

原 著

肺結核を発病した副腎皮質ステロイド剤投与中の
膠原病症例についての検討

佐々木結花 山岸 文雄 八木 毅典 山谷 英樹
黒田 文伸 庄田 英明

国立療養所千葉東病院呼吸器科

A CLINICAL STUDY IN THE COLLAGEN DISEASE PATIENTS DEVELOPED
PULMONARY TUBERCULOSIS DURING CORTICOSTEROID ADMINISTRATION

*Yuka SASAKI, Fumio YAMAGISHI, Takenori YAGI, Hideki YAMATANI,
Fuminobu KURODA, and Hideaki SHODA

**Division of Thoracic Disease, National Chiba Higashi Hospital*

The study subjects consisted of 14 pulmonary tuberculosis (PTB) patients with collagen disease. They are under corticosteroid treatment and the mean age is 56.4 years. The length of time from the development of collagen disease to the development of PTB averaged 4.1 years. The breakdown of collagen disease are SLE (6 patients), MCTD (3 patients), PN (2 patients), and PSS, PM, Sjogren syndrome (1 case, each).

Thirteen cases were bacilli positive by the sputum examination on admission to our hospital. Chest X-ray findings on admission revealed cavitation in 3 cases and non-cavitation in 11 cases, of which 5 cases had miliary tuberculosis. Corticosteroid preparation had been administered to all of the 14 cases for more than one year. The mean dose of corticosteroid preparation administered when PTB developed was 13.9 mg (prednisolone) and it was more than 20mg in 8 cases. The median duration from the start of the respiratory symptoms to diagnosis was 39.2 days. The delay in the discovery exceeding 1 month were seen in 9 cases.

In the cases of collagen disease, when the disease course extends over a long period of time, and even when the dose of corticosteroid preparations are decreased, there is a need to be note on the risk of developing PTB. There are many non-cavitary cases with sputum smear positive. The fact suggested that an appropriate diagnosis is need so that the discovery of PTB should not be delayed.

Key words: Compromised host, Corticosteroid, Opportunistic infection, Pulmonary tuberculosis, Doctor's delay

キーワード: 免疫抑制宿主, 副腎皮質ステロイド剤, 日和見感染, 肺結核, 診断の遅れ

*〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673

* 673, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712 Japan.
(Received 2 Mar. 2000/Accepted 19 Jun. 2000)

はじめに

1949年に慢性関節リウマチ症例に対して副腎皮質ステロイド剤が初めて用いられて以来¹⁾、膠原病症例に対し副腎皮質ステロイド剤が用いられてきたが、日和見感染症を惹起することが知られ、結核発病の危険因子の1つであると報告されている²⁾。膠原病に対して副腎皮質ステロイド剤は投与量の多少はあるものの長期間の継続投与が必須であることから、これらの患者では結核発病の危険は高いと考えられる。

今回、副腎皮質ステロイド剤を投与され肺結核を発病した膠原病症例について臨床的に検討したので報告する。

対象と方法

対象は、1987年から1996年までに当院にて入院加療した肺結核症例3,443例において、慢性関節リウマチを除く膠原病に対し副腎皮質ステロイド剤を用い加療されその後肺結核を発症した14例である。これらの症例について、主治医によって記載されたカルテから、膠原病の治療記録、肺結核の病状を抽出し検討を加えた。なお、関節リウマチは診断が曖昧な症例が認められたため今回の対象から除外した。副腎皮質ステロイド剤は、全例プレドニゾロンに換算した。

結 果

対象は、男性4例、女性10例であり、年齢は56.4 ± 17.0歳(21~76歳)であった。結核既往歴を有してい

た症例、経過中結核既感染病巣の指摘を受けた症例は認めなかった。膠原病発病から肺結核発病までの期間は4.1 ± 3.6年であった。膠原病疾患の内訳を表1に示す。14例中6例が全身性エリテマトーデス(以下SLEと略)、3例が混合性結合組織病(以下MCTDと略)、多発動脈炎(以下PNと略)2例、シェーグレン症候群(SJSと略)、多発筋炎(以下PMと略)、進行性全身性硬化症(以下PSSと略)各1例であった。

