

肺結核治療開始後の喀痰塗抹連続陰性化と培養陰性化の関連

市木 拓[†] 渡邊 彰* 植田聖也* 佐藤千賀* 阿部聖裕*

IRYO Vol. 69 No. 12 (511-516) 2015

要 旨

〔目的〕厚生労働省による結核の退院基準に基づいた退院可能となる最短時期は、細菌学的には喀痰抗酸菌塗抹3回連続陰性となった時と予想される。治療開始後に喀痰抗酸菌塗抹連続陰性化がみられた時の培養結果について検討した。〔対象と方法〕入院時喀痰塗抹と培養が共に陽性の活動性肺結核症のうち、死亡例を除いた軽快退院例を対象に後ろ向きに調査した。喀痰検査は2週間に1回以上、多くは1週間前後の間隔で実施されていた。〔結果〕塗抹2回連続陰性となった275例において、その時以降の培養も陰性であった症例は251例（91%）、残りの24例中19例は培養陽性となったが次の検査では陰性化していた。また24例中21例は培養検査での菌量が20コロニー以下と少なかった。これら培養陽性例の以後の経過は良好であった。塗抹3回連続陰性となった233例において、その時以降の培養も陰性であった症例は228例（98%）であった。〔結論〕塗抹2回連続陰性でも臨床的に改善がみられた症例の多くで培養陰性化がみられており、喀痰塗抹検査3回連続陰性ではほとんどの症例で培養は陰性化していた。

キーワード 肺結核, 喀痰抗酸菌塗抹陰性化, 塗抹連続陰性化

はじめに

結核の退院基準については、平成17年に日本結核病学会から「結核の入院と退院の基準に関する見解」¹⁾が、またそれに沿った内容で国立病院機構の退

院基準²⁾が策定された。平成19年には厚生労働省から肺結核の退院に関する基準が通知³⁾され（以下、厚労省による退院基準と略す）、現在はそれに基づいて退院の判断をするようになっている。それによると、退院させることができる基準として、細菌学

国立病院機構愛媛医療センター 内科, *同 呼吸器科 †医師
別刷請求先: 市木 拓 井関松山製造所診療所 〒799-2692 愛媛県松山市馬木町700
e-mail: ichiki0001@mac.com

(平成26年7月2日受付, 平成27年9月11日受理)

The Relationship between Consecutive Negative Sputum Smears and Negative Cultures after the Start of Treatment for Pulmonary Tuberculosis

Hiraku Ichiki, Akira Watanabe*, Seiya Ueda*, Chika Sato* and Masahiro Abe*, Department of Internal Medicine, * Department of Respiratory Medicine, NHO Ehime Medical Center

(Received Jul. 2, 2014, Accepted Sep. 11, 2015)

Key Words: pulmonary tuberculosis, sputum acid-fast bacillus smear conversion to negative, consecutive negative sputum smear results

表 1 塗抹連続陰性例の臨床背景

	塗抹 2 回連続陰性 (n=275)	塗抹 3 回連続陰性 (n=233)
使用薬剤に耐性		
あり	8	7
なし	267	226
治療方式		
標準治療	251	211
標準外治療	24	22
空洞		
あり	80	65
なし	195	168
拡がり (学会分類)		
1	72	60
2	119	104
3	84	69
治療前培養		
+	179	157
++	46	37
+++	50	39

的には2週間以上の標準化学療法を実施したあとの異なった日の喀痰検査（塗抹または培養）の結果が連続して3回陰性であることが求められている。その結果、多くの症例では、培養陰性化を確認する前に、塗抹検査が連続3回陰性となって退院することになるが、この時の培養検査がどの程度陰性化しているかについて報告されたものはない。そこで、肺結核治療開始後に喀痰抗酸菌塗抹検査が陰性化したときの培養結果を後ろ向きに検討し、塗抹連続陰性化と培養陰性化の関連について調査した。

