

原 著

透析患者における結核症の臨床的検討

西脇敬祐・岩倉 盈

社会保険中京病院呼吸器科

杉山 敏・天野 泉

社会保険中京病院腎臓科

下 方 薫

名古屋大学第1内科

受付 昭和 58 年 3 月 29 日

CLINICAL STUDIES ON TUBERCULOSIS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Keisuke NISHIWAKI*, Mitsuru IWAKURA, Satoshi SUGIYAMA,
Izumi AMANO and Kaoru SHIMOKATA

(Received for publication March 29, 1983)

This paper presents clinical features of ten tuberculous patients out of five hundred and twelve chronic renal failure patients on hemodialysis. The incidence was 2.0%. The average age at onset was fifty one years old, and males were predominant. The affected organs were pleura, lung and cervical lymphnodes, with a ratio of the former two to the latter two to one, and one case of miliary tuberculosis.

All had pyrexia and positive C reactive protein test and most cases presented leukocytosis with shift to left, relative lymphocytopenia and accelerated erythrocyte sedimentation rate, which suggested acute bacterial infections. Tuberculin skin test was positive in 7 out of 8 tested cases. Chest X-ray findings were small exudative parenchymal lesion and/or pleural effusion. Tuberculosis developed within five months after initiating hemodialysis in ninety percent of the cases. All patients responded well to antituberculous chemotherapy using isoniazid, rifampicin and ethambutol, and the outcome was favorable among them.

Keywords: renal failure, hemodialysis, tuberculosis,
clinical data, chemotherapy, prognosis

キーワード: 腎不全, 血液透析, 結核, 臨床所見, 化学療法, 予後

* From the Respiratory Unit, Social Security Chukyo Hospital,
Sanjou-cho, Minami-ku, Nagoya 457 Japan.

緒 言

近年の結核の減少は著しいものがあるが、免疫不全を来す疾病に罹患していたり、ステロイド剤、あるいは免疫抑制剤などを使用中の人たち(いわゆる Compromised host)における結核の発症には十分に留意する必要がある。

Compromised host の一つにあげられる慢性腎不全例では、その予後ははかばかしくなかったが、血液透析が施行されるようになり、その生存期間は大きく延長した。しかし、これらの症例における感染症の合併率は極めて高く、なかでも結核による死亡率は高く¹⁾、剖検によりはじめて結核と判明した症例も少なからず報告されている²⁾。

しかしながら最近の結核化学療法 of 進歩により、早期診断、早期治療されるならば、これらの症例においても良好な予後を得られることが期待できる。

今回、私たちが経験した慢性腎不全で、血液透析施行例における結核症のかかわりを臨床的に検討したので、ここにその成績を報告する。

対象および方法

対象は昭和50年以降当病院にて血液透析を受けた慢性腎不全患者のうち、いわゆる shunt trouble の治療の目的で一時的に他施設より当院へ転院してきた症例を除いた512例である。このうち男子286例、女子226例、男女比1.3とやや男子が多く、平均年齢は41歳であった。

この512例について、細菌学的ないし組織学的に結核と確定診断された症例(確定例)、および確定診断には至らなかったが臨床的に結核と考えられ、抗結核剤が奏効した症例(非確定例)につき、その頻度、性差、発症年齢、罹患部位、診断根拠、腎不全の原病、症状、ツベルクリン皮内反応、臨床検査所見、発症時期、治療、転帰について検討した。

なお、対象とした確定例、非確定例以外に一般抗生剤無効のいわゆる不明熱で、抗結核剤により解熱をみた症例が5例みられ、治療の診断として結核が強く疑われたが、これらの症例は解析の対象より除外した。

結 果

対象512例のうち細菌学的、あるいは組織学的に結核と確定診断した例は7例、非確定例は3例で両者あわせて10例の結核合併例を認めた。これは512例の血液透析患者の2.0%にあたる。また、今回の解析対象より除外した抗結核剤奏効の不明熱5例を含めると、血液透析患者の約2.9%に結核を併発した可能性がある。

