

肺結核死亡症例の臨床的検討

高原 誠

要旨：〔目的〕肺結核治療中に死亡退院した患者の死亡原因を検討した。〔対象と方法〕対象は平成11年～14年の4年間に当院に入院した結核患者のうち、死亡退院の40例（男性32例，女性8例，平均年齢76歳），方法は患者背景，合併症，結核の重症度，治療成績をコホート調査にて山下の定義で治療成功の162例と比較検討した。〔結果〕結核死17例，非結核死23例で，後者の内訳では肺炎が最も多く9例を占めた。死亡例は年齢とパフォーマンス・ステータス（PS）の値が有意に高く，栄養状態は悪く，炎症反応は亢進していた。治療開始までの期間も長かったが，有意ではなかった。合併症は死亡例全例が有し，肝疾患，脳血管障害で対照群と差を認めた。病変の拡がりも死亡例には進行例が多かった。治療成績では副作用で薬剤変更する割合が死亡例で有意に高く，標準治療可能例が少なかった。〔考察と結語〕患者発見の遅れより標準治療が不能だった点が死亡に影響した。そのため排菌陰性化が得られにくく，結核によって直接的または間接的に死亡した。非結核死の肺炎死の中には，結核死に含めてもよいと考えられる症例も存在した。

キーワード：結核死，非結核死，肺炎，標準治療

はじめに

本邦の肺結核罹患率は平成12年～14年の期間順調に減少し，死亡率もそれに比例して低下しつつある。しかし，死亡順位では結核が25位を占め，患者年齢の高齢化が指摘されている¹⁾。今回の報告は肺結核で入院した症例のうち，不幸にして死亡退院した例の臨床的特徴を探ることを目的とした。

対象と方法

対象は平成11年1月～平成14年12月の4年間に当院に入院した活動性結核患者225例のうち死亡退院の40例（18%）で，男性32例，女性8例，平均年齢76歳（45～90歳），そのうち2例は多剤耐性肺結核のため長期入院中だった。方法は同症例の患者背景，合併症，結核の重症度，治療成績を後ろ向きに検討した。比較検討対象は同期間の患者のうちコホート調査²⁾で治療成功の162例（男性116例，女性46例，平均年齢63歳，18～92歳）とした。治療成功例とは，結核患者の治療成績を判定する

際，山下ら²⁾が定義する治癒と治療完了を合わせた例とした。

死因は肺結核死と非結核死に分けた。肺結核死は全国国立療養所結核死亡調査³⁾に基づき，急速進展，全身衰弱，慢性心肺機能不全，咯血，気胸の5つに分類した。さらに個々の病態は，井上ら⁴⁾の定義を引用した。急速進展は治療にかかわらず排菌量ならびに胸部X線所見が改善せずに死亡した例とし，短期間の入院例が多いが，数カ月の入院例も含む。全身衰弱は治療で排菌量，X線所見のいずれかが改善するも，全身状態は改善せずに死亡した例とした。さらに慢性心肺機能不全は結核の罹病期間が長く，主としてⅡ型呼吸不全で永眠した例とした。咯血，気胸は，それらの病態が死亡に大きく関係した場合とした。一方，非結核死は基礎疾患または合併症が死因の場合だが，肺炎死に関しては小橋ら⁵⁾の定義を引用し，①肺結核による陰影を除き新たな浸潤影が出現，および，②38℃以上の発熱，白血球1万/mm³以上，CRP 1 mg/dl以上の上昇，の3項目のうち，2項目以上を満たす場合とした。上記の定義により，結核死の中に

も排菌陰性化例が、また、非結核死の中にも排菌陽性例が含まれることとなった。統計解析は、連続変数はMann-Whitney U検定、名目変数は χ^2 検定にて行い、危険率5%未満を有意とした。

