

原 著

透析患者に発生した結核症

原 田 孝 司・田 中 民 雄・松 尾 新 一 郎

大 園 恵 幸・朝 長 昭 光・原 耕 平

長崎大学医学部第2内科

草 場 泰 之・進 藤 和 彦・斉 藤 泰

同 泌尿器科

村 谷 良 昭・浦 繁 郎・川 富 正 弘

堤 恒 雄

長崎市立成人病センター

末 長 正 弘・横 山 一 章・石 崎 驍

佐世保市立総合病院

広 瀬 健・松 隈 玄 一 郎・船 越 衛 一

桜町クリニック

受付 昭和 59 年 8 月 30 日

TUBERCULOSIS IN PATIENTS UNDERGOING MAINTENANCE DIALYSIS

Takashi HARADA*, Tamio TANAKA, Shinichiro MATSUO,
Hiroyuki OZONO, Akimitsu TOMONAGA, Kohei HARA,
Yasuyuki KUSABA, Kazuhiko SHINDO, Yasushi SAITO,
Yoshiaki MURAYA, Shigeo URA, Masahiro KAWATOMI,
Masahiro SUENAGA, Kazuaki YOKOYAMA, Takeshi ISHIZAKI,
Ken HIROSE, Genichiro MATSUKUMA and Hirokazu FUNAKOSHI

(Received for publication August 30, 1984)

Thirty four patients with tuberculosis were identified over a 17 year period in a group of 643 patients undergoing peritoneal and hemodialysis. The incidence of tuberculosis was more frequent in the early stages of dialysis. Sixteen patients were diagnosed definitely as having lymphogenic tuberculosis (6), miliary tuberculosis(5), pulmonary tuberculosis(1), tuberculous pleurisy(1), tuberculous peritonitis(1) and tuberculous arthritis(1), and the other

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University, 7-1, Sakamotomachi, Nagasaki 852 Japan.

18 patients, 14 having fever of unknown origin and 4 pleurisy, were diagnosed therapeutically as having tuberculosis. The diagnosis of tuberculosis in dialysis patients was difficult because the symptoms were nonspecific, there were more frequent extrapulmonary involvements and tubercle bacilli were rarely isolated from dialysis patients. We investigated cell mediated immunity in dialysis patients. The data indicated that dialysis patients have lymphopenia, decreased reaction of PPD, alteration of T cell subset and decreased T cell activity. The experience suggests that patients on dialysis have decreased immunologic host defence and have a greater chance of contracting tuberculosis infection.

Keywords : Dialysis, Tuberculosis, Cell mediated immunity

キーワード : 人工透析, 結核症, 細胞性免疫

はじめに

近年慢性腎不全による人工透析患者においては、細胞性免疫を主とする感染防御能の低下に基づく、結核をはじめとする種々の感染症の併発が問題となっている。特に、糖尿病などの合併疾患をもつ透析患者が増加し、また透析患者の高齢化や透析歴の延長化につれて、その頻度も増加の一途を辿っている。

我々も今回そのような患者の結核発症の実体を把握すべく、当教室および関連病院での透析患者について、発症の状況とその背景となる免疫機能について検索を行なったので、その成績について報告する。

対象と方法

対象は、長崎大学腎不全センターおよび関連病院(長崎市立成人病センター、佐世保市立総合病院、桜町クリニック)において、1967年1月より1983年10月まで

Table 1. Incidence of infection in dialysis patients (1967-1983)

Urinary tract infection	29	(20.5%)
Pneumonia	17	(12.0%)
Tuberculosis	16	(11.3%)
Sepsis	14	(9.9%)
Peritonitis	9	(6.3%)
Pleurisy	8	(5.6%)
Cholecystitis	3	(2.1%)
Meningitis	2	(1.4%)
Pulmonary abscess	2	(1.4%)
Others	11	(7.7%)
Fever of unknown origin	31	(21.8%)
Total	142	(22.3%)

643 cases

に腹膜灌流および血液透析を行なった慢性腎不全患者643例である。男性336例、女性307例でやや男性が多かったが、男女とも各年齢層にはほぼ均等に分布していた。対象患者における結核発症の頻度、診断、発症の時期、および免疫能(特に細胞性免疫)について検討を行なった。

