

症例報告

悪性腫瘍との鑑別が問題となり、治療経過より脳幹結核腫と考えられた1例

白石 渉¹⁾²⁾³⁾ 立石 貴久¹⁾⁴⁾ 園田 和隆¹⁾
 山崎 亮¹⁾ 吉良 潤^{1)5)6)*}

要旨：症例は35歳スーダン人男性。2012年1月より口腔内右側の苦みに続き、右顔面麻痺とふらつきが出現した。右側優位のブルンス眼振、右顔面の全感覚低下、右末梢性顔面神経麻痺、開脚歩行を認め、頭部CTとMRIで脳幹にリング状の造影効果を伴う腫瘍性病変を認めた。全身PET-CTでは脳幹の腫瘍性病変、右鎖骨下リンパ節と右副腎に集積を認め、転移性脳腫瘍もしくは結核腫が疑われた。ツベルクリン反応とクオンティフェロンが陽性で、抗結核薬により臨床症状と画像所見が著明に改善したため脳結核腫と考えた。脳結核腫は悪性脳腫瘍様の画像所見を呈することも多く、各種検査所見や患者背景などを含めた評価が必要である。

(臨床神経 2021;61:253-257)

Key words：脳結核腫、転移性脳腫瘍、PET-CT、Target sign、リング状増強

はじめに

症 例

2018年の結核登録者情報調査によると、2018年の結核新登録患者数は15,590名、罹患率は10万人あたり12.3人¹⁾と、米国の2.7人、英国の7.9人などと比較して罹患率が高い²⁾。WHOは低蔓延国の目安を罹患率10未満としており、本邦は結核の中蔓延国である。我が国は結核患者の3分の2は65歳以上と、高齢者結核が特徴である。一方、若年の結核患者では外国出生者の結核患者の増加が報告されている。近年、本邦は外国人労働者、留学生が増加しており、これら外国出生若年者の中から結核を発症するものも出てくると考えられている³⁾⁴⁾。今回、我々は、結核蔓延地域の出身者で右鎖骨下リンパ節と右副腎の病変を伴ない、脳幹にリング状増強を示す病変を認め、転移性腫瘍との鑑別を要した結核腫を経験した。脳結核腫は血液検査、髄液検査、画像検査では確定診断に至らないことも多く、また病変部位によっては生検も困難で、診断的治療を要することも多い。本症例は出身地域、画像所見など示唆に富む症例と考えられたため報告する。

症例：35歳、男性

主訴：右顔面の脱力、めまい感

既往歴：20代後半 熱帯熱マラリア。

家族歴：父 心疾患で死亡、母 逆流性食道炎、同胞6人いずれも結核感染の病歴なし。

生活歴：イスラム教徒、飲酒喫煙はなし。

現病歴：2010年11月(33歳時)にスーダン共和国より来日した留学生である。2012年1月より口腔内の右側に苦みを自覚し、苦みは徐々にピリピリした異常感覚へ変化した。2月上旬には嘔気とめまい感も出現したため、近医を受診し胃潰瘍が疑われH2ブロッカーを内服したが、嘔気は改善しなかった。2月下旬には口の動かしにくさや、右眼が閉じにくいことを自覚し、これらは徐々に増悪した。3月に当院脳神経外科を受診し、頭部CTで右小脳脚に強い浮腫を伴う腫瘍性病変を、頭部MRIで同病変の増強効果を認め、精査加療目的に当科に入院した。

身体所見：身長170 cm、体重49.8 kgでBMIは17.3とややせ型であった。血圧122/60 mmHg、脈拍72拍/分で整。体温は36.0℃で、経過中は発熱を認めなかった。一般身体所見で

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学〔〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1〕

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院神経内科学

²⁾ 小倉記念病院脳神経内科

³⁾ 白石内科医院

⁴⁾ 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

⁵⁾ 国際医療福祉大学大学院医学研究科トランスレーショナルニューロサイエンスセンター・福岡薬学部

⁶⁾ 福岡中央病院脳神経センター脳神経内科

(Received September 5, 2020; Accepted December 10, 2020; Published online in J-STAGE on March 25, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001557

