

原 著

透析患者の結核症

第4報 肺結核発病の特性

稲 本 元

慶応義塾大学医学部内科

受付 昭和 56 年 11 月 21 日

TUBERCULOSIS IN DIALYSIS PATIENTS

4. Characteristics of the Development of Pulmonary Tuberculosis

Hajime INAMOTO*

(Received for publication November 21, 1981)

Dialysis patients are known to be immunodeficient. In attempting to clarify the characteristics of development of pulmonary tuberculosis in the dialysis patients, an epidemiological study was done.

The subjects were 7274 dialysis patients in 161 institutions including 150 patients with tuberculosis. Tuberculous lesions were documented in 137 patients. Among them 59 males and 26 females suffered from pulmonary tuberculosis; 45 males and 13 females had solely pulmonary tuberculous lesions, and 14 males and 13 females with pulmonary tuberculosis were accompanied with extrapulmonary tuberculous lesions.

As to the causative diseases for renal failure, the frequencies of kidney tuberculosis, chronic pyelonephritis and polycystic kidney were higher among the patients with pulmonary tuberculosis accompanying extrapulmonary lesions than those among the patients with solely pulmonary lesions and those among all other dialysis patients.

The age-specific incidencies of pulmonary tuberculosis showed 2 peaks, one in the tens and another in the sixties of age. The age-specific incidence of pulmonary tuberculosis accompanying extrapulmonary lesions showed one peak in the forties. The pattern of the incidence was quite different from each other.

An increase of the incidence of pulmonary tuberculosis was observed 12 months before the initiation of dialysis therapy. The frequency became higher along with deterioration of kidney function of the patients. The frequency reached the highest during the initial 3 months of dialysis therapy, then it came down along with the duration of dialysis therapy, although it remained higher than that of the general population.

Past history of tuberculosis was seen in 64% of tuberculosis patients developed during dialysis in whom past history was documented.

Thus, the present study demonstrated a characteristic feature on the development of pulmonary tuberculosis in dialysis patients.

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

緒 言

細胞性免疫不全の顕著な透析患者¹⁾²⁾³⁾では結核に対し易感染性、脆弱抵抗性である⁴⁾。かような患者においては肺結核も多発することを認めた。そこで透析患者における肺結核発病の様相を明らかにするため疫学的調査を行なった。

対象および方法

1977年秋の時点で、人工透析研究会に登録されていた全国の400施設を対象としアンケートによる調査を行なった。1978年春までに190施設より解答があり、そのうち161通が調査目的に適っていた。仔細は第1報に記した。

調査内容は1977年8月末日までに治療したことのある全慢性透析患者数、全結核透析患者数、肺結核透析患者数、そのうち肺のみに病巣が限られる患者数、肺外病巣を伴う患者数、各肺結核患者に対しては、性別、発病年齢、発病年月日、透析療法開始年月日、腎不全の原因、既往歴である。

透析患者における肺結核の年齢別罹患率の算出にあたっては、全国統計による透析患者数の年齢構成⁵⁾を本研究の対象透析患者群に適用し算出した。

統計値の有意差判定には χ^2 検定を用いた。

結 果

1977年8月31日までに全国161施設で治療されたことのある慢性透析患者は男子4,722人、女子2,552人、計7,274人であった。個人データが得られた結核透析患者は男子92人、女子58人であった。結核透析患者のうち病巣が明らかなのは男子84人、女子53人であった。これ

らのうち肺結核透析患者は男子59人、女子26人、計85人であった。肺結核透析患者のうち病巣が肺のみに限局したものは男子45人、女子13人、計58人であった。また肺結核透析患者で肺外病巣を合併したものは男子14人、女子13人、計27人であった。

