

原 著

## 肺 結 核 と 糖 尿 病

国 療 中 央 共 同 研 究 班

(班 長 楠 木 繁 男)

Ⅱ. 細 菌 部 門 担 当

弘 雍 正

国 立 療 養 所 豊 福 園

受 付 昭 和 48 年 4 月 16 日

## PULMONARY TUBERCULOSIS AND DIABETES MELLITUS\*

—Joint Study Unit of National Sanatoria—

(Bacteriological research)

Yasumasa HIRO

(Received for publication April 16, 1973)

As part of a joint study on cases of pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus conducted at national sanatoria, bacteriological research was carried out. The data obtained from 820 cases of pulmonary tuberculosis with positive sputum and complicated with diabetes mellitus were collected and the results were summarized as follows;

- 1) Ratio of male to female was 3.7 (male) to 1 (female).
- 2) 75.7 percent of the patients were over 40 years of age.
- 3) Pulmonary tuberculosis was diagnosed prior to the discovery of diabetes mellitus in 584 cases (71.2%). In 116 cases (14.2%) pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus were diagnosed simultaneously, and diabetes mellitus preceded in 120 cases (14.6%).

4) Patients were divided into two groups according to the degree of control of the diabetes: one group was well controlled and the other was not.

Bacillary conversion rate was compared between the two groups: the negative conversion rate was 83% in the well controlled group and 28.9% in the other group.

5) The negative conversion rates among the well controlled group were 58.1% for patients treated with SM, 58.6% with PAS, 60.4% with INH, 58.8% with KM, 70.8% with CS, 77.0% with EB, 80.0% with VM and CPM.

6) The negative conversion rate among the originally treated cases was 86.4% in the group of good diabetes control and 43.5% in the other.

7) Among the patients whose diseases were discovered simultaneously, the negative conversion rate was 87.3% in the well controlled group and was 76.7% in cases with diabetes mellitus preceded pulmonary tuberculosis.

8) Drug resistant bacilli emerged after six months' treatment in 14.1% of the cases in which diabetes mellitus preceded and in 8.8% of the cases in which both diseases were

\* From the Toyofukuen National Sanatorium, Shimomashiki-gun, Kumamoto-ken 869-05 Japan.

diagnosed at the same time.

9) The clinical effect of ethambutol was considerably good for pulmonary tuberculosis when the diabetes mellitus was well controlled. The negative conversion rate was 59.4% in all cases. Unfavorable side effects were seen in 1.8% of the cases and it was not higher than that of non-diabetic pulmonary tuberculous patients.

Good control of diabetes mellitus is essential for the treatment of pulmonary tuberculosis. When adequate treatment is given to pulmonary tuberculosis patients who are combined with diabetes mellitus, the clinical effects would be similar to those for non-diabetic pulmonary tuberculosis patients, but higher emergence of drug resistance against anti-tuberculous drugs might be seen in cases with poorly controlled diabetes mellitus.

## 1. はじめに

老人結核の増加に伴い、結核療養所においても、年齢構成が老齢化するとともに、肺結核のほか、種々の成人病を中心とする合併症が増加を示している。昭和40年以降の療養所の患者の状況を眺めると、その大半が、成人病合併肺結核の傾向がうかがわれる。

また、最近の食生活を初めとする生活水準の上昇に伴い、糖尿病の発生頻度および糖尿病に起因する疾患の死亡率は、逐年増加しており、療養所においても、糖尿病合併肺結核の症例が、漸増していることが、われわれの共同研究で明らかとなつてきた<sup>2)</sup>。

糖質代謝異常が、感染症に悪影響を及ぼすことは明らかであり、糖尿病の合併が、肺結核の悪化をきたすことは以前より知られているが、その報告例は少数の統計が多く、糖尿病より肺結核を発病した例が多いとする場合が多い。逆に、肺結核の症状が、好転しない場合に糖尿病が潜在している場合があると報告は少ない。さらに、近年、問題となつている難治肺結核の一因子として、糖尿病の合併を検討することも、難治肺結核の防止のために意義あるものと考えられる。

