

原 著

国立療養所における肺外結核の実態と化学療法

(結核性髄膜炎・中枢神経系結核について)

——国療化研第26次B研究報告——

国立療養所化学療法研究会

(会長: 長 澤 誠 司)

小西池 穰 一, 海 野 雅 澄

国立療養所近畿中央病院内科

受付 昭和60年6月14日

ACTUAL CONDITION AND CHEMOTHERAPY FOR EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN NATIONAL SANATORIA

(An Observation in Tuberculous Meningitis and Tuberculosis of Central Nerve System)

—Report of The B Series of 26th Controlled Trials of Chemotherapy—

Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis of

National Sanatoria in Japan (CSUCTNS)

(Chairman: Seiji NAGASAWA)

Joichi KONISHI* and Masazumi UNNO

(Received for publication June 14, 1985)

Out of the extrapulmonary tuberculous patients, admitted to the 39 institutions of national sanatoria during the past five years (1978—1982), 29 cases (3.9%) were diagnosed as tuberculous meningitis (25 cases) and tuberculosis of central nerve system (4 cases).

According to their clinical individual cards, 21 were male and 8 were female, and the average age was 32.5 years old (1—68 years old).

Clinical and bacteriological diagnosis was mainly performed by the clinical symptoms, tuberculin skin test, brain CT scanning and tubercle bacilli in cerebrospinal fluid.

The most common symptoms elicited by the individual cards were fever, headache, disturbance of consciousness, stiffness of the neck, nausea, vomit and other neurologic symptoms.

Out of 29 cases, complicated pulmonary or other extrapulmonary active lesion, in which pulmonary one chiefly occupied, was observed in 24 cases (82.8%) at the starting point of chemotherapy.

The therapeutic effects of regimens including RFP • INH for the tuberculous meningitis and tuberculosis of central nerve system were observed.

The duration of these chemotherapy was about twelve months in average and response to therapy indicated the marked improvement in ten cases (34.5%), but dead cases

* From the National Kinki—Chuo Hospital, 1180 Nagasone-cho, Sakai city, Osaka 591 Japan.

also were observed in the same numbers.

In five cases, neurologic sequelae were found and they received the surgical treatment or physical rehabilitation for these sequelae with considerable improvement.

From the results of this study, it is emphasized that early diagnosis and initial intensive chemotherapy including RFP・INH for tuberculous meningitis and tuberculosis of central nerve system are necessary to bring the favorable prognosis which is considered to increase survival rate and to decrease neurologic sequelae.

Key words: Tuberculous meningitis, Tuberculosis of central nerve system, Chemotherapy, Neurologic sequelae, Rehabilitation

キーワード: 結核性髄膜炎, 中枢神経系結核, 化学療法, 神経系後遺症, リハビリテーション

は じ め に

国療化研第26次B研究として実施した国立療養所における肺外結核の実態と化学療法の研究のうち、リンパ節結核については、既に報告¹⁾したが、今回は結核性髄膜炎・中枢神経系結核に関する成績について述べる。

調査方法と対象

全国の国療へ昭和53年から57年までの5年間に入院した肺外結核症例についてアンケート方式による分析調査を試みた。

回答のあった国療48施設のうち、39施設の協力のもとに得られた個人票741枚から分類された結核性髄膜炎・中枢神経系結核29例が今回の調査対象となった。各個人

票の内容は診断方法、治療方式、期間、成績、予後に関するものである。特に最近の化学療法の方式、期間、成績に重点をおいて検討を進めた。

成 績

国療48施設で5年間に取り扱った結核新入院患者は、42,484例であったが、このうち肺外結核新入院患者は図1に示すように1,313例で、結核新入院患者の中で占める比率は3.09%であった。結核性髄膜炎・中枢神経系結核は34例にすぎなかった。

また、国療48施設のうち上記39施設に5年間に入院した肺外結核患者741例(延数793例)のうち、表1のように、結核性髄膜炎、中枢神経系結核患者は29例(3.9%)であった。

