

原 著

糖尿病合併肺結核の治療成績

桜井 宏・渡辺 善正・山中 正彰・森口 敏勝
 藤井 久弥・河面 孝・小林 武彦・上山 利雄
 藤本 直也

結核予防会大阪府支部大阪病院

受付 昭和60年3月30日

CLINICAL EVALUATION OF CHEMOTHERAPY FOR PULMONARY TUBERCULOSIS WITH DIABETES

Hiroshi SAKURAI,* Yoshimasa WATANABE, Masaaki YAMANAKA,
 Toshikatsu MORIGUCHI, Hisaya FUJII, Takashi KOMO, Takehiko
 KOBAYASHI, Toshio UENOYAMA, and Naoya FUJIMOTO

(Received for publication March 30, 1985)

We investigated 127 patients of culture-positive pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus (92 cases of initial treatment and 35 cases of retreatment) who were admitted to our hospital during the period from 1977 to 1983, and then obtained the following results:

1. The initial treatment group of tuberculosis with diabetes was predominant in terms of older ages, highly positive cultures and extensive lesions demonstrated roentgenographically, when compared with the similar group without complicating diabetes as control.

2. In all the 88 patients of tuberculosis with diabetes who were treated initially with combination regimens including INH and RFP known to be susceptible, sputum cultures converted to negative within 4 months irrespective of good or poor control of complicating diabetes, and thereafter no bacteriological relapse was observed by follow-up study.

3. The retreated diabetic group consisted of a considerable number of advanced patients who expectorated organisms resistant to multiple drugs and showed a poor clinical response to treatments.

However, in 19 cases having susceptibility to INH and RFP, negative smears and cultures were eventually attained independently of the severity of tuberculous lesions as well as the efficiency of control of diabetes, and a bacteriological relapse was found in only a single case by follow-up.

4. The cases treated with regimens excluding INH and RFP (4 cases of initial treatment and 16 cases of retreatment) showed an extremely poor response to the chemotherapy.

5. Although the effectiveness of chemotherapy with regimens including INH and RFP

* From Osaka Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, Neyagawa-shi, Osaka 572 Japan.

which had been confirmed to be susceptible was very satisfactory suitable duration of chemotherapy has to be studied further.

Key words: Pulmonary Tuberculosis with diabetes, キーワーズ: 糖尿病合併肺結核, 初回治療, Initial and Retreatment, Follow-up study 再治療, 遠隔成績

糖尿病の合併は肺結核の治療を困難にし、特に糖尿病のコントロール不良の場合の治療成績は非合併例に比べて劣るとされてきたが、最近強力化学療法では糖尿病合併の影響は殆んどみられないとの成績が報告されている。私どもは糖尿病合併肺結核の強力化学療法による治療成績を中心に、遠隔成績を含めて検討した。

研究対象および方法

昭和52年1月より58年12月までに当院に入院した肺結核1,612例のうち、入院時喀痰中結核菌培養陽性例は998例であり、このうちの糖尿病合併例で6カ月以上経過を観察しえた初回治療92例、再治療35例、計127例(男104, 女23)を研究対象とした。

糖尿病は50g糖負荷試験による日本糖尿病学会の診断基準により判定し、治療により空腹時血糖140mg/dl以下、1日尿糖10g以下に安定したものをコントロール良好とした。

全症例についての肺結核の治療成績、糖尿病コントロールの治療効果に及ぼす影響、遠隔成績を検討したが、特に初回治療例では昭和56年以降に入院した合併症のない菌培養陽性初回治療例133例を対照として、両群の背景因子、治療成績を比較した。有意差の検定はカイ2乗検定法を用いた。

成績

I. 初回治療例

糖尿病合併92例と対照133例の入院時の背景因子、治療成績を比較し、合併例の遠隔成績を検討した。

表1 初回治療例の性・年齢

年齢	糖尿病合併例			対照例		
	男	女	計(%)	男	女	計(%)
~ 29	2	0	2(2.2)	23	8	31(23.3)
30 ~ 39	5	1	6(6.5)	28	5	33(24.8)
40 ~ 49	18	2	20(21.7)	22	7	29(21.8)
50 ~ 59	24	9	33(35.9)	12	2	14(10.5)
60 ~ 69	17	2	19(20.7)	8	2	10(7.5)
70 ~	8	4	12(13.0)	12	4	16(12.0)
計(%)	74(80.4)	18(19.6)	92(100)	105(78.9)	28(21.1)	133(100)

