

原 著

人工透析と結核症

第2編 人工透析時のツベルクリン反応の動態に関する臨床的研究

藤 野 忠 彦

慶応義塾大学医学部内科

受付 昭和 51 年 7 月 2 日

HAEMODIALYSIS AND TUBERCULOSIS

Part Two. Influence of Haemodialysis on Tuberculin Reaction in Uremic Patients

Tadahiko FUJINO*

(Received for publication July 2, 1976)

As previously reported, high incidence of miliary tuberculosis was noted among patients with chronic renal failure treated with regular haemodialysis. It is well known that among patients who had been administered steroid or immunosuppressive agents and whose cellular immunity diminished, risk of miliary tuberculosis was significantly higher. No report has been available in the literature on the results of serial tuberculin testing among patients who were treated with regular haemodialysis.

We studied the changes of tuberculin reaction in 36 patients with chronic renal failure between 23 to 61 years of age. None of these patients received any kind of steroid or immunosuppressive therapy during haemodialysis treatment. Eight of these patients were examined by serial intracutaneous tuberculin tests with intermediate strength PPD. When it did not react or was interpreted as negative reaction, a re-test by second strength PPD was carried out. A positive reaction was defined as an area of erythema with a diameter 10 mm and larger developing 48 hours after the antigen injection. The frequency of positive skin tests to PPD is high in Japan because of a high prevalence of tuberculosis infection in the higher age groups and extensive BCG vaccination in the younger age groups.

The distribution of the tuberculin sensitivity in patients under various frequency of haemodialysis treatment is indicated in Table 1. Among 32 patients under regular haemodialysis less than 100 times in total, there were 18 positive reactors (56.2%), 5 weakly positive reactors (15.7%) and 9 negative reactors (28.1%), while among 24 patients more than 101 times in total, 12 showed positive reactions (50%) and 12 showed negative reactions (50%). No positive reactions were observed among all four patients more than 300 times in total.

Serial tuberculin skin tests were performed in eight patients. As shown in Fig. 1, their skin test reactivity decreased with the frequency of haemodialysis treatment. Two patients among them converted to negative after receiving haemodialysis for more than 90 times and another two after more than 300 times. Two patients were negative to PPD skin test from the beginning of haemodialysis therapy and died, and another two are still positive at present.

* From the Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, 35-Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

The cause of the negative conversion of skin reactivity in these patients does not relate to the severity of uremia because they have been well treated with haemodialysis therapy. These findings suggest that the mechanisms other than uremia itself related to negative conversion of tuberculin skin test. It might be possible that the substances cause negative conversion of tuberculin skin test, such as 'transfer factor' which Lawrence had reported at first, would be lost during haemodialysis treatment. Whether tuberculin reaction convert to negative or not, when leukopenia persists for a long time in these patients, is not known as yet.

Considering these results, the factors relating to manifestation of miliary tuberculosis reported previously might due to diminished cellular immunity which was shown by tuberculin negative conversion among haemodialysed patients. We have to aware the increased susceptibility to miliary tuberculosis among patients under regular haemodialysis and a special caution must be paid for the early diagnosis of the disease.

結 言

ツベルクリン反応(ツ反応)は結核症の診断的意義ばかりでなく、遅延型アレルギー反応としてあらわされる個体の細胞性免疫能を知るうえにも重要である。結核症のほかサルコイドーシスの診断や悪性腫瘍に対する免疫療法の適応決定、治療効果判定および予後を知るためにもツ反応は行なわれている。

われわれは人工透析療法患者に発症した粟粒結核症を4例経験し報告した¹⁾。一方近年ステロイド剤や免疫抑制剤を投与中の症例のなかに、粟粒結核症の発症が認められることから、細胞性免疫能の低下が粟粒結核症の発症要因の一つと考えられている。われわれが報告した人工透析療法患者に発症した粟粒結核症4例は、1例を除き結核症の既往歴はなく、死亡前まで胸部X線写真にて、定型的な粟粒結核病巣は指摘しえず剖検にてはじめて粟粒結核症と診断されたものであり、残念ながらツ反応歴およびBCG歴は不詳で、生前にツ反応の検索は行なわれていなかった。そして、これらの症例はいずれもステロイド剤や免疫抑制剤は投与されてなく、慢性腎不全のため人工透析療法を行なっていたことが共通する因子である。そこで人工透析療法と粟粒結核症との関連を追究すべく、人工透析療法が細胞性免疫能に及ぼす影響を検討することを目的として本研究を行なったのである。