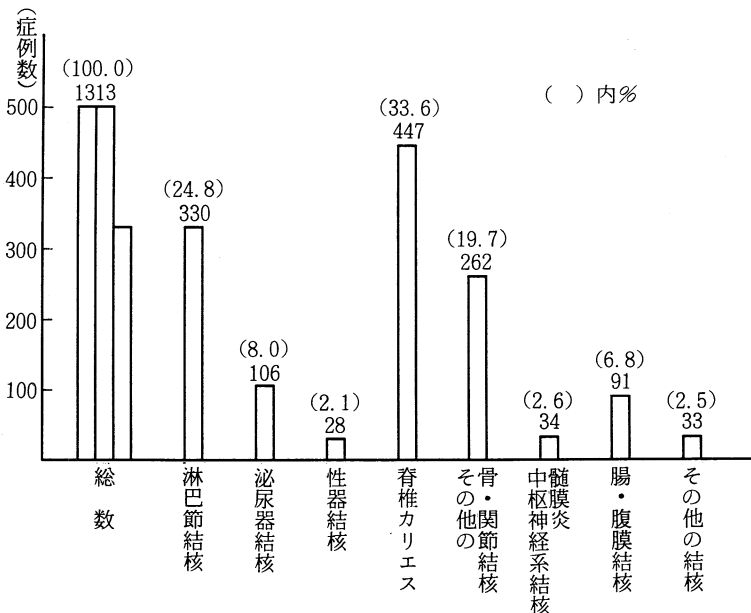


図 1. 肺外結核 1,313 例の疾患別分類 (国療48施設)

表 1. 国療39施設個人票（昭和53～57年）調査の分析

肺外結核	741 例	〔平均年齢 32.5 歳（1 ～68歳）〕 〔男 21. 女 8〕
髄膜炎	29 例 (3.9%)	
中枢神経系結核		
(内訳)		
結核性髄膜炎： 25		
脳内結核腫： 3		
脊髄結核腫： 1		

表 2 性・年齢別分布
(昭和53～57年 39施設)

男	年 齢	女
3	0 — 4	1
1	5 — 9	
3	10 — 14	
	15 — 19	
4	20 — 29	2
3	30 — 39	1
2	40 — 49	2
3	50 — 59	1
2	60 — 69	1
	70 — 79	
	80 以 上	
21	計	8

表 4 臨 床 症 状 (29症例)

症 状	症 例 数
発 熱	20
頭 痛	15
意 識 障 害	15
項 部 強 直	11
悪 心 ・ 嘔 吐	7
神 經 症 状	5
ケルニツヒ徴候	1
精 神 障 害	2
言 語 障 害	1
下 半 身 痙 性 麻 痺	3
左 半 身 麻 痺	1
膀 胱 ・ 直 腸 障 害	2
眼 症 状	2
不 明	1

表 3 診断方法 (29症例)

臨 床 症 状	髄液 検査	髄液中結 核菌陽性	C T診断	「ツ」反応
28 (記載なし 1)	19	16	5	20*

* (－：4，＋～卅：14，陽性：2)
(記載なし：9)

内訳は結核性髄膜炎25例，脳内結核腫3例，脊髄内結核腫1例であった。

性，年齢別分布をみると，男性21例，女性8例で，満1歳から68歳までの広い分布を示しており，平均年齢は32.5歳であった。

4歳までの乳幼児の占める比率は表2のように29例のうち4例（13.8％）にすぎなかった。

診断方法は記載のない1例を除いた28例では，発病当初の臨床所見と結核化学療法による効果の有無が診断の根拠になっていた。

髄液検査は19例に実施され，16例（84.2％）に結核菌を塗抹または培養で証明している。

血圧は全例に200～300 mmH₂Oの間で上昇してい

た。記載のあった症例のみについてみると，細胞数は11例に増加を示し，蛋白量も10例に増加した。反対に，クロール量は7例が120 mEq/l以下に減少し，糖は10例のうち9例が50 mg/dl以下に減少した。また，トリプトファン反応は2例が陽性であった。

