

原 著

Compromised host における肺結核

— 国療化研第 30 次 B 研究報告 —

国立療養所化学療法研究会

(会長 : 芳 賀 敏 彦)

螺 良 英 郎

国立療養所刀根山病院

受付 平成 2 年 6 月 22 日

PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE COMPROMISED HOST

— Report of the 30th B Series of Controlled Trials of Chemotherapy —

Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of the
National Sanatoria in Japan

(Chairman : Toshihiko HAGA)

Eirou TUBURA *

(Received for publication June 22, 1990)

The 445 cases of pulmonary tuberculosis in compromised host were investigated. Summary of the analysed results were as follows ;

(1) The major underlying diseases of compromised hosts with tuberculosis were diabetes mellitus and various types of cancer.

(2) The major risk factors for advancement of tuberculosis were malnutrition and iatrogenic suppressions due to long term use of corticosteroids and anticancer agents.

(3) The patients with malnutrition in the compromised hosts showed poor prognosis.

(4) The chest roentgenogram of tuberculous lesion was difficult to improve in these patients when their clinical stage of tuberculosis had been advanced at admission.

(5) The diagnosis and management of pulmonary tuberculosis in compromised host remain as a serious problem in recent years.

Key words : Compromised host, Tuberculosis, Immunosuppression, Malnutrition, Cancer

キーワード : コンプロマイズドホスト, 結核, 免疫抑制, 低栄養, 癌

* From the Toneyama National Hospital, 5-1-1 Toneyama, Toyonaka, Osaka 560 Japan.

目 的

種々の基礎疾患にもとづく免疫機能を含めて生体の感染抵抗力が低下した患者、いわゆる compromised host に発生した肺結核についてそのリスク因子および治療効果・予後を調査し、このような compromised host での肺結核の今後の問題点とその対策について臨床的な検討を行うことを目的とした。

調査対象と方法

国療化研第30次B研究の参加施設(本文末に一覧)において1985年1月より1988年12月までに入院した患者の中で compromised host といえる状態下に肺結核が発生した445例を対象とした。調査方法はアンケート調査方式で retrospective に解析を行った。入院直後に死亡した症例や、調査項目の記入が不十分で以後の検討の困難が予測される症例はあらかじめ調査対象から除外した。

調査結果および研究成績

(1) 調査対象となる登録された患者背景(表1)は、

表1 登録患者背景

年齢	男性	女性	合計	(%)
39歳以下	26	13	39	(8.8%)
40~49歳	44	12	56	(12.6%)
50~59歳	88	19	107	(24.0%)
60~69歳	80	28	108	(24.3%)
70~79歳	67	27	94	(21.1%)
80歳以上	27	9	36	(8.1%)
計	332	108	440	(98.9%)

(未記入5例)

表2 調査した患者の結核の既往歴

調査全患者数	445名
結核の既往あり	42名 (約10%)

表3 基礎疾患

基礎疾患名	男性	女性	合計
糖尿病	129	37	166
悪性腫瘍	93	24	117
肝疾患	71	9	80
膠原病	19	26	45
脳血管障害	22	6	28
腎疾患	10	8	18
その他	61	24	85

(一部の症例は2つ以上の基礎疾患を有する)

表4 Compromised hostでの肺結核発病に関係する諸因子について(リスク因子)

リスク因子	男性	女性	合計
糖尿病	130	36	166
低栄養状態	109	32	141
貧血	86	30	116
肝機能異常	94	13	107
手術	73	23	96
低肺機能	56	20	76
ステロイド使用	33	36	69
腎機能異常	29	7	36
混合感染	22	13	35
抗癌剤使用	23	5	28
意識障害	15	8	23
白血球減少	13	6	19
放射線治療	9	5	14

(一部の症例は、2つ以上のリスク因子を有する)

表5 糖尿病・悪性腫瘍におけるリスク因子

リスク因子	糖尿病	悪性腫瘍
糖尿病	100%(166/166)	13%(15/117)
低栄養状態	25%(42/166)	48%(56/117)
ステロイド使用	5%(8/166)	11%(13/117)
白血球減少	2%(3/166)	8%(9/117)
放射線治療	1%(1/166)	11%(13/117)

