

## サルコイドーシスと結核の合併についての疫学的検討

赤川志のぶ, 倉島篤行, 町田和子, 四元秀毅

### 【要旨】

サルコイドーシス(サ症)と結核との関連をみるために, 15の国立療養所に依頼し, '89年から'98年の10年間に入院した菌陽性結核, サ症, 両者合併例およびその臨床像についてアンケート調査を行った。各々の総数は11,171例, 224例, 6例であった。合併例は女4例, 男2例, 年齢は56~75歳, サ症先行は4例で, うち2例はステロイドが投与されていた。サ症病期は Ⅰ期3例, Ⅱ期2例, Ⅲ期1例で, 結核は肺結核3例, リンパ節結核2例, 粟粒結核1例であった。サ症有病率が人口10万対5.1なのに比べ, サ症合併は菌陽性結核10万対53.7と有意に高い頻度で認められ, サ症と結核との間になんらかの関連性が示唆された。

[日サ会誌 2002;22:65-68]

**キーワード:** サルコイドーシス, 結核, 疫学的検討

---

## An Epidemiological Study on the Relationship between Tuberculosis and Sarcoidosis

Shinobu Akagawa, Atsuyuki Kurashima, Kazuko Machida, Hideki Yotsumoto

### 【ABSTRACT】

To explore the relationship between sarcoidosis and tuberculosis, we studied patients from 15 national hospitals about the number of inpatients suffering from bacilli-positive tuberculosis, sarcoidosis, and both, and about the clinical features of the patients with both diseases during 10 years period (1989 ~ 1998). There were 11,171 bacilli-positive tuberculosis patients, 224 sarcoidosis patients, and six patients with both diseases. The six patients (4 female and 2 males) aged from 56 to 75. Sarcoidosis preceded in four patients two of whom had already been treated with steroids. As to the stage of sarcoidosis, there were 3 patients in Stage I, one in Stage II, and 2 in Stage III. As to the type of tuberculosis, there were 3 patients in pulmonary tuberculosis, 2 in lymphnodal tuberculosis, and one in miliary tuberculosis.

The incidence of sarcoidosis in bacilli-positive tuberculosis patients was significantly high (53.7 per 100,000 versus 5.1 per 100,000 in the general population) in this survey. These findings support the view that there is some relationship between tuberculosis and sarcoidosis.

[JJSOG 2002;22:65-68]

**keywords ;** Sarcoidosis, Tuberculosis, Epidemiological study

---

国立療養所東京病院呼吸器科

Department of Pneumology, National Tokyo Hospital

著者連絡先: 赤川志のぶ

国立療養所東京病院呼吸器科

〒204-8585 清瀬市竹丘3-1-1

TEL: 0424-91-2111

FAX: 0424-94-2168

## はじめに

サルコイドーシス(以下サ症)の病因は未だ不明である。本邦では最近 *Propionibacterium acnes* が注目されているが、本細菌が実際にサ症の病因に関与しているのか否かは明らかになっていない。一方、サ症とよく似た類上皮細胞性肉芽腫を形成する抗酸菌感染症との関連については古くから検討がなされてきた。現在、抗酸菌そのものは否定されているが、最近では菌の遺伝子産物に対する接続的肉芽腫性反応ではないかとする見解もある<sup>1)</sup>。この点を考慮すると、サ症と抗酸菌症との関連についての大規模な疫学調査が必要と思われるが、本邦においては未だなされたことがない。

## 目的

サ症と抗酸菌症との関連についての本邦における疫学調査の一端として、今回結核患者を多くかかえる全国の国立療養所にアンケートを依頼し、サ症と結核をはじめとする抗酸菌症との関連について調査を行った。

## 対象と方法

本研究の主旨に賛同した15の国立療養所にアンケートを依頼し、1989年から1998年までの10年間に於ける菌陽性結核症例数、サ症症例数、両者を合併する症例数を調査した。合併症例については、さらに臨床的検討を行った。また、結核以外の抗酸菌症についても同様の調査を行った。

15施設は以下の如くである(順不同)。国立療養所大牟田病院、国立療養所神奈川病院、国立療養所近畿中央病院、国立療養所山陽荘病院、国立療養所青嵐荘病院、国立療養所中部病院、国立療養所天竜荘病院、国立療養所刀根山病院、国立療養所西札幌病院、国立療養所西新潟中央病院、国立療養所広島病院、国立療養所南岡山病院、国立療養所南九州病院、国立療養所南福岡病院、国立療養所東京病院。

## 結果

10年間に於ける15施設の菌陽性結核症例総数は11,171例(1施設:最少184例~最多2,564例)、サ症症例総数は224例(1施設:最少0例~最多61例)であった。

このうちサ症・結核合併症例総数は6例であった。母集団は異なるが、サ症・非定型抗酸菌症例合併総数は3例で、他にサ症・未定形の抗酸菌症例合併が1例みとめられた。

サ症・結核合併症例をさらに臨床的に検討した。施設別では東京病院(結核2,564例、サ症61例中)5例、近畿中央病院(結核2,177例、サ症53例中)1例であった。性別では、女4例、男2例で、年齢は56~72(平均64.5)歳であった

