

## 吸入 Glucocorticoids 剤使用気管支喘息患者・ アレルギー性鼻炎患者における肺結核・ 咽喉頭結核感染症発症頻度

西澤 芳男<sup>1,2,3)</sup> 西澤 恭子<sup>4,5)</sup> 後藤・グレイシィ・広恵<sup>5)</sup>

吉岡 二三<sup>6)</sup> 野坂 修一<sup>3)</sup> 雨森 保憲<sup>3)</sup>

天方 義邦<sup>7)</sup> 伏木 信次<sup>2)</sup>

1 西沢クリニック (アレルギー・呼吸器内科)

2 京都府立医科大学 附属脳・血管老化研究センター 病体病理学部門

3 滋賀医科大学 麻酔学教室

4 大阪府立成人病センター 研究所病理

5 大阪大学 大学院 薬学研究科 環境病因病態学

6 吉岡医院

7 中山報恩会住之江病院

**Pulmonary Tuberculosis and/or Paryngolaryngeal Tuberculosis Incidence of Serious Complications Corticosteroid Therapy in Patients with Bronchial Asthma or Allergic Rhinitis for The Last Few Decades of Inhaled Therapy with Glucocorticoids in Well-controlled Prospective Comporative Study Compored with These Patients Treated without Inhaled Therapy with Glucocorticoids.**

Yoshio NISHIZAWA<sup>1,2,3)</sup>, Yasuko NISHIZAWA<sup>4,5)</sup>, Hiroe Gracy GOTO<sup>5)</sup>,

Fumi YOSHIOKA<sup>7)</sup>, Shuichi NOSAKA<sup>3)</sup>, Yasunori AMEMORI<sup>3)</sup>,

Yoshikuni AMAKATA<sup>6)</sup>, Shinjj FUSHIKI<sup>2)</sup>

1. Department of Pathology and Applied Neurobiology Research Institute for The department of Respiratoly and Allergic Medicine, Nishizawa clinic
2. Neurological Diseases and Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine
3. Department of Anesthresiology, Siga University of Medical Science
4. Department of Pathology Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases
5. Department of Clinical and Experimental Pathophysiology, graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
6. Suminoe Hospital, Nakayama Foundation
7. Department of Internal Medicine, Yoshioka Clinic

## Summary

Inhaled glucocorticosteroids (Inh-G), beclomethasone dipropionate (BDP), fluticasone and budesonides has been used with few side-effect in the treatment of bronchial asthma and allergic rhinitis over a 25 years period. Until now the manifestation of tuberculosis (Tb) in patients on Inh-G has been very rare. Patients with bronchial asthma (B/), 175 of a total of 17455 BA patients (1.0%) with pulmonary (P)•TB and 9 patients (0.05%) with pharyngo laryngeal (L-) Tb seen over a 25 year period. On the other hand, treated with patients with allergic rhinitis (AR) (total case: 1098) in Inh-G treated p-y Tb were found in 9 patients and L- Tb were 3 patients, seem over a 25 -year period, developed active TB following the use of Inh-G. All were sputum-positive for acid-fast bacilli on smear and or culture, all responded well to a combination of anti-Tb drugs. These data suggested that P-and L-TB in both Patients with BA or AR Inh-G therapy might be increased Compared with these patients without Inh-G in this well-controlled prospective Study.

