

## 第81回総会特別講演

## 免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策

山岸 文雄

**要旨：**糖尿病，エイズ，胃切除，悪性腫瘍，抗 TNF- $\alpha$  製剤投与例からの結核発病について，その臨床像および対策について検討を行った。最近の糖尿病合併頻度は増加が著明であった。糖尿病合併例の肺結核は進行例が多いが有症状期間が短く，糖尿病合併例では結核の進展が早いと考えられた。日本人のエイズ合併結核症例は中年に多く，増加傾向であった。播種型結核を含む肺外結核が多く，HAART療法の汎用化と共に予後は改善されていた。胃切除の原因疾患は胃癌が最も多かったが，予後は良好であった。胃切除症例ではやせて栄養状態不良の症例が多かった。悪性腫瘍を合併した肺結核症例は予後不良であり，特に肺癌，悪性リンパ腫の予後は不良であった。抗 TNF- $\alpha$  製剤であるインフリキシマブ投与例からの結核発病，特に播種型結核を含む肺外結核が多かった。インフリキシマブ投与前のツ反は減弱していた。化学予防例からの結核発病はなく，化学予防率の増加に伴い結核発病例は減少していた。免疫抑制宿主では結核発病の早期発見のため，定期的および有症状時の検査が必要であり，結核発病防止のため，結核既感染例では年齢制限を加えない積極的な化学予防が必要であると考えられた。

**キーワード：**肺結核，免疫抑制宿主，糖尿病，抗 TNF- $\alpha$  製剤，化学予防

## 1. はじめに

最近の結核発病の特徴は，高齢者結核の増加とともに，特別な問題をもったハイリスク集団に集中する傾向が認められる。ハイリスク集団としては，最近，結核患者，特に喀痰塗抹陽性患者に接触した者や結核治療歴のある者，胸部エックス線写真で治癒所見のある者などの結核既感染者，ホームレスや日雇い労働者などの社会的弱者，身体的弱者である免疫抑制宿主などがある。今回，免疫抑制宿主として，最近の肺結核の合併症として最も多い糖尿病，免疫抑制宿主の最たるものであるエイズ，必ずしも免疫抑制宿主といえないが結核発病のハイリスク集団として注目されている胃切除，予後の悪い悪性腫瘍，そして関節リウマチに対する抗 TNF- $\alpha$  製剤投与例からの結核発病について取り上げ，その臨床像と対策について検討を行った。

## 2. 糖尿病

糖尿病患者では，感染症の合併頻度が高いこと，また一度，感染が起こると重症化しやすいことはよく知られている。糖尿病における易感染性は，栄養障害，脱水，神経障害，細小血管障害などの非特異的防御能の低下と，細胞性免疫および液性免疫の低下による機序が考えられる。しかし，なぜ糖尿病患者で結核の発病が高率になるのか，その詳細な機序に関してはほとんど明らかにされていない。結核感染防御には INF- $\gamma$  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。すなわち，活性化 Th1 細胞は INF- $\gamma$  などのサイトカインを産生し，マクロファージを活性化する。またマクロファージから産生される IL-12 は，INF- $\gamma$  産生促進や Th1 細胞の誘導や増殖などの活性を有するといわれている<sup>1)</sup>。一方，糖尿病を合併した肺結核患者では，治療前の INF- $\gamma$  や IL-12 などの産生能が，有意に低下していると報告されており<sup>2)</sup>，結核感染防御に重要な役割をはた

すマクロファージおよびT細胞機能が低下することが、糖尿病患者で結核が発病しやすいことと、何らかの関係があるかもしれない。

#### (1) 糖尿病合併頻度

以前に、当院にて入院治療を行った肺結核症例の糖尿病合併頻度を調べ報告したが<sup>3)</sup>、その後の1999年から2005年までの7年間における糖尿病合併頻度を追加調査した。7年間の平均では18.6%と、それまでの、12年間の平均14.1%から、4.5%も増加していた。特に、2004年では23.9%、2005年では28.2%と著しく高く、この2年間の平均では、26.0%の合併頻度であった (Fig. 1)。なぜ、糖尿病の合併頻度が急激に増加したかは不明であるが、最近の結核罹患率が順調に低下していることより、結核発病がますますハイリスク集団へ集中しているといえるのかもしれない。