は特記事項はない。神経学的所見では意識は清明である。眼球運動障害はなかったが右側優位にブルンス眼振を認めた。右三叉神経第 II 枝領域の全感覚低下と中等度の右末梢性顔面神経麻痺を認めた。聴力低下や耳鳴りはみられなかった。軟口蓋の挙上は良好で、挺舌は正中、構音障害や嚥下障害はみられなかった。運動系では四肢の筋力は正常であったが、左上下肢の運動失調を認めた。腱反射は左半身でわずかに亢進していたが、Babinski 徴候と Chaddock 徴候は陰性だった。歩行は開脚歩行、失調性歩行で、つぎ足歩行は不可能、Romberg 徴候は陰性であった。頸部以下の感覚系では表在覚、深部覚ともに正常であった。

検査所見：血液検査では血算、一般生化学検査は正常で、C 反応性蛋白は 0.07 mg/dL、血液沈降速度の 1 時間値は 11 mm と炎症反応を認めなかった。抗核抗体、抗好中球細胞質抗体などの各種の自己抗体や抗寄生虫抗体、抗 HIV 抗体、腫瘍マーカーはすべて陰性であった。結核菌インターフェロン γ (クオンティフェロン)、ツベルクリン反応ともに強陽性であった。喀痰培養、血液培養は陰性であった。髄液検査では蛋白 76 mg/dL、IgG インデックスは 0.80 と上昇していたが、細胞数は $2/\mu\text{L}$ 、アデノシンデアミナーゼ 2.7 IU/L と正常であった。髄液の一般細菌培養は陰性で、細胞診は Class II と悪性所見を認めなかった。髄液の抗酸菌培養、抗酸菌のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を三回施行したが、全て陰性であった。画像検査では、頭部単純 CT で中脳から橋の右側に周囲に低吸収域を伴う病変を認め、一部は小脳脚に及んでいた (Fig. 1A)、頭部 MRI T_2 強調画像、fluid-attenuated inversion recovery 画像で橋右側から右中小脳脚にかけて 18 mm 大の腫瘍性病変を認め、周囲には高信号病変を伴っていた (Fig. 1B, C)。腫瘍性病変は T_2 強調画像で同心円状に高信号域と低信号域が交互に存在し、Target sign を示していた。ガドリニウム造影 T_1 強調画像では病変部にリング状の増強効果を認めた (Fig. 1D) が、髄膜の増強は認めなかった。胸部単純レントゲン写真、胸部単純 CT では肺内病変を認めず、右鎖骨下に軟部組織陰影を認めるのみであった。全身病変の検索を目的として ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 検査を施行したところ、橋右側と右鎖骨下の軟部組織陰影、右副腎に高集積を認めた (Fig. 1E, F)。橋右側の高集積は standardized uptake value (SUV) max = 19.63 と、正常灰白質と比較して高値であった。右鎖骨下の集積はエコー検査で長径 25 mm 大のリンパ節と確認された。

入院後経過：脳幹のリング状に増強される FDG-PET 高集積の病変の他に、右鎖骨下リンパ節と左副腎にも FDG-PET で集積を認めたことから、鑑別疾患として転移性腫瘍も考えた。病変の精査のため右鎖骨下からのリンパ節生検を行う方針としたが、本人と家族は宗教上の理由から生検を拒否し、結核として治療開始することを強く希望した。そのため、入院 10 日目からイソニアジド 300 mg/日、リファンピシン 450 mg/日、エタンブトール 1,000 mg/日、ピラジナミド 1,500 mg/日による抗結核薬治療を開始した。脳浮腫軽減を目的としてプレドニゾロン 50 mg/日を併用し (Fig. 2)、1 週間毎に

5 mg ずつ漸減した。治療開始後 5 日間はめまい、失調症状、右顔面の麻痺と全感覚低下が増悪したが、6 日目より右顔面の感覚低下と顔面神経麻痺は改善し始め、その後は経時的に症状が改善した。入院 40 日目には顔面筋力は閉眼可能なまでに改善し、つぎ足歩行は 4 歩可能になった。同時期に撮像した頭部 MRI では病変は直径 18 mm から 10 mm まで縮小し、リング状の造影部分も菲薄化していた。右鎖骨下リンパ節をエコーで再検査したところ、リンパ節腫大は消失していた。入院 130 日後の頭部 MRI では、病変は 4 mm 程度の点状病変へと縮小していた (Fig. 2)。同時期には神経症状は消失した。FDG-PET 画像は本人の同意が得られず、初回以降は撮像できていない。治療開始 2 ヶ月後に、イソニアジド、リファンピシンの 2 剤に減量することに患者は不安を訴えたため、4 剤による治療を帰国までの 9 か月間継続し、その間は再発を認めなかった。

