

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16966

研究課題名(和文) 使用デバイスと麻酔法の工夫による低侵襲で安全かつ確実な気管支鏡検査法の確立

研究課題名(英文) Establishment of minimally invasive, safe, and reliable bronchoscopy by various devices and anesthesia methods

研究代表者

内村 圭吾 (Uchimura, Keigo)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医師

研究者番号：00822553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：超音波気管支鏡ガイド下針生検の診断率に関与すると思われる、CTで有意な腫大を認めない肺門・縦隔リンパ節におけるエラストグラフィ画像の解析を行った。CT上有意な腫大を認めないリンパ節においても、エラストグラフィの所見は90%以上の陰性的中率を示すことが分かり、学会発表を行い、国際雑誌に原著論文が採択された。気管支鏡検査において患者の苦痛を最小限にするためには、医療用麻薬を併用し鎮静薬を用いる必要がある。本研究において、全身状態を含め適応を見極めれば、75歳以上であっても75歳未満同様に安全に気管支鏡検査が行えると考えられ、学会発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超音波気管支鏡ガイド下針生検は多くの施設で局所麻酔下に行われるが、しばしば検査時間の長さが適切な検体採取を妨げる。リアルタイムに検査中にエラストグラフィ画像を評価し、対象リンパ節が悪性もしくは良性であるかを検討しながら、処置を行うことで、効率的な検体採取が可能になると考えられる。また、近年日本も高齢化が進んでいるが、本研究に75歳以上であっても75歳未満同様に鎮静薬と鎮咳薬の併用を行っても安全に気管支鏡検査が行えることが証明された。本研究は、低侵襲で安全かつ確実な気管支鏡検査法の確立に寄与することができたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed elastographic images of hilar and mediastinal lymph nodes without significant enlargement on CT, which may contribute to the diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration(EBUS-TBNA), and found that even in lymph nodes without significant enlargement on CT, elastographic findings had a negative predictive value of more than 90%, suggesting that elastography may be a useful tool in the diagnosis. We had a presentation at a conference and our original paper was accepted for publication in an international journal. In order to minimize patient distress during bronchoscopy, it is necessary to use sedatives in combination with medical narcotics. In this study, it was considered that bronchoscopy could be performed as safely in patients over 75 years old as in those under 75 years old, if the indications for bronchoscopy were determined, including the patient's general condition.

研究分野：気管支鏡

キーワード：気管支鏡 超音波内視鏡 肺癌 麻酔 EBUS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 気管支鏡検査の診断率向上に寄与する因子と合併症発症のリスク因子の検索

気管支鏡検査は呼吸器疾患全般の診断に用いられる検査であるが(内村圭吾, 他. 気管支学, 2015, Uchimura K, et al. *Intern Med*, 2016) 消化管内視鏡検査とは異なり、肺野末梢病変を鏡視下で直接確認できないため診断率は高くない。2007年のアメリカ胸部医学会のガイドラインでは、気管支鏡検査による精査がもっとも多いとされる肺癌においても感度は58%程度に過ぎないことが示された。このため、末梢肺病変に対しては、超音波プローブのまわりにガイドシース(GS)を被せて病変へ誘導し、超音波下に病変を確認後にGSを通して処置を行う、GS法を用いた超音波内視鏡の技術が開発されている。我々は以前、末梢型肺癌において、診断率の向上には専門施設での訓練が重要であることを報告した(内村圭吾, 他. *J UOEH*, 2016)。現在のところ、胸部悪性疾患に対してGS法を用いた超音波内視鏡の使用による診断率の向上の報告は多いものの、他の呼吸器疾患を含め、診断率の向上に寄与する因子が何であるか、またどういった症例に対して超音波内視鏡を使用すべきかについては明らかにされていない。

また、気管支鏡検査は少なからず様々な合併症を伴うが、どういった基礎疾患で合併症のリスクが高く、検査を避けるべきなのか、に関して明らかにされていない。

(2) 超音波気管支鏡ガイド下針生検における最適な穿刺針の検索

肺門縦隔病変に対しては、リアルタイムに超音波下に病変を確認しながら針穿刺を行う、超音波気管支鏡ガイド下針生検(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; EBUS-TBNA)が広く一般的に行われるようになった。世界的にも肺癌症例におけるリンパ節への転移診断において最適手段とされている(*N Engl J Med*, 2017)。

EBUS-TBNAでは様々な穿刺針が市販されているが、診断率には穿刺針の硬度や太さなどの材質や形状が大きく関与することが予想される。我々は以前コバルトクロム製の穿刺針を使用することで、検査時間が短くなり、組織採取率が上昇することを国内外で報告した(第41回日本呼吸器内視鏡学会, 東京, 2018、第23回アジア太平洋呼吸器学会, 台北, 2018, Uchimura K, et al. *Thorac Cancer*, 2020)。

また、当院で使用可能な穿刺針として、様々な太さ(19G、21G、22G、25G)、材質(ステンレス、ナイチノール、コバルトクロム)、針先加工(側孔なし、側孔あり)の穿刺針があるものの、各々の穿刺針毎の診断率や組織採取率、安全性に関しては明らかにされていない。