この増加の著しい2004年、2005年の2年間について、年齢別の糖尿病合併頻度を調べた (Table 1)。男性の糖尿病合併頻度は、437名中125名、28.6%であったが、50歳代、60歳代、70歳代では30%以上であり、特に50

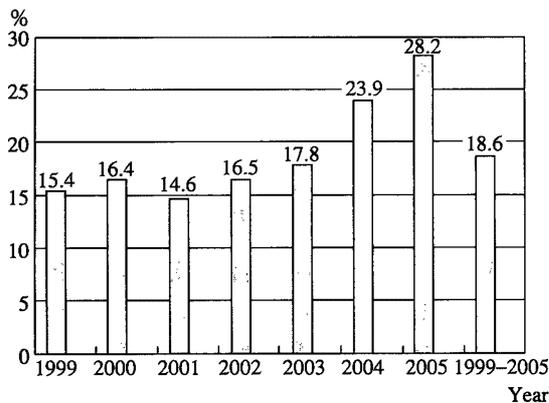


Fig. 1 Frequency of complication of diabetes mellitus by year among patients with pulmonary tuberculosis

歳代では、肺結核の患者数も100名と最も多く、41名、41%が糖尿病を合併していた。高齢者結核が注目されている中で、当院の最近の結核患者は50歳代が最も多いという、都市型結核の様相を示していた。同様に女性の糖尿病合併頻度は、143名中26名、18.2%であった。男性と同様に、50歳代、60歳代、70歳代で30%以上の合併が認められた。

#### (2) 糖尿病の結核発病に対する相対危険度

韓国での1990年の報告では、糖尿病患者ではコントロール群に比較して、結核発病の相対危険度は全結核で3.47倍、菌陽性に限れば5.15倍であるとされている<sup>4)</sup>。わが国での報告例はなかったが、内山<sup>5)</sup>がはじめて相対危険度の報告を行った。それによると、JR東日本中央保健管理所に1997年に受診したJR東日本の男性社員(60歳定年)は31,917名で、そのうち糖尿病患者は839名であり、糖尿病を2.6%が罹患していた。その年における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名であり、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倍と高いものであり、糖尿病は結核発病のハイリスク集団であることが示され、肺結核発病における糖尿病の存在は重要であると考えられた。

#### (3) 糖尿病患者の管理状況<sup>6)</sup>

肺結核発病のハイリスクグループである糖尿病患者が、定期的に胸部エックス線検査を受けていたかどうかを検討した。また糖尿病患者の過去の胸部エックス線写真で陳旧性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を行った。対象は当院にて入院加療を行った肺結核患者のうち、糖尿病合併例78名で、男性58名、女性20名であった。肺結核の発見動機は、有症状受診例が63名と多く、検診発見例は8名、糖尿病の定期観察で発見された症例は1名と少なかった。糖尿病の発見が先行した

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	1	0		4	0	
20-	33	1	3.0	23	0	
30-	43	10	23.3	20	0	
40-	54	14	25.9	10	2	20.0
50-	100	41	41.0	12	4	33.3
60-	86	28	32.6	15	5	33.3
70-	70	22	31.4	27	9	33.3
80-	50	9	18.0	32	6	18.8
Total	437	125	28.6	143	26	18.2

初回治療の肺結核症例57名中、定期的に胸部エックス線検査を受けていたのは15名(26%)と少なかった。この15名を含め、過去に胸部エックス線検査を受け、フィルムの入手が可能であった21名の胸部エックス線写真では、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。陳旧性病変を認めた8名は、糖尿病の診断から肺結核の発病まで平均15年であり、化学予防による発病防止の可能性も考えられた。

