

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

—肺 *M. avium* complex 症を中心に—

¹田村 厚久 ¹村木 慶子 ¹島田 昌裕 ¹鈴木 純一
¹加志崎史大 ¹松井 芳憲 ¹川島 正裕 ¹鈴木 純子
¹有賀 晴之 ¹大島 信治 ¹益田 公彦 ¹松井 弘稔
¹永井 英明 ¹赤川志のぶ ¹長山 直弘 ¹豊田恵美子
¹町田 和子 ¹倉島 篤行 ¹中島 由槻 ¹四元 秀毅
²蛇沢 晶

要旨：〔目的〕肺非結核性抗酸菌症（PNTM）の診断における気管支鏡検査の有用性について、後ろ向き検討を行った。〔対象と方法〕1995年～2006年の当院入院 PNTM 909例中、喀痰塗抹陰性（100例）または喀痰採取不能（7例）のため気管支鏡検査が行われ、最終的に PNTM と診断された107例（12%）について、気管支鏡検体の塗抹、培養、PCR、生検の結果を臨床像、X線所見や喀痰検査の結果と対比した。〔結果〕107例中92例は肺 MAC 症で、この92例における気管支鏡検体と喀痰検体の陽性率の比較では培養で100%（92/92例）vs 50%（45/90例）、PCRで87%（72/83例）vs 27%（22/82例）と、気管支鏡検体が有意に高く（共に $p < 0.0001$ ）、気管支鏡検体の塗抹陽性率は66%（61/92例）、生検陽性率も63%（36/57例）に達した。他の PNTM でも概ね同様の結果であった。陽性率と肺 MAC 症の X線所見との間には関連がなかった。検査直後の喀痰検査も含め、気管支鏡検査を施行したことで肺 MAC 症と診断できた症例は74%（68/92例）、生検陽性かつ気管支鏡検体の PCR 陽性より肺 MAC 症診断の予測ができた症例は47%（17/36例）であった。〔結論〕気管支鏡検査で各種検体を採取することは PNTM/肺 MAC 症を早く確実に診断するために有用である。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症，肺 MAC 症，気管支鏡検査，培養，PCR，経気管支肺生検

緒 言

臨床像や胸部 X線所見から肺結核症の存在が疑われるものの、喀痰や胃液の抗酸菌塗抹検査が陰性の症例は少なくない。こうした症例に対して、より早くかつ確実に診断を得るため、以前より気管支鏡検査が行われてきた¹⁾²⁾。近年、polymerase-chain reaction (PCR) 法³⁾や *M. tuberculosis* Direct kit (MTD) 法⁴⁾などの核酸増幅検査、QuantiFeron-TB 第2世代 (QFT2G)⁵⁾検査など、有力な検体検査法が次々と導入されるようになってきているが、PCR、MTDは早期診断のための、QFT2Gは本質的には感染診断の手段にすぎない。このため確定診断に必要不可欠である菌の検出を主目的とする気管支鏡検査は、菌

検出率の高さやそれに基づく薬剤感受性所見の獲得能、さらには他疾患との鑑別能などの長所ゆえに、肺結核症疑い症例に対する検査として、現在でも重要であるとされている^{6)~9)}。

一方、肺非結核性抗酸菌症 (pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis: PNTM) は近年、症例数の増加が指摘されており¹⁰⁾¹¹⁾、的確な診断を求められることが多くなってきている。しかし非結核性抗酸菌は環境中に広く存在し、また気道内などで colonization の状態を呈する場合があることも以前より知られており、喀痰検体で1回培養陽性になったとしても直ちに PNTM と診断することはできない^{11)~14)}。このため液体培地の普及や PCR-invader 法¹⁵⁾の導入によって非結核性抗酸菌の検出、同

独立行政法人国立病院機構東京病院¹呼吸器科，²病理

連絡先：田村厚久，独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科，〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1
(E-mail: tamura@tokyo.hosp.go.jp)
(Received 28 Apr. 2008 / Accepted 18 Sep. 2008)

定が以前より早くできるようになった今日においてもPNTMの診断は必ずしも容易なものではない。こうした状況から気管支鏡検査は肺結核症診断の場合と同様、PNTM診断においても重要視され、現在、わが国で使用されている日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会の2003年見解による診断基準¹⁶⁾でも生検組織や気管支洗浄液は主たる検体の1つとして記載されている。

