

原 著

膠原病患者における結核症発症要因の検討

寺尾 一郎・萩原 照久・飯島 慎吾
葉山 隆・堀江 孝至

日本大学医学部第1内科教室

受付 平成5年9月27日

ANALYSIS OF FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PULMONARY
TUBERCULOSIS IN PERSONS WITH COLLAGENOSISIchiro TERAO*, Teruhisa HAGIWARA, Shingo IJIMA,
Takashi HAYAMA and Takashi HORIE

(Received for publication September 27, 1993)

Recently, the annual reduction in the incidence rate of tuberculosis has slowed in Japan. One reason for this trend is believed to be due to an increase in the number of immunocompromised hosts. In our department, we discovered 10 cases of pulmonary tuberculosis among 962 cases of collagenosis, and have analyzed the factors for the development of pulmonary tuberculosis in these patients. A total of 29 patients were involved in the study: 22 with systemic lupus erythematosus (SLE) (active disease, 10; inactive disease, 12) and having no pulmonary complications, and seven with pulmonary tuberculosis and no concomitant diseases.

Our findings were as follows:

1. Seven of the 10 patients with pulmonary tuberculosis also suffered from SLE.
2. Nine of the 10 patients had been treated with a corticosteroid or immunosuppressant.
3. Serum CH50 and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were valuable indicators for diagnosing pulmonary tuberculosis in the patients with SLE.
4. Patients with SLE and pulmonary tuberculosis tended to show lymphopenia in peripheral blood, which was further enhanced by prolonged use of steroids.
5. Miliary tuberculosis rather than pulmonary tuberculosis tended to develop in elderly patients, and required longer hospitalization.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Lupus erythematosus, Rheumatoid arthritis, Steroid, Immunosuppressant

キーワード: 肺結核症, 全身性エリテマトーデス, 慢性関節リウマチ, ステロイド剤, 免疫抑制剤

* From the First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo Japan.

はじめに

最近、結核症発症の減少傾向が鈍化してきている。その要因の一つとして、高齢者や基礎疾患を有する患者など抵抗力が減弱した、いわゆる compromised host の増加が注目されている¹⁾。そこで今回、われわれは膠原病に注目し、原疾患そのものが結核症発症の要因となるのか、あるいは膠原病の治療に用いられる薬剤が、結核症発症の要因²⁾となるのか、などについて検討した。

対 象

昭和47年1月から平成2年3月までの18年間に、当院で入院加療した膠原病および膠原病類似疾患962例のうち、結核症の確定診断を受け入院加療した10例を主な対象とした。また、現在当院で加療中の呼吸器系疾患、特に肺結核の合併のない全身性エリテマトーデス（以下SLE）症例22例（活動性：10例、非活動性：12例）および、現在入院加療中の基礎疾患のない肺結核症例7例を対照とした。

方 法

- 1) 膠原病および類似疾患患者における肺結核症の発症の頻度を検討した。
 - 2) 結核症を発症した膠原病10例における発症の誘因を検討した。
 - 3) 上記10例のうち肺結核症を合併したSLE症例、呼吸器疾患非合併の加療中SLE症例、基礎疾患のない肺結核症例に関して、原疾患の病態を把握する目的でCH50、赤沈値、末梢血リンパ球数を検討した。
 - 4) 肺結核症を合併したSLE症例について、治療薬剤との関連を調べる目的でステロイド剤の肺結核症発症への関与を検討した。
 - 5) 結核症を発症した膠原病10例の結核症の経過および予後を中心に臨床像を検討した。
- なお、各症例間の有意差の検定は、t検定によった。

結 果

1) 膠原病および類似疾患経過中に見られた結核症発症の疾患別頻度（表1）

症例数が351例と最多の慢性関節リウマチ（以下RA）症例では、結核症の発症率が0.57%であったのに対して、症例数293例のSLE症例においては発症率が2.05%であり、SLE症例はRA症例の3倍以上の発症率を示した。

2) 結核症を発症した膠原病10例における発症因子の検討（表2）

対象とした症例は、結核症のほぼ全経過を観察することができたSLE症例6例、ベーチェット病症例2例、

表1 結核症発症の疾患別頻度

疾 患	発症率
SLE	2.05% (6/293)
Behçet	1.98 (2/101)
RA	0.57 (2/351)

表2 結核の発症因子（基礎疾患以外）の検討

発 症 因 子	症例数
ステロイド、免疫抑制剤	9例
低アルブミン血症	5
肝機能障害	2
糖尿病	1
胃切除	1

RA症例2例の合計10例であった。これらについて、原疾患の存在以外に、すでに一般的に知られている結核症の発症因子²⁾の有無について検討した。ステロイド剤や免疫抑制剤使用症例が9例、低アルブミン血症を呈した症例が5例、肝機能障害が2例、糖尿病症例が1例、胃切除症例が1例であった。

