

## びまん性肺疾患に対するクライオバイオプシー

日本赤十字社医療センター呼吸器内科部長

**出雲 雄大**

(聞き手 池脇克則)

びまん性肺疾患に対するクライオバイオプシーについてご教示ください。

<神奈川県開業医>

**池脇** 今回の質問はクライオバイオプシー、組織を凍結して生検するということですが、日本でこれが導入されたのが2017年ですから、つい最近ですね。そのあたりの背景を教えてください。

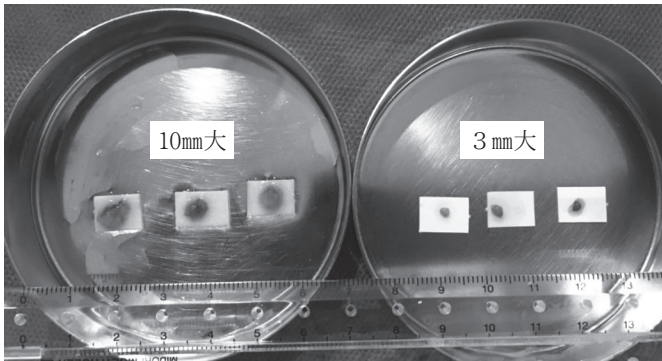
**出雲** クライオバイオプシーとは、気管支鏡を用いて行う生検の新しい技術です。先生がおっしゃったように、海外から導入されました。海外でも、日本でも、特にびまん性肺疾患、間質性肺炎の診断は、外科的肺生検といって、手術によって組織を採取して診断することが多く行われていました。しかし、どうしても診断のためだけに肺の切除を行うのは患者さんにとっても非常に負担が大きいですし、数%の割合ですが、急性増悪といって、その生検をしたことで亡くなってしまおう方もいたのです。通常、肺がんのよ

うなものであれば、治療のために手術をしますが、診断のためだけでそれほどの大きな侵襲を加えることに、みんな疑問を抱えつつ、それしかなかったから行ってきたのです。

通常、気管支鏡下の生検、TBLBといわれるものを行っていましたが、それだとしても取れる検体の大きさが2~3mm大ぐらいで、非常に小さな組織しか取れず、それではびまん性肺疾患の病理学的な診断が困難でした。それを解決するために先端が凍結して組織を引きちぎってくるというクライオバイオプシーがドイツ、フランス、欧米諸国で開発されたのです。これだと1個が約10mm大ぐらいの検体が取れるようになったのです。それによって診断の精度が上がるという報告があり、わが国でも導入されました。

**池脇** TBLBで数mmであれば、鉗子

## 手技別の採取組織サイズの比較



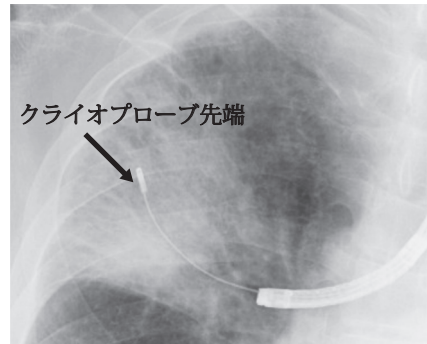
クライオバイオプシー検体

通常サイズの鉗子生検検体

を大きくしてたくさん取ろうと単純に考えるのですが、凍結のメリットとしては、凍結したところがごっそり引きちぎられてくるという感じなのでしょう。

**出雲** おっしゃるとおり、例えばTBLBといわれる先ほどの1～2mm程度の小さな組織では、10個集めたら10mm大になるのかということ、がんというのは、がんの細胞がある。組織がある。そして、遺伝子解析は、寄せ集めてもできるのですが、どうしてもびまん性肺疾患といわれる、いわゆる間質性肺炎が含まれるものは、一つの細葉とか小葉といわれる、ある程度の組織像が1個で見られないと判断が付きにくいのが実際です。ですので、小さいものが10個あっても、例えば血管の形、小葉間隔壁といわれる小葉の形がつぶれ

## X線透視下でのクライオバイオプシー



てしまいます。

先生がおっしゃったように、クライオバイオプシー、凍結させて引きちぎってくるというアイデアは、例えばアイスクリームなどを買ったときに入っているドライアイスを買ったときに入っているドライアイスを手でさわると、ぐちゃぐちゃとくっついて皮膚がはがれる

といったものから来ているといわれています。組織を引きちぎるというのは非常に乱暴な感じがするのですが、実は鉗子で挟むと、挫滅といってクラッシュします。引きちぎってくるということは、実は挟んでいないので、非常にきれいな組織が取れる。つまり、挫滅していないので、病理学的な顕微鏡の評価がしやすいことにもつながるといわれています。

**池脇** いわゆる冷凍のマイナス20度あるいは液体窒素のマイナス80度、さすがに液体窒素レベルになると、これは準備がたいへんですが、マイナス45度というのは、そのあたりを考えているのでしょうか。

**出雲** そうですね。そのあたりがちょうどいいぐあいに組織が取れるということだと思います。

**池脇** 今までは外科で生検をしなければいけなかったのが、患者さんにとっては手術を回避できるという意味ではすごくありがたいわけですが、実際のところ、診断の有効性、TBLBよりはいいでしょうけれども、外科の組織とほぼ同じ結果が得られると見ていいのでしょうか。

