

原 著

診断後1年以内に死亡した肺結核症例の臨床的検討

大瀬 寛高**・斉藤 武文・渡辺 定友
平野 国美・上遠野 賢之助・根本 悦夫
深井 志摩夫・柳 内 登

国立療養所晴嵐荘病院
(現・茨城県立医療大学**)

中山 美香・遠藤 健夫
石井 幸雄・長谷川 鎮雄

筑波大学臨床医学系呼吸器内科

受付 平成9年2月18日

受理 平成9年6月10日

CLINICAL EVALUATION ON CAUSES OF DEATH IN PATIENTS
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WHO DIED WITHIN ONE YEAR
AFTER DIAGNOSING AS TB

Hiroataka OHSE*, Takefumi SAITO, Sadatomo WATANABE,
Kuniyoshi HIRANO, Kennosuke KADONO, Etsuo NEMOTO,
Shimao FUKAI, Noboru YANAI,
Mika NAKAYAMA, Takeo ENDO,
Yukio ISHII and Shizuo HASEGAWA

(Received 18 February 1997/Accepted 10 June 1997)

We evaluated the cause of death in patients with pulmonary tuberculosis who died within one year after diagnosing as tuberculosis. Of 325 bacillary patients during the past seven years, 43 (13.2%) died within one year.

Twenty-three patients (53.5%) died directly of tuberculosis. In this group, 13 patients died in emaciation state. Most of them were aged and under a poor nutritional condition. Some patients died in spite of improvement of tuberculosis. The fact indicates the need to detect tuberculosis as early as possible in elderly persons, and treatment should be initiated immediately. Eight patients died of respiratory failure and their chest X-ray film showed wide-spread tuberculosis. Seven of the patients died in spite of initiating treatment within one month after the onset of symptoms. This fact suggests the importance of regular check up by chest X-ray to detect tuberculosis early. Two patients died

* From the National Seiranso Hospital, 825 Terunuma, Tokai-mura, Ibaraki 319-11 Japan.

of massive hemoptysis. They had an episode of bloody sputum and the laboratory examination showed anemia.

On the other hand, 20 patients died due to coexisting diseases unrelated to tuberculosis. Ten patients died of malignant diseases and most of them were lung cancer. Two patients died of hepatic failure possibly caused by the adverse reaction of TB chemotherapy. The interval between the onset of the treatment and death was less than a month, and the fact suggests the need to observe carefully for adverse reactions especially in the early stage of treatment.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Cause of death, Coexisting disease, Malignant disease, Adverse reaction

キーワーズ : 肺結核, 死因, 合併疾患, 悪性疾患, 副作用

はじめに

肺結核に対する標準的短期化学療法は, 合併症のない症例のほとんどすべてを治癒せしめるが, 一部の症例は不幸な転帰をとることがある。その理由として, 最近の結核症例が以前に比べ日和見宿主に偏って発症する傾向にあることや, 高齢者の発病が多いため結核以外の疾患の合併, さらに疾患以外の要素も関与している可能性が考えられる。

今回われわれは, 診断後早期に死亡する肺結核症例の最近の傾向を明らかにするために臨床的検討を行った。

対象と方法

平成元年から7年までの間に当院で経験した菌陽性の肺結核症例325例のうち, 肺結核と診断してから1年以内に死亡した43例を対象とし, 死因および死因別の背景因子の検討を行った。43例の内訳は男性36例, 女性7例で平均年齢は72.9±9歳であった。

死因は肺結核に伴う衰弱死, 呼吸不全死, 咯血死の3つを結核死と定義し, それ以外の原因での死亡を癌死, 他病死, 薬剤による副作用死に分類した。さらに原因不明死を設け, 43例をいずれかの項目に分類した。

また, 死因別に年齢, 性, 死亡までの期間, 胸部X線所見, 血液検査所見について比較検討した。

成 績

表1に死因の内訳を示す。

衰弱死は結核死の中で13例と最も多くを占めた。衰弱死の定義は結核に起因して全身状態が悪化し肺癌のPerformance Status (PS) 3ないし4の状態に陥っており, 治療後もPSに改善がみられず死亡した場合とし, 明らかな呼吸不全があつて死亡した症例は呼吸不全死に分類した。

