

原 著

結核性髄膜炎 10 例の臨床的検討

— Patient's Delay と Doctor's Delay を中心に —

野崎 博之・厚東 篤生・天野 隆弘
棚橋 紀夫・田中 耕太郎
小張 昌宏・福内 靖男

慶應義塾大学神経内科

受付 平成7年 8月10日

受理 平成7年10月24日

CLINICAL FEATURES OF 10 CASES OF TUBERCULOUS MENINGITIS

—With Special Reference to Patient's Delay and Doctor's Delay—

Hiroyuki NOZAKI*, Atsuo KOTO, Takahiro AMANO,
Norio TANAHASHI, Kortaro TANAKA, Masahiro KOBARI
and Yasuo FUKUUCHI

(Received 10 August 1995/Accepted 24 October 1995)

We retrospectively evaluated the clinical findings of 10 cases of tuberculous meningitis who had been admitted to our department from 1987 to 1994. Four patients were male and six were female. All of them were Japanese, and their age ranged from 17 to 74 years old. Regarding the patient's delay, nine patients visited a doctor in 1 to 20 days after the onset of headache, and one patient visited a doctor in 14 days after the onset of general malaise. It is suggested that the patient's delay could not be longer than 3 weeks because of progressively worsening symptoms of tuberculous meningitis such as severe headache and fever. The time interval between the first contact of the patient to a doctor and the commencement of antituberculous therapy (doctor's delay), ranged from 14 to 66 days. When the diagnosis of meningitis was obtained based on the findings of the cerebrospinal fluid (CSF), focal neurological signs including psychological symptoms, cranial nerve palsies and seizure were noted besides meningeal signs or the disturbance of consciousness in 4 patients. The CSF revealed an increase in cell counts with mononuclear cell dominance in 9 patients, but the findings typical for tuberculous meningitis such as increase in total protein content and a decrease in glucose concentration were obtained in only 5 patients. *Mycobacterium tuberculosis* had not been detected in all cases when the antituberculous chemotherapy was started. Later, it was found to be positive in the CSF sample from only three patients by culture or polymerase chain reaction (PCR) method. When the antituber-

* From the Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

culous therapy was completed, meningitis was cured without remaining any symptom or sign in all patients.

All patients had no active pulmonary tuberculosis when the meningitis was diagnosed, and only one of them had sequels of lung tuberculosis. Four patients had the past history of tuberculosis, and 1 had the familial history of pulmonary tuberculosis. At the first contact to a doctor, seven patients were diagnosed as having common cold or headache related with fever because of the lack of typical signs of meningitis. Similarly three other patients were initially diagnosed as having meningitis due to viral infection or unknown etiology.

In summary, it was difficult to obtain the solid diagnosis of tuberculous meningitis at the initial stage of this disease, since the symptoms and signs at its onset often similar to those of common cold or non-specific headache. Therefore, when we see the patients with subacute onset of headache and fever followed by the meningeal signs, tuberculous meningitis should always be included in the list of diseases requiring differential diagnosis. In addition, when tuberculous meningitis is suspected, the antituberculous therapy should be started without any delay.

Key words : Tuberculous meningitis, Patient's delay, Doctor's delay

キーワード : 結核性髄膜炎, Patient's delay, Doctor's delay

はじめに

近年、中枢神経系結核は化学療法の進歩とともに発生頻度が激減し、先進国では全結核症の0.5%にみられるに過ぎないと言われている¹⁾、しかしその死亡率は25~35%と依然として高率で、診断の遅れがその原因のひとつとして指摘されている²⁾。また最近、結核未感染者の増大と結核罹患率減少に伴う患者・医療機関双方の認識不足による診断の遅れが肺結核症において問題となっており³⁾、結核性髄膜炎でも医師の関心の低下による治療開始の遅れが指摘されている⁴⁾。そこで、当院で経験した結核性髄膜炎症例について、患者の医療機関受診までの期間および診断、治療開始までの期間を中心に、その臨床経過を検討したので報告する。

対象と方法

1987年以降当科に入院し、結核性髄膜炎と診断され治療を受けた症例は10例であった。これらの症例を対象とし、初発症状、治療開始までの期間、予後などの臨床経過につき検討を行った。

