

学位論文

「Examination of endobronchial ultrasound-guided
transbronchial needle aspiration using a puncture needle
with a side trap (側孔付き穿刺針を用いた超音波気管支鏡ガイ
ド下針生検の検討)」

指導教授名 猶木克彦

申請者氏名 宮崎和人

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

背景：

超音波気管支鏡ガイド下針生検（Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA）は、原発性肺癌、悪性リンパ腫、結核、サルコイドーシスなどの胸部リンパ節腫脹の有用な診断法である。組織および液状化検体細胞診検体がEBUS-TBNAで得られ、非小細胞肺癌（NSCLC）患者での上皮成長因子受容体（EGFR）変異の検査や未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）遺伝子転座の免疫染色にも用いることができる。しかし、得られた検体はしばしば小さく、病理学的診断には不十分であることも多い。実際、2015年から2016年の間に横浜市立市民病院でEBUS-TBNAを使用して得られた検体の66%（19/29）のみが組織学的診断が可能であった。

2017年6月、消化管内視鏡で先行していたサイドトラップ付き穿刺針であるEchoTip ProCore Endobronchial HD Ultrasound Needleが日本でも発売された。EchoTip ProCoreは針先の近位にコアトラップがあり、液状化検体細胞診検体だけでなく、組織学的評価のためのコア生検検体が得られると考えられている。EchoTip ProCoreでの有用性の検討は消化器内視鏡で先行していたが、気管支鏡での十分な検討はされていない。そこで、本研究は縦隔リンパ節腫脹、気管や気管支周囲の腫瘍に対するEchoTip ProCoreを使用したEBUS-TBNAの診断的有用性を調査することを目的とした。

方法：

2017年6月から2020年2月に横浜市立市民病院においてEchoTip ProCoreを使用してEBUS-TBNAを行った症例をレトロスペクティブに登録した。症例は57例が登録された。EBUS-TBNAは従来の真空シリンジ法とslow-pullの変法を使用して、それぞれ2〜4回の穿刺を行った。本研究は、横浜市立市民病院倫理委員会によって承認された（No.20-11-11）。

結果：

穿刺部位は#2R 1回、#4R 20回、#4L 3回、#7 26回、#11s 4回、#11i 2回、#11L 2回、肺内腫瘍 1回、胸壁腫瘍 1回であった。93%(53/57)で組織学的診断に十分な検体を得られた。病理診断では非小細胞肺癌 22 例、小細胞肺癌 8 例、原発不明癌転移 2 例、胸腺原発神経内分泌腫瘍（G2）の再発 1 例、悪性リンパ腫 2 例、転移性腎細胞癌 3 例、胸腺腫の再発 1 例、サルコイドーシス 4 例、結核 1 例、non-malignancy 9 例であった。さらに、液状化検体細胞診では 54%(31/57)で陽性の診断となった。組織診、液状化検体細胞診の合計で 88%(50/57)で病理学的な確定診断が得られた。組織診で NSCLC と診断された 22 例中、EGFR の T790M 変異検索目的での再生検の 1 例、乳癌と肺癌の再発鑑別目的の 1 例、ステージングの 1 例を除いた 19 例において、PD-L1 IHC 22C3 PharmDx assay での PD-L1 免疫染色を行い全例で施行が可能であった。PD-L1 tumor proportion score (TPS)は $\geq 50\%$ が 8 例(42%)、1%-49%が 5 例 (26%)、 $<1\%$ が 6 例 (32%)であった。また、NSCLC 22 例の内訳は、腺癌 17 例、扁平上皮癌 4 例、組織亜型不明 (NOS)1 例であり、ステージング

の 1 例を除く非扁平上皮非小細胞肺癌の 17 例で行った Driver 遺伝子検索では、EGFR 変異は野生型 12 例、活性化変異 4 例、未検査 1 例、ALK 遺伝子転座は野生型 15 例、転座陽性 0 例、未検査 2 例、ROS1 遺伝子転座では野生型 9 例、転座陽性 0 例、検査施行したが診断不能 5 例、未検査 3 例であった。本研究での有害事象は嚢胞穿刺症例での予防的抗菌薬投与 1 例および EBUS-TBNA と同時に行った気管支肺胞洗浄（BAL）によって引き起こされた肺炎 1 例のみであった。

結論：

気管支鏡の分野で、EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA の検討はこれまでに報告されていない。本研究では 93%(53/57)で組織診断が可能であった。また、組織診、液状化検体細胞診の合計で 88% (50/57)において病理学的な確定診断が得られた。NSCLC では、得られた組織標本で PD-L1 の免疫染色や Driver 遺伝子変異検索も十分に可能であった。従って、肺門部および縦隔部のリンパ節腫脹を伴う患者に対して行う EBUS-TBNA においては、日常的な検査の 1 つとして EchoTip ProCore を用いることが考慮される。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 方法	
2-1. 患者選択	1
2-2. EBUS-TBNA	1
2-3. Slow-pull 法	2
2-4. IRB 承認	2
2-5. 人権に関する声明	2
3. 結果	
3-1. 患者背景	2
3-2. EBUS-TBNA	3
3-3. 病理診断	3
3-4. PD-L1 免疫染色	4
3-5. Driver 遺伝子変異検査	4
4. 考察	5
5. 総括	6
6. 今後の課題	6
7. 謝辞	6
8. 引用文献	7
9. 業績目録	8
10. 図表	11