結 果

Fig. 1に死亡症例の年齢・性別を示す。男女共に80歳代が一番多く、70歳以上が40例中31例を占めた。

Table 1に死亡原因および症例数を示す。結核死の中では、前述の定義では全身衰弱が1例もないことが特徴だった。非結核死は肺炎死、脳血管障害、悪性腫瘍の順であり、悪性腫瘍は胃癌と肺癌が2例ずつ、また抗結核薬の副作用の2例は、胃管よりの薬剤投与中に消化管出血をきたして腎不全となった症例と薬剤性肺炎例だった。

Table 2で結核死と非結核死を比較する。年齢は平均値±標準偏差、中央値(以下同様)で示すと、前者が80±10歳、中央値78歳に対して後者は72±15歳、中央値82歳で、前者のほうがより高齢の傾向を認めたが、差はなかった。日本結核病学会分類の拡がり3、すなわち病変が一侧肺を越える症例、主要5剤に対する薬剤耐性例(平成12年までは古い基準で、不完全耐性例も含む)、小川培地上での4+例、すなわち2000コロニー以上の症例、という項目では、結核死例が1%~5%未満の水準で多かった。一方合併症では、非結核死のほうが1%未満の水準で高血圧が多く、脳血管障害も多い傾向だった。ハイリスクグループのホームレスまたは土木作業の割合は結核死が1%未満の水準で多く、日本結核病学会⁶またはATS⁷が提唱する標準治療可能例の割合、さ

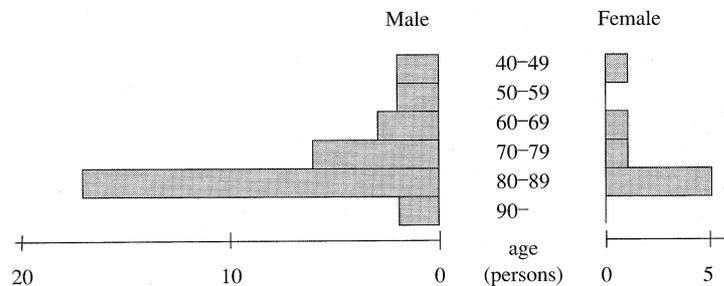


Fig. 1 Frequency distribution of age and sex (tuberculous patients who died in hospital from 1999 to 2002)

Table 1 Causes of death among patients with tuberculosis

Tuberculous death		Non-tuberculous death	
Acute progression	10 cases	Pneumonia	9 cases
Debility	0	Cerebrovascular disease	5
Cardiorespiratory disorder	4	Malignant neoplasma	4
Hemoptysis	2	Side effects of anti-tuberculous drugs	2
Pneumothorax	1	Urinary tract infection	1
		Liver cirrhosis	1
		Nontuberculous mycobacteriosis	1
Total	17 cases	Total	23 cases

Table 2 Comparison between the patients of tuberculous death and non-tuberculous death

	Tuberculous death	Non-tuberculous death	p-value
Age (average±SD)	80±10	72±15	0.073
Lesion: more than one side lung (%)	82	43	0.013
Drug resistance to major 5 drugs (%)	21	0	0.030
Colonies > 2000 on the Ogawa medium (%)	64	22	0.0097
Complication of hypertension (%)	12	48	0.0081
Complication of cerebrovascular disease (%)	24	52	0.068
Background: homeless or constructor (%)	29	0	0.0054
Probability of standard treatment (%)	24	57	0.037
Conversion of sputum culture in hospital (%)	19	69	0.0026

SD: standard deviation

らに入院中の排菌陰性化に関しては、結核の重症度を反映して非結核死のほうが良い成績だった。

以下に死亡例40例と対照群162例の比較を示す。Table 3に患者背景を示す。年齢は死亡例76±13歳、中央値81歳、対照群63±19歳、中央値68歳で、前者が0.1%未満の水準で高く、performance statusすなわちPS値⁸⁾も同様で、高齢で寝たきり状態の患者が多いことを示す。有症月数も前者が長い傾向だったが、差を認めなかった。割合は少ないがホームレスまたは土木作業に従事する患者の比率も、死亡例が1%未満の水準で高かった。検査データでは血清アルブミン値、総コレステロール値、ヘモグロビン値、リンパ球数は死亡例が1%未満の水準で有意に低く、CRPは0.1%未満の水準で有意に高かった。

