

症例報告

イソニアジド髄注療法およびステロイドパルス療法が奏効した 難治性結核性髄膜炎の2例

高橋 育子^{1)2)*} 山田 萌美¹⁾ 松島 理明¹⁾ 佐藤 和則¹⁾²⁾
加納 崇裕¹⁾ 矢部 一郎¹⁾ 佐々木秀直¹⁾

要旨：結核性髄膜炎は早期発見と早期治療を要し死亡率の高い中枢神経感染症である。迅速に治療開始しても難治例が存在し、不可逆的な副作用の出現、血管炎などの重篤な合併症など多くの問題を経験する。われわれはイソニアジド髄注療法およびステロイドパルス療法の併用が奏効した2例を経験した。いずれも標準的治療は奏功せず、これらの療法を併用することで改善し、重篤な後遺障害を残さず社会復帰した。イソニアジド髄注療法およびステロイドパルス療法は難治性の結核性髄膜炎に対し考慮すべき療法と考えられた。

(臨床神経 2012;52:551-556)

Key words：結核性髄膜炎, イソニアジド, 髄腔内注入, ステロイドパルス療法

はじめに

結核性髄膜炎 (tuberculous meningitis ; TbM) は早期発見と早期治療を要し難治例の多い中枢神経感染症である。血管炎の合併や、画像所見が悪化し臨床症状と検査結果の増悪はみとめない paradoxical expansion との鑑別など、多数の問題が存在する。提示する2例は標準的治療が奏効せず、イソニアジド (isoniazid ; INH) 髄注療法およびステロイドパルス療法を併用し改善をみとめ、重篤な後遺障害を残さず社会復帰した。

症 例

症例1

55歳, 女性

主訴：頭痛, 発熱, 意識障害

既往歴：成人発症 Still 病 (adult onset Still's disease ; AOSD), 結核罹患歴なし。

家族歴：神経筋疾患, 結核罹患の家族歴なし。

現病歴：2007年夏に近医で AOSD と診断された。内服 prednisolone (PSL) 40mg/日を開始し症状は一旦改善したが、PSL 減量の度に胸水貯留をみとめ 20mg/日を内服していた。2008年7月上旬より頭痛と嘔気を自覚し、同月中旬の某日意識障害を呈し当院内科に緊急入院となった。

入院時身体所見：身長 156.2cm, 体重 47.5kg, 体温 38.0℃,

咽頭発赤なし, 頸部および腋下リンパ節腫脹なし, 胸部聴診上異常なし。

神経学的所見：意識障害 (JCS II-10), 軽度の項部硬直をみとめ, 従命不良。左右瞳孔は対称正円 3mm, 対光反射迅速, 眼球運動制限なし。四肢腱反射正常, 病的反射も無く, 感覚障害, 運動失調をふくむ神経学的異常なし。

検査所見：血液検査で WBC 12,000/ μ l, CRP 3.38mg/dl と上昇した他に血液生化学検査は正常だった。QuantiFERON® TB2G (QFT) は判定保留, 各種自己抗体陰性, 各種ウイルス抗体陰性だった。髄液検査で淡黄色透明, 細胞数 93/ μ l (単核球 56, 多型核球 37) と増多, 蛋白 173mg/dl に上昇し, Cl 103 mEq/l, 糖 34mg/dl (同時血糖 92mg/dl) と低下した。髄液細菌抗原検査陰性, 髄液一般培養陰性だが, 髄液抗酸菌培養 (Mycobacterium Growth Indicator Tube ; MGIT 法) で第6病日に結核菌陽性が確認された。また, 第7病日採取の髄液で結核菌 DNA を single-PCR 法で検索し陽性だった。胸部単純 X 線右上胸水貯留をみとめ, 胸部 CT 右上胸膜炎および胸水貯留の他, 肺野末梢に複数の結節影 (直径 5mm 程度) をみとめた。ガドリニウム造影 T₁強調 MRI で軟膜に粒状の増強像をみとめた。

