

SIADH および脳内結核腫・結核性髄膜炎を合併した粟粒結核の1例

高原 誠

要旨：症例は46歳男性，突発性難聴に対するステロイド投与後，発熱，頭痛，めまいを訴えるようになり，胸部CTより粟粒結核と診断した。入院後抗結核薬4剤（INH，RFP，SM，PZA）による治療を開始したが，SIADHを合併して難治性であり，ステロイド投与を再開した。入院2カ月後のMRIで脳内結核腫を発見し，髄液検査にて結核性髄膜炎の診断がついた。3カ月後にいったん髄膜炎が増悪したが，ステロイドの増量にて症状も検査所見も改善した。粟粒結核およびSIADHも治癒したが，その後一部の脳内結核腫はMRIにて増大傾向を示し，脊髄にもMRI上結核腫が認められた。治療は髄液移行性良好なLVFXを追加したが，治療開始2年後の現在，改善傾向は示しているものの病変は残存し，後遺症を残している。

キーワード：粟粒結核，SIADH，MRI，脳内結核腫，結核性髄膜炎

はじめに

本邦では中枢神経系結核の死亡率は減少傾向¹⁾にあり，成人報告例は予後良好なものが多い²⁾。一方，小児の粟粒結核は中枢神経系の後遺症を残しやすいとされている³⁾。今回当院において，成人における中枢神経結核を合併し，後遺症を残した症例を経験したので，ここに報告する。

症 例

症 例：46歳，男性。

主 訴：発熱，頭痛，めまい。

既往歴：42歳，逆流性食道炎。44歳，肝血管腫。

生活歴：42歳まで東京で塗装業。以後食道炎の症状悪化にて，山梨県御坂町の実家で居候。煙草：20本/日×20年間。飲酒（－）。

現病歴：平成11年1月に発熱を認め（体温37℃台），A病院内科を受診，感冒薬の投与を受けて改善した。6月より突発性難聴となり，A病院耳鼻科よりプレドニゾン25mg/日の投与を受け，9月上旬までに漸減・中止した。7月より37℃台，8月より38℃台の発熱が持続，

プレドニゾンに反応しなかった。さらに8月よりは頭痛，めまいを認めるようになった。9月10日39℃台となりA病院内科を受診，胸部CT画像（Fig. 1）にて，2～3mm大の結節影が上中下肺野に均等かつびまん性に存在した。そのため粟粒結核の診断の下，同日当院に紹介入院となった。

入院時現症：意識レベル：Japan Coma Scaleで1～2，身長175cm，体重55kg（－20kg/8カ月），体温39.6℃，血圧142/94mmHg，肺：ラ音聴取せず，腹部：肝触知せず，神経学的所見：歩行時ふらつき（＋）。

入院時検査所見：Table 1に示すように，血沈とCRPが軽度上昇し，また軽度の貧血を認めた。LDHとALPも軽度上昇し，Naは軽度低下していた。腫瘍マーカーは正常で，ツ反は硬結はないが陽性であった。痰結核菌培養は2コロニー陽性で，INH（1.0μg/ml）に不完全耐性であった。Table 1には示していないが，骨髄標本に結核結節は認めなかった。

入院後経過：入院1週間後から4カ月後にかけて，血清Naは120～129mEq/lと低下し，自覚的には倦怠感と嘔気（逆流性食道炎もある）を認めた。一方，1カ月後には発熱は改善，痰よりの排菌も陰性化，意識レベル

も JCS で 0 に回復していた。Table 2 に示すように、尿中 Na は 97 mEq/l と上昇、血清浸透圧は 244 mOsm、尿浸透圧 440 mOsm より低下していた。また、24 時間 Ccr は正常範囲であった。本症例は浮腫は認めず、利尿剤や抗利尿剤の投与は受けておらず、鑑別疾患として SIADH (syndrom of inappropriate secretion of ADH) の他に副腎機能低下症、下垂体前葉機能低下症、甲状腺機能

