

合は胸膜炎であること、また、過形成では一定の深さ以上に中皮細胞の増殖巣は達しないことが判断の材料となる。免疫組織化学的染色では、上皮型中皮腫では EMA と p53 蛋白が陽性、desmin が陰性であるが、過形成ではこの逆であることが鑑別に有用である⁴⁾。

中皮腫の診断に有利な所見として、ヒアルロン酸を主体とする酸性粘液多糖類の存在がある。上皮型中皮腫において、しかも分化のよい例では、腫瘍細胞はヒアルロン酸を産生し、主として細胞膜表面を被うように存在する。細胞質内に小空胞としてみられたり、腫瘍細胞のつくる腺腔内に粘液が貯留したり、間質への沈着を示す。こうした場合は胸水中のヒアルロン酸の高値が臨床診断として有用である。しかし、上皮型中皮腫でも低分化な場合や肉腫型中皮腫ではヒアルロン酸の産生は乏しい。一般に腫瘍の間質にはヒアルロン酸を含む酸性粘液多糖類が存在するので、肉腫と肉腫型中皮腫の鑑別に間質におけるヒアルロン酸の存在を指標とすることはできない。

電子顕微鏡的観察も中皮腫の診断に用いることができる。上皮型中皮腫では細くて長い microvilli が密在するが⁵⁾、分化度の低い上皮型中皮腫では必ずしもこの所見はみられない。肉腫型中皮腫でもこの microvilli がみられるのは上皮様の細胞が混在した場合である。電子顕微鏡的観察には多くの労力と時間が必要であることを考えると、すべての医療機関で行えるルーティンの診断方法とはいえない。

4 • 中皮腫の分子生物学的知見

これまでに報告された中皮腫細胞の遺伝子・分子レベルの異常は表6のようにまとめられる。多くの研究にもかかわらず、特徴的な所見はいまだ見いだされていない。また、DNA microarray を用いた検討は、数多くの遺伝子の発現の情報を一時に把握できる利点があり、これまでにこの方法を用いた報告がいくつかなされているが、一定の見解を得るに至っていない。

われわれも DNA microarray を用いた中皮腫の遺伝子異常の検討を行いつつある。Preliminary な検討では、高発現している遺伝子は 128 に及びその中には calretinin や WT1 に加えて RARRES1, HAS1, NDRG1 などが含まれる⁶⁾。今後のこれら手法を用いた検討を詳細にすすめることによって、早期発見のための診断マーカーや分子標的治療薬の開発がなされることが望まれる。

表6 中皮腫細胞の分子生物学的知見

1. 癌遺伝子	K-ras, N-ras, CDK → 変異なし β-catenin (核への移行, transcription factor の coactivator) →mutation の報告あり
2. 癌抑制遺伝子	TP53 → 変異なし pRB → 変異なし p16/CDKN2A →しばしば不活性化 (deletion) アスベスト曝露マウスでは不活性化 NF2 →しばしば不活性化 アスベスト曝露マウスでは LOH
3. 成長因子	PDGF →直接あるいは hyaluronan/CD44 を介して 中皮腫細胞では PDGF-A, PDGF-B が高発現 IGF-1 →IGF-binding protein 3 についても同時に mRNA 産生 HGD/SF VEGF
4. サイトカイン	TGF-β, IL-6, IL-8, GM-CSF, (G)-CSF, (M)-CSF の発現あり

■文献

- 1) Kushitani K, Takeshima Y, Inai K, et al : Immunohistochemical panels for distinguishing between epithelioid malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Pathology International* 57 : 190-199, 2007
- 2) Kushitani K, Takeshima Y, Inai K, et al : Differential diagnosis between sarcomatoid mesothelioma and sarcoma-usefulness of immunohistochemistry. *Pathology International* (in press)
- 3) US-Canadian Mesothelioma Reference Panel : The separation of benign and malignant mesothelial proliferation. *Am J Surg Pathol* 24 : 1183-1200, 2000
- 4) Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR : The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and BCl-2. *Histopathology* 43 : 231-238, 2003
- 5) 小武家俊博, 米原修治, 井内康輝, 他 : 悪性中皮腫, とくに肉腫型の診断ならびに上皮型中皮腫と腺癌との鑑別. *病理と臨床* 5 : 1290-1299, 1987
- 6) Amatya VJ, Takeshima Y, Inai K, et al : Gene expression profiling of malignant mesotheliomas using genechip array. (in submitted)

■MOOK 肺癌の臨床 2007~2008 ■

PET 検診は是か非か

寺内隆司 柿沼龍太郎 森山紀之

篠原出版新社

発見・診断

Detection & Diagnosis

PET検診は是か非か

寺内 隆司, 柿沼 龍太郎, 森山 紀之

はじめに

FDG (^{18}F -フルオロデオキシグルコース)-PET (Positron Emission Tomography: 陽電子放射断層撮影) は癌診療において確固たる診断ツールとして認知されている。すなわち悪性腫瘍の診断—原発巣の検索, 転移巣の検索, 再発巣の検索, 治療効果判定, 治療後の予後予測などにおいて文献的にFDG-PETは有用な検査法であるとされている。肺癌においても保険適用疾患の一つとしてFDG-PETは広く活用されている。一方でFDG-PETは, one-stop shopといわれるように一つの検査で多くの癌を非侵襲的かつ安全に検索できるという点で癌検診の手法としても注目されており, 近年FDG-PETを癌検診の手法として用いる施設が急速に増加している。一時期はPETだけでいかなる癌をも早期発見できる夢の検診手法のごとく過大評価されていたが, 最近では検診感度の低さを指摘する報道がなされるなどPET癌検診を疑問視する意見もある。現実には, PET検査が有効な癌検診手法であるという科学的根拠(エビデンス)はまだ十分ではない。当然のことながら肺癌検診としてのPETの有効性は証明されていない。また, PET検診は複数の癌を検索することが目的であるから, 単純に肺癌検診とはいえず, 肺癌の発見のみでは是非を論ずることはいささか乱暴である。本稿ではPET癌検診の現状と問題点や今後の展望, さらに肺癌検診としての可能性などについて考察してみたい。

1 PET検査について

PET検査は陽電子を放出する放射性同位元素(ポジトロン放出核種)を標識した薬剤(PET製剤)を人体に投与することによって, PET製剤の代謝過程を画像化する核医学検査である。従来の核医学検査と比較して, ポジトロン核種の物理的特性により空間分解能が格段に向上しており, 標識薬剤も細胞増殖の代謝物質であるアミノ酸や細胞増殖を間接的に支えるブドウ糖などが可能であるために臨床的に重要な情報を得ることができる。癌診断に有用なPET製剤はいくつかあるが, わが国で最も多く使用されている薬剤がFDG (^{18}F -フルオロデオキシグルコース)であり, わが国で唯一の保険適用承認も受けている癌診療用PET製剤である。癌細胞の多くがグルコースの細胞内摂取が亢進していることとFDGの化学的組成による細胞内のmetabolic trappingにより, 癌細胞内にFDGが強く集積し診断が可能となる。多くの種類の癌の診断に有用であり, わが国における保険適応疾患も12種類の癌に及ぶ(脳腫瘍, 頭頸部癌, 乳癌, 肺癌, 食道癌, 大腸癌, 転移性肝癌, 膵癌, 子宮癌, 卵巣癌, 悪性黒色腫, 悪性リンパ腫, 原発不明癌)。わが国では当初FDGは院内調剤による供給手段しか認められていなかったが, 2005年より製薬会社からの供給が開始されており, 薬剤合成施設を持たずともFDG-PET検査を行うことが可能になった。FDGは非常に安全性の高い薬剤であり, アレルギーの心配は皆無である。

FDG-PET検査の方法は, FDGを静脈内投与後1時間程度の安静後PETカメラで検査(20~60分:カメラにより異なる)を行い, 検査後30分程度休憩して終了する(遅延撮影を施行する場合はさらに10~30分の検査を追加)。検査前5時間ほどの絶食が必要であるが, 受診者にとり比較的楽な検査といえる。