しかしこれまでの気管支鏡検査の肺非結核性抗酸菌症診断に関する報告はいずれも比較的少数例を対象としたもので^{17)~20)}、気管支鏡検査における塗抹、培養、PCR、経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) の意義について、多数例での検討はなされていない。感染症法に基づく肺結核症入院勧告の運用において、喀痰抗酸菌塗抹陽性が必須とはされていない現状を考えると、PNTMの診断を早く確実に得ることは肺抗酸菌症が疑われる患者の不利益を防ぐ意味でも重要なことと思われる。以上を背景として、今回われわれはPNTMの診断における気管支鏡検査の有用性、特にPNTM診断能について、当院での経験をまとめることとした。

研究対象と方法

1995年から2006年の12年間に検査入院も含め、当院で入院診療を行ったPNTM症例909例〔肺 *M. avium* complex (MAC) 症676例、肺 *M. kansasii* 症99例、その他134例〕中、喀痰検査が少なくとも1回以上行われ、抗酸菌塗抹陰性 (100例) もしくは喀痰が一度も採取できず (7例)、かつ身体状況などから気管支鏡検査の適応があり、同意のうえ気管支鏡検査が施行され、最終的に日本結核病学会のPNTM診断基準¹⁶⁾を満たした107例 (12%) を対象とした。この107例について経過も含めた臨床所見やX線所見、細菌学的所見、病理所見などをレトロスペクティブに解析した。解析の中心である細菌学的検査所見については、喀痰および気管支鏡検体の i) 抗酸菌塗抹、ii) PCR (*M. avium* と *M. intracellulare* のみ)、iii) 抗酸菌培養、iv) TBLB所見、v) 抗酸菌同定、などの結果を用いた。統計学的解析は諸因子の頻度について、 χ^2 test もしくは Fisher's exact test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

気管支鏡検査においては各々の症例で、塗抹検査では気管支吸引液 (観察時に気道内腔に分泌物、痰を明瞭に認めたときのみに採取)、気管支洗浄液 (擦過、生検後に生食20~60 mlを陰影部に通ずる区域~葉気管支に注入して採取)、両者の混合液、気管支擦過、の少なくとも1つ以上の検体が、PCR検査では気管支吸引液、気管支洗浄液、両者の混合液のいずれか1つの検体が、培養検査では気管支吸引液、気管支洗浄液、両者の混合液の少なくとも1つ以上の検体が提出されていたが、提出さ

れる検体の種類や数は症例によってまちまちであり、細分化しての評価が困難なため、まとめて気管支鏡検体とした。TBLB検体にはhematoxylin-eosin染色、elastic-van-Gieson染色が行われ、さらに経験的にTBLBでは抗酸菌はほとんどの場合、壊死部のみに認められるため、壊死がみられた検体についてのみZiehl-Neelsen染色が追加された。TBLBの陽性所見とは、診断基準¹⁶⁾に則って組織中に肉芽腫もしくは抗酸菌が証明されたものとした。一方、喀痰検査では自発痰が出ない場合、高張食塩水、生理食塩水、気管支拡張剤+生理食塩水のいずれかの吸入が行われていたが、吸入の詳細な情報を確認できない症例も多く、自発痰、誘発痰をまとめて喀痰検体とした。

X線所見、特に肺MAC症の胸部X線所見については、先行病変を伴わず、中葉舌区主体に気管支拡張像+結節影 (nodular bronchiectasis) がみられる症例の増加が近年、重要視されている^{11)14)21)~23)}。しかし中葉舌区型が他葉へと進展したり、いわゆる慢性気管支炎型へと移行する可能性があることは以前よりよく知られており²⁴⁾、また気管支鏡検査においては中葉舌区に気管支拡張像からなる主陰影があってもS^{2,3}やS⁶に散布性の浸潤~結節陰影が存在した場合、中葉には非特異的所見が多いとの指摘²⁵⁾も考慮し、また経験的に肉芽腫所見が得られやすいことやTBLBの行いやすさなどもあって、当院ではS^{2,3}やS⁶でTBLBを行うことが多い。こうした状況より、今回の検討では「中葉舌区」にはこだわらず、陰影の性状がどのように気管支鏡検査の診断能に影響しているかをみるため、対象症例のX線像を日本結核病学会の肺結核症X線所見分類にしたがって分析した。

