

原 著

当院における肺結核症の死因分析

長山 直弘	益田 公彦	高田 若菜	馬場 基男
堀 彰宏	田村 厚久	永井 英明	赤川志のぶ
川辺 芳子	町田 和子	倉島 篤行	

国立療養所東京病院内科

THE CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH NON-MDR PULMONARY
TUBERCULOSIS IN OUR HOSPITAL

*Naohiro NAGAYAMA, Kimihiko MASUDA, Wakana TAKADA, Motoo BABA,
Akihiro HORI, Atsuhisa TAMURA, Hideaki NAGAI, Shinobu AKAGAWA,
Yoshiko KAWABE, Kazuko MACHIDA, and Atsuyuki KURASHIMA

*Department of Respiratory Disease, Tokyo National Chest Hospital

We studied the causes of death in 295 patients (mean ($\pm$ SD) age 70.5 ± 13.2 y.o.) with active non-MDR pulmonary tuberculosis who died in our hospital between 1991 and 1999. A hundred and twenty eight patients (43.4%, group A) died of tuberculosis, while 167 patients (56.6%) of other accompanying diseases. In 46 patients of the latter (15.6%, group B), pulmonary tuberculosis gave an unfavorable impact on their clinical course. In these patients the extent of pulmonary tuberculosis on chest roentgenograph was similar with the remaining 121 patients who also died of the accompanying diseases (41.0%, group C) and was less severe than those of the group A patients. Their nutritional conditions measured by serum albumin and choline-esterase level on admission, however, were as low as those of the group A patients and distinctly worse than those of the group C patients. Most patients of groups A and B died within 3 months after admission, while less than half patients of group C died during the same period. The age frequency distribution of the patients in groups B and C had a single peak in the age group 70 to 89, while that in group A showed two peaks, one similar peak as in groups B and C, and another peak in the age group 50 to 59. The numbers of homeless patients, of the patients with extensive cavitory lesions, and of the patients who died of ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) or severe pneumothorax in group A were the most also in the age group 50 to 59, indicating that the patients' delay in admitting to hospitals was the major cause of high mortality in this age group.

As to detailed causes of death in group A, patients died of respiratory failure (32

*〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

* 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan.
(Received 14 Jul. 2000/Accepted 11 Oct. 2000)

cases), emaciation (28 cases), progression of pulmonary tuberculosis (20 cases), ARDS (15 cases), tuberculosis-related diseases such as pneumothorax, hemoptysis, and DIC (24 cases). In groups B and C patients died of organ failure (36 cases), infectious diseases (33 cases) and malignancy (30 cases). The total number of died patients has increased, and the proportion of cases dying of ARDS and infectious diseases has increased statistically significantly recently.

Key words: Tuberculous death, Non-tuberculous death, ARDS, Frequency distribution of age, Temporal change

キーワード：結核死、非結核死、成人呼吸促拍症候群、年齢分布、経年変化

はじめに

肺結核症の死因分析は多くの人々によってなされてきた。対象患者の中に肺結核後遺症を含めて検討されることもある¹⁾、また一般的には多剤耐性肺結核症を含めて検討される¹⁾²⁾。しかし肺結核後遺症の経過は非常に長く、また多剤耐性肺結核症の臨床経過も多くの症例で長く、多剤耐性ではない菌による活動性肺結核症とは死に至るまでの臨床経過は全く異なっている。

肺結核症患者の死因は大きく結核死と非結核死（合併症死）に分けて論じられてきた¹⁾。結核死か非結核死かの判定は臨床経過を追えば比較的容易になされるが、後者の中にはその経過が結核によって悪影響を受けている場合とほとんど影響を受けない場合があるが、この点についての検討はあまりなされていない。

また近年結核死の中で陰影が急激に増大する症例が増えている¹⁾とか非結核死において癌死が増えている²⁾とか言われている。死亡者に見られるこのような病像の変化は患者層の変化が一因であると思われる。

