

第78回総会シンポジウム

じん肺と結核

座長 ¹城戸 優光 ²坂谷 光則

キーワード：じん肺，珪肺，結核，非結核性抗酸菌，法令

このシンポジウムのねらい

わが国のじん肺は，産業構造の変化と労働衛生の改善により確実に減少し，じん肺健診での有所見者数は，1980年代初頭の5万人強から2001年には11,000人台にまでに減少し，特に新規の有所見者数は年間250人以下に減少している。粉じん作業労働者に占める有所見率もピーク時の18%強から5.9%にまで低下し，管理区分も2001年には管理2が88%と大部分を占め，管理3は12%，管理4は0.2%と全体に軽症化していることがうかがえる。じん肺発病の原因となる粉塵作業の種類も，かつての炭鉱や金属鉱山，トンネル建設作業は著しく減少し，溶接・金属研磨，鋳造，窯業，建築労働などの比率が上昇している。また，事業所の規模別にみても，中小規模の企業での発生比率が高くなっている。

一方で，じん肺の随時申請者数は3,000人/年前後とここ15年近く減少傾向はみられていない。発見動機も定期健康診断ではなく，日常の診療で発見されることが多く，Mixed Dust Fibrosisや肺気腫の合併など，病像も複雑化し診断に苦慮する例が少なくない。原因として，過去の粉じん作業歴を有する労働者の高齢化が大きいと考えられるが，種々の呼吸器疾患や喫煙などの生活習慣によるじん肺病変の修飾も大きく影響していると考えられる。

じん肺の法的合併症には，肺結核，結核性胸膜炎，続発性気管支炎，続発性気管支拡張症，続発性気胸の5疾患があるが，2003年4月からは，原発性肺癌も，認められることとなった。これらの合併症の存在が企業内定期健康診断で発見される比率は，2001年で0.2%と低率であるのに比べ，随時申請では申請者の23.5%と高率

で，その87.5%は続発性気管支炎である。肺結核あるいは結核性胸膜炎の合併申請は，それぞれ7.5%，0.8%となっている。つまり，一般診療の結果で地方労働局にじん肺管理区分の審査を申請する労働者の数は全国で年間3,000人，その中で合併症として肺結核あるいは結核性胸膜炎を合併する例は8.3%の約250人/年ということになる。

じん肺結核は過去には珍しい疾患・病態ではなかったが，昨今ではこの数値が示すように，診療の機会が少なくなり，呼吸器疾患を専門とする医師にとっても知識が乏しくなりがちの分野であると思われる。

当シンポジウムでは，結核および非定型抗酸菌症とじん肺症の両面で経験豊富な施設からのシンポジストによる現状報告をもとに問題点と対策を検討した。

1. 肺結核とじん肺

鈴木克洋（国立療養所近畿中央病院）

鉱山労働者に肺結核患者が多いことは以前より知られていた。Sniderらは，①結核が珪肺患者の主要な合併症であること，②珪肺患者の結核罹患率が地域の平均値と比べて高いこと，③他のじん肺と比べて珪肺患者に結核の合併が多いこと，④珪肺の程度がひどいほど結核合併の危険性が高まること等を，1978年に報告した（Am Rev Respir Dis. 118 : 455-460）。当院は呼吸器疾患の専門病院で，多くのじん肺患者と肺結核患者が入院している。そこで最近の当院の臨床データからじん肺に合併した肺結核の臨床的特徴を検討することとした。平成10年から13年までの退院サマリーよりじん肺に合併した肺結核症例をピックアップし，平成14年以降は当院の抗酸

¹産業医科大学呼吸器病学，²国立療養所近畿中央病院

連絡先：城戸優光，産業医科大学呼吸器病学，〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

(E-mail: mkid@med.uoeh-u.ac.jp)

(Received 28 Jul. 2003)

菌症データベースより合併症にじん肺がある肺結核を選択した。平成14年6月から15年3月まで当院で肺結核の入院治療をした611症例の2%がじん肺結核であった。逆に平成10年から13年まで当院に入院したじん肺患者の入院理由の7%が結核、5%が非結核性抗酸菌症であった。平成10年から15年3月までに当院で入院治療をしたじん肺結核患者は22例(男21, 女1), 49~91歳(中央値64歳)で、肺結核17例、肺結核+結核性胸膜炎2例、結核性胸膜炎2例、粟粒結核1例であり、初回治療16例、再治療6例の内訳であった。珪肺が19例、石綿肺が2例、溶接工肺が1例と珪肺への合併が多い傾向が認められた。咳、喀痰で15例、発熱で3例、咯血で1例、それぞれ結核の合併が発見されており、3例のみ画像変化が発見動機だった。82%が両側性の病変で、有空洞率は29%、学会分類での拡がり2以上が76%を占めた。培養陽性であった11例中10例は全剤感受性菌で、1例のみINH耐性菌と判明。治療は14例がHREZ、6例がHRE、2例がその他だったが、排菌陰性化までの治療期間は7~134日(中央値40日)で、治療8週目の陰性化率は81.8%と比較的良好。当院での一般的な結核のデータと比べると、じん肺結核は男性に多く空洞の割合が低いが拡がり大きい。また標準治療での菌陰性化率は特に遜色を認めない結果であった。

2. じん肺結核の画像と病理

山内淑行(珪肺労災病院)

