

[原 著]

超音波気管支鏡ガイド下針生検を施行した結核性リンパ節炎症例の後方視的検討

神田 英樹, 内村 圭吾*, 原 幸歌, 榊原 秀樹, 森本 俊規, 茂見 紗喜, 中村 圭,
橋本 康平, 岩永 優人, 山口 雄大, 宮田 依未子, 生嶋 一成, 立和田 隆, 山崎 啓,
川波 敏則, 矢寺 和博

産業医科大学 医学部 呼吸器内科学

要 旨：近年、超音波気管支鏡ガイド下針生検(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; EBUS-TBNA)は、肺癌のリンパ節転移診断のみならず、良性疾患においても有用性が多く報告されている。今回我々は2010年11月から2016年1月に当科でEBUS-TBNAを施行した結核性リンパ節炎の検査結果に関して後方視的に検討した。同期間に行われたEBUS-TBNAは427例であった。最終的に結核性リンパ節炎と診断された症例は6例であった。穿刺したリンパ節は8病変であった。病理組織学的には、6例全例(100%)で結核性リンパ節炎に矛盾しない所見が得られ、6例のうち3例(50%)において、組織標本のチールネルゼン染色にて抗酸菌染色陽性であった。なお、6例全てにおいて、穿刺針洗浄液の抗酸菌塗抹検査は陰性で、2例で抗酸菌培養検査が陽性(33.3%)であり、2例で結核菌PCR検査が陽性(33.3%)であった。本検討では、病理所見の結核性リンパ節炎との一致率は高かった(100%)が、穿刺針洗浄液の抗酸菌培養・結核菌PCR検査の陽性率は低かった。結核性リンパ節炎においては、穿刺針洗浄液の抗酸菌培養・結核菌PCR検査の陽性率が低いことを念頭に置いて、EBUS-TBNAの検査結果を慎重に判断する必要があることが示唆された。

キーワード：気管支鏡, 超音波気管支鏡ガイド下針生検, 結核性リンパ節炎.

(2019年11月13日 受付, 2019年12月27日 受理)

はじめに

結核性リンパ節炎は、肺外結核において、国際的に最も多い疾患であることが報告されている[1]。しかしながら、本邦においては、結核性リンパ節炎は、肺外結核のうち、結核性胸膜炎に次いで2番目に多いとされている[2]。結核性リンパ節炎の診断には、画像検査、血清学的検査、検体採取による病理・細菌学的検査が用いられる。結核性リンパ節炎の造影CT所見として、リンパ節内部の乾酪化病巣に一致して中心部に低濃度領域がみられ、辺縁部が不規則な厚さで造影されることが報告されている[3]。結核感染者末梢血に存在する感作T細胞から放出されるインターフェロン- γ

を測定し、結核感染を診断する血清学的検査として、QuantiFERON[®]-TBやT-SPOT[®]が広く使用されるが、現時点でそれらはあくまで補助診断に過ぎず、確定診断にはリンパ節生検や各種抗酸菌検査が必要とされる[1]。表在リンパ節であれば、穿刺吸引や生検による診断のためのアプローチは容易であるが、深部リンパ節に生じた結核性リンパ節炎の診断は容易ではなく、ときに開胸・開腹などの侵襲の大きな外科的生検を要することもある。

一方、超音波気管支鏡ガイド下針生検(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)は、肺癌リンパ節転移の診断において、外科的生検より先に行うべき検査とされ(Grade 1B)[4]、低侵

*対応著者：内村 圭吾, 産業医科大学 医学部 呼吸器内科学, 〒807-8555北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1, Tel: 093-691-7453, Fax: 093-602-9373, E-mail: honorific2006@yahoo.co.jp

襲性・安全性から本邦で急速に普及してきた。今や気管・気管支からアプローチ可能な病変であれば、肺門・縦隔リンパ節病変の検体採取は困難ではない。EBUS-TBNAの有用性は悪性腫瘍のみならず、良性疾患においても数多く報告されているものの、未だ結核性リンパ節炎診断のゴールドスタンダードな検査には至っていない[5]。

