

困難な条件下での結核治療—透析患者における結核治療

横山 俊伸 力丸 徹 合原 るみ 渡邊 尚
相澤 久道

要旨：当院における活動性結核を合併した透析患者について免疫学的また臨床的検討を行った。透析患者においては末梢血リンパ球数の減少やツベルクリン反応の anergy など細胞性免疫の低下が認められた。さらに少数例ではあるが血中の IFN- γ が透析によって除去されることが示された。透析患者は透析によって結核免疫に最も重要なサイトカインである IFN- γ が除去せしめられた、結核にとって非常に不利な免疫状態にあり、結核発症率が高い一因であることが示唆された。透析患者における抗結核薬の投与方法については様々な検討や報告がみられる。過去には透析患者においては結核の死亡率が一般より高いとする報告がある一方で、今回の検討では必ずしも予後は不良ではなかった。透析患者における結核治療の注意点としては末梢神経障害とピリドキシンの適切な投与量の認識が必要である。

キーワード：結核，血液透析，ツベルクリン反応，IFN- γ

はじめに

今日、医療の進歩に伴い透析患者の増加が認められ、透析患者における結核発病者の増加につながっていると考えられる。透析患者における結核患者に相対する機会も増加しており、今回、透析患者における結核治療の問題点について検討を行った。

透析患者に関しては、従来より結核の発症率が高いと報告されている¹⁾²⁾。しかし、この透析患者における結核発病の要因、細胞性免疫の低下の具体的内容については明らかにされていない部分も多い。今回、基礎的検討として、結核免疫にかかわる最も重要なサイトカインである interferon- γ (以下 IFN- γ) について透析患者における検討を行った。透析患者の結核治療においては非透析患者と比べて薬物動態や生体反応のみならず種々困難な条件があり、結核治療上の実際の問題についても検討した。

対象と方法

対象は当科で経験した活動性結核を合併した血液透析患者 17 例であり、診療録より retrospective に検討した。検討内容は、基礎的な項目として細胞性免疫に関してツベルクリン反応 (purified protein derivative: PPD, 以下、ツ反と略す)、末梢血リンパ球数、また透析の細胞性免疫に対する影響をみる意味で透析の前後での血中 IFN- γ 量について測定し検討した。臨床的検討としては、臨床経過、排菌期間 (喀痰検査で 8 週培養陰性となるまでの期間)、抗結核薬による有害事象 (副作用)、合併症などについて検討した。有害事象については今回の検討では軽度の liver transaminase の上昇など治療に特に影響をもたらさなかったものは取り上げず、抗結核薬の中止や変更などをもたらしたものを有害事象と定義して検討した。有意差の検定については Student-t test, または F-test によった。

結 果

当科で経験した活動性結核を合併した透析患者17例の内訳は、男性11例、女性6例で平均年齢66歳(40～80歳)であった。透析導入の原因疾患としては糖尿病7例、慢性糸球体腎炎3例、腎硬化症2例、その他すでに不明となっているものが5例であった。活動性結核の内訳としては粟粒結核が4例、結核性胸膜炎が2例、リンパ節結核が2例、腸結核1例と肺外結核が9例(53%)みられた。再発例については前医でisoniazid (INH), ethambutol (EB)の2剤治療でなおかつ服薬が十分でなかった1症例がGaffky 7号で再発、また2年間の治療中に再排菌したrifampicin (RFP)耐性の症例が1例であった。後者はRFPに替えてstreptomycin (SM)やsparfloxacin (SPFX), ethionamide (TH)で治療し軽快した。上述のほかはINH + RFP + EBもしくはINH + RFP + SMでの治療例が計10例、INH + RFP + EB + PZAが4例、薬剤耐性で治療変更したものが上述含め2例、副作用等によって治療変更したものが1例であった。死亡例は3例で、いずれも入院1カ月以内であり非常に不良な状態で搬入された症例であった。それら以外はいずれも軽快退院した。副作用としては抗結核薬によるか透析によるか判断困難な多発神経炎が1例、視神経炎が2例認められた。

