法の有効性に関しては 5% 程度の生存延長効果を示した比較試験と無効の結果に終わったものがあり一定の結論には達していない。術前導入化学療法は複数の比較試験で有効とする報告はあるものの, 症例数が少ないなど, この結果に懐疑的な意見もあり, いまだ探索的治療の範疇である。導入化学放射線療法は局所制御に優れるが, 治療合併症も相応に多く, その評価に関しては第 3 相試験の結果を待たねばならない。欧米では明らかな N2 非小細胞肺癌に対する治療は化学放射線治療であり, これに手術を付加する意義を検証する比較試験が進行中である。

## II. はじめに

非小細胞肺癌の治療成績は病期により規定され, 縦隔リンパ節に転移を有する症例に対する手術成績は I 期肺癌に対する成績と比較して有意に不良である<sup>1)</sup>。特に術前より N2 と診断された症例の予後はさらに不良であり<sup>2)</sup>, 集学的治療の必要性が指摘されている。本稿で

は縦隔リンパ節に転移を有する IIIA 期肺癌に対する集学的治療, 特に臨床試験を中心に記述する。

## III. 術後補助療法について

## 1) 術後放射線療法

非小細胞肺癌に対する術後放射線治療に関するエビデンスは, 最近の比較的大規模な meta-analysis と第 III 相試験が含まれる。UK Medical Research Council によるメタアナリシスでは 9 つの無作為試験における 2,128 例の解析が行われ<sup>3)</sup>, 術後放射線治療による予後延長や局所再発の制御の効果は III 期 N2 において認められず, また I, II 期ではかえって悪化する傾向であった。この結果をもとにすると術後の補助療法としての価値は認め難いと考える。

## 2) 術後化学療法

Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group によって行われたメタアナリシスでは CDDP を含んだ術後化学療法を行った場合, 手術単独に比べ, 2 年および 5 年生存率で, それぞれ 3%, 5% の予後改善効果がみられたとしているが, 生存期間の有意な延長は認めなかった<sup>4)</sup>。最近報告された第 III 相試験の主なものを表 1 に示す。Keller<sup>5)</sup>, Scagliotti<sup>6)</sup> は手術単独あるいは手術 + 放射線と, CDDP 中心の術後化学療法を行った群との比較試験を行ったが, 両群に有意な生存率の差は認められなかった。一方, フランスを中心とする International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) による 1,867 例, うち III 期 734 例を対象にした比較試験<sup>7)</sup> では術後化学療法群が 5 年生存率で 4.1% の予後改善効果が示さ

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF LUNG CANCER WITH LYMPH NODE INVOLVEMENT

Norihiko Ikeda, Masahiro Tsuboi, Tatsuo Ohira, Takashi Hirano and Harubumi Kato

Department of Surgery, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo, Japan

れた。また一方で重篤な副作用も 25% 程度報告された。この様に現時点では IIIA 期症例に対する術後化学療法は標準治療として推奨し得ない。

#### IV. 術前導入療法について

##### 1) 術前導入化学療法 (表 2)

III 期非小細胞肺癌を中心とした術前化学療法に関する比較試験は、現時点で 5 つの報告がなされている<sup>8)~12)</sup>。スペインの Rosell<sup>9)</sup>らと米国の Roth<sup>10)</sup>ら、T3N0 を含む IIIA 期非小細胞肺癌を対象に化学療法を術前、あるいは術前後に行う群と手術単独群の比較試験を行った。前者は生存期間中央値 (MST) は化学療法群で 22 カ月、手術単独群が 10 カ月で、両群間に有意差を認め、後者の MST は化学療法群で 21 カ月、手術単独群 14 カ月で術前化学療法を支持する結果となった。我が国でも縦隔鏡で N2 と診断された症例に対し術前に CDDP+VDS を投与する群と手術単独群との比較試験を行ったが症例集積も悪く、2 群間に生存期間の差は認めなかった<sup>11)</sup>。

フランスからは、IB~IIIA 期非小細胞肺癌 355 例を対象に化学療法を術前・後に行う群と手術単独群との比較試験が報告された<sup>12)</sup>。この試験での MST は化学療法群で 37 カ月、手術単独群では 26 カ月で、生存期間に有意差はないものの化学療法群で生存期間の延長傾向を認めた。しかし I, II 期で化学療法群の予後が有意に良好で、III 期では有意な差はなかった。これまでの報告から、III 期局所進行非小細胞肺癌に対する術前化学療法の有効性が証明されたとは言えず、探索的治療の範疇であろう。

##### 2) 術前導入化学放射線療法

術前導入化学放射線療法については第 II 相試験の結果のみが得られている。IIIA 期に対する第 II 相試験を総括する<sup>13)~17)</sup>と、奏効率は多くが 50-70% と報告されている。Mortality に関しては 5-10% の報告が多く、応分のリスクを伴うものと認識される。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) では化学放射線療法後の切除の意義を第 III 相で検証する目的で比較試験を行った

表 1 代表的な術後化学療法に関する比較試験

報告者	対象	症例	レジメン	結果
Keller <sup>5)</sup>	II : 202	246	OP-PE-RT	MST 38
	IIIa : 285	241	OP-RT	MST 39
Scagliotti <sup>6)</sup>	I : 423	540	OP-(RT)	MST 48
	II : 355 IIIa : 310	548	OP-MVP-(RT)	MST 55.2
IALT <sup>7)</sup>	I : 681	935	OP-RT	5 生率 40.4
	II : 452 IIIa : 734	932	OP-P based-RT	5 生率 44.5

MST : 月, 5 生率 : %

表 2 代表的な術前導入化学療法の比較試験

報告者	対象	症例数	レジメン	MST (M)
Rosell <sup>10)</sup>	IIIA, N2	30	MIP × 3-OP-RT	22
		30	OP-RT	10
Roth <sup>9)</sup>	IIIA, N2	28	CEP × 3-OP-CEP	21
		32	OP	14
Nagai <sup>11)</sup>	N2	31	PV × 3-OP	17
		31	OP	16
Depierre <sup>12)</sup>	C I b ~ IIIA	179 (92)	MIP × 2-OP-MIP × 2	26
		176 (75) ( ) : IIIA 期	OP-(RT)	37