

原 著

肺 結 核 と 糖 尿 病

—血中インスリン反応を中心として—

松 田 正 尚・沢 田 八 郎・菊 池 由 夫

栗 原 正 幸・井 上 博 史・田 中 ア ツ

桜 井 国 明・江 橋 良 子・桎 谷 覚

財団法人 愛世会 愛誠病院

受付 昭和 57 年 7 月 6 日

PULMONARY TUBERCULOSIS AND DIABETES MELLITUS

—With special reference to insulin response in plasma—

Masanao MATSUDA*, Hachiro SAWADA, Yoshio KIKUCHI, Masayuki KURIHARA,

Hirohumi INOUE, Atsu TANAKA, Kuniaki SAKURAI,

Ryoko EHASHI and Satoru MASAYA

(Received for publication July 6, 1982)

We conducted a study on the possible mutual relationship between pulmonary tuberculosis and diabetes. Out of 479 patients with pulmonary tuberculosis (male 351, female 128) who were admitted to Aisei Hospital between January, 1978 and December, 1981, 27 cases were associated with diabetes (5.6%). We investigated these 27 cases and obtained the following results:

1) The onset of tuberculosis preceded the onset of diabetes in 13 patients (48.2%), the onset of diabetes preceded that of tuberculosis in 12 patients (44.4%) and the onset occurred almost simultaneously in 2 patients (7.4%).

2) Parallel improvement for both diseases was observed in 9 out of 27 patients (33.3%), and following therapy, the blood sugar curves (GTT) in these patients approached normal patterns whereas insulin in plasma (IRI) exhibited abnormally low levels with a small variation.

We also measured the insulinogenic index (Δ IRI/ Δ BS). In the healthy group ($n=50$), the mean was 0.797 ± 0.053 ; in the non-diabetic tuberculosis group ($n=20$), this mean was 0.444 ± 0.055 ; and in the group with tuberculosis associated with diabetes ($n=27$), this mean was 0.204 ± 0.042 . Difference in the insulinogenic index among these 3 groups was statistically significant (t-test, $p < 0.001$). Based on the above results, we concluded that pulmonary tuberculosis may be a factor that influences glucose metabolism.

はじめに

肺結核 (以下 TB) は激減し、さらに、RFP, EB の初化療導入以後の症状改善には、目をみはるものがある。

しかしながら、TB に糖尿病 (以下 DM) が合併するとき、今なお治療に難渋することがしばしばある。

TB と DM の相関については、古く 11 世紀、Avicenna (980-1027) の記載¹⁾が先駆をなして、数多くの報

* From the Aisei Hospital, Kaga 1-3-1, Itabashiku, Tokyo Japan.

告が出された²⁾⁻¹⁶⁾。

ところが、DM に関しては、その発症因子が多彩で不均一性のゆえに、一つの疾患単位と考えるよりは、むしろ症候群とみなすべきであるというのが今日の趨勢である。しかし、成因や病態が異なろうとも、インスリンの分泌不全が DM の基本的異常であることに異論はない¹⁷⁾。この視座に立つて血中インスリン反応の動態に焦点をあて、両疾患の関連を追究し、要旨を第57回日本結核病学会総会に発表した¹⁸⁾が、ここに、その全貌を報告する。

研究対象ならびに方法

昭和53年1月より昭和56年10月までの間、愛誠病院に入院した TB 患者 479 名を調査対象とした。性別は、男子 351 例、女子 128 例。年齢別では、20～29歳 79 例、30～39歳 72 例、40～49歳 83 例、50～59歳 95 例、60～69歳 84 例、70歳以上 66 例で、50代が最も多い。このうち、DM を合併したものが 27 例あつた。

TB の病型判定は学会分類により、病症の推移は X 線像、血沈、検痰成績で判断した。DM の診断は日本糖尿病学会の勧告に従い、ブドウ糖 50 g 経口負荷後 2 時間値まで 4 回測定(ブドウ糖酸化酵素法)。同時に血中インスリン (IRI) を RIA=抗体法で測定した。

