

高齢者肺結核患者において治療完遂不能を予測する因子についての検討

布施 関 竹田雄一郎 豊田恵美子 三上 礼子
小林 信之 工藤宏一郎

要旨：〔目的〕 高齢者肺結核患者において、治療完遂不能を予測する因子を解明すること。〔対象と方法〕 2000年6月から2002年2月の間に国立国際医療センターに入院した65歳以上の肺結核患者86人を対象とし、臨床的因子を調査し、多変量解析を用いて治療完遂を妨げる因子について検討した。〔結果〕 単変量解析で12項目が選択され、相互に独立した5項目：Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status (PS)、薬剤耐性、低酸素血症、睡眠時間、糖尿病でモデルを構築し、多変量解析を実施した。その結果、高齢者で治療完遂を妨げる要因は、治療前のPSが高いことであった (odds ratio: 0.41, 95%信頼区間: 0.17-0.98, $p=0.04$)。治療完遂できなかった10人についてその原因を調べると、1人は治療自己中断で、9人は治療中の死亡であった。〔考察〕 高齢者で治療前の結核に関連した全身状態が悪いほど患者は治療が完遂できないことがわかった。PSは高齢者肺結核患者管理において重要な指標となる可能性がある。

キーワード：肺結核、高齢、治療完遂、Performance status

はじめに

新登録結核患者数（罹患率）は平成11年の結核緊急事態宣言から6年連続して減少している。しかし、その一方で新登録結核患者における70歳以上の高齢者の割合は約4割を占め、増加傾向にある¹⁾。喀痰塗抹陽性肺結核患者については65～74歳では1987年以降増加から減少に転じたが、75～79歳では横ばい、80歳以上では増加している。この理由としては、80歳以上の人口増加が背景と考えられるが、超高齢者の生活する環境下で、感染の危険の高い結核患者の発生が増加している可能性がある。また、高齢者肺結核患者が必ずしも典型的な症状を示さないために診断が遅れたり、加齢による影響で治療開始後に副作用のために治療継続が困難となる症例が多くみられ、治療完遂できない場合が多いことも報告されている²⁾。世界的には2006年1月結核対策の新10カ年世界戦略「ストップ結核世界計画（2006-2015）」が発表され³⁾、その中に2015年までに有病率と死亡率を

それぞれ1990年のそれらの半分に減少させるという目標が掲げられている。そこで今回、われわれは65歳以上の肺結核患者を対象として、治療完遂を妨げる要因について検討した。

対象と方法

2000年6月から2002年2月の間に国立国際医療センターに入院し、喀痰、胃液、あるいは気管支鏡の検体からMycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) 法を用いて分離培養検査を行い、キャピリアTB（日本BD）、必要に応じて結核菌群核酸増幅同定検査（Amplicor MTB PCR、微研）から結核菌陽性と診断された65歳以上の肺結核患者を対象とした。ただし、これに該当する患者のうちで当院入院前より長期間治療されていた継続治療例やHIV陽性例は今回の調査対象から除外した。患者背景、各種の検査結果については診療録の記載をもとに調査した。

検討項目は年齢、性別、社会的因子として、一人暮ら

しかどうか、睡眠時間、喫煙の有無、smoking indexを調査し、既往歴・合併症として、結核症の有無とその治療回数、糖尿病、脳血管障害、整形外科的疾患、認知症、悪性疾患の有無を調べた。治療前の状況として、症状出現から受診までの日数、受診から治療開始までの日数、performance status (PS), body mass index (BMI), prognostic nutritional index (PNI), 食事摂取の有無、中心静脈栄養の有無、低酸素血症の有無、画像所見として、胸部単純写真で空洞性病変、両側性病変、気胸の有無を調べた。肺外結核性病変の有無、結核菌の細菌学的性状として、直接塗抹検査でのガフキー号数、薬剤耐性、血液学的所見、血清生化学的所見、治療状況として4剤レジメンでの治療実施状況、副作用の有無、治療期間、入院期間、治療中死亡、治療完遂できたかどうかを検討した。

