

初回治療肺結核患者の排菌陰性化遅延を予測する入院時栄養因子の検討

^{1,2}武内 海歌 ¹鞍田 三貴 ³林 清二

要旨：〔目的〕肺結核（TB）の退院には排菌陰性化が必要条件であり，早期陰性化が治療目標である。排菌陰性化遅延を予測する入院時栄養因子を検討した。〔対象と方法〕2005年4月～2007年3月の2年間に近畿中央胸部疾患センターに入院した初回治療TB患者554名を対象とした。陰性化日数は，小川培地培養陰性が3回連続に得られた場合に，治療開始日から最初の陰性検体採取日までの日数とした。陰性化遅延因子として，年齢，性別，入院時体格（BMI），血清アルブミン値（Alb），C-反応性タンパク質（CRP），HbA1c（NGSP），病院食の摂取率，日本人の食事摂取基準に対するエネルギー摂取率（RDA%エネルギー）とたんぱく質摂取率（RDA%たんぱく質），入院時喀痰塗抹検査，標準治療法中断の有無を使用し，単変量（log-rank test）および多変量解析（重回帰分析）にて陰性化遅延因子を探索した。〔結果〕単変量解析では，男性，入院時BMI18.5kg/m²未満，Alb3.0g/dL以下，CRP0.3mg/dL以上，HbA1c（NGSP）6.5%以上，RDA%エネルギー87%未満，喀痰塗抹検査2+～3+が陰性化遅延因子として抽出された。重回帰分析では入院時HbA1c（NGSP），CRP，BMIが抽出された。〔結論〕TB患者の入院時栄養アセスメントは入院時HbA1c（NGSP），CRP，BMIを指標として陰性化遅延を予測できる可能性が示唆された。

キーワード：肺結核，排菌陰性化，栄養評価

目 的

1990年代に肺結核（pulmonary tuberculosis: TB）患者の約20%が低栄養であると報告されているが，20年経過した現代におけるTB患者の栄養状態に関する報告はない。そこでわれわれは，第1報にて初回治療TB患者の入院時栄養状態および栄養補給法の実態を調査し，血清アルブミン値（serum albumin: Alb）3.0g/dL未満症例は約20%を占め，入院時からすでに病院食の摂取率が約60%と低く，約50%がなんらかの静脈栄養を施行していたことを明らかにした。この結果は，20年経過した現在もTB患者の栄養状態は変化していないことを示しており，TB患者も栄養サポートチーム（Nutrition Support Team: NST）対象疾患にすべきであることを明確にした¹⁾。

国民健康栄養調査の栄養素等摂取量の年次推移²⁾をみると，エネルギー摂取量などの栄養素は減少傾向にある

が，動物性タンパク質比率や動物性脂質摂取量は1990年から2011年まで不変であり，すでに戦後の食環境から欧米型へ変化していたにもかかわらず1990年と2005年のTB低栄養患者の割合は約20%と同様であった。

TBの退院には排菌陰性化（陰性化）が必要条件であり³⁾，早期陰性化が治療目標である。陰性化遅延や難治因子は，入院時の多量排菌や空洞病変⁴⁾，衰弱・低栄養，糖尿病，事故退院や不規則な服薬，住居不定⁵⁾などであり，年齢は無関係⁶⁾⁷⁾と報告されている。しかし，陰性化遅延や難治因子に関する入院時栄養因子は，不規則な生活の存在や，入院中の経口摂取率5割未満⁸⁾，経口摂取不良⁹⁾に限られており，臨床的に重要と考えられる栄養諸指標を含めて評価した検討はなされていない。陰性化遅延を予測する入院時栄養因子を検討することは，陰性化の時期を予測でき，今後の栄養サポートや治療目標設定に有用となる可能性がある。

¹武庫川女子大学大学院生活環境学研究所食物栄養学専攻，²独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター栄養管理室，³同内科

連絡先：武内海歌，武庫川女子大学大学院生活環境学研究所食物栄養学専攻，〒663-8558 兵庫県西宮市池開町6-46
(E-mail: mw699034@yahoo.co.jp)

(Received 17 Apr. 2013/Accepted 29 Jul. 2013)

