

活動性肺結核の治療中に死亡した症例の臨床的検討

¹小橋 吉博 ¹松島 敏春 ²沖本 二郎 ³原 義人

要旨：過去6年間に3つの関連施設において活動性肺結核で入院した患者264例のうち、治療中に死亡した40例(15%)を対象とした。死亡した40例は、55~93歳(平均75.2歳)、男性29例、女性11例、65%は長期臥床状態であった。基礎疾患は1例を除いて全例有しており、呼吸器疾患9例に対して非呼吸器疾患34例で、ステロイド投与中に5例に発症がみられた。喀痰結核菌検査では、塗抹陽性が32例(80%)と大半を占めていたことから、症状出現から診断までの期間は半数以上が1カ月以内であった。検出された結核菌の耐性検査ではRFP完全耐性が1例のみで多剤耐性菌は1例もなかった。画像所見は、両側性が30例、病型はⅢ型が22例、病変の拡がりは2が24例と最も多くみられた。死因に関しては、結核死17例に対し非結核死23例で、そのうち肺炎を主とした感染症死が15例と最も多かった。抗結核薬に対する耐性化があまりみられず、結核菌陰性化が得られた後、菌交代症で結核菌以外の一般細菌、特にMRSAを中心とした肺炎合併などの感染症による非結核死が多くみられたことから、これらに対する治療法の重要性が示唆された。

キーワード：活動性肺結核、細菌感染症、MRSA、抗結核薬

はじめに

本邦における結核の死亡率は1977年に10万人あたり7.8人であったのが、1996年には10万人あたり2.3人と減少してきているものの、この減少率も近年鈍化してきている。活動性肺結核を伴った患者の年齢分布は高齢に傾き、加齢に伴う種々の合併症による死亡が増加してきている¹⁾²⁾。そこで、今回私どもは活動性肺結核の治療中に死亡した患者の死因に重点をおいて臨床的検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象は、1996年1月から2001年12月までの6年間に川崎医科大学呼吸器内科、川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科および旭ヶ丘病院内科へ活動性肺結核の治療目的で入院となった264例の患者のなかから、治療中に死亡した40例(15%)とした。これらの症例の背景因子(年齢、性別、基礎疾患、全身状態、喫煙歴、飲酒歴など)、検査所見、画像所見、治療法、死因に関して retrospective

に検討した。

結核死の死亡原因の内訳として重症肺結核、咯血、呼吸不全に分類した。また、結核に起因して全身状態が悪化し、身の回りのことも不能な状態になり、その後改善がみられず衰弱死に至った場合は結核死に含めた。呼吸不全死は結核病変の改善はみられるものの、合併症の出現ないし、基礎疾患の悪化により呼吸不全をきたしたものとした。

肺結核に伴う合併症の1つとして、肺炎の診断基準は、①肺結核による陰影を除いて新たな浸潤影が出現すること、②肺炎発症時に以下にあげる3項目のうち少なくとも2項目以上を満たすこと；38℃以上の発熱、10,000/ μ l以上の白血球増多、1.00 mg/dl以上のCRP上昇とした。喀痰一般細菌および抗酸菌に対する培養検査は原則として入院時および抗菌薬投与開始前に行われ、一般細菌に関しては喀痰の性状が膿性でグラム染色において100倍、1視野あたり多核球25個以上かつ上皮細胞10個以下の良好な検体がえられた場合のみ施行した。また、血清抗体価は入院時と入院2~3週後の2つのポイント

¹川崎医科大学呼吸器内科、²川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科、³旭ヶ丘病院内科

連絡先：小橋吉博，川崎医科大学呼吸器内科，〒701-0192 岡山県倉敷市松島577 (E-mail: resp@med.kawasaki-m.ac.jp)
(Received 24 Jun. 2002/Accepted 12 Aug. 2002)

で採取され、インフルエンザ A, B ウイルス, Respiratory syncytial (RS) ウイルス, アデノウイルス, パラインフルエンザウイルス 1, 2, 3, サイトメガロウイルス, マイコプラズマ, クラミジアに関して CF 法にて測定した。血清で 4 倍以上上昇していた場合のみ原因微生物とした。肺炎の原因微生物と判定した基準は, 血液もしくは胸水から直接検出された場合, 血清学的にペア血清にて 4 倍以上の抗体価の上昇もしくは単独では 256 倍以上上昇していた場合, 良好な喀痰培養検査で 10^7 CFU/ml 以上検出された場合とした。

