

原 著

糖尿病合併肺結核に対する治療成績の検討

川 幡 誠 一・船 越 正 信・亀 田 和 彦

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和 57 年 7 月 9 日

A CLINICAL STUDY ON THE CHEMOTHERAPY
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS IN DIABETICS

Seiichi KAWABATA,* Masanobu FUNAKOSHI and Kazuhiko KAMEDA

(Received for publication July 9, 1982)

We examined 140 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus who were admitted during the period from 1977 to 1980. Out of these 140 cases, 88 culture positive cases with pretreatment drug sensitive strains were picked up and were compared with 87 control tuberculous patients without complicating diabetes. All of them were treated with SHR (or EHR) regimen.

1. Monthly culture results.

Regardless with presence or absence of diabetes and good or poor control, sputum culture converted to negative with similar speed. In all cases, culture converted to negative within 4 months after starting chemotherapy.

2. Evaluation of radiographic findings and their course by Gakken standard.

Kc (fresh multilocular) and Kd (tuberculem) type cavities were more frequently found in diabetic patients. But, good radiographic response to chemotherapy was obtained in both groups.

3. Follow up study after cessation of chemotherapy.

61 patients out of 88 diabetics were followed up for more than six months after the completion of chemotherapy. Nine out of 61 diabetics (14.8%) showed radiographic worsening and the rate was significantly higher than that of the patients without diabetes (1 out of 54 or 1.9%). However, only two (3.3%) of the diabetic patients relapsed bacteriologically. None relapsed bacteriologically in the control, but the difference in the relapse rate between these two groups was statistically not significant.

From our results, 9-12 months chemotherapy appears to be satisfactory even for pulmonary tuberculosis patients complicated diabetes.

合併症のない初回治療の肺結核に対しては、近年、INH と RFP を主軸とし、初期の一定期間 SM, EB, PZA などを併用する短期化学療法の優れた成績が報告され、我が国でも、治療期間は 9～12カ月が基準となつている。しかしながら、糖尿病などの合併症を有する例

では、短期化学療法の実施は慎重であるべきとされている¹⁾。これは、SM, PAS, INH の従来標準処方では、糖尿病合併結核症の治療成績は、非合併例に比べて劣り、特にコントロール不良例では治療困難とされてきたこと²⁾⁻⁶⁾に基づくものである。

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino City, Osaka 583 Japan.

しかし、今日の強力化学療法においても、なお同じであろうか。この点を究明すべく、今回我々は、糖尿病合併肺結核症に関して、①化学療法による喀痰中結核菌培養陰性化率、②胸部レントゲン像の特徴と治療開始後の経過、③治療終了後の遠隔成績の3点につき検討し、本症に対する化学療法のあり方を検討した。

研究対象および方法

研究対象は、昭和52年より55年の間に当院にて入院治療を行なった肺結核初回治療例中糖尿病を合併する 140 例である。糖尿病の診断は、空腹時血漿グルコース濃度 (FPG) 140 mg/dl 以上で、口渇、多飲、多尿や糖尿病性網膜症などの症状、所見を有する者としたが、一部に FPG 140 mg/dl 以下でも、以前より糖尿病が指摘されており、経ロブドウ糖負荷試験の結果、日本糖尿病学会の診断基準により糖尿病型と判定される者も含めた。なお、二次性糖尿病と思われるものは除外した。対照群として、同時期に入院治療を行なった合併症を有さない肺結核初回治療例 113 例を用いた。

糖尿病合併群の入院時喀痰中結核菌所見を Table 1

Table 1. Bacteriological Findings of Diabetic Patients on Admission

		Culture		Total
		+	-	
Smear	+	105	2	107(76.4)
	-	25	8	33(23.6)
Total (%)		130 (92.9)	10 (7.1)	140(100%)

Culture positive 130

{ Susceptible 100 Resistant 11 Not examined 19	{ Resistant to one drug 8 (S3 H4 R1) Resistant to two drugs 3 (SH3)
---	---

に示す。培養陽性 130 例中薬剤に感受性のあることの確認された 100 例より、治療初期に INH と RFP が併用されなかつた 12 例を除いた 88 例につき以下の検討を行なった。対照群についても同様の条件を満たす 87 例を用いた。これら両群の性、年齢構成を Table 2 に示す。いずれの群も、当初 3 カ月は INH, RFP を主軸とし、SM または EB の連日投与、4 カ月目以後は INH, RFP を最低 6 カ月以上継続し、計 9 カ月以上の結核治療を受けたものである。

