

原 著

糖尿病合併再発肺結核症患者の臨床像

角 誠二郎 ・ 磯 部 威
石 岡 伸 一 ・ 山木戸 道 郎

広島大学医学部第2内科

柴 田 好 彦

国立療養所広島病院

倉 岡 敏 彦

国家公務員等共済組合吉島病院

受付 平成3年7月30日

CLINICAL FEATURE OF THE DIABETIC PATIENTS WITH RECCURENT PULMONARY TUBERCULOSIS

Seijiro KADO^{*}, Takeshi ISOBE, Shinichi ISHIOKA, Michio YAMAKIDO,
Yoshihiko SHIBATA and Toshihiko KURAOKA

(Received for publication July 30, 1991)

We investigated the clinical feature of 22 diabetic patients diagnosed as having recurrent pulmonary tuberculosis. More than half of the patients relapsed within five years after discharge from the hospital. The mean serum albumin concentration of those patients who experienced relapses within three years was significantly lower than that of the patients who experienced relapses a period of time greater than three years. We recognized a significant negative correlation between the recurrent period and body mass index or fasting plasma glucose values.

Among these patients, 50% of them ceased treatment for diabetes mellitus personally or had not been diagnosed as having diabetes mellitus before the relapse. All of the patients who ceased treatment for diabetes mellitus before readmission were able to obtain good plasma glucose control only through diet therapy during their first hospital admission for pulmonary tuberculosis.

From this study, We concluded that strict plasma glucose control is important for the prevention of a relapse of the mycobacterial infection in patients with diabetes mellitus.

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine, Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima 734 Japan.

Key words : Diabetes mellitus, Pulmonary tuberculosis, Relapse

キーワードズ : 糖尿病, 肺結核, 再発

緒 言

糖尿病患者にとり感染症は、日常最も留意しなくてはならない疾患の一つである。糖尿病患者に肺結核の合併が多いのは周知の事実であり、糖尿病は抗酸菌感染症において、アルコール、ステロイド剤使用とともに増悪因子の一つと考えられている。また再発促進因子としても糖尿病は重要な疾患と考えられている。小坂、坂本らの糖尿病患者死亡例の調査成績によると、肺結核による死亡は1.1%と決して無視しえない率であることが報告されており¹⁾、また亀田らは、糖尿病を合併した肺結核症例では再発した場合、再治療が困難でそのまま予後不良に陥ることが多いことを報告している²⁾。

そこで今回われわれは、糖尿病を合併した再発例に注目し、再発予防の観点からその臨床像について分析し、肺結核症再発に関与する因子について検討したので報告する。

対象および方法

当科および国立療養所広島病院、吉島病院に昭和60年より平成2年9月までの間入院治療を行った糖尿病合併再発肺結核症患者22例を対象とした。対象者は全例非インスリン依存性糖尿病患者であり、インスリン依存性糖尿病 (IDDM) 患者は除外した。これらの対象者について、性、年齢、糖尿病罹病期間、再発までの期間、糖尿病合併症、糖尿病治療歴、飲酒歴、血糖コントロール、入院時検査所見、胸部X線所見、排菌状況、薬剤耐性、治療内容について検討を行った。

結 果

対象者の平均年齢は60.5 ± 13.4歳で男性18例、女性4例であった。平均 Body Mass Index (BMI) は19.5 ± 3.6kg/m²とやせている症例が多く認められた。糖尿病の平均罹病期間は8.0 ± 7.6年であり、また再発入院時平均空腹時血糖値は191.0 ± 65.3mg/dlと血糖コントロール不良であった。平均再発期間は7.3 ± 6.2年であった (表1)。再発前の治療が初回であった症例は19例であり、再治療であった症例は3例であった。

再発期間の分布を検討したところ再発は初回治療後2年以内が最も多く、その後漸減する傾向を認めた (図1)。Body Mass Index の分布について検討した成績では標準肥満度とされる22kg/m²を下回る症例が多数を占めており、特に痩せと判定される19kg/m²以下が約半

表 1 対象者背景

平均年齢	60.5 ± 13.4 (35~86) y.o.
性	男性 18例 女性 4例
BMI	19.5 ± 3.6kg/m ²
糖 尿 病	
平均罹病期間	8.0 ± 7.6yr.
入院時平均 FPG	191.0 ± 65.3mg/dl
入院時平均 Hb A _{1c}	9.1 ± 1.9% (n = 10)
入院時平均 Hb A ₁	11.7 ± 2.3% (n = 6)
再発までの平均期間	7.3 ± 6.2yr.