なお TB・DM 合併 27 例の対照として、糖忍耐力低下を招く疾患を除外した健常者 50 名と TB 単独のもの 20 名をえらんだ。

研究結果ならびに考察

TB と DM の間に密接な関係のあることは、既に 11 世紀の昔、Avicenna¹⁾ が記載しており、インスリン発見前のヨーロッパでは、DM 患者の屍体解剖で約 50% に TB が見出だされている²⁾。わが国でも、熊谷³⁾ は DM と TB の対蹠的關係に言及し、高脂肪食は TB の発生遂展に阻止的にはたらくが、他方、DM 発症の誘因ともなりうるとのべている。K. Müller-Wieland⁴⁾ は、発生機序を図式化し、糖代謝障害は、ブドウ糖からのエネルギー産生障害と蛋白合成の低下から抗体生成の不足、食細胞の活性低下を招き結核菌の増殖をひき起こすという免疫サイドを強調した。

北本⁵⁾ は、DM では広範な代謝障害、内分泌機構のアンバランスが起こり細菌に対する抵抗力が減退していると説いている。

また、中村、赤坂⁶⁾ は、結核感染動物で P³²、I¹³¹ を用いて、脾ラ氏島、甲状腺、副腎皮質の動態を調べ、肥満に因るインスリン分泌不全と脂肪肝による肝機能障害が糖質代謝障害を招き、DM が発症するとのべている。

1) 合併率と発病時期の關係

われわれの成績は、TB 男子 6.8% (24/351)、女子 2.3

% (3/128)、男女計 479 例中 27 例、5.6% の合併率である。年代別では 40 代、50 代、60 代の中高年層が 23 例、85.1% で大半を占める。

長岡⁷⁾ は、国立療養所共同研究班報告で、TB 16,423 名を対象として、DM の罹病率は、男 3.66%、女 2.38%、平均 3.22% と報じている。

両疾患のうち、いずれを母地とするかによつて合併の比率には、かなり格差があり、DM 母地の方が断然凌駕している。すなわち、DM 先行の比率は、Perret⁸⁾ 69.0%、Marton⁹⁾ 3.24%、Scott¹⁰⁾ 66.6%、三上¹¹⁾ 61.6%、北本¹²⁾ 50.0%、小西¹³⁾ 14.0%、熊谷¹⁴⁾ 20.0% と高く、TB 先行は、これに反して、熊谷³⁾ 2.2%、Perret⁸⁾ 16.0%、Scott¹⁰⁾ 10.6%、三上¹¹⁾ 30.0%、北本 28.9%、熊谷¹⁴⁾ 1.0% と低率である。

しかるに、長岡⁷⁾ の共同研究は、TB 先行 71.6%、楠¹⁵⁾ 70.6% の高い比率を挙げている。

われわれの結果は、TB 先行 48.2% (13/27)、DM 先行 44.4% (12/27) でほとんど差はなく、同時発症は 2 例、7.4% であつた。

病型別では、I 型 1、II 型 20、III 型 6 で II 型が過半数を占めた。

2) 病態の相關

治療開始時、空洞を有するもの 21 例、77.7%、喀痰中結核菌陽性者は 12 例、44.4% である。

これを空腹時血糖値 (以下 FBS) を基準とした重症度別にみると、表 1 のごとく、120 mg/dl 以下 8 例中 2 例、200 mg/dl 以下 10 例中 5 例、200 mg/dl 以上 9 例中 5 例に結核菌を検出した。血糖値の高いほど排菌例が多くみられる。

有空洞率は、長岡⁷⁾ 71.3%、三上¹¹⁾ 73.5%、北本¹²⁾ 24.2%。排菌率は、それぞれ、52.4%、76.5%、80.6% でわれわれの 44.4% よりかなり高い。

また柴田¹⁶⁾ は、FBS が 200 mg/dl 以上の群では、空洞の有無にかかわらず他群に比して排菌率の高いことに注目している。

表 1 病 態 の 相 關

X線所見 結核菌	空 洞 型			非 空 洞 型			計
	塗抹培養	培養	塗抹培養	塗抹培養	培養	塗抹培養	
	+	+	-	+	+	-	
空腹時血糖 mg/dl							
< 120 mg	0	1	4	1	0	2	8
120~200 mg	4	0	4	1	0	1	10
> 200 mg	4	1	3	0	0	1	9
計	8	2	11	2	0	4	27