糖尿病合併群の入院時 FPG を Table 3 上に、結核発症時からみた糖尿病既往歴を Table 3 下に示した。当院では、入院時全例に FPG 測定を行なっており、結核治療開始後糖尿病が発見されたのは 88 例中 3 例のみであった。

糖尿病の治療法別にみたコントロールの状態を Table 4 に示す。経過中治療法の変更された者や、併用療法は表で下段の方に数えた。コントロール良とは、入院 2 カ月以内に FPG が、インスリン使用例では 180 mg/dl、非使用例では 160 mg/dl 以下に安定し、かつ 1 日尿糖 10 g 以下に達し、以後入院中この状態の維持された者で、これに達しない者を不良とした。

治療開始前の胸部レントゲン所見ならびに治療開始後の経過は、学研肺結核病型分類および経過判定基準に従い、治療前、治療開始 6 カ月目、1 年目に判定した。

各群の喀痰中結核菌培養陰性化率、排菌量、レントゲン改善度の比較は χ^2 検定 (Yates の補正付) にて、またレントゲン悪化率や再排菌の割合の比較は、R. A. Fischer の直接確率計算法により行ない、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

研究成績

1) 菌陰性化率

化学療法開始後の喀痰中結核菌培養陰性化率をみると、糖尿病合併群は、治療開始 1 カ月後の陰性化率において、

Table 2. Age and Sex of Patients

Age	Diabetics			Control		
	Male	Female	Total (%)	Male	Female	Total (%)
—29	2	0	2(2.3)	5	3	8(9.2)
30—39	9	2	11(12.5)	25	5	30(34.3)
40—49	21	2	23(26.1)	14	2	16(18.4)
50—59	22	6	28(31.8)	12	3	15(17.2)
60—	20	4	24(27.3)	15	3	18(20.7)
Total	74	14	88(100)	71	16	87(100)
Mean age (S.D.)	52.1(11.4)			45.0(14.2)		

Table 3. Fasting Plasma Glucose Concentration and Duration of Diabetes on Admission

FPG on admission	No. of the cases
<140 mg/dl	7
140—180 mg/dl	18
180—250 mg/dl	32
250— mg/dl	31
Total	88

Duration of diabetes	No. of the cases
Diagnosed during chemotherapy	3
Diagnosed at the admission	13
Within 12 months	11
13—36 months	18
37—60 months	6
60— months	34
Unknown	3
Total	88

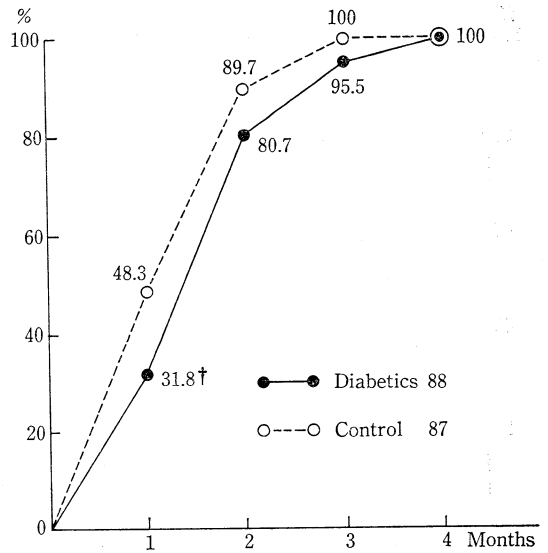
Table 4. Management and Control of Diabetes

Management \ Control	Control			Total
	Good	Poor	Not assessed	
Diet only	9	4	0	13
Oral agent	14	11	2	27
Insulin	12	31	5	48
Total	35	46	7	88

対照群に比し有意に低いが、2カ月以後は両群に有意差を認めず、4カ月目には全例陰性化した(Fig. 1)。

次いで、糖尿病の重症度別に菌陰性化率を検討した。Fig. 2は、糖尿病合併例中入院時 FPG ≥ 250 mg/dl を示した31例と、同じく FPG < 250 mg/dl の57例および対照群の3群を比較したものである。入院時 FPG < 250 mg/dl 群は1カ月、2カ月目の菌陰性化率において対照群に比し有意に低い。しかしながら、入院時 FPG ≥ 250 mg/dl の高値群の方が菌陰性化が劣るとは言えず、この群でも、3カ月目93.5%、4カ月で100%陰性化した。Fig. 3は、糖尿病の治療法別にみた菌陰性化率を示したものであるが、インスリン非使用糖尿病群は、2カ月目までの陰性化率において、対照群に比べ有意に低い。しかし、糖尿病としてはより重症と考えられるインスリン使用群は、対照群と有意差なく良好な菌陰性化を示した。