呼吸不全死は8例認められたが, いずれも酸素投与や人工呼吸管理を必要とした症例で重症結核が多かった。8例とも結核罹患前には明らかな肺機能低下は認められなかった。

以上に咯血死2例を加えた23例を結核死とした。

結核死以外では癌死が10例と最も多く7例が肺癌合併で, 他に膵臓癌2例, 食道癌1例の合併が認められた。肺癌合併7例中, 肺癌と肺結核がほぼ同時(両者が1カ月以内)に診断されたものが5例, 肺癌先行が2例であった。

他病死は, 基礎疾患に関連した心不全死2例, 不整脈死1例, 喘息死1例が認められた。

薬剤の副作用死は3例認められ, 抗結核薬によると思

表1 死亡結核患者の死因別内訳

結核死	23例 (53.5%)
衰弱死	13例
呼吸不全死	8例
咯血死	2例
非結核死	20例 (46.5%)
癌死	10例
肺癌	7例
膵臓癌	2例
食道癌	1例
他病死	4例
心不全	2例
不整脈	1例
喘息	1例
薬剤による副作用死	3例
抗結核薬	2例
抗生剤	1例
原因不明死	3例

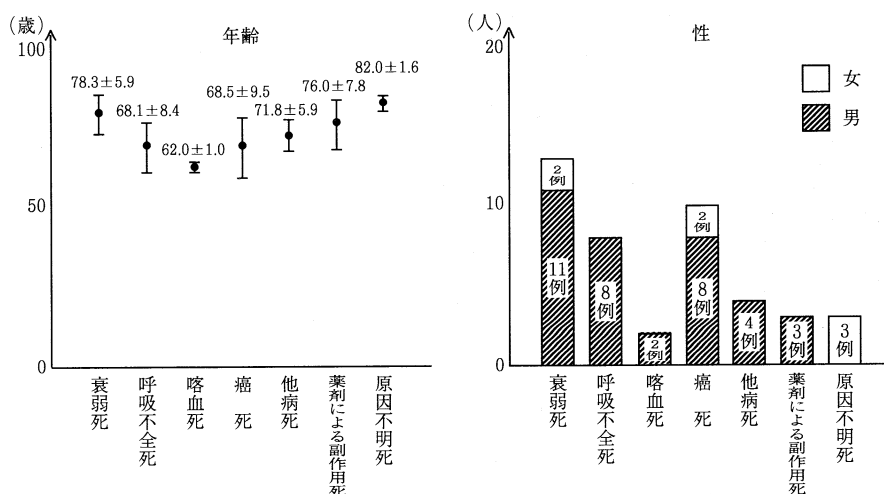


図1 死因別の年齢, 性構成

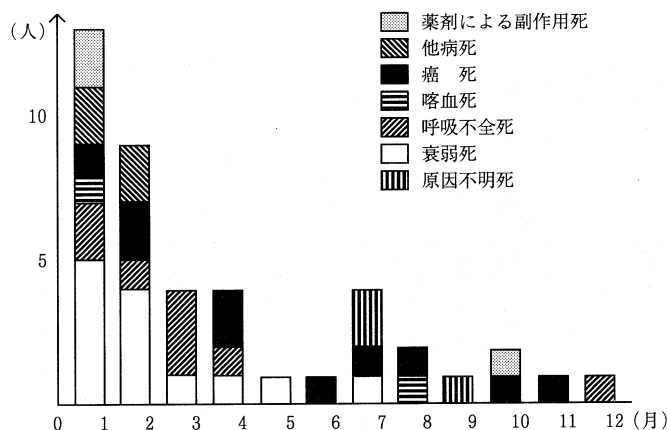


図2 死亡までの期間の比較

われるものが2例, 抗生物質によると思われるものが1例であった。

原因不明死は3例であったが, いずれも結核病巣は治療に反応して改善しており, 非結核死に分類した。

図1に死因別の年齢, 性比を示す。年齢は衰弱死でやや高く, 咯血死, 癌死はやや低い年齢層で認められた。性比は男性が圧倒的に多く, 女性は衰弱死, 癌死で各2例ずつと原因不明死で3例の計7例を認めたのみだった。

図2に, 診断あるいは発症から死亡までの期間を示す。43例中26例(60.5%)が3カ月以内に死亡しており, 特に衰弱死, 呼吸不全死でその傾向が強かった。また, 抗結核薬によると思われる副作用死は2例とも1カ月以内

であった。癌死は観察した1年のどの時期にも平均して認められた。

図3に, 入院時胸部X線所見の結果を示す。病側は多くの症例で両側性で, 特に呼吸不全死, 咯血死では全例両側性であった。病巣は咯血死の2例と呼吸不全死のほとんどが拡がり3で衰弱死も広い傾向にあった。空洞は咯血死の2例と衰弱死, 呼吸不全死の半数以上が有していた。