考 察

2018 年の結核登録者情報調査によると我が国の結核罹患率は減少傾向にあり、新規結核患者の 67% は 65 歳以上の高齢者が占めている¹⁾。一方、新規発症結核患者のうち外国出生者の割合は増加傾向にあり、20 代の 70.4%、30 代の 38.9% を占めている¹⁾。外国人労働者のみならず、技能実習生の発症があり、都市だけでなく地方でも問題となっている³⁾。また、特に HIV が蔓延しているアフリカ諸国では結核罹患率も高いことが知られている²⁾ が、脳結核腫に関する Idris らの 16 例の検討⁵⁾、Li らの 23 例の検討⁶⁾ では、全ての患者において HIV は陰性であった。本症例のように HIV 感染がなくとも、脳結核腫は否定できない。

本邦においては全頭蓋内腫瘍のうち脳結核腫が占める割合は時代とともに減少しており、1957 年は 2.7% であったが、1967 年には 0.9%、1981 年には 0.1% と減少しており⁷⁾、本邦で脳結核腫の診療にあたる機会は稀である。しかし、依然として発展途上国では頭蓋内腫瘍における脳結核腫の割合は高く、全頭蓋内腫瘍の 5~30.5% を占めるとされている⁵⁾。また、脳結核腫患者の発症年齢は Idris らの報告では平均 37 歳⁵⁾、Li らの報告では平均 30.3 歳⁶⁾ と若年者が多い。本症例では若年者の頭蓋内腫瘍を鑑別するにあたり結核蔓延地域であるアフリカの出身であるという患者背景を考慮して脳結核腫を疑うことが重要であった。

本症例は肺病変を有しておらず、リンパ節生検については同意が得られず施行できなかったため、画像所見で結核と悪性リンパ腫や転移性脳腫瘍などの腫瘍性疾患と鑑別する必要がある。本症例では脳幹の腫瘍性病変が FDG-PET にて SUV max = 19 以上と正常灰白質よりも高集積を呈していた。脳結核腫における FDG-PET の集積について言及している文献は少ないが、Chung ら⁸⁾ や Villringer ら⁹⁾ の報告などでは脳結核腫では FDG-PET において皮質と比較し低集積を呈するとされている。また、本症例では頭部 MRI 画像で同心円状の target sign を認めた。これが結核に特徴的な所見であると

