

高齢者結核の臨床的検討

¹豊田恵美子 ¹町田 和子 ¹長山 直弘 ¹山根 章
¹小宮 幸作 ¹伊藤 三郎 ¹鈴木 純一 ¹加志崎史大
¹島田 昌裕 ¹松井 芳憲 ¹川島 正裕 ¹大島 信治
¹鈴木 純子 ¹有賀 晴之 ¹益田 公彦 ¹松井 弘稔
¹田村 厚久 ¹寺本 信嗣 ¹永井 英明 ¹赤川志のぶ
¹庄司 俊輔 ²蛇沢 晶 ³中島 由槻

要旨:〔目的〕高齢者結核の臨床的実態を明らかにし、その対応への改善策を検討する。〔対象と方法〕対象は2008年1月から12月に当院結核病棟で入院治療した活動性結核患者414名である。年齢により、64歳以下（非高齢者群）、65～74歳（前期高齢者群）、75歳以上（後期高齢者群）の3群に分けて比較検討した。比較項目は、入院時のPS、アルブミン値、合併症、有症状受診の場合の症状、喀痰塗抹陽性率、空洞病変の有無、開始した治療内容、副作用の有無、抗結核薬の中断・変更および予後である。〔結果〕非高齢者は187名、前期高齢者群は74名、後期高齢者群は153名で、高齢者は非高齢者と比較して、呼吸器症状が乏しく、入院時PSが不良で、低アルブミン血症（3.0 mg/dl未満）が多い傾向である。治療が困難で、死亡退院が多かった。QFT陽性率は後期高齢者（75歳以上）では他の群よりも、陽性率が低く陰性率が高い結果であった。〔考察〕高齢者結核は症状、画像所見が非特異的で診断が遅れやすく、治療が困難な症例が少なくないため、予後が不良となりやすい。早期に発見、早期治療開始することが重要と思われる。また栄養やリハビリテーションを早期から併用してサポートしてゆくことが望まれる。

キーワード: 高齢者結核, 加齢, Performance status, 低アルブミン血症, QFT陽性率

はじめに

2008年、日本の新登録結核患者は24,760人、罹患率人口10万対19.4と減少傾向を保ち、低蔓延に向かっている。日本の結核の特徴の一つは高齢者がその半数以上を占めることである^{1)~3)}。医療現場では、高齢者に標準治療を完遂することは困難なことが多く⁴⁾、無理な導入はかえって予後を悪くし、Activities of daily living (ADL) やQuality of life (QOL) を下げて困窮する結果となりうる。高齢者結核の入院の実態を把握し予後を見通してより良い医療を実現することを目的として、2008年に当院へ入院した高齢者結核患者の検討を行った。

対象と方法

2008年1月から12月に当院結核病棟で入院治療した活動性結核患者414名（臨床診断を含む）を、年齢により、64歳以下（非高齢者群）、65～74歳（前期高齢者群）、75歳以上（後期高齢者群）の3群に分けて比較した。検討項目は、症状、喀痰塗抹陽性率、空洞病変の有無、入院時のPerformance status (PS)、アルブミン値、開始時の治療内容、副作用の有無、投薬中断や変更の有無、死亡退院症例などについて、結核患者データベースおよび診療録を用いて後ろ向きに検討した。統計解析には χ^2 検定を用いて、 $p < 0.05$ にて有意差ありと判定した。

結 果

全活動性結核414名の年齢分布は (Fig.) に示した。65歳以上は227人 (男性143, 女性84) で全体の54.8%を占めていた。A) 非高齢者群: 187名 (平均年齢45.6±13.0歳), B) 前期高齢者群: 74名 (平均年齢69.8±2.79歳), C) 後期高齢者群: 153名 (平均年齢84.4±6.04歳)の結果は, 以下%としてA), B), C) 群の順に表示する。

入院時患者の状況を Table 1 に示した。PS 3以上の患者は, 各群の13.4%, 24.3%, 54.2%, アルブミン値3.0 g/dl未満は23.0%, 40.5%, 52.3%と高齢群ほど高くなっており, 悪性疾患, 糖尿病, ステロイドや免疫抑制剤を投与中, 血管障害, 腎不全などの重要な合併症を有さない

