
当院における透析患者に発症した結核症の検討

山本勇人、畠山真吾、岡本亜希子、今井 篤、斎藤久夫、舟生富寿、今西賢悟^{*}、
岡本哲平^{*}、鈴木裕一郎^{*}、杉山尚樹^{*}、工藤茂将^{*}、立和田得志^{*}、岩渕郁哉^{*}、
米山高弘^{*}、橋本安弘^{*}、古家琢也^{*}、神村典孝^{*}、大山 力^{*}

鷹揚郷弘前病院泌尿器科

弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座^{*}

Tuberculosis in dialysis patients

Hayato Yamamoto, Shingo Hatakeyama, Akiko Okamoto, Atushi Imai, Hisao Saito,
Tomihisa Hunyu, Kengo Imanishi^{*}, Teppei Okamoto^{*}, Yuichiro Suzuki^{*}, Naoki
Sugiyama^{*}, Shigemasa Kudo^{*}, Tokushi Tachiwada^{*}, Ikuya Iwabuchi^{*}, Takahiro
Yoneyama^{*}, Yasuhiro Hashimoto^{*}, Takuya Koie^{*}, Norikata Kamimura^{*},
Chikara Ohyama^{*}

Department of Urology, Oyokyo Kidney Research Institute,

Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine^{*}

<緒言>

当院は青森県弘前市を中心に現在透析患者数 545 人、入院病床 109 床を有する透析病院である。今回維持透析患者に発症した結核症について、その患者背景、診断、治療法、治療経過を中心に検討した。

<対象と方法>

当院において 2002 年 1 月から 2009 年 8 月までの間に維持透析患者に発症した結核症 15 例を retrospective に背景因子、治療法、予後につき検討した。肺結核群と肺外結核群の解析方法はノンパラメトリック検定 (Mann-Whitney's U test) にて行い、 $p<0.05$ を有意水準とした。

<結果>

1) 患者背景

対象 15 症例の患者背景を表 1 に示す。性別は男性 9 例、女性 6 例、計 15 例。年齢は 72 ± 9.3 歳 (58 - 88 歳)。透析導入原疾患は糖尿病性腎症が 7 例、慢性糸球体腎炎が 5 例、腎硬化症が 3 例であった。病巣部位は肺結核が 7 例、肺外結核が 8 例 (リンパ節炎 5 例、Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) 腹膜炎 1 例、多臓器結核 1 例、Bacille de Calmette et Guérin (BCG) 膀胱注入後膀胱結核 1 例) で主にリンパ節炎が多かった。初発症

状は7例に発熱を認め、肺結核では痰や咳を呈し、肺外結核ではリンパ節腫脹や腹痛など感染部位に関連した随伴症状を呈していた。

肺結核群と肺外結核群の比較を表2に示す。年齢、透析期間、診断期間には有意差を認めなかったが、診断までにはどちらも約3カ月有していた。また糖尿病患者は肺外結核群で6/7例(86%)と有意に多かった。

表1. 対象患者

症例	年齢	性別	原疾患	透析	導入～発症 期間(M)	結核 既往	症状	病巣	ガフキー	PCR	QFT
1	62	F	CGN	HD	222	なし	痰	肺	0	1	未
2	88	M	HT	HD	15	なし	熱	肺	1	1	未
3	76	M	HT	HD	83	なし	血痰	肺	2	-	未
4	80	F	HT	HD	99	なし	熱 胸水	肺	6	1	未
5	68	M	DM	HD	26	なし	咳	肺	0	1	未
6	81	F	CGN	HD	43	なし	咳 発熱	肺	0	-	未
7	65	M	CGN	HD	3	なし	熱	肺	9	1	陽性
8	83	F	CGN	HD	26	なし	LN腫脹	鎖骨下LN	0	1	未
9	84	F	DM	HD	4	なし	熱	鼠径LN	2	1	未
10	58	M	DM	HD	70	なし	LN腫脹	腋下LN	不明	1	未
11	67	M	DM	PD	24	なし	発熱腹痛	腹水, 肺	胃液で2	1	未
12	71	M	CGN	HD	7	なし	膿尿	膀胱	2	1	未
13	69	F	DM	PD	100	あり	排泄混濁	腹水	3	1	未
14	58	M	DM	HD	70	なし	なし	縦隔LN	-	-	陽性
15	76	M	DM	HD	110	あり	熱	縦隔LN	-	-	陰性

CGN:chronic glomerulonephritis

HD:hemodialysis

HT:hypertension

DM:diabetes

LN:lymph node

表2. 肺結核群と肺外結核群の比較

	肺結核群 (n=7)	肺外結核群 (n=8)	p-value
年齢	74.3±8.83	70.8±9.32	0.63
透析期間(月)	71.9±142	52.2±39.5	0.955
診断期間(日)	100±130	70.8±93.2	0.751
糖尿病	1	6	0.04
結核再発例	0	2	

