

原 著

長期入院結核患者の実態と遠隔成績の推移

結核療法研究協議会（療研）

（委員長 青柳昭雄）

PROBLEMS AND THEIR TRANSITION OF LONG-TERM HOSPITALIZED
PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

*Tuberculosis Research Committee (Ryoken)

(Chair: Teruo AOYAGI)

In 1975, the Tuberculosis Research Committee (Ryoken) conducted its first study on long-term hospitalized TB patients who had been staying in a hospital for more than five years. Similar studies were repeated in 1981 (hospitalized for more than three years), 1988 (hospitalized for more than two years), 1993 and 1998 (hospitalized for more than one year). The same patient cohorts in each study were followed up, each after a different time period, i.e., after 68 months for the 1975 study cohort, 36 months for the 1981 study cohort, 26 months for the 1988 study cohort, and 74 months for the 1993 study cohort. Based on the results of these series of studies, changes in the patients' characteristics and factors related to long-term hospitalization during the last 23 years were analyzed. The main findings are summarized below.

1) The proportion of patients who stayed in a hospital for more than one year in the study decreased from 41.6% in 1975 to 9.5% in 1998.

2) The long-term hospitalized patients have become older, are more likely to be previously untreated cases, and initially bacillary cases.

3) The major cause of the treatment failure among the long-term hospitalized cases as reported by the attending doctors was "too chronic disease" in the earlier years, but the causes have changed to adverse reactions to anti-TB drugs, initial drug-resistance, and patient's poor compliance or non-adherence to treatment in recent years.

4) The cause of the long-term hospital stay after bacteriological negative conversion was chronic respiratory failure in more than one third of the patients in every study. Among these patients, an increasing proportion of cases has non-medical problems, such as poor family acceptance and reluctance to be discharged.

5) The mortality of the long-term hospitalized cases was generally high. Among bacteriologically positive cases in the study, it was 14% to 19% annually, and tuberculosis deaths occupied 60% to 80% of all the deaths.

6) The outcomes of those patients who were eventually discharged has become less

*〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 結核研究所気付

*C/o Research Institute of Tuberculosis, 3-1-24,
Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(Received 7 Dec. 2000/Accepted 15 Dec. 2000)

favorable. Only 3% of them were returned to light work in the 2000 study, while 15% did in the 1981 study.

Key words : Tuberculosis treatment, Long-term hospitalization, Follow-up study

キーワード : 結核治療, 長期入院, 追跡調査

はじめに

結核療法研究協議会(療研)では1975年から肺結核患者の入院期間ならびにその実態について1988年までに5回調査を行った。これは、この間入院期間が短縮されつつあるなかで、長期入院を余儀なくされている症例の実態を検討して、その要因を分析してその対応を模索することを目的として行ってきたものである。また、各調査時点で長期に入院している症例についての遠隔成績を過去4回調査して、慢性排菌者を含む長期入院患者の予後を検討した。本稿では長期入院患者の5次にわたる調査の年次的な変遷と、過去4回の遠隔成績の推移を比較検討した成績を報告する。

対象および研究方法

1. 長期入院患者の実態(断面調査)

各調査とも、結核病棟に入院中の結核患者全員の入院期間を断面的に調査した。1975年調査では「5年以上」、1981年では「3年以上」、1988年では「2年以上」、1993年と1998年ではともに「1年以上」の入院例を「長期入院」と定義し、それらの患者について個人調査票により入院時ならびに調査時点の状況を調査した。また菌陽性例については菌陰性化が得られなかった原因、菌陰性例では入院長期化の原因について、主治医の意見を求めた。本報ではこれらの所見の推移について検討した。

2. 遠隔成績の推移

各調査時期に長期入院していた患者について当該症例個々の個人票のコピーと今回の調査票を各施設に送付し、

Table 1に示した期間における遠隔成績を調査した。内容は対象患者の調査時点の状況を「現在入院中」、「退院して生存」、「死亡」に分け、いずれに対しても排菌状況、「退院して生存」例では調査時点の医療状況、生活状況を、「死亡」例では肺結核死か非結核死かなどについて調査した。

これらの断面調査、遠隔調査の時期をTable 1に示した。これらの成績はすでに原著として報告されたもの^{1)~4) 6) 8) 9)}、あるいは療研報告書^{5) 7) 10)~12)}より引用した。

3. 統計的処理

遠隔調査における年平均死亡率 d は全期間の死亡率を D 、観察期間を y 年とした場合、式 $d=1-(1-D)^{1/y}$ により求めた。また入院期間や年齢等の平均値は区間別の分布にもとづき区間中央値を代表値として算術平均を計算し、またその比較の有意性はStudent's t testによって検定した。割合の比較にはカイ自乗法、時系列の割合の傾向については拡張カイ自乗法を用いて検定した。これらの検定にはEpi Info 2000を用いた¹³⁾。

