

原 著

粟粒結核症例における中枢神経結核の合併について

佐々木結花 山岸 文雄 八木 毅典 山谷 英樹
黒田 文伸 庄田 英明

国立療養所千葉東病院呼吸器科

THE COMPLICATION WITH TUBERCULOSIS OF THE CENTRAL
NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH MILIARY TUBERCULOSIS

*Yuka SASAKI, Fumio YAMAGISHI, Takenori YAGI, Hideki YAMATANI,
Fuminobu KURODA, and Hideaki SHODA

**Division of Thoracic Disease, National Chiba Higashi Hospital*

The complication with tuberculosis of the central nervous system (CNS) were studied in 16 patients with miliary tuberculosis who were admitted to our hospital during a period of two years from April, 1997 to March, 1999, and were examined by head MRI. Twelve cases (75%) were diagnosed as having tuberculosis of CNS. Six cases had tuberculosis of CNS which was found during the screening of miliary tuberculosis cases, and all had only cerebral tuberculoma. Meningeal irritative symptoms led to the discovery of tuberculosis of CNS in the remaining six cases, in which cerebral tuberculoma was complicated with tuberculous meningitis.

Of these cases of meningitis, three cases showing disturbance of consciousness died, but no cases of death was found in cases by the screening. The length of time from the onset of symptoms to the diagnosis of tuberculosis was long in many of the cases complicated with tuberculosis of CNS compared with the cases without such a complication.

In the cases of miliary tuberculosis, the rate of complication with tuberculosis of CNS is high, and the possibility of patients developing serious symptoms suddenly even when they were asymptomatic at the time of diagnosis and the paradoxical expansion that becomes intensified after initiation of treatment have been reported. Therefore, it is necessary to make a close checkup of CNS when the diagnosis of miliary tuberculosis has been made.

Key words : Miliary tuberculosis, Central nervous system tuberculosis, Magnetic resonance imaging

キーワードズ : 粟粒結核, 中枢神経結核, MRI 撮影

*〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673

* 673, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712
Japan.
(Received 18 Jan. 2000/Accepted 22 Mar. 2000)

はじめに

粟粒結核症例は肺以外の多臓器病変を認めることが多く、特に、中枢神経系に病巣が及んだ場合、予後に重大な影響をもたらすと考えられる。中枢神経結核は結核性髄膜炎、脳結核に大別されており、いずれも粟粒結核に合併することが多いとされるが、実際の合併頻度については不明である。また、平成9年では全結核患者42,715例中、粟粒結核症例は488例(1.1%)、結核性髄膜炎は別掲で144例(0.3%)¹⁾と報告されているが、脳結核腫の症例数は不明である。

今回、粟粒結核における中枢神経結核の合併について検討したので、報告する。

対象と方法

対象は平成9年4月から11年3月までの2年間に、当院において入院加療した粟粒結核20症例中頭部MRI撮影を行った16例である。中枢神経結核あり、とは、頭部MRI撮影において病変が確認され、神経内科医による診断を受けた者とした。他臓器結核病変の有無については、尿抗酸菌検査、腹部CT撮影、骨シンチ、Gaシンチを一律に行い、その他臓器については必要に応じて精査を行った。尿の結核菌塗抹培養、PCR検査を行い菌検出がなされたものを泌尿器結核あり、とした。結核性リンパ節の有無に関しては、頸部あるいは鎖骨リンパ節について、穿刺検体が結核菌陽性であったもの、あるいは治療によって消退したものを結核性リンパ節炎あり、とした。

これらの症例について、背景、病態、中枢神経結核の病態、予後などについて検討した。

結 果

対象16例は、男性11例女性5例で、平均年齢は44.3±17.4歳(25~72歳)であった。結核治療歴は4例に認めた。喀痰検査成績は、塗抹陽性5例、塗抹陰性培養陽性8例、塗抹培養陰性3例であった。

粟粒結核における中枢神経結核合併例は、対象16例中「中枢神経結核あり」と診断した症例は12例(75%)であった。なお、頭部MRI撮影を行わなかった4例は、3例は病状から精査が不可能であり、1例は他医にて加療開始後転院したため撮影を行わなかったが、経過中中枢神経症状は認めなかった。頭部MRI所見などから、脳結核腫のみと診断された症例が6例、結核性髄膜炎に脳結核腫が合併した症例が6例であった(表1)。症例の年齢分布を示す(表2)。ほぼ全年代に症例が認められており、中枢神経結核の年齢分布にも偏りを認めず、また、中高齢者に結核既往歴を有するものが認められた。

