

血液透析患者における結核発病の現状

¹佐々木結花 ¹山岸 文雄 ²森 亨

要旨：過去の報告において結核発病リスクが高いとされた血液透析患者における現在の結核発病リスクについて、本邦の血液透析施設に1996年の血液透析患者を対象としてアンケート調査を行い検討した。観察された患者数(O)に対する期待患者数(E)を算出し、標準化発病者比(O/E比)を求めたが、全結核では、男性1.55、女性2.79、合計1.99であり、血液透析患者における結核発病は一般人口と比較し有意に高率であった。肺結核では、O/E比は男性1.01、女性1.40、合計1.16、菌陽性肺結核では、O/E比は男性0.96、女性0.80、合計0.97であり、血液透析患者における肺結核発病は一般人口と比較し有意のリスクを認めなかった。肺外結核では、O/E比は男性13.45、女性13.07、合計12.97であり、血液透析患者における結核発病は一般人口と比較し有意に高率であったが、過去の報告と比較し低下していた。結核発病は過去の報告より低下していたが、免疫抑制宿主であり容易に院内感染を生じること、肺結核、結核性胸膜炎については予後が不良であったことから、血液透析患者の結核発病については検討をさらに継続していく必要があると考えられた。

キーワード：血液透析、結核、免疫抑制宿主

はじめに

結核罹患率再上昇、結核集団感染事例の増加を背景とし¹⁾、結核緊急事態宣言がなされ、本邦にて結核がまだ克服されていない感染症であることが再認識されている。本邦において結核罹患率を押し上げている要因の1つとして、免疫抑制宿主からの結核発病が考えられ、結核発病リスクが高率である疾患の1つに血液透析があげられる²⁾³⁾。現在、結核をめぐる状況は変貌し、各種予防対策の結果、結核罹患率は再上昇に転じながらも1980年以前と比較すれば低下しており¹⁾、新たな感染の機会減少し、推定既感染率は年々低下傾向にある⁴⁾。血液透析患者の背景も、基礎疾患、血液透析導入の年齢、血液透析の長期化が変貌した。また、結核が高率に発病したという過去の報告から血液透析患者に関し化学予防など結核発病予防対策が実施されたことが推測され、結核発病リスクに変化が生じた可能性がある。

今回、血液透析を行っている施設に対してアンケートを行い、現在の血液透析患者における結核発病の現状を

検討したので報告する。

対象と方法

対象は、平成8年度に日本透析医会に所属した全医療機関2,893施設であり、平成8年1月1日から12月31日までの期間に結核患者が発症したと回答のあった施設に再度アンケートを行い、結核患者の年齢、性別、結核の病状、排菌状況、血液透析基礎疾患、予後、患者発生届の届出状況、等について検討した。なお、肺外結核は全結核から肺結核を除いたものとし、肺結核に重複する他病変が存在した症例は肺結核とした。胸膜炎、粟粒結核、肺門リンパ節結核は第10回国際疾病分類に従い、肺外結核に分類した。肺外結核ありとした症例において、不明熱を結核発病の根拠とし明らかな臓器病変を認めなかった症例が7例存在した。

比較の対象とした一般登録患者の状況については厚生省結核発生病動向調査年報報告¹⁾に拠った。各群の平均年齢の算定は年齢階級別統計表を用い、各年齢階級の間値を階級代表値として計算した。なお、70歳以上の群

¹国立療養所千葉東病院呼吸器科、²結核予防会結核研究所

連絡先：佐々木結花、¹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: sasakiy@chibae.hosp.go.jp)

(Received 20 Dec. 2000/Accepted 31 Oct. 2001)

に関しては森の試算⁵⁾から75歳を階級代表値とした。

解析方法は、アンケートで得られた性・年齢階級別血液透析患者数と平成8年結核発生動向調査年報による全国の性・年齢別結核罹患率(病類別)から血液透析患者集団における結核患者の期待発生件数(E)を求め、これと観察された発生患者数(O)を比較し、標準化発病者比(O/E比)によって血液透析患者集団における結核発生の相対危険度を表した。O/E比が1より大きいことの有意性の検討はカイ二乗法(連続修正つき)により行い、危険率5%未満の場合に統計学的有意と判定した。O/E比の95%信頼区間の計算はHaenszel法に対する平方根変換近似法を用いた⁶⁾。2群間における比率の差の検定についてはカイ二乗法により検定し、危険率5%未満の場合に統計学的有意と判定した。年齢等平均値を算出した数値については、平均値±標準偏差にて表記した。

結 果

1. 血液透析患者における結核発病リスク

対象とした2,893施設中、回答が得られた施設は1,210施設(回収率41.8%)であった。そのうち、血液透析を行っていない82施設、回答が十分されていなかった20施設を除いた1,108施設のうち、平成8年1月1日から12月31日までの期間に「結核患者発生あり」と回答した施設は141施設であった。なお、平成8年12月31日に登録されていた本邦の血液透析患者数は167,192人⁷⁾