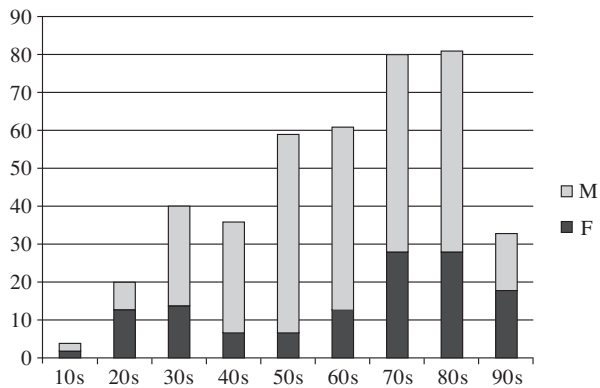


Fig. Age distribution of 414 active TB patients: Elderly patients (≥ 65 years) occupied 54.8% of all the in-patients with TB.

患者の割合は59.9%, 21.6%, 20.9%であった。

医療機関受診時の症状については Table 2 に示した。咳, 痰など呼吸器症状を有した者は48.7%, 33.8%, 31.4%, 発熱, 体重減少, ADLの低下などの全身症状を訴えていた人は17.1%, 20.3%, 38.6%と, 高齢者群では呼吸器症状はむしろ少なく, 結核に非特異的な症状で発症し医療機関を受診していることがわかった。健康診断で発見されることは高齢者では少なかった。喀痰塗抹陽性率は, 74.9%, 75.7%, 77.1%で差はなかった (Table 3)。空洞病変を有する症例は, 56.1%, 33.8%, 30.1%と高齢者では少ない傾向であった (Table 3)。結核治療については Table 4 に示す。PZAを含む標準治療は79.1%, 55.4%, 19.6%と高齢者で低く, 治療中の抗結核薬の副作用の出現は, 35.3%, 39.2%, 24.8%で後期高齢者ではむしろ少ない傾向であった。しかし治療薬の変更や中断は20.3%, 35.1%, 27.5%と副作用の出現頻度とは並行していない。死亡退院は, 4.3%, 13.5%, 35.3%と明らかに高齢者に偏在していた。

414名のうちで入院2週間以内にクオンティフェロン® TB-2G (以下QFT) を実施し, なんらかの検体から結核菌が検出された各群166例, 57例, 108例についてQFTの結果を検討した。陽性率は78.3%, 75.4%, 64.8%, 陰性率は7.2%, 3.5%, 15.7%で, 後期高齢者は非高齢者に比し陽性率が低かった (Table 5)。

非高齢者群, 前期高齢者群, 後期高齢者群間の統計学的解析結果を Table 6 に示した。3群間ではPS, 他疾患治療中の結核発症, 副作用の出現, 死亡退院, QFT陽性率, QFT陰性率に有意差が認められた。

Table 1 Clinical characteristics of the patients on admission

	Younger group ≤ 64 years (N=187)	Early elderly group 65–74 years (N=74)	Late elderly group ≥ 75 years (N=153)
Sex (Male/Female)	141/46	54/20	89/64
Age (median)	45.6±13.0 (43)	69.8±2.79 (70)	84.4±6.04 (80)
PS			
0	56	12	8
1	95	29	34
2	11	15	28
3	11	6	22
4	14	12	61
Albumin < 3.0 g/dl	43 (23.0%)	30 (40.5%)	80 (52.3%)
Without serious underlying disease	112 (59.9%)	16 (21.6%)	32 (20.9%)
Main complications			
DM	25	21	24
HIV	4	0	0
Malignancy	6	11	12
Advanced Dementia	1	3	23
Others	25	27	63

