

The 28th Lung Cancer Workshop

気管支鏡診断ナビゲーション

浅野文祐¹

Navigation for Diagnostic Bronchoscopy

Fumihito Asano¹

¹Department of Pulmonary Medicine, Gifu Prefectural General Medical Center, Japan.

ABSTRACT — Transbronchial biopsies are often employed to definitively diagnose peripheral pulmonary lesions. Although this technique is associated with fewer complications than percutaneous biopsies, the diagnostic yield is low and the method requires the bronchoscopist to guide the bronchoscope and biopsy instruments to the lesion. Virtual bronchoscopic navigation (VBN), an exclusive system of which is now commercially available, can be used to guide the bronchoscope to peripheral lesions under direct visualization using virtual bronchoscopy images of the bronchial route. VBN is applied in combination with CT-guided ultrathin bronchoscopy, endobronchial ultrasonography with a guide sheath (EBUS-GS) and fluoroscopy- and non-fluoroscopy-assisted bronchoscopy, with a reported rate of diagnosis of peripheral pulmonary lesions and tumors measuring 2 cm or smaller of 74% and 67.5%, respectively. In a randomized controlled study, the combination of VBN and EBUS-GS increased the diagnostic yield, while that combined with ultrathin bronchoscopy improved the rate of diagnosis of lesions located in the right upper lobe or peripheral third of the lung field and those invisible on posterior-anterior radiographs, according to a subanalysis. In order to increase the diagnostic yield of VBN, it is important to clarify the relationship between the lesion and the extracted bronchus used to construct virtual bronchoscopic images on CT and select the appropriate combination bronchoscopy procedure. VBN is a useful method for supporting bronchoscopy whose further spread and advancement is desirable.

(JLCC. 2014;54:843-847)

KEY WORDS — Virtual bronchoscopic navigation, Endobronchial ultrasonography with a guide sheath, Navigational bronchoscopy, Ultrathin bronchoscopy, Peripheral pulmonary lesion

Reprints: Fumihito Asano, Department of Pulmonary Medicine, Gifu Prefectural General Medical Center, 4-6-1 Noishiki, Gifu 500-8717, Japan (e-mail: asano-fm@ceres.ocn.ne.jp).

要旨 — 肺末梢病変の確定診断として経気管支生検は、経皮生検より合併症が少ないが、診断率が低く、気管支鏡や生検器具を病変に誘導することが重要である。仮想気管支鏡ナビゲーション (virtual bronchoscopic navigation, VBN) は、末梢病変への気管支ルート上の仮想気管支鏡画像を使って、直視下に気管支鏡を誘導する方法で、専用のシステムが市販されている。VBN は CT ガイド下極細径気管支鏡検査、ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法 (EBUS-GS)、X 線透視および非 X 線透視下気管支鏡と併用され、肺末梢病変に対する診断率は 74%、2 cm 以下の病変では 67.5% と報告されている。ランダム化比較試験において、EBUS-GS との組み合わせで VBN

は診断率を向上させること、X 線透視下極細径気管支鏡では、サブクラス解析で右上葉、肺野外層に位置する、X 線透視で見えない病変で診断率を向上させることが示された。VBN の診断率を上げるためには、CT で病変と仮想気管支鏡像の基となる抽出された気管支の関係を把握し、適切な気管支鏡検査手技と組み合わせることが大切である。VBN は気管支鏡検査をサポートする有用な方法であり、さらなる普及とシステムの進化が望まれる。

索引用語 — 仮想気管支鏡ナビゲーション、ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法、気管支鏡ナビゲーション、極細径気管支鏡、肺末梢病変

¹岐阜県総合医療センター呼吸器内科。
別刷請求先：浅野文祐，岐阜県総合医療センター呼吸器内科，

〒500-8717 岐阜市野一色 4-6-1 (e-mail: asano-fm@ceres.ocn.ne.jp).