表1 中枢神経結核合併率

| | |
|-------------|----------|
| 粟粒結核症例 | 16例 |
| 中枢神経結核症例 | 12例(75%) |
| 脳結核腫 | 6例 |
| 脳結核腫+結核性髄膜炎 | 6例 |

表2 年齢分布

| | 粟粒結核症例 | 中枢神経結核症例 |
|-------|--------|----------|
| 20歳代 | 5 | 4 |
| 30歳代 | 4 | 3 |
| 40歳代 | 0 | 0 |
| 50歳代 | 2 | 1* |
| 60歳代 | 2 | 2* |
| 70歳以上 | 3 | 2* |

*各1例結核既往歴あり

中枢神経結核発見動機では、無症状で頭部NMR撮影にて診断された症例が6例で、全例脳結核腫症例のみであり、結核性髄膜炎を合併した症例は、前医で粟粒結核と診断され当院入院後髄膜刺激症状を訴え診断された症例3例、粟粒結核診断時髄膜刺激症状があり発見された症例2例、昏睡で発見され粟粒結核が後から判明した症例1例であった。

頭部MRI所見では、脳結核腫のみの症例は結核腫孤立病変3例、多発病変3例であり、髄膜炎を合併した症例は多発結核腫および脳室の開大、脳結核腫周囲の脳浮腫が認められた。髄液穿刺検査は16例中髄膜刺激兆候を有した6例に施行され、髄液結核菌塗抹陽性1例、塗抹陰性培養陽性1例、PCRが測定された4例では上記2例を含む陽性3例であった。初圧は14.5±6.2 cmH₂Oであり、細胞数は平均83.8/3(18-210/3)と増加し、リンパ球優位であった。髄液グルコースは39.7(14-55) mg/dl、ADAが測定された3例では平均9.1(1.6-17.6) IU/Lであった。

粟粒結核症例において中枢神経結核を合併した症例12例(CNS群)、合併しなかった4例(N群)について少数例であったが比較を行った(表3, 4)。CNS群、N群の、年齢、性別分布、結核既往歴の有無に差は認めなかった。合併症・背景では、CNS群ではプレドニゾロン内服をしていた症例が2例認められたが、N群においてもAIDS発症者、乳癌術後が認められ、CNS群に免疫抑制宿主が偏るという傾向ではなかった。肺外病変については、CNS群はN群と比較し、多彩な肺外

表3 中枢神経結核合併症例 (CNS群)

| | 髄膜刺激 症 状 | 結 核 既往歴 | 合併症・背景 | 喀痰検査成績 | その他肺外結核 | 意識 障害 | 発見の 遅 れ | 予後 |
|-----|-------------|------------|--------------------|------------|-------------|----------|------------|-----|
| 25M | あり | | | Gaffky 1号 | リンパ節 | | 35日 | 生存 |
| 25M | | | | 塗抹陰性培養陽性 | リンパ節 | | 約3カ月 | 生存 |
| 27M | あり | | | 塗抹陰性培養陽性 | 泌尿器・リンパ節 | | 26日 | 生存 |
| 28M | あり | | | Gaffky 3号 | 喉頭・リンパ節 | | 約9カ月 | 生存 |
| 32M | | | | Gaffky 5号 | 喉頭・泌尿器・リンパ節 | | 約7カ月 | 生存 |
| 33F | | | 出産後 | Gaffky 2号 | | | 約5カ月 | 生存 |
| 37M | | | | 塗抹陰性培養陽性 | 泌尿器, 胸椎カリエス | | 約22カ月 | 生存 |
| 50F | あり | あり | SLE (PSL内服) | 塗抹陰性培養陽性 | 泌尿器 | あり | 27日 | 結核死 |
| 61M | | あり | | 塗抹陰性培養陽性 | 泌尿器 | | 14日 | 生存 |
| 62M | あり | | 行路病者 | Gaffky 1号 | 泌尿器 | あり | 不明 | 結核死 |
| 71F | | あり | | 塗抹陰性培養陽性 | 胸椎カリエス | | 約4カ月 | 生存 |
| 71F | あり | | 自己免疫性肝炎 (PSL内服) | Gaffky 10号 | | あり | 約3カ月 | 結核死 |

