日本神経治療学会

標準的神経治療：結核性髄膜炎

編集：日本神経治療学会治療指針作成委員会

日本神経治療学会
治療指針作成委員会

緒　言

結核性髄膜炎は，初期治療が患者の転帰に大きく影響するため，緊急対応を要する疾患（Neurological emergency）として位置づけられている．新たな抗結核薬や検査方法の進歩した現在でも，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，未だ満足すべき成績ではない．転帰不良要因として，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，医師による診断・治療の遅れも転帰不良要因として報告されている．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，前医の抗菌薬使用により細菌性髄膜炎の髄液所見が変化したものと担当医が考えたことが挙げられている．一方，治療開始が24時間遅れると有意に転帰不良になることが知られており，我々に許されている時間は少ない．従って早期診断が重要であり，また本症を疑った場合は確定診断を待たずに直ちに治療開始することが必要である．第一線の一般医が本症を早期に疑うことの重要性を理解することについての周知の必要性と，本症の初期診断の難しさに対する一定の基準作成および不適切な治療に対する改善の必要性の理解が重要であると考え，今回，日本神経治療学会による標準的神経治療の項目として本症について企画・立案・作成を行った．この作成に際しては，以下に示す手順および基準を基に執筆していただいた．なお，この標準的神経治療は現時点の日本における結核性髄膜炎の診断と治療水準の向上を目的に作成しており，臨床現場において刻々と変わる個々の患者の病態に合わせた臨床家の治療についての裁量権や今後の疫学的変化に対応した治療について規定するものではないことを，ここにお断りしておく．

本症の標準的神経治療作成の資金源および利益相反（conflict of interest：COI）について

この標準的神経治療は日本神経治療学会の経費により，日本神経治療学会のCOI運用規程に基づき，作成された．この標準的神経治療作成に携わる執筆者は日本神経治療学会治療指針作成委員会および理事会の承認を得ている．また，当該疾患に関与する企業との間の経済的関係につき，以下の基準で，各委員から過去1年間の利益相反状況の申告を得た．

役員報酬など（100万円以上），株式など（100万円以上もしくは全株式の5%以上保有），特許権使用料（100万円以上），講演料など（50万円以上），原稿料など（50万円以上），研究費・助成金など（200万円以上），旅費・贈答品など（5万円以上），奨学（奨励）寄付金など（200万円以上），寄付講座への所属．

本症の標準的神経治療作成に際し，COIで申告された企業はなかった．

エビデンスレベルおよび推奨度について

結核性髄膜炎は早期に適切な治療が行われないと，極めて予後が悪い疾患であり，その医療水準の向上のためには，初期対応の改善が不可欠である．専門医以外の一般の実地臨床家にとって，分かりやすく実用的な標準的神経治療とするために，以下の点に配慮してエビデンスレベルの分類と推奨度を行った．

エビデンスレベルの分類は，エビデンスの科学的妥当性の指標となるものであり，わが国では，日本医療機能評価機構の運営するMindsによってまとめられた「Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007（以下，Minds 2007と略記）」が，現時点で最も標準的と考えられ，本標準的神経治療ではMinds 2007で示されているエビデンスレベルを採用した．http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/glgl/glgl.pdf

エビデンス・レベルの分類

I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）

IVb	分析疫学的研究（症例対照研究，横断研究）
V	記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
VI	患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

推奨度の分類に関しては，結核性髄膜炎の臨床的特殊性を考慮に入れ，また一般医家にとっての分かりやすさにも配慮して，最近公表された細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014[1]に準拠して作成した．

推奨度の分類

A	行うよう強く勧められる（少なくともレベルII以上のエビデンスがある）
B	行うよう強く勧められる（少なくともレベルIV以上のエビデンスがある）
C	行うよう勧められる（レベルIV以上のエビデンスがないが，一定の医学的根拠がある）
D	科学的根拠がないので勧められない
E	行わないように勧められる

推奨度の決定に当たっては，エビデンスレベルの高さを重視しつつも，現状での少ないエビデンス（Best Available Evidence）を最大限に生かし，臨床的有効性の大きさや適用性などを含めて総合的に判断することで，迅速な意思決定と対応が要求される第一線の診療現場での実用性に配慮した．

いうまでもなく，ランダム化比較試験（RCT）は，医療行為の科学的妥当性を検証するための理想的な方法論の1つであるが，本症では，発症数が極めて少ないこと，地域や時代により対象集団の背景が異なるなどの理由により，その研究結果を十分に考慮する必要がある．さらに，感染症においてはRCTを実施しにくい事情もあり，エビデンスレベルの高い研究は実際のところ極めて限られているというのが実情である．つまり，現時点でエビデンスレベルが十分でない治療法でも，臨床の現場では必要なものが多いというのも事実である．特に初期治療の現場では，変化する薬剤耐性菌の種類や頻度も考慮に入れた迅速な対応が要求される．このような意味において「科学的根拠」については，そのニュアンスの違いを強調する意味で，推奨度分類では「医学的根拠」という表現を用いている．疾患の特殊性と臨床現場の実情をふまえた推奨度分類であり，エビデンスに基づきながらも，その不足を補い的確な臨床的判断を行いやすいよう，専門家のノウハウ（Clinical Expertise）を加味して，各推奨度は設定されている．一線の臨床医へのわかりやすく実用的な診療指針（拘束ではなく支援）を提供することを強く意識し，かつ感染症分野で標準的なエビデンスが少ない実情を考慮して，A，B，C，D，Eの5段階とした．当然のことであるが，実地臨床では，患者の背景など様々な要素を踏まえた総合的な治療の意思決定がなされることが期待される．以上の点についてご理解を賜われれば幸甚である．

なお，この標準的神経治療に記載したエビデンスレベルと推奨度は引用論文に対する評価ではなく，当該の記載文に対する評価である．

文　　献

1）細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014作成委員会（作成委員会委員長　亀井　聡，他）．細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014．南江堂，東京，2014，pp.1–123.

2015年5月

日本大学医学部内科学系神経内科学分野
亀井　　聡

執筆担当者一覧

緒言　亀井　聡（日本大学医学部内科学系神経内科学分野）

I　疫学
三木　健司（川口市立医療センター神経内科）
荒木　俊彦（同　上）

II　症状と症候
高橋　育子（北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野）
佐々木秀直（同　上）

III　診断と鑑別診断（病原体の遺伝子診断を除く）
中嶋　秀人（大阪医科大学第一内科（神経内科））
松木　充（近畿大学医学部放射線診断学）

IV　結核菌の遺伝子診断
高橋　輝行（長岡西病院神経内科）
田村　正人（同　上）

V　治療
石川　晴美（日本大学医学部内科学系神経内科学分野，
国立病院機構埼玉病院神経内科）

標準的神経治療：結核性髄膜炎

目　次

I　疫学
1. 発症数と発症リスク
2. 予後

II　症状と症候
はじめに
1. 急性期における主な症状
2. 結核性髄膜炎の古典的症状・症候
3. 予後予測と症状・症候
4. 他疾患合併例での結核性髄膜炎における症状・症候

III　診断と鑑別疾患（病原体の遺伝子診断を除く）
はじめに
1. 確定診断，診断基準
2. 髄液検査
3. 画像検査
4. 脳以外の結核菌感染病巣の検索
5. 鑑別疾患

