

●原 著

非結核性抗酸菌感染症疑いの気管支鏡検査で 同菌が検出されなかった症例の経過について

角谷 拓哉^a 横村 光司^a 明石 拓郎^a 矢澤 秀介^a 杉山 未紗^a
金田 桂^a 天野 雄介^a 長谷川浩嗣^a 松井 隆^a 須田 隆文^b

要旨：画像上、非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria : NTM) 症が疑われ、気管支鏡検査を行ったが同菌が検出されなかった症例のうち、検査後2年以上観察可能であった52例の画像や症状の推移、NTM 検出の有無などを後方視的に検討した。68 (24~124) ヶ月の観察中に症状は6例、画像は12例で悪化、13例で気管支鏡が再検されたがNTMの検出はなく、検出例は喀痰からの2例であった。画像や症状が増悪する場合に気管支鏡を再検してもNTMが検出される可能性は高くなく、喀痰で陽性とならなければNTM症以外の病態を考える必要があるかと思われた。

キーワード：非結核性抗酸菌症、気管支鏡検査、結節・気管支拡張型

Nontuberculous mycobacterial infection, Bronchofiberscopy, Nodule/bronchiectasis type

緒 言

非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria : NTM) 症は急激に増加しており2014年に行われた全国調査では罹患率は10万人対14.7と7年前と比較し約2.6倍に増加していた¹⁾。診断基準では、結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか特徴的な画像所見を呈し、かつ2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性または1回以上の気管支洗浄液での培養陽性が必要とされており、中葉・舌区を主体とした小結節と気管支拡張を特徴とする「結節・気管支拡張型」がその多くを占める²⁾。近年ではCTなどの診断性能の向上に伴い、検診の機会にこれらの画像所見の異常を偶然指摘され、呼吸器科を受診する患者が増加している。このような症例は自覚症状も乏しく、喀痰検査では診断が得られないことも少なくないため、次の診断手段としては気管支鏡検査が試みられることが多い³⁾。NTMに対する気管支鏡検査の有用性は確立しているが、特徴的な画像所見を呈していながら、気管支鏡検査を行ってもNTMが検出されない症例をしばしば経

験する。このような症例が、その後どのような経過をたどるか検討された報告はないため、画像所見の推移や症状変化、排菌の有無などに注目し後方視的に検討を行った。

研究対象と方法

2006~2010年に聖隷三方原病院呼吸器センターを受診し、胸部CT画像で結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれかを呈しNTM症が疑われたが、喀痰検査による診断がつかず、気管支鏡検査を施行した110例のうち、気管支鏡検査にてNTM症と診断された28例を除き、残り82例のなかで気管支鏡検体の塗抹、ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction : PCR)、培養検査がすべて陰性かつ、気管支鏡検査後2年以上の経過が観察可能であった52例を対象として、陰影の推移や症状の変化、排菌の有無を検討した (図1)。

NTM症の確定診断については「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年」を用いた²⁾。

気管支鏡検査後の観察期間が2年未満の症例、気管支鏡検査前後にCT検査が施行されていない症例は除外した。

成 績

気管支鏡にてNTMが検出された28例の平均年齢は中央値 (範囲) で60 (48~71) 歳、性別は女性が19例 (68%) であった。一方NTM非検出例である今回の検討にあたる52例の平均年齢は中央値 (範囲) で63 (26~81) 歳、性別は女性が34例 (65%) であり、背景にNTM検出有

連絡先：角谷 拓哉

〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453

^a 聖隷三方原病院呼吸器センター内科

^b 浜松医科大学内科学第二講座

(E-mail: takuya32k@yahoo.co.jp)

(Received 27 Jun 2018/ Accepted 18 Dec 2018)