1) 肺結核透析患者における腎不全の原因

肺結核透析患者85人中腎不全の原因が明らかであったもの82人に86の原因が認められた(表1)。対照として全透析患者における腎不全の原因を示した。

全透析患者の原因の頻度に最もよく似たパターンを示したのは、肺のみに結核病巣が限局した群であった。慢性腎炎の頻度は肺外病巣を伴うもので少なく(全透析患者に対して $p<0.01$ 、肺のみに病巣が限られる患者に対して $p<0.05$)、腎結核(全透析患者に対して $p<0.001$ 、肺のみの群に対して $p<0.005$)、慢性腎盂腎炎(N.S.)、嚢胞腎(全透析患者に対して $p<0.005$ 、肺のみの群に対して $p<0.05$)は、肺外病巣を合併する群で高かった。糖尿病性腎症は肺のみの群で多く(N.S.)、肺外病巣を合併するものでは全透析患者に比べても少なかった(N.S.)。

2) 肺結核の年齢別罹患率

肺結核透析患者は10歳刻みに分け、一方、母集団の透析患者群7,274人に全国統計による透析患者の年齢構成⁵⁾を適用し、10歳刻みの年齢別透析患者数を求め、前者を対応する年齢区分の後者で除し、さらに10万人あたりに換算し、年齢別罹患率を求めた(図1)。全肺結核の罹患率は10歳代と60歳代にピークを有し、その間の20歳代と30歳代に谷があり、かつ0歳代と70歳代以上は低くなるという2峰性のパターンを示した。肺結核のうち肺のみに病巣が限局する群は、全肺結核と似たパターンを示したが、2つのピークに挟まれる谷が深く、かつ10

表1 肺結核透析患者* および全透析患者における腎不全の原因

	全肺結核 (%)	病巣が肺に限られるもの (%)	肺外病巣を合併するもの (%)	全透析患者 (%)
慢性腎炎	70	77††	54***	75.8
腎結核	11§	3.6†	27*	1.6
慢性腎盂腎炎	4.9	3.6	7.7	3.6
糖尿病性腎症	3.7	5.4	0	3.2
嚢胞腎	3.7	0†	12**	2.1
その他	12	18	0	14.7

* 腎不全の原因が明らかで、かつ肺に結核病巣の記載があつた82例における86原因について記した。

§ 対応する全透析患者との間に $p<0.001$ で有意差あり。

† 対応する肺外病巣を合併するものとの間に $p<0.005$ で有意差あり。

†† 対応する肺外病巣を合併するものとの間に $p<0.05$ で有意差あり。

* 対応する全透析患者との間に $p<0.001$ で有意差あり。

** 対応する全透析患者との間に $p<0.005$ で有意差あり。

*** 対応する全透析患者との間に $p<0.01$ で有意差あり。

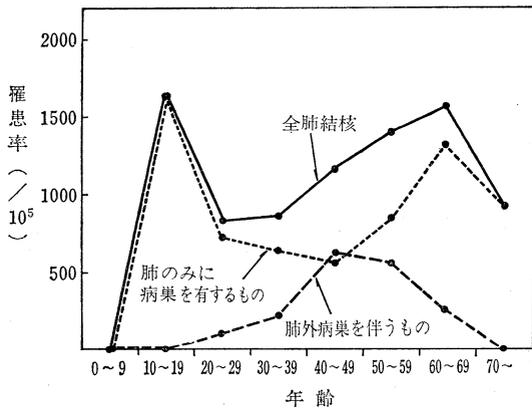


図1 肺結核の年齢別罹患率

歳代以降40歳代の最低部に到るまで連続して下降するというパターンであった。肺外の病巣を合併する群の年齢別罹患率パターンは、前2者と著しく異なっていた。この群は40歳代から50歳代にかかるピークを1つ有し、それより若年および高齢側でいずれも罹患率が漸減するというパターンであった。また罹患者は20歳代から60歳代までに集中し、それより若年および高齢における罹患はみられなかった。

3) 肺結核の発病頻度と透析期間

腎不全の進行度および透析療法の導入と、肺結核の発病の関係を明らかにするため、透析開始時を基準とし、その前後の期間を11に区切り、その間の発病数を1カ月あたりに換算して表した(図2)。全肺結核の発病頻度は透析開始前7~12カ月ころより増加しはじめ、透析開始前の3カ月間で急増し、透析開始直後の3カ月間に驚くほど増加した。その後も頻度は極めて高いが漸減し、透

