

## 症例報告

## 慢性透析患者結核症10例の臨床的検討

稲本 元・猪 芳 亮

慶応義塾大学医学部内科

受付 昭和 55 年 12 月 4 日

A CLINICAL STUDY ON 10 CASES OF TUBERCULOSIS DEVELOPED  
IN CHRONIC DIALYSIS PATIENTS

Hajime INAMOTO\* and Yoshisuke INO

(Received for publication December 4, 1980)

As immunopotency including PPD skin test is suppressed in dialysis patients, they might belong to the high risk group for developing tuberculosis. A study was made on tuberculosis in dialysis patients treated at our dialysis unit.

For the past 11 years we treated 194 chronic dialysis patients in Keio University Hospital, and 10 cases developed tuberculosis. The incidence of tuberculosis was enormously high, 4,065 per 100,000, which was 58 times higher than that of the general population in 1978. Three of 10 patients died and the fatality was 30%. The type of the disease was lymphadenitis in 5, miliary in 2, respiratory tract and peritoneal in 1, urinary tract in 1 and lung tuberculosis in 1. Nine of 10 cases had extrapulmonary lesions and 4 had pulmonary lesions. This data revealed remarkably high frequency of extrapulmonary tuberculosis in dialysis patients. Past history of tuberculosis was obtained from 5 cases. Another one case was found at autopsy to have an old tuberculous lesion in the lung. Two patients developed tuberculosis just before the initiation of dialysis therapy and 4 in the first year. The patients might have been infected with tubercle bacilli in the past, and had occult hematogenous spread to some organs. It was suggested that under certain circumstances such as uremia and being treated with dialysis, the bacilli might begin to grow again after a long time dormancy, leading to the development of extrapulmonary tuberculosis. Among persons who have the quiescent tuberculous foci, tuberculosis may develop when they face such conditions as mentioned above. Consequently, the majority of onset of tuberculosis were seen soon after the initiation of dialysis therapy, and thereafter, the number of new cases was reduced according to the decrement of such persons. The remarkably high incidence of tuberculosis observed in dialysis patients suggests that they are mainly due to recurrence or endogenous reactivation.

Fever, symptoms arising from involved organs, accelerated erythrocyte sedimentation rate were useful for the diagnosis. Chest X-ray films are also sometimes useful information. The skin test to PPD was stronger among tuberculosis cases than among non-tuberculous dialysis patients. The patients responded well to anti-tuberculous drugs when used timely in proper combination and dosage.

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

## 結 言

透析患者は免疫不全があり<sup>1)</sup> ツ反応は低下し<sup>2)</sup> 結核に対する抵抗力の弱い結核症高頻度罹患群と考えられる。しかも、透析患者数は年々増加している。そこで過去11年間に慶大腎臓センターで経験した結核症10例の臨床像について検討した。

## 対 象

1968年4月より1979年10月までの11年間に慶大腎臓センターで扱った慢性血液透析患者数は男子127名、女子67名で、計194名である。そのうち、菌検出、生検あるいは剖検により結核と診断された症例は男子7名、女子3名であった。

## 症 例

**症例 1** 40歳男。悪性高血圧症にて腎不全に陥り、血液透析導入6カ月後に熱感を覚え、更に1週後に血痰と咳嗽を認めた。盗汗、体重減少はなかつた。胸部レ線写真にて境界不鮮明な空洞を伴う異常陰影があり、喀痰の塗抹および培養にて結核菌を検出した。赤沈1時間値は26 mm、2時間値は63 mmであった。INH 300 mg/日、RFP 450 mg/日、EB 750 mg/日を開始したが、2カ月目に下肢の知覚障害と皮膚発疹を認めたため投薬を中止した。休薬2カ月後に喀痰中の結核菌が再び陽性となり、INH 50 mg/日、RFP 50 mg/日の少量より再開し漸増し、INH 200 mg/日、RFP 300 mg/日とした。その後再び2カ月目に肝機能障害出現したためINHのみとしたが治癒に至つた。ツ反応は、結核罹患前は発赤径14 mm、硬結径8.5 mmであったが、結核発病後はそれぞれ31 mm、15 mmと反応が強くなつた。結核の既往はない。

