SLE と結核：とくに結核が SLE に及ぼす影響

長 沢 浩 平・山 内 保 生・横 田 英 介・仁 保 喜 之

Jpn. J. Clin. Immun., 13 (3) : 246~252, 1990.

The effect of tuberculosis on the disease activity of systemic lupus erythematosus

Kohei Nagasawa, Yasuo Yamauchi, Eisuke Yokota and Yoshiyuki Niho

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

[Summary]

This study was done to investigate the effect of tuberculosis on disease activity of systemic lupus erythematosus (SLE).

Out of 231 patients with SLE who were admitted to our hospital between 1979 and 1988, five patients (2.2%) developed tuberculosis. No remarkable changes of disease activity of SLE were found by the development of tuberculosis in 3 patients. However, clinical and immunological improvement of SLE was found in two patients after development of relatively severe miliary tuberculosis. These 2 patients showed loss of proteinuria and rheumatoid factor and reduction of antinuclear antibody (ANA) and antiDNA antibody titers, all of which occurred 3 to 6 months after development of tuberculosis. It is suggested that severe miliary tuberculosis could modify or improve SLE as mycobacterium tuberculosis has diverse effects on the host immune state.

Key words : SLE,
tuberculosis,
miliary tuberculosis,
improvement of SLE,
immune state

【概 要】

結核菌は宿主の免疫系に何らかの影響を及ぼしうることが知られている。そこで全身性自己免疫疾患の代表である全身性エリテマトーデス (SLE) の病態が、結核の罹患によって変化するか否かを検討した。昭和 54 年より同 63 年までの 10 年間に当科に入院した SLE 患者 213 名のうち結核に罹患したのは 5 名 (2.2%) であった。

このうち3名は結核罹患により、SLEの病態に大きな変化はみられなかった(2名:不変, 1名:軽度悪化)。これに対し、比較的重症の粟粒結核に罹患した2名のSLE患者では、結核発症3~6ヵ月の間に尿蛋白およびRA-Tの陰性化、抗核抗体および抗DNA抗体価の低下など明らかなSLEの改善がみられた。このSLEの軽快はSLEに対する治療や自然経過によるものではなく、結核罹患による影響と考えられた。このように、重症で全身に結核菌が播種されるような粟粒結核では、SLEの病態が改善することもありうることが示唆された。

I. 緒 言

全身性エリテマトーデス(SLE)患者は疾患自体により、またステロイド剤や免疫抑制剤などの治療薬剤により、とくに細胞性免疫能が低下し易感染性を示すことが知られている^{1,2)}。結核は近年減少したとはいえ、わが国ではなお重要な感染症であることには変わりがなく、重症の粟粒結核などはむしろ増加の傾向にあるともいわれている³⁾。結核の発症は細胞性免疫能の低下と密接な関連があるとされ、このSLEを含めたcompromised hostにとってはとくに警戒すべき感染症の1つである^{4,5)}。したがって、従来よりSLEを含めた膠原病における結核発症に関する報告は多くはないが、内外で散見される^{6~8)}。

一方、結核菌は免疫を増強させるアジュバント作用を有し⁹⁾、宿主に典型的なIV型アレルギー反応を生ぜしめたり¹⁰⁾、実験的にアジュバント関節炎を惹起したりする¹¹⁾など宿主の免疫系にある種の変化を与えることが想定される。したがって全身性自己免疫疾患の代表であるSLEの免疫異常や病態が結核によって修飾されるか否か、きわめて興味深いことである。本研究はこのような考えの下に、当科入院中のSLE患者のうち、結核に罹患した患者のSLEの病態の変化をretrospectiveに観察し、2例においてSLEの著明な軽快を認めたので報告する。

II. 対象と方法

昭和54年から昭和63年までの10年間に九州大学病院第1内科に入院したSLE患者、延べ231名(男性16名、女性215名)のうち、結核を発症した5名を対象とした。この5名につき、結核罹患前後の臨床症状、および免疫学的事項を中心とした検査結果の比較を行い、SLEの病態がどのように変化したかを検討した。この5名の患者はいずれも結核の既往はなく、今回が初めての発症であった。

