内視鏡下腔内照射による気管, 気管支腫瘍の治療法

小野 良祐, 平野 裕志

Bronchoscopic Brachytherapy in Roentgenologically Occult Cancer of the Trachea and Bronchus

Ryosuke Ono, M.D. and Hiroshi Hirano, M.D.

Department of Endoscopy, National Cancer Center Hospital, Tokyo

Bronchoscopic brachytherapy is a new technique presently being investigated for the treatment of cancer involving the tracheobronchial tree.

This paper reports on the potential application of bronchoscopic brachytherapy to the local treatment of cancer of the respiratory tract.

Bronchoscopic brachytherapy was performed on 8 patients with roentgenographically occult lung cancer after biopsies proved malignant lesions of the trachea and bronchus in each case. These patients came to the National Cancer Center Hospital during the period from September 1992 to December 1992.

Among these 8 cases of malignant lesions of the trachea and bronchus, 5 malignant lesions of the bronchus were diagnosed by bronchoscopic ultrasonography prior to the bronchoscopic brachytherapy, and these 5 patients have completed at least three courses of this therapy carried out by means of a videobronchoscope.

Among the 8 cases of malignant lesions of the trachea and bronchus, complete remission was obtained in 7 cases.

Of the 8 patients, the death of one patient was caused by amyotrophic lateral sclerosis, while the remaining 7 patients have survived for 13-15 months (14.1 months on average) to date, without showing recurrence or metastasis.

As for the complications involved in this treatment, only a light degree of excessive secretions was observed, and there was no abscess formation in any of the cases.

Key words : roentgenologically occult lung cancer, iridium-192 source, high-dose-rate bronchoscopic brachytherapy, video bronchoscopy, bronchoscopic ultrasonography

I. はじめに

早期肺癌の発見を目的とした集団検診で、略

国立がんセンター中央病院内視鏡部

別刷請求：〒104 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター中央病院内視鏡部

小野良祐

投稿受付：1994年4月18日

痰細胞診と胸部X線撮影が同時に行われるようになってから、通常のX線写真, computed tomography (CT) あるいは核医学などの検出方法では見出し得ない、いわゆる roentgenographically occult lung cancer の発見数が増加している。このような肺門部早期癌と考えられる症例は、しばしば多発癌を認める場合が多く、すでに肺葉切除が行われている症例も少な

くなく、呼吸機能温存のためにも内視鏡治療が第一に行われつつある¹⁾。

今回、われわれはビデオブロンコスコーピー^{2,3)}、超音波気管支鏡⁴⁾とマイクロセレクトロン高線量率照射装置⁵⁾を組み合わせた内視鏡放射線治療法を開発し、肺門部早期癌に応用したので、その臨床経験を報告する。

II. 対象および方法

1. 装 置

a) ビデオブロンコスコーピー (図1)

ビデオブロンコスコーピーはペンタックス社製である。CCD (charge coupled device) を気管支鏡の先端部に用いたビデオブロンコスコーピーである。CCD 型固体撮像板 (2.4×3.2 mm) を用いた光源制御型面順次方式で、画素数 (3.6×10⁴) を用いた。

先端外径6.3 mm, 生検チャンネル2.0 mm で、180度の先端彎曲を示し、先端硬性部が15 mm のビデオブロンコスコーピーを使用した。

b) 超音波気管支鏡

超音波診断装置はアロカ社製である。radial type のエコーシステム (図2) では、echo-camera SSD-550と超音波プローブは先端外径

図1 ビデオブロンコスコーピーとその先端部

図2 超音波診断装置
radial type のエコーカメラと超音波プローブ。

図3 超音波診断装置
convex type のエコーカメラと超音波プローブ。

図4 マイクロセレクトロンの遠隔操作式高線量率照射装置のシステム

2.0 mm で1.0 mm 角の単板振動子で、周波数が20 MHz で、軸水平方向に360度のエコー像が得られ、診断域は1～10 mm で、近接領域で良いエコー像が得られた。

convex type のエコーシステム (図3) echo-camera SSD-680 と超音波プローブは先端外径6.3 mm で、振動子は最大径5 mm で、周波数が7.5 MHz で、走査方向は軸平行方向に34度のエコー像が得られた。

c) マイクロセレクトロン高線量率照射装置 (図4)

マイクロセレクトロン高線量率照射装置は、気管支腔内用の高線量率のシミュレータソース内蔵の、リモートアフターローディングシステムである。放射線源は1.1 mm×5.5 mm 単体円柱状型で、最大放射能量は370 GBq (10 Ci) ^{192}Ir を使用している。