なお当院におけるPCR検査の導入は1997年、液体培地の導入は1999年である。

成 績

対象107例の内訳は肺MAC症が92例と大多数を占め、肺 *M. kansasii* 症8例、その他のPNTM7例 (肺 *M. gordonae* 症2例、肺 *M. abscessus* 症2例、菌種未同定3例) と続いた。上述のPNTM症診断基準¹⁶⁾の該当部分は肺 *M. kansasii* 症では(A') 喀痰もしくは気管支洗浄で2回以上培養陽性、(B) 生検組織に肉芽腫か抗酸菌が認められ、かつ喀痰または気管支洗浄液からの培養陽性、のいずれかの基準を満たすもので、肺MAC症とその他のPNTM症では(A) 喀痰もしくは気管支洗浄で、「塗抹陰性だが3回以上培養陽性」または「塗抹陽性で2回以上培養陽性」、(B) 生検組織に肉芽腫か抗酸菌が認められ、かつ喀痰または気管支洗浄液からの培養陽性、のいずれかの基準を満たすものであった。PNTM107例中診断基準(A)、(A')のみ満たしていたものは66例と最も多く、

Table 1 Backgrounds and species of mycobacteria

Factors	Species			Total (n=107)
	MAC (n=92)	<i>M. kansasii</i> (n=8)	Others (n=7)	
Sex				
male	20	4	5	29
female	72	4	2	78
Age (yrs)				
-39	4	2	0	6
40-69	59	4	6	69
70-	29	2	1	32
Radiographic findings*				
II 1	10	5	2	17
II 2	8	1	0	9
III 1	40	2	3	45
III 2	34	0	2	36

MAC: *Mycobacterium avium* complex, *: according to the classification of pulmonary tuberculosis designated by the Japanese Society for Tuberculosis

Table 2 Examination for detection of non-tuberculous mycobacteria

Samples	Positive cases/Examined cases (%)			
	MAC (n=92)	<i>M. kansasii</i> (n=8)	Others (n=7)	Total (n=107)
Sputum				
PCR (MAC)	22/82 (27) ^a	—	—	22/82 (27)
Culture	45/90 (50) ^b	6/8 (75)	4/7 (57)	55/105 (52) ^c
Bronchofiberscopy				
Smear	61/92 (66)	5/8 (63)	3/7 (43)	69/107 (64)
PCR (MAC)	72/83 (87) ^a	—	—	72/83 (87)
TBLB*	36/57 (63)	5/6 (83)	3/4 (75)	44/67 (66)
Culture	92/92 (100) ^b	8/8 (100)	7/7 (100)	107/107 (100) ^c

MAC: *M. avium* complex, PCR: polymerase-chain reaction, TBLB: transbronchial lung biopsy, *: presence of epithelioid cell granulomas or acid-fast bacilli, ^{a,b,c}: p<0.0001

(B)のみは15例、(A)、(A')と(B)の両者を満たしていたのは26例で、肺MAC症についてみると同様に57例、10例、25例であった。

対象107例の背景因子とX線所見をTable 1に示す。対象症例の大多数を占める肺MAC症92例では女性(72例)、40~69歳(59例)の症例が多かった。X線所見について、肺MAC症では非空洞型のⅢ1とⅢ2が74例と多数を占めていたが、肺*M. kansasii*症8例では男女各4例でX線所見は空洞型のⅡ型が6例と、肺MAC症との違いがあり、これは両疾患の一般的傾向と同じであった。

Table 2に各種検体の陽性率を示す。肺MAC症92例中61例(66%)で気管支鏡検体の抗酸菌塗抹が陽性で、培養陽性率も気管支鏡検査前の喀痰では50%(45/90例)に対し気管支鏡検体は100%(92/92例)と有意に高かった(p<0.0001)。またPCR検査の陽性率でも気管支鏡前の喀痰27%(22/82例)に対し、気管支鏡検体では87%(72/83例)と有意に高かった(p<0.0001)。TBLBでは1~4個の検体が採られており、陽性率は63%(36/57例)に達していた。肺*M. kansasii*症や他のPNTMにおいても

PCR検査を除き、同様に喀痰検体よりも気管支鏡検体の陽性率が高かった。気管支鏡検査の合併症では、検査に起因すると考えられる気胸を2例に認めたが、出血については検査中の処置(吸引、ボスミン撒布、止血剤点滴)以上の対応を必要とした症例はなかった。