ツベルクリン反応は記載のあった20例のうち16例が陽性で，＋～卅が14例であったが，残りの2例の陽性度は不明であった（表3）。

頭部CT診断は5例に応用されていたが，脳内結核腫2例は本診断法で脳内腫瘍と診断された。このうち1例は死後剖検により結核性と診断されたし，他の1例は粟粒結核を合併しており，強力な化学療法によって3ヵ月後に腫瘍は縮小，消失した。

残りの3例については，続発した脳水腫，脳浮腫の診断に同じく有効であった。

次に29例の臨床症状は表4に総括したが，このうち結核性髄膜炎25例は発熱，頭痛，意識障害，項部強直が高頻度に出現し，次いで悪心，嘔吐，神経症状，ケルニツ

ヒ徴候，精神障害，言語障害，下半身麻痺，左半身麻痺，眼症状（動眼神経麻痺，視力障害）の訴えがみられた。脳内結核腫3例では，頭痛が2例，左上下肢のしびれ，痙攣が1例に認められ，脊髄内結核腫1例は下半身の痙性麻痺と膀胱・直腸障害を訴えた。これらの症状は結核化学療法と一部の外科的処置によって改善されたが，少数例には後遺症として残存した。

他臓器結核との合併の有無については，表5のように，29例のうち24例（82.8％）に認められ，中でも肺結核との合併が最も多く18例（62.1％）を占め，このうち6例は粟粒結核であった。淋巴節結核の合併は9例（31.0％）で，残りの5例はその他の肺外結核との合併であった。

次は結核化学療法の成績であるが，発病時期から化学療法開始までの期間をみると，1週間まで8例（27.6％），1カ月まで10例（34.5％），2カ月まで2例，3カ月まで1例で，不明が8例であった。治療成績は表6に概括した。化学療法のためのグループは21例で，全例INH・RFPを主軸とした方式がとられ，これにSMまたはEBが併用されていた。他の臓器結核が先発している場合

には，再治療あるいは継続例としてKM，Th，PASなどの抗結核剤が使用された。このグループの平均化療期間は11.4カ月（1～52カ月）であったが，このうち初回治療13例のみにについてみると，死亡4例を除いた9例の平均化療期間は13.2カ月（2～33カ月）で全例のそれよりやや長かった。治療効果の改善は10例（著改5例，中改3例，軽改2例）に認められたが，他方増悪2例，死亡も9例と多数であった。

また，外科的処置のため，転院予定になっている2例のうち1例は脳水腫に対するVP(ventriculo-peritoneal) shunt術を，他の1例は腎結核の手術を受けることになっていた。

化学療法と副腎皮質ホルモンとの併用療法は5例に実施されたが，平均化療期間は13.6カ月（10～22カ月）で，著改4例，中改1例の良好な成績が得られた。

化学療法と外科療法を受けた2例は平均化療期間は11カ月（10～12カ月）で，脊髄腫瘍摘出術を受けた1例は著改を示し，小脳腫瘍摘出術をうけた他の1例は術後死亡した。

化学療法と副腎皮質ホルモン併用療法に外科療法を受けた1例は25カ月のかかなり長期間の化学療法を行なっているが，結果は中等度改善であった。本例は脳水腫を続発したので，外科的処置としてVP shunt術を実施している。

