

非感染性疾患 (Non-Communicable Diseases) と 肺結核治療成績

^{1,2}猪狩 英俊 ¹石川 哲 ^{1,2}高柳 晋 ^{1,2}山岸 一貴
¹野口 直子 ¹永吉 優 ¹水野 里子 ¹山岸 文雄

要旨：〔目的〕日本は高齢化の進んだ社会で、新登録結核患者の半数は70歳以上である。非感染性疾患 (NCDs) は活動性結核を発症するリスク因子である。私たちは、新登録喀痰塗抹陽性肺結核患者の治療成果を集積し、NCDs と加齢が治療成績に及ぼす影響について分析した。〔対象と方法〕2007年から2012年の間に国立病院機構千葉東病院に入院した初回治療者618名を対象とした。〔結果〕70歳以上は219名 (35%) であった。ひとつでもNCDsを有している患者は525名であった。70歳未満でNCDsを有する患者は80.5%であったが、70歳以上では93.2%と有意に高くなった。多変量解析の結果、治療成功の独立因子は、血清アルブミン<2.5 mg/dL (調整オッズ比 [aOR] : 0.4, 95%信頼区間 [95%CI] : 0.2-0.7), 心臓血管疾患 (aOR : 0.4, 95%CI : 0.2-0.96), 免疫抑制剤による治療を要する疾患 (aOR : 0.4, 95%CI : 0.2-0.9) であった。死亡の独立因子は、70歳以上 (aOR : 4.7, 95%CI : 2.3-9.7), 血清アルブミン<2.5 mg/dL (aOR : 3.1, 95%CI : 1.5-6.3), 悪性疾患 (aOR : 8.7, 95%CI : 3.6-21), 心臓血管疾患 (aOR : 2.7, 95%CI : 1.1-6.6) であった。入院時呼吸不全, PS (パフォーマンスステータス) (3または4), 標準治療の完遂は、治療成功と死亡の独立因子であり、NCDs と交絡することが示された。〔考察〕NCDs と加齢は治療成績を悪化させる要因になることが示された。今後10年間に、日本と同様に高齢化が進行する国が増えてくることが予想される。高齢化社会においてNCDsは、結核対策のもう一つの課題になる可能性がある。

キーワード：NCD, 非感染性疾患, 加齢, 肺結核, 治療成績

はじめに

非感染性疾患 (non-communicable diseases: NCDs) は、心臓血管疾患・糖尿病・COPD・喫煙関連疾患・アルコール常用などを含む疾患群を指す概念である¹⁾。NCDsは、活動性結核を発症するリスク因子であり、エビデンスも報告されるようになってきている^{2)~4)}。しかし、結核の治療成績についてのエビデンスは限定的である^{5)~7)}。

日本では、喀痰塗抹陽性肺結核初発例の治療成功 (治癒・治療完了) 率は48.3% (2014年) である。グローバルな治療成功率は83%であり⁸⁾、多くの国々はWHO (World Health Organization: 世界保健機関) の世界保健会議が1991年に掲げた治療成功率85%の目標を達成している。

この差を直視し、日本の結核治療成績の課題について検討した。

2016年の日本の結核患者は17,625人、結核登録率は10万人対13.9である。70歳以上の患者割合は59.0%であり、世界の最先端に行く高齢化社会が反映されている。この中にはNCDsを有する患者も多くなり、結核の治療成績に強く影響していると考えられる。

本研究では、塗抹陽性初回治療肺結核患者の治療成績とNCDsと年齢を調査し、NCDsと年齢が結核治療成績に及ぼす影響について分析を行うことにした。東アジアやヨーロッパには、日本同様に高齢化の進行が予測されている国々がある。日本の結核対策への取り組みは、高齢化社会の結核対策のモデルになる可能性がある。

¹国立病院機構千葉東病院呼吸器内科, ²千葉大学医学部附属病院感染制御部

連絡先: 猪狩英俊, 千葉大学医学部附属病院感染制御部, 〒260-8677 千葉県千葉市中央区支鼻1-8-1 (E-mail: hide306@gmail.com)

(Received 29 Aug. 2017 / Accepted 31 Oct. 2017)

対象と方法

国立病院機構千葉東病院（以下、千葉東病院）で実施したレトロスペクティブ・コホート研究である。千葉東病院では、感染症法に基づき喀痰塗抹陽性肺結核患者の入院治療を行っている。入院後は、結核の医療基準に則り適切な治療を行っている。退院可能な基準を満たした場合には外来治療に移行している。

データセットは、2007年から2012年までに入院治療を行った618人の喀痰抗酸菌塗抹陽性の初回治療肺結核患者である。入院および外来診療録および保健所の結核記録からデータを抽出した。多剤耐性結核菌による患者はいなかった。結核治療の内容、胸部X線所見、基礎疾患、治療成績（保健所判断）を抽出している。NCDsとして取り上げた疾患は、糖尿病、悪性疾患、慢性肝疾患、脳血管疾患、心臓血管疾患（高血圧のみは除外）、CKD（chronic kidney disease：慢性腎臓病）、免疫抑制剤の治療を要する疾患（膠原病など）、COPD（chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患）、低栄養状態、喫煙習慣、飲酒習慣である。生物学的製剤を使用している患者はいなかった。CKDはG3以上を採用した。これらはeGFR（estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量） <60 ml/min/1.73 m²の基準に合致するものである。eGFRは血清クレアチニン値、年齢と性別より以下の計算式より算出： $eGFR$ (ml/min/1.73 m²) = $194 \times$ 血清クレアチニン (mg/dL)^{-1.094} \times 年齢^{-0.287} \times 0.738（女性の場合）⁹⁾。ステージ分類は日本腎臓病学会によるものを採用した⁹⁾。

