

原 著

副腎皮質ステロイド薬治療に伴い発症した肺結核症の臨床的検討

武藤 真・桜井 信男・山本 孝吉・西山 秀樹
 倉澤 卓也・川合 満・中西 通泰・久世 文幸
 前川 暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科1

片上 信之・李 英徹・中井 準

神戸市立中央市民病院呼吸器内科

内平 文章・小田 芳郎

大阪赤十字病院呼吸器内科

種田 和清・岩田 猛邦

天理よろず相談所病院呼吸器内科

受付 昭和60年2月9日

A CLINICAL STUDY ON PULMONARY TUBERCULOSIS DEVELOPED IN ASSOCIATION WITH CORTICOSTEROID TREATMENT

Shin MUTO*, Nobuo SAKURAI, Kokichi YAMAMOTO, Hideki NISHIYAMA,
 Takuya KURASAWA, Mitsuru KAWAI, Michiyasu NAKANISHI, Fumiyuki KUZE, Nobuo
 MAEKAWA, Nobuyuki KATAYAMA, Youngchol LEE, Hitoshi NAKAI, Fumiaki UCHIHIRA,
 Yoshiro ODA, Kazukiyo OIDA and Takekuni IWATA

(Received for publication February 9, 1985)

Sixteen patients, ten male and six female, were newly diagnosed as pulmonary tuberculosis during long-term corticosteroid treatment. The underlying diseases of the cases were bronchial asthma in 5, interstitial pneumonia in 3, SLE in 2, Behçet's disease in 2, and each one of multiple myeloma, RA, Evans syndrome and acquired IgA deficiency. The patients' ages at the onset of pulmonary tuberculosis were diverse, from 22 to 85 years of age, and all cases had been on more than 10mg/day prednisolone equivalent of corticosteroid. The results of the clinical evaluations of the present cases were as follows.

1. More advanced and bilateral lesions on chest roentgenograms were observed in the cases treated with more than 20mg/day prednisolone equivalent than in the cases with less than 20mg/day. While 7 out of 8 patients in the former group disclosed bilateral lesions, in which 4 patients showed extensive lesions with "Extent 3" (Classification of Japanese Society for Tuberculosis), while only one out of 8 in the latter demonstrated bilateral lesion, none showed lesions with "Extent 3".

2. There was an impression that the progressions of pulmonary tuberculosis were more acute in the cases with corticosteroid for underlying diseases than in the cases without corticosteroid.

3. The most frequent sign at the onset of pulmonary tuberculosis was fever of slight

* From the First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

or moderate degree, whereas there were a few cases without any symptoms at the onset. Follow-ups with chest roentgenograms, whenever necessary, seem to be most important for observing the patients on corticosteroid. Besides, careful clinical observations of signs and symptoms as well as sputum examinations are necessary for earlier diagnosis of pulmonary tuberculosis in the cases on corticosteroid.

4. Antituberculous chemotherapy was satisfactorily effective in all cases presented. There was no death due to pulmonary tuberculosis.

5. Careful clinical observations of patients seem to be more appropriate than the indiscriminate prophylactic use of INH_i in dealing with patients at higher risk, such as patients on corticosteroid.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Corticosteroid, Underlying disease, INH prophylaxis

キーワード: 肺結核, 副腎皮質ステロイド, 基礎疾患, INH 予防投与

はじめに

近年の化学療法をはじめとする結核対策の進歩に伴い、我国の肺結核は大幅に減少してきており、感染危険率の低下やそれに伴う患者の高年齢化などその様相もかなり変貌をみせている。しかし、肺結核が今なお我国において最も重要な肺感染症であることは疑いない。最近では結核の発症に際して、宿主の側の要因の問題¹⁾、とりわけ compromised host における結核の発症の問題²⁾、などが注目をあつめてきており、その中で副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイド薬と略す）の使用は発症の重要な要因としてとりあげられている。

ステロイド薬は長期にわたる薬理学的な量の投与により、諸種の感染症を誘発することは既によく知られており、誘発感染症の中で肺結核の割合も少なくなく^{3) 4)}、その使用に伴う肺結核の発症、悪化、再発の報告も多い^{5) ~ 10)}。ステロイド薬の使用に伴って発症する結核は、その臨床症状が mask され、基礎疾患の病像とも重なり診断に遅れを生じることが多い点、病変は滲出傾向が強く類上皮細胞反応を欠く「無反応性病変」¹¹⁾を呈する点などの特徴が指摘されている。更に治療上の薬剤選択、ステロイド薬使用時の INH 予防内服の是非等の問題も多い。

