

INVITED REVIEW ARTICLE

## 気管支鏡検査の新時代： Precision medicine 時代における肺癌気管支鏡診断

丹羽 崇<sup>1</sup>

### New Era of Bronchoscopy: Diagnosing Lung Cancer for Precision Medicine

Takashi Niwa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, Japan.

**ABSTRACT** — In recent years, the need for high-quality and high-quantity bronchoscopic tissue sampling in order to select the ideal therapeutic strategy has increased. Therefore, the optimum methods of endobronchial ultrasonography with a guide sheath and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration should be re-evaluated to improve the accuracy and acquire more and better-quality tissue samples. A transbronchial lung cryobiopsy is a promising method of increasing the diagnostic yield with bronchoscopy. This review highlights how to maximize the diagnostic yield of bronchoscopy and what kind of devices are expected to enter the market in the near future.

(JLCC. 2019;59:453-457)

**KEY WORDS** — EBUS-TBNA, EBUS-GS, Cryobiopsy, Next-generation sequencing, Lung cancer

Corresponding author: Takashi Niwa.

**要旨** — 分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬の登場は肺癌薬物療法を大きく変えた。より速やかに診断し適切な薬物療法を提供することは、進行肺癌患者を中心に大きく予後を左右するものであり、治療薬物の選択に際し病理検査に供する組織は、質・量ともに以前より良好なものを求められる。気管支鏡検査は肺内腫瘍病変の診断において大きな威力を発揮するものであり、大きく進歩してきた。しかし、precision medicine の発展と

ともに、採取検体の適格性について再考を要する時期にあると考える。本稿では、EBUSを用いた気管支鏡検査手法の進歩についてと、肺癌の組織診断精度向上が期待されるクライオバイオプシーについて概説し、次世代シークエンサーの利用も想定した高精度かつ適切な気管支鏡検査検体採取の重要性について述べる。

**索引用語** — EBUS-TBNA, EBUS-GS, クライオバイオプシー, 次世代シークエンサー, 肺癌

### はじめに

気管支鏡検査は長足の進歩を遂げた。ガイドシース併用気管支内腔超音波診断 (endobronchial ultrasonography with a guide sheath: EBUS-GS) の登場は肺末梢病変の診断精度を大きく向上させ、<sup>1,2</sup> 超音波気管支鏡ガイド下リンパ節生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA) がTNM分類における病気分類の精度と低侵襲性を両立させた。<sup>3-5</sup> これらの機器の登場は、主に2000年代前半にお

いて大きなインパクトを残した。しかし、肺癌薬物療法もまたその当時から大きく進歩し、precision medicine と言って差し支えない時代に突入している。肺癌の治療方針の決定に際し、組織検体は質・量ともに求められるものが多くなり、診断に必要な検体を提供するという視点から現在の気管支鏡検査を振り返る時、これまでの手法で十分であるかどうか再考を要する時期にあると考える。本稿では、現在の薬物療法を踏まえた検体採取という観点から、EBUS-GS法やEBUS-TBNA法の方法論の進歩についてと、気管支鏡の肺癌診断精度向上が期待さ

<sup>1</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科。

論文責任者: 丹羽 崇。

れる新たな手法であるクライオバイオプシーについて触れつつ、今後の課題についても述べる。

## 現在の肺癌治療に必要な気管支鏡検査

軟性気管支鏡の登場以降の歴史において、EBUS-GS法およびTBNA法といった超音波技術の寄与は、診断精度向上に非常に大きなものであった。これらの手法は、肺癌であるか否かの診断に加え、小細胞肺癌と非小細胞肺癌、また扁平上皮癌であるか否かを判断するのみであれば十分な手法であったと言える。しかし、進行肺癌患者の治療薬が殺細胞性抗がん剤を投与するのみであった時代から、現在は分子標的治療薬使用を想定した各種検査に加え、免疫チェックポイント阻害薬の使用に際してPD-L1発現についても調べる必要があると、肺癌診療ガイドラインでも定められている。<sup>6</sup> 各種検査に供するためのホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE) 切片の総量は著しく増加しており、HEおよびPD-L1蛋白発現といった染色検査を行う上では検体採取時の組織挫滅が診断精度を著しく損なう可能性があり、挫滅の可能性を考慮した検査手法の選択も必要となる。<sup>7</sup> また、本邦でも保険収載された次世代シーケンサー (NGS) の機種によっては、さらに多量の検体を採取する必要性も示唆されている。初回検査で腫瘍組織を採取できないことは治療導入の遅れにつながり、症例によっては治療機会を逸する可能性が存在する。また、腫瘍組織を採取することができても、検査に供するに際し質と量の不足が生じれば、適切な治療薬の選択ができないという意味での機会逸失につながる可能性がある。このような症例を生まないためにも、現在の気管支鏡検査手法の有用性を最大化して検査に臨む必要がある。現在の気管支鏡診断精度について求められるのは、悪性組織を充分量採取できるか否かという検体採取量の点、および採取検体自体の質の2点が主となり、採取方法や機器の発展はこれにどう応えていくかが重要である。