有 空 洞 21例, 77.7%
結核菌陽性 12例, 44.4%

3) 血中インスリン反応の動態

DM の背景には遺伝があり、遺伝的因子が DM の成因において極めて大きな役割をもつことは、広く一般に認められている。にもかかわらず、遺伝的背景、発症の年齢や過程、発症後の代謝異常の程度などに多彩なパターンを呈するため、不均一性疾患と考えられ¹⁸⁾、DM を一つの疾患単位とみるよりは、症候群とみなすべきであるとの見解が支配的である。

1960 年、Yalow & Berson¹⁹⁾²⁰⁾ により血中インスリンの免疫学的測定法が確立されて以来、この混迷のバールにも徐々に、解明の光がさしこんでいる。

現在、DM は、インスリン依存性糖尿病 (IDD) とインスリン非依存性糖尿病 (NIDD) に大別される。IDD は、特定の HLA、とくに D 座、DR 座抗原と有意に相關し、発症には環境因子が重要で、膵島に親和性の強いウイルス感染が引き金となり、次いで自己免疫機序が作動し膵島炎を招き発症すると考えられている¹⁸⁾²²⁾。これに反し NIDD は、HLA と相關はなく、その発症には遺伝が重要で、環境因子として過食と肥満が重視されている¹⁸⁾。われわれの27例は、全例家族歴に糖尿病患者なく、既往に DM 発症を促すウイルス感染もない。また発症は緩徐で、平均年齢 54, 85 歳、肥満度平均値 +1.78%、肝機能正常、内分泌疾患なく、ブドウ糖負荷に対する初期インスリン分泌は、いずれも低値を示した。以上の諸点より推して NIDD と認定した。

a) 対象者の年齢と肥満度

TB・DM 合併群の対照として、肝機能障害、脂質代謝異常など耐糖能低下を招く疾患のないものを選んだ。

表 2: 健常者 (n=50) の平均年齢 50.02 歳、肥満度 +8.24%、TB 単独 (n=20) の平均年齢 43.45 歳、肥満度 +1.80%、TB・DM 合併 (n=27) の平均年齢は 54.85 歳、肥満度 +1.78% で 3 群の年齢は接近しているのに、肥満度は、健常者が他の二者より高いけれど三者とも標準体重の枠内にある。

b) 血糖値 (BS) と血中インスリン (IRI)

BS と IRI は、空腹時、ブドウ糖負荷後、30 分、60 分、120 分の 4 回測定した。

なお、治療前後における比較検討は、開始時、3 カ月後、6 カ月後の 3 回施行した。

図 1 では、横軸に 50 g GTT における各時点の血糖

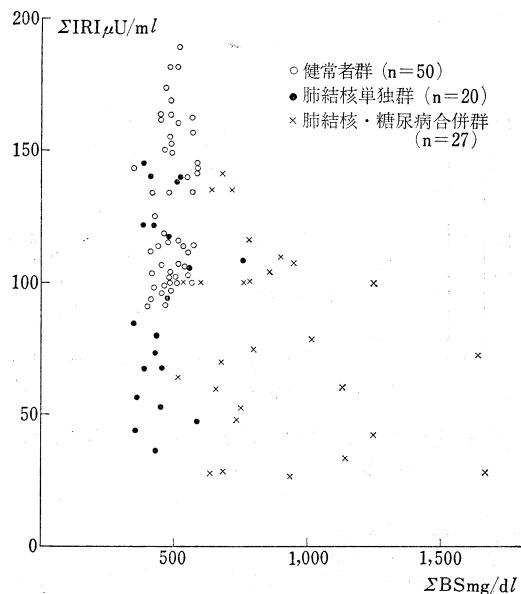


図 1 対象 3 群の 50 g GTT における ΣBS (mg/dl) と ΣIRI ($\mu U/ml$) の関係

値総和 ΣBS (mg/dl)、縦軸には、各時点の血中インスリン総和 ΣIRI ($\mu U/ml$) をプロットした。

健常群は、BS 500 mg/dl, IRI 150 $\mu U/ml$ を中心とする域に蜷集し、TB 単独群はそれぞれ 500 mg/dl, 100 $\mu U/ml$ を中心に分布。