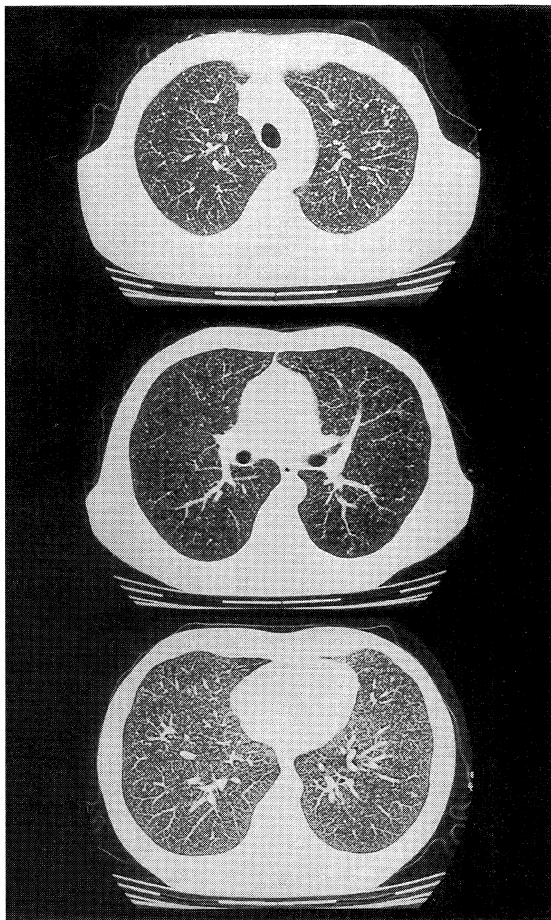


Fig. 1 CT scan showed diffuse micronodules (2-3 mm) in upper, middle, and lower fields of both lung.

低下症が挙げられた⁴⁾。Table 2 の検査結果より、副腎や下垂体機能はむしろ亢進しており、甲状腺機能はやや低下しているものの、SIADH の診断基準にあてはまると考えられた。治療は 1 l/日の水分制限および食事の塩分 15 g/日とし、デメチルクロルテトラサイクリン (DMCTC) 450 mg/日を処方した。しかし改善が得られなかったため、フロセミド 20 mg/日およびプレドニゾロン 20 mg/日に変更し、血清 Na の上昇傾向を認めた (Fig. 2)。

頭痛、ふらつきは発熱と共に改善しなかったため、入院 2 カ月後に造影 MRI を撮った。Fig. 3 に Gd-DTPA 造影による T1 強調画像を示すが、大脳皮質全体にリング状または小結節病変が多発し、右側脳室に接して 1.2 cm の最大病変を認め、左側脳室には脳室穿破の像も存在した。また、項部硬直は明らかではなかったが、髄液検査を施行し、初圧 70 mmH₂O、終圧 55 mmH₂O、混濁軽度、Queckenstedt 試験陽性、細胞数 86/3 (N:L=1:85)、蛋白 132 mg/dl、糖 34 mg/dl、ADA 18.3 IU/l という結果を得た。培養や PCR では結核菌は陰性であったが、結核性髄膜炎と診断した。

Fig. 2 に入院後経過を示す。治療は INH, RFP, SM, PZA の 4 剤を投与し、入院 3 カ月後には胸部 X 線上の陰影は改善した。しかし同時期より頭痛、嘔気という自覚症状が悪化、髄膜炎の悪化と判断し、プレドニゾロンを 20 mg から 60 mg⁵⁾に増量した。以後自覚症状、髄液所見共に軽快し、4 カ月後よりは SIADH も改善した。しかし、入院後 2, 4, 6, 7 カ月の頭脳 MRI に示されるように (Fig. 4)、結核腫の最大径は増大し、最大 2.3 cm になった。入院 6 カ月後に LVFX を追加してからは改善傾向を示し、8 カ月後より徐々に縮小、治療 23 カ月後の平成 13 年 8 月現在、元の 1.2 cm に戻った (退院は 17 カ月後)。しかし、他にも病変は前頭葉、後頭葉に計 3 カ所存在する。さらに Fig. 5 に示すように、脊髄 MRI でも Th2 レベルに結核腫が 2 つ存在し、自覚的にも歩行時や体動時のめまいが残存しており、その影響と考え