末梢小型病変の生検

CTの普及により、日常診療で末梢小型病変に遭遇する機会が増えている。これらの病変の多くは良性病変であるが、その中から早期の肺癌を見つけ出すことが重要である。¹ 肺癌の診断は病変から検体を採取して、病理診断することがゴールドスタンダードであり、そのための方法として外科的生検、経皮針生検、経気管支生検が選択される。外科的生検は最も確実な方法であるが、全身麻酔や片肺換気が必要とし患者への負担が大きい。さらに病変が小型である場合は、切除が必要でない良性病変である可能性も高い。経皮針生検の診断感度は、CTの使用、病変のサイズ、良性疾患か悪性疾患かで異なるが、American College of Chest Physicians (ACCP)のガイドラインでは感度90%、特異度97%と報告されている。² しかし、合併症の頻度は高く、日本のCTガイド下針生検調査では、9,783件中、死亡率0.07%、重症合併症発生率(緊張性気胸、血気胸、空気塞栓、播種)0.75%、気胸発生率35%と報告されている。³ 一方、経気管支生検の合併症に関しては、日本呼吸器内視鏡学会の調査では、2010年1年間に施行された37,485件中、死亡率は0.003%、全合併症率は1.79%(出血0.73%、気胸0.63%)であった。⁴ このように合併症が少ないこともあり、日本では末梢病変に対しては気管支鏡検査がファーストチョイスされているが、診断率は不十分で、ACCPのガイドラインによると2 cm以下の病変では34%と報告されている。²

経気管支診断

肺末梢病変の経気管支診断には主に病変側の要因として、サイズ、存在部位、関与気管支の有無、悪性疾患か良性疾患か、⁵⁻⁷ 術者側の要因として使用する機器、術者の技術、経験⁸などが挙げられる。現在、肺末梢病変に行われる気管支鏡検査は、外径5~6 mm程度の気管支鏡を使用してX線透視下で行われている。特に経気管支生検の重要な問題点として、気管支鏡や生検器具の病変への誘導が難しいことが挙げられる。末梢病変に到達するためには、数多くの気管支分岐部を経て、病変に到達する気管支に正しく気管支鏡や生検器具を誘導させることが必要である。このために気管支鏡医は、通常、検査前に撮影したCTのaxial画像を参考にして病変への気管支ルートを描定する。最近では画像モニター上でこれらの画像をスクロールしながら観察し、頭の中で気管支走行を3次元的に構築している。しかしこの方法は3~4次気管支レベルでも不正確であり、⁹ 実際に気管支鏡を挿入すると、気管支分岐が事前の予想と違う場合も多い。また、細径あるいは極細径気管支鏡の挿入や観察範囲の、末梢の気管支レベルには充分に対応できない。そのため末梢

病変に対する気管支鏡では、何らかの病変へのナビゲーション方法が望まれていた。この問題を解決するために、近年注目されているのが気管支鏡ナビゲーション(navigational bronchoscopy)である。気管支鏡ナビゲーションは、CTから得られる各種3次元表示データを、気管支鏡検査中に得られる実際の患者情報と相互に関連させて、気管支鏡や検体採取器具を誘導する方法である。現在、国内外の臨床で使用されている気管支鏡ナビゲーションは仮想気管支鏡ナビゲーション(virtual bronchoscopic navigation, VBN)と電磁ナビゲーション(electromagnetic navigation, EMN)で、それぞれ専用のシステムが市販されている。両者は、3次元CT表示、特に仮想気管支鏡を使用する点では類似しているが、仮想画像の使用法が異なり、さらにEMNでは電磁センサーを使用する点で異なっている。¹⁰ EMNは日本では導入されていないので、本稿ではVBNについて述べる。

仮想気管支鏡ナビゲーション(VBN)