PS: performance status, DM: diabetes mellitus, HIV: human immunodeficiency virus

Table 2 Symptoms on first visit to the medical institution

	Younger group ≤ 64 years (N=187)	Early elderly group 65–74 years (N=74)	Late elderly group ≥ 75 years (N=153)
1. Respiratory symptoms	91 (48.7%)	25 (33.8%)	48 (31.4%)
2. Other than respiratory symptoms	32 (17.1)	15 (20.3)	59 (38.6)
3. Health checkup or contacts examination	33 (17.6)	10 (13.5)	8 (5.2)
4. Diagnosed with TB while on treatment for non-tuberculous diseases	7	1	0
	29 (15.5)	27 (36.5)	35 (22.9)

Table 3 Bacterial and radiological findings

	Younger group ≤ 64 years (N=187)	Early elderly group 65–74 years (N=74)	Late elderly group ≥ 75 years (N=153)
Smear Positive	140 (74.9%)	56 (75.7%)	118 (77.1%)
Smear Negative	47	18	35
Culture positive (any specimen)	170	65	134
Drug resistance			
MDR	7	0	1
SM	21	5	7
INH	16	4	3
RFP	7	0	0
Extrapulmonary TB	9	2	8
Miliary TB	5	1	6
Cavitary lesion	105 (56.1%)	25 (33.8%)	46 (30.1%)

MDR: multi-drug resistance, SM: streptomycin, INH: isoniazid, RFP: rifampicin

Table 4 TB treatment and course during hospitalization

	Younger group ≤ 64 years (N=187)	Early elderly group 65–74 years (N=74)	Late elderly group ≥ 75 years (N=153)
Initial treatment	174	66	127
Retreatment	12	8	23
Unknown	1	3	3
Standard regimen with PZA	148 (79.1%)	41 (55.4%)	30 (19.6%)
Standard regimen without PZA	26	20	93
Other regimen	9	9	25
On DOT	161	68	98
Adverse effects of antituberculous drugs	66 (35.3%)	29 (39.2%)	38 (24.8%)
Change or stop of regimen	38 (20.3%)	26 (35.1%)	42 (27.5%)
Death on discharge	8 (4.3%)	10 (13.5%)	54 (35.3%)

PZA: pyrazinamide, DOT: directly observed therapy

Table 5 Result of QFT test for active TB patients with positive culture

	Younger group ≤ 64 years (N=166)	Early elderly group 65–74 years (N=57)	Late elderly group ≥ 75 years (N=108)
Positive	130	43	70
Doubtful	17	9	18
Negative	12	2	17
Indeterminate	7	3	3
QFT positive rate	78.3%	75.4%	64.8%
QFT negative rate	7.2%	3.5%	15.7%

QFT: QuantiFERON

Table 6 P values of statistical analysis among 3 groups by χ^2 -test

Factor	Younger vs Early elderly	Younger vs Late elderly	Early elderly vs Late elderly
PS 3 and 4	0.0400*	<0.0001*	<0.0001*
Albumin <3.0 g/dl	0.0058*	<0.0001*	0.1192
Without serious underlying diseases	<0.0001*	<0.0001*	1.0000
With respiratory symptoms	0.0379*	0.0013*	0.3477
Diagnosed with TB while treated for non-tuberculous diseases	0.0004*	0.0949	0.0388*
Positive sputum smear	1.0000	0.7026	0.8675
Cavitary lesion	0.0015*	<0.0001*	0.5458
Adverse effects of antituberculous drugs	0.5705	0.0443*	0.0304*
Change or stop of regimen	0.0164*	0.1258	0.2795
Death	0.0131*	<0.0001*	0.0005*
QFT positive rate	0.7134	0.0178*	0.2472
QFT negative rate	0.5271	0.0285*	0.0205*

*5% significant

考 察

近年日本の結核罹患率は順調に低下しており、低蔓延国に向かっている。しかし2008年の統計によると70歳以上の高齢者が全結核の48.9%を占めその割合は増加傾向である。85歳以上では割合ばかりでなく新登録者数も増加している¹⁾。わが国よりも罹患率の低い先進国でも、高い東アジアでも高齢者人口の上昇に伴い高齢者結核の割合が増加している²⁾⁶⁾が、わが国ほどではない。

