

結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰および結核の長期予後の関係に関する前向き観察研究

¹永田 忍彦 ²若松謙太郎 ²岡村 恭子 ²加治木 章
²北原 義也

要旨：〔目的〕結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰および結核の最終予後との関係を前向きに検討する。〔対象と方法〕NHO大牟田病院に2004年8月から2006年7月に新たに入院した全結核患者107名について入院時にBMI、末梢血リンパ球数、アルブミン濃度、ツベルクリン反応の硬結径より栄養状態を評価し、退院時の転帰および結核の最終予後との関係について前向きに調査した。〔結果〕入院時の栄養状態が悪いほど、すべての死因による死亡退院率、結核が原因となった死亡退院率とも高率であった。入院時の栄養状態が悪くても、軽快退院し、結核の治療を完了できた患者からの結核の再発は見られなかった。〔考察〕以前行った入院時の栄養状態と退院時の転帰に関する後ろ向きの検討で得られた関係が、今回の前向きの研究でも再現されたことから、われわれが用いた栄養状態の評価方法は結核入院患者の退院時の転帰の予測に有用と考えられる。

キーワード：結核, 栄養, 予後

はじめに

結核と栄養に関して、結核患者は健康人と比べ栄養状態が不良であると報告¹⁾²⁾されているが、栄養不良状態は結核発病のリスクファクターである一方、結核に罹患すると栄養状態が低下するというように、結核と栄養の間には密接な関係があると考えられる。しかし栄養状態と結核の予後に関して、結核患者を予後不良例と良好例に分け各々の栄養状態を後ろ向きに比較検討した報告^{3)~9)}は見られるが、栄養の側から結核の予後を見た研究は少ない。結核患者が入院してきた場合、入院時の栄養状態の評価は可能であるが、各患者の予後を入院時に予測することは容易ではない。

以前われわれは当院の結核入院患者を対象として、入院時の栄養状態を半定量評価し、退院時の転帰との関係について後ろ向きに検討し、入院時にBMI、末梢血リンパ球数、アルブミン濃度、ツベルクリン反応の硬結径より評価した栄養状態が退院時の転帰と密接に関係していることを報告した¹⁰⁾。今回は当院入院患者を対象に、入

院時に前回と同じ方法で栄養状態を評価後、前向きに退院時の転帰を検討し、前回の後ろ向きの研究で得られた結果が再現されるか否かについて検討した。また軽快退院した患者については、結核の最終予後についても追跡調査した。

対象と方法

2004年8月～2006年7月の2年間に新たに当院結核病棟に入院し、結核と診断された全107症例を対象に、身長、体重、末梢血リンパ球数、アルブミン濃度、ツベルクリン反応の硬結径より、前回報告したのと同じ方法 (Table 1) で入院時に栄養状態を予め評価し、その後前向きに各患者の退院時の転帰および、軽快退院した患者については結核の治療完了の有無、再発の有無を前向きに観察した。入院中は全患者にDOT (Directly Observed Therapy) を実施し、退院後は管轄の保健所にて服薬確認を行った。結核の治療完了の有無および再発の有無については2009年4月に調査した。死亡退院した症例については死因について検討した。その他、発症から治療開

¹福岡大学筑紫病院内科第二, ²国立病院機構大牟田病院呼吸器内科

連絡先：永田忍彦, 福岡大学筑紫病院内科第二, 〒818-8502 福岡県筑紫野市俗明院1-1-1

(E-mail: nbnagata@fukuoka-u.ac.jp)

(Received 16 Aug. 2010/Accepted 5 Nov. 2010)

始までの期間、多剤耐性の有無、合併症についても調査し、入院時の栄養状態との関係について検討した。

各群間の有意差の検定は、Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U test で行い、 $p < 0.05$ の場合有意差ありとした。

結 果

(1) 患者背景 (Table 2)

検討した患者は全部で107例(男60例,女47例)で、患者の平均年齢は71.2歳であった。結核の病型では肺結核が多数で、その他結核性胸膜炎、粟粒結核などであった。多剤耐性結核菌の感染者は見られなかった。合併症では高血圧が最も多く、その他糖尿病、認知症、脳梗塞後遺症、胃癌術後、慢性C型肝炎などが見られた。悪性腫瘍では肺癌、前立腺癌各2例、甲状腺癌、胃癌、胆管癌各1例であった。