Table 1 Laboratory findings on admission

ESR	50/70 mm	Alb	4.2 g/dl	CEA	1.4 ng/ml
WBC	7300 / μ l	GOT	18 IU/l	AFP	1.7 ng/ml
stab	1 %	GPT	20 IU/l	CYFRA	<1.0 ng/ml
seg	83 %	LDH	525 IU/l	Blood gas analysis	
lymph	13 %	ALP	268 IU/l	Po ₂	85.1 torr
RBC	416 \times 10 ⁴ / μ l	UN	12.5 mg/dl	Pco ₂	31.2 torr
Hb	12.8 g/dl	Cr	0.8 mg/dl	PPD	
Hct	37.5 %	Na	134 mEq/l	0 \times 0/8 \times 11 mm	
Plt	47.7 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.0 mEq/l	Sputum culture	
FBS	111 mg/dl	CRP	2.8 mg/dl	<i>M. tuberculosis</i> : 2 colonies	

Table 2 Laboratory findings concerning Hyponatremia
(serum Na: 120 ~ 129 mEq/l)

Urine Na	97 mEq/l	Cortisol	21.9 μ g/dl (4.0 ~ 18.3)
24 hrCcr	88.2 ml/min	Renin	1.8 ng/ml/hr (0.3 ~ 2.9)
Serum Osm	244 mOsm/kgH ₂ O	Aldosterone	100 pg/ml (30 ~ 159)
Urine Osm	440 mOsm/kgH ₂ O	ACTH	57 pg/ml (9 ~ 52)
ADH	4.1 pg/ml (0.3 ~ 3.5)	TSH	0.45 μ U/ml (0.3 ~ 3.5)
ACTH	57 pg/ml (9 ~ 52)	T 3	0.5 ng/ml (0.8 ~ 1.8)

Osm: Osmolality, ADH: Antidiuretic hormone
ACTH: Adrenocorticotrophic hormone
TSH: Thyroid-stimulating hormone
T 3: Triiodothyronine

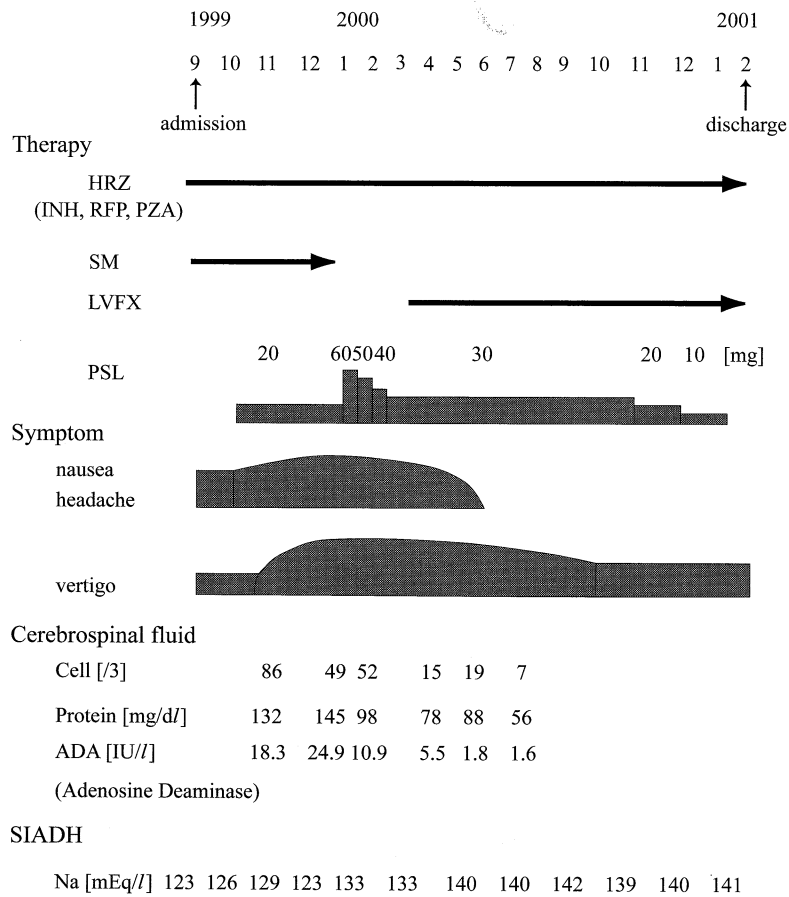


Fig. 2 Clinical course

られた。神経学的には、他に左半身の不全片麻痺や末梢性の左顔面神経麻痺が残存した。前者は前述の脳内結核腫で説明可能で、後者は髄膜炎の後遺症が考慮される⁶⁾。仕事をする事は不可能で、体幹および平衡機能障害における障害者の申請を行った。

