

胃液培養陽性で暫定診断した肺 *Mycobacterium avium* complex 症の臨床的検討

^{1,2}高佐 顕之 ¹萩原 恵里 ¹関根 朗雅 ¹笹野 元
¹水堂 祐広 ¹北村 英也 ¹小倉 高志

要旨：〔目的〕肺結核診断における胃液培養の意義は確立しているが、肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の診断における有用性は不明である。本研究は肺 MAC 症の診断における胃液培養の意義を明らかにすることを目的とした。〔対象・方法〕胃液を喀痰と同等の検体として扱い暫定診断した肺 MAC 症 77 例を後ろ向きに調査し、喀痰診断群 308 例と比較し、胃液検査の妥当性・有用性を検討した。〔結果〕胃液診断群と喀痰診断群で、自覚症状・臨床検査値・病型などに有意差は認めなかったが、胃液診断群は呼吸器基礎疾患のない例が多く (26.0% vs. 46.8%)、喀痰採取できない例が多いことが示唆された。治療介入せず経過観察した 114 例では、喀痰診断群に比して胃液診断群に自然軽快する例が少数ながらも有意に多かったが、治療介入 271 例では、胃液診断群と喀痰診断群で臨床症状と画像所見の経過に有意差は認めなかった。胃液診断群のうち追跡精査した 47 例中 34 例 (72%) で観察期間中に確定診断が得られた。34 例の確定診断群と暫定診断群では、臨床背景・臨床経過・画像所見の経過に有意差は認めなかった。〔結論〕胃液検査は簡便で、肺 MAC 症の診断に有用であると考えられた。

キーワード：非結核性抗酸菌症, 胃液, 診断, *Mycobacterium avium* complex

はじめに

肺結核診断での胃液培養の意義は確立しており¹⁾²⁾, 実際臨床の場で抗酸菌感染を疑う症例で、喀痰排出困難な場合や、気管支鏡施行困難な場合に施行されている。一方、近年の非結核性抗酸菌症の罹患率の上昇に伴い³⁾, 胃液培養検体から *Mycobacterium avium* complex (MAC) などの非結核性抗酸菌が分離される頻度が増加している。しかしながら、非結核性抗酸菌、特に肺 MAC 症においては、消化管液に常在している可能性から胃液培養陽性検体の意義は明らかではない。2008 年の肺非結核性抗酸菌症診断においても胃液検体の取り扱いが明記されておらず、暫定的に最低限「2 回以上の異なった検体での培養陽性」の条件を満たすべきとされている⁴⁾。

しかし、臨床経験上は肺 MAC 症でも気管支鏡より先に胃液が有用であると多くの呼吸器科医が感じており、

喀痰排出困難な場合や、気管支鏡施行困難な場合に施行されているのが実情である。当院では喀痰排出困難例や複数回の喀痰培養陰性例に対し、早期診断を目的として積極的に胃液検査を行っている。今回われわれは肺 MAC 症の診断における胃液培養陽性の意義を明らかにすることを目的として、胃液にて暫定診断した患者群の臨床経過を後方視的に検討した。

方 法

(1) 対象

1999 年 7 月から 2011 年 1 月の間に、当院を受診し、胃液検体を喀痰同様の検体と扱い 2 回以上の培養陽性で暫定診断した肺 MAC 症患者 (胃液診断例) 77 例と、喀痰培養 2 回陽性で診断した肺 MAC 症患者 (喀痰診断例) 308 例を対象とし、後方視的に比較検討した。胃液検査は、肺 MAC 症が強く疑われる症例において、食塩水ネ

¹ 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科, ² 現: 津久井赤十字病院内科

連絡先: 高佐顕之, 津久井赤十字病院内科, 〒252-0157 神奈川県相模原市緑区中野 256 (E-mail: 98043at@jichi.ac.jp)

(Received 23 Aug. 2013/Accepted 19 Dec. 2013)

ブライザーによる誘発にても喀痰検体が得られなかった場合、または複数回の喀痰検査で培養陰性となった場合に施行した。なお、同時期に胃液検体と喀痰検体が培養陽性となった場合は喀痰培養を優先し、喀痰診断例とした。胃液による暫定診断から2カ月以上経過した後に喀痰培養2回陽性となった場合は、胃液診断例とした。