(2) 入院時栄養状態

高度栄養低下群22例、中等度栄養低下群52例、軽度栄養低下～正常群33例であった (Table 3)。

(3) 栄養状態と年齢 (Fig. 1)

高度および中等度栄養低下群の間には年齢の差は見られなかったが、軽度栄養低下～正常群は前2者と比べ有意に年齢が若かった (Table 3)。

(4) 栄養状態と発症から治療開始までの期間

栄養状態と発症から治療開始までの期間の間には有意な関係は見られなかった (Table 3)。

(5) 栄養状態と合併症数

栄養状態と合併症数の間には有意な関係は見られなかった (Table 3)。

(6) 栄養状態と死亡退院率 (Fig. 2A, 2B)

入院時の栄養状態が悪いほど、すべての死因による死亡退院率 (Fig. 2A)、結核による死亡退院率 (Fig. 2B)とも高率であった。結核以外の死因としては腫瘍死3例(肺癌、甲状腺癌、胆管癌各1例)、肺炎2例、敗血症、ARDS、肺血栓塞栓症、イレウス各1例、結核以外であるが死因の特定困難2例であった。

(7) 退院患者の結核の転帰 (Table 4)

Table 1 Assessment of nutritional state

	Normal (3)	Mild malnutrition (2)	Moderate malnutrition (1)	Severe malnutrition (0)
Body mass index (kg/m ²)	≥20	18–19.9	16–17.9	<16
Serum albumin (g/dL)	≥3.5	3.1–3.4	2.4–3.0	<2.4
Peripheral blood total lymphocyte count (/mm ³)	≥2000	1500–1999	800–1499	<800
PPD, diameter of induration (cm)	≥1		0.5–0.9	<0.5

Nutritional index (NI) is showed as average of scores for 4 parameters.

Definition of nutritional state is as follows: severely impaired $NI < 0.5$, moderately impaired $0.5 \leq NI < 2$, and mildly impaired \sim normal $NI \geq 2$.

Table 2 Main clinical characteristics of 107 patients

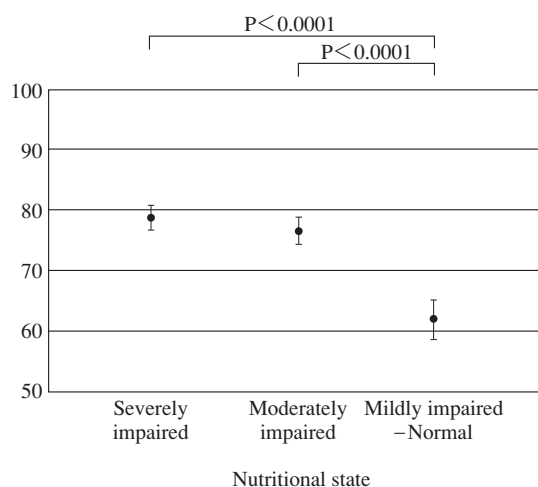
Age (years)	71.2 ± 16.4*	Underlying disease**	
Sex (M/F)	60/47	Hypertension	20
Type of tuberculosis		Diabetes mellitus	11
Pulmonary	75	Dementia	8
Pulmonary + pleural	10	Old cerebral infarction	6
Miliary	10	Gastrectomy	5
Pulmonary + intestinal	2	Chronic hepatitis (HCV)	4
Pleural	2	Pneumoconiosis	3
Lymph node	2	Pulmonary fibrosis	3
Pulmonary + lymph node	1	Angina	3
Pulmonary + laryngeal	1	Atrial fibrillation	3
Pleural + peritoneal	1	Liver cirrhosis	3
Pulmonary + pleural + peritoneal	1	Rheumatoid arthritis	3
Pulmonary + lymph node + intestinal + peritoneal	1	Goiter	3
Bone	1	Malignancy	
		Lung cancer	2
		Prostate cancer	2
		Thyroid cancer	1
		Gastric cancer	1
		Bile duct cancer	1