仮想気管支鏡(virtual bronchoscopy)はヘリカルCTで撮影された3次元データを基に、気管支鏡で観察されたような気管支内腔画像を作成する方法である。非侵襲的であることから中枢気道狭窄の評価、治療に応用されてきたが、¹¹ これまで末梢病変には利用されていなかった。仮想気管支ナビゲーション(virtual bronchoscopic navigation)とは、末梢病変への気管支ルートの仮想気管支鏡画像を使って、直視下に気管支鏡を誘導する方法である。¹² 市販の汎用画像作成ソフトウェアでも可能であるが、気道壁と気道内腔を区別する閾値の設定が難しいことや、気管支鏡の回転操作により実像が仮想画像と回転した分だけずれるという問題点がある。これらの問題を解決し、目標を設定するだけで自動で目標までの気管支ルートを探し出して、ルート上の仮想画像を作成し、¹³ 実像に合わせて仮想画像を表示できる¹⁴システム、Bf-NAVI®(Cybernet System Inc., Tokyo, Japan)が2008年に日本で市販された。2009年には米国でLungPoint®(Broncus Medical Inc., CA, USA)が市販され、その後、米国では保険認可された。現在日本、EUでも使用されている。両システムの概要は類似しているが、Bf-NAVIでは、気管支鏡検査前にeditorにCT-DICOMデータを入力し、1)始点を設定し気管支を自動抽出、2)目標、終点の設定でルートを自動検索、3)仮想画像の自動作成、4)ルート確認とサムネール登録、の過程で病変までのルートの仮想気管支画像を作成する。次に検査室に置いたviewerを使って、各気管支分岐で実像に仮想画像を対比させながら、仮想画像上のルートに従い、気管支鏡を誘導していく。両システムのそれぞれの利点は、Bf-NAVIでは、仮想気管支画像を作成する基となる気管支

の抽出状態が確認でき、抽出ができていないときは手動で追加抽出ができる。¹⁵ このため病変の近くまで仮想画像を作成でき、ナビゲーション精度を上げることができる。一方 LungPoint は、追加気管支抽出はできないが、操作が簡便であり、海外のバージョンでは、仮想気管支画像を実像とセミオートで対比できる。2010年の時点で、日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡認定、および関連施設の13.1%がVBNシステムを保有していた。¹⁶ 2014年現在、Bf-NAVIの後継としてDirectpath[®] (Cybernet System Inc., Tokyo, Japan)が中国で市販され、日本でも発売予定である。

VBNの成績

VBNは、CTガイド下極細径気管支鏡検査、^{14,17-19} ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法 (endobronchial ultrasonography with a guide sheath, EBUS-GS),^{13,20,21} X線透視²² および非X線透視下気管支鏡²³ と併用され、肺末梢病変に対する診断率は74%、2 cm以下の病変では67.5%であった。¹⁵ VBNとCTガイド下極細径気管支鏡の組み合わせの診断率は65.4~86.1%、2 cm以下の病変に限ると65.4~80.8%で、^{14,17-19} 診断寄与因子は関与気管支の有無と、極細径気管支鏡検査の挿入範囲と報告されている。²⁴ 極細径気管支鏡は検体採取量が少ないので、細胞診を併用することが大切である。VBNとEBUS-GSの組み合わせの診断率は63.3~84.4%、2 cm以下の病変に限ると44.4~73.3%と高率である。^{13,20,21} この方法は透視で見えない病変にも対応でき、ガイドシースにより病変部位から繰り返して正確に検体を採取できる利点がある。しかしながらこれらの報告の多くは、プロスペクティブデザインであるが、症例数が限られた単一施設でのスタディである。VBNの有効性を客観的に証明するために、これまでに2つの多施設共同のランダム化比較試験が行われた。Ishidaら²¹ は3 cm以下の肺末梢病変200症例をVBNA (VBN-assisted) 群、NVBNA (non-VBN-assisted) 群の2群に、病変の大きさと術者を考慮してランダム化し、EBUS-GSを併用してX線透視下に生検を行った。VBNA群ではVBNシステムを使用し、NVBNA群ではCTのaxial像を参照して、外径4 mmの細径気管支鏡を誘導した。VBNA群では仮想気管支鏡画像は中央値6次気管支 (範囲4~12次) まで作成でき、実像との一致度は98%であった。VBNA群の診断率は80.4%と、NVBNA群の67.0%に比較して有意に高値であった ($p=0.032$)。さらに生検開始までの時間、検査時間も、VBNA群で有意に短縮された。Asanoら²⁵ は、3 cm以下の肺末梢病変350例を同様に2群にランダム化し、VBNA群ではVBNシステムを利用して、NVBNA群ではCTのaxial像を参照して、外径2.8 mm

