

## 困難な条件下での結核治療—高齢者における結核治療

横山 俊伸 力丸 徹 合原 るみ 末安 禎子  
相澤 久道

**要旨：**高齢者における結核についての検討を行った。当院における活動性結核症例について65歳以上を高齢者とし、65歳未満との免疫学的また臨床的検討を行った。ツベルクリン反応は65歳未満では陰性率7%に対し、65歳以上では同14%であった。末梢血リンパ球数でも高齢者は若年者より低値であった。臨床的には高齢者に合併症が多くみられたが、排菌停止までの期間については両群間で差が認められなかった。適切な化学療法と抗結核薬への薬剤耐性をもっとも重要であると考えられた。高齢者結核における最大の問題点は合併症の多さや寝たきり、看護に多くの人手を要すること、performance status不良であることであった。

**キーワード：**結核、高齢者、ツベルクリン反応、IFN- $\gamma$

### はじめに

今日、医療の進歩に伴い高齢者の増加が認められ、高齢者結核の増加につながっていると考えられる。高齢者における結核患者に相対する機会も増加しており、今回、高齢者における結核治療の問題点について検討を行った。結核患者年齢層の推移については周知のとおり高齢者比率が増大する傾向にあり、近年ではその死亡者はほぼ高齢者に限られるような状況となっている。高齢者人口の増加、とりわけ結核世代の高齢化がその主要因と考えられる。

高齢者における結核発病の要因、細胞性免疫の低下の具体的内容について今回、基礎的検討として、結核免疫にかかわる最も重要なサイトカインである interferon- $\gamma$  (以下 IFN- $\gamma$ ) について高齢者における検討なども行った。高齢者の結核治療においては若年者と比べて薬物動態や生体反応のみならず種々困難な条件があり、結核治療上の実際の問題についても検討した。

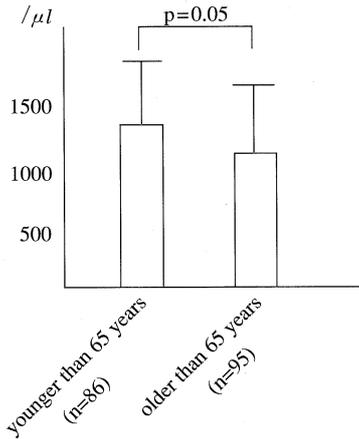
### 対象と方法

対象は直近の3年間に当科に入院した活動性結核患者

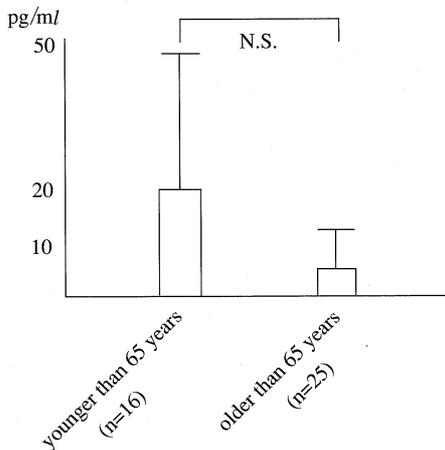
とした。ここでは厚生労働省の基準により65歳以上を高齢者とし、64歳以下を若年者として、高齢者127例、若年者115例について診療録より retrospective に検討した。検討内容は、基礎的な項目として細胞性免疫に関してツベルクリン反応 (purified protein derivative: PPD, 以下ツ反と略す)、末梢血リンパ球数、また血清中 IFN- $\gamma$  量 (ELISA 法) を測定、検討した。臨床的には合併症、排菌期間 (喀痰検査で8週培養陰性となるまでの期間)、抗結核薬による有害事象 (副作用) などについて検討した。有害事象については今回の検討では軽度の liver transaminase の上昇など治療に特に影響をもたらさなかったものは取り上げず、抗結核薬の中止や変更などをもたらしたものを有害事象と定義して検討した。有意差の検定については Student-t test, または F-test によった。