検査のうち、抗DNA抗体はAmersham社のラジオイムノアッセイキットにより測定し、10 U/ml以下を正常とした。CH 50はMayerの方法により、

30~50 U/mlを正常とした。

III. 結 果

1. 結核を合併したSLE患者の概要

入院SLE患者で結核を併発したのは5名で、2.2%に相当した。表1にその5名の患者の概要を示す。全例で女性であり、結核の種類は肺結核、胸膜炎、髄膜炎とさまざまで、2名(症例1および4)に重症の粟粒結核がみられたことは注目された。年齢は25歳から45歳にわたり(平均35.8歳)、とくに偏りは認められなかった。結核発症までのSLEの罹病期間は0.3年という短期から、長期の8年までに分布した(平均3.8年)。結核発症に関連があると考えられるステロイド剤使用量は、症例3を除き、最大投与量および結核発症時投与量ともかなりの大量であった。とくに症例1, 2, および4は大量投与からの減量中に結核が発症した。また免疫抑制剤の使用例はなかったが、すべての例にSLE腎症の合併が認められた。

2. 結核罹患前後におけるSLEの病態の変化

表2に結核発症直前(診断1ヵ月以内)と発症6ヵ月後のSLEに関する主な検査成績の変化を示す。すでにステロイド剤を使用しているためもあり、関節痛、脱毛、口腔内潰瘍、皮疹などSLEに特徴的とされる臨床症状は症例1を除き、結核発症前後で他の4名の患者にはほとんど認められなかった。この表に示されるように、症例2および3では検査成績に明らかな変化は認められず、SLEの病態は不変とした。症例5は抗DNA抗体値の軽度上昇、CH 50値の軽度低下がみられ、また経過中ループス膀胱炎がみられたため軽度悪化と判定した。これに対し、粟粒結核を起こした症例1および4においては、尿蛋白の消失、抗核抗体および抗DNA抗体の著明な低下が認められ、SLEの病態が明らかに軽快したと判断された。次にこれら5症例についておのおの、とくに症例1, 4を中心に、結核と関連させつつ、SLEの経過を述べる。

表 1 結核を合併した SLE 患者のプロフィール

(S. 54~63)

症 例	結核の種類	結 核 発症時年齢 (歳)	SLE 罹病期間 (年)	ステロイド 最大投与量 (mg/日)	結核発症時		腎 症
					ステロイド (mg/日)	免疫抑制剤	
1. C.M. (F)	粟粒結核	25.3	0.5	60	30	(-)	(+)
2. R.Y. (F)	髄膜炎	41.5	0.3	80	35	(-)	(+)
3. S.H. (F)	胸膜炎	33.2	5.0	30	12.5	(-)	(+)
4. K.H. (F)	粟粒結核	45.3	8.0	60 (pulse)	40	(-)	(+)
5. Y.O. (F)	肺, 胸膜炎	33.8	5.3	60 (pulse)	20	(-)	(+)

表 2 結核罹患前と 6 ヶ月後の SLE 疾患活動性の変化

	C.M. 前 後	R.Y. 前 後	S.H. 前 後	K.H. 前 後	Y.O. 前 後
ステロイド量 (mg/日)	30/15	35/17.5	12.5/12.5	40/12.5	20/40
白血球数	7,500/5,000	4,700/3,200	7,600/6,000	5,100/4,500	5,300/5,300
尿蛋白	Ⅱ (0.2 g) / -	+/+	Ⅲ (3.5 g) / Ⅲ (4 g)	Ⅲ (1.0 g) / -	5.0 g/6.0 g
赤沈値 (mm/h)	18/3	55/39	78/74	19/5	104/46
ツベルクリン反応 (mm)	1×1/10×10	0×0/	0×0/9×7	0×0/34×24	/8×9
抗核抗体	64/16	8/8	40/80	80/0	80/40
抗 DNA 抗体 (U/ml)	29/3.0	9/10	16/22	17/4.2	10/14
CH 50 (U/ml)	37/35	35/75	22/23	13/38	33/24
SLE の変化	軽 快	不 変	不 変	軽 快	軽度悪化

症例 1. C.M. 24 歳, 女性 (図 1)

昭和 54 年 9 月より多関節痛, 皮膚の紅斑, 筋肉痛が出現し, 38°C 前後の発熱持続。尿蛋白陽性, 抗核抗体 (ANA) 128 倍, 抗 DNA 抗体 52 U/ml と高値などより SLE と診断し, プレドニゾロン (PSL) 40 mg/日より治療を開始した。治療に対する反応は悪く, 一時 PSL 60 mg/日に増量を行った。紅斑がまだ残り, 抗 DNA 抗体や尿蛋白の回復が十分でなかった昭和 55 年 4 月末より 38~39°C の発熱が再発し, 加えて咳嗽, 喀痰が出現した。胸部 X 線写真で両肺野にびまん性の小粒状陰影を認め, 喀痰塗抹にて結核菌の排菌 (G-7 号), 尿からも G-1 号の排菌を認めたため粟粒結核と診断し, SM, RFP, EB の 3 者による抗結核療法を開始した (図 1)。その結果, 喀痰からの排菌は 3 ヶ月目より陰性化し, 発熱も 1 ヶ月間にわたり持続したが, 2 ヶ月目より次第に平熱に回復した。注目すべきは, 入院以来頑固に続いていた顔面, 四肢の