慢性肝疾患は、血清ASTとALTが正常値以外の者をスクリーニングし、B型肝炎、C型肝炎、アルコールによる肝障害、脂肪肝に肝障害がみられるものとした。呼吸器疾患についてはCOPDのみを扱った。低栄養状態は血清アルブミン2.5 mg/mL未満の者とした。喫煙習慣は結核発病まで喫煙していた者とした。飲酒習慣は、毎日の飲酒習慣によって日常生活に支障をきたしている者とした。

加齢の影響を評価するために70歳以上と70歳未満で2群を設定した。

結核の治療に及ぼす因子として、胸部X線（空洞あり、学会分類の拡がり³⁾）、粟粒結核の合併、入院時呼吸不全（酸素吸入を要する、または、室内気吸入でSpO₂ <90 %）、PS（3または4）（Performance Status¹⁰⁾、パフォーマンスステータス）、標準治療による治療を取り上げた。これらの因子と、NCDsとの関連も検討を行った。

結核治療は、厚生労働省から出されている結核の医療基準にある標準療法を行った。第1優先処方では、isoniazid（INH）、rifampicin（RFP）、ethambutol（EB）、pyrazinamide（PZA）を使用した。前2者

は全6カ月間の使用、後2者は最初の2カ月間の使用とした。EBに代わってstreptomycin（SM）を使用する場合もあった。第1優先処方が使えない場合は、INH、RFP、EBを使用した。前2者は全9カ月間の使用、EBは最初の2カ月間の使用とした。EBに代わってSMを使用する場合もあった。EBとPZAは腎機能に応じて用量用法調整を行っている。どちらのレジメンを採用した場合も、免疫抑制状態であると判断した症例では治療期間を3カ月間延長した。副作用等によって標準治療を継続できない場合は、他の抗結核薬を使用している。

千葉東病院では、日本版21世紀DOTS戦略に準じた対応をとっている。千葉市保健所ならびに千葉県の保健所とは定期的に会議をもっている。観察期間は治療開始から12カ月とした。治療効果判定は、この時点で保健所が行った判定を採用した。治療成績は、治癒、治療完了、死亡、治療失敗、脱落中断、転出、その他（12カ月超の治療や判定不能）などWHOの定義に基づいた判定をしている¹¹⁾。本研究では、治療成功（治癒または治療完了）と死亡（結核以外の死亡も含む全ての死亡）をアウトカムとした。

データはExcel 2016（Microsoft, Redmond, WA）に入力後、統計ソフトJMP 13（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）で解析した。カテゴリー変数の比較には、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定を使用した。多変量解析は治療成績に及ぼす変数を特定するために実施した。単変量解析にて $p < 0.15$ である変数を採用し、変数増減法を用いた。オッズ比（odds ratio: OR）は95%信頼区間（95% confidence interval: 95% CI）を併記して表示した。多変量解析は調整オッズ比（adjusted OR: aOR）と95% CIで表記した。 $p < 0.05$ を有意とした。

この研究は国立病院機構千葉東病院の倫理審査委員会にて審査を受け、承認されている（ID1714）。

結 果

対象は618人（男性438人/女性180人、年齢中央値62歳、範囲12～99歳）である（Table 1）。治療成績別の人数（%）は、治癒323人（52.3%）、治療完了85人（13.8%）、死亡97人（15.7%）、脱落18人（2.9%）、失敗15人（2.4%）、転出13人（2.1%）、その他67人（10.8%）であった。その他の内訳は、12カ月超の治療が38人、判定不能3（治療開始時が標準治療ではない）29人である。70歳以上の治療成功率は50.7%であり、70歳未満の治療成功率74.4%に比較して有意に低かった。70歳以上の死亡率は35.2%であり、70歳未満の死亡率5.0%に比較して有意に高かった。

ひとつでもNCDsを有している患者は525名であった。NCDごとの人数、それを70歳以上と未満で再分類した

人数を Table 2 に示した。70 歳未満で NCDs を有する患者は 80.5% であったが、70 歳以上では 93.2% と有意に高くなった。70 歳以上で有意に高くなる NCD には、免疫抑制剤による治療を要する疾患、脳血管疾患、心臓血管疾患、CKD、血清アルブミン 2.5 mg/dL 未満があった。喫煙は 70 歳未満で高かった。糖尿病・悪性疾患・慢性肝疾患・COPD・アルコール習慣は両群間に差はなかった (Table 2)。

NCD 以外の因子を分析した。70 歳以上では、拡がり 3、粟粒結核、呼吸不全、PS (3 または 4) の割合が有意に高く、空洞病変と標準治療の完遂は有意に低かった (Table 2)。