成 績

1. 長期入院患者の実態

各調査時期、参加施設数、対象患者数などをTable 1、Table 2に示す。参加施設は1975年の73施設より1993年の31施設に減少、対象数もそれぞれ14,503より2,740に減少した。1998年は療研傘下以外の施設にも参加を求めたので、参加施設、対象数は多くなっている。

1.1 1年以上入院症例数

Table 1 Studies on long-term hospitalized patients and their follow-up studies

Study time	Reference	Patients studied	Time of follow-up study	Reference	Interval from preceding study
Oct. 15, 1975	1, 2	Staying > 5 yrs	June 30, 1981	8, 9	5 years & 8 months
June 30, 1981	3, 4	> 3 years	June 30, 1984	10	3 years
Nov. 16, 1988	5	> 2 years	Jan. 15, 1991	11	2 years & 2 months
Nov. 17, 1993	6	> one year	Jan. 14, 2000	12	6 years & 2 months
Nov. 18, 1998	7	> one year			

Table 2 No. of in-patients who had been hospitalized for more than 1 year

Study year	Participating hospitals	No. of patients	Staying for less than a year	Staying for more than a year (%)
1975	73	14,503	8,463	6,040 (41.6)
1981	55	7,255	4,733	2,522 (34.8)
1988	44	4,421	3,481	940 (21.3)
1993	31	2,740	2,385	355 (13.0)
1998	68	4,164	3,768	396 (9.5)

Table 3 Distributions of duration of hospital stay by study year

Study year	No. studied	Hospital stay					Unknown
		<one year	1~2 yrs	2~5 yrs	5~10 yrs	>10 yrs	
1975	14,503	8,463	2,172	1,929	1,011	928	0
1981	7,255	4,733	800	761	462	499	0
1988	4,421	3,481	282	224	104	213	117
1993	2,740	2,385	101	100	61	82	11
1998	4,164	3,768	109	95	31	60	101

* Patients are defined as in Table 1.

Table 4 Distribution of long-term patient's age by study year

Study year	Age						Unknown	Total	Mean
	~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~			
1975 (> 5 yrs)	142 (7.3)	445 (23.0)	492 (25.4)	472 (24.4)	312 (16.1)	68 (3.5)	5 (0.3)	1,936 (100.0%)	57.6
1981 (> 3 yrs)	38 (3.0)	160 (12.5)	391 (30.7)	349 (27.4)	251 (19.7)	86 (6.7)	0 (0.0)	1,275 (100.0%)	61.7
1988 (> 2 yrs)	5 (0.8)	33 (5.4)	158 (26.1)	218 (36.0)	131 (21.6)	61 (10.1)	0 (0.0)	606 (100.0%)	65.2
1993 (> 1 yr)	8 (2.3)	17 (4.9)	66 (19.2)	145 (42.2)	82 (23.8)	26 (7.6)	0 (0.0)	344 (100.0%)	65.2
1998 (> 1 yr)	6 (2.4)	17 (6.9)	46 (18.6)	78 (31.6)	69 (27.9)	31 (12.6)	0 (0.0)	247 (100.0%)	66.2

1998 Study includes only pulmonary TB cases.

Table 2のごとく1975年では1年以上入院例が結核病棟入院患者の41.6%を占めていたが、漸次その割合は低下し、23年後の1998年では9.5%である（傾向の χ^2 検定の $p < 0.001$, 高度有意）。

1.2 1年以上入院例の入院期間

1975年, 1981年では最初の断面調査より, 1988年からは調査票により求めた入院期間別症例数を Table 3 に示す。1988年からは調査票が送付されない症例が存するため1年以上入院例の母数が異なっている。

いずれの調査時期においても1~2年未満が最も高率

であり, 長期になるにつれてその率は低下している。しかしながら5年以上の長期入院患者が1975年で13.4%, 1998年で2.2%がみられた。

1.3 長期入院患者の年齢

Table 4のごとく, 1975年の5年以上, 1981年の3年以上入院患者の年齢は50~59歳が最も多かったが, 1988年の2年以上, 1993年, 1998年の1年以上入院患者では60~69歳が最も多かった。平均年齢は順次, 57.6歳, 61.7歳, 65.2歳, 65.2歳, 66.2歳であった。長期入院患者も入院患者全体と同じく高齢化していることが