全身状態はEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のPS⁴⁾を用いて評価した。つまり、結核に関連した全身状態をTable 1のように分類した。smoking indexは(1日の喫煙本数)×(喫煙年数)として計算した。BMIは体重(kg)/(身長(m)×身長(m))として計算した。栄養学的指標としてPNI(10×血清アルブミン(g/dl)+0.005×末梢血総リンパ球数)を用いた。食思不振は入院時に食事摂取が困難であった症例を、低酸素血症は室内気吸入時の経皮的酸素飽和度(SpO₂)が90%以下で、酸素吸入を要した症例を、中心静脈栄養は食事摂取が困難のために高カロリー輸液を要した症例を意味する。塗抹検査はガフキー号数で表し、耐性結核は1%小川培地を用いた比率法を用いて対照培地とのコロニー数を比較する薬剤感受性試験によって、耐性菌の割合が1%未満を感受性、1%以上を耐性と判定した。抗結核薬による副作用については肝機能障害、腎機能障害、皮疹、白血球減少が治療中に出現した症例をすべて副作用ありとし

Table 1 ECOG* performance status

Grade	Performance status
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

*ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

て分類した。

統計学的分析

患者背景に関してPearson's カイ2乗検定とMann-Whitney's U検定を用いた。治療完遂を妨げる要因に関してはロジスティック回帰分析を用いて単変量および多変量解析で分析した。相関因子はSpearman検定で分析し、相互に独立した因子でモデルを構築して、多変量解析を実施して、-2x対数尤度で最適なモデルを選択した。計算にはStatistical Package for Social Sciences (SPSS) Ver. 6.0Jを用いた。両側検定でp値が0.05未満のものを統計学的に有意差ありと判断した。

結 果

2000年6月1日から2002年2月6日の間に国立国際医療センターに入院した全結核患者は359人であった。そのうち、65歳以上の高齢者は86人(24.0%)であった。その内訳は、65歳以上70歳未満が16人、70歳以上80歳未満が45人、80歳以上90歳未満が23人、90歳以上が2人であった。治療完遂できなかった患者は10人で、死亡が9人、治療を自己中断したものは1人であった。死亡原因としては結核死が4人で、結核以外の合併症の悪化による死亡が5人であった。さらに、合併症の悪化による死亡原因の内訳は、誤嚥性肺炎が2人、悪性疾患が2人(形質細胞腫が1人、結腸癌が1人)、心筋梗塞が1人であった。

患者背景をTable 2に示した。性別は男性62人、女性24人で、年齢中央値は75歳であった。社会的因子として、一人暮らしであったのは29人、睡眠時間中央値は8時間、57人が喫煙者で、smoking indexの中央値は1030であった。既往歴・合併症に関しては結核症が28人、糖尿病は22人、脳血管障害は11人、整形外科的疾患は15人、悪性疾患は11人、認知症は10人のそれぞれが認められた。治療前状況をいずれも中央値で示すと、症状出現から受診までの期間は15.5日、受診から治療開始までの期間は11日、PSは1、BMIは20、PNIは39であった。食事が取れなかった症例は5人、低酸素血症は9人、中心静脈栄養を必要としたのは6人であった。胸部エックス線写真を中心とした画像所見では、空洞性病変を示したものは11人、両側性病変は28人、気胸は1人であった。肺外結核性病変は16人で、部位は結核性胸膜炎、孤立性気管支結核、リンパ節結核、粟粒結核、骨・関節結核、その他であった。結核菌の細菌学的性状としては抗酸菌塗抹をガフキー号数で示した中央値は3号、初期治療薬に耐性を認めたのは11人であった。血清学的所見を各々中央値で示すと、血清蛋白値は6.7 g/dl、血清アルブミン値3.4 g/dl、血清コリンエステラーゼ