表4 中枢神経結核非合併例 (N群)

| | 結核既往歴 | 合併症・背景 | 喀痰検査成績 | その他肺外結核 | 発見の遅れ | 予後 |
|-----|-------|--------|----------|---------|-------|----|
| 26M | | | 塗抹陰性培養陽性 | リンパ節 | 約2カ月 | 生存 |
| 38M | | AIDS発症 | 塗抹培養陰性 | リンパ節 | 不明 | 生存 |
| 50M | | | 塗抹陰性培養陽性 | | 7日 | 生存 |
| 72F | あり | 乳癌術後 | 塗抹陰性培養陽性 | | 2日 | 生存 |

病変を認め、特に泌尿器結核は12例中6例に認められた。症状出現から結核確定診断までの期間である発見の遅れの期間については、CNS群に長期である症例が多く、1カ月以上経過した症例は有意にCNS群で多数であった。

中枢神経結核に対する治療として、抗結核剤のみが5例、副腎皮質ステロイド剤併用が7例で行われた。予後は、生存9例、死亡3例であった。脳結核腫のみ生じ無症状で経過した6例中4例はMRI所見にて脳結核腫の改善が認められ、6例全例が治療を無事終了した。結核性髄膜炎を生じた6例中3例は臨床症状、MRI所見も改善したが、3例が死亡し、2例は中枢神経結核死、1例はSLEによる腎症に腎結核が合併し、急激に多臓器不全を生じた症例であり、いずれも結核死と考えられた。3例とも経過中意識障害を生じた症例であった。

考 察

粟粒結核症例は、結核菌を血行性に多臓器に散布し病巣を形成するため重篤な結核である。特に、病変が中枢

神経系に生じ結核性髄膜炎、脳結核腫を合併した場合、予後に多大な影響を与える。

結核性髄膜炎は、血行性に散布された結核菌により、髄膜近傍に微小な脳内結核結節を形成し、それが破裂することによりくも膜下腔に結核菌が散布されるか、あるいは血行性に髄膜へ結核菌が直接播種することにより発症するとされ²⁾、粟粒結核においては早期まん延、晚期まん延のどちらでも起こり得ると考えられている³⁾。以前は乳幼児に発症率は高かった⁴⁾が、最近では、BCG接種により乳幼児の発症率の低下が見られる反面、若年者における結核既感染率の低下、コンプロマイズド・ホストの増加による晚期まん延により成人髄膜炎例の増加が生じていると報告されている¹⁾。脳内結核腫は、その半数が結核性髄膜炎から続発すると報告されているが⁵⁾、髄液所見が正常である症例も多いと報告され⁶⁾、血行性に直接脳実質に散布し結核腫を形成する症例もあると考えられる。