研究方法ならびに研究対象

研究対象は慢性腎不全のために、国立大蔵病院、国立東京第2病院、足利赤十字病院、東京電力病院ならびに慶応病院にて人工透析(血液透析)中の患者36名である。内訳は男性23名、女性13名で、年齢別では23歳より40歳までが25名、41歳より61歳までが11名であつた。

ツ反応は精製ツベルクリン(PPD)―日本BCG製造株式会社製を用いて行なった。PPDは使用時ごとに溶解

し、ツベルクリン専用注射器を用いて前腕部屈側中央部に皮内注射し、48時間後に判定した。透析療法期間中の経時的観察のためにツ反応を再度施行する際には、前回施行部位をさけて行なった。ツ反応は一般診断用 PPD 0.05 μ g 相当量を用い、もし一般診断用 PPD にて陰性であるときには、確認診断用 PPD 0.5 μ g 相当量にて再施行し、ツ反応陰性を確認した。

人工透析前後には尿素窒素、クレアチニン、電解質の検査を行なった。ツ反応検査時のリンパ球数、 γ -グロブリン、免疫グロブリン値はすべて透析前に採血し測定した。リンパ球数は末梢血白血球数とその百分率から算出した。 γ -グロブリン値は血清総蛋白質量と電気泳動法による蛋白質百分率より求め、免疫グロブリン IgG, IgA, IgM 値は single radial immunodiffusion 法により測定した。

人工透析は前腕部に動静脈内シャントを造設後、コルフ型透析装置により血液透析を行なった。透析頻度は通常週2ないし3回であつた。

成 績

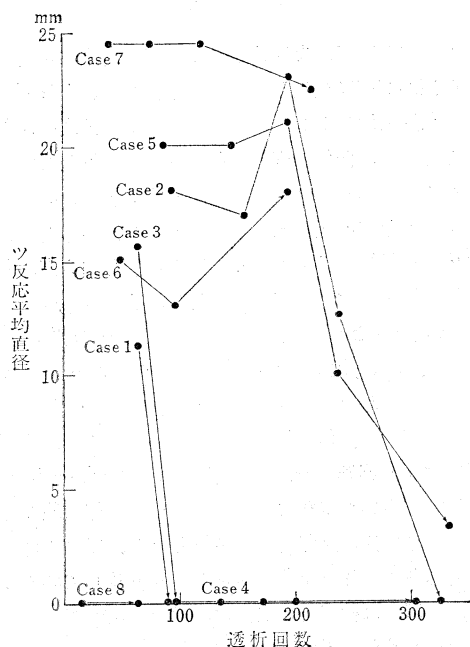
1) 透析回数とツ反応

透析回数を100回までと、101回以上に分け、ツ反応成績を示すと表1のごとくなる。100回までは32例中陰性は9例(28.1%)、疑陽性5例(15.7%)、陽性18例(56.2%)であつた。101回以上では24例中陰性12例(50.0%)

表1 透析回数とツ反応

ツ 反 応	透 析 回 数	
	1~100×	101×~
陰 性	9 (28.1%)	12 (50.0%)
疑 陽 性	5 (15.7%)	0
陽 性	18 (56.2%)	12 (50.0%)

図1 透析患者におけるツ反応の経時的推移



%), 陽性12例(50%)であつた。300回以上は4例あり、すべて陰性であつた。すなわち人工透析患者のツ反応は透析回数が増えるに従いツ反応陰性を示す症例が多くなつた。

2) ツ反応の経時的変化(図1)

ツ反応の経時的変化を観察しえた症例は8例ある。年齢分布は29歳より43歳までの男性4名、女性4名である。

症例①は32歳女性、ツ反応歴は不詳である。透析67回目には $\frac{0 \times 0}{10 \times 12}$ で陽性であつたが、透析94回目には 0×0 で陰性であり、透析150回目に心不全のため死亡した。

症例②は29歳男性、小学校時既陽性であつた。透析91回目にはツ反応は $\frac{0 \times 0}{14 \times 12}$ で陽性であり、237回目まで陽性であつたが、329回目には 0×0 で陰性となつた。

