

原 著

偶発的に微量に検出された結核菌の意義 (偽陽性について)

下 出 久 雄

国立療養所東京病院

受付 昭和 54 年 2 月 24 日

THE SIGNIFICANCE OF THE SPORADIC FEW COLONY ISOLATES
OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

—On the False-positive Culture—

Hisao SHIMOIDE*

(Received for publication February 24, 1979)

Among the outpatients of a certain hospital in Tokyo, mycobacterium tuberculosis colonies fewer than ten were isolated sporadically from single sputum specimens from 3 patients with non tuberculous pulmonary disease and 6 patients with inactive pulmonary tuberculosis, and sputum culture thereafter were continuously negative for a long period.

The majority of such few colony isolates were found on days when the sputum specimens from the patients with smear positive tuberculosis or the specimens from which a large number of colonies were isolated, were cultured.

The frequency of these few colony isolates was investigated. It was higher on days when smear positive specimens were cultured than on other days.

From the results mentioned above, it is suggested that there is a possibility of cross contamination between smear positive sputum specimen and culture negative specimen.

However, when a few colony is isolated from a single specimen, rare cases of pulmonary tuberculosis with normal chest radiographs should not be disregarded.

緒 言

近年、結核菌を扱っている検査技師の結核発病率が高いことが問題となつているが、その原因として何らかの経過による検体内の菌の感染が考えられねばならない¹⁾。一方、日常の検痰において、排菌源の病巣がX線学的に明らかでない排菌、特に偶発的な1回のみの排菌に遭遇することがあるが、この場合にも検査室内の汚染を否定することはできない。Macgregor²⁾は肺病変の動きと関連のない偶発的な5コロニー以下の微量な排菌について検討し、このような例は結核菌塗抹陽性の検査材料が扱

われた検査日に見出される頻度が高く、かつ一定時期に集中して見出されることを知り cross contamination を疑つて調査と実験を行なつた結果、培養器具の一部破損が cross contamination の原因であつたと報告している。肺病変の動きと関連しない1回のみの微量排菌は検出不能な結核病巣に由来するものか³⁾⁴⁾、何らかの原因による false positive なのかが鑑別困難なため、しばしば、念のための化学療法が行なわれているのではないかと思われる。しかしこの鑑別については必ずしも充分な検討がなされないままになつている。このような排菌の由来を明らかにすることは不必要な化学療法をさけるためにも、

* From the Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

また検査室内の汚染の実態を知り、その対策を立てるためにも重要なことと考えられるので自験例についての検討を行なった。

研究方法

国療東京病院で同一日に見つかった3例の偶発的大量排菌例の検討と外来における微量(10コロニー以下)の排菌例について、臨床経過から排菌が患者由来のものらしきものと、らしからぬものとに分類し、これら微量排菌の頻度を検査時期、および大量の菌を含んだ検体(塗抹陽性または培養(卍))の扱われた日とそれ以外の検査日に分けて比較した。このような比較検討は毎日大量排菌例の検体を扱っている東京病院では不可能なので、某病院の外来患者の検査成績を使用した。微量排菌でも肺病変の動きと関連したもの、特に2回以上の排菌や、化療により菌陰性化する前の微量排菌は結核症患者由来のものとした(調査対象の病院では毎日の検体が少ないため検体を低温で保存して2~3日分をまとめて検査することもあるので、塗抹陽性検体の扱われた検査日には塗抹陽性検体が提出された前後2日を加えて検討した)。