紅斑が結核発症 2 ヶ月後の 6 月中旬には消失し, 3 ヶ月後には RA-T が陰性化, ANA の低下, 抗 DNA 抗体の著明低下が認められ, そして尿蛋白も陰性化し, 以後 PSL を漸減したにもかかわらず, SLE の明らかな軽快が認められた。

症例 2. R.Y. 41 歳, 女性

昭和 55 年夏より脱毛, レイノー症状, 蝶形紅斑, 手足のしびれ感などが出現。尿蛋白陽性, ANA 128 倍, 抗 DNA 抗体 32 U/ml などの検査成績を得て SLE の診断を下し, PSL 40 mg/日より治療を開始した。入院 1 ヶ月後, 睡眠障害, 不安感, 振戦などが出現。CNS-lupus の診断の下, PSL 80 mg/日に増量したところ, これらの症状は消失した。PSL 減量中 (35 mg/日) のところ, 昭和 56 年 1 月上旬より発熱, および髄膜刺激症状が出現し髄液の培養にて結核菌を検出。結核性髄膜炎の診断の下に抗結核剤による治療

図 1 症例 1 の結核罹患前後における臨床経過

を開始した。SLE の症状、および検査成績には変化は認められず、運動障害の後遺症を残して昭和 56 年 6 月 9 日近医へ転院となった。結核による SLE の明らかな修飾はないと判断した (表 2)。

症例 3. S.H. 33 歳、女性

昭和 53 年、多関節痛、蝶形紅斑、レイノー症状および発熱出現。尿蛋白陽性。白血球減少、ANA 陽性なども認められ、他医にて SLE の診断の下に PSL 30 mg/日の治療を開始された。昭和 56 年にネフローゼ症候群出現、昭和 57 年には両側大腿骨頭壊死症を併発し、当整形外科にて手術を受けた。以後当科外来にて PSL 12.5 mg/日で経過観察していたが、昭和 58 年 5 月、38°C の発熱、咳嗽、右胸痛が出現したため当科へ入院となった。胸部 X 線写真で右胸水を認めたが、血清学的検査からは SLE の活動性を認めなかった (表 2)。そのため感染性の胸膜炎を疑い、各種抗生剤を使用するも効果なく、結核菌の直接証明はなかったが、SM, RFP, INH による抗結核療法を開始したところ速やかに諸症状の改善、胸水貯留の消失を認め、結核性胸膜炎であったと診断した。表 2 に示すように、結核罹患前後で SLE の病態に変化は認められなかった。

症例 4. K.H. 45 歳、女性 (図 2)

昭和 54 年、多関節痛、顔面紅斑、発熱が出現。尿

蛋白、ANA、LE 細胞が陽性となり、他医にて SLE の診断を下されステロイド治療により一時軽快した。昭和 60 年より当科外来に通院。62 年初めより、顔面紅斑、浮腫、発熱が出現。尿蛋白強陽性、ANA 1,280 倍、低補体血症を認めたため同年 4 月当科に入院となった。図 2 に示すように、入院後 PSL 40 mg/日を開始、5 月にはメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日、3 日間のパルス療法も行い、5 月末には自覚症状の消失と検査成績の一定の改善 (尿蛋白 1 g/日、ANA 80 倍、抗 DNA 抗体 17 U/ml、CH 50 13 U/ml、RA-T 1+) を得た。しかし昭和 60 年よりこの時点まで尿蛋白、および ANA が陰性化したことはなかった。6 月初めより 38°C の発熱、咳嗽、喀痰が出現。胸部 X 線写真で両側肺野にびまん性の小粒状陰影を認め、喀痰塗抹で G-5 号の結核菌を検出したため粟粒結核と診断し、ただちに SM, RFP, INH, EB の 4 者併用を開始した。治療に対し、かなりの抵抗性を示し、解熱、排菌陰性化までに 3 ヶ月を要し、X 線像の改善傾向までに 5 ヶ月を要した。しかし、一方やや早目の PSL 減量にもかかわらず、SLE の活動性を表わす検査成績は図 2 に示すように、比較的急速に改善し、結核発症 3 ヶ月後の 9 月初めには ANA、蛋白尿、RA-T、抗 DNA 抗体などが陰性化、CH 50 も正常化した。陰性であったツベルクリン反応は陽転し、CD 4/8 比もやや上昇した。これらの改善した諸成績は、PSL 5 mg/日の平成元年の現在まで持続してい

