

## 症例報告

## QuantiFERON が早期診断に有用であった神経結核症

井口 正寛 丸山 健二 堤 由紀子 内山真一郎 岩田 誠

要旨：結核菌の各種塗抹検査・PCR が陰性であったため、初期診断が困難であった神経結核症の2例を経験した。1例目は33歳女性。右側の外転神経麻痺と顔面麻痺を発症し、QuantiFERON が陽性であったため、神経結核症をうたがひ、結核専門病院に転院した後、結核菌が証明された。2例目は34歳男性。髄膜炎を発症し、髄液培養で結核菌が証明される前に、QuantiFERON 陽性によって神経結核症と診断し、治療を開始した。神経結核症の早期診断に QuantiFERON は有用である。

(臨床神経, 48 : 259—262, 2008)

Key words : クオオンティフェロン, 中枢神経結核, 結核腫, 髄膜炎, 粟粒結核

## はじめに

神経結核症は、髄液塗抹検査や PCR の感度が低いことや、培養検査では数週間を要することから迅速診断が困難なことが多い。QuantiFERON は、結核菌に特異的蛋白 early secretory antigenic target 6 (ESAT-6)<sup>1)</sup>, culture filtrate protein 10 (CFP-10)<sup>2)</sup>を抗原とし、血液中のエフェクター T リンパ球を刺激して放出されるインターフェロン $\gamma$ を定量したものである。結核患者に高い感度・特異度を示し、迅速診断に利用されつつある。今回、われわれは、QuantiFERON が診断に有用であった神経結核症を2例経験したので報告する。

## 症例 1

患者：33歳。女性。

主訴：複視，右顔面麻痺。

既往歴：特記なし。

家族歴：特記なし。

現病歴：2004年、妊娠中に1週間続く激しい咳嗽があった。2006年5月、37℃台の発熱、左下肢の疼痛が出現した。8月上旬に右方視で複視が出現したため、近医眼科を受診し、右外転神経麻痺と診断された。8月中旬、A病院を受診した。頭部MRIのT<sub>2</sub>強調画像で多発する高信号域をみとめたため、多発性硬化症がうたがわれ、ステロイドパルス療法を2クール施行された。臨床症状の改善をみとめず、右顔面麻痺が加わったため、9月中旬、当科へ転院した。

入院時現症：体温36.7℃、血圧111/74mmHg、脈拍81/minで、一般身体所見としては眼瞼結膜に貧血をみとめた。神経学的には、意識は清明。脳神経では、右注視時の複視、右眼外転制限、左眼内転障害、右末梢性顔面麻痺をみとめた。運動系お

よび深部腱反射、感覚系、協調運動、自律神経系には異常をみとめなかった。その他、項部硬直や Kernig 徴候はみとめなかった。

検査所見：末梢血では、Hb 10.2g/dl と貧血をみとめた。生化学および血清学的検査では、CRP 1.35mg/dl と炎症反応の軽度上昇をみとめたが、各種自己抗体や HIV 抗体は陰性で、ACE、リゾチームも正常範囲内であった。髄液検査：外観は無色、フィブリンの析出をみとめた。細胞数 0.67/mm<sup>3</sup> (すべてリンパ球)、蛋白 63mg/dl、糖 52mg/dl (血糖値 88mg/dl)。結核菌検査：髄液および胃液の塗抹、培養、PCR 陰性。ツベルクリン反応 35×25mm。QuantiFERON ESAT-6 2.33IU/ml (正常値 0.1IU/ml 以下)、CFP-10 4.30IU/ml (正常値 0.1IU/ml 以下)。

画像：胸部レントゲン検査では両中肺野透過性低下、胸部CTでは両肺S6浸潤影と肺野の多発性結節影をみとめた (Fig. 1-A, B)。頭部MRIでは大脳・小脳にリング状に造影される多発性結節、T<sub>2</sub>強調画像で内部に低信号、結節周囲髄膜の肥厚と造影剤増強効果 (Fig. 2)、腰椎MRIではL5-S1椎体・椎間・周囲に辺縁の造影を示す腫瘤をみとめた。FDG-PET/CTでは両側S6と肺野の多発性結節の一部に高度集積、L5-S1骨破壊部と周囲に高度集積をみとめた。

