

〈原著論文〉

サルコイドーシスの診断における超音波気管支内視鏡 ガイド下経気管支針生検 (EBUS-TBNA) の有用性

八十川 直哉¹⁾, 池田 征樹²⁾, 大植 祥弘¹⁾, 黒瀬 浩史¹⁾, 吉岡 大介¹⁾,
白井 亮¹⁾, 加藤 茂樹¹⁾, 小橋 吉博¹⁾, 小賀 徹¹⁾, 岡 三喜男³⁾

1) 川崎医科大学呼吸器内科学,

2) 池田クリニック,

3) 川崎医科大学免疫腫瘍学

抄録 縦隔・肺門リンパ節病変に対する超音波気管支内視鏡ガイド下経気管支針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: 以下 EBUS-TBNA) は、縦隔鏡や外科的な肺生検に比べ低侵襲である。肺癌のリンパ節転移の診断に対する EBUS-TBNA の有用性は確立されており、良性疾患に対する有用性や内視鏡所見についての報告は少ない。サルコイドーシスに対する EBUS-TBNA の有用性と問題点を検討した。川崎医科大学呼吸器内科に2004年5月1日から2016年11月30日に、サルコイドーシスの疑いで入院した67例 (男34, 女33) を対象とした。EBUS-TBNA でサルコイドーシスと診断した症例と、それ以外で診断した症例を後方視的に解析した。サルコイドーシスと診断したのは39/67例 (58%), そのうち TBLB + EBUS-TBNA で診断; 13/21例 (62%), EBUS-TBNA のみで診断; 2/2例, TBLB (transbronchial lung biopsy) のみで診断; 22/41例 (53%), 縦隔鏡で診断; 1例, 皮膚生検で診断; 1例であった。受診の契機は健康診断の胸部エックス線検査で両側肺門リンパ節腫脹 (bilateral hilar lymphadenopathy: 以下 BHL) 等の胸部異常陰影の指摘によるものが約半数 (31/67例) を占めていた。穿刺リンパ節は #4R と #7が多く、穿刺距離は 27.9 ± 4.5 mm, そのうち19例は 20 mm 以上であった。EBUS-TBNA が施行できなかった15例のうち8例は病期Ⅲ, 2例は病期Ⅱ, 3例は病期Ⅰ, 1例は血流のため, 1例はリンパ節が同定不可であった。また, EBUS-TBNA に関連した重篤な有害事象はなかった。縦隔・肺門リンパ節が腫大したサルコイドーシスでは, 穿刺困難な事由がなければ, EBUS-TBNA による診断は有用である。

doi:10.11482/KMJ-J201945095 (令和元年7月29日受理)

キーワード: サルコイドーシス, 良性疾患, 超音波気管支内視鏡ガイド下経気管支針生検,
両側リンパ節腫大

緒言

縦隔や肺門リンパ節の腫脹は、胸部造影 CT (computed tomography) や PET (positron emission tomography)-CT の画像検査で多く同定され

るようになった。これまでリンパ節病変の診断には、全身麻酔下での縦隔鏡検査や開胸による外科的生検など侵襲性が高い検査が行われていた¹⁾。超音波内視鏡 (endobronchial

別刷請求先

八十川 直哉

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学呼吸器内科学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (464) 8041

Eメール: naoya.y@med.kawasaki-m.ac.jp

ultrasonography:EBUS) を用いた EBUS-TBNA (transbronchial needle aspiration) は、気管・気管支周囲リンパ節の形態をリアルタイムに観察しながら経気管支的に針生検するため、従来の検査と比べ安全かつ低侵襲である²⁾。また縦隔・肺門リンパ節病変に対する EBUS-TBNA は、縦隔鏡や外科的生検に比べ低侵襲である。これまで悪性疾患の縦隔リンパ節転移の有無に対する診断の有用性は確立されているが³⁾、良性疾患に対する有用性の報告は少ない⁴⁾。今回、我々はサルコイドーシスに対する EBUS-TBNA の有用性と問題点に関して検討した。

