

症例報告

眼結核に続発し、脳結核を伴った粟粒結核の1例

高倉 俊二

神戸中央市民病院呼吸器内科

田中 栄作・木本 てるみ・渡辺 勇夫
 松本 久子・露口 一成・新実 彰男
 鈴木 克洋・網谷 良一・久世 文幸

京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学

A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS WITH BRAIN TUBERCULOMA,
 FOLLOWING INTRAOCULAR TUBERCULOSIS

Shunji TAKAKURA*, Eisaku TANAKA, Terumi KIMOTO, Isao WATANABE,
 Hisako MATSUMOTO, Kazunari TSUYUGUCHI, Akio NIIMI, Katsuhiko SUZUKI,
 Ryoichi AMITANI and Fumiyuki KUZE

A 52-year-old woman with visual loss of her left eye consulted a ophthalmology clinic. She was conducted left vitrectomy and administered corticosteroid under the diagnosis of uveitis of unknown cause. But her visual acuity was not improved. Although re-surgery was planned, pus retention was found in her left eye. After her left eye was resected, fever and general malaise appeared suddenly. Her chest X-ray film revealed diffuse micronodular opacities. Acid-fast bacilli were detected from her sputum and identified to be *Mycobacterium tuberculosis*. She was diagnosed miliary tuberculosis, and then antituberculous chemotherapy consisting of 4 drugs was started. Granulomatous inflammation destructing retina and numerous acid-fast bacilli were found in histologic examination of the resected eye. This case was thought to be miliary tuberculosis disseminated from intraocular tuberculosis. After 2 months of therapy, neurologic symptoms which might be caused by brain tuberculoma appeared and deteriorated rapidly. But by adding corticosteroid to antituberculous therapy, symptoms were diminished gradually.

Key words : Intraocular tuberculosis, Miliary tuberculosis, Brain tuberculoma, Corticosteroid, Magnetic resonance imaging

キーワードズ : 眼結核, 粟粒結核, 脳結核腫, 副腎皮質ステロイド, 磁気共鳴画像

別刷り請求先:

高倉 俊二

神戸中央市民病院呼吸器内科

〒650-0046 神戸市中央区港島中町4-6

* From the Department of Pulmonary Medicine, Kobe City General Hospital, 4-6 Minatojima-nakamachi, Chuo-ku, Kobe 650-0046 Japan.

(Received 26 Mar. 1998 / Accepted 1 Jul. 1998)

緒言

眼結核はかつては重症肺結核患者の合併症として時に認められていたが¹⁾²⁾、抗結核化学療法の発達した現在、粟粒結核患者にみられる網膜の結核結節をのぞいては稀なものとなった。また、眼結核から播種したと考えられる粟粒結核の報告は少ない³⁾。脳結核腫は粟粒結核患者では臨床的に疑われるより高頻度に認められ⁴⁾、難治性で後遺症を残すことも多い。さらに治療開始後に症状や画像所見の一時的な悪化をみる、いわゆる“paradoxical progression”という現象も知られているため、治療開始後も注意を必要とする^{5)~8)}。われわれは眼結核から発症した、脳結核腫を伴う粟粒結核を経験した。また、抗結核治療中に一時的に脳結核腫の悪化を認め、ステロイド剤併用で良好な経過を得た。発症様式、

治療経過とも特徴的であったため報告する。

症例

症例：51歳女性。

主訴：左眼視力低下。

既往歴：小児期に肋膜炎（治療の詳細は不明）、10年前より腰椎症。

家族歴：父が肺結核で1年前に死亡。

現病歴：生来健康だったが、1996年7月より徐々に進行する左眼視力低下に気づき近医を受診した。原因不明の硝子体混濁に対してまず硝子体手術を受けた後、ブドウ膜炎と診断され、経口ステロイド剤（プレドニゾン 30mg/day）の投与を受けた。改善が見られないため、京都大学医学部附属病院眼科を紹介受診し、精査加療目的で入院となった。入院時の胸部X線は正常であった。

