

●原 著

呼吸器・縦隔疾患診断における超音波気管支鏡ガイド下針生検の有用性

南 大輔^a 瀧川奈義夫^b 堀田 勝幸^a 村上 斗司^a 市原 英基^a
 田中 寿明^a 久本 晃子^a 谷本 安^a 谷本 光音^a 木浦 勝行^a

要旨：2009年5月から2010年12月までに、肺門・縦隔リンパ節腫大症例の診断において超音波気管支鏡ガイド下針生検（endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration：EBUS-TBNA）を施行した40症例について、診断、リンパ節部位・サイズ、穿刺回数、合併症について検討した。EBUS-TBNAで診断されたのは26例（肺腺癌9例、肺扁平上皮癌4例、肺小細胞癌4例、分類不能肺癌3例、悪性胸膜中皮腫1例、悪性リンパ腫1例、サルコイドーシス3例、結核性リンパ節炎1例：感度74.2%、特異度100%）であった。肺腺癌2例において上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）遺伝子変異が検出された。40症例44個のリンパ節に穿刺が行われ、長径中央値22mm（範囲10～60mm）、穿刺回数中央値2回（範囲1～5回）であった。合併症は血痰5例、発熱5例のみであった。EBUS-TBNAは肺癌診断のみでなく、悪性胸膜中皮腫、悪性リンパ腫、サルコイドーシス、抗酸菌感染症の診断に対しても有用であると考えられた。

キーワード：超音波気管支鏡ガイド下針生検、上皮成長因子受容体遺伝子変異、悪性胸膜中皮腫、悪性リンパ腫、結核性リンパ節炎。

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration,
 Epidermal growth factor receptor gene mutation, Malignant mesothelioma,
 Malignant lymphoma, Tuberculosis lymphadenopathy

緒 言

コンベックス走査式超音波気管支鏡ガイド下針生検（endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration：EBUS-TBNA）は、肺癌症例において低侵襲ながら高精度に肺門部原発病変・リンパ節転移診断を可能とした¹⁾。従来は縦隔鏡で行っていた気管・気管支周囲病変に対する質的診断を、局所麻酔下に経気管支的に行うことができ、世界的にも急速に普及している²⁾。我々の経験した肺門・縦隔リンパ節腫大を伴う診断未確定症例におけるEBUS-TBNAの有用性を検討した。

研究対象と方法

2009年5月から2010年12月までの40症例について診断率、リンパ節部位・サイズ（長径）、穿刺回数、合

併症について検討した。

成 績

EBUS-TBNAで診断されたのは26例（肺腺癌9例、肺扁平上皮癌4例、肺小細胞癌4例、分類不能肺癌3例、悪性胸膜中皮腫1例、悪性リンパ腫1例、サルコイドーシス3例、結核性リンパ節炎1例：感度74.2%、特異度100%）であった。EBUS-TBNAで診断に至らなかった14例中9例（CTガイド下肺生検3例、外科的切除3例、経気管支肺生検1例、縦隔鏡による生検1例、脳転移巣切除1例）は組織診断が可能であったが、5例は組織診断に至らず臨床診断とした（非特異的リンパ節腫大2例、サルコイドーシス1例、非定型抗酸菌症1例、肺膿瘍1例）。EBUS-TBNAにおいて得られた検体は多少の凝血塊を含むものの、診断に十分な検体であった。epidermal growth factor receptor（EGFR）遺伝子変異の検出を肺腺癌2例で試み、2例とも活性型遺伝子変異を認めた。悪性胸膜中皮腫は免疫染色（サイトケラチン（cytokeratin）AEL/3陽性、ビメンチン（vimentin）陽性、カルレチニン（calretinin）およびWilms tumor 1蛋白質（WT1）が一部陽性、癌胎児抗原（carcinoembryonic antigen：CEA）陰性）を追加し確定診断が得られた（Fig. 1）。

連絡先：南 大輔

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

^a岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科

^b川崎医科大学附属川崎病院総合内科学4

(E-mail: d-minami@bj8.so-net.ne.jp)

(Received 30 Jun 2011/Accepted 18 Oct 2011)