(Table 1)。結核先行は2例で、先行期間は1年と8年であった。サ症先行は4例で、先行期間は0.5~3年、うち2例はステロイド投与中であった。サ症病期では 期3例、 期2例、 期1例であった(Table 2)。結核は肺結核3例、リンパ節結核2例、粟粒結核(結核性髄膜炎・脳結核併発)1例であった。結核に対しては全例3~5剤の強力な化学療法が行われ、5例は治癒している。しかし、サ症先行で眼病変に対し prednisolone 5mg/dayを1年間投与された1例は、粟粒結核を発症し脳髄膜病変も併発して短期(3週間)のうちに死亡している(Table 3)。

サ症・非定型抗酸菌症例合併の3例については、*M.avium* 2例、*M.scrofulaceum* 1例であった。非定型抗酸菌症のために臨床像が不明瞭な点が多いが、参考までに臨床像を Table 4にまとめた。

Table 1. Patients with both sarcoidosis and tuberculosis (1)

Patient No.	Hospital	Sex	Age
1	Tokyo	Female	60y
2	Tokyo	Male	64y
3	Tokyo	Female	67y
4	Tokyo	Male	68y
5	Tokyo	Female	72y
6	Kinki-Chyuo	Female	56y

Table 2. Patients with both sarcoidosis and tuberculosis (2)

Patient No.	Preceding disease	Preceding period	CXR stage of sarcoidosis	Steroid therapy
1	Sar	2y	II	-
2	TB	1y	I	-
3	Sar	2y	I	**
4	Sar	0.5y	II	***
5	Sar	3y	I	-
6	TB	8y	III	-

\*: prednisolone 5mg/day during one year for eye lesion

\*\* : prednisolone initially 60mg/day followed by 50mg/day during 6 months for progressing pulmonary lesion

Table 3. Patients with both sarcoidosis and tuberculosis (3)

Patient No.	Classification for TB (Japanese Society for Tuberculosis)	Chemotherapy for TB	Outcome of TB
1	cervical LN	HRES	cured
2	b II 2	HREZS	cured
3	b III 3*	HRE	died**
4	b III 2	HREZ	cured
5	r III 1	HREZ	cured
6	hilar, mediastinal, subclavicular LN	HRS	cured

\*: miliary tuberculosis with meningo-cervical involvement

\*\* : death after three weeks from beginning of chemotherapy

Table 4. Patients with both sarcoidosis and nontuberculous mycobacteriosis

Patient No.	Hospital	Sex	Age	Preceding disease	CXR stage of sarcoidosis
1	Kinki-Chyuo	Male	43y	<i>M. scrofulaceum</i>	III
2	Tenryu	Female	51y	<i>M. avium</i>	II
3	Tokyo	Female	71y	<i>M. avium</i>	II

## 考察

サ症の病因は未だ不明であるが、遺伝的に感受性のある宿主が特定の環境因子に暴露されて引き起こされる可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。環境因子としては、本邦では *Propionibacterium acnes* が以前から注目されていたが、最近では江石らが定量系 PCR 法を用いて本菌や *Propionibacterium granulosum* の組織内ゲノム数を解析し、国内外から広く収集したサ症生検リンパ節のほとんど全てにおいてこれら細菌が高濃度に存在することをしめし、サ症が常在性細菌である *Propionibacteria* による intrinsic allergic disease である可能性を示唆している<sup>3)</sup>。一方欧米では、サ症と同様に類上皮細胞性肉芽腫を形成する抗酸菌感染症とサ症との関連について古くから検討がなされてきた。感染そのものは否定的となってきたが、最近では高感度 PCR 法を用いてサ症患者から得られた様々な検体について結核菌や非定型抗酸菌の DNA の検出が試みられている。しかし、結果は報告者によって大きく分かれているのが現状である<sup>4)~6)</sup>。他方、1996年 Almenoffらはサ症患者血液から高率に L-form 抗酸菌を分離したと報告<sup>7)</sup>し、再び感染症としての論議を呼んだ。このように抗酸菌は最も有力な環境因子として注目され続けているが、感染というよりも菌の遺伝子産物に対する持続的肉芽腫性反応としてサ症が発症するのではないかと推測している者もいる<sup>1)</sup>。

疫学的手法でサ症と抗酸菌症との関連を検討した報告は乏しく、本邦では未だ行われたことがない。今回の調査でサ症・結核合併例は菌陽性結核11,171例中6例にみられ、単純計算では菌陽性結核10万に対し53.7にみられたことになる。これは、1988年の本邦のサ症有病率が人口10万対5.1<sup>8)</sup>であるのに比べ、統計学的に有意に高い頻度であった ( $p < 0.05$ , <sup>2</sup>検定・Yates補正)。一方、サ症先行例中2例はステロイド(1例はprednisolone 5mg/dayを1年間、もう1例はprednisolone 60mg/dayで開始し、50mg/dayに減量して6か月間)治療中に結核を発症しており、サ症自体よりもステロイドによる易感染性の影響が大きいと判断される。この2例を差し引いた4例を真の合併例とすると、菌陽性結