1. 序論

超音波気管支鏡ガイド下針生検 (Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)は、原発性肺癌、悪性リンパ腫、結核、サルコイドーシスなどの胸部リンパ節腫脹の有用な診断法である¹⁻³。EBUS-TBNA では組織および液状化検体細胞診検体を得ることができる。しかし、得られた検体は小さく、病理診断には不十分なことが多い。具体的には、2015年から2016年にかけて横浜市立市民病院でEBUS-TBNAを用いて得られた検体のうち、組織診断に適していたのは66% (19/29)に過ぎなかった。非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC)では、組織検体で上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR)変異や未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase: ALK) 遺伝子転座の検査が必須であるが、近年これ以外にも様々なバイオマーカーが相次いで承認を受けており、今後益々十分な組織が得ることが重要になってきている。

2017年6月、消化器内視鏡用として先行して発売されていたサイドトラップ付きの穿刺針であるEchoTip ProCore Endobronchial HD Ultrasound Needle (EchoTip ProCore; Cook Medical, Bloomington, Indiana, United States)が日本で発売された。EchoTip ProCoreには、22ゲージと25ゲージの2種類のサイズがある。これらの針は、針先の近位部にコアトラップがあり、針先から穿刺吸引細胞診 (Fine-needle aspiration: FNA)を行う際にサンプルを受け取るように設計されている (Figure 1)。したがって、EchoTip ProCoreでは、他の針のように細胞学的検体に付随して小さな組織が取れるのみではなく、組織学的評価のためのコア生検検体を得ることができると考えられている⁴。EchoTip ProCoreでの有用性の検討は消化器内視鏡で先行していたが、気管支鏡での十分な検討はされていない。本研究では、縦隔リンパ節腫脹に対するEchoTip ProCoreを用いたEBUS-TBNAの診断的有用性を検討することを目的とした。

2. 方法

2-1. 患者選択

横浜市立市民病院呼吸器内科で2017年6月から2020年2月の間にEBUS-TBNAを受けた縦隔または肺門リンパ節腫脹、気管・気管支周囲の腫瘤を有する患者の内 EchoTip ProCoreを用いた患者をレトロスペクティブに登録した。

2-2. EBUS-TBNA

登録されたすべての患者は、フェンタニル (0.025-0.05 mg/body)およびミダゾラム (1-3 mg/body)での鎮静下で、コンベックス型超音波気管支鏡 (BF-UC260FW; Olympus, Tokyo, Japan)を使用してEBUS-TBNAを行った。22ゲージおよび25ゲージのEchoTip ProCore Endobronchial HD Ultrasound Needleを使用した。造影CTでリンパ節内の血管濃染が明らかな場合、または腎細胞癌を含む腫瘍血管が豊富な腫瘍の転移の疑いが高い場合は、25ゲージの針を使用した。従来の真空シリンジ法とSlow-pull法を用いて、2~4回の穿刺

を行った。各穿刺で得られた標本は、スタイレットで押し出した後、針を生理食塩水と空気で洗い流すことによってディッシュに採取した。横浜市立市民病院では迅速細胞診 (rapid on-site cytological examination: ROSE)を行なっていないため、肉眼的に採取した検体の量が不足していると判断した場合、4 回まで穿刺を繰り返した。サンプル処理に関しては、1 回の穿刺からの各組織をカセットに入れ、10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定した。続いて、サンプルのパラフィンブロックを調製し、組織学的に評価した。組織検体提出後の残りの液体成分と小さな組織片を収集し、スピッツチューブに入れ、スピッツチューブを 2,000 rpm で 5 分間遠心分離し、CytoRich Red Preservative (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, United States)を用いて沈殿物を液状化検体細胞診 (liquid-based cytology: LBC)検体とし液状化検体細胞診を行った。横浜市立市民病院では、臨床検査技師 (一部は細胞検査士)が気管支鏡室でサンプルを処理し、穿刺がすべて完了した直後に組織をホルマリンで固定した。細胞学的サンプルはスピッツチューブで検査室に運ばれ、サンプル処理は直ちに行った。

2-3. Slow-pull 法

Slow-pull 法の原法は腫瘍内で針を動かしながら、ゆっくりとスタイレットを引き出すものであり、ゆっくりとスタイレットを引くことで最小限の陰圧をかけ、10~20 回の往復運動を行う。スタイレットの引き出す長さは約 1m、引き込み時間は 40~60 秒でというものであった^{5,7}。しかし、より大きな標本を得るために、我々は slow-pull 法を改良して行った。スタイレットを 5~10cm 引き抜くごとに 10~30 回の針の往復を繰り返し、最終的に原法と同様に 1m のスタイレットを引き抜いた。