対象と方法

2004年5月1日から2016年11月30日までに、川崎医科大学呼吸器内科にサルコイドーシスの疑いにて気管支内視鏡検査を施行した67例（男34、女33）を対象にした。我々の施設では2010年9月より EBUS-TBNA を導入した。そのうち3例は経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy: TBLB）および EBUS-TBNA のどちらも未施行であった。TBLB 単独群（n=41）と TBLB+EBUS-TBNA 群（n=21）に分けて臨床的

所見を後方視的に解析した。

いずれの症例も画像検査（胸部エックス線写真・胸部 CT 検査）で縦隔・肺門リンパ節腫脹、肺野異常陰影を確認し、EBUS-TBNA and/or TBLB を施行した。EBUS-TBNA の施行前には必ず標的リンパ節の血流の有無、大きさの測定、隣接血管の存在を確認した。TBLB のランダム肺生検は67例中62例に行った。サルコイドーシスと診断する基準は、『サルコイドーシス診療の手引き2016』の組織診断群の定義に合うものとした。気管支鏡はオリンパス社製の BF-1T260、BF-260 を使用し、EBUS-TBNA はオリンパス社製の UC-260FW を用い、穿刺針はオリンパス社製の 21G 針にて検体採取を行った。前処置として 2% リドカインによる吸入・噴霧麻酔を行った後、ミダゾラムによる鎮静下で検査を実施した。尚、本研究は、川崎医科大学附属病院倫理委員会（承認番号：2620）にて承認されている。

結 果

対象とした67例の平均年齢は53.7歳、男性 34 例、女性 33 例であった。67例中 3 例は TBLB

表1 患者背景

	TBLB (41)		TBLB+EBUS-TBNA (21)	
diagnosis/not diagnosis	diagnosis	not diagnosis	diagnosis	not diagnosis
Number	22	19	13	8
Age (mean)	48.9	55.3	58.1	60.8
Sex (M/F)	8/14	7/12	10/3	5/3
Chest X-ray				
BHL	10 (45%)	6 (32%)	9 (69%)	4 (50%)
Non-BHL	12 (55%)	13 (68%)	4 (31%)	4 (40%)
Chest CT				
LN swelling	12 (55%)	9 (47%)	13 (100%)	8 (100%)
Non LN swelling	10 (45%)	10 (53%)	0	0
ACE (mean) ± SD	24 ± 12	17 ± 9	18 ± 8	17 ± 6
TST negative	8 (44%)	5 (28%)	4 (22%)	1 (6%)
Stage				
0	2 (9%)	5 (26%)	4 (31%)	2 (25%)
I	4 (18%)	4 (21%)	5 (38%)	4 (50%)
II	6 (27%)	2 (11%)	4 (31%)	0
III	10 (45%)	8 (42%)	0	1 (13%)
IV	0	0	0	1 (13%)

TBLB: transbronchial lung biopsy, EBUS: endobronchial ultrasound, EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, BHL: bilateral hilar lymphadenopathy, CT: computed tomography, LN: lymph nodule, ACE: angiotensin-converting enzyme, SD: standard deviation, TST: tuberculin skin test

(EBUS 導入前) が未施行であった。そのうち 1 例は喘息発作が起こり中止となっていたが、残り 2 名は詳細不明であった。TBLB のみを行っていた群では女性の割合が多く (63%), TBLB+EBUS-TBNA 群では男性の割合が多かった (74%) (表 1)。今回の検討でサルコイドーシスと診断がついたのは、67 例中 39 例 (診断率: 58%, 平均年齢 51.9 歳, 男性 20 例, 女性 19 例) であった。そのうち、気管支鏡検査以外での診断は 2 例 (縦隔鏡 1 例, 皮膚生検 1 例) で、2 例とも女性であった。EBUS-TBNA 施行例 (23 例) の穿刺リンパ節の部位は #4R が 3 例 (13%), #7 が 18 例 (78%) であり、穿刺距離は 27.9 ± 4.5 mm, 20 mm 以上は 19 例 (83%) であった。穿刺回数は平均 2.0 ± 0.9 回であった。EBUS-TBNA を試みたものの実施できなかったのは 35 例中 7 例であり、その理由として穿刺距離が短い (18.1 ± 23.2 mm)、リンパ節内の血流の存在、隣接血管の損傷リスク、リンパ節の同定が困難などであった。