研究成績

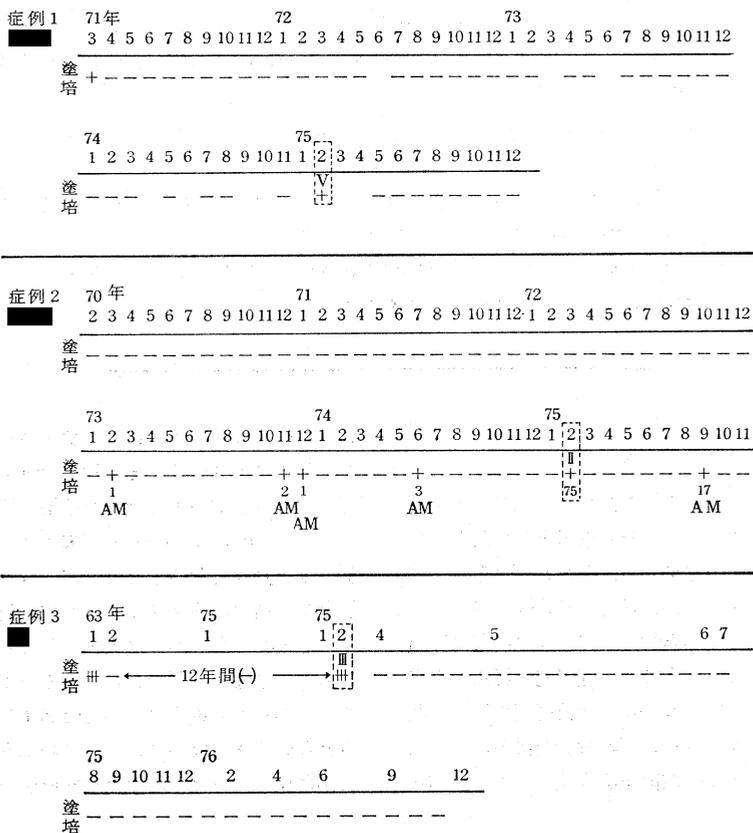


図1 同一日に偶発的大量排菌のみられた症例の排菌経過

(1) 同一日に見つかった偶発的大量排菌例

図1の症例1,2,3のごとく、菌陰性化して数年以上排菌がみられなかつたもの、および過去に一度も結核菌が検出されたことがなく、時々微量の *M. intracellulare* が検出されていたものに、突然、塗抹陽性(ガフキー V, II, III), 培養で人型結核菌が検出(コロニー数: +, 75 μ , 卍)されたものが3例同日の外来で発見された。たまたま症例1は著者が経過観察していた症例であつたので、突然の排菌を不審に思い同じ日に検査された他の患者との間違いではないかを調査した結果、症例2、症例3のような突然の排菌例が他にもあることが分かつた。

これら3例から分離された菌株は表1のごとく過去の使用薬剤は SM, INH, PAS のみであるが、各患者の使用期間がさまざまであるにもかかわらず、薬剤感受性は非常に類似していた。症例2は偶発的排菌前後に長期間 INH が投与されていたが5年間毎月1回、計60回の検査で結核菌は他に一度も検出されていない。症例3は1963年には SM 100 μ g 完全, 250 μ g 不完全耐性があり、INH にも 3 μ g 完全, 10 μ g 不完全耐性があつたにもかかわらず、この時期に検出された菌株は SM 10 μ g 不全, INH 0.1 μ g 不完全耐性しか認められておらず、患者から真に排菌されたものか疑問がもたれ、化学療法を

表1 同一日に偶発的大量排菌のみられた症例の耐性検査成績

		症 例			
		■	■	■ (75年)	■ (63年)
耐性検査成績 μg/ml	SM	10 (20)	10 (20)	(<10)	100
	PAS	1	1	(1)	—
	INH	0.2 (2)	0.1 (0.2)	(0.1)	3 (10)
	KM	<25	<25	(<25)	
	TH	10 (25)	10 (25)	< 5	
	CS	<20	<20	<20	
	EB	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	
	VM	<25	<25	<25	
	CPM	<25	<25	<25	
	RFP	10(10~50)	10 (50)	< 5	
薬剤既使用期間 (月)	SM	3	12	10	10
	PAS	5	17	11	11
	INH	62	28	55	32
	KM	0	0	0	0
	TH	0	0	0	0
	CS	0	0	0	0
	EB	0	0	0	0
	CPM	0	0	0	0
	RFP	0	0	0	0

