

今村賞受賞記念講演

免疫抑制宿主における結核発病防止の検討

山岸 文雄

国立療養所千葉東病院呼吸器科

Commemorative Lecture of Receiving Imamura Memorial Prize

PREVENTION OF DEVELOPMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS
IN COMPROMISED HOST

*Fumio YAMAGISHI

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

Recently compromised hosts have increased due to aging of population, advance of medical technology and therapy or changes in the dietary life and social life. Concomitantly the proportion of compromised hosts in the patients with pulmonary tuberculosis has also increased. Taking up diabetes mellitus, hemodialysis, collagen disease and lung cancer as the representatives of compromised hosts, we studied the propriety of chemoprophylaxis to prevent the development of tuberculosis and the standard for the subjects in the case of chemoprophylaxis being given.

Diabetics top the patients in the high risk group of developing pulmonary tuberculosis. Therefore, giving chemoprophylaxis is considered necessary to prevent the development of tuberculosis from diabetics. Chemoprophylaxis to diabetics should be given only when healing of tuberculosis has been found despite the history of treatment for tuberculosis being absent.

In the patients of hemodialysis, the total morbidity of tuberculosis is high, but the morbidity of pulmonary tuberculosis is not too high, so chemoprophylaxis for the patients on hemodialysis is not always necessary. However, chemoprophylaxis according to the same standard for diabetics is necessary for the patients with diabetic nephropathy.

In the patients with collagen disease except rheumatoid arthritis under consideration for administration of corticosteroid preparations, chemoprophylaxis is considered desirable where doses of more than 10mg in terms of prednisolone are administered over a long period of time.

In the patients with lung cancer under consideration for administration of corticosteroid preparations, chemoprophylaxis is considered desirable where doses of more than 10mg in terms of prednisolone are administered over a long period of time.

*〒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 21 Nov. 2000)

Key words : Pulmonary tuberculosis, Compromised host, Diabetes mellitus, Corticosteroid, Chemoprophylaxis

キーワードズ : 肺結核, 免疫抑制宿主, 糖尿病, 副腎皮質ステロイド剤, 化学予防

はじめに

最近, 結核罹患率の問題をはじめとして, 多剤耐性結核の問題, 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¹⁾を発表した。この中で, 緊急に対応すべき課題のひとつとして「結核発症の高危険群等に対する積極的な対応」を取り上げている。これは, 既感染高齢者の中で, 結核を発病しやすい基礎疾患を有する者に対して予防投薬を実施することにより, 高齢者の結核罹患率を減少させようとするものである。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症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。これを受けて, 厚生省は平成11年度の結核対策特別促進事業として, 高齢者に対するINHの投与事業を行うこととした²⁾。対象者は65歳以上の高齢者であって, 以下のいずれかに該当する者としている。

- (1) 胸部 X 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。
- (2) 結核感染の証拠があり, 過去に結核の化学療法を受けたことがなく, かつ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, 塵肺があることなどをあげている。

一方, アメリカの胸部疾患学会およびCDCでは³⁾, 糖尿病, 副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤の長期間の全身投与例, ある種の血液・網内系疾患, 血清HIV検査陰性の注射の麻薬使用者, 末期の腎疾患などの免疫抑制宿主を対象とし, 結核発病防止のため, ツベルクリン反応で10mm以上の硬結の者にはINHによる化学予防を勧告している。アメリカではわが国と異なり, BCGの集団接種は行われておらず, またわが国とは結核罹患率に大きな差があり, この勧告をそのままわが国に当てはめることはできないが, わが国でも一定の基準を設け, 免疫抑制宿主を対象とした化学予防が必要であ

ると考えられる。

最近は人口の高齢化, 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加している。それに伴い肺結核患者に占める免疫抑制宿主の割合も増加が予想されている。そこで高齢者に限らず, 免疫抑制宿主からの結核発病のための化学予防を行うことの是非, および化学予防を行う場合の対象者設定基準について検討を行った。なお免疫抑制宿主の代表として糖尿病, 腎透析, 膠原病, 肺癌をとりあげ, 特に糖尿病について詳細に検討した。