当院の資料をもとに、じん肺に合併する結核像を臨床的、画像的、病理組織的な面から提示し、合併結核の現状について検討した。

珪肺結核は病理組織学的に分類すると complication type (以下、遊離型) と combination type (以下、結合型) とに分けられる(Husten)。結核病巣である乾酪変性組織と珪肺結節の散布像が単に共存している前者に対し、後者は結核性組織と珪肺性変化とが複雑に入り混じり豊富な線維化を形成し、全体として特有な珪肺結核結節を構成する。結節が融合し結核性変化を巻き込んだ巨大な塊状線維化巣に発展するものもある。病理組織所見を反映し結合型の画像は特徴的な所見に乏しく、喀痰中の結核菌の証明や急性増悪がなければ診断が困難なことが多く、塊状巣が徐々に大きくなり、ある時突然排菌し診断がついた時には既に予後不良である症例も報告されている。珪肺結核の臨床的特異性は結合型の臨床経過の特徴にほぼ一致する。

結合型結核の現状に関して当院の剖検成績をもとに検討した。対象はじん肺症として1963年から2000年の間に剖検を受け、組織学的にじん肺結節が確認された症例

である。全調査期間を死亡年度により前期(1963~1980年)と後期(1981~2000年)に分け、合併頻度や平均死亡年齢を検討した結果、前・後期共に結合型結核の合併はじん肺症の予後に影響を及ぼさないことが示された。1960年代はINH, SM, PASの、1970年代以降はRFP主軸の化学療法が行われており、治療効果評価の目的で結合型結核群を病理組織学的な活動性の有無により検討した。活動性症例は前期と比較して後期で有意に減少し、平均死亡年齢は前・後期共に活動性症例に比べ非活動性症例で高かった。活動性症例は治療に反応しにくい群と考えられ、結合性結核のなかで治療抵抗群は予後不良であることが示された。しかし各期間内での結合型群と結核非合併群の間の平均死亡年齢に差がみられなくなったのは時代の推移と共に活動性症例の頻度は減少し、また非活動性症例の死亡年齢上昇により活動性症例の死亡年齢低下がマスクされた結果と考えられる。結合型結核群に対しても抗結核剤の有効性が示唆された。

3. 珪肺結核

木村清延(岩見沢労災病院内科)

当院が開設された1955年から、今日に至るまでの珪肺結核について、①じん肺症における活動性結核の合併率、②結核による死亡率、③結核がじん肺症例の死亡年齢におよぼした影響、④治療内容や治療成績、⑤結合型結核と分離型結核の頻度と、両者の活動性の比率等について検討した。なお今回対象とした症例は、病理学的にみると典型的な珪肺の他に、いわゆる Anthracosilicosis や Mixed Dust Silicosis を含むことから、珪肺結核という用語を避け、じん肺結核として報告する。対象は1955年から1994年末までの期間中、当院で死亡したすべてのじん肺例を対象とした。方法は対象を死亡した年から10年ごとに区分して、1955年から1964年をA群、以下同様にB群、C群、D群とした。なお前記④についてはA群中の活動性結核例と、1993年から2002年までの期間中の活動性結核例(E群)を用いて検討した。成績：①活動性結核合併率は、A群43.8%(28/64)、B群28.8%(62/215)、C群24.7%(93/376)、D群10.1%(40/396)で、B・C群間を除いて有意の減少を確認した。②死亡原因が肺結核とされた率は、A群では17.2%(11/64)、B群では9.3%(20/215)、C群では1.9%(7/376)、D群では3.3%(13/396)であった。③結核が死亡原因とされた例の死亡時平均年齢はA群で54.3±8.6(Mean±SD)歳、B群では62.3±8.3歳、C群では63.3±9.2歳、D群では70.5±6.3歳であった。いずれの群でも結核が死亡原因となった例とそれ以外のじん肺死の死亡時年齢には有意の差はみられず、結核がじん肺例の死亡年齢を引き下げ

た事実はなかった。④治療により排菌がなくなった例はA群では9.1% (3/33)であったのに比べ、E群では22例中1例 (4.5%)を例外としていずれも治療により排菌が停止した。⑤病理学的に検索することが可能であった504例のじん肺剖検例中、104例に結核病巣が確認された。104例中結合型が64例 (62%)を占めた。また分離型40例中35%、結合型64例中38%が生前排菌を示していた。

4. 非結核性抗酸菌とじん肺症

森田博紀 (旭労災病院呼吸器科)

当院では、主に窯業を粉じん職歴とするじん肺症を長期間経過観察しているが、喀痰から非結核性抗酸菌 (NTM) が検出される機会が多い。当院のじん肺症におけるNTMの分離頻度や菌種を調査し、肺非結核性抗酸菌症 (肺NTM症)を合併した症例の臨床経過について検討を行った。

(1) 当院のじん肺症におけるNTMの分離頻度・菌種

1998年4月から2000年12月の間に当院で経過観察したじん肺症は252例で、毎月施行した喀痰検査でNTMが検出された症例は73例 (29.0%)、このうちAmerican Thoracic Society (ATS)の肺NTM症の診断基準 (臨床的基準、画像的基準、細菌学的基準) (1997年)を満たした症例は2例 (2.7%) (*M. avium*症1例、*M. fortuitum*症1例)であった。ATSの肺NTM症の診断基準は満たさなかったが、細菌学的基準を満たした症例は6例 (*M. intracellulare* 3例、*M. avium* 2例、*M. gordonae* 1例)であった。全体では*M. gordonae* (20例)、*M. avium* (18例)、*M. terrae* (14例)をはじめ14菌種が検出された。じん肺患者の約3割からNTMが検出されたことから、じん肺症とNTMは深く関連していると思われる。ATSの肺NTM症の診断基準を満たした症例は少なく、病原性を示すことは稀とされている菌種の検出が比較的多かったことから、じん肺症は肺NTM症を合併しやすい疾患であるとは言い難い。しかし、病原性を示す菌種とされている*M. avium*や*M. intracellulare*が検出され、ATSの細菌学的基準を満たした症例もあり、じん肺症では肺NTM症に進展する可能性を十分考慮した経過観察が必要であると思われた。