結 果

(1) 臨床所見について

対象症例10例の臨床所見のまとめを表1に示す。対象症例は男性4例、女性6例で、年齢は17~74歳であった。

初発症状では、頭痛を認めた症例が最も多く9例であった。また初発症状から医療機関受診までの期間は1~19日の範囲にわたった。また発症後抗結核療法開始までの期間は14~66日で、その分布には幅があったが、50パーセントイルにあたる6例は25日以内に治療が開始されていた。

抗結核療法開始時に項部硬直などの髄膜刺激症状を明らかに示した症例は7例であり、精神症状、脳神経麻痺あるいは痙攣などの神経症状を認めた症例は4例であった。また髄液所見では単核球優位の細胞増多は9例でみられたが、単核球優位の細胞増多、蛋白上昇、糖の低下のすべてを認めた症例は4例であった。蛋白量40mg/dl以下が2例、糖50mg/dl以上が6例認められ、非定型的な髄液所見を呈したものが少なかった。また抗結核療法開始時に結核菌が塗抹あるいは培養で証明された症例はなく、いずれも治療抵抗性髄膜炎あるいは髄液所見から結核性髄膜炎を疑い抗結核療法を開始した。

対象患者のうち活動性肺結核を合併した症例は1例もなく、陈旧性肺結核を認めた症例は1例のみであった。その他の結核性疾患の既往は4例に認められ、結核性疾患の家族歴を有した症例は1例のみであった。

治療経過は全例良好で、退院後経過観察し得た範囲内で重篤な後遺症を認めた症例はなかった。

今回検討した症例のうち、髄液結核菌培養陽性例は症例10のみで、髄液結核菌PCR法検査陽性例は症例6・9の2例であった。その他の7例は細菌学的には確定診

表1 結核性髄膜炎10症例のまとめ

症例	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7	症例8	症例9	症例10
年齢・性	33・F	46・F	41・F	21・M	22・F	74・M	67・F	17・M	53・F	24・M
初発症状	発熱・頭痛	頭痛・咽頭痛	頭痛・発熱	頭痛	頭痛	頭痛・発熱	頭痛	頭痛	全身倦怠感	頭痛
医療機関受診までの期間	1日	3日	2日	8日	14日	3日	5日	19日	14日	14日
発症後抗結核療法開始までの期間	56日	15日	14日	48日	22日	16日	66日	25日	29日	25日
抗結核療法開始時の症状	発熱・頭痛	意識障害	意識障害	発熱・頭痛	悪心・頭痛	頭痛・発熱	頭痛・発熱	痙攣・失語	発熱・頭痛	意識障害
髄膜刺激症状	±	+	+	±	+	+	+	-	+	+
その他の神経症状				外転神経麻痺	精神症状			痙攣	顔面神経麻痺	
頭部画像診断 (MRI)						多発性脳梗塞	頭蓋内結核腫		脳幹病変	大脳の腫張
抗結核療法開始前の髄液所見										
細胞数 (単核球)	214(214)	38(38)	106(103)	22(20)	80(60)	49(49)	120(70)	62(60)	48(44)	180(70)
蛋白 (mg/dl)	52	100	70	37	35	112	125	57	56	82
糖 (mg/dl)	47	57	37	54	70	57	11	56	52	49
ADA (IU/l) (最高値)		15.3				7.1	12.3	14.5	4.3	0.8
培養	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
PCR						+	-	-	+	-
髄液検査後確定診断までの期間						10日			7日	84日
肺結核の合併	陈旧性肺結核	-	-	-	-	-	-	-	-	-
結核性疾患の既往歴		股関節結核			肺門リンパ節		結核性胸膜炎		肺門リンパ節	
化学療法歴		なし			INH 単独		なし		なし	
結核性疾患の家族歴							姉: 肺結核			
予後・後遺症	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善	改善
合併症					悪性症候群	多発性脳梗塞				

断されていないが、亜急性の経過を呈した髄膜炎で、抗結核療法以外の治療法に反応しなかったため結核性髄膜炎と診断した症例であった。

(2) 医療機関受診後の経過について

表2に医療機関受診当初の診断、髄膜炎診断までの期間、髄膜炎診断後の経過および受診後抗結核療法開始までの期間について記載した。

症例1・8・10を除く7例では、当初髄膜炎と診断されず、上気道炎や原因不明として経過観察されていた期間があった。特に症例4では時間がたつて髄膜炎症状が前景にでたため、髄膜炎の診断までに31日間を要していた。

