

## 他疾患にて経過観察中に発見された肺結核に関する臨床的検討

<sup>1</sup>小橋 吉博   <sup>1</sup>宮下 修行   <sup>1</sup>二木 芳人   <sup>2</sup>沖本 二郎  
<sup>3</sup>原 義人   <sup>1</sup>松島 敏春

**要旨：**〔目的〕他疾患で他院の外来もしくは入院経過観察中に肺結核と診断しえた症例を臨床的に検討し、過去の問題点と今後の課題を検討する。〔対象〕対象は、過去10年間に当関連施設で経験した肺結核508例の中から、他院の外来もしくは入院経過観察中に肺結核と診断しえた65例を対象とした。〔結果〕外来で経過観察中は43例に対し、入院中は22例であった。基礎疾患の内訳は、呼吸器疾患以外では悪性疾患が最も多く、次いで糖尿病、消化器疾患、精神神経疾患の順に多くみられた。発見動機としては、自覚症状がなく、定期的にとった胸部X線での確に診断しえた症例も21例あり、肺結核全体に比して有意に高率であった。しかし、一方では悪性疾患や精神神経疾患で他院へ入院経過観察中に結核に対する注意が欠けていたために肺結核を合併し、診断の遅れから結核菌塗抹陽性をきたし、予後不良となった症例も多く含まれていた。〔考察〕呼吸器専門医以外の医師も肺結核の合併に注意する傾向がみられてきていたが、一部では院内感染上問題となる塗抹陽性例が悪性疾患や精神神経疾患を診療している特定病院では不十分などころもあり、今後もおお肺結核に対する教育指導が必要と考えられた。

**キーワード：**肺結核、基礎疾患、悪性疾患、精神神経疾患、糖尿病

### はじめに

1999年に厚生省が報告した「結核緊急事態宣言」は日本でも結核が「再興感染症」の一つとして重視されていることの証である。この背景には、①日本における結核の蔓延が近年は上昇の兆しが出ていること、②重症例や集団感染、院内感染といった問題が出現、増加していること、③この事態に対応すべき医療や行政の努力が十分でない、といった問題点がある<sup>1)</sup>。こうした結核の中でも院内感染上、問題となる肺結核は、他疾患で外来もしくは入院経過観察中に呼吸器専門医のみでなく、すべての科の医師の普段の診療の場における注意により、集団感染や院内感染を防ぐことが可能である。今回私どもは、肺結核以外の基礎疾患で経過観察中に肺結核と診断しえた肺結核症例の臨床像を肺結核全体の臨床像と比較検討し、これらの症例の特徴を把握して、過去の

反省点および今後の対策について考察したので報告する。

### 対象と方法

対象は、1993年1月から2002年12月までの10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、旭ヶ丘病院内科（結核収容病院）で経験した508例の肺結核症例（これらの症例は岡山、倉敷市内の一般病院、開業医から特に偏りなく集まった肺結核症例と考えられる）の中から、外来もしくは入院の経過観察中に肺結核と診断しえた65例（13%）を対象とした。

結核菌の塗抹検査はZiehl-Neelsen染色法および蛍光抗体法、培養検査は2%小川培地を用いて行い、菌の同定にはDDH法を施行した。喀痰検査はすべての症例に少なくとも3回以上行い、それでも陰性であった症例には気管支鏡検査も行い、全症例で*M. tuberculosis*と同定

<sup>1</sup>川崎医科大学呼吸器内科、<sup>2</sup>川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科、<sup>3</sup>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 12 Sep. 2003 / Accepted 22 Oct. 2003）

された症例のみを対象とした。抗結核薬に対する薬剤感受性試験に関しては、日本結核病学会が1997年に小川培地を用いた比率法を新しい薬剤感受性試験法として提案しており<sup>2)</sup>、私どももこの試験法に準じて耐性の有無を判定した。

他院の外来および入院経過観察中に肺結核と診断しえた65例およびその他の肺結核症例443例の背景因子については、年齢、性別、基礎疾患(経過観察中の病名)、発見動機など、検査所見については白血球数、CRP、赤沈値、血清蛋白およびアルブミン値、ツベルクリン反応、喀痰結核菌検査(塗抹、培養検査)および薬剤感受性検査、画像所見については日本結核病学会分類に準じて病変の部位、拡がり、病型分類を行い、治療法および予後に関しても検討した。