考 察

肺結核の画像診断に関しては、多くの報告⁷⁾⁸⁾があり、粟粒結核の診断は胸部 CT 上 2~3 mm の小結節影がびまん性かつ不均等に分布していることで、ほぼ十分である。本症例も骨髄穿刺では結核結節が証明できなかった

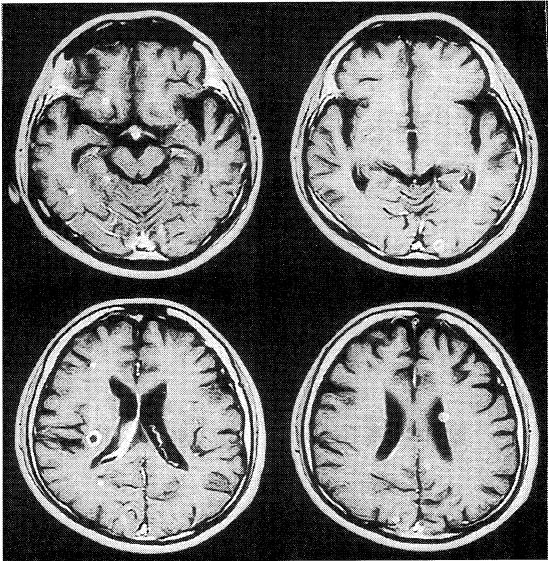


Fig. 3 Gd-DTPA enhanced MRI showed multiple nodular or ringed lesions. The diameter of the largest lesion was 1.2 cm, which neighbored rt. lateral ventricle. Another lesion broke through lt. lateral ventricle.

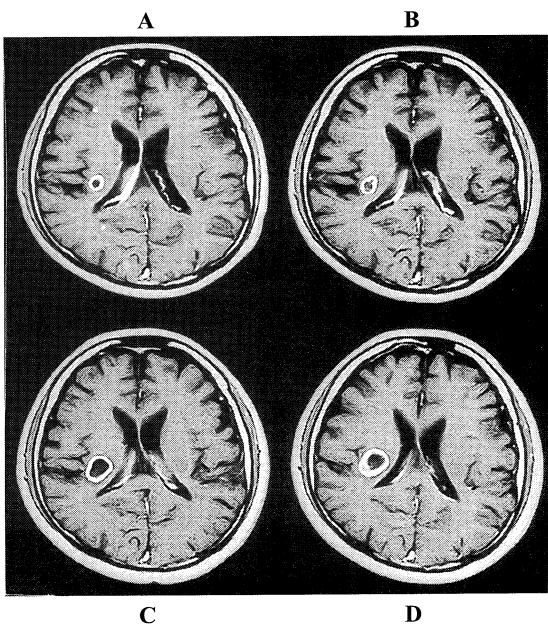


Fig. 4 Progress of the largest lesion. A: 2 months later (1999. 11), B: 4 months later (2000. 1.), C: 6 months later (2000. 3.), D: 7 months later (2000. 4.).

が、発熱の持続とCT所見より、痰の培養結果を待つ前に粟粒結核の診断が可能であった。

本例では、粟粒結核(肺病変)→血行性播種→脳内結核腫→(脳室穿破→)髄膜炎(あるいは髄膜への血行性散布→脳内結核腫⁹⁾)という進行過程で、すべての段階においてSIADHの発症が考えられた⁴⁾。しかし治療経



Fig. 5 Gd-DTPA enhanced MRI of the spinal cord showed two ringed lesions at Th2 level.