治療経過 (Fig. 1)：入院時の髄液検査で糖が低下し, 細菌性や単純ヘルペス髄膜炎をうたがひ meropenem (MEPM) 6g/日, aciclovir (ACV) 1.5g/日を開始した。入院後第6病日, 髄液抗酸菌培養陽性から TbM と診断し, INH 500mg/日, rifampicin (RFP) 600mg/日, ethambutol (EB) 750mg/日, pyrazinamid (PZA) 1.5g/日の4剤併用療法を開始した。内服

*Corresponding author: 北海道大学大学院医学研究科神経内科 [〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目]

¹⁾北海道大学医学研究科神経内科学

²⁾現 帯広厚生病院神経内科

(受付日：2011年11月10日)

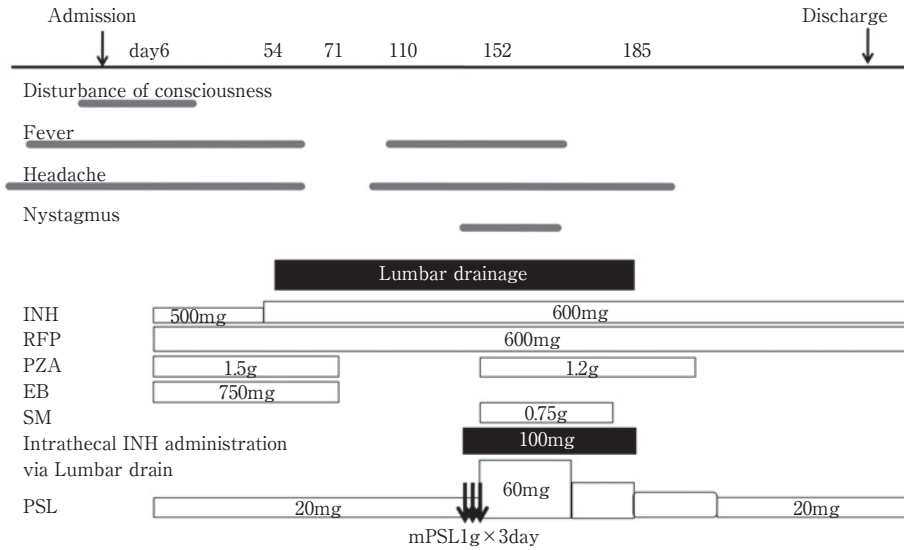


Fig. 1 Clinical course of Case 1.

Isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA), and ethambutol (EB) were initiated and lumbar drainage was indwelled for increased intracranial pressure, but deterioration resulted in a cerebral infarction. Intrathecal INH administration was initiated, including PZA and streptomycin (SM) addition. The prednisolone (PSL) dose was also increased following methyl prednisolone (mPSL) pulse therapy.

