

喀痰塗抹検査陰性肺結核症例の臨床的検討

^{1,2}宇留賀公紀 ¹森口 修平 ¹高橋 由以 ¹小川 和雅
¹村瀬 享子 ¹花田 豪郎 ¹宮本 篤 ¹諸川 納早
^{1,2}岸 一馬

要旨：〔対象〕2006年1月から2011年10月の間に、喀痰塗抹検査陰性で、各種検体の培養、PCR、QFT検査で肺結核と診断された115例を対象とした。〔結果〕培養陽性率は、喀痰55.7%、胃液45.6%、気管支鏡73.2%、CTガイド下生検71.4%であった。多変量解析では、喀痰または胃液のPCR検査が陰性または未検査、病変の拡がり狭い症例で、喀痰と胃液の培養が陰性になる可能性が有意に高かった。〔結論〕喀痰の塗抹とPCR検査が陰性で拡がり狭い症例では、薬剤感受性検査に基づく適切な治療を行うために、気管支鏡検査などの侵襲的な検査を検討すべきである。

キーワード：結核菌、気管支鏡、喀痰塗抹検査陰性、多剤耐性結核

緒 言

2011年に日本結核病学会より発表された「薬剤耐性結核の医療に関する提言」¹⁾の中で、これまで日本では薬剤耐性結核を治療可能なうちに治癒させるための体制が不十分であったことが指摘されている。不適切な治療によって多剤耐性結核を発症するオッズ比は25.7である²⁾。その対策として、喀痰や胃液検査などの培養検査が陰性となりやすい喀痰の塗抹検査陰性症例について、薬剤感受性検査に基づく適切な治療を行うことも重要と考えられる。そこで、当院の喀痰塗抹検査陰性の肺結核症例における各種検体での培養陽性率と耐性の状況、培養陽性率を上げるためにどのような症例に対して気管支鏡検査などの侵襲的な検査を追加したほうが良いかについて、検討を行った。

研究対象、方法

2006年1月から2011年10月の間に、当院にて診断と治療を行った肺結核症例は連続234例であった。そのうちで、喀痰塗抹検査陽性85例(36.3%)、喀痰検査未施行または適切な時期に行われていなかった13例(5.6%)、手術で病巣を切除後に各種検査を行った3例(1.3%)、

QFT検査を未施行または陰性であった18例(7.7%)を除いた115例(49.1%)を本研究の対象とした。115例の診断根拠は、各種検体における培養陽性99例、培養検査陰性であるがPCR検査陽性が7例、培養検査とPCR検査が両方陰性でQFT検査陽性が9例であった。

当院の外来では感染管理の観点から、吸入誘発喀痰検査は施行していない。また、検査選択については喀痰検査の塗抹とPCRが陰性の場合で、同意が得られる場合には胃液、気管支鏡、CTガイド下生検などの精査を行っている。

本研究期間のQFT検査については、クオンティフェロン®TB-2Gを用いている。抗酸菌塗抹検査はチール・ネールゼン染色で行い、培養検査は小川培地、結核菌群のPCR検査はコバスアンプリコア®(ロシュ・ダイアグノスティックス)を用いて行った。抗結核薬の薬剤感受性検査は株式会社エスアールエルに委託し、イソニアジド(1 mg/ml, 0.2 mg/ml)、リファンピシン(40 mg/ml)、エタンブトール(2.5 mg/ml)、ストレプトマイシン(10 mg/ml)、レボフロキサシン(1 mg/ml)、サイクロセリン(30 mg/ml)、カナマイシン(20 mg/ml)、パラアミノサリチル酸(0.5 mg/ml)、エチオナミド(20 mg/ml)、エンビオマイシン(20 mg/ml)について実施した。

¹国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科、²冲中記念成人病研究所

連絡先：宇留賀公紀，虎の門病院呼吸器センター内科，〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

(E-mail: uruga.hironori@gmail.com)

(Received 26 Sep. 2016/Accepted 19 Dec. 2016)

