

サルコイドーシス病理診断におけるコンベックス走査式超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasonography guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)) の現状

北村淳史¹⁾, 滝口裕一²⁾, 巽浩一郎³⁾

【要旨】

肺サルコイドーシスの病理学的診断には, transbronchial lung biopsy (TBLB) による確定診断と bronchoalveolar lavage (BAL) による活動性診断などが従来行われてきた. 近年endobronchial ultrasonography guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) が開発され日常臨床に普及している. 局所麻酔下でリアルタイムに気管支内腔から縦隔リンパ節を描出し穿刺する手技である. 細胞診検体と同時に組織検体も採取可能であり, 肺癌のリンパ節ステージングやサルコイドーシスの病理診断において多くの有用性が報告されている. 縦隔リンパ節腫大をみとめるサルコイドーシスでのEBUS-TBNAの診断率は70-90%と報告され, 従来のTBLBに比較し高率であり, 侵襲度や診断率からEBUS-TBNAが診断アプローチとして第一選択になりつつある. しかし, EBUS-TBNAがサルコイドーシス診断に頻用されることによる新たな課題もある. EBUS-TBNAを行えばBALやTBLBは省略可能か, 細胞診検体のみでも確定診断は可能かなどである. 以上のような実臨床に沿った疑問点やそれに対する最新のエビデンスについて概説する.

[日サ会誌 2015; 35: 27-30]

キーワード: サルコイドーシス, 類上皮細胞, 類上皮細胞肉芽腫, 病理診断, EBUS-TBNA

Pathological Diagnosis of Sarcoidosis with Endobronchial Ultrasonography-guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA)

Atsushi Kitamura¹⁾, Yuichi Takiguchi²⁾, Koichiro Tatsusmi³⁾

Keywords: sarcoidosis, epithelioid cell, epithelioid-cell granuloma, pathological diagnosis, EBUS-TBNA

背景

サルコイドーシスの診断は, 特徴的な臨床所見や画像所見, 病理所見による類上皮細胞肉芽腫の証明などによって総合的になされる. 肺とその所属リンパ節である縦隔や肺門が侵される頻度は90%以上とされ, 肺サルコイドーシスが疑われた患者は, 病理診断を得るために従来では気管支鏡による経気管支肺生検 transbronchial lung biopsy (TBLB) による病理学的診断と気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage (BAL) による活動性診断などが行われてきた¹⁾. しかしTBLBの診断率は40-90%と報告により様々で, 一定の確率で生じる気胸や出血の合併症は避けられない^{2, 3)}. また従来では, 腫大した縦隔リンパ節に対する診断アプローチは, 全身麻酔を要する縦隔鏡や胸腔鏡となり, 診断率は90%以上と高いもののその侵襲性から施行される症例は限定的であった^{4, 5)}.

超音波気管支鏡ガイド下針生検endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) は, 2004年に臨床応用例が報告され⁶⁾, その後の保険収載もあり, 縦隔鏡や胸腔鏡にかわる縦隔リンパ節診断ツールとして, 近年急速に日常臨床に普及している. 縦隔リンパ節腫大をみとめるサルコイドーシスにおいても高い安全性と診断率が報告されており⁷⁻¹⁸⁾, 以下現状と課題について概説する.

EBUS-TBNAとは

EBUS-TBNAとは2004年に本邦を中心に開発された, 気管, 気管支周囲病変を対象とする低侵襲性の診断法である⁶⁾. 気管支ファイバースコープの先端に超音波プローブを配することで, 超音波画像下で腫大した縦隔, 肺門リンパ節をリアルタイムに安全かつ正確に病変を穿刺可

1) 聖路加国際病院 呼吸器内科

2) 千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学

3) 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器内科学

著者連絡先: 北村淳史 (きたむら あつし)
〒104-8560 東京都中央区明石町9-1
聖路加国際病院 呼吸器科
E-mail: akitamur@luke.ac.jp

1) Division of Pulmonary Medicine, St. Luke's International Hospital

2) Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University

3) Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

*掲載画像の原図がカラーの場合, HP上ではカラーで閲覧できます.