糖尿病

1. 肺結核患者における糖尿病合併頻度

肺結核患者の基礎疾患として最も頻度の高いものは糖尿病であり, 糖尿病患者は結核対策上, 最重要な免疫抑制宿主である。糖尿病合併頻度は国立療養所千葉東病院内の入院症例では, 1987年から98年までの12年間に入院した肺結核患者4169名中, 糖尿病合併例は588名(14.1%)であった(Table 1)⁴⁾。4年ごとの合併頻度では, 1987~90年は1225例中144例(11.8%), 1991~94年

Table 1 Frequency of complication of diabetes mellitus by year among patients with pulmonary tuberculosis

year	Tbc	DM	frequency
1987	304	34	11.2%
88	290	32	11.0
89	299	35	11.7
90	332	43	13.0
91	369	61	16.5
92	373	56	15.0
93	348	38	10.9
94	344	53	15.4
95	411	67	16.3
96	373	51	13.7
97	345	49	14.2
98	381	69	18.1
total	4169	588	14.1%

Tbc = pulmonary tuberculosis
DM = diabetics

Table 2 Frequency of complication of diabetes mellitus by sex and age among patients with pulmonary tuberculosis

age	Male			Female		
	Tbc	DM	%	Tbc	DM	%
~19	61	0	0.0	50	1	2.0
20~	293	12	4.1	200	1	0.5
30~	286	29	10.1	97	5	5.2
40~	549	117	21.3	97	6	6.2
50~	706	165	23.4	122	16	13.1
60~	566	100	17.7	173	32	18.5
70~	471	64	13.6	205	16	7.8
80~	195	14	7.2	98	10	10.2
total	3127	501	16.0	1042	87	8.3

Table 3 Attack rate of tuberculosis

	Tbc cases	Observed	attack rate
Non-diabetics	9	31078	0.029%
Diabetics	2	839	0.239

(Hiroko Uchiyama)

は1434例中208例(14.5%)、1995~98年は1510例中236例(15.5%)と最近さらに合併頻度は増加傾向にあった。男女別の糖尿病合併頻度では、男性では3127例中501例(16.0%)、女性では1042例中87例(8.3%)と、男性は女性の約2倍であった。また男性では高齢者よりも、40歳代21.3%、50歳代23.4%と働き盛りでの合併頻度が高く、女性では60歳代が18.5%と最も高かった(Table 2)。

2. 糖尿病の結核発病に対する相対危険度

スウェーデンでの1954年の調査では、糖尿病群ではコントロール群に比較して、3.6倍⁵⁾⁶⁾であった。また韓国での1990年の報告では、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⁷⁾であるとされている。わが国での報告はなかったが、最近、内山⁸⁾が相対危険度の検討を行った(Table 3)。それによるとJR東日本男子社員31,917名中、糖尿病患者は839名で、2.6%に糖尿病を合併していた。非糖尿病患者からの結核発病は9名で、発病率は0.029%に対し、糖尿病患者839名からの結核発病は2名で、発病率は0.239%であった。年齢調整を行って求めた糖尿病患者の結核発病の相対危険度は5.7倍と高いものであった。

3. 糖尿病合併肺結核患者における過去の胸部エックス

Table 4 Previous chest X-ray examination in primary cases (cases suffered from diabetes before pulmonary tuberculosis)

Without any lesion	6
Fibrotic lesions	8
Active lesions	7
total	21

線所見

最近、国立療養所千葉東病院で入院治療を行った初回治療の糖尿病合併肺結核症例のうち、糖尿病の発見が先行したのは57名であった。このうち定期的に胸部エックス線検査を受けていた15名(26%)を含め、過去に撮影した胸部エックス線写真の入手が可能であった21名について、胸部エックス線所見の検討を行った。21名中、肺結核の病変なしが6名、治癒所見ありが8名、活動性病変ありが7名であった(Table 4)⁹⁾。活動性病変ありの7名中、6名は治癒所見と診断され、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。活動性病変ありを除くと、治療歴がないにもかかわらず