IV　結核菌の遺伝子診断
はじめに
1. 商業ベースで展開されている核酸増幅法
　1）DNAを増幅する手法
　（A）PCR法を用いた検査法
　（B）発展的な核酸増幅法を用いた検査法
　2）RNAを増幅する手法
　（C）Transcription Mediated Amplification（TMA） 法を用いた検査法
　（D）Transcription-Reverse Transcription Concerted reaction（TRC）法を用いた検査法
　3）結核性髄膜炎の診断における各検査法の評価
2. 各施設で実施されている核酸増幅法
　1）PCR法による結核性髄膜炎の診断の実際
　2）結核性髄膜炎の診断へのNested PCR法の導入
　3）PCR法を応用した結核性髄膜炎の迅速・高感度

V　治療
はじめに
1. 標準治療
2. 薬剤耐性時の治療
3. HIV感染合併時の治療
4. 副腎皮質ステロイド薬の併用
5. 治療上の注意点
6. 結核腫
7. 水頭症

I 疫学

1. 発症数と発症リスク

WHOのGlobal Tuberculosis Report 2014によれば，2013年に全世界で900万人が結核に罹患し，その約半分が東南アジアおよび西太平洋地域で発生している．900万人のうち110万人（13%）はHIV罹患者であった．

結核性髄膜炎（tuberculous meningitis：TBM）は先進国では比較的まれな疾患であり，米国では年間100～150例で，細菌性髄膜炎の約3%である[1,2]．2009年における本邦の結核性髄膜炎新規登録患者数は171人で，肺外結核の3.5%を占めている．2008年の米国での結核性髄膜炎は肺外結核の6.3%であり，本邦の報告数が実際の発症数より少ない可能性がある．亀井らが行った本邦の中枢神経感染症全国調査では結核性髄膜炎発症者数は年間264±120例であり，その15%は小児例であると報告している[3]．結核性髄膜炎の発症年齢は160例の解析で，発症年齢14～78歳で平均年齢32.18±13.62歳との報告がある[4]．結核性髄膜炎発症の独立危険因子は，小児の初発感染，加齢や栄養失調に伴う免疫不全，もしくはHIVや悪性腫瘍に伴う免疫不全である[5,6]．HIV感染症が広がる以前は，結核性髄膜炎の最大の発症リスクは年齢であった．以前は0～4歳に発症ピークが認められ，成人の結核性髄膜炎発症危険因子はアルコール依存症，糖尿病，悪性腫瘍，および最近のコルチコステロイド使用であった．

HIV感染合併結核では結核性髄膜炎を中心とした肺外結核の頻度は高く，先に挙げた危険因子より遙かに高いリスクである．CD4数の減少に比例して結核性髄膜炎発症のリスクは増加する[7]．また，抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor：TNF）α薬の使用も結核性髄膜炎を含めた肺外結核の危険因子である[8]．

また近年，結核の罹患リスクに人種間の違いがあると言われている．自然抵抗関連マクロファージ蛋白1（natural-resistance macrophage protein 1：*Nramp1*）遺伝子は西アフリカでの肺結核罹患リスクを増多させる可能性があると言われているが，この遺伝子変異が結核性髄膜炎罹患リスクに与える影響ついては不明である[9]．

2. 予後

結核性髄膜炎は高い確率で後遺症を残すことが多く，速やかな治療開始が行われなかった場合には死亡率も高い．予後は治療開始時の神経所見，治療開始までの期間に比例する[10～14]．

本症はたとえ医療資源の整っている国であっても，致死率は14～28%，後遺症率も20～30%と未だ予後不良の疾患である．発展途上国での死亡率は65%[14～16]，後遺症率50%[14]と更に高い値を示す．

転帰影響要因としては，免疫不全，水頭症，治療開始時の重症度，痙攣，意識障害などが知られている．最近，医師による診断・治療の遅れが不良要因として報告されている．105成人例のretrospective解析では50例（47.6%）が医師の判断の誤りで治療開始が遅れていた．34例（32.4%）が急性の臨床経過を取っており，76例（72.4%）が前医より抗菌薬治療を受けていた．急性発症の臨床経過と，前医の抗菌薬の使用は治療開始遅延に寄与する重要な因子であったと報告されている[17]．

結核性髄膜炎の予後に関するシステマティックレビューとしては小児例の解析が報告されている．結核性髄膜炎として治療を受けた1,636例の小児で，死亡率は19.3%（95% CI 14.0-26.1），生存例で後遺症を残したのは53.9%（95% CI 42.6-64.9），後遺症を残さずに治癒したのは36.7%（27.9-46.4）であった．

結核性髄膜炎の657例中307例（47%）が進行期に診断され，早期診断群に比較して予後不良であった．診断根拠となった症状は順に，髄液細胞数増多（99.9%，95% CI 68.5-100），髄液単核球増多（97.9%，51.9-100），発熱（89.8%，79.8-95.2），水頭症（86.1%，68.6-94.6）であった．抗酸染色による陽性率は8.9%（95% CI 5.0-15.4），髄液培養による陽性率は35.1%（16.8-59.2）であった[18]．

以上のように，結核性髄膜炎の発生率と予後には未だ改善すべき課題が多いと言える．

本論文はCOI報告書の提出があり，開示すべき項目はありません．

文　献

1）Vinnard C, Winston CA, Wileyto EP et al : Isoniazid-resistant tuberculous meningitis, United States, 1993-2005. Emerg Infect Dis 17 : 539-542, 2011
2）Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE et al : Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med 364 : 2016-2025, 2011
3）Kamei S : Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infection disease in Japanese inpatients. Intern Med 39 : 894-900, 2000
4）Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G : Tuberculous meningitis in adults : a review of 160 cases. The Sci World J 2012 doi : 10.1100/2012/169028
5）Berenguer J, Moreno S, Laguna F et al : Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 326 : 668-672, 1992
6）Farer LS, Lowell AM, Meador MP : Extrapulmonary tuberculosis in the United States. Am J Epidemiol 109 : 205-217, 1979
7）De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM et al : Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. JAMA 268 : 1581-1587, 1992
8）Keane J, Gershon S, Wise RP et al : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α-neutralizing agent. N Engl J Med 345 : 1098-1104, 2001
9）Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH et al : Tuberculous meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68 : 289-299, 2000
10）Girgis NI, Sultan Y, Farid Z et al : Tuberculous meningitis, Abbassia Fever Hospital—U.S. Naval Medical Research Unit No. 3-Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. Am J Trop Med Hyg 58 : 28-34, 1998
11）Rock RB, Hu S, Gekker G et al : Mycobacterium tuberculosis induced cytokine and chemokine expression by human microglia and astrocytes : effects of dexamethasone. J Inf Dis 192 : 2054-2058, 2005
12）Verdon R, Chevret S, Laissy JP et al : Tuberculous meningitis in adults : review of 48 cases. Clin Infect Dis 22 : 982-988, 1996
13）Kent SJ, Crowe SM, Yung A et al : Tuberculous meningitis : a 30-year review. Clin Infect Dis 17 : 987-994, 1993
14）Bidstrup C, Andersen PH, Skinhøj P et al : Tuberculous men-

ingitis in a country with a low incidence of tuberculosis : still a serious disease and a diagnostic challenge : Scan J Infect Dis 34 : 811–814, 2002
15）Verdon R, Chevret S, Laissy JP et al : Tuberculous meningitis in adults : review of 48 cases. Clin Inf Dis 22 : 982–988, 1996
16）Kent SJ, Crowe SM, Yung A et al : Tuberculous meningitis : a 30–year review. Clin Inf Dis 17 : 987–994, 1993
17）Sheu JJ, Yuan RY, Yang CC : Predictors for outcome and treatment delay in patients with tuberculous meningitis. Am J Med Sci 338 : 134–139, 2009
18）Chiang SS, Khan FA, Milstein MB et al : Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis : a systematic review and meta–analysis. Lancet Infect Dis 14 : 947–957, 2014

