

＜教育講演 (3)－2＞

亜急性髄膜炎における最近の動向

亀井 聡

(臨床神経 2012;52:885-888)

Key words : 結核性髄膜炎, 真菌性髄膜炎, 転帰, 診断, 治療

亜急性経過を呈する髄膜炎には, 早期治療が重要な Neurological emergency である結核性と真菌性髄膜炎がある. 本稿では, 両疾患の診断と治療の最近の動向を踏まえ, 概説する.

1. 結核性髄膜炎 (tuberculous meningitis : TbM)

1) 頻度と転帰

2009年のTbM新規登録患者数は171名で, 肺外結核例の3.5%を占めるとされている. しかし, 2008年の米国における本症の頻度は肺外結核例の6.3%である. われわれの中枢神経系感染症の全国調査ではTbMの年間発症者数は 264 ± 120 例, 小児例はその15%を占めると推定¹⁾されており, 登録患者数はやや under estimate と考える. 本症の医療資源の整っ

ている国における致死率は14~28%, 後遺症率も20~30%であり, 未だ高い. 転帰影響要因としては, 免疫不全, 水頭症, 治療時の重症度, 痙攣, 意識障害などが知られているが, 最近, 医師による診断・治療の遅れが不良要因として報告²⁾されている. 治療の遅れた理由として, 約1/3の症例が急性発症を呈していたこと, 前医の抗菌薬の使用で髄液所見が変化したと医師が考えたことが指摘されている. 一方, 治療開始が24時間, あるいは3日遅れると有意に転帰不良になることが知られており, われわれに許されている時間的ゆとりは少ない. したがって早期診断が重要となる.

2) 診断

最近, 公表された英国ガイドライン³⁾では, 髄液で単核球優位の細胞増多・蛋白高値・糖低下を呈したら, 直ちに抗結核

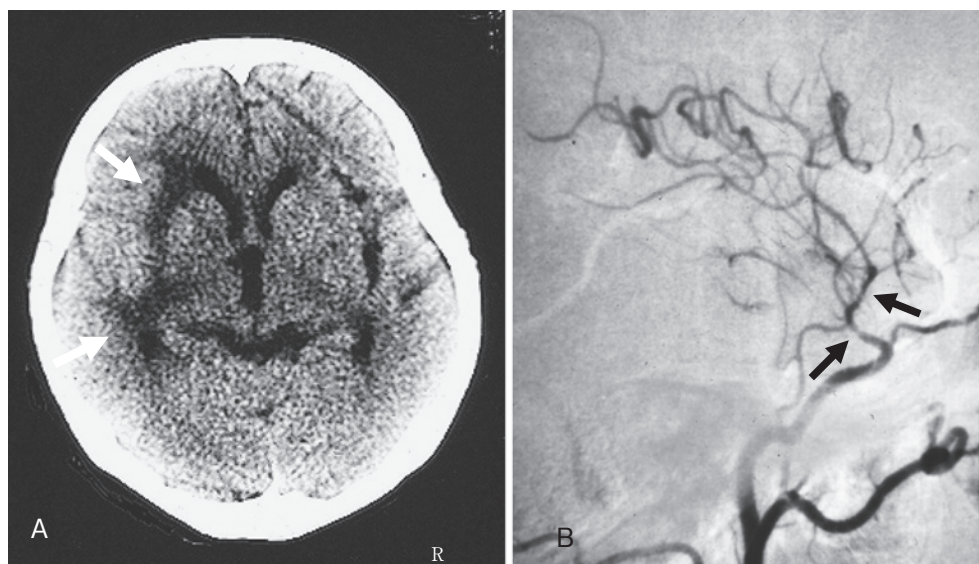


Fig. 1 Neuro-radiological findings of secondary cerebral infarction associated with tuberculous meningitis.