1 背景因子

1) 性, 年齢: (表1) 両群とも男性が約80%を占め、年齢分布は対照例では39歳以下48.1%, 50歳以上30%に対し、合併例ではそれぞれ8.7%, 69.6%であり、合併例に高齢者が多い。

2) 喀痰中結核菌培養成績: (表2) 大量排菌例(++)~(+++)は対照例43.6%, 合併例69.6%であり、有意差(P<0.01)をもって合併例に多く認められた。

3) 胸部レ線所見: (図1) 学研病型分類の基本病変では、対照例はA型41.5%, B型40.6%, 合併例ではA型16.3%, B型68.5%であり有意差(P<0.01)をもって合併例にB型病変が多く、これらの大部分は拡がり2以上であった。空洞では、対照例のKa17.3%, Kb43.6%, Kc9.0%に対し、合併例ではそれぞれ5.4%, 55.3%, 19.6%であり、Kb, Kcの空洞が有意差(P<0.01)をもって合併例に多い。即ち、糖尿病合併例では有空洞乾酪巣を含む滲出傾向の強い進展した病変を示すものが多く認められた。

2 治療成績

初回治療92例の入院後4~6カ月間の化学療法は表3

表2 初回治療例の入院時喀痰中結核菌培養成績

培養成績	(+)	(++)	(+++~++++)	計
糖尿病合併例(%)	16(17.3)	12(13.0)	64(69.6)	92(100)
対照例(%)	47(35.3)	28(21.1)	58(43.6)	133(100)

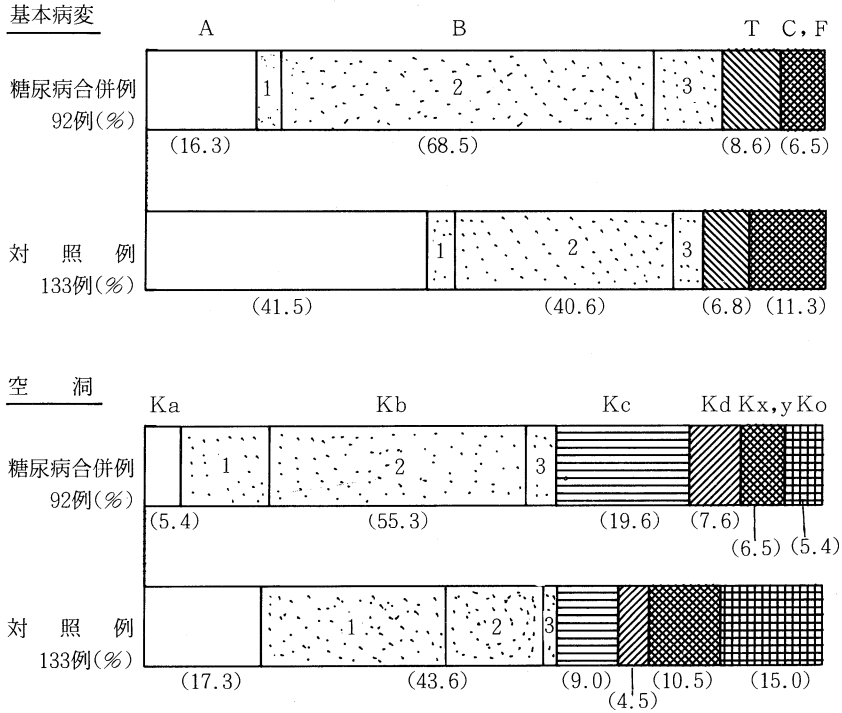


図1 初回治療例の入院時レ線像(学研分類)

のごとく、88例は感受性のINH, RFPを含む併用療法が完全に行なわれているが、3例はRFP中止例、1例はINH初回耐性例であった。

1) 感受性のINH, RFPを含む併用例

(a) 菌培養陰性化率：(図2)合併症の菌陰性化率は2カ月までは対照例に比して有意に低いが(P<0.01), 3カ月後より両群間に有意差は認められず4カ月後より全例陰性化した。

糖尿病合併例の入院時の空腹時血糖値と、その後6カ月間の糖尿病治療法、コントロールの状況は表4に示したが、コントロール良群52例と不良群36例の菌培養陰性化率は図3のごとく、両群の間に有意差は認められず、また糖尿病の重症度も菌陰性化には影響がみられなかった。

(b) 胸部レ線像の経過：(図4)治療6カ月後の合併例と対照例のレ線像の改善度を学研経過判定基準により比較すると、基本病変、空洞とも両群間に有意差は認められなかった。