Fig. 2に両群の合併症を示す。何らかの合併症を有する比率は、死亡例100%に対して対照群は82%、肝疾患は43%対14%、脳血管障害は40%対19%であり、死亡例がそれぞれ5%未満、0.1%未満、1%未満の水準で有意に高い比率だった。また、悪性腫瘍の既往または入院中の合併は23%対11%で、差がなかった。肝疾患はB型、

C型肝炎ウイルスのキャリアーおよび入院時に基準値の2倍以上のトランスアミナーゼ値を示した例、さらにアルコール性肝障害等、肝疾患の既往を有する例とした。脳血管障害は長谷川式痴呆スケール等で診断する単なる痴呆は含めず、過去または入院中に画像診断された例とした。

Table 4に結核の重症度ならびに治療成績に関し、両群の比較を示す。薬剤耐性例は死亡群9%、対照群14%で、両群に差はなく、小川培地上のコロニー数4+の割合も同様だった。ただし、病変が一側肺を越える比率は65%対16%で0.01%未満の水準で差を認めた。治療成績は、副作用で薬剤変更(p=0.018)、標準治療可能(P<0.0001)、入院中の排菌陰性化(p<0.0001)、いずれの項目も差を認めた。最後に入院日数も死亡例のほうが有意に長い(p<0.0001)という結果であった。

考 察

今回の報告では、死因を結核死と非結核死に分けたところ、非結核死が57%と過半数を占め、原因疾患は肺炎、脳血管障害、悪性腫瘍の順だった。これまでの報告では、

Table 3 Comparison of patients' backgrounds and peripheral blood findings between death group and control group

	Death group	Control group	p-value
Age (average±SD)	76±13	63±19	<0.0001
PS (average±SD)	3.3±1.1	0.6±1.1	<0.0001
Duration of symptoms (month: average±SD)	5.4±7.2	3.3±4.5	0.21
Background: homeless or constructor (%)	13	2	0.0059
Albumin (g/dl: average±SD)	2.3±0.5	3.4±0.8	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl: average±SD)	131±37	155±40	0.0020
Hemoglobin (g/dl: average±SD)	11.1±1.8	12.5±2.2	0.0003
Lymphocyte (/mm ³ : average±SD)	1000±570	1607±1998	0.0001
C reactive protein (mg/dl: average±SD)	8.6±5.5	5.3±5.5	<0.0001

SD: standard deviation PS: performance status

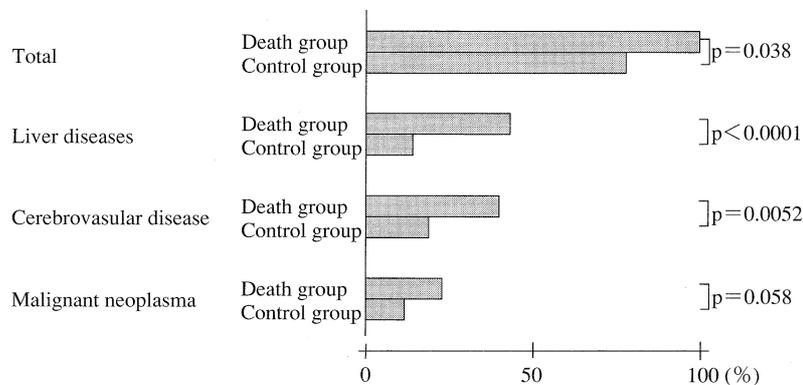


Fig. 2 Comparison of underlying diseases and complications between death group and control group

Table 4 Comparison of extent of pulmonary tuberculosis and outcome of the treatment between death group and control group