核10万対サ症合併例は35.8であり、やはり有意に高頻度であった ( $p < 0.05$ )。なお、菌陽性結核罹患率<sup>9)</sup>を人口10万対16として算出した15施設母集団からのサ症発生期待値は488.8であるが、実際のサ症患者総数は224例と少ない。したがって今回の15施設が呼吸器診療施設であることによるバイアスはないと判断した。

今回、サ症・結核合併の6例のうち5例が東京病院の症例であった。東京病院における菌陽性結核総数は2,564例なので、単純計算では同院における菌陽性結核10万対サ症合併例は195とさらに高い頻度となる。合併例が東京病院に多く認められた原因として、東京病院では調査の主催者という立場上症例の見落としが少なく、10年の長期間を対象としたアンケート調査のため他院では見落としがあったのではないかと想像される。そうであれば、15施設全体での真のサ症合併率はさらに高い可能性がある。

一方、本邦におけるサ症からみた結核の合併を文献的にみると、1973年山本らはサ症100例中12例(12%)に結核の既往をみたとし、結核既往からサ症発症まで8~30年(平均16.5年)と長期を要していたと報告した<sup>10)</sup>。1974年岩井は自検例サ症150例中3例(2%)<sup>11)</sup>にみられたと報告し、1994年のサ症全国集計で立花は22例<sup>12)</sup>に合併の記載があったと述べている。今回の集計では、サ症224例中6例(2.7%)に結核の合併をみており、岩井の報告とほぼ同様の頻度をしめしていた。ただし前述のように施設に偏りがあり、東京病院についてみるとサ症総数61例中合併は5例(8.2%)と高率に認められた。これは山本らの頻度よりもやや低いが、菌陽性結核発症患者に限定し、結核の既往を除外したことも影響しているものと思われる。

臨床像については、今回のサ症・結核合併は6例全例が中高年者で女性が4例と多くみられた。これはサ症からみると中高年サ症の特徴を、結核からみると最近の高齢者結核すなわち結核既感染者の内因性再燃の様相を呈しているともいえる。性別や年齢の記載のある合併例を文献的にみると、若年者の報告<sup>13)</sup>は散見されるが、中高年<sup>14) 15)</sup>に多い傾向がありそうである。

今回の検討で、施設間に偏りはあるものの、サ症と結核の発症には何らかの関連のある可能性が示唆された。しかし、若年のサ症には合併がみられなかったことから、中高年者と同一には論じられず、今後の検討課題と思われた。

## 結論

全国15の国立療養所におけるアンケート調査で、1989年から10年間の菌陽性結核、サ症、および両者合併例は各々11,171例、224例、6例であった。サ症・結核合併は菌陽性結核10万対53.7と、一般のサ症有病率10万対5.1に比べ有意に高い頻度で認められ、両疾患になんらかの関連がある可能性が示唆された。

## 引用文献

- 1) Baughman RP: Can tuberculosis cause sarcoidosis? New techniques try to answer an old question. *Chest* 1998; 114: 363-364.
- 2) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
- 3) 江石義信: サルコイドーシスとプロピオニバクテリウム. *呼吸器科* 2002; 1: 45-53.
- 4) Saboor SA, Johnson NM, McFadden J: Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992; 339(8800): 1012-1015.
- 5) Vokurka M, Lecossier D, du Bois RM, et al: Absence of DNA from Mycobacteria of the M. tuberculosis complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1000-1003.
- 6) Ikonomopoulos JA, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, et al: Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoidal patients and molecular diagnostic evaluation of the results. *In Vivo* 2000; 14: 761-765.
- 7) Almenoff PL, Johnson A, Lesser M, et al: Growth of acid fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 1996; 51: 530-533.
- 8) 小高 稔, 富田真佐子, 内山寛子: サルコイドーシスの疫学: 最近のサルコイドーシス, 日本サルコイドーシス学会編, 現代医療社, 東京, 1993; 7-9.
- 9) 厚生省保険医療局エイズ結核感染症課監修: 結核の統計 2001 結核予防会, 東京, 2001; 29.
- 10) 山本正彦, 藤井 皓, 川添大士郎, 他: サルコイドーシスと結核感染. *日胸疾会誌* 1973; 11: 702.
- 11) 岩井和郎: 肺サルコイドーシスの安定後に発症した結核症. *日胸疾会誌* 1974; 12: 125.
- 12) 立花暉夫: サルコイドーシスの全国臨床統計. *日本臨床* 1994; 52: 1508-1515.
- 13) 岳中耐夫, 園田英一郎, 福田浩一郎, 他: サルコイドーシスを合併した肺結核症の一例. *結核* 1987; 62: 192.
- 14) 新井秀宜, 中野 純, 倉持美知雄, 他: サルコイドーシス診断の1年後に肺結核を発症した一例. *日サ会誌* 2000; 20: 71-74.
- 15) 佐藤浩昭, 陶山時彦, 石田 裕, 他: ステロイド投与終了後に肺結核を発症したサルコイドーシスの1例. *日胸* 1992; 51: 121-124.