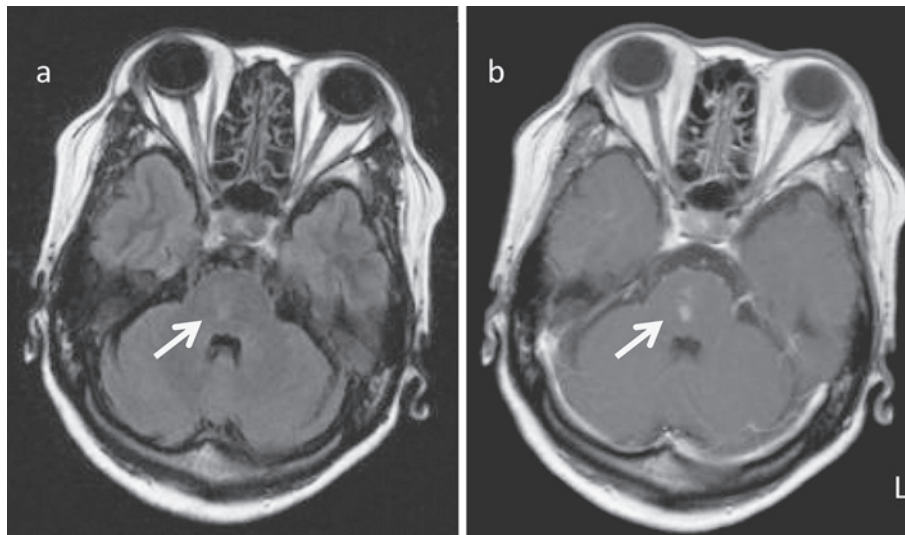


Fig. 2 Brain axial 1.5T MRI findings of Case 1 at day 153.

a: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (TR 9,000 ms, TE 110 ms) showed a high intensity area at the pons, which indicated a cerebral infarction by vasculitis. b: Gadolinium-enhanced T1 weighted image (TR 600 ms, TE 17 ms) showed enhanced effect at the pons and pia mater.

PSL 20mg/日は継続した。意識は改善したが、第31病日頃より頭痛、発熱、嘔気が増悪をみとめた。第50病日の髄液検査で初圧は285mmH₂O、淡黄色透明、細胞数130/μl、蛋白288mg/dl、糖34mg/dlであり、頭蓋内圧亢進と考え第54病日 lumbar drainage (LD) を留置し、連日300ml前後の排液をみとめた。症状は改善し第71病日にINH、RFPの2剤投与とし

た。しかし、第110病日頃より発熱、頭痛が再燃し、第152病日に視点の定まりにくさを訴え、診察上水平性注視方向性眼振をみとめた。MRIで右橋に新規の脳梗塞像をみとめ(Fig. 2)、髄液細胞数も592/μlと増加、TbMの再増悪と脳底動脈血管炎をうたがった。PZA 1.2g/dayより再開、streptomycin (SM) 0.75g/日を週2回筋注し、更にLDよりINH 100mg/日

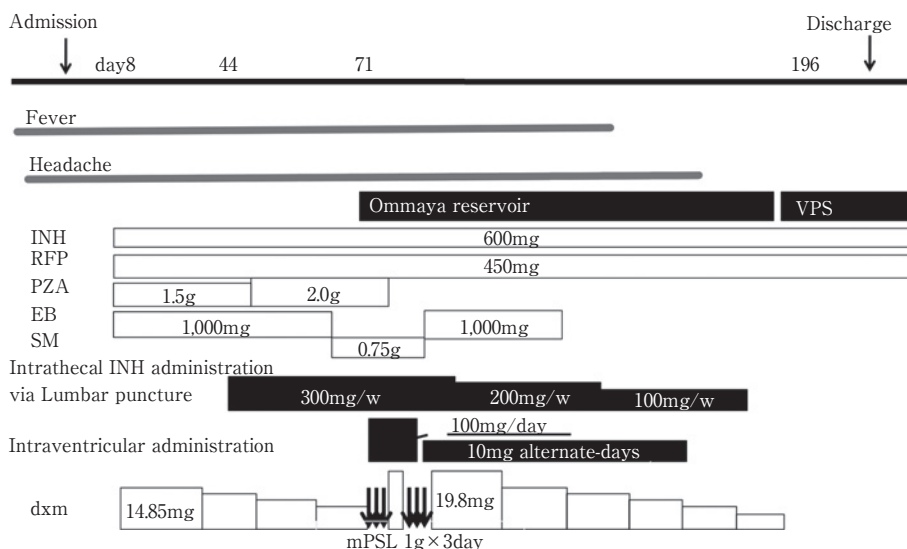


Fig. 3 Clinical course of Case 2.

Isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EB), and dexamethasone (dxm) were administrated with an intrathecal INH administration via a lumbar puncture site, but no improvement was observed. An Ommaya reservoir was indwelled to treat the hydrocephalus and for intraventricular drug administration. Methyl prednisolone (mPSL) pulse therapy was also initiated. After improvement was observed, ventriculoperitoneal shunting (VPS) was performed.

