

原 著

活動性肺結核と基礎疾患の関連性について

¹田村 猛夏 ¹白山 玲郎 ¹笠原 礼子 ¹宮崎 隆治
²吉川 雅則 ²塚口 勝彦 ²米田 尚弘 ²成田 亘啓

¹国立療養所西奈良病院内科, ²奈良県立医科大学第二内科

A STUDY ON RELATION BETWEEN ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS AND UNDERLYING DISEASES

¹*Mouka TAMURA, ¹Reirou SHIRAYAMA, ¹Reiko KASAHARA,
¹Ryuji MIYAZAKI, ²Masanori YOSHIKAWA, ²Katsuhiko TSUKAGUCHI,
²Takahiro YONEDA, and ²Nobuhiro NARITA

¹* *Department of Internal Medicine, Nishinara National Hospital,*
²*Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

A study was made on the relation between active pulmonary tuberculosis and underlying diseases in 119 tuberculosis patients.

Out of total 119 patients, 87 patients (73.1%) had underlying diseases. The most common underlying disease was diabetes mellitus in 34 patients (39.1%), followed by HCV (+) chronic hepatitis, sequela of cerebral infarction, hypertension and gastric ulcer.

In patients who had underlying diseases, the mean age was higher, proportion of sputum smear positive cases was higher, albumin was lower, and period until sputum culture negative conversion was longer.

In patients who had diabetes mellitus, proportion of cases with cavity on chest X-P was higher, and in patients who had sequela of cerebral infarction or hypertension, mean age was higher.

In patients who had diabetes mellitus and whose HbA_{1c} was $\geq 9\%$, proportion of smear positive cases was higher, albumin was lower and period until culture negative conversion was longer than in patients who had diabetes mellitus and whose HbA_{1c} was $< 9\%$, suggesting that control of blood sugar in diabetes mellitus related to severity of pulmonary tuberculosis. In patients who had diabetes mellitus and whose albumin was $< 3\text{g/dl}$, period until culture negative conversion was longer than in patients who had diabetes mellitus and whose albumin was $\geq 3\text{g/dl}$.

In patients who had underlying diseases, these diseases caused decline of tuberculous immunity and nutritional disturbance represented by lower albumin also promoted decline of tuberculous immunity. It is suggested that the underlying diseases affected the onset

*〒630-8053 奈良県奈良市七条2-789

* 2-789, Shichijo, Nara-shi, Nara 630-8053 Japan.
 (Received 8 Nov. 2000/Accepted 6 Jun. 2001)

and progression of pulmonary tuberculosis.

Key words: Active pulmonary tuberculosis, Underlying disease, Diabetes mellitus, Hemoglobin A_{1c}, Albumin

キーワード: 活動性肺結核, 基礎疾患, 糖尿病, ヘモグロビン A_{1c}, アルブミン値

目 的

戦後から、年々低下してきた肺結核罹患率が、最近、増加に転じてきている¹⁾。日常の臨床において基礎疾患をもつ症例が増加してきているように思われるが、種々の基礎疾患が肺結核の発症およびその進展にも影響を与えているものと考えられる。そこで、今回、われわれは、肺結核と基礎疾患との関連性について検討を行ったので報告する。

対象と方法

1995年1月～1995年12月に当院に入院した排菌陽性の活動性肺結核患者119名を対象とした。この対象について、入院時における基礎疾患の有無とその種類、年齢との関係、胸部X線所見や排菌の程度といった肺結核の重症度との関係、アルブミン値などとの関係、さらに入院後の菌陰性化までの期間といった入院後の経過に対する影響などについて検討を行った。なお、治療薬によって菌陰性化までの期間などに影響が出ることを考慮して、Table 1に示すように基礎疾患の有無と治療薬の内容を検討した。とくに両群の間に治療薬の内容に差を認めなかった。

胸部X線写真の読影は、学会分類に従って行った。

また、比べるべき2群の平均値の差の検討には、等分散性の検定(F検定)を行い、等分散性が認められればt検定を、認められなければWelchの検定法を、それぞれ用いて行った。また、比べるべき2群の比率の差の

