

症例報告

全身性エリテマトーデスの治療経過中に発症した結核性髄膜炎の1例

—診断および経過における一考察—

津島 健司

長野赤十字病院内科

久保 惠嗣

信州大学医学部第一内科

TUBERCULOUS MENINGITIS DEVELOPED DURING TREATMENT FOR
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Kenji TSUSHIMA*, Keishi KUBO

A 51-year-old woman was admitted to our hospital complaining of fever and general fatigue. Physical examination revealed butterfly-like erythema in face, facial edema and diffuse purpura all over her body. Laboratory data showed renal dysfunction, nephrotic syndrome and active phase of SLE. She was administered first methylprednisolone (1g/day/3 days by intravenous drip) then prednisolone (60mg/day/month, orally) and had immune adsorption therapy for eight times. However, 14 days after the last session of immune adsorption, she developed fever of 39°C and mild headache, and then 3 days later, she gradually became unconscious. Brain CT showed hydrocephalus. We diagnosed her as having tuberculous meningitis based on the detection of acid-fast bacillus in cerebrospinal fluid, and began treatment with antituberculous agents. We suspected that tuberculous meningitis had caused hydrocephalus. We tried percutaneous drainage of the left ventricle for hydrocephalus. Brain MRI showed a tuberculoma depicted as a mass of low intensity in the right cerebellum on the T1-weighted image, and of high intensity on the T2-weighted image, and the meninx in the basal cistern was enhanced. After treatment with antituberculous agents, we performed serial brain MRI and examined cerebrospinal adenosine deaminase activity (ADA). Despite treatment with antituberculous agents, new intracerebral tuberculomas had developed in some areas, whereas they had disappeared in other areas. After treatment for 4 months, the level of cerebrospinal ADA became normal, and the patient recovered consciousness despite the presence of multiple tuberculomas.

Both the cell counts and the level of ADA in cerebrospinal fluid are the good indicators of the activity of tuberculous meningitis and reflected its clinical course. Furthermore, the level of ADA in cerebrospinal fluid changed with brain MRI image. Serial brain MRI and examination of ADA in cerebrospinal fluid were useful to know the activity of tuberculous meningitis and to evaluate the response to treatment.

別刷り請求先:

津島 健司

信州大学医学部第一内科

〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

* From the Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital, 1512-1 Oaza-Wakasato, Nagano 380-8582 Japan

(Received 13 May 1998/ Accepted 26 Aug. 1998)

Key words : Tuberculous meningitis, Intracranial tuberculomas, Adenosine deaminase activity, Brain MRI

キーワード : 結核性髄膜炎, 頭蓋内結核腫, アデノシンデアミナーゼ活性, 頭部 MRI

はじめに

近年わが国における結核患者の発生数は減少の一途をたどっているが、結核性髄膜炎が肺外結核に占める割合は横ばいである。最近、AIDSをはじめとする免疫不全状態での結核性髄膜炎の発症が問題となっており、その早期診断と早期治療の必要性が強調されている¹⁾。われわれは、全身性エリテマトーデスの急性増悪に、ステロイド投与および免疫吸着を施行し、吸着終了後に結核性髄膜炎を併発した患者を経験した。本例においては、髄液中の adenosine deaminase activity (ADA) の測定と MRI 画像診断が本症の経時的变化および治療効果をみるうえで有用であったので、文献的考察も含めて報告する。

症 例

患者 : 51歳, 女性。

主 訴 : 発熱。

既往歴 : 長男を妊娠中に妊娠中毒症に罹患。

家族歴 : 家系内に結核の既往者はなし。

現病歴 : 昭和57年頃から SLE として、プレドニン 5mg, 20mg と隔日内服加療されていた。尿蛋白は陽性であったが、血液検査上は大きな変動を認めなかった。平成8年2月下旬から38度の発熱、関節痛が出現、入院加療を勧められるも拒否。3月上旬になり、易疲労感が増強し、平成8年3月8日入院となった。

入院時現症 : 身長154.5cm, 体重51.5kg, 血圧104/60 mmHg, 脈拍110/分・整, 体温38.4℃, 蝶型紅斑, 顔面浮腫を認めた。貧血, 黄疸はなかった。全身に紫斑を認めた。表在リンパ節は触知せず, 肝脾腫大も認めなかった。心音は心尖部に Levine II/VI の収縮期雑音を聴取し, 呼吸音は異常なかった。下腿浮腫はなかった。神経学的所見で意識は清明, 項部硬直はなく, 角膜手術に際して生じた左眼瞼下垂を認める以外特に異常なかった。