## はじめに

吸入 Glucocorticoids 剤 (Inh-G) は気管支喘息 (BA) Guideline 上第一選択剤と考えられている<sup>1,2)</sup>。我国でも Inh-G 使用開始後、約 25 年が経過したが、本剤使用による結核 (TB) 発症報告は 3 報告に過ぎない<sup>3,4,5)</sup>。しかし、近年我国の TB 発症率は増加傾向にあり、Inh-G 使用頻度増加傾向と併せ考えると、Inh-G 使用時、TB 発症に十分注意喚起を要すると考えられる。事実、Inh-G の一種 Beclometasone, dipropionate (BDI) 使用中 BA 患者で肺 (L) TB 発症症例報告中<sup>3,4,5)</sup>、Shaikh は BDI 800  $\mu$ g/日 使用 BA 患者 548 例中 8 例 (1.46%) に L-TB 発症を認めたと報告している。本事実 は Inh-G 使用時 BA 罹患、再燃、再発を無視し得ない可能性を示唆する。

今回、retrospective に Inh-G 使用 BA 患者、アレルギー性鼻炎 (AR) 患者の L・咽喉頭 (P) TB 発症率での Inh-G 使用、非使用例を比較対照し、Inh-G 使用患者における P、L-TB 発症率を比較検討した。

## 対象と方法

### 1) 発表に関する患者の同意

本発表患者の同意は発表内容を当クリニック公表倫理委員会に則り承認事項を文章化し患者・同家族に主旨説明。質疑応答後同意を得た内容を文章に明記、自筆署名をもって登録とした。Inh-G 使用 BA、AR 患者群、Inh-G 非使用 BA、AR 患者群に各々 12、15、11、16 例の非同意患者を認めた。しかし、これらの患者の除外は統計上何ら有意変化を与えなかった。

### 2) L、P-TB 診断法

Inh-G 使用前、一般検血、血沈、CRP 値、胸部 X 線撮影を施行、感染疑い例では 1:1000 倍溶液によるツベルクリン反応、喀痰などの TB 菌培養・同定・耐性検査施行、必要に応じ fiberscope 喉頭鏡検査、組織検査を施行した。

L、P-TB 感染診断後、治癒まで検査を反復施行、治癒後 3~6 ヶ月に 1 回 (3 年後より 1~2 年に 1 回) 一般検血、血沈、胸部 X-ray 像他以経過観察した。なお、TB 菌染色は Ziehl-Neelsen 染色で一部、UV 励起方式を用い蛍光顕微鏡で、培養はアルカリ処理後検体を小川培地で 12 週間観察、耐性検査は基本的に 11 種類

