

肺結核の再発診断における胸部 X線写真の限界

^{1,2}伊藤 邦彦

要旨:〔目的〕肺結核治療終了後の再発診断における胸部 X線写真の有用性を検討する。〔対象と方法〕1993～2003年に複十字病院で標準的治療終了後に肺結核の再発で治療を開始した患者の Chart review。〔結果〕分析可能症例中19.5% (8/41)では再発時に胸部 X線写真の悪化が見られず、その半数ではかえって改善が見られた。分析可能再発例全体での胸部 X線写真の感度は80%程度で、この感度は喀痰塗抹陽性を伴う再発においても不変であった。また有症状の再発と無症状の再発での胸部 X線写真の感度は、前者92.3%、後者60.0%であり有意に後者で低かった。〔考察と結論〕再発早期診断の手段として胸部 X線写真の感度はそれほど高くはなく、胸部 X線写真所見にかかわらず菌検査の施行が重要である。特に無症状時の再発診断においては胸部 X線写真撮影の有用性はかなり制限される。今後治療終了後の定期的経過観察の方法ないしその必要性について再考が必要である。
キーワード: 再発, 胸部 X線写真, 有症状受診, 喀痰検査, 肺結核

1. 背景と目的

結核治療終了後の管理健診について、厚生科学審議会感染症分科会結核部会の報告書¹⁾は「〔初回治療で薬剤耐性なし、標準治療成功〕の患者については、医療機関において適切に経過観察等が行われれば保健所による管理健診の必要性は乏しい」と述べている。しかし日本での治療終了後の経過観察の有効性に関する資料は少なく²⁾、「医療機関における適切な経過観察」の方法についてもあまり議論されてこなかった。現在の日本における管理健診時ないし治療終了後経過観察受診時には、まず胸部 X線写真(以下では胸部単純 X線の正面写真に限定する)撮影を行い必要に応じて抗酸菌検査を追加するような、胸部 X線写真を主軸とした方式が多いと推測される。しかし再発診断そのものにおける胸部 X線写真の有用性は自明のものとされ、ほとんど検討は行われていない。

以下では標準的化学療法終了後の再発患者での再発診断時の状況(症状の有無/胸部 X線写真所見/菌検査所見)を後ろ向きに検討する。これにより再発診断における胸部 X線写真の有用性を検討することが本稿の主要

目的である。なお以下では胸部 CT写真については検討の対象外とした。

2. 方法

2.1. 方法と対象

著者の属する病院(以下、当院)の外来および入院患者のうち1993年1月より2003年12月までの11年間に、当院で培養陽性肺結核として再発した患者(前回治療時に肺外結核のみであった例は除外する)での再発診断時状況を後ろ向きに検討する。

対象は、標準的な化学療法を自己中断なく終了し、かつ前回治療終了時3年以内に培養陽性の肺結核で再発した症例に限定する。前回治療が「標準的な化学療法」であったと判断する具体的条件を以下に示す。

(1) 前回治療開始時の薬剤耐性に関して;①前回化学療法開始前にイソニコチン酸ヒドラジド(INH)およびリファンピシン(RFP)の両剤に感受性であると判明している例、または②再発時の感受性検査からそう推測されるもの、または③前回菌陰性であった症例。

(2) 前回治療期間に関しては、①前回ピラジナミド(PZA)を初期に2カ月以上使用しているものではINH

¹⁾結核予防会結核研究所研究部, ²⁾結核予防会複十字病院呼吸器科

連絡先: 伊藤邦彦, 結核予防会結核研究所研究部, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ito@jata.or.jp)
(Received 3 Mar. 2005 / Accepted 20 Jun. 2005)

およびRFPを6カ月以上使用している例、または②前回PZAを使用していない菌陽性結核ではINHおよびRFPを9カ月以上使用している(菌陰性結核では6カ月以上)、または③前回PZAが2カ月未満で中止されている例では治療期間の半分以上でINHおよびRFPが使用されており主治医の予定した治療期間を終了している例。