経過：肺病変と頭部腫瘤影から結核や悪性腫瘍をうたがったが、胃液の結核菌塗抹、培養、PCR はすべて陰性であり、肺病変にCTガイド下肺生検を施行したが、結核菌は検出されなかった。細胞診では、悪性所見はみられなかった。QuantiFERON が陽性であったため、結核感染を強くうたがった。10月中旬に結核専門病院へ転院し、髄液検査は未施行だが、胃液の塗抹、PCR および培養で結核菌が証明された。転院後、抗結核薬 (イソニアジド 250mg/日、ピラジナミド 1.2g/日、塩酸エタンブトール 1,000mg/日 リファンピシン 450mg/日) が開始され約2カ月で眼球運動障害は徐々に改善し、5

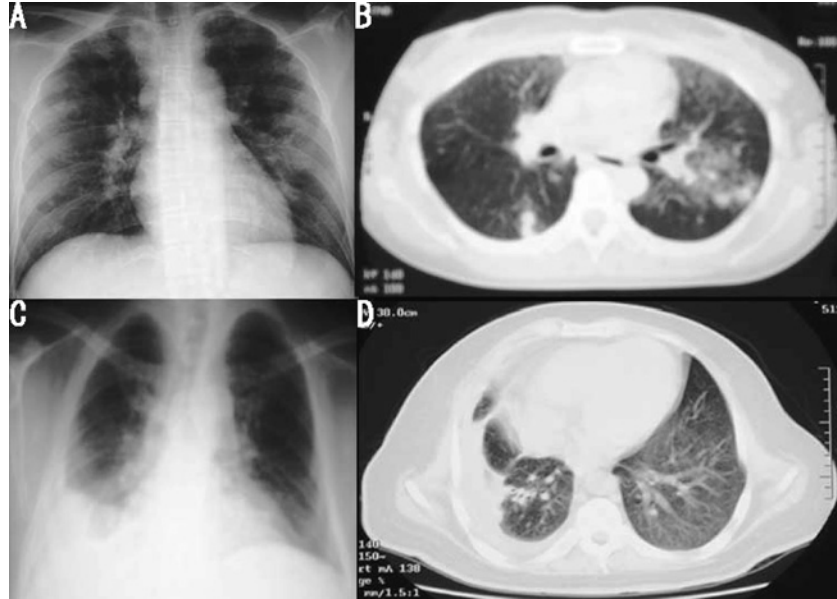


Fig. 1 In case 1, chest X-ray shows bilateral infiltration (A), and computed tomography (CT) involves multiple nodules (B). In case 2, chest X-ray and CT show a right pleural effusion (C, D).

カ月後には完全に正常化した。

## 症例 2

患者：34歳、男性。

主訴：頭痛、発熱。

既往歴：5歳 結核性髄膜炎、精神発達遅滞。30歳 急性腹症（結核性腹膜炎のうたが）。

家族歴：特記なし。

現病歴：2006年7月頃から発熱が出現。8月B病院に入院した。同院で髄液検査を施行し、細胞数  $151/\text{mm}^3$  (好中球：リンパ球 = 30 : 120)、蛋白  $133\text{mg}/\text{dl}$ 、adenosine deaminase (ADA)  $19.6\text{IU}/\text{l}$ 、細菌培養陰性との結果から結核性髄膜炎がうたがわれ、抗結核薬とステロイドが開始された。髄液での塗抹、結核菌 PCR は陰性であった。9月上旬C病院に転院。髄液検査では細胞数  $818.6/\text{mm}^3$  (好中球：リンパ球 = 800 : 18)、蛋白  $318\text{mg}/\text{dl}$  と依然高値を示した。髄液の塗抹および結核菌 PCR は陰性であった。抗結核薬をふくむ抗菌薬が継続された。9月中旬、当科へ転院した。

