

症例報告

慢性経過の脳実質障害症候のみを呈した結核性頭蓋硬膜炎

杉田 俊寿* 加藤 大貴 林 大吾
 大中 洋平 中島 雅士 河村 満

要旨：症例は約6カ月の経過で進行した不安定歩行，構音障害，書字障害を呈する59歳男性である。軽度の脳脊髄液細胞増多と，頭蓋冠と後頭蓋窩内面の硬膜に局限するMRI造影効果をもとめた。末梢血をもちいた interferon-gamma release assay 陽性から結核感染をうたがい，くりかえし施行したPCRで脳脊髄液中に結核菌ゲノムが検出された。抗結核薬とステロイド投与にて症状は軽快し，硬膜造影効果も消褪した。本症例の特徴は，頭蓋硬膜炎において通常みられる頭痛や脳神経麻痺を欠き，脳実質障害のみを呈した点にあり，脳実質障害の病態機序は，結核性頭蓋硬膜炎にともなう反応性・非増殖性の脳軟膜・くも膜炎によるものと考えられる。

(臨床神経 2011;51:267-270)

Key words：結核性頭蓋硬膜炎，特発性肥厚性硬膜炎，インターフェロンγ応答測定法

はじめに

頭蓋硬膜に局限する炎症の多くは，慢性頭痛と脳神経麻痺を代表的症候とする肥厚性硬膜炎を呈し，肥厚した硬膜の圧迫による局在徴候またはてんかん以外の，脳実質障害が前景に立つことはまれである^{1)~4)}。ここに報告する59歳男性は，発熱，頭痛，または脳神経麻痺を欠き，6カ月間にわたって徐々に進行する不安定歩行，構音障害，書字障害を呈した。軽度の脳脊髄液細胞増多と，頭蓋冠と後頭蓋窩内面の硬膜に局限するMRI造影をもとめたことから，頭蓋肥厚性硬膜炎に準じて原因を検索したところ，末梢血をもちいた interferon-gamma release assay (QuantiFERON®-TB2G，以下 QFT-2G と略す) 陽性から結核感染がうたがわれ，くりかえした nested polymerase chain reaction (PCR) で脳脊髄液中に結核菌ゲノムが検出された。慢性経過の脳実質障害は，結核性をふくむ頭蓋硬膜炎ではまれであり，その診断上の問題点と病態機序を考察する。

症 例

患者：59歳，男性，右きき，歯科医

主訴：ふらつく，話しづらい，字が上手く書けない

既往歴・生活歴：高尿酸血症，高コレステロール血症(内服治療なし)。12年前に従弟が潜在性結核症と診断され，この従弟とは月に一回くらい会っていた。

現病歴：2008年10月頃から歩行時の浮遊感とふらつきが出現した。12月には声が鼻に抜けて話しづらく，また書字が

遅く，稚拙になったために休業した。総合病院の耳鼻咽喉科と神経内科を受診し，頭部MRI検査も受けたが原因は不明であった。これらの症状が緩徐に進行したため，2009年3月に当科を紹介受診，入院した。経過を通じて発熱はなかった。

入院時現症：身長：164cm，体重：63.5kg，体温：35.3℃，血圧：119/87mmHg，脈拍：66/分・整。リンパ節腫脹はなく，その他一般身体所見に異常をみとめない。項部硬直なく，Kernig 徴候陰性。神経学的には，意識は清明で見当識は保たれているが，表情は乏しく，自発話が減少し，質問に対する応答が遅い。長谷川式痴呆スケール 27/30，Frontal assessment battery 17/18。失語，失行はなく，図形の描画と模写も良好だが，自発的な書字と書き取りに異常をみとめる。右手の書字で文法的な誤りはないが，字体の崩れと文字の大小不同をみとめ，文字の配列は上または下へ波打つように乱れる (Fig. 1A)。脳神経では右注視方向性眼振をみとめ，軟口蓋挙上に左右差はないが，軟口蓋反射は減弱し，開鼻声である。四肢に運動麻痺，感覚障害，および運動失調はない。腱反射は四肢で亢進し，Babinski 徴候両側陽性。開脚歩行はないが，つぎ足歩行は不安定である。Romberg 試験は陰性で，閉眼による直立姿勢の傾斜もない。