成績

1. 併発感染症の頻度

対象症例のうち併発感染症は643例中142例(22.3%)にみられた。併発感染症の種類の内訳を表1に示した。尿路感染症が20.5%と最も多かったが、これは泌尿器科的疾患による透析症例も含まれていたためと考えられた。次いで肺炎12.0%、結核症11.3%、敗血症9.9%、腹膜炎6.3%、胸膜炎5.6%などの頻度でみられた。

2. 結核症の併発

結核症の確診例は16例であったが、不明熱や胸膜炎の中に治療的に結核症と診断されたものが18例あり、計34例が何らかの結核症と考えられた。これは全対象患者の5.3%に相当した。

その内訳を表2に示した。確診例はリンパ節結核が最も多く6例で、次いで粟粒結核5例、肺結核2例、胸膜炎1例、腹膜炎1例、関節炎1例がみられ、胸膜

Table 2. Tuberculosis in dialysis patients

Tuberculous lymphadenitis	6	
Miliary tuberculosis	5	
Tuberculous pleurisy	5	(4)
Pulmonary tuberculosis	2	
Tuberculous peritonitis	1	
Tuberculous arthritis	1	
Fever of unknown origin	14	(14)
Total	34	(18)

(): Therapeutic diagnosis

炎他の4例は治療的診断により結核症と考えられたものであった。不明熱の14例は、全例が一般抗生剤の投与で効果がなく、抗結核剤の投与にて解熱したもので、治療的診断により結核症と考えられたものであった。

3. 結核症の診断

結核症の診断に関する事項を表3に示した。リンパ節結核はいずれもリンパ節生検により確診したものであった。剖検にて判明したものが6例あり、そのうち5例が粟粒結核であった。結核菌を培養で確認できたのは喀痰と関節液からの3例で、比較的培養での陽性例は少なかった。前述したごとく一般抗生剤の投与で解熱しなかった不明熱の全例と、胸膜炎の4例が、抗結核剤の投与で解熱や諸症状の改善をみたため、治療的に結核症と診断されたものであった。

4. 発症因子

i) 発症年齢構成： 結核発症患者には男女差はみられなかったが、その発症年齢を1979年の全国における結核の年齢別有病率¹⁾と比べてみると(図1)、若年者においてもかなりの発症がみられた。

ii) 発症と透析期間： 結核の発症と透析期間との関連を図2に示した。結核の発症は透析開始3カ月以内の導入期と、1年以内の移行期とで併せて54.3%を占めており、透析導入早期での発症が多かった。

Table 3. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients

Biopsy of lymphnode	7(20.6%)
Autopsy	6(17.6%)
Culture of sputum	2(5.9%)
Culture of joint fluid	1(2.9%)
Effectiveness of antituberculous agent	18(53.0%)

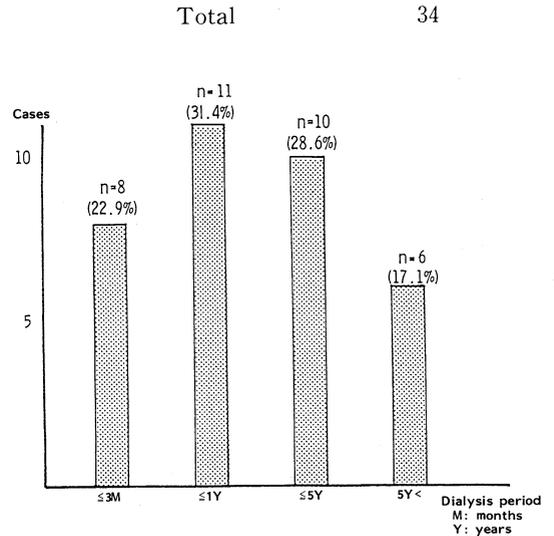


Fig. 2. Comparison between onset of tuberculosis and period of dialysis.

