

超音波気管支鏡とクライオバイオプシー

出雲雄大¹；猪俣 稔¹；久世眞之¹；栗野暢康¹；
刀祢麻里¹；徐 立恒¹；吉村華子¹

(気管支学. 2018;40:505-510)

索引用語—— 超音波気管支鏡, クライオバイオプシー, 間質性肺炎, 肺癌, 再生検

I. はじめに

超音波気管支鏡(endobronchial ultrasound, EBUS)には、肺門・縦隔病変に対するEBUS-TBNAおよび肺末梢病変に対するradial EBUS(わが国ではガイドシースを併用するEBUS-GSもある)があり、これまで本学会を含む多くの学会でその有用性および安全性が報告されてきた。EBUSの実際については呼吸内視鏡実践マニュアル¹や気管支鏡ベストテクニック改訂2版²に詳しく述べられており、検査前に参照されることをお勧めする。

本稿では、2017年より本邦でも使用可能となった気管支鏡の新しいツールであるクライオバイオプシーを中心に述べる。

II. クライオバイオプシー(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)

従来の鉗子を用いた経気管支肺生検は、採取検体が非常に小さく挫滅も強いいため、しばしば確定診断やPD-L1などの免疫染色が困難なことがあり、特にびまん性肺疾患では、間質性肺疾患であるかどうかの確認に留まり、subtypeの診断は非常に困難であった。2010年頃より諸外国では肺腫瘍の診断・遺伝子検査および、びまん性肺疾患の鑑別のために、気管支鏡下にクライオプローブによる肺生検クライオバイオプシー(transbronchial lung cryobiopsy, TBLC)が行われるようになってきた(図1)。クライオプローブは先端部の温度が最低-89℃まで冷却され、先端部が接触することにより周囲の組織が凍結され、凍結された組織はプローブの先端部と接着しているため、そのまま引きちぎることで挫滅が少なく、大きな検体を採取することが可能である(図2)。つまりTBLCでは、従来の鉗子による生検と同じく気管支鏡を

用いてより多くの組織材料を採取することができたり(図3)、中枢気道狭窄の治療目的にも使用可能なため、今後本邦でも飛躍的に普及していくものと考えられる。

III. びまん性肺疾患に対するTBLC

TBLCでは小葉辺縁部から中心部に向けて10mm程度の組織片が採取され、複数の細葉を観察することが可能である。TBLCでは、従来の鉗子生検の約125倍(体積比)の組織量が採取されるとされており³、採取検体量からもこれまでの鉗子生検とは比較にならないことがわかる。びまん性肺疾患に対してはこれまで諸外国より多くの研究結果が報告されており^{4,8}、最新のreviewでも診断率は70~80%とされ⁹、TBLCの有用性はかなり確立されてきたものと考えられる。当院でもこれまで鉗子生

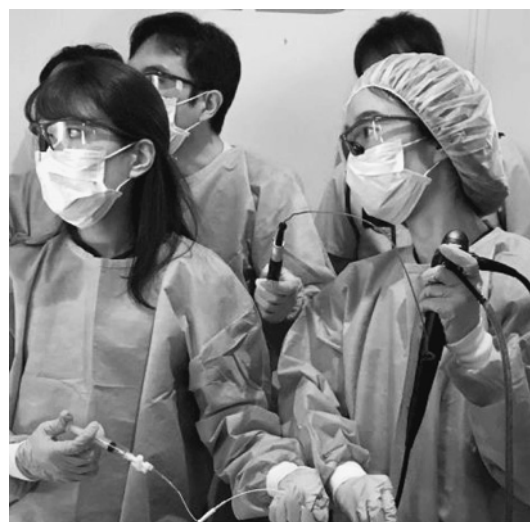


図1. クライオバイオプシーの実際。

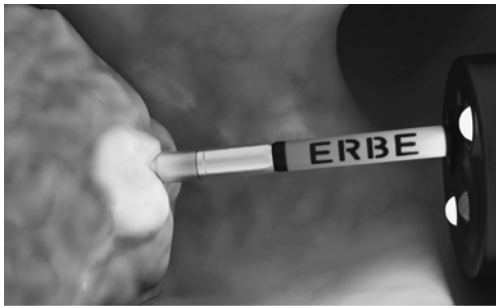
¹日本赤十字社医療センター呼吸器内科。

著者連絡先：出雲雄大，日本赤十字社医療センター呼吸器内科，〒150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22 (e-mail: izumo_takehiro@med.jrc.or.jp)。