図4に栄養状態を中心とした入院時血液検査所見を示す。血中のTP, Alb, ChE, T-Chol, Hbは結核死群で低い値を示し, 特に衰弱死でこの傾向が顕著であった。

今回検討した症例43例中, 再治療例は2例のみで他は

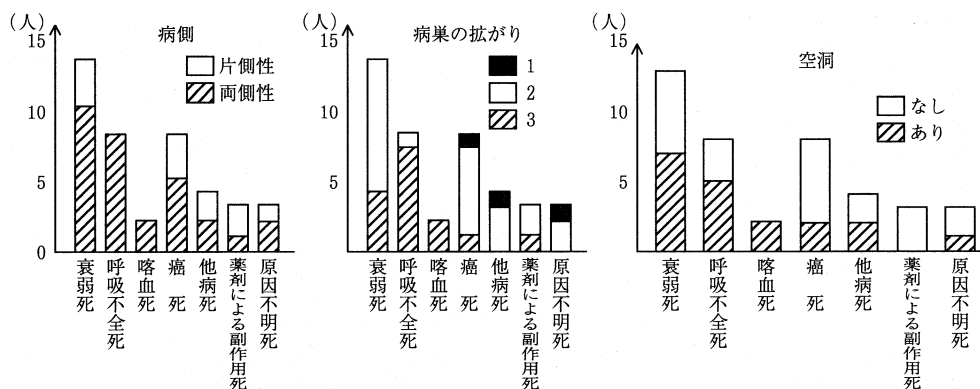


図3 胸部X線所見の比較

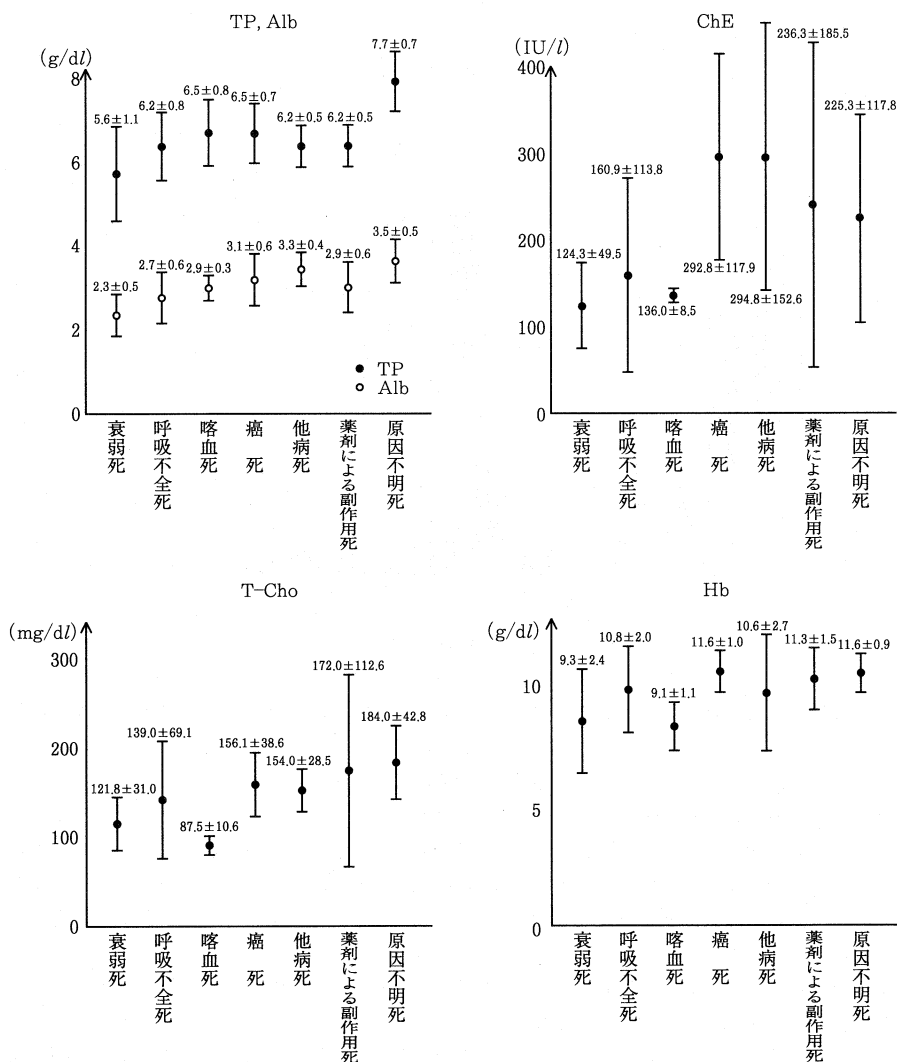


図4 血液検査所見の比較

表2 主要薬剤 (INH, RFP, EB, SM) に対する耐性

耐性あり	5例
INH	3例
（呼吸不全死	1例
喀血死	1例
癌死	1例
INH + SM	2例
（呼吸不全死	1例
喀血死	1例
耐性なし	35例
不明	3例