すなわち、以上の(1)および(2)を同時に満たすものを対象とした。

胸部X線写真の判断は以前と比較した結果で、改善/不変/悪化の3通りとする。判断は主治医と著者の意見の一致によって判断する。意見が異なる場合には第3の読影者(当院の経験10年以上の呼吸器内科医)と著者の合議によって最終的な判断を行う。

統計的な有意差はカイ2乗検定(以下 Chi-square test)ないしフィッシャーの直接確率検定(以下 Fisher's exact test)を行い、5%の水準で判断した。

2.2. 定義

再発時: 最初の再排菌(培養陽性を指す)が確認された検体(種類は問わない)の提出日とする。

再発時の胸部X線写真と症状: 最初の再排菌が確認された検体を提出するきっかけとなった、最初の受診時の胸部X線写真および資料に記載されている症状とする。

塗抹陽性再発: 最初の再排菌確認検体が喀痰でかつ塗抹陽性の症例。最初の再排菌検体が喀痰でかつ塗抹陰性の場合であっても、その検体の培養陽性判明までの期間に喀痰塗抹陽性となった例も「塗抹陽性再発」とする。

塗抹陰性再発: 塗抹陽性再発以外の症例。

有症状/有症状受診: 新たな症状の出現が見られた場合、もしくは治療終了時より慢性的に存在した症状(咳痰等)の増悪が認められた場合を「有症状」とする。「有症状」が資料に記載されている受診を「有症状受診」とする。予定された定期的経過観察受診時に有症状となっていたと推測される例もあり、「有症状受診」にはこうした定期的経過観察の受診も含んでいる。

無症状/無症状受診: 新たな症状出現の記載がなく、治療終了時より慢性的に症状が存在する場合であってもその増悪の記載がない場合を「無症状」とする。受診時「無症状」であった受診を「無症状受診」とする。よって治療終了後より慢性的な咳痰が存在する例であってもそれらの増悪が記載されていなければすべて「無症状」とする。無症状受診はすべて定期的経過観察によるものと思われる。定期的経過観察の場合当院でのその間隔は主治医により様々だが、治療終了後3, 6, 12カ月、その後1年に1回の受診が多数であった。期間は2~3年が多い。

3. 結果

3.1. 分析対象と属性

入院記録および外来記録を総合した結果、対象期間中培養陽性の再発肺結核として342回の再発エピソード(334患者)が見出された。

342エピソード中、病歴不詳ないし資料不備等で再発であることの確認が不確実: 35エピソード、肺非結核性抗酸菌症合併中の再発: 4エピソード、前治療期間2週間以下: 2エピソード、断続的慢性肺菌例の再排菌: 2エピソード、慢性膿胸に合併した肺結核再発: 8エピソード、前回多剤耐性で肺手術歴のあるもの: 2エピソード、前回治療終了から3年以上以降の再発: 167エピソード、前回自己中断の記載されているもの: 50エピソード、前回INHおよび/またはRFPに耐性が確認されている例: 1エピソード、前回菌陽性で薬剤耐性不明だが再発時にINHおよび/またはRFPに耐性を示すもの: 4エピソード、3年間断続的に治療を行っていたもの: 1エピソード、を順に除外し66例(66エピソード/66患者)が残った。

これら66例の前回治療歴の検討では、前治療内容が不明瞭で十分な治療を行ったかどうかの判断が不確実なものが8例、INHおよびRFP併用投与の期間が2.1.項に記載した基準に照らして短かった15例をさらに除外して最終的に43例を分析対象とした。このうちで臨床的に再排菌が培養検査での偽陽性によると思われる例はなかった。

これら分析可能対象43例の性年齢分布をTable 1に示す。糖尿病合併患者は12人(27.9%)であった。

耐性については、前回治療時主要4剤(INH, RFP, ストレプトマイシン(SM), エタンブトール(EB))に感受性が31例(これらは全例再発時主要4剤感受性)、前回菌陽性で耐性不明だが再発時INHとRFPに感受性が2例(1例のみ再発時SM単独耐性)、前回SM単独耐性