表1は、症例一覧表であるが、確信例7例、非確定例3例の計10例の結核のうち、男子8例(男子透析286例中2.8%)、女子2例(女子透析226例中0.9%)と男子に多い傾向を認め、発症年齢は39歳から63歳にわたるがその平均年齢は51歳であった。

罹患部位については、頸部リンパ節と胸膜を含む肺が主体で、頸部リンパ節病変はのべ4例、肺、胸膜病変はのべ8例、粟粒結核が1例みられた。即ち、頸部リ

Table 1. Tuberculosis in Patients with Renal Failure on Hemodialysis

Patient	Sex	Age	Site of tuberculosis	Diagnosis	Cause of renal failure
1	M	43	Cervical lymph node	Biopsy	Chronic glomerulonephritis
2	F	39	Cervical lymph node	Biopsy	Chronic glomerulonephritis
3	F	60	Lung Pleura	Biopsy	Unknown
4	M	42	Cervical lymph node Pleura	Biopsy	Unknown
5	M	63	Lung	Sputum	Unknown
6	M	53	Lung Pleura	Sputum	Chronic glomerulonephritis
7	M	44	Miliary tuberculosis	Sputum	Unknown
8	M	54	Pleura	*	Diabetes mellitus
9	M	60	Pleura	*	Diabetes mellitus
10	M	55	Pleura	*	Chronic glomerulonephritis

*Patients 8-10 were clinically diagnosed as lymphocyte predominant exudative effusion and responded well to antituberculous chemotherapy.

リンパ節病変が2/5、肺、胸膜病変が4/5を占めたが、胸膜炎症例が全体の3/5を占めたことが注目される。

肺野病変の胸部X線所見は、硬化性病変(症例2)と活動性病変(症例5、6)がみられ、後者の陰影の性質は滲出機転が強かったが病巣の拡がりは僅少であった。粟粒結核例では初診時、全肺野に粟粒影が粗に分布し、45日後には定型的な粟粒結核像を呈した。

確診例における診断根拠は、頸部リンパ節腫脹4例ではいずれも生検により、他の肺野病変をともなった3例では喀痰中の結核菌検出によりなされたが、結核菌の塗抹陽性は1例(症例5)のみで、他の2例(症例6、7)では培養ではじめて結核菌を証明しえた。非確診例の胸膜炎症例では、組織学的あるいは細菌学的根拠は得られなかったが、臨床症状、胸水の性状をはじめとする臨床検査結果より結核性胸膜炎と考えられた。

慢性腎不全を来すに至った原疾患について判明した6例では、慢性腎炎4例、糖尿病性腎症2例であったが、腎結核による慢性腎不全と断定しえた症例はなかった。

臨床症状は罹患臓器由来の症状に加えて全例に発熱がみられた。発熱は38.5°C以上の高熱を呈した症例が過半数を占め、ことに確診例7例では症例1以外は全例38.5°C以上であった(図1)。

ツベルクリン皮内反応は実施された8例中7例で陽性を呈しその陽性率は87.5%であり、確診例ではツベルクリン皮内反応が強い傾向がみられた(図1)。

血液検査については、白血球数、リンパ球数、免疫グロブリン、C reactive protein(CRP)、赤沈について検討した(図1)。白血球数は5,600~21,500/mm³の範囲にあり8,000/mm³以上の白血球増多を来した症例が10例中7例にみられ、確診例ではその傾向が強かった。リンパ球数は260~2,150/mm³であり、1,000/mm³以下のものが10例中3例に認められた。白血球中におけるリンパ球の%は全例20%以下であった。免疫グロブリンは0.7~2.65 g/dlの範囲にあり、正常域の下限0.81 g/dl以下のものは1例だけであった。CRPは全例陽性を呈し、確診例では中等度から強度陽性を呈する傾向がみられた。赤沈値についても同様に確診例では高度亢進を示す傾向があり、白血球増多、CRP中等

