

## 症例報告

## 慢性透析患者における結核症の検討

草場亮輔・秋山暢夫・大坪修

稲生綱政・谷庄吉

東京大学医科学研究所人工臓器移植科・内科

並木真生

代々木病院病理

鈴木正明

筑波大学臨床医学系泌尿器科

受付 昭和 53 年 11 月 21 日

TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL  
INSUFFICIENCY TREATED BY HEMODIALYSISRyosuke KUSABA\*, Nobuo AKIYAMA, Osamu OTUBO,  
Tunamasa INOU, Sokichi TANI, Masao NAMIKI and  
Masaaki SUZUKI

(Received for publication November 21, 1978)

Among 135 cases of chronic renal insufficiency receiving regular hemodialysis at the Hospital of the Institute of Medical Science, Tokyo University, during the recent 10 years, 5 patients developed active tuberculosis. Out of these cases, four cases which are reported in this paper were diagnosed pathologically after the autopsy.

Two cases were miliary tuberculosis. One of them is a 38-year-old woman who was diagnosed as pleurisy with effusion and has been treated with INH and KM for one and half months immediately before starting the hemodialysis. Another case is a 31-year-old male who had tuberculoma in the right apex of the lung before the induction of hemodialysis. These two cases complained abdominal pain, fatigue and anorexia, and sometimes fever, pleural effusion and leucocytosis after the induction of hemodialysis, but these symptoms were regarded as the uremic ones.

The third case had active pulmonary tuberculosis and the fourth had tuberculous axillar adenitis. It is suggested that the outbreak rate of tuberculosis is higher among patients receiving hemodialysis, and the differential diagnosis between tuberculosis and uremia is very often difficult because of the similarity in the clinical signs and symptoms.

The mechanism of higher risk of developing tuberculosis among patients receiving hemodialysis could be explained by the impaired cellular immunological response of the host. For patients undergoing hemodialysis, it is important to investigate in detail their past history of tuberculosis and to perform regularly the chest X-ray examinations and the PPD skin testing.

\* From the Department of Organ Transplantation and Physiology, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108 Japan.

In case if these patients show continuous fever of unknown origin or had past history of tuberculosis, it is necessary to apply prophylactic measures such as the use of anti-tuberculous drugs and the taking of nutritious foods.

## 緒 言

慢性血液透析患者の長期管理のうえで、これら患者における結核の罹患が他の慢性疾患の合併と同様に重要なテーマとなつてきた<sup>1)</sup>。

慢性透析患者において結核症が高い頻度で合併することは以前より指摘されており<sup>2)</sup>、更に粟粒結核症が高率にみられることも報告されている<sup>3)</sup>。

今後更に透析患者が増加していくなかで、合併症としての結核を看過すべきでなく、この因果関係を明らかにする必要がある。

われわれの施設において過去10年間に135例の慢性透析患者を診療し、これらのうち5例に活動性結核症が発見された。しかもそのうち4例は剖検により判明したものである。ここにこの4例について結核症の発症過程、病像について報告し(Table 参照)、更に慢性透析患者における結核症の特異性について考察した。

## 症 例

症例 1: 38歳女性, 工員。

既往歴: 特記すべきことなし。ツベルクリン反応の結果は不詳で、更に BCG 施行の有無についても不明である。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1958年28歳のとき慢性糸球体腎炎の診断を受けた。加療は断続的であつた。1967年8月(37歳)に近医にて、高血圧、蛋白尿、腎機能低下を指摘された。内科的治療を受けるも次第に腎機能悪化し、同年11月某院に入院した。一時腎機能は軽快傾向をみせた。1968年9月右下に胸水が認められ、湿性胸膜炎として KM, INH の併用投与を受けた。しかし約1カ月半後耳鳴り、難聴を来し投薬は中止された。一方、腎機能は10月中旬より悪化し、12月には食欲不振、出血傾向、意識障害など出現するに至り、同月7日当院に転院した。