(3) 気管支鏡検査の低侵襲性を目指した麻酔・鎮静方法の確立

気管支鏡検査は気道へ内視鏡を直接挿入し、咳嗽反射を誘発するため、苦痛度の高い内視鏡検査である。日本呼吸器内視鏡学会では、検査時の鎮静薬の使用を勧めており、当科でも以前より鎮静薬の使用を行っている。気管支鏡検査の苦痛度評価としてvisual analog scale(VAS)スケールを用いた問診票が用いられるが、検査中の鎮静薬の適切な使用により、気管支鏡の検査中よりも検査前のジャクソン式噴霧器を用いた咽頭麻酔の方が苦痛であったという報告もある(*Jpn J Clin Oncol*, 2016)。

我々は前向き健忘作用のあるミダゾラムでまず鎮静を行い、咽頭麻酔は気管支鏡挿入直前に行うことで苦痛をより低減できると考えている。そのため、鎮静剤使用下での気管支鏡検査において、咽頭麻酔にジャクソン式噴霧器を用いないことで、苦痛を軽減できるかどうかの前向き比較試験を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、呼吸器内科医として気管支鏡検査を検討する際に、(1)どのような症例で積極的に気管支鏡検査を選択すべきか、また、どのような症例で合併症のリスクが高く検査を避けるべきなのか、を明らかにすることである。また、(2)EBUS-TBNAにおいて、診断率と安全性からどの穿刺針(太さ、材質、側孔)を使用すべきかを明らかにすること、さらには、(3)咽頭麻酔の工夫によってより低侵襲な気管支鏡検査を確立することである。本研究の目的は、上記の3つの検討により気管支鏡検査をより低侵襲に安全かつ確実に診断できるようにすることに集約される。

3. 研究の方法

本研究は、(1)気管支鏡検査の診断率向上に寄与する因子と合併症発症のリスク因子の検索、(2)EBUS-TBNAにおける最適な穿刺針の検索、(3)気管支鏡検査の低侵襲性を目指した麻酔・鎮静方法の確立、の3点を研究期間内に明らかにすることを目指した。

(1) 気管支鏡検査の診断率向上に寄与する因子と合併症発症のリスク因子の検索

呼吸器疾患の診断目的に当科で気管支鏡検査を行った患者を対象として、患者背景・基礎疾患とその程度・画像所見・呼吸機能検査・血液検査、内視鏡所見・処置内容・内視鏡検査結果(一般検査、細菌検査、病理検査(手術等の最終的な結果も含む))と、各種疾患の診断率との関連についてカルテを基に後方視的に調査する。また、これらの因子と、気胸や出血、肺炎を中心とした気管支鏡検査の合併症との関連についても検討を行う。

(2) 超音波気管支鏡ガイド下針生検における最適な穿刺針の検索

単施設前向き臨床研究を予定した。臨床的に EBUS-TBNA が必要と判断された肺門縦隔病変に対し材質や針先加工が異なる 2 本の穿刺針を用いて、同じ術者が同じ回数 of 穿刺を行う。一穿刺ごとの細胞診・組織診を評価し、適切な検体が採取できているか、組織の質を評価する。また、肺癌治療において必要な遺伝子変異検査や PD-L1 等の腫瘍細胞の評価が適切に行えるかどうかも含めて検討する。

(3) 気管支鏡検査の低侵襲性を目指した麻酔・鎮静方法の確立

単施設前向き臨床研究を予定した。気管支鏡検査の苦痛度評価として以前から汎用されている VAS スケールの問診票を用いたアンケートを行う。臨床的に気管支鏡検査が必要と判断され、検査を行う患者において、検査前にジャクソン式噴霧器でキシロカインを用いて咽頭麻酔を行う群と、気管支鏡挿入直前にキシロカインスプレーで咽頭麻酔を行う群に分けて、苦痛度評価を行うプロトコルを用いる。また、検査時の麻酔を含めた入室から退室までの時間や、麻酔の違いによる術者の検査のやりやすさについても検討を行う。

4. 研究成果

(1) 気管支鏡検査の診断率向上に寄与する因子と合併症発症のリスク因子の探索

当院での後ろ向き研究として、超音波気管支鏡ガイド下針生検の診断率に関与すると思われる、CT で有意な腫大を認めない肺門・縦隔リンパ節におけるエラストグラフィ画像の解析を行った。CT 上有意な腫大を認めないリンパ節においても、エラストグラフィの所見は 90% 以上の陰性的中率を示すことが分かり、学会発表および論文文化を行った。

(2) 超音波気管支鏡ガイド下針生検における最適な穿刺針の探索

比較対象として使用する予定であった穿刺針が新しい超音波内視鏡ではコネクタにはまらず、使用できないことが判明した。そのため、穿刺針の前向きな比較試験が行えなかった。