TB・DM 合併群はそれぞれ 1,000~1,500 mg/dl, 50 $\mu U/ml$ を中心とする低反応域に分布している。

図 2 は、3 群の GTT と IRI の各時点平均値をプロットして描いた曲線である。

TB・DM 合併群の GTT (137.9 ± 11.0, 225.9 ± 12.9, 275.3 ± 16.3, 236.1 ± 20.9 mg/dl) は、275.3 mg/dl を頂値とする曲線が高く、健常群 (91.5 ± 1.29, 146.6 ± 2.72, 147.6 ± 3.65, 104.3 ± 3.78 mg/dl) と TB 単独群 (91.1 ± 1.63, 152.8 ± 7.99, 132.2 ± 10.92, 80.9 ± 5.97 mg/dl) は、150 mg 前後を頂値とする低い曲線である。

これに反して、IRI は健常群 (7.9 ± 0.38, 48.8 ± 2.32, 47.7 ± 2.45, 25.6 ± 2.16 $\mu U/ml$) の高い曲線が、TB 単独 (7.3 ± 0.47, 35.4 ± 6.09, 38.7 ± 4.59, 14.0 ± 2.39

表 2 対象者の年齢と肥満度

		年 齢 (歳)			肥 満 度 (%)		
		Max.	Min.	Mean ± S. E.	Max.	Min.	Mean ± S. E.
健 常 群	n=50	68	33	50.02 ± 1.21	+23	-16	+8.24 ± 2.00
肺 結 核 単 独 群	n=20	71	23	43.45 ± 9.72	+16	-22	+1.80 ± 2.37
肺結核糖尿病合併群	n=27	70	37	54.85 ± 10.55	+26	-22	+1.78 ± 2.11

表3 対象3群における Insulinogenic Index
 $\Delta IRI/\Delta BS$ 30分

		Insulinogenic Index		
		Max.	Min.	Mean $\pm$ S. E.
健常者群	n=50	1.42	0.49	0.797 $\pm$ 0.053
肺結核単独群	n=20	0.55	0.32	0.444 $\pm$ 0.055
肺結核糖尿病合併群	n=27	0.46	0.02	0.204 $\pm$ 0.042

t分布を用いた検定: $p < 0.001$ の危険率で3群の間にそれぞれ有意差あり

$\pm 1.14, 36.16 \pm 7.77, 38.63 \pm 6.70, 33.42 \pm 7.86 \mu U/ml$ の数値には大差なく、相似のパターンを示している。

最近にいたるまで、DM は GTT により安易に診断されてきたが、糖忍容力の低下は、DM に特異的なものでなく、特に軽度糖忍容力低下の場合その可能性が高い²¹⁾という見地から血中インスリンの測定が、DM 診断に採り入れられたことの意義は極めて大きい。

また、ブドウ糖負荷後早期における血中インスリンの上昇が低反応を示すことが DM の特色の一つと考えられている²²⁾。この点には、われわれの検索結果もよく符合する。

さらに、治療によって糖忍容力が著明に改善し血糖曲線が全く正常化した場合においても、健常者に比べ低反応を示すという知見^{17) 22) 24)}にも、われわれの成績は一致する。

このことは、GTT と同時に IRI を測定することの決定的重要性を示唆しているものと考えられる。

c) insulinogenic index

ブドウ糖負荷後30分の血中インスリン値の前値よりの上昇量 ΔIRI を、血糖の前値よりの上昇量 ΔBS で割った値が insulinogenic index である。血糖上昇に対比したインスリン分泌量を知る指数で^{25) 26)}、DM の診断上重要な指針である。

井村^{25) 26)}は、この index の正常人平均値を1.45、軽度耐糖能低下者 0.43、中等症 DM 0.22、重症 DM 0.02 と報告しているが、正常人の数値は、われわれの 0.797 よりかなり高い。

表3に3群の平均値を示した。健常者群 (n=50) 0.797、TB 単独群 (n=20) 0.444、TB・DM 合併群 (n=27) 0.204 であり、t分布を用い検定すると $p < 0.001$ の危険率で3群の間に、それぞれ有意差を認めた。