**症例 2** 38歳女。12歳時肺結核に罹患。38歳時高度の腎不全を指摘された。このとき、小豆大のリンパ節腫脹を頸部に認め、徐々に腫大し38.0°Cまでの発熱を伴つた。生検にて結核性リンパ節炎と診断され、INH 300 mg、EB 500 mgの隔日投与を開始した。2週後に食欲不振を来したためEBを中止した。赤沈は1時間値120 mmと著明に亢進していた。熱は抗結核剤投与後直ちに下がつたが、リンパ節腫脹は9カ月目に完全に消失した。透析は発病1年後に開始した。INHは継続投与中で通算7年になる。

**症例 3** 57歳男。慢性糸球体腎炎による腎不全のため透析療法を開始して2年4カ月後に頸部リンパ節腫脹と37.5°Cの発熱を認めた。胸部レ線写真上異常なく、赤沈は1時間値85 mm、白血球数は8,500/mm<sup>3</sup>で百分率は正常であった。各種培養検査にて菌は検出されず、一般抗生物質に反応せぬためリンパ節生検を施行した。そ

の結果結核性リンパ節炎と診断され、INH 100 mg/日、RFP 150 mg/日を投与したところ、1週で解熱し、2カ月後にリンパ節腫脹は消失した。ツ反応はリンパ節腫脹前後でそれぞれ16.5/33、13/41であった。結核の既往はない。

**症例 4** 60歳男。40年前に結核性胸膜炎、胛骨結核に罹患。2年前に蛋白尿と単クローン性ガンマグロブリン血症を伴つたクリオグロブリン血症であることが判明した。入院時腋窩部のリンパ節腫脹を認め、生検にて結核性リンパ節炎と診断された。赤沈は著明に亢進しており、白血球数は11,500~18,800/mm<sup>3</sup>と極めて多かつた。発熱、盗汗は認めなかつた。ツ反応は発赤径45 mm、硬結径17 mmと強陽性であった。INH 300 mg/日、EB 750 mg/日、RFP 450 mg/日を開始した。腫脹したリンパ節は生検剔除した1個のみで発熱もなく、生検が外科的治療に該当し、臨床的に治癒したと考えられる症例である。6カ月後に血液透析療法を開始した。

**症例 5** 56歳男。血液透析開始後20カ月目に頸部リンパ節腫脹に気づいたが放置。更に6カ月後に38.0°Cに達する発熱を認め、リンパ節腫脹は増大し、その数も増加した。著明な貧血、白血球増多、赤沈の著明な亢進、CRP強陽性を示した。胸部レ線写真上陳旧性の肺結核病巣を認め、ツ反応は強陽性であった。生検にて結核性リンパ節炎と診断されたが、病理組織所見で6カ月の経過にしては被包化が遅延していた。RFP 450 mg/日、EB 500 mg/日、INH 300 mg/日の隔日投与にて1週以内にリンパ節腫脹は小さくなり始め、2週後には解熱し、その後遅れて赤沈値および貧血の改善がみられた。

**症例 6** 51歳女。結核性胸膜炎の既往あり。慢性糸球体腎炎による腎不全で透析療法開始後2カ月目に頸部リンパ節腫脹および発熱を来した。赤沈1時間値149 mmと著明に亢進しており、ツ反応は硬結を伴つた強陽性であった。胸部レ線写真上硬化巣を認めたが活動性病変を疑わせる所見はなかつた。生検にて結核性リンパ節炎と診断され、INHを300 mg連日投与し、5カ月後によく発熱をみなくなつた。