であった。アンケートにて捕捉した1,108施設の平成8年12月31日時点の総透析患者数は71,411人、男性39,341人、女性32,070人であり、われわれが観察したのは全透析患者の42.7%にあたる。第一次アンケートに「結核患者発生あり」と回答した141施設に患者調査票を送付し、これから79例の発生患者に関する回答が得られた。この79例を対象とし期待患者数、標準化発病者比を算出した(Table 1)。用いた患者の区分は、全結核、肺結核、菌陽性肺結核、肺外結核とした。

O/E比は全結核では、男性1.55、女性2.79、合計1.99であり、透析患者における結核発病は男性、女性、合計とも一般人口と比較し有意に高率であった($p < 0.01$)。臓器病変不明であった7例(男性3例、女性4例)を除外した72例について同様に算出した結果、O/E比は全結核では、男性1.29、女性2.14、合計1.60であり、透析患者における結核発病は男性では一般人口と有意差を認めず、女性は一般人口と比較し有意に高率であった($p < 0.01$)。肺結核については、O/E比は男性1.01、女性1.40、合計1.16であり、一般人口と比較し有意差を認めなかった。また、菌陽性肺結核については、O/E比は男性0.96、女性0.80、合計0.97であり、同様に一般人口と比較し有意差を認めなかった。肺外結核についてはO/E比は男性13.45、女性13.07、合計12.97と一般人口と比較し有意に高率であった($p < 0.01$)。臓器病変を認めなかった7例を除外した場合、肺外結核についてはO/E

Table 1 Estimation and test

	Tuberculosis			Pulmonary tuberculosis (Total)		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Observed data (O)	45	34	79	28	15	43
Expected data (E)	29.02	12.20	39.69	27.76	10.75	36.91
Age specific O/E ratios (O/E)	1.55	2.79	1.99	1.01	1.40	1.16
Chi-square test	P<0.05	P<0.05	P<0.05	NS	NS	NS
95% C.I.-L	1.13	1.93	1.58	0.67	0.78	0.84
95% C.I.-U	1.60	2.91	2.03	1.06	1.53	1.21

	Pulmonary tuberculosis (Tbc positive*)			Extrapulmonary tuberculosis		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Observed data (O)	13	4	17	17	19	36
Expected data (E)	13.49	4.98	17.59	1.26	1.45	2.78
Age specific O/E ratios (O/E)	0.96	0.80	0.97	13.45	13.07	12.97
Chi-square test	NS	NS	NS	P<0.01	P<0.01	P<0.01
95% C.I.-L	0.51	0.21	0.56	7.82	7.86	9.08
95% C.I.-U	1.07	2.91	2.03	14.63	14.10	13.51

NS: non significant

95% C.I.-L: Lower limit of 95% Confidence interval

95% C.I.-U: Upper limit of 95% Confidence interval

Tbc positive*: Sputum or other specimen smear and/or culture positive

比は男性3.09, 女性4.84, 合計3.29と一般人口と比較しやはり有意に高率であった ($p < 0.01$)。

2. 患者の臨床的検討

2-1. 対象全体の背景

全結核79例の性別は, 男性45例 (57.0%), 女性34例 (43.0%) であり, 結核発症年齢は 61.1 ± 13.8 歳で (Table 2), 平成8年新規登録結核患者の平均年齢56.9歳と比較し, 血液透析患者は有意に高齢であった ($p < 0.05$)。結核を発病した79例の, 血液透析基礎疾患は, 糸球体腎炎31例 (39.2%), 糖尿病性腎症27例 (34.2%) で, これらの疾患が大半を占めた。その他の疾患として, 慢性腎炎6例, 腎硬化症5例, 嚢胞腎2例, その他3例, 不明5例であった (Table 3)。血液透析開始から結核発症までの期間は 4.3 ± 6.0 年であり, 血液透析開始はほぼ同時から1年以内に結核を発病した患者が36例 (45.6%) と最も多数であり, 初回治療例, 再治療例とも同様の傾向であった (Fig.)。透析導入前後に副腎皮質ステロイド剤を投与されていた症例は対象79例中8例であったが, 透析導入後継続していた症例は4例であった。結核症例79例中, 肺結核は43例, 肺外結核36例であり, 肺外結核症例中結核性胸膜炎は13例, 結核性リンパ節炎は13

例, その他の結核が10例であり, 臓器病変を明確に認めなかった症例が7例存在した。

2-2. 病類別性, 年齢

肺結核43例では, 男性28例 (肺結核の65.1%), 女性15例 (肺結核の34.9%) で, 肺結核発症年齢は 60.9 ± 13.6 歳であり, 平成8年新規登録肺結核患者の平均年齢56.9歳と比較し有意差を認めなかった。肺結核症例において, 菌陽性肺結核は, 男性13例, 女性4例の計17例 (肺結核の39.5%), 平均年齢は 59.8 ± 11.3 歳であり, 平成8年新規登録菌陽性肺結核患者の平均年齢58.3歳と比較し有意差を認めなかった。肺結核症例に合併した他結核病変として, 結核性胸膜炎11例, 結核性リンパ節炎4例, 手根骨結核1例, 腸結核1例が認められた。