一方、症例1・7・10は髄膜炎症状は明らかになったものの、結核性髄膜炎の確診がつかなかったため、治療開始が遅れた症例であった。

考案

著者らの診療科が神経内科であったためか、今回検討した症例は頭痛で初発した症例が中心であった。また肺結核症、粟粒結核症の合併はなく、結核性髄膜炎単独症例であった。松島によれば結核性髄膜炎70例の検討で、その54% (38例)に肺結核症の合併が認められ、11% (8例)は粟粒結核症であったことを指摘している²⁾。しかし、著者の症例では肺結核症を伴っていなかったため、結核性髄膜炎の診断に遅れをきたす危険性が高かったものと考えられた。

小児の結核性髄膜炎の検討では、初発症状から診断までの期間は3~69日であったと報告されており⁵⁾、われわれの症例でも14~66日で、同様に分布の幅は広がった。

われわれの経験した症例は、症例9を除き、いずれも頭痛・発熱が初発症状であり、すべての症例が発症19

表2 自験例10例の医療機関受診後の経過

	医療機関受診の契機となった症状	医療機関受診後抗結核療法開始までの期間	髄膜炎診断前の診断	医療機関受診後髄膜炎診断までの期間	髄膜炎診断後抗結核療法開始までの経過
症例1	発熱・頭痛	55日		0日	無菌性髄膜炎として治療(55日間)
症例2	発熱・嘔吐	12日	上気道炎	5日	7日間経過観察
症例3	頭痛・発熱	12日	上気道炎	7日	5日間経過観察
症例4	頭痛・発熱	40日	原因不明の頭痛	31日	9日間経過観察
症例5	頭痛・精神症状	8日	上気道炎	5日	3日間経過観察
症例6	頭痛・悪心	13日	原因不明	12日	1日間経過観察
症例7	頭痛・発熱	61日	上気道炎	10日	難治性髄膜炎として治療(51日間)
症例8	痙攣発作	6日		1日	5日間経過観察
症例9	全身倦怠感	15日	原因不明	10日	5日間経過観察
症例10	痙攣発作	11日		1日	原因不明の髄膜炎として治療(10日間)

日以内に医療機関を受診していた。症例1・2・3・6のように発症後3日以内に医療機関を受診した症例はいずれも、頭痛・発熱という普遍的な症状で医療機関を受診していた。一方症例5・8・9・10のように14日を経ている症例では、精神症状、痙攣、脳神経麻痺、意識障害などの症状を認めた時点で初めて医療機関を受診しており、当初の症状が感冒と類似するため、2週間程度そのまま様子を見て初めて病院を受診したものと考えられた。しかし結核性髄膜炎では髄膜炎症状が経過とともに強くなるため、肺結核症とは異なり、3週間以上の patient's delay はきたしにくいと考えられた。

成人の結核性髄膜炎では、髄膜刺激症状が出現する前に微熱、倦怠感、傾眠、譫妄などが2週間あるいはそれ以上続くことがあり、この時期(前駆期)には単なる感冒などと診断されることがあると言われている⁴⁾。また前駆期がなく髄膜刺激症状で発症する急性型は小児に比し成人例では少なく約14%で、大部分の症例で前駆期を伴っていると言われている⁹⁾。われわれの検討では、いずれの症例も前駆期に相当する症状があり、症例1・10を除く8例では、髄膜炎診断までに時間を要していた。このようにごく普遍的な症状しか呈さない前駆期の間に、髄膜炎の診断をすることは困難であると考えられた。

症例1・7を除く8例で、髄膜炎診断後10日以内に抗結核療法が開始されていた。一方症例1・7では髄液培養、PCRなどの結果が積極的に結核性髄膜炎を示唆するものではなかった。そのため症例1では、長期にわたりウイルス性髄膜炎として経過観察が行われており、また症例7では難治性髄膜炎として抗生剤、抗ウイルス剤

などの投与が行われていた。ただしこの症例では抗生剤のひとつにアミノグリコシド系の isepamicin (ISP) が併用されており、この薬剤が結核菌に対しても若干有効であった可能性も否定できなかった。

1987年以降の肺結核を合併しない結核性髄膜炎成人報告例のうち死亡した2症例では、発症3~4週間で未治療のまま死亡しており^{7,8)}、われわれの検討した症例1・7のように髄膜炎の診断後抗結核療法開始までに時間を要した症例もあるが、髄膜炎の症状が明らかになった後には2週間以内に治療開始する必要があるものと考えられた。