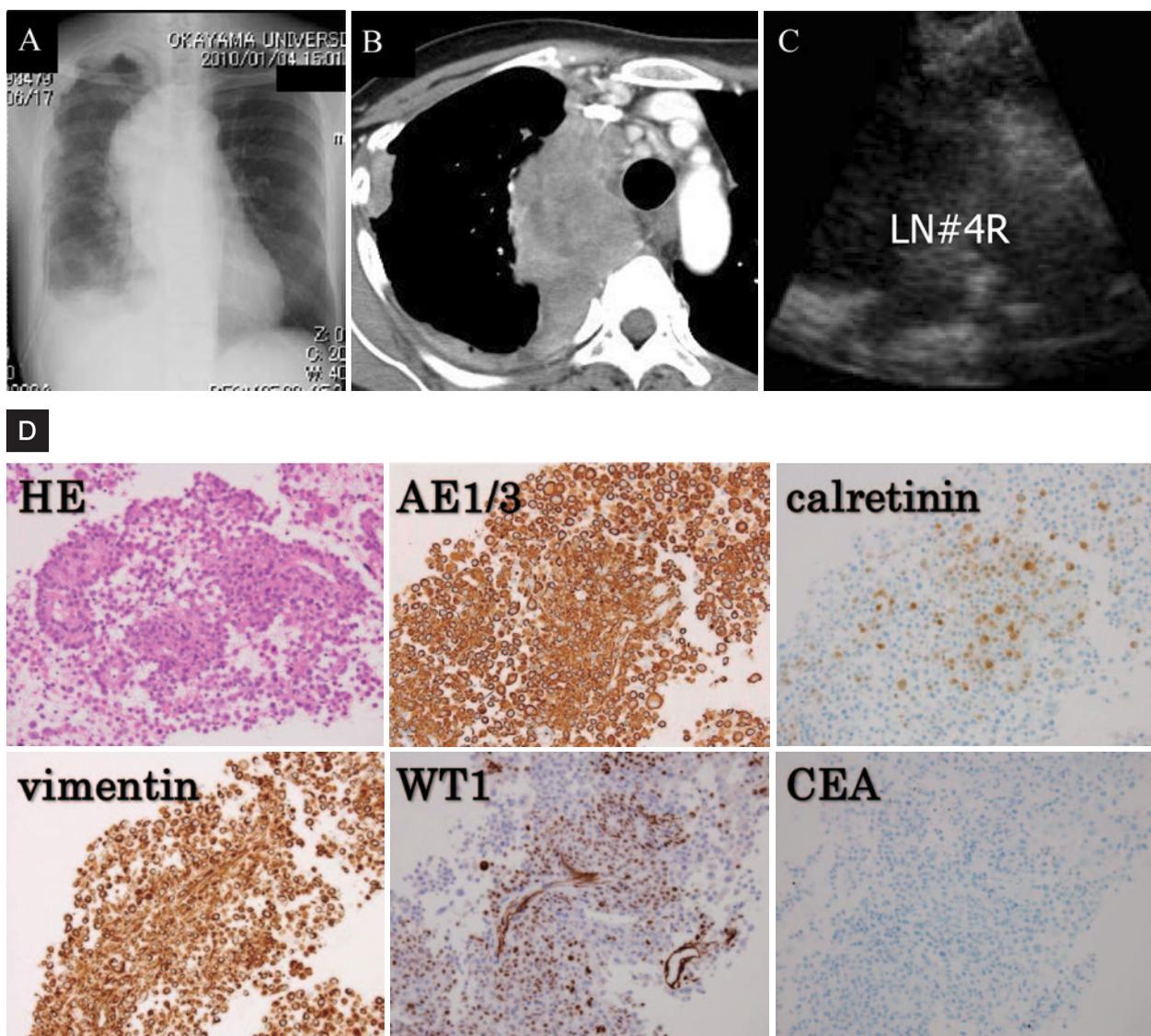


Fig. 1 (A) A chest X-ray film shows right hilar lymphadenopathy, pleural thickness, and effusion. (B) Chest computed tomography reveals mediastinal right hilar lymphadenopathy and pleural thickness. (C) An endobronchial ultrasound shows a lymph node (#4R). (D) Pathological specimens show that malignant epithelioid cells admixed with inflammatory cells (hematoxylin-eosin (HE) staining), positive staining of vimentin, cytokeratin AE1/3, calretinin and WT1, and negative staining of carcinoembryonic antigen ($\times 100$).