表 入院時検査所見

Blood Data		Arterial Blood Gas (room air)	
WBC	7500 /mm ³	pH	7.459
Seg	79.4 %	PaO ₂	61.0 torr
Lym	10.4 %	Paco ₂	40.5 torr
Mon	9.3 %		
Eosin	0.8 %	Urinalysis	
Baso	0.1 %	比重	1.020
RBC	426 ×10 ⁴ /mm ³	pH	6.0
Hb	9.6 g/dL	蛋白	—
Hct	30.1 %	潜血	±
PLT	52.4 ×10 ⁴ /mm ³	混濁	±
		WBC	—
GOT	22 IU/L	尿糖	—
GPT	14 IU/L	ケトン体	—
ALP	123 IU/L	ウロビリノーゲン	±
LDH	584 IU/L	抗酸菌塗抹	—
ChE	3973 IU/L		
γ-GTP	35 IU/L	Sputum	
LAP	78 IU/L	normal flora	
CPK	21 IU/L	抗酸菌塗抹陽性 (Gaffky 1号)	
TP	6.0 g/dL		
Alb.	2.9 g/dL	Cerebrospinal Fluid Analysis	
T-Chol.	183 mg/dL	細胞数	76 /mm ³
BUN	8.5 mg/dL	多核球	16 %
Cre.	0.46 mg/dL	単核球	84 %
Na	138 mEq/L	糖	66 mg/dL
K	3.9 mEq/L	蛋白	383 mg/dL
Cl	104 mEq/L	Cl	119 mEq/L
FBS	96 mg/dL	フィブリン析出	+
CRP	7.2 mg/dL		
ESR	30 mm/h		

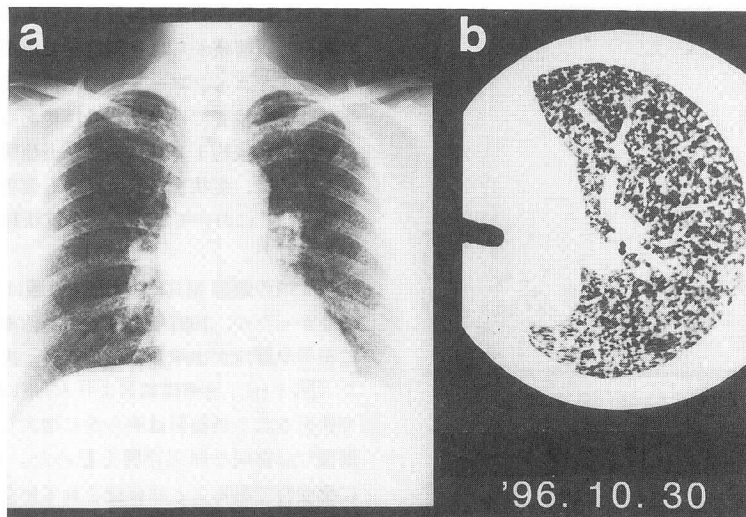


図1 入院時胸部 X 線写真 (a), 胸部 CT (b)