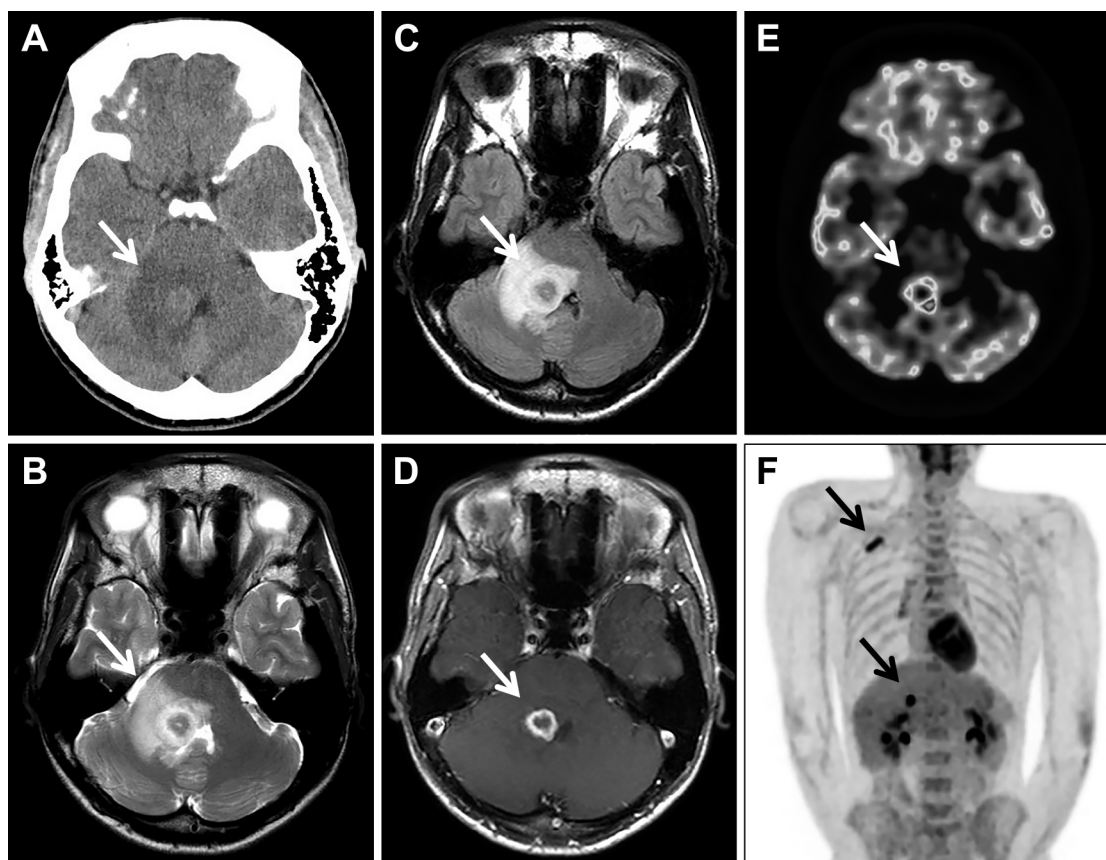


Fig. 1 Brain CT, MRI, and whole-body PET-CT on admission.

(A) Brain computed tomogram (axial plane) showed a low-density lesion in the right side of the pons and right middle cerebellar peduncle. (B) T₂-weighted image (axial, 3 T, TR 3000 ms, TE 80 ms) and (C) fluid-attenuated inversion recovery image (axial, 3 T, TR 10,000 ms, TE 120 ms) revealed an isointense nodule surrounded by a high-intensity ring appearance, suggestive of a “target” sign. (D) Gadolinium-enhanced T₁-weighted image (axial, 3 T, TR 8.36 ms, TE 3.9 ms) showed ring enhancement surrounding an isointense nodule. Neither additional intracranial mass lesions nor abnormal meningeal enhancement was observed. (E) Positron emission tomography/CT (PET-CT) showed increased uptake of fluorine-18 fluorodeoxyglucose. The maximum standardized uptake value was 19.63. (F) Whole-body PET-CT revealed abnormal uptake in the right subclavicular lymph node and right adrenal gland as well as in the brain lesion.

する報告¹⁰⁾もあるが、Bargallóら¹¹⁾は中心に石灰化を伴わない同心円状の病変はトキシプラズマ症、悪性リンパ腫、脳膿瘍でも見られ、非特異的であると主張している。本症例の target sign は中心の石灰化を伴っておらず、ここから脳結核腫を確定診断できなかった。

中枢神経の結核治療については、一般的な肺結核治療に準じ、イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールを開始し、さらに7～10ヶ月のイソニアジドとリファンピシンの維持療法を行うことが推奨¹²⁾されている。リファンピシンとエタンブトールは血液脳関門を通過できないため、髄膜炎が存在しない脳結核腫に対しては無効とされているが、本症例では右鎖骨下リンパ節と左副腎に結核病変を疑わせる FDG-PET 高集積部が認められたため使用し、右鎖骨下リンパ節に関してはエコーによる経過観察で縮小した。また、結核腫では抗結核薬による治療開始後に一過性に腫瘍が増大する paradoxical enlargement 現象が知られており、本

症例においても抗結核薬治療開始後に神経症状は一時的に増悪した。この現象は抗結核薬を開始することで、宿主の細胞性免疫に変化が生じるために惹起されるという説¹³⁾や、抗結核薬の投与によりペプチドグリカンやムコ多糖類などの抗酸菌の構成成分が多量に放出され、梅毒におけるヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応と同様の状況が生じるとする説¹⁴⁾などがある。脳結核に関するステロイドの使用については Prasadら¹⁵⁾が六つの試験のメタ解析より HIV 陰性の患者で 12～16 mg/日のデキサメタゾンもしくは 60 mg/日のプレドニゾロンの併用により、生命予後、神経学的予後ともに改善したと報告している。本症例では paradoxical enlargement の予防目的でプレドニゾロンを使用した。

脳結核腫は外国出身者においては本症例のように HIV、高齢、糖尿病などの一般的なリスク因子を有さない患者においても生じる可能性がある⁵⁾。結核性髄膜炎や脳結核腫などは培養検査で菌が証明されず、治療経過を含めて診断すること