#### (4) 糖尿病合併例の病状

糖尿病合併肺結核症例は重症例が多いといわれており、感染源として糖尿病患者対策は重要である。そこで糖尿病合併肺結核症例は、合併しない肺結核症例に比較して本当に重症かどうか、また有症状期間の調査から結核の進展速度について、さらに同居している家族に結核を感染させやすいかどうかについて検討を行った。1997年から99年までの3年間に、千葉市保健所に登録された肺結核患者のうち、喀痰検査で塗抹陽性あるいは塗抹陰性・培養陽性の糖尿病合併例47名を対象として糖尿病群とした。同時期に患者登録された肺結核患者のうち、喀痰検査で塗抹陽性あるいは塗抹陰性・培養陽性の糖尿病非合併例で、性・年齢を一致させ、年齢ごとに糖尿病群の2倍の94名を抽出し、非糖尿病群とした。そして、胸部エックス線分類、排菌量、有症状期間、29歳以下の同居者数および化学予防対象者数について、千葉市保健所のビジュアルカードのコピーから検討した。なお2群間の有意差は、Studentのt-testおよびカイ二乗検定にて行い、危険率5%未満を有意とした。

糖尿病群の、患者登録時の胸部エックス線写真の分類

では、I型3名、II型39名の計42名、89.4%が有空洞例であり、拡がり1は6名、12.8%と、軽症例は少ないのに対し、非糖尿病群では、有空洞例は94名中57名、60.6%と少なく、拡がり1は30名、31.9%と、軽症例が多く認められた(Table 2)。また、糖尿病群の平均ガフキー号数は $4.1 \pm 2.6$ であり、非糖尿病群の $2.9 \pm 2.9$ に比較して有意差が認められた( $p < 0.01$ )。以上より糖尿病を合併した肺結核症例では有空洞例が多く、病変の拡がりも大きく、排菌量も多いことから進行例が多いと考えられた。

有症状期間は、糖尿病群では、なしを含め3カ月未満で発見された者は、30例、63.8%と多いのに対し、非糖尿病群では、なしは16例、17%と比較的多かったが、なしを含め3カ月未満の者は31例、33%と少数であった。逆に、3カ月から6カ月の有症状期間は、糖尿病群では11例、23.4%であり、非糖尿病群の54例、57.4%に比較して、糖尿病群のほうが、長期間にわたる有症状期間の後、発見された者が少なかった(Table 3)。そして、平均の有症状期間では、糖尿病群では $2.7 \pm 2.8$ カ月と、非糖尿病群の $3.3 \pm 2.31$ カ月に比較して短かった( $p < 0.05$ )。以上、糖尿病群では有症状期間が短いにもかかわらず、前述のごとく軽症例が少なく進行例が多いことから、糖尿病を合併した肺結核の進展は非合併群よりも早く、病状が重症化しやすいと考えられた。

29歳以下の同居家族からの化学予防対象者は、糖尿病群では23名中5名、21.7%に対し、非糖尿病群では71名中6名、8.5%と、有意差は認められないが、糖尿病群で多い傾向であった(Table 4)。以上から、糖尿病

Table 2 Chest X-ray findings

Extension	Diabetics				Non-diabetics			
	Type				Type			
	I	II	III	Total	I	II	III	Total
1	—	5	1	6	—	9	21	30
2	0	28	4	32	0	38	13	51
3	3	6	0	9	3	7	3	13
Total	3	39	5	47	3	54	37	94

(Gakkai's classification)

Table 3 Duration of symptoms

	Diabetics	Non-diabetics
0	3 (6.4%)	16 (17.0%)
<3 months	27 (57.4)	15 (16.0)
<6 months	11 (23.4)	54 (57.4)
<12 months	5 (10.6)	9 (9.6)
≥12 months	1 (2.1)	0
Total	47	94

Table 4 Subjects of chemoprophylaxis

	Diabetics	Non-diabetics
A	5	6
B	23	71
A/B	21.7%	8.5%

A: The number of subjects of chemoprophylaxis  
B: The number of persons living with 29 or younger

を合併した肺結核患者では、合併しない患者に比較して、周囲に結核を感染させている可能性が大であると考えられた。したがって、糖尿病を合併した肺結核患者は、結核の感染源としては重要であり、徹底した接触者健診が必要である。