を連日髄注した。同時にステロイドパルス療法(methyl prednisolone : mPSL 1g/日静注)を3日間施行し、その後内服PSL 60mgより10mg/2週で漸減した。また、cilostazol 200mg/日内服を開始した。臨床症状は軽快し、LDからの髄液所見で細胞数26/μl、蛋白83mg/dlと改善をみとめ第185病日にLDを抜去した。INH、RFPの2剤内服で自宅退院。治療開始18カ月後に抗結核薬とPSLを終了し、39カ月後の現在まで再発はない。

症例2

31歳、男性

主訴：頭痛、発熱

既往歴：小児期に肺炎。結核感染の既往なし。

家族歴：神経筋疾患、結核罹患の家族歴なし。

現病歴：2009年12月上旬より軽度の頭痛、発熱を自覚し増悪、嘔気をともなった。近医内科を受診し、インフルエンザ迅速診断陰性より感冒と診断された。12月中旬より38℃以上の発熱が持続し髄膜炎をうたがわれ当科を初診した。

入院時一般身体所見：身長172cm、体重58.1kg、体温39.4℃、咽頭発赤なし、頸部および腋下リンパ節腫脹なし、関節腫脹なし、胸部聴診上異常なし。

神経学的所見：意識は清明で軽度項部硬直があり、Brudzinski徴候陽性。左右瞳孔は対称正円で2mm、対光反射迅速、眼球運動制限なし。四肢腱反射は正常で病的反射は陰性、その他運動麻痺、感覚障害、小脳性運動失調もふくめ神経学的異常なし。

検査所見：血液検査で白血球6,800/μl、CRP 0.02mg/dl、その他生化学検査正常。各種自己抗体および各種ウイルス抗体陰性。QFT陽性、adenosine deaminase (ADA)は17.4U/l

(基準値5.0~20.0U/l)と正常、喀痰抗酸菌培養陰性。髄液検査で初圧315mmH₂O、淡黄色微混濁の外観、細胞数155/μl(単核球148、多型核球7)、蛋白148mg/dl、Cl 115mEq/l、糖31mg/dl(血糖122mg/dl)。髄液HSV-PCR陰性、髄液細菌抗原検査陰性、髄液一般培養陰性だが、髄液抗酸菌培養(MGIT培地)で第10病日に結核菌陽性が判明した。同時提出した結核菌DNA検索はsingle PCR法で陰性だったが、第8病日提出のnested PCR法が陽性だった。

胸部単純X線異常なかったが、胸部CTで左肺上葉に直径10mmの結節影と縦隔肺門リンパ節軽度腫大をみとめた。脳MRI上FLAIR画像でわずかな軟膜の高信号と同部位のガドリニウム増強効果のみとめた。

治療経過(Fig. 3)：初回検査で髄液糖は低下し、ヘルペスや細菌性髄膜炎をうたがいがACV 1.5g/日、ampicillin 12g/日、MEPM 6g/日、vancomycin 2g/日を開始したが症状悪化した。胸部CT所見からTbMを考慮し、入院後第8病日よりINH 600mg/日、RFP 450mg/日、PZA 1.5g/日、EB 1,000mg/日およびdexamethasone 14.85mg/日を開始した。第10病日にTbMと確定診断。発熱はやや改善も、頭痛、髄液細胞数は悪化した。第44病日より腰椎穿刺によるINH髄注を1回100mg週3回で開始し、第53病日よりPZAを2g/日に増量した。だが第71病日の脳MRIで左側脳室下角は拡大し(Fig. 4)、脈絡叢の炎症による部分的非交通性水頭症と診断した。同部位にommay reservoir (OR)を留置し、連日30ml前後の髄液除去とINH投与をおこなった。脳室内髄液は淡黄色透明、細胞数14/μl、蛋白70mg/dl、糖53mg/dl(血糖108mg/dl)であった。脳室内へINH 100mg/日を連日投与したが、髄液血性となり化学性脳室炎をうたがいが、3日間休止後10m