対象と方法

2004年1月から2011年12月までの間、愛媛医療センター（当院）入院時の喀痰検査で塗抹、培養陽性の肺結核患者355例のうち、塗抹陰性化が確認され退院した症例を対象とした。これらの症例において、2週間以上治療された後の喀痰検査で初めて塗抹が1回陰性化した場合、塗抹2回連続陰性化した場合、塗抹3回連続陰性化した場合のそれぞれについて、それ以降の8週培養成績を後ろ向きに調査し

た。以降の少なくとも2回以上の培養成績がすべて陰性の場合を培養陰性化とみなし、1回でも陽性であればまだ陰性化せずと判断した。塗抹が連続陰性化していたにもかかわらず培養が陰性化していなかった場合は、その菌量とそれ以降の排菌の経過も調査した。なお、治療効果判定のための喀痰検査間隔が2週間を超えた症例、死亡例は検討から除外した。その結果、塗抹1回陰性化症例は301例（男性194例、女性107例）、塗抹2回連続陰性化症例は275例（男性176例、女性99例）、塗抹3回連続陰性化症例は233例（男性149例、女性84例）で、年齢はいずれの群も21-97歳（中央値77歳）であった。なお、各群の症例は重複しており、塗抹2回、3回と連続陰性化を確認する以前に退院した症例があるため、次第に症例数は少なくなっている。また、塗抹2回連続陰性化と3回連続陰性化した症例（表1）については、使用薬剤に対する耐性の有無、標準治療が可能であったか否か、学会分類による病巣の拡がりや空洞の有無、治療前の培養菌量などが、塗抹連続陰性化時の培養結果に影響したかどうかを検討した。空洞の有無による塗抹3回連続陰性化時の培養陰性化の

表2 喀痰塗抹陰性時の培養状況

		陰性	陽性有り	陰性化率 (陰性 / 総数)
塗抹1回陰性以降の培養	(n=301)	236	65	78%
塗抹2回連続陰性以降の培養	(n=275)	251	24	91%
塗抹3回連続陰性以降の培養	(n=233)	228	5	98%

差の統計学的検討については Fisher の正確検定で、それ以外についてはカイ 2 乗検定を用いた。喀痰塗抹検査は集菌法、蛍光法で、培養検査は 2 % 小川培地を使用した。

結 果

1. 喀痰塗抹陰性化と培養結果 (表2)

① 喀痰塗抹 1 回陰性時と以降の培養成績

2 週間以上の治療の後に初めて塗抹検査が陰性となった301例中236例で以降の培養も陰性化しており、65例でまだ陰性化していなかった。培養陰性化率は78%であった。

② 喀痰塗抹 2 回連続陰性時と以降の培養成績

2 週間以上の治療の後に初めて塗抹検査が 2 回連続陰性となった275例中251例で以降の培養も陰性化しており、24例でまだ陰性化していなかった。培養陰性化率は91%であった。薬剤感受性検査では、275例中8例で使用薬剤に耐性(多剤耐性2例を含む)があり、耐性や副作用のため24例で標準治療以外の多剤併用療法(以下、標準外治療と略す)が行われていた。治療内容別の培養陰性化は、標準治療251例中230例、標準外治療24例中21例であり、治療内容による差はなかった($p=0.493$)。学会分類の病巣の拡がり別の培養陰性化は、拡がり1では72例中67例、拡がり2では119例中105例、拡がり3では84例中79例で、拡がりによる差はなかった($p=0.29$)。空洞の有無別にみると、空洞有りでは80例中73例、空洞なしでは195例中178例で、空洞の有無による差はなかった($p=0.993$)。治療前の培養菌量別では、+では179例中166例、++では46例中43例、+++では50例中42例で、治療前の培養菌量による差はなかった($p=0.130$)。