(c) 遠隔成績：(表5)入院中および退院後を含めて、各症例について入院時より59年6月までの経過を調査した。各期間の該当例のうち調査しえた症例は12カ月までは80例中69例(86.3%), その後18カ月までは67例中51例(76.1%), 24カ月までは53例中37例(69.8%), その後は約半数であった。調査例のうちの66.7%は1年以上、24%は2年以上化学療法が続けられていた。

全期間を通じ全例に再排菌は認められず、レ線像の悪

表3 糖尿病合併初回治療例の入院後4~6カ月間の治療

感受性のH, Rを含む治療		その他の治療	
治療法	例数	治療法	例数
HRS	63	HRS → HS	1
HRE	19	HRS → HKE	1
HRK	3	⊕RS → ⊕RE	1
HRKE	1	H⊕⊕ → ⊕STH	1
HR	2		
計	88		4

○：耐性

化が3例に認められた。即ち、18カ月後、30カ月後に各1例の空洞の再開、31カ月後に1例の空洞の新生がみられたが、いずれも排菌を伴っていない。死亡例は結核以外の疾患によるもの8例、不明1例の計9例であった。

2) INH初回耐性例およびRFP中止例

初回耐性および副作用のため強力化学療法が完全に実施されなかった4例(表3)の治療成績は次のごとくである。

副作用のため1カ月後よりHRS → HKEと処法が変更された1例は、治療2カ月後より菌陰性化しその後5年間再排菌は認められない。INH初回耐性の1例は3カ月後より菌陰性化しその後30カ月間菌陰性持続している。しかし、副作用のためHRS → HSとRFPが中止された1例は、治療3カ月後に菌陰性化した、18カ月後に空

表4 入院時空腹時血糖値と糖尿病治療経過

空腹時血糖 (mg/dl)	例数	主な治療法			糖尿病コントロール	
		インシュリン	経口剤	食事療法	良	不良
≤ 150	16	7	4	5	13	3
151 ~ 200	32	23	5	4	24	8
201 ~ 300	35	28	4	3	15	20
≥ 300	5	5				5
計 (%)	88 (100)	63	13	12	52 (59.1)	36 (40.9)