表1 集団検診として有効性が確立された癌検診方法

検診方法	対象疾患
胸部X線検査+喀痰細胞診	肺癌
視触診とマンモグラフィ	乳癌
胃X線検査	胃癌
肝炎ウイルス・キャリア検査	肝細胞癌
便潜血検査	大腸癌
子宮頸部細胞診	子宮頸癌

2 PET癌検診の特徴

癌検診の手法として考えた場合、FDG-PETの最大の利点とは標的臓器が全身であるという点である。多くの検診方法は、標的臓器ないしは標的疾患は単一であり、複数の臓器または疾患を検索する検査は少ない。有効性が確立された癌検診方法（表1）の中には、そのような検査は存在しない。しかも、一般に検診が有効とされている癌の中に、FDG-PETの検出能が高いといわれている癌が多く含まれている（表2、図1）¹⁾。すなわち、乳癌、肺癌、大腸癌である。さらにFDG-PETは、頻度が少ないとはいえ、従来の癌検診が標的としていない癌の検出が可能である。また、PETにより癌が検出された場合には全身が標的なので、転移の検索も同時に行えることも大きな特長である。このように多くの種類の癌を一度の検査で検出できる点や転移の検索などが可能な点が、one-stop shopといわれる所以である。また、PET画像は、形態画像と比較して情報量は多くないが、コントラスト分解能が高い画像であるために異常所見を捉えやすいという利点があり、この点もスクリーニング検査として有用である。

FDG-PET検診のもう一つの利点は、安全で非侵襲的であるということである。消化管内視鏡検査は、非常に精度の高い検査であるということは誰でも理解できると思うが、安全性について考えると決してリスクが低い検査とはいえず、集団検診には不向きである。造影CTが癌の診断には非常に有用であることは間違いないが、造影剤のリスクを考えると検診に使用することはできない。FDG-PETの使用薬剤であるFDGはブドウ糖の一種であり、アレルギーなどの薬理的な副作用の危険はなく、受診者の苦痛は注射に伴うごくわずかな痛み以外はない。検査は安静が主体であり、高齢者や体のご不自由な方でも安心して受診することができる。こうした安全性や快適性は、大部分が健常者である検診に対しては非常に重要な点である。

しかし、FDG-PETには検診においていくつか欠点があることにも留意すべきである。一つには形態画像に比較して空間分解能が劣るといえる点である。一般にPETの空間分解能は5mm前後といわれており²⁾、至適腫瘍径は10mm前後と考えられている。FDG-PETは腫瘍内の糖代謝をみる検査であるから、糖代謝の盛んな腫瘍であれば直径5mm程度のものでも検出が可能なのもあるが、きわめて微小な悪性腫瘍は通常検出困難であることを理解しておく必要がある。

また、悪性腫瘍の性状や発生部位によっては、ある程度の大きさであってもFDG-PETで検出しにくい場合がある。例えば、FDGの集積は細胞密度の影響を受けるために、肺の細気管支肺腺癌や胃の印環細胞癌などのように腫瘍径に比して細胞密度の低い悪性腫瘍は検出が難しい^{3,4)}。また、肝細胞癌や腎細胞癌のように腫瘍細胞内の特異な糖代謝酵素活性により、FDGが細胞内に貯留しにくい悪性腫瘍も存在する^{5,6)}。さらに、生理的集積部位に発生する悪性腫瘍も検出しにくい場合があり、脳腫瘍、大腸癌、腎・尿路系腫瘍はその代表である。

PET癌検診のリスクは、放射線被爆によるリスクが一番に考えられるが、現在のPET検診における放射線被爆は、決して多いものではなく、ある年齢を超えるとPET検診によって受ける恩恵（利益）が、放射線被爆による障害（リスク）を上回るという報告もあり⁷⁾、他の放射線被爆検査と比較してリスクが高いとは断言できるものではない。

表 2 PET検診施設の癌発見率および肺癌検出感度(推定値)

	全癌検出率	PET癌検出率	肺癌検出感度(推定値)
山中湖クリニック 1994年10月～2003年12月 7,793名18,919回実施	2.62	1.33	64.71
西台クリニック 2002年8月～2003年7月5,109名 (男性2,696名, 女性2,413名)	1.12	0.79	55.56
厚地記念クリニック 2002年6月～2003年9月2,685名 (男性1,290名, 女性1,395名)	2.61	2.23	85.71

(単位%)

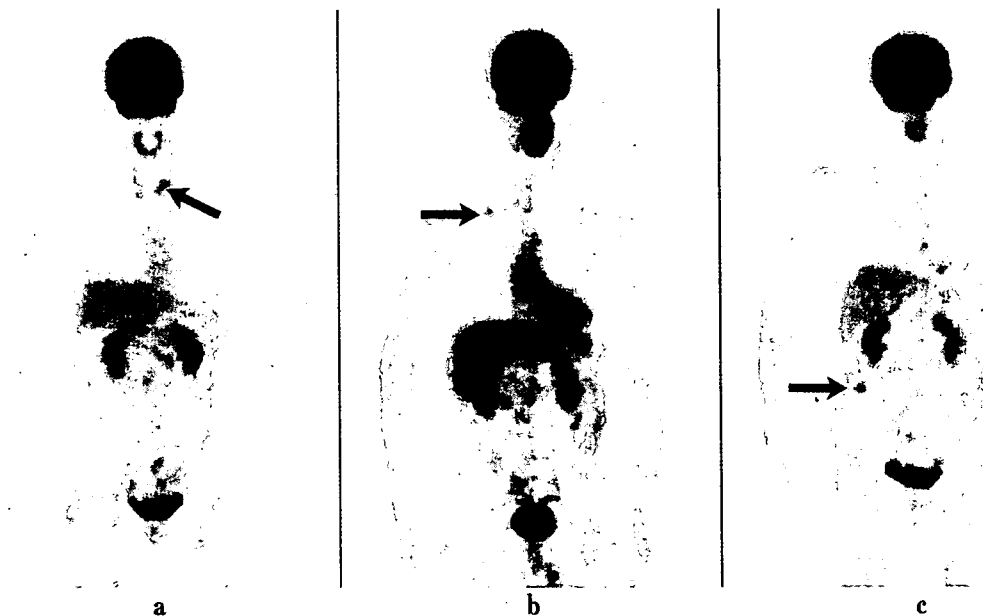


図 1 PET検診発見癌 (PET全身像)

- a : 甲状腺癌 (矢印)
- b : 肺癌 (矢印)
- c : 大腸癌 (矢印)

受診者に対する不利益という点では、PET癌検診ではその高額な受診料が考えられる。受診料はPET単独でも10万円弱程度であり、一般の人間ドックの料金と比較して2倍程度の費用である。PET癌検診の対費用効果の検討は、現在でもほとんど行われておらず、今後明らかにすべき課題である。

3 PET癌検診の現状

PET癌検診は、検査施設数もまだ少なくスループットも低いことから集団検診には不向きであり、多くの施設では人間ドックのような任意型検診の形態をとっている。前述のようにFDG-PETには検出が困難な悪性腫瘍があるために、それを補うという目的でその他の検査を組み合わせている施設が大部分である。組み合わせる検査は施設によって異なっていたが、2004年にFDG-PET検診ガイドライン（日本核医学会・臨床PET推進会議編 <http://www.jrias.or.jp>）が発表され、組み合わせるべき検査の指針が示されており、今後は施設による違いが少なくなると思われる⁸⁾。

表3 PET癌検診における発見癌 (文献1より)

疾患	PET陽性
肺癌	10
甲状腺癌	8
乳癌	5
大腸癌(含直腸癌)	4
悪性リンパ腫	2
肝細胞癌	1
転移性肝癌	1
傍咽頭癌	1
胃癌	1
腎癌	1
卵巣癌	1
慢性骨髄性白血病	1
合計	36 (3,165名中)