(3) 気管支鏡検査の低侵襲性を目指した麻酔・鎮静方法の確立

気管支鏡検査において患者の苦痛を最小限にするためには、医療用麻薬を併用し鎮静薬(ミダゾラム)を用いる必要がある。しかしながら、2 剤を併用した鎮静法が 75 歳以上の高齢者においても安全であるかは報告が少ない。2018 年 6 月から 9 月に当科にて塩酸ペチジンを併用して気管支鏡検査を施行した症例を対象とし、75 歳以上と 75 歳未満の 2 群に分けて検討を行った。両群において、薬剤投与量、最大酸素投与量、SpO₂・血圧の変動ともに差を認めず、両群において合併症、低血圧、降圧剤使用の頻度に差を認めなかった。本検討において、全身状態を含め適応を見極めれば、ミダゾラムと塩酸ペチジンを併用した鎮静レジメンを用いて、75 歳以上であっても 75 歳未満同様に安全に気管支鏡検査が行えると考えられ、学会発表を行った。

現在、人工知能による画像解析の研究が盛んであるが、EBUS-TBNA 検査時の超音波画像を用いた報告はない。近年、肺癌に対する分子標的薬の標的遺伝子検索のために次世代シーケンサー(next generation sequence ; NGS) が汎用されているが、気管支鏡の微少検体では解析できないことも多い。我々は、今後、以下の検討から治療に結び付く EBUS-TBNA 手技の確立を目指した研究を行う予定である。

EBUS-TBNA における人工知能を用いた肺門・縦隔病変の超音波画像・動画の解析

EBUS-TBNA で得られた検体の次世代シーケンサー解析成功に寄与する因子の探索

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Keigo Uchimura, Kei Yamasaki, Toshinori Kawanami, Hideki Kanda, Hideki Sakakibara, Kazuhiro Yatera	4. 巻 12
2. 論文標題 Novel device to prevent droplets in bronchoscopy during the SARS-CoV-2 pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 137-139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1759-7714.13729	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Keigo Uchimura, Kei Yamasaki, Toshinori Kawanami, Kazuhiro Yatera	4. 巻 99
2. 論文標題 Influential Factors for Assessing Endobronchial Ultrasound Elastography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiration	6. 最初と最後の頁 1154-1155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000510643	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Keigo Uchimura, Kei Yamasaki, Shinji Sasada, Sachika Hara, Issei Ikushima, Yosuke Chiba, Takashi Tachiwada, Toshinori Kawanami, Kazuhiro Yatera	4. 巻 11
2. 論文標題 Quantitative analysis of endobronchial ultrasound elastography in computed tomography-negative mediastinal and hilar lymph nodes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 2590-2599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1759-7714.13579	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Keigo Uchimura, Kazuki Nemoto, Taiki Manabe, Kazuhiro Yatera	4. 巻 60
2. 論文標題 Emerald Sign for Diagnosing Tracheobronchial Amyloidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2703-2704
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.6738-20.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Keigo Uchimura, Tatsuya Imabayashi, Yuji Matsumoto, Takaaki Tsuchida	4. 巻 61
2. 論文標題 Intravascular Lymphoma Diagnosed by "Hot Lung" Sign	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 761-762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8087-21.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Keigo Uchimura, Komei Yanase, Tatsuya Imabayashi, Yuki Takeyasu, Hideaki Furuse, Midori Tanaka, Yuji Matsumoto, Shinji Sasada, Takaaki Tsuchida	4. 巻 13
2. 論文標題 The Impact of Core Tissues on Successful Next-Generation Sequencing Analysis of Specimens Obtained through Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 5879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13235879.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Keigo Uchimura, Hideaki Furuse, Tatsuya Imabayashi, Yuji Matsumoto, Takaaki Tsuchida	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical factors influencing infectious complications after endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2021.11.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 内村圭吾, 原幸歌, 神田英樹, 榊原秀樹, 立和田隆, 山崎啓, 川波敏則, 矢寺和博
2. 発表標題 高齢者への気管支鏡検査における ミダゾラム・塩酸ペチジン併用鎮静法の安全性の検討
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内村圭吾, 山崎啓, 笹田真滋, 赤池幸歌, 生嶋一成, 千葉要祐, 立和田隆, 川波敏則, 矢寺和博
2. 発表標題 胸部CTで短径1cm未満のリンパ節におけるEBUSエラストグラフィの定量分析 - 既往歴・職業歴を含めた検討
3. 学会等名 第44回日本呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内村圭吾, 原幸歌, 神田英樹, 榊原秀樹, 立和田隆, 山崎啓, 川波敏則, 矢寺和博
2. 発表標題 高齢者への気管支鏡検査における ミダゾラム・塩酸ペチジン併用鎮静法の安全性の検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内村圭吾, 山崎啓, 笹田真滋, 赤池幸歌, 生嶋一成, 千葉要祐, 立和田隆, 川波敏則, 矢寺和博
2. 発表標題 胸部CTで短径1cm未満のリンパ節におけるEBUSエラストグラフィの定量分析-既往歴・職業歴を含めた検討
3. 学会等名 第45回日本呼吸器内視鏡学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------