Table 1 Baseline data of this study

	Patients with bronchial asthma			Patients with allergic rhinitis		
	Treated with inhaled glucocorticoids	Treated without inhaled glucocorticoids	Paired t-test	Treated with inhaled glucocorticoids	Treated without inhaled glucocorticoids	Paired t-test
Cases (n)	17455	18196	NS	1098	2054	NS
Age (years old)	48.8±17.6 (4-96)	45.6±21.4 (3-91)	NS	44.6±16.3 (18-85)	43.7±15.1 (16-96)	NS
Sex (Men:Women)	12580:4875	13107:5089	NS	637:461	1242:812	NS
Duration of disease (years)	40.5±12.6 (1-84)	(1-87)	NS	1.57±10.8 (5-30)	15.9±9.4 (2-23)	NS
Therapy with inhaled glucocorticoids						
Beclomethasone dipropionate	17455	—	—	1098	—	—
Dose ( $\mu$ g/day)	724.8 (50-3600)	—	—	106.7 (50-200)	—	—
Duration (years)	17.4±4.6 (0.1-27)	—	—	12.4±7.1 (0.1-25)	—	—
Fluticasone	258	—	—	12	—	—
Dose ( $\mu$ g/day)	672.8 (100-800)	—	—	120.8 (50-200)	—	—
Duration (years)	1.0±0.4 (0.1-1.4)	—	—	0.9±0.4 (0.1-1.4)	—	—
Budesonide	54	—	—	—	—	—
Dose ( $\mu$ g/day)	340.8 (50-800)	—	—	—	—	—
Duration (years)	0.9±0.2 (0.1-2.6)	—	—	—	—	—
Severity						
Severe	3149 (18.0%)	2875 (15.8%)	NS	109 (7.9%)	146 (7.1%)	NS
Modulate	8770 (50.2%)	8683 (47.7%)	NS	731 (66.6%)	1355 (66.0%)	NS
Mild	5536 (37.7%)	6638 (36.5%)	NS	258 (23.5%)	553 (26.9%)	NS
IgE (IU/L)	410.4±228.5	407.9±314.6	NS	340.2±251.5	326.6±240.4	NS
Skin prick test						
Positive case (n)	12948 (74.2%)	12773 (70.2%)	NS	1047 (95.4%)	1948 (94.8%)	NS
Other therapy						
$\beta_2$ -agonist (chsonic use/as required)	1426/17418 (82.6%/99.8%)	15548/18145 (85.4%/99.7%)	NS	—	—	—
Therapyline	15759 (90.3%)	16734 (91.9%)	NS	—	—	—
Anti-cholinergic drugs	1874 (10.7%)	1912 (10.5%)	NS	—	—	—
Anti-allergic drugs	12258 (70.2%)	12377 (68.0%)	NS	928 (84.5%)	1733 (84.4%)	NS
Anti-histamine	14 (0.08%)	19 (0.1%)	NS	1029 (93.7%)	1945 (94.7%)	NS
Oral glucocorticoid (mean dose as prednisolone)	5032 (28.8%) 6.1mg/day	5182 (28.5%) 5.7mg/day	NS	79 (7.2%) 4.8mg/day	127 (6.2%) 4.2mg/day	NS
Traditional herbal medicine	6829 (39.1%)	7034 (38.7%)	NS	692 (63.0%)	1374 (66.9%)	NS
General medical drugs	12852 (73.6%)	13154 (72.3%)	NS	896 (81.6%)	1652 (80.4%)	NS
Injection of glucocorticoids (mean dose as prednisolone)	9237 (52.9%) 98.4mg/day	9257 (50.9%) 95.2mg/day	NS	1 (0.1%) 2mg/day	—	NS

薬剤を実施した。

### 3) TB 治療法

本症と診断後 TB 治療法は今回一般的に TB 治療法として用いられている用法を原則とした (治療法省略)。

### 4) Inh-G 再投与

TB 感染治療 1 年後、再投与半量の Inh-G か

ら再吸入を開始した。なお TB 治療期間中は原則とし Inh-G 剤型に拘わらず用いず、他種抗 BA、AR 剤治療薬などを用い PEF < 60 以下時、最高期間 3 日以内、静注、内服 G 剤を用いた。十分な informed consent 後、本人・同家族 2 名の自筆署名後静注・内服 G 剤投与を開始した。

## 5) 統計処理

原則的に平均値±SEにて(一部平均値のみ)表示, Student's t-test, Paired t-test, Wilcoxon検定, Multiple Comparison test, Z-testで有意差検討し,  $p < 0.05$ 以下を有意差ありとし判定した.

## 結 果

### 1) 患者背景因子

BA, AR群共対照群間に総項目上何ら統計学上有意差を見出しえなかった(Table 2).

### 2) TB発症率

BA, AR群共L-TB発症例は178/17455(1.02%), 6/1098(0.55%)(対照群各々69/18196, 0.38%,  $p < 0.01$ , 2/2054, 0.10%,  $p < 0.01$ ), P-TB発症例は9/17455(0.05%), 3/1098(0.27%)(対照群各々1/18196, 0.01%,  $p < 0.001$ , 0/2054, 0.00%,  $p < 0.01$ )でそれぞれあった(Table 3). 愛隣地区と同地区以外に区分した場合, BA群ではL-TBで122/4095例(2.98%)L-TBcでは56/13360例(1.15%)(対照群各々48/4185例, 1.15%,  $p < 0.01$ , 21/14011例, 0.15%,  $p < 0.01$ ), AR群で, 愛隣地区:1/240例(1.67%), 他地区2/1084例(0.18%)(対照群各々3/452例, 0.66%,  $p < 0.01$ , 0/2030例, 0.00%,  $p < 0.001$ ). P-TBはBA群で愛隣地区:3/4095例(0.07%), 他地区:6/13360例(0.04%), (対照群各々2/4175例, 0.05%,  $p < 0.01$ , 0/14011例, 0.00%,  $p < 0.01$ ). AR群で, 愛隣地区:1/240例(0.42%), 対照群各々3/452例, 0.66%, 0/452例, 0.00%,  $p < 0.01$ ), 他地区:1/858例(0.12%)(対照群0/1602例, 0.00%,  $p < 0.01$ )であった(Table 4). BA, AR群共L, P-TB共にInh-G使用群がInh-G非使用群よりL, P-TB共有意に発症率高値を示した(Table 4). 愛隣地区, 同地区以外共Inh-G使用群ではBA, AR群共1999年日本人TB発症率0.038%<sup>7)</sup>を有意に上回った.

