

原著

2回のBCG接種歴がある結核性髄膜炎の
15歳女児例*高杉尚志^{1,2)} 安藤由香^{1,3)} 島内泰宏¹⁾
脇口 宏²⁾

要旨 乳児期と13歳時の2回のBCG接種歴があり、結核の家族歴がない生来健康な15歳女児の結核性髄膜炎を経験した。髄液検査で、単核球優位の細胞増多、蛋白上昇、糖低値を認めたが、髄液抗酸菌塗抹検査、結核菌PCRはいずれも陰性で、診断に苦慮した。結核性髄膜炎の発症はまれであるが、BCG未接種で家族歴のある乳幼児型とともに、10歳以上の年長児や若年成人例も念頭に置く必要がある。

はじめに

1999年の「結核非常事態宣言」後、わが国の新規登録結核患者数と結核罹患率は、1999年の43,818名、34.6/人口10万から年々緩やかに減少し、2004年は、それぞれ29,736名、23.3/人口10万となっている。結核性髄膜炎については、ここ数年150~180人/年の発症数であるが、ほとんどの例が、10歳以上の年長児や成人例である¹⁾。すなわち、小児期の結核性髄膜炎では、BCG未接種で家族歴を有する乳幼児が重要とされているが^{2,3)}、年長児では成人型も無視できない頻度に見られる。筆者らは、生来健康で乳幼児期と13歳時にBCG接種歴があり、家族歴もなく、感染経路が不明であった結核性髄膜炎の15歳女児例を経験したので報告する。

I. 症 例

〔症 例〕 15歳女児（中学3年）

主訴：頭痛、嘔吐

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：家族内や近縁者に結核患者なし。学校の友人、教師に結核発症者なし。

予防接種歴：乳児期（1985年）と中学1年時（1997年）の2回BCG接種を受け、1998年に、ツ反陽転（17×16mm）を確認された。1999年12月にインフルエンザワクチンを2回接種された。

現病歴：2000年1月12日から頭痛、嘔気・嘔吐が出現した。1月14日に当科外来を受診した際、意識清明で髄膜刺激症状を認めず、輸液が施行され帰宅した。一旦症状は軽減していたが、1月16日から頭痛が増強し、嘔吐も頻回になったので、1月17日に当科へ入院した。

入院時身体所見：体温37.2℃で、意識清明で

* Tuberculous meningitis in a 15 year old-girl who had been received twice BCG vaccination

Key words：結核性髄膜炎、結核菌PCR、BCG

1) 三豊総合病院小児科 Hisashi Takasugi, Yuka Ando, Yasuhiro Shimanouchi

2) 高知大学医学部小児思春期医学教室 Hisashi Takasugi, Hiroshi Wakiguchi
〒783-8505 南国市岡豊町小蓮185-1)

3) 岡山赤十字病院小児科 Yuka Ando

表 1 入院時検査成績

RBC	463×10 ⁴ /μl	ALT	17 IU/l	髄液 (1/18)	
Ht	35.2 %	AST	21 IU/l	塗抹鏡検	陰性
Hb	11.0 g/dl	LDH	191 IU/l	細胞数	236.4 /μl
Plt	32.8×10 ⁴ /μl	BUN	15 mg/dl	単核：多核	20：1
WBC	5,920 /μl	Cre	0.5 mg/dl	蛋白	153.0 mg/dl
band	10.0 %	Na	129 mEq/l	糖	36 mg/dl
seg	80.5 %	K	4.2 mEq/l	Cl	162 mEq/l
lym	5.0 %	Cl	94 mEq/l	トリプトファン反応	(-)
mono	4.5 %	ケトン体	900 μmol/l	バンディ反応	3+
CRP	<0.1 mg/dl	検尿ケトン体	+4	ノンネアペルト反応	2+
血沈	22 mm/1 h				

胸部 X 線写真：異常なし

表 2 入院後検査成績

ツ反 40×25 mm 硬結・二重発赤なし		髄液	
血液・血清		真菌・抗酸菌塗抹染色	陰性
IgG	1,406 mg/dl	結核菌 PCR (アンプリコア™)	陰性
IgM	226.4 mg/dl	HSV DNA PCR	陰性
IgA	226.4 mg/dl	インフルエンザ A・B PCR	陰性
インフルエンザ抗体		ADA	9.6 IU/l (正常値<8 IU/l)
A 型 H 1 N 1 (HI)	4,096 倍	MBP	2.9 ng/dl (正常値<4 ng/dl)
A 型 H 3 N 2 (HI)	4,096 倍	オリゴクローナルバンド	陰性
B 型	2,048 倍	IgG Index	0.60
HSV IgM (EIA)	陰性	インフルエンザ抗体	
HSV IgG (EIA)	陰性	A 型 H 1 N 1 (HI)	64 倍
HIV-1, 2 (EIA)	陰性	A 型 H 3 N 2 (HI)	<32 倍
CD 3	59.2 %	B 型	32 倍
CD 4	34.2 %	細菌培養	陰性
CD 8	31.1 %	ウイルス分離	陰性
CD 4/CD 8	1.10	抗酸菌培養	1+ (<i>M. tuberculosis</i> complex)

