

原 著

日本病理剖検輯報 (1967~1976) の集計による粟粒結核症の検討

—特に発症および死亡要因について—

堀 越 裕 一・花 島 恒 雄

森 田 武 子・白 石 透

国鉄中央鉄道病院呼吸器内科

近 内 康 夫

国鉄中央保健管理所

早 川 欽 哉

国鉄中央鉄道病院中央検査室

受付 昭和 57 年 7 月 19 日

CURRENT STATUS OF MILIARY TUBERCULOSIS IN JAPAN

—Analyses of the Factors Related to the Manifestation and Death of Miliary Tuberculosis—

Hirokazu HORIKOSHI,* Tsunco HANAJIMA, Takeko MORITA,
Toru SHIRAISHI, Yasuo CHIKAUCHI and Kinya HAYAKAWA

(Received for publication July 19, 1982)

The purpose of this report is to elucidate the present status of miliary tuberculosis. Material for this study was obtained by reviewing the annual of pathological autopsy cases in Japan, 1967-1976.

Results were as follows:

1) Autopsy cases in patients who died of miliary tuberculosis within 10-year period were 940 cases. The aged were predominant. 492 cases were of males, 444 cases were of females and 4 cases were of unknown sexuality. Autopsy cases within the latter 5-year period increased compared with those within the former 5-year period.

2) Non-miliary tuberculosis was present in 47% of all cases and non-tuberculous disease was present in 25% of them.

3) Corticosteroids were used in 30% of them, which were noted as the predisposing factor.

4) Miliary tubercles were distributed in several organs. Concerning their distribution in various organs in relation to age of patients, no remarkable difference by age was seen in liver, spleen and kidney. On the contrary, meninges were involved more frequently in small children and loss in the aged, and the involvement of bone marrow was higher in the aged and lower in small children.

5) Only 12% of all cases were correctly diagnosed before autopsy.

From the above results, importance of recognition of the changing feature of present miliary tuberculosis was emphasized.

I. 緒 言

近年、欧米各国と同様に、我が国における結核死亡は

激減しており、1947年には人口10万対187で死因の第1位を占めたが、1975年には10万対10を割って1桁となっている¹⁾。これにともない粟粒結核症も変貌した。従来

* From the Department of Respiratory Disease, Central Hospital of Japanese National Railways, 2-1-3 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151 Japan.

の粟粒結核結節の臓器分布についての岡, 隈部の成績では肝を主とする粟粒結核の分布を示すものが25.0%と最も高頻度であったが²⁾, 近年の住吉の成績ではこれは全く認められず, 肺, 肝, 脾などに大差なく分布するものが65.6%と, 最も高頻度であり³⁾, 大きな変貌がみられている。最近の本症では, 死亡の減少とともに死亡者の高齢化がみられ⁴⁾, また死亡者に占める診断困難例の増加が指摘されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。また発症要因としての副腎皮質ホルモンの投与が注目されている⁸⁾。我々も副腎皮質ホルモンの投与が発症の誘因となつたと思われる症例を経験し, 粟粒結核症の発症進展様式の変貌に改めて感銘を受けた。今日の本症の発症ないし死亡要因を検討することは, 臨床成績を向上させるうに極めて意義の大きいものと思われる。我々は日本病理剖検輯報⁹⁾より1967年から1976年までの10年間の本症による死亡の剖検例を集計して, これに検討を加えたので, その成績について報告する。

II. 資 料

日本病理剖検輯報第10巻より第19巻に集載された, 1967年より1976年までの10年間の全部剖検例は240,004体であった。このなかから病理診断欄の主病診断名に粟粒結核症と記載された剖検例を本症による死亡と考え, これを個人用集計カードに抽出し, 集計を実施した。

検索事項は1)性, 2)年齢, 3)基礎疾患, 4)診療, 5)粟粒結核結節臓器分布, 6)臨床診断の6項目である。基礎疾患は, 剖検による主病診断名としたが, 結核病変の場合は副病変も含めることとした。粟粒結核結節分布臓器は病理診断欄に粟粒結核症との記載に引き続き掲載された臓器としたが, 髄膜炎などの場合は髄膜を分布臓器とすることとした。