( $P < 0.01$ , Z-test)(Table 3, 4参照)L-TB発症例中, BA群:40/178例(22.5%)が新感染例, 138/178例(77.5%)が再燃例であった. AR群:1/6例(16.7%)が新感染例, 5/6例(83.3%)が再燃例であった. 両郡共P-TB発症例は初感染例であった(Table 3).

### 3) L-TB胸部X-ray像

Inh-G使用例, 非使用例の比較検討からL-TB発症例の胸部X-ray像をBA, AR群共Inh-G使用例で非使用例に比較し, 下肺野病変が有意に多症例に認められた(Table 5).

## 考 察

国際的にも, 我が国でもBA治療第一選択剤はInh-Gである<sup>1,2)</sup>. 全身G投与に比較しInh-G投与時, 全身的副作用は少ないと報告されている<sup>3-10)</sup>. 感染症発症においても同様で, Inh-G使用時には口腔咽頭カンジダ症以外の感染症罹患率は少ないとされている<sup>12-15)</sup>. TB罹患・発症に関しても同様で, 全身的G投与時, TB発症・罹患率は高いが(Table 6)Inh-G使用時TB発症・罹患は極めて少数と報告されてきた<sup>4-6, 12-15)</sup>. しかし, Hortonらの症例報告後, 数報告があり<sup>2, 12-15)</sup>, Shaikhは800 $\mu$ g/日のBDI使用BA患者中8/548例(1.46%)にP-TB感染を見出したと報告した<sup>6)</sup>. 我が国においてもTanakaらの600 $\mu$ g/日BDI使用患者<sup>5)</sup>, 我々も400 $\mu$ g/日BDI使用患者にL-TBを見出し<sup>4)</sup>, 最近, 50 $\mu$ g/日使用AR患者例でP-TB発症を経験した(未発表データ). Shaikh<sup>6)</sup>のBDI使用時のL-TB発症率は1.46%であり, 今回の検討でもBA群:L-TB:1.02%, P-TB:0.05%, AR群:L-TB:0.55%, P-TB:0.18%と日本人1999年度TB罹患率0.038%<sup>7)</sup>よりいずれも有意に多く認められた(全群 $P < 0.01$  Z-test). 今回対象背景因子中, 愛隣地区患者が含まれていた. 同地区P-TB罹患率は極度に高い<sup>7)</sup>(2000年大阪府下での罹患率0.51%・同地区不明)そこで, 同地区, 他

Table 2 Clinical findings in patients with bronchial asthma or allergic rhinitis who developed tuberculosis following the use of inhaled glucocorticoids