**症例 7** 38歳男。結核の既往歴なし。慢性糸球体腎炎にて腎不全に陥り、透析開始1カ月後、弛張熱と咳嗽が出現した。無菌性膿尿、白血球増多、著明な赤沈亢進を認めた。アミノペニシリンを投与したが解熱しなかつた。他にテトラサイクリン、ゲンタミシン、セファレックス、ナリディキシ酸、セファロチンを試みたがいずれも臨床的に無効であった。透析開始1カ月前に行なつたツ反応では硬結がみられなかつたにもかかわらず、発熱時に行なつたツ反応では18 mmの硬結を認め、かつ集尿した検体はガフキー1号であった。RFP 150 mg/日、INH 150 mg/日、EB 250 mg/日を開始したところ、白血球増多および発熱は1カ月後に改善した。

**症例 8** 49歳女。既往に虫垂切除術，自然流産，卵巣嚢腫あり。夫に結核の既往あり。19歳時蛋白尿指摘され，48歳時透析療法を開始した。1年後，夕方に発熱を認めるようになり，更に2カ月後には咳嗽と下痢を伴い，セファゾリン，アミノベンジルペニシリン，フラダンチン投与にても改善しなかつた。一過性の胸水出現をみ，培養にて後に結核菌が検出された。カナマイシン投与にもかかわらず解熱せず，5カ月後自宅にて突然死亡した。剖検にて陳旧性乾酪性結核結節を胸膜に認め，播種病巣を肺，脾，肝，骨髓，膵，リンパ節に認めた。

**症例 9** 34歳男。26歳時肺結核および腎結核に罹患。1年半抗結核剤を投与された。31歳時，透析療法を導入。開始1年後に胸水貯留と発熱を認めたが原因不明のまま改善した。更に3年半余りの後に腰痛出現し，次いで動作時咳嗽を認めた。胸部レ線写真では石灰化巣のみであり，活動性病巣の存在を疑わせる所見はなかつた。INH単独投与を開始し，翌日には解熱したが，翌々日大量の消化管出血を起こし死亡した。なお死亡直前の喀痰培養にて1コロニーの結核菌を検出した微量排菌例である。剖検では腎盂腎炎性萎縮腎，左肺上葉の被包乾酪巣と同肺の播種性結核病巣，他に脊椎，肝，脾，副腎，心外膜に結核結節を認め，粟粒結核症と診断された。

**症例10** 71歳男。糖尿病性腎症。血液透析導入20カ月後に37.5℃の発熱と胃部膨満を認め入院。胸部レ線写真上陳旧性の肺結核病巣を認めるのみであつた。全身状態極めて不良で，感染症，膿瘍，悪性腫瘍等を疑い諸検査施行するも原因不明であつた。アミノベンジルペニシリン，セファゾリン，ゲンタミシンいずれも無効のため，1カ月後よりINHを筋注にて開始したところ，2週後に解熱し，赤沈も1時間値120mmの著明な亢進より50mmと改善したが，全身状態は徐々に悪化し，1カ月後に大量の下血を来し死亡した。死亡直前の胃液および腹水より結核菌がそれぞれ10および30コロニー検出され

た。剖検は行なわれなかつた。

## 結 果 (表1, 表2および表3)

### 1) 発生頻度

慶大腎臓センターにおける慢性血液透析施行患者合計194名の治療期間をも考慮した1年換算総患者数を求めると246人・年であつた。そのうち結核は10例であつたから，罹患率は10万人当り4,065となり，1968年の一般住民罹患率<sup>3)</sup>に比べ18倍，1978年のそれ<sup>3)</sup>と比べると58倍と著しく高かつた。

### 2) 病 巣

上記10例の病巣分布をみると，肺のみに病巣を持つものわずか1例，肺および肺外に病巣を持つもの3例で，肺外にのみ病巣を持つものは6例と多く，本邦の統計でいう“肺結核”対肺外結核の比は4対6となる。一方，一般住民での比は8.8対14<sup>4)</sup>であり，透析患者では一般住民に比べおよそ13倍肺外結核に罹患しやすいたことが判明した。また結核既往歴を有する例が5例と著しく多く，更に夫に既往があり剖検上肺に陳旧性病巣を認めたものが1例あつた。いずれの例も既往病巣は肺あるいは胸膜を含んでいた。この6例のうち2例の粟粒結核で一部例外を認めた他既往罹患臓器と今回の罹患臓器は異なつていた。

