

結核死亡例の臨床的検討

—西別府病院における最近3年間の結核死亡の症例—

財前行宏 望月 淳¹⁾ 金丸和浩²⁾
河野 宏³⁾

要旨 最近3年間、(1999-2001年)西別府病院に、肺結核の疑いで入院し、入院中に死亡した患者について、直接死因と、基礎疾患、主要症状、治療について検討した。

当院での3年間の、該当する患者の死亡数は69症例で、肺結核症は51例であり、肺非結核性抗酸菌症は18例であった。肺結核による死亡51症例のうち、結核を直接死因とするものは14症例(27%)であった。

入院後1ヵ月以内の死亡は、15症例であり、全例とも抗結核剤に対する耐性はなく、また、副作用の出現による治療の中断もなかった。喀痰検査のガフキー号数が高い傾向も得られなかったが、栄養不良を呈し、CRPが高値で炎症の亢進がみられた。

(キーワード:結核, 非結核性抗酸菌, 結核死亡, 薬剤耐性)

THE ANALYSIS OF DEATH FROM PULMONARY TUBERCULOSIS
AT NISHIBEPPU NATIONAL HOSPITALYukihiro ZAIZEN, Jun MOCHIZUKI¹⁾, Kazuhiro KANAMARU²⁾
and Hiroshi KAWANO³⁾

Abstract Tuberculosis infection is the single most frequent cause of death worldwide. To evaluate the effects of the treatment of tuberculosis, we examined the outcome of death in 51 patients with tuberculosis who were treated at our hospital in Beppu. A total of 17 female patients and 34 male patients (age range: 30 to 95 years) received treatment for tuberculosis between January 1999 and December 2001. We classified the death of patients according to the admission periods into three groups. All deaths were also evaluated by age, cause of death, risk factors, and drug resistance.

Based on these classifications, just under half (21) of the 51 patients who died had survived over three months, while 15 (27.5%) died within one month. Side effects are occasionally observed, and may be managed by adjustment of dosage and by the concomitant use of antiemetic and other agents. Our data indicate that discontinuation of drugs causing side effects has not become a major problem in the treatment of tuberculosis. And deaths caused by tuberculosis are not attributed to drug resistance. Drug resistant tuberculosis is not an incurable disease if appropriate treatment protocols are used. However, the condition of patients with advanced tuberculosis in a serious state cannot be improved with any approach. Early diagnosis and treatment is of first importance.

(Key Words: tuberculosis, nontuberculous mycobacterium, death from tuberculosis, drug resistance)

独立行政法人国立病院機構西別府病院 Nishibeppu National Hospital 内科 ²⁾臨床検査 ³⁾呼吸器科

¹⁾医療法人立清会介護老人保健施設清流荘 Care Old-man Health Institution Seiryuso

Address for reprints: Yukihiro Zaizen, Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Nishibeppu National Hospital, 4548, Tsurumi, Beppu, Ohita 874-0838 JAPAN

E-mail: zaizeny@wbepu.hosp.go.jp

Received March 26, 2004

Accepted July 16, 2004

世界的に、結核はいまだに大きな問題である。毎年新たに約100万人が発症し、結核患者は、約800万人におよぶ。そのうち約200万人が死亡する。本邦でも、2002年には、年間約3万3千人が新たに発病し、約2,300人が死亡している。

国立病院機構西別府病院（国立療養所西別府病院）は、大分県における結核最終拠点病院であり、大分県内で入院が必要とされる排菌性結核患者はもちろんのこと、結核疑いの患者、さらに福岡県内の患者の一部が収容される。その中で年間20名程度の結核患者が死亡し、とくに入院から死亡まで1ヵ月以内の患者も少なからず存在する。今回、3年間の結核死亡患者の症例を集計し、そのなかで、1ヵ月以内の早期死亡例について検討した。

対象および方法

1999年1月から2001年12月の間に当院での喀痰検査にて結核菌が分離培養され治療中に死亡した症例で、患者年齢、合併症、症状、検査所見、治療、経過、入院期間、死因について、臨床的検討を行った。細菌の同定検査・耐性検査に関して、当院での喀痰検査のフローチャートを示す（Fig. 1）。また、入院期間別に、1ヵ月以内、1ヵ月から3ヵ月、3ヵ月以上の3群に分けて比較検討した。