我々は今回、ステロイド薬の使用に伴い発症したと考えられる肺結核症例につき臨床的検討を加え、若干の知見を得たので以下に報告する。

研究対象と方法

対象とした症例は昭和53年12月より昭和58年11月までの5年間に京都大学結核胸部疾患研究所内科1および関連施設で肺結核と診断された症例のうち、発症前に何らかの基礎疾患に対してステロイド薬の投与を受けていた

ことが明らかな症例とし、その中で基礎疾患が悪性腫瘍の症例は除外した。その結果16例の症例が得られた。

今回の集計で悪性腫瘍に対してステロイド薬が投与されていた症例を除外したのは、悪性腫瘍はそれ自体で感染症を誘発しやすく、予後不良であるため、ステロイド薬と結核発症との関係、および発症した結核の治療効果、予後の判定に適当でないと判断したためである。

結 果

1) 背景因子 (表1)

男性10例、女性6例、年齢は22歳から85歳まで広く分布しており、平均年齢は53歳、60歳以上の高齢者は7例(44%)であった。ステロイド薬投与の対象となった基礎疾患は、気管支喘息5例、間質性肺炎3例、SLE・ベーチェット病各2例、多発性筋炎・慢性関節リウマチ・Evans 症候群・後天性IgA欠損症各1例であった。呼吸器系の疾患が比較的多く認められた。他の結核発症要因の合併は糖尿病が2例に、悪化要因としてじん肺が1例に認められた。

結核の既往は5例(31%)に認められたが、ステロイド薬開始前のこれらの症例の胸部X線写真は、確認できなかった1例を除き学会分類IV型またはV型の所見であった。

2) 肺結核発症までのステロイド薬治療 (表2)

ステロイド薬の平均1日投与量はプレドニゾロン換算で吸入薬として5mg程度から、45~60mg程度の全身投与までさまざまであったが、使用量の判明している例は、吸入薬使用例を除くと全例少なくともある期間は1日投与量が10mg以上であった。

肺結核発症までのステロイド薬の投与期間は最短1.3カ月から最長約24年まで広く分布していた。1年以上投与されていた例が8例(50%)を占めたが、ステロイド

表1 症例の背景因子

| 症例 | 性 | 年齢 | 基礎疾患 | 合併症 | 結核既歴 | ステロイド開始前PPD | ステロイド開始前X線所見 |
|----|---|----|--------------|-----|------|-------------|--------------------------|
| 1 | 男 | 42 | 気管支喘息 | | (-) | (+) | n.p |
| 2 | 男 | 78 | 気管支喘息 | | (+) | N.T. | 硬化巣 |
| 3 | 男 | 85 | 気管支喘息 | | (-) | N.T. | (1年前 n.p)* |
| 4 | 男 | 62 | 気管支喘息 | | (-) | (-) | n.p |
| 5 | 男 | 48 | 気管支喘息 | | (+) | N.T. | 硬化巣 |
| 6 | 男 | 71 | 間質性肺炎 (IIP) | | (+) | (-) | 安定病巣, アスペルギローマ, 間質性肺炎の所見 |
| 7 | 男 | 78 | 間質性肺炎 (薬剤性?) | DM | (-) | N.T. | 間質性肺炎の所見 |
| 8 | 女 | 69 | 間質性肺炎 (IIP) | | (-) | N.T. | 間質性肺炎の所見 |
| 9 | 女 | 40 | SLE | DM | (-) | (-)* | n.p |
| 10 | 女 | 23 | SLE | | (-) | (-)* | (5カ月前 n.p)* |
| 11 | 男 | 40 | ベーチェット病 | | (-) | N.T. | |
| 12 | 女 | 39 | ベーチェット病 | | (-) | N.T. | (1年前 n.p)* |
| 13 | 女 | 64 | 多発性筋炎 | | (+) | N.T. | 安定病巣 |
| 14 | 男 | 52 | RA | じん肺 | (+) | N.T. | |
| 15 | 男 | 35 | Evans syn. | | (-) | N.T. | n.p |
| 16 | 女 | 22 | 後天性 IgA 欠損症 | | (-) | (-) | n.p |