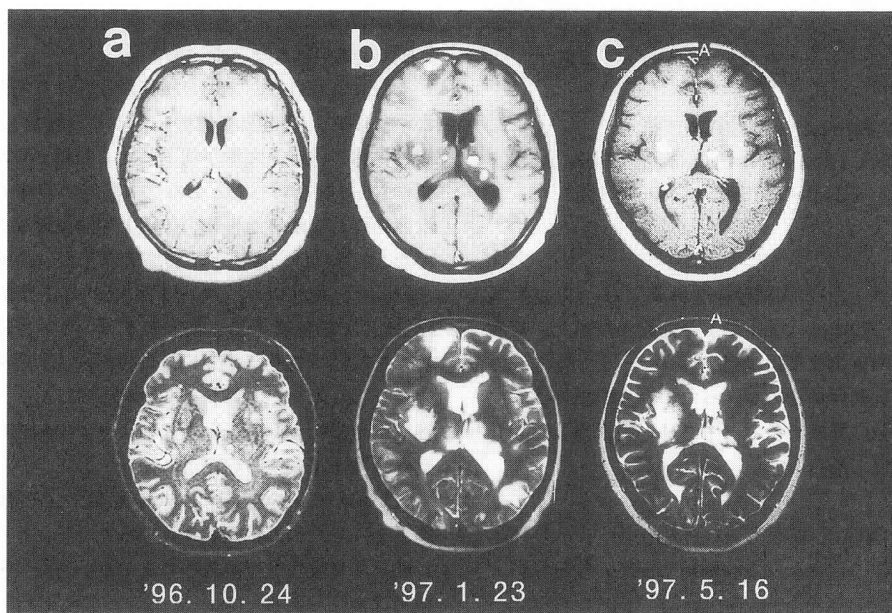


図2 頭部 MRI (a)入院時 (b)症状出現時 (c)症状軽快後

眼球内の混濁が強いため、9月25日硝子体除去・水晶体摘出の目的で再手術が行われた。術中、眼球内に膿の貯留を認め、感染性眼内炎と診断し手術を中断し、セファゾリン・フルコナゾールの点滴投与とステロイドの減量を行った。

しかしその後、炎症所見の改善なく、強膜融解を認め、

眼球瘻・光覚消失の状態となったため、10月18日左眼球摘出術を施行した。手術翌日より39℃台の高熱と全身倦怠感が出現したため全身検索を行ったところ、胸部 X 線にてびまん性粒状影を認めたため、精査加療目的で10月31日、当科に転科した。

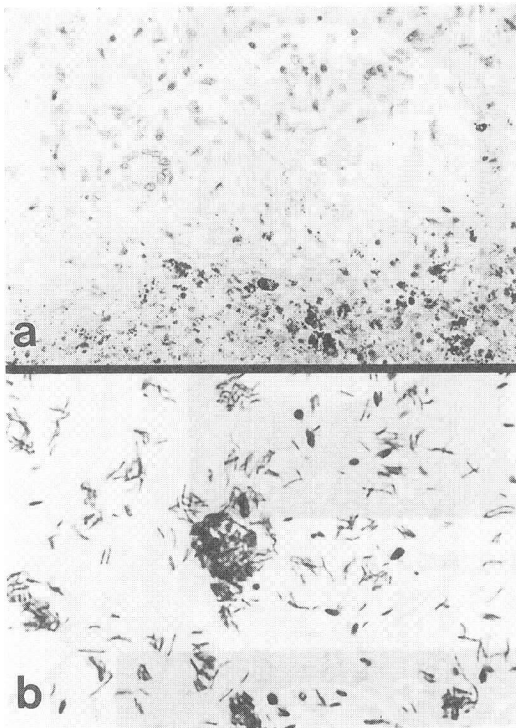


図3 摘出した左眼球組織所見
 (a) Hematoxylin-Eosin stain, $\times 400$
 (b) Zeel-Neelsen stain, $\times 1000$

入院時検査結果(表):入院時検査所見では、炎症所見の亢進と軽度の貧血、低アルブミン血症を認めた。喀痰検査では、抗酸菌塗抹検鏡検査でガフキー1号陽性。血液・尿からは抗酸菌は認めなかった。髄液検査では単核球優位の細胞数の軽度増多とフィブリンの析出を認めるが抗酸菌は陰性であった。

入院後経過:胸部X線写真・Computed Tomography (CT) (図1-a, b)にて両側肺にびまん性粒状影、頭部 magnetic resonance imaging (MRI) (図2-a)にて脳内多発結節影を認めた。摘出眼球標本では hematoxylin-eosin 染色にて網膜色素上皮層の破壊を伴う肉芽腫性炎症所見を認め(図3-a)、チールニールセン染色では無数の抗酸菌を認めた(図3-b)。喀痰検査の結果を併せ、粟粒結核と診断し、リファンピシン(RFP)・イソニアジド(INH)・ストレプトマイシン(SM)・ピラジナミド(PZA)の4剤にて治療を開始した。

頭部造影MRIにて認めた脳内多発結節は、脳結核腫と考えた。髄膜炎症状、神経学的異常所見は認めず、髄

液検査では軽度の蛋白増加を認めるのみで抗酸菌は陰性であった。喀痰からは4週培養で抗酸菌を100コロニー認め、アキュ・プローブ法で結核菌と同定した。また、薬剤感受性検査では全剤感受性であった。