当院入院時胸部エックス線所見は、日本結核病学会胸部エックス線分類にて、II 2 2例、II 3 1例と有空洞例は3例であり、III 1 2例、III 2 3例、III 3 6例と非空洞例が11例であった。なお、III 3のうち5例が粟粒結核であった。当院入院時喀痰検査成績は、塗抹陽性7例、塗抹陰性培養陽性4例、塗抹培養陰性3例で、塗抹培養陰性例のうち1例は気管支鏡下採取検体に塗抹陽性および組織所見にて結核の診断が得られ、1例は前医で喀痰菌陽性にて14例中13例が菌陽性であった。

副腎皮質ステロイド剤投与が開始されてから肺結核発病までの期間を表2に示す。14例全例に1年以上副腎皮質ステロイド剤の投与がなされており、副腎皮質ステロイド剤の投与から結核発病まで5年以上であった症例は4例存在した。副腎皮質ステロイド剤の初回投与量は60 mg から10 mg 以下まで多様であったが、14例中4例が60 mg から開始され、ステロイド・パルス療法は2例になされていた。副腎皮質ステロイド剤は大半の症例で漸減投与中であり、結核発病時投与量は平均13.9 ± 6.7 mg、10 mg 以下であった症例が8例、20 mg 以下

表1 症 例

年齢・性別	原疾患	病型	喀痰検査
21 F	SLE	b III 3 (m)	塗抹培養陰性
30 F	SLE	b III 3 (m)	G 3
34 F	SLE	b III 3 (m)	塗抹培養陰性
50 F	SLE	b III 3 (m)	塗抹陰性培養陽性
53 M	SLE	b II 2	G 3
67 F	SLE	b III 2	G 6
60 F	MCTD	b III 2	G 9
63 F	MCTD	b III 3 (m)	G 1
63 F	MCTD	b III 3	G 9
76 M	PN	b II 2	G 2
76 M	PN	b III 1	塗抹陰性培養陽性
60 F	SJS	b III 1	塗抹培養陰性
66 M	PM	b III 2	塗抹陰性培養陽性
70 F	PSS	b II 3	塗抹陰性培養陽性

SJS: Sjogren 症候群, 病型: 日本結核病学会病型分類,
(m): miliary tuberculosis, G: Gaffky 号数

表2 膠原病治療開始時および肺結核発病時の副腎皮質ステロイド剤投与量

年齢・性別	原疾患	発病から結核発病まで (年)	開始 PSL (mg)	結核発症時 PSL (mg)
21 F	SLE	3	30	3.3
30 F	SLE	10	30	15
34 F	SLE	2	60	7.5
50 F	SLE	2	5	5
53 M	SLE	2	10	10
67 F	SLE	5	不明	20
60 F	MCTD	9	60	10
63 F	MCTD	1	24	24
63 F	MCTD	1	40	20
76 M	PN	3	60	20
76 M	PN	1	20	20
60 F	SJS	4	60	10
66 M	PM	12	30	10
70 F	PSS	3	10	10

SJS: Sjögren 症候群

表3 発見の遅れ

年齢・性別	原疾患	発見の遅れ (日)	結核発病時 入院の有無
21 F	SLE	0	あり
30 F	SLE	90	あり
34 F	SLE	60	あり
50 F	SLE	40	あり
53 M	SLE	35	なし
67 F	SLE	15	あり
60 F	MCTD	120	あり
63 F	MCTD	64	あり
63 F	MCTD	偶然発見	あり
76 M	PN	64	あり
76 M	PN	38	あり
60 F	SJS	0	あり
66 M	PM	21	あり
70 F	PSS	33	あり

SJS: Sjögren 症候群

であった症例が14例中13例であった。結核発病時、呼吸器症状が出現してから結核診断までの期間を発見の遅れとし、偶然に肺結核を発見された1例を除いた13例の発見の遅れは、50%発見日は39.2日、80%発見日は74.0日であった(表3)。発見の遅れが1カ月を超えた症例が9例で、うち6例が当院入院時喀痰菌陽性、2例が塗抹陰性培養陽性であった。精査中、発熱、胸部陰影出