第30回気管支鏡セミナーで「超音波気管支鏡とクライオバイオプシー」として講演されたものである。

© 2018 The Japan Society for Respiratory Endoscopy

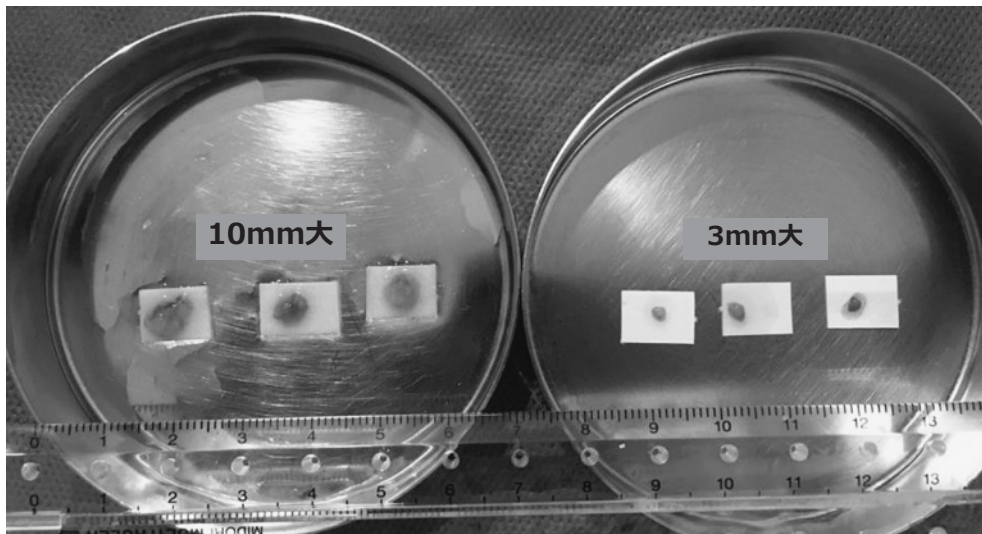
プローブ先端による凍結



プローブ側方による凍結



図2. クライオプローブによる検体採取.



クライオバイオプシー検体

通常サイズの鉗子生検検体

図3. クライオバイオプシー検体と鉗子生検検体の比較.

検では診断し得なかった acute fibrous organizing pneumonia (AFOP) の診断が得られ、ステロイド治療に変更して奏功した症例もあり、臨床的有用性は非常に高いと考えられる。また、本邦でも「びまん性肺疾患に対する cryobiopsy の安全性・有効性に対する前向きコホート研究」が神奈川県立循環器呼吸器病センターにて行われており (UMIN000027588)、その結果が待たれる。

IV. 肺腫瘍に対する TBLC

一方で肺腫瘍に対する TBLC の報告は、びまん性肺疾患に対するものと比較すると少ない。これは、諸外国では肺腫瘍が疑われる肺末梢の孤立性陰影に対する診断は経気管支生検ではなく CT ガイド下経皮生検 (CTNB) であることに起因するものと思われる。海外の多施設共同試験からは、診断率は TBLC 群が有意に良好であった

Table 1. Demographic and Procedural Characteristics of Study

Characteristic	Value (%)
Age (years)	68 (28-88)
Male	22 (71)
Interstitial lung disease	22 (71)
Lung cancer	4 (13)
Airway stenosis	4 (13)
Pleural disease	1 (3)
Duration (minutes)	38 (22-55)
Number of biopsy	3 (1-5)
Number of specimens	3 (1-5)

Subjects (n=31).

All values are number (percentage) or median (range).