	Death group	Control group	p-value
Drug resistance to major 5 drugs (%)	9	14	0.40
Colonies > 2000 on the Ogawa medium (%)	37	33	0.63
Lesion: more than one side lung (%)	65	16	<0.0001
Changing drugs due to side effects (%)	30	14	0.018
Probability of standard treatment (%)	43	93	<0.0001
Conversion of sputum culture in hospital (%)	48	99	<0.0001
Hospital stay (days: average \pm SD)	229 \pm 802	168 \pm 74	<0.0001

SD: standard deviation

井上ら⁴⁾、小橋ら⁵⁾によると、非結核死が過半数を占め、その中でも肺炎が1位、悪性腫瘍が2位、という結果だった。平成11年度の国療研究班の報告³⁾では、結核死の例数が非結核死の症例数を上回ったが、前者が減少傾向、後者が増加傾向のため、本年は逆転する可能性もある。同報告でも非結核死の要因は、肺炎、悪性腫瘍の順だった。われわれの症例では肺炎9例、脳血管障害5例、悪性腫瘍4例という結果だったが、今回の報告には含まれていないが、悪性腫瘍のために転院して転院先で死亡した治療不成功例が4例存在し、やはり頻度は悪性腫瘍のほうが脳血管障害より多い、と考えられる。また、非結核死例は結核死例と比較して肺結核の程度は軽症で、年齢の差はなく、高血圧の合併が有意に多かった。

われわれの症例は結核死に全身衰弱が1例も存在しなかった点が、もう一つの特徴だった。非結核死で多数を占める肺炎死9例は平均69日(6日~119日)で永眠し、院内肺炎の定義⁹⁾を満たす。院内肺炎の最も重要な発病要因は誤嚥だが⁹⁾、明らかな誤嚥のエピソードで発病した例は3例、残り6例は抗結核薬でいったんは排菌が陰性化または減少、あるいは画像所見が改善した後、Acute respiratory distress syndrome (ARDS) 様の呼吸不全で永眠した。ただし、粟粒結核例は含まれなかった。全症例がAcute lung injury (ALI) またはARDSの診断基準¹⁰⁾を満たす。新たな陰影を肺炎とみなしたのだが、前述の定義よりは、結核死の全身衰弱にも該当する。6例のうち人工呼吸器装着は4例であった。痰の一般細菌培養の結果を入院時と死亡時と比較し、変化を認めた例は人工呼吸器関連肺炎の2例だった。いずれも *Serratia marcescens* が起炎菌と推定されたが、抗生剤に伴う菌交代も否定できない。

安藤ら¹¹⁾によると、排菌陰性化後ARDS様の陰影を呈した結核例において、陰影の病理像はDAD (Diffuse alveolar damage) に一致し、結核菌が培養されなかったため、初期悪化の機序が考慮されるとしている。田中ら¹²⁾、Pennerら¹³⁾の報告によると、死んだ結核菌の細胞壁成分Lipoarabinomannanがサイトカインカスケードを

活性化させ、マクロファージからTNF- α 、IL-1 β を活性化することによりARDSが発症する。すなわち、上記のARDS様の呼吸不全において、血液や喀痰の一般培養で結核菌以外の細菌が検出された場合も、単なる混合感染の可能性はある。

井上ら⁴⁾は肺炎死は全例肺結核による全身衰弱が基盤にあり、終末期に発症した混合感染であるため結核死としてもよい、と考察している。小橋ら⁵⁾も、肺炎死とされた14例のうち8例でMRSAが検出され、3例は起炎菌だった、としているが、原因は菌交代であるとしている。

以上の点を考慮すると、誤嚥性肺炎以外の6例は、いったん結核病変が改善した後、初期悪化の機序等でARDS様の呼吸不全となって死亡しているため、前述の定義からは結核死の全身衰弱にも当てはまる。従って結核死としてもよい、と考えられた。その場合、結核死が23例となり、過半数を占める。