(2) 解析方法

2012年6月時点での臨床所見・画像所見を初診時と比較した。死亡、脱落例はその時点と比較した。臨床症状は咳嗽、喀痰、発熱、血痰、呼吸困難の有無を調査し、悪化（各症状が、初診時と比べて1項目でも悪化している場合）、不変（各症状が、初診時と比べて全て変化のない場合）、改善（各症状が、初診時と比べて1項目も悪化がなく、1項目でも改善している場合）の3段階で評価した。画像所見も同様に初診時と比較し、呼吸

器内科医2名が独立して胸部単純写真を用いて、悪化、不変、改善の3段階で評価した。2名の意見が一致しなかった場合は協議を行い、決定した。

観察期間は診断時点から2012年6月までの月数とした。

データは中央値±四分位偏差で示した。患者背景の2群間比較のうち、性別、喫煙、呼吸器疾患、治療介入の有無、呼吸器疾患の有無、病型、臨床所見、肺結核の既往にはフィッシャーの直接確率計算法を使用した。年齢、BMI、観察期間、臨床検査値にはt検定を使用した。経過での臨床症状、画像所見にはフィッシャーの直接確率計算法を使用した。棄却率5%未満を有意とした。

結 果

胃液診断例77例のうち、喀痰培養1回かつ胃液培養1回陽性が41例、胃液培養2回陽性が36例であった。患

Table 1 Clinical characteristics of patients diagnosed with gastric aspirate or with sputum

	Gastric aspirate (n=77)	Sputum (n=308)	P-value
Gender, male/female	20/57	107/201	NS
Age, yr	67.0±10.5	67.0±7.0	NS
Body mass index	19.9±1.8	19.8±1.9	NS
Smoker (%)	12 (15.6)	86 (27.9)	0.03
Treatment (%)	47 (61.0)	224 (72.7)	0.04
Observation period, mo	40.0±19.0	59.5±33.5	<0.01
Clinical symptoms			NS
Cough	35	198	
Sputum	31	183	
Fever	5	16	
Hemoptum, hemoptysis	7	67	
Dyspnea	13	40	
WBC (count/ μ l)	5900±965	5900±1130	NS
ESR (mm/h)	38±20.5	37±23.0	NS
CRP (mg/dl)	0.10±0.16	0.20±0.21	NS
Albumin (g/dl)	4.1±0.20	4.1±0.26	NS
Underlying respiratory disease (%)	20 (26.0)	144 (46.8)	<0.01
Old tuberculosis (%)	9 (11.7)	51 (16.6)	NS
Type of disease			NS
Nodular bronchiectatic disease (%)	53 (68.8)	217 (70.5)	
Fibrocavitary disease (%)	24 (31.2)	86 (27.9)	

WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

Table 2 Clinical course of patients diagnosed with gastric aspirate or with sputum

	Treatment group			Observation group		
	Gastric aspirate (n=47)	Sputum (n=224)	P-value	Gastric aspirate (n=30)	Sputum (n=84)	P-value
Clinical symptoms			NS			0.02
Improved (%)	28 (59.6)	125 (55.8)		4 (13.3)	4 (4.8)	
Unchanged (%)	12 (25.5)	69 (30.8)		12 (40.0)	58 (69.0)	
Worsened (%)	2 (4.3)	19 (8.5)		1 (3.3)	2 (2.4)	
No symptoms (%)	5 (10.6)	11 (4.9)		13 (43.4)	20 (23.8)	
Radiological findings			NS			<0.01
Improved (%)	21 (44.6)	79 (35.3)		6 (20.0)	2 (2.4)	
Unchanged (%)	13 (27.7)	74 (33.0)		15 (50.0)	57 (67.8)	
Worsened (%)	13 (27.7)	71 (31.7)		9 (30.0)	25 (29.8)	

者背景を胃液診断群、喀痰診断群と比較したところ、性別、年齢、BMI、臨床症状、血液検査項目、陳旧性肺結核の既往、病型に統計学的有意差は認めなかった。一方、喫煙率、治療介入、観察期間、併存呼吸器疾患には有意差を認めた (Table 1)。治療介入群と経過観察群の臨床症状と画像所見の経過を比較したところ、治療介入群では有意差を認めなかったが、経過観察群では有意差を認め、胃液診断群で自然軽快例の割合が多かった (Table 2)。初回の治療レジメンでは、両群とも標準治療であるリファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンの組み合わせが最も多かった (Table 3)。