なお当院では肺抗酸菌症疑い症例の気管支鏡検査直後、当日もしくは翌日に必ず喀痰抗酸菌検査を行っており、その結果、肺MAC症において気管支鏡検査前の喀痰では塗抹陰性であったが、気管支鏡検査直後の喀痰では塗抹陽性になった症例が17例、気管支鏡検査前の喀痰では培養陰性であったが、検査後の喀痰で培養陽性になった症例は21例あり、気管支鏡検査前後を併せた喀痰検査の陽性率は塗抹で19%(17/90例)、培養で73%(66/90例)であった。肺*M. kansasii*症や他のPNTMにはこうした症例はなかった。喀痰のPCR検査については気管支鏡検査前後では通常施行していないため、検討は行っていない。

対象107例の大半は肺MAC症例であったことから、以下に肺MAC症にしほって検討を加える。まずX線所

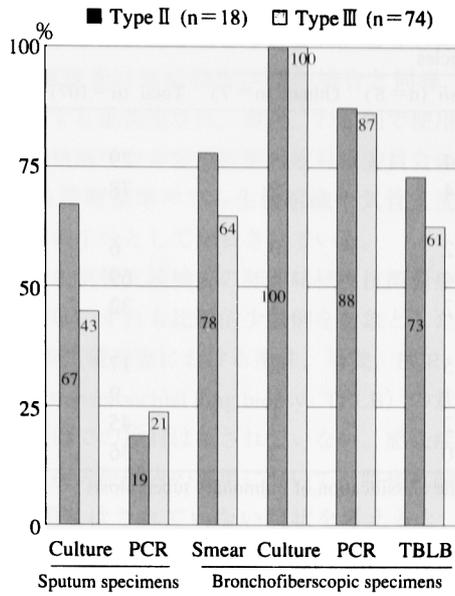


Fig. 1A

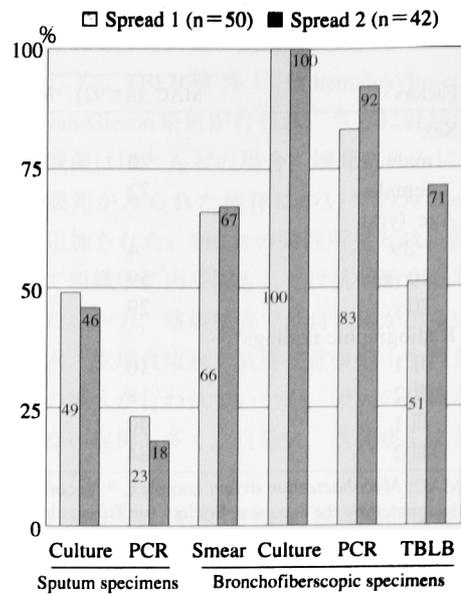


Fig. 1B

Fig. 1 Relationship between positive ratios of *M. avium* complex and radiographic types (Fig. 1A) and radiographic spreads (Fig. 1B), according to the classification of pulmonary tuberculosis designated by the Japanese Society for Tuberculosis.

見と各種検体の陽性所見について、X線所見の型がⅡ型の空洞陰影例（18例）とⅢ型の非空洞陰影例（74例）の比較（Fig. 1A）ではⅡ型例のほうが、拡がり1の症例（50例）と拡がり2の症例（42例）の比較（Fig. 1B）では拡がり2の症例のほうが、気管支鏡検体の陽性率が高い傾向にあったが、明らかな差はなかった。

次に肺MAC症の診断における気管支鏡検査の有用性に関して、「早期診断」と「確定診断」の2つの観点からの評価を行った。まず「早期診断」について、喀痰の塗抹陰性かつPCR陰性の36例中17例（47%）で気管支鏡検体のPCR陽性かつTBLB陽性（肉芽腫あり）であった。この17例は培養結果を待つことによって肺MAC症の診断基準（B）が満たされる可能性がきわめて高く、その意味で気管支鏡検査が肺MAC症であろうことの予測、すなわち早期診断に役立った症例と考えられた。なお対象を喀痰の塗抹陰性もしくは未検査で、かつ喀痰PCR陰性もしくは未検査の症例に拡大すると、同様に70例中20例（29%）が「早期診断」例であると考えられた。一方、「確定診断」について、肺MAC症の診断基準からみると、92例中57例は診断基準（A）を、10例は診断基準（B）を、25例は診断基準（A）、（B）の両者を満たしていた。気管支鏡検査と気管支鏡検査直後の喀痰検査を併せると、気管支鏡検査を施行したことによって確定診断が得られたと考えられたのは診断基準（A）群57例中の37例、診断基準（B）群10例全例、診断基準（A）+（B）群25例中21例、の計68例（74%）に達し