この知見に加えて、27例の肥満度平均値は正常域にあり、肝機能検査でも GOT、GPT の軽度上昇2例を認めたに過ぎない点から推して、慢性感染症肺結核は、糖質代謝に影響を及ぼしうる一つの因子と考えられる。

d) 肺結核合併糖尿病の治療

TB と DM が合併した場合、両者の治療は対蹠的になるが、従来は、DM の方にかなり大きな比重がおかれ

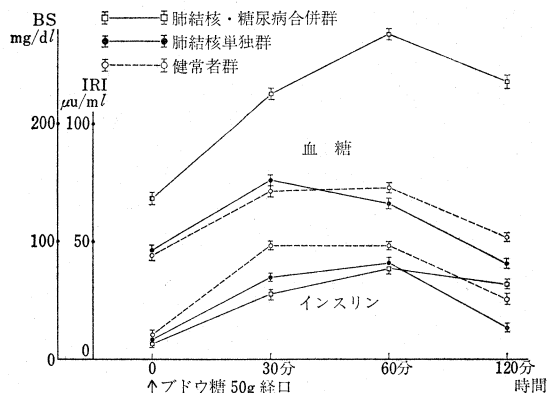


図2 対象3群における 50g GTT と血中インスリン反応

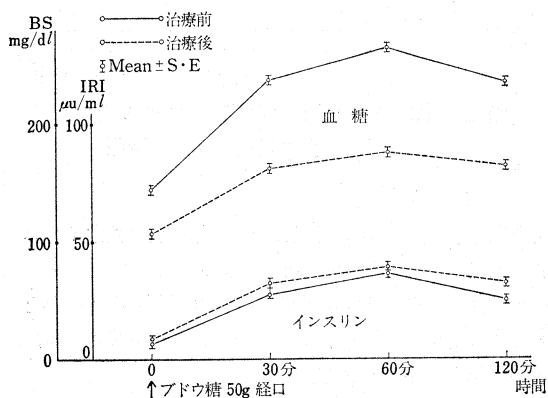


図3 肺結核と糖尿病の病症が並行して改善した9例

$\mu U/ml$), TB・DM 合併 ($7.1 \pm 0.37, 28.3 \pm 4.3, 38.7 \pm 7.6, 31.6 \pm 7.1 \mu U/ml$) 両群を見下ろしている。

小坂²³⁾は、空腹時の血中インスリンが加齢とともに上下しないのは、他のすべてのホルモンが加齢によつて変動しない事実と軌を一にするといひ、健常者の IRI レベルを $10 \pm 5 \mu U/ml$ としているが、これに比し、われわれの $7.9 \pm 0.38 \mu U/ml$ は、少し低値である。

次に、TB と DM の病症が並行して改善したものが27例中9例、33.3%あつた。

その治療前後における GTT, IRI の各時点平均値を結んだ曲線が図3である。

治療前の GTT ($146.67 \pm 17.22, 236.55 \pm 22.50, 264.00 \pm 29.54, 235.11 \pm 40.70 mg/dl$) は、最高値 $264.0 mg/dl$ の明らかな糖尿病型パターンを示し、治療後 GTT ($107.33 \pm 2.71, 162.55 \pm 7.88, 174.44 \pm 15.07, 163.00 \pm 1.28 mg/dl$) は、正常型に近づいている。

これに反して、IRI は、治療前 ($7.14 \pm 1.64, 27.7 \pm 7.67, 37.46 \pm 9.89, 25.07 \pm 4.94 \mu U/ml$) と治療後 (7.79

てきた。

しかし、強力で完璧な結核治療は症状改善を迅速化しているため、DMの食事制限においても、これまでの厳しさが和らげられている。

27例に対して、DMの重症度に応じて、1,600ないし1,800カロリーを処方したが、10例は食餌のみでコントロールされ、9例に内服剤、8例にインスリン使用を余儀なくされた。

この点からみて、肺結核治療の容易となつた今日においても、DM併発の早期発見、治療には、依然、慎重な対応が必要である。

むすび

1) 昭和53年1月から56年10月までの間、愛誠病院に入院した肺結核患者479例のうち、糖尿病を合併したものは27例で、5.6%の比率である。

2) 結核先行は13例、48.2%、糖尿病先行12例、44.4%、同時発症2例、7.4%であつた。

3) 結核と糖尿病の病症が並行して改善したものが9例、33.3%あり、その血糖曲線は、治療後正常型に近づくのに対し、血中インスリンは、治療前後に大差なく低反応を示した。