次に、胃液診断例のうち胃液で暫定診断を行った後、経過中に2回以上喀痰培養陽性・気管支洗浄液培養陽性・組織培養陽性の得られた例を確定診断例とし、それ以外を暫定診断例とした。77例中47例で観察期間中に2回以上喀痰検査が施行され、うち33例で2回培養陽性

となり診断基準を満たした。また1例では手術検体の組織培養で陽性となり、計34例 (72.3%) で確定診断が得られた。確定診断に至らなかった暫定診断43例と確定診断34例を比較検討した。

暫定診断群と確定診断群の背景を比較したところ、確定診断群で有意に治療介入率が高く、観察期間が長かった。また病型では確定診断群で有意に線維空洞型が多かった (Table 4)。また治療介入群と経過観察群での臨床症状と画像所見の経過を比較したが、暫定診断群、確定診断群で有意差は認めなかった (Table 5)。

また、2回以上喀痰検査が施行された暫定診断群13例中3例 (23.1%) で、3回以上胃液培養陽性であった。喀痰検査回数が1回または未施行の暫定診断群30例中6例 (20.0%) で3回以上胃液培養陽性であった。また、暫定診断群6例、確定診断群1例で気管支鏡検査が施行されていたが、いずれも培養陰性であった。

考 察

今回、肺MAC症における胃液培養の意義を検証するため、胃液診断群と喀痰診断群の患者背景・臨床経過などを比較検討した。その結果、胃液診断群は喀痰診断群に比して呼吸器基礎疾患が有意に少なく、非喫煙者の割合が高く、自然軽快例が比較的多かったものの、それ以外の臨床所見や臨床経過に大きな差はなかった。また胃液診断群でその後喀痰での確定診断のついた例も72%と多く、胃液による肺MAC症診断が喀痰による診断に遜色のないものであることが示唆された。経過中に診断

Table 3 Initial treatment regimen

	Gastric aspirate (n=47)	Sputum (n=224)
RFP+EB+CAM	28	98
RFP+EB+LVFX+CAM	9	21
RFP+EB+CAM+SM	0	13
RFP+CAM	1	4
EB+CAM	1	5
LVFX+CAM	1	10
RFP+LVFX+CAM	1	3
Others	6	70

RFP, rifampicin; EB, ethambutol; CAM, clarithromycin; LVFX, levofloxacin; SM, streptomycin

Table 4 Clinical characteristics of patients diagnosed with gastric aspirate

	Tentative diagnosis (n=43)	Definitive diagnosis (n=34)	P-value
Gender, male/female	11/32	9/25	NS
Age, yr	71.0±8.8	63.5±10.6	NS
Body mass index	20.1±2.2	19.8±1.4	NS
Smoker (%)	9 (20.9)	3 (8.8)	NS
Treatment (%)	20 (46.5)	27 (79.4)	<0.01
Observation period, mo	32±15.5	55±21.4	<0.01
Clinical symptoms			NS
Cough	16	19	
Sputum	11	19	
Fever	3	3	
Hemoptum, hemoptysis	3	4	
Dyspnea	6	7	
WBC* (count/ μ l)	5930±670	5535±1370	NS
ESR** (mm/h)	44±20.8	34±11.8	NS
CRP*** (mg/dl)	0.1±0.12	0.1±0.25	NS
Albumin (g/dl)	4.2±0.26	4.1±0.31	NS
Underlying respiratory disease (%)	11 (25.6)	6 (17.6)	NS
Old tuberculosis (%)	5 (11.6)	2 (5.9)	NS
Type of disease			0.02
Nodular bronchiectatic disease (%)	33 (76.7)	20 (58.8)	
Fibrocavitary disease (%)	10 (23.3)	14 (41.2)	

Table 5 Clinical course of patients diagnosed with gastric aspirate

	Treatment group			Observation group		
	Tentative diagnosis (n=20)	Definitive diagnosis (n=27)	P-value	Tentative diagnosis (n=23)	Definitive diagnosis (n=7)	P-value
Clinical symptoms			NS			NS
Improved (%)	13 (65.0)	15 (55.6)		3 (13.0)	1 (14.3)	
Unchanged (%)	5 (25.0)	7 (26.0)		8 (34.8)	4 (57.1)	
Worsened (%)	0 (0.0)	2 (7.4)		1 (4.4)	0 (0.0)	
No symptoms (%)	2 (10.0)	3 (11.0)		11 (47.8)	2 (28.6)	
Radiological findings			NS			NS
Improved (%)	11 (55.0)	10 (37.0)		5 (21.8)	2 (28.6)	
Unchanged (%)	6 (30.0)	10 (37.0)		11 (47.8)	4 (57.1)	
Worsened (%)	3 (15.0)	7 (26.0)		7 (30.4)	1 (14.3)	