(2) じん肺症に肺NTM症を合併した4例の臨床経過

1996年1月から2000年12月の間に当院で経過観察したじん肺症は331例で、ATSの肺NTM症の診断基準を満たした症例は4例であった。症例1は62歳、男性。職歴はずい道5年、ガス溶断19年、アーク溶接11年。肺*M. avium*症。症例2は72歳、男性。職歴はアーク溶接29年。肺*M. fortuitum*症。症例3は88歳、男性。職歴

は炭鉱30年、窯業14年。肺*M. intracellulare*症。症例4は57歳、男性。職歴は鋳物25年。肺*M. scrofulaceum*症。いずれの症例も症状は長期にわたって非特異的・持続的であり、肺NTM症の症状をじん肺症自体のものと区別することは困難であった。画像上、変化は非常に緩徐であり、じん肺症自体の所見が併存していたため、肺NTM症の所見を早期からとらえることは困難であった。じん肺症に合併した肺NTM症の診断は容易ではないと思われた。

5. じん肺結核と関連法令

坂谷光則 (国立療養所近畿中央病院内科)

結核に対処するための法令として、「結核予防法」があるように、じん肺の予防と健康管理を目的に「じん肺法」が定められている。法令に定められた、じん肺を発生する率の高い「粉じん作業」に従事する労働者は、就業時と以後定期的に及び離職時に、「じん肺健康診断」を受ける必要があり、事業者はこのじん肺健診を実施し費用を負担する義務がある。上記健康診断の結果及び、都道府県労働基準局での審査の結果でじん肺所見ありとされれば、その程度に応じて「じん肺管理区分2～4」が決定され、区分に応じて、作業場所の変更・作業時間の短縮や粉じん作業以外への作業転換、保健指導など健康管理のための措置が定められている。じん肺による肺機能の低下が著しく、管理4と決定された者は原則として休業、加えて療養を要すると定められている。一方、じん肺に高頻度に合併する6種の呼吸器疾患 (肺結核、結核性胸膜炎、続発性気管支炎、続発性気管支拡張症、続発性気胸、原発性肺癌)は法上の合併症と定められ、じん肺の管理区分が2ないし3の者に、どれかが合併すれば、管理4相当の健康管理措置—休業と療養—が必要と決定され、「医療給付 (労災診療)」と「休業補償給付」の対象者となる。「じん肺健康診断結果証明書」には、これら合併症の有無と程度を証明するための記載欄がある。診療現場で、粉じん作業での肺結核と診断した場合、「じん肺」所見がなければ「結核予防法」が関与するのみであるが、既に管理2以上の「じん肺」管理を受けている者、それに相当すると思われるが過去には「じん肺」と認定されていない者については、患者周囲の誰かを、住所地の「労働基準局労働衛生課」窓口に出向かせて「随時申請」のための手続きを開始させる必要がある。このような例も、「結核予防法」による保健所への「患者発生届」を怠ってはならないことは当然であるが、「じん肺結核」診療費用は「結核予防法」による公費負担ではなく、「労災保険」によってまかなわれる。

PNEUMOCONIOSIS AND MYCOBACTERIAL INFECTION

Chairpersons: ¹Masamitsu KIDO and ²Mitsunori SAKATANI

Abstract This symposium was organized to provide recent informations concerning pneumoconiosis and mycobacterial diseases in Japan. Pneumoconiotic workers have been decreasing in number and in severity because of change in industrial structure and improvement of occupational health measures. But radiological figures of dust exposed worker are going to be complex and be difficult for diagnosis due to aging, smoking and of complicated respiratory and non-respiratory diseases. Major complications such as pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy are decreasing but non-tuberculous mycobacterial infections have become common among dust exposed workers.

Dr. Katsuhiko Suzuki (National Kinki-Chuo Hospital) reported pulmonary tuberculosis complicated with pneumoconiosis. A few reports regarding tuberculosis with pneumoconiosis have been published in recent years, particularly in Japan. Thus, clinical characteristics of the cases in our hospital between 1998 and 2003 were summarized here. There were 22 such patients, who consisted of 21 men and one woman and were 49 to 91 years old. There were 19 cases with silicosis, two cases with asbestosis, and one case with siderosis. Bilateral and cavitary lesions in a chest XP were revealed in 82% and 29% of the cases, respectively. Standard chemotherapeutic regimens consisted of three or four drugs with a prolonged period were found to be as effective as that for healthy subjects, judging from the sputum conversion rate after 8 week treatment.

Dr. Toshiyuki Yamauchi (Keihai Rosai Hospital) reported, based on autopsy findings, trends in combined-type tuberculosis accompanying pneumoconiosis. The study period was divided into first (1963–1980) and second (1981–2000) stages based on year of patients death. To assess the therapeutic efficacy of antituberculosis agents, patients with combined-type tuberculosis were pathologically divided into those with active tuberculosis and those with inactive tuberculosis. The incidence of active tuberculosis during the second stage was significantly lower than that during the first stage. In both first and second stages, the average age of death for patients with inactive tuberculosis was older than that for those with active tuberculosis. It was shown that active combined-type tuberculosis was resistant to antituberculosis therapy and the prognosis of those patients tends to be poor. But for all patients with active and inactive combined-type tuberculosis, the average age of death was comparable to that of patients without tuberculosis in each stage. The results indicated that the antituberculosis agents were effective to combined-type tuberculosis.