検定は、 χ^2 検定を用いて行った。

結 果

Table 2に基礎疾患の有無と諸因子との関連を示した。排菌陽性の活動性肺結核患者119名中、基礎疾患を有する患者は87名(男65名,女22名)で、活動性肺結核患者の73.1%を占めていた。一方、基礎疾患を有しない患者は32名(男25名,女7名)で、活動性肺結核患者の26.9%であった。基礎疾患を有する患者の平均年齢は65.2歳、有しない患者の平均年齢は48.3歳であり、両群間に有意差を認めた。菌陰性化までの期間は、基礎疾患を有する患者においては43.5日、有しない患者においては25.9日であり、両群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。入院時のアルブミン値は、基礎疾患を有する患者においては3.2 g/dlであったのに対し、基礎疾患を有しない患者においては3.9 g/dlであり、両群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。胸部X線所見では、I型およびII型が、基礎疾患を有する患者においては53名で、基礎疾患を有する患者の60.9%を占めていた。有しない患者では11名で、34.4%を占めており、両群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。排菌の程度では、基礎疾患を有する患者においては、塗抹陽性者が71名で、基礎疾患を有する患者の81.6%を占めていた。有しない患者では17名で、53.1%を占めており、両群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。

Table 3には基礎疾患の内容を示した。糖尿病が、基礎疾患を有する患者87名のうち34名(39.1%)と一番

Table 1 Antituberculous chemotherapy

	n	HRS	HRE	HRSE	HRK	HR
Underlying disease (+)	87	41 (47.1*)	40 (46.0*)	3 (3.4*)	1 (1.1*)	2 (2.3*)
Underlying disease (-)	32	16 (50.0#)	15 (46.9#)	1 (3.1#)	0 (0.0#)	0 (0.0#)

H: Isonicotinic acid hydrazide R: Rifampicin S: Streptomycin

E: Ethambutol K: Kanamycin

* Percentage of 87 patients with underlying disease (%)

Percentage of 32 patients without underlying disease (%)

Table 2 Related factor to underlying disease

	n	M:F	Age (years)	Period until culture negative (days)	Albumin (g/dl)	Chest X-P findings Type I or II	Smear (+)
Underlying disease (+)	87 (73.1#)	65:22	65.2±14.3	43.5±41.4	3.2±0.5	53 (60.9*)	71 (81.6*)
Underlying disease (-)	32 (26.9#)	25:7	48.3±20.0	25.9±18.6	3.9±0.3	11 (34.4+)	17 (53.1+)
Total	119 (100.0)	90:29	60.6±17.7	38.4±37.2	3.3±0.6	64 (53.8#)	88 (73.9#)

† p<0.01

Percentage of 119 patients with active pulmonary tuberculosis (%)

* Percentage of 87 patients with underlying disease (%)

+ Percentage of 32 patients without underlying disease (%)

Table 3 Characteristics of underlying diseases

① Diabetes mellitus	34 (39.1)	⑦ Lung cancer	1 (1.1)
② HCV (+) chronic hepatitis	13 (14.9)	⑦ Bronchiectasis	1 (1.1)
③ Sequela of cerebral infarction	12 (13.8)	⑦ Pulmonary emphysema	1 (1.1)
④ Hypertension	11 (12.6)	⑦ Bronchial asthma	1 (1.1)
⑤ Gastric ulcer	5 (5.7)	⑦ Rheumatoid arthritis	1 (1.1)
⑥ Silicosis	2 (2.3)	⑦ Chronic nephritis	1 (1.1)
⑦ Heart failure	1 (1.1)	⑦ Hyperthyroidism	1 (1.1)
⑦ HB (+) chronic hepatitis	1 (1.1)	⑦ Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	1 (1.1)
⑦ Primary biliary liver cirrhosis	1 (1.1)	⑦ Fracture of femur	1 (1.1)
⑦ Alcoholic liver damage	1 (1.1)	⑦ Schizophrenia	1 (1.1)
⑦ Chronic pancreatitis	1 (1.1)		