今回我々は、EBUS-TBNAで結核性リンパ節炎を診断できているかどうかを検討するため、当科においてEBUS-TBNAを行った結核性リンパ節炎症例の検査結果において後方視的に検討した。

対象および方法

2010年11月から2016年1月に産業医科大学病院にてEBUS-TBNAを施行した427例のうち、最終的に結核性リンパ節炎と診断された6例について、背景因子、病理学的結果、穿刺針洗浄液の抗酸菌塗抹、抗酸菌培養、結核菌PCR検査の結果について後方視的に検討した。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得て行われた(承認番号H30-074)。なお、結核性リンパ節炎の診断については、病理学的な所見が結核に矛盾せず、抗結核薬投与で改善した病変、あるいは、穿刺針洗浄液で結核菌が培養で証明された病変とした。

気管支鏡は全例でコンバックス走査式超音波気管支鏡であるBF-UC260FW(オリンパスメディカルシステムズ株式会社, 東京)を使用した。EBUS-TBNAの手技には、22ゲージ穿刺針、Vizishot®(オリンパスメディカルシステムズ株式会社, 東京)を使用し、穿刺病変の選択については、術前気管支鏡カンファレンスにおいて複数の指導医(日本呼吸器内視鏡学会 気管支鏡専門医)と合議の上、決定した。

結 果

6症例の内訳をTable 1に示す。症例は、男性1名、女性5名、年齢は49(38-86)歳であった。穿刺したリンパ節は8病変であり、#2Rが1病変、#4Rが4病変、#7が3病変であった。リンパ節の長径は19(11-25)mm、リンパ節の短径は12(8-17)mm、病変毎の穿刺回数は2(1-3)回であった(全て中央値)。ステロイドや免疫抑制剤を内服している症例はなかったが、1例は肺結核の既往があった。現喫煙者は2例、非喫煙者は3例、前喫煙者は1例であった。

EBUS-TBNAで得られた検体の結果をTable 2に示す。病理学的には、6例全て(100%)で結核性リンパ節

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Characteristics	
Patients, no	6
Male/female	1/5
Age, years (median, range)	49 (38-86)
History of TB treatment	1
Smoking history	3
Administration of steroid or immunosuppressant	0
<hr/>	
Punctured lesions, no	8
Size of lymph node (mm)	
Short axis diameter (median, range)	12 (8-17)
Long axis diameter (median, range)	19 (11-25)
Location	
#2R	1
#4R	4
#7	3
Procedure time, min (median, range)	26 (20-43)
Puncture numbers (median, range)	2 (1-3)

TB: tuberculosis

Table 2. Results of each test from EBUS-TBNA samples

Case	Age	Gender	Location	Histological findings of EBUS-TBNA			Needle rinse fluid		
				Epithelioid granuloma	Caseation necrosis	AFB stain	MTB-PCR	AFB culture	AFB smear
1	57	F	#4R, #7	+	-	+	-	-	-
2	38	F	#4R	+	+	-	-	-	-
3	53	F	#4R	+	+	+	+	-	-
4	45	M	#2R	+	-	-	-	-	-
5	45	F	#7	+	+	+	-	+	-
6	86	F	#4R, #7	+	+	-	+	+	-
Positive rate in EBUS-TBNA (n)				100% (6/6)	66.6% (4/6)	50% (3/6)	33.3% (2/6)	33.3% (2/6)	0% (0/6)

EBUS-TBNA: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, AFB: acid-fast bacteria, MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

炎に矛盾しない所見が得られ、そのうち凝固壊死も伴っていたものは4例(66.6%)であった。病変毎に評価すると、8病変のうち7病変(87.5%)で類上皮肉芽腫を認めた。また、6例のうち3例(50%)において、組織標本のチールネルゼン染色陽性であった。