中枢神経結核の診断はMRI撮影技術の進歩によって特徴的な所見が明らかとなり、容易になった。結核性髄

膜炎は、脳室拡大、脳浮腫の所見に加え、Gd-DTPAによる造影にて、脳底槽、シルビウス裂、円蓋部の造影効果を認める⁷⁾。脳結核腫は、T1強調画像では中心部は白質と等～高信号で、これは乾酪壊死、浸潤細胞に相当し、その外側に炎症性細胞浸潤からなるわずかに低信号域の層があり、これらはGd-DTPAを用いた造影によりリング状に増強される。T2信号域では、等～低信号で、乾酪壊死の部分が膿瘍となると高信号域となり、結核腫の周囲には浮腫による高信号域が認められるとされる^{7)~9)}。今回、MRI撮影を施行し粟粒結核における脳結核腫、結核性髄膜炎の合併率について検討した。Slavinらによる剖検例の検討では、粟粒結核例100例において臨床的に22例の症例にのみ結核性髄膜炎の診断がなされていたが、中枢神経系の剖検可能であった63例中54%に髄膜炎が認められていた。脳結核腫は臨床的に5例にのみ診断されていたが、実際には19例に存在しており、粟粒結核症例には中枢神経結核が高頻度に存在し、臨床的に診断できない症例が存在すると報告している¹⁰⁾。今回のMRI所見による検討では、脳結核腫は75%、結核性髄膜炎は37.5%の症例に合併しており、合併率は高率であり、脳結核腫のみ認められ自覚症状を有しない症例に対して髄液穿刺検査を施行していないため、髄膜炎の合併頻度はさらに高率であった可能性がある。脳結核腫を病初期に発見する意味として、①脳結核腫は脳内占拠病巣であり、当初無症状でも治療直後に突然全身間代性痙攣など重篤な症状出現が認められた症例が存在すること¹¹⁾、②治療経過中paradoxical expansion^{5)12)~14)}が生じる可能性があること、が考えられる。paradoxical expansionは、結核腫への薬剤移行の困難性、病巣周辺部の血流障害、肺結核治療における初期悪化と同様な機序が考えられている¹²⁾¹³⁾が、治療によって肺野所見、自覚症状が改善した時期に頭蓋内病変の悪化が生じ、改善する場合も多いが、悪化後手術を要した症例も報告されている¹³⁾。よって、粟粒結核診断時に中枢神経結核の有無について精査する必要があると考えられた。

粟粒結核症例において、中枢神経結核が生じた症例の特徴について対象が少数ではあったが検討した。年齢、性別、結核既往歴の有無は中枢神経結核の有無による差は認めないが、中枢神経結核合併例に自覚症状出現から結核と診断されるまでの期間が長期であった症例が多数認められ、また、多彩な肺外病変が合併したことから、診断、治療にいたるまでの期間が長期であったことにより、結核菌の血行性散布が継続し中枢神経結核が合併した可能性が考えられた。

今回、脳結核腫症例は全例無症状でMRI撮影によるスクリーニングにて発見され、治療終了にいたり予後良

好であった。しかし、結核性髄膜炎症例は、意識障害を生じた症例は全例死亡しており、生存しえた症例に後遺症を認めないものの、予後は不良と考えられる。今後、粟粒結核症例における中枢神経結核の合併に注意し精査を行う必要があると考えられた。

なお本論文の要旨は、第135回日本結核病学会関東支部学会(平成11年5月、東京)にて発表した。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染症課監修:「結核の統計1998」,第1版,結核予防会,東京,1998,57.
- 2) Miller JR, Jubelt B: Bacterial Infection. In Rowland LP (ed): Merritts Textbook of Neurology, 8th Eds, LEA & FEBIGER, New York, 1989, 69-71.
- 3) 久世文幸: 結核性髄膜炎・脳結核, 「結核」, 第2版, 久世文幸, 泉孝英監修, 医学書院, 東京, 1992, 199-205.
- 4) 小西池稜一, 海野雅澄: 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・中枢神経結核について) — 国療化研第26次B研究報告 —. 結核. 1985; 60: 509-515.
- 5) Teoh R, Humphries MJ, O'Mahony SG: Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: a report of 10 patients and review of the literature. Q J Med. 1987; 241: 449-460.
- 6) Obrador S, Martin-Rodriguez JG: Tuberculoma and syphilitic gumma. In: Neurological surgery, vol 6. WB Saunders, Philadelphia, 1982, 3441-3448.
- 7) Kioumehri F, Dadsetan MR, Rooholamini SA: Central nervous system tuberculosis. MRI. Neuroradiology. 1994; 36: 93-96.
- 8) Gupta PK, Jena A, Singh AK, et al.: Role of magnetic resonance (MR) in the diagnosis and management of intracranial tuberculomas. Clin Radiol. 1990; 41: 120-127.
- 9) Chang KH, Han MH, Roh JK, et al.: Gd-DTPA enhanced MR imaging in intracranial tuberculosis. Neuroradiology. 1990; 32: 19-25.
- 10) Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD: Late Generalised Tuberculosis: A clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. Medicine. 1980; 59: 352-366.

- 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発見された多発性脳結核結節の1例. 結核. 1994; 69: 425-429.
- 12) Chambers ST, Record C, Hendrickse WA: Paradoxical expansion of intracranial tuberculoma during chemotherapy. *Lancet*. 1984; 28: 181-183.
- 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) Afghani B, Lieberman JM: Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy. *Clin Infect Dis*. 1994; 19: 1092-1099.