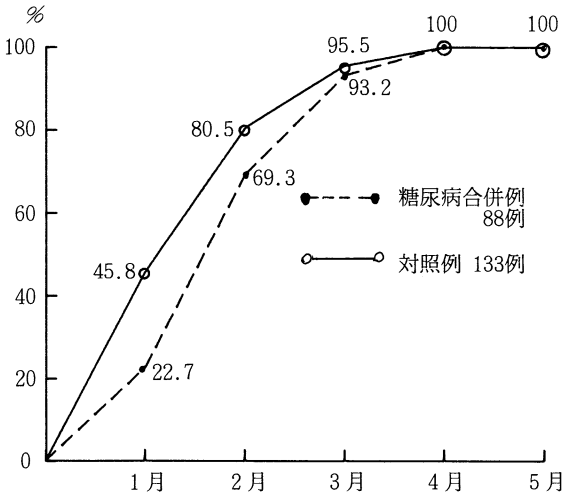


図2 初回治療例のINH, RFPを主軸とする治療6カ月間の結核菌培養陰性化率

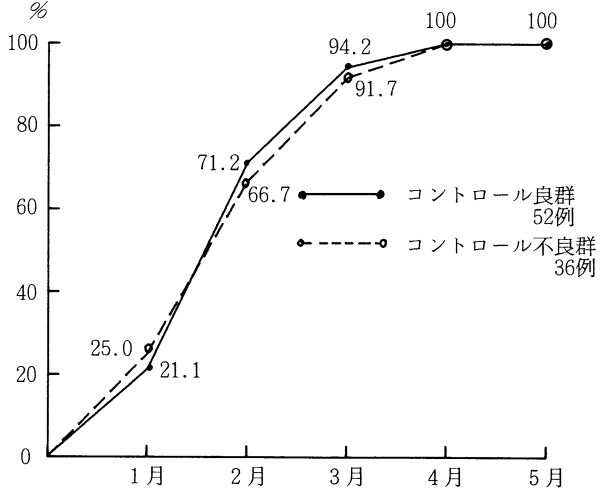
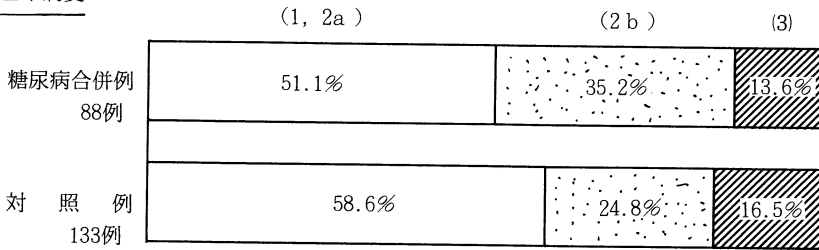
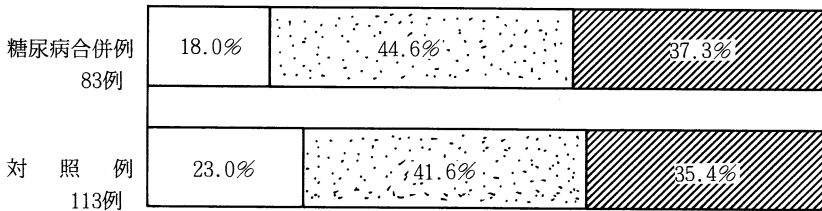


図3 糖尿病コントロール別に見た結核菌培養陰性化率

基本病変



空洞



(1, 2a) 著明, 中等度改善 (2b) 軽度改善 (3) 不変

図4 初回治療例の治療6カ月後のレ線像の経過 (学研経過判定基準)

洞拡大，再排菌が認められ，RFP，EB初回耐性の1例は菌陰性化せずその後INHも耐性となり，5年間種々の化学療法を行なうも菌陽性のまま経過している。

II 再治療例

糖尿病合併肺結核の再治療35例について入院時の背景因子，治療成績，遠隔成績を検討した。なお入院前の治

療期間は6カ月以内8，その後1年以内5，1年以上12，3年以上10例であった。

1 背景因子(表6)

男30例(85.7%)，女5例(14.3%)で，50歳以上21例(60.0%)と高齢者が多く，24例(68.6%)が大量排菌者であり，15例にINH耐性，各11例にSMまたはRFP

表5 糖尿病合併初回治療例の遠隔成績

治療開始よりの期間(月)	~6	7~12	13~18	19~24	25~36	37~
各期間の例数	88	80	67	53	47	34
調査例数(%)	88 (100)	69 (86.3)	51 (76.1)	37 (69.8)	25 (53.2)	18 (52.9)
治療継続例	88	57	34	15	6	
レ線像増悪例			1		2	
死亡例	1.老衰	1.脳出血 1.不明			1.肝硬変 1.胃癌	1.腎不全 1.脳梗塞

表6 糖尿病合併再治療例の入院時の背景

1) 性，年齢

年齢	~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~	計
男		2	10	7	7	4	30
女			2	1	2		5

2) 結核菌培養成績

培養成績	(+)	(++)	(+++ ~ (###)
例数	6	5	24

3) 主要薬剤の耐性

薬剤	INH	RFP	SM	KM	EB
耐性例数	15	11	11	5	6
耐性薬剤数	0	1剤	2剤	3剤	4~5剤
例数	14	5	9	3	4

4) レ線像

基本病変	A		B		C			F
	1	2	1	2	1	2	3	
例数	2	1	1	11	2	9	7	2
空洞	0	Kb		Kc	Kd	Kx, y		Kz
		1	2		2	1	2	
例数	2	4	4	3	2	1	7	12

5) 空腹時血糖値

血糖値mg/dl	≤ 150	151 ~ 200	201 ~ 300	≥ 300
例数	4	13	16	2

表7 糖尿病合併再治療例の入院後6カ月間の治療法
および菌培養成績 (陰性例数/症例数)

治療法	1月	2月	3月	4月	5月	6月
H R + α (%)	10/19 (52.6)	14/19 (73.7)	18/19 (94.7)	19/19 (100)	18/18 (100)	17/17 (100)
ⓂR + α	1/3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3
HⓂ + α	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/4
その他の処法	0/8	1/8	1/8	1/8	1/8	1/8

○：耐性 α ：H, R以外の薬剤

耐性が認められた。レ線像では20例(57.1%)が硬化型病変であり、非硬化型病変15例のうち12例はB型であった。

2 入院後6カ月間の治療法と菌陰性率(表7)

入院後27例に強力化学療法が開始されたが、そのうちの8例はその後INHまたはRFPの耐性が判明し、感受性のINH, RFPを含む処法が4カ月以上継続されたのは19例であった。その他8例は最初より他の処法が行なわれていた。