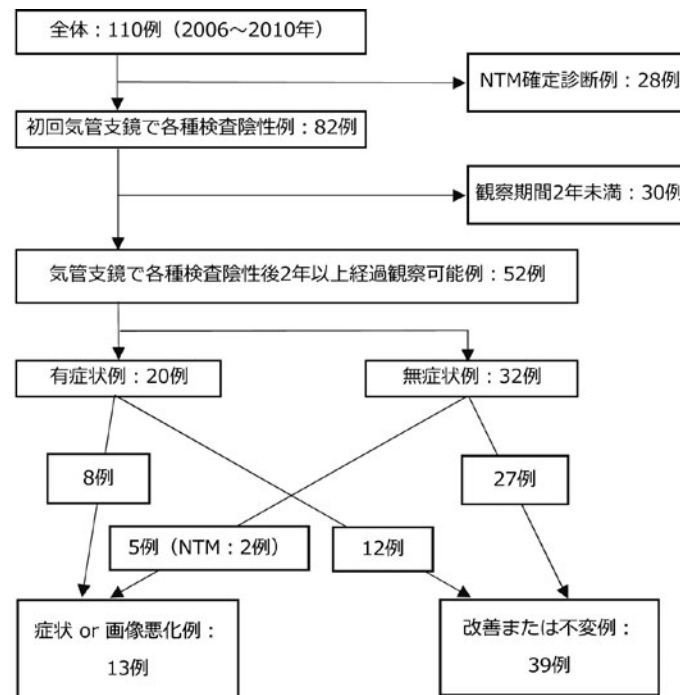


図1 研究対象となった患者の絞り込み方法。

無での相違はなかった。喫煙歴を有した例は18例（35%）であり、背景疾患としては、慢性副鼻腔炎が6例（12%）、糖尿病が4例（8%）で、関節リウマチなどの膠原病や慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息などの呼吸器疾患を認めた症例はなかった。受診動機としては、無症状で胸部異常陰影を指摘されて受診した症例は32例（62%）、有症状例は20例（38%）で症状の内訳は血痰/咯血が11例、喀痰/咳嗽が8例、発熱が1例であった。画像パターンによる臨床病型としては結節・気管支拡張型が50例（96%）と大半を占めていた。陰影の分布として一葉のみに局限していた症例は20例（38%）であり、両側に分布していた症例は28例（54%）と半数以上を占めており陰影は比較的広範囲に認めていた。気管支鏡検査前に喀痰検査が施行されていた症例は35例（67%）であった。喀痰検査が行われなかった残り17例（33%）はいずれも高張食塩水による誘発喀痰検査まで試みられていたが、咯出できず気管支鏡検査が行われていた。気管支鏡検査後の観察期間は中央値（範囲）で68（24～124）ヶ月、43例（83%）は無治療で経過観察されていた。観察期間中にエリスロマイシン（erythromycin：EM）による少量マクロライド療法が開始された例は9例（17%）あり、うち7例（35%）は有症状での受診症例であった（有症状受診例のうちの35%）（表1）。最終診断として2例でNTM症（2回の異なる喀痰より同一菌が検出され診断）、2例で緑膿菌感染症、2例でインフルエンザ桿菌感染症、残り46例は慢性下気道感染症と診断されていた。また画像上線維

空洞型を呈していた2例は無症状のまま経過観察されていた。

全52例のうち症状または画像が悪化した症例は13例、いずれの悪化も認めなかった症例は39例あり、それぞれの背景として年齢は中央値（範囲）で64（26～72）歳/63（39～81）歳、性別は女性が6例（46%）/28例（72%）、有症状受診例は8例（62%）/12例（31%）であり、いずれの悪化も認めなかった症例で女性が多い傾向であった。

症状または画像が悪化した症例のなかで症状の悪化は6例（46%）、画像の悪化は12例（92%）、いずれも悪化した症例は5例（38%）であった。6例（46%）で気管支鏡が再検されており、9例（69%）で喀痰検査が再検されていた。症状悪化がみられた1例、画像のみが悪化した1例で後に喀痰検査にてNTMが検出されていた。いずれの検査の再検でも一般細菌は検出されなかった。すべての症例で結節・気管支拡張型の陰影を示しており、陰影分布が一葉に局限していた症例は2例（15%）、両側に及んでいた症例は8例（61%）であり、陰影は比較的広範囲に分布していた。

またいずれの悪化も認めなかった39例では、7例（18%）で気管支鏡が再検され、17例（44%）で喀痰検査の再検が行われていたが、喀痰検査が再検された2例より、後にNTMが検出されていた。画像分布は一葉のみに陰影が局限している症例が18例（46%）であり、両側に及んでいた症例は19例（49%）であった。一般細菌の検出は4例でみられ、初回喀痰検査にて1例緑膿菌が検