Fig. 4は、結核発症時の糖尿病既往歴1年以上の58例と、1年未満27例の菌陰性化率を示したものである。糖



	Pretreatment bacterial population		Total
	~ +	~ #	
Diabetics	17 (19.3%)	71 (80.7%)*	88
Control	30 (34.5%)	57 (65.5%)	87

† p < 0.05 compared with control

* p < 0.025 compared with control

Fig. 1. Negative conversion rate of sputum culture. (Diabetics vs. Control)

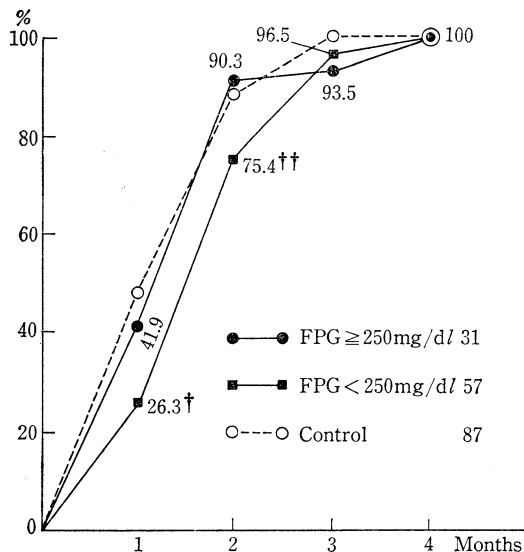
尿病歴1年以上の者は、対照群に比し3カ月目までの陰性化率が有意に低い。

糖尿病のコントロール別にみた菌陰性化率を Fig. 5 に示した。コントロール不良群は、1カ月目の陰性化率は対照群に比し有意に低いが、2カ月以後では各群に有意差を認めなかつた。

2) 胸部レントゲン所見

治療前胸部レントゲン像では、病巣側、ひろがり、部位については、糖尿病合併群、対照群に差を認めなかつた。また、有空洞率にも差はなかつた。しかしながら、空洞型では、糖尿病合併群に Kc, Kd 型空洞が多かつた (Fig. 6)。なお、この際 Kd 型空洞は、いわゆる結核腫様陰影中の不正形または類円形の透亮像が認められたもののみならずかなり大きな不規則な被包乾酪巣の一部が崩壊し排除された壁の厚いものも含まれた。

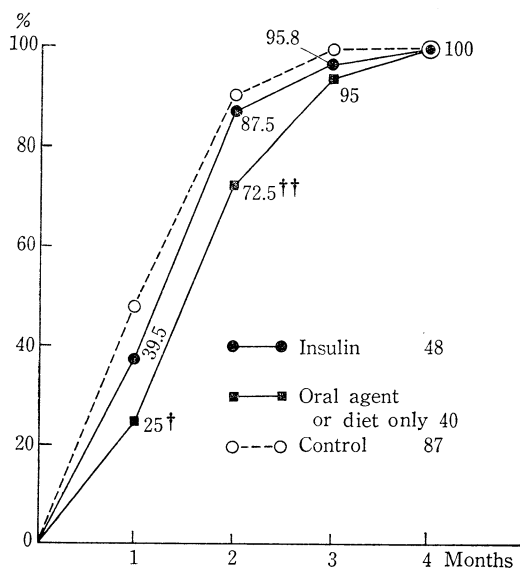
治療開始後のレントゲン経過は、中等度以上改善 (学研判定基準の1および2a)、軽度改善 (同, 2b)、不変 (同, 3)、悪化 (同, 4) の4段階に分けて検討した (Fig. 7)。治療開始6カ月目、基本型中等度以上改善を



	Pretreatment bacterial population		Total
	~ +	# ~	
FPG ≥ 250 mg/dl	10 (32.3%)	21 (67.7%)	31
FPG < 250 mg/dl	7 (12.3%)	50 (87.7%)	57
Control	30 (34.5%)	57 (65.5%)	87

† p < 0.01 compared with control
 †† p < 0.025 compared with control
 * p < 0.005 compared with control
 p < 0.025 compared with subgroup of FPG ≥ 250 mg/dl

Fig. 2. Negative conversion rate of sputum culture. Comparison of FPG on admission ≥ 250 and < 250 mg/dl.