われわれは、この点に関して、国立療養所の共同研究として「肺結核と糖尿病」を取り上げ、現在まで7年間の調査を行つてきたが、この研究の中で、集計を担当した細菌部門において、特に菌の陰転率と耐性の出現状況について、糖尿病のコントロールの良、不良が、いかなる影響を及ぼすかについて報告する。

## 2. 調査対象および検査方法

糖尿病と肺結核合併患者の検痰成績と耐性状況について調査を行つた。

対象としては共同研究施設入院患者中、糖尿病と診断されている者はもちろん、それ以外の入院患者の食後2時間尿を、テストテープで検査し、3回連続尿糖陽性者を加えた。

これらの患者を次の2群に分類した。

(1) 尿糖陽性群：尿糖陽性であるが、糖尿病の治療がないもので、空腹時血糖 120 mg/dl 未満のもの、しかも血糖曲線で治療の必要がないと考えられるもの。

(2) 糖尿病群：Insulin, 内服剤, 食餌療法等のなんらかの糖尿病治療を行つているもの。さらに、この糖尿病群を糖尿病の重症度を考慮に入れて、空腹時血糖値 120 mg/dl 未満のものをI群, 140 mg/dl 未満のものをII群, 170 mg/dl 未満のものをIII群, 200 mg/dl 未満のものをIV群, 200 mg/dl 以上のものをV群とした。

上記の各群について、X線所見、菌の推移、耐性の状況を比較検討した。

なお血糖測定値は Hagedron-Jensen 法の値を用い、他の方法で実施されたものもこの値に補正を加えて、測定値を統一した。

## 3. 調査成績

### a. 背景因子

#### ① 排菌例

Table 1. Age of Patients

Age group	~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	Total
Male	0	24	90	155	189	152	35	1	646
Female	1	7	25	42	43	42	13	1	174
Total	1	31	115	197	232	194	48	2	820

昭和47年5月末現在で肺結核合併糖尿病患者中、排菌例は820例であり、このうち男子646例、女子174例、男女比が3.7:1である。また糖尿病先行肺結核120例(14.6%)、糖尿病肺結核同時発見116例(14.2%)、合計236例(28.8%)である。これに対して、肺結核先行群は584例(71.2%)となり、療養所に入院中に糖尿病を併発するものが多いことが判明した。

また尿糖陽性群中の排菌例は41%、糖尿病群中の排菌例は58%を占めており、しかも、この排菌者中の70%が、抗結核剤になんらかの耐性を示していた。

② 年齢構成 (表1)

表1のように、糖尿病発見時の年齢は30歳代で急増しており、50歳代をPeakに、40歳代、60歳代が全患者の75.7%を占めている。

③ 病型病類 (学研による) 表2

B型420例、C型246例が主であるがF型も132例(16%)を占めている。またA型19例のほか、E型1例等の特殊例も報告されている。

b. コントロールの良、不良による菌陰転率

空腹時血糖 140 mg/dl 以下、最高血糖 250 mg/dl 以

下、1日尿糖量 10g 以下をコントロール良好とする判定基準を定めて、コントロールの良、不良による差異を比較した。

① B<sub>2</sub> および C<sub>2</sub> の菌陰転率 (表3, 図1)

国療入院後1年以上、糖尿病および肺結核の治療を行った症例を、上記の病型より選びもつとも症例の多いB<sub>2</sub> および C<sub>2</sub> について菌の陰転率を比較した。コントロール良好群は、明らかに菌陰転率は高く、B<sub>2</sub> では83.0%、C<sub>2</sub> では65.1%であり、これに対して、コントロール不良群では、B<sub>2</sub> で28.9%、C<sub>2</sub> で16.1%と低く、両群間に有意差が認められる。

② 抗結核剤の菌陰転率 (図2, 3)