* Mean ± SD

** shows disease with frequency of $n \geq 3$, except for malignancy.

Table 3 Main clinical features of tuberculous patients with each nutritional state

	Nutritional state		
	Severely impaired	Moderately impaired	Mildly impaired–Normal
n	22	52	33
Age (years)	78.8±1.8	76.6±2.0	61.4±3.1
BMI (kg/m ²)	14.7±2.1	18.9±3.1	21.1±2.1
Number of underlying disease	1.6±1.1	1.2±1.1	1.1±1.3
Type of tuberculosis			
Pulmonary	11	36	28
Pulmonary + Pleural	4	5	1
Miliary	6	3	1
Others	1	8	3
Duration of illness (weeks)	5.4±3.9	5.7±5.6	6.0±5.5

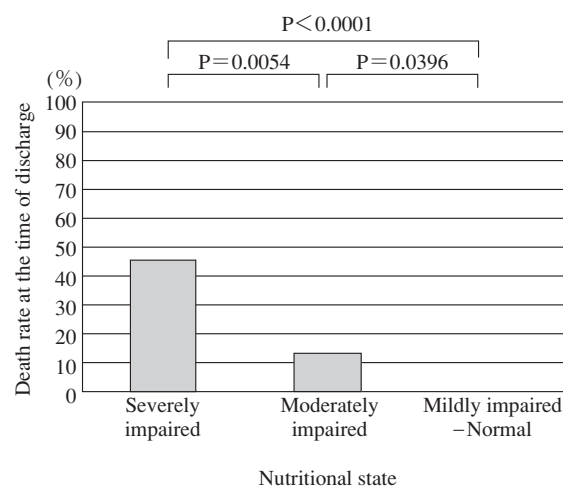
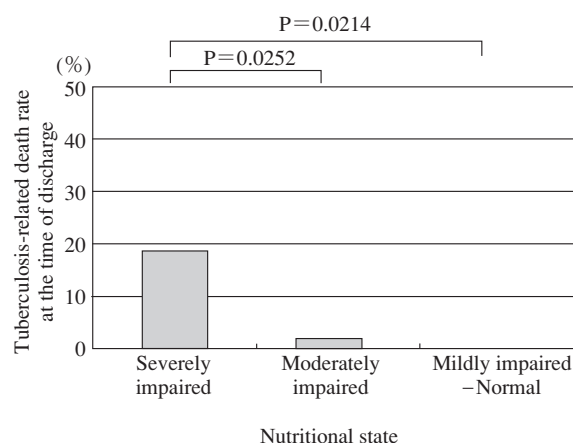
**Fig. 1** Relation of nutritional state to patient age

軽快退院した患者はそのほとんどが結核の治療を完了していた。結核の再発が認められたのは入院時栄養状態が中等度に低下していた1例であったが、治療の途中中断例であった。入院時栄養状態が高度に低下していたが、軽快退院でき結核の治療を完了した患者からは再発は見られなかった。

考 察

結核と栄養状態の関係については多くの報告があり、結核患者は健康人と比べ栄養状態が不良である¹⁾²⁾ことや、結核死亡例は軽快症例と比べその栄養状態が悪い^{3)~9)}ことが報告されている。このように結核患者と健康人、あるいは結核死亡例と軽快例を比較しその栄養状態、栄養学的指標の差異を検討した報告は多いが、栄養状態の良し悪しから結核の予後を見た報告は意外に少ない。Khanらは結核診断時に痩せていて、結核の治療開始後2カ月での体重増加が5%以下の患者では結核の再発が多いことを報告している¹¹⁾。

われわれは今回の研究に先立って、結核入院患者の入

**Fig. 2A** Relation of nutritional state to death rate at the time of discharge**Fig. 2B** Relation of nutritional state to tuberculosis-related death rate at the time of discharge

院時の栄養状態と退院時の転帰の関係について後ろ向きに検討しており、どこの施設でも得られる簡易な検査(体重、身長、末梢血リンパ球数、末梢血アルブミン濃度、ツ反応)で評価した栄養状態が、退院時の転帰と密接に

Table 4 Final outcome of discharged TB patients

	Nutritional state		
	Severely impaired	Moderately impaired	Mildly impaired-Normal
Number of patients			
Discharged	12	45	33
Final TB outcome, confirmed	12*	44**	33
Anti-TB treatment, accomplished	11	42	33
Number of patients with TB recurrence among patients			
Final TB outcome, confirmed	0	1	0
Anti-TB treatment, accomplished	0	0	0

*One patient died from pneumonia during the treatment of TB.