高齢者人口が増加していることに加え、1900～1950年頃の日本は欧米先進国に後れて結核の高蔓延状態にあり、罹患率500以上のいわゆる国民病の時代であった。これは古い過去の話ではなく、今高齢となっている世代の人々が若年期であった約60年前のことである。したがって現在において70代、80代の結核菌感染率はすこぶる高く、これに加齢による免疫低下が重なったことが高齢者結核が諸外国よりもめだつ原因である。この特殊な状況は時間経過が解決すると思われる一方で結核の状況は時代とともに変化し、日本の社会や医療の抱えている問題を反映しており、今後も高齢者の結核の問題は続くと考えられる。高齢者結核の臨床は若年層の結核と異なる経過をとることが多く、医療者、患者双方に不安が強い。

WHO（世界保健機関）の定義では、65歳以上を高齢者とし、65～74歳を前期高齢者、75歳以上を後期高齢者、85歳以上を末期高齢者としている。日本の行政では同様に前期高齢者、後期高齢者に線引きしているので、今回はこれに従い65歳未満を非高齢者群、65～74歳を前期高齢者群、75歳以上を後期高齢者群とした。

先進諸国では1980年代から結核における高齢者の割合が増加し、若年者と高齢者の結核の臨床像の違いについては多くの検討がある⁷⁾⁹⁾。Pérez-Guzmánらのメタア

ナリシスでは、発熱、発汗、咯血、空洞形成、ツ反陽性を呈することが少なく、血清アルブミン値や血中リンパ球数の低下を認め、呼吸困難を高頻度に認めることを示し、これらの所見は加齢そのものでも説明できるため、鑑別診断に際してはより結核を念頭におかなければならないと結論している⁹⁾。本検討では、A)、B)、C)3群間の入院時状況すなわちPSや栄養状態、合併症の有無は明らかに年齢の交絡因子であり、すでに3群には分布の差がある。

医療機関受診時の症状では呼吸器症状の割合は高齢になるほど少なく、非呼吸器症状のみの割合が増加する。後期高齢者では呼吸器症状は31.4%、非呼吸器症状のみは38.6%で、呼吸器症状を訴えて受診した患者は3分の1のみであったことを認識すべきである。接触者健診を含む健康診断で発見されることは少なく、他疾患治療中または観察中に発見されることは前期高齢者で最も多かった。早期に発見し早期に治療開始することが、患者の予後を良くし周囲への感染を防ぐための決め手である。高齢者施設での結核対策が検討され¹⁰⁾¹²⁾、入所時の健診、定期健診が奨められている。高齢者結核の診断の遅れは、受診の遅れよりも診断の遅れが上回っている¹³⁾との報告や、施設での結核発見の契機で最も多いのは、咳と発熱である¹²⁾との報告がある。CT画像、結核菌核酸増幅診断、迅速培養法、Interferon-gamma release assaysなど診断技術は近年高度に進歩しており、従来の方法のみならずこれらを駆使して早期診断に努める必要がある。未治療の陈旧性結核病変は発病のリスクが大きく、潜在性結核感染（LTBI）の治療が奨められる。米国では不活動性病変や治癒所見を有しているツ反陽性者は、結核に進行する危険性が高いグループのひとつとして結核感染状態をより積極的に治療している¹⁴⁾。日本でも今後の取り組みが期待される。

入院時に喀痰塗抹陽性例の割合は差がなかったが、空洞病変は高齢者群で有意に少なかった。高齢者でも80%以上に標準治療が開始されているが、後期高齢者へのPZAの投与（A法）は少なかった。抗結核薬による副作用の出現はむしろ後期高齢者群で少なかったが、治療薬の中断や変更は3群中最も多かった。高齢者では抗結核薬の副作用自体よりも全身状態の影響により中断や変更を要したものと思われた。佐々木らは高齢者の抗結核薬の肝障害の出現率がPZAの有無によらず高いこと¹⁵⁾、山本らは高齢者の肝障害出現の危険因子として、HCV抗体陽性、投与前の肝機能異常、イソニアジド投与量を挙げている¹⁶⁾。今回検討した高齢者結核患者の入院時体重は低く、測定できない場合も多かった（前期高齢者：45例49.2±8.0 kg、測定不可29例、後期高齢者：80例45.3±11.5 kg、測定不可73例）。抗結核薬の投与量は、体重（INH5 mg/kg：最大量300 mg、RFP10 mg/kg：最大量600 mg、EB15 mg/kg：最大量750 mg）¹⁷⁾や全身状態に留意して、調節を考慮する必要がある。