II　症状と症候

はじめに

結核性髄膜炎の診断において最初に必要なことは，まずそれを疑うことであり，疑わなければ診断プロセスの開始，ひいては治療の開始が遅延する．現代の日本においては結核感染症の頻度そのものが，国民病と呼ばれていた過去と比べ稀になっており，初診時に医療者，患者ともにこの感染症に意識が向くことは少なくなった．小児，成人の双方における結核性髄膜炎はそれぞれの初期の症状の特異性が低く，一見すると発熱や倦怠感などのみを認め，髄膜炎としての徴候を十分呈さずに内科的疾患を疑われる場合や，髄膜炎を疑い腰椎穿刺で細胞数の増多を証明できても，日常診療で多数を占めてしまう無菌性髄膜炎等の比較的良性の経過をとる髄膜炎との間に症候及び一般髄液所見において大きな違いが認められないことも多い．また，無菌性に見える髄膜炎に対する検査のうち，病初期の結核菌の培養はその結果判定において時間を要し，かつ偽陰性の可能性が否定できない．またPolymerase Chain Reaction（PCR）法についても検出感度が不十分で診断に至らないケースもある．高い検出感度を持つNested PCR法は保険収載されていないこともあり，多忙な二次，三次救急を受け持つ基幹病院において，ルーティンに行う体制が未だ不十分な状況にある．そういった事情から，初療時に本症を十分に疑われず検索も不十分なために本症の診断が遅れ，結果的に予後に大きな影響を及ぼすケースは少なくないと推定される．本稿では結核性髄膜炎の診断に至るためのその最初の契機となる症状及び症候，またそれらと予後との関連，及び他疾患合併例（主に，近年増加しつつあるHIV感染合併例）における症候について述べる．

1.　急性期における主な症状

発症の超急性期において，通常の無菌性髄膜炎と結核性髄膜炎との違いを指摘するならば，それは結核性髄膜炎の経過が比較的緩徐に始まることと，その年齢に関わらず，初期には項部硬直をはじめとした髄膜刺激徴候を欠落する頻度が高い点が挙げられる[1]．そのため初期の結核性髄膜炎の診断に関しては，むしろ古典的な髄膜炎の徴候以外の症状を読み取る必要がある．結核性髄膜炎は文献的には2～4歳に最多である．（日本においてはBCGワクチンの影響か欧米よりも少ないとする報告もある）が，この年齢においては体重増加の鈍化，微熱，無気力などの症状を呈することが多い[2]．更に乳幼児ではほとんどの初期症状はそれに先行する呼吸器感染症，つまり初感染巣である肺結核症に由来するものが主体となる[3]．一方それより年齢の高い小児と成人では，食欲不振や不安感が頭痛や嘔吐に先行する．これらの症状は，一般に広く見られる流行性感冒においても良く認められ，結核性髄膜炎とそれらの鑑別点はその期間が長く持続することであるが，同じ医師が何度か注意深く診察しなければ認識しにくい．以上のような極めて初期の症状が経過した後に，後述する古典的な結核性髄膜炎の症状，症候が認められる．過去の文献における報告でよく記述されるのもこの部分であり，それらを確認できれば診断はより容易となるものの，患者にとっては初期治療開始の遅れという大きな代償を求められる結果となる．

2.　結核性髄膜炎の古典的症状・症候

成人及び小児の古典的な結核性髄膜炎の症状として代表的なものは，報告により頻度の差はあるものの頭痛（50～80％），発熱

（60～95%），嘔吐（30～60%），光過敏（5～10%）であり，また臨床症候としては項部硬直（20～80%），意識不鮮明（10～30%），昏睡（30～60%），脳神経障害（30～50%，外転神経，動眼神経，顔面神経に多い），片麻痺（10～20%），対麻痺（5～10%），痙攣（小児50%，成人5%）といった髄膜炎として典型的なものに加え，人格の変化，盗汗などが挙げられてきた[1, 4～7]．これらの中で特に，他の感染性髄膜炎に比べて，多く認められる特徴的な症状は脳神経障害である．25歳以上の成人で認められる割合が多く，最も頻度が高いのは外転神経単独の麻痺であり，次いで外転神経麻痺と視神経，動眼神経，顔面神経のいずれかを同時に障害される例が多い．舌咽神経，迷走神経，副神経，舌下神経を障害される例は比較的少ない[8]．

無菌性及び細菌性髄膜炎と結核性髄膜炎を，問診および症状，症候の所見から鑑別することに関しては過去に複数の報告がある．小児においては，6日間を超える症状の持続，視神経萎縮，不随意運動，神経局在徴候，15未満のGlasgow Coma Scale（GCS）について有意差を認めている．成人では5日間を超える症状の持続，15未満のGCS，神経局在徴候に加え，36歳未満であること，地方在住であることが報告されている[9～12]．

3. 予後予測と症状・症候

症候をもとにした大まかな病期分類としては，1948年以来長年にわたり多くの論文がBritish Medical Research Council（BMRC）Stage Criteriaを採用している（**Table 1**）[13]．このstage criteriaと予後とは関係があることが複数報告されているが，臨床の側面から見ればより早期かつ鋭敏にその予後を知る必要がある．初療時の症状および症候から見て，四肢の麻痺が存在することが強く予後と関連しているとの指摘もある[14]．また，臨床重症度評価スケールであるAcute Physiology and Chronic Health Evaluation（APACHE）II，および意識障害の評価スケールであるGCSは，BMRC Stage Criteriaよりも明瞭に予後を予測できると報告されている[15]．脳神経症状を有する群は，四肢の麻痺と感覚障害や頭蓋内圧亢進を伴いやすく，死亡を含め臨床的予後が悪いとの報告もされている[8]．また，水頭症は結核性髄膜炎においては特に合併しやすく，かつその後の治療を困難にするものであるが，水頭症と関連のある症状・症候についてもいくつか報告がある．一般に病期が進行する程，また身体活動（例えば患者の機能評価スケールであるModified Barthel Indexなど）が低下する程，水頭症の発症リスクは上がり，罹患後2ヵ月を超える経過，複視，痙攣，視力障害，眼底の乳頭浮腫，脳神経障害，片麻痺，肺結核症合併の病歴などが水頭症の出現と強く関連することが報告されている[16]．結核性髄膜炎の後遺障害の中で，その後の日常生活に大きな障害となるのが視力障害であるが，これに関しては発症後6ヵ月での所見として乳頭浮腫，視力障害，脳神経障害，BMRC Staging CriteriaにおいてIIないしIIIであることがその後の予後不良因子になるとされている[17]．