肺外結核は男性17例, 女性19例, 計36例 (全結核の45.6%) であった。平成8年の全国の結核登録患者における肺外結核症例の比率は19.2%¹⁾であり, また, 今回の検討の, 性, 年齢を調整した患者比率において, 結核総患者39.69, 肺外結核患者2.78と肺外結核の占める割合は7.0%にすぎず (Table 1), 血液透析患者において肺外結核の割合が著明に高かった ($p < 0.001$)。結核性胸膜炎症例13例は, 男性9例 (結核性胸膜炎症例の69.2%),

Table 2 Distribution of gender and age

Age	Pulmonary tuberculosis			Extrapulmonary tuberculosis			Total tuberculosis		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
0-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20-29	1	0	1	1	0	1	2	0	2
30-39	2	0	2	3	1	4	5	1	6
40-49	5	1	6	0	1	1	5	2	7
50-59	5	3	8	5	5	10	10	8	18
60-69	7	4	11	4	6	10	11	10	21
70-	8	7	15	4	6	10	12	13	25
Total	28	15	43	17	19	36	45	34	79
Mean \pm SD	58.3 \pm 15.0	64.5 \pm 11.0	60.9 \pm 13.6	58.9 \pm 15.8	62.3 \pm 12.1	60.9 \pm 13.6	59.4 \pm 14.8	64.9 \pm 11.1	61.1 \pm 13.8

Mean \pm SD: mean age \pm standard division

Table 3 Cause of haemodialysis

	Pulmonary tuberculosis (Total)	Pulmonary tuberculosis (Tbc positive*)	Extrapulmonary tuberculosis	Total
Chronic glomerulonephritis	16	4	15	31
Diabetic nephritis	15	6	12	27
Chronic nephritis	3	2	3	6
Renal sclerosis	3	0	2	5
Renal cyst	0	0	2	2
Others	2	2	1	3
Unkown	4	3	1	5
Total	43	17	36	79

Tbc positive*: Sputum or other specimen smear and/or culture positive

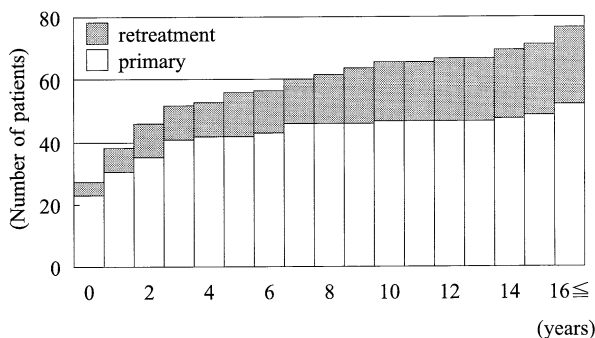


Fig. Number of haemodialysis associated tuberculosis patients in relation to the duration of maintenance haemodialysis (cumulation).

女性4例(結核性胸膜炎症例の30.8%)であり、発病年齢は 59.1 ± 16.6 歳と、平成8年新規登録結核性胸膜炎患者の平均年齢58.2歳と比較し有意差を認めなかった。結核性リンパ節炎患者13例においては、男性4例(結核性リンパ節炎症例の30.8%)、女性9例(結核性リンパ節炎症例の69.2%)であり、肺結核、結核性胸膜炎と比較し、有意に女性の比率が高かった($p < 0.001$)。また結核性リンパ節炎の発病年齢は 60.9 ± 14.2 歳であり、平成8年新規登録リンパ節結核患者の平均年齢49.1歳と比較し有意に高齢であった($p < 0.05$)。

2-3. 病類別臨床像

結核と診断された時点の諸検査を示す。肺結核症例の発病時結核菌検査は、喀痰塗抹陽性8例、喀痰塗抹陰性・培養陽性7例、喀痰塗抹・培養陰性24例、気管支鏡検体菌陽性2例、不明2例であり、43例中17例(39.5%)にのみ結核菌陽性であった。これは平成8年の全国の肺結核登録患者における菌陽性率45.9%と比較し有意差を認めなかった。また、肺結核発症時胸部エックス線写真上空洞あり9例(20.9%)、空洞なし24例(55.8%)、不明3例、回答なし7例であり、平成8年の全国の登録患者における有空洞例39.9%と比較し有意に低率であった($p < 0.01$)。

