

症例報告

硬膜脳生検で診断した抗酸菌性限局性髄膜炎の 1 例

坊野 恵子¹⁾ 仙石 鍊平^{1)3)*} 松野 博優¹⁾
 森田 昌代¹⁾ 松島 理士²⁾ 井口 保之¹⁾

要旨：症例は 76 歳女性である。約 2 ヶ月の経過で右下肢の筋力低下が進行し、けいれん発作を呈した。入院時の頭部 MRI で左頭頂部の髄膜に造影効果をもとめ、脳脊髄液検査は正常であった。入院後第 15 病日に硬膜脳生検を実施し、髄膜直下の脳組織に壊死をともなう炎症細胞浸潤と Ziehl-Neelsen 染色陽性の抗酸菌をみとめた。髄液、血液、硬膜いずれの培養も陰性であった。治療として抗結核薬、抗非結核性抗酸菌薬を選択し、副腎皮質ステロイドを併用した。抗酸菌感染症は起因菌の検出同定が困難な症例も多く、頭部 MRI で髄膜が造影される症例では、侵襲度を勘案しながら硬膜および髄膜直下の脳組織生検を考慮すべきである。

(臨床神経 2014;54:140-145)

Key words：抗酸菌，髄膜炎，チール-ネルゼン染色，肥厚性硬膜炎，結核

はじめに

抗酸菌性神経感染症の代表的な起因菌は結核菌であり、適切な治療が施されたとしても死亡率は高く予後が不良であることが知られている¹⁾。他の先進国と比較するとわが国は依然、結核の中蔓延国である¹⁾。一方で、近年、土壌、水中、塵埃などの自然界に広く分布している非結核性抗酸菌感染症は、罹患率が急速に上昇し結核に迫る勢いである²⁾。とくに本邦では、免疫不全のない中高年女性における肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が急増し注目されている²⁾。今回われわれは、亜急性に発症した起因菌不明の限局性髄膜炎に対して硬膜脳生検を実施し、抗酸菌感染症と診断した 76 歳女性例を経験したので報告する。

症 例

患者：76 歳，女性，右きき

主訴：右下肢筋力低下，けいれん発作

既往歴：68 歳 肺気腫，68 歳 十二指腸潰瘍。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012 年 6 月上旬から右下肢が重たくなった。同年 7 月，右下肢が動かしづらく，歩きにくくなった。その後，徐々に右下肢筋力低下が進行し，右下肢をひきずって歩くようになった。同年 7 月下旬，立位時に右足関節部のけいれんを自覚した。数十秒続いて自然に消失した。その後も約 1 週

間同様の数秒続くけいれんをくりかえした。某日，右足関節部のけいれんは 5 分ほど継続した。意識消失はなかった。その後再度，右下肢のけいれんが出現したため，当院へ救急搬送となった。

入院時現症：身長 153 cm，体重 52 kg，体温 37.0°C，血圧 114/58 mmHg，脈拍：70/分・整。リンパ節腫脹なし。その他一般身体所見に異常なし。神経学的には，意識清明，見当識は良好，脳神経では明らかな異常所見はなかった。右上下肢のけいれんと右下肢感覚鈍麻をみとめた。項部硬直はなく Kernig 徴候は陰性であった。

検査所見：血液検査では，血算正常，CRP 2.94 mg/dl と上昇をみとめた。赤沈は 67 mm/1 h，血清 adenosine deaminase (ADA) 28.7 IU/l と両検査とも上昇をみとめた。脳脊髄液検査は細胞数 0.3/μl，(単核球 0.3/μl)，蛋白 31 mg/dl，糖 61 mg/dl，髄液 ADA 1.8 IU/l であった。免疫学的検査では，抗核抗体，リウマチ因子，PR3-ANCA，MPO-ANCA とともに陰性であった。感染症関連検査では，梅毒 RPR 法，HIV 抗体いずれも陰性であった。Quanti FERON (QFT) は陰性であった。喀痰，胃液，尿，血液，髄液の細菌培養，真菌培養，抗酸菌培養，抗酸菌 PCR はいずれも陰性であった。

頭部画像検査：頭部 MRI 拡散強調像 (DWI) (Fig. 1A) において左頭頂部の脳溝に沿った信号上昇をみとめ，FLAIR，T₂WI (Fig. 1B, C) では隣接する皮質下白質の信号低下をともなっていた。造影後脂肪抑制併用 T₁WI (Fig. 1E, F) では髄膜の著明な造影効果をもとめ，くも膜下腔，軟膜が主体の髄膜造影効果である pia-subarachnoid space (PS) pattern³⁾を呈した。

