

第77回総会ランチタイムレクチャー

結核の医学的リスク要因と対策

山岸 文雄

キーワード：肺結核，糖尿病，膠原病，肺癌，副腎皮質ステロイド剤，高齢者

はじめに

結核が低蔓延化した今日，結核発病は特別な問題を持った人たちに集中する傾向がある。結核患者に接触して最近，感染を受けた者，糖尿病・悪性腫瘍・エイズ・副腎皮質ステロイド剤使用者などの免疫抑制宿主，ホームレスや臨時日雇い労働者などの健康管理の機会に恵まれない者，職業的に感染暴露を受けやすい医療従事者などは，結核発病のハイリスク集団といわれている。一方，わが国における結核罹患率は，高齢者ほど高く，新登録結核患者の半数以上が60歳以上の高齢者であり，高齢者対策は重要である。

そこで，医学的リスク要因として免疫抑制宿主と高齢者を取り上げ，その実態および対策についてのべる。免疫抑制宿主として糖尿病，および，膠原病・肺癌で副腎皮質ステロイド剤の投与例について検討を行った。

糖尿病

(1) 肺結核患者における糖尿病合併頻度¹⁾

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で，1987年から98年までの12年間に入院治療を行った肺結核症例4,169名中，糖尿病合併例は，588名・14.1%であった (Fig. 1)。4年ごとの合併頻度では，1987～90年は1,225例中144例 (11.8%)，1991～94年は1,434例中208例 (14.5%)，1995～98年は1,510例中236例 (15.6%)と最近糖尿病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3,127名中501名 (16.0%)，女性では1,042名中87名 (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

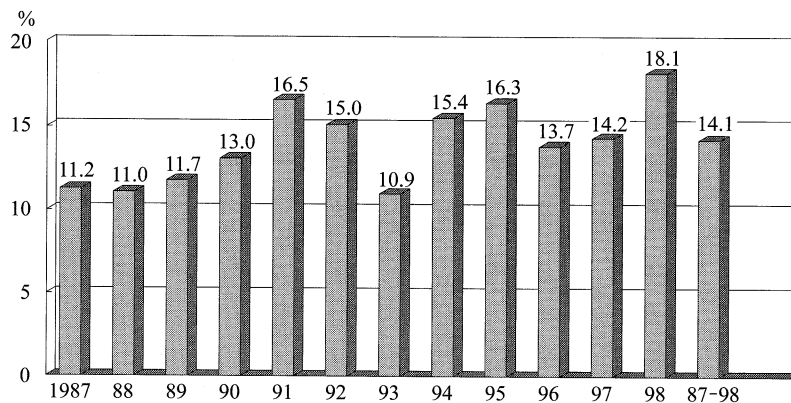


Fig. 1 Frequency of complication of diabetes mellitus by year among patients with pulmonary tuberculosis

国立療養所千葉東病院呼吸器科

連絡先：山岸文雄，国立療養所千葉東病院呼吸器科，〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673 (E-mail: yamagist@chibae.hosp.go.jp)

(Received 1 Oct. 2002)

歳代が18.5%と最も高かった (Table 1)。

(2) 糖尿病の結核発病に対する相対危険度

糖尿病は結核発病のハイリスクグループであるが、わが国で結核発病の相対危険度についての検討の報告はなかった。最近、内山が相対危険度の検討を行ったが (Table 2), それによると、1997年に受診したJR東日本男子社員31,917名中、糖尿病患者は839名で、2.6%に糖尿病を認めた。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0.238%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²⁾。

(3) 糖尿病患者に対する化学予防

以上より肺結核病における糖尿病の存在は重要であると考えられた。そこで肺結核を発病した糖尿病患者が、過去の胸部X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した³⁾。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患者のうち、糖尿病の発見が先行した57名中、定期的に胸部X線検査を受けていたのは、わずか15名・26%と極めて少数であった。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るという考えが、糖尿病の診療を行っている医師にはほとんどないことを示しているものと思われた。この57名中、定期的に健康診断を受けていた15名を含め、過去に撮影した胸部X線写真の取り寄せが可能であった21名について、胸部X線写真の検討を行った。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 (Table 3)。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る。活動性病変を認めた7例を除き治療歴がないにもかかわらず、14名中8名・57%に治療所見を認め、これら8名は糖尿病の指摘から平均15年で肺結核を発病していた。この8名に対し、その治療所見が認められた時点で化学予防を行っていたら、肺結核発病が防止できた可能性が考えられた。