基本型B<sub>2</sub>のみを対象として、各種抗結核剤による菌の陰転率をみると、コントロール良好群では58%以上の菌陰転率であるのに対し、コントロール不良群では、30%以下の低い値を示している。

③ 初回治療例の菌陰転率 (表4, 図4)

空腹時血糖値より、前記のような5群に分類して菌の陰転率をみると、I+II群84.6%、III群83.3%、IV群53.8%、V群30.0%となり、III群以下とIV群以上とで

Table 2. Type of Basic Lesions

D.M.with TB Type	Type					
	A	B	C	F	Other	Total
D.M. preceded	6	82	20	12	0	120
D.M.and TB same time	9	81	18	8	0	116
TB preceded	4	257	208	112	3	584
Total	19	420	246	132	3	820

D.M. and TB same time : Discovery of both disease at the same time.

Table 3. Negative Rate of Tubercle Bacilli by Culture among Cases with B<sub>2</sub> and C<sub>2</sub>

Control of D.M. / Type of basic lesion	B <sub>2</sub>			C <sub>2</sub>		
	Cases	Negative	Rate	Cases	Negative	Rate
Well controlled	165	137	83.0%	129	84	65.1%
Poorly controlled	45	13	28.9%	43	7	16.2%
Total	210	150		172	91	

Fig. 1. Negative Conversion Rate of Tubercle Bacilli by Culture among Cases with B<sub>2</sub> and C<sub>2</sub>

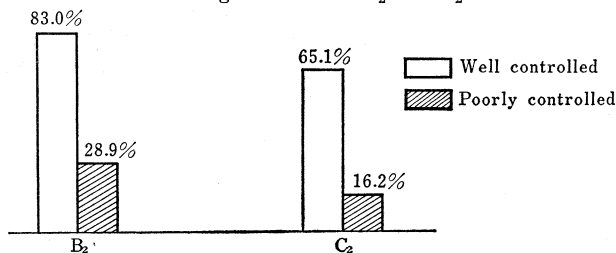


Fig. 2. Negative Conversion Rate among well Controlled Group by Antituberculous Drugs (Type of basic lesion B<sub>2</sub>)

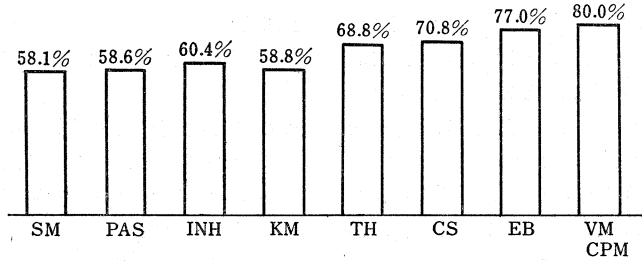


Fig. 3. Negative Conversion among Poorly Controlled Group by Antituberculous Drugs

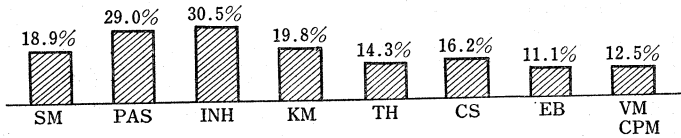
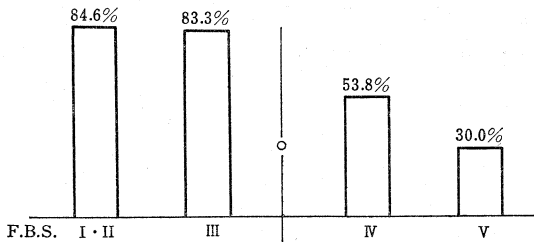


Fig. 4. Negative Conversion Rate in Original Treatment Cases



は明らかに有意差が認められる。

C. 糖尿病先行群と糖尿病同時発見群の比較

① 対象例について (表 5)