Table 5 Chemotherapy history before hospitalization

Study year	Patients studied	No chemotherapy	With chemotherapy	Unknown	Total
1975	> 5 yrs	344 (17.8)	1578 (81.5)	14 (0.7)	1936 (100.0%)
1981	> 3 yrs	220 (17.3)	1040 (81.6)	15 (1.2)	1275 (100.0%)
1988	> 2 yrs	117 (19.3)	416 (68.6)	73 (12.0)	606 (100.0%)
1998	> 1 yr	92 (37.2)	155 (62.8)	0 (0.0)	247 (100.0%)

Table 6 Bacteriology of patients at admission

Study year	Bacteriology			Total
	Positive	Negative	Unknown	
1975 (> 5 yrs)	664 (34.3)	1272 (65.7)	0 (0.0)	1936 (100.0%)
1981 (> 3 yrs)	467 ^{#1} (36.6)	723 (56.7)	85 (6.7)	1275 (100.0%)
1988 (> 2 yrs)	249 (41.1)	357 (58.9)	0 (0.0)	606 (100.0%)
1993 (> 1 yr)	135 (39.2)	209 (60.8)	0 (0.0)	344 (100.0%)
1998 (> 1 yr)	159 ^{#2} (64.4)	86 (34.8)	2 (0.8)	247 (100.0%)

#1 includes 100 occasionally positive cases

#2 includes 40 occasionally positive cases

Table 7 Frequency of drug resistance (%)

Study year	Resistance to ;			
	SM	INH	RFP	EB
1981	53.5	69.0	69.2	53.5
1988	60.8	65.8	85.6	57.5
1998	70.6	63.9	76.5	69.7

% indicates proportion of cases whose strain is resistant at least to any of SM at 20mcg, INH at 1.0mcg, RFP at 50mcg, and EB at 5mcg per mL.

認められた。

1.4 長期入院患者の入院前治療状況

入院前治療歴のない患者の割合は、Table 5 のごとく 1975 年 17.8%, 1981 年 17.3%, 1988 年 19.3% であるが、1998 年では 37.2% と明らかに増大している (75 年 ~ 88 年平均と 98 年の比較の χ^2 検定 $p=0.004$, 高度有意)。

1.5 排菌状況

調査時期において結核菌陽性の率は、Table 6 のごとく 1975 年 34.3% であり、その後も 40% 前後であったが、1998 年では 64.4% と高率になっている (75 年 ~ 88 年平均と 98 年の比較の χ^2 検定 $p<0.001$, 高度有意)。

1.6 薬剤耐性

Table 7 のごとく 3 回の調査時期において主要 4 剤 (SM, INH, RFP, EB) に対する薬剤耐性の成績が報告された。どの調査でも、いずれの薬剤に対しても 70% 前後の耐性がみられたが、SM, EB の耐性が年次的に高率となる傾向が認められた。多剤耐性結核 (少なくとも INH および RFP に耐性) は 1988 年において、入院前初回治療で 35 例中 24 例 (68.6%, 95% 信頼区間 53.2% ~ 84.0%), 入院時再治療 84 例中 64 例 (76.2%, 同 67.1% ~ 85.3%) であった (差の χ^2 検定 $p=0.388$, 非有意)。このように初回、再治療とも長期入院の菌陰性例では多剤耐性のものの割合は非常に高い。

1.7 菌陰性化が得られなかった原因

主治医の判断による調査時菌陽性例の排菌陰性化が得

Table 8 Causes of bacteriological failure

Cause	Study year				
	1975	1981	1988	1993	1998
Too chronic case	214 (55.4)	129 (32.3)	58 (30.4)	29 (22.8)	24 (27.3)
Already severe at diagnosis	82 (21.2)	147 (36.8)	40 (20.9)	26 (20.5)	13 (14.8)
Patient's poor understanding or compliance	0 (0.0)	34 (8.5)	19 (9.9)	11 (8.7)	12 (13.6)
Drug side effect	18 (4.7)	23 (5.8)	13 (6.8)	8 (6.3)	9 (10.2)
Initial drug resistance	0 (0.0)	26 (6.5)	35 (18.3)	35 (27.6)	25 (28.4)
Insufficient regimen due to underlying	35 (9.1)	9 (2.3)	9 (4.7)	11 (8.7)	2 (2.3)
Missed timely surgical treatment	37 (9.6)	12 (3.0)	11 (5.8)	1 (0.8)	2 (2.3)
Post-surgical complication	0 (0.0)	19 (4.8)	6 (3.1)	6 (4.7)	1 (1.1)
Sub-total	386 (100.0%)	399 (100.0%)	191 (100.0%)	127 (100.0%)	88 (100.0%)
Others	70	45		8	21
Unknown	208	23	58		10
Total	664	467	249	135	119

% refers only to those excluding "Others" and "Unknown".

