

肺結核治療中に喀痰塗抹2回連続陰性化後に再陽性化がみられた症例の検討

¹市木 拓 ²渡邊 彰 ²植田 聖也 ²佐藤 千賀
²阿部 聖裕

要旨：〔目的〕肺結核の治療中、喀痰塗抹が2回連続陰性化後に再陽性化がみられることがある。その場合の感染性について検討した。〔対象と方法〕2004年1月から2009年6月までの間、当院に入院した喀痰塗抹陽性の肺結核患者201例を対象とした。そのうち、連続して塗抹2回陰性の後、再度陽性になった症例の培養結果等について後ろ向きに検討した。〔結果〕この事象がみられた症例は37例(42回)あった。そのうち、治療期間が2週間以上1カ月未満では6例(7回)あり、培養陰性は1例のみであった。治療期間が1カ月以上2カ月未満でこの事象がみられた症例は9例あり、うち6例が培養陰性であった。また、陽性例の菌量は少なく、次回以降の培養は陰性化していた。2カ月以上治療した時点でこの事象がみられた症例は22例(26回)あり、1例を除き培養陰性であった。〔考察・結論〕塗抹2回連続陰性化後に再陽性化がみられても、1カ月以上治療した症例では菌量は減少・消失しており、2カ月以上の治療例では、排菌の消失とほぼ同等の状態であった。これらの症例の臨床経過が良好なら感染性が消失した状態と考えられた。

キーワード：肺結核，退院基準，塗抹陽性培養陰性，塗抹再陽性化

1. はじめに

かつてわが国での結核医療においては、統一された退院基準はなく、各病院、あるいは主治医による独自の判断で退院の決定がなされてきた。その後、2005年に日本結核病学会による退院基準に関する見解¹⁾が出され、また、国立病院機構もそれに沿った形での退院基準²⁾を作成したことにより、当院でもそれに基づいて退院の判断を行うようになった。その後、2007年に厚生労働省から「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における結核患者の入退院及び就業制限の取り扱いについて」の一部改正³⁾が通知され、その中で、結核の退院に関する基準が示された。以降、それによって退院の判断をするようになったが、それによると、細菌学的には異なった日の喀痰の塗抹検査または培養検査が連続して3回陰性であることが「退院させることができる基準」として示されており、これ以前に発表された退院基

準に比べて条件が厳しいものとなっている。ここから想定される最短の退院時期は、喀痰の塗抹検査が連続3回陰性になった時と考えられるが、治療開始当初には塗抹2回連続陰性化後に再度塗抹陽性となることがしばしばあり、その場合退院基準を満たすためにはさらに入院継続が必要となる。しかし、塗抹陰性化が培養陰性化より遅れる症例も少なくないことを考えると、それらは塗抹陽性培養陰性(SPCN)である可能性もあり、その場合はさらなる入院継続は必要ないことになる。また、塗抹2回連続陰性化後に再陽性化がみられた場合、病状がまだ活動性が高い状態なのか、感染性が消失したと考えてもよい状態なのか判断することは、自己の病状に不安を抱えがちな患者への対応や説明においても重要である。しかし、それについての判断のもとになる情報はほとんどない。そこで、塗抹連続2回陰性化後に再陽性化がみられた症例の病状、特に塗抹再陽性化時の培養結果について調査し、この事象がみられた場合、なお活動性が高

く退院を延期せざるをえない病状なのかどうか検討した。

2. 対象と方法

2004年1月から2009年6月までの間、当院に入院した喀痰塗抹、培養陽性の活動性肺結核症患者201例、男性136例、女性65例、年齢22～97歳を対象とした。これらの症例では、2週間以上の化学療法の後、治療効果判定のための喀痰検査が実施されており、その時期は主治医の判断で任意に行われていたが、多くは1～2週の間隔で実施されていた。そのうち、治療中に塗抹検査が2回連続陰性化後に再陽性化がみられた症例を抽出し、その際の培養結果等について後ろ向きに検討した。なお、喀痰塗抹±以上の場合を再陽性化と判断した。塗抹検査は蛍光法、集菌法で、培養は2%小川培地を使用した。また、塗抹2回連続陰性化後に再陽性化がみられた症例の画像所見（空洞や日本結核病学会による拡がり）との関連についても検討した。各群間の有意差の検定は、空洞については χ^2 検定、拡がりについてはMann-WhitneyのU検定で行い $p < 0.05$ の場合、有意差ありとした。

