

原 著

糖尿病合併肺結核患者の肺結核診断前の管理状況,
および化学予防の可能性

山岸 文雄 佐々木結花 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

MANAGEMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS COMPLICATED
WITH DIABETES MELLITUS BEFORE DIAGNOSIS AS PULMONARY
TUBERCULOSIS AND FEASIBILITY OF CHEMOPROPHYLAXIS

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

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

We studied whether diabetics who are one of the high risk groups of developing pulmonary tuberculosis had undergone chest X-ray examination periodically. The feasibility of chemoprophylaxis in diabetics was also studied by investigating whether fibrotic lesions of tuberculosis can be found on previous chest X-ray films of these patients.

Of the pulmonary tuberculosis patients admitted to our hospital for treatment, 78 patients complicated with diabetes mellitus were enrolled in this study. As to the mode of detection, the majority, 63 cases, are discovered, by undergoing medical examination because of respiratory symptoms, followed by 8 patients in whom pulmonary tuberculosis was found by health examination and only 1 patient was found by the periodic observation of diabetes mellitus.

Of the 57 patients receiving the original treatment for pulmonary tuberculosis preceded by the discovery of diabetes mellitus, only 15 (26%) had undergone chest X-ray examination periodically. This fact shows that physicians treating diabetes mellitus have only a little concern on tuberculosis, thus the re-training of physicians dealing with diabetics on tuberculosis is considered to be necessary. According to chest X-ray films of 21 patients who had undergone chest X-ray examination and in whom the previous films were available, there were 6 patients without any lesion of pulmonary tuberculosis, 8 patients with fibrotic lesions and 7 patients with active lesions. The 8 patients showing fibrotic lesions have developed pulmonary tuberculosis on the average 15 years after they were diagnosed with diabetes mellitus, and the fact suggests that the prevention of

*〒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 10 Mar. 2000 / Accepted 26 May 2000)

the development of pulmonary tuberculosis among diabetics could be possible by chemoprophylaxis.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Diabetes mellitus, High risk group, Chemoprophylaxis

キーワードズ：肺結核，糖尿病，ハイリスクグループ，化学予防

はじめに

人口の高齢化，医療技術や治療法の進歩，あるいは食生活・社会生活の変化などにより免疫抑制宿主は増えつつある。一方，肺結核患者の年齢構成が若年者から高齢者へ移り，新規発生患者に占める60歳以上の高齢者の割合が56%¹⁾と多くなったこととあいまって，肺結核患者に占める免疫抑制宿主も増加が予想されている。

また，最近の結核発病はハイリスクグループに集中する傾向があり，その身体的要因としては免疫抑制宿主が重要であるといわれている。われわれは肺結核患者における糖尿病合併頻度の検討を行い，その合併頻度は高く，肺結核症発病における糖尿病の存在は重要であると報告した²⁾。

しかし糖尿病の診療に当たっている医師が，結核を意識して患者の診療を行っているかどうかは疑問である。そこで，結核を発病した糖尿病患者が定期的に胸部エックス線検査を受けていたかどうかの検討を行った。また，

糖尿病患者の過去の胸部エックス線写真で，陳旧性肺結核病変が認められるかどうかを調査し，糖尿病患者における化学予防の可能性について検討を行った。

対象と方法

1997年12月1日の時点で当院結核病棟に入院していた肺結核患者，およびそれ以降1998年12月31日までに新たに入院した肺結核患者のうち，糖尿病合併例を対象とした。そして，当院入院時の喀痰塗抹成績および胸部X線分類，糖尿病発見時期，糖尿病発見動機，結核治療歴，定期的胸部エックス線検査の有無を検討し，過去に撮影した胸部エックス線写真を可及的に取り寄せ，結核性病変が認められるかどうか検討した。

結 果

対象となった患者は男性58名，女性20名の計78名であり，当院の入院時喀痰塗抹検査では，塗抹陽性は65名(83%)，ガフキー3号以上の中等度以上の排菌者は39名(50%)であった(表1)。また入院時胸部エックス線写真では，有空洞例は78名中67名(86%)であった(表2)。