(95.0% vs. 85.1%, $p < 0.001$)と報告されている¹⁰. 確かに TBLC では挫滅の少ない大きな検体が採取されるため、免疫チェックポイント阻害薬選択のための PD-L1 染色や、EGFR-TKI 治療後の再生検に有用であろうと思われる。肺腫瘍に対する TBLC については本邦で、「Cryo-probe による気管支鏡下生検の安全性および有効性の検討」が国立がん研究センター東病院で臨床試験として行われており (UMIN000022837), その結果が待たれる。

V. TBLC の実際

当院における TBLC の手順などについて述べる。当院では 2018 年 3 月現在, 31 名の患者に TBLC を行っている (Table 1)。多くはびまん性肺疾患に対する診断目的であるが, 肺癌疑いの結節や中枢気道狭窄に対する治療および局所麻酔下胸腔鏡でのクライオバイオプシーも含まれる。これまでのところ合併症は肺炎 1 例のみであり, 重篤な出血や気胸は発生していない。しかしながら実際の手順でも述べるように TBLC ではこれまでの鉗子生検と比較して明らかに気道内出血が多いため, TBLC の際にはバルーンカテーテルを併用して止血することを勧める。

「準備」

・気管支鏡: BF-1TQ290 および BF-1T260 (オリンパス), EB-530T (富士フイルム) などの処置用スコープを用いる。当院では富士フイルムの EB-530T を使用している。チャンネル径 2.0 mm の細径スコープも 1.9 mm のクライオプローブはぎりぎり挿入可能ではあるが, クライオプローブの屈曲による損傷や出血時の対応などのことを考えると, 上記の処置用スコープの使用を勧める。

・クライオプローブ: 1.9 mm と 2.4 mm の 2 種類がある。

1.9 mm プローブ: 通常はこの 1.9 mm を使用する。凍



図 4. 挿管チューブとバルーンカテーテル。

結時間は 6~7 秒のことが多い。

2.4 mm プローブ: 中枢気道狭窄に対する処置に使用することが多い (1.9 mm プローブでも処置は可能である)。凍結時間は 5~6 秒のことが多い。

クライオプローブを事前に生理食塩水の中で凍結させ, アイスボールを作り凍結作業に問題ないか確認しておく。このときプローブを動かしているとアイスボールができないため, 静かに生理食塩水にプローブをつける。

・挿管チューブ: SACETT[®] Suction Above The Cuff Endotracheal Tube カフ上吸引付き Portex[®] 8.0 mm を使用している。

カフ上吸引用側管からバルーンカテーテルを挿入する。使用前にカフを取り除いて用いている。バルーンカテーテルおよびカフ上吸引用側管には, オリーブオイルを使用してバルーンカテーテルの滑りをよくしておく (図 4)。

・バルーンカテーテル: フォガティー動脈塞栓除去カテーテル, エドワーズライフ E-080-4F シャフト 4 Fr, 80 cm を使用している。事前にバルーンが膨らむか, 損傷がないかの確認をしておく (図 4)。

「生検手順とポイント」

・バルーンカテーテルにオリーブオイルをよく塗り, 挿管チューブのカフ上吸引用側管から挿入しておく (図 5) (吸引口からぎりぎりでないところまでバルーンカテーテルを進めておく)。

・当院では, 鎮静は通常の気管支鏡と同じように塩酸ペチジンおよびミダゾラムを使用している。

・バルーンカテーテルを生検予定の亜区域支 (区域支) まで挿入する。バルーンカテーテルは滑りが悪いため, オリーブオイルを塗ることおよび先端を挿入前に少し曲げておくことがポイントである。バルーンカテーテルは, 挿管チューブの先端より少し手前から気管壁に突き刺さるように出てくるので, バルーンカテーテルがうまく進まないときは挿管チューブを動かしたりしてバルーン先端が気管内に出てくるようにする。上葉支に入れる場合

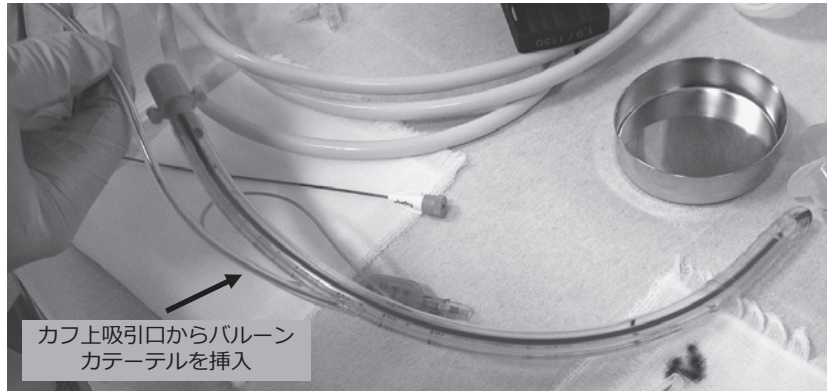


図5. カフ上吸引口とバルーンカテーテル.