結核性リンパ節炎では乾酪性壊死組織、類上皮細胞が採取され (Fig. 2), 穿刺針の洗浄液から *Mycobacterium tuberculosis* が検出された。40 例中 12 例は肺野病変を認めたため、肺門・縦隔リンパ節に対する EBUS-TBNA と同時に経気管支肺生検を行った。12 例中 3 例 (25%) では肺野病変に対してアプローチ困難であり、EBUS-TBNA の検体で確定診断が得られた。40 症例 44 個のリンパ節 (#4R: 16 個, #4L: 2 個, #7: 20 個, #10: 2 個, #11: 4 個) に穿刺が行われた。長径中央値は 22mm (範囲 10~60mm) であり、穿刺回数は 1 回 12 例, 2 回 16 例, 3 回 10 例, 5 回 2 例であった。穿刺回数による正診率は

1 回 50%, 2 回 68.8%, 3 回 70%, および 5 回では 100% であり、穿刺回数が多いほど向上する傾向にあった。合併症は血痰 5 例, 発熱 5 例であったが、重篤な合併症は認められなかった。一方で穿刺回数が多いほど合併症は出現しやすい傾向にあった (穿刺 1 回: 血痰 2 例, 2 回: 血痰 1 例, 発熱 2 例, 3 回: 血痰 2 例, 発熱 3 例) (Table 1).

考 察

EBUS-TBNA は、低侵襲で高精度の肺癌、リンパ節転移診断における有用性が報告されている¹⁾。超音波で病変を抽出しながら確実な針生検が行えるため、感度

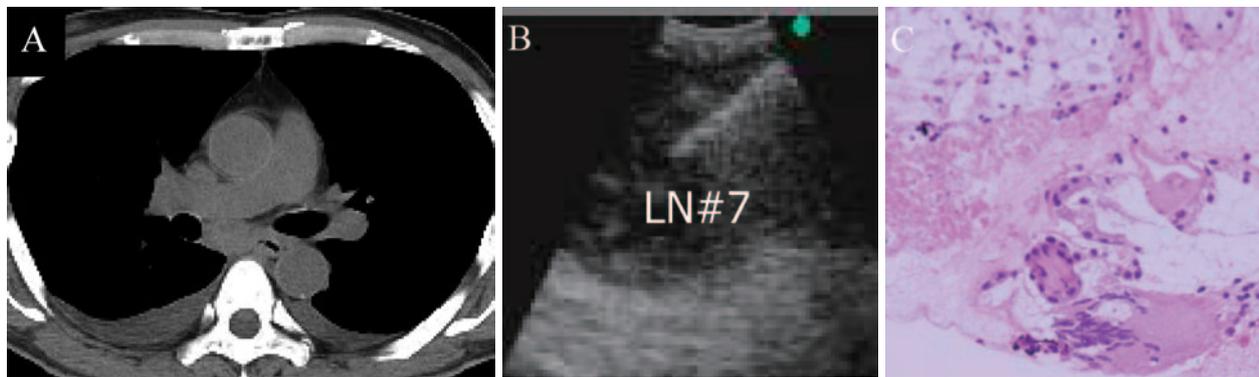


Fig. 2 (A) Chest computed tomography reveals mediastinal lymphadenopathy (#7), bilateral pleural effusion. (B) An endobronchial ultrasound shows a lymph node (#7). (C) Histological findings reveal caseous granulomatous inflammation (hematoxylin-eosin staining, $\times 100$).

94%, 特異度 100%との報告もあり³⁾, 2007年に改訂された American College of Chest Physicians の肺癌診療ガイドラインでは推奨検査方法の一つとして記載されている⁴⁾. 我々の施設においても 2009年5月から導入が行われ, 肺門・縦隔リンパ節腫大を伴う肺癌診断のみでなく, 遺伝子変異解析, 悪性胸膜中皮腫, 悪性リンパ腫, サルコイドーシス, 抗酸菌感染症の診断に対しても有用であった.