入院時高度のるいそう、貧血が認められ、意識は昏睡状態であつた。検査成績は赤血球数 375 万/mm<sup>3</sup>、白血球数 6,200/mm<sup>3</sup>、Na 135 mEq/L、K 3.9 mEq/L、Cl 97 mEq/L、血液尿素窒素 82.5 mg/dl、血清クレアチニン 10.9 mg/ml、血沈1時間値 62 mm であつた。胸部 X線所見は右胸膜の軽度の癒着を示すのみで、肺には異常所見を認めなかつた。入院翌日より血液透析が施行され、以後4日間連日透析が行なわれ尿毒症症状を脱した。以

後週2回の定期透析に移行された。

同年12月中旬 GPT, GOT がそれぞれ 140 u. 以上に上昇し、更に翌1969年1月上腹部痛、嘔吐が発現し、テール便、下痢もときどき伴つた。2月ごろ腹水を認めるようになり、肝も2横指触知され、更にしばしば肺浮腫も併発した。3月下旬より最高39.7°Cに及び不定の発熱と白血球増多をみるようになった。しかし血液、胆汁、腹水などについての一般細菌検査の結果はいずれも陰性で、また CP, TC, EM, CER, NA などの種々の抗生剤投与を行なつても効果はみられなかつた。4月末に肝腫大は高度となり臍の高さまで触知された。7月中旬特別な原因もなく急に下熱し、また腹水も著減し同時に腹部に不整形の腫瘤が触知されるようになった。このころの検査値は赤血球数 165万/mm<sup>3</sup>、白血球数 7,900/mm<sup>3</sup>、透析前血液尿素窒素 62 mg/dl、血清クレアチニン 4.2 mg/dl であつた。7月末全身に浮腫を認め、更に全身状態は極度に悪化し、8月3日死亡した。

病理所見は萎縮腎およびその関連所見のほか、結核性病変として以下のものが認められた。

1. 肺, 脾, 肝の粟粒結核結節
2. 結核性胸腹膜炎
3. 気管分岐部, 旁気管, 腸間膜, 後腹膜リンパ節結核
4. 右 S<sub>5</sub> の肺結核

なお死亡直前に近い胸部 X線所見で結核性病変が疑われなかつたことは、病巣がかなり新しいものであつたためと推測された。

症例 2: 31歳男性, 会社員。

既往歴: 特記すべきことなし。ツベルクリン反応が陽転した記憶はある。その後は受けていない。BCG 施行の有無については不明。

家族歴: 母61歳のとき結核にて死亡。父65歳のときリウマチ性心疾患にて死亡。

現病歴: 25歳のとき慢性糸球体腎炎の診断をうけ某大学病院に1カ月入院した。

1970年11月29歳のとき、感冒様症状発現後高血圧、蛋白尿を指摘され某院に入院した。腎機能は低下していた。翌年1月当院に転院した。

入院時尿毒症症状もなく、自覚症状もほとんど認められなかつた。検査成績は赤血球数 340 万/mm<sup>3</sup>、ヘマトクリット 28.5%、白血球数 6,000/mm<sup>3</sup>、Na 145 mEq/L、

K 4.1 mEq/L, Cl 102 mEq/L, 血液尿素窒素 84 mg/dl, 血清クレアチニン 9.5 mg/dl であつた。胸部X線所見で右肺尖部に結核腫様陰影の存在 (20 mm × 15 mm), 右下野の胸膜癒着が認められた。2月に第1回の血液透析が施行された。しかし腎不全の程度は軽く、その後7月初旬まで透析は不定期に施行された。その後定期透析となり外来透析に移行されたが数度の肺浮腫が発現した。

1972年7月急性肝炎を発症し再入院した。入院後肝機能軽快の傾向があつたが常に37℃前後の微熱が認められた。貧血は増強し体重減少もみられた。検査成績は赤血球数 213 万/mm<sup>3</sup>, ヘマトクリット 19.5%, 白血球数 3,800/mm<sup>3</sup>, 血液像で好中球69%, リンパ球17.5%, 更に透析前血液尿素窒素 103 mg/dl, 血清クレアチニン 22.0 mg/dl, Na 139 mEq/L, K 5.8 mEq/L, Cl 101 mEq/Lで、また GOT 60 u, GPT 141 u を示していた。血沈は1時間値 20 mm, 2時間値 50 mm であつた。8月肺浮腫を2度併発し、更に同月29日透析中ショック状態を来すなど全身状態の悪化を認めた。翌30日鼻出血と38℃の熱発を併発し、更に止血傾向なく8月31日状態不良となり死亡した。