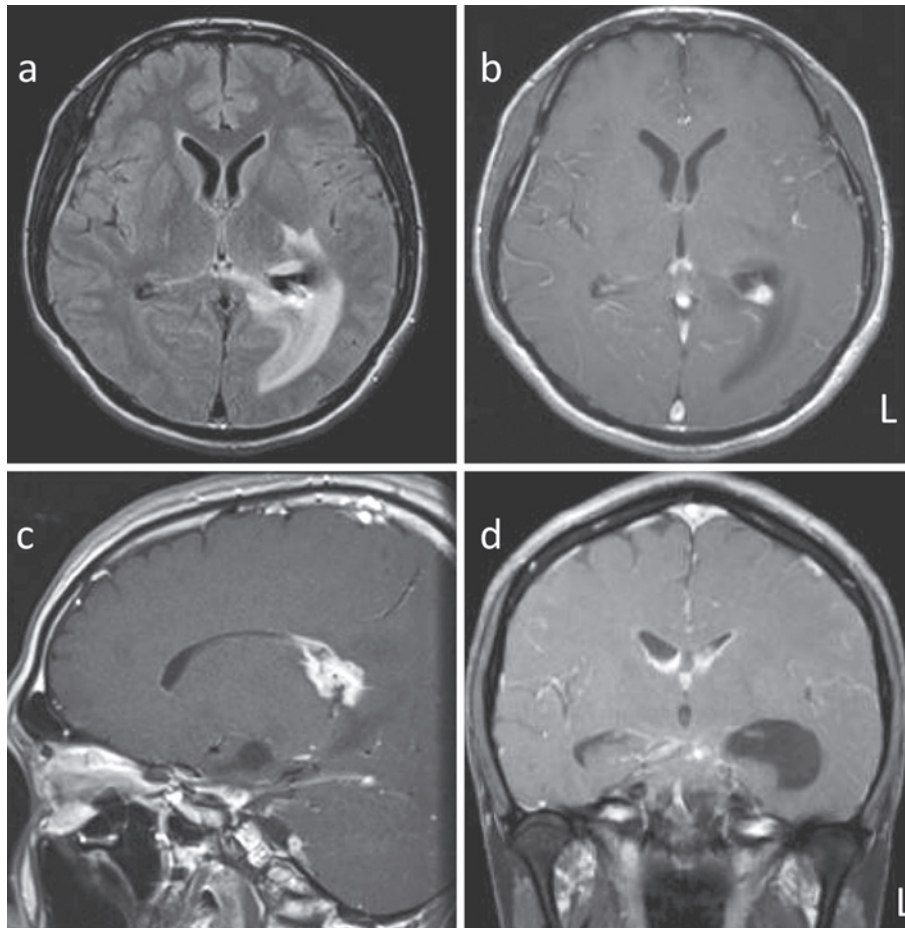


Fig. 4 Brain 1.5T MRI findings of Case 2 at day 71.

a: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, TR 9,000 ms, TE 109 ms) indicated hydrocephalus at the inferior horn of the left lateral ventricle and edema. b, c, d: Gadolinium-enhanced T1 weighted images (b: TR 600 ms, TE 17 ms; c: Sagittal, TR 500 ms, TE 14 ms; d: Coronal, TR 877 ms, TE 17 ms) showed choroid plexus inflammation obstructing the ventricle.