4. 他疾患合併例での結核性髄膜炎における症状・症候

現在増加しつつあるHIV感染合併結核症については，非合併例とは異なる症候および経過をたどることが以前より指摘されている．結核性髄膜炎においても同じことが言え，報告によって割合は大きく異なるものの，HIV感染合併例では結核症への接触歴および結核感染の既往歴が多いこと，ツベルクリン反応陰性例が多いこと，子供で体重がより少ないこと，髄膜刺激徴候を伴う割合がより少ない一方で意識変容を伴う症例を多く認めること，リンパ節腫脹や肝脾腫を合併しやすいことなどが知られている[18, 19]．しかし，条件が細分化されることもあり十分な患者数での検討は行われていない．

また，現在では，自己免疫異常を伴う疾患に対する免疫抑制薬や，悪性腫瘍に対する化学療法によって免疫抑制状態にある患者が増加している．このような患者に対して結核性髄膜炎の合併はたびたび報告されるものの，通常の結核性髄膜炎との症状・症候に関する差についての報告はない．また，多くの先進国で急激な高齢化を迎えている現在，結核症の中で高齢者の占める割合は増加している．結核性髄膜炎に関する，若年成人群と高齢者群の間での経過，症状および症候に関する検討も今後必要と考える．

Table 1 British Medical Research Council Stage Criteria

病期	臨床所見
Stage I （Early）	非特異的な症候のみで，明らかな神経学的所見のないもの
Stage II （Medium）	わずかな意識の変容及び局所の神経症状のみを呈するもの
Stage III（Advanced）	四肢の麻痺や痙攣，重篤な意識障害を伴うもの

本論文はCOI報告書の提出があり，開示すべき項目はありません．

文　献

1）Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J : Tuberculous meningitis : more questions, still too few answers. Lancet Neurol 12 : 999–1010, 2013
2）池田，杉森：最近の小児結核性髄膜炎．結核 67 : 607–612, 1992
3）van Well GT, Paes BF, Terwee CB et al : Twenty years of pediatric tuberculous meningitis : a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. Pediatrics 123 : e1–8, 2009
4）Farinha NJ, Razali KA, Holzel H et al : Tuberculosis of the central nervous system in children : a 20–year survey. J Infect 41 : 61–68, 2000
5）Davis LE, Rastogi KR, Lambert LC et al : Tuberculous meningitis in the southwest United States: a community–based study. Neurology 43 : 1775–1778, 1993
6）Curless RG, Mitchell CD : Central nervous system tuberculosis in children. Pediatr Neurol 7 : 270–274, 1991
7）Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G : Tuberculous meningitis in adults : A review of 160 cases. Scientific World J 2012 : 169028, 2012
8）Sharma P, Garg RK, Verma R et al : Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involbement in patients with tuberculous meningitis : A retrospective evaluation. Eur J Intern Med 22 : 289–295, 2011
9）Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K et al : Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. Lancet 360 : 1287–1292, 2002
10）Vibha D, Bhatia R, Prasad K et al : Validation of diagnostic al-

gorithm to differentiate between tuberculous meningitis and acute bacterial meningitis. Clin Neurol Neurosurg 114 : 639–644, 2012
11）Cohen DB, Zijlstra EE, Mukaka M et al : Diagnosis of cryptococcal and tuberculous meningitis in a resource-limited African setting. Trop Med Int Health 15 : 910–917, 2010
12）Patel VB, Singh R, Connolly C et al : Comparison of a clinical prediction rule and a LAM antigen-detection assay for the rapid diagnosis of TBM in a high HIV prevalence setting. PLoS One 5 : e15664, 2010
13）Streptomycin in tuberculous trials committee, Medical Research council : Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet 17 : 582–596, 1948
14）Misra UK, Kalita J, Roy AK et al : Role of clinical, radiological, and neurophysiological changes in predicting the outcome of tuberculous meningitis : a multivariable analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68 : 300–303, 2000
15）Chou CH, Lin GM, Ku CH et al : Comparison of the APACHEII, GCS and MRC scores in predicting outcomes in patients with tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 14 : 86–92, 2010
16）Raut T, Garg RK, Jain A et al : Hydrocephalus in tuberculous meningitis : Incidence, its predictive factors and impact on the prognosis. J Infect 66 : 330–337, 2013
17）Sinha MK, Garg RK, Anuradha HK et al : Vision impairment in tuberculous meningitis : Predictors and prognosis. J Neurol Sci 290 : 27–32, 2010
18）Vinnard C, Macgregor RR : Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals. Curr HIV/AIDS Rep 6 : 139–145, 2009
19）Marais S, Pepper DJ, Marais BJ et al : HIV-associated tuberculous meningitis-diagnostic and therapeutic challenges. Tuberculosis（Edinb）90 : 367–374, 2010

III　診断と鑑別疾患（病原体の遺伝子診断を除く）

はじめに

結核性髄膜炎は亜急性に進展するため，頭痛が次第に増強し，脳神経麻痺や痙攣，意識障害などを呈し，病状が進行して診断に至ることが少なくない．初期では発熱，食欲不振など非特異的症状が多く，また，急性経過を示す症例もあるため早期診断が容易ではない．そのため結核性髄膜炎の診療においては，本疾患を念頭において積極的な検査を行い早期診断に努めることが重要である[1]．

検査所見として，髄液所見は細菌性髄膜炎に類似しているが，髄液細胞は単核球優位，あるいは混合型の細胞増加が多い．髄液アデノシンデアミナーゼ（adenosine deaminase：ADA）上昇は補助診断になるが，他の疾患でも上昇することがあり注意を要する．髄液から*Mycobacterium tuberculosis*が検出されれば診断確定になるが，塗抹で確認されることは少なく，培養検査も時間がかかるため，polymerase chain reaction（PCR）をあわせて行う．結核感染症に対する検査としてインターフェロン-γ遊離試験（Interferon Gamma Rekase Assay：IGRA）がある．現在IGRAには2種あり，一つは血液中のインターフェロン-γ総量を測定するクォンティフェロンTB検査，もう一つはインターフェロン-γ産生細胞の個数を測定するT-spot®・TB（T-SPOT）である．クォンティフェロンTBゴールド検査（QuantiFERON®-TB2Gold test：QFT）が広く用いられてきたが，本症では，髄液検体を用いることが可能なT-SPOTが使用されている．なお，IGRAは結核感染の既往でも陽性になるため，結核性髄膜炎の確定診断にはPCRや培養による同定が必要である．

結核性髄膜炎では抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：SIADH）による低ナトリウム血症の合併が多く，脳底部の炎症が強いため脳神経麻痺が出現しやすく，水頭症や脳底部の血管炎による脳梗塞を伴うこともあり，これらの所見は結核性髄膜炎の診断に際し参考となる．また，肺結核や粟粒結核などの胸部異常陰影の確認，頭部CTとMRIによる結核腫の検索，喀痰や胃液を用いたPCRも参考となる．