ADA：アデノシンデアミナーゼ，MBP：ミエリンベースックプロテイン

あったが、強い頭痛のため表情は苦悶様であった。胸・腹部所見に異常なく、咽頭発赤、髄膜刺激症状、表在リンパ節腫脹は認められなかった。眼球運動障害や眼振を認めず、対光反射も正常であった。深部腱反射は正常で、病的反射も認めなかった。上腕に明らかな BCG 接種痕は認めなかった。

入院時検査成績 (表 1, 2)：白血球増加はなく、CRP は 0.1 mg/dl 以下で、血沈は 1 時間値 22 mm であった。肝機能、腎機能に異常を認めなかったが、低ナトリウム血症とケトン尿を認めた。髄液の外観は、無色透明であったが、日光微塵を示し、単核球優位の細胞増多 (236.4/μl)、蛋白上昇 (153.0 mg/dl)、糖低下 (36 mg/dl) を認めた。

髄液抗酸菌塗抹染色、墨汁染色、グラム染色はいずれも陰性であった。胸部 X 線写真、胸部造影 CT では、肺野や縦隔に異常陰影を認めなかった。ツ反は、40×25 mm で硬結や水疱形成は認められなかった。

入院後経過 (図 1)：無菌性髄膜炎を疑い、輸液で経過をみたが、徐々に傾眠傾向になった。入院 4 日目 (1/20) からアシクロビル、グリセオールを開始したが、奇声を発するなど、せん妄状態となった。脳波は、全般性高振幅徐波を示し、頭部 MRI (図 2-a, b) では、脳底部の脚間槽、迂回槽、橋槽およびシルヴィウス溝を中心に Ga-DPTA による髄膜造影効果 (図 2-a) と左小脳半球に造影効果