隔日より再開した。同時期にステロイドパルス療法3日間を二度施行し、その後dexamethasoneを19.8mg/日に増量した。臨床症状は改善し、髄液細胞数も減少した。第196病日に脳室内、腰椎穿刺より採取した髄液細胞数は各々正常だったが、側脳室は依然閉塞しORからventriculoperitoneal shunting (VPS)に変更した。その後増悪なく、INH, RFPの2剤内服としステロイドを中止、第226病日自宅退院した。発症から11カ月に転居し当科受診はない。

考 察

2症例の確定診断は、抗酸菌培養と結核菌DNA検索(PCR法)の結果による。PCR法について症例2はsingle PCR法で陰性、nested PCR法で陽性の結果をえた。Nested PCR法は少ないDNA量でも検出可能であり、single PCR陰性例で有用な検査法である¹⁾。

共に非HIV症例で英国感染症学会ガイドラインの成人標準的初期治療(INH, RFP, PZA, EBの4剤併用療法)を

参考に加療開始した²⁾。INHは成人に300mg/日³⁾、小児ではより高用量(10~20mg/kg)が勧められ⁴⁾、代謝するN-acetyltransferase 2遺伝子の高速代謝型が日本人で多いことを考慮し⁵⁾、2症例とも10mg/kgから開始した。

副腎皮質ステロイド併用に関し、7つの無作為比較試験、1,140症例のメタ解析から、HIV陰性例で副腎皮質ステロイドの併用による死亡率減少と神経学的予後改善が報告されているが⁶⁾、症例2でガイドライン推奨量に基づき開始し、水頭症出現を契機に追加、症例1は元来PSLを内服しており、脳梗塞をともなう増悪に対し追加し各々奏功した。また、TbM全症例の15~57%に脳血管障害が合併し、機序として様々なサイトカインが血液脳関門の破壊と白血球遊走を導き、vasoactive autacoidが放出され血管炎にいたると考えられ^{7,8)}、脳血管障害合併例で副腎皮質ステロイドと抗血小板薬の併用が死亡率低下に寄与すると報告された⁹⁾。集中治療室管理を要する群で検討し副腎皮質ステロイド併用による有意差なしとする報告もあるが¹⁰⁾、2例の経過から重篤な症例では、ステロイドの増量や更なるパルス療法の追加は改善に寄与すると考

えた。

症例1はLDより、症例2は腰椎穿刺と非交通性水頭症内のORから髄液の除去とINH髄注をおこなった。過去の比較試験で、VPSは発症時昏睡のTbM患者で単なるドレナージ術より有効であり¹¹⁾、内視鏡的第三脳室開窓術とくらべ全身結核症をとまなう例などでより効果がみとめられた¹²⁾。

INH髄注は過去に単数例報告のみ散見する。INHは経口投与後の髄液中濃度がMIC (0.1mg/l)の30倍以上と報告されたが¹³⁾、難治性のTbMで100mg/日、週3回INH髄注し著効した症例¹⁴⁾や、高用量INH内服による肝機能障害をとまなうTbMに対し、髄注で加療し寛解した報告がある¹⁵⁾。これらの報告で髄注にとまなう合併症はみとめなかったが、症例2で髄液流の停滞が予想される脳室内へINH100mgを連日投与し、化学性脳室炎を発症したと推定され、同様の症例への髄注療法に留意すべきと考えた。ORによる髄注はRFP脳室内投与が奏功した症例報告がある¹⁶⁾。

TbM難治例は集学的治療を考慮すべきであり、提示症例はINH髄注療法およびステロイドパルス療法が奏功した。難治例において、これらの療法をふくむ更なる治療経験の蓄積が重要と考える。

本報告は第15回日本神経感染症学会総会(2010年11月、福島市)で発表した。

謝辞：手術を施行いただいた北海道大学脳神経外科 小林浩之先生に感謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Takahashi T, Nakayama T, Tamura M, et al. Nested polymerase chain reaction for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. *Neurology* 2005;64:1789-1793.
- 2) Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, 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;59:167-187.
- 3) Humphries M. The management of tuberculous meningitis. *Thorax* 1992;47:577-581.
- 4) Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, et al. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:704-711.
- 5) Hiratsuka M, Kishikawa Y, Takekuma Y, et al. Genotyp-

ing of the N-acetyltransferase 2 polymorphism in the prediction of adverse drug reactions to isoniazid in Japanese patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2002;17:357-362.