治療開始後約1カ月は発熱・炎症所見は不変であったが、その後、症状・血液所見とも改善傾向を示し、胸部X線・CTにおいてびまん性小粒状影は減少および縮小がみられた。

第4週の頭部MRIでは脳結核腫は治療前と変化を認めなかったが、1997年1月中旬、治療開始12週後より急に左半身麻痺が出現してきたため、再度MRIを撮影した(図2-b)。治療開始前よりみられた、ガドリニウムで造影される結節影は明らかに増大しており、T2強調画像では著明な周辺浮腫を認めた。RFP・INH・SMに感受性であることは確認されていたため、グリセオール点滴とステロイド剤(ベタメサゾン12mg/day)の投与を開始し、ステロイド剤を漸減しながら治療を継続した。2月にはベタメサゾン4mg/day、3月には2mg/dayと減量した。神経症状は徐々に改善を示し、4月以降は頭部MRI上、結核腫・周辺浮腫とも消退を認め、5月には無症状となった(図2-c)。

入院前より自覚していた腰痛が2月より増強してきたため、腰椎X線写真を撮影したところ腰椎L2-3、L3-4間の椎体の圧排・変形が判明した。脊椎カリエスを疑い、腰椎MRIを撮影したところ、入院時の腹部CT検査では認められなかった椎体の破壊と傍腰椎膿瘍の所見を認めた。3月17日、透視下に膿瘍穿刺を行い、抗酸菌検査を行うと、塗抹でガフキー3号相当の抗酸菌を認め、PCRにて結核菌陽性との結果を得たが、4週・8週培養とも陰性であり、すでに抗結核治療により死菌化しているものと考えた。外科治療も考慮したが、X線上腰椎は融合傾向を示していたことより、鎮痛剤の投与にて経過観察を継続するのみとした。

入院前からの全経過を示す(図4)。その後、軽度の腰痛を残した以外は無症状となったため、6月退院した。1998年2月現在加療継続中であるが、再発・再増悪なく、経過は良好である。

考 察

眼結核は1967年 Donahue らの結核サナトリウムの入院患者の1.4%、1978年下村らの結核症入院患者の3.7%で認めたとの報告があるが¹⁾²⁾、今日では粟粒結核患者にみられる網膜の結核結節をのぞいてはきわめて稀なものとなっている。また、粟粒結核は小児期から若年期の、結核初感染にひきつづいて発症する早期蔓延型が多いと考えられてきたが、近年は既感染患者に発症する晩期蔓延型がそれを上回っていることが知られてきた。