2) 診断

診断根拠を表3に示す。塗抹標本で即診断が可能であったのは15例中8例(53%)のみであった。その他の症例では、培養やpolymerase chain reaction (PCR)にて確定診断できたものが5例。残りの2例(症例14, 15)は結核菌の同定ができず、発熱や炎症所見、Computed Tomography (CT)などの画像所見から結核を疑い、最終的には抗結核薬の治療に対する反応をみて診断した。特に症例14では、明らかな症状がなくCTの縦隔リンパ節腫大の所見に加え、平成18年より保険適応が認められたQuantiFERON-TB (QFT)が補助診断に有効であった。

3) 治療および転帰

次に治療内容及び転機について表4に示す。肺結核の3例でisoniazid (INH)・rifampicin (RFP)・streptomycin (SM)・pyrazinamide (PZA)の4剤併用療法、3例でINH・RFP・SMの3剤併用を施行した。肺外結核では4例でINH・RFP・ethambutol (EB)の3剤併用療法、2例でINH・RFP・SM・PZAの4剤併用療法を施行した。残る2例もほぼ同様の治療法を施行した。薬剤の副作用はSMにおける聴覚障害、PZAにおける悪心とRFPにおける薬疹を各々

1 例ずつ認め、薬剤変更や減量を余儀なくされた。転帰は肺結核 7 例中 6 例が死亡、1 例は現在治療中である。肺外結核では 8 例中 5 例寛解、2 例死亡、1 例は現在治療中である。肺結核群と肺外結核群における疾患特異生存率を図 1 に示す。肺結核群が肺外結核群に比して有意に生存期間が短かった。

表 3. 診断までの経過

症例	診断までの経過					
1	MRSA肺炎後	→	喀痰培養(+)	→	PCR(+)	
2	胸水穿刺	→	塗沫(-)	→	培養(+)	→ 喀痰G1号
3	喀痰塗沫G2号					
4	胸水穿刺	→	塗沫(-)	→	喀痰G6号	
5	喀痰塗沫(-)	→	培養(+)			
6	生前喀痰培養	→	死後陽性と判明			
7	肺膿瘍	→	喀痰G9号			
8	膿PCR(+)					
9	膿塗沫G2号	→	胃液(-)			
10	リンパ節排膿	→	排膿塗沫(+)			
11	難治性腹膜炎	→	排液G2号	→	胃液G2号	→ 粟粒結核
12	BCG膀胱注後	→	半年後尿G2号			
13	難治性腹膜炎	→	排液G3号	→	胃液(-)	
14	CT縦隔LN腫脹	→	QT(+)			
15	発熱	→	CTで縦隔LN腫脹	→	既往歴あり	→ 結核薬有効

表 4. 治療および経過

症例	INH(mg)	RFP(mg)	EB(mg)	PZA(g)	SM(mg)	side effect	転帰	転帰までの期間
1	100/2D	450	-	1.2/2D	500/2D		治療中	
2	200	300	-	-	1000		死亡	28日
3	100	450	-	-	500/W	SMで聴覚障害	死亡	1249日
4	300	450	-	-	500/2D		死亡	29日
5	100	450	-	1.2/2D	500/W		死亡	21日
6	-	-	-	-	-		死亡	34日
7	100	450	-	1.2/2D	500/W		死亡	120日
8	100/2D	450	250/2D	-	-		寛解	289日
9	100	450	250	-	-		寛解	280日
10	100	450	-	1.2/3D	500/W		寛解	180日
11	100	450	-	1.2/3D	500/W		死亡	70日
12	100/2D	450	-	0.9/3D	-	PZAで悪心	寛解	170日
13	200	450	-	-	500/W		死亡	17日
14	200	450	500/2D	-	-		治療中	
15	150	450	500/2D	-	-	REPで薬疹	寛解	274日

Survival of Lung or LN: Survival proportions

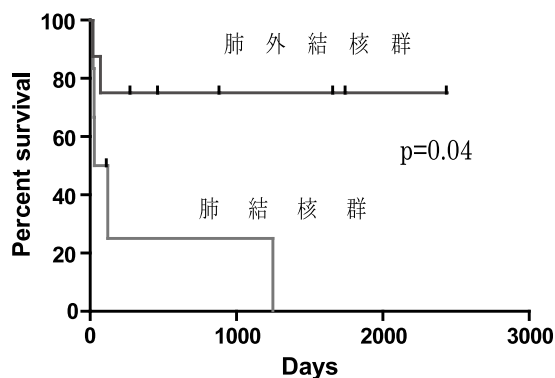


図 1. 疾患特異生存率

<考察>

透析患者は免疫力が低下しており、結核感染症が多く、中でも肺外結核の比率が高い^{1) 2)}と報告されている。

1997 から 1999 年の大阪府の調査でも、透析患者の結核罹患率は一般住民の 6.2 倍で、感染部位についても肺結核が約 60% を占めるにすぎず、残りは胸膜、リンパ節や腎尿路等の肺外結核であった³⁾とされる。

今回の検討でも結核患者 15 例中、肺外結核は 8 例 (53%) と多かった。肺外結核群は肺結核群に比べ糖尿病患者が有意に多く ($p<0.05$)、また結核再発例も認められた。このことは透析患者における結核、特に肺外結核は患者の易感染性、免疫力の低下が大きな要因となっていると考えられる。しかしながら結核を発症した糖尿病患者には肺外結核が多く、後述するが肺結核群に比して肺外結核群の生存率が良好であることから、糖尿病の有無による死亡リスク、生存期間の変化は今回の検討では確認されなかった。