Under "Already severe at diagnosis" for 1975 study, 45 cases who are classified as "Others or Failure in primary treatment" and 5 cases who are "Deterioration or Relapse" are included.

られなかった原因は Table 8 のごとくである。1981 年より調査票に掲げる回答の選択項目を新たにしたので、1975 年の「発見の遅れ」は、この表では新しい版による「発見時すでに重症」に、また「初回治療失敗、悪化・再発」は同様に「その他」に含めた。

菌陰性化が得られなかった原因を経年的にみると、1975 年では「発見年代が古い」が最も高率であったが、この比率は漸次減少している（傾向の χ^2 検定 $p < 0.001$, 高度有意）。また「発見時既に重症」も 1981 年には 36.8 % と多かったが、1998 年では 14.8 % と低率になっている。

一方経年的に増加している傾向を示す項目は、「患者の無理解・非協力」, 「化学療法の副作用」, 「初回耐性」である。特に初回耐性を原因とする率は 1981 年 6.5 % より 1998 年 28.4 % に増加している（傾向の χ^2 検定 $p < 0.001$, 高度有意）。

1.8 菌陰性化のまま長期入院となった原因

Table 9 にみるように、いずれの調査時期においても「呼吸不全（含む肺性心）」が最も多く、全体の 1/3 以上を占めている。また「退院後の病状に対する不安」は経

時的に低率となっている。一方社会的理由のうち「本人が退院を望まない」はわずかだが有意に増加し（傾向の χ^2 検定 $p = 0.001$, 高度有意）、また「家庭の受け入れ不能」の増加傾向がみられる。

なお、1998 年調査では、当初から慢性呼吸不全のために入院した例は別に集計されているが、これを他の年次の調査と同様に観察対象に含めると、呼吸不全を原因とされるものは 109 例中 40 例（36.7 %）となり、やはり以前と同様になる。

2. 長期入院患者の遠隔成績

1975 年に 5 年以上長期入院例の 5 年 8 カ月後の観察（1981 年調査）²⁾, 1981 年に 3 年以上入院していた症例の 3 年後の観察（1984 年調査）³⁾, 1988 年に 2 年以上入院していた例の 2 年 2 カ月後の観察（1991 年調査）⁴⁾, がそれぞれ行われており、さらに 1993 年に 1 年以上入院していた例の 6 年 2 カ月後の遠隔成績（2000 年調査）が調査されている。これらの調査における菌所見の遠隔成績は Table 10 のごとくである。この表では「退院後死亡例」は「死亡」に含め、「再入院」は「入院中」に含めてある。

Table 9 Reasons for long-term hospitalization with negative bacteriology

Reason	Study year					
	1975	1981	1988	1993	1998	1998*
Respiratory insufficiency (incl. Cor)	453 (37.2)	253 (36.2)	139 (40.1)	82 (39.2)	25 (34.7)	15
Fair for life after discharge	237 (19.4)	81 (11.6)	29 (8.4)	15 (7.2)	4 (5.6)	1
Respiratory complication	113 (9.3)	88 (12.6)	54 (15.6)	25 (12.0)	2 (2.8)	1
Other complication	167 (13.7)	90 (12.9)	25 (7.2)	23 (11.0)	15 (20.8)	1
Too short period after conversion	88 (7.2)	12 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.9)	0 (0.0)	1
Poor acceptance of family	161 (13.2)	69 (9.9)	35 (10.1)	23 (11.0)	12 (16.7)	1
Patient's refusal of discharge	—	59 (8.4)	44 (12.7)	27 (12.9)	11 (15.3)	1
Patient cannot be readapted to society	—	24 (3.4)	21 (6.1)	10 (4.8)	3 (4.2)	2
No particular reason	—	23 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
Sub-total	1219 (100.0%)	699 (100.0%)	347 (100.0%)	209 (100.0%)	72 (100.0%)	0
Others	47	15	7	0	13	0
Unknown	6	9	3	0	1	0
Total	1272	723	357	209	86	23

% is in relation to those excluding cases of "Others" and "Unknown".

1998* They are 23 cases not included anywhere who had chronic respiratory insufficiency already at admission.

The reason refers to what was reported as the top reason for the long-term hospitalization.