入院時検査所見 : 末梢血検査は Hb10.8g/dl, RBC $383 \times 10^4/\mu\text{l}$, Ht 33.4%, Plt $5.9 \times 10^4/\mu\text{l}$, WBC $2700/\mu\text{l}$ と汎血球減少を認め, 凝固系は PT 16.8秒, APTT 38.2秒, FDP 90g/ml と増加, フィブリノーゲンは 101mg/dl と低下を認めた。炎症所見は血沈 28mm/h, CRP 0.4mg/dl であった。一般生化学的検査では BUN 53.2mg/dl, Cr 2.5mg/dl と腎機能障害を認め,

また, GOT 108IU/l, GPT 11IU/l, LDH 1167IU/l, CPK 412IU/l と筋逸脱酵素の上昇を認めた。さらに, 血清蛋白は 5.8g/dl, アルブミンは 1.8g/dl と著明な低蛋白血症を呈した。血清では C_3 21mg/dl, C_4 7mg/dl, CH_{50} 10u/ml 以下と低補体血症を認め, 抗核抗体は 320 倍, 抗 dsDNA IgG 抗体は 100 倍以上であり, SLE の活動性が高いことを示した。尿中の一日蛋白定量は 4.8g であり, 臨床所見, 生化学的所見と併せてネフローゼ症候群と診断した。胸部 X 線写真で心胸郭比は 57% で軽度の両側胸水を認めたが, 肺門部リンパ節の石灰化や肺結核を示唆する肺野病変は認めなかった。心電図は異常を認めなかった。

入院後経過 : SLE の急性増悪と診断し, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニン 1日 1g 3日間) を開始し, 維持量はプレドニゾンで 40mg とした。さらに免