1.　確定診断，診断基準

結核性髄膜炎の診断確定は脳内の結核菌感染を証明することである．すなわち，① 髄液の塗抹での抗酸菌陽性，② 髄液の培養での結核菌同定，③ 髄液のPCRによる結核菌遺伝子の検出であり，以上3項目のうち1項目以上を満たすことで診断が確定する．塗抹と培養は診断信頼性の高い手段であるが，感度は塗抹で10～37%，培養では43～52%と低く[2~4]，培養結果の判明には4～8週間を要する．これらの検出率を上げるためには，できるだけ多量の髄液（6 m*l*以上）を用いることが推奨される[5]．また，検査を繰り返し行うことで陽性率は上昇し，計4回の腰椎検査により塗抹・培養とも陽性率は80%台まで向上する[4]．PCRは迅速性に優れ，最近はnested PCRにより感度75～100%，特異度89～100%と有用性が向上している[6]．PCRは迅速性に優れるが，薬剤感受性検査のためには培養検査も必要であり，結核性髄膜炎の診断においては塗抹，培養，PCRの3つすべてを行うことが重要である．

結核性髄膜炎の診断基準としてMaraisらが“Consensus tuberculous meningitis diagnosis”とまとめて報告している[7]（**Table 1**）．診断確定definiteは塗抹，培養，またはPCRによる結核菌の同定で

Table 1　結核性髄膜炎の診断基準

臨床症状	
	（下記の1つ以上） 頭痛，易刺激性，嘔吐，発熱，項部硬直，痙攣，局所神経症状，意識障害，嗜眠
結核性髄膜炎の臨床的分類	
definite	（AまたはBを満たす） A）臨床症状に加えて下記の検査項目のうち1項目以上認める． ① 髄液の塗抹での抗酸菌陽性 ② 髄液の培養での結核菌同定 ③ 髄液のPCRによる結核菌遺伝子の検出 B）臨床症状と髄膜炎を示唆する髄液所見または肉眼所見（剖検）があり，組織学的に病変部位に抗酸菌を認める．
probable	• 臨床症状に加えて，診断スコアが10点以上（脳画像所見が得られていない場合），または12点以上（脳画像所見が得られている場合）ある． • ただし，少なくとも2点以上の髄液所見または画像所見の診断スコアが必要．
possible	• 臨床症状に加えて，診断スコアが6～9点（脳画像所見が得られていない場合），または6～11点（脳画像所見が得られている場合）あり，さらに他疾患が除外されている． • ただし，髄液検査または画像検査を施行してpossibleかどうか判定する．

（Marais S et al : Lancet Infect 10 : 803–812, 2010 より引用）

あり，definiteでない場合は，髄液検査，もしくは画像検査を施行した上で，結核性髄膜炎診断スコア（**Table 2**）を用いてポイントを計算してprobableかpossibleに該当するか判定する．脳画像所見が得られている場合は，合計ポイント12点以上でprobable，6～11点でpossibleとし，脳画像所見が得られていない場合は，10点以上でprobable，6～9点でpossibleとする．

2.　髄液検査

髄液検査は結核性髄膜炎の診断，他疾患との鑑別のために重要である．結核性髄膜炎の髄液所見の特徴として，外観透明，単核球優位の細胞数増多（10 ～ 1,000/mm^3），蛋白上昇（50 ～ 300mg/d*l*），髄液糖/血糖比0.5未満があげられる．しかし，初回の髄液検査では多形核球優位を示すものが28％あり[2]，さらに，HIV感染者など免疫抑制状態では上記特徴を示さないことも多く注意を要する[8,9]．

結核性髄膜炎では髄液ADAが高値を示し，その診断に一定の有用性があるとされる[10,11]．具体的には，ADA 9U/*l*以上で結核性髄膜炎の疑いがあり，15U/*l*以上で強く示唆されるが[12]，特異度は高いといえず，細菌性髄膜炎，脳悪性リンパ腫，マラリア，サイトメガロウイルス感染症，クリプトコッカス髄膜炎などでも高値を示すことがあり注意が必要である[5]．かつて髄液クロール低下が結核性髄膜炎の特徴とされたが（正常値：120 ～ 130mEq，血中より15～20mEq/*l*高値），蛋白が増加するとクロールが低下するため，特異的なものではなく検査の意義はない．

QFTは結核菌の特異蛋白や抗原に対して特異的に産生されるインターフェロンγを検出する方法で，結核感染症に対する検査として広く用いられるようになった．しかし，QFTは結核感染の既往でも陽性になるため，若年者の結核既往の確認や肺結核の併発のない結核性髄膜炎症例の補助診断に限られる．また，髄液のリンパ球は髄液採取後まもなく死活するため，髄液を用いてQFTを行うことはできない[13]．近年，QFTと同様に結核菌の特異蛋白に対してインターフェロンγを産生するリンパ球を検出する方法としてenzyme-linked immunosorbent spot（ELISPOT）法であるT-SPOTも利用されるようになった．このT-SPOTは髄液を用いることが可能であり，結核性髄膜炎の診断での有用性が期待されるが，成人例での検討では特異度は89％であったが，感度は59％と低く，髄液のT-SPOT単独では結核性髄膜炎の診断に十分ではない[14]．

3.　画像検査

結核性髄膜炎の脳CT・MRI所見の特徴として，水頭症，脳底部髄膜の造影剤増強効果，脳梗塞，結核腫，単純CTでの脳底部脳槽部の高吸収域があり，重症例ではこれらの所見が認められる頻度が増加する[15～18]（**Fig. 1**）．水頭症，脳底部髄膜の造影剤増強効果はCTでも良好に確認でき，小児において水頭症は80％，脳底部髄膜の造影剤増強効果は75％に認められるが，成人ではそれぞれ45％，8～34％に低下し，高齢者ではさらに減少する[5]．MRIはCTに比べ，髄膜の増強効果，血管炎による脳梗塞，結核腫の描出に優れ，特に脳幹部病変の確認に有用である．結核腫は病初期では20％程度認められ，抗結核薬治療中には70％以上に上昇するが，ほとんどが無症候性である[18]．これらの画像所見は結核性髄膜炎に特異的ではなく，同様の画像所見はクリプトコッカス髄膜炎，サイトメガロウイルス脳炎，脳トキソプラズマ，サルコイドーシス，悪性腫瘍の髄膜転移，脳悪性リンパ腫などでも認めることがある[19]．

4.　脳以外の結核菌感染病巣の検索

結核性髄膜炎患者の約半数に活動性，または陳旧性の肺結核病変が認められ，患者の10％に粟粒結核が認められたとも報告されており[8,15]，胸部X線やCTは補助診断のための検査として有用である．また，結核性髄膜炎では肺結核以外にも腸結核など腹部病変やリンパ節結核などを伴うこともあり，これら肺以外の結核病変はHIV感染者で増加する．従って，CTやMRI，超音波による全身検索は結核性髄膜炎の診断の手がかりをもたらすこともあり積極的に施行すべきである[7]．