2.1 死亡例

各調査時期における死亡率は、①1981年調査39.0%、②1984年調査30.1%、③1991年調査29.3%、④2000年調査59.6%である。これらは異なる観察期間での死亡率であるから、年平均に換算すると、それぞれ8.4%、11.2%、14.8%、13.7%となる (Table 10)。

菌陽性例について年間平均死亡率を見ると、①14.2%、②17.6%、③19.2%、④19.1%となる。当初調査から遠隔調査までの期間 (死亡の観察期間) は①68カ月、②36カ月、③26カ月、④74カ月であるので、②、③のようにその期間が短い調査で観察された死亡率が高い。これは観察期間の初期に死亡率が特に高いことを示唆する。これについては1981年調査において、1975年に5年以上入院していた例の68カ月後までの年ごとにみた死亡率が、結核死、非結核死とも4年以降急激に低下していることが報告されている。

死亡例の結核死、非結核死の割合は Table 11 のごとく60~80%が結核死である。ここでは遠隔調査までの

期間が短いほど非結核死が多くを占めている。菌所見別に結核死の割合の変化をみると、Table 12 のように陽性例は陰性例に比して結核死が多いが、近年は陰性例においても結核死が多くなる傾向がみられる。

2.2 退院例

Table 10 の退院生存例と再入院例、退院後死亡例をまとめて集計したものが Table 13 である。退院後死亡は1981年調査の14.7%に比し、2000年調査では35.6%と多くなっており、再入院もそれぞれ4.9%、8.5%と近年やや増加している。退院後軽業に復帰した例は1981年調査では15.3%にみられたが、経年的に減少し2000年調査では3.4%にすぎない。このように1981年に比し近年長期入院患者の退院後の予後はより不良となっていることが認められる。

退院時の排菌状況を見ると Table 14 のようにいずれの時期でも10%前後の患者が排菌陽性で退院している。ただし、1991年の調査では原因ははっきりしないが37%と高率になっている。

Table 10 Follow-up findings of the long-term hospitalization cases

Findings	Status at Study						
	Bacteriology	Hospitalized	Discharge, alive	Dead	Average mortality/yr	Unknown	Total
Cases hospitalized for > 5 yrs as of 1975 Findings after 5 yrs & 8 months (1981 Study)	Positive	186 (39.3)	7 (1.5)	275 (58.1)	14.2%	5 (1.1)	473 (100.0%)
	Negative	307 (29.1)	405 (38.4)	338 (32.1)	6.6%	4 (0.4)	1054 (100.0%)
	NTM	5 (62.5)	3 (37.5)	0 (0.0)	0.0%	0 (0.0)	8 (100.0%)
	Unknown	19 (48.7)	19 (48.7)	1 (2.6)	0.5%	0 (0.0)	39 (100.0%)
	Total	517 (32.8)	434 (27.6)	614 (39.0)	8.4%	9 (0.6)	1574 (100.0%)
Cases hospitalized for > 3 yrs as of 1981 Findings after 3 yrs (1984 Study)	Positive	219 (51.7)	14 (3.3)	187 (44.1)	17.6%	4 (0.9)	424 (100.0%)
	Negative	404 (56.0)	125 (17.3)	183 (25.3)	9.3%	10 (1.4)	722 (100.0%)
	NTM	10 (71.4)	0 (0.0)	4 (28.6)	10.6%	0 (0.0)	14 (100.0%)
	Unknown	7 (6.1)	98 (86.0)	9 (7.9)	2.7%	0 (0.0)	114 (100.0%)
	Total	640 (50.2)	237 (18.6)	383 (30.1)	11.2%	14 (1.1)	1274 (100.0%)
Cases hospitalized for > 2 yrs as of 1988 Findings after 2 yrs & 2 months (1991 Study)	Positive	113 (57.9)	10 (5.1)	72 (36.9)	19.2%	0 (0.0)	195 (100.0%)
	Negative	175 (58.1)	40 (13.3)	86 (28.6)	14.4%	0 (0.0)	301 (100.0%)
	NTM	10 (37.0)	3 (11.1)	14 (51.9)	28.6%	0 (0.0)	27 (100.0%)
	Unknown	27 (42.2)	27 (42.2)	0 (0.0)	0.0%	10 (15.6)	64 (100.0%)
	Total	325 (55.4)	80 (13.6)	172 (29.3)	14.8%	10 (1.7)	587 (100.0%)
Cases hospitalized for > 1 yr as of 1993 Findings after 6 yrs & 2 months (2000 Study)	Positive	12 (13.5)	4 (4.5)	65 (73.0)	19.1%	8 (9.0)	89 (100.0%)
	Negative	15 (11.2)	33 (24.6)	71 (53.0)	11.5%	15 (11.2)	134 (100.0%)
	NTM	0 (0.0)	4 (57.1)	3 (42.9)	8.7%	0 (0.0)	7 (100.0%)
	Unknown	2 (20.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	7.9%	1 (10.0)	10 (100.0%)
	Total	29 (12.1)	44 (18.3)	143 (59.6)	13.7%	24 (10.0)	240 (100.0%)