	Patients with bronchial asthma		Patients with allergic rhinitis	
	Pulmonary tuberculosis	Pharngolaryngo tuberculosis	Pulmonaru tuberculosis	Pharyngo-laryngyal tuberculosis
Cases	178	9	7	2
Age (years old)	47.72±6.1	49.0±5.9	45.2±9.1	56,30
Sex (Men:Women)	144:31	7:2	6:1	1:1
Pretreatment chest radiograph (taken on day BDP was started)	147:28	8:1	6:1	2:0
Fasting ESR levels in mm (pretreatment)	5.8±1.2	4.2±0.9	3.9±2.5	3.4
Normal: (Westgreen)				
Males:0 to 10 mm in 1h				
Females:0 to 15 mm in 1h				
Past H/O Tbc (No:Yes)	127:48	9:0	7:0	2:0
Past anti-Tbc treatment (No:Yes)	133:52	9:0	7:0	2:0
Time lag between starting BDP and discovery of active Tbc (Months)	32.5±14.6	43.6±22.5	14.8±9.2	1.5
Fasting ESR levels in mm (after onset of symptoms)	46.6±10.4	39.2±5.6	52.8±8.1	31, 29
Sputum for AFB (smear) Negative:Positive	109:66	8:1	5:2	Negative, Positive
Sputum for AFB (Culture) Negative:Positive	9:166	0:9	0:7	Positive, Positive
Diagnos of with biopsy	39	2	1	Positive, Positive
Mantoux test (positive reaction in mm)				
Double positive reaction (cases:n mm×mm)	26.2×22.4±4.6	25.8±4.6×23.8±3.1	28.6±5.2×25.4±4.8	25×24 32×29
Indulation (cases:n mm×mm)	41:18.2±4.7×17.3±5.2	3:17.8±3.6×15.2±4.8	4:15.6±4.2×14.8±3.3	Negative, 18×17
Bulla (cases:n)	108:14.6±2.5×13.8±2.2	5:12.8±1.9×11.7±1.1	4:12.7±1.2×12.2×1.0	Negative, 14×11
Bleeding (cases:n)	62	3	2	Negative, Negative
Mecrosis (cases:n)	9	0	0	Negative, Negative
	7	1	0	Negative, Negative
Plasma cortisol levels				
(mg/ml;Normal rang:8 am=110-200mg/ml)	116.9±64.8	120.4±50.2	154.6±40.8	167, 175
(mg/ml;Normal rang:4 pm=60-100mg/ml)	65.9±27.4	71.8±20.5	74.8±20.4	74, 82
Serum IgG leveveles (mg/ml;Normal rang 800-1800 mg/dl)	1474.8±224.7	1502.1±275.8	1481.9±163.8	1580, 1490
Reintroduction of Inhaled glucocorticoids				
Refused Yes:No	43:132	2:7	2:5	Yes, No
Cough	43	2	2	No, No
Fever	43	2	2	No, No
Sputum for AFB	31	1	1	Yes, No
Smear positive	43	0	0	Yes, Yes
Culture positive	43	2	2	No, No
Positive finding of new pulmonary tubeluclosis lesion on chest	5	0	0	Yes, Yes
Harsky voice	0	2	1	Yes, Yes
Positive finding of endoscope	5	2	2	

Table 3 Compative study of bronchial asthmatic patients and patients with allergic rhinitis treated with or without inhaled glucocorticoids

	Patients with bronchial asthma			Patients with allergic rhinitis		
	Treated with inhaled corticosteroids	Treated without inhaled corticosteroids	Paired t-test	Treated with inhaled corticosteroids	Treated without inhaled corticosteroids	Paired t-test
Total case (n)	17455	18196		1098	2054	
Pulmonary tuberculosis	178 (1.0 %)	69 (0.4 %)	P<0.01	6 (0.5%)	2 (0.1%)	P<0.01
New case	40 (0.2 %)	12 (0.07 %)	P<0.01	1 (0.1%)	0 (0.0%)	NS
Relapse case	138 (0.8 %)	57 (0.3 %)	P<0.01	5 (0.5%)	2 (0.1%)	P<0.01
Pharyngolaryngo tuberculosis	9 (0.05%)	1 (0.01%)	P<0.01	3 (0.3%)	0 (0.0%)	P<0.01
New case	1 (0.04%)	0 (0.0 %)	NS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
Relapse case	8 (0.05%)	1 (0.01 %)	P<0.01	3 (0.3%)	0 (0.0%)	P<0.01