治療ユニット本体は放射線源貯蔵容器と線源移送部で構成される。

気管支用 applicator はフレキシブルなプラ

スチックで、外径は1.7 mm で18チャンネルのインデクサーが自動的に放射線源を1～18の applicator へ誘導する。

線量分布は、プログラムされた各 applicator 内での線源の到達位置ごとの治療時間の積によって決定される。

2. 対象

1992年9月より1992年12月までに国立がんセンター中央病院で経験した roentgenographically occult lung cancer のうち、手術の適応なしと判断され、かつ患者あるいは家族の了解の得られた8症例を対象とした。すべて男性で重喫煙者であった。年齢は67歳から81歳までで平均73.0歳であった。症例はすべて roentgenographically occult lung cancer で、その内訳は気管癌1例、肺門部早期癌7例であった。全例扁平上皮癌で、ビデオブロンコスコーピーの生検による組織診で確定診断がなされた。

内視鏡放射線治療を行う前に、患者は治療の性格をよく了解し、その旨を記した承諾書に署

図5 われわれが行っている内視鏡放射線治療のシステム

名した。手術ができない理由の内訳は、低肺機能が4人、心筋梗塞2人、重複癌2人であった。

3. 方 法

われわれが行っている内視鏡放射線治療はビデオブロンコスコーピー、超音波気管支鏡とマイクロセレクトロン高線量率照射装置を組み合わせた内視鏡治療法である。

ビデオブロンコスコーピー（図5）は、前投薬として硫酸アトロピンとモヒアトを投与し、2%キシロカインにて通常の気管支ファイバースコープと同様の局所麻酔を行い、病巣の部位診断と生検組織診を行った。

病巣が気管支壁にどの程度広がっているかを決める目的で、超音波気管支鏡診断が行われた。検査時のscan headと気管支鏡面との接触の位置は内視鏡TVモニターで確認した。

病変部が葉気管支までの太い気道に存在する場合にはconvex typeのプロープを用い、他方病変部が区域支以下の末梢の場合にはradial typeのプロープを用いて、病変の壁面に圧着さ

せて病巣が壁内に局限し、肺動脈に浸潤していないことを確認した。

次にビデオブロンコスコーピーと ^{192}Ir を使った遠隔操作式照射装置を組み合わせた内視鏡放射線治療を行った。ビデオブロンコスコーピーの生検チャンネルから気管支照射用カセータ（径5Fr）を内視鏡TVモニターを見ながら病巣まで挿入する。カセータにコネクターをつけ、照射室でコネクターを線源インデクサーに連結し、操作室で内視鏡TVモニターを見ながら照射する。照射範囲は、線源を固定した場合には線源の表面から半径1cmの円状範囲の照射が可能である。他方、線源を気管支の長軸方向に沿って1～5cm移動させることが可能であり、これにより1～5cmの範囲に半径1cmの円柱状範囲の照射が可能となる。

腫瘍の直軸方向の浸潤範囲の決定には、ビデオブロンコスコーピーの生検チャンネルからメジャーのついたカテーテルを挿入して測定する。腫瘍の深達性浸潤範囲の決定には超音波気管支

鏡で測定する。

◇照射の条件

①腫瘍の直軸方向の浸潤範囲が2 cm 以下で深達性浸潤範囲が気管, 気管支壁に局限している場合は, 週1回8 Gy を1.1 mm×5.5 mm の線源を腫瘍の表面に接着させ, 線源の表面から半径1 cm 円状範囲で照射し, 直軸方向2 cm 以内に円柱状範囲に照射し, 総照射量を50~60 Gy とした。

②腫瘍の直軸方向の浸潤範囲が5 cm 以下で深達性浸潤範囲が気管, 気管支壁に局限している場合は, 週1回10 Gy を1.1 mm×5.5 mm の線源を腫瘍の表面に接着させ, 線源の表面から半径1 cm 円状範囲で照射し, 直軸方向3 cm 以内に円柱状範囲に照射し, 総照射量を60 Gy とした。

超音波気管支鏡とビデオブロンコスコーピーの出現により, 治療計画が従来のX線診断と比べてより正確になった。

内視鏡下で線源を誘導するので, リアルタイムで照準を決め, ビデオで記録, 再生できる。そのため再現性が良く, 照射野も正確に決めることができ, 内視鏡 TV モニターを見ながら照射ができるので, 正常組織の障害が耐えられる限度内で, 腫瘍に十分な線量を与えられる。