結 果

1999年1月1日から2001年12月31日の3年間に、当院にて抗酸菌感染症治療中に死亡した症例は69症例であっ

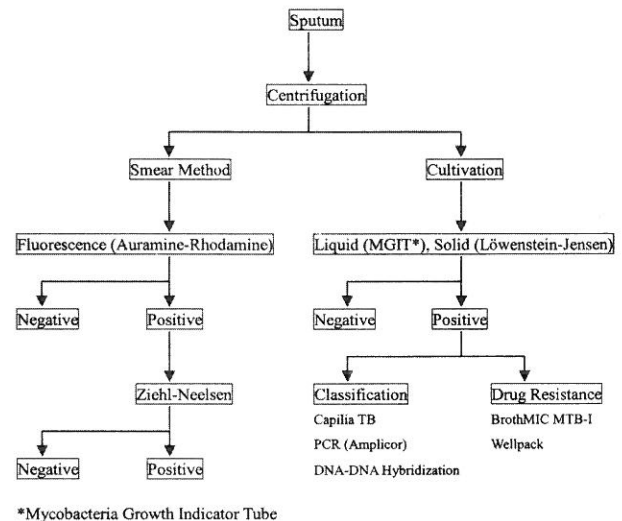


Fig. 1 Flowchart of Bacteria Inspection

た。そのうち、肺結核症は51例であり、肺非結核性抗酸菌症は18例であった。

結核死亡51例のうち、入院から死亡までの期間1ヵ月以内の15例、1ヵ月から3ヵ月までの15例、3ヵ月以上の21例を、それぞれ、Table 1, Table 2, Table 3に示す。

肺結核症治療中に死亡した51症例は、30歳から95歳までであり、平均年齢は79.4歳であった。年齢構成は、70歳未満が、8症例（16%）であり、70歳から79歳までが13症例（25%）、そして80歳以上が30症例（59%）を占めていた。

Table 1 The dead within thirty days

No.	Age	Sex	Periods	Present illness	Symptoms	Cause of death	C-reactive protein (mg/dl)	Albumin (g/dl)	Gaffky
1	56	M	10	Liver cirrhosis, Pneumoconiosis, Diabetes mellitus	Abdominal distention	Liver cancer	11.81	2.8	1
2	77	M	19	Hypertension, Weakening	Appetite loss	Colon tuberculosis and colon infarction	16.19	2.3	3
3	77	F	13	Chronic heart failure	Appetite loss	Acute heart failure	13.66	3.4	0
4	65	F	10	Bronchial asthma	Appetite loss	Pulmonary tuberculosis	47.15	2.7	5
5	30	F	23	Healthy foods, diet	Cough, Emaciation	Pulmonary tuberculosis	17.86	2.6	6
6	88	M	24	Debility, Decrepitude	Fever, Unconsciousness	Suffocation from aspiration	17.55	3.0	1
7	85	M	28	Brain infarction, Emaciation, Chronic bronchitis	Fever, Wet cough	Pulmonary tuberculosis	7.08	2.5	2
8	83	M	3	Chronic type C hepatitis	Fever, Breathlessness	Pulmonary tuberculosis	18.79	2.0	0
9	81	M	3	Myocardial infarction, Parkinson syndrome	Fever, Appetite loss	Disseminated Intravascular coagulation Multiple organ failure	30.9	2.0	5
10	82	F	17	Dementia, Schizophrenia, Diabetes mellitus	Fever, Appetite loss	Pulmonary tuberculosis	17.75	2.1	4
11	84	F	14	Diabetes mellitus, Heart failure, Brain infarction	Fever, Wet cough	Pulmonary tuberculosis	23.96	2.1	7
12	86	F	14	Brain infarction	Wet cough	Pulmonary tuberculosis	1.89	2.7	2
13	90	F	5	Diabetes mellitus, Atrial fibrillation, Chronic obstructive pulmonary disease	Fever, Appetite loss	Pulmonary tuberculosis	1.51	2.1	0
14	93	F	7	Heart failure, Emaciation	Fever	Pulmonary tuberculosis	3.35	1.9	1
15	95	F	23	Hypertension, Gastric ulcer	Fever, III feesl	Pulmonary tuberculosis	9.75	1.9	5