結 果

肺結核に対する治療中に死亡した 40 例の背景因子を Table 1 に示した。年齢は 55~93 歳 (平均 75.2 歳), 性別は男性 29 例に対し, 女性 11 例であった。全身状態は 26 例 (65%) が長期臥床状態で, 喫煙歴は 23 例 (58%), 飲酒歴は 10 例 (25%) に認められていた。次に基礎疾患に関しては, 呼吸器疾患が 9 例 (23%) あり, 内訳では陳旧性肺結核, 肺線維症がそれぞれ 3 例ずつと多くみられた。一方, 非呼吸器疾患は 34 例 (85%) が有しており, 内訳は脳血管障害 8 例, 悪性疾患 8 例を筆頭に多く認められた。5 例 (13%) に対しては, これらの基礎疾患に対してステロイド剤が肺結核治療中もなお投与されていた。何ら基礎疾患を有しない症例は 1 例のみであった。

発見動機は 1 例が無症状で検診にて偶然見つかかり, 悪性腫瘍のため死亡していたのに対し, 他の症例はすべて自覚症状により発見されていた。主訴としては発熱が 18 例と最も多く, 食欲不振もしくは体重減少が 8 例, 湿性咳嗽 7 例, 呼吸困難 6 例であった。

入院時の主な検査所見では, 血清総蛋白: 6.5 g/dl 以下が 68%, アルブミン: 3.5 g/dl 以下が 88%, グロブリン: 2.5 g/dl 以下が 30%, コレステロール: 130 mg/dl 以下が 63%, コリンエステラーゼ: 240 mg/dl 以下が 98%, ツベルクリン反応陰性が 43% と栄養状態が不良な患者が大半を占めていた。

喀痰抗酸菌検査では, 40 例中 32 例 (80%) が塗抹陽性 (うちガフキー 3 号以上が 17 例)・培養陽性に対し, 8 例が塗抹陰性・培養陽性と塗抹陽性例が高率にみられた。一方, 各種抗結核薬に対する耐性検査では, RFP 完全耐性が 1 例, RFP 不完全耐性が 2 例と耐性化の頻度は高くなかった。

活動性肺結核の治療中に死亡した 40 例の画像所見を Table 2 に示した。肺結核の病巣は両側性が 30 例と最も多く, 右側 7 例, 左側 3 例であった。日本結核病学会の病型分類では, 空洞を有しない III 型が 22 例と最も多く, 次いで II 型 13 例, I 型 5 例であった。また病変の拡がりでは, 片側肺の 3 分の 1 以下が 2 例, 片側肺にとどまっ

ていたのが 24 例, 片側肺を越えていたのが 14 例であった。

活動性肺結核の治療中に死亡した 40 例の直接死因を Table 3 に示した。17 例 (43%) が重症肺結核, 2 例は咯血で死亡していた。これに対し, 23 例 (57%) は肺結核以外の合併症で死亡していた。このうち 14 例は抗結核薬で治療中に肺炎を合併して死亡し, 原因菌は MRSA が 5 例, MRSA + *Pseudomonas aeruginosa* 2 例, MRSA + *Klebsiella pneumoniae* + *Serratia marcescens* 1 例で, 他の 6 例が不明であった。また 4 例が悪性腫瘍 (肝細胞癌 2 例, 肺癌 1 例, 耳下腺腫瘍 1 例), 4 例が呼吸不全 (2 例は気胸, 2 例は肺線維症の急性増悪) で死亡していた。さらに 1 例は *Enterococcus faecalis* による尿路感染症からの敗血症により死亡した。

死亡 40 例の入院から死亡までの期間を Table 4 に示した。20 例が入院後 1 カ月以内に死亡しており, このうち 12 例は重症肺結核により, 5 例は肺炎の合併, 2 例が

Table 1 Clinical characteristics of 40 deceased patients with active pulmonary tuberculosis

