

透析患者における結核の特異性

青池郁夫 甲田 豊 鈴木正司 薄田芳丸

はじめに

わが国において、昭和 29 年以来減少を続けてきた結核症罹患率は 43 年ぶりに前年を上回り、人口 10 万対 33.9 人（前年比 0.2 増）となった。また、38 年間減少してきた新規発生結核患者数も平成 9 年に前年を上回り増加傾向に転じる事態となり、厚生省は平成 11 年 7 月 26 日「結核緊急事態」を宣言した¹⁾。国際的にみれば日本の結核罹患率は高く、1996 年の WHO 統計による結核罹患率（人口 10 万対率）は、米国 7.9、英国 10.7、日本 34.4 と高率である。また、国内においては、結核の地域間格差が拡大傾向にあり、大阪府（市を含む）の罹患率は 68.5、長野県が最も低く罹患率 16.9 と両地域の罹患率は 4 倍であり、この状況が約 20 年間継続し、拡大傾向にあるという¹⁾。透析患者における結核症は、これらの社会的要因の影響を受けているものと推測される。新潟市の平成 10 年罹患率は 28.9 と全国平均より低い値となっている²⁾。今回、当院における 30 年以上の透析治療経験を基に透析患者における結核症の至近の状況を検討した。

1 結核の診断

表 1 には結核の診断方法を列挙した。喀痰塗抹・培養検査の重要性は現在でも変わりはない。近年用いられている PCR 法も有用な診断方法であるが、死菌でも陽性となるため、結核治療の経過判定には適さず、各検査法の適応と限界を把握して検査を行うことが重要である。

表 1 結核の診断法

喀痰直接検査	結核菌塗抹：蛍光法 Ziehl-Neelsen 法 核酸診断（DNA 増幅 PCR 法、LCR 法 / RNA 増幅 MTD 法）
培養検査	抗酸菌培養検査（小川法） 液体培地（MGIT™ 法） * 培養した菌の DNA 診断： AccuProbe™ 結核菌同定法 DDH™ 法（非定型抗酸菌）
感受性（耐性） 同一株由来の判定 画像検査：内視鏡 検査	検査培地による耐性検査 制限酵素断片長多型性（RFLP）分析 CT（HRCT）MRI X線検査 気管支鏡：採痰 ブラッシング TBLB BAL
病理検査 免疫学的診断	組織学的検索 ELISA 法：デタミナー TBGL 法 マイ コドット法
生化学検査	ADA 測定

2 透析患者の結核症

透析患者の結核罹患率についての主な報告を表 2 に示した^{3~10)}。これらの罹患率は、一般罹患率の数十倍の値である。現時点までの当院平均罹患率（全期間）は 3.6%（87/2,409）であった。透析患者の結核症発症は、透析導入期に多いことが指摘されている。結核発症時期を年代別に検討した結果、昭和 59 年までは 50% の症例が導入 6 カ月以内に発症していた。しかし、昭和 60～平成 6 年では 32%、平成 7 年以降（平成 10 年末まで）は、導入 600 日以内の発症はみられなくなっている。さらに、透析歴 10 年以上の症例における結核発症は、昭和 59 年までは 2.6% と低率であったが、平成 7 年以降は 55.6% と長期透析例での発症が急増している。透析患者の結核症では肺外

表2 透析患者の結核発症—主な報告³⁻¹⁰⁾

	透析患者数	結核発症数	発症率 (%)
Pradhan (1974)	136	5	3.7
薄田 (1978)	516	19	3.7
稲本 (1979)	7,274	151	2.1
Sasaki (1979)	367	12	3.3
Andrew (1980)	174	10	5.9
平澤 (1985)	1,203	54	4.48
原田 (1989)	848	44	5.2
甲田 (1993)	1,833	74	4.04

結核の割合が高いことが知られている。当院においても結核症の約70%が肺外結核であった。平成8年1月1日より肺結核、肺外結核の定義が変更になっており、過去の統計資料と比較する場合注意を要する。従来の分類では、透析患者の結核症例に多くみられた結核性胸膜炎・膿胸・肺門リンパ節腫脹・粟粒結核症は統計上肺結核に含まれていたが、新分類では肺外結核に含まれるため、透析患者の肺外結核の割合は上昇することが予測される。透析治療が粟粒結核発生に関与していることが青柳により報告されている¹¹⁾。当院においては粟粒結核が肺外結核のなかで占める割合は平均20%で推移していたが、近年、その発症例はみられていない。結核発症時の年齢は、昭和41~49年49.6歳、昭和50~59年54.0歳、昭和60~平成6年54.5歳、平成7年以降62.0歳と高齢化が認められた。

3 ツベルクリン反応

透析患者において、一般診断用精製ツベルクリン(PPD)を0.05 μ g相当量/0.1mlを接種し、48時間後に発赤長径の計測を行った。判定基準は、結核予防法施行規則の一部改正により平成7年4月1日から用いられているツベルクリン反応の判読基準に従った

表3 ツベルクリン反応の判定基準

方法	一般診断用精製ツベルクリン(PPD)を皮内注射 接種量:0.05 μ g相当量/0.1ml 判定:48時間後	
判定基準		
発赤の長径9mm以下	: 陰性	
発赤の長径10mm以上	: 陽性:弱陽性	
硬結を伴うもの	: 陽性:中等度陽性	
硬結,二重発赤,水疱,壊死を伴うもの	: 陽性:強陽性	