能とした (Figure 1-3). 専用の吸引針を使用することで、細胞診検体のみならず組織検体も採取可能であり、免疫染色が必要な原発巣の推定や、サルコイドーシスの診断にきわめて有用とされている。

EBUS-TBNAは気管からのアプローチに限定されるため、穿刺できるリンパ節が気管周囲に限られる。腫大したリンパ節の部位により、経食道的に穿刺する超音波内視鏡endoscopic ultrasonography (EUS) によるアプローチが適切な部位とEBUS-TBNAや縦隔鏡が適切な部位がある。縦隔鏡、EUS、EBUS-TBNAでアプローチ可能なリンパ節の箇所をFigure 4に示す¹⁹⁾。

一般的にサルコイドーシスで腫大しやすいリンパ節がEBUS-TBNAでアプローチ可能であり、主に胸部単純写真の病期分類で縦隔リンパ節腫大をみとめるI期やII期

の患者がよい適応となる。

サルコイドーシスでのエビデンス

次にサルコイドーシスのエビデンスについてTable 1に示す⁷⁻¹⁸⁾。縦隔リンパ節腫大をみとめる症例で、EBUS-TBNAにより類上皮細胞肉芽腫が証明されサルコイドーシスと診断される感度は概ね70-90%である。以前の肺野末梢のランダムTBLBの40-90%よりも高率であり^{2,3)}、サルコイドーシスの診断になくてはならないツールとなりつつある。以上より、呼吸器内科医がサルコイドーシスを疑った場合は、従来はBALとランダムTBLBを施行していたが、近年はEBUS-TBNAが実施可能な施設ではEBUS-TBNAが第一選択となってきている。

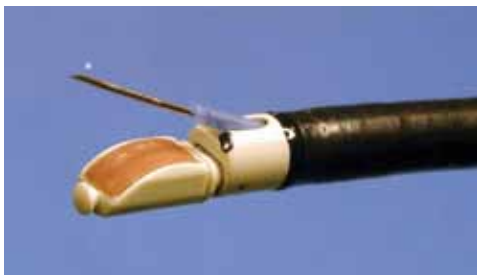


Figure 1. The tip of the endobronchial ultrasound equipped with an aspiration needle (asterisk). The needle is protruded for demonstration. (Courtesy by Olympus Corporation, Tokyo Japan)



Figure 2. The control head of an endobronchial ultrasound is similar to that of a conventional bronchoscope except for a sophisticated needle aspiration kit that enables operators to control internal and outer sheaths separately. (Courtesy by Olympus Corporation, Tokyo Japan)

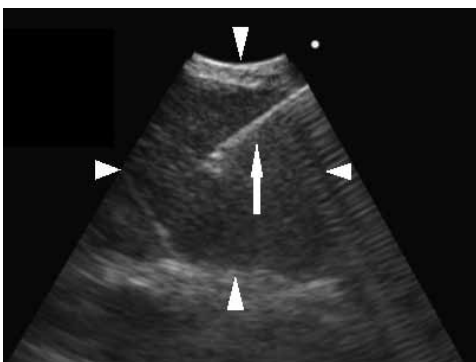


Figure 3. An ultrasound image showing an enlarged lymph node (hypoechoic area; arrowheads) and an aspiration needle (arrow) inserted into the lymph node. On ensuring that the tip of the needle is inside the target lymph node, negative pressure is applied and the needle is moved back and forth inside the lymph node to obtain material for pathological examination.

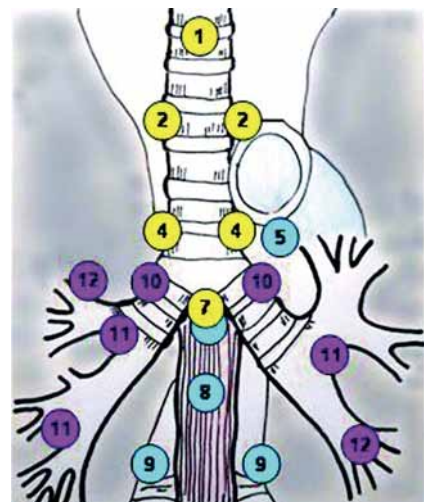


Figure 4. Regional lymph node stations and the diagnostic reach of EBUS-TBNA & mediastinoscopy: #1, 2, 4, 7, EUS: #5, 8, 9, EBUS-TBNA: #10, 11, 12. From Yasufuku et al¹⁹⁾