**One patient died from pneumonia during the treatment of TB. Another patient discontinued TB treatment by himself.

関係していることを明らかにした。ただこの研究は後ろ向きの研究であったので、今回同様の検討を前向きに行い、同様の結果が得られるか結果の再現性を検討した。その結果、入院時の栄養状態と退院時の転帰との関係について先に行った後ろ向きの検討と同じ結果が得られ、入院時の栄養状態が悪いほど死亡退院となる確率が高くなるのが前向きの検討でも明らかになった。前述のごとくわれわれが栄養評価に用いた方法はどこの施設でも日常診療で容易に検査できるものであり、汎用性は高いと思われる。

結核の予後に影響を及ぼす因子として、栄養状態の他に年齢、合併症、発症から治療開始までの期間、多剤耐性菌などが考えられるが、今回の検討では年齢以外の因子は栄養状態で分けた3群間に有意な差は見られなかった (Table 3)。年齢については軽度栄養低下～正常群が他の2群 (高度栄養低下群, 中等度栄養低下群) と比べ、有意に若年であり、このことが栄養軽度低下～正常群の死亡退院率が少ない一因となった可能性は考えられる。しかし高度栄養低下群と中等度栄養低下群の2群間には背景因子の差は見られず、この2群の死亡退院率の有意な差には入院時の栄養状態の差が深く関係していると考えられた。悪性腫瘍の合併がTable 2に示すように7例に見られ、うち3例は腫瘍死による死亡退院と考えられた。悪性腫瘍の合併が今回の研究結果に及ぼす影響が考えられるため、悪性腫瘍合併症例を除いて検討したところ、高度栄養低下群はn=19, 死亡退院8名 (死亡退院率42.1%), 中等度栄養低下群はn=49, 死亡退院5名 (死亡退院率10.2%), 軽度栄養低下～正常群はn=32, 死亡退院0名 (死亡退院率0%) となり、栄養状態と死亡退院率に関して同様の傾向であった。また長期入院患者では入院が長くなったために偶発症を合併し死亡するという可能性も考えられるため、入院後90日目の時点における死亡退院率を検討したところ、高度栄養低下群はn=22, 死亡退院6名 (死亡退院率27.3%), 中等度栄養低下群はn=52, 死亡退院2名 (死亡退院率3.8%), 栄養低下～正常群はn=33, 死亡退院0名 (死亡退院率0%) で、

やはり入院時栄養状態が悪いほど入院後90日目における死亡退院率も高率であった。

入院時の栄養状態が悪いほど死亡退院率が高い結果であったが、これは結核が重症であるため入院時には栄養状態が低下しており、死亡退院率も高くなるというストーリーも考えられる。この可能性は否定できないが、今回の研究の意義は入院時に評価した栄養状態から退院時の転帰が予想できることであり、栄養状態と結核の重症度の因果関係 (つまり栄養状態が低下したために結核が重症化するのか、逆に結核が重症なために栄養状態が悪くなるのか) を調べるものではない。最初に述べたように栄養状態と結核の重症度の間には双方向性の関係が見られると考えられており、上記の両方の可能性がありうると考えられる。

今回の検討では入院時に栄養状態が不良でも軽快退院し結核の治療を完了できた患者からの再発は見られなかった。症例数が少ないのではっきりとは言えないが、入院時の栄養状態は短期的な予後には強い影響をもつが、長期的な結核の予後には必ずしも影響しない可能性が考えられる。つまり入院時に栄養状態が悪くても、軽快退院でき結核の治療を完了できるような症例の結核の予後は悪くないのかもしれない。さらに多数例での検討が必要である。結核治療開始後の体重増加が少ない (5%以下) 患者では結核の再発が多いという報告も見られるが、今回の検討では入院後の体重変化は見えていない。この点についても今後の検討課題である。