いくつかのPET検診施設からは癌発見率が報告されているが、PETの癌発見率は概ね1%前後であり(表2)、有効性が評価された検診手法の癌発見率が0.1%前後であることと比較すると非常に高い数字といえる^{1,9,10)}。PET癌検診において発見される悪性腫瘍は、甲状腺癌、肺癌、乳癌、大腸癌などが上位に並び、全身スクリーニング検査としての特長を発揮している(表3, 図1)。このようなデータを根拠に「癌検診の切り札」などと期待された。しかし、2006年3月の新聞報道では、PET癌検診において85%の癌が見逃されていると伝えられ、今度は「PETは癌検診には無効ではないか?」といわれ始めている。ここで、押さえておかなければならないことは、有効な癌検診というのは、死亡率減少効果のある検査のことであり、癌発見率や感度は癌検診を有効であるとする科学的根拠にはならない。PET癌検診は、いまだ死亡率減少効果の有無は証明されておらず、現時点では有効であるとも無効であるともいえないということが結論である。

4 肺癌検診におけるPET癌検診

肺癌検診については、既にヘリカルCTによる検診の有効性評価が進行中であり、とくに末梢性微小肺癌に対する高い検出能が多数報告されている¹¹⁻¹³⁾。筆者の所属する施設においても肺癌検診として低線量高分解能CTを施行している。自験例では検診で発見された肺癌は23例(受診者2,915名中)で、すべてが末梢性肺腺癌である。そのうちPET陽性例は4例であり、CTで発見できなかったPET陽性例は存在しなかった。文献的には肺癌検診においてはCTと喀痰細胞診の組み合わせで高い検出能が得られ、PET検査は固形型のCT所見を呈するもの以外は検出能において劣ると報告されているが¹⁴⁾、自験例においても同様の結果となっている(図2, 図3)。肺癌症例の詳細を検討してみると、PET陽性例は全例がCT所見では固形型であり、大きさも10mm以上であり、文献報告と一致するものである。感度という点では、PET検診はCT肺癌検診に劣るといえる。

PET検診施設からの報告から肺癌検出感度を推測してみると表3のようになり、施設間にばらつきがあることがわかる。ばらつきの原因としてPET陰性肺癌の検出方法の違いや有病率の違いが考えられる。

5 今後の展望

PET癌検診における癌発見率の報告はあるが、いまだ感度や特異度などを測定する精度評価に関する報告が不十分である。各癌に対するPET癌検診の精度を明らかにすることにより、PET癌検診の得意とする

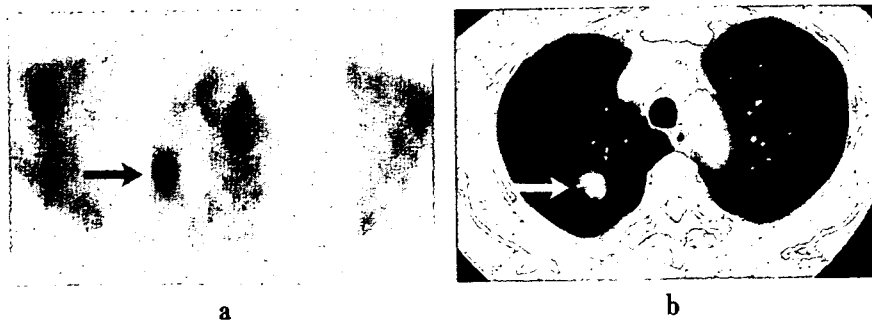


図2 PET陽性肺癌(高分化型腺癌)

- a : FDG-PET横断像
 右肺上葉に強度の限局性集積を認める(矢印).
- b : 高分解能CT
 FDG-PETに一致する部位に辺縁が不整な固形型の結節を認める(矢印).

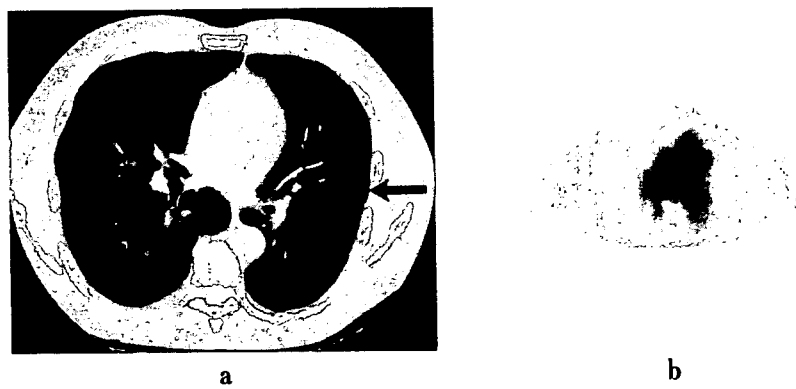


図3 PET陰性肺癌(細気管支肺胞腺癌)

- a : 高分解能CT
 左肺上葉にすりガラス影を主体とする小結節を認める(矢印).
 典型的な細気管支肺胞腺癌の所見である.
- b : FDG-PET横断像
 図2 aに相当する断面であるが、左肺の結節には明らかな異常集積は認められない.

癌や不得意な癌が明らかになり、PET癌検診が対象とすべき癌が明確になる。日本核医学会の検診分科会に設置されたFDG-PET癌検診の有効性を実証する研究会においては、研究の対象とすべき疾患は、甲状腺癌、肺癌、乳癌、大腸癌としており、今後の研究成果が期待されている。

PET癌検診ははまだ明確なエビデンス(=有効性評価=死亡率減少効果の証明)がないことは先にも述べたが、今後PET癌検診を普及させていくためにはエビデンスの獲得が必要である。死亡率減少効果の証明は、質の高いRCT(randomized controlled trial)が必要であり一朝一夕でできる研究ではないが、厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝)の報告によると、死亡率減少効果を類推できる研究成果も有効性効果の根拠として採用するとあることから、より有効性評価の間口が広がったといえる。

肺癌検診はCT検診が今後主流になっていくことが予想されるが、そのような流れの中でPET検査がどのように関わっていくかを検討していく必要もある。CT肺癌検診は末梢性肺腺癌の検出を飛躍的に向上させ

ると考えられるが、PETでの検出が困難なすりガラス影を主体とする野口分類のA型やB型の末梢性肺腺癌は予後良好な癌であり¹⁵⁾、早期発見・早期治療の必要がある癌であるかは検討の余地がある。一方、PET検査は治療が早急に必要な固形型の抹消性の小肺癌や進行癌の検出は良好であると考えられるので、PETで陽性かどうかによってその後の取り扱いが変わってくるというようなことが考えられる。単にCT肺癌検診との感度の優劣を競うのではなく、その後の診断・治療に有用な情報を付加する手段としてのPET検診の有用性を検討することも必要であろう。

また、すべての無症状者に対して行うPET癌検診とは別に、集団検診から癌発見にいたるプロセスにおいてFDG-PETの役割を検討する必要もある。ヘリカルCTを用いた肺癌検診におけるFDG-PETの役割についての報告があり、CT検診において検出された直径7mm以上の結節に対する精査目的でFDG-PETを用いることが勧められている¹⁶⁾。

今後、FDG以外のPET製剤の研究やCT/PETの普及などにより、腫瘍特異性や診断精度、スループットの向上が予想されており、PET癌検診においてもこれらが応用できるものと期待されている。

まとめ

PET癌検診は、評判が先行してわが国を中心に普及しており、すでに癌検診手法として有効であるかのような印象を与えているが、現実にはエビデンスがない。したがって、PET癌検診は是か非かという問いに対する解答は現時点では明らかではない。しかし、報告されている高い癌発見率やPETが悪性腫瘍の早期発見に威力を発揮した多くの事例は、エビデンスにはなり得ないとしても、PET癌検診の可能性を示唆する事実であることには違いない。まずは、さまざまな評判に惑わされることなく、癌検診における有効性とは何であるかをきちんと把握した上でPET癌検診の特長や限界、現状などを十分に理解することが肝要である。