NTM: Non-tuberculous mycobacteria

2.3 引き続き入院例

排菌状況は Table 15のごとく各調査時期とも常時排菌している例が30%前後、時々排菌する例が5~10%みられるが、近年常時排菌が高率となっている傾向がみられる(傾向の χ^2 検定 $p=0.066$)。

考 察

療研では1975年に長期入院患者の実態の調査をはじめて行い、また5年8カ月にその遠隔成績を調査した。これは、この時代 RFP の登場により、いかに治療期間や入院期間を短縮できるかの研究が主流となり、慢性排

Table 11 Causes of death

Study year	TB death	Non-TB death	Unknown	Total
1981 Hospitalized for > 5 yrs as of 1975 study, deaths during 5 yrs & 8 months	437 (71.2)	143 (23.3)	34 (5.5)	614 (100.0%)
1984 Hospitalized for > 3 yrs as of 1981 study, deaths during 3 yrs	209 (58.9)	140 (39.4)	6 (1.7)	355 ^{#1} (100.0%)
1991 Hospitalized for > 2 yrs as of 1988 study, deaths during 2 yrs & 2 months	117 (68.0)	48 (27.9)	7 (4.1)	172 (100.0%)
2000 Hospitalized for > 1 yr as of 1993 study, deaths during 6 yrs & 2 months	114 ^{#2} (79.7)	25 (17.5)	4 (2.8)	143 (100.0%)

#1 Deaths before discharge only

#2 includes one extra-pulmonary TB case

Table 12 Causes of death according to bacteriology

Study year	Bacteriology	TB death	Non-TB death	Unknown	Total
1984 Hospitalized for > 3 yrs as of 1981 study, deaths during 3 yrs	Positive	152 (84.4)	28 (15.6)	0 (0.0)	180 (100.0%)
	Negative	54 (32.7)	106 (64.2)	5 (3.0)	165 (100.0%)
	Unknown	3	6	1	10
	Total	209 (58.9)	140 (39.4)	6 (1.7)	355 ^{#1} (100.0%)
1991 Hospitalized for > 2 yrs as of 1988 study, deaths during 2 yrs & 2 months	Positive	58 (79.5)	15 (20.5)	0 (0.0)	73 (100.0%)
	Negative	57 (63.3)	33 (36.7)	0 (0.0)	90 (100.0%)
	Unknown	2	0	7	9
	Total	117 (68.0)	48 (27.9)	7 (4.1)	172 (100.0%)
2000 Hospitalized for > 1 yr as of 1993 study, deaths during 6 yrs & 2 months	Positive	57 (87.7)	6 (9.2)	2 (3.1)	65 (100.0%)
	Negative	57 ^{#2} (73.1)	19 (24.4)	2 (2.6)	78 (100.0%)
	Unknown	0	0	0	0
	Total	114 (79.7)	25 (17.5)	4 (2.8)	143 (100.0%)

#1 Deaths before discharge only

#2 includes one extra-pulmonary TB case

Table 13 Outcomes of discharged cases including dead cases after discharge

Outcome	Study year			
	2000	1991	1984	1981
Returned to light work	2 (3.4)	5 (5.7)	24 (12.8)	50 (15.3)
Under medical observation	2 (3.4)	48 [#] (54.5)	62 (33.0)	135 (41.3)
Under outpatient care	29 (49.2)		54 (28.7)	78 (23.9)
Re-admitted	5 (8.5)	19 (21.6)	20 (10.6)	16 (4.9)
Death after discharge	21 (35.6)	16 (18.2)	28 (14.9)	48 (14.7)
Sub-total	59 (100.0%)	88 (100.0%)	188 (100.0%)	327 (100.0%)
Unknown/Referred out	11	27	91	171
Total	70 29.2%	115 16.7%	285 22.4%	498 31.6%

% for Total is proportions out of all long-term hospitalization cases, and other % out of discharged cases excluding cases of "Unknown/Referred out".

includes cases under medical observation and cases under outpatient treatment.

