

原 著

リンパ節結核に対する Rifampicin の治療効果に関する研究

青 柳 昭 雄
慶応義塾大学医学部内科

前 川 暢 夫
京都大学結核胸部疾患研究所内科

福 原 徳 光
東京大学医科学研究所内科

山 本 正 彦
名古屋市立大学医学部第2内科

大 里 敏 雄
結核予防会結核研究所内科

篠 田 厚
九州大学医学部附属胸部疾患研究施設内科

立 花 暉 夫
大阪府立病院内科

受付 昭和 48 年 6 月 21 日

CLINICAL STUDIES ON THE EFFECTS OF RIFAMPICIN
FOR TUBERCULOUS LYMPHADENITIS*

Teruo AOYAGI, Nobuo MAEKAWA, Toshimitsu FUKUHARA,
Masahiko YAMAMOTO, Toshio OOSATO Atsushi SHINODA
and Teruo TACHIBANA

(Received for publication June 21, 1973)

The therapeutic effects of Rifampicin (RFP) for tuberculous lymphadenitis were observed.

The patients subjected to this study were 29 cases who were diagnosed as tuberculous lymphadenitis at seven hospitals and the background factors of these cases were as follows; as to sex distribution, female was 69% and male 31%, nearly half were in the age group 21 to 30, previously treated cases were 44.9%, all positive for tuberculin skin test, chest X-ray was normal in 37.9% and abnormal findings requiring treatment in 44.9%, and tubercle bacilli were positive on culture from sputum in 6 and from menses blood in 1. Six cases were

* From the Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Shinjuku, Shinanomachi, Tokyo 160 Japan.

examined for tubercle bacilli in affected nodes and three cases showed positive culture. Out of five cases whose lymphnodes was biopsied, 4 were confirmed to be tuberculous lymphadenitis. The location of affected lymphnodes was as follows; 26 in neck, 5 in axilla, 2 in supraclavicular fossa and 4 in hilum or mediastinum, the size of those nodes varied from 60 mm to 9 mm and the mode was from 10 to 19 mm, and ten nodes had tenderness and three node reddness.

RFP was administered every day in a dose of 450 mg and combined with INH·EB in 15 cases, INH in 7 cases, INH·VM in 2 cases, INH·PAS, INH·CS, KM·EB, INH·SM·EB in each 1 case.

When the number of the affected nodes were over two, only two lymph nodes with large size or the node showing most acute condition were observed. Observation was possible for over 6 months in 15 cases, for 5 months in 1, 4 months in 1, 3 months in 4, 2 months in 4, 1 month in 3 and one case dropped out at two weeks and the follow-up was impossible.

Thirty seven affected lymph nodes could be observed over one month. Out of twenty nine lymph nodes with initial swelling type thirteen nodes showed marked regression within six months and sixteen disappeared within four months. Out of six lymph nodes with sclerotic type, four regressed markedly within three months and one unchanged at six months. One node with abscess was unchanged at one month, one with ulcer and fistula regressed markedly within three months. Accordingly 94.6% of 37 affected nodes were improved and only 5.4% were unchanged. Three lymph nodes were completely extirpated under the coverage of the regimens including RFP, and no complications were observed.

It is concluded that the therapeutic effects of the regimens including RFP for tuberculous lymphadenitis are evaluated as excellent, as 44.9% of the cases were previously treated and 95% showed good response.

I. はじめに

Rifampicin (RFP) は現在広く肺結核症に用いられ二次抗結核薬のなかでは最もすぐれていることが内外の多くの研究によつて立証されている。

一方リンパ節結核はリンパ節腫大をきたす疾患のうちではわが国ではなお最も高率であると考えられ外来診療に際して popular な疾患であり内科医の遭遇する肺外結核のなかでは最も頻度の高い結核症である。

本症の発症機序は必ずしも明らかでないが単に局所の疾病ではなく全身結核症の一分症であるといわれている¹⁾。したがつて現在本症に対する治療の主流は抗結核薬の全身投与である。また本症は比較的改善しやすい結核症ではあるが不十分な治療では再発がみられるし、肺その他の臓器結核の再燃とともに本症の発症が伴うことがある。したがつてこのような場合あるいは小児で感染源が明らかな耐性菌感染の場合などでは肺結核と同じく二次抗結核薬の使用が当然必要となる。