が確定した理由として、病状の進行に伴い喀痰が出現・増加し、有効な検体が得られたためと推測され、胃液検査は喀痰検査より早期に培養陽性となる可能性が示唆された。

非結核性抗酸菌は土壌などの環境に広く常在し、また古くはEdwardsらが健常者の唾液や痰での非結核性抗酸菌の存在を証明しており⁵⁾、そのため、現時点では胃液培養陽性は環境からのコンタミネーションである可能性が残るというのが一般的な認識である。しかし、健常人の消化管に非結核性抗酸菌が存在しているという明確な根拠はなく、その割合に関する検討もない。実際には1959年のEdwardsらの報告は、CTもない時代であり、本当に健常者だったのかも明らかではない。杉原らは高齢者肺MAC症10例中6例で胃液検査が施行され、5例で培養陽性で、全例で喀痰培養陽性であったと報告している⁶⁾。Mitaraiらは肺MAC症患者の胃液と喀痰から培養された菌種が一致していたと報告している⁷⁾。

本研究では、胃液診断群は喀痰診断群に比して観察期間が短く、呼吸器基礎疾患が有意に少なく、非喫煙者の割合が高く、また自然経過による改善も胃液診断群で多くみられた。観察期間が短い理由として、胃液検査を積極的に行い始めた時期が2006年以降であるためと考えられた。実際、喀痰診断群では2006年以降の診断は57.1%であるのに対し、胃液診断例の83.1%が2006年以降の診断であった。また、胃液診断群は非喫煙者が多いことが喀痰症状のないことに関連している可能性があり、そのためやむなく胃液による診断に至ったことが想像される。自然軽快例が比較的多いことも非喫煙歴と関連がある可能性はあるが、自然軽快例はいずれの群も少数例であったため、統計学的な意義があるかどうかは今後の研究を待たねばならない。

胃液診断群のうち暫定診断群と確定診断群について病型の違いを比較すると、暫定診断群で有意に結節・気管支拡張型が多く、線維空洞型が少なかった。これは、結節・気管支拡張型では線維空洞型に比して喀痰が出にく

いため、結果的に胃液診断に頼ったことによると思われる。また暫定診断群の観察期間が短かったが、前述のような診断時期の差はなかった。確定診断群は病状の進行に伴い、喀痰が出現・増加し診断に至ったと推測されるため、経過の長い症例が多かったと考えられる。

それ以外の基本的な臨床経過は、喀痰診断群との比較、および最終的に確定診断しえた群との比較においても、胃液診断群と喀痰診断群に大きな差はなく、胃液による診断が肺MAC症の確定診断に有効であることを示唆している。

当院では胃液検査を積極的に行っており、環境からの混入を減らすため、検査前日の夜から水道水の摂取を控えさせる工夫をし、検査日早朝の胃液を採取している。そのため、当院の胃液検体はコンタミネーションの可能性は低いと考えられる。また中澤らは胃液培養で診断した肺 *Mycobacterium gordonae* 症の報告で、水道水の摂取を控えさせるなどの工夫をすることで、喀痰検査の代用になると述べている⁸⁾。また土屋らは胃液培養で *Mycobacterium xenopi* を検出し、後に外科的切除を行い、切除組織培養で同菌を検出し、確定診断を得た症例を報告している⁹⁾。

当院の検討では追跡調査した胃液診断例の72%で喀痰や組織診により確定診断できており、その有用性が示唆された。また暫定診断例と確定診断例の比較では、臨床症状、画像所見の経過に大きな差は認めず、暫定診断例を肺MAC症と診断しても矛盾しないと考えられた。

一般的には喀痰排出困難例や喀痰培養陰性例の場合、気管支鏡検査が施行されている。当院でも全身状態が良好な場合は気管支鏡検査施行を前提としているが、同意が得られない場合もある。当院では胃液検査を外来処置室で短時間で施行可能なため、患者の同意を得やすく、施行件数も多い。今回の検討で少数ではあるものの、胃液培養陽性で気管支洗浄液培養陰性例を認めた。肺MAC症の診断や治療に緊急性はないが、喀痰・気管支洗浄液に加え胃液検査を活用することで早期診断が得られると

