

抗酸菌塗抹検査は3回必要か？

Yield of Two Consecutive Sputum Specimens
for the Effective Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067678>

独立行政法人国立病院機構 東京医療センター

総合内科 レジデント 林 智史

監修者 森 伸晃、山田 康博

症例提示

【患者】 80歳代 男性

【主訴】 湿性咳嗽

【現病歴】 受診する3日前から湿性咳嗽、発熱を認め、解熱薬を服用していた。呼吸困難を認めたため救急要請し、当院に救急搬送された。

【既往歴】 認知症

【家族歴、内服薬、アレルギー歴】 特記事項なし

身体所見

【バイタルサイン】

血圧123/70 mmHg, 心拍数102回, 呼吸数23回
体温38.0°C、SpO₂ 90%(RA)

頭頸部：眼瞼結膜蒼白なし、頸静脈怒張なし

胸部：心音整 心雑音なし

呼吸音 両肺野coarse crackles聴取、喘鳴聴取せず

腹部：平坦軟、圧痛なし

四肢：末梢冷感なし、浮腫なし

【検査】

WBC 15200/ μ l, Hb 12.1 g/dl, Plt 15.5万/ μ l,

AST 23 U/l, ALT 11 U/l, BUN 24 mg/dl, Cr 0.76 mg/dl

CRP 9.8 mg/dl

尿中肺炎球菌抗原陰性

胸部X線にて両側肺野に散在する浸潤影を認める

入院時

結核が否定できないため、個室隔離とし、喀痰の抗酸菌塗抹検査を3日間行う方針とした。



入院経過

抗酸菌塗抹検査はすべて陰性であった。
しかし以下について各部門から指摘された

- 個室に隔離される患者の不満
- 患者のADLの低下
- ケアが最低限しかできない
- 個室の占有問題

臨床的疑問

- 喀痰検査を3日間行う根拠は？
- 喀痰検査を3日間よりも短縮できないのか？

EBM実践の5STEPs

- STEP₁ 問題の定式化
- STEP₂ 論文の検索
- STEP₃ 論文の批判的吟味
- STEP₄ 情報の患者への適用
- STEP₅ 1～4のSTEPの見直し

STEP1 問題の定式化

- Patient: 結核疑い患者
- Intervention: 1日もしくは2日間の喀痰検査
- Comparison: 3日間連続で喀痰検査
- Outcome: 結核診断率

STEP2 論文の検索 二次文献

- **UpToDate®**

8-24時間間隔で3回採取する。そのうち1回は早朝痰を採取する。

American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR-11):1.

- **Mandell (Principles and Practice of Infectious Diseases)**

塗抹検査の感度は約60%、2度行くと約10%、3度行くと約2%上昇する。

Lancet Infect Dis. 2013 Feb;13(2):147-54.

- **結核診療ガイドライン 改訂第3版**

3日間の喀痰を採取して塗抹および培養検査を行う。

Int J Tuberc Lung Dis. 2001 Sep;5(9):855-60.

- **非結核性抗酸菌症 診療マニュアル**

基本的に3回（毎日1回、連続3回）細菌学検査を行う。

Int J Tuberc Lung Dis. 2000 Mar;4(3):246-51. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 Mar;6(3):222-30.

STEP2 論文の検索

一次文献

- PubMedを用いて検索
- "Tuberculosis/diagnosis"[Mesh]

AND sputum specimens, AND acid-fast bacilli, AND consecutive

20件Hitし、その中から今回の論文を選択した。

論文



Yield of Two Consecutive Sputum Specimens for the Effective Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis

Islam MR, Khatun R, Uddin MK, Khan MS, Rahman MT, Ahmed T, Banu S.

PLoS One. 2013 Jul 2;8(7):e67678

論文のPICO

- Patient: 3週間以上咳嗽が続く結核疑い患者
- Intervention: 抗酸菌塗抹、培養検査を2日間施行
- Comparison: 抗酸菌塗抹、培養検査を3日間施行
- Outcome: 結核診断率

Introduction

- 世界では毎年140万人が結核で命を落としてる。
- 臨床現場では結核疑い患者に対して隔離処置を行い、3日間の喀痰検査が行われている。しかしその根拠は乏しい。
- 3日間行う喀痰検査は2日間の検査と感度がほぼ変わらないと言われている。
Mase SR et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 May;11(5):485-95. Review.
- 結核高蔓延国のバングラディッシュからの報告は有用であると考える。

Methods

- 【場所】 バングラディッシュ Dhaka Central Jail
- 【期間】 2005年10月から2007年9月
- 【参加基準】 3週間以上咳嗽をしている囚人
- 【除外基準】 同意を得られなかった囚人
- 【痰の採取】 喀痰は面談日（SPOT）と翌日と翌々日の早朝痰を採取した
- 【検査】 抗酸菌の塗抹はZiehl-Neelsen染色
培養はLöwenstein-Jensen 培地※を用いた
- 【診断】 結核の診断は塗抹で2回陽性もしくは1回の培養陽性とした
結核菌はPCRで確認した