Age, years	75.2 ± 10.3
Gender, M/F	29/11
Previous physical activity	
Bedridden	26 (65%)
Smoking habit	23 (58%)
Current smoker	13
Ex-smoker	10
Chronic alcoholism	10 (25%)
Underlying disease (with repetition)	
Respiratory disease	9 (23%)
Old pulmonary tuberculosis	3
Lung fibrosis	3
Lung cancer	1
Pulmonary emphysema	1
Pneumoconiosis	1
Non-respiratory disease	34 (85%)
Cerebrovascular disease	8
Malignant disease	8
Orthopedical disease	4
Psychological disease	4
Diabetes mellitus	3
Renal disease	3
Hematological disease	2
Hepatic disease	2
Corticosteroid administration	5 (13%)
Previously healthy	1 (3%)

Table 2 Radiological findings of 40 deceased patients with active pulmonary tuberculosis

Location	Characteristic	Extension
Bilateral : 30	I : 5	1 : 2
Left : 3	II : 13	2 : 24
Right : 7	III : 22	3 : 14

(According to the classification of Nippon Kekkakubyo Gakkai)

悪性腫瘍，1例は肺線維症の急性増悪による呼吸不全で死亡していた。一方，残りの20例は入院1カ月以後に死亡しており，9例がMRSAなどによる肺炎の合併，5例が重症肺結核（2例大量咯血を含む），2例が悪性腫瘍，2例が気胸の合併による呼吸不全，1例が肺線維症の急性増悪による呼吸不全，1例が尿路感染症に伴う敗血症で死亡していた。

次に，臨床症状の出現から診断がえられるまでの期間をFig.に示した。死亡40例中22例が1カ月以内に診断されていたのに対し，17例が1カ月以後に診断がなされていた。なお，残り1例は検診で偶然発見された。死因と入院から死亡までの期間および症状発現から診断にいたるまでの期間に明らかな関連はみられなかった。

最後に，死亡した40例の治療内容に関して，抗結核

薬は18例に対してINH+RFP+SM，10例にINH+RFP+EB，8例にINH+RFP+EB+PZA，そして3例にINH+RFPが投与されており，残りの1例は多臓器不全により全身状態が非常に不良であったため，抗結核薬は投与できなかった。しかし，抗結核薬による副作用のため死亡した症例は1例もなく，肺結核に合併した肺炎に対する抗菌薬もMRSAに対してはアルベカシン，バンコマイシン，テイコプラニン，*Pseudomonas aeruginosa*には第4世代セフェム系といったようにほぼ原因菌に見合った適切な抗菌薬が使用されていた。

考 察

本邦における結核による死亡率は近年著明に減少してきているが，いまだ1年あたり3000人以上を超えており，最近数年間はその減少率も鈍化してきている。そこで，今回私どもは過去6年間で当科関連施設も含めて，活動性肺結核に対して治療を行った264例の中から治療中に死亡した40例（15%）を抽出して臨床的検討を行った。

その結果，死亡した40例の患者の中で17例（43%）が重症肺結核で死亡し，対象期間中に新たに登録された活

Table 3 Causes of death of 40 patients with active pulmonary tuberculosis

Advanced pulmonary tuberculosis	17 (43%)
Non-tuberculous disease	23 (57%)
Pneumonia	14
MRSA	5
MRSA + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
MRSA + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Serratia marcescens</i>	1
Unknown	6
Malignant disease	4
Liver cancer	2
Lung cancer	1
Parotid gland cancer	1
Respiratory failure	4
Pneumothorax	2
Exacerbation of lung fibrosis	2
Sepsis (Urinary tract infection)	1

