

抗結核化学療法中に奇異性反応として胸水貯留が出現した 結核性髄膜炎が示唆された1例

荒井 元美^{1)*} 稲葉龍之介²⁾

要旨：症例は87歳、男性である。発熱と意識障害で急性発症した。低Na血症、および髄液の単核球増多とアデノシンデアミナーゼ（ADA）高値などから結核性髄膜炎を強く疑ってイソニアジド、リファンピシンとピラジナミドを開始し、3日後に症状は軽減した。髄液所見も改善したが、約40日後に胸水貯留が認められた。リンパ球優位の滲出性胸水で胸水ADA高値から結核性胸水と診断したが、結核菌は検出されなかった。五苓散の内服を開始した8日後の胸部CTで胸水減少がみられ、低Na血症と低蛋白血症も改善した。結核性髄膜炎に伴う奇異性反応は水頭症や結核腫の他、中枢神経系外に生じることを念頭に置く必要がある。

（臨床神経 2019;59:541-544）

Key words：結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、奇異性反応、抗利尿ホルモン分泌異常症候群、漢方薬五苓散

はじめに

結核症では抗結核化学療法によって病状が改善しても、治療を継続中に原病巣の悪化あるいは新たな病巣が出現することがある。奇異性反応と呼ばれ^{1)~3)}、菌体成分に対する遅延型アレルギー反応が想定されている。結核性髄膜炎の治療中に奇異性反応による胸水貯留が生じた症例を経験した。結核性髄膜炎の診療では中枢神経系外の奇異性反応にも留意する必要があることを示す症例である。

症 例

症例：87歳、男性

主訴：発熱、意識障害

既往歴：2型糖尿病をシタグリブチン25mg内服で治療していた。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：2018年12月某日、浴槽内で動けなくなっていて救急搬送されたが、麻痺はなかった。翌朝、（第1病日）体温38.1°Cだったが胸部CTでは問題なく、本人の希望で退院した。第2病日も発熱が続き、反応が鈍くなったため救急搬送された。体温38.9°C、血圧161/72mmHg、脈拍77/分、血糖173mg/dlであった。頭部CTではびまん性の脳萎縮がみられたが、2年前とほぼ同様であった。抗生剤は使用しなかった。

第4病日に行った髄液検査で異常があり神経内科に紹介された。

身体所見：自発開眼していたが、口頭命令に従えなかった。自発的な動きから判断すると、明らかな眼球運動障害や四肢の麻痺は認められなかった。両側の上腕二頭筋反射、上腕三頭筋反射と膝蓋腱反射は亢進、アキレス腱反射は消失していた。Babinski徴候とChaddock徴候が両側陽性であった。

検査所見：血清Na130mEq/l、血糖251mg/dl、CRP0.6mg/dl、赤血球沈降速度26mm（60分）だが、肝機能、腎機能、血算は正常範囲内であった。静脈血単核球によるインターフェロンγ遊離試験（T-SPOT®.TB）は陰性であった。髄液検査では初圧110mmH₂O、細胞数477/μl（単核球435/μl、多形核球42/μl）、蛋白678mg/dl、ブドウ糖149mg/dl（血糖の58%）、アデノシンデアミナーゼ（ADA）14.1U/lであった。抗酸菌培養は陰性、real time PCRで結核菌DNAは検出されなかった。

経過（Fig. 1）：結核性髄膜炎を強く疑い、第4病日からピラジナミド1.5g/日、イソニアジド300mg/日、リファンピシン300mg/日、リン酸ピリドキサル60mg/日の内服を開始した。糖尿病、尿路感染症と口腔内カンジダ症があったので副腎皮質ステロイドは使用しなかった。第6病日、発熱と不穏状態は消失し、経口摂取を始めた。低Na血症、低浸透圧血症、高張尿、Na利尿と血漿抗利尿ホルモン濃度5.0pg/mlから抗利尿ホルモン分泌異常症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SIADH）と診断した。第17病

*Corresponding author: 聖隷三方原病院神経内科〔〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453〕

¹⁾ 聖隷三方原病院神経内科

²⁾ 聖隷三方原病院呼吸器内科

（Received April 1, 2019; Accepted June 5, 2019; Published online in J-STAGE on July 23, 2019）

