

原 著

透 析 患 者 の 結 核 症

第 6 報 粟粒結核症の特性

稲 本 元

慶應義塾大学医学部内科

受付 昭和 56 年 12 月 9 日

TUBERCULOSIS IN DIALYSIS PATIENTS

6. Characteristics of Miliary Tuberculosis

Hajime INAMOTO*

(Received for publication December 9, 1981)

Dialysis patients showed a high susceptibility to miliary tuberculosis and if once affected, the fatality was high. In order to clarify the characteristics of miliary tuberculosis in dialysis patients, a statistical study was done.

The subjects were 7274 dialysis patients in 161 institutions including 150 cases complicated with tuberculosis. Among them 9 males and 6 females were miliary tuberculosis. They were between 30 to 69 years of age. Seven males and six females died of it.

As to the causative diseases for renal failure, pyelonephritis and polycystic kidney were seen more frequently among the patients with miliary tuberculosis than among all tuberculosis patients receiving dialysis.

The attack rate of miliary tuberculosis showed a rise from 3 months prior to the initiation of dialysis therapy, and it was highest during the initial 3 months of dialysis therapy, then it went down gradually, although it remained much higher during dialysis therapy than that of the general population.

Lung was involved most frequently, next liver and spleen, then followed by bone-joint, lymphnode, kidney and urinary tract, pancreas, pleura, gut, bone marrow, peritoneum, trachea, adrenal, meninges and pericardium. Almost all organs except muscle, brain and thyroid were involved.

Fever was the most common one among the symptoms and signs which lead to the diagnosis, then followed by anorexia, weakness, fatigue, weightloss, cough, abdominal pain, etc.. Chest X-ray was useful for diagnosis in 6 cases among 11 patients. Tubercle bacilli were detected in 3 cases. Autopsy was performed in 11 cases. Among them 7 cases were proved to be miliary tuberculosis at autopsy.

Seven patients had 8 episodes of tuberculosis in total. They occurred 22.1 years ago in average.

The present study demonstrated the characteristics of miliary tuberculosis among dialysis patients.

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

緒 言

粟粒結核は特殊な条件下で発病することが多いと考えられている。すなわち悪性腫瘍、肝硬変、血液疾患、膠原病、脳卒中、流産、ステロイド、あるいは免疫抑制剤の使用などの場合^{1)~4)}である。免疫能の低下が知られている透析患者^{5)~7)}では、一般住民に比べ罹患率613倍、死亡率が1,778倍と極めて高い⁸⁾ことを明らかにしてきた。かように透析は粟粒結核発病の誘因と考えられる。そこで透析患者における粟粒結核の様相を明らかにするため疫学的検討を行なった。

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、そのうち全結核患者数、全結核死亡者数、粟粒結核患者数、粟粒結核死亡者数、各患者に關しては、生年月日、性、結核の病巣、症状、検査所見、腎不全の原病、透析療法開始の日、結核発病の日、抗結核薬による治療、転帰、結核の既往歴である。

一般透析患者に関する対照には本邦の全国統計を用いた⁹⁾¹⁰⁾。

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施設で治療された慢性透析患者は男子4,722人、女子2,552人であつた。このうち個人データが得られた結核患者は男子92人、女子58人であり、男子16人、女子10人が結核で死亡していた。粟粒結核患者は男子9人、女子6人、計15人であり、男子7人、女子6人、計13人が粟粒結核で死亡していた。そのうち男子7人、女子4人、計11人には剖検が施行されていた。

1) 年齢分布

粟粒結核透析患者15人、全結核透析患者150人、ならびに一般透析患者の年齢分布¹⁰⁾を表1に示した。粟粒結核患者の年齢分布は全結核患者および一般透析患者群と異なり、30歳代から60歳代に限局しており、40歳代が最も多く、次いで50歳代であつた。この兩階級では粟粒結核群、全結核群、一般透析患者群の順で分布の割合が多かつた。