図 2 症例 4 の結核罹患前後における臨床経過

る。このように、この症例では粟粒結核を契機として SLE の病態は著明な軽快をみせた。

症例 5. Y.O. 33 歳, 女性

昭和 57 年, 蝶形紅斑, 多関節痛, 発熱が出現。尿蛋白, ANA, LE 細胞など陽性となり, 他医にて SLE の診断を受け PSL 30 mg/日により軽快した。昭和 62 年, 尿蛋白増加, 浮腫が出現し, ネフローゼ症候群を併発して当科にて 2 回のパルス療法や γ-グロブリン大量療法を行うも著効はなく, 他医に通院を続けていた。昭和 63 年 1 月, 発熱, 咳嗽, 左胸痛出現。胸部 X 線写真にて左胸水, および左下肺野に小浸潤影を認め, 喀痰より結核菌を検出したため, RFP, INH, EB による治療を他医にて開始された。結核発症時 PSL 20 mg/日であったが, 自己判断で一時中止していた。2 ヶ月後の同年 3 月には排菌陰性化し, 胸部陰影にも改善傾向が認められたが, ループス膀胱炎や腹水貯留をきたしたため当科転院となり, PSL 60 mg/日に増量, 次第に軽快した。一時ステロイド剤を中止していたため, 結核による SLE への影響の判断は困難ではあるが, 上記症状と表 2 に示す検査結果の変化より軽度悪化と判定した。

IV. 考 察

結核はⅣ型アレルギー反応を示す代表的な疾患であ

り, その感染, 発症には細胞性免疫が深くかかわっていることが知られている。したがって, 細胞性免疫能が低下している担癌患者や膠原病患者などの compromised host では結核の罹患が多いことが予想され, 実際にそのような報告が散見される^{4,7)}。今回のわれわれの調査では SLE 患者 231 名中, 結核を併発したのは 5 名 (2.2%) と予想したほど多くはなく, 滝沢らの報告でも最近 5 年間に SLE に合併した結核はなく, 慢性関節リウマチに 4.2% の率で合併したと述べている⁸⁾。われわれの 5 例の患者では症例 3 を除き, ステロイド最大投与量が 60 mg/日以上であり, 症例 4, 5 ではパルス療法も行われ, 結核発症時においても 20 mg/日以上と比較的多いステロイド投与量であった。このことが SLE そのものに加え, さらに細胞性免疫能を低下させていたと想像され, 結核発症に関係していたと思われる。

一方, SLE 患者が感染症に罹患した場合, 基礎疾患の SLE が悪化することが時にみられる¹²⁾。今回の症例 5 も一時ステロイドを中断していたため断定することは難しいが, 結核によって SLE の活動性が増した可能性がある。今回の調査で非常に興味深いことは, 症例 1 と 4 の 2 例において結核発症を契機として, SLE が著明に改善したことである。しかもこの 2 例はともに重症の粟粒結核であった。症例 1 では数ヵ月間, 4 では数年間にわたるステロイド治療でも十

分な反応が得られていなかった。ところが粟粒結核発症のちに、紅斑の消失（症例1）、尿蛋白の消失、RA-Tの陰性化、抗核抗体と抗DNA抗体の著明低下が認められた。このようなことから、この2例におけるSLEの改善はステロイド治療や自然経過によるものとは考えがたかった。また、症例4ではパルス療法を行っているので、その効果を完全に否定することはできないが、改善がみられはじめたのはパルス療法の2ヵ月後からのことで、パルス療法の効果と考えるには無理があると考えられた。

結核菌は免疫応答の増強を示すアジュバント作用を有し¹⁰⁾、BCGの接種により関節炎や皮膚症状を惹き起こし¹¹⁾、さらにその抗腫瘍効果に注目されたこともあった^{13,14)}。このように、結核菌は宿主の免疫機構を修飾する可能性が十分にあると思われる¹⁰⁾。重症結核や粟粒結核ではしばしばツベルクリン反応が陰性化するいわゆるアネルギーの状態になることが知られている¹⁵⁾。この理由については長く不明であったが、最近では結核菌によるサブレッサーT細胞やサブレッサーマクロファージの誘導、あるいは血清中の結核菌の成分の1つであるD-arabino-D-galactanなどの多糖体による免疫の抑制などがその機序として考えられている¹⁶⁾。またT細胞によるIL-2の産生やIL-2レセプターの発現の低下も認められている。