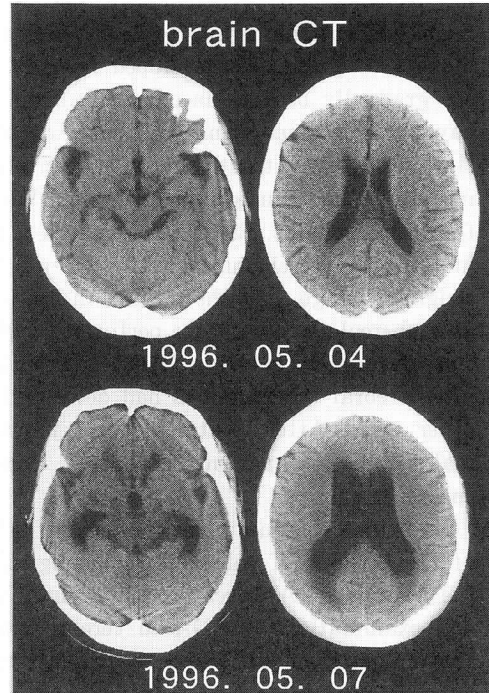


図1 頭部 CT の経時的变化
3 病日の経過で著明な水頭症を呈していた。

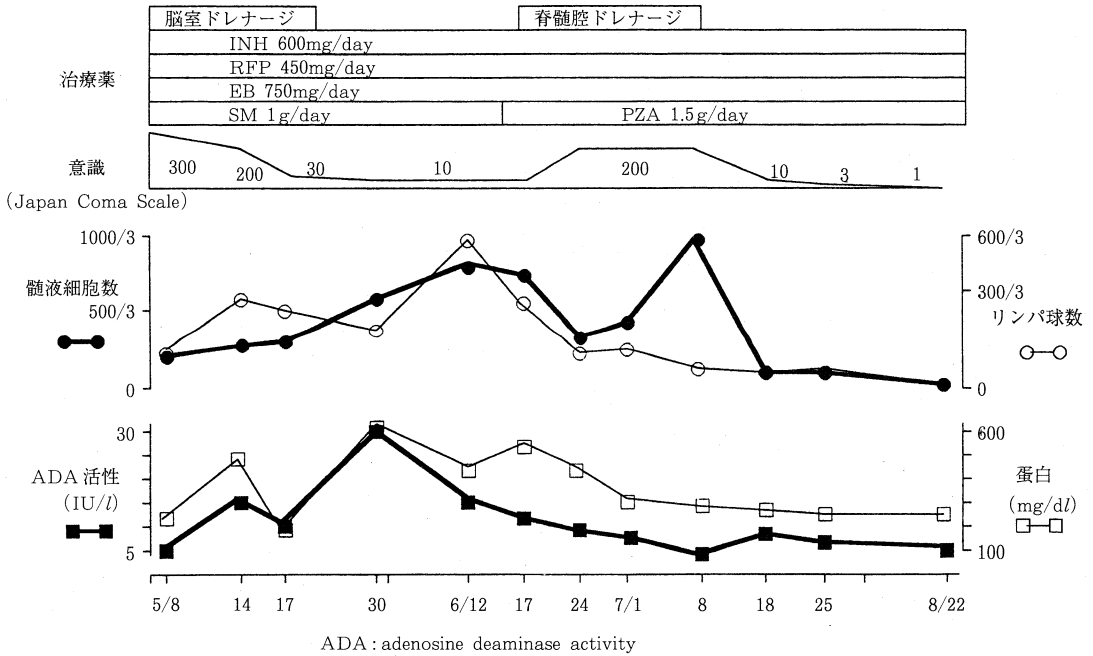


図2 結核性髄膜炎診断後の臨床経過

疫吸着を週2回、合計8回行った。以上の治療により解熱し、血清補体価は正常値となった。免疫吸着終了後14日目から発熱し、悪心、頭痛を訴え、19日目には意識レベルの低下 (Glasgow Coma Scale; GCS; E3V5 M6) を認めたが、この時の頭部CT所見は明らかな異常は認めなかった。22日目にさらに意識レベルの低下 (GCS; E2V2M4) を認め、頭部CT所見で水頭症を呈していた (図1) ため緊急脳室ドレナージを施行した。脳室ドレナージ後の臨床経過を示す (図2)。

ドレナージ留置した際の髄液検査でリンパ球優位の細胞数の増加、抗酸菌塗抹検査陽性、トリプトファン反応陽性などから結核性髄膜炎と診断し、抗結核剤4剤 (isoniazid 600mg/日, rifampicin 450mg/日, streptomycin 1g/日, ethambutol 750mg/日) の併用療法を開始した。脳室ドレナージが著効して意識レベルは改善してきたにもかかわらず、頭部MRI所見で新たな結核腫を認め、また、髄液細胞数やADA値が上昇傾向であるため、streptomycinを中止し、より髄液移行の良いピラジナミド (PZA) 1.5g/日を開始した。PZAに変更後から、細胞数は減少し、ADAも低下してきた。以上の4剤併用療法により痲呆は残存するものの自力坐位や食事摂取ができる程度まで回復したため転院とし、以降、同抗結核剤を6カ月投与した。なお、転院時には、尿蛋白は消失し、prednisolone 30

mgの内服にて安定した状態を維持した。

画像所見の推移: 3日の間に著明な水頭症へと進行した。水頭症を呈した時点でも単純CT画像では明らかな結核病巣は同定できなかった (図1)。ドレナージ留置翌日の頭部MRI所見は脳室の著明な拡大と右小脳後葉にT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号の結核腫を認めた (図3)。ガドリニウム (Gd-DTPA) により脳底部髄膜の増強効果を認め、小脳は不均一な増強効果を呈していた (図4)。抗結核剤投与後も経時的に頭部MRIを施行した (図5)。左前頭葉、左視床、脳室内および右頭頂部に新たな結核腫を認めた。また、脳底部の髄膜の増強は依然として認められた。内包、基底核領域には梗塞巣と考えられるT2強調画像で高信号の病巣を多数認めた。

考 察

結核性髄膜炎は基礎疾患として血液疾患、膠原病、ステロイド使用などを有するものが約30%を占める²⁾。また、血液透析患者ではTリンパ球の機能およびマクロファージの動員能力とその活性が低下しているため、結核菌に対する生体防御能が低下する³⁾。以上のような細胞性免疫不全状態下では、本来、結核菌が増殖できないような環境、すなわち、血液中やリンパ液球中でも増殖が可能となり、結核性髄膜炎や敗血症と位置づけら