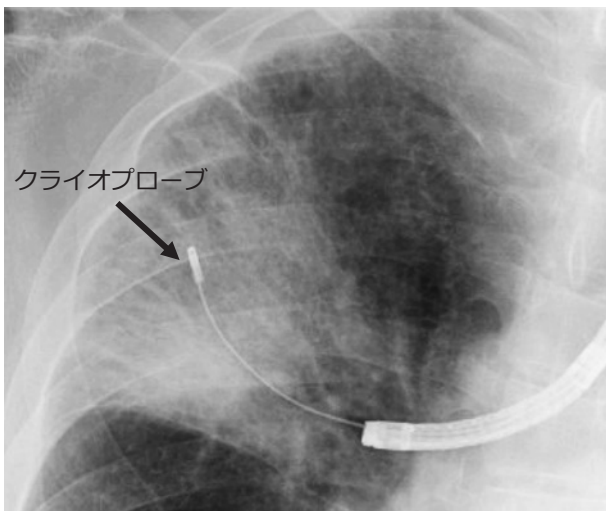


図6. X線によるクライオプローブ先端の位置確認.

は難しい場合があるので、クライオプローブを挿入して、クライオプローブ自体で上葉支へ押し上げると挿入可能なことが多い。バルーンカテーテルが挿入できたら、バルーンカテーテル内のスタイレットを抜く。

・バルーンが膨らむかどうかを air を 2.5 ml 程度入れて確認する。その後気管支鏡の鉗子口から 10 倍希釈したエピネフリンを、バルーンカテーテルを挿入した気管支に 1 ml 程度散布しておく。

・クライオプローブを気管支鏡の鉗子口から挿入する。びまん性肺疾患の場合はまず下葉から行う。生検は違う葉で 2 か所、区域も変えて 2 か所の合計 4 か所が理想である (例: B²a→B³a→B³a→B²b など)。しかしながら出血や酸素化低下などから下葉 2 か所、上葉 1 か所になることも多い。末梢の場合は、胸壁から 1 cm 離れたところで生検する。当院ではクライオプローブを挿入する前に radial EBUS で病変の位置を確認し、TBLC を行うよ

うにしている。事前に BAL を行う場合は、BAL の部位は避ける (生理食塩水を凍結させて採取してしまうリスクがあるため)。葉間胸膜、横隔膜に接する部位は透視の正面像ではわからないことがあるため、B²a などは注意が必要である。クライオプローブは硬いので、末梢まで進まないことがあるが、先当たりした部位が必ずしも胸膜とは限らないことに留意する (図 6)。

・クライオプローブの位置を透視で確認し、1.9 mm 径では通常 6 秒、2.4 mm 径では通常 5 秒フットスイッチを踏み凍結させる。その後魚釣りのごとく「クッ」と勢よく瞬間的に引いて、気管支鏡ごと引いてくる。ここで気管支鏡がたるんでいると最初の「クッ」で力が伝わらないため、気管支鏡は必ずたるませないように保持する。採取検体を生理食塩水に落とすまでフットスイッチは踏みっぱなしにしておく。踏み続けないと途中で検体が落ちてしまうことがあり注意が必要である。フットスイッチを踏んでも、本体から出る音が小さく、また秒数のカウントが「0」から始まるため、自分でカウントしながら行うほうがいい (踏むと同時に「0」と数える)。クライオプローブを引き抜くときに気管支鏡が抜けないことがあるが、それは中枢を生検しようとしている場合や最初の「クッ」という動作が遅い場合などに多い。このときはいったんフットスイッチを離してやりなおすことを勧める。気管支鏡を引き抜く際、右手は鉗子口のところでクライオプローブと気管支鏡を同時に支える。この際にクライオプローブが折れ曲るとクライオプローブの耐久性が下がるので、注意が必要である。