③ 喀痰塗抹 3 回連続陰性時と以降の培養成績

2 週間以上の治療の後に初めて塗抹検査が 3 回連続陰性となった233例中228例で以降の培養も陰性化

しており、5例でまだ陰性化していなかった。培養陰性化率は98%であった。薬剤感受性検査では、233例中7例で使用薬剤に耐性(多剤耐性2例を含む)があり、耐性や副作用のため22例で標準外治療が行われていた。治療内容別の培養陰性化は、標準治療211例中207例、標準外治療22例中21例であり、治療内容による差はなかった($p=0.461$)。学会分類の病巣の拡がり別の培養陰性化は、拡がり1では60例中59例、拡がり2では104例中101例、拡がり3では69例中68例で、拡がりによる差はなかった($p=0.781$)。空洞の有無別にみると、空洞有りでは65例中65例、空洞なしでは168例中163例で、空洞の有無による差はなかった($p=0.192$)。治療前の培養菌量別では、+では157例中154例、++では37例中37例、+++では39例中37例で、治療前の培養菌量による差はなかった($p=0.286$)。

2. 喀痰塗抹 2 回連続陰性培養非陰性化例の以降の排菌状況

① 培養菌量 (図 1 a)

喀痰塗抹 2 回連続陰性でも培養がまだ陰性化していなかった24例の以降の培養菌量(複数回陽性例は最大菌量を示す)は、10コロニー以下が16例、11以上20コロニー以下が5例、21コロニー以上(最大150コロニー)が3例であった。21コロニー以上検出された症例の背景要因としては、肺結核に加えて粟粒結核と結核性脊椎炎の合併1例、有空洞例2例(うち1例は糖尿病合併)がみられた。

② 培養陽性回数と経過 (図 1 b)

喀痰塗抹 2 回連続陰性でも培養がまだ陰性化していなかった24例中19例は、次回以降の喀痰では培養は陰性化していた。3例は次回の喀痰でも培養陽性がみられたがそれ以降は陰性化していた。また、1例は培養が3回、1例は5回陽性がみられた後消失していたが、各症例の最大排菌量は12コロニーと7コロニーと少量であった。なお、次回以降の喀痰で

