

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；南 禎秀¹；
高田康平¹；飛野和則²；松島秀和³

(気管支学, 2019;41:652-656)

索引用語——クライオバイオプシー, 間質性肺炎, 肺癌, 気道狭窄, 再生検

I. はじめに

クライオバイオプシーは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り, 超音波気管支鏡(endobronchial ultrasound, EBUS)と同様に呼吸器診療に必要な呼吸器内視鏡手技となってきた。EBUSについては本セミナーの別稿や呼吸内視鏡実践マニュアル¹, 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, クライオバイオプシーを実際の臨床で行う際の注意点やコツなどを中心に述べる。

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(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約-45℃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。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2), 局所麻酔下胸腔鏡による悪性腫瘍の診断, 特に胸膜中皮腫の診断に有用であったり³, 中枢気道狭窄の治療目的にも使用可能なため(図3), 今後本邦でもさら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5~10mm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(図4)。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⁴, 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⁵⁻⁹, 最新のreviewでも診断率は70~80%とされ¹⁰, 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検では診断が困難であった疾患の病理診断が得られ, ステロイドや免疫抑制剤などの治療方針決定に有用であった症例が増えており, 臨床的有用性は非常に高いと考えられる¹¹。しかしながら外科的肺生検との診断一致率が高くないといった報告もあり, どのような疾患・subtypeにより有用であるかの検討はこれからも必要であろう¹²。

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

¹日本赤十字社医療センター呼吸器内科；²飯塚病院呼吸器内科；³さいたま赤十字病院呼吸器内科。

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丁目1番22号(e-mail: izumo_takehiro@med.jrc.or.jp)。

第31回気管支鏡セミナーで「クライオバイオプシー」として講演されたものである。

© 2019 The Japan Society for Respiratory Endoscopy



図1. クライオバイオプシーの実際。

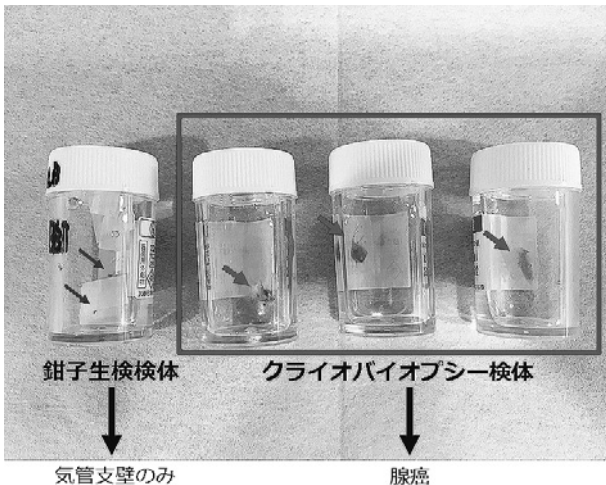


図2. 鉗子生検検体とクライオバイオプシー検体の比較。

(95.0% vs. 85.1%, $p < 0.001$)と報告されている¹³。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。

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 2019 年 4 月現在、約 140 名の患者に TBLC を行っている。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、気胸 3 例であり、重篤な出血は発生していない。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

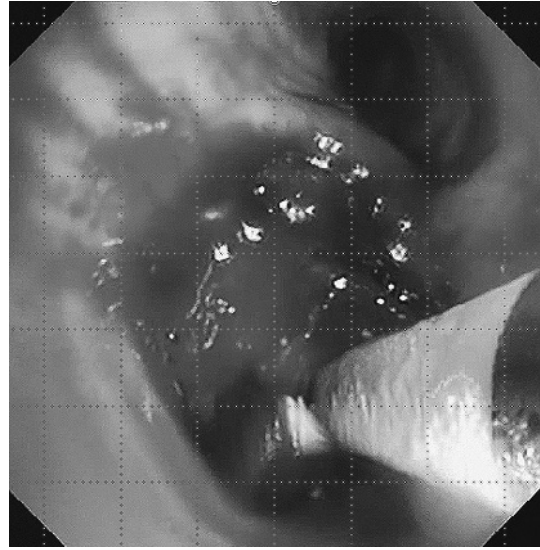


図3. 気道狭窄に対するクライオバイオプシー。

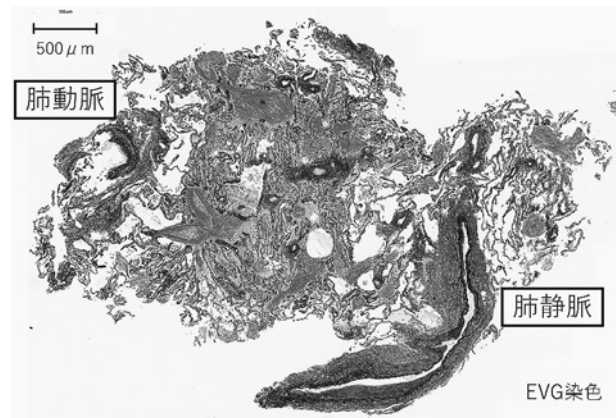


図4. クライオバイオプシー検体組織像。小葉と両端に肺動脈および肺静脈が採取されている。

る。出血が多いことは、採取されたクライオバイオプシー組織検体に肺動脈や肺静脈を認めることがあることから理解しやすい(図4)。当院の Kuse らがまとめたクライオバイオプシーの後ろ向き検討では、重篤な合併症はなく安全で、診断的有用性が確認された¹⁴。これを受けて現在、日本赤十字社医療センター、さいたま赤十字病院および飯塚病院と前向き多施設共同研究(UMIN 000033284)を行っており、2020 年度にはその結果がまとまる予定である。

