

原 著

## 副腎皮質ステロイドと結核症

堀江 和夫・田島 玄  
野中 拓之・鶴沢 毅

関東通信病院呼吸器科

受付 昭和 49 年 9 月 3 日

## CORTICOSTEROIDS AND TUBERCULOSIS

Kazuo HORIE\*, Gen TAJIMA, Takuyuki NONAKA and Takeshi UZAWA

(Received for publication September 3, 1974)

A quarter of century has passed since the discovery of cortisone, and various derivatives with higher potency and less side-effects have been found and applied in the wide range of diseases, but the antiinflammatory and immuno-suppressive effects of the drug were not separable. Many papers which have been published so far, reported on one hand, the beneficial effect of steroids used as the adjunct therapy with chemotherapy in tuberculosis, on the other hand, acute exacerbation of latent tuberculosis induced by steroids currently used in various diseases.

In this report we have aimed at the reevaluation of steroids in the treatment of tuberculosis. Eleven cases of miliary tuberculosis, five cases of meningeal tuberculosis, of which three were found associated with miliary tuberculosis and two with pulmonary tuberculosis, and 80 cases of tuberculous pleurisy admitted into our hospital during the period of fifteen years from 1957 to 1971 were studied. One case of meningeal tuberculosis seems to have been induced by steroids.

All cases of miliary and meningeal tuberculosis have survived without sequelae by using steroids as the adjunct therapy. As regards tuberculous pleurisy, a comparative study of 61 cases treated by chemotherapy with steroids and 19 cases treated by chemotherapy alone has been made. Statistically no significant difference has been found in the residual pleural adhesion contrary to our expectation. Out of cases treated by chemotherapy with steroids rebound phenomenon occurred in 15 cases and three cases presented reactivation of latent tuberculosis as against none from those treated by chemotherapy alone.

In summary, as being a double-edged sword, the place of steroids in the treatment of tuberculosis should be limited. For meningeal tuberculosis the steroids have a definite indication to suppress the fatal blocking of spinal. Canal miliary tuberculosis itself can be cured by chemotherapy alone but steroids should preferably be used to avoid meningeal complication. However it would be useless to administer steroids systematically in the cases of tuberculous pleurisy except its limited use in relieving severe symptoms.

---

\* From the Department of Respiratory Disease, Kanto Teishin Hospital 5-9-22, Higashi-Gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

Table 1. Cases of Miliary and/or Meningeal Tuberculosis

Case No.	Sex and age, yrs	Year	Cases*	Complication	Culture of tubercle bacilli		Antituberculous drugs	Period of steroids administration, Mo.	Period from the beginning of treatment to the clearing of chest X-ray, Mo.	Period from the beginning of treatment to the normalization of c. s. f., Mo.
					Sputum	C. S. F.				
1	M 24	1957	E + M		+	+	SM·PAS·INH	2	4	4
2	M 31	1958	E + M	Tbc. of lumbar vertebra	+	+	SM·PAS·INH	2	4	4
3	F 22	1965	E	Tbc. of lumbar vertebra	+	-	SM·KM·INH	2	3	
4	F 20	1965	E		-	-	KM·INH	2	3	
5	F 73	1965	E	Tbc. of lumbar vertebra	-	-	SM·PAS·INH·EB	3	9	
6	F 56	1965	E		-	-	KM·INH	2	3	
7	F 21	1966	E		+	-	SM·PAS·INH	2	4	
8	M 24	1966	E		+	-	SM·KM·INH·EB	4	6	
9	M 47	1968	M	Pulmonary tbc.	+	+	SM·KM·VM·INH·EB	4		8
10	M 28	1970	E	Ranal tbc.	-	-	SM·INH·EB	2	6	
11	M 39	1970	M	Pulmonary tbc.	-	-	SM·INH	2		2
12	F 73	1970	E + M	Tbc. of lumbar vertebra	-	+	SM·INH·EB	0.5	5	2
13	F 26	1971	E	Left hilar lymphadenitis	+	-	SM·INH·EB·RF	3	5	