上記のごとく結核性髄膜炎症例で抗結核療法の開始が遅れる理由として、一部には抗結核療法以外の治療で改善しないことを確認するための経過観察に要する時間も含まれているが、①結核性髄膜炎に特徴的な所見が乏しいこと、②結核菌の検査に時間を要すること、③結核を疑わせるその他の所見に乏しいことが考えられる。

松島によると、結核性髄膜炎70例のうち項部硬直、意識障害を欠くものが1/3であった。また髄液所見ではほとんどの症例で蛋白増加、細胞増多、糖低下を示したが、蛋白量40mg/dl以下が4例(6%)、細胞数15以下が5例(7%)、糖50mg/dl以上が21例(30%)と非定型的な髄液所見を呈した症例も存在したことを報告している²⁾。また髄液トリプトファン反応も時に陰性で、髄液Cl低下は約半数にすぎないことも指摘されている⁵⁾。さらにツ反陽性50%、白血球増多16例(23%)、赤沈正常例も23例(33%)で、その他の一般的臨床検査も有用でないことが指摘されている²⁾。以上のように結核性髄膜炎では非定型的な髄液所見、検査所見をとる

ことが多く、そのために診断が困難になっているものと考えられる。

結核性髄膜炎では、その可能性が考えられた場合、まず抗結核療法を開始し、その後の臨床経過から retrospective に診断がなされることが多いと言われている⁹⁾。Kennedy ら¹⁰⁾ は治療開始時期が予後に関係するとして、結核性髄膜炎の疑いがあれば確定診断を待たずに抗結核療法を開始すべきであるとしており、臨床症状・髄液所見から本疾患の疑いがあれば、抗結核療法を早期に開始することが必要と考えられる。

髄液よりの結核菌の陽性率は、その報告によって異なるが、本邦においては約18%であるとされている¹¹⁾。また結核菌の培養には時間を要するため、培養結果を待った後に治療を開始することは困難と考えられる。結核性髄膜炎では予後決定因子が発症よりの治療開始期間であると言われているため¹²⁾、以前よりその診断について多くの方法が検討されてきた。髄液 ADA は補助診断に有用といわれているが¹³⁾、必ずしも高値を示さない症例も存在することが知られている¹⁴⁾。さらに、結核菌の抗原や抗体を検出する方法も検討されているが¹⁵⁾、現時点では本邦において実用化の段階には至っていない⁴⁾。

近年の分子生物学の進歩により、遺伝子診断が感染症でも応用されてきた。しかし結核性髄膜炎では PCR 法でも必ずしも陽性とならない症例があることも報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。また自験例の症例 10 のように PCR 法陰性にも関わらず培養陽性であった症例もあり、髄液採取時期によっては遺伝子診断陰性となりうることが示されており、注意が必要と考えられた。さらにより検出率の高い nested PCR 法は¹⁸⁾、現時点では必ずしも一般の検査室でも可能というわけではない。最近新たに開発された MTD (Mycobacterium Tuberculosis Direct Test) は1本の試験管で行えるため、contamination も少なく検出感度も高く、結核性髄膜炎の診断に有効と言われている¹⁹⁾。われわれの検討では髄膜炎判明後1週間程度の経過観察期間を持つことが多く、一般の検査室でも1週間程度で結果の得られる PCR 法、MTD などの遺伝子診断の普及が望まれた。

成人では他臓器に活動性結核がなく結核性髄膜炎を発症することが多く、その機序としては小児期の初感染巣に散布された髄膜または脳実質の結核巣が長い潜伏期の後、何らかの原因でくも膜下腔に破れ髄膜炎を発症するとも考えられている²⁰⁾。われわれの症例のように活動性肺結核症、粟粒結核症の合併がない場合でも、1例で陳旧性肺結核病巣、4例では結核性疾患の既往があり、これらの所見が診断に有用であると考えられた。

最近 AIDS、抗癌剤や免疫抑制剤の使用患者など生体の免疫不全状態における結核性疾患の増加が報告されて

いる。特に AIDS では肺外結核の頻度が高いことが知られており²¹⁾、結核性髄膜炎をみる機会が今後増える可能性もある。そのため結核性髄膜炎を念頭において治療にあたるべきであると考えられた。