3. 結果

(1) 塗抹2回連続陰性化後に再陽性化がみられた症例 (Fig. 1)

Fig. 1に塗抹2回連続陰性化後に再陽性化がみられた症例の治療開始からの期間と菌量を示す。この事象がみられたのは37症例、のべ42回で、そのうち26回、62%は治療開始後2カ月以上経過した時期に起こっていた。塗抹検査での菌量は、42回中32回、76%が±、1+と少ない菌量だった。

(2) 塗抹2回連続陰性化後の再陽性化と画像所見との関連 (Fig. 2)

塗抹2回連続陰性化後に再陽性化した37症例と2回連続陰性化後に再陽性化がみられなかった103症例との画像所見を空洞の有無、日本結核病学会病型分類での病巣の拡がりの程度について比較した。拡がりの程度に関しての検討では差はみられなかったが、空洞の有無に関しては塗抹再陽性化群で有空洞例が多くみられていた ($p = 0.021$)。

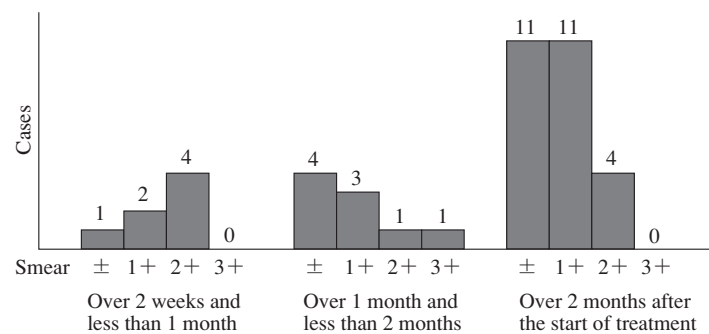


Fig. 1 Timing of sputum smear test positive again and bacterial level in cases where the test gave positive results after giving negative results in 2 consecutive sessions (37 cases, 42 sessions)

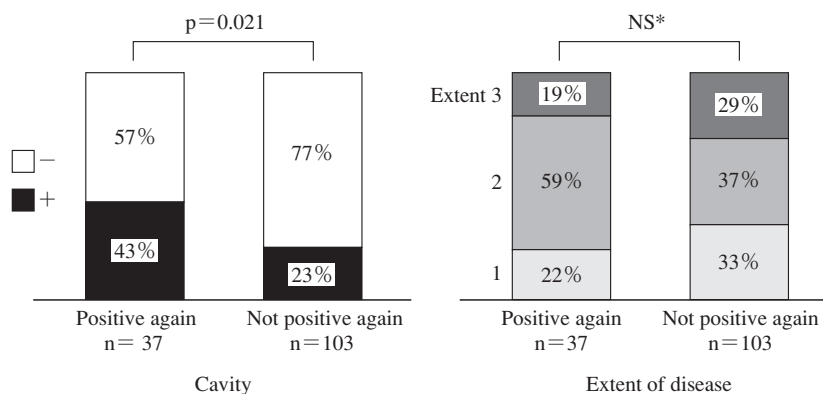


Fig. 2 Diagnostic imaging findings of the “positive again” cases and “not positive again” cases after 2 consecutive smear test sessions that yielded negative results

Extent of disease: according to the classification of pulmonary tuberculosis designated by the Japanese Society for Tuberculosis

*NS: not significant

(3) 塗抹再陽性化の時期とその培養結果 (Fig. 3)