2) 腎不全の原病

3群における腎不全の原病を表2に示した。粟粒結核患者15人に16の原病が、全結核患者では146人に150の原病が記載されていた。粟粒結核患者群では一般透析患

表1 透析患者における粟粒結核および全結核ならびに一般透析患者の年齢分布

年 齢	透 析 患 者 粟 粒 結 核 (%)	透 析 患 者 全 結 核 (%)	一般透析患者 (%)
0~9	0	0	0.2
10~19	0	1.3	1.7
20~29	0	9.3	14.9
30~39	20.0	17.3	25.5
40~49	40.0	26.0	24.7
50~59	33.3	30.0	19.5
60~69	6.7	14.0	10.5
70~	0	2.0	3.0

透析患者粟粒結核15症例、透析患者全結核150症例、一般透析患者16,179症例¹⁰⁾。

表2 透析患者粟粒結核および全結核ならびに一般透析患者における腎不全の原病

	透 析 患 者 粟 粒 結 核 (%)	透 析 患 者 全 結 核 (%)	一 般 透 析 患 者 (%)
慢 性 腎 炎	47 ^{††}	66 ^{††}	76
慢性腎盂腎炎	20 ^{**†}	5	4
囊 胞 腎	20 ^{**}	3	2
腎 結 核	13 [†]	16 [†]	2
紫 斑 病	7 ^{**†}	0.7	<0.5
そ の 他	0	12	16

* 透析患者全結核との間に $p < 0.005$ で有意差あり

** 透析患者全結核との間に $p < 0.05$ で有意差あり

† 一般透析患者との間に $p < 0.001$ で有意差あり

†† 一般透析患者との間に $p < 0.01$ で有意差あり

透析患者粟粒結核15症例の16原病、透析患者全結核146症例の150原病、一般透析患者11,067症例⁹⁾。

者群に比べ腎不全の原病が慢性腎炎である頻度が少なく($p < 0.01$)、慢性腎盂腎炎($p < 0.001$)、囊胞腎($p < 0.001$)、腎結核($p < 0.001$)、紫斑病($p < 0.001$)の割合が多かつた。また全結核透析患者群と比較しても慢性腎盂腎炎($p < 0.05$)、囊胞腎($p < 0.005$)および紫斑病($p < 0.05$)の頻度は粟粒結核群で多かつた。全結核患者群は一般透析患者群と比較すると慢性腎炎の頻度は少な($p < 0.01$)腎結核の頻度は多かつた($p < 0.001$)。

3) 粟粒結核の発病と透析期間

腎不全の進行度および透析療法の導入と粟粒結核発病の関係を明らかにするため透析療法開始時を基準とし、その前後の期間を8つに区切りその間の発病数および1年あたりの換算値を表3に示した。粟粒結核の発病は透析開始前3カ月よりみられ、かつ著しく頻度が高い。頻度の極大は透析開始後3カ月以内にみられ、以後高頻度は持続するも漸減した。3年目以後の頻度は極大値の1/12以下であつた。

4) 粟粒結核の病巣

表3 透析患者粟粒結核の発病時期とその頻度

発病時期	症例数 (人)	年換算頻度 (人/年)
透析開始前		
～4月	0	0
3～0月	2	8
透析開始後		
0～3月	3	12
4～6月	2	8
7～12月	3	6
13～24月	2	2
25～36月	1	1
37～月	1	<1

対象は発病時期の記載されている14例。

表4 透析患者における臓器別粟粒結核侵襲頻度

被侵襲臓器	被侵襲頻度 (%)
肺	87
肝臓	67
脾臓	40
骨・関節	33
リンパ節	33
腎・尿路	33
脾臓	27
胸膜	27
腸	20
骨髓	20
腹膜	13
気管	13
副腎	13
髄膜	7
心外膜	7

15症例における66臓器。

粟粒結核患者15人の66臓器が結核に侵襲されていた。その仔細を表4に示した。最も頻繁に侵襲されたのは肺で15人中13人、87%に及んだ。次いで肝臓の67%、以下脾臓40%、骨・関節、リンパ節、腎・尿路各33%、脾臓、胸膜各27%、腸、骨髓各20%、腹膜、気管、副腎各13%、髄膜、心外膜各7%と筋肉および脳実質等を除き全身ほぼすべての臓器が侵襲されていた。