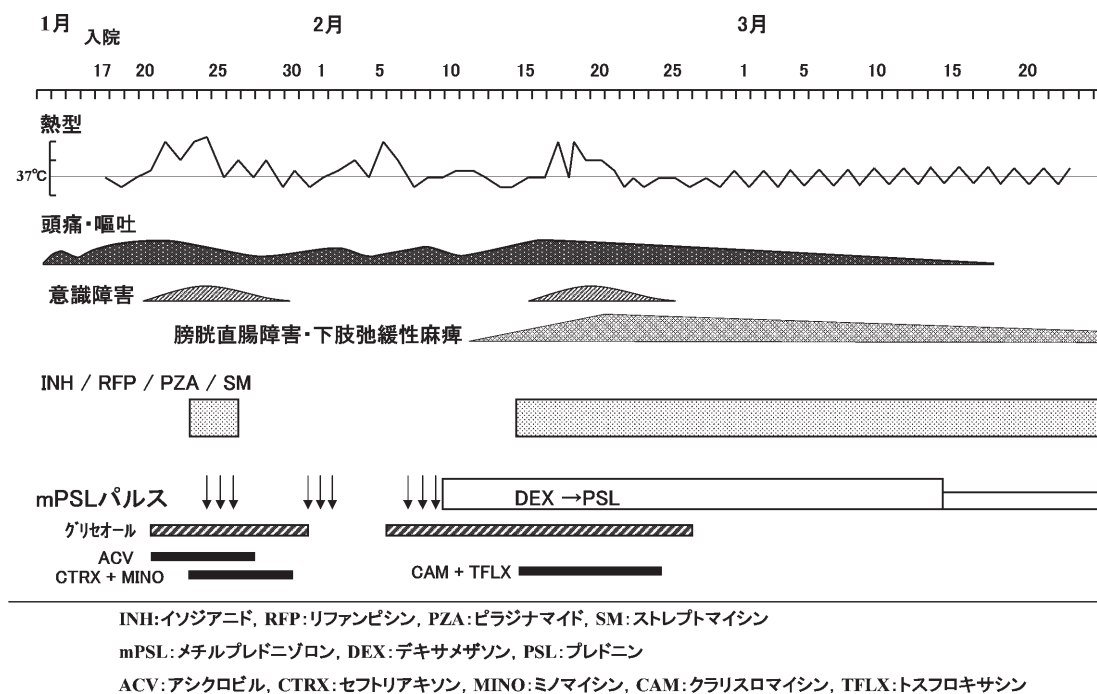


図 1 臨床経過

のある小病変 (図 2-b) を認めた。

入院 7 日目 (1/23) には意識レベルがさらに低下し (JCS 100), 周期性呼吸, 髄膜刺激症状が出現した。亜急性の経過で増悪する, 髄液糖低下を伴った髄膜炎として結核性髄膜炎が否定できないと考え, 同日から 4 剤の抗結核薬 (イソジアニド INH 300 mg, リファンピシシ RFP 450 mg, ピラジナミド PZA 1,200 mg, ストレプトマイシン SM 1 g) を開始した。急性散在性脳脊髄炎, インフルエンザワクチン脳症なども考慮し, 入院 8 日目 (1/24) からメチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法 (1 g/日, 3 日間) を施行したところ, 徐々に意識は回復した。髄液結核菌 PCR (アンプリコア™バクテリアキット) が陰性だったので, 意識回復は, ステロイドパルスの効果と考え, 入院 10 日目 (1/26) に抗結核薬を中止したところ, 入院 28 日目 (2/13) 頃から排尿困難と両下肢の弛緩性麻痺が出現した。

入院時の髄液抗酸菌培養で小コロニー (薬剤耐性のない *Mycobacterium tuberculosis complex*) が確認され, 再度施行した髄液抗酸菌塗抹染色,

結核菌 PCR も陽性だったので, 入院 30 日目 (2/15) から 4 剤の抗結核薬を再開した。入院 31 日目から, 再び数日間の意識障害をきたし, 回復後に両下肢の弛緩性麻痺, 知覚障害, 膀胱直腸障害を遺した。腰髄 MRI (図 2-c) では, 脊髓表面は不整で, Ga-DPTA による造影効果を認めた。胸部 CT は異常なく, 喀痰結核菌培養は陰性であった。

発症 3 カ月頃の頭部 MRI で, 第 4 脳室背側や前頭葉下面に結核腫を示唆する所見が認められ (図 2-d, e), 髄液所見も改善していなかったため, 髄液移行性に優れた INH, PZA を増量した。発症 6 カ月から, 抗結核薬を INH, RFP の 2 剤に変更した。発症 7 カ月後に上腹部痛を訴え, 腹部 CT で内部壊死を伴う肝門部リンパ節腫脹と総胆管結石が確認され, 内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術を施行した。発症 12 カ月時の胸髄 MRI 上, 第 1 胸椎部に脊髓結核腫を認め, 麻痺の増悪が懸念されたため, 硬膜内髄外結核腫摘出術を施行した。摘出した結核腫内には黄白色クリーム状の膿が存在し, HE 染色病理組織では, 類上皮細胞と乾酪性壊死を特徴とする tuberculous granuloma が多