粟粒結核症の頻度については χ^2 -検定を, 各臓器における粟粒結核結節の出現率については95%信頼区間の算出を実施した。

III. 成 績

1) 剖検率について

日本病理剖検輯報に集載された剖検総数を人口動態統計に記載された全国死亡総数で割って我が国の剖検率を算出した。輯報を検索した1967年より1976年までの10年間の全国剖検総数は240,004であり, また全国死亡総数は6,962,053であり, したがってこの間の剖検率は3.45%であった。また1967年より1976年までの10年間を便宜的に前後5年ずつに分けて前, 後期として, それぞれの期間の剖検率を算出した。前期の剖検率は3.5%であり, また後期のそれは3.4%で差はなかつた。

人口動態統計に記載された粟粒結核死亡数を一応全国粟粒結核死亡数とみなして, これでもつて粟粒結核死亡

Table 1. The Number of Autopsy Materials

	1967~1971	1972~1976	Total
Male	218	274	492
Female	208	236	444
Unknown	0	4	4
Total	426	514	940

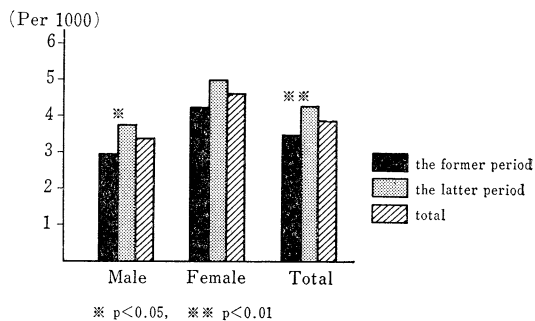


Fig. 1. The prevalence of miliary tuberculosis among autopsy cases.

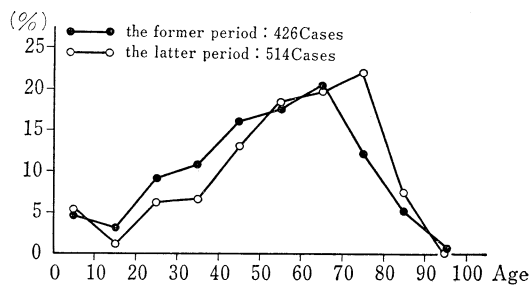


Fig. 2. The age distribution of autopsy materials.

の剖検数を割り, 粟粒結核症の剖検率を算出しようとしたが, 剖検数よりも人口動態統計上の死亡数が少ないために剖検率は算出不能であった。

2) 剖検数および性について

日本病理剖検輯報より集計した1967年より1976年の10年間の本症による死亡の剖検数は, 男: 492, 女: 444, 性別不明: 4, 計: 940であった。前期の剖検数は男: 218, 女: 208, 計: 426であり, 後期のそれは男: 274, 女: 236, 性別不明: 4, 計514であった(表1)。

本症による死亡の剖検数と全部剖検数との比率を全部剖検数1,000体当たりとして表すと, 前期では男: 3.0, 女: 4.3, 計: 3.5であり, 後期では男: 3.8, 女: 5.0, 計: 4.3であった。全部剖検例に占める本症による死亡の剖検例は前期に比較して後期において増加し($\chi^2=8.73$, $p<0.01$), 性別では男で増加を示した($\chi^2=6.18$, $p<0.05$) (図1)。

3) 年齢構成について

輯報集計例の年齢別相対度数分布を図2に示した。前期426例の相対度数は10歳以下4.7%, 10歳代3.1%, 20歳代9.4%, 30歳代10.8%, 40歳代16.0%, 50歳代17.6%, 60歳代20.6%, 70歳代12.2%, 80歳代5.2%, 90歳代0.7%であった。後期514例のそれは10歳以下5.1%, 10歳代1.4%, 20歳代6.2%, 30歳代6.6%, 40歳代13.0%, 50歳代17.7%, 60歳代20.0%, 70歳代22.0%, 80歳代7.6%, 90歳代0.2%, 年齢不詳0.2%であった。前、

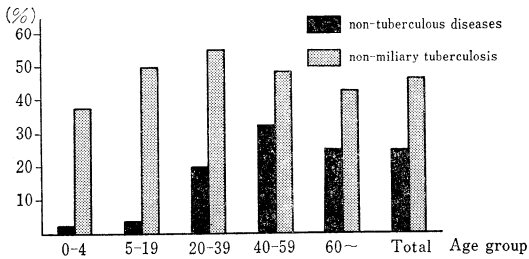


Fig. 3. Percentage of the autopsy materials with co-existing diseases.