の極細径気管支鏡を誘導した。使用された極細径気管支鏡の鉗子チャンネルは1.2 mmと細いためにEBUSプローブは挿入できないので、両群ともにX線透視下に生検を行った。VBNA群の診断率は67.1%とNVBNA群の59.9%より高かったが、統計的な有意差は認めなかった ($p=0.173$)。しかしサブクラス解析では、VBNA群の診断率は、右上葉の病変 (81.3% vs 53.2% $p=0.004$)、肺野外層に位置する病変 (64.7% vs 52.1% $p=0.047$)、X線正面写真で見えない病変 (63.2% vs 40.5% $p=0.043$) で有意に高率であった。このようにVBNによる診断率の向上に関しては、EBUS-GSとの組み合わせでは実証されたが、極細径気管支鏡とX線透視との組み合わせでは統計学的には証明されなかった。しかしながら後者のランダム化比較試験では、サブクラス解析でVBNが有効な群が推測されており、それらの群に属する病変の割合は全体の7割強であった。両者の結果からは、VBNは多くの症例に有用だが、すべての症例に必要なわけではないことが推測され、今後さらに有効な症例を選び出していく必要がある。

Wang Memoliら²⁶ は2002年から2010年までに行われた39スタディ、3,004患者、3,052病変を対象にイメージガイド気管支鏡 (EMN, VBN, radial-EBUS, 極細径気管支鏡, ガイドシース) のメタアナリシスを行い、全体の診断率は70%であったと報告している。この中にはレトロスペクティブなスタディや、縦隔、肺門リンパ節も対象としたスタディが含まれているが、VBNの診断率は72.0%、95% CI 65.7~78.4%と報告されている。

VBNの合併症

合併症として0.4%の気胸を認めているが従来の経気管支生検と同様であり、VBN自体によるものは特にない。¹⁵ また前述の2つのランダム化比較試験でも、いずれもVBN使用により合併症の増加は認めなかった。^{21,25}

VBNの利点と問題点

VBNの利点は、1) 病変への気管支ルートがわかるため、気管支鏡の誘導が容易となり、診断率が向上すること、2) 気管支鏡の位置や進む方向をX線透視などで確かめる必要がないため、誘導に要する時間を短縮できること、3) 合併症の増加がないこと、4) VBNシステム以外には、CT撮影を除きコストがかからないこと、5) 既存の気管支鏡手技に追加するだけで、特別なトレーニングが不要であること、6) 仮想画像の作成自体が気管支鏡検査のシミュレーションとなるため、教育的な効果も期待できること、が挙げられる。問題点としては、適切な条件でのCT撮影を要することが挙げられる。すなわち仮想画像の作成は、基となるCTに依存する。このため

VBN システムが推奨する CT 撮影条件, 特にスライス厚は 1 mm 以下が望ましい. このため, 場合によっては CT の再撮影を要することがある. 現在は, ほとんどの施設がマルチスライス CT を使用しており, スライス厚 1 mm 以下で撮影することは難しくない. あらかじめ気管支鏡, 特に VBN を使用する予定の末梢病変症例では, CT 撮影後に 1 mm スライス以下で再構成しておくか, あるいは再構成できるように CT の生データを保管しておくことで, コストや被曝を要する CT 再撮影を防ぐことができる. CT で関与気管支が認められない場合でも, 病変が一番近接している気管支まで VBN により気管支鏡を誘導できる. しかしその後の鉗子の病変への誘導が難しい場合があり診断率も低い. このような症例には経気管支針吸引生検が有効かも知れない. VBN の診断率を上げるためには, CT で病変と仮想気管支鏡像の基となる抽出された気管支の関係を把握し, 極細径気管支鏡や EBUS などの適切な気管支鏡検査手技を選択して VBN と組み合わせることが大切である.