SLEは代表的な全身性の自己免疫疾患であり、その発症には免疫異常が第一義的にかかわっているのは衆知のところである。このSLEを起こす免疫異常が結核感染によって修飾を受け、ひいてはその病態にも

変化がもたらされることは考えられるところである。われわれの5例のうち、結核が単臓器にのみみられ、比較的早期に軽快した3例ではSLEの病態に大きな変化はみられなかった。ところが、自己抗体が消失、あるいは著明に低下し、尿所見が正常化してSLEの改善が認められた症例1と4は結核菌が血行散布する型の粟粒結核であり、しかも結核の軽快には長期を要したことはきわめて注目される。すなわち、結核菌がある期間以上全身に播種した場合に免疫系に影響を与えることがあるのかもしれない。SLEの免疫異常の1つにサブレッサーT細胞の機能低下が唱えられている^{17,18)}。全身に播種した結核菌は前述したように、サブレッサーT細胞を活性化し、SLEの免疫異常の是正に役立ったと考えることも可能かもしれない。今後さらに症例を集積し、SLEあるいは自己免疫疾患と結核との関係を注意深く観察していく必要があると思われる。

V. 結 語

SLEの経過中に結核を発症した5症例のうち、重症の粟粒結核であった2例において、興味深いことにSLEの著明な改善が認められた。このことは、SLEおよび結核の免疫学的側面、およびSLEの治療を考えるうえで示唆に富むものと思われた。

本文の要旨は第17回日本臨床免疫学会総会において報告した。

文 献

- 1) Rosenthal, C.J., Franklin, E.C.: Depression of cellular-mediated immunity in systemic lupus erythematosus. Relation to disease activity. *Arthritis Rheum.*, 18: 207~217, 1975.
- 2) Nagasawa, K., Yamauchi, Y., Tada, Y. et al.: High frequency of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: An immunological analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, in press.
- 3) 堀越裕一・花島恒雄・森田武子・他: 日本病理剖検輯報(1967~1976)の集計による粟粒結核症の検討—特に発症および死亡要因について—。結核, 58: 15~20, 1983.
- 4) Miller, J.W., Horne, N.W.: Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet*, i: 1176~1178, 1979.
- 5) 徳永 徹: 結核の免疫学。結核, 64: 121~133, 1989.
- 6) Ginzler, E., Diamond, H., Kaplan, D. et al.: Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 21: 37~44, 1978.
- 7) Feng, P.H., Tan, T.H.: Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 41: 11~14, 1982.
- 8) 滝沢 始・小林信之・石井 彰・他: 膠原病に

- おける結核症—合併症としての重要性と鑑別上の問題点—。リウマチ, 28: 140~144, 1988.
- 9) 永尾重喜・田中 渥: アジュバント活性を有する結核菌菌体成分: 特に最近の進歩, wax D から muramyl peptide まで。呼吸, 4: 775~784, 1985.
- 10) Edwards, D., Kirkpatrick, C.H.: The immunology of mycobacterial disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134: 1062~1071, 1986.
- 11) Pearson, C.M.: Development of arthritis, periartthritis in rats given adjuvant. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91: 95~101, 1956.
- 12) Wallace, D.J., Dubois, E.L.: Prognostic subsets, natural course, and causes of death in systemic lupus erythematosus. in *Dubois' Lupus Erythematosus*, Edited by Wallace, D. J., Dubois, E.L., Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, pp. 580~602.
- 13) Zbar, B., Bernstein, I.D., Rapp, H.J.: Suppression of tumor growth at the site of infection with living *Bacillus Calmette-Guerin*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 46: 831~839, 1971.
- 14) 藤原 博・鳥巢要道: 免疫療法剤, 癌免疫療法の臨床, 鳥巢要道・編, ライフサイエンス, 東京, 1980, pp. 15~34.
- 15) Rooney, J.J. Jr., Crocco, J.A., Kramer, S. et al.: Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *Am. J. Med.*, 60: 517~522, 1976.
- 16) Ellner, J.J.: Immune dysregulation in human tuberculosis. *J. Clin. Lab. Med.*, 108: 142~149, 1986.
- 17) Fye, K.H., Sack, K.E.: Rheumatic diseases. in *Basic and Clinical Immunology*, Edited by Stites, D.P., Stobo, J.D. Wells, J.V., Appleton & Lange, Norwalk, 1987, pp. 356~385.
- 18) Miller, K.B., Schwartz, R.S.: Autoimmunity and suppressor T lymphocytes. in *Advances in Internal Medicine*, Edited by Stollerman, G., Year Book Medical Publishers Inc., 1982, pp. 281~331.
-