Table 2 The dead from thirty-one days till ninety days after admission

No.	Age	Sex	Periods	Present illness	Symptoms	Cause of death	C-reactive protein (mg/dl)	Albumin (g/dl)	Gaffky
16	62	M	36	Alcoholic liver disease, Renal stone	Fever, Cough	Rupture of esophageal varices	11.6	2.0	7
17	68	M	56	Alzheimer disease	Fever	Multiple organ failure	13.4	2.6	3
18	75	M	51	Paralysis from brain infarction	Inspection	Pneumonia	6.79	2.7	1
19	76	M	32	None contributory	Dyspnea	Pulmonary adenocarcinoma	7.46	3.1	4
20	80	M	55	Atrioventricular block	Cough, Appetite loss	Heart failure	6.38	2.6	4
21	86	M	43	Aortic aneurysm, Hypertension Anemia	Dyspnea, Appetite loss	Pulmonary adenocarcinoma	4.14	2.9	0
22	92	M	36	Digestive system hemorrhage Diabetes mellitus	Dyspnea	Pulmonary tuberculosis	12.1	2.0	0
23	69	M	85	Chronic subdural hematoma Sequelae of cerebral infarction	Sputum	Pneumonia	6.89	2.9	0
24	75	M	61	Arteriosclerosis obliterans	Cough	Cerebral hemorrhage	3.07	no result	0
25	77	M	86	Malignant lymphoma, Pneumothorax, Brain infarction	Fever	MRSA pneumonia	6.66	2.5	7
26	77	M	76	Hypertension, Angina pectoris Aortic aneurysm	Fever, Appetite loss	Brain infarction	3.96	3.5	0
27	78	M	70	Alcoholic liver disease, Renal failure	Weight loss	Pneumonia Disseminated intravascular coagulation	10.5	3.0	7
28	85	M	83	Brain infarction, Hypertension Myocardial infarction	Fever	Pneumonia	2.15	2.4	2
29	88	M	68	Dementia, Skull fracture, Cerebral hemorrhage	Sputum	Congestive heart failure	12.1	2.5	1
30	91	F	74	Myocardial infarction Diabetes mellitus	Fever	Cerebral infarction	15.9	1.8	1

Table 3 The dead over ninety-one days after admission

No.	Age	Sex	Periods	Present illness	Symptoms	Cause of death	C-reactive protein (mg/dl)	Albumin (g/dl)	Gaffky
31	65	M	176	Depression, Parkinson syndrome	Appetite loss, Debility	Acute nephrosis	8.93	2.1	3
32	76	M	134	Dementia, Diabetes mellitus, Stomach carcinoma	Fever, Appetite loss	Pulmonary tuberculosis	19.32	1.8	5
33	79	M	140	Angina pectoris, Malaria Chronic obstructive pulmonary disease	Fever, Appetite loss	Pulmonary tuberculosis	10.75	2.9	0
34	80	M	123	Dementia, Pernicious anemia	Appetite loss	Pneumonia	6.91	3.6	2
35	80	M	104	Pneumoconiosis, Interstitial pneumonia Diabetes mellitus	Cough	Pneumonia	23.12	3.4	2
36	81	M	184	Type C hepatitis, Liver cirrhosis	Dyspnea, Hemoptysis	Liver-cell carcinoma	1.02	2.6	0
37	81	M	141	Chronic bronchitis,	Cough, Appetite loss	Squamous cell carcinoma	1.69	3.5	1
38	82	M	236	Resection of gastric cancer Resection of lung cancer Hypertension	Chronic fatigue	Pneumonia	5.36	2.3	3
39	84	M	178	Chronic heart failure	Fever, Diarrhea	Brainstem hemorrhage	2.57	2.9	1
40	86	M	210	Chronic renal failure, Parkinson disease	Fever	Interstitial pneumonia	3.43	2.7	0
41	87	M	105	Osteoarthritis of the lumbar, Resection of gastric cancer	Cough, Sputum, General fatigue	Pneumonia	6.57	3.2	3
42	87	M	173	Chronic heart failure, Angina pectoris, Bronchial asthma	Fever, Cough	Squamous cell carcinoma	5.11	3.1	4
43	91	M	172	Resection of colon cancer	Fever, Appetite loss	Pneumonia	20.85	3.0	0
44	93	M	176	Senile dementia	Diarrhea, Fever	Gastric cancer	2.6	2.5	2
45	67	F	148	Systemic sclerosis, Collagen pulmonary disorder Hypertrophic cardiomyopathy	Dyspnea	Ventriculac fibrillation	1.71	3.4	4
46	73	F	372	Resection of gastric ulcer, Retroflexion of uterus	General fatigue	MRSA pneumonia	0.7	3.3	0
47	76	F	153	None contributory	Appetite loss, Breathlessness	Pulmonary tuberculosis	0.06	3.9	0
48	76	F	138	Salivary gland carcinoma	General fatigue	Metastatic lung cancer	9.72	2.6	0
49	83	F	327	Chronic heart failure, Pulmonary dysfunction	Fever	Pulmonary fibrosis	17.46	3.1	9
50	84	F	95	Submucosal gastric cancer Diabetes mellitus	Cough	Acute heart failure	0.54	4.1	0
51	94	F	140	Gallstone, Cerebral infarction	Fever, Cough	Aspiration pneumonia	1.06	3.3	0