14名中8名(57.1%)に治癒所見を認めており、これら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。したがってこれら8名の糖尿病患者では、糖尿病が発見された時に治癒所見が認められ、化学予防を行っていれば結核発病を防止できた可能性が考えられた。

4. 糖尿病患者に対する化学予防

以上より、糖尿病患者は結核を発病するハイリスクグループのうち最たるものであり、糖尿病患者からの結核発病防止のために化学予防を行うことが是非必要であると考えられた。しかし、すべての糖尿病患者に化学予防を行うのでは対象が大きすぎ、また現実的ではない。また、既治療例に対して化学予防を行っても無意味であり、治療歴のない者に絞らねばならない。そこで、糖尿病患者に行う化学予防の対象者は、結核治療歴がないにもかかわらず、結核治癒所見が認められる場合に限る必要がある。なお、活動性病変のある者に対してINHの単剤投与を行うと病状が進行し、かつINHに耐性菌となる恐れがあるので、化学予防にあたっては事前に活動性病変でないことを十分に検討して行う必要があると考えられた。

腎 透 析

腎透析患者からの結核発病の実態を知るために、全国の腎透析機関2893施設に第1回アンケートを行い、1210施設(41.8%)から回答を得た。1996年には141施設、220名の結核患者発生があり、ついで行った二次調査の結果、79名について詳細に検討した¹⁰⁾。79名の内訳は肺結核43名、結核性胸膜炎13名、リンパ節結核13名、その他10名と肺外結核が多かった。直接法により標準化して求めた全結核罹患率は、男性では88.4(1996年の男性の全結核罹患率の2.0倍)、女性では43.2(同1.9倍)であり、過去の報告に比較して低率であった。また肺結核罹患率は同様に、男性では52.2(1996年の男性の肺結核罹患率の1.3倍)、女性では19.3(同1.0倍)とさらに低率であった。今回のアンケート調査から、透析患者に対する化学予防は積極的に行う必要性は感じられなかったが、過去の報告での罹患率は高く、今後さらに慎重に検討する必要があると考えられた。なお、糖尿病性腎症の患者に対しては、糖尿病の化学予防の基準と同様に、治療歴がなく、結核治癒所見を認める症例に対しては化学予防を行うべきであると考えられた。

膠 原 病

国立療養所千葉東病院に肺結核で入院した症例のうち、1987年から10年間に慢性関節リウマチを除く膠原病症例のうち、副腎皮質ステロイド剤の投与された膠原病症

例15例について検討したところ¹¹⁾、全身性エリテマトーデス(SLE)は6例であり、5例の粟粒結核のうち4例はSLEであった。15例の副腎皮質ステロイド剤の初回投与量は10mgから60mgまでで、結核発症時、全例1年以上副腎皮質ステロイド剤の投与がなされており、11例がプレドニゾン1日10mg以上であった。またこの15例中、結核既往歴を有する症例、INHの予防投与のなされていた症例は1例もなかった。以上より慢性関節リウマチを除く膠原病では、ステロイド剤の投与を行う症例では化学予防が望ましいと考えられるが、膠原病患者における結核罹患率も判明しておらず、どのような基準を設けるべきかの決定は現段階では困難である。しかし、ステロイド剤の投与量と肺結核症例の間にはdose-dependentな関係があるとされ¹²⁾、プレドニゾン換算で1日10mg以上で結核発症のリスクが増すといわれており、また今回の検討でも、多くの患者が1日10mg以上で結核を発症しており、プレドニゾン換算で1日10mg以上の投与を長期間行う場合には化学予防が望ましいと考えられた。