Table 1. Recent studies for diagnosis of sarcoidosis with EBUS-TBNA

Author	Year	No. of patients	Study design	Histology		Cytology		Histology & Cytology	
				Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Garwood ⁷⁾	2007	48	Prospective	—	—	—	—	85	—
Oki ⁸⁾	2007	14	Prospective	57	—	65	—	78	—
Wong ⁹⁾	2007	61	Prospective	—	—	—	—	92	—
Nakajima ¹⁰⁾	2009	32	Retrospective	63	—	71	—	91	—
Tremblay ¹¹⁾	2009	24	Prospective	—	—	—	—	83	—
Eckardt ¹²⁾	2010	43	Retrospective	—	—	—	—	77	—
Tournoy ¹³⁾	2010	54	Prospective	—	—	—	—	56	—
Navani ¹⁴⁾	2011	27	Prospective	—	—	—	—	85	—
Plit ¹⁵⁾	2011	37	Retrospective	—	—	—	—	84	—
Oki ¹⁶⁾	2012	54	Prospective	—	—	—	—	94	—
Kitamura ¹⁷⁾	2012	72	Retrospective	72	97	65	94	88	92
Gupta ¹⁸⁾	2014	55	Prospective	—	—	—	—	75	—

— : not available

EBUS-TBNAを施行すればTBLBは省略可能かどうか

我々の検討ではサルコイドーシスが疑われた72例のうち52例(72.2%)でEBUS-TBNAで組織診断が可能であった。診断がつかなかった20例のうち7例でTBLBにより組織診断が可能であったが、その7例中すべてEBUS-TBNAの組織検体採取が不十分な症例であった¹⁷⁾。またGuptaらの検討では、55例のうち41例(74.5%)でEBUS-TBNAで組織診断が可能であった。診断がつかなかった14例のうち9例でTBLBにより組織診断が可能であった¹⁸⁾。つまりEBUS-TBNAに加えてTBLBの診断上乗せは10-16%程度であり、可能ならTBLBの施行が望ましいが、EBUS-TBNAをすすめるうちに咳嗽反射が強くなってきて検査の継続が困難な場合などは、気胸のリスクなどを勘案し、TBLBは省略可能ではないかと思われる。

EBUS-TBNAの細胞診所見でも診断可能か？

EBUS-TBNAでは、細胞診検体が採取可能で、組織検体が採取不可能である場合がまれにあり、そのような場合でも細胞診所見でサルコイドーシスと診断可能かどうかについて我々が検討した成績を以下に示す¹⁷⁾。

サルコイドーシス72例を対象に、肺癌で縦隔リンパ節腫大をみとめたものの転移がなかった116例をnegative controlとして以下検討した。2人の細胞診技師と1名の病理医がブラインドで、全188例のプレパラートを見直し、細胞診所見を類上皮細胞の多さで、Grade1-3に分類した。典型的な類上皮細胞所見をFigure 5に示す。それによると感度65.3%、特異度94%と高い診断率を示した。肺癌群ではサルコイドーシス反応の影響と思われる6%の疑陽性をみとめた。我々の検討ではEBUS-TBNAで組織所見と細胞診所見を合わせると87.5% (63/72) と高い診断率を証明し、細胞診の類上皮細胞でサルコイドーシスと診断可能であることが示唆された。

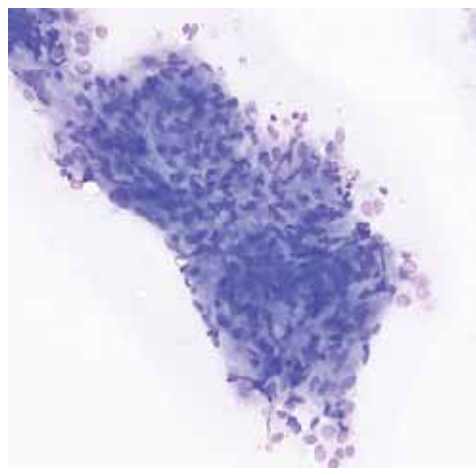


Figure 5. Typical epithelioid-cell clusters in a cytological specimen, with Diff-Quik staining. The original magnifications were $\times 100$.