本研究の要旨は第84回日本結核病学会総会 (平成21年5月, 札幌) にて発表した。

文 献

- 1) Onwubalili JK: Malnutrition among tuberculosis patients in Harrow, England. *Eur J Clin Nutr*. 1988; 42: 363-366.
- 2) 塚口勝彦, 米田尚弘, 吉川雅則, 他: 活動性肺結核患者における末梢血単球のInterleukin-1およびTumor necrosis factor (TNF) 産生能と栄養障害との関連性. *結核*. 1991; 66: 477-484.

- 3) 白井敏博, 佐藤篤彦, 千田金吾, 他: 宿主側要因からみた活動性肺結核患者の死因の検討. 結核. 1990 ; 65 : 397-405.
- 4) 佐藤敦夫, 井上哲朗, 倉澤卓也, 他: 活動性結核患者治療中の死亡例の臨床的検討. 結核. 1998 ; 73 : 733-738.
- 5) 山中克己, 酒井秀造, 野村史郎, 他: 住所不定結核患者の栄養学的評価. 結核. 2001 ; 76 : 363-370.
- 6) 高原 誠: 肺結核死亡症例の臨床的検討. 結核. 2004 ; 79 : 711-716.
- 7) 伊井敏彦, 隈本健司: 高齢者入院結核患者に関する臨床的検討. 日老医誌. 2004 ; 41 : 77-81.
- 8) Mehta JB, Fields CF, Byrd Jr. RP, et al.: Nutritional status and mortality in respiratory failure caused by tuberculosis. Tennessee Medicine. 1996 ; October : 369-371.
- 9) Sacks LV, Pendle S: Factors related to in-hospital deaths in patients with tuberculosis. Arch Intern Med. 1998 ; 158 : 1916-1922.
- 10) 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.
- 11) Khan A, Sterling TR, Reves R, et al.: Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006 ; 174 : 344-348.

————— Original Article —————

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NUTRITIONAL STATES OF
TUBERCULOSIS PATIENTS AT THE TIME OF THEIR ADMISSION TO
TUBERCULOSIS WARDS AND THEIR TREATMENT RESULTS

¹Nobuhiko NAGATA, ²Kentaro WAKAMATSU, ²Kyoko OKAMURA, ²Akira KAJIKI,
and ²Yoshinari KITAHARA

Abstract [Objectives] To prospectively investigate the relationship between the nutritional states of tuberculosis patients at the time of their admission to tuberculosis wards and their treatment outcomes.

[Patients and methods] We observed body mass index (BMI), peripheral blood lymphocyte count, serum albumin concentration, and induration size in the PPD skin test of a total of 107 tuberculosis patients after they had been newly admitted to NHO Omuta National Hospital during the period from Aug. 2004 to Jul. 2006. Based on these indices, the patients were divided into four groups according to their nutritional states: severely impaired, moderately impaired, mildly impaired or normal.

[Results] It was shown that the worse the nutritional state was on admission, the higher the mortality rate from all causes including tuberculosis. There has been no relapse case in patients from this group who have completed tuberculosis treatment despite their poor nutritional states at the start of the treatment.

[Conclusion] This prospective study of the relationship between the nutritional states of tuberculosis patients on admission and their treatment outcomes reproduced the results obtained from a retrospective study that we had previously reported. The assessment method of the nutritional state that was used in our study was proven to be useful for predicting the prognosis of tuberculosis patients.

Key words: Tuberculosis, Nutrition, Prognosis

¹Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University Chikushi Hospital, ²Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Omuta National Hospital

Correspondence to: Nobuhiko Nagata, Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University Chikushi Hospital, 1-1-1, Zokumyoin, Chikushino-shi, Fukuoka 818-8502 Japan. (E-mail: nbagata@fukuoka-u.ac.jp)