#### (5) 糖尿病合併例の治療成績

1997年から98年まで当院で入院治療を行った初回治療菌陽性の肺結核患者のうち、糖尿病を合併した76例を糖尿病群とし、また糖尿病を合併しない250例を非糖尿病群として、比較検討した。性別では、男性64例、女性12例であった。糖尿病群、非糖尿病群の背景では、糖尿病群では非糖尿病群に比較して、男女比が約2倍、男性のほうが多く、また糖尿病患者では50歳代が目立った。喀痰塗抹陽性率に差はないものの、糖尿病群で多い傾向であり、有空洞例は糖尿病群で、多く認められた。また飲酒率、常用労働者率とも糖尿病群で高率であった。抗結核薬投与による菌陰性化率では、非糖尿病群では、1カ月後、2カ月後、3カ月後の菌陰性化率が、それぞれ79%、96%、100%であるのに対し、糖尿病群では、41%、70%、93%と、菌陰性化が遅れていた。これは糖尿病を合併している肺結核症例では結核の進展が早く病状の重い者が多いので、その結果、菌陰性化が遅れている可能性が考えられた。治療終了時の成績では、糖尿病群と非糖尿病群とで治療成功率に差は認められず、両群とも80%前後であったが、治療中に再度排菌してしまう失敗例や治療中断する症例が、糖尿病群でやや多く認められた。

### 3. エイズ<sup>7)</sup>

エイズ拠点病院および国立療養所で1992年から2002年までの11年間に経験されたエイズ合併結核症例のアンケート調査によると、性別では、男性148例、女性18例、不明2例、国籍別では、日本人116例、外国人51例、不明1例であった。年齢分布では、日本人は40歳代が最も多く、次いで50歳代と中年に多く認められたが、外国人では30歳代、次いで20歳代と、若年者が中心であった。エイズ合併結核の推移では、日本人では、1992年から96年までの5年間で20名であったものが、97年からの3年間で37名、2000年からの3年間で58名、不明1名と、増加傾向であった。HIV診断と結核診断時期では、日本人では同時に診断された症例が半数以上と最も多かったが、HIV診断が先行した症例も3分の1以上認められた。一方、外国人ではほとんどがHIVと結核が同時に診断された症例であった。

結核の病型は、167例中肺結核は96例、57%であり、不明10例を除き有空洞例は34例、40%、空洞を認めない症例は52例、60%と有空洞例は少数であった。一方、

播種型結核は50例、30%と多く、また肺外結核は21例、13%であり、両者合わせると71例、43%となり、以前から指摘されているように播種型結核を含む肺外結核が多く認められた。

結核診断時のCD4値は、記載があった143例中、50未満の者は70例、49%、100未満を加えると99例、69.2%と高率であり、結核診断時には細胞性免疫が、かなり低下していることが判明した。結核の治療では、不明を除く159例中137例、86.2%が標準治療で開始されていた。ピラジナミド(PZA)を含む4剤で開始された症例は102例、64.2%、PZAを含まない3剤で開始された症例は35例、22.0%であった。

日本人の年代別の予後では、死亡例は1992年から96年までが55.0%、97年から99年までが32.4%、2000年から2002年までが5.2%と、強力な抗レトロウイルス療法の汎用化と共に、予後が改善されていた。

### 4. 胃切除<sup>8)</sup>

結核発病のハイリスク集団である胃切除について、臨床的に検討した。1999年から3年間に当院で入院治療した初回治療・菌陽性の肺結核患者のうち、胃切除症例は55例で、男性48例、女性7例であった。胃切除時の年齢は平均50歳、結核発病の年齢は平均64歳であった。胃切除の原因疾患は、胃癌31例、次いで胃・十二指腸潰瘍21例であった。予後は良好であり、治癒52例、結核死は3例で、癌死はいなかった。

55例中、身長・体重などが不明な6例を除く49例を胃切除群とし、この症例に、性・年齢・喀痰ガフキー号数を一致させ、胃切除群の3倍にあたる147症例を非胃切除群として、栄養状態を比較した。身長は差がなかったが、体重、Body mass index、アルブミン、総コレステロール、栄養学的予後指数ともすべて胃切除群で低く、痩せて栄養状態が不良な傾向にあった。

