

## The 28th Lung Cancer Workshop

### 気管支鏡診断

#### —自家蛍光気管支鏡を中心に—

大平達夫<sup>1</sup>・池田徳彦<sup>1</sup>

### Diagnosis by Bronchoscopy —Focusing on Autofluorescence Bronchoscopy—

Tatsuo Ohira<sup>1</sup>; Norihiko Ikeda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Tokyo Medical University, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** As endoscopic treatment is extensively employed to treat central type early-stage lung cancers, the ability to detect such lesions is becoming more important. However, diagnosing flat type lesions using conventional bronchoscopy is difficult in cases involving subtle mucosal changes. Therefore, improving the rate of detection of intraepithelial lesions is clinically desirable. **Methods.** The clinical usefulness of autofluorescence bronchoscopy (AFB) was evaluated by reviewing previous reports and the authors' experience. **Results.** There were no significant differences in the sensitivity of detecting invasive cancers between conventional bronchoscopy and AFB. However, AFB demonstrated higher sensitivity in cases of early cancer and atypical squamous cell lesions, which may contribute to improving the diagnosis. Mucosal invasion was clearly observed on AFB, which may provide useful support for endoscopic treatment. **Conclusions.** The combined use of conventional bronchoscopy and AFB is recommended for diagnosing and treating central type early-stage lung cancer.

(JLCC. 2014;54:831-834)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Autofluorescence bronchoscopy, Central type early-stage lung cancer, Atypical squamous cell

**要旨** — **目的.** 中心型早期肺癌の多くに気管支鏡的治療が適応されるようになり、その診断が一層重要になってきた。しかし平坦型の症例で粘膜の変化が軽微な場合は、通常の気管支鏡で発見が困難なことが多い。これらの病変をより早期に診断することが臨床的に望まれている。**方法.** 自家蛍光気管支鏡 (AFB) の気管支早期病変に対する臨床上的有用性を、過去に報告された研究と自験例を用いて評価した。**結果.** 中心型肺癌のうち、進行癌に対しては通常の気管支鏡と AFB では感度の差がな

いと考えられる。一方、早期癌および異型扁平上皮などの病変に関しては、AFB は高い感度を示し、診断率の向上に寄与すると認識される。同時に病変の粘膜浸潤範囲の把握も容易であり、気管支鏡的治療の際の支援になることが示唆された。**結論.** 中心型肺癌の診断と治療に際しては、通常の気管支鏡に AFB を併用することが有用である。

**索引用語** — 肺癌, 自家蛍光気管支鏡, 中心型早期肺癌, 異型扁平上皮

#### 1) はじめに

軟性気管支鏡の発達は、画像の改良とともに細径化や写真撮影、生検などの機能を向上させることを通して達成されてきた。機器が進歩することにより関連する肺癌

診断のレベルも向上したが、特に中心型肺癌の正確な評価が可能となり、その臨床病理学的な解析も多施設でなされるようになった。中心型早期肺癌の診断と治療の研究成果もその一部であり、日本はこの領域で多くの知見を世界に発信した。

<sup>1</sup>東京医科大学呼吸器・甲状腺外科学分野。

**Table 1.** Representative Reports of the Autofluorescence Diagnosis of IEL (Modified Based on Data Obtained from References 4 and 6)

Author	Number of IEL	Sensitivity (WLB) %	Sensitivity (AFB) %	Sensitivity (WLB + AFB) %
Lam	102	9	56	NA
Hirsch	32	18	73	79
Edell	41	10	NA	44
Chiyo	26	62	85	NA
Ikedo	48	65	90	NA

IEL: intraepithelial lesion (moderate and severe dysplasia, carcinoma *in situ*), WLB: white light bronchoscopy, AFB: autofluorescence bronchoscopy.

肺癌取扱い規約第7版では、中心型早期肺癌の内視鏡所見は平坦型、結節型、早期ポリープ型に分類されている。<sup>1</sup> 隆起している病変は早期であっても発見は比較的容易であるが、平坦型、すなわち表層性の病変は粘膜の異常所見は軽微であり、通常の気管支鏡では発見に難渋することがある。また、前癌病変とされる異型扁平上皮の粘膜変化はより軽微であり、診断は一層困難である。通常の検査に加え、自家蛍光気管支鏡 (autofluorescence bronchoscopy: AFB) などの強調画像診断を用いることにより、これらの粘膜の変化が客観的に認識可能となってきた。<sup>2,5</sup>

中心型肺癌は早期の段階で発見し、内視鏡的治療で根治させるのが理想的である。AFBにより腫瘍の粘膜上の浸潤範囲を客観的に把握しうるため、的確な治療法の決定や内視鏡治療の際の支援にも有用であると認識されている。<sup>4,6</sup>