糖尿病発見時期は，糖尿病と肺結核の同時発見例14名を除く64名中，5年未満の症例は13名(20%)にすぎず，また10年以上前に糖尿病を指摘された症例は38名(59%)と多く，糖尿病の発見から結核発病までの期間が長い症例が多かった(表3)。

肺結核発見動機は有症状受診例が63名(81%)と多く，検診発見例は8名(10%)，糖尿病の定期観察にて発見されたのは1例(1%)と少なかった(表4)。

表1 入院時喀痰塗抹成績

| | |
|----------|-----|
| 塗抹陰性 | 13 |
| ガフキー1～2号 | 26 |
| ガフキー3～5号 | 28 |
| ガフキー6号以上 | 11 |
| 計 | 78名 |

表2 入院時胸部X線分類

| Ⅲ1 | Ⅲ2 | Ⅲ3 | Ⅱ1 | Ⅱ2 | Ⅱ3 | I3 |
|----|----|----|----|----|----|------|
| 2 | 8 | 1 | 4 | 46 | 12 | 5(名) |

表3 糖尿病発見時期

| 同時期 | ～4年 | 5～9年 | 10～14年 | 15～19年 | 20年～ |
|-----|-----|------|--------|--------|------|
| 14 | 13 | 13 | 26 | 4 | 8(名) |

表4 肺結核発見動機

| | |
|----------|-----|
| 有症状受診 | 63 |
| 検診 | 8 |
| 糖尿病の定期観察 | 1 |
| その他 | 6 |
| 計 | 78名 |

表5 初回治療例の定期的胸部X線検査の有無
(同時発見例を除く)

| 糖尿病発見から 肺結核発見まで | 定期的胸部X線検査 | |
|--------------------|-----------|-----|
| | 有 | 無 |
| ～9年 | 5 | 18 |
| 10～14年 | 4 | 18 |
| 15～19年 | 2 | 2 |
| 20年～ | 4 | 4 |
| 計 | 15名 | 42名 |

表6 初回治療例の過去の胸部X線所見
(同時発見例を除く)

| | |
|---------|-----|
| 病変なし | 6 |
| 陳旧性病変あり | 8 |
| 活動性病変あり | 7 |
| 計 | 21名 |

糖尿病患者が定期的に胸部エックス線検査を受けていたかどうかの検討では、糖尿病と肺結核の同時発見例14例と再治療例7例を除く初回治療例57名中、定期的に胸部エックス線検査を受けていたのはわずかに15名(26%)であった(表5)。これを糖尿病の発見時期別に検討すると、糖尿病が発見されてから14年までの者は、45名中9名(20%)しか定期的に胸部エックス線検査を受けていないのに対し、15年以上経過している者は、12名中6名(50%)が定期的に検査を受けていた。

初回治療例で糖尿病の発見が先行していた57名中、定期的に胸部エックス線検査を受けていた15名を含め、過去に撮影した胸部エックス線写真の取り寄せが可能であった21名について、胸部エックス線所見の検討を行った(表6)。21名中、肺結核の病変なしが6名、陳旧性病変ありが8名、活動性病変ありが7名であった。活動性病変ありの7名中、6名は陳旧性病変と診断され、1名は検診で要精検とされたが受診しなかった症例であった。陳旧性病変の認められた8名は、糖尿病の診断から平均15年で肺結核を発病していた。

考 察

糖尿病患者での感染症に対する抵抗性の減弱はよく知られている。糖尿病患者では、空腹時血糖が200mg/dl以上に上昇すると顆粒球の殺菌能が低下するとの報告³⁾や、糖尿病患者では、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が低下するとの報告⁴⁾、また末