Dr. Kiyonobu Kimura (Iwamizawa Rosai Hospital) carried

out retrospective studies on some clinico-epidemiologic problems in the cases accumulated in his hospital during the past 49 years. Since his cases consist of various different pathological changes, he has adopted the term "pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis" instead of silico-tuberculosis. The results were summarized as follows:

(1) The rates of active pulmonary tuberculosis out of 1051 total dead cases were 43.8% (28/64) from 1955 to 1964, 28.8% (62/215) from 1965 to 1974, 24.7% (93/376) from 1975 to 1984, and 10.1% (40/396) from 1985 to 1994.

(2) The rates of those who died of pulmonary tuberculosis were 17.2% (11/64) from 1955 to 1964, 9.3% (20/215) from 1965 to 1974, 1.9% (7/376) from 1975 to 1984, and 3.3% (13/396) from 1985 to 1994, respectively.

(3) The average age of death of pulmonary tuberculosis has become older and is not significantly different from that of pneumoconiosis patients who died of other cause.

(4) The rate of sputum negative conversion was only 9.1% (3/33) during the first 10 years (from 1955 to 1964). On the other hand, 95% (21/22) in the recent 9 years (from 1993 to 2002).

(5) Out of the 104 autopsy cases in whom pneumoconiosis and tuberculosis were diagnosed pathologically, 64 cases were combined form of tuberculosis, and other 40 cases were complicated form of tuberculosis.

Dr. Hiroki Morita (Asahi Rosai Hospital) studied the nontuberculous mycobacteria (NTM) in the patients with pneumoconiosis and the clinical courses of the 4 types of pneumoconiosis complicated with NTM pulmonary disease. NTM were detected in the 73 (29%) of 252 pneumoconiosis. The 14 species (*M. gordonae*, *M. avium*, *M. terrae*, *M. fortuitum*, *M. nonchromogenicum*, *M. peregrinum*, *M. intracellulare*, *M. szulgai*, *M. abscessus*, *M. simiae*, *M. chelonae*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. triviale*) were identified. In the long-term follow-up study of the pneumoconiosis patients complicated by NTM pulmonary disease, it was very difficult to catch the onset of NTM pulmonary disease because the clinical signs and symptoms were nonspecific and the radiographic findings moved very slowly.

Dr. Mitsunori Sakatani (National Kinki-Chuo Hospital) reviewed the laws related safety and health for dust exposed workers, pneumoconiosis and tuberculosis, and he pointed out importance for prevention, diagnosis, treatment and compensation.

Key words : Pneumoconiosis, Silicosis, Tuberculosis, Nontuberculous mycobacteria, Related laws

¹Department of Respiratory Disease, University of Occupational & Environmental Health Japan, ²Department of Internal Medicine, National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases

Correspondence to: Masamitsu Kido, Department of Respira-

tory Disease, University of Occupational & Environmental Health Japan, 1-1, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 807-8555 Japan.
(E-mail: mkid@med.uoeh-u.ac.jp)

第78回総会シンポジウム

結核の易感染性宿主

座長 ¹山岸 文雄 ²下方 薫

キーワード：結核，糖尿病，胃切除，透析，AIDS，高齢者

はじめに

最近のわが国における結核発病は，急速な人口の高齢化と共に，医学の進歩，生活様式の変化など種々の要因が加わり，特定の身体的，社会的弱みを持ったハイリスク集団に集中する傾向がある。その中で，易感染性宿主に対する結核対策は重要な課題である。そこで本シンポジウムでは結核の易感染性宿主として糖尿病，胃切除，腎透析，AIDS，および高齢者を取り上げた。5人のシンポジストから，これら易感染性宿主からの結核発病の現状および問題点など新たな知見について報告いただき，今後の課題などについて検討した。

1. 糖尿病の結核易感染性と免疫学的要因

川上和義（琉球大学大学院医学研究科
感染病態制御講座分子病態感染症学分野）

糖尿病が結核の増悪要因であることは古くから知られていた。糖尿病患者では，基礎疾患を持たない健常者に比べて肺結核の発症率が高率である。これは，糖尿病における免疫（感染防御）能の低下と関連するが，その詳細な機序はほとんど明らかにされていない。これまでの研究で，糖尿病状態では好中球機能の中で遊走能，貪食能，殺菌能のいずれも低下することが知られており，ブドウ球菌や大腸菌など一般細菌による感染症に対して抵抗力が減弱することを説明している。

一方，結核感染防御は細胞性免疫によって担われており，IFN- γ やIL-12などのTh1関連サイトカインが中心的な役割を果たしている。糖尿病合併結核患者では血清中のTh1関連サイトカイン濃度や末梢血単核球（PBMC）

からの産生低下が報告されており，結核易感染性との関連が推測されている。われわれの解析でも，コントロール不良糖尿病患者では，BCG刺激によるPBMCからのIFN- γ ，IL-12産生が低下しており，糖尿病合併肺結核群では非合併肺結核群よりも血清中の両サイトカイン濃度が低下していた。このように，結核の感染防御が細胞性免疫によって担われていることを考えると，Th1関連サイトカインの産生低下は直接糖尿病における易感染機序となっている可能性が高いが，未だ直接的な証明はなされていない。

1980年，Saikiらによってストレプトツトシンで作製した糖尿病マウスモデルを用いて，結核感染が悪化すること，結核菌に対する遅延型過敏性反応が低下することなどが報告された（*Infect Immun.* 1980；28：127-131）。しかしながら，その後詳細な機序の解析はなされていない。われわれは，同様なモデルを用いることで，糖尿病状態下での結核易感染性を確認した。興味深いことに，糖尿病患者で観察したのと同様に糖尿病マウスでは，結核感染後のIFN- γ およびIL-12産生が血清，肺，肝，脾臓において有意に低下していた。これらの結果は，糖尿病患者におけるTh1関連サイトカインの産生低下が直接結核易感染性の原因となっていることを強く示唆している。