症例③は41歳女性、胸部X線写真上肺尖部に異常影があるといわれ、PASとINHを服用したことがある。透析62回目にツ反応は $\frac{0 \times 0}{17 \times 14}$ で陽性であつた。しかし透析94回目には陰性であり、以後136回、172回、212回目も陰性で、透析306回目に心不全のため死亡した。

症例④は36歳男性で、12年前までツ反応陰性であり、毎年BCG接種をしていた。しかしそれ以後ツ反応を検索したことがなかつた。透析108回目に陰性であり、それ以後173回目、200回目もいずれも陰性であり、259回目に心不全のため死亡した。剖検は行なっていないが、臨床経過中に不明の発熱、咳嗽、喀痰はなく、胸部X線像にても異常陰影は認められなかつた。

症例⑤は43歳男性で、17歳時肺浸潤の既往歴がある。透析94回目にはツ反応は $\frac{0 \times 0}{20 \times 20}$ にて陽性であつた。透

析143回目、191回目、238回目まで陽性であつたが、透析333回目にはツ反応は $\frac{0 \times 0}{4 \times 3}$ で陰性であつた。

症例⑥および⑦はいずれも42歳女性である。ツ反応歴は既陽性であつた。症例⑥は透析191回目まで $\frac{0 \times 0}{15 \times 22}$ 、症例⑦は214回目まで $\frac{0 \times 0}{25 \times 20}$ で、いずれも陽性であつた。

症例⑧は30歳男性で、ツ反応歴は不詳であつた。透析15回目、64回目ともに陰性で、72回目に心不全のため死亡した。

以上をまとめると、透析初期に陽性を示した6例中4例は、透析経過中にツ反応が陰性化し、この4例中2例は透析90回前後に、他の2例は330回前後に陰性化している。一方ツ反応の経時の変化を観察した全8例中2例は透析初期よりツ反応は陰性で、うち1例は透析前より陰性であつた。そしてこの2例は透析経過中にツ反応が陽性を示すことなく、死の転機をたどっている。透析経過中に陰性化した2例も含め、ツ反応陰性の腎不全症例では予後は不良なものが多かつた。

3) 透析効果とツ反応

人工透析中にツ反応が陰性化した症例では、食餌は1,900~2,000カロリー、摂取蛋白量は1g/kg体重とし、食塩制限および低カリウム食とし、人工透析を週2ないし3回行なうことにより、透析前の尿素窒素は70~90mg/dl、クレアチニンは12~15mg/dl、透析後には尿素窒素は30~40mg/dl、クレアチニンは5~6mg/dlにコントロールされていた。したがってツ反応陰性化に尿毒症自体が直接的に関与していたものとは考えられない。

4) リンパ球数とツ反応

36例の透析患者のリンパ球数の平均値は $1,046 \pm 108/\text{mm}^3$ であつた。透析患者と性、年齢をマッチさせた結核症患者では $1,837 \pm 101/\text{mm}^3$ であり、透析患者では結核症患者に比べ、t検定では有意に($p < 0.01$)リンパ球

図2 透析回数とリンパ球数

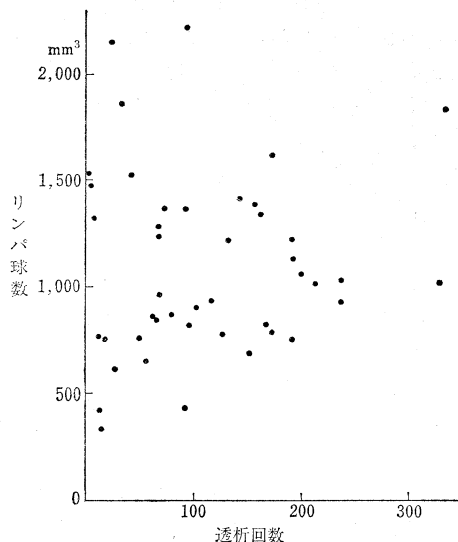
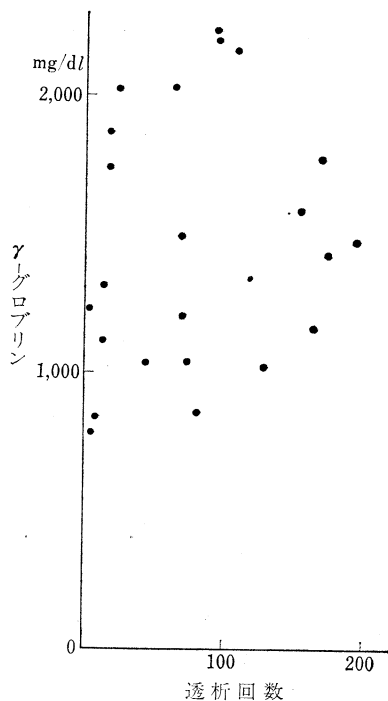