厚生省は平成12年度の結核対策特別促進事業の一つとして、高齢者に対するINHの投与事業を行っている⁴⁾。その対象は、65歳以上の高齢者であり、特に糖尿病患者については積極的に対象とすることとしているが、糖尿病合併肺結核患者は40歳代・50歳代で最も頻度が高いことより、糖尿病患者ではこの事業を更に発展させ、65歳以上という年齢制限を廃止して化学予防を行う必要があるのではないかと考えられる。

(4) 糖尿病患者対策

以上より糖尿病患者対策について述べる。

- ① 糖尿病の診療を行う医師は、糖尿病患者は結核発病のハイリスクグループの最たるものであるとの認識を持つ必要がある。
- ② 糖尿病患者は定期的に胸部X線検査を行う必要があり、また咳嗽等の有症状時には早期受診を勧める。
- ③ 糖尿病の診療を行う医師の胸部X線写真読影力の強化を図る。活動性肺結核病変を見落とさないこと、活動性肺結核が疑われても、喀痰検査で排菌がみつ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り、積極的に専門家に相談することが大切である。
- ④ 糖尿病患者で結核の治療歴がないにもかかわらず、胸部X線写真で治療所見の認められた場合には化学予防を検討する。

副腎皮質ステロイド剤投与例

(1) 膠原病⁵⁾

1987年から96年までの10年間に当院にて入院治療を

Table 1 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	3,127	501	16.0	1,042	87	8.3

Table 2 Attack rate of tuberculosis

	Tbc cases	Observed	Attack rate
Non-diabetics	9	31,078	0.029%
Diabetics	2	839	0.238%
Total	11	31,917	0.034%

(Hiroko Uchiyama)²⁾

Table 3 Previous chest X-ray examination in primary cases (cases suffered from diabetics before pulmonary tuberculosis)

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

行った肺結核症例3,443名中、慢性関節リウマチを除く膠原病に対し、副腎皮質ホルモン剤を用いて加療され、その後肺結核を発症した14名を対象として検討を行った。男性4名、女性10名で、年齢は21歳～76歳で平均56.4歳、結核の既往歴のある者はなく、副腎皮質ステロイド剤投与から1年～12年、平均4.1年で結核を発病していた。副腎皮質ステロイド剤の初回投与量はプレドニゾン換算で、60 mg から 5 mg まで多様であり、結核発病時の副腎皮質ステロイド剤投与量は3.3～24 mg、平均13.9 mgであった。14名中20 mg 以下は13名で、うち4名が20 mg であり、10 mg 以下は8名で、うち5名が10 mg であった (Table 4)。なお、INH を投与されていた症例はなかった。

以上より、膠原病で副腎皮質ステロイド剤の投与を長期間行う症例では、INH の投与を検討する必要があるのではないかとと思われるが、膠原病における結核発病の相対危険度も不明であり、結核の既感染者を選定して投与するのか、その選定をツベルクリン反応で行うのか、年齢で決めるのか、副腎皮質ステロイド剤の投与量によるのか、どのような基準を設けるべきかの決定はなかなか困難である。しかし、プレドニゾン換算で1日10 mg 以上の投与で結核発症のリスクが増すという報告があり、膠原病で1日10 mg 以上の投与を長期間行う場合には、INH の投与を考慮しても良いのではないかと考えられた。

(2) 肺癌⁶⁾

1988年から97年までの10年間に、当院で入院加療を行った肺癌合併肺結核症例23名中、肺結核が先行した例は1名、肺癌と肺結核の同時発見例は10名、肺癌治療が肺結核発症より先行した例は12名であった。肺癌治療が肺結核発症より先行した12名について検討を行った。12名中、陳旧性肺結核病変を認めた者は4名で、3名に肺結核の治療歴があった。肺癌治療が先行した12名中、副腎皮質ステロイド剤の投与がなされていたのは6名であり、投与理由は、放射線肺臓炎が5名、脳転移1名であった。初期投与量はプレドニゾンで30～60 mg であり、全例1カ月以上、投与されていた。また、副腎皮質ステロイド剤の投与がされた6名中3名に結核治療歴があった。

肺癌治療中の患者に対して、化学予防の基準をどのようにしたらよいのかを決めるのは困難であるが、今回の検討では肺癌の治療中に肺結核を発症した12名中6名と、半数が副腎皮質ステロイド剤の投与例であり、これらの症例だけでも結核発病を防止できればと考えた。化学予防を考慮する対象として、陳旧性肺結核病の認められる症例はもちろん、認めない症例でも、膠原病と同様に、副腎皮質ステロイド剤を1日10 mg 以上の投与を長期間行う場合には、INH の投与を考慮しても良いのではないかと考えられた。