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学神経内科 [〒 105-0003 東京都港区西新橋 3-25-8]

¹⁾ 東京慈恵会医科大学神経内科

²⁾ 東京慈恵会医科大学放射線科

³⁾ 現 東京都健康長寿医療センター神経内科

(受付日：2013 年 3 月 6 日)

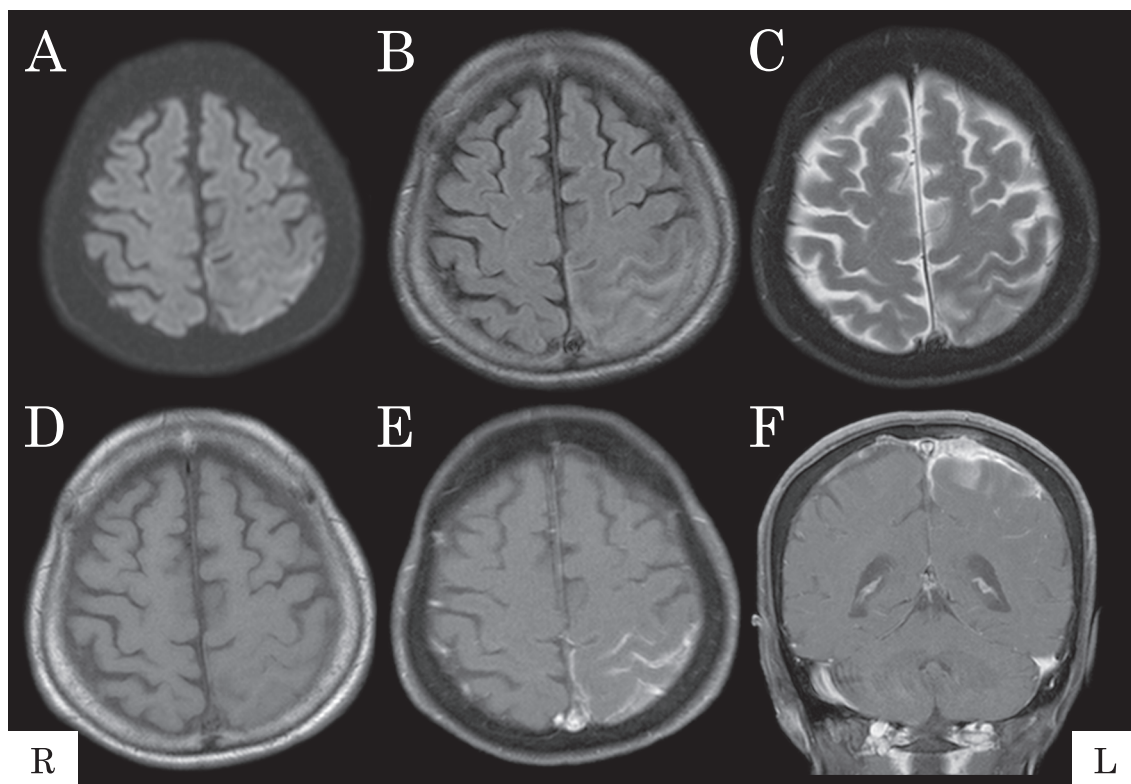


Fig. 1 Brain MRI on admission day.

(A) Axial diffusion weighted image (DWI), (B) axial fluid attenuation inversion recovery (FLAIR), (C) axial T₂ weighted image, (D) axial T₁ weighted image, (E) axial gadolinium enhanced T₁ weighted image, (F) coronal gadolinium enhanced T₁ weighted image. DWI showed hyperintensities of the left parietal lesion. T₂ weighted image and FLAIR showed low intensity of the subcortical white matter, and gadolinium enhanced T₁ weighted images showed enhancement in the same lesion, and thickening of the meninges with gadolinium enhancement in the left parietal lesion. (1.5 T; A: TR 2,600 ms, TE 84 ms, b value = 1,000 sec/mm², B: TR 8,000 ms, 111 ms, C: TR 3,100 ms, TE 97 ms, D: TR 531 ms, TE 7.82 ms, E: TR 929 ms, TE 7.82 ms, F: TR 1.040 ms, TE 7.82 ms).