- 6) Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD002244.
- 7) Husain N, Awasthi S, Haris M, et al. Vascular endothelial growth factor as a marker of disease activity in neurotuberculosis. *J Infect* 2008;56:114-119.
- 8) Green JA, Tran CT, Farrar JJ, et al. Dexamethasone, cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase concentrations and clinical outcomes in tuberculous meningitis. *PLoS One* 2009;4:e7277.
- 9) Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 2011;303:22-30.
- 10) Madani N, Dendane T, Zekraoui A. Effects of corticosteroids on adults with tuberculous meningitis admitted to intensive care unit: a propensity score analysis. *Rev Med Interne* 2009;30:12-19.
- 11) Srikantha U, Morab JV, Sastry S, et al. Outcome of ventriculoperitoneal shunt placement in Grade IV tubercular meningitis with hydrocephalus: a retrospective analysis in 95 patients. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2009;4:176-183.
- 12) Jha DK, Mishra V, Choudhary A, et al. Factors affecting the outcome of neuroendoscopy in patients with tuberculous meningitis hydrocephalus: a preliminary study. *Surg Neurol* 2007;68:35-42.
- 13) Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:650-655.
- 14) 高橋輝行, 小川克彦, 澤田滋正ら. Isoniazid (INH) 髄注にて著明な改善を認めた難治性結核性髄膜炎の1例. *臨床神経* 2003;43:20-25.
- 15) Danielides IC, Constantoulakis M, Daikos GK. Hepatitis on high dose isoniazid: reintroduction of the drug in severe tuberculous meningitis. *Am J Gastroenterol* 1983;78:378-380.
- 16) Vincken W, Meysman M, Verbeelen D, et al. Intravascular rifampicin in severe tuberculous meningoencephalitis. *Eur Respir J* 1992;5:891-893.

Abstract**Treatment of intractable tuberculous meningitis using intrathecal isoniazid administration and steroid pulse therapy; A report of two cases**

Ikuko Takahashi, M.D.¹⁾²⁾, Moemi Yamada, M.D.¹⁾, Masaaki Matsushima, M.D.¹⁾, Kazunori Sato, M.D.¹⁾²⁾,
Takahiro Kano, M.D.¹⁾, Ichiro Yabe, M.D.¹⁾ and Hidenao Sasaki, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾Present Address: Department of Neurology, Obihiro Kosei General Hospital

Tuberculous meningitis (TbM) is a neurological emergency condition that requires prompt initiation of treatment. The standard initial treatment for TbM is often insufficient for producing remission because the anti-tuberculosis agent may cause severe side effects, or vasculitis and hydrocephalus may induce an intractable state. Moreover, it is difficult to distinguish paradoxical expansion from its own deterioration.

We treated 2 cases of adult TbM by using multidisciplinary therapy, including methyl prednisolone pulse and intrathecal isoniazid administration.

Both cases had not been diagnosed as pulmonary or other tuberculosis, and cerebrospinal fluid (CSF) culture and polymerase chain reaction at approximately 1 week after hospitalization identified the cases as TbM. We administered the standard initial treatment recommended by the British Infection Society guidelines for adults, but both cases deteriorated and showed elevation of intracranial pressure. We indwelled a lumbar drainage for Case 1 and an Ommaya reservoir for Case 2. We removed CSF and administered isoniazid regularly using each of the drainage devices, added streptomycin, and increased the steroid dose including addition of steroid pulse therapy. Both cases improved, and their neurological dysfunction did not persist.

After the induction of an intractable state occurs due to TbM, we are likely to assume poor prognosis and neurological sequelae. However, our experience in these cases showed amelioration of the symptoms leading to the rehabilitation of these patients in society.

(Clin Neurol 2012;52:551-556)

Key words: Tuberculous meningitis, Isoniazid, Intrathecal administration, Steroid pulse therapy