高 齢 者

(1) 高齢者結核患者の増加

最近、新登録結核患者に占める高齢者の割合は、ますます多くなっている。これら高齢者で結核を発病する人たちの多くは、結核が蔓延していた戦前や、戦後間もない頃に結核に感染したものの発病しなかった人たちが、発病しても自然治癒していた人たちが、加齢に伴い体力が落ち、また余病を併発して免疫力が低下したために発病したものと考えられる。1984年からの新登録結核患者に占める60歳以上の割合では、1984年の43.8%から2000年の58.4%まで、その割合はほぼ直線的に増加している (Fig. 2)⁷⁾。結核患者に占める高齢者の割合が多くなった原因の一つに、全人口に占める老年人口が急増したことがあげられる。1970年には全人口に占める65歳以上の割合は7.1%であったが、2000年には17.5%と、わずか30年間の間に10%以上も増加しており (Fig. 3)、急速な人口の高齢化が認められる。一方、年齢階級別の結核罹患率は、高齢になるほど高くなる。2000年の全人口の罹患率は、人口10万対31.0であるが、70歳以上では

Table 4 Dose of corticosteroid

Age	Sex	Collagen disease	Initial dose of PSL (mg)	Dose of PSL (mg) when Tb developed
21	F	SLE	30	3.3
30	F	SLE	30	15
34	F	SLE	60	7.5
50	F	SLE	5	5
53	M	SLE	10	10
67	F	SLE	unknown	20
60	F	MCTD	60	10
63	F	MCTD	24	24
63	F	MCTD	40	20
76	M	PN	60	20
76	M	PN	20	20
60	F	SjS	60	10
66	M	PM	30	10
70	F	PSS	10	10

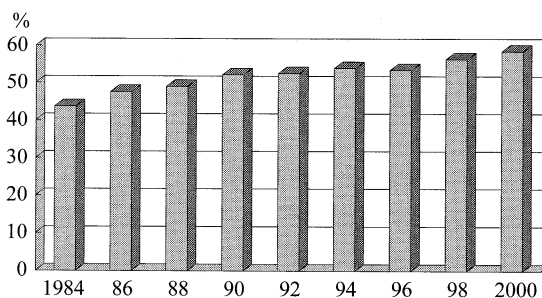


Fig. 2 Transition of the 60 or older-year elderly people who occupy a new registration tuberculosis patient

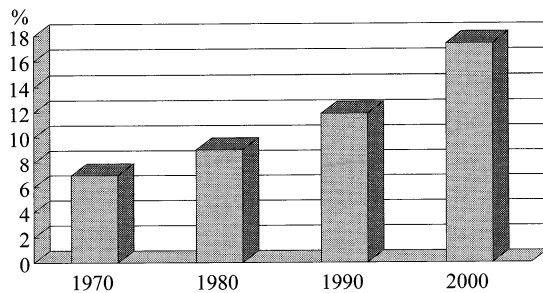


Fig. 3 The elderly population of 65 or more years old

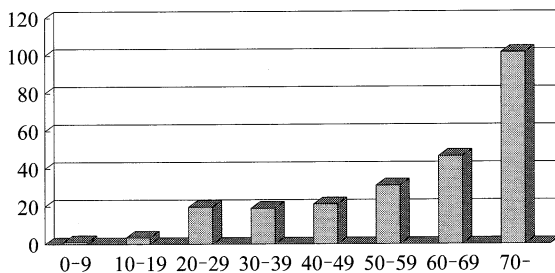


Fig. 4 The incidence of disease according to age

101.3と高い (Fig. 4)⁷⁾。20歳代の罹患率は約40年前の1962年では409.9であったが、2000年には20.1と約1/20に減少しているのに対し、70歳以上の罹患率は607.8から101.3と、約1/6にしか減少していない⁷⁾。人口の急速な高齢化とともに、高齢者における結核罹患率の減少速度の鈍化が、新登録結核患者に占める高齢者の割合が増加している原因と考えられる。

(2) 当院の入院症例からみた高齢者肺結核患者の現状

①入院時全身状態不良の高齢者肺結核患者の現状⁸⁾

1997年から98年までの2年間に、当院で入院治療した肺結核患者693例のうち、60歳以上で Performance Status (以下PS) 3および4の42例・6.1%を対象として、現状および予後などについて検討した。なおPS3とは身のまわりのある程度のことではできるがしばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している状態をいい、PS4とは身のまわりのこともできず常に介助がいり、終日就床を必要としている状態をいう。