しかしながら，糖尿病状態ではなぜTh1関連サイトカインの産生が低下するののかは未だに謎のままである。糖尿病患者や健常者からのPBMCをBCGで刺激する際に高グルコース状態にするのみでは，Th1関連サイトカインの産生は何ら影響を受けなかった。したがって，好中球とは異なり，一時的な過血糖状態が直接細胞性免疫能を障害するわけではないと考えられる。今後は，糖尿病

¹国立療養所千葉東病院呼吸器科，²名古屋大学医学部呼吸器内科

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: yamagisf@chibae.hosp.go.jp)
(Received 25 Aug. 2003)

患者の状態を反映すると考えられる糖尿病マウスを用いて、この問題にアプローチしていきたい。

2. 結核患者における胃切除症例の検討

八木毅典 (国立療養所千葉東病院呼吸器科)

胃癌や胃・十二指腸潰瘍などが原因で胃切除を受けた患者は、結核発病におけるハイリスクグループと考えられている。結核患者における胃切除症例を検討した。

1999年1月1日から2001年12月31日までの3年間に当院で入院加療した初回治療・排菌陽性の結核患者654例を対象とし、胃切除の既往のある症例を検討した。

胃切除症例は男性48例、女性7例の計55例で、結核症例全体の8.4%を占めた。結核発症時の年齢は平均63.5±12.5歳、胃切除術を施行した時の年齢は平均50.2±16.6歳、胃切除から結核発症までの期間は平均13.6±11.0年であった。入院時の胸部エックス線写真病型分類は、I+II3が7例、II1+II2が32例、III3が3例、III1+III2型が13例であり、肺結核が53例、粟粒結核が2例であった。喀痰抗酸菌検査では、55例中34例が塗抹陽性であった。胃切除の原因疾患は、胃癌が31例、胃・十二指腸潰瘍が21例、胃ポリープ2例、外傷1例であった。胃の切除範囲は、亜全摘が38例、全摘が14例、不明3例であった。転帰は治療完了が52例、結核死が3例であったが、いずれも結核死で胃癌の再発による死亡はなかった。また、胃切除の既往のある症例と既往のない症例で体格や栄養状態などを比較したところ、胃切除群はやせていて栄養状態が悪い傾向にあった。さらに、当院の結核症例と某企業の職員とで胃切除の既往の有無を年齢別に調べた結果、結核発病のオッズ比は3.8と推定された。

胃切除は結核発病のリスクファクターであることが明らかとなった。胃切除症例では、やせと栄養状態不良が結核発病の大きなリスクファクターであると考えられたが、低栄養のみで結核を発病しやすいのか、あるいは何か他の因子が関与しているのかは今後の研究課題であると考えられた。

3. 透析患者の免疫不全と結核症

稲本 元 (慶應義塾大学病院中央透析室)

透析患者とは腎機能が低下し、死に至る病態であるが、人工腎臓により内部環境が改善し延命できている患者である。

腎不全で血清クレアチニンが10 mg/dl以上の患者末梢血中のリンパ球数は正常腎機能者の50%ほどに減少していた。

PHAで刺激した末梢血リンパ球を培養しそのDNA合成能をみると、患者リンパ球は健康人リンパ球に比べDNA合成能は著明に低下し、リンパ球のDNA合成能と末梢血から採取できるリンパ球数は相関していた。患者血清および透析に用いる回路の抽出物はDNA合成を抑制した。栄養豊富な培地に替え培養すると抑制はかなり解除された。

透析食では基準外の栄養素、ビタミン、ミネラル等が欠乏していた。全国およそ20万人の透析患者の血清アルブミン濃度は低下し、BMIからみて痩せが多かった。

透析患者群のツベルクリン反応の度数分布は患者群に性年齢をマッチさせた一般住民群の分布と比べ発赤径の小さいほうに移動し、一般住民で陽性と陰性を分ける発赤径10mmの谷は透析患者では6mmに移動していた。透析患者では発赤はあるが硬結がないものも多く存在した。結核菌に特異的な遅延型皮膚反応が透析患者で低下していることを示している。

罹患率は透析患者で25年前も現在も年齢、性をマッチさせた一般住民に比べ著しく高く、死亡率、有病率、致命率も同様であった。結核の既往を有するものが多かった。

有病期間は透析患者では短く、死亡の場合も治癒の場合も経過は短かった。

透析患者で結核の発病は透析導入直前から導入後の1年間に多く、最も多いのは導入直後の3カ月間であった。透析導入期、結核が多発する時期は末梢血リンパ球数が低下した時期であり、同時にツ反陽性率が最も低下した時期でもあった。

透析患者の肺結核では空洞を有するものが少なかった。透析患者では肺外結核、粟粒結核が著しく多かった。臓器により結核罹患頻度は異なった。罹患頻度の低い臓器が結核に罹患すると致命率は高く、罹患臓器数が多いほど致命率は高かった。ツ反応が強いものは弱いものより予後が良好であった。

食欲不振、衰弱、体重減少の3症状は免疫能低下時に見られると考えられた。

腎不全末期、腎臓は萎縮しビタミンDの活性化が困難となり、低カルシウム血症となっている。結核結節の異所性石灰化は吸収され柔らかな結節が剥き出しになり、透析で異物と接触した血液の補体が活性化され好中球からのライソゾーム系酵素が放出され乾酪物質が融解され、結核菌は解き放たれ、内因性の感染が生じる。細胞性免疫能が低下しているため抑えきれず発病に至る可能性が考えられる。透析導入期に結核が多発するのはこのような事情であろう。