治療成功の分析を Table 3 に示す。単変量解析では、70

歳以上、悪性疾患、慢性肝疾患、脳血管疾患、心臓血管疾患、CKD、免疫抑制剤による治療を要する疾患、血清アルブミン 2.5 mg/dL 未満のオッズ比は 1 未満であり、加齢とこれらの NCDs は治療成功に繋がらない因子であった (Table 3)。NCD 以外では、拡がり 3、粟粒結核、入院時呼吸不全、PS (3 または 4) のオッズ比は 1 未満であり、治療成功に繋がらない因子であった (Table 3)。標準治療の完遂のオッズ比は 1 より大きく、治療成功因子であった (Table 3)。これらの因子を変数にしたモデルで多変量解析を実施した。血清アルブミン 2.5 mg/dL 未満、心臓血管疾患、免疫抑制剤による治療を要する疾患、入院時呼吸不全、PS (3 または 4) の調整オッズ比は 1 未満になり、治療成功に繋がらない独立因子であっ

Table 1 Subjects and treatment outcome

	Total N=618	(%)	Age<70 yr. N=399	(%)	Age≥70 yr. N=219	(%)
Age year, median (range)	62 [12–99]		51 [12–69]		80 [70–99]	
Male/Female	438/180		301/98		137/82	
Cured	323	(52.3)	238	(59.6)	85	(38.8)
Treatment completed	85	(13.8)	59	(14.8)	26	(11.9)
Died	97	(15.7)	20	(5.0)	77	(35.2)
Treatment failure	15	(2.4)	13	(3.3)	2	(0.9)
Lost to follow up	18	(2.9)	16	(4.0)	2	(0.9)
Transfer out	13	(2.1)	11	(2.8)	2	(0.9)
Other	67	(10.8)	42	(10.5)	25	(11.4)

Table 2 Non-communicable diseases and characteristics of subjects

	Total N=618	(%)	Age<70 yr. N=399	(%)	Age≥70 yr. N=219	(%)	P value
Some NCDs	525	(85.0)	321	(80.5)	204	(93.2)	<0.01
Diabetes mellitus	164	(26.5)	102	(25.6)	62	(28.3)	0.51
Malignancy	42	(6.8)	22	(5.5)	20	(9.1)	0.10
Condition under immunosuppressive therapy	38	(6.1)	15	(3.8)	23	(10.5)	<0.01
Chronic liver disease	93	(15.0)	58	(14.5)	35	(16.0)	0.06
Cerebrovascular disease	67	(10.8)	19	(4.8)	48	(21.9)	<0.01
COPD	36	(5.8)	18	(4.5)	18	(8.2)	0.07
Cardiovascular disease	51	(8.3)	13	(3.3)	38	(17.4)	<0.01
CKD*	90	(14.6)	27	(6.8)	63	(28.8)	<0.01
Serum albumin <2.5 mg/dL	142	(23.0)	57	(14.3)	85	(38.8)	<0.01
Cigarette smoking	378	(61.2)	276	(69.2)	102	(46.6)	<0.01
Alcohol daily use	60	(9.7)	45	(11.3)	15	(6.8)	0.09
Cavity in chest X-ray	416	(67.3)	299	(74.9)	117	(53.4)	<0.01
Extensive region in chest X-ray**	166	(26.9)	93	(23.3)	73	(33.3)	<0.01
Miliary tuberculosis	37	(6.0)	9	(2.3)	28	(12.8)	<0.01
Respiratory failure at admission***	55	(8.9)	14	(3.5)	41	(18.7)	<0.01
Performance status (3 or 4)	71	(11.5)	9	(2.3)	62	(28.3)	<0.01
Standard regimen****	458	(74.1)	313	(78.4)	145	(66.2)	<0.01

NCDs: non-communicable diseases, CKD: chronic kidney disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate

*We adopted eGFR <60 ml/min/1.73 m² as CKD in this study.

**Pathogenic area in chest X-ray was judged according to Gakkai Classification. Extensive region means that the pathogenic area affected by tuberculosis is more than half of total lung area in chest X-ray.

***SpO₂ <90% at admission in the condition of room air breathing

****Anti-tuberculosis drugs therapy issued by Japanese Ministry of Health Labour and Welfare included two regimens. One is 6-month therapy by isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB) and pyrazinamide (PZA). EB and PZA are used in early 2 months and EB can be replaced by streptomycin (SM). Usually this regimen is selected in first priority. The other therapy is 9-month therapy by INH, RFP and EB. EB is used in early 2 months and EB can be replaced by SM.

た。標準治療の完遂の調整オッズ比は1より大きく治療成功の独立因子であった (Table 3)。

死亡の分析を Table 4 に示す。単変量解析では、70歳以上、悪性疾患、脳血管疾患、心臓血管疾患、CKD、免疫抑制剤による治療を要する疾患、血清アルブミン2.5 mg/dL未満のオッズ比は1より大きく、加齢とこれらのNCDsは死亡因子であった (Table 4)。NCD以外では、拡がり3、粟粒結核、入院時呼吸不全、PS (3または4)はオッズ比が1より大きく、死亡因子であった。標準治療の完遂のオッズ比は1未満であり、死亡に繋がらない因子であった (Table 4)。これらの因子を変数にしたモデルで多変量解析を実施した。70歳以上、悪性疾患、心臓

血管疾患、血清アルブミン2.5 mg/dL未満、入院時呼吸不全、PS (3または4)の調整オッズ比は1より大きく、死亡の独立因子であった。標準治療の完遂の調整オッズ比は1未満であり死亡に繋がらない独立因子であった。

以上の分析の結果、入院時呼吸不全、PS (3または4)、標準治療の完遂の3因子は、治療成績に及ぼす独立因子になった。これらの因子とNCDsとの関連を分析した (Table 5)。70歳以上とアルブミン2.5 mg/dL未満は3因子すべてに関与している。この両者は、入院時呼吸不全とPS (3または4)の因子であり、標準治療を完遂できない因子となった。これ以外については、脳血管疾患、心臓血管疾患、COPDと免疫抑制剤による治療を要する疾

