症 例

術前 PDT を施行し肺葉切除が可能となった
肺扁平上皮癌の1例日吉 晴久, 山本 豊, 中村 治彦, 熊坂 英雄
奥仲 哲弥, 小中 千守, 加藤 治文

要 旨

症例は43歳の男性。血痰を主訴とし、気管支鏡検査で左上区支に腫瘍を認め、生検より肺扁平上皮癌と診断された。腫瘍は左上区支が原発であるが左主気管支～左底幹気管支まで広範囲に表層浸潤していた。従来の術式では左肺摘除術の適応であったが、術後の Quality of life を考えて縮小手術を目的に術前補助療法として腫瘍浸潤部位に対し光線力学的治療を施行した。その結果、腫瘍ならびに腫瘍浸潤範囲の縮小を認め、左上葉切除を行った。術後経過は順調で、術後10カ月現在再発の徴候はない。以上、本症例においては術前補助療法としての PDT が進行肺癌の治療に貢献する可能性があることが示された。

索引用語：光線力学的治療，肺癌，術前補助療法
photodynamic therapy (PDT), lung cancer, preoperative adjuvant therapy

はじめに

肺摘除術が必要な肺癌の腫瘍浸潤部位に対し、光線力学的治療(photodynamic therapy, 以下 PDT)を行い、肺葉切除が可能となった症例を経験したので報告する。

症 例

症 例：43歳，男性。

主 訴：血痰

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：1日30本，23年間。

現病歴：1994年4月頃より血痰が出現したため近医を受診し、胸部X線正面写真にて異常陰影を指摘され当院に紹介された。

検査所見：末梢血，生化学，血清，尿検査及

び各種腫瘍マーカーは正常であった。肺機能は%肺活量99.6%，1秒率98.5%であり，動脈血液ガスは pO_2 92.4 Torr, pCO_2 40.6 Torrであった。胸部X線正面写真 (Fig. 1a) では左肺門部の血管陰影に重なって径2 cm 大の腫瘤陰影を認めた。胸部 CT 検査では左上区支の狭窄 (Fig. 1b) ならびに葉気管支間リンパ節 (#11) の腫大を認めた。また気管支鏡検査では，左上区支入口部を狭窄する結節隆起型の腫瘍 (Fig. 2b) と左主気管支から左底幹入口部までの表層浸潤を疑わせる軽度の粘膜の発赤 (Fig. 2a) が認められた。腫瘍の生検より左上区支原発の扁平上皮癌と診断されたが左上下幹分岐部，左主気管支外側ならびに縦隔側の生検でも癌細胞が認められ，腫瘍の浸潤は左主気管支から左底幹にまで広範囲に及ぶと思われた。しかも肉眼所見で軽度の粘膜の発赤が左上下幹分岐より約2リング中枢側の左主気管支まで及んでおり，手術としては左肺摘除術が必要と考えられた。以上より本症例は左上区支原発の肺扁平上皮癌で，

Fig. 1 a: Chest X-ray on admission.
b: Chest CT scan on admission showing a low density area around the left upper division bronchus.

Fig. 2 a: Bronchofiberscopic findings before PDT. Arrows shows the superficial invasion in the left main bronchus.
b: Bronchofiberscopic findings before PDT showing a nodular tumor in the left upper division bronchus.

臨床病期は c-T1N1M0 stage II であった。

PDT: 腫瘍浸潤範囲の縮小を目的として, eximer dye laser とヘマトポルフィリン 誘導体 HpD (Photofrin, 2.0 mg/dl, 48 h 前 iv)

による PDT 計300 J/cm²を左主気管支の上下幹分岐より4リングの部位から, 腫瘍浸潤部を中心に2回に分けて施行した. PDT 終了3週後の気管支鏡所見では Fig. 3b に示す通り腫瘍

Fig. 3 a: Bronchofiberscopic findings 3 weeks after PDT showing swelling and redness of the bronchial mucosa due to PDT.
b: Bronchofiberscopic findings 3 weeks after PDT. The tumor was decreased in size.