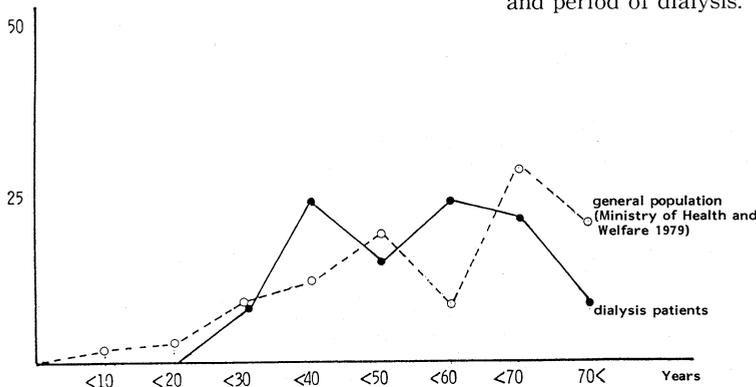


Fig. 1. Age distribution of tuberculosis in dialysis patients.

Table 4. T-cell function in dialysis patients

T-cell function	Predialysis	Early stage	Postdialysis	Maintenance
1. T-cell percentage (79-86%)	81.4 ± 4.5		84.5 ± 6.2	
B-cell percentage (8-16%)	9.4 ± 2.1		7.2 ± 2.4	
2. T-cell subset				
OKT ₃ (whole) (66-80%)	74.0 ± 6.0	69.0 ± 6.2		75.8 ± 7.3
OKT ₄ (helper) (31-44%)	36.3 ± 8.0	43.6 ± 8.0		44.9 ± 9.2
OKT ₈ (suppressor) (22.5-35.5%)	40.9 ± 7.2	25.8 ± 4.3		29.9 ± 8.0
3. helper activity (0.9-1.6%)	0.82 ± 0.29	0.71 ± 0.27		1.15 ± 0.51

iii) 透析患者の免疫能： 結核の発症に関連が深い細胞性免疫を透析患者について検討した。透析患者のリンパ球実数を透析期間別に図3に示したが、リンパ球実数はすべての期間で明らかに低値を示していた。また、透析患者のツベルクリン反応と透析期間との関連をみると(図4)、透析導入期、移行期にはツベルクリン反応は陰性ないし疑陽性例が多く、維持期には陽性例が増加していたが、10年以上になると再び陰性例が増加していた。

透析患者のT細胞機能の変化を表4に示した。T細胞

胞、B細胞百分率はErosette法にて、T細胞サブセットはモノクローナル抗体OKシリーズを用いてスペクトルIIIにて測定した。また、ヘルパー活性は矢田らの方法に準じ、患者T細胞の正常人B細胞に対する反応性を、PWMを用いて抗体産生能で測定した。

透抗前および導入後において、T細胞百分率は正常範囲であったが、B細胞百分率は低下していた。T細胞サブセットで、OKT₃(T細胞)は、導入期にやや減少傾向にあったがほぼ正常範囲であった。OKT₄(ヘルパーT細胞)は、増加傾向にあり、透析前に比し透析後(特に維持期)で増加が認められた。OKT₈(サブレッサーT細胞)は、透析前では増加していたが、透析前に比し透析後(特に導入期)には低下していた。T細胞ヘルパー活性は、透析前、導入期に低下していたが、維持期には正常化の傾向にあった。

考案

腎不全患者の易感染性に関しては、臨床的に透析患者の感染症の頻度が高いことから、以前より注目されていたところである。その合併頻度は、上田ら²⁾の調査においては19.2%に認めたが、教室の対象症例においても、22.3%と明らかにその頻度が高いことが認められた。

このような易感染性の要因としては、透析患者が臨床的にも、低栄養、著明な貧血、代謝性アシドーシスなどの状態下であり、また血液透析施行のための、外シャント造設、内シャント穿刺、種々の透析操作を行

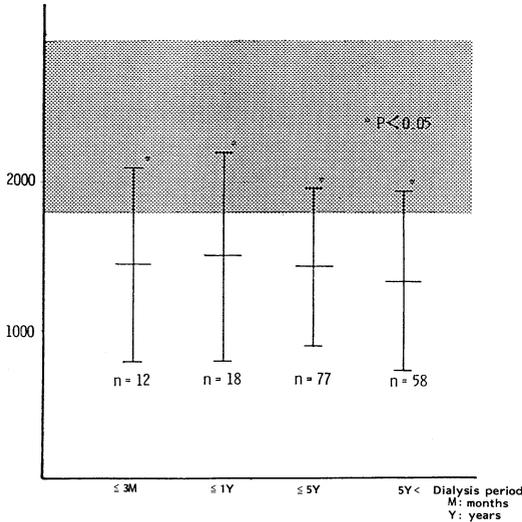


Fig. 3. Number of lymphocytes in dialysis patients.