Table 4 Incidence of infection of pulmonary tuberculosis and/or pharyngolaryngo tuberculosis in patients with bronchial asthma or patients with allergic rhinitis who lived at Nishinari-ku or at area excluded of Nishinari-ku

	Patients with bronchial asthma				Patients with allergic rhinitis			
	Total case (n)	Nishinari-ku (n)	Exclusion of Nishinari-ku (n)	Paired t-test	Total case (n)	Nishinari-ku (n)	Exclusion of Nishinari-ku (n)	Paired t-test
Total cases (s)	17455	4095 (23.5%)	13360 (76.5%)	P<0.01	1098	240 (21.9%)	858 (78.1%)	P<0.01
Pulmonary tuberculosis	178	122 (68.5%)	56 (31.4%)	P<0.01	6	5 (83.3%)	1 (10.7%)	P<0.01
Cases with pulmonary tuberculosis/total cases (%)	1.02	2.98	0.42	P<0.01	0.55	2.08	0.12	P<0.01
Cases without inhaled glucocorticoids	18196	4185 (23.0%)	4011 (77.0%)	P<0.01	2054	452 (22.0%)	1602 (78.0%)	P<0.01
	69	48 (69.6%)	21 (30.4%)	P<0.01	3	0 (20.6%)	2030 (%)	P<0.01
vs cases with inhaled glucocorticoids	0.38	1.15	0.15	P<0.01	0.15	0.66	0.00	P<0.01
Total cases (n)	17455	4095 (23.5%)	13360 (76.5%)	P<0.01	1098	240 (21.9%)	858 (78.1%)	P<0.01
Pharyngolaryngo tuberculosis	9	3 (22.2%)	6 (77.8%)	P<0.01	1098	1 (50.0%)	1 (50.0%)	NS
Cases with pharyngolaryngo tuberculosis/total cases (%)	0.05	0.07	0.04	P<0.01	2	0.42	0.12	P<0.01
Cases without inhaled glucocorticoids	18196	4185 (23.1%)	14011 (77.0%)	P<0.01	2054	452 (22.0%)	1602 (78.0%)	P<0.01
	2	2 (100.0%)	0 (0.00%)	P<0.01	0	0 (0.00%)	0 (0.00%)	NS
vs cases with inhaled glucocorticoids	0.01	0.05	0.00	P<0.01	0.00	0.00	0.00	NS

地区に区分し検討した場合、BA、AR 群共に Inh-G 使用群では非使用群に比較し L、P-TB の有意高度・罹患率を示した (Table 3, 4 参照)。本結果は Inh-G 使用群では非使用群に比較し L、P-TB 発症率が有意に高率であることを意味する。即ち、Inh-G 使用時 TB 罹患に注意すべきことを示唆する (Table 6 参照)。G 生理活性中、Inh-G 使用薬剤は全身 G 投与剤

に比較し著明に強力である<sup>7)</sup> (Table 7)。即ち、気道局所リンパ球、炎症細胞活性を著明に抑制すると考えられる。AIDS 患者では T リンパ球活性抑制に基づき L-TB 罹患が高率化すること<sup>17, 18)</sup>、今回の報告同様、L-TB 発症頻度の少ない下肺野病変が多いとされている<sup>17, 18)</sup>。Tanaka ら<sup>5)</sup> の報告でも BDI 使用 BA 患者の L-TB 罹患は下肺野であった報告もこれらの結

Table 5 Results of initial pretreatment chest radiographs in bronchial asthmatic patients treated with and without pulmonary tuberculosis at our clinic inhaled with glucocorticoids (BDP, FS and BS)