また，髄液以外からの結核菌検出も補助的診断として有用であり，

Table 2　結核性髄膜炎診断スコア

	診断スコア
臨床症状の基準	合計の上限6点
• 症状が5日間以上持続	4
• 次の症状が1つ以上ある	2
• 体重減少（小児なら体重増加に乏しい）	
• 寝汗	
• 2週間以上持続する咳嗽	
• 1年以内の肺結核患者との接触（10歳未満患者のみ）	2
• 局所神経障害（脳神経障害以外）	1
• 脳神経障害	1
• 意識障害	1
脳脊髄液の基準	合計の上限4点
• 外観透明	1
• 細胞数10 ～ 500/mm^3	1
• 単核球優位（50％以上）	1
• 蛋白l00mg/d*l* 以上	1
• 髄液糖/血糖比0.5未満	1
脳画像所見の基準	合計の上限6点
• 水頭症	1
• 脳底部髄膜の造影剤増強効果	2
• 結核腫	2
• 脳梗塞	1
• 単純CTでの脳底部脳槽部の高吸収域	2
脳以外の結核所見の存在	合計の上限4点
• 胸部画像所見：肺結核2点/粟粒結核4点	2/4
• CTまたはMRIまたは超音波による他組織の結核性病変	2
• 他組織からの抗酸菌染色または培養での結核菌同定（喀痰，胃液，リンパ節，尿，血液培養など）	4
• 他組織からの髄液のPCRによる結核菌遺伝子の検出	4
除外疾患	
• 細菌性髄膜炎，クリプトコッカス髄膜炎，梅毒性髄膜炎，ウイルス性髄膜脳炎，脳マラリア，寄生虫または好酸球性髄膜炎，脳トキソプラズマ，脳膿瘍，悪性腫瘍（悪性リンパ腫など）	

（Marais S et al : Lancet Infect 10 : 803–812, 2010より引用）

喀痰や吸引採取した胃液を用いて塗抹，培養，PCRを試みることが重要である．その他の検体として，リンパ節，尿，腹水，血液，骨髄なども対象となりうるが，血液培養で陽性結果が得られるのは非常に稀である[7]．

5.　鑑別疾患

年齢や宿主の免疫状態を踏まえて，微生物学的検査（塗抹，培養，PCR），血清学的検査，組織学的検査により鑑別診断を行う．鑑別疾患として細菌性髄膜炎，クリプトコッカス髄膜炎，梅毒性髄膜炎，ウイルス性髄膜脳炎，脳マラリア，寄生虫または好酸球性髄膜炎，脳トキソプラズマ，脳膿瘍，悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍があげられる．具体的には，細菌性髄膜炎との鑑別では髄液のグラム染色と培養を行い，クリプトコッカス髄膜炎の鑑別には墨汁染色，クリプトコッカス抗原を検査する．ウイルス性髄膜脳炎との鑑別には髄液PCR，抗体，培養を行い，梅毒性髄膜炎では血清および髄液の梅毒血清反応を調べる．脳トキソプラズマでは血清キソプラズマ抗体および生検による組織学的検査，脳膿瘍と悪性腫瘍では組織学的検査が必要となる．

本論文はCOI報告書の提出があり，開示すべき項目はありません．

文　　献

1）Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J : Tuberculous meningitis : more questions, still too few answers. Lancet Neurol 12 : 999–1010, 2013
2）Verdon R, Chevret S, Laissy JP et al : Tuberculous meningitis in adults : review of 48 cases. Clin Infect Dis 22 : 982–988, 1996
3）Thwaites G, Chau TT, Mai NT et al : Tuberculous meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68 : 289–299, 2000
4）Kennedy DH, Fallon RJ : Tuberculous meningitis. JAMA 241 : 264–268, 1979
5）Thwaites G, Fisher M, Hemingway C et al ; British Infection Society : British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect 59 : 167–187, 2009
6）Takahashi T, Tamura M, Takasu T : The PCR-Based Diagno-

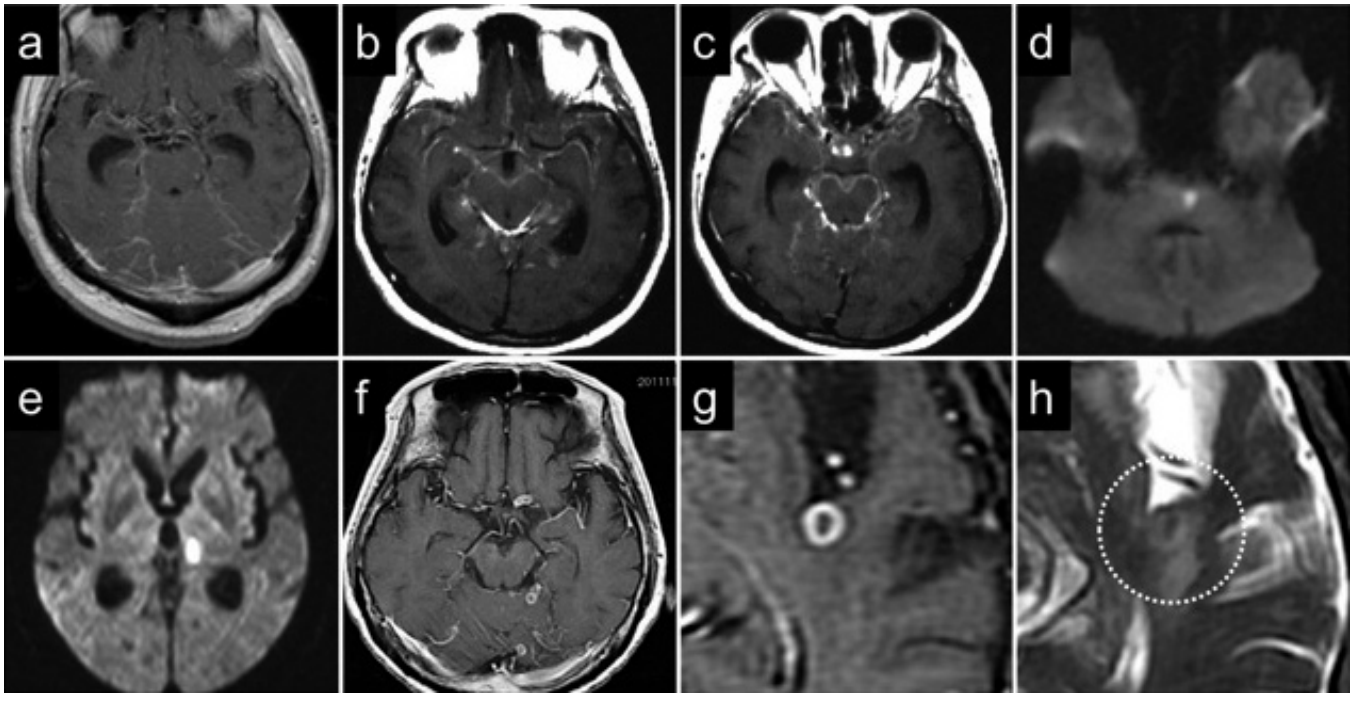

Fig. 1　結核性髄膜炎の画像所見
a：水頭症（ガドリニウム造影）．b，c：脳底部髄膜の増強効果（ガドリニウム造影）．d，e：併発した脳梗塞（拡散強調画像）．f～h：結核腫（f，g：ガドリニウム造影，h：T2強調画像）