Table 1 Age and sex of recurrent cases available for analysis

Age at recurrence	Male	Female	Total
<20	0	0	0
20-<30	4	3	7
30-<40	3	0	3
40-<50	7	1	8
50-<60	11	1	12
60-<70	7	1	8
70-<80	2	1	3
80-	2	0	2
Total	36	7	43

が5例(再発時2例がINHに獲得耐性), 前回菌陰性が5例(再発時3例は主要4剤感受性, 1例はINH耐性, 1例はINHとRFPに耐性)であった。

分析対象となった再発患者の治療終了以降の受診時検査では, 有症状受診であれ無症状受診であれ全例で毎回胸部X線写真が撮影されていた(腹痛等胸部に関連しない症状での受診を除く)。また胸部X線写真悪化時や再発を疑い得る有症状時の受診では全例で, その当日から7日以内に最低1回の検痰が行われていた。当院においては, 検痰は定期的経過観察時受診のルーティン検査であり, 痰喀出困難な患者でも入院時と同様の深呼吸等の指導³⁾によって検痰を促し, やむを得ない場合には唾液様検体でも容認するのを通例としていた。場合により主治医の判断によってネブライザーによる喀痰誘発を行っている例も見られた。検痰の回数はさまざまであったが, 胸部X線写真の悪化を伴うものでは3回の検痰が多く, 有症状であっても胸部X線写真の悪化を伴わないものでは1回のみ検痰がほとんどであった。

3.2. 再発時の排菌状況

24例は最初の培養陽性検体が喀痰でかつ塗抹陽性であった。他の14例は最初の培養陽性検体が喀痰で塗抹陰性であったが, このうち3例は培養陽性判明以前の検痰で塗抹陽性が確認されている。これら計38例のうち2例を除き最初の培養陽性喀痰提出と同じ日に胸部X線写真が撮影されており, 他の2例では最初の培養陽性検体提出前7日以内に胸部X線写真が撮影されていた。

この他に, 最初の培養陽性検体が気管支鏡検体であったものが4例, 胃液検体であったものが1例であった。いずれもそれ以前に検痰が最低1回はなされており, すべて塗抹培養陰性であった。気管支鏡や胃液検査のきっかけとなった受診から, 最初に培養陽性となった検体の提出日(気管支鏡ないし胃液検査の日)までは全例で4週間以内であった。

以上, 塗抹陽性再発は27例(62.8%), 塗抹陰性再発は16例(37.2%)となった。

最初の培養陽性検体が喀痰で塗抹陽性の再発24例中6例(25.0%)は, 当該喀痰塗抹陽性判明時, 胸部X線写真を主な根拠として主治医により死菌と判断されていた。

3.3. 再発時期

前回治療終了から再発までの期間は月単位で評価した。前回治療終了から再発日までの実際の日数を計算しこれを30で割った値を再発までの期間(月)とした。治療終了時期の年と月のみが判っている1例では再発時との月数差のみで判断した。

結果を塗抹陰性再発と塗抹陽性再発に分けてFig.に示す。治療終了後1年以内に67.4%(29/43)が再発しており, その後は散発的に再発する傾向にあった。3カ月以内の早期再発も14.0%(6/43)と少なくない。また塗抹陽性再発は塗抹陰性再発よりも早期に起こる傾向が認められた。3カ月以内に再発した6例中4例は糖尿病合併例であったが, このうち3例はPZAを含んだ標準治療を6カ月で終了していた(糖尿病合併再発例全体では12例中6例が6カ月で終了)。

3.4. 再発時の症状

再発時の有症状率と症状をTable 2に示す。

全再発例の37.2%(16/43)は, 無症状の再発であった。この数字は塗抹陽性再発で18.5%(5/27), 塗抹陰性再発で68.8%(11/16)であり後者で有意に高い($P=0.0006$ /Chi-square test)。