対象となった42例のうち、男性は34例、女性は8例で、年齢は60歳～91歳、平均77.6歳で、PS3、PS4とも各々21例であった。軽快例は16例・38%で、在院日数は57日～303日、平均166.6日、長期間であった。死亡例は26例・62%と多く、在院日数は2日～179日、平均43.4日と、入院後、短期間で死亡していた。

入院時PS不良の原因疾患は、肺結核が重症のためにPSが悪いものは14例(33.3%)で、中枢神経障害11例、整形

Table 5 Causes of death

TB death	11	
Non-TB death	15	
Pneumonia		5
Disease of central nervous system		3
Lung cancer		2
Myelodysplastic syndromes		2
Others		3

Table 6 Complication

Cardiovascular disease	18
Disease of central nervous system	16
Disease of digestive organs	12
Respiratory disease	11
Malignant tumor	9
Diabetes mellitus	5
Others	14

外科疾患8例、脊椎カリエス2例、肺癌2例、骨髄異形性症候群2例、その他3例であった。年齢分布では、60歳代10例、70歳代13例、80歳以上19例と、高齢になるほど数はふえていた。入院時の検査成績では、総蛋白6.2g、アルブミン2.7g、総コレステロール143mgと低栄養状態であり、入院時、常食を食べていたのはわずか12例、粥食は20例、絶食は8例であった。入院時酸素吸入していたものは、マスク・経鼻カヌラをあわせ23例と半数を超えていた。

抗結核薬の投与状況と予後との関係では、内服可能な34例中19例・56%が死亡し、予後不良であったが、内服不能例および胃管から薬剤を投与していた例では更に予後は悪く、8例中7例・88%が死亡し、合計では42例中26例・60%が死亡していた。死亡例26例の死因は、結核死が11例・42%、他疾患死が15例・58%で、その内訳は、肺炎5例、中枢神経障害3例、肺癌2例、骨髄異形性症候群2例などであった (Table 5)。

②80歳以上の超高齢肺結核症例の現状⁹⁾

1988年～90年までの3年間に、国立療養所千葉東病院で入院治療を行った肺結核患者921例中、80歳以上の超高齢者52例・5.6%の現状と予後について検討した。入院時合併症では、高血圧症や虚血性心疾患などの循環器疾患18例、脳血管障害やパーキンソン病などの中枢神経疾患16例、悪性腫瘍9例、糖尿病5例であった (Table 6)。合併症の数は1人平均1.6と多く認められた。また合併症によって、四肢麻痺や痴呆などの介助を要する症例が多く、臥床したままの症例は14例・27%に及んだ。

死亡例は52例中18例・35%と高率で、予後不良であった。結核死は6例、他疾患死は12例で、他疾患死は原

疾患の増悪によるものが7例であり、その内訳は、悪性腫瘍4例、中枢疾患2例、特発性血小板減少性紫斑病1例であった。続発症による死亡は5例で、心不全2例、気胸による呼吸不全2例、肺炎1例であった。平均在院日数は、結核死は32.5日、他病死は31.4日と短く、また、死亡例を除く34例の50%在院日数は104日と、比較的短期間であった。

(3) 高齢者対策

人口の高齢化が進む中で、ますます高齢者の結核患者が増加することが危惧され、また高齢者施設等における結核集団発生の報告もあり、結核対策における高齢者対策は重要な課題であるとの認識から、公衆衛生審議会結核予防部に「結核緊急対策検討班」が設置され、「高齢者等の結核対策の強化」についての対策の方向性が報告された¹⁰⁾。

強化すべき対策として、早期発見の強化と発病予防の2つがあげられている。早期発見の強化の1つ目として、有症状者の早期発見があり、その具体的な方法として、喀痰検査の重要性が強調された。症状から結核が疑われる場合には、胸部X線検査とともに、3回の喀痰検査を積極的に実施することとし、自発痰の採取が困難な場合には、超音波ネブライザーによる誘発痰や、胃液検査を行うことも必要とされた。

一方、高齢者は、何らかの基礎疾患を持つことが多く、定期的に医療機関を受診することが多いことから、「2週間以上にわたり咳や痰」が続く時には、その旨を医師に伝えるようにし、また意思表示が十分に行えない者に対しては、医師は十分に留意する必要がある。高齢者施設などの職員、在宅介護の介護職員などは、高齢者が咳や痰などの症状があり、結核が疑われる場合には、積極的に医療機関への受診を働きかける必要がある。