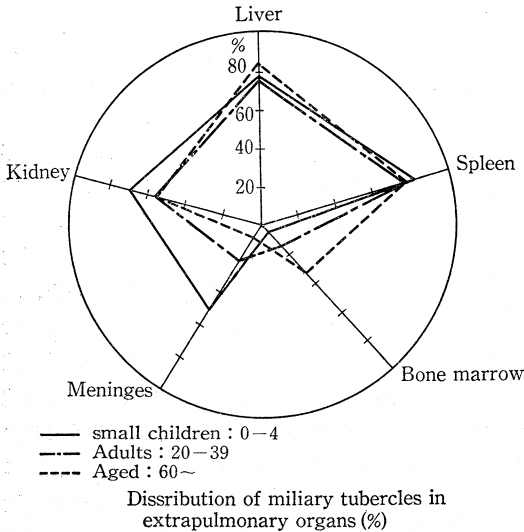


Fig. 4. Distribution of miliary tubercles in extrapulmonary organs (%).

Table 2. Appearance Ratio of Miliary Tubercles in Extrapulmonary Sites (%)

	Small children (0-4)	Adults (20-39)	Aged (60~)
Spleen	82.6(95.0~60.2)	78.9(86.6~68.8)	79.7(84.9~72.9)
Liver	78.3(92.6~55.5)	76.8(85.2~66.3)	85.7(90.5~79.2)
Kidney	69.6(86.9~46.4)	56.6(68.9~43.2)	56.0(64.7~46.9)
Meninges	52.2(73.4~30.6)	20.2(30.0~12.7)	7.7(12.2~4.6)
Bone marrow	4.3(22.2~0.1)	14.1(23.0~7.9)	33.3(41.9~25.8)

() 95% confidence interval

後期とも年齢増加とともに徐々に相対度数が増加して、老年においてピークをつくる一峰性の分布を示す。前期に比較して後期では、相対度数はピークが60歳代より70歳代に移動し、10歳代より40歳代にかけて減少し、70歳代より80歳代にかけて増加している。したがって前期に比較して後期において高齢者の割合が増加している。

4) 基礎疾患について

基礎疾患を結核と非結核とに分けて、それぞれの年齢群別の合併率を図3に示した。結核の合併率は0~4歳37.5%, 5~19歳50.0%, 20~39歳55.3%, 40~59歳48.2%, 60歳以上43.1%, 全年齢46.6%であった。結核臓器としては肺、骨、胸膜、腎、リンパ節等の順で多かつた。

非結核の合併率は0~4歳2.5%, 5~19歳3.8%, 20~39歳20.4%, 40~59歳32.6%, 60歳以上25.0%, 全年齢25.1%であり、20歳を越えると高くなる。非結核性基礎疾患の内訳は、悪性腫瘍(白血病を含む)86例(36.4%), 腎疾患40例(16.9%), 肝疾患22例(9.3%), 膠原病18例(7.6%), 神経疾患13例(5.5%), 血液疾患12例(5.1%), 肺疾患7例(3.0%), 感染症6例(2.5%), 心血管系疾患6例(2.5%), 糖尿病4例(1.7%), その他22例(9.3%)であった。

5) 診療内容について

剖検輯報の備考欄に記載された事項から、発症進展要因と関連して診療内容について集計を行なった。副腎皮質ホルモンの投与が284例(30.2%)に行なわれ、制癌剤の投与が72例(7.6%)に行なわれていた。また23例(2.4%)が放射線照射を受け、19例(2.0%)が人工透析を受けていた。すなわち、このような生体防御機能を低下させる診療が実に335例(35.6%)に行なわれており、またこのうち60例(6.4%)ではいくつかの組み合わせで診療が行なわれていた。

6) 粟粒結核結節の臓器分布について

多数の臓器に粟粒結核結節が分布しているが、結節が認められる頻度の高い臓器としては肺以外に、脾、肝、腎、髄膜、骨髄等があげられる。これらの臓器に認められた粟粒結核結節の出現率を、幼児(0~4歳)、成人