感受性のINH, RFPを含む併用療法が行なわれた19例では4カ月後は全例菌培養陰性化が認められた。このうちの9例は既往の治療が6カ月以上の症例であり、レ線像では11例がA, B型, 8例がC, F型であった。また糖尿病の経過はコントロール良11例, 不良6例であった。

INH耐性の3例のうちの2例に菌陰性化をみたが、RFP耐性の5例およびその他の処法例では13例中1例に菌陰性化を認めたにすぎない。

3 遠隔成績

入院中および退院後を含めて、各症例について入院時より59年6月までの経過を調査した。各期間の該当症例のうち調査しえた症例は12カ月まで94.1%, その後18カ月までは77.4%, 24カ月までは72.4%, その後は約60%であった。

入院中に菌培養陰性化した22例の遠隔成績は表8に示した。調査例の半数に18カ月以上治療が継続されていたが、2例に悪化が認められた。即ち、1例は感受性のINH, RFP, SM併用により3カ月後より菌陰性化し、24カ月後治療が中止されたが、40カ月後にレ線像の増悪とともに再排菌が認められ、1例はKM, EB, INH(耐性)併用により2カ月後より菌陰性化した。24カ月後レ線像の増悪, 再排菌を認め、その後も菌陽性が持続している。悪化の2例はともに糖尿病のコントロール不良例であった。

入院後6カ月間に菌陰性化に失敗した13例では、その後の種々の化学療法にもかかわらず全例菌陽性が続いている。

死亡は4例で主死因はそれぞれ咯血死, 肝硬変, 心不

全, 自殺であった。

考 察

糖尿病合併肺結核は非合併例に比べて高度進展例が多いと言われているが、私どもの今回の糖尿病合併初回治療例も非合併例に比して、高齢者, 大量排菌例が多く、レ線像ではKb, Kcの空洞を含むB型病変で拡がり2以上の進行性病変を示すものが多く認められた。糖尿病合併の有無とは別に、これら背景因子の治療成績への影響は当然考えられるところである。

従来から糖尿病の合併, 特に糖尿病コントロールの良否が肺結核の治療効果に影響するとする多くの報告があるが^{1)~8)}, 近年INH, RFPを主軸とする強力化学療法では糖尿病合併は殆んど影響がないとの成績がみられる。Montanerら⁹⁾はINH, RFP, EB併用6カ月治療で糖尿病合併例も非合併例と同様の成績が得られたとし、Duttら¹⁰⁾はINH, RFP9カ月治療が糖尿病合併例にも適用されると述べ、川端ら¹¹⁾は強力化学療法による初回治療では、糖尿病合併例も4カ月後には全例菌陰性化し、レ線像の経過も糖尿病合併, コントロールの良否に関係なく優れた成績が認められたと報告している。

私どもの感受性のINH, RFPを含む強力化学療法による初回治療の成績では、合併例の菌培養陰性化率は非合併例に比べて治療早期にはやや劣るが、4カ月後には全例菌陰性化し、病巣の性状, 糖尿病コントロールの良否も菌陰性化には影響がみられなかった。菌陰性化の遅れた症例はいずれも大量排菌例であったことから、治療早期の菌陰性化率の差は川端らも述べているごとく治療前の排菌量の差によるものと考えられる。また、レ線像の改善度は、治療6カ月の時点では基本病変, 空洞とも両群間に有意差は認められなかった。病巣の改善は個体自身の修復力によるものであるが、糖尿病による防禦機能の低下が組織の修復にどのように影響するかについては更に検討が必要である。

強力化学療法による初回治療例の治療終了後の経過については、川端ら¹¹⁾は糖尿病合併例では非合併例に比べてレ線像の悪化は有意に多かったが、再排菌は両群に有

表8 糖尿病合併再治療、菌陰性化例の遠隔成績

再治療開始 よりの期間 (月)	～6	7～12	13～18	19～24	25～36	37～
各期間の 例数	22	22	17	13	10	7
調査例数 (%)	22 (100)	21 (95.5)	13 (76.5)	9 (69.2)	6 (60.0)	4 (57.1)
治療継続例	22	20	10	5	2	1
菌再陽転例				1		1

意差を認めなかったと述べている。私どもの糖尿病合併例の遠隔成績では、レ線像の悪化が3例に認められたが、再排菌は全く認められなかった。しかし、これら症例の多くは、長期間治療が続けられており、これが再悪化防止にどの程度の効果があったかについては不明である。