注：()内は不完全耐性，耐性検査は1%小川培地直立拡散法による間接法。

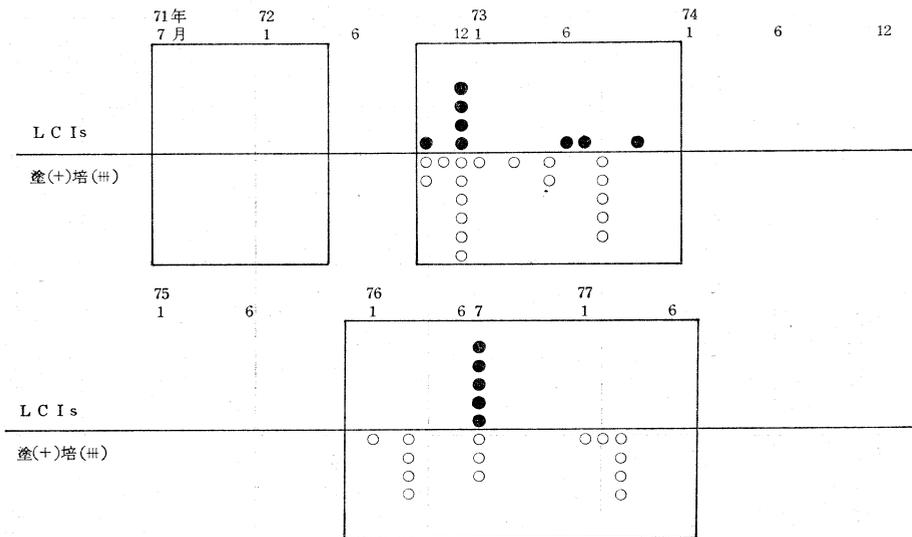


図2 偶発的微量排菌と塗抹陽性または培養(冊)排菌の検出状況の対比

注：LCIs：微量排菌 (low colony isolates)

行なり前に12回(2カ月間)繰り返し培養が行なわれたが、再度菌を検出することはできなかった。

これら2症例はXP所見(症例2は右肺尖に線維乾酪型小病影，両側上肺野にわずかな索状影を認めるのみ。症例3は右中下葉切除，右上葉空洞切開筋肉充填，成形が行なわれ，上葉に気管支拡張が認められる。)にも変

化はみられず，false positiveと考えるとよいと思われた。症例1では排菌時に一時的にXP病影の増強(右中葉線維乾酪型病影の増大)が認められており，false positiveとは断定しえなかつたが，その後，化学療法再開前の2回の検痰では排菌は認められなかつた。