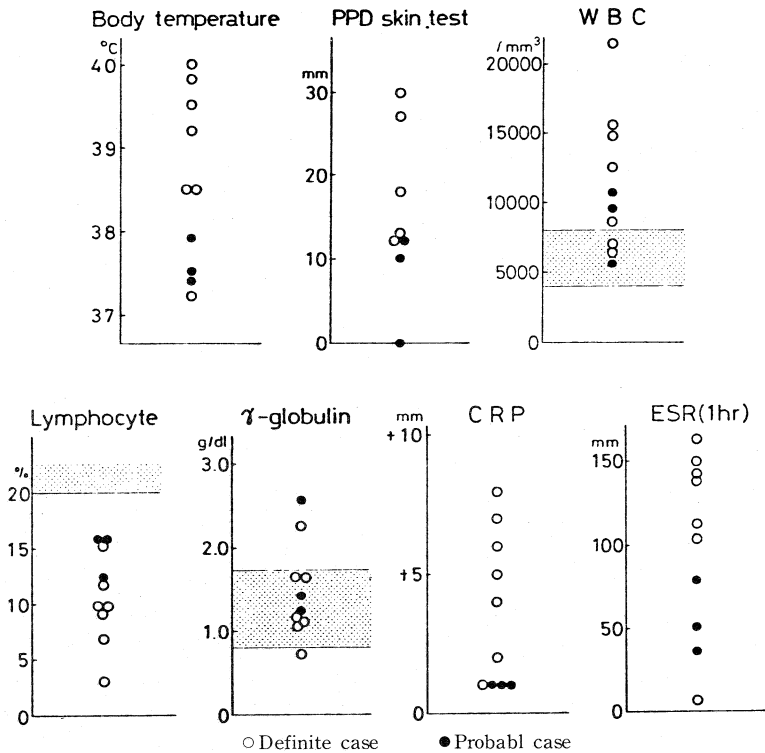


Fig. 1 Various laboratory findings in patients with renal failure on hemodialysis at the onset of tuberculosis. Open circles indicate bacteriologically or histologically confirmed cases and closed circles indicate clinically diagnosed ones. Dotted zone denotes a normal range. All had pyrexia and positive C reactive protein test, and most cases present leuko, relative lymphocytopenia and accelerated erythrocyte sedimentation rate.

Table 2. Chemotherapy for Tuberculous Patients

Regimen	No. of patients	Outcome	Side effects
INH+RFP+EB	5	Recovered	Retinopathy(1)* Neuropathy(2)*
INH+RFP+PAS	1	Recovered	
INH+EB	1	Recovered	
INH+RFP+EB	3**	Recovered	

* One patient had retinopathy and two had neuropathy which were considered to be caused by EB.

** Three patients were clinically diagnosed as tuberculous pleurisy.

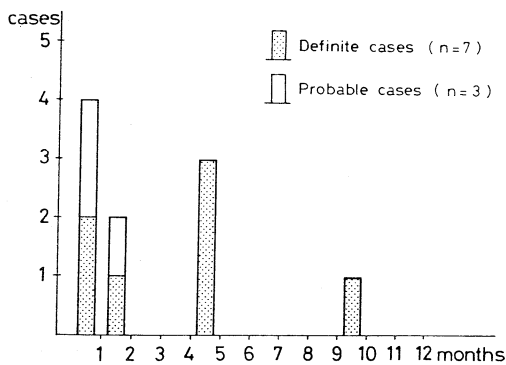


Fig. 2 The number of tuberculous patients with renal failure following the initiation of hemodialysis. Tuberculosis onset took place within 10 months in all cases, with 60% experiencing the onset inside 2 months and 90% within 5 months.

度から強度陽性、赤沈亢進と強い炎症反応を示唆する所見が確診例で認められる傾向があった。

血液透析導入より結核発症までの期間は比較的短く、全例が透析導入より10ヵ月以内に発症し、60%が2ヵ月以内に、90%が5ヵ月以内に発症している(図2)。

治療は、原則としてイソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)を含む三者を併用し、全症例とも予後は良好であった(表2)。投与量は症例により異なるが、肝臓排泄が主体であるRFP以外は減量して用いたが、エタンブトール(EB)による網膜症が1例、神経炎が2例にみられた。

考 按

慢性腎不全に伴う免疫不全状態では、末梢リンパ球、特にT細胞の有意な減少やツベルクリン皮内反応で代表される遅延型皮膚反応の低下など細胞性免疫能の低下と、B細胞の減少や抗体産生能の低下をはじめとする液性免疫の異常がみられることがあり、結核や肝炎