マイクロセレクトロン高線量率の遠隔操作式照射装置の出現により, 数分以内の照射ですむので患者の負担も軽く, 外来通院治療が可能となり, また, 術者や介助者の放射線被曝もなくなった。

III. 追跡および結果の解析

患者全員が頻回の内視鏡検査を含む嚴重な監視の必要がある。治療後数日以内は浸出反応が起こるので, 全例内視鏡放射線治療後7日以内に1~2回の気管支ファイバースコープによる気管支内腔のトイレットを毎回の治療ごとに行い, 浸出物を除去した。

毎回の治療後早期に見られる浮腫と浸出反応が軽減し, 病巣がよく観察できる状態で写真撮影を行ったり, 生検で治療効果が判定できるのは, 最終の治療終了後2~3週間かかる。

腫瘍の反応と大きさを観察するために内視鏡検査のたびに写真を撮った。また, 毎回組織の

変化をみるために内視鏡検査によるブラシと生検をして標本を得た。

結果の分析は内視鏡放射線治療3~4週間後に以下の定義によった。

腫瘍および浸潤が内視鏡的に認められず, ブラシと生検標本で腫瘍を見いだせず, かつ, その期間が4週間以上あるものを著効 complete response (CR) とし, CR 以外を有効 partial response (PR) とした。

IV. 成 績

1992年9月より1992年12月まで, 内視鏡下腔内照射が行われたのは8例であった(表1)。

腫瘍の深達度は超音波気管支鏡で測定した結果, 6例が気管支壁内に低エコー像が認められ, 壁内腫瘍と診断したが, 残りの2例は超音波プローブが挿入できず, エコー診断ができなかった。

腫瘍の長軸方向の浸潤範囲は電子内視鏡で測定した結果, 5例は2 cm 以下で, 3例は5 cm 以下であった。

治療効果は8例のうちcase3を残して, すべて著効であった。著効をみた7例はすべて扁平上皮癌である。

8例すべての癌病巣はある程度内方増殖性で, 気管や気管支の正常な管腔に突出して狭窄している。

著効であった7例はすべて総照射量は50~60 Gy であった。

Case3は筋萎縮性側索硬化症を合併した左B⁶発生の2 cm 以上の表層浸潤を呈した扁平上皮癌で, 超音波気管支鏡所見では気管支壁内に局限し, 肺門部早期癌と考えた。これに1回の照射量を8 Gy, 計5回, 総照射量40 Gy が照射された直後に, 筋萎縮性側索硬化症による呼吸麻痺で死亡し, この患者に病理解剖が行われ, 切除標本による病理組織学的には壁内に癌細胞がまったく認められない部分が大部分であるが, 一部にviableな癌細胞が残っていた。以上の癌はいずれも胸部X線写真とCTでは発見できなかった。

7例は13~15カ月(平均14.1カ月)間, 再発も転移もなく生存中である。

残る1例は, 内視鏡放射線治療中, 他病死で

表1 内視鏡放射線治療による8例の臨床データ

Case	Sex	Age (yr)	Location of tumor	Histological type	Ultrasonographic finding	Dose (Gy)	Total dose	Tumor response	Survival month	Current status
1	♂	81	RB ⁶	SCE	A mixed pattern of a low echo image of the intrabronchial tumor	8	56	CR	15	Alive ; no local recurrence
2	♂	73	RB ³	SCE	No abnormal findings	8	56	CR	15	Alive ; no local recurrence
3	♂	79	LB ⁶	SCE	A mixed pattern of a low echo image of the intrabronchial tumor	8	40		0	Dead (amyotrophic lateral sclerosis) ; during brachytherapy
4	♂	69	RB ¹⁰	SCE	A mixed pattern of a low echo image of the intrabronchial tumor	8	56	CR	15	Alive : no local recurrence
5	♂	71	LB ⁸	SCE	A mixed pattern of a low echo image of the intrabronchial tumor	8	56	CR	14	Alive : no local recurrence
6	♂	71	RB ⁶	SCE	A mixed pattern of a low echo image of the intrabronchial tumor	10	60	CR	14	Alive : no local recurrence
7	♂	67	Trachea	SCE	A mixed pattern of a low echo image of the intratracheo- tumor	10	60	CR	13	Alive : no local recurrence
8	♂	73	RB ³	SCE	No abnormal findings	10	60	CR	13	Alive : no local recurrence

RB⁶, superior segment of right lower lobe ; RB³, anterior segment of right upper lobe ; LB⁶, superior segment of left lower lobe ; RB¹⁰, posterior basal segment of right lower lobe ; LB⁸, anterior basal segment of left lower lobe ; Gy, Gray ; CR, complete response ; SCE, squamous cell epitheliomas (squamous cell carcinoma).