46-years old male patients with tuberculous meningitis. Mild right hemiparesis was presented during the anti-tuberculosis therapy. The axial section of his cranial CT scan (A) show low density areas in left cerebral white matter (white arrow). His carotid artery angiography (B) demonstrated aortic stenosis in carotid artery and middle cerebral artery (black arrow). He was treated by corticosteroid and aspirin based on anti-tuberculosis therapy and his symptoms were disappeared.

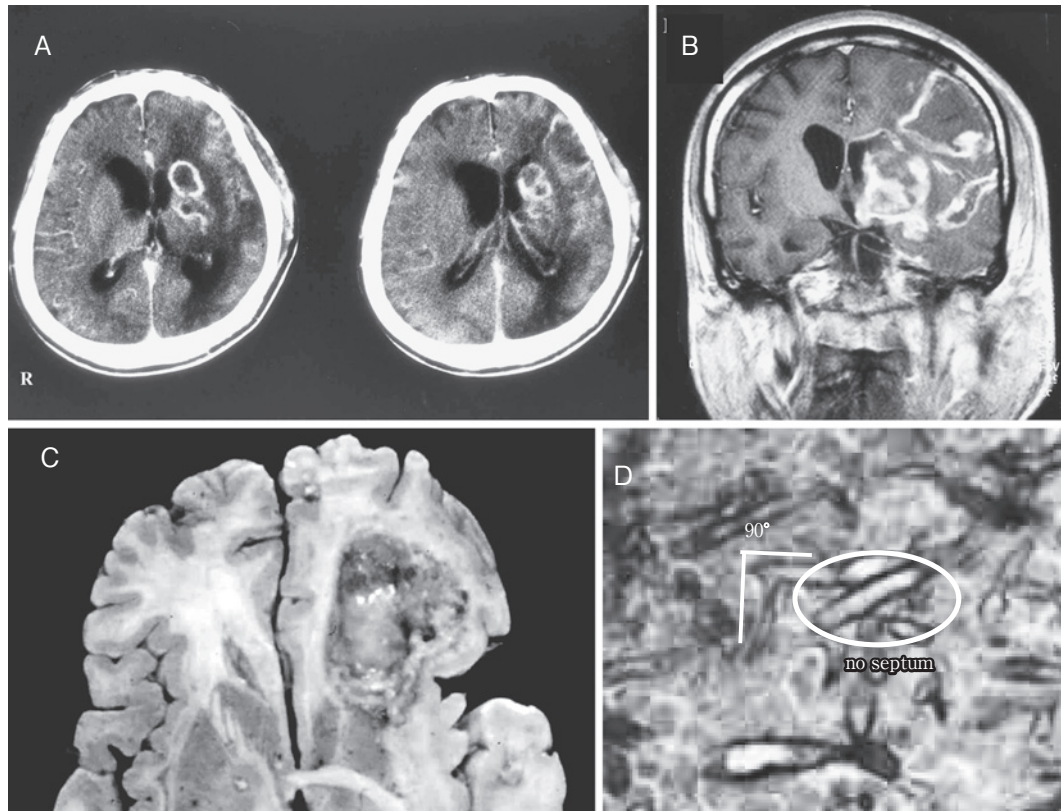


Fig. 2 Brain abscess due to *Zygomycetes (Mucor)*.

52-years old male patient with brain abscess. In his past history, he is uncontrollable condition of diabetes mellitus. Mild right-sided hemiparesis and headache presented on his admission. His conscious level was alert. His enhanced cranial CT scan (A) and gadolinium-contrast MRI (B) demonstrated massive lesions with enhancement.

His macroscopic pathological finding shows brain abscess (C). Microscopic finding is detected *Mucor* (D).