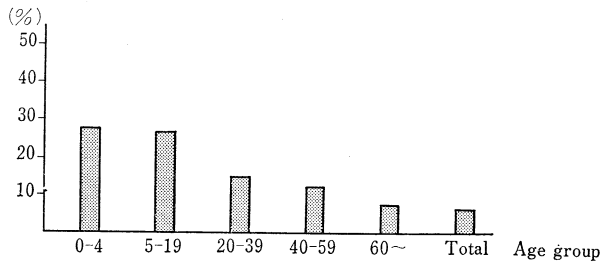


Fig. 5. Percentage of the autopsy materials correctly diagnosed

(20~39歳), 老年(60歳以上)の各年齢群別に図4, 表2に示した。各年齢群の脾における結節出現率は幼児82.6%, 成人78.9%, 老年79.7%であった。肝における結節出現率は幼児78.3%, 成人76.8%, 老年85.7%であった。腎における結節出現率は幼児69.6%, 成人56.6%, 老年56.0%であった。髄膜における結節出現率は幼児52.2%, (73.4~30.6%)*, 成人20.2%(30.0~12.7%), 老年7.7%(12.2~4.6%)。骨髄における結節出現率は幼児4.3%(22.2~0.1%), 成人14.1%(23.0~7.9%), 老人33.3%(41.9~25.8%)であった。すなわち, 脾, 肝, 腎における結節出現率は各年齢群において差はないが, 髄膜における結節出現率は幼児において高く, 老年において低く, 骨髄における結節出現率は老年において高く, 幼児において低い。

脚注: * 以下 () は粟粒結核結節出現率の95%信頼区間を示す。

7) 臨床診断について

年齢群別の臨床診断率を図5に示した。死亡前に粟粒結核と診断された率は0~4歳27.5%, 5~19歳26.9%, 20~39歳15.1%, 40~59歳12.3%, 60歳以上7.4%, 全年齢11.6%であった。死亡時まで粟粒結核と診断されなかつた例には, 基礎疾患の経過中に本症が発症したが, 原病のために本症の発症が看過されてしまったと思われる症例とともに, 粟粒結核を他疾患と診断された例もみられた。後者の場合では, 19歳以下では非結核性髄膜炎を主とした神経疾患と診断される場合が多く, 20歳以上ではこれに加えるに白血病を主とした悪性腫瘍やSLEを中心とした膠原病と診断されている場合が多かつた。

IV. 考 案

日本病理剖検報より集計した1967~1976年の10年間の粟粒結核症による死亡の剖検例を前後5年に分けて, 剖検数や死亡年齢などについて検討した結果, 前期に比較して後期では本症による死亡の剖検数が増加していることや高齢者の割合が増加していることなどが明らかとなつた。このことは人口動態統計による以下の成績とよく一致するものであつた。人口動態統計によつて粟粒結核症による死亡数の推移を昭和20年代より50年代までの

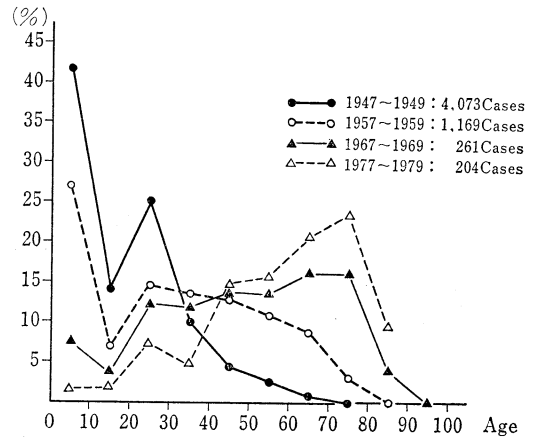


Fig. 6. Age distribution of the vital statistics materials.

10年おきの3年間の合計死亡数によりみると, 昭和20年代(1947~1949年)で4,073, 昭和30年代(1957~1959年)で1,169, 昭和40年代(1967~1969年)で261, 昭和50年代(1977~1979年)で204であつた。粟粒結核死亡数の総死亡数に対する比(10万対)の推移をみると, 昭和20年代で134.2, 昭和30年代で54.9, 昭和40年代で12.7, 昭和50年代で9.8であつた。すなわち, 粟粒結核による死亡数は昭和20年代より40年代にかけて順調に減少してきたが, 昭和40年代より昭和50年代にかけて減少にかげりがでている。次に各年代における粟粒結核症による死亡者の年齢構成を図6に示した。これからは最近の粟粒結核症による死亡者の高齢化がうかがえ, また昭和40年代の死亡者の年齢構成が剖検報の前期のそれに, 昭和50年代の死亡者のそれが剖検報の後期のそれによく似ていることがわかる。すなわち, 我が国における粟粒結核症による死亡は, 最近では減少がにぶりだし, 老年層における死亡はかえつて増加しており, この点が今後本症による死亡を減少させていくうえでの重要な問題点となろう。Jacquesら⁶⁾も, 同一施設における昭和20年代と昭和40年代の粟粒結核症の剖検例を比較して, 後者における本症の剖検数の減少とともに本症による死亡者の高齢化を指摘しており, 宿主が老齢なことが死亡要因として大きい部分を占めていることがわかる。