表 2 ツ反応陰性化した症例のリンパ球数の変動

症 例	リンパ球数	
	ツ反応陰性化前	ツ反応陰性化後
①	1,232	不 検
②	1,034	1,020
③	851	1,363
⑤	931	1,840

図 3 透析回数と γ -グロブリン

数の減少が認められた。

透析回数とリンパ球数の関係は図2のごとくであり、両者には一定の関係は認められなかつた。

人工透析開始時にツ反応陽性を示したもののリンパ球数の平均値は $1,105 \pm 368/\text{mm}^3$ で、ツ反応陰性を示したものでは $1,107 \pm 476/\text{mm}^3$ であつた。両者には推計学的には有意の差は認められなかつた。

人工透析中にツ反応陰性化した症例のツ反応陰性化前後のリンパ球数は表2のごとく、ツ反応陰性化に際して、リンパ球数の著しい減少は認められなかつた。

5) 透析回数と血清 γ -グロブリン値の関係は図3に示すごとくであり、一定の関係は認められなかつた。経過を追つて測定しえた症例は、2例しかないが、ともに透析回数が増えるに従い、 γ -グロブリン値の減少が認められた。

免疫グロブリン IgG, IgA, IgM 値と透析回数との間には一定の関係は認められなかつた。

考 案

前報¹⁾において、慢性腎不全で人工透析療法患者に粟粒結核症が高率に発症したことを報告した。今日粟粒結核症の発症要因のなかに、ステロイド剤や免疫抑制剤の投与を行ない、個体の細胞性免疫機能が低下している症例のあることが知られ、人工透析療法患者においても個体の細胞性免疫機能の低下している可能性が考えられた。

個体の一般的な細胞性免疫機能の状態を知る方法として、*in vitro* にはリンパ球幼若化反応、 ^3H -thymidine の DNA へのとりこみ反応、マクロファージ遊走阻止試験、更には phytohemagglutinin や concanavalin A などTリンパ球マイトゲンによるリンパ球 DNA 合成反応などがある。*in vivo* には精製ツベルクリン(PPD)などに対する遅延型皮内反応、4-dinitrochlorobenzen (DNCB)を用いた接触皮膚アレルギーの感作試験などがある²⁾。結核症は近年著しく減少したが、過去には肺結核患者が多く、また BCG 接種がよく普及しているために、わが国では約65%の成人は、ツ反応陽性であり、ツ反応を細胞性免疫機能の検査法として用いることができる。そこで前報に報告したように人工透析療法患者に高率に発症した粟粒結核症の発症要因を追究し、更に粟粒結核症の発症要因に解明を与えるために、慢性腎不全で人工透析療法中の患者について、ツ反応を指標として細胞性免疫機能の動態について検討をした。

その結果、人工透析療法中患者のツ反応は透析回数が多くなるに従い、陰性を示す症例が多く、更にこれを透析経過を追つて検討すると、6例中4例に人工透析中にツ反応が陰性化することを知れた。

ツ反応が陰性化する状態あるいは疾患として、結核菌感染後3～9週間、重症の結核症、麻疹や猩紅熱などの急性発疹性疾患、麻疹やポリオなどの予防接種後、太陽光線または放射線被曝後、サルコイドーシス、甲状腺機能低下症、進行癌および副腎ステロイド剤や免疫抑制剤を投与したときなどが知られている^{3)~6)}。ここに報告した症例では、既往歴あるいは現病歴にはこれらのツ反応が一過性ないし長期にわたり陰性化する要因はみられなかつた。