	Pretreatment bacterial population		Total
	~ +	# ~	
Insulin	13 (27.1%)	35 (72.9%)	48
Oral agent or diet only	4 (10.0%)	36 (90.0%)	40
Control	30 (34.5%)	57 (65.5%)	87

† p < 0.025 compared with control
 †† p < 0.025 compared with control
 * p < 0.01 compared with control

Fig. 3. Negative conversion rate of sputum culture. Comparison of the methods of diabetic management.

Table 5. Patients at Follow up Study

	Diabetics	Control
Total	88	87
Died	3	2
Not assessed	17	31
During chemotherapy	7	0
Duration of chemotherapy	13—24 months	1
	25—36 months	3
	37—48 months	3
Completion of chemotherapy	61	54
Duration of chemotherapy	9 months	21
	10—12 months	20
	13—18 months	12
	19—24 months	3
	25— months	5
Mean duration (S.D.) of chemotherapy (months)	13.1 (6.2)	10.9 (4.5)

示すものは、対照群にやや多い傾向を示したが、有意差は認められなかった。空洞の悪化は、糖尿病合併例で6カ月目に1例、1年目に2例認めしたが、対照群と有意差はない。なお、これら悪化例は、すべて菌陰性を持続しており、結核の悪化とは考えられなかった。

3) 遠隔成績

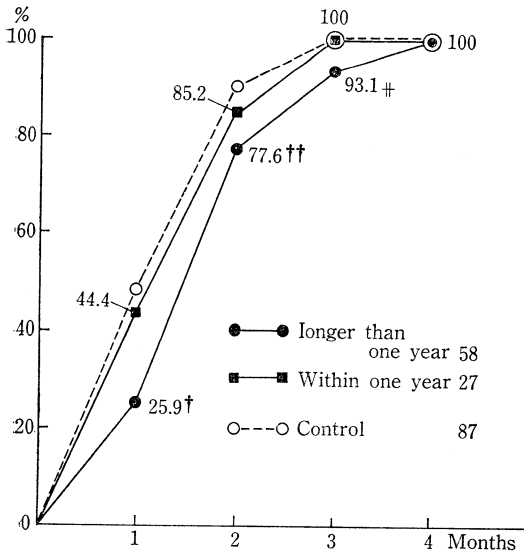
結核治療終了後、短いもので6カ月、長いもので4年間の追跡を行なったが、調査時の状況を Table 5 に示した。糖尿病合併例には、なお治療中のものが7例あり、このうち6例が2年以上の長期治療者であった。治療終了後の経過を観察しえた者は、糖尿病合併61、対照群54例であった。平均治療期間は、糖尿病合併群13.1カ月、対照群は10.9カ月であった。

a. レントゲン経過 (Table 6)

治療終了後のレントゲン経過をみると、1回でも悪化の認められたものは、糖尿病合併群に9例(14.8%)、対照群に1例(1.9%) あった。糖尿病合併群は、有意にレントゲン悪化を示すものが多かった(p < 0.025)。

Table 6. Results of Follow up Study in Diabetics

Follow up period after stopping chemotherapy (months)	6-12	13-24	25-36	37-	Total
Number of assessed	61	48	30	23	
Radiographic worsening	4	3	1	1	9(14.8%)
Bacteriological relapse		1		1	2(3.3%)



Duration of DM	Pretreatment bacterial population		Total
	~ +	‡ ~ *	
Longer than one year	11 (19.0%)	47 (81.0%)	58
Within one year	6 (22.2%)	21 (77.8%)	27
Control	30 (34.5%)	57 (65.5%)	87