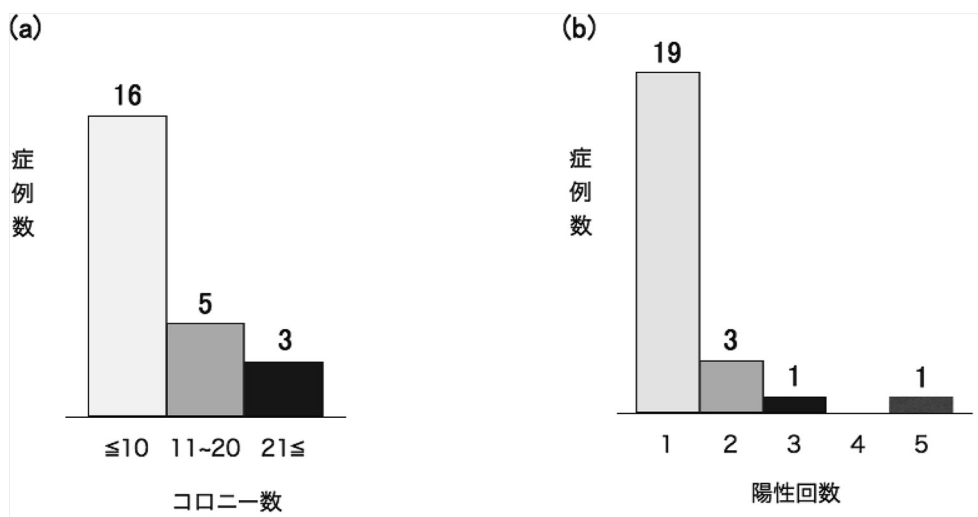


図1 塗抹2回連続陰性時培養非陰性化症例(24例)の以降の排菌状況
(a) 培養菌量(最大コロニー数) (b) 培養陽性回数

も排菌がみられた症例の背景要因としては、広範な病巣や空洞、結核再発例、アルコール性肝障害と食道癌術後例などがみられた。

3. 喀痰塗抹3回連続陰性培養非陰性化例の以降の排菌状況

該当例は5例あり、うち4例は3コロニー以下の排菌で次回からは陰性化していた。残り1例は60コロニー、8コロニーと連続した後に陰性化した。

考 察

結核病棟からの退院の要件としては、日本結核病学会の「結核の入院と退院の基準に関する見解」¹⁾のなかで示されたように、「退院後の治療の継続が確保できること」、「感染性が消失したと考えられること」が重要であり、現在使用されている厚労省による退院基準³⁾も結果的にはそれに沿った内容となっている。そのうちの感染性が消失したと考えられる条件については、臨床症状の消失、すなわち「2週間以上の標準的薬学療法が実施され、咳、発熱、痰等の臨床症状が消失している」こと、および喀痰中の結核菌の有無を指標とする細菌学的基準を満たすことが求められている。したがって、臨床的に退院可能と判断された症例においては、細菌学的基準を満たすかどうかを検討することになり、多くは塗抹3回連続陰性をもって退院可能と判断している。しかし、治療開始後、排菌量はほぼ対数直線的に減少する⁴⁾という報告はあるものの、喀痰塗抹連続陰性

化がみられたときの培養陰性化の状況についての報告は調べた範囲内ではなかったため、今回の検討を行った。検討した症例には厚労省の退院基準以前の症例も含まれており、厳密に厚労省の退院基準の「臨床症状の消失」に合致しているかどうかの判断は困難であったが、この基準に近くなるように死亡例を除いた退院症例を検討対象とした。

その結果、今回の検討では、治療を開始して2週間以上経過した後の喀痰検査で塗抹1回陰性化時でも多くの症例で培養陰性化が得られていたが、当然予想されるように塗抹2回連続陰性時のほうが培養陰性化率は高く、91%の症例で培養陰性化がみられた。また、培養陽性例でもその大部分は菌量が少なく、治療を続けることで多くの例で以後の排菌は消失し、臨床的に問題となる症例はなかった。培養での菌量がやや多い場合(21コロニー以上)と塗抹陰性化後も連続して培養で検出される場合が強いていえば問題となるかもしれないが、そのような症例は両者併せて7例(重複1例あり)、全体の3%と少数で、これらの症例においても以後の経過に問題はみられなかった。

すなわち、臨床症状が改善し、塗抹2回連続陰性化していれば培養に関しても以後の良好な経過が見込まれる状態となっているといえる。塗抹検査を中心に退院の判断をした場合、このように全体の一部に排菌陰性化していない症例が含まれる可能性があるが、化学療法が開始された症例の感染性の低下についてはかねてより知られており、Brooksら⁵⁾は有効な化学療法が開始されれば数週間で感染性は低下

し自宅療養ができるので、喀痰中に排菌があるかどうかだけを退院の基準にすべきではないとしている。われわれが以前、退院の条件としての排菌陰性化確認の必要性について検討⁶⁾した際にも、菌陰性化せずに退院した症例でも病状の経過に問題なければその後速やかに菌陰性化し治癒しており、また、同居者など周囲への感染発生と考えられる症例もみられなかった。同居者の発病については、外来治療群と入院治療群との間で比較した報告によると差はなく⁷⁾⁸⁾、感染の危険があるのは入院する以前の接触、診断治療されるまでの期間であると考えられる。これらのことから有効な化学療法が行われ病状が改善していれば、退院基準を満たした症例の培養結果が問題となることは、多剤耐性菌である場合をのぞいてはほとんどないと思われる。しかも、塗抹3回連続陰性化時の培養陰性化率は98%とさらに高く、ほぼ排菌が消失したと判断できる状態であった。

その一方で、結核病床を退院後の受け入れ先が高齢者施設である場合には、結核治療中の患者の受け入れについて、感染の危険性についての不安から拒否されることがある。結核専門病院退院後の受け入れについて全国の特別養護老人ホーム、介護老人保健施設職員を対象とした調査⁹⁾によると、抗結核薬服用中の入所が可能というところは半数もなく、感染症の受け入れができない理由としては「医療機関で治療すべき」という意見が多く、その他「他の利用者や職員にうつる」など感染についての心配が挙げられていた。そのような不安を解消するためには、結核に対する正しい理解を得られるための医療者側の努力も必要であり、今回検討したような治療開始後の排菌陰性化の状況についても、必要に応じて情報提供することは有意義と思われる。