次に、胃切除は本当に結核発病のハイリスク集団であるかどうかについて検討した。JR中央保健管理所で、結核でない30歳から59歳までの男性のJR東日本職員22,780名について胃切除の有無を調べ、当院の症例と比較した。当院の30歳から59歳までの男性の菌陽性肺結核患者258例中、胃切除の既往のある症例は19例であるのに対し、JR東日本職員22,780名中、胃切除の既往のある職員は471名で、胃切除の既往のある症例の結核発病のオッズ比は3.8であった。なお、30歳代では4.5、40歳代では6.6、50歳代では2.6であり、この年代の男性の胃切除は、結核発病のリスク因子であると考えられた。

### 5. 悪性腫瘍<sup>9)</sup>

2001年1月から2005年10月までに当院にて入院加療

した肺結核患者のうち、悪性腫瘍を合併した51例について検討をした。なお悪性腫瘍の診断ないし治療後1年以上経過して、結核を発病した症例は除外した。男性38例、女性13例、平均年齢は68歳で、悪性腫瘍は肺癌14例、胃癌10例、肝細胞癌6例、大腸癌6例、悪性リンパ腫5例、その他10例であった。転帰は治癒17例、悪性腫瘍による死亡15例、結核死4例、他病死5例と、51例中24例、47%が死亡しており、予後はきわめて不良であった。肺癌は14例中5例、36%が悪性腫瘍死であり、悪性リンパ腫は5例中3例、60%が悪性腫瘍死であった。悪性腫瘍死は、その悪性腫瘍そのものの悪性度を表しているものと考えられた。一方、消化器癌である胃癌・肝細胞癌・大腸癌では、10例中1例、6例中1例、6例中1例と悪性腫瘍死は少なかった。

## 6. 抗TNF- $\alpha$ 製剤

最近、TNF- $\alpha$ の作用を阻害する生物学的製剤の開発が進み、クローン病や関節リウマチの治療に盛んに使用されている。一方、TNF- $\alpha$ 阻害剤は宿主の免疫能を減弱させるため、種々の感染症、特に結核を増加させることが知られている。結核感染防御機構におけるTNF- $\alpha$ の役割は大きく分けて2つあり、1つは結核菌に対する活性化マクロファージによる抵抗機能であり、マクロファージ自身による殺菌作用と、Tリンパ球の活性化、およびTh1型の免疫応答である。これらによって、宿主体内で増殖する結核菌に対する殺菌作用が発揮される。もう1つは、マクロファージを中心とした肉芽腫の形成反応で、結核菌を細胞内に取り込んだマクロファージを中心として、肉芽腫を形成し、結核菌を封じ込めることにより、結核の発病に抵抗する機構である。したがって、TNF- $\alpha$ の作用を抑えるTNF- $\alpha$ 阻害剤を投与することは、結核感染防御の面からは、好ましいことではない。

### (1) 欧米での現状と対策

アメリカを中心として、主にクローン病と関節リウマチの患者を対象として、キメラ型抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体であるインフリキシマブ投与例からの結核の多発が問題となった。1998年～2001年の間に、約14万7000人にインフリキシマブが投与され、70名の結核患者が発生しており、発生率は10万対47.6であった<sup>10)</sup>。結核を発病した70名中、肺結核22名、肺外結核48名と、肺外結核が著しく多く、肺外結核は、播種型17名、リンパ節結核11名、腹膜炎4名、胸膜炎2名などであった。インフリキシマブ投与後の結核発病時期は57例中30例、53%が、インフリキシマブ初回投与後12週間以内の早い時期に結核を発病しており、新たな結核感染による発病とは考えにくく、内因性再燃と考えられた。インフリキシマブ投与例からの結核の多発に対し、アメリ

カリウマチ学会では、ツベルクリン反応をベースにした結核への注意喚起プログラムを作成した<sup>11)</sup>。インフリキシマブ投与予定者に対しまずツ反を行い、陰性であればインフリキシマブを投与する。ツ反が陽性であれば胸部エックス線検査を行い、活動性肺結核が発見されれば、結核の治療を行い、結核の治療が終了してからインフリキシマブを投与する。また胸部エックス線写真で異常が認められなければ、化学予防を行いながらインフリキシマブを投与する。この注意喚起プログラムにそって行われるようになった結果、インフリキシマブ投与後の結核発病症例は、減少傾向に向かった。