Means ± S.D.

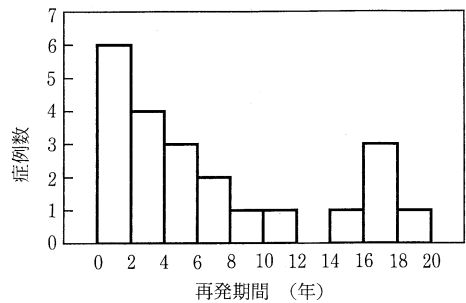
BMI : Body Mass Index

FPG : Fasting Plasma Glucose

HbA_{1c} : Hemoglobin A_{1c}

HbA₁ : Hemoglobin A₁

(I) 再発期間の分布



(II) 再発時 BMI の分布

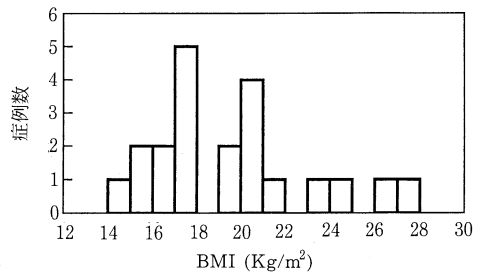


図 1 再発期間および再発時 BMI の分布

数を占めていた。

再発期間を3年以内とそれ以上の2群に分けて臨床データを比較すると、糖尿病罹病期間、肺結核症発症年齢、1日のアルコール量をグラム換算した飲酒量、1日の喫煙量およびBMIには有意な差を認めなかった。再発期間が3年以内と以上の群で肺結核症発症年齢が同程度で

表2 再発期間別臨床成績の比較

	再発期間		有意差
	3年 \geq	3年 $<$	
症例数	10	12	
糖尿病			
罹病期間(年)	8.5 \pm 2.7	7.5 \pm 2.0	N.S.
抗酸菌感染症			
発症年齢(歳)	53.0 \pm 2.5	52.5 \pm 4.1	N.S.
再発時年齢(歳)	54.4 \pm 2.5	63.3 \pm 4.1	N.S.
飲酒量(g/日)	54.8 \pm 20.0	49.2 \pm 25.5	N.S.
喫煙量(本/日)	13.8 \pm 6.5	23.6 \pm 5.8	N.S.
BMI(kg/m ²)	21.5 \pm 1.2	18.6 \pm 0.9	N.S.

Means \pm S.E.
BMI: Body Mass Index

表3 再発期間別臨床成績の比較

	再発期間		有意差
	3年 \geq	3年 $<$	
FPG (mg/dl)	195.7 \pm 10.7	176.5 \pm 18.5	N.S.
HbA _{1c} (%)	9.1 \pm 0.9	9.1 \pm 0.7	N.S.
TC (mg/dl)	179.6 \pm 20.5	162.2 \pm 8.3	N.S.
TG (mg/dl)	131.8 \pm 28.1	100.8 \pm 9.8	N.S.
TP (g/dl)	7.3 \pm 0.2	7.1 \pm 0.2	N.S.
Alb (g/dl)	4.1 \pm 0.2	3.7 \pm 0.1	N.S.
Hb (g/dl)	13.1 \pm 1.0	13.8 \pm 0.5	N.S.
Lym (/mm ³)	2001 \pm 250	2210 \pm 301	N.S.

Means \pm S.E.
HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c} FPG: Fasting Plasma Glucose
TG: Serum Triglyceride TC: Serum Total Cholesterol
Alb: Serum Albumin TP: Serum Total Protein
Lym: Peripheral Lymphocyte Hb: Hemoglobin

あるため、有意差はないものの再発時年齢は再発期間3年以上の群で高い傾向を認めた(表2)。

次に再発期間別臨床検査成績を再発期間3年以内とそれ以上の2群に分けて比較検討してみると、再発入院時FPG, HbA_{1c}, TC, TG, TP, Alb, Hb, 末梢血リンパ球数にはいずれも有意な差を認めなかった。血清アルブミン濃度は再発期間3年以内の群でそれ以上の群に比し低い傾向を認めた(表3)。