以上のことを踏まえ、私たちは多剤耐性ではない菌による肺結核症のうち死に至った症例の病像を調べるために、これらの症例を結核死と非結核死とに分け（後者はさらに結核によって悪影響を受けた群と受けなかった群とに分け）てその頻度や死因を調べ、かつ最近9年間にわたる死因の経年変化について検討した。

対象と方法

喀痰培養陽性の活動性肺結核症のため当院に入院した患者のうち、1991年から99年の9年間に死亡した者は340名であった。そのうち多剤耐性（RFP, INHを含む2剤以上に耐性）肺結核患者45名を除いた295名を対象とし、カルテ、胸部レントゲン写真をretrospectiveに検討した。死亡原因は大きく結核死と非結核死に分けた。結核死はさらに次のように分けた；胸部レントゲン

写真上陰影は不変ないし改善しても呼吸不全が進行し死に至った呼吸不全死、結核による全身状態の悪化と栄養摂取不良による衰弱死、急速な陰影の増大を示して死に至ったもののうち、増大した陰影の性状がほぼ均一な濃度でかつ広範であるもの（ただし心拡大や高度の腎障害が存する場合は除く）をARDS死、陰影の性状が結節状・斑状で散布性に拡大するものを肺結核増悪死、および気胸、咯血、DICなどの併発による死亡や抗結核薬による副作用死などの結核関連死。非結核死は臓器不全、悪性腫瘍、感染症などの結核以外の疾患による死亡であるが、この診断はカルテ記録による臨床経過によって行い、死亡時の排菌の有無は考慮しなかった。臓器不全には心不全（臨床経過、症状〈呼吸困難、浮腫など〉、胸部レントゲン〈心拡大、肺うっ血〉、心電図、心エコーなどで総合的に診断）、肝不全（入院時すでに肝硬変があり、黄疸、腹水、浮腫が進行することで診断）、腎不全（乏尿・浮腫の進行があり、血清クレアチニン値 ≥ 4 mg/dlで診断）が含まれる。非結核死の中には直接死因は非結核死であっても、活動性肺結核の存在が経過に悪影響を及ぼした群がある。例えば肺癌や肺転移を伴う他の悪性腫瘍の経過中に肺結核を併発すると、健常肺の体積が減るので肺結核が改善しないうちに死亡すれば癌死ではあっても肺結核併発が死を早めたと判断される。また肝硬変の経過中に肺結核を発症し、抗結核薬を服用したところそれに同期して肝不全が進行した場合抗結核薬の関与が考えられ、肝不全死であっても結核の影響があったと判断される。このように症状の推移から、非結核死であっても結核の悪影響を受けたと思われる群とそうでない群とにグループ分けし、この2群および結核死群（合計3群）について臨床検査成績を検討した。また年齢構成や死因の経年変化を調べるために9年間を3年ずつ3期に分けて検討した。

統計

2群間の平均値の差の検定にはt-検定、2群間の比の

検定には χ^2 -検定、経年変化の検定には Wilcoxon の順位和検定をそれぞれ使用した。 $p<0.05$ を有意差ありとした。

結 果

295名の入院時年齢、性比、結核治療の既往は Table 1 に示す。非結核死167名(56.6%)のうち46名(15.6%)において肺結核症の存在が合併症の経過に悪影響を及ぼしていた。この群をB群とし、悪影響を受けなかった非結核死群(C群, N=121)および結核死群(A群)と比較すると(Table 2), B群の胸部レントゲン所見はC群と同程度で、A群ほど悪くなかったが、血清アルブミンやコリンエステラーゼで示される入院時の栄養状態はA群と同じように悪く、入院1カ月ないし3カ月以内の死亡や死亡時排菌陽性率もA群と同程度であり、C群より悪かった。

年齢分布は非結核死において70~80歳代にピークを認めたが、結核死においては70~80歳代の他に50歳代にもピークを認めた(Fig. 1)。このゆえに両者間において平均年齢に差があった(Table 1)。年齢構成の経年変化(Fig. 2)は60歳までは認められなかったが、60歳以上では高齢化が顕著であった($p<0.0001$, Wilcoxon 検定)。