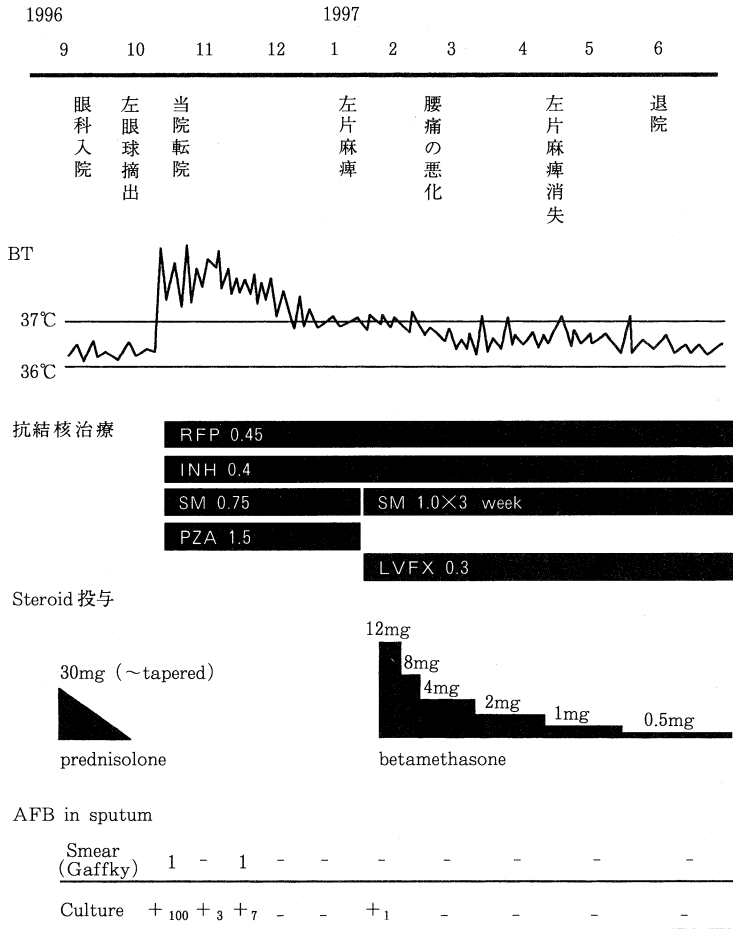


図4 臨床経過

Slavin らによると、粟粒結核の播種源となった病巣は、肺・リンパ節・副腎・腎・骨等が多いが⁴⁾、眼結核から播種された粟粒結核の報告はほとんどみられない。Rosen らが結核性網膜血管炎でステロイドの投与後に粟粒結核を発症した1例を報告しているが、眼病変が結核性のものであることは臨床的な判断にとどまっている³⁾。

現在、眼病変を初発とする結核がきわめて稀となっていることから、本症例では初回手術時には結核菌検査が行われておらず、左眼摘出後の組織学的検討中になってはじめて抗酸菌が確認された。Kiuchi らは生体肝移植の乳児レシピエントに移植肝の結核が発症した例を報告している⁹⁾。この報告は結核初感染時に全身性に散布された結核菌が潜在化病変を残しうることと、それが宿主の全身状態の影響下に二次初感染巣として再燃する

ことを証明している。また、他臓器の結核を伴わずに発症した脈絡膜結核腫の報告もみられる¹⁰⁾。

本症例では眼科入院時の胸部 X 線写真が正常であり、その時点で全身症状を欠いていたことから考えると、左眼球に潜在化していた結核病変が再燃して二次初感染巣として眼結核を発症し、続いて手術による侵襲と、その後のステロイド剤投与を誘因として全身播種し、粟粒結核を発症した可能性が高い。眼結核の稀なことと併せて注目に値する発症経緯と考えられた。

本症例で認めた頭部 MRI 上の脳内の多発結節影は、組織診断は得られなかったものの、脳内の結節性結核病変の一般的な総称として脳結核腫と診断した。脳結核腫は治療開始後に症状や画像所見の一時的な悪化をみる、いわゆる“paradoxical progression”という現象が知られている^{5)~8)}。本症例では、神経学的に無症状で

あった眼科入院中の全身検索の時点ですでに頭部 MRI 撮影にて多発性の結節状異常信号域が確認されていた。ガドリニウムによって均一に造影され、T2 強調画像では周辺浮腫部をも含む高信号領域を示しており、脳結核腫の典型的な画像所見と考えられた^{11) 12)}。

1987年 Teoh ら⁵⁾、1989年新実ら⁶⁾による報告では、全体の約3割で粟粒結核の治療開始から2~3カ月後に脳結核腫の出現または増悪をみたさされている。しかし、多くの例で抗結核治療の継続により最終的には良好な経過が得られている。この一過性増悪の原因については、脳結核腫の組織学的特性あるいは blood-brain barrier による薬剤移行性の悪さ、血管炎による血流障害の影響や、肺結核でしばしば認められる、いわゆる「初期悪化」と同様の機序等が考えられる。浦上・島村らの報告によると、肺結核でみられる「初期悪化」は、結核病巣が、特に RFP を含む化学療法に反応した結果おこる免疫反応に起因するのではないかとの考察がなされている^{13) 14)}。

これを、RFP・SM などが blood-brain barrier を通過しにくい^{15) 16)} ことと併せて考えると、脳内結核病変は他臓器と比較して抗結核化学療法に対する反応が遅延する傾向にあつて、肺結核でみられる「初期悪化」と同じ病態が、脳結核腫については時期が遅れて起こってくるのではないかと推測される。本症例でも治療開始から2カ月後の、胸部 X 線上の異常陰影がかなり改善した時点で、頭部 MRI 所見の増悪が確認され、特に結節周囲の脳浮腫が顕著となっていた。