EBUS-TBNAにより得られた検体で, EGFR, echinoderm microtubule associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 融合遺伝子を含めた多くの分子マーカーで精度の高い検出が可能であるとされている⁵⁾. 今回, EGFR 遺伝子検出が認められた2症例はいずれも performance status 不良であり, Inoueらにより有用性が報告されたゲフィチニブの初回治療導入⁶⁾に速やかに結びつけることができた.

悪性胸膜中皮腫は画像上, 肺癌の鑑別が必要と考え気管支鏡によるアプローチを行い, EBUS-TBNAにより採取した組織を免疫染色したことで, 確定診断に至った. 悪性胸膜中皮腫の確定診断には胸腔鏡が用いられてきたが⁷⁾, 近年では縦隔側に明らかな腫瘤形成のある一部の症例においては侵襲の少ない EBUS-TBNA の有用性が報告され⁸⁾, 我々も同様の知見を得た.

悪性リンパ腫においては EBUS-TBNA を気管分岐部リンパ節に対して行い, 細胞診で中型から大型異型核を有するリンパ系細胞を認め (class V), 生検で得られた組織で免疫染色を行い確定診断 (T 細胞性顆粒リンパ球増多症) に至った. 大久保らも, EBUS-TBNA で十分な検体の採取が行えれば免疫染色による血液疾患の診断への応用が可能であると報告しており⁹⁾, 血液疾患で肺門・縦隔リンパ節腫大を伴う場合の EBUS-TBNA の需要はさらに高まることが予想される.

EBUS-TBNA は, 結核性リンパ節炎の診断にも有用

Table 1 Patient characteristics

Median age (range), years	60 (27-83)
Gender (men/women)	27/13
Site of lymph nodes	
#4R/#4L/#7/#10/#11	16/2/20/2/4
Lymph-node diameter (range), mm	22 (10-60)
Number of needle passes	
1/2/3/4/5	12/16/10/0/2
Complications	
Fever ($>37.5^{\circ}\text{C}$)	5
Bloody sputum	5

とされている¹⁰⁾. 本症例においても気管分岐部リンパ節に対して EBUS-TBNA を行い, 穿刺針の洗浄液の polymerase chain reaction 法により結核と診断された. 得られた組織像も乾酪性壊死および類上皮細胞の存在を認めた. 結核性リンパ節炎は確定診断に難渋することも少なくないため, 侵襲性の少ない EBUS-TBNA は有用であると考えられた.

サルコイドーシスに対する EBUS-TBNA の有用性も報告されている¹¹⁾. 我々の施設においても3例が診断可能で, 1例は経気管支肺生検で診断困難であり, EBUS-TBNA により確定診断に至った. Okiらによれば, I/II期のサルコイドーシスにおける EBUS-TBNA は経気管支肺生検と比較し低侵襲で有意な診断率の向上を認めたとされる¹²⁾. 縦隔および肺門の腫大を伴うサルコイドーシス症例においては, 従来の気管支肺胞洗浄, 経気管支肺生検によるアプローチに加えて EBUS-TBNA を併用することは有用と考えられる.

我々の施設のリンパ節へのアプローチでは, #4R, #7を中心とした縦隔リンパ節への穿刺が多く, 手技のうえでは #7への穿刺が比較的容易に行えた. 経気管支肺生検によるアプローチが解剖学的に困難な肺野病変を伴う症例でも, 肺門・縦隔リンパ節が腫大していれば

EBUS-TBNA で確定診断が可能である。#7 への穿刺などは比較的容易に行えるため、アプローチが困難な肺野病変に肺門・縦隔リンパ節腫大を伴う症例に対しては、経気管支肺生検によるアプローチに加えて EBUS-TBNA を併用することは有用と考えられる。穿刺は回数が多いほど正診率が向上する傾向にあった。一方で穿刺回数が多いほど合併症は出現しやすい傾向にあった。適切な穿刺回数については 2 回以上または 3 回が望ましいなどの報告がある¹³⁾¹⁴⁾。穿刺回数を増やすことは診断率の向上に寄与すると考えられるが、検査時間も延長し、また急性縦隔炎などの合併症¹⁵⁾¹⁶⁾には注意を払わねばならず、適切な穿刺回数および検査時間については前向き研究が必要と思われる。EBUS-TBNA で確定診断に至らなかった原因としては、検体採取量の不足、組織の挫滅などが考えられた。我々の施設では、基本的技術の向上を目的としてバーチャルリアリティ気管支内視鏡シミュレータを導入しているが、実際は多数の症例を経験する必要があることは言うまでもない。