れる粟粒結核を生じやすくなる³⁾。

結核性髄膜炎は髄膜炎の症候と特有の髄液所見を有する。結核菌が髄液から検出されればその診断は容易であるが、必ずしもそうではない。したがって、早期診断の一助をなす検査として、髄液での結核菌 Polymerase chain reaction (PCR)⁴⁾と ADA 値¹⁾の測定が注目されている。PCR 法は各種細菌やウイルス感染が迅速かつ高感度に診断できうる方法として確立してきたが、偽陽性、偽陰性の問題も指摘されている。PCR 法での偽陽性は、菌の核酸混入により生じると考えられる。原因は、①キャリアオーバーコンタミネーション、②クロスコンタミネーション、③死菌体からの検出、④培養法の不備などが考えられる。現在では、①に関しては解決されており、②に関する問題が残るが、加治木らの検討⁵⁾により、実際の臨床では問題になる症例は少ない。偽陰性に関して、胸水や血液などの検体では inhibitor の存在が示唆されているが、洗浄操作など DNA の抽出法の工夫により inhibitor の除去が可能とされている⁶⁾。

髄液においては蛋白濃度が高い場合、フィブリンなどの coating 作用により DNA の析出が困難になることが指摘されているが、蛋白分、解酵素を十分作用させることで解決を得ている。Malan ら⁷⁾は、結核性髄膜炎 42例全例において髄液 ADA 値が 6.0U/l 以上であったと報告している。また、Ribera ら⁸⁾は、髄液 ADA 値の測定は発症初期の診断に非常に有効であり、ADA 値が 9.0U/l 以上であれば結核性髄膜炎の可能性が高いと報告している。さらに、結核性髄膜炎症例において抗結核剤の投与により結核菌が除去された場合、治療開始早期に髄液 ADA 値は有意に上昇するが、その後徐々に低下し 80 から 100 日で正常化するとしている。その機序として治療開始約 3 ~ 4 週間で Mycobacterial antigen が除去され、T 細胞が再び静止状態になるため ADA 活性値は低下すると考えられている。本例のほかにも髄液 ADA 値を経時的に報告した例では、比較的臨床経過と並行しており、補助的検査として有効と考えられた。