*ステロイド投与中

表2 ステロイド薬治療の概要

| 症例 | 症状出現またはXP上異常影が発見されるまでのステロイド療法 | | | 他の免疫抑制剤の併用 | INH予防内服 |
|----|-------------------------------|--------|---------------------|-----------------------------|---------------|
| | 平均1日使用量 ¹⁾ | 投与期間 | 総投与量 | | |
| 1 | 15~20mg ²⁾ | 12年 | 5000mg以上 | (-) | (-) |
| 2 | 5mg ²⁾ | 2年9カ月 | 2000~3000mg | (-) | (-) |
| 3 | 不明 ³⁾ | 24年 | 不明 | (-) | (-) |
| 4 | 20~40mg | 2.6カ月 | 2000~3000mg | (-) | (-) |
| 5 | 40mg/M ⁴⁾ | 10カ月 | 360mg ⁴⁾ | (-) | (+) 服薬不規則 |
| 6 | 25~60mg | 3カ月 | 3000~4000mg | (-) | (-) |
| 7 | 40~50mg | 7.3カ月 | 5000mg以上 | (+) Azathioprine | (-) |
| 8 | 45~60mg | 4カ月 | 5000mg以上 | (-) | (-) |
| 9 | 25~30mg | 2年4カ月 | 5000mg以上 | (+) Azathioprine | (-) |
| 10 | 10mg | 4年9カ月 | 5000mg以上 | (-) | (+) 1.5カ月のみ投与 |
| 11 | 5~20mg | 1.5カ月 | 1000mg以下 | (-) | (-) |
| 12 | 5~10mg | 4年10カ月 | 5000mg以上 | (-) | (-) |
| 13 | 10~30mg | 1.3カ月 | 1000mg以下 | (-) | (-) |
| 14 | 7.5~15mg | 1年 | 2000~3000mg | (-) | (-) |
| 15 | 15 | 2年5カ月 | 5000mg以上 | (+) VCR (+) Azathioprine | (-) |
| 16 | 40 | 2.6カ月 | 4000~5000mg | (+) Cyclophosphamide | (-) |

¹⁾ プレドニゾロン換算

²⁾ 大部分吸入薬

³⁾ 自己服薬のため不明

⁴⁾ triamcinolone acetonide

薬投与開始後3カ月以内に発症した例も5例(31%)あった。

ステロイド薬の総投与量はプレドニゾロン換算1,000mg以下が2例, 1,000~3,000mgが4例, 3,000~5,000mgが2例, 5,000mg以上が7例, 不明1例で比較的

大量投与後に結核は発症していた。

ステロイド薬以外の免疫抑制を来す薬剤の使用は4例(25%)に認められ, Azathioprine, Cyclophosphamide, Vincristine が使用されていた。

ステロイド薬投与に際してINHの予防内服は2例に

行なわれていた。1例は服薬が不正確であったことが後に判明し、他の1例は約1.5カ月のみで服薬中止し、その3カ月後に発症していた。

3) 肺結核の発症状態 (表3)

排菌は13例(81%)に確認されたが、塗抹陽性は6例(38%)のみであった。2例は組織学的に診断され、1例は臨床所見で診断された。

耐性検査は8例で実施され、INHを含む多剤耐性が1例、INH以外の薬剤に対する不完全耐性が4例に認められた。3例は全剤感受性であった。INH予防内服

されていた症例のうち、服薬が不正確であった例は全剤感受性であった。

発見動機は、症状発現によるものが9例(56%)、経過観察中の胸部X線検査によるものが4例(25%)、集団検診での胸部X線検査によるものが2例、経過観察中の定期検痰によるものが1例であった。

初発症状は発熱7例(44%)、咳嗽6例(38%)、喀痰3例(19%)などで、発熱が比較的によく認められた。肺結核発見後も全く症状を認めなかった例も3例(19%)に認められた。