梢血中の単球の貪食能が低下するとの報告⁵⁾があり、糖尿病患者では感染症に対する注意が常に必要である。

近年の食生活の変化や社会生活の変化に基づく運動量の減少などにより、わが国における糖尿病患者は増加が認められている。それに伴い、糖尿病を合併した肺結核症例もますます増加が著しい。過去の報告では、1959年から1965年までに入院した肺結核患者の1.6%に糖尿病を認めたという報告⁶⁾や、1973年から1982年までに入院した肺結核患者の6.2%に糖尿病を認めたという報告⁷⁾があるが、われわれの1987年から1998年までの12年間の検討では、14.1%という高い合併頻度を示し、かつ4年ごとの合併頻度では11.8%、14.5%、15.6%と最近、合併頻度の増加が著しかった⁸⁾。糖尿病患者における結核発病の危険度についての1954年のスウェーデンでの調査では、糖尿病群での結核発見が3.6%に対し、コントロール群では0.88%であり、性、年齢を一致させた相対危険度は、糖尿病群ではコントロール群に比較して3.6倍であった⁹⁾¹⁰⁾。また韓国での1990年における報告では、糖尿病患者はコントロール群に比較して結核発病の相対危険度は全結核で3.47倍、菌陽性例に限れば5.15倍であると述べており¹¹⁾、肺結核発病における糖尿病の存在は重要である。

今回の検討では、検診発見例と糖尿病の定期観察から発見された症例は、78例中9例(11.5%)とわずかであった。定期的な胸部エックス線検査を受けていれば、肺結核が軽症のうちに発見できる可能性があり、周囲に対する感染の危険性を減少させることができる。肺結核と糖尿病の同時発見例を除く初回治療例で、定期的に胸部エックス線検査を受けていたのは57例中15例(26.3%)にすぎなかった。これは糖尿病は結核発病のハイリスクグループの最たるものであり、合併症の1つとして常に結核を念頭に置かなければならないという考えが、糖尿病を診療している多くの医師の念頭にほとんどないことを示しているものと思われた。今後、糖尿病を診療している医師に対する啓蒙が是非とも必要であると考えられた。

最近の結核罹患率の問題を始めとして、多剤耐性結核問題、結核院内感染問題など、再興感染症としての結核対策の充実・強化が求められていたことから、公衆衛生審議会結核予防部会は1998年7月に「緊急に取り組むべき結核対策について」の提言¹²⁾を発表したが、その課題の1つとして「結核発症の高危険群などに対する積極的な対応」を取り上げている。現在の新登録結核患者の半数以上が60歳以上の高齢者からの発病で占められ、高齢者は副腎皮質ホルモン剤の服用者や糖尿病合併者などの結核発病の高危険群に属することが多いことから、結核患者の発病数を減少させるためには、これら基礎疾患を有する者に対して化学予防を行うことが必要である

としている。糖尿病患者に対する化学予防は、糖尿病患者すべてに対して行うには対象が大きすぎ、また既治療例に対して化学予防は無意味であり対象を絞り込む必要がある。

今回の検討で、初回治療症例で糖尿病の発見が先行し、かつ過去に撮影した胸部エックス線写真の取り寄せが可能であった21名中、活動性病変のあった7名を除くと、治療歴がないにもかかわらず、14名中8名(57%)に陳旧性病変を認めた。この8名は糖尿病を指摘されてから平均15年で肺結核を発病していたが、陳旧性病変が認められた時点で化学予防を行ってれば肺結核発病を防止できた可能性が考えられた。なお、当然のことながら、活動性肺結核病変を見落とさないこと、および活動性肺結核が疑われても、排菌が認められないからといって安易に経過観察としないことが重要であると考えられた。