(2) 偶発的微量排菌例

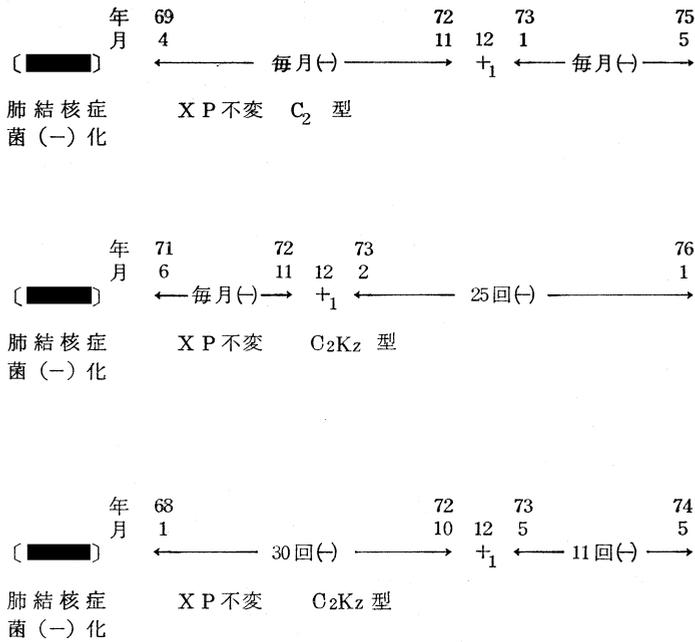


図3 偶発微量排菌例の臨床経過
〔I〕 72年12月例

表2 同時期に検出された偶発微量排菌例の耐性検査成績

〔I〕 72年12月例

		症			例	
		■	■	■	■	■
耐性検査成績 μg/ml	SM	< 10	< 10	< 10		< 10
	PAS	< 0.5	< 0.5	< 0.5		< 0.5
	INH	< 0.1	< 0.1	< 0.1		< 0.1
	KM	< 25	(25)	< 25		< 25
	TH	5	5	(10)		(5)
	CS	< 20	(20)	< 20		< 20
	EB					(1)
	VM	< 25	< 25	< 25		< 25
	CPM					< 25
	RFP					< 5
薬剤既使用期間 (月)	SM	15	3	12		治療なし 新発見
	PAS	0	3	12		
	INH	21	3	57		
	KM	0	28	0		
	TH	0	28	0		
	CS	0	0	0		
	EB	21	40	0		
	VM	0	12	0		
	CPM	0	0	0		
	RFP	0	12	0		

注：()内は不完全耐性，耐性検査は1% 小川培地直立拡散法による間接法。

某病院の外来における結核菌検査で、過去2回、一時期に集中した偶発的微量排菌が認められた。すなわち図2の上段の黒丸印は偶発的微量(10コロニー以下)排菌を示すが、1973年12月と76年7月末におのおの4例と5例に突然の微量排菌が認められており、これらの排菌のみられた日には多くの場合、図の下半部に輪印で示されているように塗抹陽性または培養(卍)の検体が同時に取り扱われている。

73年12月の4症例中3症例の排菌経過は図3のごとく、肺結核症の菌陰性化が長期間続いた後に1コロニー1回のみの排菌が認められたもので、76年7月末にみられた5例は図4のごとく、3例は非結核性呼吸器疾患(肺化膿症、気管支拡張症および肺炎、中葉症候群)の経過中、2例は肺結核症で菌陰性化が長期間続いた後に1~2コロニーが1回のみ検出されたものである。

73年12月の分離菌株の薬剤感受性は表2のごとく過去に使用された薬剤の種類や使用量はさまざまであるが、

すべての菌株がすべての抗結核剤に感性で表の右端に示した同一検査日に扱われた新発見の塗抹陽性例(荒〇)の菌の感受性と一致している。

75年7月末に分離された菌株の場合も表3のごとく、すべての抗結核剤に感性で、右端の勝〇株(微量菌と同じ日に新発見例から大量に分離された菌)の薬剤感受性と一致していた。

(3) 偶発的微量排菌の検査時期別頻度

Macgregor²⁾ とほぼ同様な調査方法、すなわち塗抹陽性または培養(卍)の検体の扱われた検査日の培養検体(A群)とそれ以外の検査日の培養検体(B群)における10コロニー以下の偶発的1回排菌例の頻度を某病院の外来の検査成績について比較した結果は表4のごとくで、偶発的微量排菌の頻度は、A群では10/329(3.04%)、B群では3/2,454(0.12%)で、A群の頻度ははるかに高い。このような現象は表4のごとく、どの調査期間にも普遍的にみられるのではなく、偶発的微量排菌が集中