Table 4. Negative Conversion Rate in Original Treatment Cases

Classification of D. M.	Fasting blood suger	Cases	Negative	Rate
I · II	Under 139mg %	91	77	84.6%
III	Under 169mg %	18	15	83.3%
IV	Under 199mg %	13	7	53.8%
V	Over 200mg %	10	3	30.3%

Fig. 5. Negative Conversion Rates of Bacilli among Patients whose D. M. and TB Discovered at the Same Time and whose Diabetes Mellitus Preceded the Discovery of Pulmonary Tuberculosis

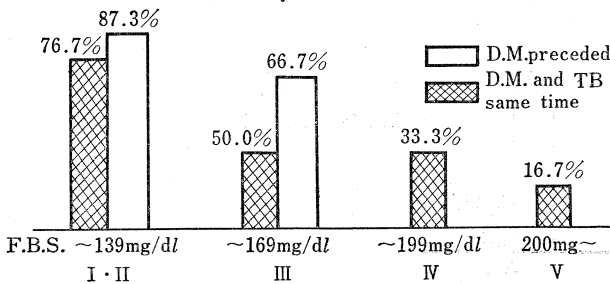


Table 5. Background Factors of cases D.M. Preceded and Both Diseases discovered at the Same Time Radiographic extent of basic lesion

Type of basic lesion	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	Total
D.M. preceded	11	64	7	82
D.M. and TB same time	2	68	11	81

Number of cavities (basic lesion B<sub>2</sub>)

Classification of cavities	Ka	Kb	Kc	Kd
D.M. preceded	16	35	19	0
TB and D.M. same time	14	34	19	3

糖尿病同時発見群と糖尿病先行群は、いずれも肺結核初回治療がほとんどであり、しかも糖尿病の治療を要するものであるが、B型においては、両群ほぼ同数であり、病巣の拡りも B<sub>2</sub> では 64 例 : 68 例となり、非硬化壁空洞の数も、それぞれ 70 コを有しているので、十分に比較対照にたえるものと思う。

② 両群の菌陰転率 (図 5)

空腹時血糖より分類して、菌陰転率をみると、糖尿病先行、糖尿病同時のいずれの群においても 169 mg/dl 以下では、50% 以上の菌陰転率を示しており、170 mg/dl 以上の高血糖群では、著明に菌陰転率が低く、33.3 ~ 16.7% を示している。

D. 耐性出現の状況について

今回の耐性出現状況は初回治療例についてのみ報告する (結核先行群の耐性出現状況については、次の機会に述べる)。

① 初回治療例の耐性出現状況 (表 6)

初回治療として報告されたもので1年以上排菌があり、その間に耐性出現を追求できたものをあげると、表6のように、SM 29例、INH 30例等、耐性獲得が高く、しかもコントロール不良群に著明に出現している。

② 糖尿病先行群と同時群の比較 (表 7, 8)

B<sub>2</sub>型を比較したものであるが、3カ月、6カ月、9カ月、12カ月、12カ月以上の耐性出現と、耐性の種類は表7に示すように、全例に76.5%が12カ月以内に耐性

Table 6. Emergence of Drugs Resistance during Original Treatment and Retreatment

F.B.S. Drugs	I · II	III	IV	V	Total
	~139mg/dl	~169mg/dl	~199mg/dl	200mg/dl~	
S M	14	3	5	7	29
PAS	9	2	4	7	22
INH	13	3	7	7	30
K M	4	2	2	5	13
T H	7	1	2	4	14
C S	6	2	1	4	13
E B	4	1	1	4	10
VM · CPM	1	1	1	1	4
Cases	14	3	7	7	31

Table 7. Emergence of Drug Resistance among Cases D.M. Preceded and D.M. and TB Discovered at the Same Time