Table 14 Bacteriological findings at discharge

Study year	Bacteriology					
	Always positive	Occasionally pos.	Neg. > 6 months	NTM	Unknown	Total
1981 Hospitalized for > 5 yrs as of 1975 study, deaths during 5 yrs & 8 months	28 (5.6)	15 (3.0)	417 (83.7)	3 (0.6)	35 (7.0)	498 (100.0%)
1984 Hospitalized for > 3 yrs as of 1981 study, deaths during 3 yrs	23 (8.1)	11 (3.9)	236 (82.8)	0 (0.0)	15 (5.3)	285 (100.0%)
1991 [#] Hospitalized for > 2 yrs as of 1988 study, deaths during 2 yrs & 2 months	17 (21.3)	13 (16.3)	49 (61.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	80 (100.0%)
2000 [#] Hospitalized for > 1 yr as of 1993 study, deaths during 6 yrs & 2 months	2 (4.5)	2 (4.5)	33 (75.0)	4 (9.1)	3 (6.8)	44 (100.0%)

includes only cases surviving NTM: Non-tuberculous mycobacteria

菌者を含む長期入院患者の対策がおろそかになっている傾向があったからである。

事実、1975年の調査では5年以上の長期入院患者は13.4%にみられ、そのうち34.3%は菌が陰性化しないために入院を余儀なくされていた。また菌陽性者は5年

8カ月の間に58.1%が死亡しており、年間平均14%もが死亡するほど予後不良であることが認められた。

その後3次にわたる同様の断面調査および附帯する遠隔調査が繰り返されてきたが、今回、1975年初めての調査より23年を経過し、これら長期入院患者の実態な

Table 15 Bacteriological status of cases still hospitalized

Study year	Bacteriology					
	Always positive	Occasionally pos.	Neg. > 6 months	NTM	Unknown	Total
1981 Hospitalized for > 5 yrs as of 1975 study, deaths 5 yrs & 8 months	136 (27.1)	50 (10.0)	307 (61.3)	5 (1.0)	3 (0.6)	501 (100.0%)
1984 Hospitalized for > 3 yrs as of 1981 study, deaths during 3 yrs	179 (28.9)	38 (6.1)	388 (62.6)	10 (1.6)	5 (0.8)	620 (100.0%)
1991 Hospitalized for > 2 yrs as of 1988 study, deaths during 2 yrs & 2 months	107 (32.9)	15 (4.6)	198 (60.9)	0 (0.0)	5 (1.5)	325 (100.0%)
2000 Hospitalized for > 1 yr as of 1993 study, deaths during 6 yrs & 2 months	10 (34.5)	2 (6.9)	15 (51.7)	0 (0.0)	2 (6.9)	29 (100.0%)

NTM: Non-tuberculous mycobacteria

らびに予後がいかに変遷したかを知ることが目的として比較検討を行ったものである。もちろん長期入院症例として観察された者の定義は年次によって異なるので、調査年次を異にする患者群の正確な比較は不可能である。しかし、これらの者をそれぞれの時代の標準的な入院期間を超えて入院していた問題のある入院患者として捉えて、それらの群間の比較をすることには一定の意義があると考えられる。

1年以上入院症例数の割合が1975年の41.6%より1998年の9.5%へと大幅に小さくなったことは、この間の結核の入院期間が短期化したことを反映している。平均在院日数でみると1975年318日、1998年109日である¹⁴⁾。しかし現在でも在院患者中1年以上入院している者の割合が10%近くに達することは考慮すべきである。

これら長期入院患者の年齢は、そのモードでみると1975年の50歳代から1988年以降の60歳代へと変化している。これは患者全般の高齢化（新登録患者の平均年齢は1975年48.6歳、1998年58.2歳¹⁴⁾）とはほぼ平行する。

このような患者の入院前の化療状況は1981年までは再治療が80%以上占めていたが、1998年には62.8%まで減少し、初回治療の比率が高くなっている。このことは80年代以降のRFPを含む短期化学療法の普及によって化療終了後の再発が少なくなったといわれていることと一致する。さらに論じるならば、後の時代ほど「再治療例」が長期入院に陥るリスクが小さくなったということもあり得る。

一方、長期入院となる原因に関しては、「菌陰性化が得られない」という割合が1975年の34.3%より1998年

の64.4%と高率となり、菌所見を中心とした医学上の根拠に基づくものがより重要なものとなっている。断面調査時点で菌陽性の者についての薬剤感受性成績をみると、多剤耐性ではない者も30%程度あることになるが、副作用などのため残っている感受性のある薬剤が使用できない問題があるものと考えられる。

排菌陰性化が得られなかった原因については、調査方法のちがいが（1981年以後は調査項目〈原因〉が変更された、1998年の調査では常時排菌のみを対象とした、など）のため正確には比較しえないが、年代的には「発見年代が古い」、「発見時既に重症」が少なくなり、反対に「化学療法の副作用」、「初回耐性」「患者の無理解・非協力」が高率となる傾向が認められた。菌陰性化不成功の理由としてこの3項目に留意する必要があることを示唆している。また、菌陰性で長期入院している理由は、いずれの調査時期でも呼吸不全が圧倒的に高率であるが、「家庭の受け入れ不能」、「本人が退院を望まず」などの社会的要因が高率になる傾向がみられることにも留意すべきであろう。