さらに、Piras ら⁹⁾は、結核性髄膜炎で髄液 ADA

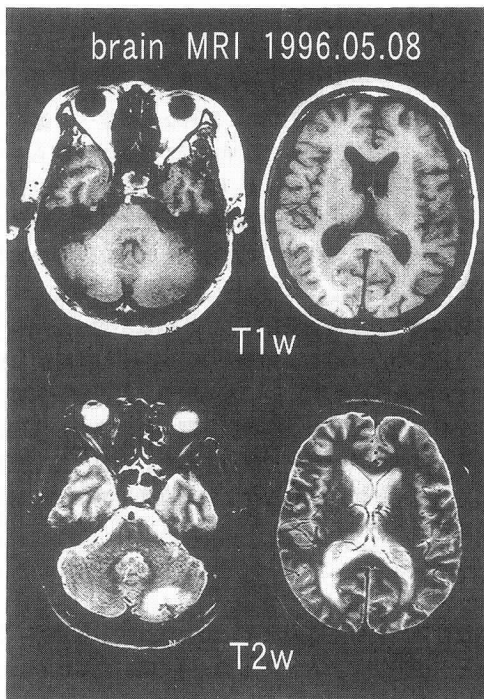


図3 1996年5月8日の脳室ドレナージ留置後の頭部MRI

右小脳の病変は T1 強調画像で低信号からやや等信号に近いものの混在を示した。T2 強調画像では高信号を示した。水頭症はやや改善を示していた。

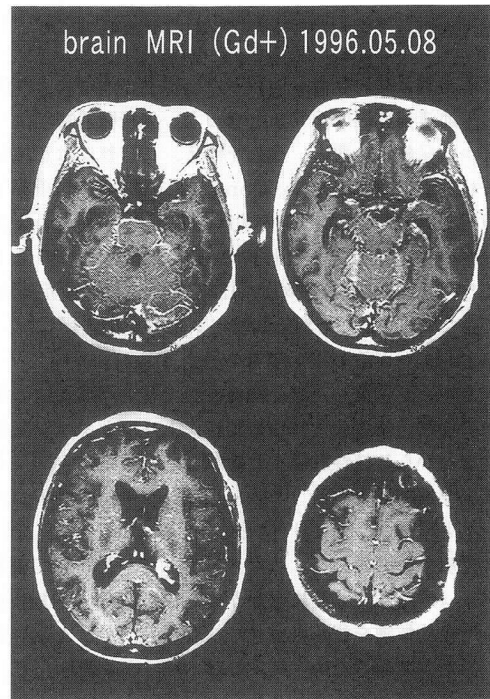


図4 1996年5月8日のガドリニウムによる造影頭部MRI

脳底部髄膜の増強効果と右小脳の増強効果を認めた。また、右頭頂葉髄膜にリング上に増強される結核腫を認めた。

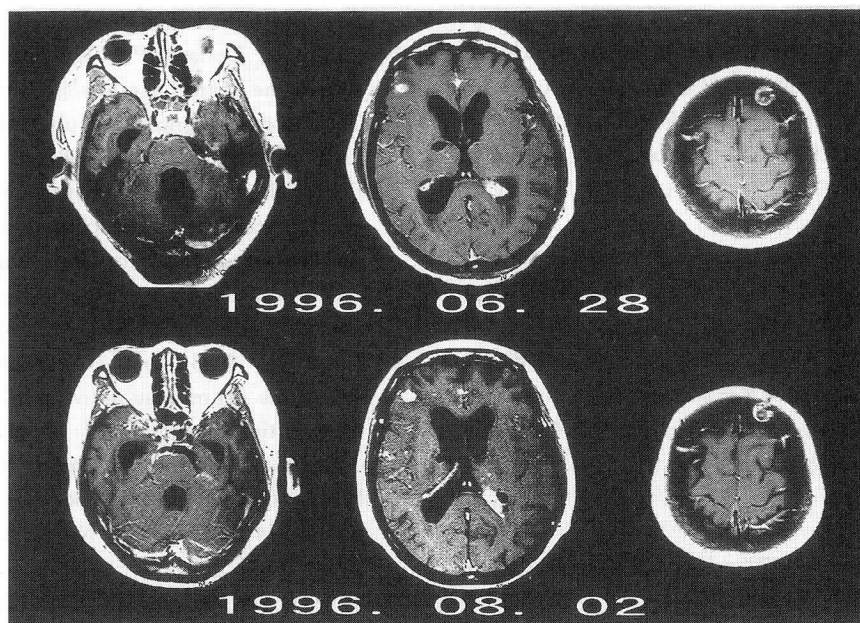


図5 ガドリニウムによる造影頭部MRIの経時的变化

右小脳の増強効果は消失し、低信号もみられなくなった。抗結核剤投与中にも関わらず、左前頭葉には病初期から高信号の結核腫を認めた。右頭頂葉髄膜にある結核腫はより強い増強効果を認めた。また、右脳室内にも高信号の結核腫を認めた。

値は有意に増加することを示すと同時に、ウイルス性髄膜炎との鑑別にも有用と報告している。本例では意識レベルの改善を認めたが、MRI上、病巣は進行するという所見を呈した。経時的变化からも明らかなように、ADA値は脳病変の画像所見と一致して変動していた。さらに、経過中に髄液細胞数は増加を示し、ADA値はむしろ低下を示すという解離を認めた。これは、髄液培養および脊髄腔ドレナージ除去後に細胞数の低下を示したことから、脊髄腔ドレナージから侵入した一般細菌の感染により髄液細胞数は増加したと考えられた。

以上、本例の結果からも明らかなように髄液中のADAの測定は結核性髄膜炎の活動性評価の指標として有用で、さらに、画像所見に比較的相関して変動するため病勢との関連を有するものと考えられた。

最近、結核性髄膜炎の診断におけるMRI所見、特にGd-DTPA造影MRIで脳底部髄膜が濃厚に造影されるのが特徴とされている¹⁰⁾。Gd-DTPAはT1、T2緩和時間の短縮効果を持ち、組織内の水のプロトンの緩和を促進することにより間接的に映像にコントラストを付ける薬剤である。基本的にはヨード剤を用いた造影CTと同じものと考えられる¹¹⁾。造影効果は、CTでは腫瘍などの血管脳関門の著明な破壊を来すようなもので

しか観察できないことが多く、軽度のものでも重要な所見である。一方、造影MRIでは腫瘍の他、活動期の炎症、急性・亜急性期の血管障害などCTに比べより鮮明に描出し、微小な肉芽腫性炎症病巣の描出が可能となる。また、造影MRIはCTのように脳底部脳動脈の影響を受けにくく、また骨による画像への影響も少ないことが特徴としてあげられる。