	Bronchial asthmatic patients treated with inhaled glucocorticoids	pa- Bronchial asthmatic patients treated without inhaled glucocorticoids	Paired t-test
Patients (n)	187	69	P<0.01
Hilar and/or mediastinal adenopathy (n)	1 (0.6)	0 (0.0)	NS
Localized pulmonary infiltrates involving middle or lower lung field (n)	114 (64.0)	15 (21.7)	P<0.01
Localized pulmonary infiltrates involving upper lobes (n)	59 (33.1)	53 (76.8)	P<0.01
Diffuse interstitial miliary infiltrates (n)	1 (0.6)	1 (1.4)	NS
Diffuse interstitial linear infiltrates (n)	1 (0.6)	0 (0.0)	NS
Pulmonary cavities (n)	16 (9.0)	44 (63.8)	P<0.01
No pulmonary infiltrates (n)	2 (1.1)	0 (0.0)	P<0.05
Pleural effusion (n)	70 (39.3)	12 (17.4)	P<0.01

Difinition of abbreviations:n=total number of patients  
Numbers in parentheses are percentages

Table 6 Characteristics of inhaled glucocorticoids

Glucocorticoids	Relative binding affinity <sup>a)</sup>	Relative blanching potency <sup>b)</sup>	Inhaled dose (μg/puff)
Beclomethasone dipropionate <sup>c)</sup>	0.4	600	50,000 <sup>d)</sup>
Beclomethasone monopropionate <sup>c)</sup>	13.5	450	—
Triamcinolone*	3.6	330	100 <sup>e)</sup>
Flunisolide*	1.8	330	250
Budesonide*	9.4	980	500,100,200
Fluticasone	18.0	1200	50,100,200 <sup>f)</sup>

a) Values are for binding affinity to human glucocorticoids receptors in vitro, relative to that of dexamethasone.

b) Blanching potency on human skin indicates topical potency, relative to that of dexamethasone.

c) Beclomethasone dipropionate is converted in the liver to the more active beclomethasone monopropionate.

d) Larger doses (200 or 250 μg per puff) are available in Europe, Asia, and Australia but are not yet available in Japan.

e) The dose delivered by the metered-dose inhaler is 200 μg, but 100 μg is delivered by spacer.

f) Other doses (25, 50, or 100 μg per puff) are available in Europe, Asia, Australia and the United States, but yet available in Japan.

※ Not available in Japan

果はよく合致する。

全身性 G 投与時 Sahn と Lakshninarayan は 13 人中 6 人 (46.2%) に下肺野 L-TB 発症を報告し、本所見が特徴的な G 剤使用患者 L-TB 所見と考察している<sup>19)</sup>。彼らの報告と考え併せ、Inh-G 使用時も高頻度で下肺野に L-TB が発症すると考えられる。しかし、本論点証明上今後は well-controlled prospective study 施行が必要と考えられる。未然に TB 罹患の予測

は困難である。今回検討でも、各群共 TB 発症・罹患患者は血清 IgG・局所 IgA 値は各々正常範囲内にあり、AIDS virus 罹患症例は 1 例も認められなかった。長期 (10 年以上)、高用量 (800 μg/日以上) Inh-G 使用患者で下垂体—副腎抑制が発生することが知られている<sup>20)</sup>。今回検討上、下垂体—副腎機能は未検討であるが Inh-G 使用例では非使用例に比較し、非有意であるが朝・夕血漿 cortisol 値低下傾向を認め

た。しかし、TB罹患・発症例、非発症例の比較検討から、Inh-G使用例においても、BA、AR群共に血漿 cortisol 値に有意差は認められなかった。また、ツベルクリン反応陰性例も殆ど認められなかった (Table 2)。以上の結果から Inh-G 使用時 TB 罹患、発症例に一定傾向は何ら見出し得なかった。本結果は Shaikh の報告<sup>6)</sup>とよく合致する。