\* E=Miliary tuberculosis, M=Meningeal tuberculosis

緒 言

1946年コーチゾンの発見以来、より効果的かつより副作用の少ない副腎皮質ステロイド(副ス)が開発され、万能薬のごとく各種疾患に用いられてきた。しかしこれは人体の必須ホルモンであつて、その過剰投与は人体のホメオスタジスを乱し、独自の副作用として感染症の誘発が知られている。これはホルモン剤としての優れた消炎効果の影の一面として不可分であり、使用上細心の注意を要する所以である。

1951年 Lurie ら<sup>1)</sup>が動物実験でコーチゾンが結核に悪影響を及ぼすとして以来、人でも陳旧病巣のこれによる再燃が知られ、結核症には禁忌とされたが、1954年 Even ら<sup>2)</sup>、1958年 Shubin ら<sup>3)</sup>が重症結核、なかでも粟粒結核、結核性髄膜炎、そのほか浸出性胸膜炎、リンパ節結核および抗結核剤の副作用に対して、副スを化学療法と併用して著効をみたとの報告以来、この種の報告が相次ぎ、現在なおこの一見矛盾した副スの二面が臨床の実際で経験される。前者は副スのもつ免疫抑制作用などが前面に出たものであり、後者は一方化学療法で免疫の低下を補いつつ、副スのもつ優れた消炎効果を有効に活用したものと考えられる。

われわれは当科で経験した過去15年間の粟粒結核、結核性髄膜炎、浸出性胸膜炎の3種の結核症について、副スの効果を検討し、前2者には副スの適応は不動であるが、後者については必ずしも然らず、むしろ適応をしるべきであるとの結論に達したのでここに報告する。

対象と方法

症例は1957年から1971年まで15年間に、入院加療を行った粟粒結核11例、結核性髄膜炎5例(うち3例は両者合併)、浸出性胸膜炎80例について、予後の面から副スの効果を検討した。

前2者には全例化学療法に副スが併用されているが、後者については副ス併用61例と化学療法のみ19例とを比較検討した。

成 績

1) 粟粒結核と結核性髄膜炎

両者計13例を発生年度順に表示すると(Table 1)、1957、1958年に20歳代、30歳代各1例ずつ、その後7年間発生がなく、1965年以降7年間に、20歳代6例、30~50歳代各年代1例ずつ、70歳代2例で、性別では男6例、女7例である。

症例9は重症肺炎に対して抗生剤とともにデカドロン1mgを10日間併用して治しえ、喀痰中結核菌陰性であつたが、3ヵ月後陳旧肺結核巣の悪化とともに髄膜炎を発生し、喀痰および髄液から結核菌を証明した。これは副

スによる悪化例と考えられるが、他の12例には副ス使用の既往はなく、自然発生病例である。

症例5は骨の生検で骨髄腫とされ、胸部レ線像で特に右側に粗大かつ石灰化を思わせる固い粒状影が密に散布し、喀痰中結核菌陰性、3者併用3ヵ月で病影不変のため、開胸生検して粟粒結核と確診しえたものである。他の10例は典型的な粟粒陰影を呈した。

そのほか腰椎カリエス4例、腎結核1例、肺門リンパ節結核1例の合併がみられた。

結核性髄膜炎が粟粒結核に合併したものの3例、肺結核に合併したものの2例で、このうち4例に髄液から結核菌を培養しえたが、薬剤耐性はなかつた。なお粟粒結核8例中5例に初診時髄液採取が行われているが、全例正常で結核菌培養も陰性であつた。

治療はおおむね発病後7日以内に開始され、抗結核剤としては一次薬4例、そのほかはKM、EB、VM、RFが用いられ、副スはこれと同時に併用を開始し、プレドニンとして20mgから漸減していき、期間は半月から4ヵ月、平均2.3ヵ月である。

胸部レ線像での粟粒陰影の消長をみると、症例5は慢性例で副ス開始以前の3ヵ月を加え化学療法1年の時点でなお右肺下野に石灰化巣の散布が残つたが、急性の10例は3~6ヵ月、平均3.3ヵ月でほぼ陰影が消失した。