頭蓋内結核腫は結核性髄膜炎の20から30%の症例に合併すると考えられている。MRIの特徴的所見としては多発性の病変を持つこと¹²⁾、および結核腫の病期により画像所見が変化することである。本例の小脳の結核腫は、単純CT、頭部MRI・T1およびT2強調画像は一般にいわれているCTで等吸収から低吸収およびMRI・T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を示し、均一な増強効果を認める病初期像を呈していた¹³⁾¹⁴⁾。抗結核剤投与後、単純CTで等吸収を呈し、MRI・T2強調画像では全経過を通じて高信号を呈し、T1強調画像では、等信号から再び低信号となり増強効果も呈さなくなり消失した。

一般に、脳結核腫は脳血管造影により avascular type と vascular type があり、95%は avascular type である¹⁵⁾。avascular type は抗結核剤のみで治

癒可能なものは5%にすぎないという報告もある¹⁵⁾。本例における小脳病変は病初期に増強効果が認められていたことから血管網の形成が発達していた vascular type と推測され、抗結核剤の効果が認められたと考える。しかし、抗結核剤投与にも関わらず病変の進行を認める症例の報告があり¹⁶⁾、本例も経過中に新病変の出現を認めた。

治療中の悪化の機序に関しては多くの要因が考えられている¹⁷⁾。①耐性菌の存在、②薬剤の髄腔内移行性、③病巣局所での薬剤の移行性、④初期悪化の可能性、である。本例では、病初期から Gd-DTPA による増強効果が認めない病変はすべて抗結核剤の効果を示さなかったことから推測すると avascular type であり、③がその原因ではないかと考えられた。

結 語

全身性エリテマトーデスの治療中に結核性髄膜炎を生じた1例を経験した。本例はプレドニンの内服、免疫吸着が結核性髄膜炎の一因と考えられた。髄液中の ADA 値、画像の経時的変化の観察が治療および臨床症状改善の目安、さらに病態の把握に有効であった。

本論文の要旨は第100回日本内科学会信越地方会（長野、1997年5月）で発表した。

文 献

- 1) Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al.: Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1992; 326: 668-672.
- 2) 松島敏春: 結核性髄膜炎. *結核.* 1985; 60: 88-90.
- 3) 稲本 元: 結核症. *日本臨床.* 1992; 50: 738-743.
- 4) 金子清俊, 五十嵐修一, 渡辺裕之, 他: PCR (polymerase chain reaction) 法を用いた結核性髄膜炎の迅速診断. *臨床神経.* 1990; 32: 88-90.
- 5) 加治木 章, 横山俊伸, 二宮英昭, 他: PCR 法による抗酸菌検査法の診断治療上の位置づけ. *結核.* 1996; 71: 692-695.
- 6) 玉造 滋, 多和田行男, 矢守貞昭, 他: 胸水からの *Mycobacterium tuberculosis* DNA の検出. *感染症学雑誌.* 1996; 70: 95-97.
- 7) Malan C, Donald PR, Golden M, et al.: Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Trop Med Hyg.* 1984; 87: 33-40.
- 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) Piras MA & Gakis C: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis. *Enzyme.* 1973; 14: 311-317.
- 10) Jinkins JR, Gupta R, Chang KH, et al.: MR imaging of central nervous system tuberculosis: *Radiol Clin North Am.* 1995; 33: 771-786.
- 11) Kilgore DP, Breger RK, Daniels DL, et al.: Cranial tissues Normal MR appearance after intravenous injection of Gd-DTPA. *Radiology.* 1986; 160: 757-761.
- 12) Bhargava S: Intracranial tuberculomas; a CT study. *Br. J. Radiol.* 1980; 53: 935-945.
- 13) Gupta RK, Jena A, Guha DK, et al.: MR imaging of intracranial tuberculomas. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1989; 12: 280-285.
- 14) Salgado P, Del Brutto OH, Talamas O, et al.: Intracranial tuberculoma: MR Imaging. *Neuroradiology.* 1989; 31: 299-302.
- 15) Ramamurthi B & Varadarajan M: Diagnosis of tuberculomas of the brain. *J Neurosurg.* 1961; 18: 1-7.
- 16) 山本信孝, 角家 暁, 中村 勉, 他: 抗結核療法中に発生した脳結核腫の1例. *脳神経外科.* 1985; 13: 1007-1011.
- 17) 新美彰男, 山本孝吉, 倉澤卓也, 他: 抗結核化学療法後の頭蓋内結核腫の悪化について—自験例および本邦報告例の検討と考察—. *日胸疾会誌.* 1989; 27: 1300-1308.