EBUS 導入前の TBLB によるランダム生検の診断率は 48% (14/29 例) であった。EBUS-TBNA 導入後の症例で TBLB と両方を行った症例で検討すると、従来の TBLB による肺野ランダム生検での診断率 50% (10/20 例)、EBUS-TBNA での診断率は 50% (10/20 例)、EBUS-TBNA を併用したことで診断率は 70% (14/20 例) と上昇を認めた (表 2)。また、TBLB のみで診断、EBUS-TBNA のみで診断、TBLB と EBUS-TBNA 共に診断した症例を病期別にみると病期 II, III は TBLB の診断率が 90% と高かった (表 3)。なお EBUS-TBNA に関連した重篤な有害事象は認めなかった。

考 察

サルコイドーシスの胸部エックス線所見による病期分類は、0 期: 異常なし, I 期: BHL のみ, II 期: BHL + 肺野病変, III 期: 肺野病変のみ, IV 期: 肺線維化に分類される⁵⁾。これまでサルコイドーシスの診断の多くは TBLB による組織での肉芽腫の存在を確認することで診断して

表 2 診断方法

		TBLB		
		Positive	Negative*	Total
EBUS-TBNA	Positive	6 (30%)	4 (20%)	10 (50%)
	Negative	4 (20%)	6 (33.3%)	10 (50%)
	Total	10 (50%)	10 (50%)	20 (100%)

TBLB: transbronchial lung biopsy, EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

*TBLB 未施行 2 例含む

表 3 診断方法と病期

	n	Positive only TBLB	Positive only EBUS-TBNA	Positive TBLB+EBUS-TBNA
Total	37	27	4	6
Stage 0	7	4	2	1
Stage I	9	5	1	3
Stage II	10	8	0	2
Stage III	10	10	0	0
Stage IV	1	0	1	0

TBLB: transbronchial lung biopsy, EBUS: endobronchial ultrasonography, EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

きたが、約 30% の症例で診断確定ができず、特に病期 I の症例では約 50% の診断率と低かった⁶⁾。このことからサルコイドーシスの約 90% は縦隔もしくは肺門リンパ節腫脹を認めていることから、EBUS-TBNA による診断が有用と考えられている⁶⁾。

これまで EBUS-TBNA は、悪性疾患のリンパ節転移の診断や病期分類を中心に汎用されているが、縦隔鏡による外科的生検に比べ、EBUS-TBNA は低侵襲で診断精度も同等であることから、リンパ節病変の診断には必須の検査法となっている。我々の施設でも 2010 年 9 月より EBUS-TBNA を導入して肺癌や悪性リンパ腫の悪性疾患だけでなく、サルコイドーシスや抗酸菌感染症などの良性疾患に対してもリンパ節病変に対し EBUS-TBNA で診断を行ってきた。

我々の先行研究でサルコイドーシスが疑われる症例の受診契機は、胸部エックス線写真の BHL (図 1A) の指摘や眼科でブドウ膜炎を診断されて紹介される症例が多かった。BHL のみを示すサルコイドーシスの I 期では、腫脹リンパ節の組織検体を採取する方が診断率を向上