検査所見：血液検査では白血球増多 (10,200/ μ l；好中球 68%，リンパ球 23.9%) をみとめた。赤沈の亢進はなく (1時間値 11mm)，CRP も正常 (<0.2mg/dl)。尿酸 9.2mg/dl，LDL コレステロール 167mg/dl，中性脂肪 293mg/dl。その他の一般生化学所見に異常なし。アンギオテンシン転換酵素 (ACE) 正常 (11.4IU/l)。免疫学的検査では抗核抗体，リウマチ因子，PR3-ANCA，MPO-ANCA はすべて陰性。感染症関連検査では，梅毒 RPR 法，HIV 抗体はいずれも陰性，血清

*Corresponding author: 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門 [〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8]
 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門
 (受付日：2010年12月4日)

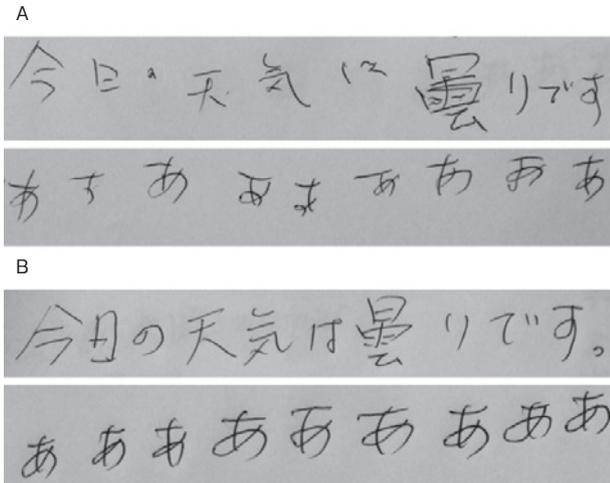


Fig. 1 Samples of writing performance before (A), and after (B) administration of corticosteroids and anti-tuberculous agents. (A) Both kanji and kana letters are clumsily drawn, but the construction of each letter is preserved. Letters are variable in size and not properly aligned, so that the lines are oriented upward or downward. There are no grammatical errors. (B) Clumsiness of each letter, variation in size, and alignment of letters are much improved.

adenosine deaminase (ADA) は正常であった。ツベルクリン (PPD) 皮内反応は中等度陽性 (長径 20mm, 硬結+, 水泡-)。喀痰, 胃液, 尿の抗酸菌塗抹・培養はいずれも陰性であった。髄液検査は初圧 190mmH₂O で, 軽度の細胞増多 (23/mm³; 多核球 2.0%, リンパ球 95%, 単球 3.0%) をみとめた。蛋白 45 mg/dl, 糖 52mg/dl (同時血糖値 100mg/dl), クロール 118.8 mEq/l で, ADA は 6.0 (基準値 < 11.3) IU/l であった。抗酸菌の塗抹・培養, および nested PCR は陰性, また髄液 β-D グルカンと真菌抗原はいずれも陰性であった。全身 CT では悪性腫瘍をうたがわせる所見はなく, 肺門リンパ節腫脹または肺実質病変もみとめなかった。脳波は基礎律動が 8Hz と遅く, 全般性に θ 波が混入していた。

頭部画像検査: 単純 CT および単純 MRI では脳実質に異常をみとめなかった。造影 MRI では頭蓋冠と後頭蓋窩の脳表が縁状に造影された。この造影効果は脳底槽にはみとめられず, また脳溝への進展もない pachymeningeal pattern⁵⁾⁶⁾ を呈した (Fig. 2A, B)。

入院後経過: 6 カ月と長期にわたる臨床経過, 頭部 MRI における硬膜造影, および軽度の脳脊髄液細胞増多から, 肥厚性硬膜炎をうたがって臨床検査を進めた。PPD 皮内反応が陽性であったことから末梢血 QFT-2G を追加検査し, 入院第 15 病日に陽性 (ESAT-6 : 0.25IU/ml, CFP-10 : 3.77IU/ml, いずれも基準値 < 0.1IU/ml) の結果をえた。同日から抗結核薬 (イソニアジド 400mg/day, リファンピシム 450mg/day, ストレプトマイシン 0.7g/day, ピラジナミド 1.0g/day) を開始するとともに, 頭蓋硬膜炎の治療に準じてプレドニゾロン 60mg/day を併用投与した¹⁾。治療開始翌日には表情が豊かになり,