再発期間と空腹時血糖値との相関を検討した結果、両者の間には相関係数 $r=0.53$ ($p<0.01$)と有意の負の相関関係を認め、血糖コントロールの悪い症例ほど早期に再発しやすいと考えられた(図2)。

また、再発期間とBMIとの間にも相関係数 $r=0.55$ ($p<0.01$)と有意の負の相関関係を認めた(図2)。

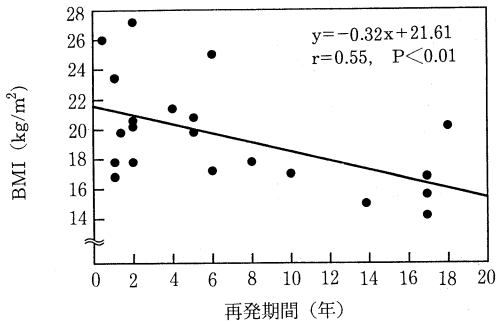
次に糖尿病の合併症と再発期間との関係について検討を行った。まず糖尿病性腎症(蛋白尿)の程度と対象症

例の再発期間について検討してみると蛋白尿+までの群では再発期間に差は認められなかったが、蛋白尿3+以上の3症例は明らかに再発期間は短かった(図3)。また、糖尿病による神経障害の有無と再発期間について検討したところ、神経障害を有する群では有意差はないものの神経障害を有しない群に比し再発期間が短い傾向であった(図4)。

糖尿病合併再発肺結核症患者の再発入院時の糖尿病治療状況の内訳について検討すると、図5に示すごとく、医師の管理の下で食事療法を行っていた者は4例にすぎず、治療を受けていない者が11例と半数近くを占めていた。このうち再発時に新しく糖尿病と診断された症例は3例であり、残りの8例は全例糖尿病と診断された後、しばらく食事療法を行ったものの途中で治療を中断した症例であった。