ていた（Fig. 2）。

考 察

PNTM診断における気管支鏡検査の有用性について論じた報告は数少なく、わずかに本邦でのMAC症における検討を散見する程度である。Tanakaら¹⁷⁾は気管支拡張像+結節陰影を呈し、肺MAC症が疑われる26例に対して気管支鏡検査を行い、培養陽性率は喀痰で23%（6例）、気管支洗浄液で50%（13例）と、気管支洗浄液が菌の検出に感度良好であると述べ、TBLB 8例で類上皮細胞性肉芽腫が得られたことはcolonizationの否定として有意義であるとしている。またMatsumotoら¹⁸⁾は種々の肺炎患患者の気管支洗浄液141検体でMAC-PCRを検討し、14例の気管支洗浄液でMAC-PCR陽性、MAC症と診断された15例中13例（87%）で気管支洗浄液のMAC-PCRが陽性、などの結果を示している。

一方、綿貫ら¹⁹⁾は肺抗酸菌症が否定できず、かつ喀痰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非結核性抗酸菌が陽性となった14例を対象とし、気管支洗浄液の塗抹陽性率50%（7/14例）、PCR陽性率36%（4/11例）、TBLB陽性率45%（5/11例）、と述べ、気管支鏡検査は早期の診断確定に有用としている。さらにIkedo²⁰⁾は複数回の喀痰塗抹陰性43例と喀痰採取できなかった2例を合わせた45例のMAC症において気管支鏡検査の結果を解析し、培養陽性率においては喀痰で81%（34/42例）、気管支洗浄液で85%

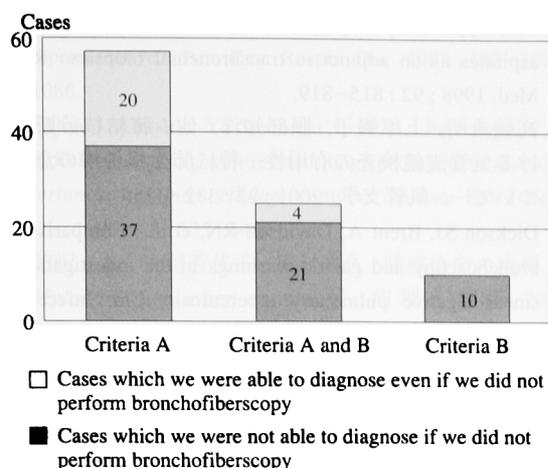


Fig. 2 Method of obtaining definite diagnosis in 92 patients with pulmonary *M. avium* complex disease

Criteria A: positive culture results from at least 3 separate sputum or bronchial wash samples in smear-negative cases or positive culture results at least 2 separate sputum or bronchial wash samples in smear-positive cases.

Criteria B: transbronchial lung biopsy with mycobacterial histopathologic features (granuloma or acid-fast bacilli) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive.

(33/39例)と差がないものの、気管支洗浄液の塗抹陽性率は44% (17/39例)、TBLBの肉芽腫陽性率は37% (14/38例)、気管支洗浄液のPCRは15例で早期診断に役立ったと記載しており、気管支洗浄液の塗抹+PCRはMAC症の早期診断に有用であり、MAC症の診断に気管支洗浄液はTBLBより有用と結論付けている。