5) 発見の動機となつた症状および徴候

発見の動機となつた症状および徴候を表5に示した。最も頻度の多かつたのは発熱で殊に一般抗生物質の無効な発熱が15例中8例に、単なる発熱が1例、以下食欲不振5例、衰弱5例、倦怠感4例、体重減少、咳嗽、腹痛各2例で、喀痰、盗汗、胸痛、膿尿、リンパ節腫脹は各1例であつた。全体に局所症状は少なく不定の症状が多かつた。

6) 胸部レ線所見

表5 透析患者粟粒結核において発見の動機となつた症状および徴候

症状および徴候	症例数 (人)
一般抗生物質の無効な発熱	8
発熱	1
食欲不振	5
衰弱	5
倦怠感	4
体重減少	2
咳嗽	2
腹痛	2
喀痰	1
盗汗	1
胸痛	1
膿尿	1
リンパ節腫脹	1

対象は症状および徴候の記載されている14例。

表6 透析患者粟粒結核における胸部レ線写真

レ線写真撮影

有 11

- (1) E₃
- (2) E
- (3) E + 肺水腫像
- (4) F₂, K_{b1}, P_{lv}, P_{ls}, P_{lc}
- (5) T₁
- (6) D, P_{lc} (一過性)
- (7) P_{lc} (一過性)
- (8) D₁
- (9) D
- (10) 不明
- (11) 不明

無 2

不明 2

胸部レ線写真を撮影したものが11例、しなかつたもの2例、有無不明のもの2例であつた(表6)。発見の動機となつたと記載されていたものは11例中6例であり、播種型が3例うち1例は肺水腫像を合併、重症混合型+胸水貯留1例、結核腫1例、所見不明1例であつた。なお3例には硬化型像がみられた。レ線写真が発見の動機とはならなかつた2例にみられたものは一過性の胸水貯留であつた。

7) 発見の動機となつた検査所見

発見の動機となつた検査所見を表7に示した。排菌を認めたものは3例、認めなかつたもの8例、不明4例であつた。ただし1例は死後に判明した培養結果のうち1回のみ陽性であつた。生検を施行したものはなかつた。ツ反応は強陽性1例、陽性1例、陰性2例で、不明ある

表 7 透析患者の粟粒結核において発見の動機となつた検査所見

1. 排 菌	有 3*, 無 8, 不明 4
2. 生 検	有 0, 無 11, 不明 4
3. ツベルクリン反応	強陽性 1, 陽性 1, 陰性 2, 不明 11
4. 血 沈	亢進 3, 亢進せず 12
5. 剖 検	有 11, 無 2, 生存 2

* 3 例中 1 例は死後培養結果が判明した。

表 8 粟粒結核透析患者における結核の既往

結核の既往	
有 7	
(1) 肺	25年前
(2) 肺, 胸膜	34年前
(3) a 肺, 骨	25年前
b 肺, 骨, 腎臓	23年前
(4) リンパ節	16年前
(5) 肺	30年前
(6) 胸膜	2 年前
(7) 不明	
無 3	
不明 5	

既往から現病まで平均22.1年。

表 9 透析患者粟粒結核における治療と転帰

薬 剤	投与量*	投与期間 (日)	症例 数	転帰
RFP+SM	1/2	200	1	改善
RFP	2/3	50	1	改善
INH+RFP+PAS (SM)	1 (1/2)	68	1	死亡
INH+RFP+SM	1/2	25	1	死亡
RFP+KM	1/2+1/3	97	1	死亡
INH	1	2	1	死亡
KM, SM	1	18	1	死亡
SM	1/2	—	1	死亡
な し	—	—	7	死亡

* 通常量に対して。

いは記載なしが11例であつた。血沈の亢進は3例にみられ、亢進しなかつたとするものは12例であつた。剖検は死亡した13例中11例に施行されており、剖検にて初めて診断されたものは7例であつた。