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001309

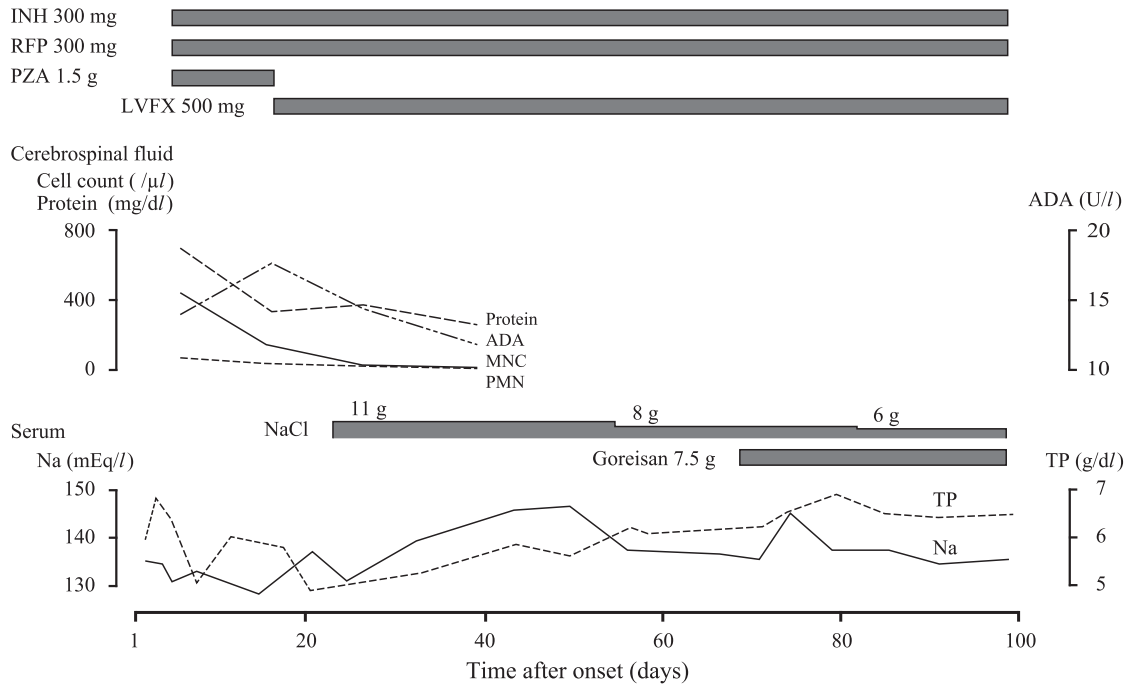


Fig. 1 Clinical course.

An 87-year-old diabetic man developed fever and impaired consciousness. Examination of the cerebrospinal fluid showed elevated protein, mononuclear cells (MNC), polymorphonuclear cells (PMN), and adenosine deaminase activity (ADA), which is suggestive of tuberculous meningitis. The patient was treated with isoniazid (INH), rifampicin (RFP), and pyrazinamide (PZA), after which his symptoms quickly resolved. The MNC count in the cerebrospinal fluid was also decreased. PZA was replaced with levofloxacin (LVFX) because of drug-induced liver injury. After initiation of the prescription herbal medicine, Goreisan, the total protein (TP) concentrations in the serum increased and smaller amounts of enterally administered sodium chloride (NaCl) were required to maintain appropriate serum sodium (Na) levels.

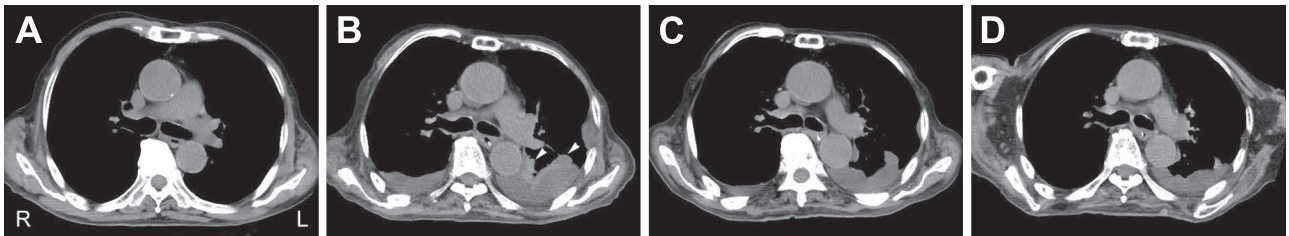


Fig. 2 Serial axial CT images of the thorax (mediastinal window) at the level of the carina.