(%: Percentage of 87 patients with underlying disease)

多く、ついでC型慢性肝炎、脳梗塞後遺症、高血圧、胃潰瘍の順であった。なお、複数の基礎疾患を有する患者が5名あった。内訳は、糖尿病とC型慢性肝炎を有する患者が2名、C型慢性肝炎と慢性膵炎を有する患者が1名、C型慢性肝炎と筋萎縮性側索硬化症を有する患者が1名および脳梗塞後遺症と高血圧を有する患者が1名であった。また、今回の対象症例の中には、副腎皮質ホルモンを投与されている患者は無かった。

Table 4には主な基礎疾患と諸因子との関連を示した。平均年齢については、脳梗塞後遺症77.6歳、高血圧75.1歳であり、糖尿病の59.8歳やC型慢性肝炎の58.9歳と比較して有意に高くなっていた (p<0.01)。菌陰性化までの期間については、有意差はなかったが、糖尿病が57.2日と一番長かった。胸部X線所見では、糖尿病においては、I型およびII型が29名で、糖尿病を有する患者の85.3%を占め、C型慢性肝炎の7名 (53.8%) や高血圧の5名 (45.5%) と比較して有意に多くなって

いた (p<0.05, p<0.01)。

基礎疾患として一番多い糖尿病について、そのコントロールとの関連について検討した。Table 5に示すように、コントロールの指標とされるヘモグロビン A_{1c} (以下 HbA_{1c}) と諸因子との関連を検討した。糖尿病を有する患者34名を入院時に測定した HbA_{1c} により9%未満の7名と9%以上の27名の2群に分けた。菌陰性化までの期間は、HbA_{1c} が9%以上の患者が68.2日であり、HbA_{1c} が9%未満の患者の18.0日と比較して有意に長かった (p<0.01)。アルブミン値については、HbA_{1c} が9%以上の患者が3.0 g/dl であり、HbA_{1c} が9%未満の患者の3.7 g/dl と比較して有意に低かった (p<0.01)。胸部X線所見では、I型およびII型が、HbA_{1c} が9%以上の患者では26名 (96.3%) であり、HbA_{1c} が9%未満の患者の3名 (42.9%) と比較して有意に多かった (p<0.01)。排菌の程度では、塗抹陽性者が、HbA_{1c} が9%以上の患者では26名 (96.3%) で

Table 4 Related factor to main underlying disease

	n	M:F	Age (years)	Period until culture negative (days)	Albumin (g/dl)	Chest X-P findings Type I or II	Smear (+)
Diabetes mellitus	34	29:5	59.8±15.3	57.2±50.22	3.2±0.6	29 (85.3*)	30 (88.2*)
HCV(+)Chronic hepatitis	13	11:2	58.9±13.0 †	45.5±30.11	3.2±0.7	7 (53.8+) §	13 (100.0+)
Sequela of cerebral infarction	12	9:3 †	77.6±10.0 †	34.3±30.88	2.8±0.3 †	7 (58.3#)	9 (75.0#)
Hypertension	11	6:5	75.1±8.2 †	34.5±31.66	3.3±0.4	5 (45.5 †)	9 (81.8 †)

† p<0.01 § p<0.05

* Percentage of 34 patients with diabetes mellitus (%)

+ Percentage of 13 patients with HCV (+) Chronic hepatitis (%)

Percentage of 12 patients with Sequela of cerebral infarction (%)

! Percentage of 11 patients with Hypertension (%)

Table 5 Related factor to HbA_{1c}

HbA _{1c} (%)	n	M:F	Age (years)	Period until culture negative (days)	Albumin (g/dl)	Chest X-P findings Type I or II	Smear (+)
≥ 9	27	22:5	59.2±14.9	68.2±51.6 §	3.0±0.6 §	26 (96.3*) §	26 (96.3*) §
< 9	7	7:0	62.1±16.6	18.0±7.3	3.7±0.5	3 (42.9#) §	4 (57.1#) §