結核予防法施行規則の一部改正によるH7年4月1日からのツベルクリン反応の判読基準

(表3). 276例中、陽性は141例(51.1%),陰性は135例(48.9%)であった。当院の職員検診におけるツベルクリン反応陽性率は87.6%あり、透析患者での陽性率は一般の6割弱であった。透析歴別にみたツベルクリン反応陽性率では、透析導入1年以内の症例で陽性率は62.5%であったが、透析歴20年以上の症例では40%と陽性率の減少が認められた。

4 透析患者の易感染性とその改善

透析患者は細胞免疫能が低下した状態にあることが知られている。保存期腎不全末期での尿毒症症状の出現、全身状態・栄養状態不良となっている時期に、生体不適合性の部材を用い、浄化度の低い透析液による透析を行い、発熱を繰り返す状況下では、生体の免疫力は疲弊した状態に至り、容易に感染を合併することが考えられる。近年の透析治療環境を考えると、透析膜の生体適合性の向上、透析液の浄化など、透析技術の進歩により透析治療による有害な生体反応は大幅に改善されており、透析治療後の発熱などはほとんどみられない。さらに、保存期腎不全時期よりEPO製剤が使用され、腎性貧血は著しく改善しており、ひいては栄養状態の改善、免疫能の改善などがもたらされているものと考えられる。このような透析治療法自体の進歩と腎不全病態の改善が透析導入期の結核合併例を激減させた要因であると思われる。

5 透析患者の結核治療

1996年に「結核医療の基準」が一部改訂となり、PZA(pyrazinamide)が初回標準療法に加えられた¹²⁾。その他の一次抗結核薬であるINH(isoniazid),RFP(refampicin),EB(ethambutol),および二次抗結核薬SM/KM(streptomycin/kanamycin)の透析症例における使用方法を表4に示した¹³⁻¹⁵⁾。近年、一般菌の感染症治療において汎用されているニュー

表4 透析患者での抗結核薬使用法

抗菌薬	腎機能正常者	透析患者
INH	200~500 mg/日	200~300 mg/2~3日
RFP	450 mg/日	450 mg/日
EB	0.75~1.0 g/日	0.5 g/2~3日
PZA	1.5~2.0 g/日	40 mg \times 3/週 60 mg \times 2/週
SM/KM	0.5~1.0 g/日	0.5 g/5~7日

キノロン系薬剤において OFLX, LVFX, CPMX, SPFX などには抗結核菌作用が認められており¹⁶⁾, 今後の検討が待たれる.

6 結 語

- ① 透析患者における結核罹患率は、一般の数十倍と高い値を示し、低下傾向はみられない.
- ② 透析導入期の結核発症は激減し、長期透析例での発症が増加し、結核発症年齢は高齢化がみられる. 今後、透析患者の高齢化、長期透析例の増加する状況下では、これらの症例に対する注意が必要である.
- ③ 透析患者の結核症の約 70% が肺外結核であった. 粟粒結核は肺外結核の約 20% を占めていたが、近年、その発症は減少している.
- ④ 透析患者のツベルクリン反応陽性者は約 50% にとどまり、透析歴の長期化とともに陽性率は低下する傾向にある.

文 献

- 1) (財)結核予防会結核研究所 <http://www.jata.or.jp/>
- 2) 近藤有好: 今なぜ結核か? 新潟県医師会報, No. 595, 1999.
- 3) Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD, et al: Tuberculosis in dialyzed patients. JAMA, 229; 798, 1974.

- 4) Usuda Y and Sekine O: Chemotherapy of tuberculosis in patients on dialysis. Current Chemotherapy; American Society for Microbiology, p 242, 1978.
- 5) 稲本元: 尿毒症における免疫不全と結核症. 透析会誌, 12; 21, 1979.
- 6) Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, et al: Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. Nephron, 24; 141, 1979.
- 7) Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. Am J Med, 68; 59, 1980.
- 8) 平澤由平, 薄田芳丸: 長期透析患者の合併症と対策—感染症と薬剤. 透析, 17; 69, 1985.
- 9) 原田孝司 坂田英雄, 安森亮吉 他: 人工透析患者からの結核発症. Kekkaku, 64; 641, 1989.
- 10) 甲田豊, 平澤由平: 長期透析と免疫—結核症と悪性腫瘍からの考察—. 透析会誌, 26; 606, 1993.
- 11) 青柳昭雄: 最近の粟粒結核症 発病要因に関する臨床的検討. Kekkaku, 48; 375, 1973.
- 12) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課長通知「結核医療の基準」の一部改正について. 健医感発第 6 号, H8. 1. 22.
- 13) Ellard GA: Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. Nephron, 64; 169, 1993.
- 14) 薄田芳丸, 上村旭, 大森伯 他: 透析患者における結核の化学療法. 透析会誌, 12; 421, 1979.
- 15) 薄田芳丸: 基礎疾患を有する患者への抗結核薬の投与 1. 腎障害並び人工透析. Kekkaku, 62; 664, 1987.
- 16) 河原伸: 結核の化学療法 開発中の化学療法薬. 日本臨牀, 56; 102, 1998.