(A) Chest CT scan on day 1 was unremarkable. (B) CT scan on day 57 revealed pleural fluid on both sides. A peripheral consolidation (arrow heads) was observed in the left lung and was likely to be passive atelectasis due to pleural effusion. (C) Follow-up CT performed 9 days after the initiation of the herbal medicine, Goreisan, demonstrated a diminished amount of pleural effusion on both sides. (D) Follow-up CT on day 98 showed further reduced left pleural effusion. A trace of pleural fluid was noted on the right side.

日、肝障害のためピラジナミドをレボフロキサシン 500 mg に変更したが、髄液所見は速やかに改善した。経口摂取量が減り第 24 病日から経鼻経管栄養に変更した。頸椎 MRI で C5/6 と 6/7 レベルで頸椎症性変化による高度の頸髄圧迫と髄内病変がみられ、頸椎症性脊髄症と診断した。胸椎 MRI は著変なかった。第 22, 37, 64, 99 病日に行った単純頭部 MRI では水頭症と結核腫はみられなかった。

第 30 病日頃から経皮的動脈血酸素飽和度が時々低下する

ことがあり、第 44 病日の胸部 X 線像で左側の胸水貯留が疑われた。第 57 病日の胸部 CT で両側の胸水貯留がみられたが、活動性肺結核病巣は認められなかった (Fig. 2B)。胸水総蛋白 3.8 g/dl は血清総蛋白の 62%、胸水 LDH 176 U/l は血清 LDH の 67% と滲出性胸水で、胸水のリンパ球 1,607/μl、好中球 122/μl、ADA 高値 (91.5 U/l) から、結核菌は検出されなかったが結核性胸水と診断した²⁾。抗結核薬は変更せず、胸水が増えたら穿刺、排液する方針であったが、患者側が非侵

襲的な治療を強く希望したので、第69病日からツムラ五苓散エキス顆粒（医療用）7.5 g/日を開始した。低Na血症と低蛋白血症が改善し（Fig. 1）、胸部CT（第77、98病日）で胸水減少が確認された（Fig. 2C, D）。

考 察

本例では髄液中の結核菌の存在を証明できなかったのでMaraisらの診断基準⁴⁾では結核性髄膜炎（possible）に該当するが、髄液ADA高値で抗結核化学療法により髄膜炎が速やかに軽快したことから、結核性髄膜炎の可能性が高いと思われる。しかし、治療開始から約40日後には胸水が貯留していた。耐性菌の関与は否定的で、奇異性反応による結核性胸膜炎²⁾³⁾と考えられる。奇異性反応による胸水貯留29例の集計で、原病巣は肺結核16例、肺外結核13例であった。胸水貯留の出現時期と頻度は、治療開始から4週間未満が6.8%、5～8週目が44.8%、9～12週目が31.0%、13～24週目が17.2%であった。胸水は滲出性で結核菌は陰性のことが多く、82.7%は同じ抗結核療法を続けて軽快した³⁾。

五苓散は浮腫などに適応があるが、ループ利尿薬とは逆に血清Naは上昇傾向を示す。デスマプレシンによる水中毒で利尿作用を示すので⁵⁾、これと同等の病態であるSIADHにも効果がありうる。本例では五苓散によりSIADHが改善して循環血漿量が減少したために、5日間ほどで低Na血症と低蛋白血症が軽減したと考えられるが、それだけでは滲出性胸水の減少を説明できない。

五苓散の慢性硬膜下血腫に対する有効性が注目されており、穿頭血腫洗浄除去術後の再手術率が有意に低下した⁶⁾。血腫の外側被膜にはaquaporin (AQP)-1発現⁷⁾、あるいはAQP-4発現と炎症性細胞浸潤がみられ、五苓散はAQPを介する炎症反応と水分子の移動を抑制して血腫の増大を抑える可能性がある⁸⁾。また、難治性の胸水に五苓散が有効な場合があり⁹⁾、実験的結核性胸膜炎では胸膜のAQP-1発現が増加していたので¹⁰⁾、五苓散がAQPを抑制して結核性胸水を減少させた可能性がある。