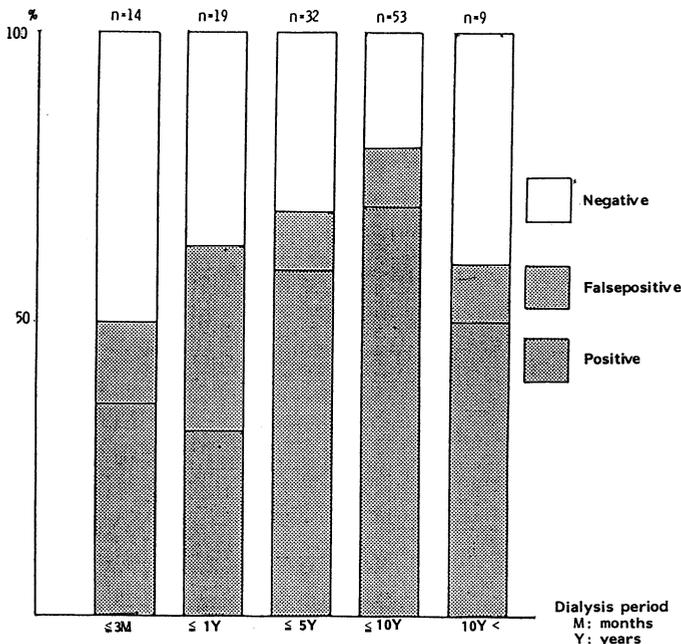


Fig. 4. Comparison between reaction of PPD and period dialysis.

なうことなどが考えられる。更に尿毒症患者の免疫不全状態が注目されるようになって³⁾、最近多くの研究報告がなされてきているが^{4)~6)}、それによると液性免疫能はほぼ保たれているが、特に細胞性免疫能の低下が著明であることが明らかにされてきている。しかし、その病態にはなお不明な点も多い。

感染症の中でも、結核の発症は高頻度であるとされている。透析患者の結核症の発生頻度は、本邦では稲元ら⁷⁾は9.8%に認めているが、我々の対象症例でも5.3%に認め、極めて高い頻度を占めていた。一方、米国でも、Andrewら⁸⁾は一般住民の12倍の頻度であったと報告している。稲元ら⁹⁾の全国調査によると、罹患率は一般住民に比べ、男性で11.9倍、女性で23.4倍であり、死亡率は一般住民に比べ、男性で25.9倍、女性で80.4倍と極めて高率であったと報告している。

透析患者の結核症の病像は、一般結核症に比べ、特異であるとされているが¹⁰⁾¹¹⁾、我々の症例でもリンパ節結核や粟粒結核が多く、いわゆる肺外結核の発症が注目された。また、局所症状を伴わない不明熱例が多かったことも特徴で、結核が潜在的にあらわれることにも留意すべきと考えられた。透析患者の結核症の診断に関しては、今回確診例は16例あったが、そのうち結核菌を証明できたのは3例のみで、結核菌の培養証明による確診には困難があると考えられた。その他はリンパ節生検や剖検によるものが殆んどであった。以上のことから、透析患者における結核症の診断には、比較的肺結核菌の培養陽性率が低く、肺外結核や粟粒結核が多いことより、培養はもちろん施行すべきではあるが、病理学的な診断も重視すべきものと考えられた。

確診例以外の18例は、不明熱や胸膜炎に対する抗結核剤による治療で診断を下したもので、一般抗生剤に反応せず、抗結核剤で解熱または改善をみたものである。我々は主にINH、RFPを併用したが、多くは速やかに症状の改善をみた¹²⁾。そのことは、透析患者の原因不明の発熱などで、一般抗生剤に抵抗するものでは結核症を考えて早期に診断的治療を行なう必要性を感じさせた。