表3 肺結核の発症状態

| 症例 | 排菌 | | 組織診断 | 発見動機 | 初発症状 | X線所見異常 発見時の診断 | 発見時の X線病型 | 発見時 P P D |
|----|-----|-----|------|------|--------------|------------------|--------------------|--------------|
| | 塗抹 | 培養 | | | | | | |
| 1 | (-) | (+) | (+) | 集検XP | なし | Tbc | rⅢ ₁ | (+) |
| 2 | (-) | (+) | | 症状 | 発熱 | Tbc | rⅢ ₂ | (-) |
| 3 | (+) | (+) | | 症状 | 全身倦怠, 食欲不振 | Tbc | lpl | N. T. |
| 4 | (-) | (-) | | XP | 全身倦怠, 食欲不振 | Tbc | bⅢ ₁ | (-) |
| 5 | (+) | (+) | | 症状 | 咳嗽, 体重減少 | Tbc | rⅢ ₂ | N. T. |
| 6 | (-) | (+) | | 定期検痰 | 発熱, 咳嗽, 喀痰 | Tbc | rⅢ ₁ | N. T. |
| 7 | (-) | (+) | | 症状 | 発熱 | 肺炎 | bⅡ ₁ | (-) |
| 8 | (-) | (-) | | XP | なし | Tbc | bⅢ ₃ | (-) |
| 9 | (+) | (+) | | 症状 | 発熱, 咳嗽, 喀痰 | Tbc | bⅡ ₃ | (+) |
| 10 | (-) | (+) | | 症状 | 胸痛, 血痰 | Tbc | lⅢ ₁ pl | (+) |
| 11 | (+) | (+) | | XP | 咳嗽 | abscessまたは tumor | rⅡ ₂ | (+) |
| 12 | (-) | (+) | | 集検XP | 発熱, 咳嗽 | Tbc | bⅡ ₂ | (+) |
| 13 | (-) | (+) | | XP | なし | Tbc | bⅢ ₁ | (+) |
| 14 | (+) | (+) | | 症状 | 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難 | Tbc | lⅠ ₂ | (+) |
| 15 | (+) | (+) | | 症状 | 発熱 | Tbc | bⅡ ₃ | (+) |
| 16 | (-) | (-) | | 症状 | 発熱 | 肺炎 | bⅢ ₃ | (+) |

胸部X線検査にて異常陰影が確認された時点で既に強く肺結核が疑われていた症例は13例(81%)で、他の症例は2例が肺炎を、1例は肺腫瘍ないし肺膿瘍が疑われていた。

発見時のX線所見は片側性8例(50%)、両側性8例(50%)で空洞は6例(38%)に認められた。また病変の拡がりは、学会分類1が6例(38%)、2が5例(31%)、3が4例(25%)であった。胸膜炎は2例に認められた。

ツベルクリン反応は、ステロイド薬投与前に施行された4例中1例のみが陽性で、ステロイド薬投与中で結核発症前に施行された2例はいずれも陰性であった。肺結核発症後は13例に施行され、9例(69%)が陽性であった。発症前後のツベルクリン反応が確認されたのは5例で、発症前に陰性であった4例のうち3例に陽転が認められた。結核発症の際に診断の一助になりうると考えられた。

4) 抗結核薬による治療および予後 (表4)

治療は全例にS M, I N H, R F P, E Bの3者ない

し4者の併用による化学療法が施行され、排菌は4カ月間持続した1例を除き全例2カ月以内に陰性化し、また全例に臨床的改善を認めた。

ステロイド薬は抗結核薬と併用して13例(81%)に投与された。2例は肺結核を疑われた直後に中止され、1例は発症時に既に中止されており再開されなかった。

ステロイド薬併用例では8例は抗結核薬開始前と同量が、2例は増量して、3例は減量して投与された。併用ステロイド薬の有無、量や方法により治療効果に明らかな差は認められなかった。

予後は1例に基礎疾患の悪化による死亡を、また3例に他疾患による死亡が認められたが、いずれも結核の影響はないと考えられた。

考 案

ステロイド薬の使用に伴った結核の発病や悪化の報告は以前よりあり、両者の関連については一部に疑問^{10) 12) ~14)}を持つものもあるが、ステロイド薬は結核の発症を