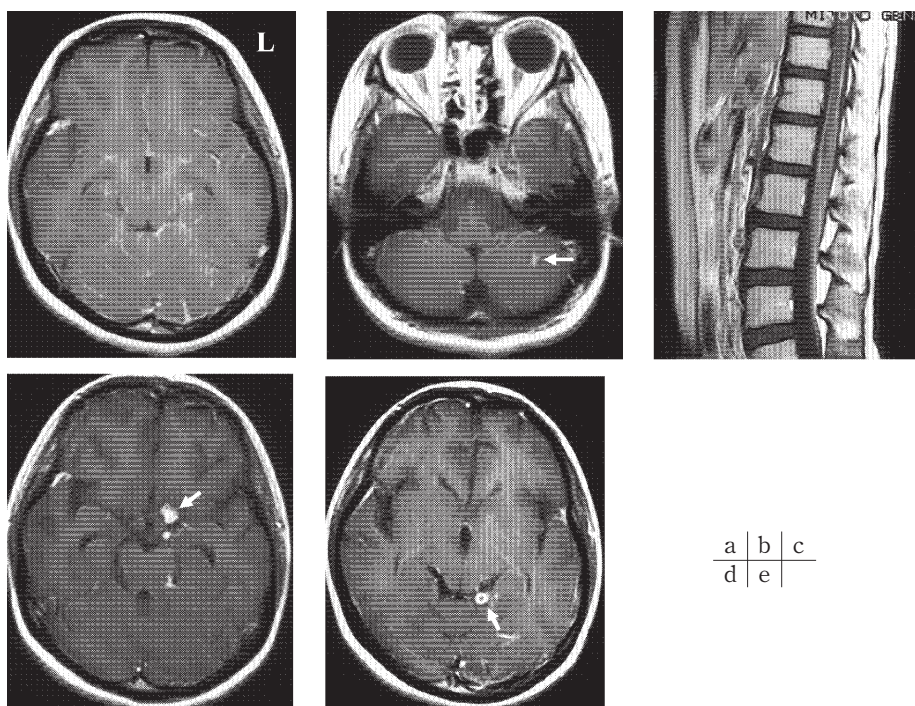


図 2 頭部・脊髄 MRI (TW 1 Gd enhanced)

- a : 脳底部の脚間槽, 迂回槽, 橋槽およびシルヴィウス溝を中心に Ga-DPTA による髄膜造影効果を認める.
- b : 左小脳半球に造影効果のある小病変を認める.
- c : 脊髄表面は不整で, Ga-DPTA による造影効果を認める.
- d : 前頭葉下面に Ga-DPTA により造影される結核腫を認める.
- e : 第 4 脳室背側に Ga-DPTA によりリング状に造影される結核腫を認める.

発, 癒合していた(図 3). 計 18 カ月で治療を終了し, 発症 6 年を経過した現在, 両下肢麻痺, 膀胱直腸障害が残存しているが, 再発はなく大学生活をおくっている. なお, 家族内, 近縁者を精査したが, 結核患者は確認されず, 感染源は特定できなかった.

II. 考 察

結核性髄膜炎は死亡率, 後遺症残存率が高く極めて重篤な疾患であるが, 近年, 乳幼児例は減少し, 10 歳以上の年長児や成人例が主体である¹⁾. その原因として, ①初感染年齢の上昇, ②BCG 接種による乳幼児発症率の減少, ③晩期血行播種の増加, が考えられている⁴⁾. 野崎ら⁵⁾の, 成人結核性髄膜炎 10 例の検討では, 活動性肺結核を合併した症例は 1 例もなく, 陳旧性肺結核が 1 例, その他

の結核性疾患の既往が 4 例に認められ, 約半数は, 他臓器に活動性結核がなく, 二次結核として結核性髄膜炎を発症している. 一方, 残りの 5 例は BCG 接種歴こそ不明であるが, 結核の家族歴, 既往歴もなく, 一次結核としての結核性髄膜炎の可能性もある症例である.

自験例の髄液は, 単核球優位の細胞増多, 蛋白高値, 糖低値, アデノシンデアミナーゼ (ADA) 軽度上昇などがあり, 結核性髄膜炎に矛盾するものではなかった. しかし, 筆者らの判断を迷わせた要因として, ①初期の髄液結核菌検査が PCR を含めてすべて陰性であったこと, ②血清インフルエンザ抗体が高値で, ワクチン接種による急性散在性脳脊髄炎などの脳炎・脳症も否定しきれず, mPSL パルス療法が著効したと判断したこと, ③家族や近縁者に結核患者がなく, 患児には, 乳児

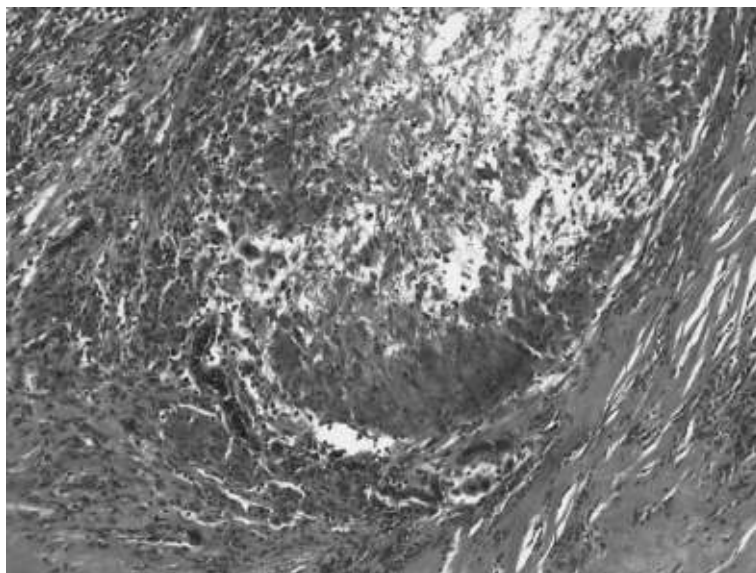


図3 硬膜内髄外結核腫病理 (HE 染色)

類上皮細胞と乾酪性壊死を特徴とする tuberculous granuloma が多発, 癒合する.