結 語

従来の気管支鏡ではアプローチが困難であった肺門・縦隔病変、中枢気道に接した末梢型肺癌の診断確定のみでなく、遺伝子変異の解析、その他悪性胸膜中皮腫、悪性リンパ腫、サルコイドーシス、抗酸菌感染症に対しても有用であった。

謝辞：病理診断に際し、助言をいただきました岡山大学病院病理診断科/病理部 市村浩一先生、柳井広之先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, et al. Role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the management of lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 268-76.
- 2) 高橋 亮, 中島崇祐, 坂入祐一, 他. 鎮静剤併用局所麻酔下での EBUS-TBNA 検査における苦痛度評価. *気管支学* 2011; 33: 87-92.
- 3) Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61: 795-8.
- 4) Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl): 202S-205S.

- 5) Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, et al. EML4-ALK Fusion Gene Assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4938-45.
- 6) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394-1400.
- 7) Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993; 72: 389-93.
- 8) Rice DC, Steliga MA, Stewart J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 862-9.
- 9) 大久保梨紗, 出雲雄大, 落合克律, 他. 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) が診断に有用であった Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia の 1 例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 955-9.
- 10) Hassan T, McLaughlin AM, O'Connell F, et al. EBUS-TBNA performs well in the diagnosis of isolated thoracic tuberculous lymphadenopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 136-7.
- 11) Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology* 2007; 12: 863-8.
- 12) Oki M, Saka S, Kitagawa C, et al. Bronchoscopic diagnosis for sarcoidosis: EBUS-TBNA vs TBLB. *Chest* 2010; 138: 741A.
- 13) 沖 昌英, 足立 崇, 梶川茂久, 他. 縦隔・肺門の悪性病変に対する EBUS-TBNA の適切な穿刺回数に関する検討. *肺癌* 2007; 47: 503.
- 14) Hee SL, Geon KL, Hyun SL, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: How many aspirations per target lymph node station. *Chest* 2008; 134: 368-74.
- 15) 横山雄一郎, 清嶋護之, 朝戸祐二, 他. 超音波気管支鏡下リンパ節生検 (EBUS-TBNA) 施行後に発生した急性縦隔炎の 1 例. *気管支学* 2010; 32: 352-5.
- 16) Moffatt-Bruce SD, Ross P. Mediastinal abscess after endobronchial ultrasound with transbronchia. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 33.

Abstract**Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of chest and mediastinal diseases**

Daisuke Minami^a, Nagio Takigawa^b, Katsuyuki Hotta^a, Toshi Murakami^a, Eiki Ichihara^a, Hisaaki Tanaka^a, Akiko Hisamoto^a, Yasushi Tanimoto^a, Mitsune Tanimoto^a and Katsuyuki Kiura^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Okayama University Hospital

^bDepartment of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School

From May 2009 to December 2010, forty patients underwent endobronchial ultrasound transbronchial needle aspirations (EBUS-TBNA) in our hospital. We examined their medical records to obtain information concerning the diagnosis yields, the sites and sizes of lymph nodes, the number of needle passes, and other complications. The definitive diagnoses were made using EBUS-TBNA in 26 patients (9 lung adenocarcinomas, 4 lung squamous cell carcinomas, 4 small-cell carcinomas, 3 nonsmall cell lung carcinomas, 1 mesothelioma, 1 lymphoma, 3 sarcoidoses, and 1 tuberculosis lymphadenopathy; sensitivity, 74.2%; specificity, 100%). Active epidermal growth factor receptor gene mutation was found in 2 adenocarcinomas using EBUS-TBNA specimens. The median of the longest diameter in 44 lymph nodes from 40 patients was 22 mm (range 10-60), and the median number of needle passes was 2 times (range 1-5). Five patients experienced fever and bloody sputum; however, no severe complications appeared. EBUS-TBNA seemed useful for diagnosing not only mediastinal and hilar lymph-node metastases in patients with lung cancer, but also mesotheliomas, lymphomas, sarcoidoses, and mycobacterium infections.