副スの併用で髄膜刺激症状の改善速度は著しいが、髄液の性状が正常範囲に回復するのに2~8ヵ月、平均4ヵ月かかり、なかでも症例9は平熱となるのに4ヵ月、その間SMからKM、VMに代え、髄液の正常化にはその後なお4ヵ月を要した。

2) 浸出性胸膜炎

胸部レ線像で蓄水のほかに肺結核病巣の明らかなも

Table 2. Cases of Tuberculous Pleurisy with Demonstrable Parenchymal Tuberculosis from 1957 to 1971

Year	Sex		Age-group (Yrs)						Total
	M	F	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	
1957	2			1			1		2
1958	3				2			1	3
1959		1		1					1
1960	1	1		1			1		2
1961	2	2		1	2	1			4
1962	2	2		1	1				2
1963	3	3	1	2	1		2		6
1964	1	1				1			1
1965	3	1		2	2				4
1966	1	1		1		1			2
1967									
1968									
1969	2			1	1				2
1970	2		1		1				2
1971									
Total	22	9	2	11	10	3	4	1	31

Table 3. Cases of Tuberculous Pleurisy with No Evidence of Parenchymal Tuberculosis from 1957 to 1971

Year	Sex		Age-group (Yrs)							Total
	M	F	10~ 19	20~ 29	30~ 39	40~ 49	50~ 59	60~ 69		
1957	1			1					1	
1958	1			1					1	
1959	3	2		4	1				5	
1960	3	3		6					6	
1961	2			2					2	
1962	1	2		1	2				3	
1963										
1964	2			1	1				2	
1965	1			1					1	
1966	7			3	3		1		7	
1967										
1968	3	3		3	3				6	
1969	5	2		4	2			1	7	
1970	5			3	1			1	5	
1971	3			3					3	
Total	37	12		33	13		1	2	49	

の、蓄水のみものものに分け、更にこれを性別、年代別、年度別に分けると (Table 2, 3), 年度別発生件数に大きな変動はないが、1968年以後肺結核合併例が減少している。男女比は3:1, 年代別では20歳代が最も多く、30歳代がこれに次ぐ。なお左右比は5:8であった。

これらを一次薬を主とした化学療法と副ス併用の有無によって分けると (Table 4), 副スの使用は計画的ではなく、併用61例に対して化学療法のみは19例である。副

Table 4. Cases of Tuberculous Pleurisy Treated with or without Steroids

Cases	Tbc. pleurisy with pulmonary tbc.		Tbc. pleurisy		Total		
	M	F	+	-	+	-	
1957	1	1	1		2	1	3
1958	3		1		4		4
1959	1		1	4	2	4	6
1960	2		6		8		8
1961	4		2		6		6
1962	1	1	2	1	3	2	5
1963	6				6		6
1964	1		2		3		3
1965	3	1	1		4	1	5
1966	2		7		9		9
1967							
1968			4	2	4	2	6
1969	1	1	6	1	7	2	9
1970	1	1	2	3	3	4	7
1971				3		3	3
Total	26	5	35	14	61	19	80

スの種類は多いものからデカドロン, リンデロン, プレドニンの順で, 初回量はそれぞれ 2 mg, 2 mg, 20mg, 平均使用期間は肺結核合併例で1.5カ月, 胸膜炎のみで1.1カ月であった。

月1回の胸部レ線像を追跡して, 治療開始より, 3回

連続して不変のレ線像 (治癒像とする) までに達する過の期間は, 副ス併用例では肺結核合併例平均4.7カ月, 胸膜炎のみ平均3.5カ月であり, 一方化学療法のみではそれぞれ3.8, 3.5カ月で, 副ス併用の有無による有意差はない。