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

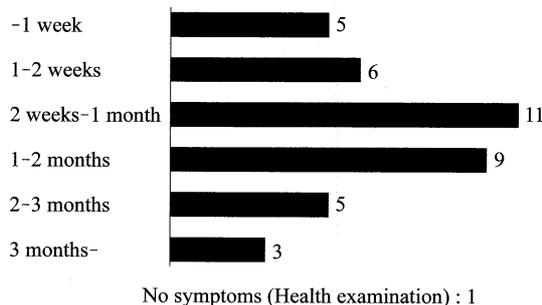


Fig. Duration from the appearance of symptoms to diagnosis

Table 4 Duration from admission to death

Duration	The cause of death	
~ 1 month	Advanced pulmonary tuberculosis	12
	Pneumonia	5
	Malignant disease	2
	Respiratory failure	1
	Exacerbation of lung fibrosis	1
1 month ~ 1 year	Pneumonia	9
	Advanced pulmonary tuberculosis	5
	Respiratory failure	3
	Pneumothorax	2
	Exacerbation of lung fibrosis	1
	Malignant disease	2
	Sepsis	1
Urinary tract infection	1	

動性肺結核患者に対する比率は6.4%と、1995年の久場らの報告³⁾での2.7%に比して高率であった。残りの23例(57%)は、結核以外の原因で死亡しており、このうち15例は結核菌が抗結核薬による治療で陰性化したにもかかわらず、新たに一般細菌を主とした肺炎を併発し死亡していた。こうした原因として、私どもの検討症例の平均年齢が75.2歳と高齢者が多かったことがあげられ、それに伴って全身状態も65%の患者が長期臥床状態、栄養状態も低アルブミン血症が88%と大半の症例にみられたことがあげられる。このため、誤飲のエピソードも73%の患者に認められ、二次的に肺炎を引き起こす契機となった。肺結核の治療中に合併した院内肺炎の原因菌の検索に関しては、今回の検討では40例全例において微生物学的検査が入院時と肺炎発症時の少なくとも2点以上で行われていた。その結果、入院時点ではMRSAが2例で喀痰から 10^4 CFU/ml以下で検出され、carrierと考えられたにすぎず、その他の6例は検出されていなかった。しかし、肺炎発症時には2例のcarrierを含めた8例でMRSAが 10^7 CFU/ml以上分離され、さらにこのうち3例はMRSAを含む重複感染が考えられた。本邦における以前の報告で結核菌と一般細菌の混合感染に関する検討は沖本ら⁴⁾によってなされているのみだが、実際には多数の症例で存在するものと考えられる。なぜ、肺結核で治療中の患者にMRSAが特に多く分離されたかという点に関しては、大半の患者に入院前後に多数の抗菌薬の前投与歴があったこと、また高齢者は常在菌として口腔内にMRSAを保菌していることが多い⁵⁾うえに多数の誤飲のエピソードがみられていたことがあげられる。

過去の報告³⁾⁶⁾では、肺結核の重症化を除くと結核死の原因としては悪性腫瘍の合併が最も多いと述べられているが、その理由は肺結核が肺癌を合併しやすいところにある⁷⁾。しかしながら、今回の検討では活動性肺結核に合併した悪性腫瘍で死亡した症例は4例と少なかった。その理由として、個々の患者の調査期間が限定されていたこと、抗結核薬による治療期間が他の報告³⁾⁶⁾よりも短期間であったことがあげられる。4例はいずれも悪性疾患の治療中に合併症として肺結核を発症しており、肺結核の治療中に悪性疾患を検出したものではなかった。われわれは、これらの症例に対しては肺結核の治療自体は結核菌陰性化が得られ、成功したものと考えている。

肺結核の重症化に伴って17例(43%)が死亡したが、この比率は他の報告に類似していた³⁾⁸⁾。これらの患者の大半は、肺結核の悪化に耐えきれず、加齢に伴う全身衰弱のために入院後1カ月以内で死亡していた。今回の検討では、肺結核の重症化で死亡した症例の大半が長期臥床状態の患者で、過去の報告³⁾に比して低栄養状態の程度も顕著であった。これらの画像所見として、病変が

両側性で、拡がり片側肺を越える、空洞を伴わない浸潤影が多く認められた。

抗結核薬に対する副作用に関しては、いくつかの報告²⁾⁹⁾¹⁰⁾が抗結核薬による重篤な肝機能障害から肝不全で死亡したと述べているが、今回の検討では2例において可逆性の軽度の肝機能障害のみみられた程度で、幸いにも大きな問題とはならなかった。