現から、膠原病の悪化を疑われ副腎皮質ステロイド剤を増量された症例が2例存在した。また、結核診断時呼吸器症状の精査目的で入院していた症例は14例中13例であった。

考 案

膠原病の治療に際し副腎皮質ステロイド剤をはじめとする免疫抑制剤が用いられ、年余にわたり継続的に投与されるため、治療中に多彩な日和見感染を生じることが報告されている³⁾。副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用については、リンパ組織の萎縮を促し、リンパ球の減少を生じ、また、T細胞からのIL-2、IFN γ の分泌の抑制やマクロファージからのIL-1分泌の抑制、さらにヘルパーT細胞、B細胞の抑制による抗体産生能の低下といった機序が知られている⁴⁾。また、副腎皮質ステロイド剤の長期投与と短期投与における副作用—反応率曲線が異なることが知られており、短期投与では重篤な副作用なしに効果の高い超大量投与も可能であるが、中等量以上の投与は長期化すると種々の副作用が出現し、特に感染症を併発する頻度や重症度は、副腎皮質ステロイド剤の投与量および投与期間に依存することが報告されている⁵⁾。以上から、膠原病は結核発病に関しても危険性が高い疾患であると考えられる。

今回の対象とした膠原病症例において、粟粒結核は14例中5例(36%)と高率であった。住吉の検討によれば、剖検報の全部検例78,341例中播種性結核症例は347例(0.443%)、膠原病699症例中播種結核症例

は10例(1.431%)と全剖検例の3倍強と高率であり⁶⁾、宿主の免疫能低下の度合いが強い症例に粟粒結核が発病する⁷⁾ことを示していると考えられる。特に今回の検討では、粟粒結核症例5例中4例はSLEであり、長期副腎皮質ステロイド剤投与がなされていた間に結核感染をうけ粟粒結核を発病した可能性が推測される。SLE発病時に、リンパ球減少、ツ反陰転化が生じることが報告されており⁸⁾、SLEによる免疫抑制に副腎皮質ステロイド剤の影響が加わり、粟粒結核として発病したと考えられる。粟粒結核は一度発病した場合75%の症例に中枢神経結核が合併した報告⁹⁾もなされている重症な結核であり、特に早期の診断・治療が重要と考えられる。

今回の対象症例中有空洞例は14例中3例(21%)にすぎず、それに対し喀痰菌陽性者は14例中13例(93%)と高率であった。免疫抑制状態の患者においては滲出傾向の強い類上皮性反応を欠く無反応性病変が生じる¹⁰⁾という報告があり、明らかに肺結核を推測しうる病像を呈し難いことが考えられる。膠原病は肺合併症を生じること、副腎皮質ステロイド剤の使用により他日和見肺感染症も生じやすい状況である³⁾ことから、典型的な結核病巣を示さないことは結核発見の遅れにつながると考えられる。今回の対象例における結核診断の遅れについて検討した結果、症状発現から診断までの期間が30日を超える症例が14例中9例であったこと、入院後初めて結核と診断された症例が14例中13例であったことから、菌陽性率が高い集団であり、結核院内感染を生じる危険性が高かったことが推測された。膠原病患者の管理は膠原病専門科や比較的規模の大きい総合病院などで行われることが多いため、免疫抑制宿主である他患者が多数存在し結核感染を受けた後高率に発病する可能性があると考えられる。今回対象となった症例の大半は、副腎皮質ステロイド剤投与開始から長期間経過し投与量も少量となった時期に結核を発病しており、結核発病に対する医療側の関心が低い時期の発病であったと考えられる。膠原病症例を管理する施設において、副腎皮質ステロイド剤投与中は、常に結核発病の危険が高いことを注意する必要がある。

膠原病には複数の疾患が含まれ、各々好発年齢があり、20歳代から30歳代の若年女性を中心として発病するSLEや50歳代60歳代を中心として発病するMCTDのように疾患によって多様である。本邦では、推定結核既感染率が1995年では20歳では3.9%、30歳では6.2%と非常に低く、60歳では60.5%、70歳では80.5%と高齢者で高率であり¹¹⁾、膠原病患者においても、若年者の大半は結核未感染であり、高齢者は結核既感染の症例が多数であると考えられる。米国において副腎皮質ステロイド剤投与中の症例からの結核発病に対し化学予防を行