2-4. IRB 承認

本研究のプロトコールは、横浜市立市民病院の倫理委員会によって承認された (No.20-11-11)。インフォームドコンセントは、ウェブサイト上のオプトアウトの形で得た。拒否した人は除外した。

2-5. 人権に関する声明

ヒトを対象とした研究で行われたすべての手順は、機関および/または国の研究委員会の倫理基準、および 1964 年のヘルシンキ宣言とその後の修正、またはそれに匹敵する倫理基準に従ったものである。

3. 結果

3-1. 患者選択

Table 1 にベースラインの特徴を示す。本研究では、2017 年 6 月から 2020 年 2 月の間に横浜市立市民病院で EBUS-TBNA を行った 71 名の内、EchoTip ProCore を用いて EBUS-TBNA を行った 57 名の患者を登録した。気管周囲に腫瘍がある 2 名の患者を除く

すべての患者で、EBUS-TBNA の前に実施した胸部コンピューター断層撮影 (computed tomography: CT) で 10mm を超える少なくとも 1 つの拡大した縦隔リンパ節腫脹または肺門リンパ節腫脹を認めた。22 ゲージと 25 ゲージの EchoTip ProCore をそれぞれ 51 人と 6 人の患者に使用した。年齢の中央値は 71 歳 (範囲: 18~89) で、44 名 (77%) の患者が男性であった。穿刺したリンパ節の部位は 2R 1 例、#4R 20 例、#4L 3 例、#7 26 例、#11s 4 例、#11i 2 例、#11L 2 例であった。すべての患者で、リンパ節は気管または気管支壁に接していたが、気管支鏡での内腔観察では気道内腔に腫瘍の露出は認めなかった。さらに、右上葉腫瘍を 1 例、胸膜腫瘍を 1 例穿刺した (Figure 2)。リンパ節の最大径の中央値は 27 (範囲: 14~70) mm であった。右上葉腫瘍の最大径は 21mm、胸膜腫瘍は 25mm であった。

3-2. EBUS-TBNA

Figure 1-2 は EchoTip ProCore を用いた Slow-pull 法の説明である。Figure 1-2 (A) に示すように、スタイレットを徐々に引き抜きながら穿刺を繰り返す。Figure 1-2 (B) は EchoTip ProCore の超音波画像である。先端の中央側に組織を削るサイドトラップがある。Figure 2 は、EchoTip ProCore を用いて得られた組織サンプルである。Figure 2 (A) は、22 ゲージの EchoTip ProCore を用いて、#11i リンパ節を穿刺して得られた組織サンプルである。ヘマトキシリン・エオジン染色では大型で異型性の強い細胞が認められ、TTF-1 染色も陽性であったことから、組織学的には肺腺癌の転移と診断された。その後、PD-L1 の免疫染色 (IHC) を行ったところ、95% の細胞が陽性であったが、再薄切により細胞数は減少している (Figure 3)。Figure 2 (B) は、他の症例の検体である。右鎖骨上窩と縦隔にリンパ節腫大を認めたため、リンパ腫、リンパ増殖性疾患、縦隔型肺癌の鑑別のため、EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA を実施した。22 ゲージの EchoTip ProCore を使用し、#4R リンパ節を穿刺した。リンパ節は軟らかく、Slow-pull 法で組織を採取したところ、Figure 2 (B) に示すように、10cm 以上の大きな組織が得られた。病理検査の結果、類上皮性肉芽腫を認め、さらに結核のインターフェロンガンマ放出試験が陽性であったことから、活動性結核と診断した。

EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA の合併症については、大量出血、縦隔炎、気胸などは認めなかった。嚢胞穿刺の 1 例で予防的抗菌薬投与を行ったことに加え、EBUS-TBNA と同時に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を行ったサルコイドーシス疑いの 1 例で、気管支鏡検査後に BAL が原因と思われる肺炎を発症したが、肺炎球菌尿中抗原が陽性であり、レボフロキサシンの経口投与で軽快した。

3-3. 病理診断

57 例のうち、1 例は嚢胞、1 例は壊死組織、2 例は検体不良であったが、残りの 53 例 (93%) は EBUS-TBNA を用いた組織診断に十分な検体が得られた (Table 2)。病理診断は以下の通りである。NSCLC 22 例、小細胞肺癌 (small cell lung cancer: SCLC) 8 例、原発不明