隣接した骨髄にも造影効果をともっており、何らかの髄膜病変の存在が示唆された。

入院後経過：けいれんに対してカルバマゼピン（CBZ）、レベチラセタム（LEV）を投与し発作頻度は減少した。それにともない病歴上の経過に合致する軽度の右上下肢の筋力低下が明らかとなった。けいれん、右上下肢の筋力低下、右下肢の感覚鈍麻は、頭部MRIの異常陰影が原因であると判断した。くりかえし脳脊髄液検査を実施したが、細胞数、蛋白ともに上昇をみとめなかった。1ヵ月以上の亜急性の経過から、一般的な細菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎は否定的と考えた。MRIで髄膜に異常な造影効果を示す疾患の鑑別として、感染性髄膜炎（真菌、結核菌感染症）、ANCA関連血管炎、リウマチ、サルコイドーシスなどの各種膠原病、特発性肥厚性硬膜膜炎などをうたがったが、培養、血液検査、膠原病関連の各種マーカーはいずれも陰性であり、うたがいがたかった。腫瘍の検索では、胸部腹部CTでは他臓器に原発巣となる悪性腫瘍はみとめないものの、一方で頭蓋内原発の悪性リンパ腫および神経膠腫を否定はできず、診断に苦慮した。確定診断のために入院第15病日に開頭硬膜脳生検術を実施した。

術中および病理所見：左頭頂部を4 cm × 3 cmで切開し、骨片を取り出した。肉眼的に硬膜は肥厚し、これを切開し反転すると黄色に変性した脳表をみとめた。髄膜と脳実質は癒着し、硬膜は肥厚していた。骨片のぬぐい液を培養に、硬膜・脳表組織を病理および培養に提出した。HE標本では巨細胞を伴う肉芽組織を認めた（Fig. 2A）。硬膜組織は肥厚し、全域にわたりリンパ球および形質細胞主体の炎症細胞浸潤をみとめた。脳表組織標本ではZiehl-Neelsen染色陽性の抗酸性菌が検出された（Fig. 2B）。採取した硬膜組織の迅速nested PCR検査をおこなったが、陰性であった。

起因为菌が同定できなかったため、結核菌、非結核性抗酸菌の両者を考慮し、治療薬を選択した。英国の結核診療ガイドライン⁴⁾に準じて抗結核薬イソニアジド（INH）300 mg、リファブチン（RBT）300 mg、エタンブトール（EB）750 mg、ピラジナミド（PZA）1,000 mg、非結核性抗酸菌の中でも髄膜炎の起因为菌として比較的報告の多い*Mycobacterium abscessus*、*Mycobacterium fortuitum*を考慮し⁵⁾、ドキシサイクリン（DOXY）200 mg、イミペネム/シラスタチン（IPM/CS）500 mg、アミカシン（AMK）600 mg、計7剤の投与を開始し、また、結

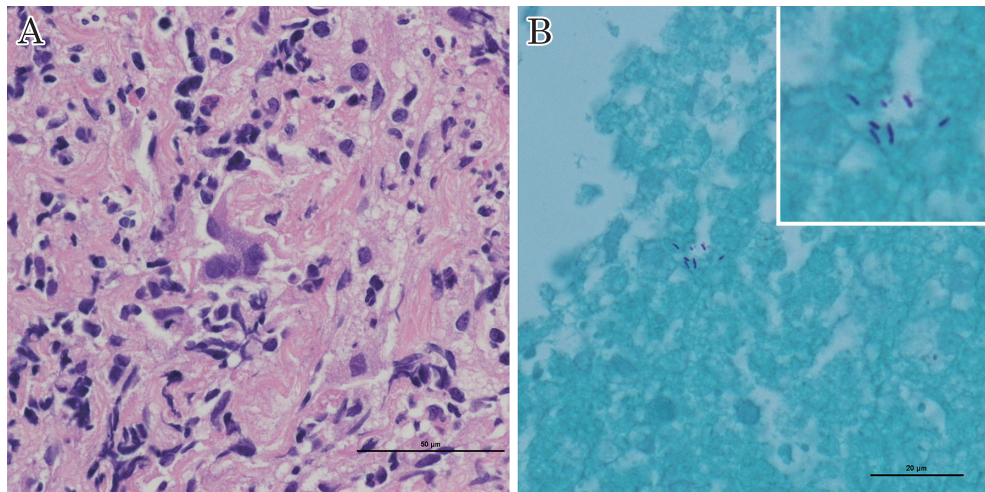


Fig. 2 Pathological findings of the leptomeningeal and the brain tissue from the patient.