厚生省は平成11年度の結核対策特別促進事業として、大都市における結核の治療率向上のためのDOTSと共に、高齢者に対するINHの投与事業を行うこととした¹³⁾。対象者は65歳以上の高齢者であって、胸部エックス線上、陳旧性結核所見があり、かつ過去に結核の化学療法を受けたことがないこと、結核感染の証拠があり、発病リスク要因を持っていることとしている。発病リスクとは、糖尿病、胃潰瘍、副腎ホルモン剤・抗がん剤の治療を1カ月以上にわたって受けていること、じん肺があることなどをあげている。この事業は、結核発病の危険性が高い高齢者からの発病を抑えようとするものであり、この対象者には、結核治療歴がなく、かつ胸部エックス線上、陳旧性結核所見がある高齢者の糖尿病患者も含まれ、その発病防止効果が期待されている。われわれの検討⁸⁾では、男性の肺結核患者は、40歳代、50歳代で糖尿病の合併頻度が21.3%、23.4%と最も高かったことより、糖尿病患者に対してこの事業をさらに発展させ、65歳以上という年齢制限を撤廃した方策についても検討する必要があると考えられた。結核発病のハイリスクグループの最たるものである糖尿病患者からの結核発病を減少させることが、これからのわが国における新規発生結核患者の減少、罹患率の低下へとつながるものと思われる。

結 語

①肺結核発病のハイリスクグループである糖尿病患者が、定期的に胸部エックス線検査を受けていたかどうかを検討した。また糖尿病患者の過去の胸部エックス線写真で陳旧性病変が認められるかどうかを調査することにより、糖尿病患者における化学予防の可能性について検討を行った。

②対象は当院にて入院治療を行った肺結核患者のうち、糖尿病合併例78名。肺結核の発見動機は有症状受診例が63名と多く、検診発見例は8名、糖尿病の定期観察にて発見された症例は1例と少なかった。

③糖尿病の発見が先行した初回治療の肺結核症例57名中、定期的に胸部エックス線検査を受けていたのは15名(26%)と少なかった。この15名を含め、過去に胸部エックス線検査を受け、フィルムの入手が可能であった21名の胸部エックス線写真では、結核の病変なしが6名、陳旧性病変ありが8名、活動性病変ありが7名であった。

④陳旧性病変を認めた8名は、糖尿病の診断から平均15年で肺結核を発病しており、化学予防による結核発病防止の可能性も考えられた。

本論文の要旨は第74回日本結核病学会総会(宇都宮、1999年)において発表した。

本研究は、平成9~11年度厚生科学研究費補助金研究「再興感染症としての結核対策のありかたに関する総合的研究」(主任研究者 森 亨)の援助を受けた。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染症課監修:「結核の統計1999」, 結核予防会, 東京, 2000.
- 2) 山岸文雄, 鈴木公典, 佐々木結花, 他: 肺結核患者における糖尿病合併頻度の検討. 結核. 1996; 71: 569-572.
- 3) Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD: Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes. 1978; 27: 889-894.
- 4) 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. 1987; 45: 477-481.
- 5) Rayfield ET, Ault MJ, Keusch GT, et al.: Infection and diabetes, the case for glucose control. Am J Med. 1982; 72: 439-450.
- 6) 大友正明, 岡田順一, 荒井寛治: 肺結核と糖尿病について(第2報). 医療. 1967; 21: 341-347.
- 7) 佐藤 博, 佐藤 研, 大泉耕太郎, 他: 糖尿病を合併した肺結核の経過. 結核. 1984; 59: 1-4.
- 8) 山岸文雄, 佐々木結花, 八木毅典, 他: 肺結核患者における糖尿病合併頻度. 結核. 2000; 75: 435-437.
- 9) Silwer H: Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis

- in a Swedish county. I. Incidence of diabetes in mellitus in a Swedish county. Survey of diabetics in the county of Kristianstad. Acta Med Scand. 1958; 161 (suppl 335): 5-22.
- 10) Oscarsson PN, Silwer H: Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. II. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetes. Search among diabetics in the county of Kristianstad. Acta Med Scand. 1958; 161 (suppl 335): 23-48.
- 11) Kim SJ, Hong WJ, Lew WJ, et al.: Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. Tubercle and Lung Disease. 1995; 76: 529-533.
- 12) 厚生省保健医療局結核感染症課: 公衆衛生審議会結核予防部会提言「緊急に取り組むべき結核対策について(提言)」について. 資料と展望. 1998; 26: 35-40.
- 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(イソニアジド)の投与事業及び大都市における結核の治療向上(DOTS)事業)について. 健医感発第94号. 1999.