癌 2 例、胸腺由来の神経内分泌腫瘍再発 1 例、リンパ腫 2 例、転移性腎細胞癌 3 例、胸腺腫再発 1 例、サルコイドーシス 4 例、結核 1 例、no malignancy 9 例であった。さらに液状化検体細胞診では、68% (39/57)の症例が陽性または偽陽性であった。合計 57 例中 50 例 (88%)で病理学的確定診断が得られた。組織診が壊死の症例は、液状化検体細胞診で SCLC と診断された。組織診で確定診断がつかなかった内の 2 例は、液状化検体細胞診で偽陽性と診断され、外科的リンパ節生検の結果リンパ腫と診断された。液状化検体細胞診が陰性だった 10 例の内 1 例は、外科的リンパ節生検でホジキンリンパ腫と診断された。残りの症例のうち、8 例は追跡を行ったが、1 例は他院での検査を希望したため除外された。8 例の観察期間の中央値は 300 日 (範囲 223~665)であった。肺癌術後の 1 例で、CT や Positron Emission Tomography (PET)では穿刺したリンパ節の変化は認めなかったが、脳転移再発を認めた。

肺癌患者 31 例では EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA で、組織診で 97% (30/31)が肺癌と診断され、液状化検体細胞診を含めれば 31 例全例が肺癌と診断された。

3-4. PD-L1 免疫染色

PD-L1 の発現状態は、PD-L1 IHC 22C3 PharmDx assay (Agilent Technologies, Santa Clara, California, United States)を用いた免疫染色 (immunohistochemistry: IHC)を行い判断した。22 例の NSCLC 患者の内、病期診断のため 1 例、肺癌と乳癌のどちらの再発か判断するために EBUS-TBNA を行った 1 例、EGFR 陽性 NSCLC で T790M 変異検索目的に EBUS-TBNA を行った 1 例を除いた 19 例で、22C3 抗体を用いた PD-L1 の IHC を行い、全例可能であった。PD-L1 の Tumor Proportion Score (TPS)はそれぞれ、50%以上が 8 例 (42%)、1%~49%が 5 例 (26%)、1%未満が 6 例 (32%)であった (Table 3)。

3-5. Driver 遺伝子検査

試験開始時点では、EGFR、ALK、PD-L1 の検査が日本では保険収載されていた。その後、研究期間中に ROS1 と次世代シーケンサー (Next Generation Sequencing: NGS)を用いたマルチプレックスのコンパニオン診断薬 (Oncomine Dx. Target Test)が順次承認された。そのため、各バイオマーカー検査の頻度は異なっている。

22 名の NSCLC 患者のうち、17 例が腺癌、4 例が扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma: Sq)、1 例が非小細胞肺癌 (NSCLC、not otherwise specified: NOS)であった。非 Sq-NSCLC の 18 例では、ステージングの 1 例を除いて遺伝子検査が行われた。EGFR 遺伝子変異は、wild/ mutation/ not examined がそれぞれ 12 / 4 / 1 例、ALK 遺伝子転座では wild/ rearrangement / not examined が 15/ 0/ 2 例、ROS1 遺伝子転座では、wild/ rearrangement / not determined but examined/ not examined がそれぞれ 9/ 0/ 5/ 3 例であった (Table 4)。上記の結果のうち、Oncomine Dx. Target Test (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, United States)を使用したのは 1 例のみであった。

4. 考察

EchoTip ProCore を用いた超音波内視鏡による FNA は、主に消化器領域（特に膵臓癌）で使用され、呼吸器領域ではほとんど使用されていなかった^{8,9}。我々の知る限り、EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA の有用性や安全性に関する検討は本報告が初めてである。気管支鏡検査は初期診断に広く用いられている。特に EBUS-TBNA は、縦隔鏡検査とほぼ同等の診断率であり、低侵襲であることから縦隔リンパ節腫脹の検査方法の第一選択とされている¹⁰。

進行肺癌の治療は、2000 年代に入ってから EGFR 遺伝子変異の発見後、ALK 遺伝子転座を含む様々なドライバー遺伝子変異が発見されたことで劇的に変化した¹¹⁻¹³。さらに、日本では 2015 年 12 月に programmed death-1 抗体であるニボルマブが承認され、その後、複数の免疫チェックポイント阻害剤が承認された¹⁴⁻¹⁷。組織での PD-L1 発現率は、免疫チェックポイント阻害剤の効果を予測する重要な指標となっている^{14, 15}。そのため、縦隔リンパ節腫脹に対する EBUS-TBNA は、肺癌に対する有用な検査となっている。その結果、組織サンプルを得るための信頼できる方法の必要性が高まってきた。

今回の研究では、EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA を行った 57 例のうち 54 例 (95%) で組織標本が得られ（内 1 例は壊死組織）、液状化検体細胞診を含めると 50 例 (88%) で確定診断が得られた。肺癌症例に限ると、30/31 例 (97%) で組織で確定診断が得られ、液状化検体細胞診を含めた場合は 31 例全例で確定診断が得られた。肺癌症例 31 例中 3 例は、末梢病変の気管支鏡検査で病理診断できずに診断が困難であったが、EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA で組織診断に成功した。安全性に関しては、57 例のうち嚢胞を穿刺した 1 例でのみ EBUS-TBNA 後に予防的抗菌薬投与を行ったが、縦隔膜炎を発症した症例は無かった。また、サルコイドーシスが疑われ BAL を同時に行った 1 例でのみ気管支鏡検査後に肺炎を発症したが、これはおそらく BAL が原因であり、肺炎球菌尿中抗原が陽性であったため、レボフロキサシンの内服治療で軽快した。その他の合併症は認められなかった。EBUS-TBNA 後の合併症の発生率は 0.15%~0.46% と報告されており^{18, 19}、EchoTip ProCore の使用により合併症の発症率の明らかな増加は認めなかった。