結核発症時期については、強い尿毒症状態と細胞性免疫能の低下により透析導入時期の発症が最も多い⁴⁾とされてきたが、当院の検討では透析導入一年以内に発症した症例は 3 例のみで全体の平均では約 5 年で発症していた。これは近年早期の透析導入や栄養状態の改善などにより透析導入時期の免疫能が改善してきたことが一つの要因になっていると考えられる。また糖尿病を合併した透析患者ではインスリン代謝異常による持続的な免疫能低下があり、非糖尿病透析患者より糖尿病合併透析患者ではより早期に結核が発症する⁵⁾との報告があるが、当院の検討では表には示していないが両群間で有意差は認められなかった。

症状出現から診断までの期間は肺結核群、肺外結核群とも平均 3 カ月を要した。診断が遅れた症例に関しては、肺結核特有の咳嗽・喀痰などの呼吸器症状が乏しい症例があり注意を要する。診断法についても塗末標本にて診断可能であった症例は 15 例中 9 例にとどまり、培養や PCR の結果を待って診断した症例、CT などで画像診断した症例もあり、診断は容易ではない。透析患者など宿主の免疫能の低下が結核の病態を修飾し、診断の遅延をもたらす要因となっている⁶⁾との報告もある。最近では BCG 接種の影響なしに結核を診断する QuantiFERON®TB-2G (QFT) が導入され、本邦での非透析患者で活動性結核における検討にて感度および特異度が 89.0% と 98.1% と有用であり⁷⁾、また透析患者の結核補助診断にも有用である⁸⁾との報告もある。当院においても症例 14 のように、CT にて縦隔リンパ節腫大を指摘されていたが診断に至らず、QFT 陽性の結果より縦隔リンパ節結核炎と診断し結核治療を開始した症例を経験した。現在治療によりリンパ節は縮小している。QFT は有効な補助診断法と考えられるが、既感染と現在の感染の区別ができないことや高齢者、免疫低下患者で偽陰性を示すことがある⁹⁾などの欠点もあり透析患者における診断の際には十分な検討が必要と考えられる。

結核の治療は多剤併用療法が基本であり、初回治療患者の標準療法としては、INH・RFP・PZA の 3 剤に SM または EB を加えた 4 剤併用療法が原則とされている。しかし薬物毒性の出現しやすい透析患者における適切な投薬方法や期間の厳密な検討は十分されていない²⁾。当院で

は治療前死亡例を除いて、全例に INH・RFP を投与していたが、PZA 投与例は 6 例のみであった。また INH・EB・SM は投与方法も様々であり今後の治療方法の包括的な検討やガイドライン作成が期待される。

結核を発病した透析患者の予後については、血液透析患者における死亡率は菌陽性肺結核で 30%、肺外結核で 5.6% と予後不良である²⁾ と報告されている。当院の検討では肺結核群で死亡率 86%、肺外結核群で 25% と非常に予後不良であった。これは患者の高齢化、診断が困難で治療が遅れた症例が多数存在したことなどが原因として考えられた。

<結語>

透析患者に発症した結核症 15 例について検討した。透析患者の結核は肺外結核の割合が多かった。診断に苦慮する症例が多く、特に肺結核は著しく予後不良であった。感染症が疑われる際には、結核症を念頭に積極的に診断、治療を行う必要があると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Chia S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM: Risk of tuberculosis in dialysis patients:a population-based study. Int J Tuberc Lung Dis 12: 989-91, 1998.
- 2) 佐々木結花, 山岸文雄, 森 亨: 血液透析患者における結核発症の現状, 結核 77: 51-59, 2002
- 3) 今田聰雄, 高光義博, 長谷川廣文, 稲本 元, 関田憲一, 佐藤千史, 林 純, 大園栄一: 透析患者の感染予防. 透析会誌 34: 1063-1069, 2001
- 4) Chou KJ, Fang HC, Bai KJ, Hwang SJ, Yang WC, Chung HM: Tuberculosis in maintenance dialysis patients. Nephron 88: 138-43, 2001.
- 5) 小松弘幸, 山田和弘, 福留理恵, 佐藤祐二, 原誠一郎, 藤元昭一, 江藤胤尚: 維持血液透析患者に発症した結核症の検討. 透析会誌: 145-150, 2004
- 6) 仲本 敦, 斎藤 厚: 結核予防法と結核診療. 日内会誌: 841-847, 2001
- 7) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, Tsuyuguchi I: Specific detection of tuberculosis infection:an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 170: 59-64, 2004.
- 8) 井上 剛, 中村太一, 片桐大輔, 星野太郎, 多田真奈美, 柴田真希, 日ノ下文彦: 透析患者の結核補助診断における QuantiFERON®TB-2G の有用性について, 透析会誌 41: 65-70, 2008
- 9) 森 亨: QFT の Q&A と使用指針の解説, 2008