

主論文の要旨

**The Value of Additional Conventional Transbronchial
Biopsy in the Negative Results of Rapid On-site
Evaluation During Endobronchial Ultrasound With
Guide Sheath to Diagnose Small Peripheral
Lung Cancer**

末梢小型肺癌診断のためのガイドシース併用気管支腔内超音波
断層法中の迅速細胞診の結果が陰性の際に通常鉗子による
追加生検の有用性について

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 呼吸器内科学分野

(指導：橋本 直純 准教授)

伊藤 貴康

【緒言】

末梢小型肺癌診断のために気管支鏡下生検を行う際、ガイドシース併用気管支腔内超音波断層法(EBUS-GS: endobronchial ultrasonography with guide sheath)を用いることが現在標準的であり、プローブが病変内または病変に接した位置で生検が行われる。EBUS-GSを用いた末梢小型肺癌(病変最大径 30mm 以下)の診断率は、70%前後と報告され、手術や CT ガイド下生検などによる診断率 90%前後と比較し十分ではない。そこで、EBUS-GS 中に迅速細胞診(ROSE: rapid on-site evaluation)を併用することが有用である。末梢小型肺癌診断のための EBUS-GS 中の ROSE の精度は約 90%前後と報告されており、プローブが病変内または病変に接した位置で生検が行われ、ROSE の結果で悪性細胞が含まれていない場合、診断率の低下を克服するための最良の手法は不明である。本研究では、このようなプローブ位置での EBUS-GS 中の ROSE の成功に影響を与える要因を評価し、ROSE の結果が悪性細胞を含んでいない場合、EBUS-GS 単独に加えて EBUS-GS よりも大きくサンプリング可能な通常鉗子での追加生検の有用性を評価した。

【対象及び方法】

2017 年 4 月から 2019 年 3 月に半田市立半田病院で EBUS-GS と ROSE を併用し気管支鏡下生検が行われた症例の中で、プローブが病変内または病変に接した位置で生検が行われ、病変の最大径が 30mm 以下の末梢小型肺癌と診断された症例を後方視的に検討した(Institutional Review Board No. 2020-018)。すりガラス型結節(pure ground-glass)、プローブが病変の外で生検を施行した症例は除外した。気管支鏡手技は Kurimoto らの報告に準拠した EBUS-GS 法を用いて最低 5 回生検を行った。担当医の判断で最低 5 回生検を施行後も ROSE の結果が陰性であった場合、通常鉗子での追加生検を 2-3 回施行した。迅速細胞診は Diff-Quik 染色(Kokusaishiyaku, Kobe)により施行され、この結果は 2 人の細胞診検査士によって確認された。ROSE の結果を、悪性細胞の有無に基づき、ROSE 陽性群(悪性細胞有)と ROSE 陰性群(悪性細胞無)に分類した。変数選択は全患者の年齢、性別、病変の大きさ、病変の肺葉(右上葉/左上区、中葉/舌区、下葉)、病変の肺門部からの位置(inner、outer)、病変の構造(solid nodule、part-solid nodule)、CT での病変への関与気管支の有無(Bronchus sign)、胸部レントゲンでの可視性、プローブと病変との位置関係、ROSE の結果、気管支鏡診断および最終診断を抽出した。病変の肺門部からの位置関係は、肺門部から胸膜までの橢円空間の中で内・中 3 橢円の病変は inner、外 3 橢円の病変は outer に分類した。診断基準は気管支鏡検査、CT ガイド下生検または外科的肺生検などの病理学的所見に基づいて最終診断を確認した。統計解析は連続変数あるいはカテゴリー変数の解析は Mann-Whitney U tests と Pearson's Chi-squared tests を用いて解析した。EBUS-GS 中の ROSE 陽性に寄与する有意な予測因子について多変量ロジスティック回帰分析を行った。ROSE 陰性群での通常鉗子による追加生検を施行した群と施行しなかった群の診断率を比較検討した。