§ p<0.01

* Percentage of 27 patients whose HbA_{1c} was ≥ 9% (%)# Percentage of 7 patients whose HbA_{1c} was < 9% (%)

Table 6 Related factor to albumin in patients with diabetes mellitus

Albumin (g/dl)	n	Age (years)	Period after occurrence of diabetes mellitus (years)	Period until culture negative (days)	Chest X-P findings Type I or II	Smear (+)	HbA _{1c} (%)
< 3.0	10	73.4±11.3 §	8.9±2.5 §	88.0±60.7 †	9 (90.0*)	9 (90.0*)	10.3±2.1
≥ 3.0	24	54.1±13.0	4.5±2.6	47.0±41.3 †	20 (83.3#)	21 (87.5#)	9.9±1.7

† p<0.05 § p<0.01

* Percentage of 10 patients whose albumin was < 3.0g/dl (%)

Percentage of 24 patients whose albumin was ≥ 3.0g/dl (%)

あり、HbA_{1c}が9%未満の患者の4名(57.1%)と比較して有意に多かった(p<0.01)。

さらに、糖尿病を有する患者34名を対象として入院時のアルブミン値と、年齢、糖尿病罹病期間、菌陰性化までの期間、X線所見、排菌量およびHbA_{1c}などとの関係を検討し、Table 6に示した。アルブミン値が3g/dl以上の患者と3g/dl未満の患者の2群に分けて検討した。3g/dl未満の患者では、年齢が高く、糖尿病罹

病期間も有意に長かった(p<0.01)。また、菌陰性化までの期間についても、3g/dl未満の患者では有意に長かった(p<0.05)。なお、HbA_{1c}については、両群間で有意差を認めなかった。

考 察

今回の検討では、活動性肺結核患者に占める基礎疾患を有する患者の比率が73.1%と高くなっていた。1984

年12月に国立療養所に入院していた結核患者の基礎疾患についての調査では、7707名のうち4596名が基礎疾患を有しており、その比率は59.6%であったと報告されている²⁾。また、国立療養所東埼玉病院の入院患者を対象とした、豊田の検討では、1965年には基礎疾患を有していた結核患者の頻度は112例中25例で、22.3%であったのが、1985年には213例中85例で、39.9%に増加したと報告している³⁾。今回のわれわれの検討結果と考え合わせると、基礎疾患を有する患者の比率が年次的に増加してきている可能性があると思われた。

基礎疾患を有する患者では、平均年齢が高くI型およびII型といった空洞を有する患者の比率が高く、排菌量が多く、進展したものが多かった。アルブミン値が低下し、栄養障害もみられた。菌陰性化までの期間も長かった。

吉川ら⁴⁾は、活動性肺結核患者47名と健常対象47名について臨床栄養評価を行い、栄養学的指標と細胞性免疫との関連について検討している。患者群ではアルブミン値は、 3.56 ± 0.49 g/dlと有意に低下しており、細胞性免疫の一指標であるDNCB反応については、患者群では55%で低下していたが、対象群では8%であり、患者群において有意に低下率が高かったと報告している。

さらに、DNCB反応とアルブミン値の関係についても検討している。患者群の中で、DNCB反応低下群26名と正常群21名について検討しているが、アルブミン値は、DNCB反応低下群において有意に低下していた。このようにアルブミン値の低下で示される栄養障害と、DNCB反応が一指標とされる細胞性免疫の低下との関連が報告されている。