今回、初回治療TB患者の陰性化遅延を予測する入院時栄養因子を検討したので報告する。

対 象

2005年4月～2007年3月の2年間に近畿中央胸部疾患センターに入院し、結核菌培養検査陽性であった初回治療TB患者554例（年齢中央値63.0歳、陰性化日数の中央値27.5日）を対象とした（Table 1）。多剤耐性TBおよび再発・再治療のTB患者は除外した。

方 法

陰性化遅延を予測する入院時栄養因子として、年齢、性別、入院時体格（body mass index: BMI）、Alb、C-反応性タンパク質（C-reactive protein: CRP）、HbA1c（NGSP）、病院食の摂取率、日本人の食事摂取基準に対するエネルギー摂取率（recommended dietary allowance: RDA%エネルギー）とたんぱく質摂取率（recommended dietary allowance: RDA%たんぱく質）、入院時喀痰塗抹検査、標準治療法中断の有無を使用した。各パラメーターを以下に示すcutoff値で2群に分類し、単変量解析: Kaplan-Meier method, log-rank testを用いて陰性化遅延因子を抽出した。次に、重回帰分析により陰性化遅延因子を特定した。年齢のcutoff値は、TB発症の年齢分布が40～45歳を底とし

て二峰性を示すことから49歳以下と50歳以上とした（Fig. 1）。入院時BMIは、日本肥満学会2000⁹⁾による低体重の判定基準18.5 kg/m²とし、HbA1c（NGSP）は日本糖尿病学会¹⁰⁾の糖尿病診断に用いられる基準値6.5%、AlbはNST加算の基準値下限3.0 g/dL、CRPは当院臨床検査科の基準値上限0.3 mg/dLとした。病院食の摂取率、RDA%エネルギーおよびRDA%たんぱく質は全対象の中央値をcutoff値とした。入院時喀痰塗抹検査は-～+と2+～3+、標準治療法中断の有無の2群とした。

病院食の摂取率は、入院から1週間に提供した主食および副食の平均摂取率として算出した。また、日本人の食事摂取基準2010年¹¹⁾より、エネルギー必要量およびたんぱく質推奨量の値を100%とし、TB患者のRDA%エネルギーおよびRDA%たんぱく質を算出した。結核排菌数は入院時の喀痰塗抹検査にて判定した。喀痰塗抹検査の-はGaffky 0号相当で全視野に抗酸菌を認めない、±はGaffky 1号で全視野に1～4個相当、+はGaffky 2号で数視野に1個相当、2+はGaffky 5号で1視野に4～6個相当、3+はGaffky 9号で1視野に51～100個相当である¹²⁾。

陰性化日数は、小川培地培養陰性が3回連続に得られた場合に、治療開始日から最初の陰性検体採取日までの日数とした。

統計解析は単変量解析: Kaplan-Meier method, log-rank testおよび多変量解析: 重回帰分析を使用し、有意水準5%とした。本研究は、近畿中央胸部疾患センターの倫理委員会審査により承認を得て行った。

結 果

(1) 陰性化遅延を予測する入院時栄養因子（単変量解析）

単変量にて陰性化遅延を予測する入院時栄養因子は、Fig. 2に示すように、性別: 男性 (A)、入院時BMI: 18.5 kg/m²未満 (B)、Alb 3.0 g/dL以下 (C)、CRP: 0.3 mg/dL以上 (D)、HbA1c (NGSP) 6.5%以上 (E) が抽出された。年齢は陰性化遅延を予測する入院時栄養因子として抽出されなかった。

(2) 全対象の食事摂取率

全対象の病院食の摂取率は、中央値100 (85～100) %であった。RDA%エネルギーおよびRDA%たんぱく質はそれぞれ中央値87.3 (76.2～96.9) %、117 (99.1～118.8) %であった（Fig. 3）。体重1 kg当たりのエネルギーおよびたんぱく質摂取率は、それぞれ中央値32.3 (27.1～36.8) g/kg、1.2 (1.0～1.4) g/kgであった。単変量にて陰性化遅延に関連する因子はRDA%エネルギー 87%未満（Fig. 3-A）であった。病院食の摂取率およびRDA%たんぱく質は陰性化遅延を予測する入院時栄養因子として抽出されなかった。

Table 1 Characteristics of 554 patients with original treatment of pulmonary tuberculosis

Age (years)	63.0 (46.0–75.1)	
Male/Female †	385/169	
BMI (kg/m ²)	20.0 (18.2–21.9)	n=501
Alb (mg/dL)	3.6 (3.1–4.0)	n=533
Negative conversion (days)	27.5 (14.0–45.0)	

Values are expressed median (inter-quartile range).