### (2) わが国でのTNF- $\alpha$ 阻害剤投与の現状

TNF- $\alpha$ 阻害剤として最初に承認されたのは、キメラ型抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体であるインフリキシマブであり、25%がマウス蛋白由来し、メトトレキサートとの併用が義務づけられている。2002年1月にクローン病の治療薬として認可され、2003年7月には、対象が関節リウマチにも拡大された。2番目に承認されたエタネルセプトは $\alpha$ 、 $\beta$ のレセプター阻害剤であり、半減期が短く週2回の皮下注射が必要である。2005年3月から関節リウマチに認可されている。現在治験中のアダリムマブは完全人型の抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体で、アレルギー反応が起こりにくく、メトトレキサートとの併用は不要であり、隔週で皮下注射を行う。

### (3) わが国におけるインフリキシマブ投与例からの結核

インフリキシマブ投与時における副作用、特に感染症の問題のため、関節リウマチに対する治療では、専門医による5000例の全例報告が義務づけられている。すでに5000例の登録は終了しているが、そのうち解析の終了した4000例について、2006年2月末までの集計に基づき報告する。4000例のうち男性は831例、女性は3169例であり、男女比は1:3.8、年齢は50歳代が最も多く、次いで60歳代、40歳代の順であった。厚生労働省から初回投与後6カ月間の副作用発生について調査を行うように指示されており、その期間内の結核発病は13例であったが、それ以後に発病した症例も加え検討した。

計19例の結核患者が発病しており(10万対475)、男性4例、女性15例と、インフリキシマブが投与された男女比1:3.8と等しかった。なお19例は全例、結核菌が検出された症例であり、菌陰性の症例は含まれず、実際の結核発病症例は、これより多いと思われた。発病時の年齢は43歳～76歳、平均66歳であった。結核の種類は、肺結核10例、播種型結核4例、肺外結核のみ5例であり、播種型結核を含む肺外結核と肺結核はほぼ同数であり、肺外結核が目立った。化学予防例からの結核発病は1例もなかった。

インフリキシマブ初回投与から結核発病までの期間は50日から432日、平均162日であった (Fig. 2)。1年を超える症例が2例あり、メトトレキセートは併用が義務付けられ、またステロイド剤を投与している症例もあり、結核を発病した症例がすべてインフリキシマブによるとは断定できないが、1年を経過した症例であっても結核を発病することがあり、注意深い観察が必要であると考えられた。

結核発病者のツ反の発赤径では、ツ反未施行者4例を除く15例中、陰性者は3分の1の5例であった。30 mm以上の者は1人もなく、また硬結の記載のあった者は1例で、発赤径は10 mm、硬結径は2 mmであり、ツベルクリン反応の減弱が目立った (Fig. 3)。原疾患である関節リウマチによる細胞性免疫の低下、メトトレキセートやステロイド剤投与による影響、加齢の影響などがあいまって、ツ反が減弱しているものと考えられる。

#### (4) 化学予防

2000年にATSとCDCから発表された、「選択的ツベ

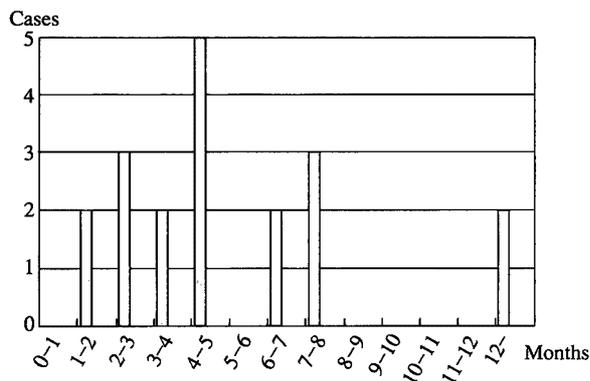


Fig. 2 Time from the initiation of anti-TNF- $\alpha$  therapy to the diagnosis of tuberculosis