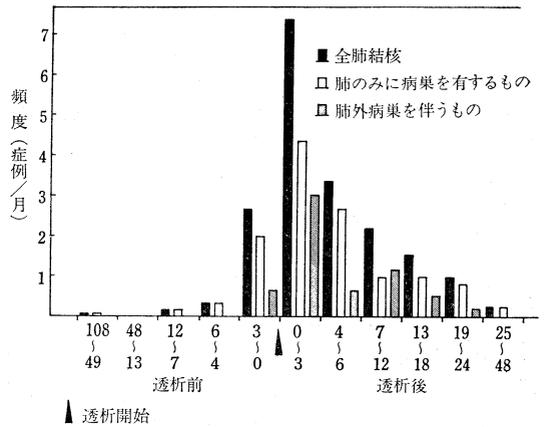


図2 肺結核の発病頻度と透析期間

析開始後3~4年間の発病頻度は、透析開始直後の極大値に比べ、およそ1/27に低下していた。それでもこの期間の罹患率は透析開始前7~12カ月の罹患率よりはなお高い値であった。

肺のみに病巣が局限するものの発病頻度パターンは全肺結核のものと類似していた。

肺外の病巣を伴うものは透析開始前3カ月以内のところで初めて発病がみられ、透析開始後の3カ月間に著しく多くなり、引き続き期間の開始後4~6カ月でも絶対的頻度は高いが、前の期間に比べ1/4.5と減少していた。その後は全肺結核とはほぼ同じパターンであった。

4) 肺結核透析患者の既往結核

表2に肺結核透析患者の既往の有無を示した。肺結核透析患者85人のうち36人に既往があり、20人になく、29人については不明あるいは記載されていなかった。既往

表2 肺結核透析患者における既往結核の有無

既往	全肺結核	肺のみに病巣が限られるもの	肺外病巣を伴うもの
有	36	20	16
無	20	15	5
不明・記載なし	29	23	6
既往有の割合(%)	64	57	76

表3 透析患者結核症における今回の病巣と既往病巣

今回の病巣	症例数	既往歴数	既往病巣		
			肺のみ	肺+肺外	肺外のみ
病巣が肺に限られるもの	男	17	15	0	2
	女				
肺外病巣を合併するもの	男	10*	5	2	2
	女				

* 病巣部位不明の1既往を含む。

の明らかな患者における有既往率は64%であつた。肺のみに病巣に限られる結核では20人既往があり、15人になく、23人は不明あるいは記載なしであつた。有既往率は57%であつた。肺外の病巣を合併するものでは既往を有するもの16人、なきもの5人、不明あるいは記載なし6人で、有既往率は76%と高かつた。

今回肺結核に罹患し、かつ既往を有した患者の既往病巣の分布を表3に示した。36人の患者に41の既往歴があつた。今回肺のみに病巣を有した男女あわせて20人、23既往のうち既往病巣が肺のみであつたものは20既往、肺外病巣を伴つたもの1既往、肺外のみであつたもの2既往であつた。今回肺外結核病巣を伴つた男女あわせて16人、18既往のうち既往病巣が肺のみであつたものは7既往、肺外病巣を伴つたもの7既往、肺外病巣のみのもの3既往であつた。

5) 結核患者との接触の既往

過去に結核患者と接触の機会を有した患者は、全肺結核透析患者85人中肺のみに病巣を有したもののなかに6人、肺外病巣を伴つたもののなかに3人存在した。各群2人ずつは結核の既往を有していたが、前者で4人は結核の既往が不明であり、後者の1人は結核の既往を有していなかつた。