【結果】

最終的に 67 症例が解析された (ROSE 陽性群 43 例、ROSE 陰性群 24 例) (Figure 1)。両群のベースラインにおいて、ROSE 陽性群の病変の大きさが ROSE 陰性群と比べて有意に大きかった (23.6 mm vs. 18.7 mm, $P = 0.008$) (Table 1)。ROSE の結果に応じて通常鉗子での追加生検を施行した場合と施行しなかった場合の診断プロセスを Figure 2 に示す。ROSE の結果が陽性の際の診断率は 95.3% (41/43) であった。一方で、ROSE の結果が陰性の際の診断率は 16.7% (4/24) であった ($P < 0.001$)。ROSE の結果と EBUS-GS による組織結果の比較では感度=91.1%、特異度=90.9%、陽性適中率=95.3%、陰性適中率=83.3%、精度=91.0%であった (Table 2)。EBUS-GS を用いて診断が得られた組織学的所見や EBUS-GS を用いて診断が得られなかった組織学的所見の結果を Table 3 に提示した。ROSE 陰性群で EBUS-GS にて診断が得られなかった組織学的所見で最も頻度が高い所見は腺癌であり、巨細胞癌や多形癌など比較的稀な癌腫も少数含まれていた (Table 3)。多変量ロジスティック解析の結果、ROSE 陽性に影響する有意な因子は病変の大きさ (15mm より大きいかどうか) であった (オッズ比 = 9.901) (Table 4)。ROSE 陰性群での通常鉗子での追加生検を追加した場合の診断率は、EBUS-GS 単独の場合よりも有意に高かった (75.0% vs. 33.3%, $P = 0.041$)。

【考察】

EBUS-GS 中の ROSE の併用は、ROSE を併用しない場合と比較し、診断率が向上し、生検数も減少することが報告されている。西井らは、EBUS-GS 中に超音波プローブが病変内の位置で生検を施行しても、診断不成功であった理由として、EBUS 所見の不均一性や病理組織学的な壊死性変化の関与を指摘している。これらの問題を解決するためには、気管支鏡検査中に悪性細胞の有無をリアルタイムで確認できる ROSE の使用が有効であると考えられる。また、EBUS-GS 中の ROSE の解釈にはいくつかの問題があり、注意を要する。第一に ROSE 所見で良性と判断、また良悪性を完全に区別することは困難である。第二に ROSE の所見を読む人と、組織学的所見を評価する人の間には相違が見られる。第三に孤立性結節と比べてすりガラス型結節では、細胞分化の初期段階にある細胞を含んでいるため、病理専門医や細胞診専門医が異型性を確認することが困難である。このような観点から EBUS-GS 中の ROSE の解釈には留意が必要であるが、我々の研究では、病変の特徴として、主に孤立性結節や悪性病変が対象であることに加えて、小型病変 (30mm 以下) を対象としており、これらの病変での感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率は過去の報告と同等であり、高い精度を有していた。気管支鏡検査が施行される日本での多くの施設では ROSE には細胞診検査士の参加が必要である。しかし、現状では、病理医の日々の仕事量は多く、迅速細胞診のために専門スタッフを派遣することは各施設にとって困難である。過去の報告では、ROSE を使用しない施設において、R-EBUS を用いた通常鉗子での生検の有効性は 15mm 以下の小型病変やすりガラス型結節において認められたと報告されている。よって、これらの既報も考慮し、ROSE のない施設でも、従来の通常鉗子での追加生検

を行うことで、15mm以下の小型病変の診断率向上に有効であると考えられた。

【結語】

EBUS-GS中のROSE陽性に影響する有意な因子は、病変の大きさであった。EBUS-GS中のROSEの結果が、プローブが病変内または病変に接した位置で陰性の場合、通常鉗子での追加生検は、EBUS-GS単独と比して診断率向上のために有効であった。