	Resistance	Months					Total
		3 M	6 M	9 M	12 M	More than	
D.M. preceded	S. P. I.	3	3	—	5	8	19
	S M	1	—	—	1	—	2
	PAS	1	—	—	—	—	1
	INH	—	1	—	—	—	1
	Total	5	4	0	6	8	23
D.M. and TB same time	S. P. I.	—	—	1	3	—	4
	S P	—	—	1	—	—	1
	PAS	1	1	—	—	—	2
	INH	1	1	—	—	—	2
	S. I. E.	1	1	—	—	—	2
Total	3	3	2	3	0	11	

S : SM, P : PAS, I : INH, E : EB

Table 8. Comparison of Drugs Resistance among TB Cases with Diabetes Mellitus and Non-diabetic Patients

Antituberculosis drugs	D.M. preceded	D.M. and TB same time	7th series of controlled trial	10th series of controlled trial
S M	1	—	2	—
INH	1	2	4	2
PAS	1	2	—	1
S. I.	—	—	1	2
S. P.	—	—	—	2
I. P.	—	—	1	—
S. P. I.	6	—	1	1
S. I. E.	—	2	—	—
Total	9	6	9	8
Cases	64	68	134	105
Rate	14.1%	8.8%	6.7%	7.6%

Table 9. Results of Culture in All Cases Treated with Ethambutol

Type of basic lesion	F.B.S. ~ 120 mg/dl		~ 139mg/dl		140mg/dl ~		Total		Total of Cases
	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	
F <sub>1</sub>	2	9	5	3	0	3	7	15	22
C <sub>3</sub>	2	2	2	0	0	1	4	3	7
C <sub>2</sub>	16	8	10	6	2	0	28	14	42
C <sub>1</sub>	3	1	0	0	0	0	3	1	4
Sub total of C	21	11	12	6	2	1	35	18	53
B <sub>3</sub>	3	1	0	2	0	0	3	3	6
B <sub>2</sub>	8	3	8	4	4	2	20	9	29
B <sub>1</sub>	2	1	0	0	0	0	2	1	3
Sub total of B	13	5	8	6	4	2	25	13	38
Total	36	25	25	15	6	6	67	46	113

を示しており、しかもそのうちの 57.7% が6カ月以内に耐性出現をみている。この値を表9のように、国療化研の値と比較してみると、同時群では 8.8% で、10次、7次国療化研の値と差をみないが、先行群では 14.1% とかなり高い値を示している。

#### E. EB の治療効果について (表9)

EB が抗結核剤として使用された当初においては、副作用の点から糖尿病患者への投与は禁忌に近い状態であった。しかし全国集計を行つてみるとかなりの糖尿病患者に使用されていることが判明した。さすがに空腹時血糖 200 mg/dl 以上の例には投与されていないが、糖尿病がコントロールされたうえで、199 mg/dl 以下の群には投与されており一昨年 (昭和 45 年) までの集計では排菌例中の EB 服用患者は 113 例である。その内訳は表9に示すように、F 型 22 例中 7 例が菌陰性化しており、C<sub>3</sub> および B<sub>3</sub> の広汎性病巣を有するものでも、約 50% の菌陰性化がみられる。C<sub>2</sub> および B<sub>2</sub> になると 67% の菌陰転率であり、EB を再治療に使用した非合併肺結核例との差は認められない。

また、もつとも注意すべき副作用は 2 例にすぎず、1 例は 6 カ月目に末梢神経炎をきたしたため、1 例は 9 カ月目に視力障害を起して中止している。これらの副作用の発作頻度は、糖尿病を合併しない肺結核での副作用発生率と大差ないものと考えられる。

なお EB による菌の陰転率を 12 カ月後まで追求すると、約 60% の陰転率であり、陰性化は 6 カ月までにほぼ達成されており、その後はほとんど変化が認められない。さらに EB の耐性出現状況は 6 カ月で 42.8% を示しており、対照の 33.0% より数値のうえでは高いが、統計上では有意差がない、ただし耐性例は少数のため、今後症例を集め検討する。