8) 粟粒結核透析患者における結核の既往

粟粒結核透析患者のうち7人が計8回結核の既往を有しており、既往を有さないもの3人、不明あるいは記載なしのもの5人であつた(表8)。すなわち既往の有無が明らかなものの70%が既往を有していた。有既往患者6人の7既往に11臓器が侵襲されていた。既往病巣としては肺が最も多く5例に、胸膜2例、骨が2例、リンパ節1

例、腎臓1例であつた。既往の時期が明らかな6例、7既往に関して既往から今回の発病までの期間はおのおの34年、30年、25年、25年、23年、16年、2年で平均22.1年であつた。

過去における結核患者との接触の機会是有りとしたもの0、無しとしたもの1例、不明8例、記載なし6例であつた。

9) 抗結核薬による治療と転帰

15例の粟粒結核透析患者のうち8人に抗結核薬による治療が行なわれ、7名には行なわれなかつた。治療された8名のうち2名が改善、6名が死亡していた(表9)。最も多く用いられたのは RFP, SM で5例に、次いで INH が3例に、KM は2例に PAS が1例に用いられていた。投与量は常用量の1/2相当を用いたのが最も多く5例、常用量そのまま3例、1/3相当および2/3相当各1例であつた。治癒した2名には RFP+SM, 1/2相当量および RFP 2/3相当量が投与されていた。投与期間はアンケート調査時点で前者は200日で投与中、後者は50日で既に投与は終了していた。死亡したものの投与日数は2日から97日、平均42日に及んでいた。

考 案

発病時期から考え透析ならびに末期腎不全は粟粒結核の誘因であることが明らかとなつた。また平均22.1年前、非腎不全期と考えられる既往の結核には粟粒結核がみられず、この点からも粟粒結核は上記のごとき特定の状態と関連して発病することが裏付けされた。

透析開始からの期間により、その誘因としての影響力が著しく異なつてみえた。その原因は不明であるが以下の諸点も考えられる。第1に透析導入期には腎不全がなお進み、尿量が減少する。すなわち透析治療がなければ死に到る時期で、肉体的には変化の著しい不安定な時期であり、ツ反応は最も低下する時期である⁹⁾。しかも新たな厳しい社会環境に適応していかざるを得ないときであり、精神的、社会的ストレスも強い時期である。これらが発病をより容易にすることが考えられる¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。第2には透析患者に特有の栄養不良の影響¹¹⁾¹⁴⁾が考えられる。第3に結核の既往を有するものが一般住民の20%²⁾に比べ著しく多く、再発が多いと思われる。体内に結核菌を有し再発の可能性を秘めた患者数は実際の再発に伴つて母集団から減つていくが、この点も一因と考えられる。

腎不全の原病が腎盂腎炎、嚢胞腎の場合は粟粒結核の頻度が高かつた。腎盂腎炎患者では癌¹⁵⁾および肺炎¹⁶⁾、嚢胞腎では癌の発生頻度が高い¹⁵⁾ことが知られているが、これらが原病である腎不全では、原病による影響も加わるのであろう。

透析患者の粟粒結核は致命率87%と予後が極めて不良

で⁸⁾、死亡例の罹病期間は平均24日⁹⁾と極めて短いため、経過が長く、確定診断まで平均47日⁴⁾という一般住民に比べ十分な検査が行なわれていない。一般住民で乗松⁴⁾は97%に、青柳¹⁾は入院時69%、後に79%に胸部レ線写真上粟粒陰影を認め、勝呂²⁾は73%が診断されたとするのに比べ透析患者では40%で、有所見が少ない。ところが胸部に病巣を有したものは87%も存在した。乗松⁴⁾は一般住民において繰り返しレ線撮影が行なわれた22例中13例が臨床症状発現後1ヵ月以上経過して初めて粒状影が出たとしている。ところが透析患者ではそれ以前に死亡するものが多い⁸⁾。また透析患者では常に過剰の水分が身体に貯留するため微細病変が捕えにくいなどが原因として考えられる。発病時結核菌陽性は一般住民で68.5%もある⁴⁾のに比べ透析患者では陽性者が少なかった。