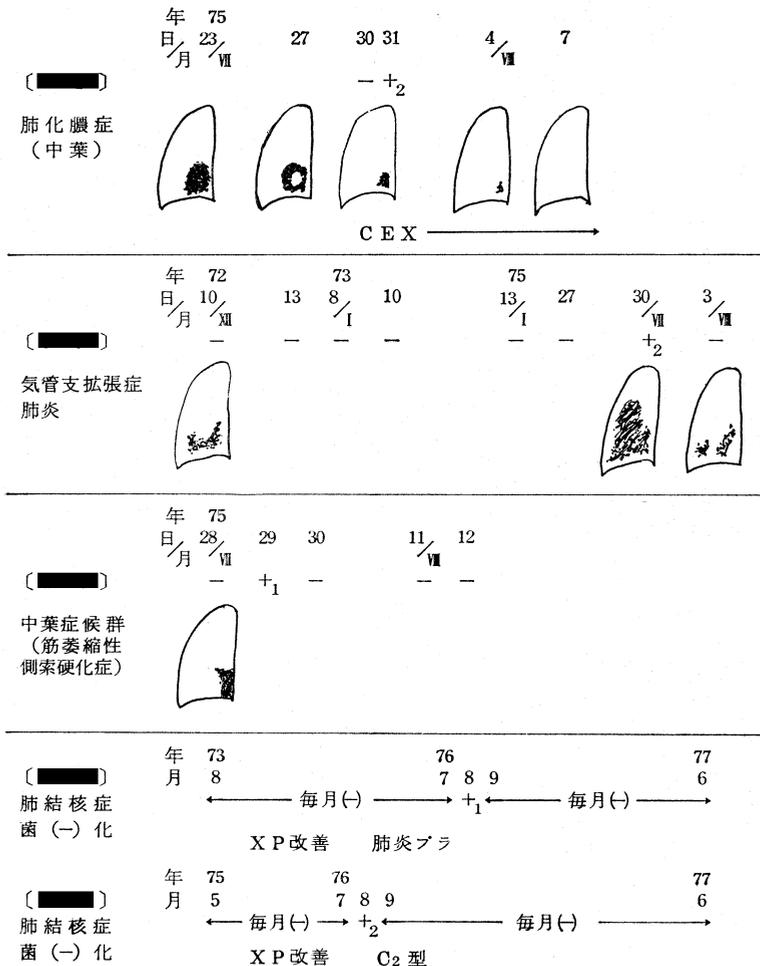


図4 偶発微量排菌例の臨床経過
〔II〕 75年7~8月の例

表3 同時期に検出された偶発微耐菌例の耐性検査成績

〔Ⅱ〕 75年7～8月の例

		症				例	
		■	■	■	■	■	■
耐性検査成績 μg/ml	SM	(20)	(20)	(20)	(20)	(<20)	(10)
	PAS	(1)	(1)	(< 1)	(1)	(< 1)	<0.5
	INH	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(2)	0.1	(0.1)
	KM	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)
	TH	<10	(<10)	(<10)	(<10)	(<10)	<10
	CS	<20	(20)	(<20)	(20)	(<20)	<20
	EB	(<2.5)	<2.5)	(2.5)	(2.5)	(<2.5)	1(2.5)
	VM	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	<25
	CPM	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	<25
	RFP	< 5	(5)	(5)	(5)	(5)	< 5
薬剤既使用期間 (月)	SM		3	17			
	PAS		0	5			
	INH	化療なし 肺化膿症	16	36	化療なし 中葉症候群	化療なし 気管支拡張症・肺炎	化療なし 新発見
	KM		0	0			
	TH		0	0			
	CS		0	0			
	EB		12	0			
	VM		0	0			
	CPM		0	0			
	RFP		16	0			

注：()内は不完全耐性，耐性検査は1% 小川培地直立拡散法による間接法。

表4 偶発的微量菌例の頻度

検査年月	培養検体数	10コロニー以下 偶発陽性例	結核患者からの10コロニー 以下の陽性例
71年7月5日 ～72年4月6日	662 (100)	0 (0)	2 (0.3)
72年10月1日 ～73年12月31日	1,011 (100)	8 (0.8)	13 (1.3)
75年12月1日 ～77年7月28日	1,110 (100)	5 (0.45)	5 (0.45)
計	2,783 (100)	13 (0.47)	20 (0.7)
塗抹陽性培養(卅) の検体が扱われた 日の培養例(A)	329 (100)	10 (3.04)	5 (1.52)
(A) 以外の日の培 養例(B)	2,454 (100)	3 (0.12)	15 (0.6)

注：()内は%。

して現れた時期を含んだ期間(72年10月～73年12月, 75年12月～77年7月)にのみみられた。これに対し, 10コロニー以下の排菌でも肺結核発病時に繰り返し検出されたものなどの頻度はA群 5/329 (1.52%), B群 15/2,454 (0.6%) で両者の差は著しくない。

考 案

偶発的微量排菌は個々の医師には多くの場合1例ずつしか経験されないのので, それが一時期に集中して現れたかどうかは気づかれない。一方検査技師側では微量排菌が偶発的病態の動きと関係のない排菌であるかどうかを