また、塚口ら⁵⁾は、活動性肺結核患者を対象として、LPS刺激時のTNF、IL-1産生能を検討し、アルブミン値2.7 g/dl以下の高度栄養障害患者群では、TNF産生能は 0.81 ± 0.42 ng/mlで、健常人の 1.45 ± 0.40 ng/mlに比し有意の低下を認めたと報告している。さらに、IL-1産生能についても高度栄養障害患者群では、 4.03 ± 1.61 ng/mlであり、健常人の 5.51 ± 1.31 ng/mlに比し、有意の低下を認めたと報告している。IL-1とTNFは結核肉芽腫形成に関与するとされ、また、TNFは他のサイトカインと協調してマクロファージの賦活化等により細胞内殺菌を進行させる作用があり、結核における防御免疫に深くかかわっているとされている。以上のように、アルブミン値の低下などの栄養障害が、種々のサイトカイン産生能の低下と関連し、このことがさらに結核抗菌免疫能低下と関連することが報告されている。

基礎疾患の中では、糖尿病を有する患者が39.1%と一番多く、ついで、C型慢性肝炎、脳梗塞後遺症、高血圧の順となっていた。糖尿病やC型慢性肝炎を有する

患者は、脳梗塞後遺症や高血圧を有する患者より年齢が低く、年齢によって基礎疾患の内容に違いがあることが示唆された。糖尿病を有する患者では、他の基礎疾患を有する患者と比較して、空洞を有する患者の比率が高く、菌陰性化までの期間も一番長かった。

さらに、コントロールの指標となるHbA_{1c}との関係では、9%以上の患者で、空洞を有する患者の比率が高く、排菌量が多く、菌陰性化までの期間も長く、糖尿病のコントロールの悪化と肺結核の発症および進展との関連が示唆された。

塚口ら⁶⁾は、糖尿病合併肺結核患者(TB+DM群)15名と糖尿病非合併肺結核患者(TB群)15名において、サイトカイン産生能を測定し比較検討している。TNF- α 産生能では、TB+DM群が 1.12 ± 0.34 ng/ml、TB群が 2.19 ± 0.95 ng/mlであり、TB+DM群における有意な低値を認めている。IL-1 β 産生能やIL-6産生能でも、TB+DM群における有意な低値を認めている。さらに、サイトカイン産生能と糖尿病のコントロールとの関連についても検討を行っている。TNF- α 産生能については、血糖不良群が 0.94 ± 0.24 ng/ml、血糖良好群が 1.44 ± 0.24 ng/mlであり、血糖不良群における有意な低値を認めている。IL-1 β 産生能についても同様の有意差を認めている。TNF- α 産生能についてはHbA_{1c}と有意の負の相関を示したとしている。以上より糖尿病合併肺結核患者では、結核抗菌免疫能低下の存在が推測され、さらに糖尿病の程度はサイトカイン産生能の程度と密接に関係し、結核に影響を及ぼしていると述べている。さらに、塚口ら⁷⁾は、TB+DM群10名とTB群10名において、INF- γ 、IL-12産生を測定している。INF- γ については、TB+DM群 1060 ± 489 pg/ml、TB群 1694 ± 301 pg/mlで、TB+DM群における有意の低値を認めている。IL-12についても、TB+DM群における有意な低値を認めている。さらに、糖尿病のコントロールとの関係についても検討を行い、INF- γ については、血糖不良群が 570 ± 319 pg/ml、血糖良好群が 1388 ± 222 pg/mlであり、血糖不良群における有意な低値を認めている。またINF- γ 産生とHbA_{1c}との間に有意の負の相関を認めたとしている。INF- γ はT細胞で産生され、マクロファージ活性化作用を持ち、IL-12は主にマクロファージで産生され、NK細胞、CD4⁺T細胞の活性化によりINF- γ 産生を刺激し、間接的にマクロファージによる抗菌作用に関与しているとされている。以上より糖尿病合併肺結核患者では、INF- γ 産生低下をとおして、マクロファージの殺菌能低下から結核易感染発病につながっている可能性が推測されるとしている。