自発話が増加した。開鼻声, 不安定歩行, 書字障害は徐々に改善した (Fig. 1B)。入院第 34 病日に髄液細胞数は正常化し, QFT-2G 測定値は低下した (ESAT-6 : 0.01IU/ml, CFP-10 : 0.17IU/ml)。第 35 病日に再検した造影 MRI では頭蓋硬膜造影効果の減弱をみとめた (Fig. 2C, D)。入院第 30 病日に薬疹をみとめたため抗結核薬を中断し, 第 75 病日まで減感作療法をおこなった。この減感作療法中に施行した 3 回目の nested PCR で, 脳脊髄液検体から *Mycobacterium tuberculosis* DNA が検出された。減感作療法後, ストレプトマイシンは 2 カ月間, 他の 3 抗結核薬は 18 カ月間継続し, 終了した。経過は良好で, 現在はプレドニゾロン 10mg/日の内服を継続している。

考 察

本症例の臨床的特徴は, 慢性緩徐進行性の脳実質障害症候である。歩行時の浮遊感覚とふらつきは, 注視方向性眼振をみとめることから脳幹または小脳の機能障害がうたがわれる。開鼻声は軟口蓋の麻痺をとまわず, その反射の減弱から偽性球麻痺と考えられ, 四肢の錐体路徴候とともに両側性の脳実質障害の所見である。神経心理学的にも見当識は保たれ, 認知機能, 前頭葉機能のスクリーニングに異常はなく, 失語, 失行, 視空間性失認などの局在徴候をみとめない。しかし表情は乏しく, 自発性は低下し, 書字では文法的な誤りはないものの, 字体は崩れ, 文字の大きさと配列の不揃いをみとめた。この書字障害は, Chédru と Geshwind が報告したびまん性脳障害における書字障害にもっとも近く, 注意障害を基盤とするものと考えられる⁷⁾。脳波の徐波化もこれを支持する所見である。

頭部 MRI で脳実質に異常はなく, 頭蓋冠と後頭蓋窩の脳表に dura-arachnoid pattern の造影効果のみとめた。この所見は肥厚性硬膜炎, 髄膜癌腫症, または低髄液圧症候群で報告されている⁵⁾⁶⁾。肥厚性硬膜炎の原因として, 古典的には関節リウマチ, サルコイドーシス, Wegener 肉芽腫, 結核, 梅毒などの慢性炎症・感染症が知られてきた。1993 年に Masson らは, 血沈亢進, 脳脊髄液細胞数増加と, 硬膜組織が非特異的炎症を呈する 7 症例を特発性頭蓋硬膜炎としてまとめた¹⁾。最近ではリウマチ因子や抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) などの自己抗体に関連した症例が注目されている。本症例では, 白血球増多を除いて, 慢性炎症性疾患, 自己免疫性血管炎, または悪性腫瘍を支持する所見はなかった。しかし PPD 皮内反応陽性だけではなく, 末梢血 QFT-2G 陽性から結核感染が強うたがわれ⁸⁾, 3 回目の脳脊髄液検体 PCR で結核菌ゲノムが検出されたことから, 本症例の頭蓋硬膜炎は結核感染に起因するものと考えられる。肥厚性頭蓋硬膜炎では, 結核菌の感染は証明されないものの, 硬膜生検組織像から結核がうたがわれ, 結核治療に反応した症例が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。副腎皮質ステロイドは頭蓋硬膜炎の一部に有効であり¹⁾, 本症例の治療開始翌日からの症状改善もこれによるものと考えられるが, その使用に当たっては結核