なお、空洞や広汎な病変の存在、治療前の多量排菌などの要因があると培養陰性化が遅れる可能性が指摘されている⁴⁾¹⁰⁾が、塗抹連続陰性化時の培養結果に関してはそれらの要因による差はみられなかった。また、標準治療が可能であったか否かについても差はみられなかった。しかし、これらの要因が複合的に作用した場合には、結果に差が出る可能性は否定できない。さらに合併症が影響する可能性もあるが、それについては今回検討していない。また、使用薬剤に耐性があるかどうかにも影響する可能性があるが、耐性菌症例が少なくその検討はできておらず、さらに症例を増やして検討する必要がある。ま

た、今後はさらなる入院期間短縮の目的で治療効果判定のための喀痰検査間隔の短縮や液体培地の使用頻度の増加が予想され、それにもなると塗抹連続陰性化時の培養陰性化率が変わってくる可能性があると思われる。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[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；80：389-90.
- 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, 2005年2月7日.
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知：「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扱いについて」の一部改正について。健感発第1001001号。2007年10月1日.
- 4) 佐藤瑞枝。結核医療の将来-特に化学療法開始後の喀痰中結核菌量の推移について-。結核 1985；60：538-43.
- 5) Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculous patients on chemotherapy. Am Rev Resp Dis 1973；108：799-804.
- 6) 市木 拓, 阿部聖裕, 加藤重希ほか。退院時排菌陰性化確認の必要性の検討。In 第80回日本結核病学会総会講演会抄録集, 大宮, 5. 12-13, 2005. 結核 2005；80：302抄録.
- 7) 下出久雄, 大石不二雄, 草島健二ほか。近年における結核症の実態。日胸。1990；49：728-36.
- 8) Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. Am Rev Resp Dis 1974；109：323-30.
- 9) 高橋郁子, 守田孝恵, 山崎秀夫ほか。高齢者施設における感染症患者・保因者受け入れの実態。日本看護学会論文集；地域看護 2005；36：207-9.
- 10) 藤野忠彦, 布施川久恵, 西海麻依ほか。結核入院期間を決定する要因に関する臨床疫学的研究。結核 2008；83：567-72.

The Relationship between Consecutive Negative Sputum Smears and Negative Cultures after the Start of Treatment for Pulmonary Tuberculosis

Hiraku Ichiki, Akira Watanabe, Seiya Ueda, Chika Sato and Masahiro Abe

Abstract

[Objective] According to the discharge criteria for patients with tuberculosis by the Ministry of Health, Labour and Welfare, the shortest period to hospital discharge is presumed, from the bacteriological point of view, to be when patients have had 3 consecutive negative sputum acid-fast bacillus smear results. We examined the condition of cultures with consecutive negative sputum smears for acid-fast bacilli after the start of treatment. [Subjects and Method] We conducted a retrospective survey of cases with a favorable clinical course excluding mortalities among active pulmonary tuberculosis cases with positive sputum smears and cultures on admission. We examined the culture results when sputum acid-fast bacillus smears converted to negative during treatment. [Results] Of 275 patients in whom 2 consecutive sputum smears were negative, 251 (91%) were also culture-negative thereafter, but 19 of the remaining 24 culture-positive patients converted to negative in the next examination. Bacillary amount was also small at 20 colonies or less in 21 of these 24 patients. These culture-positive patients subsequently had favorable courses. Of 233 patients in whom 3 consecutive sputum smears were negative, 228 (98%) were also culture-negative thereafter. [Conclusion] In many cases with two consecutive negative smears showing clinical improvement, negative cultures were noted. In almost all cases with three consecutive negative sputum smears, negative cultures were noted.