播種源となる結核菌変は基礎疾患として最も重要なも

のである。Jacquesら⁶⁾は84.6%、向田ら⁷⁾は81.6%といずれも高率の結核症合併を報告しているが、本集計では46.6%と Kögelら¹⁰⁾の41%とほぼ同様の成績であった。年齢による合併率の違いは認められなかった。次に非結核性基礎疾患についてみたところ、その合併率は25.1%であったが、年齢による違いが大きく、19歳以下では4%以下であったが、20歳以上では20%以上と極めて大きい差が認められた。成人における非結核性基礎疾患の合併を、向田ら⁷⁾は72.7%、Jacquesら⁶⁾は38.5%、Munt¹¹⁾は30.8%、勝呂ら¹²⁾は22.7%と報告しており、成人においては非結核性基礎疾患が発症および死亡要因として重要なものであることがわかる。

発症要因と関連して、診断内容について集計を行なった。副腎皮質ホルモンの投与は本集計では30.2%に行なわれていた。諸家の報告では、向田ら⁷⁾の63.6%、Böttigerら¹³⁾の60%、Munt¹¹⁾の30.4%、Jacquesら⁶⁾の15.4%、勝呂ら¹²⁾の15.3%と報告者間にかなりの違いが認められている。五味ら⁸⁾は副腎皮質ホルモン投与開始から本症の発症までの推定期間は平均7.1カ月であり、総投与量はプレドニゾロンに換算して245mgから4,500mgであったと報告している。制癌剤の投与は本集計では7.6%に実施されていたが、向田ら⁷⁾の報告例では36.5%であった。放射線照射は本集計では2.4%に行なわれたが、勝呂ら¹²⁾の報告では1.6%であった。人工透析は本集計では2.0%に行なわれていた。藤野¹⁴⁾は人工透析中の患者のツ反応が、透析回数が多くなるに従い、陰性を示す症例が多くなるとし、ツ反応陰性化を透析患者に本症が発症する要因としている。発症要因として最も注目されるものは副腎皮質ホルモンの投与と思われるが、いずれにしても結核症の既往のある患者に、以上のような治療がなされるときには、本症の発症に特に注意を払う必要がある。

本症の診断方法としてはツ反応、胸部X線検査とともに喀痰、尿、胃液などよりの結核菌の検出が基本であるが、生検などの観血的手段による診断も行なわれている。Brunnerら¹⁵⁾は文献より本症における肝生検163例を集計し、このうち75%に陽性所見を得ている。またMunt¹¹⁾も9例中6例(66.7%)に陽性所見を得ており、肝生検が有力な診断方法であることがうかがえる。骨髓穿刺ないし生検では、Munt¹¹⁾によれば30例中10例(33.3%)に陽性所見が得られているが、Proudfootら⁵⁾によれば7例中1例にのみ陽性所見を呈した。髄液の検索ではSahnら¹⁶⁾の集計によれば塗抹で20から37%に、培養で38から79%に陽性所見が得られている。骨髓、髄液の検索においては諸家の成績は一致していない。そこで我々はこれら観血的手段の意義につき、各臓器の粟粒結核結節出現率の点より検討する目的にて本症の好発臓器の結節出現率を幼児、成人、老年の各群ごとに算出してみ

た。肝における結節出現率は各群に差はみられず、約80%であり、肝生検における陽性所見率とよく符合するものであった。脾および腎における結節出現率も各群に差はみられなかった。一方、骨髓における結節出現率は老年で高く、幼児で低いことが、また髄膜におけるそれは幼児で高く、老年で低いことが明らかとなっており、骨髓、髄液の検索における陽性所見率のばらつきは検索対象者の年齢の差が主要と解釈しえよう。すなわち、骨髓、髄液の検索にあたっては臨床所見とともに年齢も考慮して慎重に進めるべきであろう。