肺結核死亡症例とコホート調査での治療成功例を比較検討した報告は、これまでにはない。死亡例を排菌陰性化して退院しただけの症例と比較するのではなく、真に結核治療が成功した症例と比較した。山下ら²⁾はWHOのDOTS戦略の日本版として、コホート調査による結核患者の治療成績の判定基準を提唱した。観察期間を9カ月とし、同期間に治療を終了した者で、①治療開始後5カ月までの最終の喀痰塗抹検査が陰性で、かつ、②6~9カ月後に1回以上同検査が陰性の場合を治癒、①か②いずれかを満たす者を治療完了、とした。この両者を合わせた例を治療成功とし、対照群とした。死亡例と対照群のいずれにも該当しない例は、治療終了前に他院で死亡した例、転出して不明となった例、多剤耐性結核の治療中再発例だった。

患者背景では死亡群の平均年齢は76歳で、対照群と比較して有意に高く、全身状態、栄養状態も有意に低下していた。これらの点は小橋ら⁵⁾の報告と同様である。一方、炎症反応は有意に亢進、拡がり3の比率も有意に高く、病変が進行していた。井上ら⁴⁾は死亡例の受診や

診断の遅れが1つの要因と指摘しているが、われわれの症例は治療成功例と比較すると、有症期間すなわち医療機関受診までの期間が長い傾向だったが、差は認めなかった。薬剤耐性の比率も差を認めなかった。結核急速進展による短期死亡例を除くと、副作用のため治療変更例が有意に多く、標準治療可能例が有意に少なくなり、排菌陰性化が得られ難い結果となった¹⁴⁾。その間に合併症(本来の主病変)で死亡、または全身衰弱→肺炎、というストーリーが今回の結果より考察された。

なお、Table 4の補足として、対照群の入院中の排菌陰性化が99%の理由は、精神疾患で徘徊するために転院となった1例およびエイズ合併で転院した1例の計2例が、他院において治療が成功したからだった。また、入院日数も死亡例が0.01%未満の水準で有意に長いという結果だったが、前述のように多剤耐性結核の2例が数年間入院していたため、1例は心肺機能不全、1例は咯血にて永眠した。

最後に治療法、対策について述べたい。対象期間に人工呼吸器を装着した結核症例は12例だったが、生存は1例のみだった。その1例の病型、拡がりにはbII3だったが、排菌陰性化後にやはり原因不明のARDS様の呼吸不全になり、レスピレーターからの抜管には成功したものの、PSは1→3と悪化した。残りの11例は今回の死亡例に含まれ、非結核死の肺炎例5例、結核死の急速進展2例、気胸1例、慢性心肺機能不全3例という結果だった。つまり治療成功率は8%だった。人工呼吸管理を行った肺結核例の生存率は、井上ら⁴⁾は0%、安藤ら¹¹⁾は14%、田中ら¹²⁾は11%、一番成績の良いPennerら¹³⁾も31%という結果だった。これらの結果からは人工呼吸管理は予後不良であり、高齢者の終末期の医療およびケアという観点¹⁵⁾からも、酸素投与やステロイド投与または非侵襲的換気療法に止めるべきである、と考えられた。

他の対策として、小橋ら⁵⁾は誤飲のエピソードからMRSA保菌者になりやすい、と述べているが、口腔内の清潔やACE阻害剤投与によって誤嚥性肺炎を予防する¹⁶⁾ことが重要である。また、田中ら¹²⁾はARDSの予防のため重篤な滲出性病変を主体とする肺結核病変ではステロイド投与を考慮すべきである、としている。