考 察

透析患者においては従来から結核の発病率が高いことが報告されている¹⁾²⁾。合併する結核については肺外結核が多く、肺外結核を除くと肺結核については発病率としては有意差を認めないとする報告³⁾もあるが、概ね結核の発病率は5%前後とするものが多く、10万人あたり70～700人台、相対危険度としては9倍から26倍など透析患者では結核を発病しやすいと報告されている²⁾⁴⁾。透析患者が結核を発病しやすい理由として透析患者における細胞性免疫の低下が指摘されている。細胞性免疫に関して今回、ツ反、末梢血リンパ球数について検討した結果、ツ反については透析患者において陰性化することが多く⁵⁾⁶⁾、海外では透析患者全例がツ反陰性であったとする報告⁷⁾もみられる。今回の当科での検討でも活動性結核を有する透析患者で15人中に5人(粟粒結核の2例を含む)はツ反陰性であり、非透析患者で65歳未満の陰性率7%、同65歳以上の陰性率14%と比べても高率であった。末梢血リンパ球数についての検討でもFig.に示すように有意($p=0.02$)に低値を示した。また結核免疫における最も重要なサイトカインであるIFN- γ を少数例ではあるが透析の前後で血中濃度として測定・検討した結果は、透析後にIFN- γ 値の低下が認められ、透

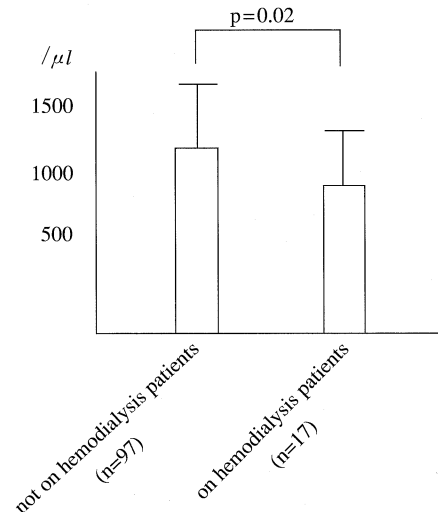


Fig. Comparison of number of lymphocytes in the peripheral blood on and not on hemodialysis patients

析によってIFN- γ が除去されていることが示された。透析患者は透析によってIFN- γ が除去せしめられた、結核にとって非常に不利な免疫状態にあることが示唆された。血液透析による除水の結果、hematocritの上昇にみられるように血漿中物質は濃縮され、透析前より単位あたり濃度としては高値をとるべきところIFN- γ 値が透析前よりも低値を示した点は、実際に透析で除去されているIFN- γ 量が透析前後の濃度差以上のものがあることを示唆している。透析患者において結核の発病率、相対危険度が著しく高いとされているが、同患者における細胞性免疫低下の具体的要因の一つが透析によるIFN- γ の除去と考えられ、今後も症例規模を拡大して検討を重ねていく必要があると考えられた。

当科で経験した透析患者の結核症例17例についての臨床面からの検討では、肺外結核が多くみられたが、従来の報告では透析患者ではリンパ節結核が多いとされていたものの、今回の検討では粟粒結核が特に多かったことは透析患者は粟粒結核に進展しやすいcompromised hostとして認識し特記すべき点であろう。特殊病態である透析患者に対する抗結核薬の投与方法については、昭和60年、日本結核病学会治療委員会から指針が示されている⁸⁾。INH, RFPについては透析患者に対しても通常の投与方法でよく、EBについては透析終了後に10 mg/kgの投与、SMについては0.5 gを週2回というものである。しかし、翌昭和61年の日本結核病学会総会シンポジウムにおいて薄田はINHについては神経障害の点から減量すべきであると、またSMについても週2回投与では眩暈の訴えが多く週1回にすると眩暈は生じなかったと

報告している⁹⁾。透析患者におけるINHの末梢神経障害については後に、pyridoxineを100mg¹⁰⁾、あるいは50～100mg/日と大量に投与することで予防できることが報告され、当初はこの必要性が明らかでなかったために先の神経障害の合併症の報告が多くみられたものと考えられる。またPZAの投与方法については多くの異なった報告が出されてきた^{11)～14)}。透析での除去をふまえ投与量を増量するか透析終了時に補充投与を行うとするもの¹¹⁾、透析終了時に通常量を投与とするもの¹²⁾¹³⁾、また1994年のACP (American College of Physicians; 米国内科医会)からのガイドラインでは透析前に投与するというもの、さらにはACPの1999年改訂ガイドライン¹⁴⁾では25～30mg/kgを週3回透析前に投与しさらに透析後に追加投与を行うなどそれぞれの指針ごとに違い・変化がみられる。ただACPのガイドラインで示された投与量は日本人にはやや過量とも思われ、本邦独自の検討も必要かと思われる。