統計解析は、SPSS statistical software® version 23.0 (SPSS Statistics) を使用した。気管支鏡またはCTガイド下生検検査の精査を施行した症例としなかった症例の比較には、カイ二乗検定を用いた。どのような症例に対して喀痰・胃液以外の侵襲的検査を行うかを明らかにするために、喀痰と胃液培養検査が陰性になる予測因子について統計解析を行った。まず単変量ロジスティック解析により、 $p < 0.2$ であった因子を抽出し、次に多変量ロジスティック解析を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

成績

対象となる115例の患者背景をTable 1に示した。性別は男性74例、女性41例、年齢中央値は50歳(21~94)であった。日本結核病学会の胸部単純X線写真の病型分類に基づく画像所見は、病型のⅢ型が100例(87.0%)、拡

Table 1 Clinical characteristics of patients

Characteristic	Number of patients (n=115)
Sex	74/41
Age	50 (21-94)
Nationality	Japanese/Chinese
Radiographic findings*	
<i>r/l/b</i>	44/43/28
II/III	15/100
1/2/3	36/61/18
Initial treatment for tuberculosis	105 (91.3%)
Retreatment for tuberculosis	10 (8.7%)
Underlying disease	
Diabetes mellitus	19 (16.5%)
Post gastrectomy	7 (6.1%)
Chronic kidney disease	7 (6.1%)
Chronic liver disease	3 (2.6%)
Oral steroid use	1 (0.9%)
Diagnostic methods	
Number of sputum samples, median (range)	3 (1-8)
Sputum smear-negative ≥ 3	73 (63.5%)
Sputum smear-negative 1-2 and gastric aspirate was smear-negative 1	20 (17.4%)
Gastric aspirate	57 (49.6%)
Bronchoscopy	56 (48.7%)
CT-guided needle biopsy	7 (6.1%)
Post bronchoscopy sputum	7 (6.1%)

*According to the classification of pulmonary tuberculosis designated by the Japanese Society for Tuberculosis

がりの1が36例(31.3%)、2が61例(53.0%)と、非空洞型で、拡がり軽度から中等度の症例が多かった。喀痰検査の回数の中央値は3回(1~8)であった。既治療例は10例(8.7%)で、喀痰塗抹検査が3回以上陰性であった症例は73例(63.5%)、喀痰塗抹検査が1回または2回陰性かつ胃液検査の塗抹検査陰性であった症例は20例(17.4%)であった。喀痰以外の検査は、胃液57例(49.6%)、気管支鏡検査56例(48.7%) (気管支洗浄49例、気管支擦過19例、気管支肺胞洗浄7例、経気管支肺生検6例、気管支生検2例)、CTガイド下生検7例(6.1%)であった。

各種検体での塗抹、培養、PCRの陽性率を、Table 2に示した。各検体での培養の陽性率は、喀痰55.7% (64/115)、胃液45.6% (26/57)、気管支鏡73.2% (41/56)、CTガイド下生検71.4% (5/7)であった。喀痰塗抹検査が3回以上陰性、および喀痰塗抹検査が1回または2回陰性かつ胃液検査の塗抹検査陰性と十分な検査が行われた93例でも、喀痰または胃液検査の培養検査陽性率は62.4% (58/93)であった。気管支鏡またはCTガイド下生検検査の精査を施行した症例としなかった症例の比較をTable 3に示した。精査を施行した症例では病変の拡がり狭い症例が多かった。いずれかの検体で培養陽性であった症例の率は、精査を行った症例では88.9% (56/63)と行わなかった症例の82.7% (43/52)より高かったが、統計学的な有意差は認めなかった。気管支鏡やCTガイド下生検検査後に、結核が増悪した症例はなかった。

いずれかの検体で培養陽性となったのは99例であった。薬剤感受性検査では、19例(19.2%)がいずれか1剤に耐性を示し、耐性薬剤と症例数は1剤が11例、2剤が4例、3剤が2例、4剤と5剤が各1例であった。多剤耐性結核は4例(4.0%)で、超多剤耐性結核は認めなかった。多剤耐性結核の頻度は、初回治療例では1.1%、既治療例では33.3%であった。多剤耐性結核4例のうち、喀痰培養は4例中1例、胃液培養は2例中1例のみが陽性を示した。