有症状の再発の診断における臨床症状は, 咳痰/発熱/血痰/咯血が多く, 96.3%(26/27)がこれらの症状のうちどれかを有していた。

3.5. 再発時の胸部X線写真

43例中1例は比較対象の胸部X線写真が入手不可, 他の1例は既存病変(肺気腫および肺炎痕)により比較読

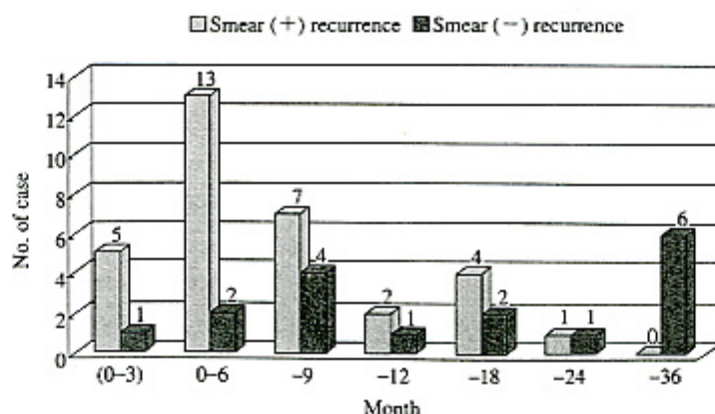


Fig. Time to recurrence after completion of previous chemotherapy

Table 2 Clinical symptoms at recurrence

	Total	Smear (+) recurrence	Smear (-) recurrence
Symptom (-)	16	5	11
Symptom (+)	27	22	5
Total	43	27	16
(1) Cough/sputum	20	18	2
(2) Fever up	10	8	2
(3) Hemoptum/hemoptysis	6	5	1
(4) Body weight loss	3	3	0
(5) Appetite loss	3	3	0
(6) Chest pain	1	0	1
(1) and/or (2)	24	20	4
(1) and/or (2) and/or (3)	26	21	5

Table 3 Sensitivity of chest X-ray investigation according to symptoms and smear status

	Smear (+) recurrence	Smear (-) recurrence	Total
Recurrence with new symptom or exacerbation of pre-existing symptom	90.5% (19/21) No change: 1 Improve: 1	100% (5/5) No change: 0 Improve: 0	92.3% (24/26) No change: 1 Improve: 1
Recurrence without new symptom or exacerbation of pre-existing symptom	25.0% (1/4) No change: 1 Improve: 2	72.7% (8/11) No change: 2 Improve: 1	60.0% (9/15) No change: 3 Improve: 3
Total	80.0% (20/25) No change: 2 Improve: 3	81.3% (13/16) No change: 2 Improve: 1	80.5% (33/41) No change: 4 Improve: 4

影が困難 (いずれも塗抹陽性再発で有症状1例, 無症状1例) で, 残り41例が分析可能であった。

再発時の有症状/無症状別, および塗抹陽性/塗抹陰性再発別に分けて, 再発時胸部X線写真所見の悪化が見られた頻度を Table 3 に示す (同時に改善および変化なしの例数を付す)。第3の読影者が必要とされたのは3例でいずれも「主治医判断: 変化無し, 著者判断: 悪化」の判断であった。最終的に3例とも悪化と判断された。

分析可能全再発例のうち胸部X線写真の悪化が観察されたのは80.5% (33/41) で, 胸部X線写真の悪化が見られない再発のうちの半数 (4/8) では, 胸部X線写真所見の改善 (悪化病変は指摘できず, 改善した病変のみが指摘可能) が観察された。

有症状の再発全体で胸部X線写真所見の悪化が観察されたのは92.3% (24/26), 無症状の再発全体では60.0% (9/15) で有意差をもって有症状再発のほうが胸部X線写真の悪化を伴う率が高かった ($P=0.02$ /Fisher's exact test)。

塗抹陽性再発全体で再発時に胸部X線写真の悪化が観察される頻度は80.0% (20/25), 塗抹陰性再発全体では81.3% (13/16) でほぼ同様であった ($P=0.92$ /Chi-square test)。これを再発時で有症状/無症状のサブグループ別でみた場合, 有症状再発では塗抹陽性再発で90.5% (19/21)