考 案

本研究により、末期腎不全および透析は、肺結核の発病誘因であることが明らかとなつた。発病の頻度は腎不全の進行とともに高くなつたが、透析開始後4か月からは逆に低下していく現象がみられた。その原因としてはいくつかのことが考えられる。まず透析開始後の3か月から6か月は透析導入期であり、尿毒症の指標である尿量の減少、血中尿素窒素、クレアチニンの増加、末梢赤血球数、末梢リンパ球数の減少など多くの指標が著しく変動する時期であり、その後は各指標の変動も少なくなり安定期となる。ツベルクリンに対する反応性も導入期には最も低下し、その後は一部回復し、低下はしているが安定する³⁾。導入期には患者自身も週2～3日、1日4～6時間の通院、透析治療という新しい事態へ適応していかなざるをえない時期で、肉体的、精神的、社会的ストレスが最も強い時期と考えられる。これらの点は腎不全の経過と肺結核発病頻度の関係に合致する事柄と考えられる⁶⁷⁾。つぎに腎不全患者は食事制限を必要とするが、末期腎不全では尿毒症による胃腸障害のため嘔気、食欲不振があり、食餌の充分な摂取がしばしばまたげられる。また透析治療の開始により血液中からアミノ酸、ビタミン等の必須栄養物質が除去されるという不都合が始まる。安定透析期に入つてもこの点の不都合はおさまらない。これらの点は透析患者を栄養失調に傾ける。この要因は透析を続けるかぎり多少の差はあつても持続し

て存在すると考えられる。国民全員が栄養失調に近かつた戦後は発病率が高かつたこと、またやせ型の人で発病が多いことが知られている⁶⁹⁾¹⁰⁾が、同様な原因によるのかも知れない。第3の要因として考えられるのは結核菌を体内に有する患者が何らかの原因で発病してくるが、発病しうる候補者の数が既に発病した人数分だけ減少するため上記のごとく発病頻度が透析期間とともに低下するということである。確かに結核の既往を有した患者が多く、また結核患者と接触した既往がありながら発病には到らなかつた患者もいたことから、結核菌を体内に保有している者は透析患者群のなかにも十分にいたと考えられる。また透析に関連して患者を発病に到らしめる原因と考えられる事柄もある。即ち、透析に際し血液が異物である透析膜と接触することにより補体系が活性化され、その結果好中球は凝集し¹¹⁾¹²⁾、末梢血中に好中球はほとんど見られなくなる¹³⁾。このとき好中球は主として肺に捕獲されており、その際ライソゾーム系の蛋白分解酵素を放出する¹¹⁾¹²⁾。これらの酵素は結核結節中の乾酪物質を融解し、空洞形成に関与することが知られている¹⁴⁾。透析に際し毎回これらライソゾーム系酵素が放出され、古い結核結節が融解され、結核菌が自由の身となり活動できる態勢となる。結核菌にとって好都合なことは透析患者の細胞性を中心とした免疫不全であり¹²⁾³⁾、遅延型過敏反応の低下¹³⁾である。これらの環境が発病を一層容易にさせるものと思われる。かような現象はリンパ節において一般化膿菌による感染により好中球等の炎症性細胞の浸潤があり、後に結核が発病してくるといふ臨床的、経験的事柄とも同質のものと思われる。この第3の点も先の現象を説明する1要因と考えられる。

肺結核患者では10歳代および60歳代に高い罹患率が認められる2峰性のパターンを示したが、これは一般住民における1955年ころの年齢別罹患率と類似したものである。このうち10歳代のピークは肺のみに病巣のある結核患者のみで構成されていたが、これは主として初感染に続く発病によるものと思われ、また生体防御能も若年者では比較的強力なため肺外散布を防ぐのではないかと思われる。肺病巣のみの患者群と肺外病巣を伴う患者群の年齢別罹患率のパターンが著しく異なる原因のうち、上記若年者のピーク以外の点に関しては不明である。

腎結核が腎不全の原病である場合、腎臓に肺外結核病巣が頻繁に存在するのは当然と思われる。慢性腎盂腎炎において器質的に大きな障害もなく腎盂腎炎を慢性化する要因の一つとして、またすべての型の腎盂腎炎で慢性化した結果として生じてくるのは免疫系の疲弊、すなわち免疫不全である。腎盂腎炎患者では癌¹⁵⁾および肺炎¹⁶⁾の発生頻度が高いことが知られている。なお腎結核は考えようによつては結核菌による慢性腎盂腎炎とみなすこともできる。嚢胞腎は遺伝的要因が関与し形態異常を呈