病理所見では乾酪壊死が少なく、結核結節の形成が悪いものを見ることが多い。細胞性免疫の低下によるもの

と考えられ、空洞ができにくく、浸出性の病変にとどまりやすいため抗結核薬は効きやすく、治癒しやすい。一方治療が遅れると血行性の散布が起きやすく粟粒結核となり致命的になるものと考えられる。

4. AIDSと結核

永井英明(国立療養所東京病院呼吸器科)

AIDS合併結核では、治療上以下のような問題点がある。

① AIDS患者では抗結核薬による副反応が起りやすい。当院の症例では33例中11例に抗結核薬によると思われる副反応(皮疹、発熱、肝障害)を認めた。薬剤による副反応を生じやすいHIV感染者が、抗結核薬、日和見感染症治療薬、抗HIV薬を同時に内服するのは非常に負担が大きい。一度副反応が起ると、多数の薬剤を内服しているため、原因薬剤の特定が困難となり、すべての薬剤を中止せざるを得ないこともある。

② 抗HIV薬であるプロテアーゼ阻害薬と非核酸逆転写酵素阻害薬は、rifampicin(RFP)との併用が難しい。RFPは肝臓のcytochrome P-450を強力に誘導し、併用薬剤の代謝を亢進させ血中濃度を著しく低下させる。結核の治療中に上記2系統の薬剤を開始する場合は、RFPをP-450の誘導が弱いrifabutin(RFB)に変更する。しかし、日本ではRFBの入手には手続きが必要であり、やや煩雑である。CDCはRFPとefavirenz(EFV)との併用を可能としたため選択肢が増えた。そこで、最近ではRFPにEFVを用いた治療を開始している。しかし、EFVの血中濃度のモニターは必要であり、低値であればEFVの増量を行う。

③ AIDS合併結核に対して強力な抗HIV療法(HAART)を行った場合、約2週間後に一過性に発熱や胸部X線写真の悪化を認めることがある。HAART開始により細胞性免疫が回復し、一時的に結核菌に対する生体側の反応が高まるためと考えられており、immune reconstitution syndromeといわれている。

以上のような点からHAART開始時期の判断は難しい。できれば結核の短期療法の間はHAARTを行わず、結核の治療終了後にHAARTを開始する。免疫の低下している例では結核の治療が2カ月経過してからHAARTを開始する。しかし、HAART開始時期は症例ごとに判断すべきであり、さらに症例の積み重ねが必要であると考えられる。

5. 高齢者(特に老人福祉施設入所者)の結核発病の実態と対策

松本一年(愛知県健康福祉部健康対策課)

老人福祉施設における結核集団発生の予防対策に資するため、施設入所者の健康管理状況と結核発病の実態を調査した。そして、高齢者の易感染性と今後の高齢者結核対策について考察した。

調査対象は名古屋市を除く愛知県内すべての特別養護老人ホーム、養護老人ホーム、軽費老人ホーム(以下、特養、養護、軽費と略す)で、調査時期は平成14年10月1日時点、調査方法は郵送法で行った。なお、同様の調査を平成11年に実施しているため、その結果との比較も行った。

調査票はすべての対象施設から回収された(回収率100%)。

老人福祉施設の概要としては、施設数は特養91、養護25、軽費64の計180で、全体で、入所者数は11,674人、入所者に占める女性の割合は77.5%、85歳以上の割合は40.4%であった。

老人福祉施設入所者の健康管理状況としては、最近の胸部X線検査の受診率が、特養の寝たきり者では86.5%と低かった。しかし、平成11年の調査結果と比較すると、25.0%改善していた。

結核発生状況は、定期外健診対象者発生調査票による報告に基づく、老人福祉施設全体で平成9年から14年までの6年間に64人の入所者の結核発生があった。平成14年の性・年齢階級別入所者数と愛知県の性・年齢階級別結核罹患率から結核発生の期待値を計算すると12.2となり、平成11年の調査結果のそれは13.6であった。いずれも期待値より実際の発生数のほうが少なかった。

老人福祉施設入所者の結核発生が同じ年齢構成の一般集団と比較して高くないことから、施設内感染が多いとは考えにくい。高齢者に易感染性があるのなら、もっと施設内感染が多いはずであるため、高齢者の易感染性については証明されなかった。

しかし、高齢者の結核罹患率は高く、新登録者に占める高齢者の割合が年々増加している中、高齢者結核対策の強化が望まれる。行政の対策としては、普段から健康教育の実施や情報提供等を通じて、施設との連携を緊密にすることが必要である。なお、愛知県は、平成12年度に、寝たきり者対策としてポータブルX線撮影装置を載せた検診車を整備・導入するとともに、「高齢者施設における結核対策マニュアル」を作成し、高齢者施設職員等に対する研修会を開催した。

ま と め

本シンポジウムでは易感染性宿主からの結核の診療を行う上で、是非知りたいと思う内容について各シンポジストに発表をお願いし、易感染性宿主がなぜ結核を発病

しやすいか、その病状の特徴や治療上の留意点など、新しい知見や実際の診療に役立つ報告も多くなされた。今

後、これら易感染性宿主からの結核発病をどのように防止するかが重要であると考えられた。

————— The 78th Annual Meeting Symposium —————

TUBERCULOSIS IN COMPROMISED HOSTS

Chairpersons: ¹Fumio YAMAGISHI and ²Kaoru SHIMOKATA

Abstract Recent development of tuberculosis in Japan tends to converge on a specific high risk group. The proportion of tuberculosis developing particularly from the compromised hosts in the high risk group is especially high. At this symposium, therefore, we took up diabetes mellitus, gastrectomy, dialysis, AIDS and the elderly for discussion. Many new findings and useful reports for practical medical treatment are submitted; why these compromised hosts are predisposed to tuberculosis, tuberculosis diagnostic and remedial notes of those compromised hosts etc. It is an important question for the future to study how to prevent tuberculosis from these compromised hosts.