†: Values are expressed as number.

BMI: body mass index

Alb: serum albumin



Fig. 1 Age distribution of subjects

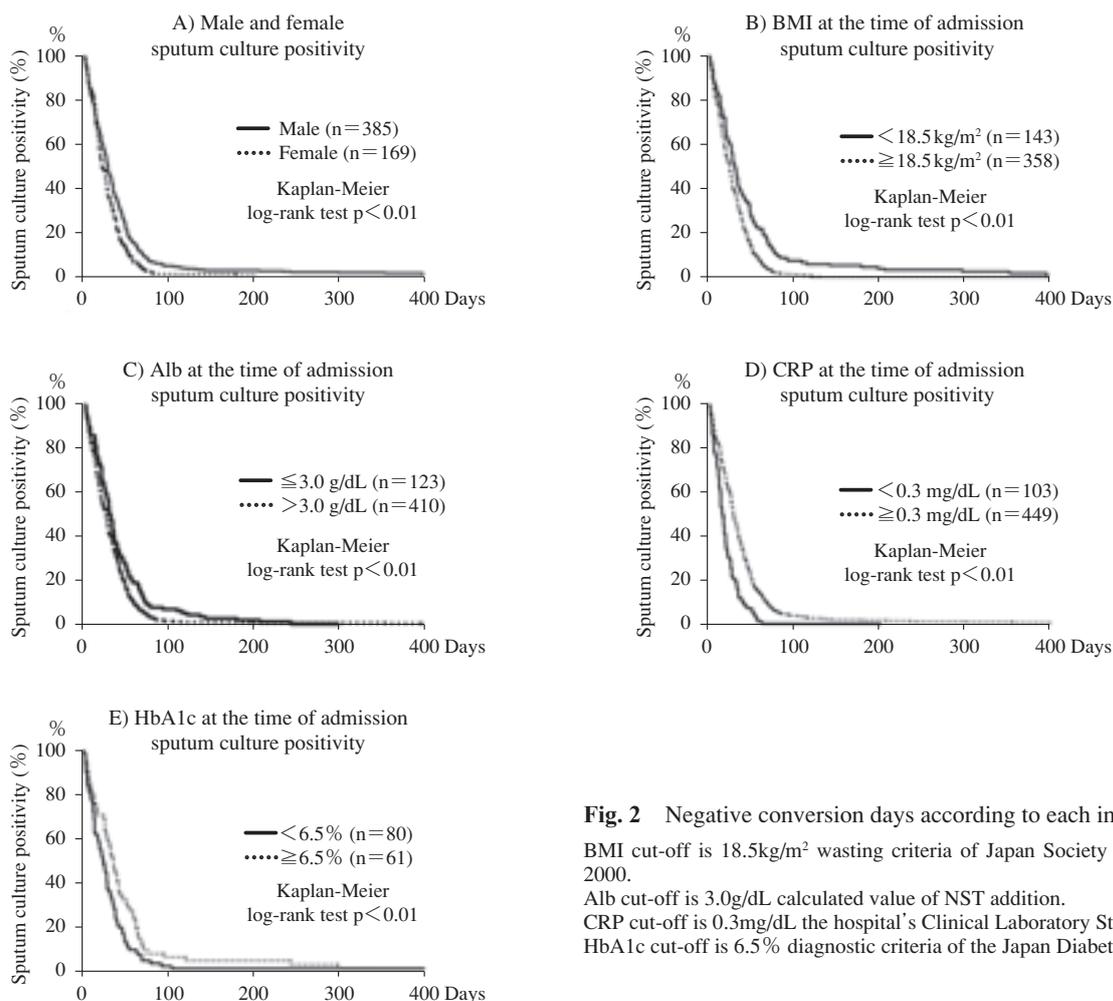


Fig. 2 Negative conversion days according to each index

BMI cut-off is 18.5kg/m² wasting criteria of Japan Society of Obesity 2000.