なお、経過観察中の診断症例(対象群)とその他の肺結核症例(全体群)との群間における統計学的有意差検定はStudents t-testを用いて、 $p < 0.05$ 以下の場合のみ有意差ありと判定した。

## 結 果

他疾患で経過観察中に肺結核と診断しえた症例は肺結核全体の508例中65例(13%)であった。65例のうち外来での経過観察中は43例に対し、入院経過観察中は22例あり、これらの症例における基礎疾患の内訳は精神神経疾患が7例、悪性疾患6例、呼吸器疾患5例(肺線維症2例、肺癌2例、BOOP1例)、血液疾患2例、膠原病1例であった。そして、入院経過観察中に発見された22例の診断の遅れは平均6カ月に達していた。

対象群と全体群との年齢、性別分布をTable 1に示した。対象群は、有意差をもって65歳以上の高齢者の占める比率が全体群に比して高かった。男性：女性の比率には差はみられなかったが、男性、女性それぞれの性別でも高齢者の占める比率が対象群において有意差をもって高かった。

次に、両群の基礎疾患をTable 2に示した。対象群では、

呼吸器疾患は25%に対し、非呼吸器疾患は75%、呼吸器疾患では肺線維症が最も多く、非呼吸器疾患では悪性疾患、糖尿病の順に多くみられていた。基礎疾患に対してステロイド投与中に肺結核を併発した症例が対象群では15%と全体群の1%に比して有意に高率に併発していた。

対象群と全体群の発見動機の比較をTable 3に示した。対象群では、自覚症状がないにもかかわらず定期的にとった胸部X線での確に肺結核と診断しえた症例が32%と全体群の14%に比して有意に高率であった。自覚症状で発見された比率については両群間で有意差がみられなかったが、個々の症状については喀痰(血痰も含む)のみが対象群で有意に高率にみられていた。

対象群と全体群の主な臨床検査所見の比較をTable 4に示した。白血球数、CRP、赤沈、血清蛋白、アルブミン、ツベルクリン陰性化率ともに両群間で有意差はみられなかった。

対象群と全体群の画像所見の比較をTable 5に示した。病変の存在部位、病型分類、病変の拡がりにおいて、対象群は両側、Ⅲ型、病変の拡がり2が最も多かったが、両群間で有意差は認められなかった。

対象群と全体群での細菌学的検査結果をTable 6に示した。対象群において塗抹陽性率が62%と全体群の37%に比して有意に高率であったが、院内感染で問題となるガフキー3号以上の高度の排菌例の占める比率は対象群31%に対し、全体群21%と対象群で高率であったものの有意差はみられなかった。抗結核薬に対する耐性検査の結果はTableに示さなかったが、INHおよびRFPの両者に耐性を示す多剤耐性例は対象群1例(2%)、全体群4例(1%)といずれも低率で耐性菌の発現はみられず、両群間で有意差を認めなかった。

治療に関しては、対象群65例ではINH + RFP + EBもしくはSM + PZAによる4剤併用療法が33例、INH + RFP + EBもしくはSMによる3剤併用療法が32例に施行されていた。全体群443例もINH + RFP + EBもし

Table 1 Age and sex distribution of pulmonary tuberculosis diagnosed during follow-up of other disease

Age (years)	During follow-up of other disease	Male		Female		Others	Male		Female		
		Count	Percentage	Count	Percentage		Count	Percentage	Count	Percentage	
25-34	0	0		0		39	26	13			
35-44	0	0		0		54	36	18			
45-54	6	6		0		63	38	25			
55-64	8	7		1		74	45	29			
65-74	23	14	*	9	*	94	63	31			
75-84	23	16	34(72%)	7	17(94%)	97	213(48%)	62	138(49%)	35	75(47%)
85-94	5	4		1		22	**	13		9	
Total	65	47	72%	18	28%	443	283	64%	160	36%	