## EBUS-GS法およびEBUS-TBNA法の進歩と工夫

EBUS-GS法を用いた検体採取の利点は、短時間で病変の存在する位置から複数回の検体採取を可能とする点である。本邦よりの報告である2.5 mm シースを用いた悪性を疑う末梢肺病変に対するEBUS-GS法は81%という診断精度であり、<sup>2</sup> 我々にはその精度の再現と向上が臨床現場で求められる。また、V-NINJA studyでは極細径気管支鏡で2.0 mm シースを利用し、バーチャル気管支ナビゲーション (VBN) を併用して診断精度の向上を果たすなど、<sup>8</sup> 病変に到達できるか否かは、CT検査時のデータを用いたVBNの作成や、CT bronchus signを判

断する<sup>9</sup>などの検査前の準備を十分に行うことで向上できる。しかし現在は、良悪性をみるのみが目的ではなく、薬剤の多様化に合わせて検査項目も増加したため、治療方針決定に要する検体量は増加している。これに合わせて、我々は、EBUS-GS法において鉗子での採取回数は最低6回とすることが望ましく、<sup>10</sup> 当院では肉眼的に採取量が少なそうな場合には8回以上の鉗子生検を行うなどして、治療方針決定に耐える検体採取を心がけている。このような多数回の生検をGSの補助なしに施行することは非常に時間がかかる上に被曝も増加することが予想され、出血のリスクも伴う。そのため、CT画像からみて比較的的生検が容易であると思われる症例に対しても、短時間で安全に多量の検体を採取するという目的で、EBUS-GS法での生検を行うことが望ましい。これに加え、EBUS所見でadjacent toしか得られない症例でも、鉗子を回転させて採取するようにするなど、EBUSで観察された病変を可能な限り採取できるよう努力している。また、EBUS-GS法に用いるGSは、可能な限り2.5 mm シースを用いることで採取検体量を担保し、もし2.0 mm シースでないと到達が困難そうな複雑な気管支分岐の先に存在する病変であるならば、GSでの生検の後に通常鉗子での直接生検を加えることにより採取検体量と診断精度を維持するよう心がけ、<sup>11</sup> EBUS-GS法にこだわらず極細径気管支鏡 (BF-MP290F<sup>®</sup> OLYMPUS) を用いるなど、症例に合わせて採取方法を選択することも重要である。

EBUS-TBNA法においても検体採取量の担保は重要な課題である。当初は細胞診検体としての役割しか期待されなかったEBUS-TBNA法であるが、セルブロックを作成することにより現在は組織診断に耐える検体が採取される検査法であると、American College of Chest Physicians (ACCP) ガイドラインにも記載されている。<sup>5</sup> この手技は術者の経験症例数により診断精度が向上することが報告されており、<sup>12</sup> 施設ごとに精度管理が必要なものであると考える。ことに採取量については、陽性を得られやすい方法で穿刺回数を増やせば採取検体量が増えるのは自明であり、そのためには術者の習熟度が影響するというのは頷ける話である。迅速細胞診は非常に有用であるが<sup>13</sup> 施行できる施設は限られるため、客観的に穿刺回数を決定することは難しい。当院では1リンパ節あたり最低3回の穿刺を行うようにすることとし、採取された検体の質を肉眼的に観察することにより、さらに追加穿刺を行う場合もある。エコー画像所見から得られる情報も多量であり、エラストグラフィーを利用した病変硬度の判断や、<sup>14,15</sup> ドップラー法やエコースペクトラムを用いた病変の判断<sup>16,17</sup> と、それらに応じた無陰圧穿刺法<sup>18</sup>などの工夫も有用である。また、EBUS-TBNA

法に用いる気管支鏡や穿刺針の開発も目覚ましいものがあり、より術者フレンドリーになりつつある。European Respiratory Society/American Thoracic Society のステートメントにおいては「一般のトレーニングを超えた、特別なトレーニングが必要な手技」とされてはいるものの、<sup>19</sup> シミュレーションを用いることでEBUS-TBNA法の診断精度が向上するとの報告もある。<sup>20</sup> 若手の医師にも積極的に習得に取り組んでもらいたい手技である。加えて、エコーガイド下経気管支鏡下鉗子生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial forceps biopsy: EBUS-TBFB) といった手法も報告されつつあり、<sup>21-25</sup> 本邦での導入が待たれる。