Table 2 Clinical characteristics

Characteristics	Positive (No. of patients)	Negative (No. of patients)
Male sex	62	24
Age, years old	75 (65–109) *	
Social history		
Live alone	29	57
Duration of sleep (hours)	8 (4–16) *	
Smoker	57	29
Smoking index	1030 (111–3500) *	
Past medical history, Complication		
Tuberculosis	28	58
Number of treatment for tuberculosis	0 (0–2) *	
Diabetes mellitus	22	64
Cerebrovascular diseases	11	75
Orthopedic diseases	15	71
Malignant diseases	11	75
Dementia	10	76
Clinical status before treatment		
Duration of symptoms (days)	15.5 (0–360) *	
Interval to diagnosis of tuberculosis (days)	11 (0–957) *	
Performance status	1 (1–4) *	
Body mass index	20 (15–39) *	
Prognostic nutritional index	39 (23–63) *	
Anorexia	5	81
Hypoxemia	9	77
Central parenteral nutrition	6	80
Chest radiograph findings		
Cavitary formation	11	75
Bilateral disease	28	58
pneumothorax	1	85
Extrapulmonary tuberculosis	16	70
Microbiological feature		
Direct smear examination (Gaffky's number)	3 (0–10) *	
Drug resistant strain	11	75
Laboratory findings		
Serum total protein value (g/dl)	6.7 (5–8.8) *	
Serum albumin value (g/dl)	3.4 (2.3–4.3) *	
Serum cholinesterase titer (U/L)	200 (40–543) *	
Serum total cholesterol value (mg/dl)	170 (104–276) *	
Serum triglyceride value (mg/dl)	92.5 (44–279) *	
Leukocyte count (/ μ l)	6500 (3100–17100) *	
Lymphocyte count (/ μ l)	817 (81–5192) *	
Red blood cell count ($\times 10^4$ / μ l)	398 (248–515) *	
Hemoglobin value (g/dl)	11.8 (7.4–15.6) *	
HbA1c (%)	5.9 (4.1–14.1) *	
C-reactive protein (mg/dl)	2.2 (0.0–17.6) *	
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hour)	64 (2–141) *	
Treatment status		
Four drugs regimen including pyrazinamide	43	43
Adverse drug reaction	35	51
Duration of treatment (months)	10 (1–20) *	
Duration of hospitalization (days)	101 (25–248) *	
Declined treatment	1	85
Death during treatment	9	77
Treatment completion	76	10

*Data are presented as median (minimum to maximum).

値200 U/L, 血清総コレステロール値170 mg/dl, 血清中性脂肪値92.5 mg/dl, 白血球数6500/ μ l, リンパ球数817/ μ l, 赤血球数 398×10^4 / μ l, ヘモグロビン量11.8 g/dl, HbA1c 5.9%, 血清CRP値2.2 mg/dl, 血沈64 mmであった。治療後状況としてはPZAを含む4剤レジメンで治療を行ったのは43人, 抗結核薬の副作用を認めたのは35人, 治療期間中央値は10カ月, 入院期間中央値は101日であった。

Table 2に示した患者背景について, Pearson's カイ2乗検定とMann-Whitney's U検定を用いて, 治療完遂と関係する要因を調べた (Table 3)。重要な因子を見逃さないようにするためp値が0.1未満のものを選択した。その結果, Table 3に示すように12項目が選択され, この12項目をロジスティック回帰分析で, 単変量解析したところp値が0.1以下のものは9項目であった (Table 4)。これら9項目の中で, Spearman検定を用いて, 相互に独立な因子でモデルを構築して, 多変量解析をし, 尤度

値で最適なモデルを選択した。そのモデルは糖尿病, PS, 低酸素血症, 睡眠時間, 薬剤耐性の5項目で構成され, 最終的に多変量解析を行ったところ, 治療完遂に対してPSのみが有意差 ($p < 0.05$) をもって選択され, 治療完遂に対するオッズ比はPSが1上がると0.41倍 [odds ratio (OR); 0.41, 95% confidence interval (CI): 0.17-0.98, $p = 0.04$] となることから, PSが1上昇すると治療が不完全になる危険性は2.4倍に上昇することがこのモデルから計算された。

考 察

65歳以上の結核患者86人中で治療完了できなかったのは10人 (11.6%) であった。そのうち, 死亡した患者は9人で, その内訳を示すと, 結核死が4人, 結核以外の合併症の悪化による死亡が5人であった。さらに合併症の悪化による死亡原因の内訳は, 誤嚥性肺炎は2人, 悪性疾患は2人, 心筋梗塞は1人, それぞれ認められた。