以上の治療の結果から，化学療法の場合と副腎皮質ホルモン併用の場合はRFP・INHを主軸とした治療法を2クール程度実施するのが適切のようである。

また，外科的療法が要求される場合には，臨床効果に応じて，化学療法は更に延長せざるをえないものと考えられる。

総合効果は著効10例（34.5％），中改5例（17.2％），

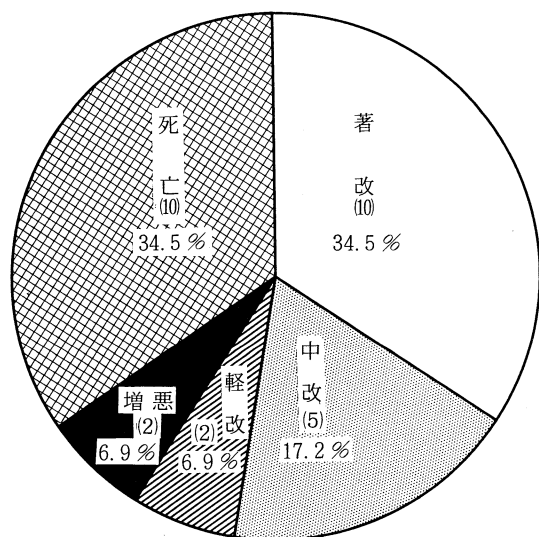
表 5 他臓器結核との合併の有無（29症例）

肺 結 核(粟粒結核)	18(6)
淋 巴 節 結 核	9
腎 結 核	1
骨・関 節 結 核	1
皮 膚 結 核	1
中 耳 結 核	1
腹 膜 結 核	1
合 併 な し	5

表 6 治療方法，期間，臨床効果

$\left(\begin{smallmatrix} \text{化 学} \\ \text{H} \cdot \text{R} \cdot \alpha \\ \text{H} \cdot \text{R} \end{smallmatrix}\right) \rightarrow \left(\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \cdot \alpha \\ \alpha \end{smallmatrix}\right)$	副 腎 皮 質 ホルモン	外 科 的 処 置	症 例 数	平均化療 期 間 (月)	臨 床 効 果				
					著 改	中 改	軽 改	増 悪	死 亡
○			21*	11.4 (1～52)	5	3	2	2	9
○	○		5	13.6 (10～22)	4	1			
○		○	2**	11 (10～12)	1				1
○	○	○	1***	25 (25)		1			
計			29	15.3 (1～52)	10	5	2	2	10

* 内2例は外科的処置のため転院予定
** 1例：脊髄腫瘍摘出術，1例：小脳腫瘍摘出術
*** 脳水腫に対するshunt術



平均治療期間 15.3月
(1～52月)

図2. 総合効果 (29例)

表7 後遺症 (5症例)

症 状	症 例 数
脳 水 腫	2
下 半 身 痙 性 麻 痺	2
左 半 身 麻 痺	1
視 力 障 害	1
精 神 障 害 (分 裂 症 様)	1

軽改2例(6.9%)であるが、他方、増悪2例(6.9%)、死亡10例(34.5%)を数え、他の肺外結核に比し死亡例の多いことが目立っている(図2)。死亡例10例の性別は男性7例、女性3例で、年齢別では、平均年齢は31.0歳、このうち2歳未満は2例、10～30歳代は5例、40～60歳代は3例で、各年齢層に均等に分布していた。

後遺症は表7のように、個人票に記載されているものは29例のうち5例(17.2%)で、7症状であった。脳水腫の2例は29歳と1歳8カ月の男性でVP shunt術を前者は既に実施し、後者は近く転院して実施予定であることは上述した通りである。

下半身麻痺の2例は37歳の男性と29歳の女性で、左半身麻痺の1例は1歳9カ月の男性であったが、後者の2例はともにリハビリテーションを受けていた。

このほかに、視力障害1例と精神障害(後期より分裂

症様として発病)1例がみられた。

考 案

昭和58年度結核登録者に関する定期報告²⁾によると、肺外結核の新たな登録患者は6,038例で、このうち結核性髄膜炎は僅か185例(3.1%)で、4歳までの乳幼児の髄膜炎は20例(10.8%)を数えるのみであった。

今回の国療化研第26次B研究でも、5カ年間にわたる調査で同じような傾向がみられ、肺外結核の中で本疾患の占める比率は低く3.9%程度であった。また、乳幼児期における症例が減少し、中高年齢層までに広く分布していた。北川³⁾によると、昭和3～4年頃の我国の統計から、結核性髄膜炎の発病は4歳までの乳幼児が絶対多数を占め、5～15歳頃に一旦低下し、18～24歳の年齢に再び増加すると述べている。このような報告と比較すると、最近の本疾患の罹患年齢層が戦前に比して大きく変貌していることが窺える。

結核性髄膜炎・中枢神経系結核の発生機序は他部の結核病巣より二次的に起こるとの説が定説になっており、主に血行性に結核菌が髄膜主として脳底に散布、付着して結核結節を作ると考えられている。