結核死の内訳は呼吸不全や衰弱が主なものであったが肺結核の進行やARDSも目立った(Table 3)。特にARDSの割合が経年的に増加した($p<0.001$, Wilcoxon 検定)。60歳以上の高齢者においては衰弱、肺結核進行、窒息の割合が高かった(Table 4)。50歳代を中心とする中年者の結核死の特徴はホームレスや学会分類bI3の者が多く、ARDSで死亡した者が多いことであった(Fig. 3)。

非結核死の内訳は臓器不全、感染症、悪性腫瘍が主なものであった(Table 5)。これらの平均年齢 $\pm$ 1標準偏差はそれぞれ75.2 $\pm$ 13.5歳, 78.3 $\pm$ 9.7歳, および71.8 $\pm$ 9.8歳であり、感染症死と悪性腫瘍死の間に有意差を認めた($p<0.01$)。臓器不全死のうち心不全死の内訳は急性心不全5名(急性心筋梗塞疑い1名, 原因不明4名), 慢性心不全14名(平均心胸郭比61.0 $\pm$ 9.6%, 基礎疾患; 弁疾患3名, 心筋症, 虚血性心疾患, 高血圧性心疾患, 不整脈各2名, 肺性心1名, 不明2名)であり、肝不全死(N=9)の死亡前血清総ビリルビン値16.4 $\pm$ 9.7mg/dl(3.7~32.2mg/dl), 腎不全死(N=8)の死亡前血清クレアチニン値6.3 $\pm$ 2.5mg/dl(4.1~10.4mg/dl)であった。感染症の割合は経年的に増加した($p<0.05$, Wilcoxon 検定)。嚥下性肺炎は18名と多かったが、そのうち脳梗塞、パーキンソン病などの基礎疾患がはっきりしている者は12名で残りは老齢によるものであった。

悪性腫瘍死30名のうち肺癌死(14名)およびその他の悪性腫瘍死(16名)の者の平均喫煙指数はそれぞれ1440 $\pm$ 930および790 $\pm$ 670(本/日 $\times$ 年)であった。肺癌の内訳は扁平上皮癌7名, 腺癌4名, 小細胞癌2名, 不明1名; Stage I 1名, II 3名, III 5名, IV 5名であり、肺癌死のうち放射線肺臓炎による死亡2名, その他は癌死で、遠隔転移例は2名であった。肺癌以外の悪性腫瘍死16名のうち遠隔転移例は5名であった。

考 察

肺結核症患者における結核死と非結核死(合併症死)の割合はそれぞれ51~56%, 44~49%と報告されている^{1)~4)}。多剤耐性ではない菌による肺結核症患者(295名)を対象とした私達の結果はそれぞれ43.4%と56.6%であり、これらの報告と比べて結核死の割合が低い、それは著者によって結核死、非結核死の定義が少しずつ異なっていることや私達の検討においては多剤耐性結核を除外したことが関係するであろう。非結核死のうち15.6%(46名)は肺結核症によって悪影響を受けていた。この判定はカルテに記載されている臨床経過によって判断したがある程度の主観が入る可能性がある。この症例数を大雑把に計算する方法として次のようなものがある: 非結核死167名のうち排菌が陰性化したもの(91名)は肺結核症の危険は脱していたものと見なし除外する。排菌陽性であっても悪性腫瘍があれば腫瘍死とし、また心筋梗塞、脳梗塞、不整脈死、大動脈瘤破裂、間質性肺炎急性増悪などの急性疾患を除外すると52名となり(具体的には衰弱、心不全、腎不全、嚥下性肺炎、肝不全などが残る)、上記46名に近くなる。しかしこの大雑把な計算よりは臨床経過によって判断したほうがずっと正確であり、したがって46名(15.6%)はより妥当な数値であると思われる。この群の人々の入院時栄養状態は悪かった。それゆえに排菌陰性化する前に死亡する人が多かったが、この栄養不良状態が合併症に由来したか肺結核に由来したかは分からない。多くの場合両者に由来したであろう。この群の死は結核死の要素があったとも見なせるのでこの群を結核死群と非結核死群の両方にそれぞれ加えて結核死(43.4%+15.6%=)59.0%, 非結核死(41.0%+15.6%=)56.6%という表現も可能であろう。