#### 4. 考 案

糖尿病が、肺結核に対して負の因子であり、非糖尿病患者の 4~10 倍に肺結核を認め、また発生頻度は 2~17.9% だとする多くの文献<sup>9)~7)</sup>がある。また抗結核剤の効果が上がらない場合、潜在性糖尿病または前糖尿病の存在を疑う必要があるとの報告<sup>8)~10)</sup>もある。従来は糖尿病に肺結核が合併する機会が多いとする報告<sup>11)~13)</sup>がみられており、この成績は、一般内科における集計では当然のことと考えられる。

しかし、われわれの研究では、逆に療養所入院後、数年以上を経過して糖尿病と診定される例を、多数経験している<sup>14)15)</sup>。われわれの統計でも排菌例中の 71.2% は、糖尿病が肺結核より後で発見されており、療養所の調査では、明らかに肺結核が先行している。したがって治療経過が長引くときには、糖尿病が潜在している場合、かなりの頻度にあるのではないかと考えるべきである。また尿糖陽性の肺結核患者の 41% が排菌例であり、さらに糖尿病と診断されて治療を要する者の 58% が排菌例である。しかも、この排菌者中 70% はすでに抗結核剤に対してなんらかの耐性を有している<sup>16)</sup>。この事実だけでも、糖尿病合併肺結核の治療の困難さを物語つていると考えられるが、今後は、この点にも注目して難治肺結核の一因子として、糖尿病を取り上げ糖尿病合併肺結核の早期発見につとめるべきであり、糖尿病をコントロールすることによつて、難治肺結核への移行を防ぐべきである。

日本人の糖尿病の特徴である男に多く、女に少ない点は<sup>17)</sup>、療養所内でも変りがなく、年齢構成からみても、30 歳代に発見される者が多くなり、40 歳代、50 歳代、60 歳代が主体をなしている点も、通常の成人型糖尿病の傾向と変りがない。

今回は、糖尿病のコントロールの良、不良の問題を中

心に検討を加えたが、空腹時血糖 140 mg/dl 以下、最高血糖 250 mg/dl 以下、1 日尿糖量 10g 以下をコントロール良好と判定する基準を定めて、コントロール不良群と比較したが 140 mg/dl 以下では、明らかに菌の陰転率も良好で、この基準で、糖尿病のコントロールができれば、肺結核の治療も困難でなく、難治化をきたすことも少ないと考えられる。肺結核の基本病型 B<sub>2</sub> と C<sub>2</sub>の間では菌の陰転率の差があるのは当然であるが、もつとも注意すべきことは、コントロール良で 83~65.1% の菌陰転率であるのに対し、コントロール不良では 28.9~16.1% との著しい相違である。各種抗結核剤に対する菌の陰転率も同様に、コントロール良と不良の間では 58% と 30% の開きが認められる。

糖尿病によつてもたらされるケトン体の作用<sup>18)</sup>やグリセロールの増加<sup>19)</sup>、VA の不足、全血結核菌発育阻止力の低下等、種々の因子<sup>20)</sup>が諸家によつてあげられている。また Müller-Wieland<sup>21)</sup>による糖質代謝異常による結核菌増殖を促す諸因子に関する説、すなわち特殊抗体の産生不足、食能の低下、全身性非特異的解毒機能の障害、食細胞の防御能の抑制等から結核菌の増殖促進をきたすとする考え方から、また下垂体副腎系の機能異常等も関与して、糖尿病の際の難治性の出現、コントロールの良、不良による大きいへだたりを生じることが理解できると思う。

初回治療例においても、糖尿病のコントロールを空腹時血糖値で分類した場合、169 mg/dl 以下 (Ⅲ群以下) では有意差がないが、170 mg/dl 以上 (Ⅳ群以上) では肺結核の治癒率も悪く、長期療養を必要とする。