全身の急性汎発性粟粒結核の分症として発症する場合は今回の集計にもあるように、臨床症状が多彩で重篤であるが、軽度の血行散布を被った場合には、脳膜に限られた粟粒結節を作るのみで臨床所見の明らかなでない場合が起こりうる。このような場合には、発病の時期や症状が明確でないので、確定診断が困難となり、早期診断の遅れが考えられる。

今回の集計でも、化学療法開始が発病時期より2カ月、3カ月遅れた症例が少数例に認められた。

診断方法は髄液検査が最も確実な方法であるが、最近、頭部CTが応用され、今回も5例に実施されていた。主に脳内結核腫、脊髄内結核腫、脳水腫の診断にかなりの威力を発揮している。この場合、他の部位に活動性結核があれば、まずCT像を結核性と診断が可能であるが、そうでない場合、頭蓋内、脊髄内に孤立した腫瘤像のみでは、結核性と即座に断定することは困難である。

第59回日結総会で森本⁴⁾が報告したCT診断による3例のうち、1例は今回の共同研究報告の中に含まれている。

結核性髄膜炎の治療は化学療法のない時代には、全く困難で、死亡率も100%であったが、Hinman⁵⁾によると、1952年INHが出現してから、死亡率は減少して20～50%に位置するようになった。Cleveland M. G. 病院でも、1959～1963年の5年間に35例の本疾患患者を治療したが、死亡率は32%であったと報告している。また、Falk⁶⁾もSM単独療法による死亡率は73%であったが、

I NH併用療法では、治療効果が著しく向上し、17%まで減少したと述べている。

結核性髄膜炎の治療には、抗結核剤の有効髄液中濃度が必要であるが、I NHの髄液内移行は極めてすぐれていることは小林⁷⁾が既に報告しており、RFPもかなり移行が良好で、その臨床効果は確認されている^{8) 9)}。

今回の調査では、I NH・RFPを主軸とした化学療法が全例を占めていたが、その成績は3例の外科的処置の症例を含めて29例のうち10例(34.5%)という多数の死亡例と2例(6.9%)の増悪例を認めている。このような成績はRFP以前のI NH併用療法時代の臨床効果と比較して、果して向上したと言えるのであろうか、更に臨床検討を要する問題である。

初回・再治療を通じて、I NH・RFP併用療法は大体1年間、2クール程度以内で反応する症例には、治療効果は確実に出ており、本疾患が重篤な疾患であっても、治療期間をこれ以上延長することが効果の上昇に役立つものとは思われない。松島¹⁰⁾も第59回日結総会で、短期療法で治癒した6症例を報告している。

しかし、増悪・死亡例をどのように少なくし、後遺症の苦しみから、患者を救済するかが今後の大きな課題であろう。

副腎皮質ホルモンは消炎作用のほかに、髄膜の反応特に線維素の析出により脳底および髄腔が閉塞して起こる脳水腫や水頭症の防止に役立つと考えられる。今回の5例の併用例も著明な効果が認められるが、漸減法により短期使用におさえる必要がある。

後遺症の出現した5例の患者は満1歳から41歳までであったが、運動機能障害、脳水腫が主な症状で、それぞれ外科的処置、リハビリテーションが行なわれており、かなりの効果が得られている。

小児の結核性髄膜炎でも、後遺症が松島¹¹⁾、小林⁷⁾の成績によると、かなり高率に出現している。田村¹²⁾も1歳9カ月の症例で治療中、左半身麻痺を続発し、リハビリテーションで再発なく良好な経過をとっている1例を報告している。本例は今回の共同研究で認められた後遺症5例のうち1例であった。

結核性髄膜炎以外の中枢神経系の結核として、脳内結核腫、脊髄内結核腫などはCT診断などの有力な方法により早期に診断して、外科的処置を受ける必要があり、化学療法の併用効果も大いに期待される。