さらに、いくつかの研究において EBUS-TBNA の液状化検体細胞診検体をセルフブロックとして PD-L1 の免疫染色が可能であることが報告されている^{20, 21}。本研究では、EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA を行うことで、PD-L1 の免疫染色が直接可能な大きな組織が安定して得られることを示した (Table 3)。もちろん、EGFR、ALK、ROS1 の検査も可能であった。さらにある症例では、NSCLC で EGFR 変異、ALK 遺伝子転座、ROS1 遺伝子転座、BRAF V600E 変異を診断するために初めて FDA で承認された NGS を用いたコンパニオン診断法である、Oncomine Dx. Target Test を行ったが、我々の方法で問題なく実施可能であった。このことから、EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA では、NGS を用いた検査に対する適切なサンプルも採取することが可能であった。組織標本を採取できた 22 例の NSCLC 患者のうち、病期決定のための 1 例、乳癌と肺癌の再発の鑑別のための 1 例、T790M 検索のための 1 例を除く 19 例で PD-L1 免疫染色に成功した。この高い

成功率は、NSCLC 患者のより適切な個別療法の選択に貢献する可能性がある。

この研究にはいくつかの **limitation** がある。第一に、EchoTip ProCore はそのサイドコアに被膜が引っ掛かるため、小さなリンパ節を穿刺することが困難であることがあげられる。第二に、本研究は小規模な非対照研究であり、単一施設での研究であり、他の穿刺針との直接比較を行っていないことがあげられる。しかし Figure 2 に示すように、この針では大きな組織サンプルを安定して得ることができた。最後に、この優れた診断率が slow-pull 法によるものなのか、EchoTip ProCore によるものなのかは不明であった。本報告には例示していないが、当院では 3 名の患者に対して、22 ゲージの Vizishot2 針 (Olympus、Tokyo、Japan) を用いた slow-pull 法による EBUS-TBNA を試みた。しかし、1 例では Driver 遺伝子検索が可能な検体採取ができたが、1 例は微小検体しか採取できず、もう 1 例は検査中に明らかに組織検体が採取できていなかったため EchoTip ProCore による穿刺を追加した。前記のように Vizishot2 では EchoTip ProCore に比べて組織標本の採取が安定しなかった。このことから、EchoTip ProCore を用いた slow-pull 法が診断率の上昇に寄与した可能性が高い。

結論として、我々の方法では、組織診、液状化検体細胞診の合計で 88% (50/57) において病理学的な確定診断が得られた。PD-L1 免疫染色は、組織標本を得ることができ、検査が必要であった NSCLC 患者 19 例全員で検査することができた。さらに、検査後に予防的抗菌薬投与を行った症例が 1 例、BAL に起因する肺炎を 1 例で認めたが、EchoTip ProCore に起因する重篤な合併症を起こした患者はいなかった。したがって、肺門部および縦隔リンパ節腫脹を伴う患者に対して行う EBUS-TBNA においては、EchoTip ProCore を用いることが日常診療で考慮される。

5. 総括

EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA は組織診断に十分な検体を得られることが期待でき、肺門部および縦隔リンパ節腫脹や気管周囲の腫瘍性病変に対する診断オプションの 1 つになると考える。

6. 今後の課題

本研究において EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA では、従来からの Driver 遺伝子変異検索には十分な検体採取が可能であることを示したが、NGS を用いたマルチプレックス検査は Oncomine Dx. Target Test を行ったのは 1 例しかなく、同テストや遺伝子パネル検査にも十分量の検体採取が可能であるかは更なる検討が必要である。