Alb cut-off is 3.0g/dL calculated value of NST addition.

CRP cut-off is 0.3mg/dL the hospital's Clinical Laboratory Standards.

HbA1c cut-off is 6.5% diagnostic criteria of the Japan Diabetes Society.

(3) 全対象の入院時喀痰塗抹検査と標準治療法中断の有無

全対象の喀痰塗抹検査の分布は、－：2.1%，±：7.4%，＋：34.3%，2＋：35.6%，3＋：20.6%であった。－～＋群と2＋～3＋群の陰性化期間に有意差がみられた ($p < 0.01$) (Fig. 3-B)。標準治療法の中絶者は26例にみられた。統計学的な有意差はみられなかった ($p = 0.15$)。

(4) 陰性化遅延を予測する入院時栄養因子 (重回帰分析)

変数の正規性を適合検定、分布の形状をヒストグラムにより確認したところ、著しく正規分布から逸脱した変数や頻度の偏りのある変数に、入院時BMI、Alb、CRP、HbA1c (NGSP)、陰性化日数があり、ダミー変数化あるいは変数変換を行った。また、相関行列表を観察したが、 $|r| > 0.9$ となるような変数は存在しなかったため、全ての変数を対象とした。目的変数を陰性化日数、説明変数を性別、入院時BMI、Alb、CRP、HbA1c (NGSP)、RDA%エネルギー、喀痰塗抹検査とし、変数増減法で重回帰分析を行った結果、入院時BMI、CRP、HbA1c (NGSP)

が陰性化遅延を予測する入院時栄養因子として抽出された。ANOVA (分散分析) の結果は有意で、 R^2 は0.92であり、適合度は高いと評価した (Table 2)。

考 察

TBの治療目標は早期陰性化である。陰性化に関与する因子は、①排菌の状態 (排菌量や多剤耐性の有無)、②X線の結果 (重症度や空洞病変の有無)、③低栄養状態 (1日2食や入院時経口摂取不良)、④生活背景 (住所不定、独居、経済状況) などであり、様々な因子が混在している。多くの因子がある中、“栄養”は入院中の経口摂取50%未満などを低栄養⁸⁾としてまとめられた報告が多く、詳細な入院時栄養状態や食事摂取率を示した報告は少ない。そこで本研究は陰性化遅延を予測する入院時栄養因子を単変量および多変量解析にて探索した。

単変量解析にて陰性化遅延を予測する入院時栄養因子を探索した結果、性別：男性、入院時BMI 18.5 kg/m²未満、Alb 3.0 g/dL以下、CRP 0.3 mg/dL以上、HbA1c (NGSP) 6.5%以上、RDA%エネルギー 87%未満、喀痰塗抹検査2＋～3＋が抽出された。標準治療法中断の有無は統計学

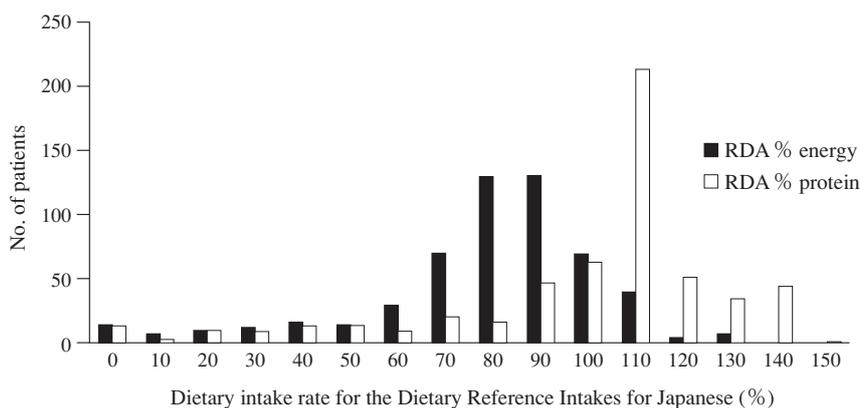


Fig. 3 Dietary intake rate for the recommended dietary allowance (RDA) of all subjects