3) SLE症例における臨床検査成績の分析

SLEは他の膠原病に比較して結核症発症の頻度が高かったため、その原因について種々の側面から検討した。SLEの活動性の判定には、厚生省特定疾患調査研究班のSLEの活動性判定基準³⁾を用いた。4つの臨床症状と5つの検査所見との組合せからなっており、これらの検査所見の中からCH50と赤沈値さらに末梢血の白血球数のうち特に細胞性免疫の指標となる末梢血リンパ球数に注目し検討した。これらの検査所見を結核症合併のSLE症例6例と、結核症非合併の活動性SLE症例10例、結核症非合併の非活動性SLE症例12例および基礎疾患のない肺結核症例7例とで比較検討した。

なお、CH50、赤沈値および末梢血リンパ球数のいずれも、基礎疾患のない肺結核症例の発症初期、結核症合併のSLE症例、結核症非合併のSLE症例の活動期および非活動期に得た値であった。

a) CH50の分布および平均値（図1）

結核症合併例では 32.0 ± 13.6 (M \pm SD)であったのに対して、活動期のSLE症例では 16.7 ± 7.0 と有意に低値を示した ($p < 0.05$)。また非活動期のSLE症例では 30.6 ± 4.4 であったのに対しても、活動期のSLE症例は有意に低値を示した ($p < 0.01$)。なお、基礎疾患のない肺結核症例においてはCH50値の定量は施行しなかった。

b) 赤沈値の分布および平均値（図2）

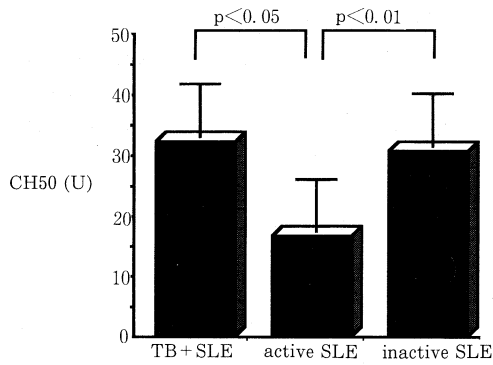


図1 CH50の分布および平均値

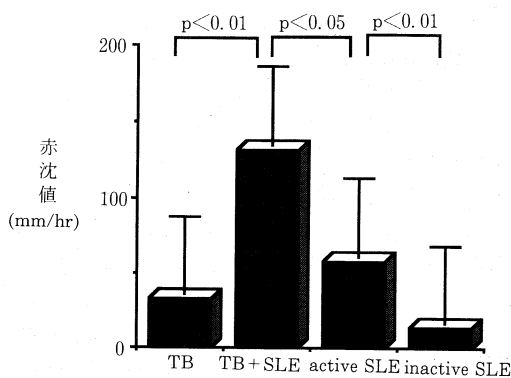


図2 赤沈値の分布および平均値

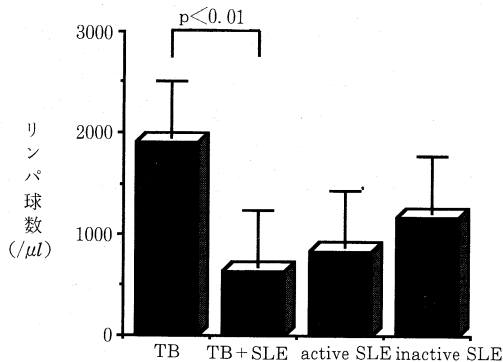


図3 末梢リンパ球数の分布および平均値

基礎疾患のない肺結核症では 33.2 ± 28.5 (M \pm SD) mm/hrであったのに対して、結核症を合併したSLE症例は 131.6 ± 17.6 mm/hrと有意に高値を示した ($p < 0.01$)。また、活動期のSLE症例では 58.2 ± 53.9 mm/hrであり、これと比較しても、結核症合併のSLE症例では統計学的に有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

c) 末梢血リンパ球数の分布および平均値 (図3)

結核症合併のSLE症例では 636.6 ± 339.3 (M \pm SD)/

表3 結核症合併SLE 5例の検討

症例	リンパ球数 (/μl)	ステロイド		
		使用量	増減	使用期間
1	1220	80 mg	↑	5.0年
2	325	10	→	6.3
3	216	45	↑	13.0
4	632	50	↑	3.7
5	790	10	↓	73.0日