7. 謝辞

本研究に参加してくださった患者さんご家族の皆様、そして参加した各部門の献身的なスタッフに感謝します。

8. 引用文献

- 1- Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, et al. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 2002;121:1498-1506.
- 2- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004;126:122-8.
- 3- Medford AR, Bennett JA, Free CM & Agrawal S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): applications in chest disease. *Respirology* 2010;15:71-9.
- 4- Dincer HE, Andrade R, Zamora F & Podgaetz E. A new needle on the block: EchoTip ProCore endobronchial ultrasound needle. *Med Devices (Auckl)* 2016;9:467-73.
- 5- Nakai Y, Isayama H, Chang KJ, Yamamoto N, Hamada T, Uchino R, et al. Slow pull versus suction in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic solid masses. *Dig Dis Sci* 2014;59:1578-85.
- 6- Paik WH, Park Y, Park DH, Hong SM, Lee BU, Choi JH, et al. Prospective evaluation of new 22 gauge endoscopic ultrasound core needle using capillary sampling with stylet slow-pull technique for intra-abdominal solid masses. *J Clin Gastroenterol* 2015;49: 199-205.
- 7- Lee JM, Lee HS, Hyun JJ, Lee JM, Yoo IK, Kim SH, et al. Slow-pull using a fanning technique is more useful than the standard suction technique in EUS-guided fine needle aspiration in pancreatic masses. *Gut Liver* 2018;12:360-6.
- 8- Inoue T, Okumura F, Mizushima T, Nishie H, Iwasaki H, Anbe K, et al. Assessment of factors affecting the usefulness and diagnostic yield of core biopsy needles with a side hole in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gut Liver* 2016;10:51-7.
- 9- Bang JY & Varadarajulu S. Procore and flexible 19 gauge needle can replace trucut biopsy needle? *Clin Endosc* 2013;46:503-5.
- 10- Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1393-400.
- 11- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor(WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
- 12- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*

2014;371:20167-77.

13- Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer(J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29-39.

14- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.

15- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer(KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1819-30.

16- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in Advanced squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.

17- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in Advanced nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.

18- Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y & Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:1389-96.

19- Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, et al. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology* 2012;17:478-85.

20- Sapalidis K, Zarogoulidis P, Petridis D, Kosmidis C, Fyntanidou B, Tsakiridis K, et al. EBUS-TNBA 22G samples: comparison of PD-L1 expression between DAKO and BIOCARE®. *J Cancer* 2019;10:4739-46.

21- Heymann JJ, Bulman WA, Swinarski D, Pagan CA, Crapanzano JP, Haghighi M, et al. PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma: comparison among cytology, small biopsy, and surgical resection specimens. *Cancer Cytopathol* 2017;125:896-907.

9. 業績目録

(I)原 著

1. Yoshimura Y, Sasaki H, Miyata N, Miyazaki K, Tachikawa N: Antibody response after COVID-19 vaccine BNT162b2 on health care workers in Japan.

J Infect Chemother: 27: 1713~1715, 2021.

2. Miki S, Sasaki H, Horiuchi H, Miyata N, Yoshimura Y, Miyazaki K, Matsumura T, Takahashi Y, Suzuki T, Matano T, Kawana-Tachikawa A, Tachikawa N: On-admission

SARS-CoV-2 RNAemia as a single potent predictive marker of critical condition development and mortality in COVID-19.

PLoS One, 16:e0254640. doi: 10.1371/journal.pone.0254640. eCollection 2021., 2021

◎ 3. Miyazaki K, Hirasawa Y, Aga M, Aiko N, Hamakawa Y, Taniguchi Y, Misumi Y, Agemi Y, Shimokawa T, Hayashi H, Naoki K, Okamoto H: Examination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration using a puncture needle with a side trap.

Sci Rep. 11: doi: 10.1038/s41598-021-89244-x., 2021

4. Takano T, Matsumura T, Adachi Y, Terahara K, Moriyama S, Onodera T, Nishiyama A, Kawana-Tachikawa A, Miki S, Hosoya-Nakayama K, Nakamura-Hoshi M, Seki S, Tachikawa N, Yoshimura Y, Miyata N, Horiuchi H, Sasaki H, Miyazaki K, Kinoshita N, Sudo T, Akiyama Y, Sato R, Suzuki T, Matano T, Takahashi: Myeloid cell dynamics correlating with clinical outcomes of severe COVID-19 in Japan.

Int Immunol 33: 241~247, 2021.

○ 5. Nakamura Y, Miyazaki K, Aiko N, Misumi Y, Agemi Y, Taniguchi Y, Ishi M, Shimokawa T, Okamoto H, Yamanaka T. : Efficacy of PD-1 Inhibitors in Older Non-small Cell Lung Cancer Patients.

Anticancer Res 40: 923~928, 2019.

○ 6. Agemi Y, Shimokawa T, Sasaki J, Miyazaki K, Misumi Y, Sato A, Aida S, Ishii M, Nakamura Y, Naoki K, Okamoto H: Prospective evaluation of the G8 screening tool for prognostication of survival in elderly patients with lung cancer: A single-institution study.

PLoS One 14: e0210499. doi: 10.1371/journal.pone.0210499. eCollection 2019., 2019.

○ 7. Aiko N, Shimokawa T, Miyazaki K, Misumi Y, Agemi Y, Ishii M, Nakamura Y, Yamanaka T, Okamoto H : Comparison of the efficacies of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations

BMC Cancer 18: doi: 10.1186/s12885-018-4911-7., 2018.

○ 8. 宮崎和人、相子直人、三角祐生、上見葉子、佐藤亮、石井真理、中村有希子、下川恒生、岡本浩明：非小細胞肺癌脳転移症例に対して bevacizumab を投与した症例の検討。肺癌、56: 84~89, 2016.

