

## ●症 例

## 初期悪化を繰り返した結核性髄膜炎・粟粒結核の1例

## —脳 MRI と胸部 CT の対比—

平澤 康孝<sup>a,b</sup> 寺田 二郎<sup>a</sup> 河野千代子<sup>b</sup>  
山田 嘉仁<sup>b</sup> 佐々木結花<sup>c</sup> 巽 浩一郎<sup>a</sup>

要旨：症例は53歳，男性。発熱，頭痛，左上下肢感覚鈍麻を認め，当院へ搬送された。胸部単純CTで肺野びまん性小粒状影を認め，胃液・髄液・尿検体の結核菌PCR陽性が判明し，粟粒結核・結核性髄膜炎と診断された。抗結核薬開始後，胸部画像所見・症状ともに改善していたが，33病日に痙攣が出現した。髄液，脳MRI所見から結核性髄膜炎初期悪化と診断し，脳室ドレナージとステロイド療法が開始された。症状は消失し，胸部画像所見はさらに改善を認めたが，ステロイド減量中の75病日に意識障害が出現。同様の検査結果が得られ，2回目の初期悪化と診断された。

キーワード：結核性髄膜炎，初期悪化，粟粒結核

Tuberculous meningitis, Paradoxical reaction, Miliary tuberculosis

## 緒 言

結核性髄膜炎は，血行性に散布された結核菌により髄膜病変が形成され，意識障害や痙攣などをきたす重篤な肺外結核である。一方，結核治療中に症状や画像所見が増悪する初期悪化 (paradoxical reaction, paradoxical worsening) は，結核菌に対する過剰な免疫反応として広く認知されており (発現頻度1~33%)，比較的まれな病類である結核性髄膜炎においても発現する<sup>1)2)</sup>。しかし結核診療に主に携わる呼吸器内科医にとって，結核に伴う肺病変の改善にもかかわらず中枢神経症状が出現あるいは悪化した場合，治療失敗による結核性髄膜炎の悪化，他の中枢神経系疾患の合併，薬剤アレルギーなどを，初期悪化と鑑別するのは容易ではない。

今回我々は，粟粒結核に伴う肺病変の改善にもかかわらず，初期悪化を繰り返した結核性髄膜炎の1例を経験した。髄液検査に加え，脳・脊髄MRI画像所見の経時変化がその診断に有用であった。画像の経時変化を中心に，臓器別の初期悪化発現様式の相違および初期悪化を

繰り返した理由についての文献的考察を含めて報告する。

## 症 例

患者：53歳，男性，会社員。

主訴：発熱，頭痛，左上下肢感覚鈍麻。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

嗜好：never smoker，飲酒習慣なし。

現病歴：来院1ヶ月前より発熱 (max 39.0℃) と頭痛を認め，市販薬を服薬していたが症状は改善せず。その後，突然の左下肢感覚異常が出現したため，当院 (東京都) に救急搬送され同日当科入院となった。

入院時現症：身長167cm，体重55kg，意識清明 Glasgow Coma Scale (GCS) 4-5-6，体温39.1℃，血圧113/91 mmHg，脈拍109回/min，呼吸数20回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 99% (室内気下)，呼吸音清，心音純，項部硬直あり，左上肢・右顔面ミオクロヌスあり，左上下肢触覚低下，左アキレス腱反射亢進，徒手筋力検査異常所見なし。

検査所見 (表1)：喀痰・血液検体の一般細菌培養，抗酸菌塗抹・培養検査はいずれも陰性であったが，胃液・尿検体の結核菌ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)・抗酸菌培養が陽性 (8週) で結核菌が同定された (薬剤耐性なし)。髄液検査では一般細菌培養，抗酸菌塗抹・培養，墨汁染色はいずれも陰性であったが，結核菌PCRが陽性であった。色調は黄色，検査施行時間による測定項目の制限はあったが，細胞数1,216/μl (好中球87%，リンパ球13%) と増加，糖11 mg/dl (血糖値104 mg/dl) と低下を認めた。

連絡先：寺田 二郎

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1

<sup>a</sup> 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

<sup>b</sup> JR 東京総合病院呼吸器内科

<sup>c</sup> 結核予防会複十字病院呼吸器内科

(E-mail: jirotera@chiba-u.jp)

(Received 15 Apr 2016/Accepted 20 Jun 2016)