は縮小し左上区支の狭窄は改善したが、表層浸潤が疑われる部位 (Fig. 3a) は、逆に PDT による気管支粘膜の発赤、腫脹が著明となり腫瘍浸潤範囲の判定が困難となった。しかし左上下幹分岐部ならびに左主気管支縦隔側からの生検像 (Fig. 4a) では腫瘍細胞は脱落し、炎症によると思われる結合組織の増生が軽度に見られるものの悪性所見は認めなかった。したがって左

下葉を温存しても根治性を保つことができると考え、PDT 終了後 4 週目の 1994 年 8 月 30 日に手術を施行した。

手術: 右第 5 肋骨床にて後側方開胸を行ったが腫瘍は触知せず、P0, D0, E0, PM(-)であった。左上幹周囲の PDT によると思われる炎症性癒着は軽度であったが、葉気管支間リンパ節 (#11) は肉眼的に転移を認めた。まず左

Fig. 4 a: Microscopic findings of transbronchial biopsy (HE, $\times 100$)
b: Microscopic findings of the resected specimen. Arrows shows carcinoma *in situ* at the orifice of the lingular bronchus. (HE, $\times 400$)

上下幹分岐より1リング末梢で左上幹を切断したところ、気管支断端には肉眼的に腫瘍を確認できず、術中迅速病理診断でも癌細胞を認めなかった。したがって左上葉スリーブ切除しなくとも根治性は保つことができると考え、そのまま左上葉切除及びリンパ節郭清(R₂)を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍は左上区支を原発とする中等度分化型扁平上皮癌で、左上区支で気管支壁を越える浸潤を認めたが、左上幹から舌区支にかけては Fig. 4b のような Carcinoma *in situ* の所見が見られた。郭清リンパ節のうち #2, #4, #7, #11 に転移を認め、病理病期は p-T2N2M0 stage III_A であった。また永久標本では、気管支断端に転移リンパ節を介した外膜側からの癌細胞の浸潤を認めた。

経過：術後4週目より CDDP+VDS による化学療法を行ってから気管支断端領域に放射線療法を施行。術後10カ月現在、外来にて経過観察中であるが、再発の徴候はない。

考 察

光線力学的治療(PDT)は腫瘍親和性光感受性物質を励起光線により活性化し、腫瘍細胞を壊死させる方法である¹⁾。この方法は1979年 Dougherty ら¹⁾によって乳癌皮膚転移巣に、1982年 Kato ら²⁾によって肺癌に臨床応用されて以来急速に発展してきた。

PDT の励起光線として用いるレーザーは、低出力で組織透過性が1 cm 以内のため、肺癌の治療では腫瘍浸潤が気管支壁内に留まる病変を対象としている。また他の治療法にくらべ合併症が少なく、高齢や低肺機能により手術適応外とされた中心型早期肺癌症例が一般的に PDT の最も良い適応と考えられている。

一方同時に PDT は、早期肺癌だけでなく進行肺癌の治療への応用も可能である。現在までに術前補助療法として PDT を施行し手術適応の拡大を図ったり³⁻⁵⁾、腫瘍閉塞気管支を開口させ換気を改善させる試み^{6,7)}等が報告されている。このうち Konaka ら⁵⁾の報告では主気管支、気管分岐部、気管に浸潤の及ぶ肺癌25例に対し

て術前療法として PDT を施行し、そのうち22例に手術適応の拡大、縮小手術が可能であったとしている。すなわち従来の術式では切除不能例を切除可能に、また肺摘除術が必要な症例を肺葉切除あるいはスリーブ肺葉切除に持ち込むことが可能であったとしている。

本症例の場合、気管支鏡所見から腫瘍浸潤範囲が左主気管支～底幹気管支までと広範囲であったが、先端部の気管支鏡所見が軽度の発赤のみであり気管支への表層浸潤が疑われると考えられたので、術前補助療法としての PDT の良い適応とみなし切除範囲の縮小を試みた。従来の術式では左肺摘除術が必要な症例と考えられたが、PDT 後の左主気管支と上下幹分岐部の生検ならびに術中の左上葉支気管支断端に癌細胞のないことを確認し、左上葉切除を施行した。

このように術前の PDT により縮小手術が可能となると、手術侵襲が軽減されることにより術後の Quality of life の改善が期待される。そしてさらに今後ますます増加が予想される高齢者や低肺機能の手術において術前の PDT は、術後合併症を減らせる可能性があり手術適応の拡大にもつながると考えられる。