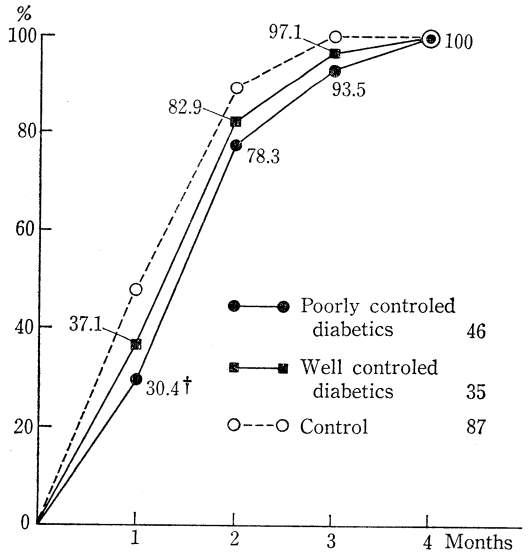
† p<0.01 compared with control
 †† p<0.025 compared with control
 * p<0.05 compared with control

Fig. 4. Negative conversion rate of sputum culture. Comparison of duration of diabetes.

b. 治療終了後の再排菌 (Table 6)

治療終了後再排菌をみたものは、糖尿病合併群で、13カ月目に1例、43カ月目に1例、計2例であつた。これらは、いずれもレントゲン悪化を伴つていた。この2例は、糖尿病合併群の調査しえた61例中3.3%にあたるが、この再排菌率は、対照群54例中再排菌0との間に有意差を認めるには至らなかつた。次に再排菌をみた2例について記す。

[第1例] 30歳、女性。26歳で糖尿病指摘されるも放置。入院時、Gaffky 7号、培養(‡)、耐性認めず。胸部レントゲンbⅢ₂。FPG=296mg/dl、尿ケトン(‡)。SM, INH, RFPにて強化治療を行ない、2カ月目に菌培



	Pretreatment bacterial population		Total
	~ +	‡ ~	
Poorly controlled diabetics	10 (21.7%)	36 (78.3%)	46
Well controlled diabetics	6 (17.1%)	29 (82.6%)	35
Control	30 (34.5%)	57 (65.5%)	87

† p<0.05 compared with control

Fig. 5. Negative conversion rate of sputum culture. Comparison of diabetic control.

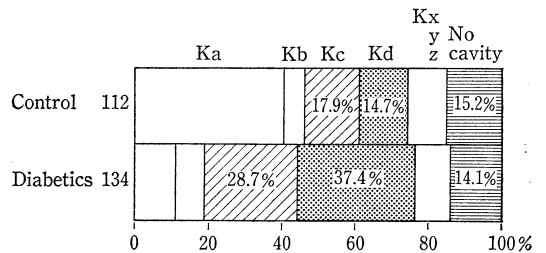


Fig. 6. Pretreatment radiographic findings. Type of cavity by GAKKEN standard for evaluation.

養陰性化、4カ月目より通院治療とし、EB, INH, RFP投与し、計9カ月で結核治療を終了した。治療終了時レントゲン改善2a。糖尿病はインスリン治療行なうも終始コントロール不良であつた。治療終了後13カ月目に再排菌、Gaffky 2号、培養20コロニー。レントゲン悪化を

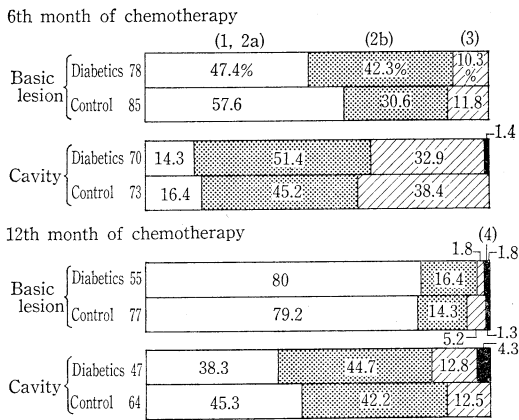


Fig. 7. Radiographic course during chemotherapy.

1, 2a: improved markedly or moderately. 2b: slightly improved. 3: no change. 4: worsening. (by GAKKEN standard.)