胸部X線所見についての検討では、再発時空洞性病変

(I) BMI



(II) 空腹時血糖値

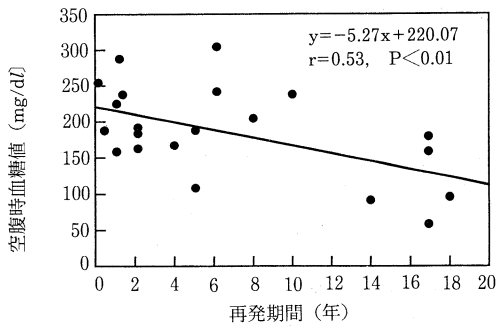


図2 再発期間と入院時 BMI および空腹時血糖値との相関

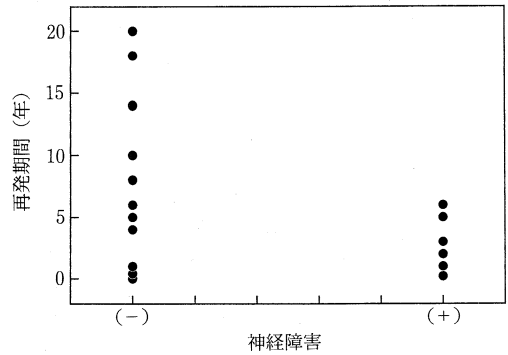


図4 神経障害の有無による再発期間の比較

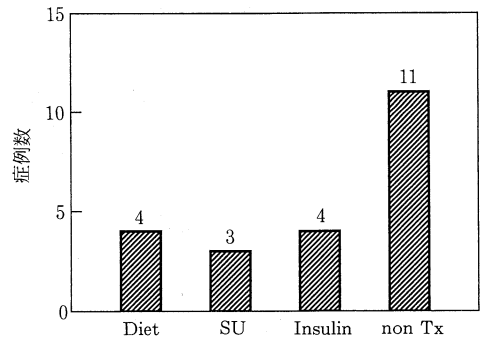


図5 治療法別症例数

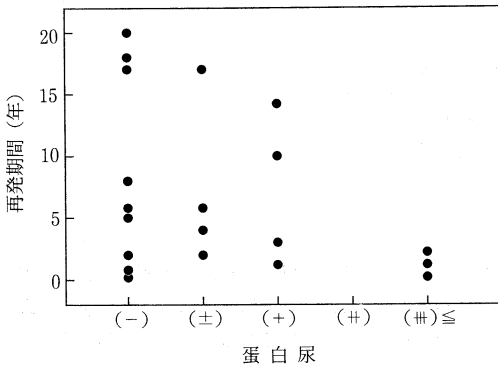


図3 蛋白尿の程度別再発期間の比較

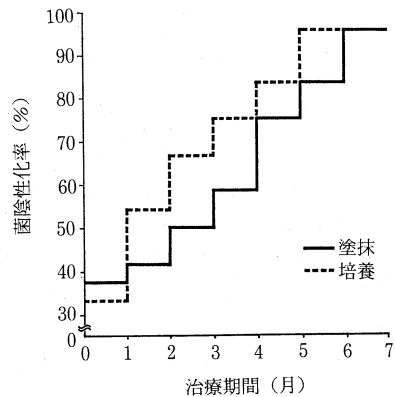


図6 排菌陰性化率の推移

考 察

を対象症例の 86 % に認めたが、外科的治療を行った例、死亡例、自己退院例各 1 例以外は全例化学療法により病変の縮小ないし癒痕化を認めた。

糖尿病合併再発肺結核症者の再治療後の経過を排菌陰性化率にて検討した。薬剤耐性を認めたものは 9 例であった。排菌陰性化率では塗抹の陰性化が培養の陰性化に比しやや遅れる傾向にあったが、前述の 3 例を除き培養および塗抹とも全例 6 カ月以内に陰性化していた (図 6)。

今回われわれは、糖尿病合併再発肺結核症患者についてその臨床像を検討した。その結果、再発患者の過半数が初回治療入院後 5 年以内に再発していることが明らかであり、その後漸減していく傾向にあった。当科および 2 病院においては退院後約 1 年間は抗結核薬の投与を行

っていることから、治療が終了しても4,5年は定期的な経過観察が必要と考えられる。亀田らは糖尿病合併患者の肺結核の再発は大部分が3年前後までにおこり、治療終了後3年間の経過観察でよいと報告しているが²⁾、われわれの成績からはもう少し長い期間経過を観察した方がよいと思われる。

対象を再発期間3年以内およびそれ以上の2群に分けて検討したところ、3年以内に再発した群では3年以上経過して再発した群に比し血清アルブミン濃度が低下の傾向を認めた。また、再発期間と再発入院時空腹時血糖値との間には有意の負の相関関係を認め、血糖コントロールが不良であり、栄養状態が不良の患者ほど再発しやすく、再発期間が短くなるものと考えられた。

血糖コントロールと全身抵抗性との関係についてはさまざまな検討がなされている。血糖値が150mg/dl以上になるとリンパ球 Mitogen 幼若化反応は抑制され³⁾、200mg/dlを超えると顆粒球の殺菌能が低下するという報告がある⁴⁾。また糖尿病患者においては正常者に比し、好中球および肺胞マクロファージの貪食能および殺菌能の低下が認められ⁵⁾、末梢血中の単球の貪食能も低下しており⁶⁾、さらに血清のオプソニン作用の減弱を問題とする報告もある⁷⁾。また結核免疫に関して原らは末梢白血球のBCG 食菌作用は糖尿病に伴う高血糖および高遊離脂肪酸血症によって障害されることを報告しており⁸⁾、血糖コントロールの不良が抗酸菌感染の易再発性を促しているのは明らかと考えられた。

糖尿病の合併症別に再発期間を検討すると、腎症については蛋白尿が3+以上出現している症例の再発期間は明らかに短い傾向にあり、これは糖尿病による易感染性、全身抵抗性減弱に加え、腎症が進展すると、腎不全時に報告されているリンパ球数の減少やPHA反応の低下、リンパ球混合培養反応の抑制が加わり⁹⁾¹⁰⁾、より抗酸菌感染の易再発性を促すものと考えられた。

糖尿病性神経障害を有する群においても、有しない群に比し再発期間が短い傾向であった。糖尿病性腎症や神経障害など糖尿病細小血管合併症を有する群では全身の小血管の障害が進展していると考えられ、血流低下に伴う酸素供給の低下、液性因子の移行低下、食細胞の遊走阻害等も抗酸菌感染の易再発性に関与しているものと考えられた。

再発までの期間の糖尿病の治療内容を検討した結果では、治療を中断または未治療であった症例が約半数を占めており、また中断例は全例食事療法のみで良好なコントロールが得られた患者であり、抗酸菌感染症再発予防の点からもこのような軽症糖尿病患者の継続的な管理が重要と考えられた。