**出雲** そこは非常に難しいところでもあります。といいますのも、やはり外科の組織ほどの大きさは取れないのです。びまん性肺疾患、間質性肺炎を、組織だけで診断するのは、外科生検もそうなのですが、非常に難しいとされ

ています。やはり組織の診断プラス画像、特にCT、HRCTといわれるハイリゾリューションCTによる診断、そして臨床医の身体所見や血液検査、患者さんの具合などを総合的に評価するMDD診断によって評価されるとされています。ですが、大きくなればなるほど検体によって放射線画像以上のものが顕微鏡で情報として得られる。そうしますと、診断によって治療法の選択ができるようになるといわれています。

**池脇** 間質性肺炎というと、炎症に対してのプレドニゾロンですが、最近では線維化に対しての抗線維治療というのでしょうか、全く違う治療のオプションが出てきたので、こういう診断の意義は以前よりもあるのですね。

**出雲** 先生がおっしゃるように、例えば病理の診断、画像の診断がどのような診断であっても、ステロイド剤しか使えないのであれば、患者さんにとっての大きな利益はないわけですが、例えば組織を取って、画像と合わせ、組織上、炎症細胞浸潤が多いとか、リンパ球が多いということになると、抗炎症薬、つまりステロイド剤や免疫抑制剤などを使用することになりますし、線維芽細胞が多いということであれば抗線維化薬を使用するというように、治療選択につながるということが非常に大きいと思います。

**池脇** 確認ですが、以前よりも強力

な診断のツールが使えるようになったにしても、先生方は生検一本に頼るのではなくて、画像や臨床的な状況、あるいは血液中のバイオマーカーにより、総合的に診断されるのですね。

**出雲** そうですね。まさに今、新型コロナウイルス感染症が蔓延していますが、そちらでもPCR検査だけではどうしても偽陰性というものが生じ、入院して問題が生じるのです。そういう場合は、画像、そして患者さんの特徴的な所見があるのかどうかを総合的に判断していると思います。まさに医学は一つのモダリティだけで診断できることがそんなに多くないと思います。やはり全体での診断、みんなでの診断が非常に大事だと思います。

**池脇** 以前よりも大きな塊を持ってくるということは、逆にいうと、合併症といえますか、気胸や出血のリスクはどうなのでしょう。

**出雲** それはやはりTBLBといわれる通常の経気管支肺生検よりも多くなっています。特にびまん性肺疾患、間質性肺炎に対しては、出血が問題となります。ですので、私たちの施設を含めて多くの国内外の施設では、止血用のバルーンカテーテルを気管支の中に挿入し、クライオバイオプシーを行って組織を採取した1秒後といえますか、瞬間にバルーンを膨らませて、出血しないように対処しています。

**池脇** 最後に、肺がんに対してもこ

のクライオバイオプシーが使われていると聞いています。これはどうなっているのでしょうか。

**出雲** 現在、肺がんの診療は多くの固形がんの診療をリードするようになっています。特にEGFR、ALK、ROS-1、PD-L1など、様々なマーカー、遺伝子のマーカーや免疫チェックポイント阻害薬を使用するときの指標となるものを解析するには、現在もまだ組織が必要になっています。そして、それらの多くのものを次世代シーケンサーで解析するときには、より多い量の組織が必要です。私たちの肺がんの診断にはほとんどクライオバイオプシーを用いています。

**池脇** 遺伝子解析するのに十分な検体量を得るのが、従来のものだとなかなか難しかったのです。

**出雲** そうですね。最近、治療法がどんどん進歩しています。それに対応するための組織量を取らないと結局治療選択ができなくなってしまうことは、患者さんにとっても不利益につながるということで、やはり大きな組織を取ることには現在なっていると思います。

**池脇** 遺伝子によってのいろいろな薬の選択は、肺がん治療の中の大きな部分を占めているのでしょうか。

**出雲** そうですね。日本においては特に腺がんが多いですが、腺がんはそういう遺伝子変異を持っている方が多いといわれています。ですので、特に

腺がんが疑われるような画像所見、患者さんでは必ず次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析が、現在は必須だと思います。

**池脇** クライオバイオプシーのメリットというのは、比較的外科のバイオプシーに比べたら侵襲が少ないので、必要であれば何回か繰り返せるということですね。

**出雲** そうですね。おっしゃるとおり、例えば間質性肺炎の治療中に、反応性が悪い、つまり薬剤に対する反応

がいま一つというときに、治療経過の中でもう一度クライオバイオプシーを行って、最初にとった組織と比較することができるのはもちろんメリットとしてあります。先ほどの遺伝子もそうですが、どんどん治療によって変わってくる場合もあるので、それをもう一度見るという意味でも繰り返し行うことができる。つまり、気管支鏡が繰り返し行うことができるのと、道具が変わっただけといえそうです。

**池脇** ありがとうございます。