### クライオバイオプシーの可能性

気管支鏡検査で得られる検体の質に影響する因子は、採取方法による量の違いと挫滅の有無、採取部位による壊死の有無、そして適正な採取検体処理であると考えられる。まず、EBUS-GS法などの鉗子生検では、必ず挫滅の問題がついて回る。そのため、可能であれば鉗子生検を行う際には、採取の際の力加減を調節するなどして、可能な限り大きく検体採取ができることが望ましい。ゆっくりと噛んでゆっくりと千切ることが有用と巷間では言われる。ただし、技術で補うのには限界が存在するため、挫滅の問題を生じない機器を使用するという方法がある。経気管支鏡下クライオバイオプシー (transbronchial lung cryobiopsy: TBLC) は、プローブ先端に接する組織を凍結させることにより接着した組織を採取してくるものであり、<sup>26</sup> 採取組織に挫滅を生じず、採取可能検体も鉗子生検と比較して大きいという利点があることから、通常の鉗子生検と比較して診断精度を向上させる (95.0% vs 85.1%;  $p < 0.001$ ) と報告されている。<sup>27</sup> また、TBLC 検体は各種遺伝子変異の検査に供することが可能であると報告されており、<sup>28</sup> びまん性肺疾患に対する有用性ととも、<sup>29,30</sup> 大きく期待されている気管支鏡用デバイスである。現在、クライオプローブ (cryo2 erbe) は2サイズが国内に導入されており、2.4 mm と 1.9 mm の太さが使用可能であり、病変の位置により選択して使用する。特性としてプローブ自体が太く固く、上葉からの検体採取などの場合には術者が技量を要求される場合もあるため、それを補うことができるような操作性良好な気管支鏡の開発も期待される。また、TBLC の診断精度向上についての取り組みとしてEBUSの併用がされつつあり、末梢肺悪性病変に対しEBUSを併用したTBLCの報告が国内外に存在する。<sup>28,31</sup> ただし、これらの報告は市販されていない細径のクライオプローブを使用していたり、<sup>31</sup> 臨床的に使用が困難なタイトなサイズのGSを使用していたりといった問題点が存在する。<sup>28</sup> これに

対し、1.9 mm プローブであれば外径 3.2 mm の大口徑ブロンコガイドシース (SG27086® Machida) に対しては挿入することが現実的に可能であり、GS-TBLCを施行することができる。今後の発展が期待されるTBLCであるが、本邦においては現時点で特別な保険点数上の加算が得られないことや、TBLCに用いる周辺機器の承認が不十分である点が問題であり、改善が望まれる。

### 良質な検体を得るための努力

EBUS-GS法、EBUS-TBNA法、TBLCなどの気管支鏡手技によって標的から検体が採取できたと判断されても、採取組織が壊死していたり、採取検体の処理に不備があっては診断精度を担保できない。壊死病変であるか否かは検査前の造影CTやエコーなどの画像検査である程度予測が可能であり、壊死が予測される部位からの検体採取は避けるようにすることが肝心である。また、採取検体の10%緩衝ホルマリン固定時間は検査項目にもよるが6~48時間以内にするのが望ましく、<sup>32</sup> 保存期間が週末を跨ぐような検体採取は可能な限り避けたい。

Precision medicineを実現するには多量かつ良質な組織検体が必要とされる。PD-L1蛋白発現の検査に必要な4~5枚のFFPEに加え、各種遺伝子変異の有無をみるための各検査に検体を提出する場合、多い症例では30枚程度のFFPE切片が必要とされる場合がある。<sup>6</sup> 一方で、一度に多くの遺伝子変異を検査できると考えられているNGS検査は、検査に供するのに必要な検体量は、30%以上の腫瘍細胞が含有されている組織であることを前提に、凍結組織で100 mg、FFPEで厚さ5 μm × 5~10枚以上と言われており、患者によっては必要な組織量が少なく済む場合があるものの、高価な検査であり、検体不十分といった結果は避けたい。今一度、各施設でこれまでの気管支鏡検査で得られている検体量と質を把握し、検体処理の流れを再考するなど、病理検査室と連携しての検査精度の再確認が望まれる。