\*\*p < 0.01 \*p < 0.05

**Table 2** Underlying disease of pulmonary tuberculosis diagnosed during follow-up of other disease

Underlying disease (with repetition)	During follow-up of other disease (65 cases)	Others (443 cases)
Respiratory disease	16 (25%)	55 (12%)
Pulmonary fibrosis	5	12
COPD	3	20
Pneumoconiosis	3	12
Lung cancer	2	6
BOOP	2	3
Others	1	5
Non-respiratory disease	49 (75%)	134 (30%)
Malignant disease (excluding lung cancer)	12	20
Diabetes mellitus	11	34
Gastrointestinal disease	9	18
Neuropsychosomatic disease	9	15
Renal disease	5	11
Hematological disease	5	9
Collagen disease	4	8
Cardiovascular disease	4	17
Others	2	6
None	0	254 (57%)
Steroid therapy	10 (15%)	4 ( 1%)

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

BOOP: Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia

**Table 3** Detection method of pulmonary tuberculosis during follow-up of other disease

Detection method	During follow-up of other disease (65 cases)	Others (443 cases)	p-value
Clinical symptom	44 (68%)	383 (86%)	N.S.
Fever ( $\geq 37^{\circ}\text{C}$ )	25 (38 )	167 (38 )	N.S.
Cough	32 (49 )	246 (56 )	N.S.
Sputum (including hemosputum)	30 (46 )	209 (47 )	p < 0.05
Chest pain	8 (12 )	68 (15 )	N.S.
Dyspnea	6 ( 9 )	40 ( 9 )	N.S.
Appetite loss	6 ( 9 )	30 ( 7 )	N.S.
General fatigue	4 ( 6 )	21 ( 5 )	N.S.
Chest abnormal shadow (No symptom)	21 (32 )	60 (14 )	p < 0.05

N.S.: Not significant

**Table 4** Laboratory finding of pulmonary tuberculosis during follow-up of other disease

Laboratory finding	During follow-up of other disease (65 cases)	Others (443 cases)	p-value
WBC ( $8500/\mu\text{l} \leq$ )	$7842 \pm 1210$ (33%)	$7638 \pm 1200$ (28%)	N.S.
CRP ( $1.0 \text{ mg/dl} \leq$ )	$3.60 \pm 1.25$ (70 )	$3.52 \pm 1.20$ (66 )	N.S.
ESR ( $20 \text{ mm/hr} \leq$ )	$49 \pm 19$ (78 )	$46 \pm 17$ (70 )	N.S.
Serum protein ( $6.5 \text{ g/dl} >$ )	$6.8 \pm 1.2$ (33 )	$6.5 \pm 1.1$ (33 )	N.S.
Serum albumin ( $3.5 \text{ g/dl} >$ )	$3.3 \pm 1.1$ (38 )	$3.1 \pm 1.0$ (37 )	N.S.
PPD negative	10 / 58 (17 )	74 / 410 (18 )	N.S.

WBC: White blood cell, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate

PPD: Purified protein derivatives

N.S.: Not significant

**Table 5** Radiological finding of pulmonary tuberculosis diagnosed during follow-up of other disease (According to the classification of the Japanese Society for Tuberculosis)

		During follow-up of other disease (65 cases)	Others (443 cases)	p-value
Distribution	Right	19 (29%)	133 (30%)	N.S.
	Left	15 (23)	107 (24)	N.S.
	Bilateral	31 (48)	203 (46)	N.S.
Type of disease	I	6 (9)	45 (10)	N.S.
	II	29 (45)	159 (36)	N.S.
	III	30 (46)	239 (54)	N.S.
Extension of lesion	1	22 (34)	135 (31)	N.S.
	2	33 (51)	231 (52)	N.S.
	3	10 (15)	77 (17)	N.S.

N.S.: Not significant

**Table 6** Microbiological finding of pulmonary tuberculosis diagnosed during follow-up of other disease

	During follow-up of other disease (65 cases)	Others (443 cases)	p-value
Smear positive, Culture positive (Guffky 3 ≤)	40 (62%)	163 (37%)	p < 0.05
Smear negative, Culture positive	20 (31)	92 (21)	N.S.
	25 (38)	280 (63)	p < 0.05