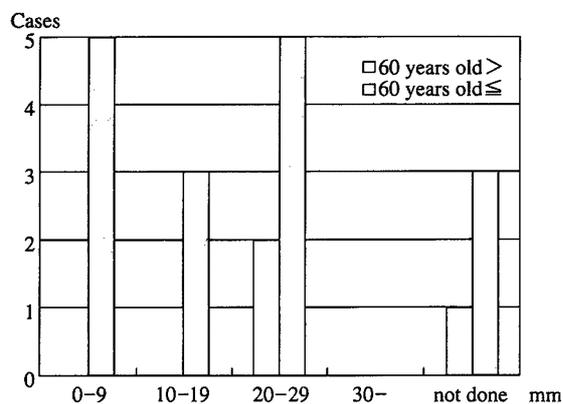


Fig. 3 Diameter of redness caused by tuberculin test for tuberculosis patients

ルクリン反応検査と潜在結核感染症の治療」に関する公式見解<sup>12)</sup>で、臓器移植やその他の免疫抑制状態、たとえばプレドニゾン15 mgを1か月以上使用している者は結核発病のリスクが最も高い者であり、ツ反の硬結5 mm以上で、化学予防を行うこととしている。インフリキシマブ投与例はこのリスクの最も高い者に相当するが、わが国の高齢者は結核既感染率が高いことより、さらにゆるやかな基準が必要である。ちなみに、先ほどのツ反が行われた15例は、全例この基準を満たさず、化学予防の対象者とはならない。

わが国でもインフリキシマブ投与例からの結核発病の多発が注目されたことから、日本結核病学会予防委員会は、日本リウマチ学会と共同声明<sup>13)</sup>を発表した。その中で、副腎皮質ステロイド剤、TNF- $\alpha$ 阻害剤などの免疫抑制作用のある薬剤を使用している者については、ツ反陽性の者、あるいは胸部エックス線上、結核感染の証拠となる所見のある者、その他結核感染を受けた可能性が大きい者、例えば年齢が60歳以上の者などで、医師が必要と判断した者については、化学予防の適応となる者とし、イソニアジドの単独治療を6または9か月間行うこととしている。Fig. 4は、インフリキシマブ投与例からの結核発病者の推移と、化学予防率である。登録番号1番から1000番までの化学予防率は13.5%で、結核発病者は9人であった。その後は14.5%、19.5%、21.8%と化学予防率は増加し、結核発病者は7人、1人、2人と、2001番以降、減少している。化学予防を高率に施行するようになったため結核発病者が減少したのか、結核の多発が問題視され、インフリキシマブ投与前に、念入りに呼吸器科の専門医に検査をしてもらうようになったためかは不明である。なお、4001番から5000番までについて、結核発病者の集計はできていないが、化学予防率は25.5%まで増加している。

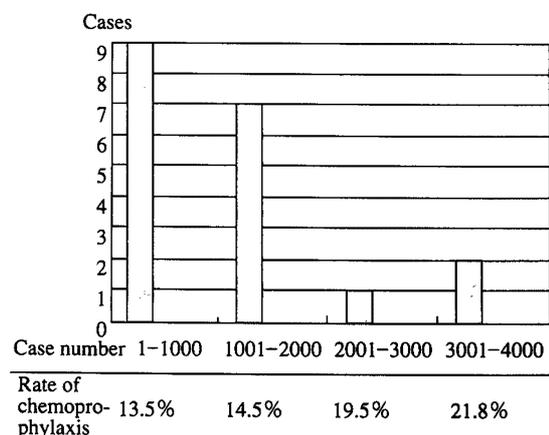


Fig. 4 Number of tuberculosis patients by the rate of chemoprophylaxis

予防委員会から「新たな結核対策—2003年—」<sup>14)</sup>が出ているが、この中で「既感染であることに加えて、何らかの結核発病リスク要因を持っているものを規定できれば、そうした人々に化学予防を行うことは、罹患率抑制のうえでも、さらに次世代への感染伝播の予防の上でも効果的であろう。これに鑑み、化学予防適応の年齢制限は廃止すべきである」と、発病リスク要因をもった中高年齢者に対する化学予防の必要性が述べられている。