非結核死の年齢分布は70~80歳代に単一のピークを認めたが結核死のそれは50歳代にもピークを認めた。全国集計⁵⁾および全国国立療養所の集計¹⁾では70~80歳代に単一のピークがあるのみであるからこのピークは当院(ないし都市結核)に特徴的なものである。結核死における50歳代のピークは住所不定者、広範空洞性肺病変(bI3)患者、ARDSや気胸による死亡者によ

Table 1 Patient characteristics

	Total	TB death	non-TB death	p-value
No. of cases (%)	295 (100)	128 (43.4)	167 (56.6)	
Ages on admission (y.o.) (Mean $\pm$ 1SD)	70.5 $\pm$ 13.2 (32 ~ 96)	65.6 $\pm$ 15.1 (32 ~ 93)	74.3 $\pm$ 11.7 (35 ~ 96)	p<0.0001
Men/Women	235/60	96/32	139/28	NS
Previous TB treatment (%)	82 (27.8)	33 (25.8)	49 (29.3)	NS

Table 2 Comparison of the laboratory data between three groups, (A) TB death group, (B) non-TB death but influenced by TB group, and (C) non-TB death, not influenced by TB group.

	(A)	(B)	(C)	p-value		
				(A):(B)	(B):(C)	(A):(C)
Findings on chest X-ray bilateral infiltrates	117/123	29/44	90/115	****	NS	****
Extensive cavitary lesions [#]	37/123	4/44	4/115	**	NS	****
Non-extensive cavitary lesions	57/123	20/44	67/115	NS	NS	NS
No cavitary lesions	29/123	20/44	44/115	*	NS	*
Extension 1 ^s	1/123	2/44	12/115	NS	NS	**
2	19/123	21/44	72/115	***	NS	****
3	103/123	21/44	31/115	****	*	****
Death within 1 month after admission	83/128	27/46	21/121	NS	****	****
Death within 3 months after admission	113/128	41/46	55/121	NS	****	****
Sputum culture positivity at death	106/124	35/45	39/120	NS	****	****
Blood chemistry on admission						
TP (g/dl)	5.38 $\pm$ 0.95 (N=123)	5.68 $\pm$ 0.78 (N=46)	6.51 $\pm$ 0.94 (N=117)	NS	****	****
Alb (g/dl)	2.27 $\pm$ 0.59 (N=125)	2.32 $\pm$ 0.45 (N=45)	2.83 $\pm$ 0.57 (N=118)	NS	****	****
ChE (IU/l)	112.2 $\pm$ 77.3 (N=98)	120.3 $\pm$ 66.1 (N=38)	210.6 $\pm$ 120.6 (N=93)	NS	****	****

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 ****p<0.0001

TP; Total protein, Alb; Albumin, ChE; Choline-esterase

[#] Extensive cavitary lesion means the extension of cavitary lesions is more than 1/3 of a lung.^s Extension 1,2,3 means cavitary or infiltrative lesion occupies less than 1/3 of a lung, more than 1/3 but less than a lung, more than a lung, respectively.

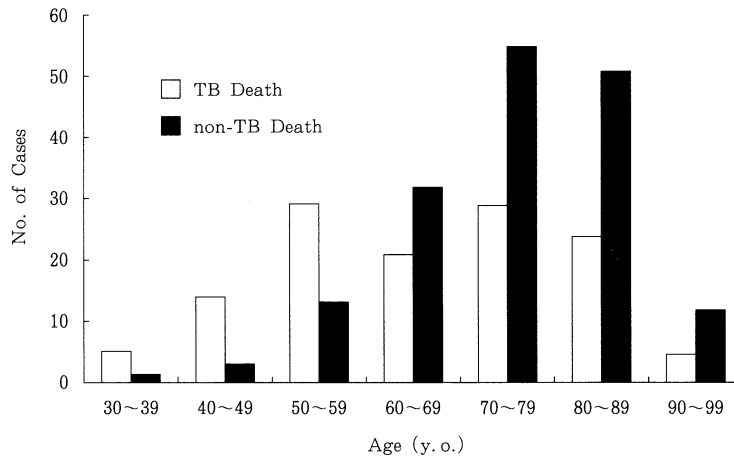


Fig. 1 Frequency distribution of age among the tuberculosis patients who died from pulmonary tuberculosis and from non-tuberculous diseases.