細菌学的検査においては、6例全てにおいて、穿刺針洗浄液の抗酸菌塗抹検査は陰性で、6例中2例が抗酸菌培養陽性(33.3%)であり、6例中2例で結核菌PCR検査が陽性(33.3%)であった。なお、6例において検査に伴う合併症は認めなかった。

考 察

結核性リンパ節炎を含め、結核の病理組織は、乾酪性類上皮細胞肉芽腫を呈するが、サルコイドーシスやサルコイド様反応も類上皮細胞肉芽腫を呈するため鑑別を要する。しかし、サルコイドーシスやサルコイド様反応の病理像は、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫であり、中心壊死を伴わないことが特徴的である[1]。

近年、EBUS-TBNAが広く普及するのに伴い、結核性リンパ節炎に対するEBUS-TBNAの有用性が報告されるようになってきた。8つの研究(809例)のメタアナリシスにおいて、結核性リンパ節炎の診断に対するEBUS-TBNAの感度は87%であったと報告されているが[6]、他の既報において、結核性リンパ節炎に対するEBUS-TBNAの組織学的な診断率は69-86%と高いものの、抗酸菌培養の陽性は13-50%と低いことが報告されている[1, 5, 7]。本検討においても、組織学的な診断率は症例では100%、病変毎では87.5%と高かったものの、細菌学的検査である抗酸菌培養の陽性率は33%と低く、症例数が少ないものの同様の結果であった。

結核性リンパ節炎が生じる部位として、頸部結核性リンパ節炎があるが、頸部結核性リンパ節炎においても、穿刺吸引法による結核菌培養陽性は10-69%、結核菌PCR陽性は43-84%と低いことが報告されており[8]、細菌学的な確定診断が得られないことも多いとされる。細菌学的な診断が得られない原因として、結核菌は、病変の辺縁組織よりも乾酪性肉芽腫内の壊死部分に多く存在し[9]、その組織が十分に採取できていないことが考えられている。また、壊死を含む組織検体で抗酸菌培養陽性率が高くなることが報告されており[9, 10]、リアルタイムに超音波下に病変を確認できるEBUS-TBNAにおいて、超音波下に壊死部分を狙って穿刺を行うことは、結核性リンパ節炎における細菌学的な診断率を向上させる可能性がある。今回の検討で細菌学的な診断率が低かった原因として、当院では結

核性リンパ節炎を疑った際にも、肺癌に対してEBUS-TBNAを施行するのと同様に、より診断に適切な検体採取のために壊死部位をさけて穿刺を行っており、この穿刺部位の選択が影響しているのかもしれない。

結核性リンパ節炎におけるEBUS-TBNAの際の超音波所見に関するまとまった報告は少ないが、結核性リンパ節炎とサルコイドーシスでの超音波所見上の特徴を検討したものとして、Fujiwaraらは内部不均一な所見(heterogeneous echogenicity)、もしくは凝固壊死所見(coagulation necrosis sign)があれば、結核性リンパ節炎の可能性が高くなるとしている[11, 12]。通常の超音波モードで内部不均一な所見や凝固壊死所見を確認することは、結核性リンパ節炎の穿刺部位選択に有用である可能性がある。

結核性リンパ節炎に関するEBUS-TBNAの有用性が報告される一方、安全性・合併症に関しても報告がなされるようになった。Navaniらは、結核性リンパ節炎にEBUS-TBNAを施行した156例のうち1例のみでしか合併症を認めず、比較的 안전한検査であると報告した[1]。しかしながら、結核性リンパ節炎に対してEBUS-TBNA施行後に気管支内に新たな結核の病変が出現し、穿刺時に穿破したと考えられる症例も報告されており[2]、必要以上の穿刺を行わないことや効率的に検体採取を行うことは重要と思われる。本研究では6例と症例数が少ないものの、検査後の合併症は認めなかった。