症状に関して一般住民では咳が64.8%に痰が37.9%、呼吸困難21.3%、髄膜刺激症状18.5%、その他関節痛、リンパ節腫脹など局所症状が多く出現する⁴⁾のに透析患者では少なく診断を困難にしている。症状のうち最も多かったのは一般住民⁴⁾と同様発熱であつた。透析患者では経過が速いので、不明の発熱が続く場合は抗結核剤の診断的投与も考慮すべきであろう。なお剖検により初めて粟粒結核と診断されるものは、一般住民で13%²⁾あるいは30%¹⁾であるのに比べ透析患者では47%と多かった。一般透析患者の死因のうち、衰弱および原因不明とするものは18.3%も存在する¹⁷⁾が、死亡者全員に剖検が行なわれれば粟粒結核患者はさらに増え、また同時に不定の症状のみの粟粒結核がさらに多くなると推測される。

被侵襲臓器は肺、肝臓、脾臓が多く、一般住民²⁾と同様の傾向であつたが、各臓器の被侵襲頻度は一般住民²⁾に比べ高かつた。一般住民の場合、基礎疾患のない粟粒結核が多い¹¹⁻¹⁴⁾ことも関連すると思われる。なお髄膜は例外で逆に一般住民³⁴⁾に比べ少なかった。一般住民では20歳以下³⁾あるいは小児¹⁸⁾で髄膜の罹患が多く、一方、粟粒結核透析患者は30歳以上であつたことが両群の差となつたと思われる。一般に脾、甲状腺、心筋、骨格筋の病変形成はまれ¹⁹⁾とされているが、脾には比較的高頻度にみられた。後3者と脳実質には透析患者群でもやはりみられなかつた。

透析患者では薬物の排泄が一般に遅く、常用量以下が用いられている。改善した2例は常用量の1/2と2/3量であつた。現在、診断がついたときは既に手遅れという場合が多く、治療効果の検討は今後の課題である。

結 語

透析患者粟粒結核症の様相につき検討した。好発年齢は30歳代から60歳代であり、腎盂腎炎および嚢胞腎が腎

不全の原病であるものが比較的に多かつた。発病は透析開始3ヵ月前からみられ、透析開始後3ヵ月以内が最も多かつた。病巣は肺に最も多く、次いで肝、脾、骨・関節等はほぼすべての臓器に分布していた。症状としては発熱が最も多く、以下食欲不振、衰弱等不定の症状が多く、局所症状は少なかった。胸部レ線写真が発見の動機となつたものは40%、菌を検出したもの20%であり、剖検は死亡者の85%に施行されており、剖検で初めて診断されたものは死亡者の54%であつた。結核の既往を有したものは70%であつた。

文 献

- 1) 青柳昭雄: 最近の粟粒結核症, 発病要因に関する臨床的検討, 結核, 48: 375, 1973.
- 2) 勝呂 長: 最近における成人粟粒結核症の臨床疫学, 結核, 48: 369, 1973.
- 3) 住吉昭信: 生理学的にみた最近の粟粒結核症, 結核, 48: 372, 1973.
- 4) 乗松克政: 最近の粟粒結核症, 診断および予後を中心として, 結核, 48: 377, 1973.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 稲本 元: 透析患者の結核症第5報粟粒結核の疫学, 結核, 57: 579, 1982.
- 9) 小高通夫: わが国の透析療法の現況, 人工透析研究会会誌, 11: 155, 1978.
- 10) 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.
- 11) 三上理一郎他: 結核発病の要因—奈良県新登録結核患者調査から, 結核, 56: 547, 1981.
- 12) 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.
- 13) 島尾忠男: 結核予防方策の再検討, 結核, 43: 229, 1968.
- 14) 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.
- 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.
- 17) 稲本 元・稲本伸子: 透析患者における感染症および悪性腫瘍の高い死亡率, 医学のあゆみ, 119: 151, 1981.
- 18) 山登淳伍: 小児における粟粒結核症の最近の変遷, 結核, 48: 366, 1973.
- 19) 岩井和郎: 結核の感染と進展. 新結核病学概論 (岩崎龍郎監修, 島尾忠男編集), 4版: 96, 財団法人結核予防会, 東京, 1979.