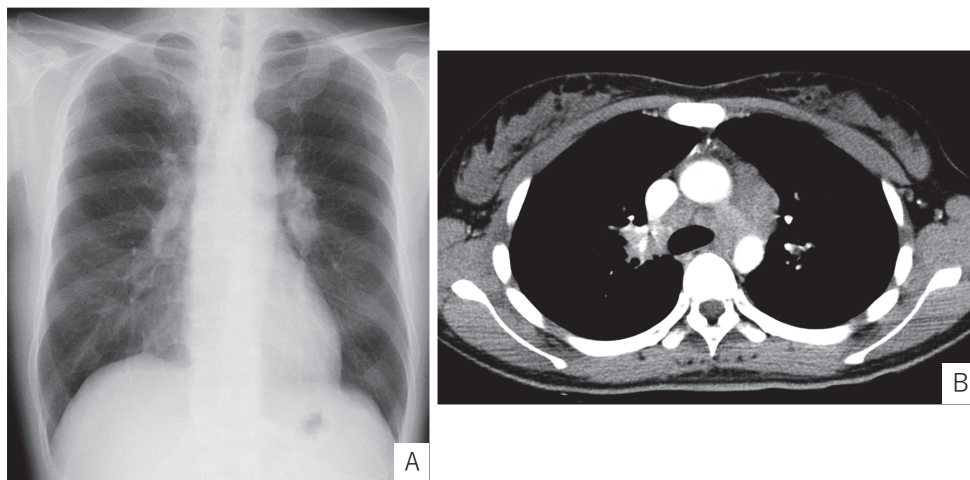


図1 画像所見

- (A) 胸部エックス線写真；肺門リンパ節腫大を認める。
 (B) 胸部CT検査（縦隔条件）；縦隔リンパ節腫大（＃4R）を認める。

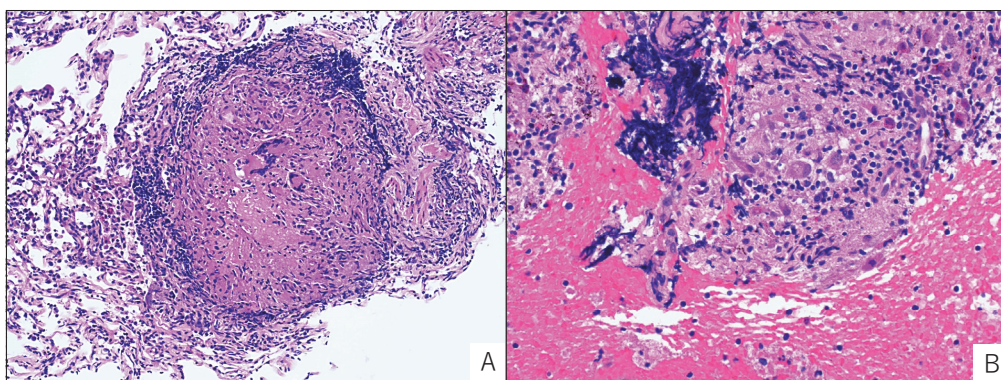


図2 病理所見

- (A) TBLB (×100; HE 染色) と (B) TBNA (×200; HE 染色). (A) および (B) 共に非乾酪性類上皮肉芽腫を認めた。

させると考えられる。今回、サルコイドーシスが疑われる症例では肺門・縦隔リンパ節の＃4, ＃7, ＃11リンパ節が主に腫大していた（図1B）。このためEBUS-TBNAで＃4, ＃7を標的リンパ節とした場合、診断率は非常に高く、低侵襲であると考えられる。EBUS-TBNAにより得られた組織は、TBLBで得られた組織と同様に壊死を伴わない類上皮細胞の集簇を認め、サルコイドーシスの診断に有用であった（図2）。このことから従来のI期での検査で行われていた全身麻酔下での縦隔鏡検査に比べても

EBUS-TBNAは低侵襲で、リンパ節の組織採取に有用と考えられる。

EBUS-TBNAのサルコイドーシスに対する診断の精度は79%、感度は84%、特異度100%と高いことが報告されている^{7, 8)}。これまで診断率はTBLBのみでは約35%であるが、EBUS-TBNAと併用することで90%以上まで向上したという報告がある^{9, 10)}。今回の検討では、TBLBはこれまで報告されている診断率よりも高い診断率（50%）であった。これは、TBLBを施行した症例の病期0とIの割合が33%と低

く、病期ⅡとⅢが大半を占めているためと考えられる(表3)。今回、EBUS-TBNA 単独で診断がついた症例も合わせると、診断率が56%から67%に向上する結果が得られ、EBUS-TBNA を併用することで診断率の向上が認められた。しかし、これまでの報告ではEBUS-TBNA の診断の向上効果は約50%であり、今回の検討では診断率の向上効果は約10%と低い結果であった。原因としては、EBUS-TBNA を施行した症例の病期が病期0、Ⅲ、Ⅳ(43%)と約半数を占めていたこと(表1)、TBLBでの診断率が56%と高いことが上乗せ効果を低くした要因と考えられる。EBUS-TBNA は合併症も1.23%と少なく安全な検査でもある¹¹⁾。合併症の頻度としては、出血の頻度が最も高い。しかし、縦隔炎を含む重症感染症が問題となっている¹¹⁾。しかしながら我々の経験した症例では合併症は1例も認めなかった。