過において、粟粒結核(肺病変)および結核性髄膜炎の改善と共に、SIADHも治癒した。

結核性髄膜炎に関しては、毎月髄液検査を施行し、Fig. 2(2カ月ごとのデータ)に示すように細胞数、蛋白、ADA共に順調に改善した。髄液ADAは当初18.3 IU/lであったが、入院9カ月後の6月には1.8 IU/lに低下した。松島¹⁰⁾によると、結核性髄膜炎患者の髄液ADAは、活動期は10.9~13.2(平均12.7)、回復期は2.1~3.7(平均3.1)という値であった。さらにRiberaらは¹¹⁾髄液ADAはTリンパ球の活性化を表し、9 IU/l以上を診断基準とすると、治療4カ月以内の結核性髄膜炎は他の髄膜炎や悪性疾患と鑑別可能で、感受性100%、特異性99%であったとしている。

脳内結核腫に関しては、治療開始後も逆に増大傾向を示した。このような経過の報告例は多く、初期悪化と考えられる¹²⁾¹³⁾。Afghaniらは¹³⁾その説明として、(1)抗結核薬の髄液移行性が困難な点、(2)結核菌の産生物に対するホストの免疫反応、の2点が考慮されるが、結核腫が増大を示す例と改善する例の相違は明らかではない、としている。厳密には初期悪化は、肺内の結核病変または胸郭内のリンパ節腫大や胸膜炎の悪化を示す用語⁴⁾である。

もともと粟粒結核には3割脳内結核腫が合併すると言われていたが¹⁵⁾、最近の佐々木ら¹⁶⁾の報告によると、MRIは脳内結核腫の早期診断に優れ、粟粒結核症例全例に頭部MRIを施行したところ、75%の患者に脳内結核腫が認められ、中には自覚症状が出現する前に診断した例もあった。われわれの症例でも入院2カ月後の造影頭部MRIで多数の結核結節が認められたが、自覚症状は軽度であった。入院1カ月後に頭部CTを施行したが

所見に乏しく、それと比べて MRI は質的診断に優れており、以後も MRI にて病変を評価した。

新実らの報告¹²⁾では、MRI 上均一に造影される結核腫とリング状に造影される結核腫を比較すると、後者は化療に反応しにくい。これは腫瘍内部の乾酪化と病巣周囲の被包化が進行し、周囲が線維性の被膜で包われるため、抗結核薬の移行が悪いと考えられる。山岸らも¹⁷⁾CT 所見ではあるが、リング状に造影された治療抵抗性の多発性脳内結核腫の 1 例を報告している。本症例においても、増悪傾向を示したものはリング状に造影されるもので、均一に造影された結節は改善または消失した。

抗結核薬の中では、髄液移行性良好な薬剤は INH と PZA とされ、RFP と SM と EB は髄膜炎が存在するとき、MIC をわずかに上回る髄液濃度に達するにすぎない^{13) 18) 19)}。その 3 剤の髄液移行性の問題も原因と考えられ、入院 4 カ月後の髄膜炎改善後に、一部の脳内結核腫は増悪傾向を示した。また、薬剤感受性試験で、髄液移行性良好な INH に対して不完全耐性だった。そこで Fig. 2 に示すように、入院 6 カ月後から LVFX を追加した。LVFX は結核菌に対する MIC は低く INH や RFP に対する耐性菌に効果が期待され²⁰⁾、一方で髄液移行性は良好である²¹⁾。LVFX 投与後は脳内結核腫は改善傾向を示した。

この論文の内容は、第 137 回日本結核病学会関東支部 (平成 12 年 5 月 13 日、東京) にて発表した。また、脳および脊髄 MRI の読影をして下さった、社会保険山梨病院放射線科野方容子先生に謝辞を述べたい。