N.S.: Not significant

くは SM + PZA による治療が 217 例, INH + RFP + EB もしくは SM による治療が 226 例とほぼ同率に施行されていた。

最後に予後に関しては, 対象群 65 例は抗結核薬による治療で有効であったのが 53 例に対し, 死亡した症例は 12 例 (基礎疾患は精神神経疾患 5 例, 悪性疾患 5 例, 呼吸器疾患 2 例) あり, 死亡率は 18% であった。一方, 全体群 443 例は治療により有効であったのが 407 例に対し, 死亡した症例は 36 例 (基礎疾患は悪性疾患が 15 例と最も多く, 次いで呼吸器疾患 7 例, 精神神経疾患 4 例, その他の疾患 10 例) であり, 死亡率は 8% と低かったが両群間で有意差はみられなかった。

## 考 察

活動性肺結核患者に占める基礎疾患を有する患者の比率は 40 ~ 73% と文献によって若干異なる<sup>3)~5)</sup>が, 経時的にみていくと近年増加してきている<sup>4)</sup>。私どもの関連施設は, 結核収容施設を有し, 岡山, 倉敷市内から満遍なく肺結核患者が集まってくる病院であり, そこで最近 10 年間で経験した肺結核症例 508 例中 254 例 (50%) に基礎疾患がみられ, 呼吸器疾患以外の疾患別では糖尿病, 悪性腫瘍の順に多くみられていた。他の報告<sup>5)</sup>でも糖尿病, C 型慢性肝炎, 脳梗塞後遺症の順に多く報告されており, ほぼ同様な結果であった。肺結核患者全体に占める基礎疾患を有する患者についての臨床的検討は散見され, これらの患者の特徴像として, 平均年齢が高い, I

型もしくは II 型といった空洞を有する比率が高い, アルブミン値が低下し, 栄養障害が強い, 菌陰性化までの期間も長いといった所見が述べられている。今回私どもは, 他院の外来もしくは入院経過観察中に肺結核と診断しえた症例のみについて検討し, これらの症例の臨床的特徴をその他の肺結核症例と比較して, 一般診療の場における肺結核に対する現状と反省点, そして今後早期発見, 早期治療へ向かって取り組むべき対策について検討した。その結果, 65 歳以上の高齢者の受診率が高いこともあり, 高齢者の占める比率が有意に高かった。基礎疾患は, 呼吸器疾患以外では悪性腫瘍, 糖尿病, 消化器疾患, 精神神経疾患に伴って多く発症していた。発見動機としては, 定期的にとった胸部 X 線写真で的確に肺結核を疑い, 診断しえた比率が肺結核全体に比して有意に高かったことは有意な所見で, 次第により多くの医師が肺結核の早期発見に取り組んでいる結果が出てきていると思われる。しかし, 一方では他院へ入院経過観察中に平均 6 カ月間の診断の遅れから発見された症例も 22 例あり, このなかには特定の精神病院に数年以上の長期におよび入院していた間に結核に対する注意を怠ったために, 診断の遅れをきたした症例や, 消化器癌のターミナル状態にある患者に発症したため, 胸部 X 線検査が行われず診断の遅れをきたした症例が多数含まれていた。いずれの症例も結核菌塗抹検査で大量の排菌を認め, 大半の症例が死亡して, 予後不良であったばかりでなく, 結核収容病棟を有しない一般病院においては院内感

染上大きな問題となった。精神病院における肺結核の診断の遅れから院内感染をきたした事例も報告されているが<sup>6)</sup>、その主たる原因として医療従事者側の診断の遅れが重視されており、今回の検討でも同様な原因であったことからまだ特定の専門病院では肺結核に対する啓蒙が不十分と考えられた。また、消化器癌の患者でもターミナル状態になるとリンパ球T細胞機能の低下が生じ、肺結核を発症しやすい点<sup>7)</sup>は従来からいわれており、担癌患者においても呼吸器症状が発現した際には、早期に胸部X線検査、喀痰結核菌検査を施行すべきであるといえる。なお、今回の検討で結核発症のリスクファクターとして代表的な副腎皮質ステロイド剤投与中に発症した症例が経過観察中の65例中10例(15%)とその他の肺結核症例の443例中4例(1%)に比して有意差をもって高率にみられていた。私どもの関連施設において、副腎皮質ステロイド剤投与中に発症した症例のまとめを報告した<sup>8)</sup>が、副腎皮質ステロイド剤の投与量や投与期間に相関関係は見いだせなかった。さらに、自覚症状には乏しい症例が多く、画像的にも下肺野結核でⅢ型(非空洞形成型)といった非典型的なパターンを呈しやすかったことからすると副腎皮質ステロイド剤長期投与中の患者には結核の発症を十分に注意していく必要がある。私どもの経験した症例では、INHの予防内服をしていた症例は少数例にすぎなかったが、副腎皮質ステロイド剤長期投与を行っている患者には、基礎疾患を問わずINH予防内服が有用であるという意見もある<sup>9)</sup>。

