

原 著

## 当センターにおける中枢神経系結核の検討

小林 信之・豊田 恵美子・高原 誠  
 吉澤 篤人・鈴木 直仁・川田 博  
 鈴木 恒雄・工藤 宏一郎

国立国際医療センター呼吸器科

TUBERCULOSIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM EXPERIENCED  
 AT THE INTERNATIONAL MEDICAL CENTER OF JAPAN

Nobuyuki KOBAYASHI\*, Emiko TOYOTA, Makoto TAKAHARA,  
 Atsuto YOSHIZAWA, Naohito SUZUKI, Hiroshi KAWADA,  
 Tsuneo SUZUKI and Koichiro KUDO

In spite of recent advances in diagnosis and chemotherapy of tuberculosis, prognosis of tuberculosis of the central nervous system (CNS) is still poor. We evaluated clinical characteristics of 14 patients with the CNS tuberculosis (10 male and 4 female, 21 to 71 years of age) who were hospitalized at IMCJ from 1988 to 1997. Twelve patients had tuberculous meningitis (2 of them had also intracranial tuberculoma), 1 had intracranial tuberculoma and 1 had spinal cord tuberculosis. For the acid-fast bacilli, the smears of cerebrospinal fluids (CSF) were all negative but the cultures for *M. tuberculosis* were positive in 5. Using PCR method, *M. tuberculosis* was identified from CSF specimens in 2 out of 9 culture negative patients, thus suggesting the usefulness of the PCR for the rapid diagnosis of CNS tuberculosis. The adenosine deaminase (ADA) levels in CSF may provide another diagnostic clue because they were elevated in 8 out of 10 cases. It is to be noted that there were three patients who developed clinical manifestations of CNS tuberculosis after the initiation of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. In the last five cases, four-drug regimen which included PZA, was used with a good result. The success could be related to the addition of PZA which penetrates blood-brain barrier just as good as INH. Two patients died and one remains unconscious with severe neurological sequelae. The present study indicates that positive CSF culture, hydrocephalus and consciousness disturbance are important factors in determining poor prognosis of the CNS tuberculosis.

**Key words** : Tuberculous meningitis, Central nervous system, Cerebrospinal fluid (CSF), Polymerase chain reaction (PCR), Prognostic factor

**キーワードズ** : 結核性髄膜炎, 中枢神経, 髄液, PCR, 予後因子

別刷り請求先:  
 小林 信之  
 国立国際医療センター呼吸器科  
 〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

\* From the Department of Pulmonary Medicine, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan.  
 (Received 6 Feb. 1998/ Accepted 22 Apr. 1998)

## はじめに

中枢神経系結核の発症頻度は以前よりも減少はしているが、その予後は依然として不良とされている<sup>1)2)</sup>。当センターでは、平成5年に結核病棟が開棟して以来、中枢神経系結核の症例も多く経験するようになったが、今回は、最近の同疾患の臨床的特徴について、とくに早期診断と予後因子を中心に検討、報告する。

## 対象と方法

昭和62年7月から平成9年6月までの10年間に、当センターに入院した中枢神経系の結核症例を対象に、背景因子、髄液所見、治療、予後、さらに予後不良因子について検討した。髄液の結核菌群 PCR はアンプリコア (ロシュ) により測定した。予後不良因子の検定には、Mann-Whitney の U 検定を用いた。

## 結果

中枢神経結核は、結核病棟開棟以前の6年間では3例、開棟後の4年間では11例と増加し、全体では14例であった。結核病棟に入院した結核症例全体のうち、中枢神経系結核の割合は1.3%であった。疾患別では髄膜炎12例 (脳結核腫の合併は2例)、脳結核腫1例、脊髄結核1例であった。性別では男性10例、女性4例で、年齢は21歳から71歳、平均47歳であった。基礎疾患は、なしが7例で最も多く、血液疾患が2例、AIDS、サルコイドーシス、肝障害、乳癌術後、脳梗塞が各1例であった。

症状では、頭痛、発熱が最も多く (10例)、以下、歩行障害 (7例)、嘔吐 (6例)、意識障害 (6例)、複視 (3例)、振戦 (2例)、てんかん (1例)、背部痛 (1例) の順であった。肺病変は粟粒結核6例、それ以外の活動性肺結核5例で、排菌のある肺結核が多く (79%)、そのほか陳旧性肺結核が2例、肺病変なしが1例であった。しかし、喀痰培養陽性11例のうち、塗抹陽性は3例と低率であった。