性別は、女性が17例（平均年齢78.6歳）であり、男性が34例（平均年齢79.7歳）と、男性が女性の2倍におよぶ。

肺結核症の、死因への影響を調べると、結核が直接死因になったのが、14例（27.5%）で、影響したと思われたのが、28例（54.9%）、さらに、関与しないと思われたのが、9例（17.6%）であった（Table 4）。

結核を直接死因とする14例では、そのうち10例（75%）は入院後1ヵ月以内に死亡していた。結核以外の死因のうち、最多のものが、肺炎である（Table 4）。

肺結核の診断については、American Thoracic Society (ATS) の診断基準を用いた^{1) 2)}。結核の診断には、喀痰から抗酸菌を検出し、それを結核菌と同定する必要がある。抗酸菌検査は、塗抹検査、分離培養検査、PCR 検査を組み合わせ実施する（Fig. 1）。今回、肺結核の51症例では、すべて結核菌が証明されている。

治療は、イソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）を中心に、エタンブトール（EB）、ストレプトマイシン（SM）、ピラジナミド（PZA）を含む3剤から4剤で、全例に治療を実施した³⁾。このうち、結核菌に薬剤耐性のないものが、45例（88.2%）を占め、薬剤耐性を呈していたものが2例（3.9%）であった。そのうち、INH単剤耐性は、1ヵ月から3ヵ月の死亡症例で1名、多剤耐性が3ヵ月後以上の死亡症例で1名であった。4例には、耐性検査を実施していない。副作用等により抗結核剤の治療中断を来したのは、1ヵ月以内の死亡例では、6例（40%）、1ヵ月から3ヵ月までは9例（60%）、3ヵ月以上では13例（65%）であった。副作用は、薬剤の長期使用で、次第に出現しており、副作用による治療中断が、死期を早めたという訳ではない。

入院期間別に入院時臨床検査値の比較をした。栄養状

Table 4 Main cause of death in pulmonary tuberculosis (1999–2001)

Pulmonary tuberculosis	14
Pneumonia	11
Neoplasms	6
Heart failure	5
Cerebro-vascular disease	4
Liver failure	3
Renal failure	2
Digestive system disease	4
Others	2 (Pulmonary fibrosis, Aspiration)
Total	51

態の指標として血清アルブミン値を、炎症の指標としてCRP値を示した。入院期間1ヵ月以内、1ヵ月から3ヵ月、3ヵ月以上の3群で、アルブミン値とCRP値について平均値と標準偏差値を求めた（Table 5）。

血清アルブミン値は、1ヵ月以内の群で最も低値で、栄養状態が悪い傾向にあった。CRP値は、1ヵ月以内の群が最も高値で、炎症の度合いが高く、入院期間が長いグループの方が、炎症の度合いが低い傾向にあった。

喀痰検査で比較すると、1ヵ月以内の死亡症例群で、ガフキー号数がとくに高いといった傾向は見られていない（Table 1–3）。

考 按

当院で、3年間に抗酸菌感染症治療中に死亡した症例は69症例で、肺結核症は51例であり、そのうち直接死因が結核だったのは27.5%の14症例であった。

結核を直接死因とするその多く（75%）は入院後1ヵ月以内に死亡しており、1ヵ月以内の死亡症例では、抗結核剤に対する耐性はなかった。現在、多剤耐性結核の出現が問題になっているものの、耐性結核により、治療ができずに死亡した症例は見られなかった。多剤耐性結核のほとんどの患者は、適切な強力治療プロトコルを用いることによって、治癒可能とされている⁴⁾。

副作用による治療中断が、結核治療の問題点とされて

Table 5 Pretreatment laboratory values of the patients

	The dead within 1 month		from 1 month till 3 months		over 3 months	
	patients	Mean±SD (min-max)	patients	Mean±SD (min-max)	patients	Mean±SD (min-max)
Albumin (g/dl) *	15	2.4±0.45 (1.9–3.4)	15	2.6±0.46 (1.8–2.9)	21	3.0±0.57 (1.8–4.1)
C-reactive protein (mg/dl) †	15	15.9±11.9 (1.51–47.15)	15	8.2±4.1 (2.15–15.9)	21	7.1±7.2 (0.06–20.85)

*Median albumin value in the group of dead over 3 months is significantly high than the value in the group of dead within 1 month or the value in group of dead from 1 month till 3 months (*t*-assay, level 0.05).