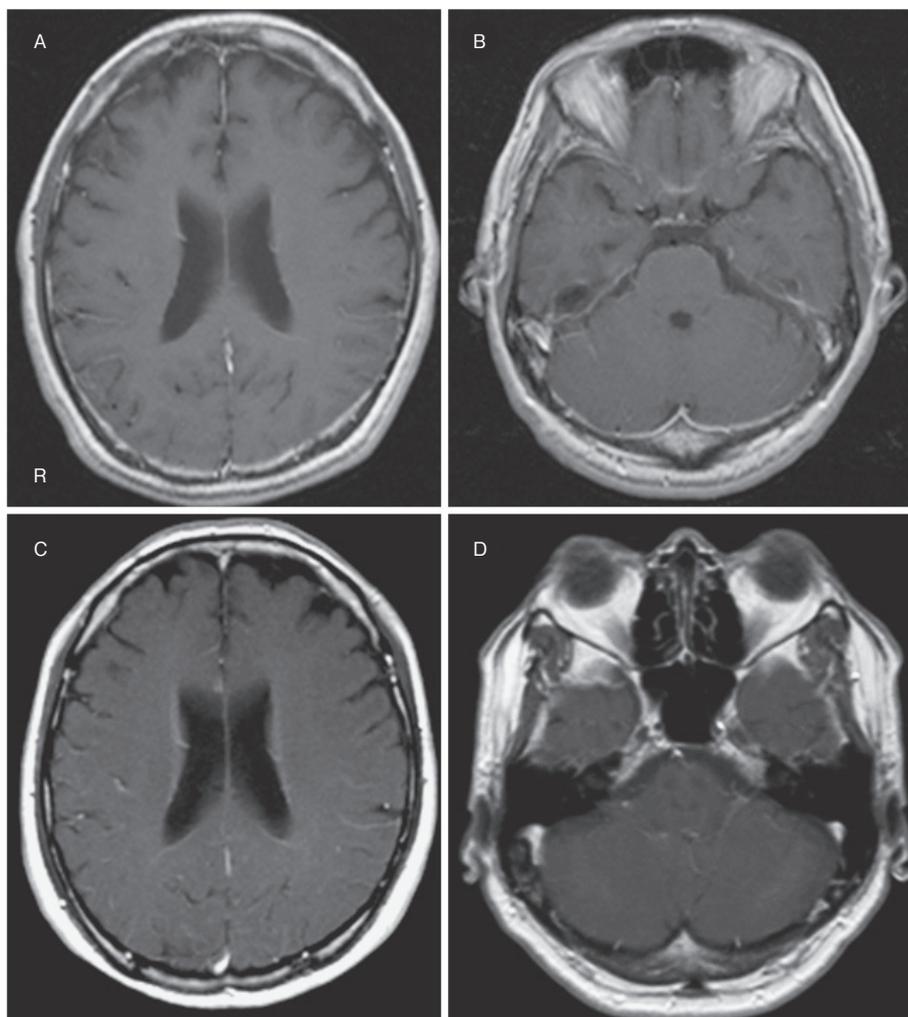


Fig. 2 Gadolinium-enhanced T₁ weighted images (Axial, 1.5T; TR 460ms, TE 9ms) before (A, B), and after (C, D) treatment. Pachymeningeal pattern of enhancement is visible beneath the calvarium (A) and posterior cranial fossa (B), which is unremarkable after treatment (C, D).

感染を否定する必要がある。QFT-2Gをふくむ interferon-gamma (IFN- γ) release assay は、結核菌特異抗原に対してリンパ球が産生する IFN- γ 量を測定するため、PPDとは異なり、BCG接種の影響を受けることなく結核感染を高特異度で診断できる⁸⁾。したがって、原因不明の肥厚性硬膜炎では、結核感染の有無を判断するための重要な指標となるものと考えられる。しかし同時に、この末梢血 QFT-2G は過去の感染(結核の既往)でも陽性になるため、必ずしも活動性の結核を意味しない。確実な診断のためには硬膜生検組織からの結核菌、またはそのゲノムの証明が必要である。

頭蓋内結核は脳軟膜・クモ膜を侵す結核性髄膜炎、または脳実質結核腫が多く、脳硬膜に局限した感染はまれである。脳硬膜結核の多くは結核腫 (tuberculoma en plaque) の形をとり、広範な結核性頭蓋硬膜炎の報告はさらにまれである^{2) 4) 11) ~ 14)}。これらの症例は数カ月から数年続く慢性頭痛を主徴とし、圧迫性と考えられる多発脳神経麻痺または神経局在徴候を呈する点で、その臨床像は特発性肥厚性硬膜炎とこと