の発生、あるいはグラム陰性桿菌敗血症など易感染性となりやすい³⁾。

慢性腎不全・血液透析患者における結核の易感染性の免疫学的検討は稲本により報告されているが、その罹患率は男で6.4倍、女で12.4倍とともに一般住民のそれより有意に高いとしている⁷⁾。また透析患者の結核合併頻度は非常に高率で本邦では2~5%と考えられているが、これは結核確診例についてだけの数値であり、臨床的に抗結核剤が有効であった症例や、原因不明の死因中に結核が隠されている可能性を考えると、実際の頻度は更に高率であると考えられる。今回の研究でも、512例中10例(2.0%)の結核合併例がみられたが、一般抗生物質が無効で抗結核剤で効果のみられた不明熱が更に5例ありこれを含めると2.9%となる。結核菌に対する感染防御にはマクロファージが果たす役割が大きい⁴⁾、そのマクロファージはT細胞により賦活化されるので⁵⁾、免疫不全状態に陥りやすい慢性腎不全では結核発症の増加がみられるのは当然ともいえよう。本研究でもリンパ球数の低下が3例にみられたが免疫グロブリン値の低下のみられたのは1例のみであった。

この慢性腎不全・血液透析患者の結核感染性に関して問題となるのは、透析自体がどれほど関与するかということである。透析導入より結核発症までの期間は我々の症例で見られたのと同様に比較的短いとの報告があり⁶⁾、慢性腎不全による易感染性に加えて透析自身が結核発症に何らかの役割を果たしている可能性がある。しかしながら腎不全患者の感染症合併頻度は、透析者においては非透析者におけるよりも低率であり、また透析導入より結核発症までの期間は比較的長いとの報告もあり⁷⁾、結核発症には透析行為それ自体よりも慢性腎不全に伴う免疫不全の関与が大きいかもしれない。いずれにせよ透析導入によりツベルクリン反応の低下がみられ、細胞性免疫能の低下が推定されるので、結核発症の危険性に留意する必要がある。

罹患臓器は、2対1の比率で肺・胸膜がリンパ節より多かったが、この罹患臓器に関する本邦における全

国アンケート調査では⁸⁾⁹⁾、肺・胸膜が全体の約半数を占め、次いでリンパ節・腎尿路系の順で、肺外結核のみの罹患率が著しく高いと報告している。

臨床症状については発熱が必発といってもよく⁷⁾¹⁰⁾、我々の経験でも全例に発熱がみられた。そのほかに全身倦怠、食思不振などの一般症状や病巣に関連した症状がみられる。

慢性腎不全患者のツベルクリン皮内反応は、腎不全に伴う細胞性免疫不全によりその陽性率の低下がみられ、透析回数が増加とともに増加するが、その原因の一つとして transfer factor の透析による漏出も考えられている¹¹⁾。結核発症時のツベルクリン皮内反応陽性率は高いとする報告⁷⁾、逆に低いとする報告¹²⁾それぞれあるが、我々の症例では87.5%の陽性率を示し、前述の透析患者のツベルクリン皮内反応陰性化とあわせて、透析患者の原因不明の発熱に際してツベルクリン皮内反応の陽性化は、結核の併発を疑わしめる根拠になると思われる。即ち透析前、および施行中のツベルクリン皮内反応が判明していれば、ツベルクリン皮内反応の陽転化をみたときにはその診断的価値は更に高いものとなり、その意味からも透析導入前より経過を追ってツベルクリン皮内反応を施行すべきであろう。

血液検査所見では、結核発症時に白血球増多、CRPの中等度から強度陽性、赤沈の亢進といった急性細菌感染症類似の所見が認められるのは興味深いところである。胸部X線所見は、胸膜炎と小範囲の非空洞滲出性病変を呈する陰影がみられ、一般の結核に比べ胸膜炎や滲出機転の強い病変が形成される傾向があった。これらを総合してみると、慢性腎不全透析中に発症した結核では、かなり強い炎症所見を示すことが考えられる。