ま と め

①肺結核治療中の死亡例を検討したが、高齢で全身状態は不良だった。受診の遅れによる病変の進行も認められたが、治療が十分にできない点が死に結びついた。

②肺炎死には、結核がいったん改善した後に呼吸不全を呈した例も存在し、結核死の全身衰弱に含めてもよい、と考えられた。

③病変が進行した高齢患者は、末期癌と同様QOLを

重視した医療が必要と思われた。

本報告の内容は、第44回日本呼吸器学会総会(東京)ならびに第79回日本結核病学会総会(名古屋)にて、発表した。最後にこの稿を終えるに当たり、統合となる当院のコメディカルスタッフの皆様へ謝辞を述べたい。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課監修：結核の統計2003資料編。「結核の統計 2003年版」, 結核予防会, 東京, 2003, 24-35.
- 2) 山下武子, 小林典子, 山内祐子, 他：全国コホート観察調査による患者管理の評価—肺結核患者の治療成績と保健婦活動の評価—。資料と展望. 1998; 27: 31-43.
- 3) 厚生省(現厚生労働省)国立療養所結核共同研究 死亡調査班：全国国立療養所における結核死亡調査—平成11(1999)年—。資料と展望. 2001; 39: 45-66.
- 4) 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.
- 5) 小橋吉博, 松島敏春, 沖本二郎, 他：活動性肺結核の治療中に死亡した症例の臨床的検討. 結核. 2002; 77: 771-775.
- 6) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し. 結核. 2002; 77: 537-538.
- 7) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 603-662.
- 8) 日本肺癌学会：「肺癌取り扱い規約」第5版, 金原出版, 東京, 1999, 143.
- 9) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：「成人院内肺炎診療の基本的考え方」, 日本呼吸器学会, 東京, 2002, 17-18.
- 10) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al.: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, Mechanisms, Relevant Outcomes, and Clinical Trial Coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 818-824.
- 11) 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.
- 12) 田中 剛, 永井英明, 蛇沢 晶, 他：機械的人工換気を要した活動性結核症例の検討. 結核. 2000; 75: 395-401.
- 13) Penner C, Roberts D, Kunimoto D, et al.: Tuberculosis as a Primary Cause of Respiratory Failure Requiring Mechanical Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 867-872.
- 14) 高原 誠：高齢者肺結核入院症例の臨床的検討. 医療. 2004; 58: 13-16.
- 15) 社団法人日本老年医学会：「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明」. 日本老年医学会雑誌. 2001; 38: 582-583.
- 16) 関沢清久：嚥下性肺炎. 呼と循. 1999; 47: 1013-1017.

← Original Article →

CLINICAL EVALUATION ON CAUSES OF DEATH IN PATIENTS
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Makoto TAKAHARA

Abstract [Purpose] We evaluated the cause of death in patients with active tuberculosis.

[Object and Method] 40 patients (male 32, female 8, mean age 76 years old), died under treatment for tuberculosis during 1999 to 2002 in our hospital, were analyzed. We compared patients' backgrounds, complications, extent of pulmonary tuberculosis, and outcome of the treatment between 40 died cases and 162 patients who were supposed to be successfully treated by cohort analysis (control group).

[Results] 17 cases died of tuberculosis and 23 cases died of non-tuberculous diseases. Pneumonia occupied the top (9 cases) in the latter group. Died cases were higher in age and showed larger performance status score than the control group. Further, laboratory findings revealed poorer nutritional conditions and higher inflammatory reactions in the died group. The duration of symptoms before admission seemed to be longer in the died group, however, the difference with the control was not significant. All of the died group had complications and the rate of having liver diseases and cerebrovascular diseases was higher than that of the control group. Furthermore, the extent of lung lesions was more extensive in the died group. The frequency of changing drugs due to side

effects was higher in the died group, therefore, the proportion of cases completed the standard treatment was lower in the died group.

[Discussion and Conclusion] Impossibility of continuing the standard treatment gave unfavorable impact in the died cases rather than the delay in their admission. Due to the above reasons, negative conversion of their sputum culture was difficult, and they died of tuberculosis directly or indirectly. Some of the patients who died of pneumonia (non-tuberculous death) might be included in cases died of tuberculosis.

Key words : Tuberculous death, Non-tuberculous death, Pneumonia, Standard treatment

Department of Internal Medicine, Nishi-Kofu National Hospital

Correspondence to: Makoto Takahara, Department of Internal Medicine, Niigata National Hospital, 3-52, Akasaka-cho, Kashiwazaki-shi, Niigata 945-8585 Japan.
(E-mail: takahara@niigata-nh.go.jp)