男性336例、女性109例で、平均年齢は60歳であったが、60歳以上の高齢者が多いのが注目された。

(2) 肺結核の既往歴があった患者は約10%(表2)で、従来の報告と比較して低率であった¹⁾。この数字が、結核既往患者の実数を反映しているか否かについては疑問であるが、少なくともこれらの患者に関しては、宿主の感染抵抗力の低下により既存の結核病巣より結核が再燃したと判断される症例である。

(3) 登録患者を基礎疾患別に分類した結果を示す(表3)。基礎疾患が重複する症例も数多くみられたが、個々の疾患で多いものから挙げると、糖尿病、悪性腫瘍、肝臓疾患、膠原病、脳血管障害、腎臓疾患の順であった。

(4) このような基礎疾患を有し抵抗力の低下のあると判断された患者を compromised host として、この状態で肺結核が発生した場合のリスク因子を表4に示す。ここには、結核の発病のリスク因子として多いものから糖尿病、低栄養状態、貧血などの因子が関与するのが示されている。

リスク因子に糖尿病が多いのは対象となる基礎疾患に本病が多かったためと考えられる。

(5) 基礎疾患として症例数が多かった糖尿病と悪性腫瘍について、そのリスク因子別に比較してみたのが表

表6 結核死についての検討

1) 入院時栄養状態よりの予後			
低栄養あり	141例	うち結核死	12例
低栄養なし	232例	うち結核死	3例
} P<0.01			
2) 悪性腫瘍の治療による予後			
抗癌剤使用	42例	うち結核死	3例
抗癌剤未使用	75例	うち結核死	0例
放射線使用	72例	うち結核死	3例
放射線未使用	13例	うち結核死	0例
} N.S.			

5である。その結果、悪性腫瘍が基礎疾患にある場合には、低栄養、ステロイドの使用、白血球減少、放射線治療等がリスク因子として頻度が高く重要であることが示された。

(6) 全症例の転帰は結核死(主治医により主たる死因が結核であると判断された症例)が15例、基礎疾患による死亡80例、軽快例272例であった。結核死について検討を加えた結果を表6に示す。入院時血清アルブミン値が3.5g/dl以下の低栄養患者群において結核死が有意差をもって(χ^2 検定 $P<0.01$)多いことが判明した。また、悪性腫瘍患者群で種々の治療と結核死についての関連を調べてみたところ、表6に示すごとく抗癌剤使用群で結核死が有意に多いこと($P<0.01$)、また有意ではないが放射線治療群で結核死が多くみられる傾向が示された。

次に、入院後の経過を胸部X線写真で観察し得た53

表7 胸部X線で経過を追跡した症例の内訳(53例)

(1) 基礎疾患の内訳

悪性腫瘍 37例(胃癌15, 肺癌5, その他17)
肝疾患 14例(肝硬変12, その他2)
膠原病 2例

(2) 転帰の内訳

	悪性腫瘍	肝疾患	膠原病
死亡例 n=24	17	7	0
生存例 n=29	20	7	2

例について、治療効果、予後について調査した。対象症例は、悪性腫瘍37例、肝期疾患14例、その他2例である(表7)。

その転帰は生存29例、死亡24例で、基礎疾患別では大きな差は認められていない。リスク因子では、生存例で手術例が、死亡例で低栄養が多く認められるのが特徴と考えられた。

予後よりみた胸部X線像改善度を表8に示す。入院時、生存群、死亡群ともX線上空洞を有する重症肺結核が過半数以上を占めているが、死亡群でより数多く認められる。また、強力な抗結核剤治療にもかかわらず治療終了時に空洞残存症例が死亡群で多くみられている。また、最終的なX線像で病変の広がり改善、陰影の硬化傾向などの認められた改善例は生存群に有意に多いことが同様示されている。当然のことではあるが、重症肺結核例において、胸部X線像の改善が悪く、結果として死亡する症例が多いことを意味している。

考 察

結核症は近年の抗結核化学療法の普及により治療効果が十分に得られるとの観があり、一般臨床医にとっては、忘れられがちな感染症となりつつある。このことが、本症の診断が遅れる一因ともなっている。一方、高齢化社会を迎えて、いわゆる compromised host といえる症例がしだいに増加してきているのも事実である¹⁾²⁾ 実際、こうした症例に種々の難治性呼吸器感染症が合併しやすいことは日常臨床上経験されるところである^{3)~5)}。それらのうちでも、結核はともすれば鑑別診断上忘れられやすい呼吸器感染症の一つである。