喀痰と胃液培養検査が陰性になる予測因子の解析では、喀痰塗抹検査が3回以上陰性であった症例、および喀痰塗抹検査が1回または2回陰性かつ胃液検査の塗抹検査陰性であった合計93例(80.9%)を対象とした。検討する因子としては、喀痰および胃液のPCR検査の結

Table 2 Diagnostic rate of each methods

	Sputum (n=115)	Gastric aspirate (n=57)	Bronchoscopy (n=56)	Post bronchoscopy sputum (n=7)	CT-guided needle biopsy (n=7)
Smear positive	0.0% (0/115)	5.3% (3/57)	19.6% (11/56)	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)
Culture positive	55.7% (64/115)	45.6% (26/57)	73.2% (41/56)	28.6% (2/7)	71.4% (5/7)
PCR positive	36.4% (36/99)	30.2% (16/53)	39.3% (22/56)	— (0/0)	71.4% (5/7)

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) 日本結核病学会治療委員会・社会保険委員会・抗酸菌検査法検討委員会：薬剤耐性結核の医療に関する提言. 結核. 2011; 86: 523-8.
- 2) van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, et al.: Multi-drug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis. Eur Respir J. 2012; 39: 1511-9.
- 3) Levy H, Feldman C, Sacho H, et al.: A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Chest. 1989; 95: 1193-7.
- 4) Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP: Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol. 1998; 36: 467-9.
- 5) 伊藤邦彦, 青野昭男, 吉山 崇, 他: 肺結核診断時に必要な液体培地による喀痰培養検査の回数. 結核. 2006; 81: 511-8.
- 6) Tamura A, Shimada M, Matsui Y, et al.: The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both for smear and PCR analyses. Intern Med. 2010; 49: 95-102.
- 7) Worodria W, Davis JL, Cattamanchi A, et al.: Bronchoscopy is useful for diagnosing smear-negative tuberculosis in HIV-infected patients. Eur Respir J. 2010; 36: 446-8.
- 8) Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Japan. Int J Tuberc Lung Dis. 2015; 19: 157-62.
- 9) 中島由槻: 多剤耐性結核の治療. 結核. 2002; 77: 805-13.
- 10) 阿部千代治, 平野和重, 和田雅子, 他: 新規抗酸菌迅速培養システムMB-REDOXの評価. 結核. 1999; 74: 279.
- 11) 米丸 亮, 加藤康子, 豊田丈夫, 他: 臨床検査へのMGIT法導入による抗酸菌培養陽性率及び培養陽性者数の増加. 日呼吸会誌. 2002; 40: 350-4.

Original Article

CLINICAL ANALYSIS OF 115 PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH SPUTUM SMEAR-NEGATIVE

^{1,2}Hironori URUGA, ¹Shuhei MORIGUCHI, ¹Yui TAKAHASHI, ¹Kazumasa OGAWA, ¹Ryoko MURASE, ¹Shigeo HANADA, ¹Atsushi MIYAMOTO, ¹Nasa MOROKAWA, and ^{1,2}Kazuma KISHI

Abstract [Methods] We retrospectively studied 115 consecutive pulmonary tuberculosis patients whose sputum smear was negative, diagnosed by positive culture and/or PCR of various samples, or positive QFT.

[Results] The culture positive rate of tuberculosis by sputum, gastric aspirate, bronchoscopy, and computed tomography (CT)-guided needle biopsy samples was 55.7%, 45.6%, 73.2%, and 71.4%, respectively. In multivariate analysis, negative or unknown sputum PCR, negative or unknown gastric aspirate, and minimal spread of tuberculosis were risk factors for negative culture from both sputum and gastric aspirate. Sputum culture was positive in only one of the four patients with multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*.

[Conclusion] Invasive diagnostic procedures such as fiber-

optic bronchoscopy should be considered in patients with negative sputum PCR and minimal spread of tuberculosis.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Fiberoptic bronchoscopy, Sputum smear-negative, Multi-drug resistant tuberculosis

¹Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital, ²Okinaka Memorial Institute for Medical Research

Correspondence to: Hironori Uruga, Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital, 2-2-2, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470 Japan. (E-mail: uruga.hironori@gmail.com)