### 結 果

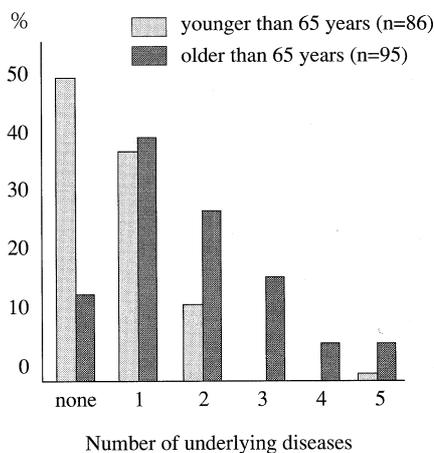
高齢者の結核発病の要因に関して、基礎的な細胞性免疫についての検討では、ツ反については65歳未満の活動性結核患者においては陰性率が7.0%であるのに対し、65歳以上では陰性率14.2%であり、2群間に有意差 ( $p=0.05$ ) を認めた。末梢血リンパ球数について比較し



**Fig. 1** Comparison of number of lymphocytes in the peripheral blood of the patients younger and older than 65 years



**Fig. 2** Comparison of serum level of IFN-γ in the patients younger and older than 65 years



**Fig. 3** Comparison of underlying diseases of the patients younger and older than 65 years

た結果でも Fig. 1 に示すように、高齢者群では若年者群に比べ有意に低下していた。また結核の免疫において最も重要と考えられるサイトカインである IFN-γ については血清中量を測定・比較した結果で、Fig. 2 に示すように、高齢者群と若年者群では有意差はみられなかった。臨床的検討では、高齢者は合併症を多く有するという問題があげられる。Fig. 3 は高齢者群と若年者群で合併症の数を比較したものであるが、高齢者では3つ、4つと合併症を多く持ちあわせており、合併症の内訳としては糖尿病が最も多く、高血圧、神経疾患、整形外科疾患など多岐にわたった。有害事象についての検討では抗結核剤の治療中断や薬剤変更を必要としたものは65歳未満では31.4%、65歳以上では36.8%であり有意差は認めなかった。治療評価としては、排菌期間に関しては高齢者群で1.3カ月であり、若年者群1.4カ月で両群間に有意差を認めなかった。

**考 察**

高齢者結核の増加は本邦のみならず報告がみられるものの<sup>1)2)</sup>、本邦では結核世代の高齢化に伴った再燃・再発症例が多いことから本邦独自の検討が必要とも考えられる。また本邦・海外いずれにおいても高齢者における結核は若年者とは様々な差異があり、この点に留意して対応する必要があるとする報告が多くみられる<sup>3)~5)</sup>。今回、高齢者における結核治療の問題点について検討するため基礎的、臨床的な面から検討を行った。

基礎的検討からは高齢者結核患者においてはツ反、末梢血リンパ球数の検討でいずれも若年者と比べ有意差をもって低値であり細胞性免疫能の低下が認められた。末梢血リンパ球については従来の報告でも結核患者に限らず高齢者では pan T cell の減少が認められるとの報告が

Underlying diseases	
Diabetes Mellitus	29%
Cardiovascular diseases	22
Hypertension	22
Chronic obstructive pulmonary disease	20
Neurological diseases	15
Cancer	13
Digestive diseases	13
Liver diseases	11
Renal diseases	9
Psychiatric diseases	4
None	9

ある<sup>6)</sup>。また高齢化に伴うツ反の減弱も報告されている<sup>7)</sup>。このTリンパ球の減少やツ反の減弱など基礎的な面において高齢者では結核に対する細胞性免疫が低下している。臨床的には排菌期間に関しては今回の検討では高齢者群で1.3カ月であり、若年者群(同期間1.4カ月)との間に有意差を認めなかった。さらに80歳以上でみると排菌期間は1カ月であった。細胞性免疫能の低下が認められる高齢者群において排菌期間に差が認められなかった点に関しては年齢差以上に化学療法の影響(有効性)が大きいこと、若年者に大量排菌者が多かったことがその理由と考えられた。抗結核薬による有害事象に関して、高齢者では従来、有害事象が生じやすいとされていたものの今回の検討では高齢者群は若年者群と比較し有意差を認めなかった。合併症の数に関しては当然高齢者群で多かった<sup>1)5)8)</sup>(Fig. 3)。高齢者群における合併症の内容は糖尿病が最も多く、その他にも多岐にわたり(Fig. 3)、高血圧なども軽症の合併症であるが、rifampicinとCa拮抗薬との相互作用(Ca拮抗薬の作用減弱)などから血圧のコントロールがつきにくくなる点などで無視できない合併症といえる。またいわゆる“合併症”として挙がる疾病以外にも高齢者においては経口摂取困難や頻回の誤嚥など、抗結核薬の投与方法にも絡んで困難な条件もあり、中心静脈栄養(IVH)管理や胃瘻造設などが行われる患者も少なくない。高齢者結核の増加に伴い病棟でもperformance status不良の患者が増え、当院の場合、結核病棟は一般病棟とは別棟になっており、当病棟にはエレベーターがないため、階段が自力で上れないperformance status不良の患者は1階にしか収容できず、他院で新たな排菌患者が発生しても受け入れが容易でない状況にある。この点は平成9年度、国療化学研究が指摘しているとおり、今後高齢者向けの施設的设计、構築が必要と考えられる<sup>1)</sup>。