入院時現症：体温  $39.3^\circ\text{C}$ 、血圧  $131/67\text{mmHg}$ 、脈拍  $127/\text{min}$  で、一般身体所見としては眼球結膜に黄染をみとめた。神経学的には、意識は清明、神経発達遅滞をみとめた。その他、項部硬直や Kernig 徴候をみとめず、その他の異常もみとめなかった。

検査所見：末梢血では、Hb  $11.2\text{g}/\text{dl}$  と貧血をみとめた。生化学検査では、Total bilirubin (bil.)  $2.9\text{mg}/\text{dl}$ 、Direct bil.  $2.2\text{mg}/\text{dl}$ 、AST  $46\text{U}/\text{l}$ 、ALT  $41\text{U}/\text{l}$ 、LDH  $311\text{U}/\text{l}$ 、ALP  $916\text{U}/\text{l}$ 、 $\gamma\text{-GTP}$   $363\text{U}/\text{l}$ 、ChE  $96\text{U}/\text{l}$  と肝機能障害をみとめ、CRP  $7.17\text{mg}/\text{dl}$  と炎症反応が陽性であった。髄液検査：外観

は黄色、混濁。細胞数  $52/\text{mm}^3$  (好中球：リンパ球 = 55 : 98)、蛋白  $106\text{mg}/\text{dl}$ 、糖  $40\text{mg}/\text{dl}$  (血糖値  $132\text{mg}/\text{dl}$ )。結核菌検査：髄液、胃液、尿、便の塗抹、培養、PCR はすべて陰性。ツベルクリン反応  $10 \times 10\text{mm}$ 。血清 ADA  $63.7\text{IU}/\text{l}$ 、髄液 ADA  $12.8\text{IU}/\text{l}$ 、QuantiFERON ESAT-6  $4.38\text{IU}/\text{ml}$ 、CFP-10  $0.01\text{IU}/\text{ml}$ 。

画像：胸部 X 線検査および CT では、右胸水 (Fig. 1-C, D) をみとめた。頭部 CT では異常をみとめなかった。

経過：結核菌の PCR、塗抹検査および培養は陰性であったが、QuantiFERON が陽性であった。そのため、結核性髄膜炎として、前医から投与追加されていた抗菌薬を中止し、抗結核薬 (イソニアジド  $200\text{mg}/\text{日}$ 、ピラジナミド  $1.5\text{g}/\text{日}$ 、塩酸エタンブトール  $1,000\text{mg}/\text{日}$ 、リファンピシン  $450\text{mg}/\text{日}$ 、塩酸シプロフロキサシン  $60\text{mg}/\text{日}$ ) による治療を継続した。9月下旬 (培養 19 日目)、当院での QuantiFERON が陽性であった 5 日後に、前医の髄液結核菌培養が陽性と判明した。翌日、結核専門病院に転院した。

## 考 察

2 症例は、いずれも結核菌塗抹、PCR が陰性であったため、早期診断が困難であった。しかし、QuantiFERON が陽性を示したため、結核菌を証明するより早期に結核感染として対応することが可能であった。症例 1 では治療開始につながり、症例 2 では治療継続の根拠となった。最終的に、症例 1 では胃液から結核菌が証明され、症例 2 も髄液培養が陽性となり、神経結核症の確定診断がえられた。