1. Tuberculosis in diabetes mellitus: aggravation and its immunological mechanism: Kazuyoshi KAWAKAMI (Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Graduate School and Faculty of Medicine, University of the Ryukyus)

It has been well documented that diabetes mellitus (DM) is a major aggravating factor in tuberculosis. The onset of this disease is more frequent in DM patients than in individuals with any underlying diseases. However, the precise mechanism of this finding remains to be fully understood. Earlier studies reported that the migration, phagocytosis and bactericidal activity of neutrophils are all impaired in DM patients, which is related to their reduced host defense to infection with extracellular bacteria, such as *S. aureus* and *E. coli*.

Host defense to mycobacterial infection is largely mediated by cellular immunity, and Th1-related cytokines, such as IFN- γ and IL-12, play a central role in this response. It is reported that serum level of these cytokines and their production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) are reduced in tuberculosis patients with DM, and this is supposed to be involved in the high incidence of tuberculosis in DM. Our study observed similar findings and furthermore indicated that IFN- γ and IL-12 production by BCG-stimulated PBMC was lower in poorly-controlled DM patients than that in well-controlled DM patients and healthy subjects. Thus, these clinical data suggest that the high incidence of tuberculosis in DM patients is due to the impaired production of Th1-related cytokines. However, direct evidences to prove this possibility remain to be obtained.

In 1980, Saiki and co-workers reported that host defense and delayed-type hypersensitivity response to *M. tuberculosis* was hampered in a mouse DM model established by injecting streptozotocin (Infect Immun. 1980; 28: 127-131). We followed their investigation with the similar observations. Interestingly, levels of IFN- γ and IL-12 in serum, lung, liver and spleen after infection were significantly reduced in DM mice when compared with those in control mice. Considered collectively, these results strongly suggest that the reduced production of Th1-related cytokines leads to the susceptibility of DM to mycobacterial infection.

However, it remains to be understood how DM hampers the synthesis of Th1-related cytokines. In our preliminary study, the production of these cytokines by PBMC from DM patients and healthy subjects was not affected under a high glucose condition. Thus, it is not likely that the increased level of glucose directly suppresses the cell-mediated immune responses. Further investigations are needed to make these points clear.

2. A study of gastrectomy cases in pulmonary tuberculosis patients: Takenori YAGI (Division of Thoracic Disease, National Chiba-Higashi Hospital)

Patients who have undergone gastric resection are considered at increased risk of developing pulmonary tuberculosis. I have investigated the role played by gastrectomy in giving rise to pulmonary tuberculosis.

Of 654 pulmonary tuberculosis patients admitted to National Chiba-Higashi Hospital from January 1999 to December 2001, 55 patients (31-84 years old, mean 63.5 ± 12.5 years, 48 males and 7 females) had the history of gastric resection. The incidence of gastrectomy among patients with pulmonary tuberculosis was 8.4 percent. The mean age of gastric resection was 50.2 ± 16.6 years, and the mean interval from gastrectomy to pulmonary tuberculosis was 13.6 ± 11.0 years. On admission to our hospital, 34 out of 55 cases were smear positive by sputum examination for acid-fast bacilli and 39 cases had cavitory lesions on chest X-ray. Gastrectomy was done due to carcinoma of the stomach in 31 cases, gastric and/or duodenal ulcer in 21 cases, adenomatous polyp in two cases, and accidental injury in one case. 52 patients improved, but three cases died due to pulmonary tuberculosis. No one had recurrence of carcinoma of the stomach.

Body weight, Body Mass Index, Prognostic Nutritional Index (PNI; $10 \times$ serum albumin concentration + $0.005 \times$ peripheral lymphocyte count) which was proposed by Onodera, serum albumin level and serum total cholesterol level were lower in the gastrectomy group than in the non-gastrectomy group.

I calculated the odds of tuberculosis among gastrectomy patients to be 3.8 times that of appropriate controls.

This study confirms that gastrectomy is one of the risk factor(s) of tuberculosis. However, whether gastrectomy in itself is a risk factor or whether it is secondarily associated with another risk factor such as underweight status and/or inadequate nutrition following surgery remains unclear.

3. Immunodeficiency and tuberculosis in dialysis patients : Hajime INAMOTO (Division of Dialysis, Keio University School of Medicine)

The patients who have renal insufficiency is fatal, but they can live much longer by dialysis. The number of lymphocytes of the patients whose serum creatinine was 10 mg/dl or more has decreased to about 50% of the people who have normal kidney. When the lymphocyte was cultured after it was stimulated with PHA, the DNA synthesis of the patients' lymphocyte was much lower than that of the modest people's.

In the dialysis food, the nutrient such as vitamins, minerals, etc. were lacked. The density of the serum albumin of the dialysis patient has decreased. Many of them were thin when their BMI was examined.

The size of the patients' erythema by the tuberculin test has become small. There were many patients receiving dialysis with erythema but no induration. It means that the delayed skin reaction specific to *Mycobacterium tuberculosis* has decreased among the dialysis patients.