また、この症例においては、神経症状と画像所見の急激な出現・増悪が認められたため直ちにステロイド剤を併用し、結果的に良好な経過を得た。ステロイド剤のもつ抗炎症作用のために病巣への薬剤の移行をも抑えてしまうのではないかと懸念する意見もあるが、Sming らの報告では¹⁵⁾、少なくとも結核性髄膜炎においてはステロイド剤の併用は薬剤移行の面での影響は少ないことが証明されている。結核性髄膜炎ではステロイド剤併用の有効性が知られている^{17) 18)} ことから、症状を伴う脳結核腫に対しても、十分な抗結核薬の投与されているという条件のもとでは、抗炎症作用・脳浮腫改善作用を期待してステロイド剤投与を検討してもよいと思われる。しかしこの点に関しては、未だコントロール・スタディがないため、今後の検討が待たれるところである。

粟粒結核のように脳内結核性病変合併の可能性が高いと考えられる場合は、治療前に検出感度の高い頭部造影 MRI を撮影し脳結核腫の有無を確認するべきと考える。また、治療開始後であっても神経症状の増悪が起こりうることを十分認識して、MRI によって経過を注意深く観察し、症状増悪時においては抗結核治療に加えてステ

ロイド併用を検討すべきであると考えられる。

文 献

- 1) Donahue HC: Ophthalmologic experience in a tuberculosis sanatorium. *Am J Ophthalmol.* 1967; 64: 742-748.
- 2) 下村嘉一, 多田 玲, 湯浅武之助: 結核症患者にみられた眼疾患. *日本眼科紀要.* 1979; 30: 1973-1978.
- 3) Rosen PH, Spalton DJ, Graham EM: Intraocular tuberculosis. *Eye.* 1990; 4: 486-492.
- 4) Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD: Late generalized tuberculosis. *Medicine.* 1980; 59: 352-366.
- 5) Teoh R, Humphries MJ, O'Mahony SG: Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis. *Quartary Journal of Medicine.* 1987; 241: 449-460.
- 6) 新実彰男, 山本孝吉, 倉澤卓也, 他: 抗結核化学療法開始後の頭蓋内結核腫の悪化について. *日胸疾会誌.* 1989; 27: 1300-1308.
- 7) Benoosh A, Jay ML: Paradoxical enlargement or development of intracerebral tuberculomas during therapy. *CID.* 1992; 19: 1092-1099.
- 8) 野崎博之, 豊田丈夫, 高嶋修太郎, 他: 当院で経験した頭蓋内結核症6例のCT所見. *結核.* 1992; 67: 383-392.
- 9) T Kiuchi, Y Inomata, S Uemoto, et al.: A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. *Transplantation.* 1997; 63: 905-907.
- 10) Mansour AM, Haymond R: Choroidal tuberculomas without evidence of extraocular tuberculosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990; 228: 382-385.
- 11) 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 他: 粟粒結核の全身臓器検索中に発見された多発性脳結核結節の1例. *結核.* 1994; 69: 425-429.
- 12) 新実 岳, 長谷川由美, 杉浦芳樹, 他: MRI, 造影MRI所見を経時的に観察し得た脳結核の1例. *結核.* 1992; 67: 27-32.
- 13) 浦上栄一, 三井美澄, 長沢誠司, 他: 肺結核強化化学療法中にみられる興味ある所見について. *日本胸部臨床.* 1978; 37: 882-893.

- 14) 島村喜久治 : RFP による肺結核初回治療時にみられる初期悪化. 日本胸部臨床. 1979 ; 38 : 944-949.
- 15) Sming K, Kingfah S, Prida P, et al. : Effect of steroids on cerebrospinal fluid penetration of antituberculous drugs in tuberculous meningitis. Clin Pharmacol Ther. 1991 ; 49 : 6-12.
- 16) Gordon AE, Michael JH, Bryan WA : Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. Am Rev Respir Dis. 1993 ; 148 : 650-655.
- 17) O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, et al. : Dexamethasone in tuberculous meningitis : relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. Ann Intern Med. 1969 ; 70 : 39-48.
- 18) Molavi A, Lefrock JL : Tuberculous meningitis. Med Clin North Am. 1985 ; 69 : 315-31.