肺結核に対する治療については薬剤耐性を約40%に認め、薬剤の選択に難渋する症例もあったが、ほとんど

の症例で6カ月以内に排菌が塗抹、培養とも陰性化しており、治療経過は初回治療者と同様の症例が大多数であると考えられた。

菌陰性化率において培養検査の方が塗抹検査に比しより早期に陰性化しているのはやはり空洞性病変を有する症例が多いためと考えられ、塗抹陽性培養陰性例の多いことが注目された。

今回の検討において外科手術、死亡各1例ずつ認められているが、この2例はいずれも血糖コントロールは悪くはなく、再発期間が10年以上であった。しかし入院時血沈値、血清CRP値が他の症例に比し比較的高く、再発の発見が遅れたこと、RifampicinやIsoniazidをはじめとする各種抗結核薬に対する耐性菌を有していたことなどにより重症化したものと考えられ、糖尿合併例の初回入院時の強化化学療法の徹底が必要と思われ、また結核治療の既往のある糖尿病患者の診察時には治療後長期間を経ているにも常に結核再発の可能性を考慮する必要があると考えられた。

また今回は検討対象より除外したが、若年発症のIDDM、特にbrittle typeにおいてはその血糖コントロールが難しく、抗酸菌感染症に罹患した場合、再発を繰り返す症例が少なからず認められた。このような症例の中には罹病期間が長くなるため患者が厭世的になり糖尿病および抗酸菌感染の治療に対し抵抗し、難渋する症例もあり、今後抗酸菌感染症に罹患したIDDM患者の医学的、心理学的、社会学的な検討が必要と思われる。

まとめ

糖尿病合併再発肺結核症患者22例についてその臨床像を検討し、以下の成績を得た。

1. 再発患者においては治療後5年以内に半数以上の再発を認めた。
2. 初回治療後3年以内に再発した群では、3年以上後に再発した群に比し血清アルブミン濃度が低下する傾向を認めた。
3. 再発期間と再発入院時BMIおよび空腹時血糖値の間には有意の負の相関関係を認め、短期間で再発する症例では血糖コントロールが不良であった。
4. 再発患者のうち11例(50%)は再発時DMの治療を中断または再発時初めてDMを指摘されており、DM中断例は全例食事療法のみで良好に血糖がコントロールされていたことより、軽症糖尿病患者の長期にわたる継続的な管理が肺結核症再発予防に重要と考えられた。

なお、本論文の要旨は第66回日本結核病学会総会、要望課題“全身抵抗性減弱と抗酸菌感染症”および第

34 回日本糖尿病学会総会にて報告した。

御校閲頂きました原 均助教授に深謝致します。

文 献

- 1) 小坂樹徳, 坂本信夫: 糖尿病と Macroangiopathy, 糖尿病, 24: 1146~1147, 1981.
- 2) 亀田和彦, 川幡誠一, 益田典幸: 糖尿病合併肺結核の短期治療と遠隔成績, 結核, 65: 791~803, 1990.
- 3) Selam, J. L., Clot, J., Andary, M. et al.: Circulating lymphocyte subpopulations in juvenile insulin dependent diabetes, Diabetologia, 16: 35, 1979.
- 4) Nolan, C. M., Beaty, H. N., Bagdade, J. D.: Further characterization of impaired bacterial function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes, Diabetes, 27: 889-894, 1978.
- 5) 佐藤篤彦, 岡野昌彦: 防御機構の破綻と難治性呼吸器感染症, d. 糖尿病, 日本臨床, 45: 477~481, 1987.
- 6) Rayfield, E. J., Ault, M. J., Keusch, G. T. et al.: Infection and diabetes, the case for glucose control, Am J Med, 72: 439, 1982.
- 7) 金谷政則, 則武昌之, 四之宮成祥他: 糖尿病患者の単球機能の検討—2 color 解析を用いた FCM による活性酸素産生能および貪食能の検討—, 糖尿病, 33, Suppl. 1: 270, 1991.
- 8) 原 敏彦, 岩沢 要, 新海明彦: 糖尿病合併肺結核患者の末梢血白血球による BCG 食菌作用, 結核, 55: 31~41, 1980.
- 9) 山本 勝, 相澤純雄: 腎不全と感染症, Medicina, 22: 1998~2001, 1985.
- 10) 稲本 元, 猪 芳亮: Uremic toxin の影響—腎不全における免疫不全, 最新医学, 31: 1730, 1976.