(A) Hematoxylin and eosin stained section of biopsy tissue from the patient showing granulomatous inflammation with a giant cell. Bar = 50 μ m. (B) Ziehl-Neelsen stained section of biopsy tissue from the patient showing acid fast bacilli. Bar = 20 μ m.

核性髄膜炎に準じてデキサメタゾン 12 mg の投与を併用した。治療開始後に右上下肢の筋力低下は徐々に改善し、治療開始 2 ヶ月後の頭部 MRI で病巣は著明に縮小した。リハビリテーションを継続し 3 ヶ月後には歩行可能となり、その後自宅退院した。脳表ぬぐい液および硬膜生検組織の最終培養結果は 16SrRNA 遺伝子 PCR 法陰性、培養 (2% 小川培地および mycobacteria growth indicator tube; MGIT 法) も陰性であった。

考 察

本症例は、約 1 ヶ月の亜急性の経過で右片麻痺が徐々に進行し、その背景には左頭頂部に限局する抗酸菌性髄膜炎が存在していたと考えられた。造影頭部 MRI で脳溝に沿った PS pattern を呈する造影効果をもとめ、脳溝、軟膜、くも膜下腔が病変の主であると判断した。髄膜が造影される疾患として感染、非感染性炎症、腫瘍などが挙げられる。本症例は硬膜側に比し軟膜側で強い造影効果をもとめたことから、髄膜炎の画像所見と合致し、感染症の関与がうたがわれた³⁾⁶⁾⁷⁾。確定診断をえるために実施した開頭硬膜脳生検では、Ziehl-Neelsen 染色陽性の抗酸菌を髄膜直下脳組織から検出し、抗酸菌性髄膜炎の診断にいたった。しかし各種培養検査はすべて陰性で、起因菌の同定にまではいたらなかった。

本症例は、血液検査や画像検査、培養検査では診断にいたらず、硬膜脳生検により抗酸菌性髄膜炎との確定診断をえた。同様に生検で抗酸菌性髄膜炎の診断にいたった症例は、結核症例で報告が散見される。Thurtell らは亜急性に右片麻痺をみとめた 24 歳の女性例を報告している⁸⁾。髄液所見は正常、頭部 MRI で髄膜に造影効果を、さらに硬膜脳生検では Ziehl-Neelsen 染色陽性抗酸菌をみとめ、生検組織結核 PCR は陽

性で、培養開始後 28 日目に結核菌を同定しえたと報告している。Thurtell らの症例と本症例との相違点は、本症例は生検組織の培養検査でも最終的な起因菌を同定できず、また Ziehl-Neelsen 染色は髄膜直下脳組織生検でのみ陽性で硬膜組織の Ziehl-Neelsen 染色は陰性であった 2 点である。本症例はより感染巣が脳表に限局している病態であったために上記結果を呈したのではないかと考えた。過去に、髄膜生検で結核菌を同定せず、病理所見を参考に抗結核薬を投与し治療が奏効した症例が散見され、Thurtell の報告と合わせて Table 1 にまとめた^{8)~11)}。日常診療において、結核性髄膜炎は結核菌の検査に時間を要し、結核菌が同定されないことも多く、髄液検査および PCR 検査をくりかえし実施することではじめて陽性と判明することもある¹⁾。本症例は ADA 高値、頭部 MRI 画像が髄膜炎を示唆することから抗酸菌性感染症が鑑別に残った。本症例をふくめ、生検によりはじめて結核菌を同定しえる症例が存在することから、結核の既往歴や家族歴、ツベルクリン反応強陽性、QFT 陽性、ADA 高値、抗酸菌陽性などから結核菌感染をうたがう所見があるばあいには、生検を検討し、また結核性髄膜炎に準じ治療を開始することが望ましいと考える。

本症例の臨床経過中、髄膜刺激症状、発熱、頭痛などの髄膜炎を示唆する所見は一切みとめなかった。一方で、MRI ではくも膜下腔および軟膜に沿った造影効果をもとめ、さらに病理学的には壊死組織は硬膜側よりむしろ軟膜脳表側にめだっていたこと、また、Ziehl-Neelsen 染色陽性の抗酸菌は硬膜からは同定されず、髄膜直下脳組織のみより同定されたことから、病変の首座は軟膜下にあり、感染性髄膜炎を呈していると判断した。本症例の臨床像は次のように予想する。まず、髄液検査が正常であったことから炎症は脳表全体に波及しておらず、病変部位周囲に限局していた。また、病理組織

Table 1 Summary of cases with isolated mycobacterial meningitis.