髄液所見 (表1) では、抗酸菌塗抹は全例陰性で、培養陽性は5例 (36%) であったが、そのうち4例は5コロニー以下であった。結核菌 PCR は、施行した9例のうち陽性は2例のみで、陽性率は22%であった。PCR 陽性の2例はいずれも培養陰性であり、逆に培養陽性にもかかわらず PCR 陰性は2例にみられた。細胞数はほとんどがリンパ球優位に増加していたが、2例は好中球優位の増加であった。糖は13例中9例で低下し、ADA は10例中8例が6U/L以上に増加していた。

症状発現から治療開始までの期間は、0日から31日までであったが (表2)、3例 (症例6, 10, 14) は治療開始後に中枢神経系結核が顕在化した。症例6は、活動性肺結核の化療開始17日後より背部痛、Th2 レベルでの横断性脊髄炎様の症状が出現し、脊髄結核と診断した。この症例は薬剤の副作用のため、抗結核薬が十分に投与されていなかった。症例10は、粟粒結核の化療開始約2カ月後にてんかんが出現し、頭部 CT で左頭頂部、後頭葉に homogenous に造影される小結節を認め、脳結核腫と診断した。この症例も薬剤の副作用のため、粟粒結

表1 中枢神経結核症例の髄液所見

症例	年齢性	診断	塗抹	培養	PCR	細胞数	Lym	Neu	蛋白	糖	ADA
1	33M	髄膜炎	—	3	—	93	42	51	41	32	
2	58M	髄膜炎	—	40	—	1275	1180	95	529	23	23.8
3	33M	髄膜炎	—	3	—	804	687	117	408	26	26.6
4	36M	髄膜炎	—	0	—	91	83	8	143	55	13.4
5	53M	髄膜炎	—	0	—	1362	1185	177	303	61	6.6
6	47F	脊髄結核	—	0	+	1908	574	1334	367	34	4.1
7	21M	髄膜炎	—	0	+	624	512	112	280	18	37.4
8	71F	髄膜炎	—	0	—	66	49	17	132	40	12
9	61F	髄膜炎, 脳結核	—	5	—	8	8	0	80	30	4.6
10	65M	脳結核	—	0	—						
11	29M	髄膜炎	—	1	—	554	336	218	153	13	7.5
12	37M	髄膜炎	—	0	—	914	574	340	183	12	
13	38M	髄膜炎, 脳結核	—	0	—	2131	1420	711	1026	96	19.1
14	70F	髄膜炎	—	0	—	358	209	117	180	20	
平均	47			4		784	528	254	294	35	15.5
SE	4			3		196	133	104	72	7	3.5

表2 中枢神経結核症例の治療、予後

症例	肺病変	有症期間	髄液培養	意識障害	水頭症	化学療法	ステロイド	予後
1	粟粒結核	6日	+	-	+	*HRE	-	良
2	陳旧性	14日	+	+	+	HR	-	死亡
3	肺結核	31日	+	+	+	HRS	+	不良
4	なし	11日	-	+	-	HRE	-	良
5	肺結核	10日	-	+	+	HRS	+	良
6	肺結核	0日	-	-	-	RS	+	良
7	粟粒結核	30日	-	-	-	HRSZ	-	良
8	粟粒結核	0日	-	+	-	HRSZ	+	良
9	陳旧性	9日	+	+	+	HRS	-	死亡
10	粟粒結核	0日	-	-	-	HRE	-	良
11	粟粒結核	0日	+	-	-	HRSZ	-	良
12	粟粒結核	14日	-	-	-	HRSZ	+	良
13	肺結核	0日	-	-	-	HRESZ	+	良
14	肺結核	8日	-	-	-	HRE	-	良

\*H:isoniazid R:rifampin E:ethambutol S:streptomycin Z:pyrazinamide

核に対する抗結核薬の投与が不十分であった。症例13は、肺結核に対してINH, RFP, EB, PZAを用いて化療を始め、その2週間後より頭痛、歩行時のふらつきが出現し、髄液所見、画像所見から結核性髄膜炎、脳結核腫と診断した。

治療(表2)は3剤(INH, RFP, EBまたはSM)による化療が7例と多かったが、最近の症例のうち5例ではPZAを、また、6例ではステロイドを追加した。水頭症は5例にみられ、そのうち4例に脳室ドレナージを施行した。髄液あるいは喀痰から検出された結核菌の薬剤耐性検査では、3例(症例1, 3, 12)がSM耐性であった。

死亡例は2例、高度の後遺症例は1例であり、また、軽度の後遺症を残した症例もあったが、予後はおおむね良好であった(表2)。死亡した症例のうち症例2は、脊椎カリエスから髄膜炎を併発、髄液培養陽性で、意識障害と水頭症を合併した症例である。もう1例の死亡例(症例9)は、肺結核の化療を自己中断後、2カ月で髄膜炎が発症、髄液培養陽性で、入院時から意識障害と水頭症がみられた。高度の後遺症を残した症例3は、1カ月の“患者の遅れ(patient's delay)”があり、入院時より意識障害、水頭症がみられ、後遺症として四肢麻痺が残り、寝たきりの状態である。