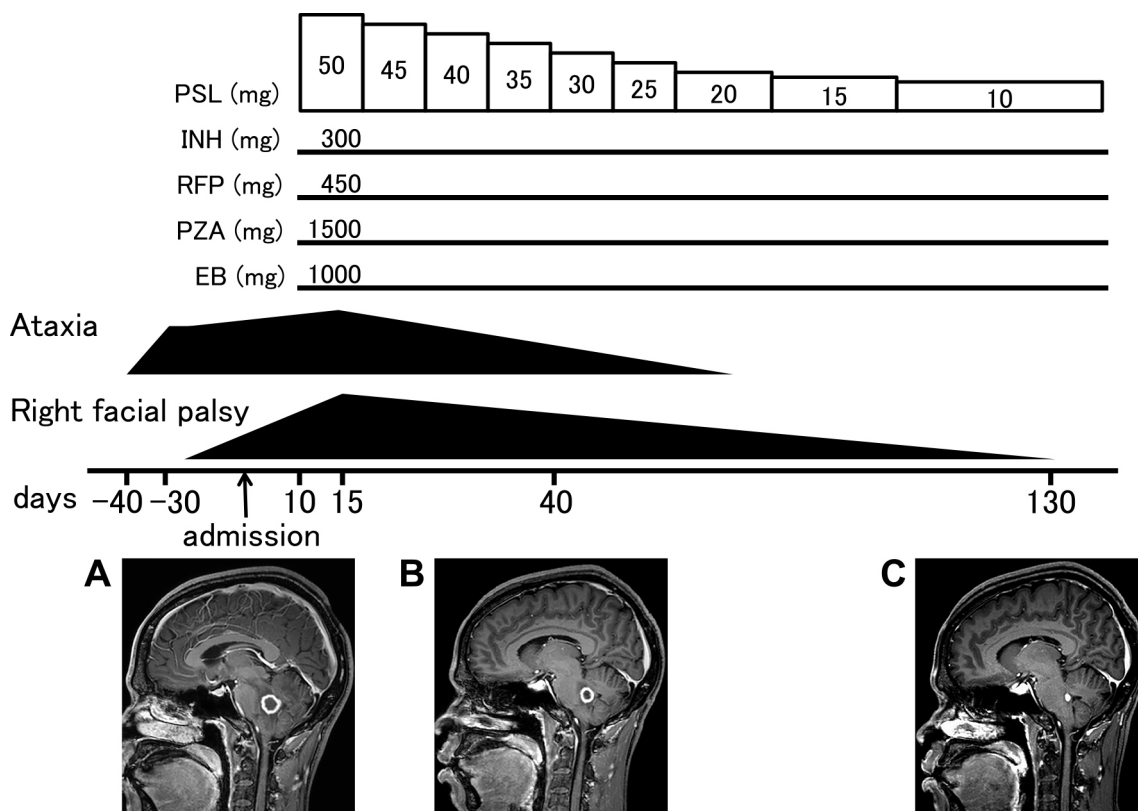


Fig. 2 Clinical course of the patient with gadolinium-enhanced T₁-weighted imaging follow-up.

Before treatment (A) (TR 8.36 ms, TE 3.9 ms), the enhanced lesion was 18 mm in diameter. One month after starting treatment (B) (TR 8.22 ms, TE 3.77 ms), the lesion had shrunk to 10 mm in diameter. Four months after starting treatment (C) (TR 8.19 ms, TE 3.75 ms), the brain lesion had become 4 mm in diameter, showing a marked reduction in size. INH, isoniazid; RFP, rifampicin; PZA, pyrazinamide; EB, ethambutol; PSL, prednisolone.

がしばしばある。今後、外国人労働者の増加が予測される中、本症例のように東南アジアやアフリカなど結核高蔓延国の出身者¹⁶⁾で、造影MRIでリング状の造影効果を呈する病変を有する場合、結核腫も念頭におく必要がある。