表1 患者背景

	全体	有症状受診例	無症状受診例
症例 (n)	52	20	32
年齢, 歳 [中央値 (範囲)]	63 (26~81)	63 (26~81)	64 (39~76)
性別, 女 [n (%)]	34 (65)	13 (65)	21 (66)
喫煙歴 [n (%)]			
Current/Ex	18 (35)	8 (40)	10 (31)
Never	34 (65)	12 (60)	22 (69)
背景疾患 [n (%)]			
慢性副鼻腔炎	6 (12)	4 (20)	2 (6)
糖尿病	4 (8)	3 (15)	1 (3)
画像パターン [n (%)]			
結節・気管支拡張型/線維空洞型	50 (96)/2 (4)	19 (95)/1 (5)	31 (97)/1 (3)
気管支鏡検査前の喀痰検査 [n (%)]	35 (67)	18 (90)	17 (53)
観察期間, 月 [中央値 (範囲)]	68 (24~124)	82 (26~124)	63 (24~120)
観察期間中の治療内容 [n (%)]			
無治療	43 (83)	13 (65)	30 (94)
少量マクロライド療法	9 (17)	7 (35)	2 (6)
検出菌の内訳 [n (%)]			
緑膿菌	2 (4)	2 (10)	0
インフルエンザ桿菌	2 (4)	1 (5)	1 (3)
非結核性抗酸菌	2 (4)	0	2 (6)

表2 受診動機ごとの症状および画像経過・有症状受診例20例*
(喀痰再検11例, 気管支鏡再検7例)

		症状		
		改善: 1例	不変: 16例	悪化: 3例
陰影	改善: 2例	1例 (喀痰 0, BF 0)	1例 (喀痰 0, BF 0)	0例 (喀痰 0, BF 0)
	不変: 11例	0例 (喀痰 0, BF 0)	10例 [4] (喀痰 6, BF 2)	1例 (喀痰 0, BF 1)
	悪化: 7例	0例 (喀痰 0, BF 0)	5例 [1] (喀痰 3, BF 2)	2例 [2] (喀痰 2, BF 2)

*全例でNTM検出なし。

() 内は各検査が再検された症例数, [] 内は少量マクロライド療法での観察症例数。

BF: bronchofiberscopy.

出され、初回の気管支鏡検査にて緑膿菌が1例、インフルエンザ桿菌が2例検出されていた。

来院時の症状有無に関してしてみると、有症状で受診した20例(表2)では、症状が改善した症例が1例(5%)あり、症状不変で持続していた症例が16例(80%)、悪化した症例は3例(15%)あった。画像所見は2例(10%)が改善し、11例(55%)は不変で経過し、7例(35%)は悪化していた。喀痰は11例(55%)で、気管支鏡検査は7例(35%)で再検されていたが、NTMが検出された症例はなかった。

無症状で受診した32例(表3)のうち、症状の悪化した症例は3例(9%)あり、残りの29例(91%)は無症状のまま経過していた。画像所見は、3例(9%)で改善し、

24例(75%)は不変で経過し、症状の悪化した3例を含む5例(16%)で悪化していた。喀痰は15例(47%)で、気管支鏡検査は6例(19%)で再検されており、陰影の悪化していた症例の2例のみで喀痰からNTMが検出されていた。

経過観察中に喀痰からNTMが検出された2例はいずれも検診により発見された中年女性の症例で、無治療経過観察中に胸部画像所見が増悪しており、気管支鏡検査後からNTMが検出されるまでの期間は74ヶ月と117ヶ月であった。

血清抗MAC抗体は10例でのみ測定されており、うち3例が陽性であったが、3例ともNTMは検出されなかった。NTMが検出された2例では抗MAC抗体は測定

表3 受診動機ごとの症状および画像経過・無症状受診例32例
(喀痰再検15例, 気管支鏡再検6例)

		症状	
		不変：29例	悪化：3例
陰影	改善：3例	3例 (喀痰1, BF0)	0例 (喀痰0, BF0)
	不変：24例	24例 [1] (喀痰10, BF5)	0例 (喀痰0, BF0)
	悪化：5例	2例：NTM検出1 (喀痰1, BF0)	3例 [1]：NTM検出1 (喀痰3, BF1)

() 内は各検査が再検された症例数, [] 内は少量マクロライド療法での観察症例数。

BF：bronchofiberscopy.

されていなかった。

考 察

2008年に発表された「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針」では診断基準がより簡略化され、特徴的な画像所見による「臨床的基準」と「細菌学的基準」を同時に2つ満たすことで非結核性抗酸菌症の早期診断が可能となった²⁾。近年では検診やCT検査の普及により「臨床的基準」を満たす早期のNTM症疑い例が増加しているが、このような症例においては症状も乏しく、喀痰検査では診断がつけられないことも多いため、気管支鏡検査が検討される。気管支鏡検査のNTM症診断における有用性についての報告は複数あり⁴⁾⁵⁾ Tanakaらは画像上、気管支拡張症と結節陰影を呈し、NTM症が疑われた26例に対して気管支鏡検査を行い、気管支洗浄液にて50% (13/26例) で菌検出可能であったとしており⁶⁾、また綿貫らはNTM症が否定できず、喀痰抗酸菌塗抹陰性のため気管支鏡検査を施行した280例のうち気管支洗浄液の培養で14例がNTM陽性となったと報告している⁷⁾。このようにNTM症が疑われながら喀痰検査で診断が得られない症例に対して気管支鏡検査は有用な検査であることは明確である。一方、気管支鏡検査を行ってもNTM症とは診断されない症例が少なからず存在することになるが、これらの症例に注目してその後の経過を検討した報告はこれまでにない。