現時点において、幸いなことに経過観察中に発見された肺結核患者から分離された結核菌で耐性菌の発現は進行しておらず、院内感染をきたした報告はみられなかつ

たが、喀痰結核菌塗抹陽性例が多かったことからすると診断までの期間の遅れが影響していると思われる。今回の検討結果から、呼吸器専門医以外の医師が定期的な検診から肺結核の合併に注意する傾向はみられてきていたが、精神病院や悪性疾患患者を取り扱っている特定の病院や診療科の医師にはまだ啓蒙が不十分といえる面もあるので、今後も肺結核に対する教育指導は重要と考えられる。

## 文 献

- 1) 森 亨：再興感染症としての肺結核. 結核流行の変遷と問題点. 日内会誌. 2000; 89: 834-840.
- 2) 日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会：結核菌の薬剤感受性試験. 特に試験濃度改変と比率法導入への提案. 結核. 1997; 72: 597-598.
- 3) 近藤有好：結核医療の将来. 特に合併症の管理. 運営の立場から. 結核. 1985; 60: 544-549.
- 4) 豊田丈夫：結核症の変貌に関する研究. 結核. 1990; 65: 619-631.
- 5) 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.
- 6) 阿彦忠之, 重藤えり子：結核の院内感染. 結核. 1999; 74: 385-387.
- 7) 漆崎一朗：癌と免疫不全. 免疫と疾患. 1983; 6: 825-830.
- 8) Kobashi Y, Matsushima T: Clinical analysis of pulmonary tuberculosis in association with corticosteroid therapy. Internal Medicine. 2002; 41: 1103-1110.
- 9) Bass JB, Farer LS, Hopewell PC, et al.: American Thoracic Society Statement. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1359-1374.

## Original Article

CLINICAL ANALYSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS DETECTED  
DURING FOLLOW-UP OF OTHER UNDERLYING DISEASES

<sup>1</sup>Yoshihiro KOBASHI, <sup>1</sup>Naoyuki MIYASHITA, <sup>1</sup>Yoshihito NIKI, <sup>2</sup>Niro OKIMOTO,  
<sup>3</sup>Yoshito HARA, and <sup>1</sup>Toshiharu MATSUSHIMA

**Abstract** [Objective] The objects of this study were to analyze clinically the outpatients and inpatients who were diagnosed as pulmonary tuberculosis during the follow-up of other underlying diseases at our affiliated hospitals and to review the past problems and to discuss how to improve the situation.

[Methods] Sixty five outpatients or inpatients diagnosed as pulmonary tuberculosis during the follow-up of other underlying diseases were collected from 508 patients with pulmonary tuberculosis at our affiliated hospitals over the past 10 years.

[Results] The proportion of elderly patients over 65 years old among 65 index cases was significantly higher as compared to the control group. Forty three of these index patients were outpatients and 22 were inpatients. The most frequent underlying diseases excluding respiratory diseases were malignant diseases followed by diabetes mellitus, gastrointestinal diseases and psychosomatic diseases in order. Pulmonary tuberculosis without clinical symptoms was detected by periodic chest X-ray in 21 cases (32%). There were some severe TB cases caused by the doctor's delay who were followed for malignant or psychosomatic diseases.

[Conclusion] Although many doctors except for respiratory

specialists tended to pay attention to pulmonary tuberculosis as a possible complication during periodic health examination, further intensive education regarding pulmonary tuberculosis is required for doctors who treat malignant or psychosomatic diseases at special hospitals because TB patients who were smear positive when they were detected may cause outbreak of tuberculosis in the hospital.

**Key words** : Pulmonary tuberculosis, Underlying disease, Malignant disease, Psychosomatic disease, Diabetes mellitus

<sup>1</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, <sup>2</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital, <sup>3</sup>Department 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)