(Ⅱ)著 書

な し

(Ⅲ)総説・講座

な し

(Ⅳ)症例・臨床治験・その他

1. Masaharu Aga, Suguru Matsuzaka, Aya Shiba, Yusuke Hamakawa, Kazuhito Miyazaki, Yuri Taniguchi, Yuki Misumi, Yoko Agemi, Tsuneo Shimokawa, Hiroaki Okamoto: Legionella pneumophila pneumonia with rapid clinical course in a lung cancer patient.

Respirol Case Rep: doi: 10.1002/rcr2.850, (in press)

2. 鈴木玲子、中村有希子、宮崎和人、石井真理、下川恒生、岡本浩明 : Trousseau 症候群に伴う多発脳梗塞が ALK 陽性肺腺癌の診断に先行した 1 例.

肺癌、59:384~389, 2019

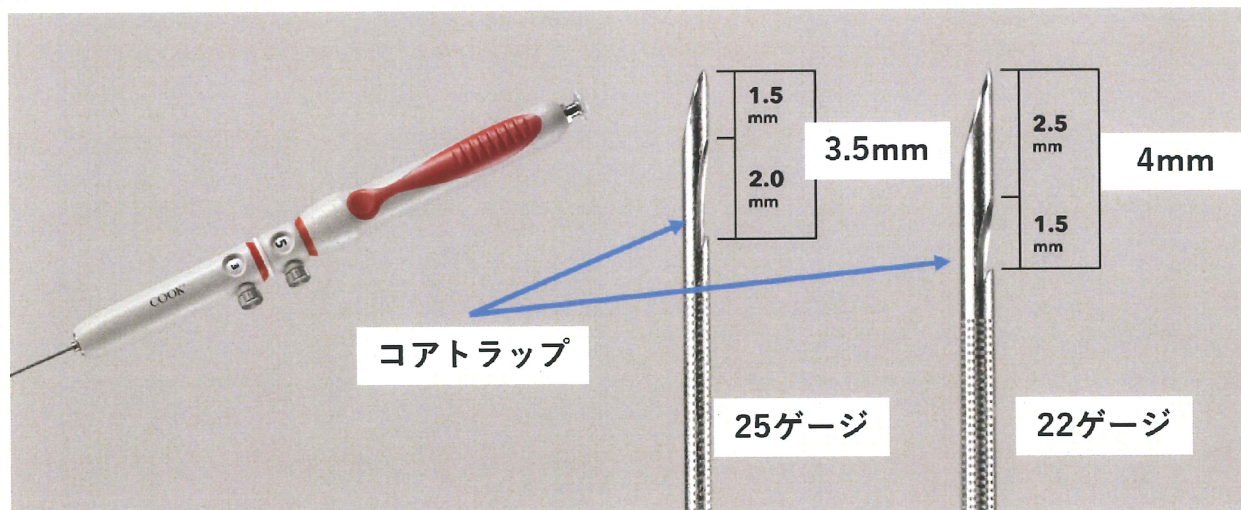
3. 金子彩美、中村有希子、宮崎和人、三角祐生、下川恒生、岡本浩明 : EGFR-TKI 治療後扁平上皮癌に転化した EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の 1 例.

日呼吸誌、7:25~29, 2018

10. 図表

Figure 1

1-1: EchoTip ProCore



Cook Medical 提供画像を改変

1-2: EchoTip ProCore を用いた Slow-pull 法。A) 当院で Slow-pull 法を行っている様子。
B) EchoTip ProCore の超音波画像。

A)



B)

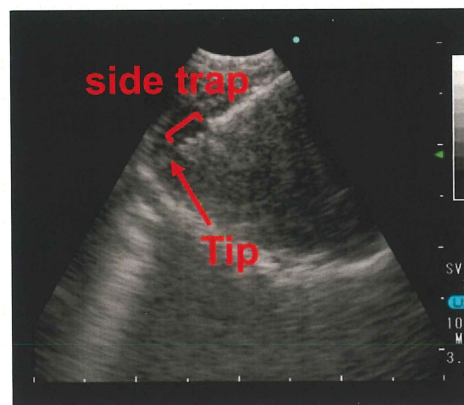
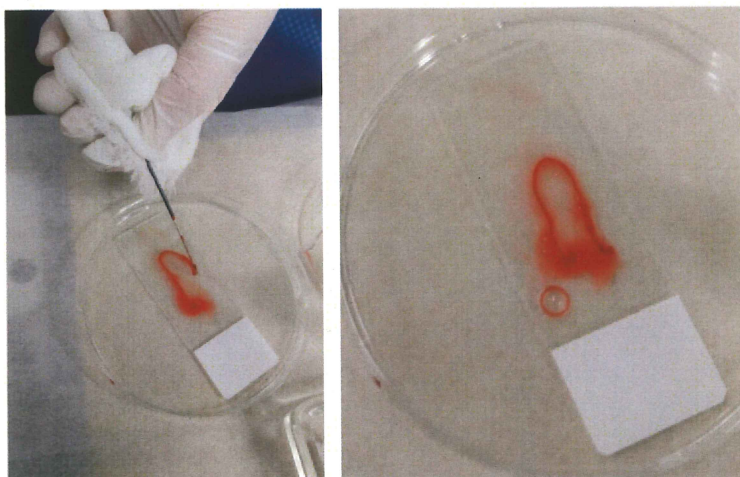