今回のわれわれの多数例での検討における気管支鏡検体の陽性率はこれらの報告よりもさらに高く、喀痰塗抹陰性の肺MAC症例において気管支鏡検体は培養、PCRとも喀痰検体より陽性所見が得やすく、塗抹陽性率、TBLB陽性率ともに60%以上に達したことが明確に示された。肺MAC症以外のPNTMでも概ね同様の結果を示したことも考え併せ、喀痰塗抹陰性PNTM例に対する気管支鏡検査の診断能の高さには疑う余地がないものと思われる。さらに肺MAC症92例について気管支鏡検査の確定診断、早期診断への寄与を各々定義して検討を加えたところ、気管支鏡検査を行わなくとも確定診断に到達しえたのは今回の肺MAC症例の中では4分の1程度にすぎなかったことが示され、また喀痰の塗抹、PCRの時点では肺MAC症の細菌学的所見を全く欠いている症例の半数近くで、TBLBとPCRの結果から、すなわち検査後2~3日以内に、いずれ診断基準を満たすことが予測できた。これらの結果は今回のPNTM症例のほとんどで菌種を確定できたことと併せ、喀痰塗抹陰性PNTM例の診断における気管支鏡検査の有用性を支持する所見

の一つであろう。

ただ、未だ有効な治療法が確立していない肺MAC症において、早く診断を得ることがどの程度診療に寄与するものなのか、現時点では不明が多い。今後、本症の早期発見、早期治療の意義について議論をしていくなかで、気管支鏡検査の役割についても改めて検討することが必要であろう。

今回の各種検体の陽性率が過去の報告よりも高かったことについては、まず対象のとり方による違い、すなわち疑い例を母数とするか、確定診断例を母数とするかによる差異が最も大きく影響しているものと考えられる。また当院には以前よりPNTM専門外来があり、いわゆる診療圏から離れた地域からの気管支鏡検査などによる精密検査依頼での紹介症例が多いため、繰り返し外来で喀痰検査を行うことなく直ぐに検査入院、気管支鏡検査を行う場合が多いことも今回の結果に関わる主要要因の一つと思われる。一方、今回の対象症例には中葉舌区型の、小陰影から成る症例のみならず空洞陰影例や拡がり2の症例がかなり含まれており、こうした陰影の性状が結果に関与している可能性も想定されたが、実際には肺MAC症のX線所見と気管支鏡検体の陽性率との間には有意な相関はなかった。このことは病変部から正確に検体を採取することができれば、病変のいかにかわらず、生検の陽性所見が得られる可能性が高いことを意味している。

肺MAC症における気管支拡張や細気管支炎はMAC感染自体によって引き起こされている²⁶⁾ことが広く知られている。蛇沢ら²⁷⁾はMAC症切除肺の検討から、空洞形成性MAC症の病理像は結核症のそれとはほぼ同様で、中葉舌区型MAC症の病理像では細葉大の被包乾酪巣・肉芽腫の存在のほか、乾酪性気管支炎は稀ながら拡張気道壁にも肉芽腫がしばしば存在すると述べ、また奥村ら²⁸⁾も気管支内腔にポリープ状の肉芽腫様病変が観察される症例があることを報告している。これらの文献記載から今回の結果を考えると、X線所見で中葉舌区型あるいは気管支拡張像+結節影といった比較的軽微な陰影を有する症例では鉗子が末梢肺の肉芽腫に到達しなくとも、気道壁の生検材料によって肉芽腫が得られている可能性がうかがえる。肺結核症診断における気管支鏡検査についての他家報告のデータ^{6)~9)}と比較しても、気管支鏡検査は肺MAC症の診断を得る手段として、肺結核症の診断における場合に勝るとも劣らない、有力なものであるといえよう。

なお本研究はPNTM疑い症例の定義や喀痰検査の回数、観察期間などを明確に定めて、気管支鏡検査の感度、特異度などを評価したのではなく、あくまで実地診療上の経験を後ろ向きにまとめたものにすぎない。こ

のため今回の気管支鏡検査の有用性とは最終的にPNTMであった症例に限定して示されたものでしかないことに留意すべきである。もとよりPNTM疑い例の診断における気管支鏡検査の意義を検討するためには、精密にデザインされた前向き研究が必要であろう。しかし、対象例をどう規定するか、また気管支鏡検体における抗酸菌塗抹や生検の陽性所見がPNTM以外の疾患（肺結核症、肺真菌症）でも得られることをどう評価するかなど、前向き研究にはプロトコール作成上の問題点が少なからずあるものと思われる。