今回の我々の検討では、経過中に症状/画像が不変であった症例ではその後、気管支鏡が再検された症例は少なく明確なことは言えないが、症状/画像が悪化した症例のうち約半数 (6/13例, 46%) で気管支鏡が再検されており、NTMの検出はなかった。このことから初回到気管支鏡検査を施行し、NTMの検出がなければ、経過中に症状/画像が悪化し気管支鏡を再検してもNTMが検出される可能性は低いかもしれない。症状/画像悪化例に関

して、陰影分布が両側性に及ぶ、比較的広範囲に陰影を認めた症例は61%と多かったが、不変例でも半数程度で両側性に陰影を認めており、また菌検出に関しても症状/画像悪化例では一般細菌の検出も認めておらず、今回の検討ではどのような疾患群が経過観察中に症状/画像所見の悪化を認めるかは予測困難であった。また受診時の症状有無について検討してみると有症状で受診した症例では、症状は大半 (19/20例, 95%) で持続もしくは悪化し、画像所見も増悪 (7/20例, 35%)、もしくは不変 (11/20例, 55%) で経過していた。喀痰検査は陰影もしくは症状の改善例を除けば11/18例 (61%)、気管支鏡は7/18例 (39%) で再検され、陰影もしくは症状の悪化していた8例に限れば5/8例 (63%) と高率に気管支鏡が再検されていたことになるが、NTMが検出された症例はなかった。したがって、喀痰でNTMが検出されなければNTM症を疑って気管支鏡を再検してもNTMが検出される可能性は低く、これらの症例ではNTM以外が起原因菌となっている可能性が高いと判断可能かと思われる。経過観察期間中の治療では、症状が持続もしくは悪化していた7/19例 (37%) にエリスロマイシンによる少量マクロライド療法が試みられていたが十分な効果は得られていなかった。NTMへの耐性を考慮してクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) の使用は避けられているが、初回の気管支鏡検査とその後の喀痰検査でNTMが検出されない症例においては、後にNTMが検出される可能性は低いことから、症状のコントロールが得られない症例に対してはクラリスロマイシンによる治療を試みることも選択肢の一つと考えられた。

一方、無症状で受診した症例では、63ヶ月 (24~120ヶ月) の観察期間中に29/32例 (91%) は無症状のまま経過し、27/32例 (84%) は症状・陰影とも増悪傾向が認められず経過良好であったことが確認された。陰影の増悪が認められた5例のうち3例では症状も伴うようになっ

ており、喀痰検査を再検した4例中2例でNTMが検出されていたことから喀痰検査を繰り返すことでNTM症の診断につながる可能性があるとの判断は可能かと思われた。陰影増悪例で気管支鏡が再検されているのはわずか1例のみであるため陰影増悪例における気管支鏡の有用性は十分評価できないが、無症状受診例全体では気管支鏡が再検された6例でNTMの検出はなく、有症状受診例での気管支鏡再検時のNTM陽性率を併せて考えれば、無症状受診例においてもNTM疑いで気管支鏡を再検してもNTMが検出される可能性は低いと考えられた。

一度気管支鏡検査を試みている患者の症状や画像所見が悪化した際に、侵襲的な気管支鏡検査を再検すべきか否かはその都度判断する必要があるが、今回の検討では初回の気管支鏡検査でNTMが検出されていなければ、再検でNTMが検出される可能性は低く、NTM症診断目的での再検の意義は乏しいと考えられた。また、喀痰検査を繰り返すことはNTM症の診断につながる可能性もあるため重要ではあるが、後の喀痰培養で陽性となった2例もそれぞれ74ヶ月、117ヶ月と初回の気管支鏡検査から6年以上経過してからの検出となっており、初回の気管支鏡検査でNTMが検出されなかった症例の症状や陰影の悪化時に喀痰でNTMが検出されない場合には、まずはNTM症以外が原因となっている可能性が高いとの判断は可能かと思われた。