謝辞

本稿は、厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）の研究費および（財）がん研究振興財団がん研究助成金の援助を受けた。

文献

- 1) Yasuda S, Ide M, Fujii H, et al: Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *British J Cancer* **83**: 1607-1611, 2000
- 2) 窪田和雄: FDG-PETの原理と評価法. *画像診断* **23**: 1118-1128, 2003
- 3) Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al: Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* **39**(6): 1016-1020, 1998
- 4) Stahl A, Ott K, Weber WA, et al: Correlation of FDG uptake in gastric carcinomas with endoscopic and histopathological findings. *J Nucl Med* **42**: 78, 2001
- 5) Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, et al: *In vivo* assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. *J Nucl Med* **36**: 1811-1817, 1995
- 6) Miyakita H, Tokunaga M, Onda H, et al: Significance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for detection of renal cell carcinoma and immunohistochemical glucose transporter 1 (GLUT-1) expression in the cancer. *Int J Urol* **9**(1): 15-18, 2002
- 7) 村野剛志: 医療被曝におけるリスク・ベネフィット解析. 茨城県立医療大学修士論文, 茨城, 2004
- 8) 日本核医学会・臨床PET推進会議: FDG-PETがん検診ガイドライン(2004). *核医学* **41**: 1-21, 2004
- 9) Kojima S, Hara A, Kosaka N, et al: Cancer screening using whole-body 18FDG-PET scan in healthy voluntary subjects. *J Clin Onc ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2004
- 10) 陣之内正史: FDG-PETマニュアル検査と読影のコツ. (陣之内正史・編), インナービジョン, 東京, 61-63, 2003

- 11) Sone S, Takashima S, Li F, et al: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* **351**: 1242-1245, 1998
- 12) Henschke CI, McClauley DI, Yankelevitz DF, et al: Early lung cancer project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* **354**: 99-105, 1999
- 13) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography. *J Clin Onc* **20**: 911-920, 2002
- 14) 金子昌弘, 斉藤雄一, 宮坂善和・他: 肺がん検診におけるFDG-PETの役割. *臨床放射線* **49**: 873-879, 2004
- 15) Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al: Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* **75**: 2844-2852, 1955
- 16) Pastrino U, Bellomi M, Landoni C, et al: Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2 years results. *Lancet* **336**(23): 593-597, 2003

特集 気管支鏡手技を用いた医療の最新動向

気管支鏡の歴史*

金子昌弘¹

はじめに

すべての医師にとって、病人の体内でどのような変化が起きているのかを知りたいというのは、永遠の願いであり、そのために古来多くの医師は患者の目や鼻、口を覗き、さらには直腸や膣から指を入れて観察するとともに、体を触りたたき、音を聞いてきた。

その後の産業革命前後の科学技術の進歩により、前者は内視鏡として進歩し、その後の光源の発達、グラスファイバーの進歩、超小型 CCD カメラの開発により電子スコープとなり、後者は X 線の発見により飛躍的な進歩を遂げ、その後の超音波、CT、MRI などの発展へとつながってきた。

これらの進歩は一見全く別の方向にも見えるが、最近では本来の人体の内部を、できるだけ非侵襲的に観察し治療したいという医師の願いを叶えるべく、両者の癒合した総合的な診断・治療の技術として新たな医療の分野を開拓しつつある。

硬性気管支鏡の進歩

前述のように、西洋医学においては人体の内部を覗くために様々な工夫が行われてきたが、適切な光源や麻酔薬が存在しなかったことなどにより、呼吸器においては喉頭より末梢の気道を観察することは困難であった。

1987年にドイツの Gustav Killian(1860～1921)は、1本の金属の管でできた Mackenzie 型の食道鏡をコカインでの麻酔の後に気管に挿入し、気管の異物の摘出に成功した。これが世界で最初に臨床的に用いられた気管支鏡とされている。その後、気管支鏡は気道異物を中心に使われていたが、外部の光源を額帯鏡で内部に導くので、内腔の十分な観察は困難で一般的な普及には至らなかった。

1904年には米国の Chevalier Jackson(1865～1958)が先端部分に超小型の電球を取り付けたジャクソン型気管支鏡を発表し、キリアン型よりも観察も容易なため欧米の耳鼻咽喉科医を中心に普及したが、操作に熟練を要し被験者の苦痛も多く一般には普及しなかった。

本邦では1907年に久保猪之吉が Killian の元から九州大学耳鼻科教授として帰国し、初めて気管支鏡の装置と技術がもたらされたが、前述のような理由で十分な普及には至らなかった。その後1934年には小野 譲が Jackson の元から帰国し聖路加国際病院と慶應義塾大学に着任した。

1949年に小野らは日本気管食道科学会を創立し、精力的にジャクソン型気管支鏡の技術の普及に努めた。当時はまだ結核の蔓延時期であり、X線写真では診断が困難な気管支結核の診断にも有用であることが認められ、耳鼻科医だけでなく結核を専門とする呼吸器外科医や一部の呼吸器内科

* History of the Bronchoscopy

¹ 国立がんセンター中央病院内視鏡部(〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1) Masahiro Kaneko : Department of Endoscopy, National Cancer Center Hospital

医もこぞって、この技術を身につけるようになり、全国的に普及するようになった。

その後、1960年代初めから急速に進歩した日本の光学技術の進歩を取り入れて、千葉大学のグループはグラスファイバーによる強力な導光システムとレンズを組み合わせたテレスコープを開発した。これにより気管支鏡画像の記録性は著しく向上し、スチール写真の他に内腔の映画による動画の撮影も可能になった¹⁾。

一方、硬性気管支鏡の本体に関してめざましい進歩は見られなかったが、フランスのDumonは全身麻酔に容易に対応し、同氏が開発したデュモン式硬式気管支鏡を発売し、現在全世界で一般的に使用されるようになっている^{2,3)}。

軟性気管支鏡の進歩

前述のように、戦後の日本の光学技術の著しい進歩を受けて硬性気管支鏡の分野では画質の向上が図られるとともに、消化器の分野では先端に超小型のカメラを内蔵した胃カメラが開発された。当初は非直視下で撮影していたが、更にグラスファイバーを組み込むことで内腔を確認しながら撮影できるようになり、ファイバースコープ付きの胃カメラができあがり、更に胃ファイバースコープとして完成した。

この動きを受けて1964年に池田茂人、坪井栄孝、堀江昌平の三氏が気管支用の軟性内視鏡作成のための研究会を発足したが、坪井は開業し、堀江はドイツに留学したために、池田が独自に研究を進めた。その結果、池田は気管支を観察するためにはまず直視であることと全体の太さ、長さ、レンズの焦点距離、グラスファイバーの太さと本数、チャンネルの太さなどの条件を定め、その結果を町田製作所とオリンパス光学に示し試作機の作成を依頼した。

当時のグラスファイバー付き胃カメラは太さも1 cm 前後あり、しかも側視であるために前方を見ることができなかった。しかし、内腔の細い気道では全体を細くするとともに直視である必要があり、より細く、しかも屈曲しても折れない丈夫なグラスファイバーを安定して作製する必要が

あった。

依頼した当初の技術ではこれらの条件をすべて満たすことはできなかったため、池田はメーカーの技術者とともに新たな技術開発を行い、1966年7月に町田製作所から試作第1号機が届いた。池田はこれを翌8月にコペンハーゲンで開かれた国際胸部疾患会議に持参し、撮影した画像を示すとともに1号機自体も披露し、これが軟性気管支鏡の最初の公開とされている⁴⁾。