伴い bII_2 。治療終了後の糖尿病コントロール状態は不明。再排菌時 $FPG=255 \text{ mg/dl}$ ，尿ケトン(++)と糖尿病コントロール不良。再排菌はナイアシン(+)，RFP耐性，INH 0.1 μ 完全耐性。現在 EVM, EB, TH にて再治療中。

〔第2例〕 56歳，男性。54歳で糖尿病発症し食事療法のみにて良好なコントロールであつた。入院時，Gaffky 8号，培養(卅)，耐性認めず。胸部レントゲン $bIII_2$ 。FPG = 117 mg/dl，尿ケトン(-)。50g OGTT で血糖曲線は，日本糖尿病学会診断基準の糖尿病型を示す。SM, INH, RFP にて強化治療を行ない，2カ月目に菌培養陰性化。6カ月以後は，INH, RFP 投与し，計10カ月治療。治療終了時レントゲン改善 2a。糖尿病は食事療法のみでコントロール良好。治療終了43カ月目に再排菌。Gaffky 1号，培養100コロニー。レントゲン悪化を伴い， bII_2 。治療終了後の糖尿病コントロールは不明であつたが，再入院時の $FPG=311 \text{ mg/dl}$ ，尿ケトン(-)，尿糖1日40g。再排菌は，ナイアシン(+)，INH, RFP, EB, TH 耐性で，結核再治療は困難で，種々処方変更の末，14カ月目に菌陰性化を得，現在治療継続中である。糖尿病のコントロールは，食事療法のみで，再入院3週目より，概ね良好である。

考 察

RFP が初回治療に導入される以前の処方では，結核治療成績に対する糖尿病合併の影響は大きく，特にそのコントロールを良好に維持することが，結核治療にとって必須条件とされてきた。最近，糖尿病合併例であつても，EB, INH, RFP による6カ月治療の良好な成績⁷⁾や INH, RFP 9カ月治療で充分であるとの報告⁸⁾もみられるが，今日でもなお，本症に対しては治療成績が劣ると

する報告もある⁹⁾。近年の肺結核患者における糖尿病の合併は，以前に比べ増加しており，当院での初回治療患者でも10%程度(昭和54年10月で12%。57年5月で13.8%)の合併を認め，かかる症例に対する結核治療方式の検討は重要な課題となつている。

今回の我々の研究成績は，現在の INH, RFP を主軸とする感性3剤による強力処方によるならば，糖尿病合併例にあつても，非合併例と比し2カ月以後では菌陰性化に有意差なく良好な成績を示し，4カ月で全例の陰性化を認めた。なおこの際，糖尿病合併群において，治療開始1カ月後では対照群に比し菌陰性化が劣つたが，これは治療前排菌量卅以上の大量排菌者が有意に多かつたためと考えられる(Fig. 1 下表)。

また，従来処方では，糖尿病の重症なほど菌陰性化は劣るとされていたが²³⁾，我々の成績では，入院時 $FPG \geq 250 \text{ mg/dl}$ 群，インスリン治療群も対照群と有意差なく，菌陰性化を達成した。糖尿病としてはより軽症と考えられる入院時 $FPG < 250 \text{ mg/dl}$ 群，インスリン非使用群で，2カ月目までの陰性化率が，対照群に比し有意に劣る成績であつたが，これも，治療開始前の大量排菌(卅以上)者がこれらの群に有意に多かつたためと考えられる(Fig. 2 下表，Fig. 3 下表)。

糖尿病歴1年以上の群においても，対照群に比し3カ月目までの陰性化率が有意に低かつたが，これも同様に，この群に大量排菌者が有意に多かつたためと考えた(Fig. 4 下表)。4カ月目には全例陰性化しており，長期の糖尿病歴も今日の化学療法によつて重大な阻害因子とは考えられない。

糖尿病コントロール状態に関しても，従来処方ではコントロールを良好に保つことこそ結核治療の第一歩とされていた²³⁾のに比し，今日の強力処方によるならば，1カ月目の菌陰性化はやや遅れるものの，2カ月以後は，コントロール不良者も糖尿病非合併者との間に有意差なく菌陰性化が達成できた。

糖尿病患者は一般に，感染症に対する防御機構が弱く，かつ組織修復も遅延するとされている。今回の調査では，治療前のレントゲン所見において，ひろがりや有空洞率には糖尿病合併群と対照群に差を認めなかつたが，空洞型では，糖尿病群に Kc, Kd を有する破壊的な進展病変が多く認められた。しかしながら，治療開始後のレントゲン改善度においては両群に有意差を認めなかつた。このことは，現在の化学療法が十分に強力なためとも考えられるが，組織の修復と関連させた詳細な検討が必要である。

糖尿病合併例の治療開始後のレントゲン悪化は，1年目基本型に1例(1.8%)，空洞で2例(4.3%)認めたが，従来言われてきた²⁵⁾ほど多くはなく，再排菌を伴う者は1例もなかつた。この面からも，今日の処方は充分に