しかしながらリンパ節結核に対して二次抗結核薬のなかで現在最もすぐれた薬剤である RFP を使用した成績

は全くみられない。

そこで今回 RFP のリンパ節結核に対する治療効果について研究を行つたのでその成績を報告する。

II. 研究対象患者ならびに研究方法

研究対象患者は京大結核胸部疾患研究所、東大医科学研究所、九大胸部疾患研究所、大阪府立病院、名古屋市立大学、結核予防会結核研究所、慶応義塾大学の7施設の内科あるいは関連病院にて要治療のリンパ節結核と診断された症例である。本症診断に際しては腫大リンパ節の性状はもちろん、胸部X線、ツ反応、末梢血などの検査を行つて他の原因によるリンパ節腫大をきたす疾患を可及的に除外した。

投与薬剤は原則として RFP と INH の併用とし、RFP は1日 450 mg 早朝空腹時に1回連日投与、INH 0.3~0.5g 分2投与とした。

リンパ節の経過判定に際して2ヵ所以上の部位にリンパ節結核を有する場合は最も大きいかあるいは最も急性症状が激しいもの2ヵ所のみを観察した。

リンパ節の型は 1. 初期腫脹型：発病後まだ月浅く弾

力性に富むリンパ節を触診できるもの、2. 硬化型：発病後かなり経過したものでリンパ節は弾力性に乏しく硬いもの、3. 浸潤型：リンパ節周囲炎の著明のもの、4. 膿瘍型：乾酪変性から軟化してリンパ節全体が膿瘍化し

たもの、5. 潰瘍瘻孔型：膿瘍型から移行して一部瘻孔や潰瘍を形成したものの、の島田ら²⁾の作成せる5型に分類してその型別に治療効果を判定した。

治療効果は1~2週ごとにリンパ節の性状ならびに直

Table 1. Background Factors

(1) Sex	Male	9(31.6)		Fibrocaceous type without cavity	2(6.9)	
	Female	20(69.0)				
(2) Age	~20 y.	1(3.5)		Fibrotic type Disseminated Caseoinfiltrative type without cavity	3(10.8) 1(3.5) 1(3.5)	
	21~30 y.	14(48.2)				
	31~40 y.	6(20.7)				
	41~60 y.	5(17.2)				
	61y.~	3(10.4)				
(3) Time of tuberculin conversion	Within 1 year	1(6.7)		(10) Erythrocyte sedimentation rate (one hour)	50 mm ~ 31~50 mm 11~30 mm ~10 mm Unexamined	
	1.1~5 y.	1(6.7)				
	5.1~10 y.	1(6.7)				
	10 y.~	12(80.0)				
	Unknown	14				
(4) Previous anti-tuberculous treatment	Not treated	16(55.1)		(11) Location of grandular enlargement	r-supraclavicular fossa Neck Axilla Hilum or mediastinum	
	Treated	13(44.9)				
(5) Tuberculin reaction	+	5(29.4)		Right Left Both Right Left Both	2(5.4) 9 6 11 4 0 1 4(10.9)	
	++	6(35.3)				
	+++	6(35.3)				
	Unexamined	12				
(6) Leucocyte count	8,001~10,000	5(19.3)		(12) Type of tuberculous lymphadenitis	Initial swelling type Sclerotic type Abscess forming type Ulcer or fistula forming type Hilum alone	
	4,001~80,000	19(73.1)				
	~4,000	2(7.6)				
	Unexamined	3				
(7) Results of culture for tubercle bacilli	Sputum	Positive	6(31.6)	(13) Tenderness	+ - Unknown	
		Negative	13(68.3)			
		Unexamined	9			
	Lymph node	+	3			
		-	3			
Menses blut	1					
(8) Biopsy of lymph node	Done	Tuberculous	+	4(14.6)	(14) Size of grandular enlargement	60 mm ~ 40~59 mm 20~39 mm 10~19 mm ~9 mm Hilum alone Unknown
		Changs	-	1		
	Not done	22				
	Unknown	2				
(9) Findings of chest X-ray	Normal	11(37.9)		(15) Number of grandular enlargement	One Two Three ~ Hilum only	4(14.3) 7(25.6) 17(60.4) 1
	Swelling of hilar lymph node	4(13.8)				
	Caseoinfiltrative type with non-sclerotic walled cavity	3(10.3)				
	Fibrocaceous type with sclerotic walled cavity	4(13.8)				
(16) Consistency	Elastic hard	24(88.8)		(16) Consistency	Elastic hard Soft Unknown	24(88.8) 3(11.2) 2
	Soft	3(11.2)				
	Unknown	2				