長期入院患者の遠隔調査までの死亡率は年間平均8%～15%であり予後はきわめて不良である。とくに断面調査時点で菌陽性の者では、すべてが多剤耐性例ではないことが感受性検査により示されているものの、その死亡率は14%～19%と高く、これは加藤らによる慢性排菌例（治療開始後1年時点で菌陽性の者）の観察における5年間の累積死亡率（50%）に近い¹⁵⁾。ちなみに米国では1973～1983年に入院した多剤耐性（INHおよびRFP耐性）の再治療例は51カ月で46%が結核死し、年間で10.8%の死亡率であることが報告されている¹⁶⁾。

吉山は多剤耐性例の5年間の死亡率は21.6%であるが、治療開始後1年でお菌陽性の者ではその後5年間の累積死亡率は34%とした¹⁷⁾。

長期入院となった後、生存して退院した患者のその後の経過は近年不良になっていることが示唆された。これには患者全体の高齢化が関わっていると考えられるが、合併症などの影響も考えられる。

結 論

結核療法研究協議会(療研)では1975年に5年以上長期入院患者の実態を調査し、その後1981年に3年以上、1988年に2年以上、1993年、1998年に1年以上の入院患者について調査を行った。また1975年入院例の5年8カ月後、1981年の3年後、1988年の2年2カ月後、1993年の6年2カ月後の遠隔成績が調査された。最初の調査より23年が経過し、経時的にいかに変化したかについて検討した。

- ① 1年以上入院患者は1975年に41.6%存したが経時的に減少し1998年では9.5%であった。5年以上入院患者も1975年では13.4%であったが、1998年には2.2%に減少した。
- ② 長期入院患者の年齢も経時的に高齢化し、入院前治療なし、排菌陽性例が高率となっていた。
- ③ 菌陰性化が得られなかった原因は、「発見年代が古い」が経時的に減少し、「化学療法の副作用」、「初回耐性」、「患者の無理解・非協力」が高率となっている。
- ④ 菌陰性で長期入院している理由はいずれの調査時期でも呼吸不全が高率で1/3以上を占めている。一方家庭の受け入れ不能、本人が退院を望まないなどの社会的理由が高率になっている傾向がみられた。
- ⑤ 長期入院患者の遠隔成績が調査され、菌陽性例の年間平均死亡率は1975年調査14.2%、1981年17.6%、1988年19.2%、1993年調査19.1%であり、死亡原因は60～80%が結核死であった。
- ⑥ 退院後軽業に復帰したものは1981年調査では15%にみられたが、その後経時的に低率となり2000年では3.4%にすぎない。

文 献

- 1) 結核療法研究協議会(療研): 長期入院肺結核患者の検討(その1). 結核. 1977; 52: 193-199.
- 2) 療研: 長期入院肺結核患者の検討(その2). 結核. 1977; 52: 235-414.
- 3) 療研: 長期入院肺結核患者の検討(その1). 結核. 1985; 60: 247-253.
- 4) 療研: 長期入院肺結核患者の検討(その2). 結核. 1985; 60: 309-318.
- 5) 療研: 結核患者の入院長期化の要因に関する研究. 昭和63年度療研研究報告. 1988.
- 6) 療研: 長期入院結核患者の入院長期化要因に関する研究. 資料と展望. 1995; 1-13.
- 7) 療研: 長期入院肺結核患者の入院長期化要因に関する研究. 平成10年度療研研究報告書. 1998.
- 8) 療研: 1975年度結核長期入院患者の追跡調査成績(第1報). 結核. 1985; 60: 351-360.
- 9) 療研: 1975年度結核長期入院患者の追跡調査成績(第2報). 結核. 1985; 60: 397-403.
- 10) 療研: 昭和56年度長期入院患者の3年間の追跡調査成績. 昭和59年度療研研究報告書. 1984.
- 11) 療研: 昭和63年度結核病棟長期入院患者の追跡調査. 平成3年度療研研究報告書. 1991.
- 12) 療研: 平成5年度長期入院結核患者の追跡調査. 平成11年度療研研究報告書. 1999.
- 13) CDC: Epi Info 2000. (<http://www.cdc.go/epiinfo/EI2000.htm>)
- 14) 厚生省結核感染症課監修: 結核の統計2000. 結核予防会, 2000.
- 15) 加藤万之輔, 柿原秀敏: 愛知県における慢性排菌例の検討. 結核. 1992; 67: 331-346.
- 16) Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al.: Treatment of 171 Patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. New Engl J Med. 1993; 328 (8): 527-532.
- 17) 吉山 崇: 多剤耐性結核の疫学. 結核. 1998; 73: 665-672.