前後してオリンパス光学の1号機も完成し、試行錯誤の結果、両メーカーから市販機が発売され瞬く間に全世界へと広がっていった。その後、国内の他のメーカーも参入し、気管支ファイバースコープは外径5 mm程度の汎用機の他に、外径を6 mm程度に太くし、グラスファイバーの本数を多くした観察および記録用と、逆に生検チャンネルを太く、あるいは2本にした処置用・治療用、一方、外径を細くし末梢気管支を観察するための細径あるいは極細径、ベッドサイドでの使用に適した外部の光源が不要なポータブルスコープなどと目的別に進化を遂げてきた。

硬性気管支鏡は操作に熟練を要し被験者の負担も大きいことから、一部の耳鼻咽喉科医および呼吸器外科医の間でのみ普及し、使用できる医師の数も限られ、また可視範囲も狭いことから適応となる患者数も多くはなかった。しかし、気管支ファイバースコープの開発により被験者の負担も減少し、可視範囲も飛躍的に広がり、また折からの肺癌患者の急増に伴い適応患者も増加し、呼吸器外科のみならず、呼吸器内科、放射線科、小児科、麻酔科など呼吸器に関連する多くの科の医師が使用するようになった。

気管支鏡を使用する医師が多くの科にまたがるようになったことから、気管支鏡の関係者が一同に会して議論を戦わせる場が必要と考えられ、池田らは1978年春に日本気管支研究会を発足させた。この会はその後日本気管支学会、NPO法人日本呼吸器内視鏡学会として発展し、現在は会員数が5,000名を超える学会に成長して、総会の他にセミナーおよび専門医大会を定期的で開催し、技術の向上と普及に努めている。

一方、同年の秋に池田は世界気管支会議を開催

し、全世界から気管支鏡関係の研究者を招聘し東京で国際会議を開催した。その席上で世界気管支学会の創立が決議され、その後2年に1回の国際会議が世界の各地で開催されている。

関係する医師が増えるにつれ、診断の精度を高めるためにも、また若い医師の指導のためにも、内腔を多人数で観察する必要性が高まり、そのために接眼部にテレビカメラの接続が行われるようになったが、カメラが大きく操作の妨げになることも少なくなかった。その後、CCDなどの技術の進歩で超小型のカメラが開発されるようになり、これを接眼部に組み込んだスコープも開発されたが、更に超小型のCCDの開発により、先端部分にCCDカメラを内蔵した内視鏡が東京医科大学のグループを中心に開発された。これも当初は消化器用で外径が1 cm前後あり、気道に用いることはできなかったが、更なる技術の進歩によりCCDカメラを組み込んだ気管支鏡が開発された。

この装置も、外部の光源から気管支腔内へはグラスファイバーで導光しているが、画像の観察にはグラスファイバーを用いずCCDを用いていることから、一般には気管支電子スコープあるいはビデオブロンコスコープと呼ばれ、最近は特に断らずに「気管支鏡」といえば気管支電子スコープを指すようになってきている。

電子スコープで用いられているCCDには白黒とカラーのチップがあるが、同じ大きさの場合カラーのチップを用いると画像が劣化するために、ほとんどの機種で白黒のチップを採用し、光源側から赤、緑、青の3色の光で交互に照明し、その3枚の画像を合成して1枚のカラー画像を作成する面順次という方法が用いられている。この方式では画質は向上するが、動きの激しい画像では色ずれあるいは色割れという現象が起きる欠点がある。

しかし、最近のカラーCCDはさらに小型化、高性能化が進み、一部ではカラーCCDを組み込んだ電子スコープも市販されている。この機種は単に色ずれがないだけでなく、光源側に複雑な制御機能を必要としなくなるので、光源やプロセッサも小型化し価格も安くなるというメリットも



図1 気管支ファイバースコープの開発者
池田茂人先生

ある。

今後の方向としては、外部光源として現在はキセノンランプなどの強力な光源が用いられているが、CCDの性能の向上などで、より弱い光源での観察も可能になると思われる。一方、光源としては、発光ダイオード(LED)の進歩が著しく、信号機や車のヘッドライトなど産業の分野では、あらゆる光源が急速にLEDに置き換わりつつある。より高感度のカラーCCDカメラと先端に超微小白色LEDを組み込むことにより、外部光源不要のポータブル電子スコープも近い将来可能になると考えられる。

画像の観察方法の進歩

前項では最も一般的に用いられている気管支鏡の本体の進歩の歴史と将来の予測について述べたが、内腔の観察に関しても通常の白色光以外にも多くの方法が導入され、一部ではかなり普及しているものもあり、更に新たな研究開発が進められている。これらを分類すると通常の白色光を用いる方法と、腫瘍あるいは正常組織から発生する蛍光を観察する方法、超音波など光以外を用いる方法とに分けることができる。

1. 白色光での観察

白色光を用いての研究としては、できるだけ拡大し、最終的に光学顕微鏡のレベルまで拡大し細胞を直接観察することにより病理組織学的な診断

まで行おうとする方法や、限られた波長の画像により血管や表面の上皮の構造を診断しようとする方法がある。それぞれ特殊な装置あるいは専用の気管支鏡が必要で一般的に行うことはできないが、被験者の負担は少なく将来の普及が期待される^{5,6)}。

2. 蛍光での観察

蛍光を観察する方法としては、初期にはヘマトポルフィリンをあらかじめ静脈注射し、これが集積した時期にレーザーを照射し、集積したヘマトポルフィリンから発する蛍光を観察する光線力学的診断(PDD)が用いられていたが、日光過敏の副作用もあり、現在では後述の光線力学的治療(PDT)の前段階として行われる以外には行われなくなっている⁷⁾。

診断に用いる場合には、近年は正常の気管支上皮から発する自家蛍光を観察する方法が主に使われている。当初は白色光での観察がファイバースコープでなくてはできないという問題や、装置の切り替えに手間がかかるなどの問題があったが、最近では通常の電子気管支鏡の画像で観察しながら瞬時に蛍光での観察が可能な装置が開発され、肺門部の早期癌の発見や進行癌の進展範囲の診断に効果を発揮している⁸⁾。

3. 超音波での観察

一方、最近では光ではなく超音波による観察も進歩しており、超音波装置にはラジアル型とコンベックス型がある。

ラジアル型の装置は、通常の気管支鏡の鉗子孔から挿入して検査が可能で、気管支の長軸に対しての横断面の画像を得ることができ、気管支壁内に限局する早期癌の深達度や、肉眼では確認できない気管支外のリンパ節の腫大の程度なども診断することができる。また、更に最近では末梢肺野の病巣内に先端を挿入し病巣の性状の把握や生検時のガイドとしても使用されている⁹⁾。

コンベックス型の装置は、気管支の長軸に沿った断層像を得ることができるが、専用の気管支鏡が必要になる。この装置の場合は単に気管支壁外の状態を観察するだけでなく、リアルタイムに観察しながら生検ができる点が最大の利点である¹⁰⁾。

さらに全く新しい観察方法として、最近では optical coherence tomography(OCT)と呼ばれる観察方法も注目されている。これは眼科領域では以前から使用されていた方法であるが、光による断層像を得る方法で比較的小型の装置で、超音波よりはるかに高画質の像を得ることができ、今後の普及が期待されている¹¹⁾。

標本の採取方法の進歩

当初に述べたように、患者の体内の状態を知る方法として放射線やMRIなどのいわゆる画像診断と内視鏡は車の両輪のようなものであるが、画像診断に比べ内視鏡の最大の利点は検体の採取が可能である。画像診断の場合は特殊な部位や疾患を除いては、最終的な診断にはなり得ないが、内視鏡による組織診断は適確に病巣から標本を採取すれば、病理学的あるいは細菌学的に最終的な診断とすることが可能である。