治癒像の中で, 横隔膜が旧態に復し, 癒着といつても胸膜横隔膜角が円くなつた程度のもので癒着 (±), 横隔膜が直線状になつたものを癒着 (+), それに明らかな肺腫形成と3群に分けると (Table 5), 肺腫形成は副ス併用61例中13例 (21.3%), 化学療法のみ19例中6例 (31.5%) で, 剥皮術を前者に3例, 後者に2例行っており, 副ス併用の有無による有意差は認められない。癒着についても同じことがいえる。

Table 5. Residual Pleural Findings in Chest X-ray

Steroids	Cases	Adhesion*		Pleural thickening	Total
		±	+		
+	Tbc. pleurisy with pulmonary tbc.	13	6	7	26
	Tbc. pleurisy	16	13	6	35
	Total	29	19	13	61
	Per cent	47.5	31.2	21.3	100
-	Tbc. pleurisy with pulmonary tbc.	3	2		5
	Tbc. pleurisy	7	1	6	14
	Total	10	3	6	19
	Per cent	52.5	16.0	31.5	100

\*Adhesion (±) denotes normal or slight closure of phrenicocostal sinus.

Adhesion (+) denotes definite closure of phrenicocostal sinus.

治療の目的で蓄水排除を行つたものは副ス併用例で61例中38例 (62%), 平均1,091/ml, 一方化学療法のみで19例中11例 (58%), 平均1,260 ml で, 副ス併用例で蓄水量が幾分少ない。

副ス中止後の反跳現象は15例 (25%) にみられ, 男12例, 女3例であった。副ス減量中に起こつた1例のほかは, 平均して中止後22日で, 発熱, 赤沈再度促進, 胸水再貯留が起こっている。これは副スの種類とは関係なく, また副ス使用期間もこれを起こさなかつた例と比べて差がない。いずれも副スを再び使用して治しえたが, 1例のみ再度反跳現象を起こした。

副ス併用例の中で胸膜炎のみものから3例に, 副ス中止後平均3.3カ月で, 発熱, 赤沈促進を伴つて新しい浸出性肺病巣の出現をみた。肺結核合併例には副スによる肺病巣の悪化例はない。

一方化学療法のみものからは, 胸水再貯留や肺病巣の出現, 悪化は1例も出ていない。

## 考 案

結核症のごとき慢性疾患に対する治療効果の判定には長期観察を要し、副スは補助薬として短期間用いられるだけではあるが、やはり一時的効果のみでなく、長期予後の面から判定する必要がある。

## 1) 粟粒結核について

近年わが国での肺結核の減少に伴い、粟粒結核の自然発症例もまれになったのに対し、膠原病、白血病などに副スが長期使用されるので、これによつて起こる例が目立つようになった。

自然発症例については、Proudfoot ら<sup>4)</sup>は最近年齢層が高くなつてきているといい、中村ら<sup>5)</sup>はわが国の実態調査結果からみると、高くなつたといつてもなお比較的若い方に偏つてきているという。Proudfoot らは60歳以上の女性で、臨床的に診断のつかない「潜行型」のものが増加しているといい、Jacques ら<sup>6)</sup>も剖検例からこれを裏付けている。

われわれの例は20~30歳代が過半数を占め、すべて自然発症例で、開胸生検で確診を得た慢性の1例のほかは典型的な病像を呈した。

副ス誘発例は五味ら<sup>7)</sup>によると、原病として白血病が多く、副ス投与期間は1~17カ月であつたという。最近われわれは30歳の女性の全身性エリテマトーデスに副ス投与1年半で粟粒結核が起り、副ス治療は続けながら化学療法を行つて治した1例を経験した。

髄膜炎の合併頻度について、Falk<sup>8)</sup>は1948~1956年の間に570例中217例(38%)で、INHを用いて死亡率が著減し、更に経過中の髄膜炎合併を防止できたという。五味らの報告では20例中6例(30%)、中村ら<sup>5)</sup>では37例中7例(20%)、われわれの例は12例中3例(25%)で、初期より合併したものである。