早期発見の強化の2番目として、定期健診による早期発見があげられる。高齢者施設において集団生活を行う者、多世代家族などで若年者と同居する者、寝たきりで検診を受けにくい者、過去の検診で結核が疑われて要精検となった者などは、確実に検診を実施する必要がある。高齢者施設や在宅において、寝たきりのために胸部X線検査が困難な者に対しては、喀痰検査による検診も考慮すべきである。

高齢者に対する対策の2番目として、発病防止のための化学予防があげられる。その対象者としては、過去に結核の治療歴がなく、胸部X線写真上、陳旧性結核陰影

を有し、喀痰検査で菌陰性が確認された65歳以上の高齢者とし、特に糖尿病を有する患者については積極的に対象とするように提言された。その方法は、INHの6カ月間投与とし、具体的には、結核対策特別促進事業により行うとされている。なお、この報告を受け、平成12年度の結核対策特別促進事業では、さらに対象の範囲を広げ、胸部X線、陳旧性結核の所見がなくても、結核感染の証拠があり、過去に結核化学療法を受けたことがなく、かつ発病のリスクを持っているものに対しても対象としている。この事業は始まったばかりであり、実際にINHの投与がされているのは、少数であるとのことであるが、是非この方法を普及したいものである。

謝 辞

発表の機会をお与えいただきました会長の森 亨先生、座長の労をお取りいただ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。

文 献

- 1) 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.
- 2) 内山寛子: 職場の環境アセスメント—特に感染対策(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.
- 3) 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.
- 4) 厚生省保健医療局結核感染症課長: 高齢者に対する結核予防総合事業及び大都市における治癒向上(DOTS)事業について. 健医感発第89号, 2000.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 厚生労働省健康局結核感染症課監修: 『結核の統計2001』. 結核予防会, 東京, 2001.
- 8) 黒田文伸, 山岸文雄, 佐々木結花, 他: 入院時PS不良の高齢者肺結核症例の臨床的検討. 結核. 2001; 76: 256.
- 9) 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 他: 超高齢者肺結核の臨床的検討. 結核. 1992; 67: 545-548.
- 10) 公衆衛生審議会結核予防部報告書: 結核緊急対策検討班報告書—重点的に実施すべき結核対策について. 2000.

MEDICAL RISK FACTORS OF TUBERCULOSIS AND COUNTERMEASURES

Fumio YAMAGISHI

Abstract We describe the actual situation of and measures for medical risk factors of tuberculosis in compromised hosts and elderly people. Cases of diabetes mellitus, collagen disease and lung cancer administered corticosteroid preparations are taken up as compromised hosts.

The frequency of TB patients having diabetes mellitus concurrently tends to increase, and the relative risk of diabetics developing tuberculosis is also high. Physicians giving diagnosis and treatment of diabetes mellitus should understand that diabetics belong to the high risk group of developing tuberculosis and perform chest X-ray examination periodically. In order to prevent the development of tuberculosis from diabetics, it is considered preferable to give chemoprophylaxis where there is no history of TB treatment and healing of TB has been found on the chest X-ray films.

Where corticosteroid preparation, more than 10 mg in terms of prednisolone is administered over a long period of time for collagen diseases except rheumatoid arthritis and lung cancer, chemoprophylaxis is considered desirable.

As for the present situation of the elderly TB patients among in-patients at our hospital, the elderly often had serious complications, their prognosis was poor and they often died of the diseases other than tuberculosis.

To strengthen the measures to deal with tuberculosis in the elderly, early discovery and prophylaxis of pulmonary tuberculosis are considered. For the early discovery when the patient is symptomatic, the examination of sputum along with chest X-ray examination is important. As for the periodical health examination, the patients with the risk of infection to those around them being high need to undergo the health examination for sure. As the prophylactic measures, chemoprophylaxis is recommended where there is no history of TB treatment and healing of tuberculosis has been found on chest X-ray films.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Diabetes mellitus, Collagen disease, Lung cancer, Corticosteroid, Elderly patients

Department of Respiratory Diseases, National Chiba-Higashi Hospital

Correspondence to : Fumio Yamagishi, Department of Respiratory Diseases, National Chiba-Higashi Hospital, 673, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712 Japan. (E-mail: yamagisf@chibae.hosp.go.jp)