病理所見は慢性腎不全およびその関連所見のほか、結核性病変として以下のものが認められた。

1. 肺の粟粒結核結節
2. 右肺上葉に存在する拇指頭大被包乾酪巣
3. 気管分岐部, 両側肺門部のリンパ節結核
4. 左上葉 S<sub>3</sub> の胸膜直下小石灰化巣
5. 右胸膜肥厚と線維性癒着
6. 肝の粟粒結核結節と門脈域の多数のリンパ節結核
7. 脾の粟粒結核

この症例においても死亡前の胸部X線所見から上記の活動性の結核病変は疑われなかつた。

症例 3: 42歳男性, 会社員。

既往歴: 特記すべきことなし。ツベルクリン反応の結果は不詳で、更に BCG 施行の有無についても不明である。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 39歳のとき慢性糸球体腎炎の診断を受けた。加療にて軽快し会社勤務は続けていた。40歳のとき尿蛋白増加し約1ヵ月入院した。

1969年12月41歳のとき全身倦怠感のため某院に受診し腎機能悪化を指摘され当院に入院した。入院時赤血球数 335 万/mm<sup>3</sup>, ヘマトクリット 30.5%, 白血球数 6,400/mm<sup>3</sup>, Na 145 mEq/L, K 5.0 mEq/L, Cl 110 mEq/L, 血液尿素窒素 87.5 mg/dl, 血清クレアチニン 9.5 mg/dl, 血沈1時間値 15 mm, 2時間値 36 mm の検査値を示していた。

1970年3月より血液透析が開始され、以後週2回の定

期透析が施行された。8月急性肝炎を併発したが2ヵ月で軽快した。12月末左眼, 左眼窩部の激痛および39℃の熱発を来した。動脈血培養は陰性であつた。しかも AB-PC 投与にても軽快しなかつた。翌年1月初め、意識障害, 左上肢の運動麻痺, 左眼瞼下垂が加わり、更に昏睡状態となり同月4日死亡した。死亡前まで白血球増多以外特別の検査所見は得られなかつた。

病理所見は続発性萎縮腎とムコール感染による髄膜炎のほか、左肺 S<sub>1+2</sub> および S<sub>3</sub> に広がる新鮮な結核病巣が認められた。この結核性病変は死亡3週間前の胸部X線写真では認められなかつた。

症例 4: 61歳女性, 主婦。

既往歴: 24歳のとき妊娠時血尿を指摘された。49歳のとき高血圧症にて降圧剤投与をうけた。ツベルクリン反応の結果は不詳で、更に BCG 施行の有無についても不明である。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1971年1月60歳のとき、夜間喘鳴と呼吸困難で起座呼吸することがあつた。某院受診にて高血圧, 下腿浮腫, 肝腫大, 腎機能低下を指摘され、慢性糸球体腎炎の診断をうけ入院した。入院中腎不全となり数度腹膜灌流が施行された。同年5月当院に転院した。入院時検査成績は赤血球数 305 万/mm<sup>3</sup>, ヘマトクリット 29.5%, 白血球数 11,700/mm<sup>3</sup>, 血液像で好中球84.5%, リンパ球 6.5%, また Na 145 mEq/L, K 5.7 mEq/L, Cl 100 mEq/L, 血液尿素窒素 71 mg/dl, 血清クレアチニン 6.8 mg/dl, 血沈1時間値 10 mm, 2時間値 25 mm であつた。