おわりに

VBN はランドマイズスタディやメタアナリシスの結果から, 診断率が向上, 検査時間が短縮されることが示された. 気管支鏡検査において VBN がどのような病変に有効であるかを今後さらに, 明確にする必要がある. VBN は気管支鏡検査をサポートする有用な方法であり, さらなる普及とシステムの進化が望まれる.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

REFERENCES

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
2. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl):e142S-e165S.
3. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, Adachi S, Arai Y, Kusumoto M, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol*. 2006;59:60-64.
4. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, et al. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology*. 2012;17:478-485.
5. Chechani V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest*. 1996;109:620-625.
6. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2000;117:1049-1054.
7. Naidich DP, Sussman R, Kutcher WL, Aranda CP, Garay SM, Ettenger NA. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. *Chest*. 1988;93:595-598.
8. Minami H, Ando Y, Nomura F, Sakai S, Shimokata K. Interbronchoscopist variability in the diagnosis of lung cancer by flexible bronchoscopy. *Chest*. 1994;105:1658-1662.
9. Dolina MY, Cornish DC, Merritt SA, Rai L, Mahraj R, Higgins WE, et al. Interbronchoscopist variability in endobronchial path selection: a simulation study. *Chest*. 2008;133:897-905.
10. Leong S, Ju H, Marshall H, Bowman R, Yang I, Ree AM, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy: A descriptive analysis. *J Thorac Dis*. 2012;4:173-185.
11. De Wever W, Vandecaveye V, Lanciotti S, Verschakelen JA. Multidetector CT-generated virtual bronchoscopy: an illustrated review of the potential clinical indications. *Eur Respir J*. 2004;23:776-782.
12. Asano F, Matsuno Y, Matsushita T, Kondo H, Saito S, Seko A, et al. Transbronchial diagnosis of a pulmonary peripheral small lesion using an ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation. *J Bronchol*. 2002;9:108-111.
13. Asano F, Matsuno Y, Tsuzuku A, Anzai M, Shinagawa N, Yamazaki K, et al. Diagnosis of peripheral pulmonary lesions using a bronchoscopic insertion guidance system combined with endobronchial ultrasonography with a guide sheath. *Lung Cancer*. 2008;60:366-373.
14. Asano F, Matsuno Y, Shinagawa N, Yamazaki K, Suzuki T, Ishida T, et al. A virtual bronchoscopic navigation system for pulmonary peripheral lesions. *Chest*. 2006;130:559-566.
15. Asano F. Practical application of virtual bronchoscopic navigation. In: Mehta AC, Jain P, eds. *Interventional Bronchoscopy - A Clinical Guide*. New York: Humana Press; 2013:367-371.
16. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, et al. Bronchoscopic practice in Japan: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology*. 2013;18:284-290.
17. Asano F, Kimura T, Shindou J, Matsuno Y, Mizutani H, Horiba M. Usefulness of CT-guided ultrathin bronchoscopy in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions that could not be diagnosed by standard transbronchial biopsy. *J Jpn Soc Bronchol*. 2002;24:80-85.
18. Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, Miyasaka K, Kikuchi E, Dosaka-Akita H, et al. CT-guided transbronchial biopsy using an ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation. *Chest*. 2004;125:1138-1143.
19. Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, Asano F, Ishida T, Moriya H, et al. Virtual bronchoscopic navigation system shortens the examination time—feasibility study of virtual bronchoscopic navigation system. *Lung Cancer*. 2007;56:201-206.
20. Asahina H, Yamazaki K, Onodera Y, Kikuchi E, Shinagawa N, Asano F, et al. Transbronchial biopsy us-

- ing endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation. *Chest*. 2005;128:1761-1765.
21. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, Oizumi S, Moriya H, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax*. 2011;66:1072-1077.
 22. Tachihara M, Ishida T, Kanazawa K, Sugawara A, Watanabe K, Uekita K, et al. A virtual bronchoscopic navigation system under X-ray fluoroscopy for trans-bronchial diagnosis of small peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer*. 2007;57:322-327.
 23. Eberhardt R, Kahn N, Gompelmann D, Schumann M, Heussel CP, Herth FJ. LungPoint—a new approach to peripheral lesions. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1559-1563.
 24. Matsuno Y, Asano F, Shindoh J, Abe T, Shiraki A, Ando M, et al. CT-guided ultrathin bronchoscopy: bioptic approach and factors in predicting diagnosis. *Intern Med*. 2011;50:2143-2148.
 25. Asano F, Shinagawa N, Ishida T, Shindoh J, Anzai M, Tsuzuku A, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with ultrathin bronchoscopy. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:327-333.
 26. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012;142:385-393.