に対して塗抹陰性再発100% (5/5) とほぼ同様 ($P=0.72$ /Fisher's exact test), 無症状再発では塗抹陽性再発25.0% (1/4) に対して塗抹陰性再発72.7% (8/11) であったが統計的有意差はなかった ($P=0.16$ /Fisher's exact test)。すなわち, 有症状か無症状かにかかわらず, 胸部X線写真の感度は塗抹陽性再発と塗抹陰性再発の間で有意差はなかった。

胸部X線写真所見の悪化が観察された33例中, 4例は最初主治医によって悪化の原因をアスペルギルス症と判断されていた。他の3例は主治医によって「変化無し」と判断された微かな悪化のみであった (上述)。よって21.2% (7/33) では胸部X線写真の悪化があってもその正確な判断は困難であったことになる。

4. 考察

4.1. 本調査の限界

本調査では背景因子をそろえるため, できるだけ標準治療終了後の再発を対象を絞った。このことにより分析可能対象は43例と少なくなり統計的パワーを減じることになった。加えて後ろ向き研究であることの限界も明らかである。また分析は再排菌時の状況のみを対象としており, 診断過程そのものを対象としたものではない。それでも治療終了後経過観察のあり方について考える際

の有用なデータを提供しえたものとする。

4.2. 再発診断における胸部X線写真の限界

個々の症例において、胸部X線写真は再発診断においてそれほど信頼性の高い検査ではないことは本調査の結果から明らかと思われる。

胸部X線写真の再発診断における感度は80%程度とそれほど高くなかった。塗抹陽性再発例であっても、症状の有無にかかわらずこの感度は同程度と推論される。また再発時に胸部X線写真の悪化がない例や逆に改善を示す例がそれぞれ10%程度の再発例に見られたことは注意を要する。

有症状の再発では、塗抹陽性再発/塗抹陰性再発のいずれのカテゴリーでも胸部X線写真の悪化が90%以上の例で認められた。すなわち、有症状の再発では胸部X線写真の感度は若干上昇するものと推論される。しかし逆に言えば有症状受診であってすら10%程度の再発は胸部X線写真のみによる検査では見逃されてしまうことになる。無症状の再発における胸部X線写真の感度は各カテゴリーで25.0および72.7% (Table 3) で、無症状の再発全体で見ると有症状の再発に比して有意に低い。

以上のデータからは、治療終了後の受診時において胸部X線写真の所見から菌検査の必要性を判断することはそれほど妥当な方針ではないものと結論される。特に、定期的経過観察のような無症状時の受診ではこの傾向がさらに強くなる。

また、たとえ胸部X線写真の悪化があったとしても20%程度の症例ではその正確な判断は困難である(3.5項)。

逆に胸部X線写真の悪化があり喀痰塗抹陽性所見や症状を伴っても必ずしも真の再発とは限らないことは、著者が以前報告したとおりである⁹⁾。すなわち再発診断において胸部X線写真は特異度においてもそれほど信頼性があるわけではないようである。

また、胸部X線写真は治療終了後の喀痰塗抹陽性が死菌を意味するかどうかの判断材料としてもそれほど信頼性があるわけではない(3.2項)。

本稿のデータは、再発診断における胸部X線写真のさまざまな限界を示唆しており、胸部X線写真所見(改善/不変/悪化)にかかわらず再発診断時ないし定期的経過観察時における可及的な抗酸菌検査の必要性を強調するものであると解釈される。

4.3. 定期的経過観察の有用性

無症状であっても結核治療終了後に定期的な経過観察を行う必要性については近年日本でも議論のあるところである⁹⁾。

本稿の分析対象となった再発者のほとんどは、治療終了後定期的経過観察の対象となっていたと思われるが、

それにもかかわらず全体の62.8%は喀痰塗抹陽性再発であった(3.3項)。これはたとえば2003年の日本での全菌陽性肺結核患者中喀痰塗抹陽性者の比率(68.4%)とあまり変わらない⁹⁾。治療終了後の無症状時定期的経過観察が再発早期発見に寄与するとしても、再発時の排菌量の観点からは、その寄与はそれほど大きなものではないことが推測される。