いずれの場合にも、要は早期診断、早期加療である。結核に対する関心が薄れて、診断を遅らせることのないように、絶えず結核を念頭において対処することが肝要である。

ま と め

1. 国療48施設に5年間(昭和53~57年)に入院した

肺外結核患者1,313例のうち、結核性髄膜炎・中枢神経系結核患者は34例(2.6%)に認められた。

2. 国療39施設から提供された個人票から得られた肺外結核患者741例のうち、本疾患は29例(3.9%)で、平均年齢は32.5歳、男性21例、女性8例であった。

3. 結核化学療法はI NH・RFPを主軸とした治療方式を主体とし、平均治療期間は約12カ月(化療2クール)であった。副腎皮質ホルモンとの併用も良好な臨床効果が得られた。

総合成績は著明改善10例(34.5%)、中等度改善5例(17.2%)、軽度改善2例(6.9%)、増悪2例(6.9%)、死亡10例(34.5%)であったが、増悪、死亡例が他の肺外結核に比して著しく高い。後遺症は5例(17.2%)に認められたが、外科的処置、リハビリテーションが実施された。また、脳内結核腫、脊髄内結核腫に対しては、外科的療法と化学療法が行なわれ、その効果が評価された。

問題視されている高い死亡率と後遺症に対しては、いかに少なく、また、防止するかが今後取り組むべき大きな課題である。

そのためにも、本疾患の早期診断と早期加療が目下の急務であろう。

(本論文の要旨は第60回日本結核病学会総会において報告した。)

本研究の実施にあたり、ご参加、ご協力いただいた下記の48施設の方々に心から感謝申し上げます。

国療化研第26次B研究参加施設

(肺外結核の化学療法)

道北病、札幌南病、青森病、翠ヶ丘病、福島病、新潟病、西新潟病、金沢若松病、石川病、東栃木病、晴嵐荘病、中野病、東京病、西甲府病、高山病、恵那病、明星病、北潟病、宇多野病、刀根山病、兵庫中央病、近畿中央病、千石荘病、青野原病、南岡山病、広島病、津山病、松江病、山陽荘病、西香川病、東高知病、愛媛病、武雄病、熊本南病、再春荘病、宮崎病、宮崎東病、長崎病、志布志病、村山病、神奈川病、南横浜病、東長野病、天竜病、福岡東病、南福岡病、大牟田病、南九州病

本研究は近畿中央病院(研究代表者小西池穰一)が担当した。

文 献

- 1) 小西池穰一、児玉長久、森 隆(国療化研第26次B研究報告): 国立療養所における肺外結核の実態と化学療法(淋巴節結核について)、結核、60: 255, 1985.
- 2) 昭和58年結核登録者に関する定期報告の状況、呼吸器疾患・結核文献の抄録速報、35: 975, 1984.

- 3) 北川加一郎：結核性脳膜炎の発生機転・種類及頻度，
肋膜炎・腹膜炎並脳膜炎，診療と経験社，大阪，
p. 237, 1942.
- 4) 森本忠昭：頭蓋内結核腫，結核，60：90，1985.
- 5) Hinman, A. R. : Tuberculous meningitis
at Cleveland Metropolitan General Hospi-
tal 1959 to 1963, Am Rev Respir Dis, 95 :
670, 1967.
- 6) Falk, A. : U. S. Veterans Administration-
Armed Forces cooperative study on the
chemotherapy of tuberculosis, Am Rev
Respir Dis, 91 : 823, 1965.
- 7) 小林 裕：結核性髄炎の予後，小児科，21：1551，
1980.
- 8) Sunakorn, P. and Wongsaroj. . P. : Rifam-
picin in treatment of tuberculous menin-
gitis in children, J Med Assoc Thailand,
61 : 93, 1978.
- 9) Girgis, N. I., et al. : Rifampicin in the
treatment of tuberculous meningitis, J Tr-
op Med Hyg, 81 : 246, 1978.
- 10) 松島敏春：結核性髄膜炎，結核，60：88，1985.
- 11) 松島正視：結核性髄膜炎，小児科臨床，29：150，
1976.
- 12) 田村奈保美：小児結核の短期化学療法，結核，58：
625, 1983.