副スの効果について、Marquezy ら<sup>9)</sup>が小児例で効果があり、耐性例重症例には絶対適応があるとし、一方Proudfoot らは免疫力の低下している場合は、副スの使用は危険であるといつている。われわれは全例に用い、慢性の1例を除いて、平均3.3カ月で病巣の吸収をみ、かつ髄膜炎の経過中発症は1例もなかつた。髄膜炎合併の予防に関してINHの効果に異論はないが、副スを用いて更にこれを完全になしうるものと考えた。

副ス誘発例では、副スを中止すると副腎機能の回復にかなりの期間を要するので、化学療法とともに副スをつける必要がある。

## 2) 結核性髄膜炎について

粟粒結核と同じく近年減少傾向にあるが、やはり副ス誘発例が問題となる。五味らは副ス誘発例について、その発症が定型的でなく、診断の遅れが予後を悪くしているという。

下方ら<sup>10)</sup>は自然発症12例のうち10例は20歳以上で晩期播種が多く、7例は粟粒結核に合併していたという。われわれの5例中初期の2例に比して、後期の3例は高齢化しており、3例は粟粒結核に、2例は肺結核に合併し、うち1例は副ス誘発例と考えられる。

Jühns ら<sup>11)</sup>はSMのみでの死亡率67.6%が、3者併用で26.6%に減少したといい、Bernard<sup>12)</sup>はINHを加えると80%以上救命しうるとし、Pernod ら<sup>13)</sup>は更に副スを併用して死亡率を5%になしえたという。われわれは化学療法に副スを初期より併用して、全例後遺症もなく治癒せしめえた。

髄膜炎の場合、ほかの漿膜炎とは異なり、炎症は治つても癒着が残るとそれ自体致命的障害となるので、副スの消炎効果を早期に活用して、これを残さぬことが肝要である。髄膜炎のごとき重篤な疾患では、厳密な対照をおくことは不可能であり、過去の経験および諸家の報告に照らして、これに対する副スの適応は絶対であると考える。

## 3) 浸出性胸膜炎について

年間の発生件数にはこの15年間大きな変動がない点、前2者と異なる。その治療目標は第1に肺病巣の出現や悪化を予防するうに必要かつ十分な化学療法を行い、第2に胸膜炎治癒後の癒着や肝臓による肺機能の低下をできるだけ少なくすることである。

第2の点について、1954年Sors ら<sup>14)</sup>のACTHを用いての報告以来、副スの下熱、浸出液吸収ならびに癒着防止の効果が著しいとの報告が相次ぎ、副スの使用法として胸腔内注入を賞用するものも多いが、中には反対意見もあり、また急性には有効だが、慢性には無効とする報告も少なくない。しかしこの中で厳密に対照をおいた研究は少なく、Moreau ら<sup>15)</sup>は対症療法のみ、化学療法のみ、化学療法と副ス併用の3群各100例について比較検討し、発病初期より副スを併用すると著効があるが、発病後10日以上たつとあえつて癒着を増す傾向があり、適応を選ぶべきであるという。

われわれの例は副ス併用61例に対し、化学療法のみ19例と少ないが、統計的にみて、レ線像の安定するまでの期間、および癒着や肝臓形成の程度に、予期に反して副ス併用の有無による有意差を認めえなかつた。

神経の中枢を包む髄膜と予備能力がありかつ知覚神経を欠く肺を包む胸膜とでは、その変化に対応する生体の反応速度に遅速があるのは当然で、一方では急激に発する髄膜刺激症状から早期発見治療へと結びつくが、他方では非特異的な胸痛発熱で、初め感冒として治療されることが多く、胸部レ線で診断がつくまでかなりの日数を経過し、時には無自覚で偶然発見されることすらある。この発病から診定までの期間の差が、胸膜炎に対する副スの効果が髄膜炎へのそれに劣る一因と考えられる。

試みに Moreau の説に従って、発熱時を起点として10日以内に治療を開始した16例の治療像をみると、癒着(±)7例、癒着(+)6例、肝臓3例で、必ずしも優れてはいない。また胸痛を指標とすると診定までに20日前後かかっており、判然と適応の期間を設けることに疑問がある。むしろ急性で高熱を伴い、化学療法の効果不十分のとき、短期間補助的に用いる程度でよいのではないかと考える。