高齢者の結核は抗結核薬だけでは改善しない場合が多い。入院治療中にADLを低下させないように、栄養療法¹⁸⁾や褥瘡¹⁹⁾、廃用症候群防止のためのリハビリテーション²⁰⁾²¹⁾を早期から併用するなど、結核治療へのバックアップが必要と思われた。死亡退院は高齢になるほど多く²²⁾、後期高齢者では35.3%で約半数が結核死であった。退院後のPSやQOLの変化は検討すべき知見であるが、今回は検討しておらず、さらなる観察と研究が必要である。

今回の対象患者の一部で治療開始前2週間以内に実施した活動性結核患者のQFTの結果を比較した。本検査は結核感染の診断の目的で実施されるが、活動性結核の補助診断として利用する場合もある²³⁾。今回のQFT結果では、後期高齢者での陽性率は非高齢者、前期高齢者よりも有意に低かった。活動性結核の補助診断としてのQFTの有用性については免疫低下や陳旧性結核などの問題がありさらなる検討を要する。

最近われわれがよく経験する高齢者結核のパターンは、患者は食欲不振やADLの低下に気づき医療機関を受診するも、非特異的な症状や画像所見のため結核の診断がつきにくく、発熱を契機に肺炎として入院し、種々の一般抗菌薬が投与されるも十分な改善が得られず、最終的には検痰によって結核菌が陽性で診断され治療が開始されるといったものである。この間の診断の遅れは1カ月以上で、PSは大きく低下する。結核治療を開始してもADLの低下は止められず、予後はさらに不良となる。高齢者の結核発病は、その診断や治療が困難である^{24)~26)}ことを認識したうえで、早期に診断し治療を開始することが最も重要である。治療にも限度はあるが、予後を見

通して治療計画を立て、ADLの改善に努める必要がある。今後も高齢者社会は避けられない。結核医療も老年医学を取り入れてゆくべきである。

本研究は平成21年度国立病院機構ネットワーク共同臨床研究「高齢者結核実態調査と治療マニュアル作成と宿主要因解析」の一環として実施した。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課監修：「結核の統計2009」. 結核予防会，東京，2009，7.
- 2) 山岸文雄：高齢者結核. 結核. 2004；79：481-486.
- 3) 米丸 亮：高齢者結核の現状と治療法. 化学療法の領域. 2009；25：1905-1911.
- 4) 布施 閔，竹田雄一郎，豊田恵美子，他：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. 結核. 2007；82：803-808.
- 5) Davies PDO: TB in the elderly in industrialized countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007；11：1157-1159.
- 6) 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.
- 7) Morris CDW: Pulmonary tuberculosis in the elderly. a different disease? *Thorax.* 1990；45：912-913.
- 8) Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Müller N, et al.: Tuberculosis in young adults and the elderly, a prospective comparison study. *Chest.* 1994；106：28-32.
- 9) Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, et al.: Does aging modify pulmonary tuberculosis? A meta-analytical review. *Chest.* 1999；116：961-967.
- 10) 穴戸真司，星野齊之，石川信克，他：高齢者施設における結核発病実態. 結核. 2003；78：691-697.
- 11) 大森正子，和田雅子，御手洗聡，他：老人保健施設入所者の結核対策—リスクマネージメントの視点で. 結核. 2006；81：71-77.
- 12) 大森正子，和田雅子，吉山 崇，他：老人保健施設における結核の早期発見に影響する要因. 結核. 2003；78：435-442.
- 13) Ohmori M, Ozasa K, Mori T, et al.: Trends of delays in tuberculosis case finding in Japan and associated factors. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005；9：999-1005.
- 14) ATS/CDC: Targetted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000；161：S 221-247.
- 15) 佐々木結花，山岸文雄，八木毅典，他：高齢者肺結核症例の問題. 結核. 2007；82：733-739.
- 16) 山本吉章，林 誠，宮川慶子，他：高齢者を対象とした抗結核薬の副作用発生に関与する危険因子の検討. 結核. 2008；83：457-463.
- 17) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」，南江堂，東京，2009，71-87.
- 18) 永田忍彦，松永和子，若松謙太郎，他：結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰の関係に関する研究.