慢性腎不全の際には高度の貧血を伴い、白血球分画ではリンパ球と単球の減少が認められることはよく知られている⁷⁾。人工透析療法が行なわれる以前には血漿クレアチニンが7 mg/dl 以上の患者は6カ月以内に死亡し、体液電解質管理の向上によつても生存期間はわずかに延長するにすぎなかつた。しかし人工透析療法の導入により今日では長期生存が可能となつてきた。慢性腎不全患者の透析療法時にはヘマトクリット値を20%前後に維持することが最もよいとされ、透析療法により蛋白摂取量を増やすことが可能となり、貧血の改善がみられてもな

お前述のごとくリンパ球数は著しく減少している⁸⁾。このようにリンパ球数が減少した患者が、長期に生存した際のツ反応の動態を追跡した報告はいまだみられない。

人工透析療法中にツ反応が陰性化した要因として、尿毒症の悪化によるものか^{9)~12)}、人工透析自体によるものか¹³⁾、あるいは他の要因によるものか考察をしてみよう。

Selroos ら¹⁴⁾は人工透析療法を行なっていない腎不全患者では血清クレアチニンの上昇に伴いツ反応陰性の症例が多くなり、血清クレアチニン値とツ反応陰性率には有意の相関のあることを報告した。しかしながらわれわれが経過を追えた症例はいずれも透析開始時には高度の尿毒症であつたが、ツ反応は陽性であり、人工透析を週2ないし3回行なうことにより、血清尿素窒素およびクレアチニン値は全経過を通じてほぼ一定にコントロールされており、尿毒症の悪化はみられなかつた。

人工透析自体によるものの関与に関しては次のような推測も可能であろう。1955年 Lawrence¹⁵⁾はツ反応陽性者の白血球より、ツベルクリンに対する遅延型過敏皮内反応を移譲 (transfer) することができる物質を抽出し、これを transfer factor と名付けた。すなわち遅延型過敏皮内反応の発現のためには、感作リンパ球の働きばかりではなく、transfer factor の働きにより、非感作リンパ球から感作リンパ球と同一 clone のリンパ球の増生がもたらされ、これによるリンパ球の増加が局所の反応を一層強めることによると考えられている¹⁶⁾。このようにして遅延型過敏皮内反応は形成されると考えられる。Transfer factor は分子量10,000以下の透析可能な物質といわれ、長期にわたる人工透析により漏出したものと推論することもできる。しかしながら今日なお transfer factor を透析液中より測定しえず、この可能性を証明するにいたっていない。

一方慢性腎不全患者は人工透析療法により長期生存が可能となり、例えば長期にわたりリンパ球が減少した状態が持続するとツ反応が陰性化することも推察されるが、この点についての報告はみられず、更に今後の検討を要すると考えられる。

前報において人工透析療法患者に粟粒結核症が高率に発症したことを報告し、更にここに人工透析患者ではツ反応で表される細胞性免疫機能が低下することを明らかにした。粟粒結核症ではツ反応はしばしば陰性になる。青柳¹⁷⁾¹⁸⁾の成績によれば30例中15例(50%)が陰性、5例(17%)は疑陽性であり、また Munt¹⁹⁾は57例中12例(21.1%)に陰性であつたと報告している。このツ反応の陰性率の差は、青柳の症例は基礎疾患を有し、副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制剤を使用中に発症した症例が高率であることによると考えられる。事実近年副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制剤を使用中に粟粒結核症が発症する例が増加している。青柳¹⁷⁾の報告ではこの状

態で発症した粟粒結核症ではツ反応はすべて陰性であつた。

粟粒結核症には、粟粒結核症のためにツ反応が陰性化したものも存するが²⁰⁾、ツ反応が陰性の状態において結核症が発症し¹⁰⁾、粟粒結核症の型を呈した症例も存する。

前報において報告した粟粒結核症では生前に確診をなしえず、ツ反応も検索していなかつた。一方この4症例と同一期間に、それぞれの施設で人工透析を行なつていた四十数例中には結核菌陽性であつたり、結核と臨床的に診断され治療の対象とされた症例はみられなかつた。したがって人工透析療法患者が結核症を発症すると粟粒結核症の型を呈するものが高率であるといいうる。そしてこれは本報で明らかにしたように、人工透析患者では透析回数の増加とともにツ反応陰性症例が高率となること、経時的には透析経過中にツ反応陰性化するものが多いことと密接に関連づけられる。すなわち慢性腎不全患者に人工透析療法を行なうことにより細胞性免疫機能が低下し、そのために粟粒結核症が発症したものと考えられる。私は、ここに再び、前報で述べたごとく、不明の発熱を有する患者には粟粒結核症の合併に十分な留意をすべきであることを強調したい。