表4 膠原病合併の結核症の予後

	症例数	年齢	入院日数	予後
粟粒結核	5例	55.8歳	269.6日	良好
肺結核	5例	36.8歳	140.8日	良好

μlであったのに対して、基礎疾患のない肺結核症では $1904.4 \pm 431.1/\mu l$ と有意に高値を示した ($p < 0.01$)。また結核症合併のSLE症例は、SLEの活動性の有無に関わらず結核症を合併していないSLE症例に比較して低値を示す傾向にあった。

4) 結核症合併SLE 5例の検討 (表3)

結核症合併SLE 6例のうち十分に経過を観察することができた5例について、結核症発症時の末梢血リンパ球数およびステロイド剤使用量、結核症発症までのステロイド剤使用期間について検討した。結核症発症時の末梢血リンパ球数は、いずれも少ない傾向にあり、細胞性免疫の低下状態にあることが明らかであった。結核症発症時の各症例におけるステロイド剤の一日使用量はプレドニン換算で10 mgから80 mgとさまざまであったが、ステロイド剤使用量が40 mg以上の症例が多かった。ステロイド剤使用期間も73日から13年とさまざまであり、ステロイド剤使用期間と末梢血リンパ球数の間には一定の傾向はなかった。ステロイド剤の長期使用例ではSLEの再燃にともない、ステロイド剤を増量した際に結核症が発症し、ステロイド剤の短期使用例ではステロイド剤の減量中に結核症が発症する傾向が見られた。

5) 膠原病に合併した結核症10例の予後 (表4)

膠原病およびその類似疾患から発症した結核症10症例を粟粒結核例と肺結核例とに分けることができたので、その臨床像を比較検討した。粟粒結核例は肺結核例に比較して発症時の平均年齢が高く、入院期間も長期化するという結果が得られた。なお、粟粒結核例、肺結核例ともに死亡例はなく予後は良好であった。

考 察

最近、結核症発症の減少が鈍化している原因として compromised host の増加が注目されている¹⁾。今回、われわれは当教室において多くの症例を経験している膠原病に注目し、原疾患そのものが結核症発症の要因となるのか、あるいは、膠原病の治療剤として用いられるステロイド剤や免疫抑制剤の副作用としての細胞性免疫の低下が、結核症発症の要因²⁾となるのかなどについて検討した。

まず、膠原病の好発年齢である20-40歳の健康人における結核症罹患率は、20歳代で25.1、30歳代で24.5、40歳代で32.7(人口10万人対)であったが、今回、本院に入院加療した膠原病患者全体としての結核症の発症率は1.8%であり、これは人口10万人に対して約1800であり、直接的な比較はできないとしても膠原病における結核症の発症率が高いことは明らかであった。

さらに、各膠原病別に結核症の発症の頻度に関して検討した。症例数の最も多いRA症例よりも、症例数が2番目に多いSLE症例のほうが結核症発症の頻度が高いという結果を得た。このことはSLEという疾患自身の免疫学的状態の特性および、高橋ら⁴⁾の検討と同様に治療の際にステロイド剤を使用する頻度が高く、かつ用量も大量(パルス療法を含む)であることなどによると考えられた。

次に、結核症発症の要因²⁾について検討してみると、ステロイド剤や免疫抑制剤の使用例での発症が最も多く9例であり、この点に関しては従来からの報告⁴⁾⁻⁷⁾と同様の結果を得ており、十分念頭において対応してゆくべきと考えられた。今回の結核症発症SLEの臨床検査での検討により、これらの例ではCH50の低下はないこと、活動性SLEよりも赤沈がより強く亢進し、末梢血リンパ球数がより低下することが示された。

赤沈の亢進は結核症の合併による相加的な結果と思われるが、CH50の低下を見ない理由としてはSLEが非活動性であるか、あるいは結核による炎症性の補体増加によりSLEの低補体が是正されたことが考えられた。しかし末梢血リンパ球の低下は活動性SLEより強いことから、単にSLEの活動性による末梢血リンパ球の低下とは考えにくく、ステロイド剤もしくは免疫抑制剤の影響と考えるほうが妥当と思われる。すなわちSLEに結核症が好発する主因は、SLEの特性によるものよりも使用した薬剤に求められるようであった。

また、結核症発症までに使用したステロイド剤の総用量と結核症発症時の末梢血リンパ球数との関係については、経過が極めて長期にわたる例があり、十分な把握が困難であったため、一定の傾向は得られなかった。また、ステロイド剤使用期間と結核症発症時の末梢血リン

パ球数との間にも明らかな傾向は得られなかった。さらに、結核症発症前1-6カ月におけるステロイド剤の使用量の変化(増減)について検討したところ、結果のところでも述べたように、ステロイド剤の長期使用例ではSLEの再燃によりステロイド剤を増量した際に結核症が発症し、ステロイド剤の使用が結核症の発症の誘因であることが強く示唆された。