気管支鏡の場合、可視範囲に所見が存在すれば、直視下に生検鉗子で生検を行うことはさほど困難ではない。しかし、病理学的な診断を必要とする呼吸器の疾患のうちで、気管支鏡の可視範囲に所見が認められる頻度は低く、特に最近ではCTの進歩などにより微小な肺野末梢の病変が多数発見されるようになり、肺野末梢病変からの確実な検体採取の方法が重要になってきている。

1. 末梢病変からの採取

末梢肺野の病変の確定診断のための標本採取の方法として、一般的にはX線透視で生検鉗子、キュレット、吸引生検針、ブラシなどを病巣内に誘導し、X線透視あるいは撮影で生検器具の先端が病巣内にあることを確認し、組織の採取が行われている。しかし、2 cm以下の病巣では通常のX線透視では病巣の把握が困難な場合も少なくなく、命中の精度も落ちることが知られている¹²⁾。

CTでのみ確認可能な末梢肺野病変を気管支鏡で確実に採取する方法としては、透視可能なCT装置を用いて鉗子を誘導する方法が開発され、高度先進医療としても認められ臨床的に行われている¹³⁾。さらに最近では、鉗子などの誘導を容易にするためにあらかじめ高分解能CTにより仮想的

な気管支鏡画像を作成し、その画像をもとに極細径気管支鏡を病巣の直近まで誘導する方法も開発され好成績が報告されている¹⁴⁾。

また、前述のように超音波を用いて鉗子を誘導する方法も開発されている。この方法ではラジアル型のエコー装置を用いるので直接生検はできないが、エコーのプロープにシースを被せておき、プロープを抜去した後にそのシースから生検鉗子を挿入して生検を行っている。リアルタイムに画像を確認でき、被曝もなく、シースを留置していれば何回でも繰り返し生検できるというメリットがある⁹⁾。

2. 肺門縦隔リンパ節の生検

一方、気管周囲および肺門部のリンパ節に関しては、気管支鏡では到達困難とされ、縦隔鏡や胸腔鏡での生検が行われることが多かったが、この部に関しても気道内腔からの針生検が行われるようになってきている。この部では縦隔や肺門の太い動静脈や大動脈とも病変が隣接している場合が少なくなく、気管分岐部下#7番リンパ節以外のリンパ節の生検は通常のX線透視のみではほとんど行われていない。しかし、これらの部においても超音波やCTでガイドすることにより、安全かつ確実な生検が行えるようになってきている^{10,15)}。超音波の場合には前述のコンベックス型の超音波気管支鏡が必要になるが、CTガイドの場合にはCT透視が可能な装置があれば、どこでも現有の機器だけで検査できるというメリットがある。

以前は本邦では、縦隔リンパ節の腫大のある臨床的N2肺癌に対しても、技術的に可能であれば切除が行われていたため、縦隔リンパ節の転移の有無を術前に病理学的に診断することの重要性は低かったが、最近では5年生存率が化学療法と変わらないことから、明らかなN2症例に対しては切除が行われなくなってきた。したがって、縦隔リンパ節に対する術前診断の重要性が増し、本法の重要性が高まっている。

気管支鏡による治療の進歩

初期の硬性気管支鏡は前述のように異物の除去が主な目的であったが、その後の疾病構造の変化

で結核の診断から肺癌の診断が主な使用目的となってきた。しかし、その後最新技術の導入により、再度新たな治療の分野が広がってきた。

気管支鏡による治療は4種類に大別できる。第1の分野は気道異物の除去であり、第2の分野は気道狭窄の解除であり、第3は肺門部早期癌の治療であり、第4は気道の閉塞である。

1. 気管支異物の治療

気管支異物は幼小児に多く、小児の場合は気管も細く軟性鏡を用いると気道が閉塞してしまうこと、必ず全身麻酔で行われることから、硬性気管支鏡が使われることが多い。また、成人の場合にも歯牙や歯科材料や釘その他の固い金属製の異物も多く、軟性鏡の生検鉗子では把持することが困難で、やはり硬性気管支鏡を使用することが望ましいとされてきた¹⁶⁾。

一方、軟性鏡では把持力が弱いことから、当初は粗大な気管支異物の除去は困難と思われ、むしろ治療的には手術後や高齢者の肺炎の場合の喀痰の吸引などに主として用いられてきた。食道癌や肺癌の手術後にしばしば術後の肺炎を起こすことがあり、気管支ファイバースコープの普及前は、しばしば気管切開を行い定期的な喀痰吸引が行われていたが、ベッドサイドで気管支鏡を行い喀痰が吸引できるようになり、胸部術後の気管切開は皆無に近くなった。

さらに、軟性気管支鏡についても鉗子の改良などによりかなり大きな異物でも成人の場合には摘出可能になり、硬性鏡を使用しないでの摘出例の報告も増加している¹⁷⁻²⁰⁾。

2. 気道狭窄の治療

気道狭窄の解除に関して、当初は硬性気管支鏡による削り取りや鉗子による摘除、プジーなどが行われていたが、その後各種のレーザーや電気メス、凍結など直接腫瘍などを縮小させる方法と、ステントを留置し内腔を確保する方法が開発された。

レーザーに関しては、初期には炭酸ガスレーザーが用いられたが、グラスファイバーでの導光が困難なので硬性鏡でのみ使用されていた。その後、アルゴンレーザー、Nd-YAGレーザーなどグラスファイバーでの導光が可能なレーザーが開

発され、更に最近では小型の装置で発生の可能な半導体レーザーを使用する施設が増加している²¹⁾。

拡張した気道の内腔を確保するためには内腔にステントの挿入が行われる。ステントにはシリコンを主体とするものと、金属のワイヤーを主体とするものが存在する。シリコンステントの場合にはそれ自体に拡張する機能がないので、あらかじめレーザーなどで十分に拡張を行い、その後挿入する必要がある。肉厚なので軟性気管支鏡のチャンネルを通すことができず、硬性鏡を用いなくてはならない問題や、喀痰の排出が困難になる点や、密着が弱いと気道内で移動してしまうなどの問題はあるが、ステントの内側への腫瘍の増殖が確実に防止できる点や、気道の分岐や太さに合わせた形態のステントを選択できるメリットも大きく、さらに気管の動きに応じて内腔が変化し喀痰の排出を容易にしたステントも開発されている^{22,23)}。

金属ステントは形状記憶合金を編んでできており、折りたたんで狭窄部に挿入することで、それ自体の力で内腔を拡張することができるため、必ずしも挿入前にレーザーなどでの拡張を必要とせず、また軟性気管支鏡で比較的容易に挿入可能なことから、最近普及が著しい²⁴⁻²⁷⁾。しかし、長期に挿入した場合には金属疲労による破損や、それによる周囲の血管の損傷なども報告されており、良性の気道狭窄には原則として使用すべきではないとされている。気管支上皮が保たれるので、喀痰の排出を妨げないというメリットがある反面、金属の網の目の間から腫瘍が内腔に再増殖する例もあり、その予防のためにはカバー付き金属ステントも作成されている。

3. 肺門部早期癌の治療

気管支鏡が手軽に使用されるようになり、またその精度も向上し、さらに肺癌検診への喀痰細胞診の導入などに伴って、胸部X線写真やCTでも異常を指摘できない扁平上皮癌の肺門部早期癌の症例も発見されるようになった。このような症例では、癌細胞の量は非常に少なくても発生部位が肺門部であるために手術的な治療を行う場合には一葉あるいは片肺の全摘を余儀なくされる場合

も少なくない。さらにこれらの扁平上皮癌では同時あるいは異時に多発することも知られており、微小な癌でありながら切除が不能になることも稀ではない。

このようなタイプの肺癌症例に対し、患者のQOLを保ちつつ治療する方法として、気管支鏡的な治療も行われている。この方法には2種類あり、一つはレーザー照射による方法であり、他は気管支内腔からの放射線腔内照射の方法である。