〔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 の細径スコープでも 1.9 mm



図5. 挿管チューブとバルーンカテーテル。

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。

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 5）。

・バルーンカテーテル；フォガティ—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 5）。

「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 6）（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は進めておく）。

・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ので、

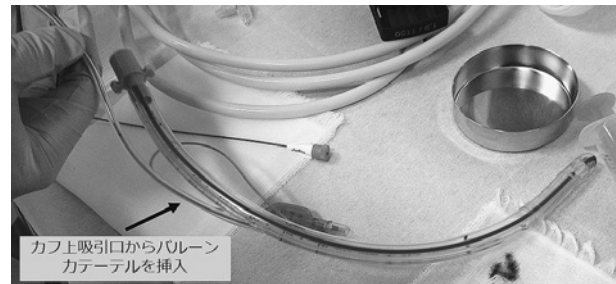


図6. カフ上吸引口からバルーンカテーテルを挿入。

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より末梢側へ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：B⁸a→B⁹a→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 の部位でのクライオバイオプシーは避ける（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、B⁸a 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 7）。

・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

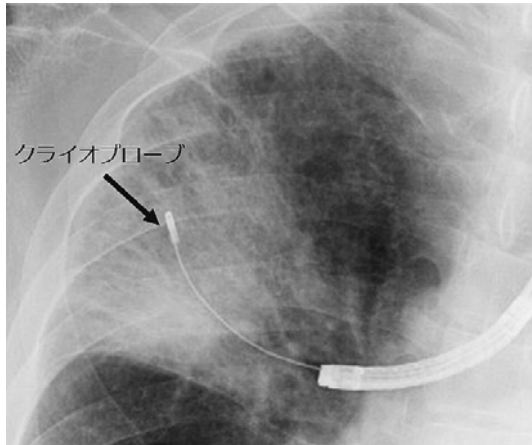


図7. X線透視でクライオプローブ先端の位置を確認。

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が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。

・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 秒間陰圧をかけてクライオ検体を膨らませている（図 8）。

・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、気管支鏡が再挿入されたら 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。



図8. 陰圧にて採取検体処理。

VI. おわりに

本稿では TBLC について述べた。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さらに広がっていくと考えられる^{14,15}。しかしながらびまん性肺疾患においては外科的肺生検との診断一致率が高くないといった報告もあり、どのような疾患により有用であるかの検討はこれから必要であろう¹²。また、検査時の気道内出血は通常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。TBLC は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, 責任編集. 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. Nakai T, Matsumoto Y, Sasada S, et al. Cryobiopsy during flex-rigid pleuroscopy: an emerging alternative biopsy method in malignant pleural mesothelioma. A comparative study of pathology. *Jpn J Clin Oncol*. 2019; 49:559-566.
4. 奥寺康司. 病理診断の実際. *Jpn Open J Respir Med*. 2017; 1:e00004.
5. Babiak K, Hetzel J, Krishna G, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*.

- 2009;78:203-208.
6. 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.
 7. 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.
 8. Poletti V, Hetzel J. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: need for procedural standardization. *Respiration*. 2015;90:275-278.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Yoshimura H, Awano N, Inomata M, et al. Diagnostic utility of transbronchial lung cryobiopsy: Two cases of anti-aminoacyl-tRNA synthetase syndrome with respiratory failure. *Respir Investig*. 2019;57:399-403.
 12. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1249-1256.
 13. 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.
 14. Kuse N, Inomata M, Awano N, et al. Management and utility of transbronchial lung cryobiopsy in Japan. *Respir Investig*. 2019;57:245-251.
 15. Arimura K, Tagaya E, Akagawa H, et al. Cryobiopsy with endobronchial ultrasonography using a guide sheath for peripheral pulmonary lesions and DNA analysis by next generation sequencing and rapid on-site evaluation. *Respir Investig*. 2019;57:150-156.

Cryobiopsy for Pulmonary Disease

Takehiro Izumo¹; Minoru Inomata¹; Naoyuki Kuse¹; Nobuyasu Awano¹;
 Mari Tone¹; Tatsunori Jo¹; Hanako Yoshimura¹; Jonsu Minami¹;
 Kouhei Takada¹; Kazunori Tobino²; Hidekazu Matsushima³

(JJSRE. 2019;41:652-656)

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

¹Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Iizuka Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital, 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).