翌日より血液透析が開始され、以後週2回の定期透析に移行された。6月急性肝炎を併発した。HBs 抗原は陽性であつた。同月17日39℃の熱発をみ、19日透析中血圧下降し心停止を来したが、処置により回復した。検査成績は赤血球数 200 万/mm<sup>3</sup>, ヘマトクリット 20%, 白血球数 3,200/mm<sup>3</sup>, 血液像が好中球 73.5%, リンパ球 12.5% で、GOT 120 u, GPT 51 u を示していた。ほか血液尿素窒素 87 mg/dl, 血清クレアチニン 8.6 mg/dl, Na 137 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 95 mEq/L であつた。21日朝早急に呼吸困難を来し死亡した。

病理所見は慢性腎不全およびその関連所見のほかに、次のような結核性病変を認めた。

1. 新旧病変を混じた右腋窩リンパ節結核で、示指頭大のリンパ節1個に結核菌が認められた。
2. 左 S<sub>4</sub> および所属リンパ節の石灰化巣
3. 左上葉胸膜癒着

## 考 案

わが国における最近の人工腎臓の普及はめざましく、

Table. Clinical Features in Patients Developing Tuberculosis during Hemodialysis

Patient	Age/Sex	Renal disease	Duration of H. D.	History	Diagnosis of tuberculosis on autopsy	Symptoms	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Ly (/mm <sup>3</sup> )	HT %
1) ■■■■	38/F	C.G.N.	9 mo.	37y. Pleural effusion (Treated with KM, INH)	Miliary Tbc.	Fever, Pericarditis, Pleurisy, Ascite, Liver enlargement, Hepatitis and Leucocytosis.	7,900		14.0
2) ■■■■	31/M	C.G.N.	18 mo.	Tuberculoma (20×15 mm in right apex)	Miliary Tbc.	Pleural effusion (Lung edema), Fever, Fatigue and Hepatitis.	3,800	665	19.5
3) ■■■■	42/M	C.G.N.	10 mo.		Pulmonary Tbc.	Fever and Hepatitis.	4,300		32.0
4) ■■■■	61/F	C.G.N.	5 mo.	60y. Hypertention	Axilar adenitis	Anorexia, Fever and Hepatitis.	3,200	640	20.0

C.G.N. = Chronic glomerulonephritis  
H.D. = Hemodialysis

慢性透析患者は1976年6月末現在で21,140人と報告されている<sup>9)</sup>。これは総人口対比の患者数において先進欧米諸国と比較して最も高い数値を示している。そのうえ生存率も向上し、透析患者の社会復帰は当然のこととして受け取られるまでになった。

このように慢性透析患者の数の増加、およびそれらの長期生存に伴い、慢性疾患による合併症の対策が重要な問題として提起されてきた。

ここに提示した結核症は其中でも看過できない疾患の一つである。

すでにわれわれは第16回日本腎臓学会総会(1973年、東京)で、慢性透析患者における結核症の合併について報告した<sup>9)</sup>が、他施設においてもこの合併症についての報告は散見される<sup>2)3)6)7)</sup>。いずれも尿毒症ないしは慢性透析患者の結核症の合併率は極めて高率であると指摘している。われわれの経験した活動性結核症5例は透析患者135例のうちから発症しており、これは約3.7%の罹患率にあたり他施設の報告と同様の傾向を示している。一方わが国における一般人の結核罹患率は1976年現在人口10万対で86.6(東京都に限れば59.9)と報告されており<sup>8)</sup>、これからも透析患者の結核の発症がいかに高い頻度にあるか窺い知ることができる。

更にまた透析患者の結核症例のうち粟粒結核が少なくないことが近年注目されている<sup>9)</sup>。

しかし透析患者における結核の発症は一般に見逃がされやすいといわれている。すなわち結核症としての病像が尿毒症症状として診断される危険が非常に多いからで

ある<sup>2)</sup>。例えば不定の発熱、易疲労性などは簡単に見過され、心包炎、胸膜炎、腹水貯留などの症状は尿毒症としては常に併発しうる病態である。更にツベルクリン反応においても透析患者では陰性率が高く、診断のための有力な手段とはなりにくい<sup>10)</sup>。また血沈も透析患者では高度の貧血状態も加わり多くは促進している。粟粒結核の場合でも、ほとんどが明らかな臨床症状に乏しく、また胸部X線写真にも異常所見が認められないいわゆる cryptic type が多いといわれている<sup>9)</sup>。したがって以上のようなことから、慢性透析患者に対してはいかなる場合でも結核症は他の重篤な合併症と同じく、常に念頭におくべき疾患であることが示唆される。