肺 癌

担癌症例は肺結核発症のハイリスクグループである。このうち、特に肺癌について取り上げた。国立療養所千葉東病院入院症例のうち、1988年から10年間の肺癌合併肺結核症例は23例であった。このうち、肺結核の発症が予防可能かどうかを検討するため、肺癌治療が肺結核発症より先行した12例について検討を行った¹³⁾。結核治癒所見を認めたものは4例で、3例に肺結核の治療歴があった。放射線肺臓炎や脳転移に対して長期間の副腎皮質ステロイド剤の投与がなされた症例は、この3例を含めて6例であり、初期投与量はプレドニゾン換算で30~60mgであった。投与期間は全例1カ月以上であったが、INHの投与がなされた症例はなかった。以上、肺癌先行例12例中6例にステロイド剤の長期投与がなされていたことにより肺結核治癒所見を肺癌治療前に認める症例はもちろん、認めない症例でもステロイド剤投与を長期間行う症例では、化学予防が望ましいと考えられた。今回の肺結核を発病した症例はすべてプレドニゾン換算で30mg以上であったが、膠原病症例と同様に、プレドニゾン換算で10mg以上を対象とすべきであると考えられた。

ま と め

(1) 免疫抑制宿主の代表として糖尿病、腎透析、膠原病、肺癌をとりあげ、免疫抑制宿主からの結核発病のための化学予防を行うことの是非、および化学予防を行う場合の対象者設定基準について検討を行った。

(2) 糖尿病は結核を発病するハイリスクグループのうち最たるものであり、糖尿病患者からの結核発病防止のために化学予防を行うことが是非必要であると考えられた。糖尿病患者に行う化学予防の対象者は、結核治療歴がないにもかかわらず、結核治癒所見が認められる場合とする。

(3) 腎透析患者での全結核罹患率は高いが、肺結核罹患率はそれほど高くなく、腎透析患者に対する化学予防は必ずしも必要ではないと考えられた。ただし糖尿病性腎症の患者では、糖尿病患者と同様な基準での化学予防は必要であると考えられた。

(4) 慢性関節リウマチを除く膠原病は副腎皮質ステロイド剤の投与を行う症例では、プレドニゾン換算で1日10mg以上の投与を長期間行う場合には化学予防が望ましいと考えられた。

(5) 肺癌で副腎皮質ステロイド剤の投与を行う症例では、プレドニゾン換算で1日10mg以上の投与を長期間行う場合には化学予防が望ましいと考えられた。

謝 辞

発表の機会をお与え頂きました会長の露口泉夫先生、座長の労をおとり頂きました千葉大学呼吸器内科栗山喬之先生、今村賞にご推薦頂きました結核予防会千葉県支部の志村昭光先生に深謝申し上げます。

今回の発表は平成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：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。
- 2) 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癒向上(DOTS)事業)について。健医感発第94号。1999。
- 3) American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994；149：1359-1374。
- 4) 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。
- 5) Silwer H: Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. I. Incidence of diabetes mellitus in a Swedish county. Survey of diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med Scand.* 1958；161 (suppl 335)：5-22。
- 6) Oscarsson PN, Silwer H: Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. II. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. Search among diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med Scand.* 1958；161 (suppl 335)：23-48。
- 7) Kim SJ, Hong WJ, Lew WJ, et al.: Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle and Lung Disease.* 1995；76：529-533。
- 8) 内山寛子：職場の環境アセスメントー特に感染対策ー(1)職場環境からみた最近の結核について。交通医学。1998；52：147-149。
- 9) 山岸文雄, 佐々木結花, 八木毅典, 他：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。結核。2000；75：505-509。
- 10) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他：透析患者における結核発症の実態調査ー全国透析施設アンケートからー。日本呼吸器学会誌。1999；37(増刊号)：299。
- 11) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他：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。結核。2000；75：569-573。
- 12) Millar JW, Horne HW: Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet.* 1979；2：1176-1178。
- 13) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他：肺癌合併肺結核症例の肺結核発見時の問題について。結核。1999；74：318。