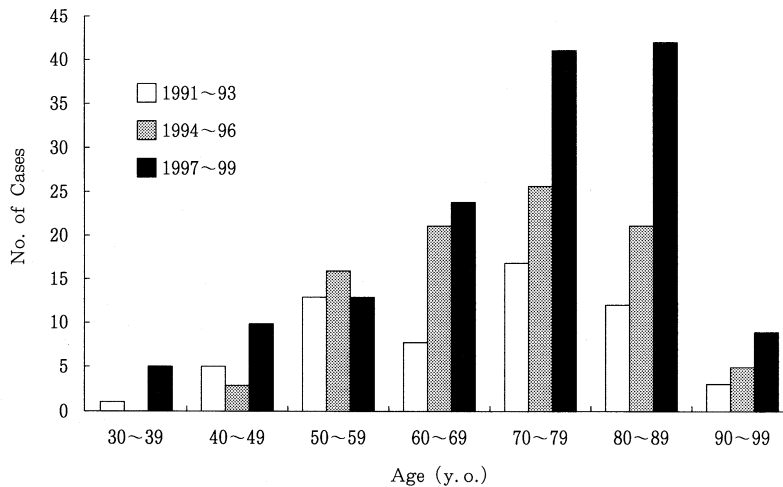


Fig. 2 Trends of advancement in age for the patients who died with pulmonary tuberculosis (N=295)

て占められていた。ARDSや死亡原因となるほどの気胸は進行した肺結核に起こりやすいので、50歳代のピークはこの年代の人々の受診の遅れによって形成されたと判断される。50歳代のピークを除くと結核死も非結核死もほぼ同じ年齢分布を示した (Fig. 1)。

結核死においては入院から死亡までの期間は1~3カ

月未満の早期死亡例が多く^{2) 6) 7)}、非結核死においては3カ月以上が多い⁶⁾と言われているが私達の結果も同様であった (Table 2, (A), (C))。しかし非結核死においても結核の影響を受けた群では早期死亡例が多かった (Table 2, (B))。入院時血清アルブミンやコリンエステラーゼ値は結核死群のほうが非結核死群より低い^{3) 7)}と

Table 3 Causes of TB death and their frequency change with time

	1991~93	1994~96	1997~99	Total
TB death				
Respiratory failure	7	11	14 (AIDS 2)	32 (25.0%)
Emaciation	4	10	14	28 (21.9)
TB progression	4	9	7	20 (15.6)
ARDS*	0	5	10	15 (11.7)
Suffocation	1	3	1	5 (3.9)
Others	1	1	2	4 (3.1)
TB-related death				
Pneumothorax	1	3	3	7 (5.5)
Hemoptysis	2	1	2	5 (3.9)
DIC	2	1	2	5 (3.9)
Adverse effects	2	0	1	3 (2.4)
Others	1	1	2	4 (3.1)
Total	25	45	58	128 (100 %)

* Frequency increased statistically significantly with time ($p < 0.05$)

Table 4 Causes of TB death and their frequency distribution of age

Age (y.o.)	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	90~99	Total
TB death								
Respiratory failure	3	6	7	4	7	5	0	32
Emaciation	1	2	1	5	8	9	2	28
TB progression	0	2	1	6	7	3	1	20
ARDS	0	2	8	2	3	0	0	15
Suffocation	0	0	0	0	1	4	0	5
Others	1	1	1	1	0	0	0	4
TB-related death								
Pneumothorax	0	1	5	1	0	0	0	7
Hemoptysis	0	0	2	1	1	0	1	5
DIC	0	0	3	0	0	2	0	5
Adverse effects	0	0	1	0	0	1	1	3
Others	0	0	0	1	2	1	0	4
Total	5	14	29	21	29	25	5	128