自験例5例のうちわけは粟粒結核2例、肺結核、腋窩リンパ節結核、湿性肋膜炎各1例であつたが、うち4例が剖検により診断されたものである。特に呈示した症例1, 2はいずれも腹水あるいは胸水が度々貯留し、更に発熱、白血球增多など多彩な病像を呈したにもかかわらず、尿毒症症状あるいは急性肝炎による症状、更に加えて症例1では悪性腫瘍による症状とまで解釈されたが、結局粟粒結核の診断には至らなかつた。

透析患者における結核の発症時期は透析導入直前から6カ月以内に多いという報告がみられるが<sup>1)</sup>、他方導入後1カ月より3年までの期間が多いという意見もある<sup>9)</sup>。呈示した症例は導入後6カ月より1年6カ月の間に発症している。症例1は透析導入前に湿性胸膜炎の既往があり、症例2も導入前より胸部X線右肺尖部に結核腫様陰影を有しており、いずれも再燃例であると思われるが、

更にまたツベルクリン反応や BCG についての情報が乏しく、事前より結核症に対する配慮と慎重な経過観察が不十分でなかつたかと悔まれる症例であつた。透析導入後比較的早期に発症する誘因として佐々木らは、抵抗力の特に弱い尿毒症時期の治療の不充分さを挙げている<sup>1)</sup>。

このように慢性透析患者が高頻度に結核症に罹患する要因は、宿主の抵抗力ないしは免疫能低下が最も関与していると推定される。慢性腎不全患者の免疫能とくに細胞性免疫能が低下していることは *in vitro*<sup>11)~13)</sup>, *in vivo*<sup>14)~16)</sup> の実験より以前から報告されている。著者らも透析患者を対象として、phytohemagglutinin (PHA) や powkweed mitogen (PWM) などの非特異的 mitogen や PPD に対する特異的 mitogen によるリンパ球幼若化反応が低下し、また患者血清も反応低下に働き、更にリンパ球混合培養 (MLC) 反応における反応低下を確認している<sup>17)</sup>。一方 *in vivo* において透析患者の PPD に対する遅延型皮内反応の低下については多くの報告がある<sup>16) 18)</sup>。

更に著者らは慢性透析患者における粟粒結核発症要因について検討するため、透析患者および活動性肺結核患者を用い、健康者を含めそれぞれの末梢血リンパ球の幼若化反応をみた<sup>17)</sup>。それによると結核患者リンパ球は PHA や PWM の非特異的 mitogen に対し幼若化反応が健康者のに比し低下し、PPD に対しては反応は亢進する。ところが培養に必要な添加血清(培養液の20%)を透析患者由来のものとした場合、PPD 反応も低下することを確認した。更に逆に透析患者リンパ球の PPD 反応において、添加血清を結核患者由来のものとした場合、この反応は enhance する傾向はなかつた。すなわち透析患者は細胞性免疫能の低下のため結核罹患の頻度は高く、いつたん罹患すると結核菌に対する抵抗力を獲得し難く、容易に全身性播種すなわち粟粒結核に移行しやすいことがわれわれの実験より推察された。

いずれにしろ慢性透析患者の細胞性免疫能の低下は結核症の発症防御の障害に直接つながるものといえる。

このように透析患者が結核症に罹患しやすい状態下でこれら患者に対し十分な予防手段を講じる必要がある。まず生体の抵抗力ないしは免疫能を回復するために適切な透析のもとでの十分な栄養摂取が考慮されるべきである。更に既往歴の検討や、一般定期検査を施行することのほか、結核既往者やツベルクリン反応の陽転の際、更にまた一般抗生剤の効果のない不定の発熱やいそりの出現または易疲労感を訴える場合で、他に所見が認められないときなどには予防的抗結核薬の投与が推められる。