副スを長期間使用後中止しても、ほぼ1週間で脳下垂体副腎系の機能は回復するが、6カ月間は重大なストレスには対応できないとされている。しかし実際にはこの回復が十分でなく、中止後原病が再燃するいわゆる反跳現象がしばしばみられ、副ス離脱が困難な主因をなしている。これを予防するために漸減法、ACTH 併用など種々の試みがなされているが、少ない方で Moreau の10%、多いもので池田ら<sup>16)</sup>の46%、われわれの例では25%に再燃をみている。

胸膜炎経過後の肺結核症発現頻度は、化学療法以前20~50%とされていた。Emerson<sup>17)</sup>は2年の観察期間で40例の対症療法のみのもから22.5%出たのに対して、SM, PAS 使用25例からは4.8%であったという。Moreau は対症療法のみ100例中6カ月で8例、2年で10例出たが、化学療法またはこれと副ス併用とともにこれを半減せしめ、副ス併用の有無は関係なしといっている。われわれの例では副ス併用例中胸膜炎のみのもから、中止後平均3カ月で3例に肺病巣が出現し、一方化学療法のみのもからは1例も出ていない。したがってやはり副スがなんらかの役割を果たしているものと考えざるをえない。

われわれは髄膜炎に対する副スの優れた効果を胸膜炎にも期待したのであるが、総合的にみて結果は予期に反するものであった。それゆえ浸出性胸膜炎には副スの絶対適応はなく、むしろ症例をしばつて慎重に用いるべきものと考えに至ったのである。

## 結 論

副スはよく両刃の剣にたとえられ、鋭い消炎効果とと

もに結核症悪化の副効果を併せ持っている。したがって結核症に用いる場合には、絶対的適応に限るべきであろう。

1957~1971年の15年間に入院加療した粟粒結核11例、結核性髄膜炎5例(うち3例は両者合併)、浸出性胸膜炎80例について、予後の面から副スの効果を再検討し、その適応に関して次の結論を得た。

1) 結核性髄膜炎には、それ自体致命的な癒着を防ぐために、絶対的適応がある。

2) 粟粒結核それ自体は化学療法で十分であるが、髄膜炎の合併を防ぐ意味で髄膜炎に準じた適応を持つ。

3) 浸出性胸膜炎には絶対的適応はない。化学療法で直ちに対応できない重症例に限る方がよいと考える。

本論文の要旨は第49回日本結核病学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Lurie, M. B. et al.: Science, 113 : 234, 1951.
- 2) Even, R. et al.: Sem, Hôp, Paris, 46 : 2852, 1954.
- 3) Shubin, H. et al.: Geriatrics, 13 : 202, 1958.
- 4) Proudfoot, A. et al.: Br. Med. J., 2 : 273, 1969.
- 5) 中村宏雄 他: 結核, 45 : 323, 1970.
- 6) Jacques, J. et al.: Thorax, 25 : 237, 1970.
- 7) 五味二郎 他: 結核, 45 : 177, 1970.
- 8) Falk, A.: Amer. Rev. Resp. Dis., 91 : 6, 1965.
- 9) Marquezy, R. A. et al.: Sem. Hôp., 33 : 3271, 1957.
- 10) 下方薫 他: 結核, 46 : 447, 1971.
- 11) Jühns, K. et al.: Münch, med. Wschr., 97 : 43, 1955.
- 12) Bernard, E.: Bull. Un. int. Tuberc., 25 : 121, 1955.
- 13) Pernod, J.: Rev. Tuberc., 26 : 2, 1962.
- 14) Sors, C. et al.: Rev. Tuberc., 18 : 167, 1954.
- 15) Moreau, A. et al.: Rev. Tuberc. Pneum., 23 : 1137, 1959.
- 16) 池田肇信 他: 医療, 18 : 181, 1964.
- 17) Emerson, P. A.: Quart. J. Med., 24 : 61, 1955.