Case	Author	Age/Sex	CSF finding	Biopsy lesion	Pathological findings	CSF culture/PCR for <i>M. tuberculosis</i> DNA	PCR for <i>M. tuberculosis</i> DNA on biopsy tissue	Treatment
1	Bauer J. et al. ⁹⁾ (1996)	34/M	9 white blood cells/mm ³ , protein 41 mg/dl	right parietal craniotomy	• somewhat thickened and vascular dura • necrotizing and nonnecrotizing granulomas with Langhans giant cells involving dura and subjacent brain cortex • no acid fast organism	negative/N/A	N/A	Antituberculous therapy
2	Tseng SH, et al. ¹¹⁾ (1997)	41/F	normal CSF findings	right parietal area	• a yellowish, firm, coarse granular-surfaced, plaque like lesion was found on the inner surface of the dura • granulomatous inflammation with Langhans giant cells within the dura	negative/N/A	N/A	Antituberculous therapy
3	Parney IF, et al. ¹⁰⁾ (1997)	55/F	114 white blood cells/mm ³ , protein 81 mg/dl	right suboccipital craniotomy	• densely collagenized laminated fibrous tissue that histiocytes were grouped into aggregates in some foci • no formation of granulomas nor lymphocytic inflammatory cell infiltration • no acid fast organism	negative/N/A	N/A	Antituberculous therapy
4	Thurtell MJ, et al. ⁸⁾ (2007)	46/M	no white cells, protein 57 mg/dl	falcine	• diffusely thickened and bosselated dura • fibrohistiocytic proliferation • necrotizing granulomatous inflammation with Langhans giant cell	negative/negative	positive	Antituberculous therapy
5	Thurtell MJ, et al. ⁸⁾ (2007)	24/F	no white cells, protein 54 mg/dl	falcine	• necrotizing granulomatous inflammation with Langhans giant cell • acid fast bacilli	negative/negative	positive	Antituberculous therapy with steroid
6	This case	76/F	0.3 white blood cells/mm ³ , protein 31 mg/dl	left parietal area	• thickened and yellowish dura • necrotizing granulomatous inflammation with Langhans giant cell • Ziehl-Neelsen stain positive bacilli	negative/negative	negative	Combination of antituberculous and antinontuberculous mycobacteriosis therapy with steroid

N/A: not available

では壊死組織はみとめるものの、検出された抗酸菌量はわずかで、このことはごく微量の抗酸菌による慢性感染・炎症が持続していたことを示唆している。このような限局性髄膜炎を呈する中枢感染症は、抗酸菌のほかにも真菌感染症¹²⁾、梅毒、弱毒性細菌など慢性に経過する髄膜炎が鑑別に挙がり、確定診断に難渋することもあり、本症例のように、髄液所見が正常であり髄膜刺激徴候もきたさない、髄膜炎としては非典型的な臨床経過を呈する症例でも、MRI で脳溝に沿った造影効果のみとめればあは、硬膜のみならず髄膜直下の脳組織生検による病理学的検索および Ziehl-Neelsen 染色が重要であると考えた。

本症例は、培養・PCR 検査で最終的な起因菌が同定できなかった点が問題となった。過去の報告を検索したが、頭部 MRI 画像で髄膜や硬膜に造影効果を示す非結核性抗酸菌感染症例の報告は検索しえた範囲ではみつからなかった。しかし、本症例が肺気腫を合併する高齢女性である点からも、非結核性抗酸菌由来の髄膜炎である可能性の否定はできなかった。

過去の原因不明の肥厚性硬膜炎や、起因菌が同定できない髄膜炎の中には、本症例と同様に診断が困難な抗酸菌感染症がふくまれている可能性がある。抗酸菌性髄膜炎は一般血液、髄液、画像検査からは診断にいたらないことも多い。確定診断のためには、臨床経過の確認、頭部 MRI 所見の詳細な評価、硬膜・髄膜直下の脳組織生検による検索が重要と考え報告した。