抗結核薬投与量は予防的投与を含め、人工透析による排泄を考慮に入れて決めるべきである。蒲田らは投与方法として RFP, INH, SM, EB, KM などのうち2~4剤併用を薦めており、投与量は RFP 0.3~0.6 g/日 連日、

INH 0.2~0.3 g/日 隔日, EB 0.5 g/日 隔日, SM, KM は 0.5 g 週1~2回が適当であると自験例より報告している<sup>1)</sup>。他の報告者の使用法をみても、上記のことと大同小異である。もちろん患者の状態、抗結核薬の血中濃度などをチェックし投与量・投与方法を充分注意し副作用の出現を防がなければならない。

## 結 論

われわれの施設では過去10年間に135例の慢性透析患者を診療し、5例に活動性結核症を認めた。そのうちの4例は剖検後病理診断にて判明したもので、しかも粟粒結核が2例含まれていた。これらの症例は生前より多彩な症状を示したが結核症の診断は看過された。

一般に透析患者における結核症さらに粟粒結核の頻度は低くない。この場合の結核症の病状はしばしば尿毒症症状として見逃されやすく、また cryptical type も多い。以上より透析患者の管理にあつては結核症の発症、増悪をいつも念頭におき、結核症の発症予防対策として、既往歴の検討や一般定期検査の実施のほか、結核症の既往者やツベルクリン反応の陽転の際、また不明の発熱がある場合などは抗結核薬の予防的投与を考慮すべきものと考えられた。また生体の抵抗力をつけるため適切な透析のもとでの栄養摂取に心がける必要があると思われた。

稿を終えるにあたり、貴重な御助言を頂いた東京大学医科学研究所内科 福原徳光講師に深謝する。また本誌発表に際し推薦をして頂いた東京都職員共済組合清瀬病院 大里敏雄博士の御厚情に感謝する。

本論文の要旨は第52回日本結核病学会総会(1977年、東京)で発表した。

## 文 献

- 1) 大里敏雄：結核，52：130，1977。
- 2) Pradhan, R. P., Katz, L. A., Nidus, B. D., Matalon, R. and Eisinger, R. P.: JAMA, 229: 798, 1974.
- 3) 藤野忠彦：結核，51：381，1976。
- 4) 小高通夫：人工透析研究会会誌，11：155，1978。
- 5) 草場亮輔・並木真生他：日本腎臓学会総会予稿集，p. 280，1973。
- 6) 大坪公子・入江毅夫他：人工透析研究会会誌，6：152，1973。
- 7) 上村旭・蒲田芳丸他：腎と透析，3：737，1977。
- 8) 厚生省公衆衛生局結核成人病課：結核の統計1977，結核予防会。
- 9) 青柳昭雄：結核，48：375，1973。
- 10) Amedia, C. and Oettinger, C. W.: Clinical Nephrology, 8: 363, 1977.
- 11) Huber, H., Pastner, D., Dittrich, P. and Braunstiner, T.: Clin. exp. immunol., 5: 75, 1969.
- 12) Newberry, W. M. and Sanford, J. P.: J. Clin. Invest., 50: 1262, 1971.
- 13) Nakhla, L. S. and Goggin, M. J.: Immunology,

- 24 : 229, 1973.
- 14) Wilson, W. E. C., Kirkpatrick, C. H. and Talmage, D. W.: *Ann. Inter. Med.*, 62 : 1, 1965.
- 15) Morrison, A. B., Maness, K. and Tawes, R.: *Arch. Patholog.*, 75 : 139, 1963.
- 16) Wilson, W. E. C., Kirkpatrick, C. H. and Talmage, D. W.: *J. Clin. Invest.*, 43 : 1881, 1964.
- 17) Kusaba, R., Akiyama, N., Inou, T. and Samaru, Y.: *Japan. J. Tuberculos. Chest Disease.*, 21 : 25, 1978.
- 18) 猪芳亮・稻本元他 : 腎と透析, 3 : 333, 1977.