結 論

人工透析療法時のツ反応の動態を検討して次のごとく結論が得られた。

- 1) 人工透析療法中患者のツ反応は、透析回数が多くなるに従い、陰性を示す症例が多くなる。
- 2) 透析経過を追つて、ツ反応を検しえた8例中4例にツ反応の陰性化が認められた。透析初期より陰性を示した他の2例は、ツ反応陽性化することはなかつた。
- 3) 透析経過中にツ反応陰性化した症例では、尿毒症は十分にコントロールされていた。ツ反応の成績とリンパ球数、 γ -グロブリン、免疫グロブリン値との関係は認められなかつた。
- 4) 慢性腎不全で人工透析療法を受けた患者に高率に粟粒結核症が発症した要因は、かかる患者では人工透析中にツ反応が陰性化したことが最も考えられる。

稿を終わるにあたり本研究の指導および論文の校閲を賜つた、五味二郎教授、青柳昭雄博士に深謝します。なおご助力いただいた国立大蔵病院大谷良樹博士、篠崎有三博士、国立東京第2病院故石田宗夫博士、足利赤十字病院吉沢繁男博士に深く感謝します。またご協力いただいた教室各位ならびに福土絢子女史に感謝します。

文 献

- 1) 藤野忠彦：結核，51：381，1976。
- 2) Gell, P.G.H., Coombs, R.R.A. and Lachmann,

- P.J.: Clinical aspects of immunology, Blackwell, Oxford London, p.1754, 1975.
- 3) Lovell, R. R. H., Goodman, H. C., Hudson, B., Armitage, P. and Pickering, G. W.: Clin. Sci., 12 : 41, 1953.
 - 4) Kent, D. C. and Schwartz, R.: Am. Rev. Resp. Dis., 95 : 411, 1972.
 - 5) Salomon, H. and Angel, J. H.: Am. Rev. Resp. Dis., 83 : 235, 1961.
 - 6) Starr, S. and Berkovich, S.: Engl. J. Med., 270 : 386, 1964.
 - 7) Callen, I. R. and Limarzi, L. R.: Am. J. Clin. Path., 20 : 3, 1950.
 - 8) Nathan, D. G., Schupak, E., Stohlman, U. and Merrill, J. P.: J. Clin. Invest., 43 : 2188, 1964.
 - 9) L. S. Nakhla and M. J. Goggin: Immunology, 24 : 229, 1973.
 - 10) Morrison, A. B., Maness, K. and Tawes, R.: Arch. Pathol., 75 : 139, 1963.
 - 11) Daniels, J. C., Sakai, H., Remmers, A. R., Sarles, H. E., Fish, J. C., Cobb, E. K., Levin, W. C. and Ritzmann, S. E.: Clin. Exp. Immunol., 8 : 213, 1971.
 - 12) Wilson, W. E. C., Kirkpatrick, C. H. and Talmage, D. W.: Ann. Intern. Med., 62 : 1, 1965.
 - 13) Reis, H. E., Heimsoth, V. H., Hirche, H. und Eitelhuber: Klin. Wschr., 52 : 437, 1974.
 - 14) Selroos, O., Pasternack, A. and Virolainen, M.: Clin. Exp. Immunol., 14 : 365, 1973.
 - 15) Lawrence, H. S.: New York Academy of Medical Section on Microbiology, Symposia Haper and Bros. New York, p. 279, 1959.
 - 16) 中尾喜久: リンパ球の基礎と臨床, 東京医学社, p. 209, 1972.
 - 17) 萩原忠文: 結核, 48 : 365, 1973.
 - 18) 青柳昭雄・五味二郎: Geriat. Med., 12 : 1405, 1974.
 - 19) Munt, R. W.: Medicine, 51 : 139, 1972.
 - 20) Citro, K. M. and Scadding, J. G.: Quart. J. Med., 26 : 277, 1957.