結核治療目標を達成している。

結核治療終了後の遠隔成績では、レントゲン悪化例が糖尿病群に有意に多かつたが、その内容は、抗生剤投与にて短期間に改善する浸潤影や空洞周辺の陰影増加、空洞内容の融解排除による透亮拡大、心不全による肺水腫、胸水貯留など、結核治療を再開することなく改善したものが大部分を占めた。

再排菌は糖尿病合併群に2例(3.3%)認めしたが、対照群との間に有意差を認めるには至らなかった。元来、糖尿病患者は結核に罹患しやすいとされており、感染から発病に至る機構に弱点を有することから考えるならば、充分な化学療法を施行しえてもなおかつ再発しやすいと思われるので、今後更に症例を増やして検討せねばなるまい。しかしながら、治療終了後3~4年も経過した後の再排菌が、非合併例に比し有意に多いとしても、そのために治療期間を延長すべきであろうか。現在の短期治療後の bacteriological relapse は、治療終了後6~12カ月に起こることが多いとされており¹⁰⁾、治療終了後長期を経た再排菌は治療期間の延長により解決する問題ではなく、別に考えるべきと思われる。

今回の調査では、退院後は転医し治療継続する者も多く、糖尿病合併者は、2年以上の長期化学療法を受けた11例が含まれていた。これらのうち、再排菌のため治療が長期化したものは1例もなく、糖尿病合併や、レントゲン所見重視のためなかなか治療を打ち切れず長期化したものと思われる。しかしながら、短期治療が標準とされる今日、我々の成績から考えても、2年もの長期治療は不要と思われる。

結 語

昭和52年から55年の間に、当院にて入院治療を行なった初回治療の糖尿病合併肺結核140例中、菌陽性で、感性のINH, RFPにSMまたはEBを併用する初期強化治療を受けた88例につき検討し以下の結果を得た。

1. 今日の強力処方による初回治療においては、糖尿病合併の有無、コントロール良否に関係なく、喀痰中結核菌培養陰性化は良好で、治療開始4カ月目には、全例菌陰性化した。

2. 糖尿病合併例は、レントゲン上非合併例に比し、

より破壊的であり、Kc, Kd型空洞を示すものが多かつたが、治療開始後の改善度では、両群に有意差を認めなかつた。また治療開始後のレントゲン悪化を示した3例は、いずれも菌陰性を持続しており、結核悪化とは考えられなかつた。

3. 治療終了後のレントゲン悪化は、糖尿病合併群に9例(14.8%)認め、非合併群に比し有意に多かつたが、再排菌は、うち2例(3.3%)で両群に有意差を認めるに至らなかった。

4. 糖尿病合併肺結核症に対する化学療法は、感性のINH, RFP併用処方によるならば、9~12カ月で充分と考えられるが、今後も更に例数を重ね、治療終了後の糖尿病コントロール状態とも関連させて検討してゆきたい。

(なお、本研究の要旨は、第57回日本結核病学会総会、要望課題“肺結核と糖尿病”において発表した。

稿を終るにあたり、本研究の御指導ならびに本稿の御校閲を賜わつた大阪府立羽曳野病院 山本和男院長に深謝いたします。)

文 献

- 1) 日本結核病学会治療専門委員会：肺結核化学療法の間隔に関する見解，結核，55：189，1980。
- 2) 長岡研二：肺結核と糖尿病，医療，24：205，1970。
- 3) 弘雍正：肺結核と糖尿病，結核，48：343，1973。
- 4) 熊谷謙二：糖尿病と結核，医療，20：1，1966。
- 5) 日置治男他：糖尿病合併肺結核症103例に対する結核化学療法の効果，日本胸部臨床，28：110，1969。
- 6) 鎌田 達：糖尿病合併肺結核の治療効果について，医療，21：348，1967。
- 7) Montaner, L.J.G. et al.: Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in diabetics, Bull Int Union Tuberc, 54: 10, 1979.
- 8) Dutt, A. K. et al.: Short-course chemotherapy of tuberculosis in patients with associated disease, Chest, 78: 514, 1980.
- 9) 松宮恒夫：糖尿病と肺結核，臨床医，7：50，1981。
- 10) Fox W. and Mitchison, D.A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 111: 325, 1975.