結核性髄膜炎141例中31.2%に奇異性反応が生じ、内訳は水頭症19.1%、結核腫18.4%、視神経・視交叉周囲のくも膜

炎8.5%、脊髄くも膜炎2.8%であった¹⁾。結核性髄膜炎の治療中に胸水貯留が生じた症例の報告は、検索した限り1例のみであったが³⁾、結核性髄膜炎では中枢神経系以外でも奇異性反応を起こす可能性があることに留意する必要がある。

謝辞：結核性胸膜炎の治療方針についてご教授いただいた当院呼吸器内科 松井隆先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、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) Singh AK, Malhotra HS, Garg RK, et al. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC Infect Dis* 2016;16:306.
- 2) Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology* 2010;15:451-458.
- 3) Gupta RC, Dixit R, Purohit SD, et al. Development of pleural effusion in patients during anti-tuberculous chemotherapy: analysis of twenty-nine cases with review of literature. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000;42:161-166.
- 4) Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010;10:803-812.
- 5) 大西憲明, 長澤一樹, 横山照由. モデルマウスを用いた漢方方剤の利尿作用の検証. *和漢医薬学雑誌* 2000;17:131-136.
- 6) Yasunaga H. Effect of Japanese herbal Kampo medicine goreisan on reoperation rates after burr-hole surgery for chronic subdural hematoma: analysis of a national inpatient database. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:817616.
- 7) Basaldella L, Perin A, Orvieto E, et al. A preliminary study of aquaporin 1 immunolocalization in chronic subdural hematoma membranes. *J Clin Neurosci* 2010;17:905-907.
- 8) 磯濱洋一郎, 堀江一郎. 五苓散による慢性硬膜下血腫治療の薬理学的合理性. *ファルマシア* 2018;54:139-143.
- 9) 薄木成一郎, 西本 隆. 僧帽弁置換術後の難治性胸水に対して五苓散追加が有効であった一症例. *日東洋医誌* 2012;63:103-108.
- 10) Du H, Xie C, He Q, et al. Increased expression of aquaporin-1 on the pleura of rats with a tuberculous pleural effusion. *Lung* 2007;185:325-336.

Abstract

A case of tuberculous meningitis with pleural effusion as a manifestation of a paradoxical reaction during anti-tuberculosis therapyMotomi Arai, M.D., Ph.D.¹⁾ and Ryunosuke Inaba, M.D.²⁾¹⁾Department of Neurology, Seirei Mikatahara General Hospital²⁾Department of Respiratory Medicine, Seirei Mikatahara General Hospital

We present a case of tuberculous meningitis (TBM), wherein pleural effusion developed as a manifestation of paradoxical reaction during anti-tuberculosis therapy. An 87-year-old diabetic man was referred to our clinic for fever and impaired consciousness. He did not obey vocal commands. No ocular motor deficit, facial palsy, or limb weakness was observed. He had hyponatremia due to inappropriate antidiuresis. Examination of the cerebrospinal fluid revealed lymphocytosis and high adenosine deaminase (ADA) activity, suggestive of TBM. He was treated with isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide, after which his symptoms quickly resolved. Lymphocyte count, ADA activity, and protein concentration in the cerebrospinal fluid decreased. However, approximately 30 days after the initiation of therapy, he developed mild hypoxemia. A chest CT scan revealed pleural effusion. The pleural fluid was exudate with elevated ADA activity, which was consistent with tuberculous pleural effusion. Shortly after the use of a herbal medicine, Goreisan extract, hyponatremia and hypoproteinemia improved, and the pleural effusion was reduced. Approximately one-third of patients with TBM are reported to develop a paradoxical reaction, such as tuberculoma, hydrocephalus, and optochiasmatic and spinal arachnoiditis. The present case suggests that extra-central nervous system manifestations, including pleural effusion, should be considered when treating TBM.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:541-544)

Key words: tuberculous meningitis, tuberculous pleuritis, paradoxical reaction, syndrome of inappropriate antidiuresis, herbal medicine Goreisan