初回治療であった。主要薬剤に対する耐性を表2に示す。INHに不完全耐性を示したものが3例、INH、SMの両者に不完全耐性を示したものが2例認められ、RFP、EBに耐性を示したものはなかった。このうちINH、SMの両者に不完全耐性を示した2例はいずれも再治療例で1カ月以内に死亡したが、他の3例は最終的に排菌停止が得られており耐性は問題とならなかった。

考 察

標準的短期化学療法の確立、初回標準治療へのPZA併用方式の導入¹⁾、ニューキノロン系の抗菌剤の開発²⁾など結核の治療法は変遷を重ねながら確実に進歩してきている。しかし、結核患者の年齢分布が高齢層に移行し、合併症による死亡が増加していること³⁾⁴⁾などにより、結核による死亡は近年減少度が鈍化してきていることも事実である。さらにHIV感染結核症が本邦でも増加してくると推測されることから、肺結核の疾病および死亡構造は今後大きく変化してくる可能性がある。

今回の検討では、肺結核後遺症などを除いた肺結核症例を対象とし、最近の死亡症例の傾向を明らかにすることを目的とした。そして325例中43例(13.2%)が1年以内の死亡で、結核死が23例(53.5%)を占めるという、どちらも予想外に高い結果が得られた。

伊藤ら⁵⁾は過去10年間の肺結核患者2,333例について検討し、死亡86例(3.7%)で結核死は48例(55.8%)だったと報告しているが、1年以内の死亡で見直すと結核死は37例(55.2%)となる。また、久場ら⁶⁾は、最近5年間の肺結核患者813例について検討し、死亡71例(8.7%)で結核死は22例(31.0%)だったと報告している。結核死22例中21例が1年以内の死亡であり、観察期間が長くなると非結核死が増加すると考えられることから、1年以内の死亡で見直すと結核死が占める割合は上

昇する可能性が高い。

以上のように最近の肺結核症例では、結核死のほとんどが1年以内であることおよび全死亡の50-60%を占めることが特徴的であろう。

結核死の中では衰弱死が13例と最多で、高齢で栄養状態の悪い症例が多かった。本文中には示していないが、症状発現から診断までの期間は肺結核死の中で衰弱死が最も長く 4.0 ± 6.5 カ月で、呼吸不全死(2.2 ± 4.1 カ月)、喀血死(2.3 ± 2.5 カ月)のほぼ2倍の期間を有していた。衰弱死症例の多くは、発見の遅れによる病状の進展に加えて高齢による体力、栄養状態および免疫能の低下に関連し予後不良の結核に至った可能性があるものと考えられる⁷⁾。このうち5例は1カ月以内に死亡したが、他の8例はすべて翌月以降排菌停止を認めており、結核治療に限ると必ずしも問題があったわけではない。すなわち今回衰弱死とした例の多くは当院受診時にはすでに結核治療の成否にかかわらず、救命し得なかった可能性が高い。高齢者の発病が問題となっている昨今、このような症例はさらに増加してくるものと予想され、衰弱死を回避するには体力の回復が期待できるもう少し早い時点での診断、治療が必要と考えられる。

呼吸不全死の8例はいずれも両側広汎性の病巣を呈する症例であったが、明らかにPatient's delayと考えられるのは1例と意外に少なく、他の7例は症状発現後1カ月前後で治療が開始されていた。このうち1例は精神疾患があったこと、およびそれ以外はすべて喫煙者であったことが症状に出にくくしていた可能性がある⁸⁾。6例が3カ月以内の死亡であり、初期悪化の影響も否定できないが、抗結核薬の効果が十分発現される以前に死亡したものと考えられる。自覚症状がでた際には重症結核になっているこのような症例の存在は、胸部X線検査を含めた定期的な検診の重要性を示唆するものである。