### 3) 発病時期

透析開始前の発病2例，開始後1年以内の発病が4例，1年以後2年以内2例，2年以後2例であつた。すなわち，透析開始早期に多発する傾向がみられた。

### 4) 症 状

最も高頻度に見られたのは発熱で10例中8例にみられた。高熱を出す例が多く38℃以上の発熱は7例にみられた。他に罹患臓器に関連すると思われる症状を伴っている例が多く，これが診断の鍵となつていた。

### 5) 腎不全の原病

表1 透析患者結核症の症状，診断根拠，既往歴，腎不全の原病

症 例	年齢・性	病 巣	症 状 (出現順)	診 断 根 拠	既往結核病巣	原 病
1	40 男	肺	血痰・熱感・咳嗽	菌 検 出	—	悪性腎硬化症
2	38 女	リンパ節	発熱・リンパ節腫脹	生 検	肺	慢性腎盂腎炎
3	57 男	リンパ節	発熱・リンパ節腫脹	生 検	—	慢性糸球体腎炎
4	60 男	リンパ節	リンパ節腫脹	生 検	胸膜・骨	クリオグロブリン血症
5	56 男	リンパ節	リンパ節腫脹・発熱	生 検	肺	慢性糸球体腎炎
6	51 女	リンパ節	リンパ節腫脹・発熱	生 検	胸 膜	慢性糸球体腎炎
7	38 男	尿 路	発熱・咳嗽・喀痰	菌 検 出	—	慢性糸球体腎炎
8	49 女	粟粒結核	発熱・咳嗽・下痢	剖検・菌検出	剖検にて 陳旧性肺病巣	慢性糸球体腎炎
9	34 男	粟粒結核	発熱・腰痛	剖検・菌検出	肺・腎	慢性糸球体腎炎
10	71 男	呼吸器・腹膜	発熱・悪寒・腹痛	菌 検 出	—	糖尿病

表2 透析患者結核症の検査所見

症例	病 巣	胸部レ線像 (学研分類)	ツ 反	熱	赤 沈 (1時間値)	CRP	白血球数
1	肺	Kb <sub>1</sub>	前 $\frac{8.5}{14} \rightarrow \frac{15}{31}$	平熱	30		6,600
2	リンパ節	D <sub>1</sub>		38.0	156	-	5,200
3	リンパ節	—	前 $\frac{16.5}{33} \rightarrow \frac{13}{41}$	37.5	85	±	8,500
4	リンパ節		$\frac{17}{45}$	平熱	117		18,800
5	リンパ節	D <sub>1</sub>	$\frac{4}{17}$	38.8	177	≡	12,100
6	リンパ節	D <sub>1</sub>		38.5	149	+	8,900
7	尿 路	—	前 $\frac{0}{33.5} \rightarrow \frac{18}{25}$	38.6	177	≡	10,400
8	粟粒結核	Ple		39.0			4,800
9	粟粒結核	Ple		40.0	135		10,200
10	呼吸器・腹膜		$\frac{0}{4.5}$	38.3	120	≡	10,900