Table 3 Non-communicable diseases and treatment success for smear positive pulmonary tuberculosis

Factor	Total number	n	(%)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
				OR	[95%CI]	P-value	aOR	[95%CI]	P-value
All	618	408	(66.0)						
Male	yes	438	287 (65.5)	0.9	[0.6–1.3]	0.71			
	no	180	121 (67.2)						
Age \geq 70 yr.	yes	219	111 (50.7)	0.4	[0.2–0.5]	<0.01	0.9	[0.5–1.4]	0.55
	no	399	297 (74.4)						
Diabetes mellitus	yes	164	103 (62.8)	0.8	[0.6–1.2]	0.34			
	no	454	305 (67.2)						
Malignancy	yes	42	19 (45.2)	0.4	[0.2–0.7]	<0.01	0.5	[0.2–1.0]	0.05
	no	576	389 (67.5)						
Chronic liver disease	yes	93	48 (51.6)	0.5	[0.3–0.8]	<0.01	0.6	[0.3–1.1]	0.10
	no	525	360 (68.6)						
Cerebrovascular disease	yes	67	34 (50.7)	0.5	[0.3–0.8]	<0.01	1.4	[0.7–3.0]	0.33
	no	551	374 (67.9)						
Cardiovascular disease	yes	51	18 (35.3)	0.2	[0.1–0.5]	<0.01	0.4	[0.2–0.96]	0.04
	no	567	390 (68.8)						
COPD	yes	36	24 (66.7)	1.0	[0.5–2.1]	1.00			
	no	582	384 (66.0)						
CKD*	yes	90	49 (54.4)	0.6	[0.4–0.9]	0.02	0.9	[0.5–1.6]	0.65
	no	528	359 (68.0)						
Condition under immunosuppressive therapy	yes	38	14 (36.8)	0.3	[0.1–0.5]	<0.01	0.4	[0.2–0.9]	0.03
	no	580	394 (67.9)						
Serum albumin <2.5 mg/dL	yes	142	51 (35.9)	0.2	[0.1–0.3]	<0.01	0.4	[0.2–0.7]	<0.01
	no	476	357 (75.0)						
Cigarette smoking	yes	378	255 (67.5)	1.2	[0.8–1.7]	0.38			
	no	240	153 (63.8)						
Alcohol daily use	yes	60	33 (55.0)	0.6	[0.3–1.0]	0.06	0.7	[0.3–1.3]	0.25
	no	558	375 (67.2)						
Cavity in chest X-ray	yes	416	276 (66.3)	1.0	[0.7–1.5]	0.86			
	no	202	132 (65.3)						
Extensive region in chest X-ray**	yes	166	82 (49.4)	0.4	[0.3–0.54]	<0.01	0.8	[0.5–1.3]	0.32
	no	452	326 (72.1)						
Miliary tuberculosis	yes	37	12 (32.4)	0.2	[0.1–0.5]	<0.01	0.6	[0.2–1.5]	0.30
	no	581	396 (68.2)						
Respiratory failure at admission****	yes	55	14 (25.5)	0.1	[0.1–0.3]	<0.01	0.4	[0.2–0.9]	0.03
	no	563	394 (70.0)						
Performance status (3 or 4)	yes	71	15 (21.1)	0.1	[0.1–0.2]	<0.01	0.2	[0.1–0.5]	<0.01
	no	547	393 (71.8)						
Standard regimen****	yes	458	345 (75.3)	4.7	[3.2–6.9]	<0.01	4.4	[2.9–6.9]	<0.01
	no	160	63 (39.4)						

OR: odds ratio, aOR: adjusted odds ratio, CI: confidence interval

*~**** see Table 2 footnote

患は、入院時呼吸不全の因子になった。脳血管疾患、心臓血管疾患は、PS（3または4）の因子になった。糖尿病、CKDは、標準治療を完遂できない因子になった。

各患者が有するNCDsの数を分析した。NCDを全く有しない者は93人（15%）、1疾患有する者は179人（29%）、2疾患有する者は172人（28%）、3疾患有する者は97人（16%）、4疾患以上有する者は77人（12%）であった。NCD数と治療成功率は、NCDを全く有しない者は90.3%、1疾患有する者は82.7%、2疾患有する者は67.4%、3疾患以上有する者は54.6%であった（Fig.）。NCD数と死亡率は、NCDを全く有しない者は1.1%、1疾患有する者は8.4%、2疾患有する者は18.0%、3疾患以上有する者は28.7%であった（Fig.）。有するNCD数が増加するにつ

れて治療成功率は低くなり（ $P < 0.01$ ）、死亡率が増加した（ $P < 0.01$ ）。

考 察

喀痰塗抹陽性肺結核で初回治療患者の治療成功率は66.0%であった。WHOの世界保健会議（1991年）が掲げた目標である85%には及ばない数値であった。多変量解析の結果から、70歳以上、入院時呼吸不全、PS（3または4）と標準治療の完遂に加えて、幾つかのNCDsは治療成績に影響を及ぼす独立因子であることが示された。PS、栄養状態、標準治療の完遂は治療成績に影響を与える因子になることは、これまでの研究でも示されてきた^{12)~16)}。血清アルブミン2.5 mg/dL未満の低栄養、心