表1 入院時検査結果

血算		生化学		培養検査	
WBC	6,700/mm <sup>3</sup>	AST	29 IU/L	喀痰	
Neut	88%	ALT	28 IU/L	抗酸菌塗抹/培養 (-), 結核菌 PCR (-)	
Mon	5%	ALP	340 IU/L		
Bas	1%	LDH	283 IU/L	胃液	
Lym	6%	γ-GTP	190 IU/L	抗酸菌塗抹 (-)	
RBC	480 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CPK	47 IU/L	抗酸菌培養 (+)/結核菌 PCR (+), 薬剤耐性 (-)	
Hb	13.4 g/dl	T.Bil	1.0 mg/dl		
Ht	40.9%	Glu	104 mg/dl	尿	
MCV	85.3 fl	BUN	9.5 mg/dl	抗酸菌塗抹 (-)	
Plt	43.9 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cr	0.82 mg/dl	抗酸菌培養 (+)/結核菌 PCR (+), 薬剤耐性 (-)	
尿一般		Na	128 mEq/L		
Protein	(±)	K	4.4 mEq/L	髄液	
Glucose	(+)	Cl	89 mEq/L	抗酸菌塗抹/培養 (-)	
Blood	(-)	Ca	8.3 mg/ml	結核菌 PCR (+)	
Ketone	(-)	TP	6.2 g/dl		
		Alb	2.9 g/dl	血液	
		HbA1c (JDS)	6.4%	抗酸菌塗抹/培養 (-), 結核菌 PCR (-)	
		CRP	2.53 mg/dl		
		HCV Ab	(-)	髄液検査	
		HBs Ag	(-)	色調	黄色
		TPHA	(-)	初圧	140 mmH <sub>2</sub> O
		RPR	(-)	細胞数	1,216/μl
		HIV Ab	(-)	Neut	87%
		HTLV-1 Ab	(-)	Lym	13%
				糖	11 mg/dl
				ADA	17.8 U/L
				墨汁染色	(-)

胸部単純 CT (図1)：胸膜直下に及ぶ全肺野ランダムに分布するびまん性小粒状影を認めた。

頭部単純 CT：明らかな異常を認めなかった。

脳造影 MRI (図1)：脳底部髄膜の明らかな異常造影効果を認めなかった。拡散強調画像では右視床に拡散低下領域を認めた。

脳 MR angiography：右前交通動脈，右後交通動脈の狭窄を認めた。

入院後経過：上記検査結果より，粟粒結核および結核性髄膜炎と診断し，イソニアジド (isoniazid：INH) 250 mg/日，リファンピシン (rifampicin：RFP) 450 mg/日，エタンブトール (ethambutol：EB) 750 mg/日，ピラジナミド (pyrazinamide：PZA) 1.2 g/日による多剤併用療法 (HREZ) が開始された。入院9病日より解熱し，ミオクローヌスは消失した。しかし，入院33病日に突然強直性痙攣が出現し，緊急頭部単純 CT で脳室の拡大を認め水頭症と診断された。結核性髄膜炎再燃が疑われ，髄液検査が行われたが抗酸菌塗抹・培養，結核菌 PCR はすべて陰性であり，髄液中細胞数 18/μl，蛋白 66.3 mg/dl，糖 102 mg/dl と，入院時と比較して結核菌の活動性低下が示唆された。初期悪化や他疾患合併が疑われ，脳・全

脊髄造影 MRI を施行したところ，脳底部および脊髄髄膜に異常造影効果を認めた (図1)。一方，胸部単純 CT では肺野びまん性陰影は改善を認めた (図1)。以上より，結核性髄膜炎初期悪化と診断され，抗結核薬は継続し，水頭症合併に対して緊急脳室ドレナージ術，同日よりデキサメタゾン (dexamethasone：DEX) 16 mg/日による全身ステロイド投与が開始された (量と種類は British Infection Society ガイドライン<sup>3)</sup>を参考)。その後症状はすみやかに消失し，入院48病日にドレナージチューブが抜去された。入院60病日には脳造影 MRI 上脳底部の異常造影効果の減弱を認め，髄膜炎の改善傾向が示唆された (図1)。しかし DEX 漸減中 (4 mg/日) の入院75病日に，再度意識状態が悪化 (GCS 1-1-4) した。髄液再検査では，抗酸菌塗抹・培養検査，結核菌 PCR はいずれも陰性で，細胞数 152/μl，蛋白 121.8 mg/dl，糖 72 mg/dl であった。造影 MRI 再検では，脳底部および脊髄周囲の異常造影効果の増強を認めた (図1)。以上より2回目の初期悪化と診断され，DEX を 16 mg/日 (初回投与量) へ増量のうえ，水頭症に対する脳室ドレナージが再度施行された (脳室-腹腔シャント造設)。その後入院77病日には GCS 4-4-5 に回復し，DEX を4週ごとに1 mg ず