表3 透析患者結核症の治療および転帰

症例	病 巣	治 療 (薬剤・投与量・投与期間)	転 帰	副 作 用
1	肺	INH 通常量 RFP 通常量 (2カ月), INH 2/3量 (2カ月), INH 2/3量 (3カ月) EB 通常量	改 善	知覚障害・発疹・肝障害
2	リンパ節	INH 1/2量 (2週), INH 1/2量 (7年) EB 1/3量	改 善	食思不振
3	リンパ節	INH 1/3量 (15カ月) RFP 1/3量	改 善	—
4	リンパ節	INH 通常量 RFP 通常量 (4年) EB 通常量	改 善	—
5	リンパ節	INH 1/2量 RFP 1/2量 (2カ月) EB 1/3量	改 善	—
6	リンパ節	INH 通常量 (3年)	改 善	—
7	尿 路	INH 1/2量 RFP 1/3量 (5年) EB 1/3量	改 善	—
8	粟粒結核	—	死 亡 (突然死)	—
9	粟粒結核	INH 通常量 (1日)	死 亡 (消化管出血 高K血症)	—
10	呼吸器・腹膜	INH 通常量 (1カ月)	死 亡 (消化管出血)	—

慢性糸球体腎炎が6例、他に悪性腎硬化症、慢性腎盂腎炎、クリオグロブリン血症、糖尿病が各1例であった。

#### 6) 検査所見

胸部レ線写真上異常を認めたのは6例であり、活動性病変を認めたのは3例にすぎなかつた。しかもそのうち粟粒結核の2例は一過性の胸水貯留所見を認めたのみで粟粒散布影を認めなかつた。ツ反応を経時的に施行できた3例では発病時にそれ以前に比べ反応性が増大の傾向

を示していた。一方発病時にのみツ反応を行なつた例でも、通常の透析患者に比べ反応が強い傾向にあり、平均発赤径は27.3mmと大きく、一般透析患者の平均発赤径10.7mm<sup>2)</sup>と比べ2倍以上大きかつた。ツ反応施行例のうち陰性例は粟粒結核が疑われ死亡した1例のみであった。赤沈は著明に亢進することが多く、1時間値100mm以上の亢進は7例にみられた。CRPの陽性度に関しては症例によりさまざまであった。末梢血白血球数に関しては4,800/mm<sup>3</sup>~18,800/mm<sup>3</sup>の間であったが、

9,000/mm<sup>3</sup>以上の白血球増多は50%にみられた。

#### 7) 治療と転帰

投与薬剤としては、INH・RFP・EBの3剤併用例が4例と最も多かつた。投与量は上記3剤とも1/3量ないし通常量で全例が改善した。このうち通常量を用いた1例で知覚障害・発疹が出現した。2剤併用のINHとRFPの2例およびINHとEBの1例とも改善を示した。RFP 2/3量使用の1例で肝障害を、EB 1/3量使用の1例で食欲不振を認めた。臨床症状の改善に要する期間はさまざまであつたが、発熱は比較的早く改善する傾向がみられた。しかし症例8, 9, 10のように、診断が遅きに失したため抗結核剤を投与できなかつた例、あるいはINHのみ、しかも不十分な量しか投与できなかつた症例では死の転帰をとつた。また症例1に示されるように副作用のために2カ月間の投薬しかできなかつた例では、再排菌がみられており、やはり抗結核剤を十分な量、十分な期間、多剤併用で投与することの必要性が示唆された。

### 考 案

我々の施設において透析患者結核罹患率は一般住民<sup>3)</sup>に比べ著しく高く、しかも大部分が肺外結核であつた。10例の結核患者のうち、5例には結核既往歴が、更に1例には剖検時肺に陳旧性病巣を認めた。すなわち、結核菌が腎不全に陥る以前にすでに体内に潜在していたと考えられる例が6例あつたことになる。そのうち4例は透析開始直前から開始1年以内に発病している。また、これら6例の既往病巣は肺あるいは胸膜であるのに今回の病巣は4例が肺外のみで他の2例は肺の陳旧性とされていた病巣からの散布による全身粟粒結核であつた。結核が結核菌の吸入により肺の病巣から始まることも考慮すると、これらの例では過去に体内に侵入し、肺あるいは他の諸臓器に散布し、潜在していた結核菌が、腎不全あるいは透析という特殊な状況に陥つて、何らかの機序で当該臓器で再増殖を開始し、発病したことが考えられる。既往のない残り4例のうち2例も純粋肺外結核であり、過去の感染の際の肺外散布による潜在性病巣からの発病と考えられる。透析患者では、再燃あるいは潜在性病巣からの発病が重要な部分を占めていると考えられる。この場合、発病は感染の時期とは関係なく発病の要件が揃つたある特定の時期に集中することも首肯できる。それ以後はこのような発病の可能性を有する患者数が減少するために発病数も減少すると考えると、透析開始直前から開始早期に発病が集中し、その後減少することもありうるわけである。我々の施設において10例中少なくとも8例で既感染発病が考えられた。我々の施設における極めて高い結核罹患率には、新たに感染発病したもの以外に再燃例等の既感染発病の役割の大きいことが明らかとなつ