†Median C-reactive protein value in the group of dead within 1 month is significantly high than the value in the group of dead from 1 month till 3 months or the value in group of dead over three months (*t*-assay, level 0.05).

いるが⁵⁾、今回の統計では、治療中断により、死亡時期が早くなったという結果は出ていない。

検査所見としては、短期に死亡した群では、栄養指標としてのアルブミン値が低く、炎症の指標としてのCRP値が高値である。アルブミン値を、1ヵ月以内の死亡症例群と1ヵ月から3ヵ月までの群とで、それぞれ3ヵ月以上の群と比較したところ、有意水準0.05で有意差が見られた。早期死亡症例に比較すると、3ヵ月以上の死亡症例では、栄養状態は良好である (Table 5)。また、CRP値を、1ヵ月から3ヵ月までの群と3ヵ月以上の群とで、それぞれ1ヵ月以内の群と比較した。こちらでも、有意水準0.05で有意差が見られ、1ヵ月以内では、CRP値が高く、重症炎症を呈している (Table 5)。

肺結核は、早めに診断がつくほど、早期に治療を始められ、治療期間も短くてすみ、予後良好である。健康診断等による早期診断、そして早期治療開始が最も望ましい。死亡への転帰は、病気の度合い、栄養状態、炎症所見等、入院時の患者の状態によるところが大きい。結核感染のリスクファクターとして、糖尿病、高齢者、ステロイド治療、透析患者、抗癌剤投与、AIDS、ホームレス等がある。近年の医療技術の発達、社会構造の変化により、ハイリスク群が増加を続けている。ハイリスク群は、感染・発症しやすく、発症後も重篤化し、予後不良である。医療機関に入院もしくは通院している患者の場合、却って診断が遅れるためか、結核の専門施設である当院紹介受診の際に、結核が重症化している症例も経験することがある。重症の結核患者に当院が治療を開始しても、病状の悪化が進み、治療が病気の進行に追いつかず、死に至る。

結核症および非結核性抗酸菌症に対して、今後、新しい治療薬や遺伝子組み換え技術を用いたワクチンが、結核の予防・治療に役立つものと期待されている^{6) 7)}。現在の時点では、現行のワクチンや体調管理等による予防や、健康診断や自覚症状での早期受診と、早期診断が大切である。

おわりに

今回、最近3年間の結核死亡患者の症例を集計し、ことに、その中で1ヵ月以内の早期死亡例について検討した。結核治療に関しては、多剤耐性結核菌の存在、副作用の出現による治療中断が、大きな問題点となっている。実際に臨床の場でも、耐性菌に対する治療、副作用での治療中断に苦慮することがある。そこで、死亡症例を検

討したところ、結核による死亡は、薬剤耐性や治療中断よりも、むしろ、入院時の患者の状態、病状の度合いによることが判明した。単独施設での分析であるが、早期診断と、早期治療を着実に実施することが望ましい。そのために、健康診断の有効的な実施、地域医療機関との、連携体制の強化、緊密な協力体制の構築が望まれる。

本論文の要旨は、第57回国立病院療養所総合医学会 (2002年10月18日・19日、福岡) にて発表した。

謝辞：本稿をまとめるにあたり、多大のご協力を得ました西別府病院の外来・病棟担当医の先生方に、謝意を表します。

文 献

- 1) American Thoracic Society : Diagnosis standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* **161** : 1376-1395, 2000
- 2) American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* **156** : S1-S25, 1997
- 3) Small PM, Fujiwara PI : Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* **345** : 189-200, 2001
- 4) Tahaoglu K, Torun T, Sevim T et al : The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* **345** : 170-174, 2001
- 5) Yee D, Valiquette C, Pelletier M et al : Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **167** : 1472-1477, 2003
- 6) Obrien RJ, Nunn PP : The need for new drugs against tuberculosis, obstacles, opportunities, and next steps. *Am J Respir Crit Care Med* **162** : 1055-1058, 2001
- 7) Pym AS, Brodin P, Majlessi L et al : Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nature Med* **9** : 533-539, 2003

(平成16年3月26日受付)

(平成16年7月16日受理)