2007年、米国の胸部疾患学会はPNTMの診断基準を改定し、その中で細菌学的基準を、①喀痰培養で2回以上、②気管支洗浄もしくは気管支肺胞洗浄からの培養陽性1回以上、などとこれまでの条件を緩め、簡素化した形とした²⁹⁾。この改定に連動してわが国でも近々、これに準じた細菌学的診断基準が提唱されるようである。今後、新たな診断基準が導入された場合、PNTM診断に気管支鏡検査を必要としなくなる症例が増加したり、逆に気管支鏡検体で培養陽性ながら生検で肉芽腫が検出されず、これまでは確定診断に達しなかった症例が診断基準を満たすようになることなどが想定される。こうした症例の存在はPNTM診断における気管支鏡検査の有用性に若干の影響は与えるであろうが、有用性そのものを大きく左右するものではないだろう。

本研究の一部は政策医療ネットワーク共同研究(結核)の補助によるものである。

文 献

- 河野 茂：局所採痰による結核菌の検索。気管支鏡を用いた肺結核の診断法。結核。1990；65：33-36。
- 倉島篤行，高野智子：抗酸菌感染症の迅速診断法。臨床的診断法。結核。1992；67：25-28。
- 青木正和，片山 透，山岸文雄，他：PCR法を利用した結核菌核酸増幅法キット（アンプリコア™マイコバクテリウム）による臨床検体からの抗酸菌迅速検出。結核。1994；69：593-605。
- 青柳昭雄，豊田丈夫，大角光彦，他：核酸（rRNA）増幅を応用した結核菌直接検出法（Gen-Probe；MTD）の臨床的検討—小川培地と液体培地（MBチェック）との比較を中心として。結核。1994；69：7-14。
- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection. An interferon- γ -based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004；170：59-64。
- Charoenratanakul S, Dejsomritrutai W, Chairprasert A: Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy in suspected smear negative pulmonary tuberculosis. Respir Med. 1995；89：621-623。
- Wong CF, Yew WW, Chan CY, et al.: Rapid diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis via fiberoptic bronchoscopy: utility of polymerase chain reaction in bronchial aspirates as an adjunct to transbronchial biopsies. Respir Med. 1998；92：815-819。
- 高橋典明，上原暢子，服部知洋，他：肺結核診断における気管支鏡検査の有用性—特に肺生検併用の意義について—。気管支学。2001；23：332-335。
- Dickson SJ, Brent A, Davidson RN, et al.: Comparison of bronchoscopy and gastric washings in the investigation of smear-negative pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 2003；37：1649-1653。
- 坂谷光則：第79回総会教育講演「非定型抗酸菌症」。結核。2005；80：25-30。
- 倉島篤行：第77回総会教育講演「非結核性抗酸菌症の診断と治療」。結核。2002；77：815-821。
- Ahn CH, McLarty JW, Ahn SS, et al.: Diagnostic criteria of pulmonary disease caused by *M. kansasii* and *M. intracellulare*. Am Rev Respir Dis. 1982；125：388-391。
- 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：非定型抗酸菌症（肺感染症）の診断基準。結核。1985；60：51。
- 露口一成：非結核性抗酸菌症の疫学。呼と循。2004；52：561-574。
- Ichimura S, Nagano M, Ito N, et al.: Evaluation of the invader assay with BACTEC MGIT 960 system for prompt isolation and identification of mycobacterial species from clinical specimens. J Clin Microbiol. 2007；45：3316-3322。
- 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：肺非定型抗酸菌症診断に関する見解。結核。2003；78：569-572。
- Tanaka E, Amitani R, Niimi A, et al.: Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 1997；155：2041-2046。
- Matsumoto H, Tsuyuguchi K, Suzuki K, et al.: Evaluation of Roche Amplicor PCR assay for *Mycobacterium avium* Complex in bronchial washing. Int J Tuberc Lung Dis. 1998；2：935-940。
- 綿貫祐司，小田切繁樹，鈴木周雄，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；73：728-733。
- Ikedo Y: The significance of bronchoscopy for diagnosis of *Mycobacterium avium* complex (MAC) pulmonary disease. Kurume Medical J. 2001；48：15-19。
- Reich JM, Johnson RE: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the lady windermere syndrome. Chest. 1992；101：1605-1609。
- Hartman TE, Swensen SJ, Williams DE: *Mycobacterium avium-intracellulare* complex: evaluation with CT. Radiology. 1993；187：23-26。
- Fujita J, Higa F, Tateyama M: Radiological findings of mycobacterial diseases. J Infect Chemother. 2007；13：8-17。
- 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究。第11報 中葉舌区型，慢性気管支炎型，気管支拡張型について。日胸。1980；39：866-878。