塗抹再陽性化の時期と再陽性化時の培養結果について検討した。治療開始後1カ月未満では、大部分の症例でまだ培養は陽性であったが、治療開始後1カ月以上2カ月未満の時期では、9例中3例でまだ培養陽性であったものの排菌量は少なく(2, 10, 30コロニー)、いずれも次回の培養では陰性化していた。さらに治療開始後2カ月以上経過していれば、ほとんどの症例(26例中25例, 96%)で培養は陰性となっていた。陽性だった1例は非常に広範な病巣を有する糖尿病を合併した症例であった。

4. 考 察

今回の検討では、塗抹2回連続陰性化後の再陽性化は、そろそろ退院可能であるとの見通しが立つ時期、治療開始後2カ月以上経過した時点で多くみられた。これは、塗抹再陽性化は時間が経過するほど多くなると考えるよりは、それ以前の時期には塗抹2回連続陰性化となることがより少ないためと考えるのが妥当であろう。再陽性化がみられても塗抹での菌量は少ない例が多かったが、この事象は全体の18%に相当する頻度でみられており決して稀ではなかった。画像所見との関連では、この事象がない症例群と比べ有空洞例が多かった。空洞例はしばしば喀痰中に大量排菌をみる⁹⁾ことは知られており、塗抹が陰性化しがたいのはそれを反映しているものと思われる。

塗抹2回陰性化後に再陽性化の事象がみられた場合、症例の経過がよければ塗抹陽性培養陰性(SPCN)の可能性を考えるが、実際には治療開始後1カ月未満ではほとんどの症例でまだ培養も陽性であった。しかし、治療開始後1カ月以上2カ月未満の症例では、この事象がみられても、その3分の2の症例では培養が陰性化していた。さらに、培養陽性であったいずれの症例でもその菌量は少なく、次回の培養は陰性化しており、治療の不成功を示すものではなく、菌量の減少・消失という目的は達せられていると考えられた。また、最も高頻度であった2カ月以上経過して本事象がみられた場合は、ほとんどの症例で塗抹陽性でも培養陰性(SPCN)であり、排菌の消失とほぼ同等の状態でもはや感染性については結果的には考える必要がない状態となっていた。以上から、少なくとも1カ月以上治療した症例において、塗抹2回連続陰性化後に再陽性化がみられても、その臨床経過も良好であれば、日本結核病学会による退院基準に関する見解の中で示された「感染性が消失したと考えられる」場合に合致するものであり、さらに患者が治療の継続ならびに感染拡大の防止の重要性を理解できていれば、塗抹再陽性化をもって退院を妨げる理由にはなりがたいと考えられる。それに加えて、薬剤感受性結果に問

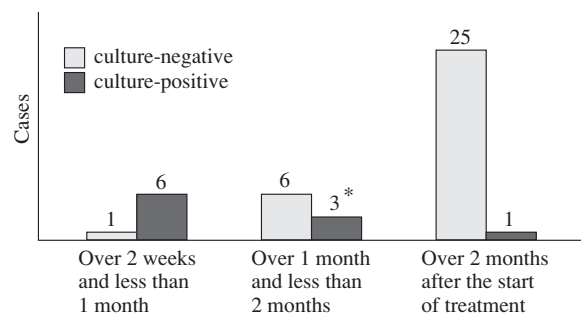


Fig. 3 Timing of sputum smear test positive again and the results of culture in such cases

*The cultures of samples from these 3 cases yielded 2, 10, and 30 colonies, respectively.

The next culture was negative in all these cases.