当院における透析患者に対する結核治療についての内容は4例がINH + RFP + EB + PZAを、10例がINH + RFP + EBもしくはINH + RFP + SMの治療を遂行できた。治療成績としては排菌停止までの期間でみると1.4カ月と非透析患者群と比べ差はなかった。ただし透析患者は腎不全の原因疾患のほかにC型肝炎や高血圧、心不全など多くの合併症を有し、胸水貯留が結核性胸膜炎によるか、除水バランスによるかや、赤沈なども評価が簡単でないといった多くの問題がある。透析患者の結核治療上の実際の問題点として、他透析患者への感染防止のために透析は透析室ではなく結核病棟にて行うこととなり、1人の患者に透析医療者1人の人手をとることなど人的、物的問題があげられた。

透析患者における結核症例においては、ツ反陰性率が高いこと、末梢血リンパ球数の減少、さらに血液透析によるIFN- γ の除去など細胞性免疫の低下が認められた。透析症例においては抗結核薬の投与方法が特殊であり、また投与方法は指針の変遷にみられるように今後も変化する可能性がある。透析患者の結核においてはこれら基礎的また臨床的問題点があり、死亡率は高いとする報告がある一方で、今回の検討から、近年では必ずしも治療成績は不良ではないことも示された。

本論文の要旨は第77回日本結核病学会総会シンポジ

ウム「困難な条件下での結核治療」(2002年4月17日、東京)において発表した。

文 献

- 1) Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, et al.: National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *ASAIO J.* 1998; 44: 98-107.
- 2) Chia S, Karim M, Elwood RK, et al.: Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 989-991.
- 3) 佐々木結花, 山岸文雄, 森 亨: 血液透析患者における結核発病の現状. *結核.* 2002; 77: 51-59.
- 4) 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.
- 5) Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, et al.: Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 848-852.
- 6) Smirnoff M, Patt C, Seckler B, et al.: Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis. *Chest.* 1998; 113: 25-27.
- 7) al-Homrany M: Successful therapy of tuberculosis in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1997; 17: 32-35.
- 8) 日本結核病学会治療委員会: 肝・腎障時における抗結核剤の使用についての見解. *結核.* 1986; 61: 53-54.
- 9) 薄田芳丸: 腎障害ならびに人工透析. *結核.* 1987; 62: 664-667.
- 10) Siskind MS, Thienemann D, Kirilin L: Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients: report of three cases and a review of the literature. *Nephron.* 1993; 64: 303-306.
- 11) Woo J, Leung A, Chan K, et al.: Pyrazinamide and rifampicin regimens for patients on maintenance dialysis. *Int J Artif Organs.* 1988; 11: 181-185.
- 12) Stamatakis G, Montes C, Trouvin JH, et al.: Pyrazinamide and pyrazinoic acid pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1988; 30: 230-234.
- 13) Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, et al.: The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1580-1584.
- 14) American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al.: Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults, Fourth ed, Philadelphia, 1999.

Original Article

TUBERCULOSIS IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

Toshinobu YOKOYAMA, Toru RIKIMARU, Rumi GOHARA, Hisashi WATANABE,
and Hisamichi AIZAWA

Abstract We studied patients who were diagnosed as active tuberculosis while undergoing hemodialysis at Kurume University Hospital. The observation included immunologic and clinical features. Cellular immunity was depressed in our patients undergoing hemodialysis, as evident from the decreased numbers of lymphocytes and anergy to tuberculin skin tests with purified protein derivative (PPD). Further, in a few patients, hemodialysis was shown to eliminate IFN- γ from the blood. Various antituberculous chemotherapy regimens have been studied in hemodialysis patients. Although the incidence and mortality of tuberculosis have been reported to be higher in hemodialysis patients than in the general population, the clinical outcome of our cases was favorable in this study. One important notice is to recognize

promptly peripheral neuropathy while treating tuberculosis associated with hemodialysis, and this could be prevented by the adequate use of pyridoxine.

Key words: Tuberculosis, Hemodialysis, Tuberculin reaction, IFN- γ

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

Correspondence to: Toshinobu Yokoyama, First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume-shi, Fukuoka 830-0011 Japan. (E-mail: yokoyama-t@nyc.odn.ne.jp)