表4 抗結核薬による治療と予後

| 症例 | 化療薬剤 | 排菌期間(M) | 治療中のステロイド剤投与 | 結核症の経過, 予後 |
|----|------------------|---------|-------------------|-------------------------|
| 1 | INH, EB, RFP | 1 | (+) 減量 | 排菌停止, X線像改善 |
| 2 | SM, INH, RFP | 1 | (+) 同量 | 排菌停止, X線像改善→他病死 |
| 3 | SM, INH, RFP | 1 | (-) ¹⁾ | 排菌停止, X線像改善→他病死 |
| 4 | SM, INH, RFP | — | (+) 同量 | X線像改善 |
| 5 | SM, INH, RFP | 2 | (+) 同量 | 排菌停止, X線像改善 |
| 6 | SM, INH, RFP | 1 | (+) 漸減 | 排菌停止, X線像改善 |
| 7 | SM, INH, RFP | 2 | (+) 漸減 | 排菌停止, X線像改善 |
| 8 | INH, EB, RFP | — | (+) 同量 | X線像改善→他病死 |
| 9 | SM, INH, EB | 2 | (+) 増量 | 排菌停止, X線像著明改善 |
| 10 | SM, INH, RFP | 1 | (+) 同量 | 排菌停止, X線像改善 |
| 11 | SM, INH, RFP | 4 | (-) ²⁾ | 排菌停止, X線像改善 |
| 12 | SM, INH, RFP | 1 | (+) 同量 | 排菌停止, X線像改善 |
| 13 | INH, EB, RFP | 1 | (+) 同量 | 排菌停止, X線像改善 |
| 14 | SM, INH, EB, RFP | 1 | (+) 増量 | 排菌停止 |
| 15 | SM, INH, RFP | 2 | (+) 同量 | 排菌停止, X線像著明改善→原疾患の増悪にて死 |
| 16 | SM, INH, RFP | — | (-) 急速減量中止 | X線像著明改善 |

- 1) 不定期の自己服用であったため併用せず
- 2) 発見前に投与終了されていた

促すという見解が多い。また、動物実験では、ステロイド薬はT cellの減少やマクロファージ殺菌能の低下等により、細胞内寄生菌に対する宿主の抵抗力を dose-dependent に低下させる¹⁵⁾とも言われている。しかし、基礎疾患による影響も考慮した場合、臨床上その risk がどの程度であるかは現時点でも明らかではない¹⁶⁾。

我国においてステロイド薬の使用に伴って肺結核が発症する頻度は、気管支喘息に使用した例で0.7%⁹⁾、慢性関節リウマチ・膠原病・肝疾患に使用した例で1.0%¹⁷⁾と報告されている。また、ステロイド薬を使用中に発症する重症感染症の頻度は1.6~8%といわれ¹⁸⁾、重症感染症の中に占める結核の割合は10~39%^{3) 4) 17) 18)}と報告されている。

また、新たに発症した結核患者のうち、発症前にステロイド薬が投与されていた患者の割合は0.5~1.8%^{1) 9) 19)}と報告されている。

現在ステロイド薬の投与量と肺結核の発症、再発、悪化との間には明らかな dose-dependent な関係がある

と言われ、例外¹⁰⁾もあるが、プレドニゾロン換算10mg/day以上で発症の risk が増し^{8) 20)}、他の免疫抑制剤の併用は更に risk を増す⁸⁾、と言われている。今回の我々の検討でも、局所に投与された吸入薬使用例を除き、全例少なくとも一時期は10mg/day以上の投与が行なわれていた。また、更に表5に示すように、1日量プレドニゾロン換算20mg相当以上の投与を受けていた群(ステロイド薬は20mg未満でも他の免疫抑制剤の併用が行なわれていた例—症例15—を含む)は20mg未満の群と比べ、発見時胸部X線両側性病変を示す例が多く、学会分類で病変の拡がり3を示す例はこの群にのみ認められた。Millarら⁸⁾はステロイド薬投与量と発見時の病状進展度との相関が認められたと報告しており、我々の成績も同様の傾向と考えられる。この理由として、投与ステロイド薬が多いためにより症状が mask され、発見が遅れる可能性や、基礎疾患の差が関与している可能性もあるが、ステロイド薬の投与量が多いほど、より免疫抑制作用が強くなり、より早く病状が進展するためではないか

表5 ステロイド剤1日量とX線病型

| | 発見時のX線病型 | | | | | | |
|-----------------|----------|----|-----|-----|------|------|------|
| | 片側 | 両側 | 有空洞 | 無空洞 | 拡がり1 | 拡がり2 | 拡がり3 |
| 20mg/day* 以上相当群 | 1 | 7 | 3 | 5 | 4 | 0 | 4 |
| 20mg/day* 未満相当群 | 7 | 1 | 3 | 5 | 2 | 5 | 0 |