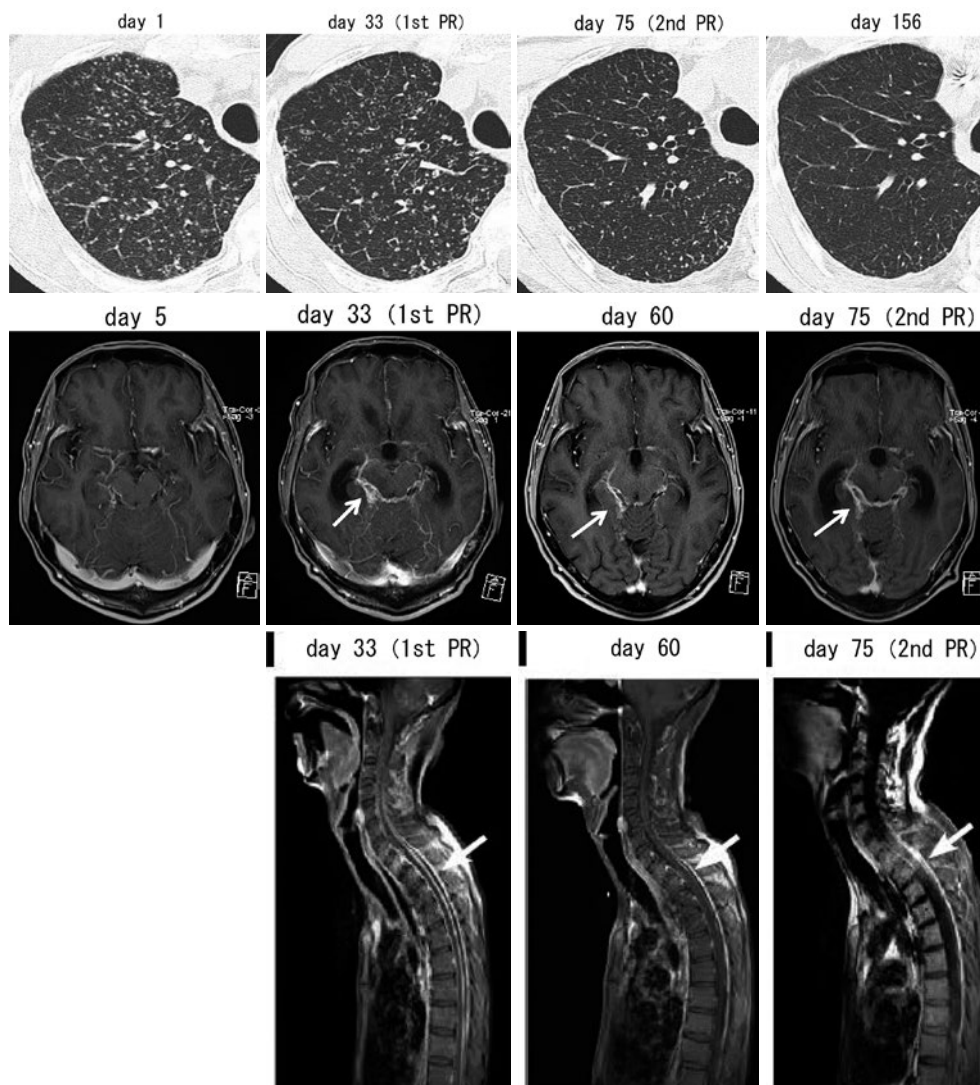


図1 胸部単純CT・造影MRIの推移。胸部(上段)、脳(中段)全脊髄(下段)ガドリニウム造影T1強調画像。肺野にランダムに分布する小粒状影は、経時的に改善を認めた。一方、脳底部および全脊髄髄膜の造影効果の増強は、1回目初期悪化時に認められたが一時改善を認めた(矢印)。しかし2回目初期悪化時には同様の所見を認めた(矢印)。1~5日目:診断時・治療開始後、33日目:1回目初期悪化、60日目:初期悪化改善時、75日目:2回目初期悪化、156日目:初期悪化改善時。PR:初期悪化。

つ減量した結果、脳神経症状の悪化および再燃はなく経過した。胸部単純CT所見は、入院後一貫して改善を認めていた(図1)。最終的には、計12ヶ月の抗結核薬治療(2HREZ/10HR)終了後も神経症状の改善と悪化を繰り返したため、抗結核薬と2mg/日のDEXによる加療を継続し、入院749病日にリハビリテーション目的に他院へ転院となった。