高齢者は潜在的な臓器機能低下状態にあるとされるが高齢者の結核治療法についても明確な指針やその根拠を示したものは少ない。当施設では結核病学会が示した治療 regimenにもとづいて治療を行っている。pyrazinamide

(PZA)の投与については80歳以上では控え、70歳以上では“慎重に投与”とされているが70歳以上でも少なくとも塗抹陽性例では積極的に使用している。今後、80歳以上でもPZAの投与を行い早期離床、早期退院をめざすことも試みられてよいと考える。

高齢者では細胞性免疫の低下や合併症の多さといった困難な状況があるにもかかわらず、結核の排菌期間—喀痰で菌が陰性化するまでの期間—は耐性例を除いて検討すると若年者と差はなく、最も大切なことは適切な化学療法と薬剤耐性の有無にあると考えられた。高齢者における実際の対応上の問題点としては、合併症の多さやいわゆる寝たきり等による介助負担等、performance status不良であることが診療上の最大の問題点であった。

本論文の要旨は第77回日本結核病学会総会シンポジウム「困難な条件下での結核治療」(2002年4月17日、東京)において発表した。

## 文 献

- 1) 毛利昌史, 町田和子, 川辺芳子, 他: 国立療養所における高齢者結核の現状. 結核. 2001; 76: 533-543.
- 2) Chan-Yeung M, Noertjojo K, Tan J, et al.: Tuberculosis in the elderly in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis. 2002; 6: 771-779.
- 3) Morris CD: Pulmonary tuberculosis in the elderly: a different disease? Thorax. 1990; 45: 912-913.
- 4) Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N, et al.: Tuberculosis in young adults and the elderly: a prospective comparison study. Chest. 1994; 106: 28-32.
- 5) Perez-Guzman C, Vargas MH, Torres-Cruz A, et al.: Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. Chest. 1999; 116: 961-967.
- 6) 石橋凡雄, 原田泰子, 高本正祇, 他: リンパ球サブセットの正常値及び加齢に伴う変動. 結核. 1987; 62: 647-654.
- 7) 原田 進, 高本正祇, 原田泰子, 他: 高齢者結核の臨床免疫学的検討. 結核. 1989; 64: 529-536.
- 8) 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 他: 超高齢者肺結核の臨床的検討. 結核. 1992; 67: 545-548.

## Original Article

## TUBERCULOSIS IN ELDERLY

Toshinobu YOKOYAMA, Toru RIKIMARU, Rumi GOHARA,  
Yoshiko SUEYASU, and Hisamichi AIZAWA

**Abstract** We compared patients with active tuberculosis treated at Kurume University Hospital between cases 65 years and above and below 65. The comparison included immunologic and clinical features. Anergy to tuberculin skin tests with purified protein derivative (PPD) was evident in 7% of patients under 65 and in 14% of those over 65. Older patients had fewer lymphocytes in peripheral blood and lower serum concentrations of interferon (IFN)- $\gamma$  than younger patients. Complications were more frequently seen in patients above 65, but the time required for negative conversion of sputum cultures did not differ by age. Adequacy of the regimen of chemotherapy and the sensitivity to anti-mycobacterial drugs were the most important determinants of the time for negative conversion of sputum culture. Major clinical problems of old

tuberculosis patients were concurrent diseases, bed ridden states, necessity of nursing care, and poor performance status of patients.

**Key words:** Tuberculosis, Elderly, Tuberculin reaction, IFN- $\gamma$

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

Correspondence to: Toshinobu Yokoyama, First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume-shi, Fukuoka 830-0011 Japan. (E-mail: yokoyama-t@nyc.odn.ne.jp)