() Indicate %

径を測定して著明に縮小までの日数、消失までの月数、発赤あるいは圧痛消失までの日数を観察した。

III. 対象患者数ならびに背景因子

対象患者数は 29 例でありその背景因子は Table 1 のごとくである。すなわち性別では女性に年齢では 21~30 歳代が最も多く存した。ツ反応の陽転時期をみるとツ反応陽転と同時に本症が発症せるものは 1 例 (6.7%) にすぎず、多くの症例はツ反応陽転後 10 年以上を経過していた。

既往に抗結核薬の治療を受けたものは 13 例 (44.9%) で、胸部 X 線にて治療を必要とする活動性の結核病変を有するものが 14 例 (48.3%) 存し、そのうち肺門リンパ節の腫脹を有するものは 4 例にみられた。

検査成績では 19 例 (73.1%) が白血球数は正常範囲であり、21 例 (75.0%) が赤沈 10 mm 以上の値を示し、10 例 (35.7%) は 31 mm 以上の高値を示した。今回施行せる一般診断用 PPD によるツ反成績は 11 以上の陽性症例が多く、ツ反陰性の症例は 1 例もみられなかつた。

結核菌の培養検査成績をみると不検の数は多いが喀痰中より陽性のものは 6 例 (31.6%) であり、生検あるいは穿刺によりリンパ節の培養を行つた 6 例のうち 3 例が陽性であり、月経血中より 1 例に陽性成績がみられた。

リンパ節生検が行われた 5 例のうち 4 例は結核性病変が発見された。

罹患リンパ節の部位をみると頸部が 26 例 (70.2%) で最も多く、次いで腋窩 5 例 (13.5%)、肺門あるいは縦隔 4 (10.9%)、鎖骨上窩 2 (5.4%) の順であり、型別では初期腫脹型が 19 例 (65.5%) で最も多く、圧痛を伴つたもの 10 例 (35.9%)、発赤を有したものが 3 例み

られた。

腫大せるリンパ節の大きさは直径 60 mm 以上から 9 mm 以下まで種々であつたが 10~19 mm が 12 コ (46.2%) で最も多くまた個数では 3 コ以上の腫脹を示したものが 17 例 (60.4%) で最も多く、硬度ではほとんどの症例が弾力性硬のリンパ節があつた。

IV. 観察結果

最も大きいかあるいは圧痛・発赤などの急性症状を有した 1 症例について 1 ないし 2 コのリンパ節について観察を行つた。観察を行つたリンパ節の個数は総計 37 コである。観察月数は 6 カ月以上 19 例、5 カ月 1 例、4 カ月 1 例、3 カ月 4 例、2 カ月 4 例、1 カ月 3 例であり、1 例は患者来院せぬため 1 カ月までの追求を行わず脱落とした。

治療術式は RFP・INH・EB 15 例、RFP・INH 7 例、RFP・INH・VM 2 例、RFP・INH・PAS、RFP・KM・EB、RFP・INH・SM・EB がそれぞれ 1 例ずつである。