レーザーでの治療は光線力学的治療(PDT)といわれ、ヘマトポルフィリンを静脈注射後48～72時間後に病巣部に波長が630nmのレーザー光を照射して行われる。ヘマトポルフィリンは腫瘍内に多く取り込まれており、この波長で照射されることにより光化学反応を起こし、その作用により腫瘍細胞を破壊すると考えられている²⁸⁾。腫瘍細胞が選択的に破壊されるメリットはあるが、光線の深達する深さが浅いので気管支軟骨より表層の腫瘍のみ治療可能で、それより深い場合には再発の可能性が極めて高くなり、適応症例は極めて限られてしまう。また、日光過敏の副作用が出るので治療後2週間程度は昼間の外出ができなくなるという問題もある。

気管支腔内からの放射線治療は、微小な放射線の線源を気管支腔内に誘導し行われるが、低線量率の線源を用いる方法と高線量率の線源を用いる方法がある。前者は治療に数日を要するので、一般には気管切開を置き、そこから線源を挿入し留置して治療を行い、治療中は周囲の被曝を避けるために放射線管理区域内での入院が必要になる。後者は数分の治療ですむが、周囲への被曝の影響も大きいので、あらかじめ模擬線源を挿入し、遠隔操作により模擬線源を実際の線源に入れ替える方法で治療が行われる。治療開始後の修正や位置の確認が困難になるので、線源の気道内での固定方法が重要になる^{29,30)}。

4. 気道の閉塞

異物にしても腫瘍にしても、一般的には気管支鏡による治療は気道の確保にあると考えられていたが、最近逆気管支を閉塞することによる治療も行われるようになってきている。正常肺を圧迫する巨大なプラヤ難治性の気胸、あるいは気管

支胸腔瘻に対して、その責任気管支あるいは瘻孔を、EWSと呼ばれる栓子または手作りの栓子で閉塞し治療する方法で、手軽に呼吸機能の改善に貢献する優れた方法として今後の進歩が期待されている³¹⁾。

まとめ

喉頭より末梢の気道を観察する方法として、気管支鏡はより細く、より柔らかく、そしてより鮮明な画像を得るために、その時々最先端の科学技術をいち早く取り入れて進化を続けてきており、今後もより一層の進歩が続くものと期待されている。

観察方法も、通常白色光から拡大観察あるいはNBIと呼ばれる方法、蛍光観察、超音波その他と進歩し、末梢病巣あるいは肺門部リンパ節からの検体採取にしても通常のX線透視からCT透視、仮想内視鏡でのガイド、超音波ガイドと進歩してきている。

気管支鏡での治療も、当初の異物除去、喀痰吸引からレーザーでの焼灼、ステント挿入、光線力学的治療、気道閉塞による治療と進歩し、その適応疾患も広がりつつある。特に検体採取や治療の面においては、単に気管支鏡的な技術ではなく、放射線や超音波などの画像診断の最先端技術との融合により新しい分野の開拓が進んでいる。今後はその他の画像診断や治療法との癒合により、内視鏡、画像診断という枠にとらわれることなく、より確実かつ安全に診断治療を行える技術が開発されることが期待される。

文献

- 1) 嶋田晃一郎: 硬性気管支鏡. 気管支鏡所見の読み(日本気管支学会中部支部「気管支鏡所見の読み」編集委員会), 気管支鏡所見の読み 出版事務局, 名古屋, pp446-455, 2001
- 2) Dumon JF: Technique of safe laser surgery. *Lasers in Medical Science* 5: 171-180, 1990
- 3) 宮澤輝臣: 硬性気管支鏡. 気管支鏡 臨床医のためのテクニックと画像診断(日本気管支学会), 医学書院, 東京, pp207-214, 1998
- 4) Ikeda S: Atlas of Flexible Bronchofiberscopy. 医学書院, 東京, pp3-12, 1974
- 5) 宮津由香, 宮澤輝臣, 石田敦子, 他: 中心型早期肺癌における診断. 気管支学 27: 571-575, 2005

- 6) 渋谷 潔, 千代雅子, 中島崇裕, 他: 拡大気管支ビデオスコープを用いた squamous dysplasia における angiogenesis 解析. 気管支学 27: 592-595, 2005
- 7) 中西京子, 大崎能伸, 栗原真紀, 他: 光線力学的治療時の蛍光気管支鏡併用の試み. 気管支学 27: 576-579, 2005
- 8) 滝沢宏光, 近藤和也, 監崎孝一郎, 他: 光線力学療法後の蛍光気管支鏡所見についての検討. 気管支学 28: 341-346, 2006
- 9) 菊地英毅, 山崎浩一, 朝比奈肇, 他: 肺末梢病変に対するガイドシース併用気管支腔内超音波断層法(EBUS-GS)の応用. 気管支学 27: 43-49, 2005
- 10) 安福和弘, 千代雅子, 山田義人, 他: 肺門・縦隔病変に対する超音波気管支鏡生検法—コンベックス走査式超音波気管支鏡ガイド下生検法の有用性について. 気管支学 27: 114-120, 2005
- 11) 長束美貴, 坪井正博, 林 和, 他: 気管支切除断端に対する OCT の有用性. 気管支学 28: 214, 2006
- 12) Schreiber G, McCrory DC: Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 123: 115s-128s, 2003
- 13) 小林寿光, 土田敬明, 金子昌弘: CT ガイド下気管支鏡による末梢肺野病変の診断. 気管支学 27: 302-306, 2005
- 14) 浅野文祐, 松野祥彦, 竹市直子, 他: Virtual Bronchoscopy—極細経気管支鏡ナビゲーションとして. 気管支学 24: 433-438, 2002
- 15) 土田敬明, 金子昌弘, 小林寿光, 他: 縦隔・肺門部病変に対する CT ガイド気管支鏡生検. 気管支学 27: 110-113, 2005
- 16) 古川欣也, 岩崎賢太郎, 石田順造, 他: 開胸手術を回避しえた長期介在気管支異物に対する硬性気管支鏡下摘出術. 気管支学 27: 511-517, 2005
- 17) 金子公一, 赤石 亨, 中村聡美, 他: 気管支異物—最近の症例から. 気管支学 27: 518-523, 2005
- 18) 北口佐也子, 東田有智: 成人気管支異物の検討—最近経験した4症例をふまえて. 気管支学 27: 524-528, 2005
- 19) 清嶋護之, 朝戸裕二, 鎗木孝之, 他: 当院における気道異物症例. 気管支学 27: 529-532, 2005
- 20) 清藤晃司, 細川芳文, 庄田利明, 他: 局麻下軟性気管支鏡による気管支異物の摘出について. 気管支学 27: 533-537, 2005
- 21) 神崎正人, 笹野 進, 井坂珠子, 他: 悪性腫瘍による中枢気道狭窄に対する気管支鏡下治療. 気管支学 27: 50-54, 2005
- 22) 横手薫美夫: 中枢気道狭窄に対する気管支鏡治療—Nd-YAG レーザーとステント. 気管支学 26: 126-131, 2004
- 23) 高木啓吾, 加藤信秀, 笹本修一, 他: 気道病変に対するシリコンステント療法の有効性と問題点. 気管支学 26: 138-144, 2004
- 24) 石渡俊次, 鈴木道明, 加藤雅子, 他: 当院における気管・気管支ステント留置例の検討. 気管支学 26: 113-