今回の検討結果に基づいて、本邦でも基礎疾患を有し、栄養状態が不良な活動性肺結核を有する高齢患者が、人口の高齢化に伴って増加してきている¹¹⁾。今回の症例においても抗結核薬に対する耐性化があまりみられず、結核菌陰性化が得られた後、菌交代症で結核菌以外の一般細菌、特にMRSAを中心とした肺炎合併などの感染症による非結核死が多くみられた。従って、結核菌のみでなく他の一般細菌による重複感染が疑われる場合、微生物学的検査を他の一般細菌に対しても積極的に行い、適切な抗菌薬が直ちに投与されるべきである。また、患者の栄養状態が中心静脈栄養や経鼻栄養によって改善されることも重要と考えられた。

文 献

- 1) Davis MCE, Carpenter CJL, McAllister CCK, et al.: Tuberculosis. Cause of death in antibiotic era. *Chest*. 1985; 88: 726-729.
- 2) Ellis ME, Webb AK: Cause of death in patients admitted to hospital for pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1983; 26: 665-667.
- 3) 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.
- 4) 沖本二郎, 本多宣裕, 浅岡直子, 他: 喀痰で検出された結核菌に伴う一般細菌. *感染症学雑誌*. 2001; 75: 1062-1063.
- 5) 島田 馨, 小林宏行, 砂川慶介, 他: MRSAによる重症感染症に対する vancomycin hydrochloride 経静脈内投与の使用経験. *Chemotherapy*. 1995; 43: 1048-1061.
- 6) 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—. *日胸疾会誌*. 1996; 34: 392-396.
- 7) Dacosta NA, Kinare SG: Association of lung carcinoma and tuberculosis. *J Postgr Med*. 1991; 37: 185-189.
- 8) 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.
- 9) Snider DE, Caras GJ: Isoniazid-associated hepatitis death: a review of available information. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 492-497.
- 10) Smith H, Onwubalili J: Unexplained death in pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1983; 1: 984-985.
- 11) 田村猛夏, 白山玲郎, 笠原礼子, 他: 活動性肺結核と基礎疾患の関連性について. *結核*. 2001; 76: 619-624.

Original Article

CLINICAL EVALUATION OF THE CAUSE OF DEATH IN PATIENTS WITH ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

¹Yoshihiro KOBASHI, ¹Toshiharu MATSUSHIMA, ²Niro OKIMOTO, and ³Yoshihito HARA

Abstract We made a clinical analysis of the cause of death of forty deceased patients with active pulmonary tuberculosis who were admitted to Kawasaki Medical School Hospital, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital, and Asahigaoka Hospital during the period from January 1996 to December 2001.

The age of 40 deceased patients (29 males/11 females) ranged from 55 to 93 years old, and were mostly bedridden. Underlying diseases existed in all except one case, and they were respiratory diseases in 9 patients and non-respiratory diseases in 34 patients. Laboratory findings revealed poor nutritional conditions. The diagnosis of pulmonary tuberculosis was established within one month from the appearance of symptoms in over half of these patients because most of them were smear positive for *Mycobacterium tuberculosis*. None of the strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from these patients were multidrug resistant for antituberculous drugs and only one strain was completely resistant for Rifampicin. Radiological findings of the tuberculosis were bilateral in 30 patients. Consolidation shadows without cavity were noted in 22 patients, and extension within the unilateral lung field was observed in 24 patients. Regarding the cause of death, advanced pulmonary tuberculosis was the cause in 17 patients and non-tuberculous diseases were the cause in 23 patients. There were 15 patients with bacterial superinfections such as

bacterial pneumonia, 4 with malignancy, and 4 with other disease.

The number of pulmonary tuberculosis patients in poor general and nutritional condition has been increasing with the aging of the Japanese population. Treatment for pulmonary tuberculosis has been successful in most cases, however, the number of the deaths unrelated to tuberculosis including those due to bacterial superinfection has been increasing. Therefore, treatment should be considered against resistant microorganisms such as MRSA.

Key words: Active pulmonary tuberculosis, Bacterial superinfection, MRSA, Antituberculous drug

¹Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, ²Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital. ³Department of Internal Medicine, Asahigaoka Hospital

Correspondence to : Yoshihiro Kobashi, Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, 577, Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama 701-0192 Japan. (E-mail: resp@med.kawasaki-m.ac.jp)