喀血死の2例は空洞を有する広汎な病巣を有し、かつ少量の血痰が続いていた。この2例は貧血を呈していたが、繰り返す血痰が貧血の一因であった可能性がある。

結核死以外では、癌死が10例(23.3%)と最も多く、肺癌が7例を占めた。この結果は最近の報告と一致し、結核死亡症例の結核死以外の死因では癌死が最多で約20-25%を占めしかも増加傾向にある⁵⁾⁶⁾。いずれの報告でも合併する悪性疾患は肺癌が最多であり、肺癌あるいは肺結核のいずれかの診断が確定した場合でも注意を要するとともに、悪性疾患では結核に対して予防的治療を含めた対応が必要となる場合があると考えられた。

反省すべきは薬剤の副作用死を3例認めたことである。このうち2例は、抗結核薬が原因と考えられる薬剤性肝障害のため治療後1カ月以内に死亡している。1例はINHかRFPが、他の1例はPZAが原因薬剤と考えら

れた。後者の症例はC型肝炎ウイルス保因者であったため、まずINH, RFP, SMの3者で治療を開始し、肝機能に問題がないことを確認し、3週目よりPZA 1.0g/日を追加したところ急激に高ビリルビン血症を来し死亡した。和田ら⁹⁾は、PZA 1.2g/日程度の使用では肝機能障害が問題となることは少ないと報告しているが、C型肝炎ウイルス保因者がPZAによる肝障害の危険因子であるか否かは今後検討されるべき課題である。本例はGOT, GPTは正常でビリルビンのみ上昇したが、肝機能障害がこのようなかたちで表れる症例の存在にも注意が必要と思われた。この2例は結核病変や年齢の割に活動性が低下していた印象があり、自分から食欲低下などの症状を訴えることもなかった。このような症例では血液検査をもっと頻回に行うなどの対策が必要だったと思われる。抗結核薬による肝障害で死亡する症例の多くは治療開始後1カ月以内と報告されており¹⁰⁾、特にリスクのある症例では、この時期慎重な観察が必要と考えられた。

今回の検討を通して、特に衰弱死、呼吸不全死、癌死で病状が進展した際の服薬コンプライアンスの低下が認められた症例が目立った。癌死の終末期には意識的に結核治療を控える症例もみられたが、衰弱死、呼吸不全死では全身状態の悪化に伴い内服が困難となり、いきおい不十分な注射薬のみでの対応となる症例が見受けられた。また、何とか内服を続けられた症例や胃チューブから抗結核薬を投与した症例もあるが、薬剤の吸収は種々の因子により影響を受けること¹¹⁾から、注射薬を含めた新薬の開発が急務であると考えられた。

文 献

1) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課監修：結核医

療の基準とその解説，勝美印刷株式会社，1995.

- 2) 永礼 旬，北原裕子，河原 伸：ニューキノロン剤 Levofloxacin の *in vitro* 抗結核菌活性. 感染症誌. 1994; 68: 794-795.
- 3) 藤野忠彦，渡辺定友：最近の結核治療例の臨床病態—過去の結核症例との比較—. 結核. 1991; 66: 829-838.
- 4) 佐々木結花，山岸文雄，鈴木公典，他：超高齢者結核の臨床的検討. 結核. 1992; 67: 7-10.
- 5) 伊藤和彦，丸山佳重，真島一郎，他：肺結核死亡例の検討—1984-88年と1989-1993年の比較—. 日胸疾誌. 1996; 34: 392-396.
- 6) 久場睦夫，仲宗根恵俊，宮城 茂，他：活動性肺結核患者における死亡症例の臨床的検討. 結核. 1996; 71: 293-301.
- 7) 半田真紀子：結核患者の栄養状態と免疫能の検討. 結核. 1994; 69: 463-469.
- 8) 新島結花，山岸文雄，鈴木公典，他：自覚症状にて発見された初回治療肺結核症例の受診の遅れと診断の遅れ. 結核. 1990; 65: 609-613.
- 9) 和田雅子，吉山 崇，吉川正洋，他：初回治療肺結核症例に対する Pyrazinamide を含んだ6カ月短期化学療法. 結核. 1994; 69: 671-680.
- 10) 萩原照久，森田祐二，山口文夫，他：当科症例における抗結核薬の副作用の検討—肝障害を中心に—. 結核. 1988; 63: 763-771.
- 11) 中川英雄：Rifampicin の人体内代謝（第二報）Rifampicin 代謝の初期化，glucuronidation 及び胃液内酵素的酸化. 結核. 1987; 62: 527-547.