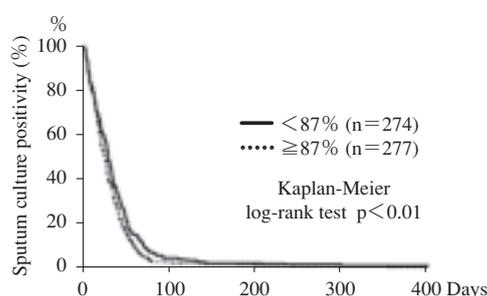


Fig. 3-A RDA % energy at the time of admission sputum culture positivity

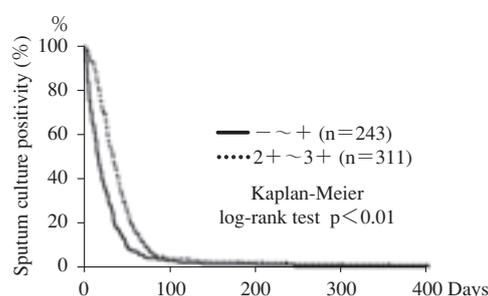


Fig. 3-B Sputum smear at the time of admission sputum culture positivity

Table 2 Nutritional risk factors of delay into negative bacteria in the stepwise multivariate analysis

	β	Standardized β	p-value	95% confidence interval	
BMI (kg/m ²)	0.4259	0.3849	0.03	0.0387	0.8131
CRP (mg/dL)	0.1665	0.0919	0.00	0.0687	0.2643
HbA1c (%)	0.9160	0.5390	0.00	0.3124	1.5196

R²=0.92 ANOVA p<0.01 Durbin-Watson ratio 0.4018

Dependent variables are negative conversion days.

Independent variables are sex, BMI, Alb, CRP, HbA1c, RDA% energy, sputum smear-test.

的有意差がみられなかったが、陰性化遅延因子の傾向がみられた。年齢、病院食の摂取率は陰性化遅延因子ではなかった。重回帰分析では入院時BMI, CRP, HbA1c (NGSP) が抽出された。

従来からTB患者は男性に多く、BMIが低く^{13)~16)}、Albが低値^{13) 17) 18)}で、CRP, HbA1c (NGSP) が高値であることは多く報告されており、本研究も同様の結果が得られた。本研究ではさらにRDA%エネルギーの87%を満たさない症例は陰性化の長期化につながる事がわかった。

年齢と陰性化の関係では、陰性化に至る日数は若年者と高齢者に差がないとの報告⁶⁾⁷⁾がある。われわれの検討では、年代間に陰性化の差はみられず、高原らの報告と同様の結果であった。

病院食の摂取率では、白井ら⁸⁾は入院中の経口摂取率

5割未満が陰性化遅延因子であったと報告している。本対象は入院時より病院食を8割摂取できており、白井らの報告と同様に病院食の摂取率を5割にして検討すると、5割未満の症例は全体のわずか7.4%であり、陰性化に影響を与える直接的な要因ではないと推察される。対象とした年代の相違、調査した年代の差によるものかもしれないが、本対象者は比較的、経口摂取不良の患者が少なく、近年普及したNSTにより、個々に対応した食事を提供していることも病院食の摂取率を高くしている要因であろう。

RDA%エネルギーでは、中央値87%をcutoff値にして検討すると、87%未満の症例は有意に陰性化が長期であった。さらに、RDA%エネルギーを0~49% (59名)、50~99% (372名)、100%以上 (120名) の3群に分類し

て検討すると、0～49%の症例は有意に陰性化が長期であった。また、平成23年国民健康栄養調査の年齢階級別による1日平均あたりのエネルギー摂取率¹⁹⁾は、15～19歳2134 kcal、20～29歳は1833 kcal、30～39歳1873 kcal、40～49歳1873 kcal、50～59歳1916 kcal、60～69歳1892 kcal、70歳以上1745 kcalである。これに対し本対象のTB患者は15～19歳1757 kcal、20～29歳1835 kcal、30～39歳1843 kcal、40～49歳1755 kcal、50～59歳1712 kcal、60～69歳1655 kcal、70歳以上1338 kcalであった。20代から30代までは国民健康栄養調査結果と同等のエネルギーを摂取しているが、その他の年代は国民健康栄養調査結果よりも低値であった。RDA%エネルギー50%未満の経口摂取不良患者は栄養素の絶対的な不足だけでなく、TB治療の遅延や難治化、結核死に強く関わるといえる。経口摂取不良患者には栄養指導やNSTによる積極的な栄養介入が、今後のTB治療に貢献するといえる。