本原因に関し、retrospective 検討ではなく well-controlled prospective study 検討が必要であり、目下本検討を続行中である。本検討中間結果で corticotropine releasing hormone, ACTH 負荷試験で下垂体—副腎機能抑制例は TB 罹患・発症例が多い傾向にある (未発表データ)。一方、bronchoalveolar lavage fluid 中リンパ球、炎症細胞活性応答性をはじめ、未だ検討すべき問題点が多い課題である。

現時点で、胸部 X-ray 像、fiberscope、炎症反応検査、ツベルクリン反応、喀痰中 TB 菌検出を反復実施外に Inh-G 使用 BA、AR 患者の TB 罹患・発症対策はない。

本稿は Inh-G 使用中の BA、AR 患者に TB 初感染・再発・再燃が決して少なくないこと、L-TB のみならず P-TB 発症も認め得ること、その特徴を、観察した結果を報告した。

### 参 考 文 献

- 1) National Asthma Education and Prevention Program Feb, 1997  
(<http://www.nhlbi.nih.gov/800/nhib/nhib/htm>)
- 2) アレルギー疾患治療ガイドライン, 成人喘息の診断・治療 (牧野荘平監修) 改訂版, ライフサイエンスメディカル, 東京, pp1-177, 1995
- 3) Horton DJ, Spector SL. Clinical pulmonary tuberculosis in an asthmatic patients using a steroid aerosol Chest 71: 540-542, 1977
- 4) Nishizawa Y, Nishizawa Y, Yoshioka F et al. Pulmonary tuberculosis in a patients with bronchial asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate Jap J Med 1, 2001 (in press)
- 5) Tanaka I, Okazawa M, Taniguchi M et al. A case of acute tuberculous pneumoniae in a patient with asthma Allergol Inter 9: 269-273, 2000
- 6) Shaikh WA. Pulmonary tuberculosis in patients treated with inhaled beclomethasone Allergy 47: 327-330, 1992
- 7) Health and Welfare Statistics Association Statistics of infectious diseases in Japan J Health Welfare Stat 46:448-451, 1999
- 8) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis Arch Intern Med 159: 941-955, 1999
- 9) Toogood JH, Jennings B, Greenway RW et al. Candidiases and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma J Allergy Clin Immunol 65: 145-153, 1980
- 10) Salzman GA, Pyszczaynski DR. Oropharyngeal candidiases in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with aerochamber J Allergy Clin Immunol 81: 424-428, 1988
- 11) Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: New developments Am J Respir Crit Care Med 157: S 21-52, 1998
- 12) British Medical Association Tuberculosis in corticosteroid-treated asthmatics Brit J Med J 2: 266-267, 1976
- 13) Haanaes OC, Bergmann A. Tuberculosis emerging in patients treated with corticosteroids Eur J Respir Dis 64: 294-297, 1983
- 14) Mayfield RB. Tuberculosis occurring in association with corticosteroid treatment Tubercle 43: 55-61, 1962
- 15) Smyllie HC, Connolly CK Incidence of serious



- complications of corticosteroid therapy for asthma J Allergy Clin Immunol 49: 329-336, 1972
- 16) Barnes PJ. Inhaled glucocorticosteroids for asthma New Eng J Med 332: 868-875, 1995
- 17) Pitchenid AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS Am Rev Respir Dis 131: 393-396, 1985
- 18) Gutierrez J, Miralles R, Coll J et al. Radiographic findings in pulmonary tuberculosis: The influence of human immunodeficiency virus infection Eur J Radiol 12: 234-237, 1991
- 19) Sahn SA, Lakshminarayan S. Tuberculosis after corticosteroid therapy Br J Dis Chest 70: 195-205, 1976
- 20) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis Arch Inter Med 159: 941-955, 1999

連絡先：西澤 芳男

〒560-0021

豊中市本町 3 丁目 1 番 45 号

アン・ジャンティ 植山 1F

西沢クリニック (内科・アレルギー科)

TEL 06-6846-0650 FAX 06-6846-0651