一方、ステロイド剤の短期使用例ではステロイド剤の減量中に結核症が発症する症例が見られたが、これはステロイド剤の使用開始量が大量であり、やはりステロイド剤の使用が結核症の発症の誘因であることが強く示唆された。一方、今回対象とした症例には、かなり以前の症例が含まれており、疾患自体の免疫低下状態の程度に関しての十分な分析ができておらず、結核症の発症の誘因と疾患自体の免疫低下状態との関連については明らかな結論をだすことができなかった。この点に関しては、今後はさらに免疫学的検査を取り入れて検討を加えていく必要がある。

原疾患に感染症、特に肺結核症が加わったかどうかの判断は極めて重要であり、臨床的に鑑別すべき点に関して検討した。SLE症例においては再燃時の症状の一つに発熱があるが⁷⁾、これは肺結核症を含めた感染症の発症時にも生じうる症状であり、発症初期には両者の鑑別が困難である場合が多い。この際には浮腫、関節痛などの発熱以外の他の臨床症状に注意を払うことが必要であろう。さらに、SLEの再燃と結核症発症の活動期のSLE症例との鑑別には、前述したCH50、赤沈値、末梢血リンパ球数が有用な指標になると考えられた。

最後に、結核症発症例の予後についてステロイド剤および免疫抑制剤の投与という点から考察した。高齢者にこれらの薬剤を投与するときには粟粒結核⁸⁾⁻¹²⁾が発症しやすく、入院期間も長期化するという傾向が得られた。この結果から、高齢者にこれらの薬剤を投与するときには、上記の血清学的検査とともに胸部X線検査や喀痰検査などを施行し、その臨床検査結果および臨床症状に十分に注意を払って経過を観察し、結核症発症の早期発見に心がける必要があると思われる。また、症例によってはINH単独服用などの予防投与も考慮しておくべきものと思われる。

ま と め

1) 入院精査加療を行った膠原病患者およびその類似疾患962例における結核症発症例10例を対象とし、その発症要因などに関する臨床的検討を行った。

2) 結核症発症10例中6例はSLE症例であった。

3) 結核症発症10例中9例はステロイド剤または免疫抑制剤の使用例であった。

4) 活動性または再燃性のSLE症例と結核症発症

SLE 症例とを比較すると、前者で CH50 が有意に低く、また後者で赤沈が有意に高く、両者の鑑別に有用であった。また末梢血リンパ球数は後者で低値を示す傾向を示した。

5) 粟粒結核発症例は、高齢者に多い傾向を認め、また入院期間も長期化する傾向を認めた。

本論文の要旨は第 66 回日本結核病学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Sahn SA, Neff TA : Miliary Tuberculosis. *Am J Med.* 1974 ; 56 : 495-505.
- 2) 乗松克政 : 粟粒結核, 呼吸. 1988 ; 7 : 547-553.
- 3) 横張龍一 : SLE 活動性判定基準. 「厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班昭和 60 年度研究業績」, 1986, 50-57.
- 4) 高橋正光, 安部陽一, 吉田俊治, 他 : 膠原病に併発した結核症の臨床的検討, 藤田学園医学会誌. 1986 ; 10 : 219-222.
- 5) 三浦 洋, 中山真人, 原 道顕, 他 : ステロイドパルス療法施行後に粟粒結核を併発したループス腎炎の 2 症例, 循環器科. 1985 ; 18 : 543-548.
- 6) Miller JW, Horne NW : Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet*. 1979 ; 1176-1178.
- 7) 武藤 真, 桜井信男, 山本孝吉, 他 : 副腎ステロイド薬治療に伴い発症した肺結核の臨床的検討, 結核. 1985 ; 60 : 421-428.
- 8) 倉島篤行, 米田良蔵 : 粟粒結核症, 総合臨床. 1988 ; 37 : 2653-2658.
- 9) 山崎正保, 森本忠昭 : 最近 5 年間に経験した粟粒結核症について, 総合臨床. 1987 ; 36 : 1649-1654.
- 10) 小川賢二, 谷口博之, 中島庸子, 他 : 粟粒結核 15 例の臨床的検討—早期診断とステロイドの併用について—, 結核. 1988 ; 63 : 247-253.
- 11) カレッド・レシャード, 坂本益雄, 中野 豊, 他 : 最近経験した粟粒結核 10 例の検討, 呼吸. 1987 ; 6 : 72-76.
- 12) 河端美則, 和田雅子, 岩井和郎, 他 : 粟粒結核症の病理—有用な臨床情報と DIC, 急性呼吸不全に焦点を当てて—, 呼吸. 1986 ; 5 : 576-583.