## 2) 自家蛍光診断の原理

気管支の病変を発見する方法として、正常組織との自家蛍光強度の差を利用するものである。正常組織と癌組織では組織構築が異なることや、蛍光を発する内因性物質の含有量が異なる。適切な波長の光を照射すれば自家蛍光強度に差が生じる現象を診断に利用したものである。すなわち生体組織に含まれる各種成分は特定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) を発するが、この大部分は粘膜下層に存在する collagen などの細胞外基質や flavin-adenine dinucleotide (FAD), nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADP) などの蛍光物質に由来すると言われている。特に青色波長領域の励起光を気管支の正常部に照射すると緑色波長領域の自家蛍光が発生するが、癌病巣ではこの自家蛍光の強度は極端に低下している。これは癌組織での代謝亢進による内因性蛍光物質の消費や病変部における粘膜組織の肥厚による細胞外基質からの自家蛍光の減弱、血流増加 (ヘモグロビン) による自家蛍光の吸収などによる。<sup>2,3</sup>

## 3) 気管支病変の診断

種々の臨床研究の報告では、異型扁平上皮と早期癌に対する感度は、通常の気管支鏡単独では0~85%で、AFBを併用した場合は43~100%であったとされる。<sup>6</sup> Table 1に代表的な臨床研究の成績を示す。国際的な多施設共同臨床研究では通常気管支鏡+AFBの中等度化生以上の病変 (中等度、高度化生、早期癌、進行癌) に対する相対感度 (コントロール: 気管支鏡単独) は1.50 (95%CI 1.26~1.89) であった。対象を上皮内病変 (中等度、高度化生、早期癌)に限ると、相対感度は4.29 (95%CI 2.00~16.0) と上昇した。<sup>7</sup> また、21の臨床研究のメタアナリシスの報告によれば、進行癌に対する感度は気管支鏡単独で89%、AFBとの併用では95%と有意なものではなかった。異型扁平上皮と早期癌に対する感度は、気管支鏡単独では43%、AFB併用で85%と後者で有意に優れており、相対感度は2.04倍となった。<sup>8</sup> 本邦でも喀痰細胞診で異常がある場合の病変の局在診断にも有用であることが報告されているが、<sup>9,10</sup> AFBの上皮内病変に対する感度が良好であることを反映したのとなっている。逆に特異度はAFBを併用することにより低下することも指摘されており、これは炎症で血流が増加したり、粘膜が肥厚しているとAFBでは“異常”として認識されることがあるためである。<sup>11</sup> 腫瘍のみを特異的に診断するのは困難であることは日常でも経験されるであろう。しかし偽陰性となった炎症性病変に関しては前癌病変と同様な遺伝子異常を認めたという研究結果もあり、<sup>12</sup> 今後の研究成果が待たれる。

AFBは特別な前処置も必要とせず検査時間の延長も数分程度であり、従来の白色光気管支鏡では発見困難な早期病変の感度に優れており、日常の気管支鏡検査の質の向上に有益であると考えられる。一方で進行癌の発見に益することは少ないこと、偽陽性が多いという性質を認識して使用すべきである。

#### 4) 内視鏡的治療の支援

気管支の中心型肺癌は重度喫煙者に発生することが多く、患者の大半は閉塞性呼吸障害や心疾患を併発しており、低侵襲な治療のみしか行えないことも多い。中心型早期肺癌は内視鏡的レーザー治療により完治する症例も多く、このような病変であるかを正確に診断する必要がある。すなわち、気管支粘膜上の浸潤範囲（広がり）と気管支壁の深達度（深さ）を正確に評価することが、病変の評価とともに治療方針を決定する最重要な因子である。<sup>4</sup> 通常の内視鏡所見から粘膜上の浸潤範囲を診断することは技術とともに経験に頼る部分も大きいとされる。すなわち、病変の長径は深達度とも相関があり、長径が増すと従い気管支壁への進展が進むと報告されている。<sup>13,14</sup> たとえば平坦型で浸潤範囲が1 cm以下の症例は上皮内癌である可能性がきわめて高いため、内視鏡治療の良好な適応であることが肺癌の切除例を用いた研究で証明されている。<sup>13</sup> 通常気管支鏡診断に加えAFBを併用することにより、粘膜上の腫瘍の長径や浸潤範囲の正確な評価を行え、的確な治療選択を支援することが可能となる。一方、光線力学的治療（photodynamic therapy: PDT）で用いる治療用レーザー光の透過性は気管支軟骨の内層までであり、それ以上に浸潤する症例は根治困難ということになる。したがって中心型肺癌病変の治療法の決定のためには、AFBによる気管支粘膜の浸潤とともに、深達度評価としてラジアル走査式超音波気管支鏡検査（endobronchial ultrasound: EBUS）を併用し、病変の深さも正確に把握することで適切な治療を選択しうる。<sup>15-17</sup> PDTの治療成績が近年向上している<sup>18-20</sup>のも新しい世代の腫瘍親和性物質の利用とともに、診断法の向上により症例の選別とレーザー照射範囲の把握が進化したことによる部分も大と考えている。特にSAFE3000でPDT治療直前に病変を観察すると、あらかじめ投与しておいた腫瘍親和性物質に特有な赤色蛍光が腫瘍から発するのが観察でき、治療すべき範囲が客観的に把握できる。<sup>4</sup> レーザー照射と腫瘍親和性物質は化学反応を起こすため、術前に観察された赤色蛍光は術後は観察されなくなるが、これは治療に必要な量のレーザー照射が行われ、十分な化学反応が起きた証拠でもある。もし赤色蛍光が観察される部位が残存するならば、同部位へのレーザーの追加照射が必要である。