死亡した2例、高度の後遺症のある1例を予後不良群(n=3)、他の症例を予後良好群(n=11)として予後不良因子の解析を行った。髄液ADAは、予後不良群で高い傾向にあったが、Mann-WhitneyのU検定では有意差はなかった。髄液細胞数、リンパ球数、糖の値に

ついても有意差はなかった。症状発現から治療開始までの期間(有症期間)については、有意差はなかったが予後不良群で長い傾向にあった。予後不良群では全例、髄液培養陽性、意識障害、水頭症を認めたのに対し、予後不良群で、この3所見のすべてを伴った症例はなかった(図)。

## 考 按

近年、乳幼児にみられる一次結核症としての髄膜炎は著減したが、逆に、中枢神経系結核の罹患率は中高年者で相対的に増加している<sup>3)</sup>。化学療法の進歩により、結核症全体の予後は改善されたにもかかわらず、中枢神経系結核の予後は依然として悪く、しかも後遺症を残しやすいとされている<sup>1)~3)</sup>。当センターでは、平成5年に結核病棟が開棟して以来、結核症例の集積とともに中枢神経系結核の症例も多く経験するようになった。

中枢神経系結核の予後の改善のためには、まず早期診断が必要である。髄液の抗酸菌塗抹陽性率はきわめて低く、培養は時間を要するために早期診断にはならない。最近開発された結核菌の遺伝子診断法<sup>4)5)</sup>は、結核性髄膜炎の迅速診断に応用され、髄液中のPCR法の有用性が報告されている<sup>6)7)</sup>。今回の検討でも、髄液のPCR陽性によって早期診断された症例が2例あった。しかし、逆に培養陽性にもかかわらず、PCR陰性が2例でみられたが、これらの培養コロニー数は微量(1コロニー、5コロニー)であった。喀痰検体でも微量非菌例ではPCR法で陰性となることは時々経験しており、髄液のPCR陽性率が低いのは、髄液中の菌量が少ないためと

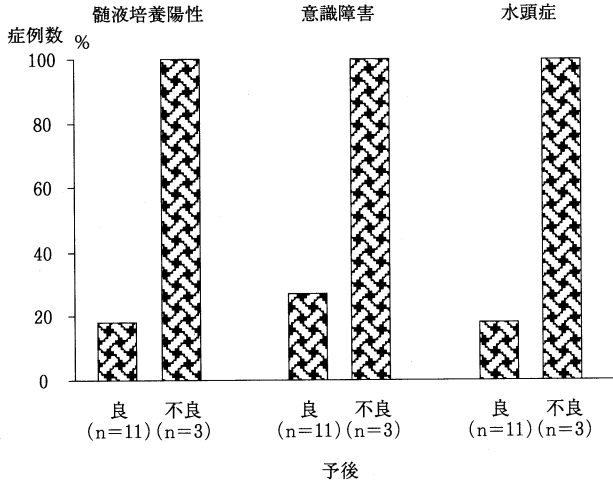


図 中枢神経結核の予後と予後因子。予後良好群 (n=11), 予後不良群 (n=3)。

思われた。髄液 ADA 値は結核性髄膜炎で上昇するため、早期の補助的診断としての意義は大きい<sup>8)9)</sup>。髄液 ADA の上昇は、結核性胸膜炎におけると同様、局所の T 細胞などに由来すると考えられるが、所見そのものは結核性髄膜炎に特異的ではない。今回の検討でも測定した10例中8例で ADA は 6U/L 以上に上昇し、早期診断に寄与した症例もあった。

肺結核に対する化療開始後に中枢神経系結核が出現、顕在化したのは3例で、いずれも髄膜炎だけでなく脳結核腫あるいは脊髄結核を合併していた。脳結核腫の臨床的特徴のひとつは、結核化学療法開始後に脳結核腫が出現、あるいは悪化する例が多いことである<sup>10)~13)</sup>。ただし、化療継続により軽快する例は多く、今回の検討でも脳結核腫3例中2例は化療開始後に発見され、いずれも化療継続により軽快している。1例(症例13)は肺結核に対し、強力な化療が行われたにもかかわらず、その後髄膜炎と脳結核腫が発見された。おそらく髄膜炎は、肺結核に対する化療開始時より存在しており、いわゆる初期悪化と同様の免疫学的機序<sup>12)13)</sup>により脳結核腫が悪化した可能性が考えられた。他の脳結核腫(症例10)、脊髄結核(症例6)の症例は、薬剤の副作用のため化療不十分であったことと関連があると思われる。しかし、化療中に脳結核が出現、悪化し、しかも化療継続により軽快する病態、機序については明らかになっていない。以上3例は、化療の強化とステロイド投与により、予後は比較的良好であった。