た。米国において、白人の透析患者が大部分である地方からの報告では結核の発病がない<sup>5)</sup>か非常に少ない<sup>6)</sup>という結果であり、一方、ニューヨークのごとき大都會では非白人が多く、しかも結核の発病率の高いことが報告されている<sup>7,8)</sup>。既感染発病という点に留意すると、結核に関する社会的、文化的、民族的、歴史的背景の影響が累積的に罹患率に及んでくることが考えられ、米国における地方と大都會の差異も理解しうるのである。

我々の10例の結核症の臨床症状をみると、発熱と罹患臓器に特徴的な症状を伴っている例が多く、これらが診断の鍵となつている。検査上一般透析患者に比ベツ反応の強いこと、一般透析患者での赤沈1時間値が平均60mm(未発表データ)であるのに対し、85mm以上の亢進等は診断の助けになると思われる。胸部レ線写真で2例に一過性の胸水貯留所見を認めたが、透析患者では常に水分貯留および心不全傾向にあり、結核の発病に際しては胸水貯留がより出現しやすいと思われる。実際、透析患者結核症報告例に多く胸水貯留が記載されている<sup>7-9)</sup>。一過性の胸水貯留は透析患者結核症の一つの特徴とも考えられる。

我々の施設では10例中3例が死亡しているから、結核致命率は30%となる。そのうち粟粒結核の2例は、我々が初期に経験したもので、肺に散布影を認めず、固有の症状なきため、いずれも診断が遅れ、剖検にてはじめて確定診断された。先にも述べたように抗結核剤が充分量時宜を得て十分な期間投与されれば、透析患者結核症の予後はそれほど不良とは思われない。高罹患率および肺外結核の多発を念頭において透析患者を注意深く観察することが重要と思われる。また症例によつては抗結核剤の診断的投与を躊躇なく行なうことも肝要と考えられる。

本論文の要旨は第55回日本結核病学会総会にて発表した。

### 文 献

- 1) 稲本 元・猪 芳亮: Uremic Toxin の影響—腎不全における免疫不全—, 最新医学, 31: 1730, 1976.
- 2) 稲本 元他: 腎不全における免疫不全—PPDによる遅延型皮膚反応の低下, 臨床免疫, 9: 269, 1977.
- 3) 厚生省公衆衛生局結核成人病課編: 結核の統計(1978), 財団法人結核予防会, 東京, p. 27, 1979.
- 4) 厚生省公衆衛生局結核成人病課編: 結核の統計(1976), 財団法人結核予防会, 東京, p. 28, 1977.
- 5) Freeman, R.M. et al.: Absence of tuberculosis in dialysis patients, JAMA, 234: 1356, 1975.
- 6) Keane, W.F. et al.: Incidence and type of infections occurring in 445 chronic hemodialysis patients, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 23: 41, 1977.

- 7) Lundin, A.P. et al.: Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis, *Am. J. Med.*, 67: 597, 1979.
- 8) Andrew, O. T. et al.: Tuberculosis in dialyzed patients, *JAMA*, 229: 798, 1974.
- 9) 上村 旭他: 血液透析患者の結核症, 腎と透析, 3: 737, 1977.