なることはない。また、頭痛はあっても項部硬直をみとめることはなく、発熱をみとめることも少ない。脳脊髄液所見は軽度の細胞または蛋白の増加にとどまり、さらに、抗結核治療に対する反応は良好で、脳底部動脈閉塞などの合併症もない。これらの特徴から、結核性頭蓋硬膜炎は結核性髄膜炎 (leptomeningitis) とは明確にことなる疾患であると考えられている^{2) 4)}。われわれの症例も6カ月間にわたって結核性髄膜炎の徴候を示さず、病変の活動性は頭蓋硬膜にかなり局限していると考えられるが、その臨床像は脳実質障害を主徴とする点で特異的である。Thurtellらの報告した結核性頭蓋硬膜炎の46歳男性は、18カ月間の頭痛と“unsteady gait”を呈し、頭部MRIでは大脳鎌の造影に加えて、頭蓋冠の軟膜・くも膜造影 (leptomeningeal enhancement) と大脳鎌に近接する皮質下白質の浮腫をみとめた⁴⁾。この症例の結核菌ゲノムは脳脊髄液検体からは検出されず、生検硬膜から検出されており、結核性頭蓋硬膜炎では反応性・非増殖性の脳軟膜・くも膜炎をとまうことが示唆され、これが本症例にみとめた脳実質障害の病態

機序として推測される。

文 献

- 1) Masson C, Henin D, Hauw JJ, et al. Cranial pachymeningitis of unknown origin: a study of seven cases. *Neurology* 1993;43:1329-1334.
- 2) Goyal M, Sharma A, Mishra NK, et al. Imaging appearance of pachymeningeal tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1421-1424.
- 3) Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:696-694.
- 4) Thurtell MJ, Keed ABR, Yan M, et al. Tuberculous cranial pachymeningitis. *Neurology* 2007;68:298-300.
- 5) Kioumehri F, Dadsetan MR, Feldman N, et al. Postcontrast MRI of cranial meninges: leptomeningitis versus pachymeningitis. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:713-720.
- 6) Meltzer CC, Fukui MB, Kanal E, et al. MR imaging of the meninges. Part 1. Normal anatomic features and nonneoplastic disease. *Radiology* 1996;201:297-308.
- 7) Chédru F, Geschwind N. Writing disturbances in acute confusional states. *Neuropsychologia* 1972;10:343-353.
- 8) Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-184.
- 9) 大越教夫, 石井亜紀子, 伊藤和文ら. 多発性脳神経障害を呈し, 抗結核剤が奏功した慢性肥厚性硬膜炎. *神経内科* 1992; 37:384-389.
- 10) Parney IF, Johnson ES, Allen PBR. "Idiopathic" cranial hypertrophic pachymeningitis responsive to antituberculous therapy: case report. *Neurosurgery* 1997;41:965-971.
- 11) Callebaut J, Dormont D, Dubois B, et al. Contrast-enhanced MR imaging of tuberculous pachymeningitis cranialis hypertrophica: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:821-822.
- 12) Praharaaj SS, Sharma MC, Prasad K, et al. Unilateral meningeal thickening: a rare presentation of tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:60-62.
- 13) Thurtell MJ, Keed ABR, Yan M, et al. Tuberculous cranial pachymeningitis. *Neurology* 2007;68:298-300.
- 14) Shobha N, Mahadevan A, Taly AB, et al. Hypertrophic cranial pachymeningitis in countries endemic for tuberculosis: diagnostic and therapeutic dilemmas. *J Clin Neurosci* 2008;15:418-427.

Abstract

Tuberculous cranial pachymeningitis presenting with long-standing diffuse brain dysfunction

Toshihisa Sugita, M.D., Hirotaka Katoh, M.D., Daigo Hayashi, M.D.,
Yohei Ohnaka, M.D., Masashi Nakajima, M.D. and Mitsuru Kawamura, M.D.
Department of Neurology, Showa University School of Medicine

We report a 59-year-old immunocompetent man presenting with slowly progressive gait unsteadiness, dysarthria, and clumsiness in writing over 6 months. There were bilateral pyramidal signs, pseudobulbar palsy, and attention deficits. Cerebrospinal fluid examination showed mild mononuclear pleocytosis, and magnetic resonance imaging revealed pachymeningeal pattern of contrast enhancement beneath the calvarium and the posterior cranial fossa. Interferon-gamma release assay in whole blood after stimulation by specific tuberculosis antigens was positive and repeat polymerase chain reaction assay detected *Mycobacterium tuberculosis* genome in the cerebrospinal fluid. After combination therapy with anti-tuberculous agents and corticosteroids, the patient's pachymeningitis regressed. Tuberculous cranial pachymeningitis may present with chronic diffuse brain dysfunction without headache, fever, or cranial nerve dysfunction.

(Clin Neurol 2011;51:267-270)

Key words: tuberculous cranial pachymeningitis, hypertrophic pachymeningitis, interferon-gamma release assay