うべきである、という勧告がなされ¹²⁾、本邦においても、結核既感染と考えられる高齢者に対する化学予防の勧告として副腎皮質ステロイド剤投与例に対する適応が示された¹³⁾。副腎皮質ステロイド剤投与にて結核発病を増加しないという報告も存在するが¹⁴⁾¹⁵⁾、結核既往歴を有する症例は既往歴を有しない症例と比較し副腎皮質ステロイド剤総投与量が少ない間に結核再燃を来すという報告もあり¹⁶⁾、結核既感染が強く疑われる膠原病症例に対しては副腎皮質ステロイド剤投与時には積極的に化学予防を施行し発病予防をはかるべきであると考えられる。一方、結核推定既感染率が低い若年者症例に対して、一律に化学予防を行うべきか明らかな指標はない。結核患者と接触した可能性がある、ないしは結核感染を強く疑う場合は化学予防を施行すべきであるが、本邦はいまだ結核罹患率が高く¹⁷⁾結核患者との接触機会も稀ではなく、発病の危険と予防内服を継続するデメリットについて比較検討が困難である。現状では施設ごとに多様な対応がなされているため、症例を集積し検討する必要がある。さらに、副腎皮質ステロイドホルモン剤投与中の化学予防終了の時期についても明確な指針はなく、この点についても検討を要すると思われる。

副腎皮質ステロイド剤は多疾患に用いられ有効な薬剤ではあるが、結核発病のリスク因子であり、投与時には結核発病に対し十分な注意を要する必要があると考えられた。

なお本研究は「地域環境の変化に伴う再興感染症としての結核の対策に関する研究班(班長 結核研究所 森亨)(平成10年度厚生科学研究, 健康地球研究計画推進研究事業)」の補助を受けた。

文 献

- 1) 粕川 司: リウマチ性疾患の薬物療法。「朝倉内科学書」, 第5版, 上田英雄, 竹内重五郎, 杉本恒明 総編集, 朝倉書店, 東京, 1993, 1096-1097.
- 2) Rieder H, Canthen GM, Cometock G, et al.: Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiologic Reviews*. 1989; 11: 79-98.
- 3) 高林克日己, 倉沢和弘, 山崎俊司, 他: 自己免疫疾患患者にみられる肺日和見感染症の検討。日内会誌. 1989; 78: 39-44.
- 4) 柳瀬敏彦, 名和田新: 合成グルココルチコイド。日本臨床. 1994; 52: 578-582.
- 5) 川合眞一, 水島 裕: 合成グルココルチコイドの副作用とその対策。日本臨床. 1994; 52: 767-772.
- 6) 住吉昭信: “Compromised host” における結核

- の種々の病態。結核。1987; 62: 41-50.
- 7) 岩崎龍郎：第一次結核症。「改定 結核の病理」, 第1版, 財団法人結核予防会, 東京, 1997, 29-51.
 - 8) 橋本博史：全身性エリテマトーデス。「朝倉内科学書」, 第5版, 上田英雄, 竹内重五郎, 杉本恒明総編集, 朝倉書店, 東京, 1993, 1106-1111.
 - 9) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他：粟粒結核症例における中枢神経結核の合併について。結核。2000; 75: 423-427.
 - 10) 岩井和郎：結核の病理学的研究とその展望。結核。1982; 57: 507-512.
 - 11) 大森正子：わが国における結核根絶年の予測。結核。1994; 69: 575-589.
 - 12) Bass JB, Farer LS, Hopewell PC, et al.: American Thoracic Society Statement, Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 1359-1374.
 - 13) 厚生省保健医療局結核感染症課長：結核対策特別促進事業の指定地域結核発病防止対策促進事業（高齢者に対するINH（イソニコチン酸ヒドラジド（isoniazid））の投与事業及び大都市における結核の治癒向上（DOTS）事業）について。健医感発第94号.
 - 14) Smyllie HC, Connolly CK: Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease. *Thorax*. 1968; 23: 571-578.
 - 15) Shatz M: The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med*. 1976; 84: 261-267.
 - 16) 厚生省保健医療局結核感染症課監修：「結核の統計1998」。財団法人結核予防会, 東京, 1998.
 - 17) 武藤 真, 桜井信男, 山本 孝, 他：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。1985; 60: 421-428.