か早期死亡例において低い⁴⁾とか言われている。私達の結果も同様であった (Table 2) が、非結核死群においても入院時血清アルブミンやコリンエステラーゼ値が低いと早期に死亡しやすいことが判明した。

結核死の中では呼吸不全死や衰弱死が多い^{1) 3) 4)}と言われているが私達の結果も同様であった (Table 3)。急速な肺病変の進展例も多く、かつ経年的に増えている¹⁾がその内容は肺結核の進展と ARDS である (Table 3)。胸部 X 線上管内散布性に陰影の進展を認めたものを肺

結核の悪化としたが、この中には病理学的に初期悪化⁸⁾や ARDS⁹⁾が含まれている可能性はある。私達の結果によると ARDS の割合が経年的に増えていた。上述したごとく受診の大幅な遅れが原因の 1 つと思われる。

非結核死の中では感染症死や悪性腫瘍死が多い^{1) 2) 6) 7)}と言われているが、私達の結果では臓器不全死も多かった (Table 5)。これらはすべて経年的に増加していたが、特に増加が著しかったのは感染症であった。「国民衛生の動向」によると 90 歳以上では全悪性腫瘍死より

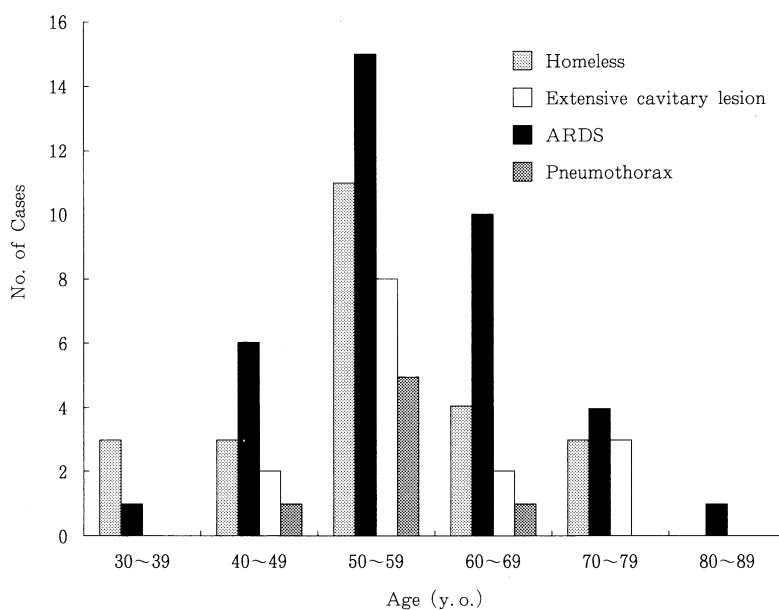


Fig. 3 Characteristics of the patients in middle age who died from pulmonary tuberculosis

Table 5 Causes of non-TB death and their frequency change with time

	1991~93	1994~96	1997~99	Total
Organ failure	7	12	17	36 (21.6%)
Heart failure	3	7	9	19
Hepatic failure	2	2	5	9
Renal failure	2	3	3	8
Infection*	3	9	21	33 (19.8)
Aspiration pn.	2	5	11	18
Pneumonia	1	1	6	8
Sepsis	0	3	3	6
Others	0	0	1	1
Malignancy	8	9	13	30 (18.0)
Lung cancer	4	4	6	14
Esophageal cancer	0	2	2	4
Others	4	3	5	12
Emaciation	3	7	8	18 (10.8)
Interstitial pn.	6	1	7	14 (8.4)
Others	7	9	20	36 (21.6)
Total	34	47	86	167 (100 %)

pn.: pneumonia or pneumonitis

* Frequency increased statistically significantly with time ($p < 0.05$)