結核性胸膜炎においては胸水穿刺が全例に行われたが、胸水中結核菌陽性は記載のあった11例中1例であり、胸水アデノシンデアミナーゼ(ADA)は10例で測定され、 38.5 ± 22.2 (13.9~79.8) IU/Lであり、胸水の細胞分画においてリンパ球優位であった症例は記載のあった10例中3例であった。

結核性リンパ節炎症例においては、リンパ節生検は13例中11例に行われ診断確定された。その他の肺外結核病変10例において、3例は罹患臓器が明らかであり、手背膿瘍1例、泌尿器系1例、結核性心嚢炎1例であった。手背膿瘍例は結核菌が病巣から検出されていたが、

泌尿器系結核症例、結核性心嚢炎症例は結核菌の検出について記載はなかった。

2-4. 治療の既往、化学予防

対象症例のうち、過去に結核治療歴を有する症例について示す。全結核79例の治療歴は、初回治療52例(65.8%)、再治療23例(29.1%)、不明4例であり、再治療例の占める比率は、平成8年の全国新登録患者における再登録患者の比率6.16%に比して明らかに高率であった。肺結核43例では、初回治療24例、再治療16例、不明3例で、再治療例は全体の37.2%であった。結核性胸膜炎症例においては、13例中初回治療11例、再治療2例であった。結核性リンパ節炎症例13例中初回治療10例、再治療3例であった。その他の結核において10例中初回治療例7例、再治療3例であり、罹患臓器が明らかであった3例とも初回治療であった。

血液透析導入後に施行された化学予防について以下に示す。肺結核症例43例において、透析時にINHの予防内服を行っていた症例は4例のみであり、うち1例は2週間で中止され、透析導入後9カ月継続1例、4年継続1例であったが、いずれも肺結核発病時には中止されており、1例の投与内容については不明であった。結核性胸膜炎症例13例では、INHの予防内服を行っていた症例は1例のみであり2カ月で中止されていた。結核性リンパ節炎、その他の結核症例については化学予防例は認められなかった。

2-5. 治療の場所、登録

結核を発病した時点における治療施設の変更について示す。肺結核の治療施設は、自施設32例、透析を自施設で行ったまま結核治療のみ他医療機関にて施行4例、転院7例であった。なお、喀痰あるいは気管支鏡検体から菌陽性であった19例中、自施設治療例は10例であった。結核性胸膜炎症例においては、自施設治療例は12例、転院1例であった。結核性リンパ節炎治療施設は、自施設治療例12例、転院1例であった。その他の結核症例においても全例自施設にて治療されていた。結核発病後自施設において継続して治療を行った症例について、結核予防法に基づいた患者届出の有無について以下に示す。肺結核治療を行った32例中患者届出が行われた症例は14例のみ(43.8%)であった。喀痰あるいは気管支鏡検体から菌陽性であった肺結核症例10例中患者届出を行ったのは5例のみであった。胸膜炎症例12例では、患者届出が行われた症例は6例のみであった。結核性リンパ節炎症例では、12例中患者届出が行われた症例は4例のみであった。その他の結核10例は全例届出がなされていなかった。

2-6. 予後・治療成績

自施設において結核治療を行った症例について病類別

Table 4 Prognosis of the cases treated for pulmonary tuberculosis in the own haemodialysis hospital

	Pulmonary tuberculosis (%) (Total)	Pulmonary tuberculosis (%) (Tbc positive*)	Extrapulmonary tuberculosis (%)	Total (%)
Alive (Treatment finished)	22 (68.8)	5 (50.0)	20 (55.6)	42 (61.8)
Alive (Treatment lasting)	0	0	4 (11.1)	4 (5.9)
Alive (Defaulted)	3 (9.4)	0	1 (2.8)	4 (5.9)
Dead for tuberculosis within medication	3 (9.4)	3 (30.0)	2 (5.6)	5 (7.4)
Dead for other disease within medication	3 (9.4)	1 (10.0)	5 (13.9)	8 (11.8)
Unknown	1 (3.1)	1 (10.0)	4 (11.1)	5 (7.4)
Total	32	10	36	68

Tbc positive*: Sputum or other specimen smear and/or culture positive

に治療内容を示す。肺結核32症例は、INH+RFP および他1抗結核剤選択13例 (SM 12例, EB 1例), INH+RFP 選択12例, INH+SM 選択1例, INH 単独投与後 RFP 単独投与1例, 不明5例であった。結核性胸膜炎12症例は、INH+RFP+PZA+EB 選択1例, INH+RFP および他1抗結核剤選択5例 (SM 3例, EB 2例), INH+RFP 選択4例, INH 単独投与後 RFP 追加投与1例, 不明1例であった。結核性リンパ節炎12症例は、INH+RFP+PZA+EB 選択1例, INH+RFP および他1抗結核剤選択2例 (SM 1例, EB 1例), INH+RFP 選択8例, 不明1例であった。その他の肺外結核11例中、罹患臓器が明らかであった4例の治療はいずれも INH+RFP+EB であり、罹患臓器が明らかでなかった7例はいずれも INH+RFP にて治療されていた。