慢性腎不全血液透析患者の結核で留意すべきは、いわゆる cryptic type の粟粒結核の存在である¹³⁾。発熱以外には特に結核を疑わせる症状もなく、胸部X線写真も異常所見を認めず、結核菌の検出が困難で剖検によりはじめて診断の得られることも少なからずあり²⁾、血液透析中の患者で一般抗生剤無効のいわゆる原因不明の発熱の出現時には、粟粒結核を疑って胸部X線写真の経過を追うとともに、骨髓生検、肝生検、あるいは経気管支肺生検を実施して検索に努める必要がある。また治療的診断として、抗結核剤の投与も考慮すべきであろう。

血液透析患者の結核治療については、抗結核剤の血中濃度を考慮する必要があるが、一般の結核患者の治療と同様にINH、RFPを含む多剤併用の強化化学療法を原則とするのは当然といえる。投与量、投与方法についてはRFPは肝臓排泄性であるので通常の投与量、投与方法でよいが、ストレプトマイシン(SM)、INH、EBについては腎排泄性であるので減量投与、間欠投与が勧められている⁹⁾。即ちSMは0.5gを3～7日に1回、

INHは0.2gを透析後に、EBは0.5gを透析後に投与するのが一般的である。なお、INHについては、日本人の多くは rapid inactivator であるので、我々は連日投与を行なっているが、現在のところINHによる末梢神経炎などの副作用の発生を認めていない。化学療法期間については、INH、RFPを含む強化化学療法を実施した場合でも、いわゆる Compromised host であることを考慮して、比較的長期間にわたるのが望ましいと思われる。

結 語

慢性腎不全血液透析症例に合併した結核につきその病像を検討した。その発生頻度は512例中10例2.0%と高く、肺・胸膜病変とリンパ節病変が2対1の割合で認められ、粟粒結核は1例であった。発症時には高熱、白血球増多、CRP陽性、赤沈亢進といった急性細菌感染症類似の臨床症状とツベルクリン皮内反応陽性化を呈し、胸部X線写真では滲出性機転の強い肺野病変と胸膜炎を認めた。また透析導入より、結核発症までの期間は比較的短く、症例の90%が透析導入後5カ月以内に発症しており、この期間には結核発症の危険性に留意する必要がある。

治療は、INH、RFPを中心にした強化化学療法を実施したところ、一部にEBによる副作用を認めたが、全例予後良好であった。透析患者における一般抗生剤無効のいわゆる不明熱例では、結核を疑って検索するとともに、抗結核剤による治療的診断も考慮する必要があることを強調した。

文 献

- 1) 稲本 元：透析患者の結核症(第3報)、肺結核の疫学、結核、57：477、1982。
- 2) 藤野忠彦：人工透析と結核症(第1編)、人工透析療法患者に発症した粟粒結核症、結核、51：381、1976。
- 3) Anagnostou, A. et al.: Hematological consequences of renal failure—immunocompetence in patients with renal failure, in "The kidney" edited by Brenner, B. M. et al. W. B. Saunders Co., Philadelphia, p. 2198, 1981.
- 4) Williams, D. M. et al.: Pulmonary infection in the compromised host. Part II. in "Lung disease" edited by Murray, J. F. American Lung Association, New York, p. 167, 1977.
- 5) Smith, E. C.: Tuberculosis in dialysis patients. Int J Artif Organs, 5: 11, 1982.
- 6) Andrew, O. T. et al.: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease, Am J Med, 68: 59, 1980.
- 7) Lundin, A. P. et al.: Tuberculosis in patients

- undergoing maintenance hemodialysis, *ibid*, 67 : 597, 1979.
- 8) 稲本 元：透析患者の結核症（第2報），罹患臓器の特性，結核，57：419，1982.
 - 9) 稲本 元：透析患者における肺外結核性の疫学的検討，結核，56：441，1981.
 - 10) Editorial, Tuberculosis in patients having dialysis, *Br Med J*, 1 : 349, 1980.
 - 11) 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.
 - 12) Rusky, E. A. et al. : Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure, *Arch Int Med*, 140 : 57, 1980.
 - 13) Proudfoot, A. T. et al. : Miliary tuberculosis in adults, *Br Med J*, 2 : 273, 1969.