1) 罹患リンパ節の大きさの経過

リンパ節結核の型別に著明に縮小あるいは消失までの日数について検討した。観察しえた 37 コのリンパ節のうち初期腫脹型は 29 コ (78.4%) と最も多かつた。Table 2 のごとく初期腫脹型の 29 コのリンパ節のうち 13 コは 5 カ月のうちにすべて著明に縮小し 16 コは 4 カ月以内にすべて消失した。

著明な縮小に要した期間をみると 1 カ月以内にほぼ半数が縮小し、消失までの期間についても 2 カ月以内に約 70% が消失した。

一方硬化型の 6 コのリンパ節のうち 4 コは 3 カ月以内に著明に縮小し、1 コは 4 カ月以内に消失したが 1 コは 6 カ月の観察中不変であつた。

Table 2. Changes in Size of Lymph Nodes

Types of tuberculous lymphadenitis	Total number of enlarged lymphnodes	Time required for improvement	No. of nodes reduced in size	No. of disapered nodes	No. of unchanged nodes
Initial swelling type	11	~ 1 month	7	4	
	8	1.1~ 2 m.	1	7	
	3	2.1~ 3 m.	1	2	
	5	3.1~ 4 m.	2	3	
	2	4.1~ 5 m.	2		
	29		13 (44.9)	16 (55.1)	
Sclerotic type	4	~30 days	3	1	1
	2	3 m.	1		(6)
Abscess forming type	1				1 (1)
Ulcer or fistula forming type	1	30 days	1		
Total	37		18 (48.6)	17 (46.0)	2 (5.4)

() indicate %

Table 3. Changes in Tenderness

Time required for improvement	No.
~15 d.	2
16~30 d.	3
31~60 d.	2
61~120 d.	1
Not improved	2
Total	10

膿瘍型の1コは1カ月の観察で不変であり、潰瘍瘻孔型の1コは30日以内に著明に縮小した。

またリンパ節の完全摘出のために1カ月以内に観察不能となつたものが初期腫脹型に2コ、膿瘍型に1コみられたが、切除後瘻孔形成などの合併症を有したものは1コもみられなかつた。

また膿瘍型の1コは5カ月の観察期間中不変であつたが生検により腺癌と結核の合併であることが明らかにされたので大きさの経過より除外した。

以上大きさの変化を総合すると37コの腫大リンパ節のうち35コ(94.6%)は著明に改善し、不変であつたものはわずか2コ(5.4%)にすぎなかつた。

2) 圧痛、発赤の経過

治療開始時圧痛を認めたリンパ節は10コ存したがTable 3のごとくそのうち8コは120日以内に圧痛消失し、1コは3カ月の経過で改善せるもなお軽度に存し、1コは腺癌との合併であつた。したがって圧痛に対しても全例効果がみられたといえる。

治療開始時発赤のあつた3コのリンパ節のうち1コは15日以内に消失し、1コは1カ月の観察で不変、1コは腺癌との合併であつた。

3) 副作用

RFP・INH・EBの治療により1カ月以内に著明な縮小をみた1例は治療1カ月目にGOT 509, GPT 202の高値を示したのでRFPの投与を中止した。RFP中止後GOT, GPTの値は迅速に正常化した。またRFP・EB・INH内服後10日にて発熱発疹をきたした1例はRFPを中止することなく抗ヒスタミン剤の投与により改善した。

胃腸障害を訴えたものが1例存し、経過中1回でも好酸球の10%以上に上昇した症例が3例みられたがいずれも一過性の上昇であつた。また、これら以外に明らかな副作用は認められなかつた。

V. 考 案

リンパ節結核の頻度に関してはKent¹⁾は入院した結核患者の4%を占めていたことを1967年に報告しているがわが国の民間療養所における結核入院患者の実態調査成績によると肺門リンパ節結核を除くリンパ系の結核

の頻度は全結核の0.3%にすぎず⁸⁾、脊椎0.9%、骨・関節結核0.7%、泌尿生殖器0.4%よりも低率である。しかしながらこの成績は入院患者の頻度であり、現在リンパ節結核患者の多くは外来において治療されていることを考慮せねばならない。