- 25) Newman SL, Michel RP, Wang NS: Lingular biopsy: is it representative? *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132: 1084-1086.
- 26) Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I, et al.: Pathological and radiological changes in resected lung specimens in *Mycobacterium avium intracellulare* complex disease. *Eur J Respir Dis.* 1999; 13: 535-540.
- 27) 蛇沢 晶, 土屋香代子, 田村厚久: 肺感染症の病理. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症. 病理と臨床. 2005; 23: 501-508.
- 28) 奥村昌夫, 岩井和郎, 尾形英雄, 他: 画像上, 中葉症候群を呈した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の病理所見. 結核. 2002; 77: 615-620.
- 29) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: American Thoracic Society Documents. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.

Original Article

USEFULNESS OF BRONCHOFIBERSCOPY FOR THE DIAGNOSIS OF PULMONARY NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS

—An Analysis Mainly on Pulmonary *M. avium* Complex Disease—

¹Atsuhisa TAMURA, ¹Keiko MURAKI, ¹Masahiro SHIMADA, ¹Jun-ichi SUZUKI, ¹Fumihiko KASHIZAKI, ¹Yoshinori MATSUI, ¹Masahiro KAWASHIMA, ¹Junko SUZUKI, ¹Haruyuki ARIGA, ¹Nobuharu OHSHIMA, ¹Kimihiko MASUDA, ¹Hirotohi MATSUI, ¹Hideaki NAGAI, ¹Shinobu AKAGAWA, ¹Naohiro NAGAYAMA, ¹Emiko TOYOTA, ¹Kazuko MACHIDA, ¹Atsuyuki KURASHIMA, ¹Yutsuki NAKAJIMA, ¹Hideki YOTSUMOTO, and ²Akira HEBISAWA

Abstract [Objectives] The aim of this study was to evaluate the usefulness of bronchofiberscopy (BFS) in the diagnosis of pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis (PNTM).

[Materials and methods] Among 909 PNTM patients admitted to our hospital during the period from 1995 to 2006, BFS was performed for the diagnosis of PNTM in 107 patients (12%) who had either a negative sputum-smear for acid-fast bacilli (AFB) ($n=100$) or from whom it had been impossible to collect sputum ($n=7$). For these 107 cases, we retrospectively compared and analyzed the findings from specimens obtained by BFS, such as smears, cultures, polymerase-chain reaction (PCR), and transbronchial lung biopsy (TBLB), with clinical, radiological, and sputum examination data.

[Results] There were 92 cases with *M. avium* complex (MAC) disease, 8 cases with *M. kansasii* disease, and 7 cases with other non-tuberculous mycobacteriosis. In the 92 MAC disease patients, the ratios of positive BFS specimens versus positive sputum specimens were as follows: 100% (92/92 cases) vs 50% (45/90 cases) in culture ($p<0.0001$); 87% (72/83 cases) vs 27% (22/82 cases) in PCR ($p<0.0001$). In addition, the ratio of positive BFS specimens reached 66% (61/92 cases) in smears, and the TBLB specimens revealed positive findings (presence of epithelioid cell granuloma and/or AFB) in 36 of 57 patients (63%). Superiority of specimens obtained by BFS over sputum specimens, for the diagnosis of

disease, was also seen in the positive ratios of other non-tuberculous mycobacteriosis cases. Type and/or spread of MAC disease on chest radiographs did not relate to positive ratios of BFS obtained specimens. Based on overall BFS findings, including the examination of sputum immediately after BFS, 68 of 92 (74%) patients met the diagnostic criteria of MAC disease. Furthermore, through a combination of positive-TBLB findings and positive-PCR findings of BFS specimens, we were able to obtain an early and strong indication of MAC disease in 17 of 36 (47%) patients.

[Conclusion] Using BFS to obtain various kinds of specimens is a useful tool for the early and definite diagnosis of PNTM/pulmonary MAC disease.

Key words: Pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis, Pulmonary *M. avium* complex disease, Bronchofiberscopy, Culture, Polymerase-chain reaction, Transbronchial lung biopsy

Department of ¹Respiratory Diseases, and ²Pathology, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Atsuhisa Tamura, Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: tamura@tokyo.hosp.go.jp)