#### 5) 結 語

AFBは気管支病変の早期発見、進行度の評価、治療範囲の決定などの点で日常診療に普及している。炎症を偽陽性としやすい傾向はあるものの、特別な前処置は必要とせず、臨床上の有益性には異論がないと思われる。高

度喫煙者や肺気腫など発癌危険度が高い症例に対しては、日常検査として導入することも可能であろう。

中心型肺癌は、早期の段階で発見できればPDTをはじめとする内視鏡的治療により完治することが期待できる。<sup>18-20</sup> AFBを併用することにより早期発見、診断、治療法決定、経過観察などあらゆる面で通常気管支鏡単独の診療成績を凌ぐことが期待しうる。現時点では、気管支病変に対してはAFB、EBUSなどを用いて進展範囲や気管支壁の浸潤の程度など、包括的、客観的な診断を行うことが推奨される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

#### REFERENCES

1. 日本肺癌学会. 肺癌取扱い規約. 第7版. 金原出版; 2010.
2. Lam S, MacAulay C, Hung J, LeRiche J, Profio AE, Palcic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:1035-1040.
3. Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, Rusch V, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest.* 1998;113:696-702.
4. Ikeda N, Hayashi A, Iwasaki K, Honda H, Tsuboi M, Usuda J, et al. Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;56:295-302.
5. Ikeda N, Honda H, Hayashi A, Usuda J, Kato Y, Tsuboi M, et al. Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer.* 2006;52:21-27.
6. Wisnivesky JP, Yung RC, Mathur PN, Zulueta JJ. Diagnosis and treatment of bronchial intraepithelial neoplasia and early lung cancer of the central airways. *Chest.* 2013; 143(Suppl):e263S-e277S.
7. Edell E, Lam S, Pass H, Miller YE, Sutudja T, Kennedy T, et al. Detection and localization of intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma using fluorescence-reflectance bronchoscopy: an international, multicenter clinical trial. *J Thorac Oncol.* 2009;4:49-54.
8. Sun J, Garfield DH, Lam B, Yan J, Gu A, Shen J, et al. The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2011; 6:1336-1344.
9. Shibuya K, Fujisawa T, Hoshino H, Baba M, Saitoh Y, Iizasa T, 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.
10. Sato M, Sakurada A, Sagawa M, Minowa M, Takahashi H, Oyaizu T, et al. Diagnostic results before and after introduction of autofluorescence bronchoscopy in patients suspected of having lung cancer detected by sputum cy-

- tology in lung cancer mass screening. *Lung Cancer*. 2001; 32:247-253.
11. Ikeda N, Hiyoshi T, Kakihana M, Honda H, Kato Y, Okunaka T, et al. Histopathological evaluation of fluorescence bronchoscopy using resected lungs in cases of lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;41:303-309.
  12. Helfritzsch H, Junker K, Bartel M, Scheele J. Differentiation of positive autofluorescence bronchoscopy findings by comparative genomic hybridization. *Oncol Rep*. 2002;9: 697-701.
  13. Akaogi E, Ogawa I, Mitsui K, Onizuka M, Ishikawa S, Yamamoto T, et al. Endoscopic criteria of early squamous cell carcinoma of the bronchus. *Cancer*. 1994; 74:3113-3117.
  14. Konaka C, Hirano T, Kato H, Furuse K, Takada M, Saito Y, et al. Comparison of endoscopic features of early-stage squamous cell lung cancer and histological findings. *Br J Cancer*. 1999;80:1435-1439.
  15. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T, Inai K, Dohi K. Assessment of usefulness of endobronchial ultrasonography in determination of depth of tracheobronchial tumor invasion. *Chest*. 1999;115:1500-1506.
  16. Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, Iwamoto Y, Kanoh K, Kohno N. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:832-837.
  17. Herth F, Becker HD, LoCicero J 3rd, Ernst A. Endobronchial ultrasound in therapeutic bronchoscopy. *Eur Respir J*. 2002;20:118-121.
  18. Kato H, Furukawa K, Sato M, Okunaka T, Kusunoki Y, Kawahara M, et al. Phase II clinical study of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorine e6 and diode laser for early superficial squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2003;42:103-111.
  19. Usuda J, Ichinose S, Ishizumi T, Hayashi H, Ohtani K, Maehara S, et al. Outcome of photodynamic therapy using NPe6 for bronchogenic carcinomas in central airways >1.0 cm in diameter. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2198-2204.
  20. Ikeda N, Usuda J, Kato H, Ishizumi T, Ichinose S, Otani K, et al. New aspects of photodynamic therapy for central type early stage lung cancer. *Lasers Surg Med*. 2011; 43:749-754.