無症状時に胸部X線写真の悪化が観察された再発例9例(塗抹陽性再発1例、塗抹陰性再発8例)中、3例は気管支鏡で、1例は胃液で初めて診断がなされており、症状に先行した胸部X線写真の悪化を早期発見しても多くの例で診断は困難であることがうかがわれる。このことは再発の過剰診断につながる危険性も示唆している⁹⁾。

また症状の有無にかかわらず行う定期的経過観察は場合によって有症状受診を抑制する可能性も考慮される。実際に「咳や痰が悪化したがいずれ前の胸部X線写真で大丈夫といわれたので様子を見ていた」、「症状は前からあったが診察の予約の日まで我慢していた」という再発患者の発言が記載されていた例が散見された。

有症状受診以外の定期的経過観察の必要性/有用性については、これによって実際に得られる早期発見の程度、過剰検査や過剰診断の影響等を考慮する必要がある、再発診断過程を直接調査しているわけではない本稿からの厳密な議論は困難である。しかし、無症状時定期的経過観察の多くが現状のように胸部X線写真を主軸として行われるのであれば、本調査で確認された再発診断における胸部X線写真の限界とあいまって、これまで漠然と期待されてきたほどの高い有用性は期待できないように思われる。今後は医療機関においても、治療終了後の定期的経過観察の方法ないしその必要性について再考が必要である。

文 献

- 1) 厚生科学審議会感染症分科会結核部会報告。結核対策の包括的見直しに関する提言(2002年3月20日)。
- 2) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課：結核治療終了後の再発状況に関する実態調査成績報告。資料と展望。1991; 10: 25-30の管理検診の記事。
- 3) Garay SM: Pulmonary Tuberculosis. In: Tuberculosis, 1st ed, Garay S and Rom W ed., Little Brown, New York, 1996, 373-412.
- 4) 伊藤邦彦：壊死物質の排出による塗抹陽性偽再発。結核。2004; 79: 449-451.
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課監修：「結核の統計2004」。結核予防会、2004。
- 6) 大森正子：「統計から考える結核問題1999」。結核予防会、2000, 32-35。

LIMITS OF CHEST X-RAY INVESTIGATION IN THE DIAGNOSIS OF RECURRENT PULMONARY TUBERCULOSIS

^{1,2}Kunihiko ITO

Abstract [Purpose] To investigate the usefulness of chest X-ray investigation for early diagnosis of recurrent pulmonary tuberculosis.

[Object] Patients who start re-treatment at Fukujuji Hospital from 1993 to 2003 due to the recurrence of lung tuberculosis after the completion of standard chemotherapy.

[Method] Chart review.

[Result] Deterioration of chest X-ray was not observed in 19.5% (8/41) of recurrent pulmonary tuberculosis, and in 4 cases even improvement of chest X-ray finding was observed. Sensitivity of chest X-ray in all recurrent cases was around 80%, and this figure did not increase in smear positive recurrent cases. Sensitivity of chest X-ray for symptomatic recurrent cases was 92.3%, and that for non-symptomatic recurrent cases 60.0%, which is significantly lower than that for symptomatic cases.

[Conclusion] Sensitivity of chest X-ray for early diagnosis of recurrent pulmonary tuberculosis is not very high, and bac-

teriological examinations are more important irrespective of chest X-ray finding. Especially in non-symptomatic recurrent cases, usefulness of chest X-ray is considerably limited. Method and necessity of regular follow-up in non-symptomatic persons after successful tuberculosis chemotherapy should be re-considered.

Key words: Recurrence, Chest X-ray, Passive case finding, Sputum examination, Pulmonary tuberculosis

¹Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Kunihiko Ito, Department of Research, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: ito@jata.or.jp)