糖尿病を有する患者を対象として、アルブミン値と諸

因子との関連を検討したが、アルブミン値が3g/dl未満の患者では、年齢が高く、糖尿病罹病期間も長かった。また、アルブミン値が3g/dl未満の患者では、菌陰性化までの期間が有意に長かった。なお、両群間で糖尿病のコントロールの指標であるHbA_{1c}に有意差を認めなかった。以上より、糖尿病を有する患者では、糖尿病自体による結核抗菌免疫能の低下があり、さらに、高年齢や糖尿病罹病期間の長期化によるアルブミン値の低下などの栄養障害も加わって、一層、結核抗菌免疫能の低下が助長されていることが考えられた。

基礎疾患の中で一番多い糖尿病については以上のように結核抗菌免疫能の低下が推測されている。他の基礎疾患についても程度の差こそあれ結核抗菌免疫能への影響があるものと思われた。

基礎疾患を有する患者では、疾患自体による結核抗菌免疫能の低下があり、さらにアルブミン値の低下などの栄養障害によって結核抗菌免疫能の低下が助長され、肺結核の発症および進展に影響を及ぼしていることが考えられた。

種々の基礎疾患を有する肺結核患者が増加してきており、これらの基礎疾患が肺結核の発症および進展に影響を及ぼしていることを考えると、基礎疾患に対する的確な治療が肺結核の予後に大きく関与することが示唆された。

結 論

- ①活動性肺結核患者119名を対象として基礎疾患との関連性を検討した。119名中87名(73.1%)に基礎疾患を認めた。基礎疾患としては、糖尿病が87名中34名(39.1%)と一番多く、ついでC型慢性肝炎、脳梗塞後遺症、高血圧症、胃潰瘍の順であった。
- ②基礎疾患を有する患者は、平均年齢が高く、塗抹陽性者が多く、アルブミン値が低く、菌陰性化までの期間が長かった。
- ③基礎疾患別の検討では、糖尿病を有する患者は、胸部X線写真上で空洞を有する患者の比率が高く、脳梗塞や高血圧を有する患者は平均年齢が高かった。

- ④糖尿病を有する患者の中で、HbA_{1c}が9%以上の患者では、9%未満の患者と比較して、塗抹陽性者が多く、アルブミン値が低く、菌陰性化までの期間が長く、糖尿病のコントロールとの関連が示唆された。また、糖尿病を有する患者の中で、アルブミン値が3g/dl以下の患者では、3g/dl以上の患者と比較して、菌陰性化までの期間が長くなっていた。
- ⑤基礎疾患を有する患者では、疾患自体による結核免疫の低下があり、さらにアルブミン値の低下などの栄養障害によって結核免疫の低下が助長され、肺結核の発症および進展に影響を及ぼしていることが示唆された。

文 献

- 1) 森 亨：日本における結核の現状. 臨床科学. 1999; 35: 275-281.
- 2) 近藤有好：シンポジウム 結核医療の将来, 特に合併症の管理, 運営の立場から. 結核. 1985; 60: 544-549.
- 3) 豊田丈夫：結核症の変貌に関する研究. 結核. 1990; 65: 619-631.
- 4) 吉川雅則, 米田尚弘, 前川純子, 他：肺結核症における栄養障害と細胞性免疫能の関連. 結核. 1994; 69: 307-316.
- 5) 塚口勝彦, 米田尚弘, 吉川雅則, 他：活動性肺結核患者における末梢血単球のInterleukin-1 (IL-1) およびTumor necrosis factor (TNF) 産生能と栄養障害との関連性. 結核. 1991; 66: 477-484.
- 6) 塚口勝彦, 米田尚弘, 吉川雅則, 他：糖尿病合併肺結核患者における末梢血単球のInterleukin-1 β (IL- β), Tumor necrosis factor- α (TNF- α) およびInterleukin-6 (IL-6) 産生能の検討. 結核. 1992; 67: 755-760.
- 7) 塚口勝彦, 岡村英生, 生野雅史, 他：肺結核患者CD4⁺ α β T細胞と単球によるIFN- γ , IL-12, IL-10産生と糖尿病との関連の検討. 結核. 1997; 72: 617-622.