## 考 察

我が国における2014年新規結核登録患者のうち、結核性髄膜炎は約0.9%(184例/19,615例)と比較的まれな病類であるが、関連死亡(2013年)は20例報告されて

いる<sup>4)</sup>。近年、この結核性髄膜炎の初期悪化について、決してまれでないこと、病型や画像所見の多様性(髄膜・軟膜の造影増強、水頭症、脳血管狭窄、微小脳梗塞所見、結核腫合併など)、他病態との鑑別が容易でないことなどの注意喚起がなされている<sup>2)5)</sup>。本症例は、粟粒結核、結核性髄膜炎を発症し、結核治療開始後に2回の脳神経症状悪化を認めたが、①治療開始後の服薬アドヒアランスが保たれていたこと、②抗結核薬剤耐性を認めなかったこと、③髄液検査結果にて結核菌の増殖を疑う所見がなかったこと、④胸部画像所見が改善傾向であったことなどから結核菌に対する治療失敗は否定的であり、脳造影MRIにて結核性髄膜炎に特徴的な脳底部髄膜の異常



造影効果を認めたことから初期悪化と診断した。過去に髄膜炎の初期悪化と肺野の所見を経時的に検討した報告は少なく、髄液検査とともに画像的に複数回評価しえた点が本報告の特徴といえる。

肺結核治療中の初期悪化の発症機序として、急激に死滅した大量の結核菌の菌体成分に対する局所の遅延型免疫反応や細胞性免疫の調節異常が推定されている<sup>2)</sup>。近年は、抗TNF $\alpha$ 製剤などの生物学的製剤使用中の結核発症患者に対する同薬剤中止後<sup>6)</sup>、およびAIDS合併結核患者のhighly active antiretroviral therapy (HAART)療法後の免疫再構築症候群に関連した初期悪化<sup>7,8)</sup>についての知見が集積されつつあり、菌体量と免疫反応の強弱が、その発症に関与するとの機序が提唱されている<sup>2)</sup>。したがって、本症例において肺病変の改善にもかかわらず、髄膜においてのみ初期悪化を生じた理由として、肺と脳内の菌体量の違い、さらには部位別の免疫反応の違いが関与していると考えられる。Chengらがレビューした過去の初期悪化122病変では、中枢神経系結核の初期悪化が多かったこと、治療開始から発症までの期間が他の病変部よりも明らかに長いこと(63日)が示されている<sup>1)</sup>。その理由としては、①血液-脳関門による抗結核薬の髄腔内移行性の低下、②浮腫に伴う局所の血流障害、③臓器ごとの菌体量の相違などが考察されている。本症例では胸部画像所見(改善)と中枢神経画像所見(悪化)に明らかな乖離が認められ、初期悪化の発現は病変部位によって異なりうること、特に中枢神経系の病変部の初期悪化には注意が必要であることを再認識させられた。

結核性髄膜炎に対するステロイド使用については肯定的な報告が蓄積され<sup>9)</sup>、現在は神経学的および生命予後の改善、初期悪化予防の観点からその使用が推奨されている(本症例は2011年診断)<sup>2)10)</sup>。また初期悪化が生じた場合も、種類や用量・期間に関しては差違があるものの使用が推奨されている<sup>2)</sup>。初期悪化を繰り返した結核性髄膜炎は、文献上で数例あるが、ステロイド減量中に悪化する例が多い<sup>11)12)</sup>。したがって、本症例の1回目の初期悪化に関しては結核性髄膜炎治療開始時にステロイドが投与されていなかったこと、2回目の初期悪化に関しては既報と同様にステロイド減量が早かったことが一因であると考えられた。ステロイド減量中の悪化が初期悪化と判定されるかどうかについては議論の余地がある。しかし現時点における初期悪化は「①抗結核薬投与により臨床症状がいったん改善した患者の既存の結核病変が悪化もしくは新規結核病変が出現する現象で、②治療の失敗、薬剤耐性、薬剤による有害事象、他の感染などによる悪化が除外できるもの」という定義が用いられており<sup>2)5)</sup>、本症例の増悪もこの定義に含まれる。また2016年の結核性髄膜炎の初期悪化23例の報告<sup>5)</sup>では、17/23例