知ることにはできない。したがってこのような排菌が真の排菌なのか何らかの原因による false positive なのか明らかになれないまま、多くの場合は化学療法が継続されたり、再開されたりしていると思われる。われわれが経験した偶発的微量排菌は、第1に結核菌が他に一度も検出されていない患者、または長期間菌陰性化していた患者から、病態の動きと関係なく微量排菌が1回のみ検出されたこと、第2にこのような排菌が同一検査日に数例集中してみられたこと、第3に各菌株の薬剤感受性が一致しており、かつ同一検査日に扱われた塗抹陽性例の菌の薬剤感受性と一致していたことが特徴的な点であるが、このような場合、直ちに false positive と断定することはできないが、少なくともその疑いをもつことが必要である。排菌が false positive であろうと考えられるためには、第1にその排菌が真に病態の動きと関係がないかどうかを精査すること、例えば上気道の結核⁵⁾ や気管支結核⁶⁾、あるいは初感染結核など、胸部X線写真に異常所見を認めたい病変からの排菌³⁾ ではないことを精査することが必要である。第2に化学療法が行なわれる前に頻回に繰り返された菌検査によつて再度菌が検出されないことを確かめること、第3に疑わしい排菌が同一時期に集中して存在していること(問題の排菌のあつた一定期間の菌陽性率がそれ以前の長期間の菌陽性率より異常に高くなっていること⁷⁾、他にも病態の動きと関連しない排菌例があること)を確認することが必要である。更に菌の性状(薬剤耐性など)が検出された患者のものとして矛盾しないこと、および患者の臨床症状やXP病影の原因と考えられる他の因子が証明されないことも確かめられねばならない。これらの検討によつて排菌が false positive であるかどうかはほぼ確かめられると思われる。

次に問題になるのは false positive の原因についての検討であるが、MacGregor²⁾ の報告のように培養器具の欠陥による場合は原因の証明が可能であるが、一般には極めて困難である。しかし、研究室内の汚染の可能性は結核菌を扱う技師の結核発病者の多いこと¹⁾ から確かなことであり、菌検査の過程全体にわたつて汚染の可能性を実験的に検討したり、考えられる汚染経路を防止する方策が立てられねばならない。

本報告ではふれなかつたが塗抹検査でも false positive がありうることは Weinstein⁷⁾ や、Boyd⁸⁾ によつて述べられているが、われわれも日常の診療でそれらしき例に遭遇することは決してまれではない。肺癌が疑われた患者で予期に反して抗酸菌が塗抹陽性である場合、肺癌を否定することは勿論できないが、肺結核と肺癌の合併を考えると同時に false positive についても考慮し、結核の化学療法を始める前に繰り返し菌検査を行なう必要がある。その場合、非結核性疾患を疑われた肺結核について報告⁹⁾ した際に述べたように、たとえ入院時の菌検査で陰性でもその後排菌が認められることもあるので、経過を追つて再検することも忘れてはならない。

結 語

病態の動きと関連しない偶発的排菌例について検討を加え、それらの中には真に患者から分離されたものではなく、何らかの原因で検体が汚染されたために起こつた「偽陽性」(false positive) が含まれている可能性が明らかにされた。このような「偽陽性」の特徴は、①排菌量がほとんどの場合極めて微量であり、排菌回数は繰り返し検査しても1回のみであること、②同一検査日に集中して認められること、③同一検査日に大量の菌を含んだ検体が扱われていることなどである。しかし汚染の原因については明らかでなく、検査室内の感染防止のためにも、診断の正確を期するためにも今後の検討が必要である。

本報告の要旨は第53回日本結核病学会総会で報告した。

文 献

- 1) 川村達: 結核, 50:342, 1975.
- 2) MacGregor, R.R. et al.: Chest, 68:518, 1975.
- 3) Schmidek, H.H. et al.: Canad. Med. Ass. J., 97: 178, 1967.
- 4) Husen, L. et al.: Chest, 60:540, 1971.
- 5) Rohwedder, J.J. et al.: Ann. Intern. Med., 80: 708, 1974.
- 6) Pierson, D.J. et al.: Chest, 64:537, 1973.
- 7) Weinstein, R.A. et al.: Lancet, ii, No.7926:173, 1975.
- 8) Boyd, J.C. et al.: Ann. Intern. Med., 82:489, 1975.
- 9) 下出久雄: 日胸, 34:143, 1975.