Table 4 Non-communicable diseases and death after the initiation of treatment for smear positive pulmonary tuberculosis

Factor		Total number	n	%	Univariate analysis			Multivariate analysis		
					OR	[95%CI]	P-value	aOR	[95%CI]	P-value
All		618	97	(15.7)						
Male	yes	438	66	(15.1)	0.9	[0.5-1.4]	0.54			
	no	180	31	(17.2)						
Age \geq 70 yr.	yes	219	77	(35.2)	10.3	[6.1-17.4]	< 0.01	4.7	[2.3-9.7]	< 0.01
	no	399	20	(5.0)						
Diabetes mellitus	yes	164	25	(15.2)	1.0	[0.6-1.6]	0.90			
	no	454	72	(15.9)						
Malignancy	yes	42	20	(47.6)	5.9	[3.1-11.3]	< 0.01	8.7	[3.6-21]	< 0.01
	no	576	77	(13.4)						
Chronic liver disease	yes	93	19	(20.4)	1.5	[0.8-2.6]	0.21			
	no	525	78	(14.9)						
Cerebrovascular disease	yes	67	20	(29.9)	2.6	[1.5-4.7]	< 0.01	0.5	[0.2-1.1]	0.07
	no	551	77	(14.0)						
Cardiovascular disease	yes	51	23	(45.1)	5.5	[3.0-10]	< 0.01	2.7	[1.1-6.6]	0.02
	no	567	74	(13.1)						
COPD	yes	36	8	(22.2)	1.6	[0.7-3.6]	0.25			
	no	582	89	(15.3)						
CKD*	yes	90	21	(23.3)	1.8	[1.0-3.1]	0.04	0.9	[0.4-2.0]	0.85
	no	528	76	(14.4)						
Condition under immuno-suppressive therapy	yes	38	13	(34.2)	3.1	[1.5-6.2]	< 0.01	1.1	[0.4-3.2]	0.83
	no	580	84	(14.5)						
Serum albumin $<$ 2.5 mg/dL	yes	142	64	(45.1)	11.5	[7.0-18.7]	< 0.01	3.1	[1.5-6.3]	< 0.01
	no	476	33	(6.9)						
Cigarette smoking	yes	378	55	(14.6)	0.8	[0.5-1.2]	0.36			
	no	240	42	(17.5)						
Alcohol daily use	yes	60	9	(15.0)	0.9	[0.4-2.0]	1.00			
	no	558	88	(15.8)						
Cavity in chest X-ray	yes	416	65	(15.6)	1.0	[0.6-1.6]	1.00			
	no	202	32	(15.8)						
Extensive region in chest X-ray**	yes	166	51	(30.7)	3.9	[2.5-6.1]	< 0.01	1.7	[0.8-3.6]	0.17
	no	452	46	(10.2)						
Miliary tuberculosis	yes	37	15	(40.5)	4.1	[2.1-8.3]	< 0.01	0.6	[0.2-1.8]	0.41
	no	581	82	(14.1)						
Respiratory failure at admission****	yes	55	36	(65.5)	15.6	[8.4-28.9]	< 0.01	5.4	[2.3-12.6]	< 0.01
	no	563	61	(10.8)						
Performance status (3 or 4)	yes	71	46	(64.8)	17.9	[10.2-31.5]	< 0.01	5.9	[2.6-13.5]	< 0.01
	no	547	51	(9.3)						
Standard regimen***	yes	458	53	(11.6)	0.3	[0.2-0.5]	< 0.01	0.4	[0.2-0.8]	0.01
	no	160	44	(27.5)						

*~**** see Table 2 footnote

Table 5 Non-communicable diseases and associated factors affecting treatment outcome

	Respiratory failure at admission****		Performance status (3 or 4)		Standard regimen***	
	OR	[95%CI]	OR	[95%CI]	OR	[95%CI]
Age \geq 70 yr.	6.3	[3.4-12]	18.4	[8.3-35]	0.5	[0.4-0.8]
Diabetes mellitus	0.6	[0.3-1.2]	0.7	[0.4-1.3]	0.7	[0.5-0.99]
Malignancy	1.1	[0.4-3.2]	1.3	[0.5-3.2]	0.8	[0.4-1.5]
Chronic liver disease	1.5	[0.7-3.0]	1.2	[0.6-2.3]	0.7	[0.5-1.2]
Cerebrovascular disease	2.6	[1.3-5.2]	8.5	[4.8-15]	0.6	[0.4-1.1]
Cardiovascular disease	3.7	[1.8-7.7]	5.9	[3.1-11]	0.7	[0.4-1.4]
COPD	3.9	[1.7-8.8]	1.0	[0.3-2.8]	2.9	[1.01-8.4]
CKD*	0.8	[0.4-1.9]	1.4	[0.7-2.6]	0.5	[0.3-0.8]
Condition under immunosuppressive therapy	4.2	[1.9-9.3]	2.2	[0.96-5.0]	0.5	[0.3-1.01]
Serum albumin < 2.5 mg/dL	10.6	[5.7-20]	13.1	[7.4-23]	0.6	[0.4-0.9]
Cigarette smoking	0.6	[0.3-1.01]	0.3	[0.2-0.4]	1.1	[0.8-1.7]
Alcohol daily use	0.9	[0.4-2.4]	0.8	[0.3-2.0]	0.7	[0.4-1.3]