がステロイド服薬中であったと報告されており、その17名のうち6名が死亡、3名が神経後遺症を残している。その9名のうちで5名が複数回の初期悪化による脳血管障害により重度の神経障害が生じたと推察されており、本症例のような胸部・頭部画像の経時変化の詳細は示されていないが、経過に類似する点も多い。以上より、発症時および治療後経過も含めて本症例の2回目の増悪は、初期悪化によるものと考えた。最終的にはステロイド療法が効果を示したことから、結核性髄膜炎および結核性髄膜炎初期悪化に対してステロイドを適切に使用することの重要性が改めて示された。また結核症の初期悪化を生じる一般的なリスクとして、高菌体量<sup>13)</sup>、診断時の髄液における結核菌培養陽性結核性髄膜炎<sup>14)</sup>、結核診断時の末梢血リンパ球数の低値などが報告されている<sup>15)</sup>。本症例では、髄液中の培養は陰性であったが、結核菌PCRが陽性であり、さらに尿検体にて結核菌培養が陽性であったことから高菌体量であったと推測された。また診断時の末梢血リンパ球数が低値であったことも、本症例で初期悪化を繰り返したりリスクとなっていた可能性が考えられた。

結核性髄膜炎はまれな疾患ではあるが、重篤な後遺症を残し死に至ることもある肺外結核の一つである。本症例のように他病変が改善していても中枢神経症状が悪化した場合は、鑑別診断に結核性髄膜炎の初期悪化を念頭に置く必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Cheng VC, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 803-9.
- 2) Garg RK, et al. Paradoxical reaction in HIV negative tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 2014; 340: 26-36.
- 3) Thwaites G, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59: 167-87.
- 4) 結核予防会結核研究所疫学情報センター. 性・年齢階級別、登録時結核病類別罹患数、結核病類別死亡数及び死亡率の年次推移。結核の統計2014。  
[http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent\\_material/](http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent_material/)
- 5) Tai ML, et al. Paradoxical manifestation is common in HIV-negative tuberculous meningitis. *Medicine*

- 2016; 95: e1997.
- 6) Tanaka T, et al. Central nervous system manifestations of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during adalimumab therapy: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2015; 54: 847-51.
  - 7) Lawn SD, et al. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 361-73.
  - 8) Pepper DJ, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e96-107.
  - 9) Thwaites GE, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *New Engl J Med* 2004; 351: 1741-51.
  - 10) 日本結核病学会. 結核診療ガイドライン 改訂第3版. 2015; 90.
  - 11) 三好 安, 他. 抗結核剤使用下で副腎皮質ステロイド剤の減量による増悪をくりかえした結核性髄膜炎の1例. *臨神経* 2000; 40: 1018-22.
  - 12) Lees AJ, et al. Cerebral tuberculomas developing during treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1980; 1: 1208-11.
  - 13) Bonnet M, et al. Incidence of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and impact on patient outcome. *PLoS One* 2013; 8: e84585.
  - 14) Marais S, et al. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 450-60.
  - 15) Cheng SL, et al. Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1290-5.

### Abstract

#### A case of repeated paradoxical reactions in tuberculous meningitis with miliary tuberculosis: Comparisons between the brain MRI and chest CT findings

Yasutaka Hirasawa<sup>a,b</sup>, Jiro Terada<sup>a</sup>, Chiyoko Kono<sup>b</sup>,  
Yoshihito Yamada<sup>b</sup>, Yuka Sasaki<sup>c</sup> and Koichiro Tatsumi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, JR Tokyo General Hospital

<sup>c</sup>Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

A 53-year-old man who presented with a fever, headache, and a left leg disturbance was admitted to our hospital. A diagnosis of miliary tuberculosis and tuberculous meningitis was made according to the findings of a chest CT scan, brain MRI, cerebrospinal fluid test, and the bacterial culture results of each specimen. Antituberculous therapy (HREZ) was started, and thereafter his symptoms and chest CT images gradually improved. However, on day 33 he had a convulsion. Brain CT and gadolinium-enhanced MRI revealed hydrocephalus and abnormally enhanced areas on the meninges at the base of the brain. He was subsequently diagnosed to have a paradoxical reaction to the tuberculous meningitis because the pulmonary lesions of miliary tuberculosis were successfully improving, and no evidence of any recurrence of tuberculous meningitis was observed. Steroid therapy and ventricular drainage was thus started, and his symptoms thereafter gradually improved. However, on day 75 he experienced a disturbance of consciousness and repeated hydrocephalus. Because brain MRI showed the same abnormal findings as those seen after the first paradoxical reaction, a second paradoxical reaction was thus diagnosed.