※Löwenstein-Jensen 培地：卵培地の一種、岡・片倉培地や小川培地の原型

Statistics

- SPSS 17.0 を使用
- 診断結果の比較はMcNemar test を用いた
- すべてのデータのP値は両側検定

患者背景

characteristics	Sub categories	No. of patients(n=413)	%
Sex	Male	408	98.8
	Female	5	1.2
Place of residence	Rural	103	24.9
	Urban	310	75.1
Age(y)	10-20	28	6.8
	21-30	221	53.5
	31-40	109	26.4
	More than 40	55	13.3
Occupation	Self-employed	101	24.6
	Business	144	35.0
	Service	123	29.9
	Unemployed	39	9.5
	Housewife	4	1.0
Smoking	Yes	354	85.7
	No	59	14.3
INH prophylaxis		0	0
HIV status		Not tested	

413人、ほとんど男性

年齢が若い

HIV検査未

Results①

2日目までに98%が塗抹陽性となる

初回 (SPOT)

89% (297/334例)

2日目早朝痰

9% (30/334例)

3日目早朝痰

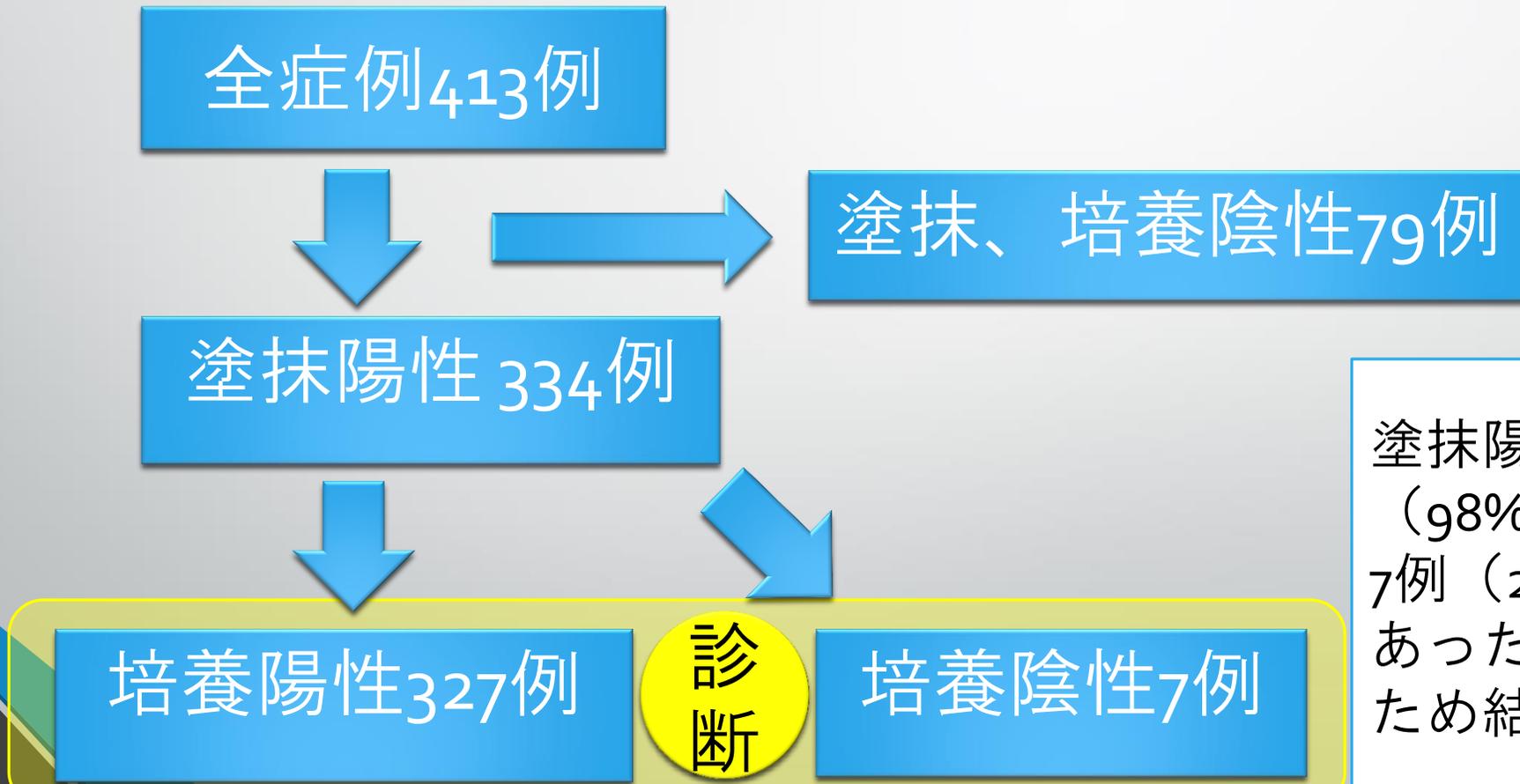
2% (7/334例)