思われる。また、気管支鏡による診断はより確実だが、胃液採取に比して患者へ与える苦痛や医療者の負担は大きく、胃液検査で診断可能であれば、患者・医療者双方にとってより有益である。

以上から今回の検討で、胃液培養検体は喀痰排出困難例および気管支鏡施行困難例に対しては、その診断の一助となる可能性が示唆された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Saslaw S, Perkins R: The gastric smear for acid-fast bacilli in the presumptive diagnosis of tuberculosis. *Am J Med Sciences*. 1962; 243: 470-474.
- 2) Pratt PC, Atwell RJ: The diagnostic reliability of acid-fast bacilli demonstrated in aspirated gastric contents. *Am Rev Respir Dis*. 1961; 83: 96-99.
- 3) 倉島篤行：日本における非結核性抗酸菌症の動向. *Pharma Medica*. 2012; 30: 43-48.
- 4) 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: 525-526.
- 5) Edwards LB, Palmer CE: Isolation of "atypical mycobacteria" from healthy persons. *Am Rev Respir Dis*. 1959; 80: 747-749.
- 6) 杉原栄一郎, 檀原 高, 饗庭三代治, 他：高齢者非結核性抗酸菌症の臨床的検討. *日老医誌*. 2007; 44: 503-506.
- 7) Mitarai S, Tanoue S, Sugita C, et al.: Potential use of Amplicor PCR kit in diagnosing pulmonary tuberculosis from gastric aspirate. *J Microbiol Methods*. 2001; 47: 339-344.
- 8) 中澤篤人, 萩原恵里, 池田 慧, 他：胃液培養で診断し、多剤併用化学療法が奏効した肺 *Mycobacterium goodii* 症の1例. *結核*. 2012; 87: 727-731.
- 9) 土屋典子, 萩原恵里, 馬場智尚, 他：外科的切除にて最終診断に至った *Mycobacterium xenopi* 肺感染症の1例. *日呼吸誌*. 2013; 2: 139-142.

Original Article

CLINICAL FEATURES OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX DISEASE DIAGNOSED THROUGH GASTRIC ASPIRATE CULTURE

^{1,2}Akiyuki TAKASA, ¹Eri HAGIWARA, ¹Akimasa SEKINE, ¹Hajime SASANO, ¹Yoshihiro SUIDO, ¹Hideya KITAMURA, and ¹Takashi OGURA

Abstract [Objectives] The diagnostic significance of gastric aspirate culture has been established in pulmonary tuberculosis, but not in pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease. This study aimed to verify the diagnostic significance of gastric aspirate culture in pulmonary MAC disease.

[Subjects and Methods] This retrospective study analyzed 77 cases of pulmonary MAC disease tentatively diagnosed through gastric aspirate culture in comparison with 308 cases diagnosed through sputum culture.

[Results] There was no significant difference in the clinical symptoms, laboratory data, or type of disease in both groups. Patients diagnosed through gastric aspirate culture had a significantly lower chance of having underlying respiratory disease (26.0% vs. 46.8%), which indicates the difficulty in obtaining sputum specimens from this group of patients. In 114 patients without chemotherapy intervention, more patients achieved spontaneous remission in the gastric aspirate group than in the sputum group. Among 271 patients treated with chemotherapy, there were no significant differences in the course of radiological findings and clinical symptoms between

both groups. During the observation period, a definitive diagnosis through sputum culture or histological confirmation was reached in 34 of 47 patients (72%). There was no significant difference in the clinical characteristics, course of radiological findings, and clinical symptoms in the definitive group and tentative group.

[Conclusion] Gastric aspirate is a minimally invasive, easy to conduct, and useful test for diagnosing pulmonary MAC disease.

Key words: Nontuberculous mycobacteriosis, Gastric aspirate, Diagnosis, *Mycobacterium avium* complex

¹Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, ²Department of Internal Medicine, Japan Red Cross Tsukui Hospital

Correspondence to: Akiyuki Takasa, Department of Internal Medicine, Japan Red Cross Tsukui Hospital, 256 Nakano, Midori-ku, Sagami-hara-shi, Kanagawa 252-0157 Japan. (E-mail: 98043at@jichi.ac.jp)