結 語

結核性髄膜炎 10 例の臨床経過につき検討し、次のことを明らかにした。①結核性髄膜炎では前駆期を過ぎると症状が顕著となるため、3週間以上の patient's delay はきたしにくいと考えられた。②前駆期に結核性髄膜炎の診断をつけることは困難であり、また髄膜炎症状が顕著になっても髄液所見が非定型的なことが少なくなく、doctor's delay をきたしやすと考えられた。③以上より結核菌の同定がなくても臨床症状や髄液所見から結核性髄膜炎が疑われる際には、抗結核療法を早期に開始することが必要と考えられた。

なお本論文の要旨は第70回日本結核病学会総会(1995年、名古屋)にて報告した。

謝 辞

症例 10 の転院後の経過、髄液培養の結果をご教示下さった福井医科大学第2内科平山幹生講師に深謝いたします。

文 献

- 1) Sheller JR, Des Prez RM: CNS tuberculosis. *Neurol Clin.* 1986; 4: 143-158.
- 2) 松島敏春: 結核性髄膜炎. *結核.* 1985; 60: 88-90.
- 3) 友田恒一, 米田尚弘, 阿児博文, 他: Patient's delay と Doctor's delay とにより重症化した若年性肺結核の3例. *結核.* 1992; 67: 761-765.
- 4) 篠原幸人: 結核性髄膜炎. *神経精神薬理.* 1990; 12: 595-604.
- 5) 池田一成, 杉森光子, 川崎一輝, 他: 最近の小児結核性髄膜炎. *結核.* 1992; 67: 607-612.
- 6) 小林 裕: 結核性髄膜炎の治療. *神経内科治療.* 1989; 6: 213-219.
- 7) 川上勝弘, 高原衍彦, 鈴木健司, 他: 急性の経過を示し興味ある CT 所見を呈した結核性髄膜炎の2例. *CT 研究.* 1990; 12: 214-219.
- 8) Shintaku M, Sasaki M, Senzaki H, et al.: An autopsy case of purulent mycobacterial meningitis in AIDS. *Acta Pathologica Japonica.* 1991; 41: 895-899.
- 9) 田中慶司, 滝沢秀次郎, 稲葉 修, 他: 結核登録からみた最近の小児結核性髄膜炎. *結核.* 1982; 57:

- 15-20.
- 10) Kennedy DH, Fallon RJ : Tuberculous meningitis. JAMA. 1978 ; 241 : 264-268.
 - 11) 森 亨 : 細菌感染症—結核性髄膜炎—. 臨床微生物. 1989 ; 16 : 639-642.
 - 12) 高木 誠 : 結核性髄膜炎. medicina. 1984 ; 21 : 228-230.
 - 13) Piras MA, Gakis C : Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. Enzyme. 1973 ; 14 : 311-317.
 - 14) 野崎博之, 福内靖男, 厚東篤生, 他 : 結核性髄膜炎における髄液 adenosine deaminase (ADA) の経時的変動について. 結核. 1994 ; 69 : 663-670.
 - 15) Watt G, Zaraspe G, Bautista S, et al. : Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by using enzyme-linked immunosorbent assay to detect mycobacterial antigen and antibody in cerebrospinal fluid. J Inf Dis. 1988 ; 158 : 681-686.
 - 16) Shankar P, Manjunath N, Lakshmi R, et al. : Identification of *Mycobacterium tuberculosis* by polymerase chain reaction. Lancet. 1990 ; 335 : 423.
 - 17) Kaneko K, Onodera O, Miyatake T, et al. : Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction (PCR). Neurology. 1990 ; 40 : 1617-1618.
 - 18) 早川秀治, 成田光生, 加藤敏行, 他 : Nested PCR (polymerase chain reaction) 法が診断に有用であった結核性髄膜炎の1例. 日本小児科学会雑誌. 1992 ; 96 : 1274-1278.
 - 19) Osumi M, Toyoda T, Kawashiro T, et al. : Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens other than sputum by a specific DNA probe with amplification of the ribosomal RNA. 感染症学雑誌. 1995 ; 69 : 1376-1382.
 - 20) Meyers BR : Tuberculous meningitis. Med Clin North Am. 1982 ; 66 : 755-762.
 - 21) Kaiser SJ, Condoluci DV : *Mycobacterium tuberculosis* in the acquired immunodeficiency syndrome. J Am Osteopathic Assoc. 1991 ; 91 : 377-384.