The morbidity rate, the mortality rate and the prevalence of tuberculosis was much higher than the general population. The anamnesis of tuberculosis was also high. Most of those tuberculosis patients appear the disease from the period immediately before the beginning of dialysis to one year after that. That is also the period that patients' number of peripheral blood lymphocyte decreased and the tuberculin reaction positivity rate fell sharply. During the dialysis patients, pulmonary tuberculosis with cavities was minority and extrapulmonary tuberculosis and miliary tuberculosis were remarkably many. People with large reaction against the tuberculin test were better prognosis than those with smaller reaction. It was thought that anorexia, weakening, and a weight decrease were seen when the immunity decreased. At the end stage of renal failure, kidney shrink, vitamin D activation becomes difficult, and the low calcium blood syndrome appears. The calcification of tuberculoma is absorbed, soft tuberculoma becomes baring, the caseation abscess melts, and the endogenous infection occurs. The cell immunity has decreased, and tuberculosis attacks. It might be such circumstances that tuberculosis happen frequently at the dialysis introduction period.

There are a lot of cases that the caseation necrosis is a little, and the formation of tuberculoma is bad in the pathology opinion. Due to the decrease in the cell immunity, cavities are not formed easily. It is easy to stay in the leaching lesion so that anti-tuberculosis drugs are much effective, and the patients recover easily. However, if the treatment is delayed, it is fatally because hematogenous metastasis are easy to occur and become miliary tuberculosis.

4. AIDS and tuberculosis : Hideaki NAGAI (Department of Respiratory Diseases, National Tokyo Hospital)

With AIDS patients with tuberculosis, there are the following problems on the treatment.

(1) The adverse reactions by antituberculosis drugs tend to occur in AIDS patients. Eleven of 33 AIDS patients with tuberculosis had the adverse reactions (skin rash, fever, liver dysfunction) considered to be due to antituberculosis drugs. It is a very large burden for the HIV infected persons to take simultaneously antituberculosis drugs, medicines for opportunistic infections, and anti-HIV medicines. Since many medicines are taken, it is difficult to determine which drug is the cause once an adverse reaction occurs and all medicines should be often stopped.

(2) The combined use with rifampicin (RFP) is difficult for the protease inhibitors and nonnuclear acid reverse transcriptase inhibitors. RFP induces cytochrome P-450 in liver, accelerates the metabolism of some concomitant drug agents, and reduces blood concentration them remarkably. When starting the two above-mentioned medicines during tuberculosis treatment, RFP should be changed to rifabutin (RFB) which has less induction of P-450 than RFP. However, some procedures are required for acquisition of RFB and it is a little complicated in Japan. CDC mentioned the combined use with RFP and efavirenz (EFV) is possible. So, the treatment with EFV and RFP is recently chosen. However, the monitor of the blood concentration of EFV is required, and the dose of EFV should be increased if it is a low value.

(3) When a highly active antiretroviral therapy (HAART) is given to AIDS patients with tuberculosis, transient worsening of tuberculosis may develop after about two weeks. Cell immunity is recovered by HAART, and this reaction is supposed to be due to the increased response to tubercle bacillus and is called immune reconstitution syndrome.

By the above-mentioned points it is difficult to determine when HAART will be initiated. If it's possible, HAART will not be performed during tuberculosis treatment, and it will be started after the end of tuberculosis treatment. HAART should be started two months after the initiation of tuberculosis treatment in the cases with less cell immunity. However, the start time of HAART should be decided for each case, and it is thought that more cases are still required to know the suitable initiating time.

5. The actual situation and countermeasures of tuberculosis

occurrence in senior citizen (especially, tenants in welfare facilities for elderly people) : Kazutoshi MATSUMOTO (Health Promotion Division, Department of Health and Public Welfare, Aichi Prefecture Government)

To contribute to preventive measures of a mass outbreak of tuberculosis in welfare facilities for elderly people, the actual situation of tenants' health care and tuberculosis occurrence were investigated. And, senior citizen's easiness for tuberculosis infection and tuberculosis measures in the future were considered.

Investigation object by the mailing method were all the special elderly nursing homes, nursing homes, and low cost nursing homes in Aichi Prefecture except Nagoya City. The investigation time was at October 1, 2002. And, its result was compared with a similar investigation executed in 1999.

Investigation vote was collected from all the object facilities 180 (special elderly nursing homes 91, nursing homes 25, and low cost nursing homes 64) in total in number of facilities. As a whole they were 11,674 people, and ratio of 85 years old or more was 40.4%, and ratio of woman who occupied it to tenants was 77.5%.

The consultation rate of recent X-rays of chest inspection was low in the bedridden person of special elderly nursing homes with 86.5%. However, 25.0% has been improved compared with the investigation result in 1999.

There was a tuberculosis occurrence of 64 from 1997 to 2002 years in the entire welfare facilities for elderly people. If the expected value of the tuberculosis occurrence is calculated from the tuberculosis morbidity rate and the number of tenants by sex, age class of Aichi Prefecture in 2002, it becomes 12.2.

That of the investigation result in 1999 was 13.6. Both numbers of occurrence actual were less than that of the expected value.

As numbers of occurrence actual were less than that of the expected value, senior citizen's easiness for tuberculosis infection was not proven.

However, as for senior citizen's tuberculosis morbidity rate is strengthening and the ratio of the senior citizen who occupies it is increasing every year, strengthening for the senior citizen tuberculosis measures is hoped. It is necessary to cooperate usually intimately with facilities as measures of the administration through execution and the dissemination etc. of the sanitary education. Aichi Prefecture introduced the medical examination car, which puts the portable X-ray device taking a picture as a bedridden person measures in 2000 fiscal year, and "Tuberculosis measures manual in the senior citizen facilities" was made, and the training association to the senior citizen facilities staff etc. was held.

Key words : Tuberculosis, Diabetes mellitus, Gastrectomy, Dialysis, AIDS, Elderly people

¹Department of Respiratory Diseases, National Chiba-Higashi Hospital, ²Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

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)