*~**** see Table 2 footnote

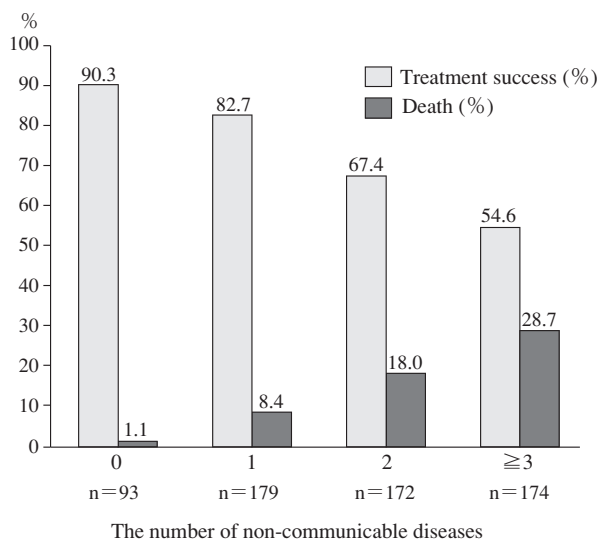


Fig. The number of non-communicable diseases and new smear positive pulmonary tuberculosis treatment outcome. The more NCDs accompanied with new smear positive pulmonary TB patients resulted in the less treatment success rate and the more death rate.

NCD: non-communicable disease

臓血管疾患、免疫抑制剤による治療を要する疾患は治療成功に繋がらない因子であった。また、血清アルブミン 2.5 mg/dL 未満の低栄養、悪性疾患、心臓血管疾患は死亡因子であることが示された。本研究では、これまで治療成績が悪いとされてきた因子を再確認し、NCDs との関連を示すことができた。

低栄養は細胞性免疫応答を低下させ、活動性結核を発症するリスク因子であり²⁾³⁾、治療失敗、死亡、再発のリスク因子でもある^{5)~7)14)}。本研究において、低栄養患者の治療成功は 35.9% で、死亡は 45.1% であった。低栄養状態にあった 64 人の死亡原因は、結核死 26 人、悪性疾患による死亡 9 人、肺炎による死亡 6 人などであった。

心臓血管疾患は、直接的に結核治療に影響を及ぼして

いるとは考えにくい。しかし、治療成功率は 35.3% と低く、死亡率は 45.1% と高い。23 人の死亡原因は、結核死 10 人、誤嚥性肺炎 3 人、悪性疾患 2 人などである。22 人は 70 歳以上である。加齢の影響は大いにあるが、多変量解析から治療成功と死亡の独立因子として選択されている。心臓血管疾患は、PS (3 または 4) の因子と入院時呼吸不全の因子であった。このことから心臓血管疾患を有する患者が結核を発症すると、治療成績に悪影響をもたらす因子を合併しやすいことが示された。しかし、心臓血管疾患が結核治療に及ぼす直接的影響については、明らかにすることはできなかった。

悪性疾患は、死亡の独立因子になった。結核治療は少なくとも 6 カ月にも及ぶ。この間に悪性疾患が進行したり、悪性疾患に対する積極的治療が困難になることも影響しているかもしれない。20 人中 17 人は悪性疾患が原因で死亡し、残る 3 人は結核で死亡している。悪性疾患は、PS (3 または 4) の因子でもなく、入院時呼吸不全の因子でもなく、標準治療を完遂できない因子でもなかった。悪性疾患の予後が、結核治療の予後に大きく影響することが示された。

ステロイドによる治療は、4.9 倍程度結核を発症するリスクが高いことが示されている¹⁷⁾。今回の結果から、免疫抑制剤による治療を要する疾患は結核治療が成功する可能性が低い因子になった。免疫抑制剤による治療を要する疾患を有する患者には、潜在性結核感染症の診断と治療を行い、活動性結核の発病を予防することを支持する結果になった。

今回の研究では、慢性肝疾患・糖尿病・CKD・COPD・脳血管障害・喫煙・アルコールの日常摂取は、治療成功に及ぼす有意な因子にはならなかった。

慢性肝疾患を有する患者の治療成功は 93 人中 48 人 (51.6%) であった。慢性肝疾患のある患者は、抗結核薬によ

る肝機能障害・肝炎を誘発するリスクがあり、抗結核薬4剤を使用した標準治療を遂行できないことがある¹²⁾¹⁸⁾。今回の対象者には、抗結核薬による急性肝炎から死亡した症例はなかったが、抗結核薬による重症の肝障害は死亡率が高いことが示されている¹⁹⁾。

血液透析や腎移植を含めてCKDは結核を発症するリスク因子になっている²⁰⁾²¹⁾。進行したCKDは免疫低下状態にあると考えられ、治療成績にも悪影響を及ぼすことが知られている²²⁾。eGFR<30 ml/min/1.73 m²の進行したCKDは結核の治療成績に影響を及ぼすことをわれわれが報告している²³⁾。本研究では、eGFR<60 ml/min/1.73 m²のCKD患者を対象としたところ、治療成功は49人(54.4%)であり、死亡は21人(23.3%)となった。多変量解析では有意な因子にならなかったが、結核治療上課題になるNCDである。