Table 3 Factors in association with treatment completion in high-aged patients with tuberculosis

Factors	Treatment		p-value
	Completion	Incompletion	
Diabetes mellitus	Negative 56/Positive 17	Negative 5/Positive 5	0.07* ²
PS	1 (1-4), 72* ¹	3 (1-4), 10* ¹	0.001* ³
PNI	39 (23-63), 73* ¹	32 (23-45), 10* ¹	0.007* ³
Hypoxemia	Negative 66/Positive 6	Negative 7/Positive 3	0.04* ²
Duration of sleep (hours)	8 (4-16), 67* ¹	7 (5-10), 7* ¹	0.09* ³
Drug resistant strain	Negative 63/Positive 8	Negative 5/Positive 3	0.04* ²
Four drugs regimen	Negative 33/Positive 40	Negative 8/Positive 2	0.04* ²
Serum albumin value	3.5 (2.3-4.3), 73* ¹	2.9 (2.3-3.6), 10* ¹	0.003* ³
Serum cholinesterase titer	211 (66-543), 65* ¹	135 (40-282), 9* ¹	0.02* ³
Declined treatment	Negative 73/Positive 0	Negative 9/Positive 1	0.007* ²
Duration of hospitalization	102 (27-248), 73* ¹	82 (25-122), 10* ¹	0.03* ³
Duration of treatment	10 (6-20), 71* ¹	4 (1-17), 9* ¹	0.0001* ³

*¹ Median (minimum to maximum), numbers of patients

*² chi-square test. *³ Mann-Whitney's U test

Abbreviations: PS; performance status by Eastern Cooperative Oncology Group scale, PNI; patient nutrition index

Table 4 The association between clinical factors and treatment completion in high-aged patients with tuberculosis by logistic regression

Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	N	Odds ratio for treatment completion (95% CIs*)	p-value	N	Odds ratio for treatment completion (95% CIs)	p-value
Diabetes mellitus	83	0.3 (0.08-1.17)	0.08	70	NE*	
PS	82	0.34 (0.18-0.65)	0.0012	70	0.41 (0.17-0.98)	0.04
PNI	83	1.17 (1.04-1.30)	0.007			
Hypoxemia	82	0.21 (0.04-1.04)	0.06	70	NE*	
Duration of sleep (hours)	74	1.60 (0.91-2.83)	0.10	70	NE*	
Drug resistant strain	79	4.72 (0.95-23.6)	0.06	70	NE*	
Four drugs regimen	83	4.85 (0.96-24.4)	0.06			
Serum albumin value	83	9.9 (2.0-47.9)	0.005			
Serum cholinesterase titer	74	1.01 (1.00-1.02)	0.03			

*95% confidential intervals

*NE: not in the equation

Abbreviations: PS; performance status by Eastern Cooperative Oncology Group scale, PNI; patient nutrition index

一方、この期間中に当院に入院した65歳未満の結核患者273人のうち、死亡は3人(1.1%)で、いずれも結核死であった。今回の最終結果として、いずれの合併症も治療完遂との相関が認められなかったのは、合併疾患の診断とその治療を並行して行うことで治療完遂に良い影響をきたしたことが示唆される。65歳以上の高齢者肺結核患者の場合には、合併疾患の診断とその治療を並行して行うことが必要であると思われる。

今回の検討で治療完遂できない要因はPSが高いことで、PSが1上昇すると治療が不完全になる危険性は2.4倍に上昇することがわかった。黒田らは入院時PS不良の高齢者肺結核患者に関して検討を行っており、予後不良の因子としてPS不良が重要であることを報告している⁵⁾。Barkerらは来院時のPSが高いと死亡する危険性が高いことを⁶⁾、ValliereらはPS 0の場合は6%、PS 4の場合は51%の患者が治療開始から2カ月以内に死亡し、PSが高いことが早期死亡と関連することを報告している⁷⁾。今回のわれわれの検討からは高齢者肺結核患者では結果的にPSを改善させる治療が必要で、それには、結核の薬物療法の徹底だけでなく、それに加え、栄養状態の改善、生活習慣の改善、服薬指導が考えられ、それがPSの改善に結びつかなかった場合は治療完遂に至らないことがわかった。