も肺炎死が多くなる⁵⁾。私達の結果では悪性腫瘍死患者の平均年齢(71.8±9.8歳)よりも感染症死患者のそれ(78.3±9.7歳)のほうが高かった。それゆえ非結核死の原因として感染症死の割合が増えたのは高齢化が原因であると思われる。臓器不全死の平均年齢(75.2±13.5歳)も悪性腫瘍死患者の年齢より高かったのも、今後も結核患者の高齢化が進むなら、悪性腫瘍死も増加するであろうが感染症死や臓器不全死の割合はさらに一層増加すると思われる。

悪性腫瘍30名のうち14名(46.7%)が肺癌であった。大瀬ら³⁾、久場ら⁶⁾、井上ら¹⁰⁾、伊藤ら²⁾の論文を合計すると悪性腫瘍48名中26名(54.2%)が肺癌であり、悪性腫瘍の約半数を肺癌が占めると言える。これを日本人における悪性腫瘍中に占める肺癌の割合と比較するために、「国民衛生の動向」⁵⁾より今回解析対象295名の性年齢別期待肺癌死および期待悪性腫瘍死(肺癌以外)を求める¹¹⁾とそれぞれ0.77人および2.33人であった。つまり結核で入院し、死亡した295人のうち入院時既に肺癌および肺癌以外の悪性腫瘍を有している危険度は一般人のそれぞれ18.2倍および7.2倍であった。悪性腫瘍と肺癌は併発しやすい¹²⁾が、特に肺癌は肺癌を合併しやすいと認められている¹³⁾。私達の症例においても肺癌は他の悪性腫瘍よりも18.2/7.2=2.5倍危険度が高かった。しかし実際には両群において喫煙指数に約2倍の差があった。毎日の喫煙量が2倍になると肺癌死亡率は約2倍増える¹⁴⁾ので、この危険度の差は喫煙指数の差によって十分説明され得るものであり、ここにも喫煙者において肺癌と肺癌の関係疫学的に証明することの難しさ¹⁵⁾が表れている。

文 献

- 1) 厚生省国立療養所死亡調査班：全国国立療養所における結核死亡調査—平成6年(1994年)—。資料と展望。1998；24：49-71。
- 2) 伊藤和彦，丸山佳重，真島一郎，他：肺結核死亡例の臨床的検討—1984～88年と1989～93年の比較。日胸疾会誌。1996；34：392-396。
- 3) 大瀬寛高，斉藤武文，渡辺定友，他：診断後1年以内に死亡した肺結核症例の臨床的検討。結核。1997；72：499-504。
- 4) 網島 優，岸不盡彌，鎌田有珠，他：過去5年間の当院における結核早期死亡例の背景因子の検討。結核。1998；73：727-731。
- 5) 厚生統計協会：国民衛生の動向 1998年，東京，400，408-409，414-415。
- 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；71：1-9。
- 7) 佐藤敦夫，井上哲朗，倉澤卓也，他：活動性結核患者治療中の死亡例の臨床的検討。結核。1998；73：733-738。
- 8) 梅木茂宣，沖本二郎，副島林造，他：強力化学療法後に悪化し死亡した重症結核性肺炎と考えられる症例の検討—初期悪化の成因に関連して—。結核。1989；64：85-93。
- 9) 安藤達志，木村謙太郎，川幡誠一，他：化学療法早期に重症呼吸不全となった肺結核症例の検討。結核。1989；64：519-527。
- 10) 井上哲郎，池田宣昭，倉澤卓也，他：当院における最近3年間の肺結核死亡例の検討。結核。1998；73：507-511。
- 11) 小松彦太郎，石塚葉子，米田良藏：肺癌と活動性肺結核の合併例の検討。結核。1981；56：49-55。
- 12) Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P: Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. Cancer. 1974；33：850-858。
- 13) 田村厚久，蛇沢 晶，田中 剛，他：肺癌患者に見られた活動性肺結核症の臨床的検討。結核。1999；74：797-802。
- 14) Hoover R: Epidemiology. Tobacco and geographic pathology: In Pathogenesis and therapy of lung cancer, Ed. Harris CC, Marcel Dekker Inc., New York, 1978, 6。
- 15) Aoki K: Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. Jpn J Clin Oncol. 1993；23：205-220。