薬を開始するとされている。しかし、初回髄液の28%は多形核球優位を示す。したがって、TbMでは、結核菌の検出が重要といえる。塗沫の検出率は10~22%、培養は43~50%と低く、培養には時間がかかる。髄液 Adenosine-deaminase (ADA)は一定の有用性はあるが、細菌性髄膜炎で偽陽性呈する。最近、過去10研究を基に、ADAの感度は79%、特異度は91%であり、本症の診断に有用との報告⁴⁾もあるが、各研究のADAのカットオフ値はばらばらであり、この結論はすぐには受け入れられない。事実、最近、過去の13研究を基に、カットオフ値の層別分析が報告⁵⁾されている。カットオフ値が4 IU/Lでは、感度は90%以上だが特異度は72.3%に低下する。一方、10 IU/Lでは特異度は90.7%と良好だが、感度は49.5%に落ちる。個々の患者の判断において、カットオフ変更することはできないわけだから、やはり一定の有用性と考えられる。クオンティフェロンは、結核既往や肺結核併発のない若年例での補助診断にかぎられる。PCRは感度57~100%、特異性90~100%と高いが、最小検出感度が不十分だと検出できない。最近、高感度 nested PCR や定量性のある nested real time PCR が報告⁶⁾されており、感度95.8%、特異度100%と良

好な成績を報告している。

3) 治療

英国の新しいガイドライン³⁾では、従来とことなり、イソニアジド (INH) ・リファンピシン (RFP) ・エタンブトール (EB) ・ピラジナミド (PZA) の4者併用で2カ月、その後INH・RFPは10カ月投与が推奨されている。この変更は、ストレプトマイシンは近年、結核菌に対して耐性化していること、EBの通常量では、視神経障害が3%未満であるとの報告⁷⁾により変更されている。一方、INHはN-acetyl transferase 2 (NAT 2) で肝代謝されるが遺伝子多型があり、rapid acetylator (RA)が多い日本人の用量設定は今後の課題といえる。つまり、RAではINHはすぐに代謝され血中濃度が上がらず効果不十分になる可能性が示唆されている。日本人の半数はRAであり、英国のガイドラインで推奨しているINH 300mgの効果を与えるには約1.5倍の450mgが必要である。したがって、初期治療で反応ない時は増量し、それでも不十分ならば躊躇せずINHの髄注が考慮される。

副腎皮質ステロイド(ステロイド)併用はメタ解析⁸⁾で、HIV陰性例にて併用群が未併用群より転帰良好と報告されてお

り、HIV 陰性の TbM 例では重症度にかかわらずその併用が推奨される。一方、本症では血管炎により脳梗塞を 30~50% の症例で併発する。この場合はステロイドを併用する。自施設の結核性髄膜炎に併発した脳梗塞を Fig. 1 に示す。

2. 真菌性髄膜炎 (fungal meningitis : FM)

1) 頻度と転帰

本症の年間発症者数は 53 ± 28 名と推定され、髄膜炎全体の 0.17% と少ない¹⁾。本邦の 90% はクリプトコックス性髄膜炎 (Crypt M) による。病因は、クリプトコックスの他カンジダ、アスペルギルス、接合菌類である。FM は、発症頻度は少ないが、真菌症のガイドラインに準拠しても治療に難渋したり、副作用で薬剤変更を余儀なくされたり苦慮することも多い。FM 全体の死亡率は 6~25% であるが、最近、米国のフロリダ大学病院から、Crypt M の死亡率が 40% と高かったとの指摘もある。その理由として、HIV 感染患者や免疫抑制患者では、真菌性髄膜炎について医師は十分に注意するが、従来健常な非 HIV 患者では発症経過がゆっくりで、治療開始まで時間がかかり、重症化し、転帰不良であったとしている。したがって、Crypt M は健常者でも発症するとの認識は非常に重要である。

2) 診断

未治療例の培養でも検出率は 60% と低い。髄液クリプトコックス抗原は感度 93~100%、特異度 93~98% と高い。通常、8 倍以上で強く本症をうたがう。HIV 陰性例では抗原価は菌量を反映し、治療判定としてもちいられる。 β -D グルカンはカンジダやアスペルギルスでは高値になるが、クリプトコックスはこの多糖体が少なく高値になりにくく、ムコール菌など接合菌類にはこの多糖体がなく陰性となる。血液透析・血液製剤の使用で偽陽性になるので注意を要する。PCR による真菌の核酸検出もおこなわれている。