あった。

V. 合併症

8例の患者全例に浮腫と気管支分泌過多が起こった。そのうち6例に内視鏡放射線照射後に浸出物である壊死塊が形成された。8例のうち3例に発熱がみられたが、抗生物質で軽快した。

照射後7日以内に気管支ファイバースコープでトイレットを行い、壊死塊の除去を行っている。カンジタ症や膿瘍の形成などは認められなかった。壊死腫瘍からの出血もなく、出血による死亡も経験していない。

VI. 考察

内視鏡放射線治療は肺癌患者にとって魅力のある治療法である。というのは、外科切除のためにリスクが大きい場合とか、心肺機能低下のため開胸できない症例を対象にした場合、また roentgenographically occult lung cancer は同時性あるいは異時性にしばしば重複癌が発生するという経験的事実がある⁶⁾。また、病変の好発部位がビデオブロンコスコーピーでアプローチするという局所解剖学的な有利性も、内視鏡放射線治療法の実現の可能性を高める。

ハイリスクグループに集中的な検診を行うことによって、多くの早期癌が見つかるようになり、断片的に早期癌の実体が明らかになりつつある。現時点では早期癌の治療は肺門部早期癌では肺切除であり、臨床研究として hematoporphyrin derivative (HpD) と、レーザーのいわゆる光線力学治療法があるが、不十分である^{7,8)}。

光線力学治療法による内視鏡治療法の根治性を規制するものは、気管支壁腫瘍浸潤の深達度診断である。

ビデオブロンコスコーピーの出現で、上皮内癌および早期癌の浸潤範囲と深達性変化の推定まで術前診断ができるようになってきた。

さらに、超音波気管支鏡を用いて気道内面より粘膜下病変を診断する技術を有した結果、内視鏡放射線治療法の成績が良かったと考える。

1921年に初めて気管支鏡を用いた腔内照射が報告⁹⁾され、1979年に Hilaris は豊富な経験を経験を報告し¹⁰⁾、その中で、彼らの方法は硬性気管支鏡を用いているため操作に限界があること、また、永続的に線源を implantation する方法であったため、線源が胸腔内に脱落したり、咳嗽などによる線源の移動、浮腫や出血などの合併症が見られたことを報告している。

高線量率の腔内照射は、硬性かまたは軟性気管支鏡によるにしろ、⁶⁰Co か ¹⁹²Ir を用いて実行可能になり¹¹⁾、Seagren¹²⁾ は気道狭窄例の症状の緩和に良い方法と報告し、Schray ら¹³⁾ は同様な症例に ND:YAG レーザーとの併用がよいと報告している。

われわれの症例はすべて気管、気管支壁内に局限している早期癌で、効果は良好であるが、治療経過が短いので予後を評価するのは十分ではない。

高エネルギー X 線外照射治療で、肺門部発生の上皮癌の原発巣を治癒せしめるにはいかなる部位に残りやすいか、あるいはいかなる部位から再増殖を示しているかを知る必要がある。そこで、肺門部扁平上皮癌の術前照射例で、癌細胞が生き残っていた部位を国立がんセンター分類 (大星・下里) による IIb 以上の著効の病理組織学的検討結果をみると、気管支内腔面あるいは、気管支周囲の硬い結合組織内に腫瘍細胞

が残存していた¹⁴⁾。

気管支内腔面に腫瘍細胞が残存しやすいという事実に関して、気管支内腔面が気管支動脈にとって位置的に最も末梢にあることが、腫瘍の遺残および増殖の場となる。いずれにしても気管支内腔面の血流動態からながめて、anoxic な領域と考える。すなわち、放射線の細胞障害に及ぼす酸素効果という点では、これらの部位にある腫瘍細胞は当然放射線に抵抗を示すことが考えられる¹⁵⁾。

内視鏡放射線治療は気道内面より 10 mm の深さまで十分照射が行えるので、気管支内腔面および気管支外膜を越える浸潤癌に対しても効果を発揮する能力をもつ治療法である。