* プレドニゾロン換算

と考えられる。

以上の投与量と発症との関連は、ステロイド薬使用中の肺結核の発生を考える際に、ステロイド薬の1日投与量が重要な要因であることを示している。従って、プレドニゾン換算10mg/day以上または吸入薬を使用する際には肺結核の発症に充分注意する必要があり、大量に投与する際や他の免疫抑制剤を併用する際などは特に注意し、早期発見に努めねばならないと考えられる。

ステロイド薬の投与期間と肺結核の発症とは直接の関連は認められないようで、我々の検討でも、投与期間は1カ月強から20年以上にまでわたっていた。ただし、1日投与量が多い例に発症までの期間が短い傾向は認められた。

基礎疾患としては、従来の報告では慢性関節リウマチ³⁾、SLE⁴⁾、白血病⁵⁾、気管支喘息⁶⁾、などが多いとされている。我々は悪性疾患は除外して検討したが、その結果基礎疾患としては気管支喘息が最も多く、次いで間質性肺炎など呼吸器疾患が多数を占めた。これまで気管支喘息に対するステロイド薬投与による重症感染症の発症は少ない⁴⁾と言われ、特に欧米では少量投与や隔日投与では肺結核の発症のriskは他疾患に投与した時に比べ、少ないかあるいはriskを高めない^{13)14)21)~23)}と言われている。我々の成績は症例数も少なく、この問

題に対する結論は控えるが、我国では気管支喘息に発症例が多いと同様の報告⁶⁾もあり、少なくとも我国においては、ステロイド薬投与時は気管支喘息からの肺結核の発症にも充分注意が必要と考えられる。

結核既往歴の有無による発症の差については、既往歴のあるものはないものより10倍以上riskが高い⁹⁾と言われ、我々の検討でも明らかな結核既往が31%に認められた。更に表6に示すごとく、既往歴のあるものはステロイド薬の総投与量が少ないうちに結核の再燃してくる傾向が認められた。この結果からも、ステロイド薬投与前には問診、胸部X線検査、ツベルクリン反応等で結核既往歴を把握しておき、既往を有するものにはより注意を払う必要があると考えられる。

発症した肺結核の病像は、欧米の報告⁷⁾⁸⁾では排菌率特に塗抹陽性率が高いが、我々の成績では排菌率81%であったが塗抹陽性率は38%と比較的低かった。また、胸部X線像では急性肺炎様の陰影を呈するものがあり、当初肺炎として治療されていた例があったことが注目された。これは免疫抑制状態にある患者にみられる滲出傾向の強い、類上皮細胞反応を欠く「無反応性病変」¹¹⁾の反映である²⁴⁾とも考えられ、特に診断上注意が必要であろう。

表6 結核既往歴と発症までのステロイド量

| | 発症またはX線異常発見までのステロイド総使用量 | | | | | |
|----------|-------------------------|-----------------|---------|---------|---------|--------------------|
| | ~1000mg | ~2000mg | ~3000mg | ~4000mg | ~5000mg | 5000mg以上 |
| 結核既往歴(+) | 1 | 1 ¹⁾ | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 結核既往歴(-) | 1(1) ²⁾ | 0 | 1 | 0 | 1 | 7(2) ²⁾ |

1) triamcinolone acetonide 360mg

2) ()内は無症状発見例

初発症状は、欧米の報告では全般に症状がmaskされる傾向にあり、発熱は少なく、咳嗽、咯痰、呼吸困難、体重減少、全身倦怠が比較的多く認められると言われている。また、全く症状のない場合もあることが指摘されている。一方我国では、粟粒結核症例ではあるが、高熱を高頻度に認めた報告⁵⁾がある。我々の検討では、全く症状の認められなかった例が3例認められたが、症状を有する例では発熱を44%に認め、頻度の高い初発症状であった。

ステロイド薬使用時の肺結核の診断は、症状がmaskされることなどにより遅れを来しやすいと一般に言われている。診断の遅れという観点から我々の検討でまず注目されたのは、自覚症状がかなり出現しているにもかかわらず、胸部X線検査が遅れていた症例があった点で、従来指摘されているように、肺結核による症状も基礎疾

患による症状と考えられていたためと思われた。また、発症前後を経時的にX線検査でfollowされた例では、症状出現以前に、殆ど例で、僅かではあるが胸部X線検査上の異常がretrospectiveに指摘できた点、ステロイド薬大量投与例の中に極く軽微な症状を呈するのみ、あるいは全く無症状で2~3週間の間にX線上広範に結核病巣が進展した例が数例認められた点などが注目された。また、一旦胸部X線上の異常が確認されれば、肺結核が念頭に置かれている限りかなり速やかに診断確定され、治療が開始されうると考えられた。