期と13歳時の2回のBCG接種歴があり,14歳時にツ反陽転が確認されている健常15歳女児であったことの3つが挙げられる.

結核性髄膜炎の診断で,抗酸菌培養は4~8週の期間を要することが多く,その検出率は必ずしも高くなく,抗酸菌塗抹標本で判明する率はさらに低い⁶⁾.現在,髄液結核菌PCR法が普及し,迅速な診断が可能となっているが,PCR法も65~83%程度の検出率に止まっており⁷⁾,PCR法陰性で培養陽性となった症例の報告も散見される⁸⁾.最近ではPCRを2回行うnested PCR法により検出感度が向上することが報告されている⁷⁾.自験例では,トリプトファン反応陰性であったが,髄液糖が低値で,ADA値が9.0 U/l以上の高値であったことから⁹⁾,結核性髄膜炎の可能性を強く考えるべきであった.

結核性髄膜炎の治療では,INH, RFP, PZA, SM/EBなど3~4種を用いた多剤併用が推奨され^{9,10)},一方,ステロイド薬については,脳浮腫の軽減,血管炎に伴う脳実質の障害防止,浸出性炎症による髄膜の癒着,線維化に伴う脳神経障害,水頭症,脊髄ブロック防止などを目的として投与され,抗結核薬使用下での投与が推奨されてい

る^{9,10)}.自験例は,インフルエンザワクチン接種後にインフルエンザウイルス抗体価が著明に高値であったので,免疫学的機序による脳炎・脳症を疑い,発症初期にmPSLパルス療法を開始した.一旦,抗結核薬投与を中止した後も症状の改善が得られたのは,ステロイド薬による脳浮腫の軽減効果,血管炎に伴う脳実質の障害防止効果が得られたものと考えられた.さらに,結核性髄膜炎確定診断後の治療中に,頭蓋内結核腫,腹部リンパ節結核と考えられる肝門部リンパ節腫脹,胸椎脊髄結核腫が次々と出現した.これらは,抗結核薬開始後に結核病変が増悪するparadoxical progression¹¹⁾と総称される画像所見の変化ではないかと考えられ,外科的処置の追加や,抗結核薬を4剤に戻すことなどで対処可能であった.

自験例は,家族や近縁者に結核患者がなく,2回目のBCG接種後にツ反陽転が確認されていた年長児であった.一般的な,免疫学的検査に異常を認めず,九州大学医学部小児科に依頼したリンパ球IL-12, IL-18, IFN γ 産生能とIFN γ レセプター遺伝子解析にも異常を認めなかった.また,胸部X線写真,胸部CTでも肺野の異常陰影や肝門部リンパ節腫大などを認めなかった.したがっ

て、初感染から髄膜炎を発症した一次結核症であるか、結核菌が過去に体内に侵入し、潜伏していた二次結核症としての髄膜炎であるかの判断は困難であった。しかし、ツ反の推移を考慮すれば、中学1年のBCG接種以降に初感染が生じたと考えるのが妥当であろう。さらに、自験例は年長児に対するBCG接種中止の妥当性を支持する1例とも考えられた。

IL-12, IL-18, IFN γ 産生能と IFN γ レセプター遺伝子解析を快くお引き受けいただきました九州大学医学部小児科 佐々木由佳先生, 野村明彦先生に陳謝いたします。

本論文の要旨は第32回日本小児感染症学会(平成12年11月, 東京)において発表した。

文 献

- 1) 厚生労働省保健医療局結核感染症課監修：結核の統計 2005. (財)結核予防会, 東京, 2005
- 2) 横田俊平, 他：総合臨床 55：2289-2290, 2002
- 3) 高松 勇：小児科診療 68：2395-2400, 2005
- 4) 新実彰男：結核, 第3版, 泉 孝英, 網谷良一編, 医学書院, 東京, 1998, 223-229
- 5) 野崎博之, 他：結核 71：239-244, 1996
- 6) 穂積昭則, 他：神経内科 48：411-415, 1998
- 7) 神山伸幸：神経内科 48：439-442, 1998
- 8) 原 元彦, 他：神経内科 46：634-646, 1997
- 9) 貴田秀樹, 他：神経内科 48：425-430, 1998
- 10) 高松 勇：化学療法の領域 17：1451-1456, 2001
- 11) 片山 晃：神経内科 48：431-438, 1998

(受付：2006年4月4日, 受理：2006年8月23日)

* * *