重回帰分析にて陰性化遅延に最も影響していた因子はHbA1c、次いでBMI、CRPであった。糖尿病が陰性化遅延に関与していることは多く報告されている⁵⁾²⁰⁾²¹⁾。本対象のHbA1c (NGSP) 6.5%以上の症例は61名(43.3%)にみられ、入院時から積極的な栄養介入が重要であり、血糖コントロールが陰性化遅延を短期化させる可能性がある。低体重や炎症反応もTB患者にとって重要な指標である。低体重あるいは体重減少率は入院時栄養スクリーニングツールの1つ²²⁾²³⁾として多くの施設で使用されている。低体重の患者は退院死亡率が高率であると報告²⁴⁾²⁵⁾されており、さらに陰性化遅延因子であった。このことから入院時栄養スクリーニングが重要であり、入院時から積極的な栄養介入をすることが死亡率の低下や陰性化の短期化につながり、TB治療に貢献する可能性がある。

入院時栄養アセスメントでは、性別、BMI、Alb、CRP、HbA1c (NGSP)、排菌量を指標として評価することで、初回治療TB患者の早期陰性化に貢献できる可能性が示唆された。また、陰性化遅延に最も影響する因子はHbA1c (NGSP)、入院時BMI、CRPであった。陰性化と入院時の病院食の摂取率はみられなかったが、RDA%エネルギーは不足している患者は陰性化が長期であった。低栄養はTB発病要因の1つであり、入院時は摂取できても入院以前の食生活については不明であり、入院以前の食生活を調査し低栄養につながる要因を検討する必要性がある。また、海外の報告では食生活だけでなく社会的、経済的要素や生活空間などの調査がなされていることから、社会的経済的な要素を含むTB発症前の食生活を調査することが必要である。また、単変量解析にて使用した各パラメーターのcutoff値の妥当性を加えてさらに検討していきたい。

結 論

初回治療TB患者の陰性化遅延を予測する入院時栄養因子を単変量および多変量にて検討した。単変量解析では性別：男性、入院時BMI 18.5 kg/m²未満、Alb 3.0 g/dL以下、CRP 0.3 mg/dL以上、HbA1c (NGSP) 6.5%以上、RDA%エネルギー87%未満、喀痰塗抹2+～3+が陰性化遅延因子として抽出された。さらに多変量解析では入院時HbA1c (NGSP)、BMI、CRPが抽出された。TB患者の入院時栄養アセスメントはHbA1c (NGSP)、BMI、CRPを指標として陰性化遅延を予測できる可能性が示唆された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 武内海歌, 鞍田三貴, 福尾恵介: 肺結核患者の入院時栄養評価 (第1報). 静脈経腸栄養学会誌. 2013; 28: 131-136.
- 2) 厚生労働省: 平成23年国民健康栄養調査報告. 第4部 年次別結果. 199.
- 3) 厚生労働省: 「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」
- 4) 藤野忠彦, 布施川久恵, 西海麻依, 他: 結核入院期間を決定する要因に関する臨床疫学的研究. 結核. 2008; 83: 567-572.
- 5) 北原義也, 池田昭仁, 加治木章, 他: 初回治療肺結核症例における各種難治因子の検討. 結核. 1994; 69: 503-511.
- 6) 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.
- 7) 下方 薫, 村手孝直: 老人結核の臨床的特徴. 結核. 1989; 64: 649-653.
- 8) 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.
- 9) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会: 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究. 2000; 6: 18-28.
- 10) 日本糖尿病学会: 新しい糖尿病診断基準と国際標準化HbA1cの運用について. 日本糖尿病学会誌. 2010; 53: 1-2.
- 11) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2010年版). 2009.
- 12) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編: 「結核菌検査指針2007」. 結核予防会, 東京, 2007, 29.
- 13) Onwubalili JK: Malnutrition among tuberculosis patients in Harrow, England. Eur J Clin Nutr. 1988; 42: 363-366.
- 14) Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA, et al.: Height, weight, tuberculous infection, and tuberculous disease. Arch Environ Health. 1971; 22: 106-112.
- 15) Nakamura K: Relationship between body build and development of pulmonary tuberculosis. Jap J of Pub Health. 1977; 24: 373-380.