4) insulinogenic index は、健常、結核単独、結核、糖尿病合併3群の間に、それぞれ有意差を示した(t-test, $p < 0.001$)。

5) 慢性感染症肺結核は、糖質代謝に影響を及ぼしうる一つの因子と考える。

稿を終わるに当たり、ご教示を賜りました奈良医大三上理一郎教授、東大第3内科沼安夫講師、理研和田雅美博士に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Root, H. F. and Bloor, W. R.: Diabetes and Pulmonary Tuberculosis. *Am Rev Tuberc*, 39: 714, 1939.
- 2) Joslin, E. P.: Treatment of Diabetes Mellitus. 9th Ed. Philadelphia, Lea & Febinger, 1952.
- 3) 熊谷岱蔵・中村 隆: 肺結核と糖尿病の相関性, 日結, 4, 65, 1943.

- 4) K. Müller Wieland: Besonderheiten der Pathogenese und Symptomatologie der Diabetikertuberkulose. *Dtsch Med Wschr*, 85: 1650, 1960.
- 5) 北本 治他: 糖尿病と感染症, 内科, 13: 724, 1964.
- 6) 中村 隆・赤坂喜三郎: 糖尿病と肺結核, 糖尿病2: 74~81, 南江堂, 1959.
- 7) 長岡研二: 肺結核と糖尿病, 医療, 24巻, 3号, 1967.
- 8) Perret: Consideration sur La Tuberculose-Pulmonaire des Diabetiques-. *Acta Tuberc et Pneumol Scand*, 43: 29, 1963.
- 9) Marton et al.: Representative Tuberkulose-Reihenuntersuchungen bei Diabetikern in Urgarn. *Acta Tuberc et Pneumol Scand*, 43(1): 29, 1963.
- 10) Scott, R. A.: Tuberculosis and Diabetes. *Am Rev Tuberc*, 77(6): 990, 1958.
- 11) 三上理一郎: 糖尿病と肺結核合併に関する今日の問題, 日本臨床, 18: 1195, 1960.
- 12) 北本 治他: 肺結核合併糖尿病について, 治療, 46: 1619, 1964.
- 13) 小西太郎他: 肺結核と糖尿病との併存例の検討, 結核, 40: 603, 1965.
- 14) 熊谷謙二: 糖尿病と結核, 医療, 20: 1, 1966.
- 15) 楠木繁男: 肺結核と糖尿病, 医療, 21, 1967.
- 16) 柴田昌数: 糖尿病合併肺結核患者について, 医療, 21(3), 1967.
- 17) 小坂樹徳: 新内科学大系. 代謝異常Ⅱb, p. 49~89, 中山書店, 東京, 1975.
- 18) 小坂樹徳: 糖尿病の不均一性と成因をめぐる最近の動向, 最新医学, 34: 1164, 1979.
- 19) Yalow, R. S. and Berson, S. A.: Immunoassay of endogenous Plasma insulin in man. *J Clin Invest*, 39: 1157, 1960.
- 20) Yalow, R. S. and Berson, S. A.: Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic Subjects, *Diabetes*, 9: 254, 1960.
- 21) 小坂樹徳他: 血中インスリン測定の糖尿病診断への導入とその基礎, 日本臨床, 31: 2218, 1973.
- 22) 小坂樹徳: 今日の糖尿病—概念・病型・診断, 内科, 47: 724, 1981.
- 23) 小坂樹徳: 血中インスリンの臨床的意義. *日医会誌*, 66: 705, 1971.
- 24) 羽倉稜子・秋田茂夫: 糖尿病緩解時における血中インスリン動態, 糖尿病, 13: 440, 1970.
- 25) 井村裕夫他: 二次性糖尿病における Insulinogenic Index について, 糖尿病, 17: 35, 1974.
- 26) 井村裕夫他: 糖尿病の病態とホルモン動態, ホルモンと臨床, 24: 9, 1976.