今回の調査では、まず compromised host での肺結核について、そのリスク因子を明らかにすることが主目的でもあった。対象となった基礎疾患は、以前の報告に見られるのと同様^{6)~9)}、糖尿病、悪性腫瘍、肝臓疾患が多くを占めていた。リスク因子と考えられるものは表4に示すようではあるが、個々の症例においては、リスク因子が重複する例が多くみられた。そして、重症例ほど多数のリスク因子が重複していた。Compromised host ではこれらのリスク因子と思われるものが重複していることは診断、対策上考慮すべき点である。このことは、結果の項で糖尿病と悪性腫瘍との比較でもふれた

表8 胸部X線改善度

	入院時空洞あり	調査終了时空洞なし	最終X線改善例
生存例 n=29	16 (55%)	9 (31%)	18 (62%)
死亡例 n=24	20 (83%)	13 (54%)	7 (29%)

ように、リスク因子が重なることにより、いわば、相乗、相加作用により宿主の抵抗力が損なわれた結果と考えられる。

結核死の定義は難しいが、結核による死亡の問題を考えてみたい。一応、排菌陽性が持続して直接死因となり、他の合併症の見当たらない症例に限って見たところ、入院時低栄養状態であることが注目された。このことは、どのような基礎疾患を問わず低栄養が結核合併の誘因、および compromised host の状態の進展、そしてそれによる死亡の主要原因となることを意味している。

胸部X線の増悪改善の問題については、対象疾患として糖尿病を除外したため、検討可能症例が少なくなった。これは、糖尿病に関しては、調査施設間での重症度の判定が曖昧になりやすいためであった。悪性腫瘍および肝硬変を主とした肝臓疾患での肺結核X線像経過であるが、X線像の悪化、改善の程度は入院時の結核の重症度に大きく依存していると考えられた。このことは、たとえ基礎疾患が重症であってもそのコントロールが可能である症例においては、結核の治療が奏功すれば退院をふくめ軽快例となりうることを意味している。糖尿病やその他の基礎疾患のある場合についての調査は今後の課題である。

今回の調査結果をもとにして compromised host での肺結核の、現状での問題点とその対策について考察してみたい。

問題点としては、

(1) ハイリスクグループの管理：第56回日本結核病学会で報告したように⁶⁾、今回の調査対象となった種々の基礎疾患を有する患者または免疫低下状態にある患者がハイリスクグループにあてはまろう。近年の医療技術の進歩などにより、これらのハイリスク患者が増加しており、一般病院などでその集団よりの肺結核の発病が問題となっているのは周知の事実である。ここで特徴的なことは、第61回日本結核病学会総会で住吉が病理学的に検討しているように¹⁰⁾ これらの症例にあては外來性の初感染はまれで、ほとんどが日和見の再燃と考えられることである。したがってハイリスクグループの管理に当たっては結核の日和見感染を常に考慮すべきであるといえる。

また、前述した悪性腫瘍患者群では種々の治療に伴って生じる免疫能の低下や主要臓器の機能障害などにより宿主が易感染性となり肺結核も合併したものと考えられる。

(2) 低栄養患者群の管理：低栄養状態は予後不良となる重要因子であることが、今回の調査結果でも従来の報告同様判明指摘しうる。種々の基礎疾患の進展に伴って宿主の栄養状態が悪化する症例が多く、かかる低栄養状態の改善につとめるべきことが痛感させられる。

(3) 高齢者の管理：以前より加齢とともに免疫機能が低下することが報告されている¹¹⁾。高齢者における悪性腫瘍の発生率の高いことや、種々の感染症に罹患しやすいことは免疫能低下の結果と考えられ compromised host になりやすい条件として高齢者の医療対策が望ましいことはもとよりである。

(4) 医原的免疫抑制の問題：抗腫瘍剤およびステロイド剤長期服用患者における結核発生が compromised host のリスク因子として重要と考えられた。米国では、現在、抗結核剤の予防内服は、その肝障害や耐性菌の出現の問題などより行われなくなっている。ただし、最近問題となっている AIDS (後天性免疫不全症候群：Acquired Immunodeficiency Syndrome) に関しては、予防内服が奨励されるという報告もある¹³⁾¹⁴⁾。