結核症の発症因子としての年齢分布をみると、透析患者は一般住民における結核患者年齢分布に比べ、若い年齢にもかなりの発症をみており、これは尿毒症という生体側の要因に基づくものと思われた。

結核症の発病と透析期間の関係では、透析開始後3カ月以内に発症したものが最も多く、稲元ら⁹⁾は1年以内に63%が発症したと報告しているが、我々の例でも1年以内の導入期および移行期に54.3%の発症を認めた。

結核発症の大きな要因に免疫能の低下が考えられているが、その中でも特にT細胞系の機能異常が認められている⁵⁾¹³⁾。今回検討した細胞性免疫能に関しては、

リンパ球実数の低下を認め、遅延型皮膚反応としてのPPDは健常人に比し明らかに陰性ないし疑陽性例が多かった。T細胞系の機能の検討では、T細胞百分率は正常範囲であったが、モノクローナル抗体を用いたT細胞サブセットではヘルパーT細胞は維持期で増加傾向にあり、サブレッサーT細胞は透析前で増加していた。尿毒症という病態および透析療法がT細胞サブセットに影響を与えている可能性が示唆された。

今回は、ヘルパーT細胞の機能を検討するために、正常人B細胞に対するPWMを用いた抗体産生能によるT細胞ヘルパー活性を測定してみたが、検索しえた46名中19名(41%)に抗体産生能が低下しており、T細胞ヘルパー機能の低下が示唆された。特に、透析導入期に著明に低下していたことは、結核発症の頻度がこの時期に高かったことから、発症要因の1つとして細胞性免疫の関与が示唆され、興味ある成績と考えられた。

むすび

1. 近年17年間における643例の透析患者のうちの142例(22.3%)に併発感染症を認め、そのうち34例(5.3%)に結核の発症を認めた。

2. その併発結核症としては、リンパ節結核が最も多く、次いで粟粒結核、胸膜炎がみられ、不明熱の経過をとったものが多かった。このうち治療的診断が行なわれたものが約半数を占めた。

3. 結核症の発症は若年者にも認められ、透析導入早期での発症頻度が高かった。

4. 透析患者の免疫能を検討して次のことが確かめられたが、これらの所見と結核発症との関連に興味をもたれた。

- a) 末梢リンパ球数の減少
- b) ツベルクリン反応の低下(特に導入期)
- c) 透析によるT細胞サブセットへの影響
- d) T細胞ヘルパー活性の低下(特に導入期)

本論文の要旨は、第59回日本結核病学会総会(東京)の要望課題において発表した。

文 献

- 1) 厚生省公衆衛生局結核成人病課編：結核の統計(1979)：p27, 財団法人結核予防会, 東京, 1979.
- 2) 上田泰他：我が国における腎不全患者の感染症合併の現況, 日本医事新報, 2715: 31, 1976.
- 3) Hume, D.H., et al.: Experience with renal hemotrans-plantation in humans; Report of nine cases, J Clin Invest, 32: 327, 1955.
- 4) 稲元：尿毒症における免疫不全と結核症, 人工透析研究会々誌, 12: 21, 1979.

- 5) 西尾正一他：ワークショップIII, 慢性透析患者における免疫, 人工透析研究会々誌, 12: 623, 1979.
- 6) Goldblum, S.E.: Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis, *Ann Intern Med*, 93: 597, 1980.
- 7) 稲本元他：透析患者における易感染性の証明——結核症に関する全国調査——, *医学のあゆみ*, 117: 253, 1981.
- 8) Andrew, O.T.: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease, *Am J Med*, 68: 59, 1980.
- 9) 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.
- 10) 稲本元他：透析患者の結核症, (第13報), 発見の契機となった所見, *結核*, 59: 317, 1984.
- 11) 猪芳亮他：慢性透析患者結核症19例の臨床的検討——確診と非確診例——, *腎と透析*, 10: 525, 1981.
- 12) 原田孝司他：透析患者に発症した結核症, *腎と透析*, 12: 497, 1982.
- 13) Daudu, P.A.: Numbers of T-cell rosettes in the peripheral blood of patients receiving maintenance hemodialysis, *South Med J*, 75: 570, 1982.