次に自施設治療例の予後を示す。肺結核32例の予後は (Table 4), 結核治療終了生存例22例, 結核治療中断生存3例, 結核治療中結核死亡3例 (9.4%), 結核治療中他疾患死亡3例, 不明1例であった。なお、喀痰あるいは気管支鏡検体から菌陽性で、肺結核を自施設において治療した10例の予後は、結核治療終了生存例5例, 結核治療中結核死亡3例 (30.0%), 結核治療中他疾患死亡1例, 不明1例であった。結核性胸膜炎12症例の予後は、結核治療終了生存例4例, 結核治療継続中生存2例, 結核治療中断生存1例, 結核治療中結核死亡2例 (16.7%), 結核治療中他疾患死亡3例であった。結核性リンパ節炎自施設12例の予後は、結核治療終了生存例9例, 結核治療継続中生存1例, 結核治療中他疾患死亡1例, 不明1例であった。その他の結核10例中、罹患臓器が明らかであった3例において、手背膿瘍例は原因は不明であるが死亡し、他2例は生存していた。罹患臓器が不明であった7例は、結核治療終了後生存5例, 結核

治療中生存1例, 結核治療中他病死1例であった。

考 察

(1) 透析患者における結核発病のリスクの機序

血液透析患者における結核罹患率は、本邦において一般人口と比較し、男性11.9倍、女性23.4倍と高率であることが報告され⁸⁾、血液透析患者は結核発病のハイリスクグループと考えられてきた^{9)~11)}。しかし、結核患者数の減少、血液透析をめぐる背景の変化から、現在における血液透析症例の結核発病の現状を調査する必要があると考え、日本人工透析医学会所属医療機関にアンケート調査を行い検討を試みた。

血液透析は、1960年代後半から臨床上用いられ、本邦では1996年末に行われた調査では167,192人に施行され⁷⁾、年々増加傾向にあり、人口100万人あたりの透析人口は世界で最多と報告されている¹²⁾。血液透析における細胞性免疫能の低下の原因として、腎不全による免疫能の低下、透析をもたらし基礎疾患、およびその治療、透析維持期に生じる諸機能低下、加齢、の4点が考えられる。腎不全による免疫能の低下としては、慢性腎不全から尿毒症に進行するに従い低栄養、貧血により細胞性免疫の低下が生じ、特に血液透析導入直前・直後の患者において、好中球機能の低下、マクロファージのFc受容体機能の低下、Tリンパ球数の減少および機能低下による細胞性免疫の低下が認められると報告されている¹³⁾。この時期の患者の全身状態および管理、透析導入による全身状態の改善が結核発病に影響すると考えられる。

透析導入基礎疾患の変化については、調査の対象となった1996年には、慢性糸球体腎炎 (55.4%)、糖尿病性腎症 (21.6%) の2疾患が大半を占めていた⁷⁾。1977年における同様な検討¹⁴⁾では、慢性腎炎が75.8%を占め、慢性

腎盂腎炎3.6%，糖尿病性腎症3.2%であり，この間の糖尿病の増加傾向が顕著であった。慢性糸球体腎炎は長期にわたり徐々に腎機能の悪化が進行し，治療として副腎皮質ステロイドホルモン剤をはじめとする免疫抑制剤の投与が必要となる¹⁵⁾ため，特に結核発病のリスクが高い疾患であると考えられる。糖尿病性腎症は糖尿病末期像であり，腎不全にいたった場合著しい体液貯留傾向，糖尿病性内臓神経障害による治療抵抗性消化器症状を合併し，全身状態の悪化が早い¹⁶⁾と報告されているが，同時に，一般に糖尿病患者においては結核発病率が高いことが知られている²¹⁾。糸球体腎炎と糖尿病性腎症の比率の逆転による結核発病率への関与が考えられるが，両者の発病率の具体的な評価は不可能であったため影響は不明である。次に透析期間の長期化により細胞性免疫能が低下する可能性については，透析継続により末梢白血球数，リンパ球数，CD4リンパ球数はいったん改善するも血液透析導入後15年以上の長期症例で再び減少すると報告されており¹⁸⁾，結核発病の危険は透析期間が長期化するほど上昇すると推測される。また，血液透析患者の加齢が結核発病に及ぼす影響については，1986年，1996年の各年末に登録された血液透析患者の平均年齢を比較すると，51.1歳，58.6歳と，この10年間に高齢化傾向にある⁷⁾。しかし，一般人口自体も高齢化したことを考慮すれば，高齢化が単に透析患者の結核発病リスクの上昇とは結びつかないと考えられる。血液透析患者においてはこれら細胞性免疫能に影響する複数の要因を有し，結核発病に影響すると考えられる。