本症例は、第 203 回日本神経学会関東甲信越地方会 (2012 年 12 月 1 日、東京) において発表した。

謝辞：抗酸菌感染症培養につき御高診いただいた公益財団法人結核予防会結核研究所 御手洗聡先生に深謝致します。また、適切な御助言をいただいた東京慈恵会医科大学病理学講座神経病理 福田隆浩先生、藤ヶ崎純子先生に深謝いたします。

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

文 献

- 1) 荒木邦彦, 福武敏夫. 結核性髄膜炎. Clin Neurosci 2010;28: 300-302.
- 2) 鈴木克洋. 非結核性抗酸菌症診療の最前線. 日内会誌 2011; 100:1058-1066.
- 3) Meltzer CC, Fukui MB, Kanal E, et al. MR imaging of the meninges. Part 1. Normal anatomic features and nonneoplastic diseases. Radiology 1996;201:297-308.
- 4) 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.
- 5) Talati N, Roupheal N, Kuppalli K, et al. Spectrum of CNS disease caused by rapidly growing mycobacteria. Lancet Infect Dis 2008;8:390-398.
- 6) Kioumehri F, Dadsetan MR, Feldman N, et al. Postcontrast MRI of cranial meninges: leptomeningitis versus pachymeningitis. J Comput Assist Tomogr 1995;19:713-720.
- 7) 高橋昭喜. 脳 MRI 1. 正常解剖. 第 2 版. 東京: 秀潤社: 2005. p. 95-96.
- 8) Thurtell MJ, Keed AB, Yan M, et al. Tuberculous cranial pachymeningitis. Neurology 2007;68:298-300.
- 9) Bauer J, Johnson RF, Levy JM, et al. Tuberculoma presenting as an en plaque meningioma. Case report. J Neurosurg 1996;85: 685-688.
- 10) Parney IF, Johnson ES, Allen PB. "Idiopathic" cranial hypertrophic pachymeningitis responsive to antituberculous therapy: Case report. Neurosurgery 1997;41:965-971.
- 11) Tseng SH, Chen Y, Shun CT. Isolated dural tuberculoma. Acta Neurochir (Wien) 1997;139:263-264.
- 12) 亀井 聡. 亜急性髄膜炎における最近の動向. 臨床神経 2012;52:885-888.

Abstract

A case of isolated mycobacterial focal meningitis diagnosed on brain and meningeal biopsy

Keiko Bono, M.D.¹⁾, Renpei Sengoku, M.D.^{1,3)}, Hiromasa Matsuno, M.D.¹⁾,
Masayo Morita, M.D.¹⁾, Satoshi Matsushima, M.D.²⁾ and Yasuyuki Iguchi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine

²⁾Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine

³⁾Present Address: Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

A 76-year-old woman was admitted to our hospital because of convulsions that developed after a 1-month history of progressive right-leg palsy. MRI showed thickening of the meninges with gadolinium enhancement in the left parietal lobe and it revealed pia-subarachnoid space pattern. A lumbar puncture was performed, and cerebrospinal fluid analysis revealed no abnormality. Her serum adenosine deaminase level was elevated (28.7 IU/l). The results of serum cultures were normal. To differentially diagnose collagen disease, infection, malignancy, and inflammation of uncommon causes, we conducted brain and meningeal biopsies on the 15th hospital day. Histopathological examination of the brain tissue showed mainly necrosis and inflammation. There was severe pachymeningeal thickening without necrosis. Although it was difficult to reach a definitive diagnosis, a tissue sample taken from under the leptomeninges tested positive for mycobacterium on Ziehl-Neelsen staining. The results of polymerase chain reaction for mycobacterium were negative in the meningeal tissue. The patient received anti-tuberculous drugs, anti-nontuberculous mycobacteriosis drugs, and corticosteroids to treat *Mycobacterium tuberculosis* and *nontuberculous mycobacterium*. After starting treatment, the findings on magnetic resonance imaging improved dramatically, and no convulsions occurred during hospitalization. She was discharged on the 153rd hospital day without any neurological deficit. Because previous studies have reported that isolated mycobacterium meningitis is a diagnostically challenging condition, brain and meningeal biopsies should be considered in patients with gadolinium enhancement in the meninges.

(Clin Neurol 2014;54:140-145)

Key words: tuberculosis, atypical mycobacteria, Ziehl-Neelsen stain, meningitis, pachymeningitis