また術前補助療法としては、化学療法と放射線療法は手術適応の拡大が期待できる⁸⁾ものの術中の癒着や縫合不全の可能性⁹⁾が指摘されている。それに対し PDT は組織への透過性が気管支壁内に限られるため、斉藤ら⁹⁾が指摘する通り手術への影響が少ない可能性がある。この意味で PDT は他の治療法に比べ術前療法として適していると考えられる。本症例においても術中気管支周囲の炎症による癒着は軽度で PDT の手術操作への影響は特に認められなかった。

次にこの治療法で一番問題となるのは術前 PDT によっても腫瘍が遺残し、術後に断端再発を起こすことである。小中ら⁴⁾は、術前 PDT を施行した気管、気管分岐部、主気管支浸潤肺癌14例中3例の切除断端に腫瘍遺残があり、1例に術後断端再発があったと報告している。本症例でもリンパ節を介した外膜側からの浸潤によるものであるが、結果的には切除断端に腫瘍

が遺残しており同部位に放射線療法を追加した。術中の気管支断端の迅速病理診断では癌細胞を認めなかったものの本症例は術前の CT にて葉間リンパ節 (#11) への転移も疑われており、外膜側からの断端への腫瘍浸潤の可能性は否定できなかった。したがって術中迅速病理診断の制約も考慮に入れると、本症例の術式は左上葉スリーブ切除が最適であったと考えられた。気管支鏡による腫瘍の深達度診断には限界があるため本症例のような試みの場合、術式の選択は慎重に行うべきと反省させられた。本症例は現在までのところ再発は認めていないが、気管支鏡による厳重なる経過観察が必要である。

以上の通り断端再発の問題等まだ検討する余地は残されているが、今後 PDT は進行肺癌の術前療法としても他の治療法とともに肺癌の集学的治療法の一環として貢献する事が期待される。

文 献

- 1) Dougherty TJ, Laurence G, Kaufman JH, et al: A Photoradiation in the treatment of recurrent breast carcinoma. J Natl Cancer

- Inst 62: 231-237, 1979.
- 2) Hayata Y, Kato H, Konaka C, et al: Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. Chest 81: 269-277, 1982.
- 3) Kato H, Konaka C, Ono J, et al: Preoperative laser photodynamic therapy in combination with operation in lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 90: 420-429, 1985.
- 4) 小中千守, 加藤治文, 河手典彦, 他: 気管支浸潤病巣の光線力学的治療による進行肺癌手術適応拡大の試み. 日外会誌 88: 1221-1224, 1987.
- 5) Konaka C, Okunaka T, Kato H: Combined use photodynamic therapy and surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1: 55-59, 1995.
- 6) 斉藤 誠, 魏 柏栄, 古川欣也, 他: PDT 後に右上葉スリーブ切除が可能となった肺扁平上皮癌の 1 例. 日胸外会誌 40: 140-143, 1992.
- 7) LoCicero J, Metzдорff M, Armgren C: Photodynamic therapy in the palliation of late stage obstructing non-small cell carcinoma. Chest 98: 97-100, 1990.
- 8) 坪田紀明, 吉村雅裕, 八田 健, 他: 原発性肺癌に対する術前療法の功罪. 日呼外会誌 5: 2-12, 1991.
- 9) 近藤大造, 今泉宗久, 小鹿猛郎, 他: 右管状上葉切除後に発生した有癭性膿胸の 1 治験例. 日胸外会誌 38: 93-98, 1990.

A case of squamous cell carcinoma of the lung treated by preoperative photodynamic therapy and consequential upper lobectomy

Haruhisa Hiyoshi, Yutaka Yamamoto, Haruhiko Nakamura, Hideo Kumasaka,
Tetsuya Okunaka, Chimori Konaka, Harubumi Kato

Department of Surgery, Tokyo Medical College, Tokyo, Japan

A 43-year-old male presented with bloody sputum. Bronchfiberscopic findings revealed a nodular tumor in the left upper division bronchus, which was diagnosed as squamous cell carcinoma by transbronchial biopsy. The tumor had superficial invasion to the left main bronchus and the basal bronchus. Pneumonectomy by conventional standards had been planned; but considering his quality of life, preoperative PDT was performed. Four weeks after PDT left upper lobectomy was done. The patient had a good postoperative course and is alive 10 months after surgery without any evidence of recurrence or residual disease.

This suggests that PDT as preoperative adjuvant therapy may contribute to the management of advanced lung cancer by reducing the amount of resection.