今回の検討から、PSを用いてハイリスクグループを同定することは、実臨床において重要である可能性が示唆された。入院時にPSを調査して、PSの高い患者についてはその原因を同定して、早くから栄養状態の改善、生活習慣の改善、服薬指導に注意を払うことが高齢者結核の治療上、重要であると考えられる。現在、われわれは肺結核症の重症度を評価するスコアリングシステムを

もっていないが、市中肺炎におけるA-DROP分類⁸⁾のようなシステムを構築することは、結核治療の標準化や治療成績の向上にとって、必要な時代となっていると思われる。

以上から、PSは判断するのに特別な機器を要することもなく、時間、費用ともすぐれた評価法であるため、高齢者肺結核患者管理において有用な臨床的指標になりうると考えられた。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染症対策室監修：「結核の統計2006」。結核予防会，東京，2006。
- 2) Lee JH, Han DH, Song JW, et al.: Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients. *J Korean Med Sci.* 2005 ; 20 : 784-789.
- 3) Stop TB, WHO, http://www.who.int/tb/publications/2006/stoptb_strategy_en.pdf
- 4) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 ; 5 : 649-655.
- 5) 黒田文伸, 山岸文雄, 佐々木結花, 他: 入院時Performance Status不良の高齢者肺結核の臨床的検討. *結核.* 2002 ; 77 : 789-793.
- 6) Barker RD, Millard FJ, Malatsi J, et al.: Traditional healers, treatment delay, performance status and death from TB in rural South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 ; 10 : 670-675.
- 7) de Valliere S, Barker RD: Poor performance status is associated with early death in patients with pulmonary tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 ; 100 : 681-686.
- 8) 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：「成人市中肺炎診療ガイドライン」。日本呼吸器学会，東京，2007。

Original Article

PREDICTIVE FACTORS FOR TREATMENT INCOMPLETION IN ELDERLY PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

Etsu Tsuzuki FUSE, Yuichiro TAKEDA, Emiko TOYODA, Ayako MIKAMI,
Nobuyuki KOBAYASHI, and Koichiro KUDO

Abstract [Background] To identify predictive factors of treatment incompleteness in elderly patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis.

[Materials and Methods] In elderly patients of more than 65-years old and with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, a retrospective study was conducted. A total of 88 patients were admitted in International Medical Center of Japan with pulmonary tuberculosis between June 2000 and February 2002. The relationships between several clinical parameters, including patients' performance status (PS) scale proposed by the Eastern Cooperative Oncology Group, laboratory data, or, radiological findings on admission and treatment incompleteness were assessed by univariate and multivariate logistic regression analyses.

[Results] Ten patients could not complete their treatment; including nine patients who died during hospitalization and one who refused tuberculosis treatment. Preliminary analysis indicated that the treatment incompleteness was related with twelve factors including PS. On univariate analyses, 9 factors were associated with incomplete treatment. The best model

was built up by using 5 independent factors, that is, diabetes mellitus, PS, hypoxemia, duration of sleep, drug resistant strain. On multivariate analysis, only the PS was significantly related to treatment incompleteness in elderly patients with pulmonary tuberculosis (odds ratio: 0.41, 95% confidence interval: 0.17–0.98, $p=0.04$)

[Conclusions] High PS showed a strong association with treatment incompleteness in elderly patients with pulmonary tuberculosis. The PS is considered to be a useful clinical indicator.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Elderly patients, Complete treatment, Performance status

Respiratory Department, International Medical Center of Japan

Correspondence to: Etsu Tsuzuki Fuse, Department of Microbiology and Infection, Toho University of Medicine, 5-21-16, Ohmori-nishi, Ohta-ku, Tokyo 143-8540 Japan.
(E-mail: etfusefuse@yahoo.co.jp)