## 7. おわりに

免疫抑制宿主のいくつかについて、当院での検討を中心に、またインフリキシマブについては製薬会社のデータに基づいて解説したが、結核対策として、以下のように考える。

免疫抑制宿主は結核発病のハイリスク集団であり、糖尿病患者のように、結核の進展が早い可能性もあるので、結核発病の早期発見のため、定期的な胸部エックス線検査は必要である。また咳、痰、発熱などの有症状時には、積極的な検査が必要である。インフリキシマブの投与に際して、アメリカのリウマチ学会からの「ツベルクリン反応をベースにした結核への注意喚起プログラム」が導入された後、結核発病症例が減少傾向に向かったと報告され、わが国でも、化学予防率の増加に伴い、結核発病症例が減少していることより、予防委員会の勧告のごとく、免疫抑制宿主における結核既感染例では、年齢制限を加えない積極的な化学予防が必要であると考えられた。

## 謝 辞

今回、講演の機会をお与えいただいた本学会会長渡辺彰先生、座長の労をおとりいただいた森亨先生に、厚くお礼申し上げます。また講演に際し、ちば県民保健予防財団の鈴木公典先生、JR東日本中央管理所の内山寛子先生、千葉市保健所の池上宏先生、当院の佐々木結花先生および八木毅典先生のデータを使用させていただきました。併せてお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 川上和義：糖尿病の結核易感染性と免疫学的要因。結核。2003；78：200。
- 2) 小林和夫：結核とサイトカイン。「結核」，光山正雄編，医薬ジャーナル社，大阪，2001，161-169。
- 3) 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。
- 4) Kim SJ, Hong WJ, Lew WJ, et al.: Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. Tubercle and Lung Disease. 1995；76：529-533。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 佐々木結花：本邦におけるエイズ合併結核の現状。複十字。2006；308：24-25。
- 8) 八木毅典，山岸文雄，佐々木結花，他：胃切除後に結核を発病した症例の臨床的検討。結核。2004；79：355-359。
- 9) 八木毅典，山岸文雄，佐々木結花，他：悪性腫瘍を合併した活動性肺結核症例の検討。結核。2006；81：306。
- 10) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. N Eng J Med. 2001；345：1098-1104。
- 11) Thomas FS, Gregory FK, David FH, et al.: The impact of a tuberculosis awareness education program on Tb testing by physicians in a RA population. Arthritis Rheumatism. 2002；46(9)：246。
- 12) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000；161：s221-s247。
- 13) 日本結核病学会予防委員会，有限責任中間法人日本リウマチ学会：さらに積極的な化学予防の実施について。結核。2004；79：747-748。
- 14) 日本結核病学会予防委員会：新たな結核対策—2003年。結核。2003；78：369-371。

## THE CLINICAL FEATURES FOR TUBERCULOSIS IN COMPROMISED HOSTS

Fumio YAMAGISHI

**Abstract** We investigated the clinical features and measures for tuberculosis with diabetes mellitus, AIDS, gastrectomy, malignant tumor, or receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ .

In these days, tuberculosis patients with diabetes mellitus are increasing. Their tuberculosis is often found in advanced cases and the periods of symptomatology are short. In short, in tuberculosis with diabetes mellitus, the progress of tuberculosis is fast. Japanese patients of tuberculosis with AIDS are frequent in mid-life and increasing. Extra-pulmonary tuberculosis including disseminated tuberculosis is frequent with patients of AIDS. The prognosis of them is improved with the spread of HAART treatment. The most frequent occasion for gastrectomy is gastric cancer and the prognosis is good. Many of them are thin and malnutrition. The prognosis of tuberculosis with malignant tumor is bad, especially with lung cancer and malignant lymphoma. People receiving infliximab, an antitumor necrosis factor- $\alpha$ , are frequent to have onset of tuberculosis. Particularly, extra-pulmonary tuberculosis, including disseminated tuberculosis are often. Tuberculin reaction before receiving infliximab are weak. No one, receiving chemoprophylaxis, has onset of tuberculosis. When the rate of

chemoprophylaxis increases, the number of tuberculosis patients decreases.

Immunocompromised hosts need to be examined periodical or extraordinary when they had symptoms of tuberculosis to discover the onset of tuberculosis. To prevent the onset of tuberculosis, patients who previously infected tuberculosis should receive active chemoprophylaxis regardless of their age.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis, Compromised host, Diabetes mellitus, Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ , Chemoprophylaxis

Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital

Correspondence to: Fumio Yamagishi, Department of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Chiba-East National Hospital, 673 Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712 Japan.

(E-mail: yamagisf@chibae.hosp.go.jp)