3) 治療

米国ガイドライン^{9)~11)}では、クリプトコックスとカンジダは amphotericin-B (または amphotericin-B のリポゾーム製剤) と flucytosine 併用し、開始 2 週間後に症状消失と培養陰性を確認したら、fluconazole による地固め療法 8 週間をおこなう。アスペルギルスでは voriconazole が第一選択薬。治療に難渋する場合として、脳膿瘍と併発する血管障害が挙げられる。脳膿瘍は、カンジダとアスペルギルスで多くみられ、血管障害は、アスペルギルスとムコール菌などの接合菌類で多くみられる。脳膿瘍はきわめてゆっくり大きくなるため、巣症状が顕在化しにくい。自施設の真菌性脳膿瘍の画像を Fig. 2 に示す。FM での脳血管障害は、血管炎を基盤とした TbM と異なり、真菌が血管親和性を有し、血管に浸潤した結果によりおきる。従って、血管の狭窄による脳梗塞だけでなく、動脈瘤によるくも膜下出血も呈する。また、動脈は菌浸潤によりきわめて脆弱化しており、動脈瘤に対し脳外科的クリッピングの適応はない。これら血管障害を呈すると、転帰不良になる。

3. まとめ

亜急性経過を呈する髄膜炎として、結核性髄膜炎と真菌性髄膜炎の最近の動向を概説した。両疾患の臨床は、病態の解明や治療指針は大きく進歩している。しかしながら、両疾患の治療成績は未だ不十分であり、今後の発展が望まれる。

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

文 献

- 1) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med* 2000;39:894-900.
- 2) Sheu JJ, Yuan RY, Yang CC. Predictors for outcome and treatment delay in patients with tuberculous meningitis. *Am J Med Sci* 2009;338:134-139.
- 3) 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.
- 4) Xu HB, Jiang RH, Li L, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1382-1387.
- 5) Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis-a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010;42:198-207.
- 6) Takahashi T, Tamura M, Takasu T. The PCR-Based Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis: Up to Date. *Tuberc Res Treat* 2012;2012:831292.
- 7) Donald PR, Maher D, Maritz JS, et al. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1318-1330.
- 8) Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD002244.
- 9) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322.
- 10) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
- 11) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-360.

Abstract

Recent trend in subacute meningitides

Satoshi Kamei, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Recent clinical management of subacute meningitis is reviewed. Tuberculous meningitis (TbM) and fungal meningitis are the commonest cause of subacute meningitis. Since the delayed treatment in these meningitides is strongly associated with poor outcome, these clinical managements are required to be neurological emergency. Recent clinical guidelines of these meningitides recommended new therapeutic managements.

Treatment for TbM should consist of 4 drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol) for 2 months followed by 2 drugs (isoniazid, rifampicin) for at least 10 months. Adjunctive corticosteroids should be given to all non-HIV patients with TbM, regardless of disease severity.

Treatment for CNS Cryptococcosis and Candidiasis with non-HIV infected and non-transplant hosts is lipid formulation of Amphotericin B combined with flucytosine for at least 4 weeks for induction therapy. This 4-week induction therapy is reserved for patients with meningoencephalitis without neurological complications and CSF yeast culture results that are negative after 2 weeks of treatment. Then, the consolidation with fluconazole for 8 weeks is started. Voriconazole is recommended for the primary treatment of CNS Aspergillosis including meningitis.

If the diagnosis is made early, if clinicians adhere to the basic principles of these guidelines, and if the underlying disease is controlled, these meningitides could be managed successfully in the most of patients.

(Clin Neurol 2012;52:885-888)

Key words: tuberculous meningitis, fungal meningitis, outcome, diagnosis, treatment