これらの結果はステロイド薬使用中の肺結核の診断にあたり、基礎疾患がなんであれ、結核の発症を常に念頭におき、症状の変化に対応しなければならないこと、早期診断上最も有用なのはX線検査であり、注意深いX線検査のfollowが早期発見につながると考えられること、

即ち軽微であっても症状が出現した際には胸部X線検査が必要であり、その際短期間の変化や肺結核を疑いがたい陰影であっても肺結核は否定できないことを示している。

治療は通常の肺結核と同様の化療を行えば効果は良好であり^{7) 9)}、その際ステロイド薬は中止せず併用すべきである^{18) 25)}とも言われている。また、治療期間は、短期化学療法の実施は慎重にすべきである²⁶⁾とされている。更に、RFPの使用は副腎皮質ホルモン代謝を促進させることが知られており²⁷⁾、気管支喘息患者ではRFPとプレドニゾンが併用された場合、気管支喘息のコントロールに問題を生ずる可能性のあることも指摘²⁸⁾されている点は注意する必要がある。我々の検討では、治療は通常の化療で十分な効果があり、かなり重篤な例が含まれていたにもかかわらず、肺結核に起因する死亡例はなかった。ステロイド薬も殆んどの例で併用されたが、化療の効果等に特に影響は認められなかった。

最後にステロイド薬使用中の肺結核発症に対する管理・予防対策についてふれる。今回の我々の検討では、2例にのみINHの予防投与が行なわれていたが、いずれも服薬が不正確であったり、短期で終了されていたりで充分なものではなかった。結核発症の予防対策として1960年代から70年代前半にかけて、特に米国を中心としてツベルクリン反応陽性であれば、長期にステロイド薬を使用する際には全例INHの予防投与を行なうことが当然とされていた^{29) 30)}。しかし、INHの肝障害が問題となり、気管支喘息等におけるステロイド薬の少量投与や隔日投与によっては肺結核の発生率の増加が認められないとする報告^{13) 14) 21) ~ 23)}、更にINHを投薬していてもINH耐性菌による発症例も報告⁷⁾され、1982年にはAmerican Thoracic Societyは気管支喘息に対するプレドニゾン換算10mg/day程度の投与例や長期の隔日投与例などに対して無条件にINHの予防投与は奨めないとの見解¹⁶⁾を明らかにした。一方、我国ではステロイド薬治療を行なう際は、胸部X線上不活動性病変または治癒所見が認められるものにはINHの予防投与を行なう³¹⁾というのが一般の見解である。しかし、今回の我々の検討結果等より総合的に考慮すると、①ステロイド薬の1日量によって肺結核の発症のriskがおそらく異なり、また発症時の病像も異なるのではないかと考えられ、一元的には論じられない点、②肺結核の発症率自体がそれほど高いとは言えない点、③INHの副作用の危険がある点、④INHの予防効果が確実とは言えない点(耐性菌および服薬不確実な場合等)、⑤発症した肺結核の治療効果が良好な点、などからみて少なくとも良性疾患に対してステロイド薬治療を行なう際には充分な胸部X線検査や検痰の体制がとれるのならば、必ずしも治癒所見のあるものにまで全例INHの予防投与をすする必要はなく、むしろその投与ステロイド薬量や

結核既往歴等に応じて嚴重に胸部X線検査、喀痰検査、ツベルクリン反応等にてfollowし、疑わしい陰影があれば早期診断に留意し充分量の抗結核化学療法を施行すればよいのではないかと考えられる。そして、その際最も重要な検査はX線検査であるが、先に述べたような急速進行例もあることから、X線検査にしても一定の間隔で定期的に検査すれば安心しうることではなく、常に結核の発症を念頭におき、各症例の条件に応じて軽微な症状に対しても対応するきめの細かいfollow upが重要であり、これらのことが早期発見、早期治療につながると思われる。