今回の検討は、単施設で症例数も少ないが、肺門・縦隔リンパ節腫大を伴う代表的な良性疾患であるサルコイドーシスに対し、EBUS-TBNA は有用な診断法と考えられた。

結 語

縦隔・肺門リンパ節が腫大したサルコイドーシスでは、穿刺困難な事由がなければ、EBUS-TBNA は診断精度・安全性に優れた検査方法であることから診断に有用であると考えられた。

本論文において開示すべき利益相反関係にある企業などはない。

謝 辞

本症例の病理組織診断をしていただきました、川崎医科大学病理学教室の伊禮功先生に深謝申し上げます。

引用文献

1) CARLENS E: Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest*

36: 343-352, 1959
 2) 安福和弘, 中島崇裕, 吉野一郎: 【内視鏡における診断・治療法の新展開】診断 EBUS-TBNA の有用性. *呼吸器科* 14: 459-466, 2008
 3) Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Fujisawa T: Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 50: 347-354, 2005
 4) Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Hiroshima K, Lam WK, Fujisawa T: Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 29: 1182-1186, 2007
 5) 藤本公則: サルコイドーシスの胸部画像診断. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌* 33: 31-34, 2013
 6) 石井芳樹: サルコイドーシス診断の Gold standard となった EBUS-TBNA. *日サ会誌* 31: 47-48, 2011
 7) Trisolini R, Lazzari Agli L, Tinelli C, De Silvestri A, Scotti V, Patelli M: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis in clinically unselected study populations. *Respirology* 20: 226-234, 2015
 8) von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, *et al.*: Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA* 309: 2457-2464, 2013
 9) Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, Porter JC, Janes SM: Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 16: 467-472, 2011
 10) Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S, Moritani S: 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* 143: 1324-1329, 2012
 11) Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, *et al.*: Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir Res* 14: 50, 2013

〈Regular Article〉

Clinical usefulness of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in sarcoidosis diagnosis

Naoya YASOKAWA¹⁾, Masaki IKEDA²⁾, Yoshihiro OHUE¹⁾, Koji KUROSE¹⁾,
Daisuke YOSHIOKA¹⁾, Ryo SHIRAI¹⁾, Shigeki KATO¹⁾, Yoshihiro KOBASHI¹⁾,
Toru OGA¹⁾, Mikio OKA³⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical School,

2) Ikeda clinic,

3) Department of Immuno-Oncology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Evaluation of lymphadenopathy of the mediastinum and hilum using endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) is comparatively less invasive than mediastinoscopy and surgical biopsy. Its usefulness for lymph node metastasis of lung cancer has been established; however, there are only a few reports regarding its usefulness for benign diseases. We aimed to investigate the clinical usefulness and potential problems of EBUS-TBNA for sarcoidosis. We retrospectively analyzed 67 patients with suspected sarcoidosis in our hospital between May 2004 and November 2016 and evaluated their diagnoses with EBUS-TBNA and other diagnostic methods (transbronchial lung biopsy(TBLB) or mediastinoscope). In all, 10 of 20 patients diagnosed sarcoidosis using EBUS-TBNA exhibited bilateral hilar lymphadenopathy (BHL) on their chest X-rays. Targeted lymph nodes were #4 and/or #7. On average, the puncture distance was 27.9 ± 4.5 mm, with 19 cases having a puncture distance of >20 mm. We could not examine 15 cases, 8 of which were stage III, 2 were stage II, 1 case failed to identify the lymph node, 1 case for blood flow and 3 were stage 0. No adverse events were associated with EBUS-TBNA. Thus, EBUS-TBNA is a useful and safe procedure for diagnosing sarcoidosis with lymphadenopathy of the mediastinum and hilum.

(Accepted on July 29, 2019)

Key words : Sarcoidosis, Benign disease,

**Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA),
Bilateral hilar lymphadenopathy (BHL)**

Corresponding author

Naoya Yasokawa

Department of Respiratory Medicine, Kawasaki Medical
School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 8041

E-mail : naoya.y@med.kawasaki-m.ac.jp