糖尿病は、活動性結核の発症リスクを増大させる因子であり、結核の治療を失敗したり死亡するリスクを増大させる因子でもある⁴⁾²⁴⁾。日本の結核標準治療では、糖尿病などの免疫低下状態にある患者には、3カ月の治療期間を延長する措置がある。このような措置が治療成績を向上させた可能性はあるが²⁵⁾、この効果については議論も多い²⁶⁾。50歳から79歳の日本人の糖尿病有病率は16~20%である。この研究では70歳以上と未満では、糖尿病を有する結核患者の割合に有意差がなかった。このため、糖尿病が治療成功に及ぼす独立因子にはならなかった可能性がある。また、千葉東病院では、糖尿病患者は専門医の指導のもと、血糖値を厳密に管理指導できる診療体制をとっていることも今回の成績に影響した可能性がある。

アルコール依存も結核を発症するリスクの一つであり、治療アドヒアランスを悪化させる要因である²⁷⁾。アルコールの日常摂取は、今回の治療成績に影響しなかった。喫煙は、結核発症リスクを2~3倍高める²⁸⁾、そして肺の防御機構を損じ²⁹⁾、結核死にもつながる。COPDは一般に喫煙によって生じる疾患であり、喫煙とCOPDは密接に関連してくる。しかし、この研究では治療成績との関連は見出されなかった。喫煙率が70歳未満は69.2%と高く、70歳以上では46.6%であったことも影響した可能性がある。

多変量解析から、70歳以上の加齢は死亡の独立因子であることが示された。更に、70歳以上になると、何らかのNCDsを有する患者の割合が増加する(Table 2)。そして、2つ以上のNCDsを有することもある。そこでNCDsの数と治療成績との関連を見たところ、NCDsの数が増えるごとに治療成功割合は減少し、死亡が増加した(Fig.)。

結核の治療成績と加齢とNCDsについて検討を重ねて

きたが、NCDs以外では入院時呼吸不全、PS(3または4)、標準治療の完遂の3因子が治療の成否に与える因子であった。Table 5は、この3因子と各NCDとの関連を分析した。NCDsの中には治療成績に及ぼす独立因子にはならなかったが、間接的に結核治療に影響を及ぼすものがあつた。特に、70歳以上の高齢と低栄養(今回は血清アルブミン2.5 mg/dL未満)は3因子すべてに関与していた。すなわち、入院時呼吸不全やPS(3または4)に結びつきやすく、標準治療の完遂が困難になることが示された。

また、CKDや糖尿病などの代謝系のNCDsは標準治療の完遂が困難であり、脳血管疾患や心臓血管疾患やCOPDなど、運動機能やADLに影響を及ぼすNCDsは、入院時呼吸不全とPS(3または4)に繋がることも示された。

千葉県の人口は615万人である。千葉東病院は千葉県で発生した喀痰塗抹陽性肺結核患者のおおよそ3分の1の入院治療を行っている。今回の研究を通して、千葉県内で発生する結核患者のNCDsの概略を示すことができたと考えている。塗抹陽性初回治療患者の治療成功率65%は、日本全体の50%よりも上回る結果にはなった。理由の一つには、千葉県が高齢化の進行が最も遅れている都道府県の一つであることが挙げられる。また、千葉東病院は結核に特化した病院ではなく、慢性腎不全・透析・糖尿病・膠原病・呼吸器などの専門医がいて、NCDsに対応してきたことも挙げられる。

この研究には限界がある。第1には、後方視的研究である。NCDsの多くは、結核を発症するリスク因子として認識されているが、治療成績を悪化させる因子になるか否かはさらなる研究による裏付けが必要である。特に、年齢とNCDsは交絡する因子であり、両者を明確に分離して分析することには困難がある。第2には、NCDsという疾患概念がまだ固まっていなかったために、明確な疾患分類ができていない。特に、メンタルヘルスに関連する疾患については分析対象とはしていなかった。第3には対象患者が比較的若年である。日本全体では、結核患者の59%が70歳以上の高齢者である。本研究では70歳以上の高齢者は219人であり、比率では35.4%である。これは千葉県の結核患者の高齢化の進行が遅れていることを反映している。

日本の結核治療成績が悪い理由の一つとして、加齢とそれに伴うNCDsが影響していることが示された。70歳以上の高齢結核患者は何らかのNCDsを有していることが多く、この数が増えるほどに治療成績は悪くなる。日本は世界でも最先端に行く高齢化社会であり、更に高齢化が進むことが予想されている。この傾向は、東アジア、ヨーロッパ、北米などが追随するとされている。この中には、結核高負担国である中国、タイ、ロシアなども含