- 結核. 2009; 84: 611-616.
- 19) 新藤直子, 荒尾敏広, 小澤竜三, 他: 結核患者に発生する褥瘡の分析. リハビリテーション医学. 2005; 42: S300.
- 20) 後藤正樹, 幸田 剣, 田島文博: 廃用症候群を治すには; 現状と問題点. 総合リハ. 2009; 37: 295-299.
- 21) 中澤 信; 老人医療のトータルケア 医師, リハビリの視点から. 医療. 2009; 63: 39-42.
- 22) 川崎 剛, 佐々木結花, 西村大樹, 他: 死亡退院した肺結核症例52例の検討. 結核. 2009; 84: 667-673.
- 23) 日本結核病学会予防委員会: クォンティフェロン®TB-2Gの使用指針. 結核. 2006; 81: 393-397.
- 24) 山口泰弘, 川辺芳子, 長山直弘, 他: 高齢者肺結核の臨床所見の特徴についての検討. 結核. 2001; 76: 447-454.
- 25) 矢野修一, 小林賀奈子, 加藤和宏, 他: 当院における超高齢者結核の特徴. 結核. 2004; 79: 297-300.
- 26) 加治木章, 石川信克: 第78回総会シンポジウム「高齢者の結核対策」. 結核. 2004; 79: 55-58.

—————Original Article—————

CLINICAL INVESTIGATION AMONG ELDERLY PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Emiko TOYOTA, Kazuko MACHIDA, Naohiro NAGAYAMA, Akira YAMANE,
Kosaku KOMIYA, Saburo ITO, Junichi SUZUKI, Fumihiko KASHIZAKI,
Masahiro SHIMADA, Yoshinori MATSUI, Masahiro KAWASHIMA, Nobuharu OHSHIMA,
Junko SUZUKI, Haruyuki ARIGA, Kimihiko MASUDA, Hirotoshi MATSUI,
Atsuhisa TAMURA, Shinji TERAMOTO, Hideaki NAGAI, Shinobu AKAGAWA,
Shunsuke SHOJI, Akira HEBISAWA, and Yutsuki NAKAJIMA

Abstract [Objectives] We discussed the factors which may confuse diagnosis and treatment of tuberculosis (TB) in elderly patients, in order to improve the situation.

[Subjects and Methods] 414 patients who were hospitalized for active tuberculosis in Tokyo National Hospital were divided into three groups according to their ages (in years): less than 65, 65 to 74, and greater than 75. The three groups were compared in terms of performance status (PS), serum albumin level (whether over 3 g/dl or not), underlying diseases, symptoms at onset, sputum smear findings for acid-fast bacilli, presence or absence of cavitory lesion, regimen of treatment, adverse reaction to medications, and treatment outcome.

[Result] The older group had significantly poorer PS (3 or 4), lower albumin level, more complications, a larger proportion of non-respiratory to respiratory symptoms, less cavity formation, less likelihood of continuing to take drugs regularly and higher mortality. It is supposed that these characteristics are mostly due to the aging itself.

[Conclusion] Diagnosing and treating active tuberculosis

among elderly people is difficult because of nonspecific and thus confusing findings due to other diseases or aging. Delay in diagnosis and start of treatment makes prognosis of their TB poorer. To improve this situation we should keep a high index to TB and make better use of novel diagnostic technologies. For satisfactory treatment that allows maintenance of a high level of activity of daily life, it is necessary to pay more attention to such aspects as nutrition and rehabilitation and to offer appropriate supports.

Key words: Elderly patients with tuberculosis, Aging, Performance status, Hypoalbuminemia, QFT positive rate

National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Emiko Toyota, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: etoyota-in@tokyo-hosp.jp)