(2) 今回の検討における結核発病の現状

今回の検討において，透析患者の結核発病は，一般人口に比し全結核の場合明らかに上昇していたが，肺結核に限れば有意差を認めず，特に菌陽性肺結核について有意差を認めなかった。過去の検討では血液透析患者の肺結核罹患率は一般人口と比較し，男性6.4倍，女性12.4倍と非常に高率であり¹⁹⁾，今回の検討では，肺結核発病の相対危険度はこれまでの観察に比して著しく低かった。肺外結核はO/E比にて12.97と一般人口に比較し有意に高率の発病であったが，これも男性で54倍，女性で98倍と極めて高率⁸⁾であった過去の報告と比較すると低下していた。

今回の検討において血液透析患者の結核発病相対危険度低下が生じた原因として，非透析人口における発病リスクの相対的上昇，結核発病予防の効果，アンケート調査による患者捕捉の漏れなどが推測される。非透析人口における発病リスクの相対的上昇は1997年に始まる結核罹患率の逆転上昇からも示唆されるところである。その中で結核の発生がハイリスク集団に集中する傾向が強まっていることはよく指摘されているところであるが，

血液透析がその他のリスク要因のなかにいわば埋没するようになったことも考えられる。しかしその質的な評価はいまだ行われていない。また，菌陽性結核患者から血液透析患者への感染の危険が低下した，あるいは血液透析患者において結核既感染者が減少し内因性再燃が生じ難くなったなどが具体的に推測されるが，一般人口においても同様に生じる現象であり，原因として推定することは不可能であると考えられる。一方，化学予防の影響については，われわれが検索したかぎり血液透析患者に対し一律に化学予防を行った報告あるいは成績は認められず，血液透析患者における結核患者減少に対する影響は不明であり，効果は推定不可能であった。最後に，調査における漏れについて考慮しなくてはならない。今回捕捉された患者は血液透析患者全体と性・年齢の分布が一致しており，母集団である血液透析患者を代表していると考えられる。しかし，このような調査の場合結核に関心の強い施設ほどアンケートに積極的に回答すると考えられる。そのような施設の結核発生率はそうでない施設に比して高率あるいは低率であるか一概に断定できず，今後このような点に関する補足的な調査が必要である。よって，このアンケートで得られた症例数は，真の症例数より多数にあるいは低く評価されている可能性があることは現段階では否定できない。

以上のような原因から血液透析患者における結核発生が低下した原因については具体的に推測できなかった。

(3) 結核発病時期と早期発見

血液透析開始と結核発病時期の関連について，血液透析導入前後に特に結核発病が高率であるとする報告⁸⁾，結核発病は2年以上血液透析を施行した症例に高率であるとする報告¹⁶⁾がなされているが，本検討においても腎不全の進行と並行し血液透析導入後1年以内に結核が発病する症例が最も多かった。この時期に感染兆候を認めた血液透析患者については結核発病を念頭におく必要がある。今回の検討において，肺外結核は一般人口と比較し高率の発病を認めること，肺外結核において結核を示唆する症状に乏しいことなど，診断が困難と推測される症例も認められることから，診断の遅れを生じさせないように注意して観察する必要がある。

(4) 治療および患者管理

発病した結核患者の管理について検討したが，喀痰結核菌塗抹陽性肺結核患者であっても透析を行う自施設において患者発生届を提出せず加療していた医療機関が多数認められた。患者発生届は結核予防法に定められており医師は患者を結核と診断してから2日以内に届出を行う義務がある。この届出から保健所による接触者検診が進み，次の発病者を予防することが可能となる。透析施設における集団発生事例の報告は本邦では認められない

が海外では腎移植施設における結核集団発生例が既に報告されている²⁰⁾。透析施設においてひとたび喀痰菌陽性患者が生じれば容易に多数の感染者が生じると考えられるため、事後措置の重要性について血液透析担当医の啓発が必要と考えられる。

血液透析施設においては綿密な結核院内感染対策が必要と考えられる。患者管理として、透析導入前の結核発病リスク評価(ツベルクリン反応、胸部エックス線検査、特に結核を疑わせる線維化病巣をチェックすること)を行い、リスクが高いことが疑われれば化学予防の適応を考慮することなどが必要と考えられる。今回の対象症例についても化学予防施行例が散見されたが、期間が短期であった症例が多く発病予防を失敗した可能性も考えられた。最近発病リスクが高い免疫抑制宿主に対して中高年齢者であっても化学予防を行うことが勧められており²¹⁾、血液透析患者の結核発病をさらに減少させるため、今後化学予防の対象、期間、内容について検討を要すると思われる。血液透析導入後は血液検査や画像検査にて定期的に管理されるが、感染兆候を生じた患者に対しては結核を鑑別診断の一つとして喀痰抗酸菌検査、検体の抗酸菌検査を積極的に施行する必要がある。