※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) 平成30年 結核登録者情報調査年報集計結果について [Internet]. 東京都:厚生労働省; [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000538633.pdf>.
- 2) WHO. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization, 2019.
- 3) 加藤誠也. 結核の現状: 世界と日本. 成人病と生活習慣病 2018;48:36-40.
- 4) 世界の結核, 日本の結核 [internet]. 結核予防会 結核研究所 疾患予防センター; [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/info/other/>.
- 5) Idris MNA, Sokrab TEO, Arbab MAR, et al. Tuberculoma of the brain: a series of 16 cases treated with anti-tuberculosis drugs. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:91-95.
- 6) Li H, Liu W, You C. Central nervous system tuberculoma. J Clin Neurosci 2012;19:691-695.
- 7) 吉森浩三. 脳結核の診断と治療. Modern Physician 1998;18:294-296.
- 8) Chung JK, Kim YK, Kim SK, et al. Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET. Eur J Med Mol Imaging 2002;29:176-182.
- 9) Villringer K, Jager H, Dichgans M, et al. Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. J Comput Assist Tomogr 1995;19:532-536.
- 10) Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PA, et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. Eur. Radiol 2003;13:1876-1890.
- 11) Bargalló J, Berenguer J, García-Barrionuevo J, et al. The "target sign": is it a specific sign of CNS tuberculoma? Neuroradiology 1996;38:547-550.
- 12) Rock RB, Olin M, Baker CA, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev 2008;21:243-261.
- 13) Nicolls DJ, King M, Holland D, et al. Intracranial tuberculomas developing while on therapy for pulmonary tuberculosis. Lancet Infect Dis 2005;5:795-801.
- 14) Lima MA, Maranhão-Filho P, Dobbin J, et al. Paradoxical

- worsening of brain tuberculomas during treatment. Arch Neurol 2012;69:138-139.
- 15) Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculosis meningitis (Review). Cochrane Database Syst Rev 2016; CD002244.
- 16) IASR WHO Global Tuberculosis Report 2017 [internet]. 国立感染症研究所; [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2414-iasr/related-articles/related-articles-454/7734-454r09.html>.

Abstract

A case of brain tuberculoma resembling a malignant tumor

Wataru Shiraishi, M.D.¹⁾²⁾³⁾, Takahisa Tateishi, M.D., Ph.D.¹⁾⁴⁾, Kazutaka Sonoda, M.D.¹⁾,
Ryo Yamasaki, M.D., Ph.D.¹⁾ and Jun-ich Kira, M.D., Ph.D.¹⁾⁵⁾⁶⁾

¹⁾ Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

²⁾ Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital

³⁾ Shiraishi Internal Medicine Clinic

⁴⁾ Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

⁵⁾ Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka,
International University of Health and Welfare

⁶⁾ Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital

A 35-year-old Sudanese man experienced bitter tastes on the right side of his tongue from January 2012. He was admitted to our hospital in March 2012 because of the appearance of distress, right facial palsy, nausea, and dizziness from late February 2012. A neurological examination revealed Bruns nystagmus, which increased on rightward gaze, as well as total hypoesthesia in the distribution of the maxillary branch of the right trigeminal nerve, moderate right peripheral type facial nerve palsy, and limb ataxia on the right side. Neither muscle weakness nor sensory disturbance was observed. Slight hyperreflexia was noted in the right extremities, and bilateral plantar responses were flexor. He showed wide-based ataxic gait and was unable to do tandem gait. Brain CT scans and magnetic resonance (MR) images revealed a mass lesion in the right pons to the right middle cerebellar peduncle with ring enhancement, suggestive of a “target” sign. Laboratory tests, including hematological and biochemical analyses, tumor markers, and antibodies, had normal values while the tuberculin reaction and QuantiFERON-TB Gold were strongly positive. Cerebrospinal fluid analysis revealed a slight increase in the protein level (76 mg/dL) with a normal cell count (2 per μ L), and polymerase chain reaction-based tests and cultures were negative for *Mycobacterium tuberculosis* three times. Right subclavicular lymph node and right adrenal gland showed accumulation of fluorodeoxyglucose on positron emission tomography-CT, as did the mass lesion in the brainstem. These findings suggested a possibility of a metastatic malignant tumor or extrapleural tuberculoma. Because of the patient’s religious belief, we were unable to perform a biopsy of the lymph node, and thus administered anti-tuberculous drugs. With treatment, his neurological symptoms such as facial palsy and ataxia improved steadily except for paradoxical worsening for the initial five days, and the gadolinium-enhanced lesion shrunk markedly. Follow-up MR images demonstrated that the lesions did not expand further for 9 months. From this course of treatment, we diagnosed the patient’s tumor as brainstem tuberculoma. Brain tuberculoma sometimes resembles a malignant tumor, and it is therefore challenging to diagnose brainstem tuberculosis in cases without lung lesions. It is important to make a comprehensive diagnosis based on the patient’s background, imaging, and course of treatment, and to treat brainstem tuberculoma promptly.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:253-257)

Key words: brain tuberculoma, metastatic malignant tumor, PET-CT, target sign, ring enhancement