当科においてEBUS-TBNAを施行した結核性リンパ節炎の症例を検討した。既報同様にEBUS-TBNAの組織学的な診断率は高かったものの、穿刺針洗浄液の抗酸菌培養・結核菌PCR検査の陽性率は低かった。結核性リンパ節炎においては、穿刺針洗浄液の抗酸菌培養・結核菌PCR検査の陽性率が低いことを念頭に置いて、EBUS-TBNAの検査結果を慎重に判断する必要がある。

利益相反

なし。

引用文献

1. Navani N, Molyneaux PL, Breen RA *et al* (2011): Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: A multicentre study. *Thorax* 66: 889-893

2. Hata Y, Sakamoto S, Otsuka H *et al* (2013): EBUS-TBNA-related complications in a patient with tuberculous lymphadenopathy. *Intern Med* 52: 2553–2559
 3. Im JG, Song KS, Kang HS, Park JH, Yeon KM, Han MC & Kim CW (1987): Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology* 164: 115–119
 4. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ & Detterbeck FC (2013): 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* 143: e211S–e250S
 5. Eom JS, Mok JH, Lee MK *et al* (2015): Efficacy of TB-PCR using EBUS-TBNA samples in patients with intrathoracic granulomatous lymphadenopathy. *BMC Pulm Med* 15: 166 doi: 10.1186/s12890-015-0162-4
 6. Ye W, Zhang R, Xu X, Liu Y & Ying K (2015): Diagnostic efficacy and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in intrathoracic tuberculosis: A meta-analysis. *J Ultrasound Med* 34: 1645–1650
 7. Kiral N, Caglayan B, Salepci B, Torun Parmaksiz E, Fidan A, Comert SS, Yavuzer D & Partal M (2015): Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Med Ultrason* 17: 333–338
 8. Bayazit YA, Bayazit N & Namiduru M (2004): Mycobacterial cervical lymphadenitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 66: 275–280
 9. El-Zammar OA & Katzenstein AL (2007): Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: A review. *Histopathology* 50: 289–310
 10. Sun J, Teng J, Yang H, Li Z, Zhang J, Zhao H, Garfield DH & Han B (2013): Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 96: 2021–2027
 11. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y & Yoshino I (2010): The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: A standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest* 138: 641–647
 12. Dhooria S, Agarwal R, Aggarwal AN, Bal A, Gupta N & Gupta D (2014): Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: A study of 165 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148: 662–667
-

A Retrospective Study of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) Performed on Tuberculous Lymphadenitis Cases

Hideki KANDA, Keigo UCHIMURA, Sachika HARA, Hideki SAKAKIBARA, Toshiki MORIMOTO, Saki SHIGEMI, Kei NAKAMURA, Kohei HASHIMOTO, Yuto IWANAGA, Yudai YAMAGUCHI, Emiko MIYATA, Issei IKUSHIMA, Takashi TACHIWADA, Kei YAMASAKI, Toshinori KAWANAMI and Kazuhiro YATERA

Department of Respiratory Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Abstract : Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) has been reported to be useful not only for the diagnosis of lymph node metastasis of lung cancer but also for benign diseases. We retrospectively analyzed the results of patients with tuberculous lymphadenitis (TL) who had undergone EBUS-TBNA between November 2010 and January 2016. EBUS-TBNA was performed in 427 cases during that period. Six cases were finally diagnosed as TL. The punctured lymph node was 8 lesions. Pathological findings consistent with TL were obtained in all 6 cases (100%), and the tissue specimens were positive in Ziehl-Neelsen staining in 3 of the 6 cases (50%). In all 6 cases, the acid-fast bacteria (AFB) smear test of the needle rinse fluid was negative, 2 cases were positive for AFB culture (33.3%), and 2 cases were positive for *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)-PCR test (33.3%). In this study, the positive rate of mycobacterial culture and the MTB-PCR test of the needle rinse fluid was low, though the concordance rate of pathological findings with TL was high (100%). The results suggest that EBUS-TBNA should be carefully evaluated in patients with TL, considering the low positive rate of mycobacterial culture and MTB-PCR test in the needle rinse fluid.

Key words: bronchoscopy, endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, tuberculous lymphadenitis.