塗抹を繰り返すことでどれほど塗抹陽性率が上昇するかを検討した結果。塗抹陽性全体の89%が初日に検出される。2日目の検査で9%、3日目の検査では2%の上昇であった。

全塗抹陽性数334/413例

Results②

413例中334例を結核と診断
98%が培養陽性、2%が塗抹陽性2回で診断



塗抹陽性334例中327例（98%）が培養陽性。7例（2%）は培養陰性であったが2回塗抹陽性のため結核と診断。

Results③

SPOTよりも早朝痰の方が塗抹陽性率が高い
2日目と3日目の早朝痰の塗抹陽性率を比較しても差はない

初回 (SPOT)

72% (297/413例)

2日目早朝痰

75% (311/413例)

3日目早朝痰

76% (314/413例)

*P=0.01

*

*

早朝痰の
方が検出
率が高い

- Resultsより

- 2日目までに98%が塗抹陽性となる。
- SPOTよりも早朝痰の方が塗抹陽性率が高いが、2日目と3日目の早朝痰を比較しても差がない



3日目の塗抹検査の意義はそれほど大きくはない

この論文のConclusion

結核高蔓延国では結核の診断のためには**2日間**（**SPOT**と**早朝痰**）の検査で十分である。

STEP₃ 論文の批判的吟味

論文のPICOを検証する。

- P：患者のエントリー基準はどうか。

Inclusion criteriaについて

- ・ 3週間以上の咳嗽患者のみしか設定していない。
- ・ 検査前確率に關与するHIV感染については調べられていない。
- ・ 刑務所で試験が行われ、結核が蔓延しやすい環境である。
- ・ 症例の半数は20代で若い。

Exclusion criteriaについて

- ・ 同意を得られない患者のみしか設定していない。

→ シンプルな基準だが、環境が極めて特殊である。

STEP3 論文の批判的吟味

論文のPICOを検証する。

- I, C : 介入、比較対象はどうか。

方法、評価方法について

- ・ 3日間喀痰抗酸菌塗抹検査を行う。
- ・ 染色はZiehl-Neelsen 法、培養は Löwenstein-Jensen培地を用いている。また最終的にはPCRで結核菌が同定されている。

➡ 検査、診断方法は一般的な方法である。

- O : 結果の設定はどうか。

- ・ 結核菌の診断

➡ 明確である。

STEP₃ 論文の批判的吟味

- 研究の診断法はすべての患者に行われているのか。
➡ 全員に行われている。
- 結果と最終診断は別々の施設か。
➡ 同一の研究所で行われているが、診断方法は明確である。

STEP4 情報の患者への適用

日本での疫学

- 日本の結核罹患率は2013年に16.1（人口十萬対）で、結核中蔓延国である。欧米の先進国の4倍以上（米国は3.0）である。
- 2013年の発生患者の71%が60歳以上である。

本研究地域の罹患率

- バングラディッシュの結核罹患率は2013年に224（人口十萬対）で結核高蔓延国である。
- Dhaka Central Jailには多くの囚人がおり、2227（人口十萬対）の驚異的な罹患率となっている。

STEP4 情報の患者への適用

Table 1 Characteristics of sputum specimens.

	Smear-negative <i>n</i> (%)	1+ <i>n</i> (%)	2+ <i>n</i> (%)	3+ <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)
Early-morning sputum (5 am–6 am)	44 (64)	15 (22)	3 (4)	7 (10)	69 (100)
Sputum after 6 am and before 12 pm	49 (69)	15 (21)	5 (7)	2 (3)	71 (100)
Sputum after 12 pm	72 (75)	17 (18)	4 (4)	3 (3)	96 (100)
Total	165 (70)	47 (20)	12 (5)	12 (5)	236 (100)

2015年に日本から、早朝痰と日中の痰の陽性率は変わらないとの報告もある。

STEP4 情報の患者への適用

- 日本は結核中蔓延国で、患者は日本人高齢男性である。
- 検査法や診断法は標準的である。
- 罹患率が高い環境での試験であったが、それよりも罹患率の低い日本で行っても3日目の検査の診断への寄与はより少ない可能性がある。
- しかし、偽陰性に関するその後の社会的なインパクトは国によって違う



症例ごとの予想される検査前確率から2日間を考慮しても良いかもしれない

STEP5 1～4のSTEPの見直し

- 問題の定式化はできていたか。
➡ 適切にできていた。
- 論文にたどり着くまでに多大な時間を要していないか。
➡ 適切な時間であった。
- 本症例に適応できる論文であったか。
➡ 高罹患率単一地域での試験であった。同様の環境の日本からの報告も参考にしたい。

まとめ

- 3日間連続して喀痰検査を行う根拠は乏しい。
- 喀痰検査の日数を減らすことが可能かもしれない。