Jacquesら⁶⁾は1946~1949年の剖検例では約60%の臨床診断率であるのに、1966~1969年のそれでは32%と著しく低い診断率となつたと報告している。向田ら⁷⁾の11例でも1例(9%)だけが本症と診断されているにすぎない。今回の集計でも臨床診断率は11.6%と低いものであった。すなわち、最近の粟粒結核症は臨床診断の困難な症例が増加しており、当然ではあるが、本症が正しく診断されていないことが死亡の要因として大きいものとなつている。次に年齢群別の臨床診断率をみると、19歳以下で26~28%であるが、20歳以上では7~15%と低くなる。これは非結核性基礎疾患の合併が20歳をすぎると急に高くなることとよく符合するものであった。

V. 結 論

日本病理剖検輯報に集載された1967年より1976年までの10年間の粟粒結核症による死亡の剖検例を集計して以下の成績を得た。

- 1) 10年間の剖検数は男492、女444、計940であった。前期5年間に比較して後期5年間に於いて剖検数は増加していた。(p<0.01)
- 2) 高齢者が多く、前期に比較して後期において更に高齢者の割合が増加していた。
- 3) 基礎疾患では非粟粒結核の合併が47%にみられ、非結核性疾患の合併は25%であった。
- 4) 副腎皮質ホルモンの投与が30%になされ、発症要因として注目された。
- 5) 粟粒結核結節の出現率は、髄膜では幼児に高く、老年に低いことが、また骨髓では老年に高く、幼児に低いことが明らかとなつた。
- 6) 死亡前の臨床診断率は12%と極めて低率であった。

以上より、最近の粟粒結核症の特徴として、高齢者や基礎疾患を有する、いわゆる compromised host に副腎皮質ホルモンなどの投与が誘因となつて発症していることが挙げられる。死亡要因の主要なものの一つに低い臨床診断率が挙げられるが、的確な診断のためには、高齢者や副腎皮質ホルモン投与例では、本症が存在する可能性を常に考えておくこと、以上に述べた幼児と老年間の病変好発部位の差を認識し、随時必要な検査を行なうこ

とが必要と思われる。

終わりに国鉄顧問千葉保之先生の御校閲に感謝いたします。

本論文の要旨は第34回日本交通医学会総会で報告した。

文 献

- 1) 青柳昭雄他：目でみる結核の診療，アサヒメディカル，東京，p. 83, 1981.
- 2) 岡 治道・隈部英雄：血行性播種結核症について，日本伝染病学会雑誌，14：819, 1940.
- 3) 住吉昭信：病理学的にみた最近の粟粒結核症，結核，48：372, 1973.
- 4) 厚生省大臣官房統計情報部：人口動態統計，下巻，死因，年刊.
- 5) Proudfoot, A.T. et al.: Tuberculosis in adults, *Brit Med J*, 2: 273, 1969.
- 6) Jacques, J. and Sloan, J. M.: The changing pattern of miliary tuberculosis, *Thorax*, 25: 237, 1970.
- 7) 向田武夫・笹野伸昭：近年の剖検例における活動性結核，特に粟粒結核症について，最新医学，33：1657, 1978.
- 8) 五味二郎他：最近の粟粒結核症，結核，45：177, 1970.
- 9) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報，第10巻～第19巻，1968～1977.
- 10) Kögel, V. und Hedinger, C.: Über die Häufigkeit Klinische unerkannter Miliartuberkulosen in Sektionsgut vor und nach Einführung der tuberculostatischen Therapie, *Schweiz med Wschr*, 103: 793, 1973.
- 11) Munt, P.W.: Miliary Tuberculosis in the chemotherapy era: With a clinical review in 69 American adults, *Medicine*, 51: 139, 1971.
- 12) 勝呂 長他：最近の全国アンケートによる粟粒結核症577例の分析，日胸，32：859, 1973.
- 13) Böttiger, L.E. et al.: Disseminated Tuberculosis as a cause of fever of obscure origin, *Lancet*, 1: 19, 1962.
- 14) 藤野忠彦：人工透析と結核症 第2編 人工透析時のツベルクリン反応の動態に関する臨床的研究，結核，51：393, 1976.
- 15) Brunner, K. and Haemmerli, U.P.: Needle Biopsy of the Liver in the Early Diagnosis of Miliary Tuberculosis, *Germ med Mth*, 9: 372, 1964.
- 16) Sahn, S.A. and Neff, T.A.: Miliary Tuberculosis, *Am J Med*, 56: 495, 1974.