現在行われている結核治療について検討した結果、様々な治療法が選択されていた。現在、初回治療肺結核についてはPZAを加えた短期化学療法が施行されているが、血液透析患者に施行しうる最適な治療方式、治療期間についての厳密な検討は行われていない。菌陰性例、肺外結核例も多く認められるが、薬剤耐性の可能性を考慮し²²⁾、単剤ないし2剤による治療は危険であることから、治療方式について血液透析患者を治療する医師を啓発すると同時に、治癒率を含めた治療の検討を要すると思われる。

(5) 予後・臨床経過

結核を発病した血液透析患者の予後については、肺結核症例の結核死による死亡率は9.4%、菌陽性肺結核の死亡率30.0%、肺外結核全体では5.6%、結核性胸膜炎では16.7%と高く、予後不良なことがうかがわれた。過去の報告においても血液透析患者における結核発病者の死亡率は高く、一般人口と比較し男性で19倍、女性で80倍と報告されている⁸⁾。今回の検討では、アンケートのため死亡にいたる経過は不明であったが、過去の検討においては、粟粒結核が多数であったこと⁸⁾、剖検で初めて結核と判明した症例が認められたこと²³⁾など、重症例、治療が遅れた症例が多かったことが原因であったと考えられていた。診断困難な症例が多数であったことから、不明熱があり他原因が認められない血液透析症例は早期に結核の発病を考え抗結核剤投与を開始すべきであると報告されている²³⁾²⁴⁾。粟粒結核の診断は画像所見

が明らかでなく菌検出が困難な例が報告されており²⁵⁾、治療的診断もやむをえない場合もあると考えられ、本アンケートにおいても臓器病変が明らかではない7例も肺外結核としたが、可能なかぎり核酸増幅法などより鋭敏な検査の実施、検査の反復、肺生検など積極的に精査を行い診断すべきであると考えられた。

(6) まとめ

血液透析患者は今後増加し続けると考えられる。今回の結果から必ずしも血液透析患者において肺結核発病は有意に高率ではなかったが、肺外結核は低下しながらも有意に高率であった。細胞性免疫が低下している複数の要因を有しており、血液透析患者の早期診断、確実な管理、適切な事後処置が行われなければ再度血液透析患者における結核発病例が増加することは容易に推測される。血液透析は高度の専門医療技術、専門施設を要すること、現在結核専門施設において血液透析可能な施設は少数であることから、今後、地域中核透析施設においては喀痰菌陽性肺結核患者が血液透析を受けながら治療可能な専門個室の整備が望まれる。減少したとはいえ、今後も本邦において血液透析患者における結核発病について継続して検討を行っていく必要があると考えられた。

なお、今回のアンケートにご協力いただきました各医療機関に深謝します。

本論文の要旨は、第39回呼吸器学会総会(平成11年、横浜市)にて発表した。なお、本検討については平成9年度厚生科学研究「再興感染症としての結核対策のあり方に関する総合的研究(班長 森 亨)」の助成を受けた。

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) 螺良英郎: compromised host における肺結核. 結核. 1991; 66: 95-99.
- 3) Bloch AB: Screening for Tuberculosis and Tuberculosis Infection in High-Risk Populations Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR. 1995; 44: 18-34.
- 4) 大森正子: 第69回日本結核病学会総会シンポジウムI. 結核根絶のための今後の方策—保健と医療の統合的対策1. 結核患者発生の将来予測と今後の対策. 結核. 1995; 70: 41-47.
- 5) 森 亨: 平成8年結核患者発生動向調査に基づいた試算.
- 6) Breslow NE, Day NE: Statistical Methods in Cancer Research, Volume 2—The design and analysis of cohort studies. IARC, Lyon, 1987, 70.
- 7) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療