気管支壁外および血管壁に浸潤している肺門部進行癌に、高エネルギー X 線外照射が 50 Gy 以上照射されると、血管壁の壊死による出血が多くなる。

光線力学治療法でも、加藤ら¹⁶⁾ は出血による死亡症例を報告しており、また Cortese ら¹⁷⁾ も同様に出血による死亡した症例を報告している。

われわれの内視鏡放射線治療症例で、出血による死亡がなかったのは、超音波気管支鏡診断で血管壁に浸潤していない、気管支壁に局限している癌を対照としたからと考える。

内視鏡放射線治療中に起こる浮腫と分泌過多および壊死物質は、気管支閉塞を一時的に悪化させることが考えられるので、われわれは内腔照射ごとに照射後第 1 日目と第 2 日目に 1~2 回の気管支ファイバースコープでのトイレットを施行したので、気管支閉塞症状が悪化した症例はなかった。

VII. おわりに

気管支鏡的に粘膜下病変を気道内面より正確に把握できる超音波診断技術が改良され、これを組み入れた内視鏡放射線治療法は、肺門部早期癌の局所治療として確立されるであろう。

文 献

- 1) Hayata, Y., Kato, H., Konaka, C., et al.: Hematoporphyrin derivative and photoradiation for tumor localization and treatment of lung cancer. In: Lung Cancer 1982 (Ishikawa,

- S., Hayata, Y., and Suemasu, K., eds.), International Congress Series No. 569, pp. 55-72, Excerpta Medica, Amsterdam, 1982.
- 2) Ono, R., Edell, E.S., and Ikeda, S.: Newly developed bronchoscope. In: Recent Advances in Bronchoesophagology (Inouye, T., Fukuda, H., Sato, T., Hinohara, T., eds.), pp. 49-53, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1990.
- 3) 小野良祐: ビデオ気管支スコープの開発: 肺癌の電子スコープ診断, pp. 11-21, 中外医学社, 東京, 1992.
- 4) Ono, R., Suemasu, K., and Matsunaka, T.: Bronchoscopic ultrasonography for diagnosis of lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 23: 34-40, 1993.
- 5) Speiser, B., and Spratling, L.: Comparison of intermediate versus high dose rate remote afterloading brachytherapy in the control of endobronchial carcinoma. In: *Brachytherapy 2* (Mould, R.F., ed.), pp. 469-480, Nucletron, Leersum, 1989.
- 6) 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.*, 59: 453-466, 1984.
- 7) Hayata, Y., Kato, H., Konaka, C., et al.: Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest*, 81: 269-277, 1982.
- 8) Ono, R., Ikeda, S., and Suemasu, K.: Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree. *Cancer*, 69: 1696-1701, 1992.
- 9) Pool, J.L.: Bronchoscopy in the treatment of lung cancer. *Am. J. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 70: 1172-1178, 1961.
- 10) Hilaris, B.S., Martini, N., and Loumanen, R. K.: Endobronchial interstitial implantation. *Clin. Bull.*, 9: 17-20, 1979.
- 11) Mendiando, O.A., Dillon, M., and Beach, L. J.: Endobronchial brachytherapy in the treatment of recurrent bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9: 579-582, 1983.
- 12) Seagren, S.L., Harrell, J.H., and Horn, R.A.: High dose rate intraluminal irradiation in recurrent endobronchial carcinoma. *Chest*, 88: 810-814, 1985.
- 13) Schray, M.F., McDougall, J.C., Martinez, A., et al.: Management of malignant airway obstruction: Clinical and dosimetric considerations using an iridium-192 afterloading technique in conjunction with the neodymium-YAG laser. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 11: 403-409, 1985.
- 14) 下里幸雄: 病理学的にみた癌の放射線治療—特に肺ならびに食道の扁平上皮癌について—。癌の臨床, 15: 261-265, 1969.
- 15) 小野良祐, 池田茂人: ヘマトポルフィリン誘導体光療法による肺門部早期癌の治療法。日癌治療会誌, 21: 60-67, 1986.
- 16) Kato, H., Konaka, C., Ono, J., et al.: Reduction of extent of resection by hematoporphyrin derivative—Laser photoradiation therapy in lung cancer. In: *Book of Abstracts, The 3rd World Conference on Lung Cancer*, p. 94, Tokyo, Japan, 1982.
- 17) Cortese, D.A., and Kinsey, J.H.: Hematoporphyrin derivative phototherapy for local treatment of cancer of the tracheobronchial tree. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 91: 652-655, 1982.