神経結核症の早期診断に重要な髄液塗抹検査、髄液培養の感度は十分ではない。Traub ら<sup>3)</sup> の中枢神経結核 27 症例にお

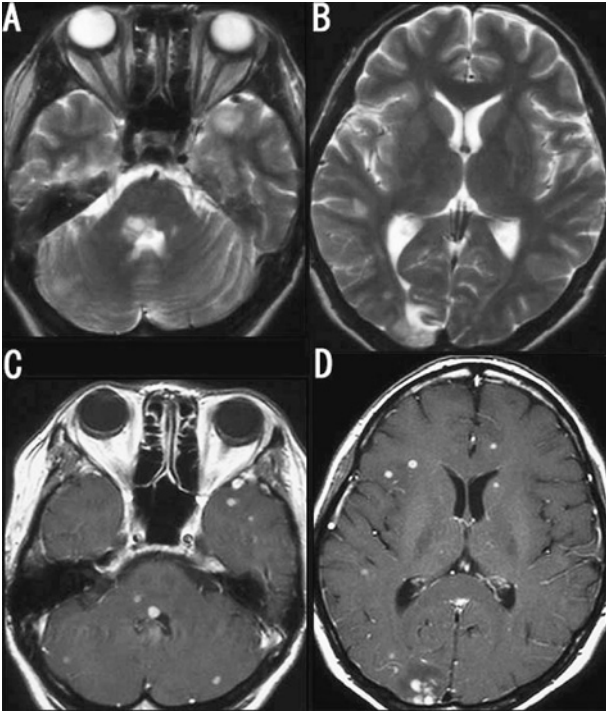


Fig. 2 Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in case 1 shows multiple high intensity areas on T2-weighted image (A, B), which are enhanced with Gadolinium on T1-weighted image (C, D). T1 weighted image: TR 621/TE12, T2 weighted image: TR 3029/TE 96.

いて、塗抹で抗酸菌が確認されたのは2例(7%)、培養されたのは4例(15%)であった。一方、Kentら<sup>4)</sup>の結核性髄膜炎58例において、塗抹で抗酸菌が確認されたのは26例(45%)、培養されたのは50例(86%)であり、初回の髄液塗抹検査で抗酸菌が確認されたのは13例(22%)に過ぎなかった。このように、早期に髄液塗抹検査で結核菌を証明できるのは一部であり、培養も時間を要するため、早期診断に不向きである。髄液PCRは、感度が100%であるとの報告がある<sup>5)</sup>一方で、48%にとどまるとする報告があり<sup>6)</sup>、陰性であっても神経結核は否定できない。今回の2症例のように、塗抹、PCRで陰性を示すため迅速診断が困難な症例に対して、QuantiFERONは、より感度の高い検査法として開発され、2006年1月から保険適用された。

QuantiFERONは、結核菌に特異的な蛋白(ESAT-6, CFP-10)を抗原とし、血液中のエフェクターTリンパ球を刺激して放出されるインターフェロン $\gamma$ をELISAで定量したものである。ESAT-6およびCFP-10は、Region of Difference 1 (RD-1)と呼ばれる遺伝子領域に存在し、すべての結核菌から分泌される特異抗原であるが、すべてのM. bovis BCG亜株や大部分の非結核性抗酸菌には存在しない<sup>7)</sup>。そのため、BCGの影響を受けにくいと考えられる<sup>8)</sup>。検体の採取は採血のみでよく、結果は約1日でえられる。結果の判定は、各々の抗原を刺激してえられたインターフェロン $\gamma$ から、陰性コントロールでのインターフェロン $\gamma$ を減算した値のうち、高い方をも

ちいる。0.35IU/ml以上を陽性、0.1IU/ml以下を陰性とする。陽性コントロールが0.5IU/ml未満の時は、細胞性免疫応答が脆弱化しているものとし、判定不可とする<sup>7)</sup>。カットオフ値を0.35ml/IUとしたばあい、QuantiFERONの感度は72~91%、特異度は98~99.8%であり<sup>9)</sup>、塗抹、培養にくらべると十分に感度は高い。

症例1ではCFP-10が4.30IU/ml、症例2ではESAT-6が4.38IU/mlと0.35IU/mlを上回り、QuantiFERONは陽性であった。とくに、症例2では、約1カ月間抗結核薬が投与されていたが、QuantiFERONは陽性を示したままであった。一方で、症例2のばあい、結核既感染であることが、QuantiFERONの検査結果に影響を与えた可能性がある。しかし、抗結核感染免疫は終生免疫でなく、結核菌が体内から駆逐されれば、抗結核感染免疫を担うメモリーT細胞やIFN- $\gamma$ を産生するエフェクターT細胞は徐々に消失すると考えられ、治療例ではその反応性は低下もしくは陰転化することが予想される<sup>10)</sup>。そのため、結核再燃によりQuantiFERONが陽性を呈した可能性が高いと判断した。