・クライオプローブを気管支鏡ごと引き抜くと同時にすぐにバルーンを膨らませる。通常 2.5 ml 程度の air を入れる。

・検体のついたクライオプローブは生理食塩水に入れ、検体を溶かしながら生理食塩水に落とす。検体がとれたらすぐに気管支鏡を挿入して出血を確認する。

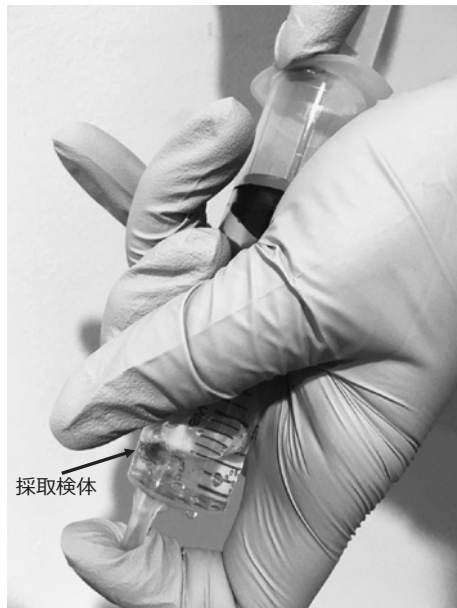


図7. 採取検体処理.

・採取検体後は2~3 mlの生理食塩水を入れた20 ml シリンジに検体を入れて用手的に陰圧をかける。当院では約30秒陰圧をかけてクライオ検体を膨らませている(図7)。

・採取検体が小さい場合には凍結時間を1.9 mm プローブの場合は6→7秒、2.4 mm プローブの場合は5→6秒に延長する。

・バルーンカテーテルでのwedgeは、60秒程度で一度バルーン拡張を解除(deflation)してみる。出血が続いている場合は再度バルーンを拡張して60秒程度追加でwedgeする。

VI. おわりに

本稿ではEBUS・TBLCについて述べた。EBUSは進行癌の確定診断のみならず、治療法選択に重要な再生検においても有用であり、積極的に行っていくべきと考えられる¹¹。TBLCはびまん性肺疾患および進行癌の診断、検体採取、気道狭窄の治療において有用であり、今後本邦でも広がっていくと考えられる。しかしながら、検査

時の気道内出血は通常の気管支鏡検査より明らかに多いため、本稿で概説したごとくバルーンカテーテルなどを用いて合併症予防を行うことは重要である。EBUS、TBLCともにこれまでの気管支鏡検査と操作方法などが異なるところも多いため、導入時にはハンズオンセミナーへの参加や既に導入している施設への見学・研修をお勧めしたい。

REFERENCES

1. 出雲雄大, 編集. 呼吸器内視鏡実践マニュアル. 医療科学社; 2015.
2. 浅野文祐, 宮澤輝臣, 編集. 気管支鏡ベストテクニック. 改訂2版. 中外医学社; 2017.
3. 奥寺康司. 病理診断の実際. *Jpn Open J Respir Med.* 2017; 2:e00004.
4. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration.* 2009;78:203-208.
5. Pajares V, Puzo C, Castillo D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology.* 2014;19:900-906.
6. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:745-752.
7. Poletti V, Hetzel J. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: need for procedural standardization. *Respiration.* 2015;90:275-278.
8. Dhooria S, Mehta RM, Srinivasan A, et al. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases. *Clin Respir J.* 2018;12:1711-1720.
9. Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, et al. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis.* 2017;9: 2186-2203.
10. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J.* 2012;39:685-690.
11. Izumo T, Matsumoto Y, Chavez C, et al. Re-biopsy by endobronchial ultrasound procedures for mutation analysis of non-small cell lung cancer after EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment. *BMC Pulm Med.* 2016;16: 106.

Endobronchial Ultrasound and Cryobiopsy for Pulmonary Disease

Takehiro Izumo¹; Minoru Inomata¹; Naoyuki Kuse¹; Nobuyasu Atwano¹;
Mari Tone¹; Tatsunori Jo¹; Hanako Yoshimura¹

(*JJSRE*. 2018;40:505-510)

KEY WORDS — EBUS, Cryobiopsy, Interstitial lung disease, Lung cancer, Re-biopsy

¹Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center, Japan.

Correspondence: Takehiro Izumo, Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center, 4-1-22 Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo 150-8935, Japan (e-mail: izumo_takehiro@med.jrc.or.jp).