題がないことが判明していれば、なお退院への障害はないであろう。

今回私たちが検討した塗抹2回連続陰性化後に再陽性化がみられる事象は、塗抹結果と培養結果が並行して変化していないことにより生じたものであり、斉藤ら⁵⁾は、培養陰性化後、塗抹陰性化までに4週以上を要した症例が32.9%あり、退院基準として塗抹陰性化は不適切であるとしている。また、和田⁶⁾は、退院基準について検討した結果、重症例では喀痰塗抹陽性、培養陰性菌を喀出することがあるために培養陰性化後もより長期間入院する結果となっていることを問題点としてあげ、培養陰性と予想される時期に喀痰塗抹陽性であっても退院させうる可能性を示唆している。今回の検討結果では、1カ月以上経過した時点で塗抹2回連続陰性となっていれば、次の塗抹結果にかかわらず細菌学的には退院可能な状態と考えられた。にもかかわらず、現在の退院基準を遵守すると、再び一から塗抹陰性結果を積み上げていかなければならず、入院長期化の原因となっている。退院の判断の指標に塗抹検査を用いることは有用な手段の一つであることに異論はないが、これらの結果は、「3回連続陰性」であることが退院の条件として常に必要か検討すべきであることを示唆している。また、保険診療をしている以上、地域差があるにせよ喀痰検査回数にも制限がかけられている現実もあり、今後、これらの事情を考慮して、より合理的な退院基準が策定されることが望まれる。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療・予防・社会保険合同委員会：結核の入院と退院の基準に関する見解. 結核. 2005 ; 80 : 389-390.
- 2) 国立病院機構における結核患者の退院基準について. 国立病院機構発医第0207001号, 平成17年2月7日.
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知：健感発第1001001号。「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療

- に関する法律における結核患者の入退院及び就業制限の取り扱いについて」の一部改正について. 2007.10.1.
- 4) 四元秀毅, 赤川志のぶ: 結核の診断の進め方と胸部画像所見. 「結核 Up to Date—結核症+非結核性抗酸菌症+肺アスペルギルス症」, 改訂第2版, 四元秀毅, 倉島篤行編, 南江堂, 東京, 2007, 14-28.

- 5) 斉藤茂代, 石井貴子, 吉武直子, 他: 結核化学療法開始後の塗抹陰性化と培養陰性化期間の比較—退院基準としての塗抹陰性化の妥当性について. 化学療法研究所紀要. 2005; 35: 84-87.
- 6) 和田雅子: 結核患者退院基準の検討—過剰入院期間について. 結核. 2010; 85: 340.

—————Original Article—————

POSITIVE SPUTUM SMEAR RESULTS AFTER TWO CONSECUTIVE NEGATIVE SMEARS DURING TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

¹Hiraku ICHIKI, ²Akira WATANABE, ²Seiya UEDA, ²Chika SATO,
and ²Masahiro ABE

Abstract [Objectives] During treatment of pulmonary tuberculosis, sputum smear may turn positive after 2 consecutive negative results. In the present study, we analyzed the infectivity in such cases.

[Subjects and Methods] The study involved 201 patients with sputum smear positive pulmonary tuberculosis who were admitted to our hospital between January 2004 and June 2009. Chart review was performed on the bacterial culture results and clinical course of patients in whom the sputum smear test turned to positive after 2 consecutive negative smears.

[Results] There were 37 such cases (42 events). The event occurred after the treatment of 2 weeks or longer and less than 1 month in 6 cases (7 events). The culture examination of the smear-positive sputum was negative in only 1 of these cases. There were 9 cases who turned smear positive after the treatment period of 1 month or longer and less than 2 months, and 6 of these cases showed negative results in the bacterial culture of the smear positive sputum. In these cases, the grade of smear positivity was generally low and subsequent tests yielded negative results. There were 22 cases (26 events) in which this phenomenon was observed after treatment for 2 months or longer. Subsequent bacterial culture yielded negative

results in all but 1 of these cases.

[Discussion and Conclusion] In patients whose sputum smears gave positive results after 2 consecutive negative smear tests, the bacterial load of the sputum decreased or disappeared after treatment for 1 month or longer, and bacterial discharge was almost completely absent after treatment for 2 months or longer. If the clinical condition is favorable in such cases, we may judge that they are no longer infectious.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Criteria for discharge from hospital, Smear-positive and culture-negative, Smear test reversion to positive

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ehime National Hospital

Correspondence to: Hiraku Ichiki, Department of Internal Medicine, NHO Ehime National Hospital, 366 Yokogawara, Toon-shi, Ehime 791-0281 Japan.
(E-mail: hiraich@ehime-nh.go.jp)