以上より、QuantiFERONは、塗抹、培養より感度が高く、培養より早期に結果がえられる利点がある。また、ツベルクリン反応とくらべ、ブースター効果がない、BCGの影響を受けにくい点ですぐれている<sup>8)</sup>。一方で、QuantiFERON陽性者の治療法もしくは予防法については、未だ十分に検討されていない。使用指針にも記されているとおり、あくまで補助診断として、利用されるべきものであり<sup>7)</sup>、最終的には塗抹、培養、PCRいずれかの方法で結核菌を証明する必要がある。しかし、QuantiFERONの利点を生かすことで、初期診断が困難な神経結核症に対し、迅速な対応を取ることが可能となると考え、報告した。

謝辞：QuantiFERONを測定いただいた結核予防会結核研究所の吉山崇先生、森享先生に深謝いたします。

本症例の要旨は第179回日本神経学会関東地方会(2006年11月、東京)において発表した。

文 献

- 1) Andersen P, Andersen AB, Sorensen AL, et al: Recall of long-lived immunity to Mycobacterium tuberculosis infection in mice. J Immunol 1995; 154: 3359-3372
- 2) Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, et al: A Mycobacterium tuberculosis operon encoding ESAT-6 and an novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). Microbiology 1998; 144: 3195-3203
- 3) Traub M, Colchester AC, Kingsley DP, et al: Tuberculosis of the central nervous system. Q J Med 1984; 53: 81-100
- 4) Kent SJ, Crowe SM, Yung A, et al: Tuberculous meningitis: A 30-year review. Clin Infect Dis 1993; 17: 987-994
- 5) Folgueira L, Delgado R, Palenque E, et al: Polymerase chain reaction for rapid diagnosis of tuberculous meningitis in AIDS patients. Neurology 1994; 44: 1336-1338
- 6) Kox LF, Kuijper S, Kolk AH: Early diagnosis of tubercu-

- lous meningitis by polymerase chain reaction. *Neurology* 1995; 45: 2228—2232
- 7) 日本結核病学会予防委員会：クオンティフェロンTB<sup>®</sup>-2Gの使用指針. *結核* 2006 ; 81 : 393—397
- 8) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al: Specific detection of tuberculosis infection: An interferon- $\gamma$ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59—64
- 9) 原田登之, 樋口一恵, 森 亨：インターフェロン $\gamma$ の未来 QuantiFERON TB 第二世代の基礎的特性. *結核* 2005 ; 80 : 774—777
- 10) 高嶋哲也：結核症の病態におけるインターフェロン $\gamma$ の意義. *結核* 2005 ; 80 : 780—783

### Abstract

#### QuantiFERON: An early diagnostic tool for cerebral tuberculosis.

Masahiro Iguchi, M.D., Kenji Maruyama, M.D., Yukiko Tsutsumi, M.D.,

Shinichiro Uchiyama, M.D. and Makoto Iwata, M.D.

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Two cases (a 33-year-old woman and a 34-year-old man) were diagnosed as having cerebral tuberculosis. Case 1 was tuberculoma with miliary tuberculosis complicating cranial nerve palsies, and case 2 was tuberculous meningitis. Early diagnosis was difficult, because smear and PCR were negative. Culture was finally positive after several weeks. QuantiFERON were positive prior to the culture results in both cases. This reaction suggested tuberculous infection. QuantiFERON is useful for diagnosing cerebral tuberculosis at an early stage.

(*Clin Neurol*, 48: 259—262, 2008)

**Key words:** quantiFERON, cerebral tuberculosis, tuberculoma, meningitis, miliary tuberculosis

---