- 119, 2004
- 25) 岡林孝弘, 渋谷祐一, 濱田 円, 他: 悪性気道狭窄に対する気道ステント療法. 気管支学 26: 120-125, 2004
- 26) 延山誠一, 川口知哉, 小牟田清, 他: 気道狭窄に対するDumon stentとUltraflex stent留置例における合併症の比較検討. 気管支学 26: 132-137, 2004
- 27) 伊藤真哉, 柳原一広, 長谷川誠紀, 他: 気道狭窄に対するSelf-Expanding Nitinol Stentの長期成績と問題点. 気管支学 26: 145-148, 2004
- 28) 古川欣也: 気管支鏡診断・治療の進歩. 光線力学的治療の進歩. 気管支学 26: 551-556, 2004
- 29) 不破信和, 森田皓三, 伊藤善之, 他: 192Iridium thin wireを用いた新しいアプリケーションによる気管支癌17例の気管支腔内照射治療成績. 日放腫会誌 3: 1-8, 1991
- 30) 池田裕子, 田中正博, 松尾良一, 他: 肺門部早期肺癌に対する高線量腔内照射単独療法の治療成績. 臨床放射線 44: 1509-1514, 1999
- 31) 渡辺洋一, 松尾圭祐, 玉置明彦, 他: 難治性気胸, 気管支瘻に対するEWS(Endobronchial Watanabe Spi-got)を用いた気管支充填術の有用性. 気管支学 23: 510-515, 2001

許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、

(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。

電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail: info@jcls.co.jp



シール見本(実物は直径17mm)

肺癌低線量 CT 検診

金子昌弘

国立がんセンター中央病院内視鏡部/かねこ・まさひろ

はじめに●

肺癌の予防には禁煙が最も重要であるが、禁煙しても過去の喫煙や受動喫煙の影響もあるので、肺癌患者の増加はしばらく続くと思われる。

肺癌は末期になるまで自覚症状がでにくく、進行癌の治療成績は依然として不良である。したがって、早期に発見し確実な治療を行うことが、肺癌の治療成績向上のためには重要であり、そのために間接 X 線写真と喀痰細胞診による検診が一般的に行われており、最近では X 線写真に代わって CT を導入する施設も増加しつつある。

現在の肺癌検診および低線量 CT による検診の現状と問題点および今後の展望について解説する。

現行の肺癌検診●

国は胃、子宮、肺、乳房、大腸の癌検診を推奨しており、老人保健法の下で、肺癌検診は 1987 年から結核検診で撮影したフィルムを再読影するとともに、喫煙指数が 600 以上および半年以内に血痰を有する受診者には喀痰細胞診を追加することで行われていた。

X 線撮影に関しては、100 mm の間接フィルムと希土類増感紙の使用、高圧撮影、呼吸器専門医を含む複数の医師による二重読影、有所見例の過去画像との比較、喀痰細胞診は 3 日間以上の蓄痰法で行うことなどの規制が加えられていた。

受診者は 1998 年には全国で 700 万人を超え、毎年増加傾向にあった。しかし、1998 年に癌検診が一般財源化するに伴い伸び悩み、2003 年の 780 万人をピークに減少に転じつつある。加えて 2006 年の結核予防法の改正により結核検診の対象者が大幅に絞り込まれたことなどにより、更なる受診者の減少が危惧されている。

現行の肺癌検診の有効性●

一方、肺癌検診の有効性についてはメイヨークリニックで行われた大規模な RCT (無作為化比較対照試験) で両群の肺癌死亡数に差がなかったことから、X 線と細胞診での検診は無効とされているが、対照群も実際にはかなり検診を受けていたことなどから見直しの動きも出ている。

本邦では肺癌による死亡者群と性、年齢、喫煙量をそろえた健常者群の検診受診歴をさかのぼって調査する症例対照研究で有効性が統計学的に証明できた。また、自治体別の検診受診率の高さと肺癌死亡率との逆相関の証明や、検診発見の無治療臨床病期 I 期肺癌例がほぼ 5 年以内に死亡することの証明などから、祖父江班が行った「有効性評価に基づく肺癌検診ガイドライン」において、市町村が行う対策型の検診でも、個人が受診する任意型の検診でも、推奨度は「B:実施することを勧める」と判定されている¹⁾。

低線量 CT 検診の導入と成績●

前述のように現行の検診の効果は証明されたが、その程度は他臓器の癌検診に比べると低く、また今回の症例対照研究は、最も検診に熱心な地区で行われていることを考慮すると、検診の成績をあげ、肺癌死亡率を減少させるためには、全国どこでも高画質の画像が得られ、高精度で診断可能な検査方法の開発が模索されていた。

一方、CT は微小な陰影の検出に優れていたが、当初は撮影時間や被曝の多さ、費用の高さからあくまでも精密検査の機器と考えられていた。しかし、1980 年代の末から CT は急速に進歩し、撮影時間も短縮し、また被曝を下げて異常の検出は可能であることも明らかになり、撮影条件や検出能に関する読影実験が行われるようになった。これらのデータをもとに 1993 年から「東京から肺

- ◎肺癌検診は 100 mm の間接撮影で、二重読影、比較読影が原則。
- 喫煙指数 600 以上の重喫煙者には喀痰細胞診を追加する。
- 規定の方法を遵守すれば現行の肺癌検診も死亡率減少効果がある。

がんをなくす会」に低線量 CT が会員制の検診に世界で初めて導入された²⁾。その後千葉県、長野県³⁾、愛媛県、大阪府などで自治体の検診に導入され、さらに日立では企業の検診にも導入されるようになった⁴⁾。

一方、欧米でも CT の効果は早くから注目されており、本邦と前後してニューヨークのコーネル大学で CT での検診の研究が開始され⁵⁾、その後メイヨークリニックをはじめ大規模な研究的な CT 検診が始められている。

代表的な内外の報告をまとめると、肺癌の発見率は通常の検診に比べ数倍から 10 倍程度の発見率となり、その 80% 程度が I 期であり、その大半が切除可能で、予後もきわめて良好であることも示されているが、対象とする集団が喫煙者のみか否か、単発の検診か繰り返し検診かで成績は大きく異なる。

低線量 CT 検診の撮影条件は、電流は 30～50 mA、1 秒間に 2 cm 前後の移動で、15 秒程度の息止めの間に撮影が行われ、被曝量は通常の撮影の 1/10 程度に抑えられている。画像の再構成と観察は 1 cm ごとでフィルムによる観察が主であったが、最近ではマルチスライス CT の導入もすすみ、2 mm ごとの再構成でモニター診断も行われている。また診断の精度を上げ均一化するために、コンピュータによる診断支援システム (CAD) の開発や、専門の放射線技師によるスクリーニングも検討されている。

低線量 CT 検診の効果●

CT による肺癌検診の効果については、まだ始められてから 10 数年なので、明らかな死亡率減少効果を示す研究は行われていない。したがって前述の祖父江班では「I：対策型の検診への導入は勧められない」と評価されている¹⁾。しかし本

邦においては鈴木、中山による全国的なコホート研究が進められており、正式なデータの公表が待たれている。一方欧米においてはいくつかの RCT がすでにスタートしている。

本邦においても RCT の実施が検討されたが、莫大な研究費が必要となることから未だに行われていない。一方、日常の臨床の経験から明らかに効果のあると思われる方法に関して、それを行わない群を設置して研究を行うことの倫理的な問題や、実際に人間ドックなどですでにかなり普及してしまった方法に関して、その受診を禁じることは不可能と思われ、本邦での実施はいずれにしてもむずかしいとする意見もある。

欧米の RCT は主に喫煙者を対象にしているもので、CT 検診になじまない小細胞肺癌も含まれるために、効果は低く評価される可能性も高い。また非喫煙者も対象に含む場合には、発育の遅い腺癌も含まれるので、その効果が現れるには少なくとも 10 数年は必要になる。さらに初回の検診では進行癌も含まれるので、これらを排除するためには、一定の間隔で繰り返し検診を行い、肺癌の発見が定常状態に達してからの評価が必要になる。

したがって、今後内外から CT 検診の効果に関する研究成果が報告されるが、対象者の特性、検診間隔などにも十分注意して評価する必要がある。単に結果のみが一人歩きをしないように監視する必要がある。

低線量 CT の今後●

CT の場合には、肺野や縦隔の異常陰影に加え、肺野のびまん性変化や骨密度、内臓脂肪について画像だけでなく定量的に評価することが可能になる。

これらを実際のデータで示すことにより、生活