sis of Central Nervous System Tuberculosis : Up to Date. Tuberc Res Treat 2012 : 831292, 2012
7）Marais S, Thwaites G, Schoeman JF et al : Tuberculous meningitis : a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect 10 : 803–812, 2010
8）Thwaites GE, Tran TH : Tuberculous meningitis : many questions, too few answers. Lancet Neurol 4 : 160–170, 2005
9）Torok ME, Chau TT, Mai PP et al : Clinical and microbiological features of HIV–associated tuberculous meningitis in Vietnamese adults. PLoS One 3 : e1772, 2008
10）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 14 : 1382–1387, 2010
11）Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI et al : Adenosine deaminase and tuberculous meningitis — a systematic review with meta–analysis. Scand J Infect Dis 42 : 198–207, 2010
12）Choi SH, Kim YS, Bae IG et al : The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. Clin Neurol Neurosurg 104 : 10–15, 2002
13）Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT et al : The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses. J Immunol 175 : 579–590, 2005
14）Kim SH, Cho OH, Park SJ et al : Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell–based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. Clin Infect Dis 50 : 1349–1358, 2010
15）Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F et al : CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. Acta Radiol 41 : 13–17, 2000
16）Abdelmalek R, Kanoun F, Kilani B et al : Tuberculous meningitis in adults: MRI contribution to the diagnosis in 29 patients. Int J Infect Dis 10 : 372–377, 2006
17）Oztoprak I, Gumus C, Oztoprak B et al : Contrast medium–enhanced MRI findings and changes over time in stage I tuberculous meningitis. Clin Radiol 62 : 1206–1215, 2007
18）Thwaites GE, Macmullen–Price J, Tran TH et al : Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis : an observational study. Lancet Neurol 6 : 230–236, 2007
19）Foerster BR, Thurnher MM, Malani PN et al : Intracranial infections : clinical and imaging characteristics. Acta Radiol 48 : 875–893, 2007

IV　結核菌の遺伝子診断

はじめに

中枢神経系結核，即ち結核性髄膜炎は，結核の最も重篤な病態の一つとされ，確定診断には，髄液からの結核菌群の分離同定が必須とされている[1,2]．しかしながら，従来の“Gold standard”である塗抹・培養による結核菌の検出は20～30％程度と低く，加えて培養には4～8週と時間を要することから，実地臨床の場では，従来の細菌学的手法に代わる迅速かつ確実な新しい診断法が求められている[1～9]．近年，核酸増幅法を応用した結核菌群の遺伝子検査が，簡便で迅速な結核性髄膜炎の診断法として用いられている[1～9]．結核菌の核酸増幅法とは，喀痰や髄液等の臨床検体から結核菌群のDNAあるいはRNAを抽出・増幅し，結核菌の存在を証明する検査法である[2～9]．DNAの増幅法の代表が Polymerase Chain Reaction（PCR）法であり，核酸増幅法の中心的な手法として，結核菌の遺伝子診断において極めて重要な位置を占めている[2～9]．現時点で，これらの遺伝子検査は，上記の臨床上の要求を満たすほぼ唯一の検査法である[8]．従って，従来の“Gold standard”である細菌学的手法に加えて，結核菌の遺伝子検査を可能な限り併用することが強く推奨される[1～9] I-A．ただし，自施設で検査が行えない場合には，結果が得られるまでに時間がかかり，病初期の治療方針に寄与できない可能性もある点に留意すべきである．

1.　商業ベースで展開されている核酸増幅法

現在，結核菌群に対する核酸増幅法の一部はキット化され，商業的展開により急速に普及している[4～19]（**Table 1**）．

1）DNAを増幅する手法

（A）PCR法を用いた検査法

① Cobas Amplicor® Mycobacterium Tuberculosis Test（Cobas Amplicor® MTB）[4～7,10,11]

本検査法は，専用のキットで検体からDNAを抽出し，それを鋳型に結核菌 DNAの 16S rRNAのコード領域の配列に特異的なプライマーを用いて，PCR法により標的配列を増幅する．増幅された標的配列は，特異的なオリゴ DNAプローブで検出される．

② Cobas® TaqMan® MTB[4～7,12]

本検査法は，上述の Cobas Amplicor® MTBキットの後継品である．前者と同様に結核菌 DNAの 16S rRNAのコード領域を標的とし，その一部をReal-time（TaqMan®）PCRにより増幅する．増幅された標的配列は，特異的なTaqMan®プローブでリアルタイムに測定・検出される．

上記の2法は何れも製造元が Roche Diagnostics社（スイス）であり，現在，最も普及している結核菌群の核酸増幅法である[4～12]．加えて，全自動化測定装置も製造されている．

③ GENECUBE®MTB[8,13]

本検査法は，専用のキットで検体からDNAを抽出し，それを鋳型に結核菌DNAのDna-J遺伝子領域の配列に特異的なプライマーを用いて，PCR法により標的配列を増幅する．増幅された標的配列は，特異的な 蛍光標識プローブ（＝Q-Probe）を用いた融解曲線解析により検出される．製造元は東洋紡（日本）であり，全自動化測定装置も製造されている．

④ Xpert® MTB/PIF[8,9,14,15]

GeneXpert®は全自動化されたマルチプラットフォームデバイスであり，各種の病原菌の検出カートリッジの一つに本検査法がある．

製造元は Cepheid社（USA）である．本カートリッジを用い，溶解・均質化・殺菌処理した検体から，迅速に（約2時間で）結核菌群の遺伝子とリファンピシン（rifampicin：RFP）耐性遺伝子（*RNA polymerase submit β*：*rpoB*）の変異を Real-time PCRにより増

Table 1　髄液を用いた結核性髄膜炎の診断における各検査法の評価

遺伝子検査	手法	対象	標的配列	エビデンスレベル	保険適用	定量性	感 度（％）	特異度（％）	引用文献
商業ベースの核酸増幅法				I-C			56	98	4，5
Cobas Amplicor® MTB	Single PCR法	Tb-DNA	16S rRNA	I-C	○	−	17.5～60	100	4～7，10～12
Cobas® TaqMan® MTB	Real-time PCR法	Tb-DNA	16S rRNA	I-C	○	○			
GENECUBE®MTB	Single PCR法	Tb-DNA	Dna-J	V-C	○	−	不明	不明	13
Xpert® MTB/PIF	Real-time PCR法	Tb-DNA	rpoB他	V-C	−	○	27～86	99～100	9，14，15
TB-LAMP	LAMP法	Tb-DNA	gyrB IS6110	V-C	○	−	88.23	80	9，16
Gen-Probe® MTD	TMA法	Tb-RNA	16S rRNA	I-C	○	−	38～83	99～100	4，5，17，18
TRCRapid M.TB	TRC法	Tb-RNA	16S rRNA	V-C	○	−	不明	不明	19
各施設で実施されている核酸増幅法									
Single PCR法		Tb-DNA	IS6110	IVb-B	−	−	70～98	66～100	2，4～7，20～30
			MPT64	IVb-B	−	−	53～90	83～100	4～7，20～22
Nested PCR法		Tb-DNA	MPT64	IVb-B	−	−	90～100	100	2～7，26～28
WR-QNRT-PCR法		Tb-DNA	MPT64	V-C	−	◎	96.3	100	29，30

○：認められる場合を示す，◎：特に顕著に認められる場合を示す．Tb：tuberculosis

幅し，Molecular Beaconで検出する．

（B）発展的な核酸増幅法を用いた検査法

⑤ Loopamp®結核菌群検出キット（TB-LAMP）[8,9,16]