次に対策として、今回の調査結果も従来の報告⁶⁾ 同様、結核死は全死亡 95 例中 15 例 (約 14%) と比較的低かったが、それでもそのうち 12 例 (80%) が低栄養状態であったことから、高カロリー輸液 (IVH) を含めた何らかの積極的な栄養改善が有用と考えられる。一方、わが国では少なくとも胸部X線写真で結核の非活動性病変や治癒所見が認められる場合は、予防内服が行われているのが現状である。ところが、たとえばステロイド剤長期服用患者にあては、画一的な予防内服よりむしろ頻回のX線検査や喀痰検査などのきめ細かい観察が必要とされるという報告¹²⁾ もあり、抗結核剤自体の副作用の問題とも併せ、予防内服の難しさを痛感させられる。

次に、高齢者の管理に際しても、特に陳旧性肺結核病巣を有する症例はハイリスクグループと考えられ、外來診察にあっても十分な経過観察が必要である。さらに、こうした症例での結核早期発見のためには結核の合併を常に留意することが必要である。

ま と め

(1) Compromised host での肺結核発症の基礎疾患としては糖尿病、悪性腫瘍などが多い。

(2) そのリスク因子としては、低栄養、ステロイド使用、抗癌剤投与などが重要である。

(3) 結核死 15 例中 11 例は入院時低栄養状態であり低栄養は予後不良因子と考えられる。

(4) 基礎疾患を問わず入院時、結核が重症であるほどX線像の改善が悪い傾向にある。

(5) 死亡例でX線改善が乏しく、また、リスク因子に低栄養が多く認められた。

参加施設 (国立療養所病院名)

北海道第一、札幌南、山形、宮城、福島、晴嵐荘、西新潟、佐渡、西群馬、足利、宇都宮、東埼玉、千葉東、南横浜、東京、中野、村山、東長野、中部、岐阜、東名

古屋, 明星, 金沢若松, 北潟, 南京都, 青野原, 近畿中央, 広島, 柳井, 松江, 愛媛, 西香川, 南福岡, 大牟田, 東佐賀, 長崎, 西別府, 熊本南, 再春荘, 三角, 宮崎, 宮崎東, 日南, 刀根山

(研究協力者; 木村 亮, 国療刀根山病院)

文 献

- 1) 螺良英郎, 福山興一, 岡森仁昭: Compromised host での感染症, 日本臨床, 44: 770~774, 1986.
- 2) 螺良英郎: Compromised host とは何か, 日本細菌学雑誌, 42: 725~729, 1987.
- 3) 螺良英郎: コンプロマイズド・ホストとしての悪性腫瘍患者と感染症, 薬の知識, 38: 3~7, 1987.
- 4) 螺良英郎: Compromised host での感染症, 看護MOOK, 33: 106~114, 1987.
- 5) 螺良英郎, 福山興一: Compromised host とかぜ症候群, 臨床と研究, 62: 3807~3810, 1985.
- 6) 小西池穰一: Compromised host からの肺結核の発病について, 医療, 38: 377~382, 1984.
- 7) 中西通泰: 日和見感染 (Opportunistic infection) としての感染症, 結核, 56, 203, 1981.
- 8) 倉沢卓也, 坂東憲司, 西山秀雄他: 種々の基礎疾患を合併せる肺結核症の検討, 結核, 56: 205, 1981.
- 9) 佐藤信英, 倉島篤行, 大石不二雄他: "Opportunistic infection" としての結核症の臨床的検討, 結核, 56, 206~207, 1981.
- 10) 住吉昭信: "Compromised host" における結核の種々の病態, 結核, 62: 41~50, 1987.
- 11) 岸本 進: 免疫不全と老化, 医学のあゆみ, 135: 811~816, 1985.
- 12) 武藤 真, 桜井信男, 山本孝吉: 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, 結核, 60: 421~428, 1985.
- 13) Goldman, K. P.: AIDS and tuberculosis, Br Med J, 295: 511~512, 1987.
- 14) Goldman, K. P.: AIDS and tuberculosis, Tubercule, 69: 71~72, 1988.