ま と め

ステロイド薬治療に伴い発症した肺結核16例を検討した。

①吸入薬もしくはプレドニゾン換算10mg/day以上投与例に発症が認められた。

②プレドニゾン換算20mg/day相当以上投与例に発症時両側性および広範な病変が多く認められた。

③基礎疾患は気管支喘息が最も多かった。

④結核既往歴のあるものはより少量のステロイド薬の投与で発症していた。

⑤排菌(培養)は81%、塗抹陽性は38%に認め、X線上肺炎様陰影を呈するものがあった。

⑥初発症状は発熱が最も多かったが高熱は少なく、全く症状を認めなかった例もあった。

⑦肺結核診断上早期診断に最も有用なのは胸部X線検査と考えられ、また軽微な症状にも肺結核を疑うことが必要と考えられた。

⑧治療は全例有効で予後も良好であった。

⑨予防のために画一的にINHを投与するよりは、各症例の条件に応じ嚴重に経過観察し、早期発見に努める方が良いと考えられた。

本論文の要旨は第59回日本結核病学会総会(昭和59年4月、東京)において発表した。

文 献

- 1) 三上理一郎：臨床免疫学的にみた結核発病の要因，結核，59：39，1984。
- 2) 中西通泰：日和見感染（Opportunistic infection）としての結核症，結核，56：203，1981。
- 3) 西川光夫：副腎皮質ホルモンによるIatrogenic disease，日内分泌会誌，41：842，1965。
- 4) 熊谷 朗他：副腎皮質ステロイド剤の副作用とその対策，総合医学，20：423，1963。
- 5) 五味二郎他：最近の粟粒結核症，結核，45：177，1970。

- 6) 志摩 清他：ステロイドの結核感染防御機構に関する基礎的ならびに臨床的研究，結核，50：9，1975.
- 7) Sahn, S.A. and Lakshminarayan, S.: Tuberculosis after corticosteroid therapy, Br J Dis Chest, 70:195, 1976.
- 8) Millar, J. W. and Horne, H. W.: Tuberculosis in immunosuppressed patients, Lancet, 2, 1176, 1979.
- 9) 川合 満：ステロイド薬，日胸疾学誌，20：1144，1982.
- 10) Haanaes, O. C. and Bergmann, A.: Tuberculosis emerging in patients treated with corticosteroids, Eur J Respir Dis, 62:294, 1983.
- 11) 岩井和郎：結核の病理学的研究とその展望，結核，57：507，1982.
- 12) Mayfield, R. B.: Tuberculosis occurring in association with corticosteroid treatment, Tubercle, 43:55, 1962.
- 13) Smyllie, H. C. and Connolly, C. K.: Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease, Thorax, 23:571, 1968.
- 14) Schatz, M, et al.: The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population, Ann Intern Med, 84:261, 1976.
- 15) Blackwood, L. L. and Pennington, J. E.: Dose-dependent effect of glucocorticosteroids on pulmonary defenses in a steroid-resistant host, Am Rev Respir Dis, 126:1045, 1982.
- 16) American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases, Am Rev Respir Dis, 127:791, 1983.
- 17) 藤森一平：ステロイドホルモン療法と感染症，綜合臨，23：1758，1974.
- 18) 勝 正孝他：副腎皮質ホルモンと Iatrogenic disease, 綜合医学, 21:21, 1964.
- 19) 青木正和：わが国における結核の感染・進展の最近の様相，結核，54：527，1979.
- 20) 青木正和：結核病学の展望 発病論（後編），結核，58：407，1983.
- 21) Rees, H. A. and Williams, D. A.: Long-term steroid therapy in chronic intractable asthma, Br Med J, 1:1575, 1962.
- 22) Walsh, S. D. and Grant, I. W. B.: Corticosteroids in treatment of chronic asthma, Br Med J, 2:796, 1966.
- 23) Lieberman, P., et al.: Complications of long-term steroid therapy for asthma, J Allergy Clin Immunol, 49:329, 1972.
- 24) 重松信昭他：結核症の診断，結核，58：1，1983.
- 25) 堀江和夫他：副腎皮質ステロイドと結核症，結核，49：393，1974.
- 26) 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.
- 27) Edwards, O. M., et al: Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy, Lancet, 2:549, 1974.
- 28) Powell-Jackson P.R., et al.: Adverse effect of rifampicin administration on steroid-dependent asthma, Am Rev Respir Dis, 128:307, 1983.
- 29) American Thoracic Society: Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 96:558, 1967.
- 30) American Thoracic Society: Preventive therapy of tuberculous infection, Am Rev Respir Dis, 110:371, 1974.
- 31) 日本結核病学会教育委員会：結核症の基礎知識，結核，56：85，1981.