文 献

- 厚生省保健医療局結核感染症課監修：結核病類別死亡数および死亡率の年次推移。「結核の統計 2000」, 結核予防会, 東京, 2000, 32.
- 小林信之, 豊田恵美子, 高原 誠, 他：当センターにおける中枢神経系結核の検討. 結核. 1998; 73: 513-517.
- 高松 勇：小児結核と BCG 接種・化学予防. 治療. 2001; 83: 93-98.
- 清水倉一：低 Na 血症の鑑別診断と対策. Medicina. 1994; 31: 1850-1853.
- McGowan JE Jr., Chesney PJ, Grossley KB, et al.: Guidelines for the Use of Systemic Glucocorticosteroids in the Management of Selected Infections. J Infect Dis. 1992; 165: 1-13.
- 福井一人, 永田栄一郎, 小張昌弘, 他：顔面神経麻痺で発症し MRI 上脳幹部病変を認めた結核性髄膜炎の 1 例. 日内会誌. 1995; 84: 1731-1733.
- Im JG, Itoh H, Shim YS, et al.: Pulmonary Tuberculosis: CT Findings—Early Active disease and Sequential Change with Antituberculous Therapy. Radiology. 1993; 186: 653-660.
- McGuinness G, Naidich DP, Jagirdar J, et al.: High resolution CT findings in miliary lung disease. J Comput Assist Tomogr. 1992; 16: 384-390.
- Rovira M, Romero F, Torrent O, et al.: Study of Tuberculous Meningitis by CT. Neuroradiology. 1980; 19: 137-141.
- 松島敏春：結核性髄膜炎. 結核. 1985; 60: 88-90.
- Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, et al.: Activity of Adenosine Deaminase in Cerebrospinal Fluid for Diagnosis and Follow-up of Tuberculous Meningitis in adults. J Infect Dis. 1987; 155: 603-607.
- 新実彰男, 山本孝吉, 倉沢卓也, 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.
- Afghani B, Lieberman JM: Paradoxical Enlargement or Development of Intracranial Tuberculomas During Therapy: Case Report and Review. Clin Infect Dis. 1994; 19: 1092-1099.
- 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. 日胸. 1979; 38: 944-949.
- 坂谷光則：肺外結核の診断と治療 粟粒結核. 臨床医. 2000; 26: 30-32.
- 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他：粟粒結核症例における中枢神経結核の合併について. 結核. 2000; 75: 423-427.
- 山岸文雄, 鈴木公典, 村木憲子, 他：粟粒結核治療中に発症した多発性脳結核腫の 1 例. 結核. 1987; 62: 229-233.
- Humphries M: The management of tuberculous meningitis. Thorax. 1992; 47: 577-581.
- Gordon AE, Humphries MJ, Allen BW: Cerebrospinal Fluid Drug Concentrations and the Treatment of Tuberculous Meningitis. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 650-655.
- 網谷良一, 久世文幸：ニューキノロンの抗結核菌作用について. 日胸. 1995; 54: 618-624.
- 大井好忠, 後藤俊弘, 川原和也, 他：Fluoroquinolone 薬のヒト髄液中移行の検討第 3 報 Levofloxacin (DR-3355) について. Chemotherapy. 1992; 40: 469-473.

Case Report

A CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS COMPLICATED WITH
SIADH, BRAIN TUBERCULOMA, AND TUBERCULOUS MENINGITIS

Makoto TAKAHARA

Abstract A 46-year-old man complained fever, headache, and vertigo after he was given steroid for sudden deafness. He was diagnosed as miliary tuberculosis by his chest CT findings. After admission, 4 anti-tuberculous drugs (INH, RFP, SM, and PZA) were prescribed but his laboratory findings showed SIADH, which was difficult to treat, and steroid was readministered. Brain MRI, examined 2 months after admission, showed brain tuberculomas, and examination of cerebrospinal fluid revealed a diagnosis of tuberculous meningitis. Three months later, meningitis deteriorated transiently, however symptoms and findings improved by increasing steroid. Later, miliary tuberculosis and SIADH were cured, however, some tuberculomas grew larger gradually on brain MRI, and spinal MRI showed tuberculomas in the spinal cord. LVFX,

high concentration in CSF, was added. At present (2 yrs after beginning the therapy), lesions in the brain and spinal cord improved but remain with the sequelae.

Key words: Miliary tuberculosis, SIADH, MRI, Brain tuberculoma, Tuberculous meningitis

Department of Internal Medicine, National Nishi-Kofu Hospital

Correspondence to : Makoto Takahara, Department of Internal Medicine, National Nishi-Kofu Hospital, 3368, Yamamiya, Kofu-shi, Yamanashi, 400-0075 Japan. (E-mail: takahara@wkoufu.hosp.go.jp)