Figure 2

EchoTip ProCore で得られた組織サンプル。(A) 22 ゲージの EchoTip ProCore で#11i リンパ節を穿刺した際に得られた組織サンプル。(B) 22 ゲージの EchoTip ProCore で#4R リンパ節を穿刺した場合の組織サンプル。このように、この穿刺針は非常に大きな組織サンプルを得ることができる。

A)



B)



Figure 3

腺癌の1例の病理検査所見。A) ヘマトキシリン・エオジン染色。B) TTF-1 抗体を用いた甲状腺転写因子-1 (TTF-1)の免疫染色。C) PD-L1 IHC 22C3 PharmDx assay を用いたPD-L1 の免疫染色。

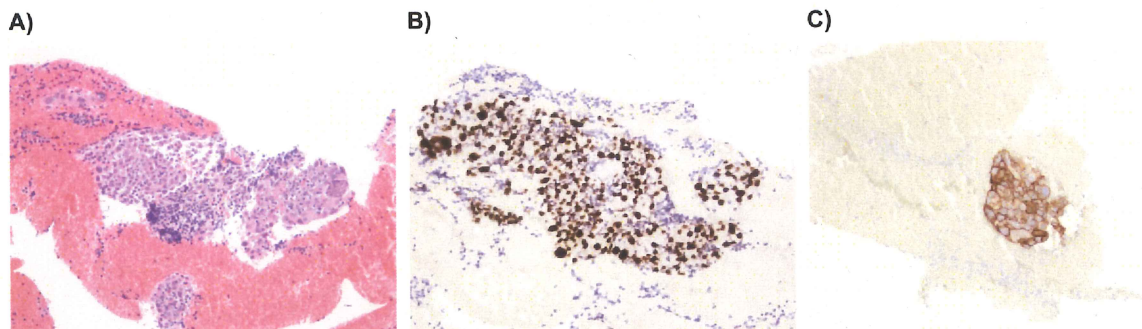


Table 1: 患者背景

2017 年 6 月から 2020 年 2 月の間に EchoTip ProCore を用いた EBUS-TBNA を受けた 57 人の患者のベースラインでの人口統計学および臨床的特徴。

N=57	N	(%)
年齢, 年齢中央値 (範囲)	71 (18-89)	
性別		
男	44	77
女	13	23
穿刺リンパ節		
#2R	1	2
#4R	20	33
#4L	3	5
#7	26	43
#11s	4	7
#11i	2	3
#11L	2	3
右上葉腫瘍	1	2
胸膜腫瘍	1	2
リンパ節の長径中央値 mm (範囲)	27 (14-70)	
右上葉腫瘍長径, mm	21	
胸膜腫瘍長径, mm	25	
EchoTip ProCore		
22G	51	90
25G	6	11

Table 2: 組織学的診断

2-1: EBUS-TBNA 検体の組織学的検査結果

N=57	N	(%)
NSCLC	22	39
SCLC	8	14
RCC (metastasis)	3	5
CUP (Sq)	2	4
NET 再発	1	2
リンパ腫	2	4
胸腺腫再発	1	2
サルコイドーシス	4	7
結核	1	2
壊死組織	1	2
non-malignancy	9	16
嚢胞	1	2
不適切検体	2	4

2-2: EBUS-TBNA の液状化検体細胞診結果

N=57	N	(%)
陽性	31	54
偽陽性	8	14
陰性	18	32

NSCLC: 非小細胞肺癌, SCLC: 小細胞肺癌, RCC: 腎癌, CUP: 原発不明癌, NET: 神経内分泌腫瘍, Sq: 扁平上皮癌

Table 3: NSCLC での PD-L1 免疫染色結果

非小細胞肺癌での PD-L1 IHC 22C3 PharmDx assay を用いた免疫染色結果

N=19

PD-L1 (TPS)	N	(%)
≥ 50%	8	42
1-49%	5	26
<1%	6	32

TPS: tumor proportion score

Table 4: non-Sq-NSCLC における Driver 遺伝子変異検査結果

非扁平上皮非小細胞肺癌における EGFR 変異, ALK 遺伝子転座, ROS1 遺伝子転座検査結果

N=17		N	(%)
EGFR			
	wild type	12	71
	mutation	4	24
	not examined	1	6
ALK			
	wild type	15	88
	rearrangement	0	0
	not examined	2	12
ROS1			
	wild type	9	53
	rearrangement	0	0
	not determined but examined	5	29
	not examined	3	18