浅井ら⁴⁾は昭和37年に慶大外科外来を訪れた頸部または腋窩リンパ節結核の症例総数は外来患者総数の0.9%に相当していたと報告している。昭和40年度の伝染病および食中毒統計⁵⁾によるとリンパ系の結核は届出全結核患者数の3.0%を占め呼吸器結核以外の結核のなかでは本症は最も高頻度であることを示している。また某県の昭和44年あるいは昭和47年前半の新登録患者のうちで、リンパ系の結核の全結核に対して占める割合はそれぞれ17.6%、15.4%と高頻度であつたといわれており⁶⁾、本症は現在でもなおかなり頻度の高い疾患であると考えられる。

本症は活動性の肺結核症あるいは肺外結核症と合併して存することはよく知られている¹⁾²⁾⁴⁾が、今回の症例でも48.3%が要治療の肺結核症を合併しており、既往に抗結核薬の投与を受けた症例が44.9%に存していた。

また本症は不十分な化療を行えば肺結核と同じく再発しやすいこともよく知られているが、Kent¹⁾は55例の本症のうち10例が10年以内に再発したとしており本症の化学療法は長期に行う必要がある。

本症は全身結核症の一分症であり局所のみ疾患ではないので抗結核薬の全身投与が必要であるが、本症に再治療症例が多いことならびに不十分な化療では再発例が多いことより本症の治療に二次薬を使用する場合がかなりあることが推定される。

RFPは二次薬のなかで最もすぐれた薬剤の1つであるが、本症に対するRFPの治療効果を検討した成績はみられない。そこで著者らはリンパ節結核に対してRFPの治療効果についての研究を行つた。

治療効果の判定は主として局所の罹患リンパ節の形状の変化の観察によつたが、37コのリンパ節のうち35コは5カ月以内に著明に縮小あるいは消失し、不変にとどまつたものは6カ月、1カ月の経過でそれぞれ1例にすぎず有効率94.6%とすぐれた成績を示した。

また圧痛、発赤などに対してもすぐれた作用を示すことを認めた。

浅井ら⁴⁾は本症に対する抗結核療法の成績についてまとめているが、治癒、軽快の率はSM単独の2回の成績でそれぞれ81.5%、76%であり、SM・INH併用で92%であつたとし、Kent¹⁾も本症はきわめて迅速にかつ高率に抗結核薬の全身投与に反応すると述べている。

今回著者らの本症に対するRFPを含む治療術式成績が治癒・軽快群94.6%という率は、今回対象患者の約半数が再治療症例であることを考慮すればきわめてすぐ

れた成績といふことができる。

したがって再治療のリンパ節結核症に対して RFP を含む治療を行うことは合理的であると考えられた。

しかしながら今回症例は観察月数が短期なものが含まれているのでさらに観察を続けるとともに、十分な治療を行つた後の再発の有無についての研究を行うことにより、本薬剤のより正確な価値が判定しうると考えられる。

VI. 結 論

1 カ月以上 RFP を含む抗結核薬で治療されたリンパ節結核症の治療成績について検討した。

経過を観察しえたリンパ節の個数は 37 コであり、このうち 18 コ (48.6%) は 5 カ月以内に著明に縮小し、17 コ (46.0%) は 4 カ月以内に消失し、1 カ月、6 カ月の観察で不変の症例は 2 例のみであつた。

圧痛を有した 9 コのリンパ節のうち 8 コは 120 日以内に消失し 1 コは軽快した。

本症例の 44.9% が再治療例であることを考慮すると本症に対する RFP を含む治療はきわめてすぐれているといふ。

(RFP をご提供いただいた第一製薬株式会社に感謝いたします。)

引 用 文 献

- 1) Kent, D. C.: Amer. J. Med. Sci., 254: 866, 1967.
- 2) 島田信勝: 外科, 9: 75, 1947.
- 3) 日本結核療養所協会医療研究会, 配布資料, 1972.
- 4) 浅井末得・塚田祐禧夫: 治療, 45: 2161, 1963.
- 5) 厚生省大臣官房統計調査部: 昭和 40 年伝染病および食中毒統計, 1967.
- 6) 青木正和: 私信.