このようなNTM以外の病態が関与している気管支拡張所見は、炎症による器質的な障害を受けた気道にインフルエンザ桿菌や緑膿菌などの細菌やウイルスなどが定着し、排除も遅延するため気道の破壊がさらに進行し気管支拡張を呈していると考えられる。そのためNTMが検出されなかった場合はNTM以外の病態の関与を考える必要があり、またマクロライドがそのような気道内への好中球集積を抑制し慢性炎症を制御していることも証明されており⁸⁾、少量マクロライド療法が選択肢に挙がってくる。前述のようにエリスロマイシンが初期に選択される治療ではあるが、消化器症状や効果不十分で継続困難な場合にクラリスロマイシンを選択できるかどうかといったところでもやはりNTM症の除外は非常に意義のあることと思われる。

2011年より保険収載された抗MAC抗体は、NTM症の補助診断方法として感度70~80%前後ながら、特異度は93~100%と非常に特異度が高く^{9)~12)}、その有用性が示されており、後の培養陽性例などとの関連性は大変興味を持たれるところであるが、今回は2011年以前の症例であり、測定例はわずか2割程度であったため検討は行えなかった。今回集積したような症例群において抗MAC抗体を組み合わせることで、NTMの関与した病状悪化や後の培養陽性例の予測が可能であれば、少量マクロ

イド療法における薬剤選択など、その後の経過観察方法や期間など診療における一助となる可能性が期待される。今回の検討は、症例数の少ない、単施設での後向き研究であるため、今後、大規模な前向き試験が必要と思われる。

画像上、NTM症が疑われる症例で喀痰検査により診断がつけられなければその時点で気管支鏡検査を試みる意義は大きい。NTMが検出された場合には診断の確定につながり、検出されなかった場合にはその後の経過でNTM症を発症する可能性は低いと考えられる。また経過中に自覚症状や画像所見が増悪し、気管支鏡を再検したとしてもNTMが検出される可能性は必ずしも多くなく、喀痰でNTMが検出されなければNTM症以外の病態も考慮すべきと判断される。

NTMが疑われながら気管支鏡検査で検出されなかった症例の診療方針を考えるにあたり有意義な知見と思われ報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Namkoong H, et al. Epidemiology of pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1116-7.
- 2) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. *結核* 2008; 83: 525-6.
- 3) 党 雅子, 他. 当院において肺非結核性抗酸菌症と診断された患者の臨床的・細菌学的特徴. *臨病理* 2013; 61: 671-8.
- 4) 田村厚久, 他. 肺非結核性抗酸菌症の診断における気管支鏡検査の有用性. *結核* 2008; 83: 785-91.
- 5) Matsumoto H, et al. Evaluation of Roche Amplicor PCR assay for *Mycobacterium avium* complex in bronchial washing. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 935-40.
- 6) Tanaka E, et al. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2041-6.
- 7) 綿貫祐司, 他. 肺非定型抗酸菌症の診断における気管支鏡検査の有用性に関する検討. *感染症誌* 1999; 73: 728-33.
- 8) Martínez-García MA, et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132:

- 1565-72.
- 9) Kitada S, et al. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 793-7.
 - 10) Kitada S, et al. Validation of a commercial serodiagnostic kit for diagnosing pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 97-103.
 - 11) Numata T, et al. Clinical efficacy of anti-glycopeptidolipid-core IgA test for diagnosing *Mycobacterium avium* complex infection in lung. *Respirology* 2015; 20: 1277-81.
 - 12) Shu CC, et al. Sero-diagnosis of *Mycobacterium avium* complex lung disease using serum immunoglobulin A antibody against glycopeptidolipid antigen in Taiwan. *PLoS One* 2013; 8: e80473.

Abstract

The clinical course of suspected pulmonary nontuberculous mycobacterial infections after negative bronchofiberscopy

Takuya Kakutani^a, Koushi Yokomura^a, Takurou Akashi^a, Shusuke Yazawa^a, Misa Sugiyama^a, Kei Kanata^a, Yusuke Amano^a, Hirotsugu Hasegawa^a, Takashi Matsui^a and Takafumi Suda^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara General Hospital

^bSecond Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

We enrolled 52 patients with suspected pulmonary nontuberculous mycobacterial (NTM) infections with a follow-up period of at least two years, in which NTM organisms had not been detected by bronchofiberscopy. Symptoms, radiographic findings, and results of the microbiologic re-examination were retrospectively reviewed. During a median follow-up period of 68 months (range, 24-124 months), the symptoms deteriorated in six cases, and the radiographic findings deteriorated in 12 cases. In none of the 14 cases were NTM organisms detected on re-examination by bronchoscopy. In two cases, the organisms were detected in sputum samples. On the basis of the negative results of re-examination by bronchofiberscopy in this study, conditions other than NTM infections should be considered when symptoms and radiologic findings deteriorate and there is a negative sputum examination for NTM.