糖尿病同時発見群と先行群の間では、先行群のほうが菌の陰転率は低い傾向がうかがわれるが、これは先行群に重症糖尿病が多く、コントロールが困難なことのほかに、長期間の糖質代謝障害によつてもたらされた前述の諸因子が重大な影響を及ぼしていると考えられる。耐性出現の状況においてもコントロール不良群は、早期に耐性が出現しており、これも以上のような理由によるものと思われる。

EB の副作用については多くの報告<sup>22)~24)</sup>があり、特に視力障害や末梢神経障害の点から糖尿病には禁忌とされていたが、前述のように、糖尿病合併肺結核では菌の陰転率も悪く、有効な二次剤がほとんどなくなっている場合が多く、もし EB が使用できるならば糖尿病合併肺結核患者にとり、この上もない福音である。

かかる考えより、全国の療養所を調査したところ、前記のような好成绩が得られた。すなわち EB の投与は糖尿病のコントロールさえ良好ならば、副作用の出現頻度も低く、十分な治療効果を期待できることが判明した。したがって、今後はコントロールさえ良好ならば EB・RFP の併用等も、副作用に注意しつつ十分使用可能と

考えられる。

## 5. ま と め

国療共同研究として「肺結核と糖尿病」の細菌部門を担当したので、その一部について報告した。

① 糖尿病のコントロールが良いほど、菌の陰転率は高い。

② 初回治療と糖尿病の重症度の関連をみると、重症糖尿病ほど、難治肺結核に移行しやすい。

しかし、コントロールが良好ならば菌の陰転率も高く、難治化をきたしにくい。

③ 糖尿病先行群と同時群では、先行群のほうが重症糖尿病も多く、長年の糖質代謝異常のため、菌の陰転率も低く耐性も出現しやすいと考えられる。

④ EB は糖尿病のコントロールさえ良好なら副作用の出現も非合併肺結核と大差なく、使用可能である。また治療効果も良好である。

糖尿病が肺結核の予後に重大な影響を及ぼすことは明らかであるが、また糖尿病のコントロールを良くすることによつて、肺結核の悪化または難治化を防ぐことができる。したがって、今後は肺結核とともに糖尿病についても定期的に精密検査を実施して、両疾患の早期発見、早期治療を行うことが難治肺結核を防ぐ 1 つの要素となるであろう。

(本論文の要旨は第 47 回日本結核病学会および第 27 回国立病院療養所総合医学会において発表した。)

## 参 考 文 献

- 1) 国民衛生の動向, 1971.
- 2) 高瀬: 結核, 47: 60, 1971.
- 3) 島村 他: 日本結核全書 (2).
- 4) Vieth: Beitr. Klin. Tbk., 104: 436, 1951.
- 5) Siedhoff: Tbk-Arzt, 7: 225, 1953.
- 6) Boucot et al.: Amer. Rev. Tbc., 65: 1, 1952.
- 7) 東: 医療, 21: 113, 1967.
- 8) 長岡: 医療, 24: 29, 1970.
- 9) 大友 他: 医療, 20: 34, 1966.
- 10) Brun et al.: Rev. Tuberc. Pneum., 27: 881, 1963.
- 11) 熊谷: 医療, 20: 1, 1966.
- 12) 北本 他: 治療, 46: 41, 1964.
- 13) Penet: Acta Tuberc. Scand., 45: 154, 1964.
- 14) 楠木: 医療, 21: 87, 1967.
- 15) 大友 他: 医療, 21: 93, 1967.
- 16) 弘: 結核, 45: 50, 1970.
- 17) 後藤: 糖尿病学の進歩, 第 5 集, 1971.
- 18) Dubos: J. Exp. Med., 98: 145, 1953.
- 19) Roche: Amer. Rev. Tbc., 65: 603, 1952.
- 20) 三上: 全身性疾患と肺, 258.
- 21) Müller-Wieland: Dtsch. Med. Wschl., 85: 1650, 1960.
- 22) 結核化学療法 対照試験, 1957~66.
- 23) 結核治療の評価, 第 2 集.
- 24) 結核治療の評価, 第 3 集.