糖尿病合併肺結核の治療期間についての日本結核学会¹²⁾の見解は、短期治療の実施は慎重でなければならないとしている。INH, RFPによる強力化学療法が、菌に対して殺菌的、あるいは滅菌的に作用するものとすれば、糖尿病合併の有無に関係なく、治療期間の短縮は可能であろうと考えられるが、糖尿病合併肺結核の短期治療の研究成績はまだ少なく、遠隔成績を含めて今後の検討にまちたい。

糖尿病合併肺結核の再治療例は、重症、多剤耐性例が多く治療困難なものが少なくないが、INH, RFPが感受性で強力化学療法が完全に行ないえた症例の菌陰性化は、病巣の性状、糖尿病コントロールの良否と関係なく、初回治療と同様極めて優れており、遠隔成績でも1例に菌再陽転を認めたにすぎない。さきに私どもは¹³⁾、INH, RFPに耐性のない場合は再治療も初回治療と同様の成績が得られたと報告したが、糖尿病合併例においても同じ成績が得られた。

一方、副作用、初回耐性等のためにINH, RFPが使用しえなかった初回治療の4例では、1例に菌陰性化失敗、1例に再陽転がみられ、再治療例においてもその他の処法での治療成績は極めて不良であり、このような場合には糖尿病合併が肺結核の治療に影響するものと考えられる。

結 語

昭和52年より58年までに、当院に入院した喀痰中結核菌培養陽性の糖尿病合併肺結核のうち、6カ月以上経過を観察しえた127例(初回治療92例、再治療35例)について検討し、次の結果を得た。

1) 糖尿病合併の初回治療例は、非合併例に比べて高齢者、大量排菌例が多く、レ線像ではKb, Kcの空洞を有するB型病変で進行性の病変を示すものが多く認められた。

2) 糖尿病合併例のうち、感受性のINH, RFPを含む併用療法による初回治療88例では、糖尿病のコントロールの良否に関係なく喀痰中結核菌は治療4カ月後に全例陰性化し、レ線像の改善も治療6カ月の時点では非合併例との間に有意差は認められなかった。遠隔成績では3例にレ線像の増悪をみたが、全例菌再陽転は認められなかった。

3) 糖尿病合併の再治療例では重症、多剤耐性例が多く治療困難な症例が少なくなかったが、感受性のINH, RFPを含む併用療法を行ないえた19例では、病巣の性状、糖尿病のコントロールに関係なく全例に菌陰性化がみられ、これら症例の遠隔成績では1例に菌再陽転を認めたにすぎなかった。

4) 副作用、初回耐性等のために、INH, RFPを含む併用療法を行ないえなかった4例の初回治療例では、1例に菌陰性化失敗、1例に再排菌がみられ、またINH, RFP併用以外の処法による再治療の成績は極めて不良であった。

5) 以上、感受性のINH, RFPを含む併用療法による糖尿病合併肺結核の治療成績は極めて優れたものといえるが、適切な治療期間については今後の検討にまちたい。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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、日胸、28：110, 1969.
- 3) 長岡研二：肺結核と糖尿病、医療、24：205, 1970.
- 4) 弘 雍正：肺結核と糖尿病、結核、48：343, 1973.
- 5) 楠木繁男：肺結核と糖尿病、結核、50：605, 1975.
- 6) 弘 雍正：肺結核と糖尿病合併患者に対するEBの治療効果、日胸、36：829, 1977.
- 7) 倉沢卓也他：糖尿病合併肺結核症例の臨床的検討、日胸、41：695, 1982.
- 8) 佐藤 博他：糖尿病を合併した肺結核の経過、結核、59：1, 1984.
- 9) Montaner, L. J. G., et al.: Short course chem-

- otherapy for pulmonary tuberculosis in diabetics, Bull Int Union Tuberc, 54 : 10, 1979.
- 10) Dutt, A. K, et al.: Short-course chemotherapy of tuberculosis in patients with associated disease, Chest, 78 : 514, 1980.
- 11) 川端誠一他：糖尿病合併肺結核に対する治療成績の検討, 結核, 58 : 25, 1983.
- 12) 日本結核病学会治療専門委員会：肺結核化学療法の期間に関する見解, 結核, 55 : 189, 1980.
- 13) 桜井 宏他：既治療肺結核症におけるRFP治療の効果, 結核, 55 : 485, 1980.