- 法の現況 (1996年12月31日現在). 透析会誌. 1998; 31: 1-24.
- 8) 稲本 元: 透析患者における結核の疫学. 結核. 1981; 56: 551-552.
 - 9) Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al.: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med.* 1980; 68: 56-65.
 - 10) Belcon MC, Smith EKM, Kahana LM, et al.: Tuberculosis in dialysis patients. *Clin Nephrol.* 1982; 17: 14-18.
 - 11) Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, et al.: Tuberculosis in patients undergoing Maintenance hemodialysis. *Am J Med.* 1979; 67: 597-602.
 - 12) 秋澤忠男: 血液透析の進歩. 日内会誌. 1995; 84: 1617-1621.
 - 13) 高橋計行, 辻野正隆, 寺下泰成, 他: 慢性血液透析症例における結核症の臨床的検討. 日腎誌. 1987; 24: 1295-1300.
 - 14) 稲本 元: 透析患者の結核症 第4報 肺結核発病の特性. 結核. 1982; 57: 525-529.
 - 15) 荒川正昭: 慢性糸球体腎炎症候群. 「朝倉内科学書」, 第5版, 上田英雄, 武内重五郎, 杉本恒明編, 朝倉書店, 東京, 1993, 1237-1246.
 - 16) 川口良人: 糖尿病性腎不全. 日内会誌. 1995; 84: 1632-1636.
 - 17) 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.
 - 18) 高山公洋, 秋沢忠男, 越川昭三: 免疫不全とその臨床腎と透析. 1990; 29: 185-189.
 - 19) 稲本 元: 透析患者の結核症 第3報 肺結核の疫学. 結核. 1982; 57: 477-481.
 - 20) Jereb JA, Burwen DR, Dooley SW, et al.: Nosocomial outbreaks of tuberculosis in a renal transplant unit: Application of a new technique for restriction fragment length polymorphism analysis. *J Infect dis.* 1993; 168: 1219-1224.
 - 21) 厚生省保健医療局結核感染症課長: 結核特別対策促進事業 (高齢者における INH (イソニアチド)) の投与事業及び大都市における結核の治癒率向上 (DOTS) 事業) について. 健医感発題94号.
 - 22) 結核療法研究協議会: 平成11年度療研研究報告書 1. 入院時薬剤耐性に関する研究. 2000: 1-7.
 - 23) Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, et al.: Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron.* 1979; 24: 141-145.
 - 24) 藤野忠彦: 人工透析と結核症 第一編 人工透析療法患者に発症した粟粒結核症. 結核. 1976; 51: 381-388.
 - 25) 永井英明, 倉島篤行, 赤川志のぶ, 他: 粟粒結核症の臨床的検討. 結核. 1998; 73: 611-617.

Original Article

TUBERCULOSIS IN THE PATIENTS UNDERGOING HAEMODIALYSIS IN JAPAN, 1996

¹Yuka SASAKI, ¹Fumio YAMAGISHI, and ²Toru MORI

Abstract We conducted a questionnaire survey on patients undergoing haemodialysis about the present situation of tuberculous incidence. They are immunocompromised hosts and are said to be at high risk of developing tuberculosis in many reports.

(1) Design

Of the 167,192 patients on haemodialysis registered on December 31, 1996 in Japan, 71,411 patients were available for the questionnaire survey. Of the 2,893 hospitals used as the study subjects, 1,108 hospitals gave satisfactory replies. Of them, 141 hospitals reported that they had patients with tuberculosis in 1996, and 79 cases were collected by the detailed survey on tuberculosis patients conducted later. They included 45 male cases, 34 female cases for tuberculosis of all forms, 28 male cases, 15 female cases for pulmonary tuberculosis (PTB), 13 male cases, 4 female cases for tuberculosis bacilli positive pulmonary tuberculosis (TB positive PTB), and 17 male cases, 19 female cases for extrapulmonary tuberculosis.

(2) Results

In tuberculosis of all forms, the number of observed patients (O) against the number of patients expected (E) was calculated, and the standardized patients ratio (O/E ratio) was computed. It was 1.55 for male, 2.79 for female and 1.99 for total. The incidence of tuberculosis haemodialysis patients was significantly higher compared with the general population ($p < 0.01$). As to PTB, the O/E ratio was 1.01 for male, 1.40 for female and 1.16 for total; the incidence of PTB was not significantly higher compared with the general population. With TB positive PTB, the O/E ratio was 0.96 for male, 0.80 for female and 0.97 for total, and no significant difference was found. As for extrapulmonary tuberculosis, the O/E ratio was 13.45 for male, 13.07 for female and 12.97 for total; the incidence of extrapulmonary tuberculosis in haemodialysis patients was significantly higher ($p < 0.01$), but it was lower

than these reported in the past literature. The seventy nine cases consisted of 52 primary treatment cases, 23 retreatment cases, and 4 unknown cases. Out of 79 cases, 36 cases developed tuberculosis almost at the same time or within 1 year after undergoing haemodialysis, and thereafter it decreased gradually. Underlying diseases for haemodialysis were mainly glomerulonephritis and diabetic nephropathy. There were many patients who failed to notify to the public health centers after the diagnosis of tuberculosis was made, and it is needed to improve such a situation in the future.

The prognosis of tuberculosis undergoing haemodialysis was poor. Three out of 43 patients with PTB and 2 out of 13 tuberculosis pleurisy cases died.

(3) Conclusion

The risk of developing PTB in patients undergoing haemodialysis was not high compared with the general population, however, the risk was much higher for extrapulmonary tuberculosis. Moreover, the treatment outcome was not satisfactory in patients with PTB and pleurisy. As patients undergoing haemodialysis have the factors which suppress the cell-mediated immunity, it is required to restudy the measures to prevent development of tuberculosis, management and treatment in the future.

Key words: Haemodialysis, Tuberculosis, Immunocompromised host

¹Division of Thoracic disease, National Chiba Higashi Hospital, ²Research Institute of Tuberculosis, Japan anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Yuka Sasaki, Division of Thoracic disease, National Chiba Higashi Hospital, 673, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712 Japan. (E-mail: sasakiy@chibae.hosp.go.jp)