- 16) 前川純子, 三上理一郎, 吉川雅則, 他: 活動性肺結核患者の栄養評価. 結核. 1986 ; 61 : 379-384.
- 17) 吉川雅則, 米田尚弘, 前川順子, 他: 肺結核症における栄養障害と細胞性免疫能の関連. 結核. 1994 ; 69 : 307-316.
- 18) 塚口勝彦: 活動性肺結核患者の末梢血単球のIL-1 β , TNF α およびIL-6産生能と栄養障害との相互関係の検討. 奈良医誌. 1992 ; 43 : 475-488.
- 19) 厚生労働省: 平成23年国民健康栄養調査報告. 第1部 栄養素等摂取状況の調査の結果. 51-52.
- 20) Jimenez-Conrona ME, Cruz-Hervert LP, Garcia-Garcia L, et al.: Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. Thorax. 2013 ; 68 : 214-220.
- 21) 山岸文雄: 免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. 結核. 2006 ; 81 : 631-638.
- 22) Miyata S, Tanaka M, Ihaku D: Subjective Global Assessment in Patients with pulmonary tuberculosis. Nutrition in Clinical Practice. 2011 ; 26 : 55-60.
- 23) Miyata S, Tanaka M, Ihaku D: Usefulness of the malnutrition screening tool in patients with pulmonary tuberculosis. Nutrition. 2012 ; 28 : 271-274.
- 24) 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.
- 25) 永田忍彦, 若松謙太郎, 岡村恭子, 他: 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. 結核. 2011 ; 86 : 453-457.

————— Original Article —————

NUTRITIONAL ASSESSMENT UPON ADMISSION FOR PREDICTING
DELAY IN NEGATIVE BACILLARY CONVERSION
AMONG PATIENTS TREATED FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

^{1,2}Mika TAKEUCHI, ¹Miki KURATA, and ³Seiji HAYASHI

Abstract Negative conversion of pulmonary tuberculous bacilli is determined by using a discharge standard. The primary goal of tuberculosis treatment is early negative conversion of bacilli. Nutritional factors upon admission that might predict a delay in negative bacillary conversion were investigated.

The study cohort comprised 554 inpatients who were treated for pulmonary tuberculosis between April 2005 and March 2007 at the National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center. Factors that might delay negative conversion that were investigated included: age, sex, body mass index (BMI), serum albumin (Alb), C-reactive protein (CRP), hemoglobin A1c (HbA1c), hospital meal intake, percent of recommended dietary allowance of energy (RDA % energy), percent of recommended dietary allowance of protein (RDA % protein), and sputum smear test. Variables were entered into a univariable log-rank test and multivariate regression analysis was performed.

Univariate analysis yielded the following hospitalization nourishment factors associated with a delay in negative conversion: male gender, BMI < 18.5kg/m², Alb \leq 3.0g/dL, CRP \geq 0.3 mg/dL, HbA1c \geq 6.5%, RDA % energy < 87%, and

sputum smear test 2+ ~ 3+. Multivariate regression analysis yielded the following hospitalization nourishment factors that were associated with a significant delay in negative conversion: HbA1c, CRP, and BMI. Nutritional assessment of patients with pulmonary tuberculosis indicated that HbA1c, CRP, and BMI could be used to predict a delay in negative conversion.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Negative conversion of bacilli, Nutritional assessment

¹Food Science and Nutrition Major, Graduate School of Human Environmental Sciences, Mukogawa Women's University, ²Nutritional Management Office, and ³Internal Medicine, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center

Correspondence to: Mika Takeuchi, Food Science and Nutrition Major, Graduate School of Human Environmental Sciences, Mukogawa Women's University, 6-46, Ikebiraki-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo 663-8558 Japan.
(E-mail: mw699034@yahoo.co.jp)