EBUS-TBNAに用いる適切な針の太さはあるのか？

サルコイドーシスでは、診断率が22G針では60%であるのに対し、21G針では82%と高いとされるが²⁰⁾、癌の診断については21G針と22G針は診断率に差がないとされる²⁰⁻²²⁾。21G針は先端の強い屈曲が困難で、4Lのリンパ節は穿刺困難なことが多いため、一番汎用性のある、22G針で十分と思われる。

EBUS-TBNAのエコー所見は診断に有用か？

EBUS-TBNAで観察する際のエコー所見において、リンパ節内部が比較的均一でリンパ節の形が整っている場合はサルコイドーシスに特徴的な所見であることが多い。これに対し肺癌や結核では壊死を反映し不均一な所見となり、リンパ節の形がいびつになることが多い^{23, 24)}。以上の様にエコー所見も補助診断に参考となる場合があるので、穿刺に伴うエコー内部所見についても注意深い観察が必要である。

今後の方向性

以上より、縦隔、肺門リンパ節腫大をみとめるⅠ期やⅡ期のサルコイドーシスでは検体採取のアプローチとしてEBUS-TBNAが第一選択となることは論を待たない。今後はEBUS-TBNAにより検体採取が以前より容易になったことから、肺癌等と同様にサルコイドーシスに疾患特異的なバイオマーカー等の発見が期待される。

本報告の要旨は、第34回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会シンポジウム（2014年11月1日、新潟市）で発表した。

引用文献

- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
- de Boer S, Milne DG, Zeng I, et al. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax* 2009; 64: 436-9.
- Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 721-4.
- Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909-14.
- Gossot D, Toledo L, Fritsch S, et al. Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective non-randomized study. *Chest* 1996; 110: 1328-31.
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004; 126: 122-8.
- Garwood S, Judson MA, Silvestri G, et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 1298-1304.
- Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology* 2007; 12: 863-8.
- Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1182-6.
- Nakajima T, Yasufuku K, Kurosu K, et al. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis—comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities. *Respir Med* 2009; 103: 1796-800.
- Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 340-6.
- Eckardt J, Olsen KE, Jorgensen OD, et al. Minimally invasive diagnosis of sarcoidosis by EBUS when conventional diagnostics fail. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27: 43-8.
- Tournoy KG, Bolly A, Aerts JG, et al. The value of endoscopic ultrasound after bronchoscopy to diagnose thoracic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 1329-35.
- Navani N, Booth HL, Kocjan G, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2011; 16: 467-72.
- Plit M, Pearson R, Da Costa J, et al. The Diagnostic Utility of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Compared to Transbronchial and Endobronchial Biopsy for Suspected Sarcoidosis. *Intern Med J* 2012; 42: 434-8
- Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1324-9.
- Kitamura A, Takiguchi Y, Kurosu K, et al. Feasibility of cytological diagnosis of sarcoidosis with endobronchial US-guided transbronchial aspiration. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 82-9.
- Gupta D, Dadhwal DS, Agarwal R, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration vs Conventional Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Sarcoidosis. *Chest* 2014; 146: 547-56.
- Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50: 347-54.
- Jeyabalan A, Sherrey-Fraser G, Medford ARL. Impact of needle gauge on characterization of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) histology samples. *Respirology* 2014; 19: 735-9.
- Nakajima T, Yasufuku K, Takahashi R, et al. Comparison of 21-gauge and 22-gauge aspiration needle during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Respirology* 2011; 16: 90-4.
- Yarmus LB, Akulian J, Lechtzin N, et al. Comparison of 21-Gauge and 22-Gauge Aspiration Needle in Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Chest* 2013; 143: 1036-43.
- Dhooira S, Agarwal R, Aggarwal AN, et al. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: A study of 165 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 662-7.
- Imai N, Imaizumi K, Ando M, et al. Echoic Features of Lymph Nodes with Sarcoidosis Determined by Endobronchial Ultrasound. *Intern Med* 2013; 52: 1473-8.