まれる。日本の結核対策は、高齢化社会の結核治療のモデルになる可能性がある。高齢化とNCDsを考慮した結核対策は今後重要性を増すと考えられる。

本研究は、ちば県民保健予防財団からの研究補助をうけて実施した。

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) Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, et al.: Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. *Eur Respir J*. 2011 ; 37 : 1269-82.
- 2) Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, et al.: A consistent loglinear relationship between tuberculosis incidence and bodymass index. *Int J Epidemiology*. 2010 ; 39 : 149-155.
- 3) Cegielski P, McMurray DN: The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 ; 8 : 286-298.
- 4) Jeon CY, Murray MB: Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Medicine* 2008 ; 5 : e152.
- 5) Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, et al.: Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2005 ; 365 : 318-326.
- 6) Kim DK, Kim HJ, Kwon SY, et al.: Nutritional deficit as a negative prognostic factor in patients with miliary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2008 ; 32 : 1031-1036.
- 7) 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.
- 8) WHO: Global tuberculosis report 2016. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (2017年9月27日閲覧)
- 9) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al.: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009 ; 53 : 982-992.
- 10) Sørensen JB, Klee M, Palshof T, et al.: Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993 ; 67 : 773-775.
- 11) World Health Organization: Treatment of tuberculosis guidelines, fourth edition. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138748/pdf/Bookshelf_NBK138748.pdf (2017年9月27日閲覧)
- 12) 奥村昌夫, 佐々木結花, 吉山 崇, 他: 結核専門病院における結核入院治療成績—標準治療が困難時の対応について. *結核*. 2015 ; 90 : 665-670.
- 13) 豊田恵美子, 町田和子, 長山直弘, 他: 高齢者結核の臨床的検討. *結核*. 2010 ; 85 : 655-660.
- 14) 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.
- 15) 布施 関, 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.
- 16) 千野 遥, 萩原恵里, 関根朗雅, 他: 後期高齢者肺結核症における標準治療遵守率と抗結核薬最適用量の後方視的検討. *結核*. 2016 ; 91 : 495-502.
- 17) Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al.: Glucocorticoid use, other associated factors and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006 ; 55 : 19-26.
- 18) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al.: An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 ; 174 : 935-52.
- 19) Tost JR, Vidal R, Caylà J, et al.: Study Group for Severe Hepatotoxicity due to Anti-tuberculosis Drugs: Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 ; 9 : 534-40.
- 20) British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee, Milburn H, Ashman N, Davies P, et al.: Guidelines for the prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax*. 2010 ; 65 : 557-570.
- 21) Bedendo J, Giarola LB, Moreira RR, et al.: Infections in patients with chronic renal failure and kidney transplant recipients in Brazil. *Prog Transplant*. 2011 ; 21 : 249-253.
- 22) Baghaei P, Marjani M, Tabarsi P, et al.: Impact of chronic renal failure on anti-tuberculosis treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 ; 18 : 352-356.
- 23) Igari H, Imasawa T, Noguchi N, et al. Advanced stage of chronic kidney disease is risk of poor treatment outcome for smear-positive pulmonary tuberculosis. *J Infect Chemother*. 2015 ; 21 : 559-563.
- 24) Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al.: The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011 ; 9 : 81.
- 25) World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, World Diabetes Foundation: Report from the Expert Meeting on Tuberculosis and Diabetes Mellitus. World Health Organization, Geneva, 2009.
- 26) Harries AD, Murray MB, Jeon CY, et al.: Defining the research agenda to reduce the joint burden of disease from diabetes mellitus and tuberculosis. *Trop Med Int Health*. 2010 ; 15 : 659-663.
- 27) Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, et al.: Alcohol use as a risk factor for tuberculosis—a systematic review. *BMC Public Health*. 2008 Aug 14 ; 8 : 289.
- 28) Slama K, Chiang CY, Enarson DA, et al.: Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11: 1049-1061.
- 29) Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, et al.: Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J*. 1999 ; 13 : 1177-1188.

Original Article

THE AFFECTS OF NON-COMMUNICABLE DISEASES ON TREATMENT OUTCOME OF SMEAR POSITIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

^{1,2}Hidetoshi IGARI, ¹Satoru ISHIKAWA, ^{1,2}Shin TAKAYANAGI, ^{1,2}Kazutaka YAMAGISHI, ¹Naoko NOGUCHI, ¹Masaru NAGAYOSHI, ¹Satoko MIZUNO, and ¹Fumio YAMAGISHI

Abstract [Objective] Japan is the top aging society in the world, and more than half of new notified TB were persons aged ≥ 70 . Non-communicable diseases (NCDs) are also an increased risk for developing active tuberculosis. We collected the data associated with treatment outcome of new smear-positive pulmonary TB, and analyzed the effects of NCDs and aging on treatment outcome.

[Design] Retrospective cohort study. Subjects were patients admitted to Chiba-East National Hospital during 6 years from 2007–2012. Subjects were restricted to treatment naïve patients, and then total subjects were 618 [male/female=438/180, average age=60.1 yrs, range (12–99)]. Main outcomes were the ratio of treatment success and death.

[Results] The patients of age ≥ 70 was 219 (35%). There were 525 patients with some NCDs. The ratio of the patients with NCDs was 80.5% in the group of age of less than 70, however, that was 93.2% in the group of age of 70 or more, as was significantly higher. In a multivariate logistic analysis, independent predictors of treatment success included serum albumin < 2.5 mg/dL (adjusted odds ratio 0.4, 95% CI 0.2–0.7), cardiovascular disease (0.4, 0.2–0.96) and condition under immunosuppressive therapy (0.4, 0.2–0.9). And independent predictors of death included age (yr.) ≥ 70 (4.7,

2.3–9.7), serum albumin < 2.5 mg/dL (3.1, 1.5–6.3), malignancy (8.7, 3.6–21) and cardiovascular disease (2.7, 1.1–6.6). Respiratory failure at admission, performance status (3 or 4) and standard regimen also affected the treatment outcome, and some NCDs were significantly associated with these three factors.

[Conclusion] NCDs and age (yr.) ≥ 70 was possibly associated with poor treatment outcomes in Japan. There are some countries with possible increase of the ratio of elderly population in the next 10 years, and elderly persons with NCDs might be another health theme for TB control program.

Key words: Non-communicable diseases, Aging, Pulmonary tuberculosis, Treatment outcome

¹Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital, ²Division of Infection Control, Chiba University Hospital

Correspondence to: Hidetoshi Igari, Division of Infection Control, Chiba University Hospital, 1–8–1, Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260–8677 Japan.
(E-mail: hide306@gmail.com)