する疾患であり、癌の発生頻度が高いことが知られている¹⁵⁾。これらの疾患では単に腎不全による免疫不全のみならず、それぞれの原疾患に由来する生体防御能の障害が存在することが考えられ、その結果、結核の発病も一段と多くなると推測される。またこれらの原病を有する患者では肺外病巣を伴うことが著しく多いが、結核菌が酸素の少ない肺以外の臓器でも増殖しうるのはそれだけそれ以外の増殖阻害要因が少ないからと考えられ、生体防御能がそれだけ低下していることを意味するものと思われる。逆に糖尿病では肺のみに病巣を有する肺結核が多かったが、この場合は肺における増殖は促進するが、肺外病巣の発生はなお困難なままにしておく要因が働いていると解釈できる。

今回の病巣が肺のみに限られた患者では既往の病巣もほとんどが肺に限られていた。しかしながら、今回肺外病巣を合併したもののなかには、既往で肺のみのものおよび肺外のみのものが半数以上あった。既往に比べ尿毒症に陥つてからは病巣の体内での分布が広がったことを意味するものであろう。

結 語

疫学的調査により末期腎不全および透析は、肺結核の発病誘因であることが明らかとなつた。全発病のうち再発の占める割合はかなりなものと考えられた。年齢別罹患率のパターンは戦後の一般住民のものと類似していた。若年者では肺のみに病巣を有する結核に罹患するものが主であつた。肺外病巣を伴う肺結核の年齢層は、肺のみに病巣が局限するものと著しく異なつていた。また腎不全の原病が腎結核、慢性腎盂腎炎、嚢胞腎の場合肺結核は肺外病巣を伴うものが多かつた。透析患者で肺のみに病巣を有する結核患者の既往結核病巣はほとんどが肺のみであつた。一方、肺外病巣を伴う結核の場合既往病巣は肺のみあるいは肺外のみのものも多く、既往に比べ尿毒症に陥つてからは病巣の体内分布が広がると考えられ

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, 腎不全シリーズ, 小玉, 東京, 6-15, 1981.
- 3) 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.
- 4) 稲本 元他: 慢性腎不全患者の結核症に対する易感染性および脆弱抵抗性に関する疫学的検討, 日内会誌, 70: 834, 1981.
- 5) 小高通夫: わが国の透析療法の現況, 人工透析研究会会誌, 12: 159, 1979.
- 6) 青木正和: 結核症の感染と進展—わが国の最近の様相—, 日本医師会雑誌, 82: 561, 1979.
- 7) 島尾忠男: 結核予防方策の再検討, 結核, 43: 229, 1968.
- 8) 青木正和: 昭和48年結核実態調査成績から, 日本胸部臨床, 34: 239, 1975.
- 9) Edwards, L.B. et al.: Height, weight, tuberculosis infection and tuberculosis disease, Arch Environ Health, 22: 106, 1971.
- 10) Nakamura, K.: Relationship between body build and development of pulmonary tuberculosis, 日本公衛誌, 24: 373, 1977.
- 11) Craddock, P.R. et al.: Complement(C5a)-induced granulocyte aggregation in vitro—a possible mechanism of complement-mediated leukostasis and leukopenia, J Clin Inv, 60: 260, 1977.
- 12) Goldstein, I.M. et al.: Lysosomal enzyme release from human leukocytes: mediation by the alternate pathway of complement activation, J Immunol, 111: 33, 1973.
- 13) 稲本 元: 尿毒症における免疫不全と結核症, 人工透析研究会会誌, 12: 21, 1979.
- 14) 岩崎龍郎監修, 島尾忠男編集: 新結核病学概論, 結核予防会, 東京, p. 96, 1975.
- 15) Kjellstand, C.M.: Are malignancies increased in uremia? Nephron, 23: 159, 1979.
- 16) Montgomerie, J.Z. et al.: Renal failure and infection, Medicine, 47: 1, 1968.