### まとめ

EBUS-GS法における事前準備やシースサイズを選択、EBUS-TBNA法の進化、TBLCの有用性について概説した、症例により検査前確率が最も高い診断方法を選択することが重要であり、技術や方法論もさることながら、検体採取後の処理も含めた診断精度向上への取り組みが必要となる。患者の診断に際し、気管支鏡検査をひとつとび選択したならば、必ず診断し適切な治療につなげたい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T. Analysis of the internal structure of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography. *Chest*. 2002;122:1887-1894.
- Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest*. 2004;126:959-965.
- Yasufuku K, Chhajed PN, Sekine Y, Nakajima T, Chiyo M, Iyoda A, et al. Endobronchial ultrasound using a new convex probe: a preliminary study on surgically resected specimens. *Oncol Rep*. 2004;11:293-296.
- Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;50:347-354.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl):e211S-e250S.
- 肺癌診療ガイドライン 2018 年版. 第 5 版. 日本肺癌学会; 2018.
- Sakakibara R, Inamura K, Tambo Y, Ninomiya H, Kitazono S, Yanagitani N, et al. EBUS-TBNA as a Promising Method for the Evaluation of Tumor PD-L1 Expression in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017;18:527-534.e1.
- 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.
- Minezawa T, Okamura T, Yatsuya H, Yamamoto N, Morikawa S, Yamaguchi T, et al. Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Med Imaging*. 2015;15:21.
- 坂 英雄. 末梢小型陰影の診断. 極細径気管支鏡による生検診断. *気管支学*. 2004;26:487-489.
- Kunimasa K, Tachihara M, Tamura D, Tokunaga S, Nakata K, Hazeki N, et al. Diagnostic utility of additional conventional techniques after endobronchial ultrasonography guidance during transbronchial biopsy. *Respirology*. 2016;21:1100-1105.
- Stather DR, Chee A, MacEachern P, Dumoulin E, Hergott CA, Gelberg J, et al. Endobronchial ultrasound learning curve in interventional pulmonary fellows. *Respirology*. 2015;20:333-339.
- Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, de Biase D, Valentini I, Casadei G, et al. Randomized trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with and without rapid on-site evaluation for lung cancer genotyping. *Chest*. 2015;148:1430-1437.
- Izumo T, Sasada S, Chavez C, Matsumoto Y, Tsuchida T. Endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:956-962.
- Nakajima T, Inage T, Sata Y, Morimoto J, Tagawa T, Suzuki H, et al. Elastography for predicting and localizing nodal metastases during endobronchial ultrasound. *Respiration*. 2015;90:499-506.
- Nakajima T, Shingyoji M, Anayama T, Kimura H, Yasufuku K, Yoshino I. Spectrum Analysis of Endobronchial Ultrasound Radiofrequency of Lymph Nodes in Patients With Lung Cancer. *Chest*. 2016;149:1393-1399.
- Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, Kimura H, Yoshino I, Yasufuku K. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1009-1014.
- Zajdela A, Zillhardt P, Voillemot N. Cytological diagnosis by fine needle sampling without aspiration. *Cancer*. 1987; 59:1201-1205.
- Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J*. 2002;19:356-373.
- Ong ASQ, Tan AH, Anantham D, Sharma K, Tan S, Lapperre TS, et al. Impact of simulation training on performance and outcomes of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed by trainees in a tertiary academic hospital. *J Thorac Dis*. 2018;10:5621-5635.
- Herth FJ, Schuler H, Gompelmann D, Kahn N, Gasparini S, Ernst A, et al. Endobronchial ultrasound-guided lymph node biopsy with transbronchial needle forceps: a pilot study. *Eur Respir J*. 2012;39:373-377.
- Chrissian A, Misselhorn D, Chen A. Endobronchial-ultrasound guided miniforceps biopsy of mediastinal and hilar lesions. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:284-288.
- Franke KJ, Bruckner C, Szyrach M, Ruhle KH, Nilius G, Theegarten D. The contribution of endobronchial ultrasound-guided forceps biopsy in the diagnostic workup of unexplained mediastinal and hilar lymphadenopathy. *Lung*. 2012;190:227-232.
- Darwiche K, Freitag L, Nair A, Neumann C, Karpf-Wissel R, Welter S, et al. Evaluation of a novel endobronchial ultrasound-guided lymph node forceps in enlarged mediastinal lymph nodes. *Respiration*. 2013;86: 229-236.
- Bramley K, Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Homer RJ, Puchalski JT. Endobronchial Ultrasound-Guided Cautery-Assisted Transbronchial Forceps Biopsies: Safety and Sensitivity Relative to Transbronchial Needle Aspiration. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:1870-1876.
- Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*. 2009;78:203-208.
- Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, Petermann C, Reichle G, Freitag L, et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J*. 2012;39:685-690.

28. Arimura K, Tagaya E, Akagawa H, Nagashima Y, Shimizu S, Atsumi Y, 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.
29. 丹羽 崇, 武村民子, 田畑恵里奈, 新谷亮多, 織田恒幸, 北村英也, 他. びまん性肺疾患に対する経気管支鏡下クライオバイオプシーの経験. *気管支学*. 2018;40:453-458.
30. Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, Rickman OB, Maldonado F. 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.
31. Schuhmann M, Bostanci K, Bugalho A, Warth A, Schnabel PA, Herth FJ, et al. Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsies in peripheral pulmonary lesions: a feasibility study. *Eur Respir J*. 2014;43:233-239.
32. 日本病理学会. ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. 初版. 2018.