結核性髄膜炎の治療の成否には、抗結核薬の髄液への移行が重要である。最近の知見では、SMは炎症のある

状態では移行性がよいが、炎症が鎮静化して血液脳関門が回復してくると移行が悪くなると言われる。RFP, EBも透過性はあまり良くない。これに対してINH, PZAは炎症のない状態でも透過性が優れている<sup>14)15)</sup>。したがって、INH, RFP, PZAを9~12カ月、SMははじめの2~3カ月間投与する方法が推奨されている<sup>14)</sup>。今回の検討では、最近4年間で予後良好の例が多く、PZAを加えた治療が奏効している可能性はありうる。ステロイドは意識障害、脳浮腫、神経麻痺のある例など6例に投与され、そのうち5例の経過は良好であった。死亡した2例は、意識障害の増悪にもかかわらず、ステロイドは投与されていなかった。

わが国の結核性髄膜炎による死亡率は、10年ほど前の集計では、25~35%と高率であった<sup>2)</sup>。今回の当センターでの検討では、予後不良の2例は、7~8年前の症例であり、最近4年間の11例については、予後不良例は1例のみであった。予後不良因子の検討では、髄液の培養陽性、水頭症、意識障害のある例、とくに3所見のすべてを伴った例では予後の悪いことが示された。このことは、受診時に病期の進んだ例ほど予後が悪いことを意味し、従来の報告<sup>2)3)</sup>と一致する。診断の遅れに対しては、PCR法など検査法の進歩がその改善に寄与すると考える。しかし、髄液から結核菌が証明されないことも多く、臨床症状や髄液所見から結核性髄膜炎が疑われた場合、抗結核剤の早期投与、病状によってはステロイド投与<sup>16)</sup>、脳室ドレナージなど、必要な処置を速やかに行うべきである。患者の受診が遅れた場合、病状は進んでおり、一般に診断は容易である。

## ま と め

1) 当センター結核病棟に入院した結核患者のうち、中枢神経系結核は1.3%で、その多くが髄膜炎であった。

2) 肺結核に対する治療開始後に顕在化した中枢神経系結核は、14例中3例（脳結核腫2例、脊髄結核1例）であった。

3) 髄液の抗酸菌塗抹は全例陰性、培養では陽性が5例で、そのうち4例は5コロニー以下の微量であった。PCRの陽性率は22%と低く、ADA上昇が診断に寄与した。

4) 予後不良例は、死亡2例、高度の後遺症1例であり、いずれも髄液培養陽性、水頭症、意識障害の3所見を伴っていた。

なお、本論文の要旨は第72回日本結核病学会総会（1997年、札幌）において発表した。

## 文 献

- 1) Zuger A, Lowy FD: Tuberculosis of the brain, meninges, and spinal cord. In: Tuberculosis, Rom WN, Garay SM, ed. Little, Brown and Company, Boston, 1996, 541-556.
- 2) 松島敏春: 結核性髄膜炎. 結核. 1985; 60: 88-90.
- 3) 久世文幸: 結核性髄膜炎, 脳結核. 「結核」, 第2版, 久世文幸, 泉 孝英編, 医学書院, 東京, 1992, 199-205.
- 4) 阿部千代治: 結核症の迅速診断. 結核. 1997; 72: 659-672.
- 5) Catanzaro A, et al.: Rapid diagnostic tests for tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 1804-1814.
- 6) Shankar P, Manjunath N, Mohan KK, et al.: Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. Lancet. 1991; 337: 5-7.
- 7) Brisson-Noel A, Aznar C, Chureau C, et al.: Diagnosis of tuberculosis by DNA amplification in clinical practice evaluation. Lancet. 1991; 338: 364-366.
- 8) Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, et al.: Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. J Infect Dis. 1987; 155: 603-607.
- 9) 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.
- 10) Lees AJ, MacLeod AF, Marshall J: Cerebral tuberculomas developing during treatment of tuberculous meningitis. Lancet. 1980; June 7: 1208-1211.
- 11) Teoh R, Humphries MJ, O' Mahony SG: Symptomatic intracranial tuberculoma during treatment of tuberculosis: A report of 10 patients and review of the literature. Q J Med 1987; 241: 449-460.
- 12) Afghani B, Lieberman JM: Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. Clin Infect Dis. 1994; 19: 1092-1099.
- 13) 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.
- 14) Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW: Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 650-655.
- 15) Humphries M: The management of tuberculous meningitis. Thorax. 1992; 47: 577-581.
- 16) McGowan JE Jr, Chesney PJ, Crossley KB, et al.: Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. J Infect Dis. 1992; 165: 1-13.