栄研化学（日本）独自の遺伝子増幅技術であるLoop-mediated isothermal amplifycation（LAMP）法を用いた，結核菌群検出キットである．LAMP法は，標的遺伝子の6つの領域に対して4種類のループプライマーを設定し，鎖置換反応を利用して一定温度下（60～65℃）で増幅から検出までの工程を1ステップで行うのを特徴とする．本検査キットでは，結核菌 DNAのgyr-B及びIS6110遺伝子領域の配列に特異的なループプライマーを用いる．増幅速度が速く，特異性も高いので，反応の副産物であるピロリン酸マグネシウムの濁度検出，または蛍光目視により検出・判定を行うことが可能である．

2）RNAを増幅する手法

（C）Transcription Mediated Amplification（TMA）法を用いた検査法

⑥ Gen-Probe® Mycobacterium Tuberculosis Direct Test（Gen-Probe® MTD）[4～7,17,18]

本検査法は，結核菌群の16S rRNAを標的とした単一温度転写増幅法と液相ハイブリダイゼーション法による検出系を組み合わせた手法であり，製造元はGen-Probe社（USA）である．単一温度転写増幅法とは，43℃の一定温度下で逆転写酵素とRNAポリメラーゼが協奏的に作用し，逆転写反応と転写反応のサイクルが形成され，指数関数的に標的 RNAを転写増幅する手法である．増幅した16S rRNAを特異的なオリゴプローブでハイブリダイズし，検出する．

（D）Transcription-Reverse Transcription Concerted reaction（TRC）法を用いた検査法

⑦ TRCRapid M.TB[8,19]

本検査法は，結核菌群の16S rRNAを標的とした転写-逆転写協奏反応法（TRC法）と蛍光プローブ（INAFプローブ）による検出系を組み合わせた手法であり，製造元は東ソー（日本）である．TRC法もTMA法と同様に一定温度下で逆転写酵素とRNAポリメラーゼを用いたRNA増幅法である．

3）結核性髄膜炎の診断における各検査法の評価

結核性髄膜炎の診断における各検査法の評価をTable 1にまとめる．① Cobas Amplicor® MTB，② Cobas® TaqMan® MTB，⑥ Gen-Probe® MTDの3法は，米国食品医薬品局（FDA）の認可を受けている[4～7]．また，結核菌群の遺伝子とRFP耐性遺伝子の変異を同時に検出し得る手法として，④ Xpert® MTB/PIFが世界保健機関（WHO）の推薦を2011年より受けている[8,9,14,15] V-C．さらに，近年，本邦で開発された⑤LAMP法が迅速で簡便な新しい核酸増幅法として注目されている[8,9,16]．同法は一定温度下での反応系なので複雑な装置を必要とせず，比較的安価であるため，一般医科レベルや発展途上国の医療現場でも使用可能な点が高く評価されている[8,9,16] V-C．これらの手法は，何れも原則として「喀痰」を対象とする検査法として認可を受けており[4～19]，本邦でも喀痰を対象としてのみ保険適用を受けている．そして，抗酸菌塗抹陽性の喀痰に対しては95％以上の感度で結核菌遺伝子を検出するが，塗抹陰性の喀痰に対しては60～90％の感度と報告されている[4～19]．一方，肺外結核，特に髄液からの結核菌遺伝子の検出成績は何れの検査法でも不良であった（17.5～88％）[4～19]．近年のメタ解析では，結核性髄膜炎の診断において，商業ベースの核酸増幅法は，感度56％，特異度98％であり，特に感度の点で結核性髄膜炎の診断を確定するには不十分と評価されている[4,5] I-C．このような成績不振の最大の理由は，商業ベースの核酸増幅法における結核菌DNAの抽出キットが，何れも結核菌が比較的多量に含まれる喀痰からの抽出を主たる目的としており，髄液からの少量の結核菌 DNAの抽出に適合していないためと推測されている[4～7]．一方，LAMP法のような新しい核酸増幅法は，結核性髄膜炎の診断に用いられた機会が未だ少なく，今後のさらなる研究の蓄積が必要と見なされている[8,9,16]．

2. 各施設で実施されている核酸増幅法

1）PCR法による結核性髄膜炎の診断の実際

上述の商業ベースの検査法の範囲を超えて，これまで多数の施設において，結核菌の核酸増幅法を用いた結核性髄膜炎の診断が試みられてきた．そこで中心的に用いられたのがPCR法である[2～9]．PCR法を用いた結核性髄膜炎の診断で最も問題となるのは，その検出感度と特異度である．そして，両者を同時に向上させるためには，① 検体である髄液からの結核菌 DNAの抽出・精製と，② それを特異的且つ効率的に増幅可能なプライマーの設定が最重要の課題となる[2～9]．

① 髄液検体からの結核菌DNAの抽出・精製

従来の細菌学的手法による結核菌の検出と結核性髄膜炎の診断を困難にしている最大の理由は，髄液中に含まれる結核菌量が極めて少ない点にある[2～9]．従って，髄液中の少量の結核菌体から如何に効率的にDNAを抽出し回収するかが，PCR法による検出の決め手となる．過去の研究報告から，第一段階で proteinase Kと界面活性剤として sodium dodecyl sulfate（SDS）とを含む細胞溶解液で髄液を処理した後，第二段階でフェノール/クロロフォルム法でDNAを抽出し，エタノール沈殿で精製する手法が良好な成績を挙げている[2,6,7,20～22] IVb-B．加えて，エタノール沈殿時に核酸共沈剤を添加することで，さらなる回収率の向上を図ることが可能である[6,7] IVb-B．しかし，上記のような従来型の抽出・精製法は，手間と時間が掛かりすぎるとの批判がある．そこで，既に汎用されている市販のDNA抽出キットを用いた報告もあるが，それらは，髄液中の少量の結核菌DNAの抽出・精製には向いておらず，その成績は従来法に比べて不良であった[5～8,23,29,30] IVb-E．

② 特異的で効率的なプライマーの設定

現在，結核菌DNAに特異的な塩基配列として，IS6110，16S rRNA，MPT64の3領域が広く知られている[2,4～7,20～30]．それらの中で，PCR法で最も汎用されているのはIS6110である[2,4～7,24,25]．この領域は，反復挿入配列であることから増幅効率が良好で，過去の研究で概ね高い検出感度（70～98％）が報告されている[2,4～7,24,25] IVb-B．また，16S rRNAのコード領域は，前述の商業ベースの核酸増幅法の標的配列として，広く用いられている[4～9]．一方，MPT64は，結核菌に特異的なMPB64タンパクのコード領域で，結核菌ゲノム上に1ヵ所しか存在せず，特異性の点では最も優れている[4～7,20～22]．また，主要3領域を比較検討し，MPT64が感度と特異度の点で最も優れた標的配列である，とも報告されている[25] IVb-B．

2）結核性髄膜炎の診断へのNested PCR法の導入

ここで，PCR法の感度と特異度を飛躍的に上昇させ，結核性髄膜炎の診断精度を格段に向上させる画期的な手法として，Nested PCR法の導入が挙げられる[2～7,26～28]．Nested PCR法は，外側と内

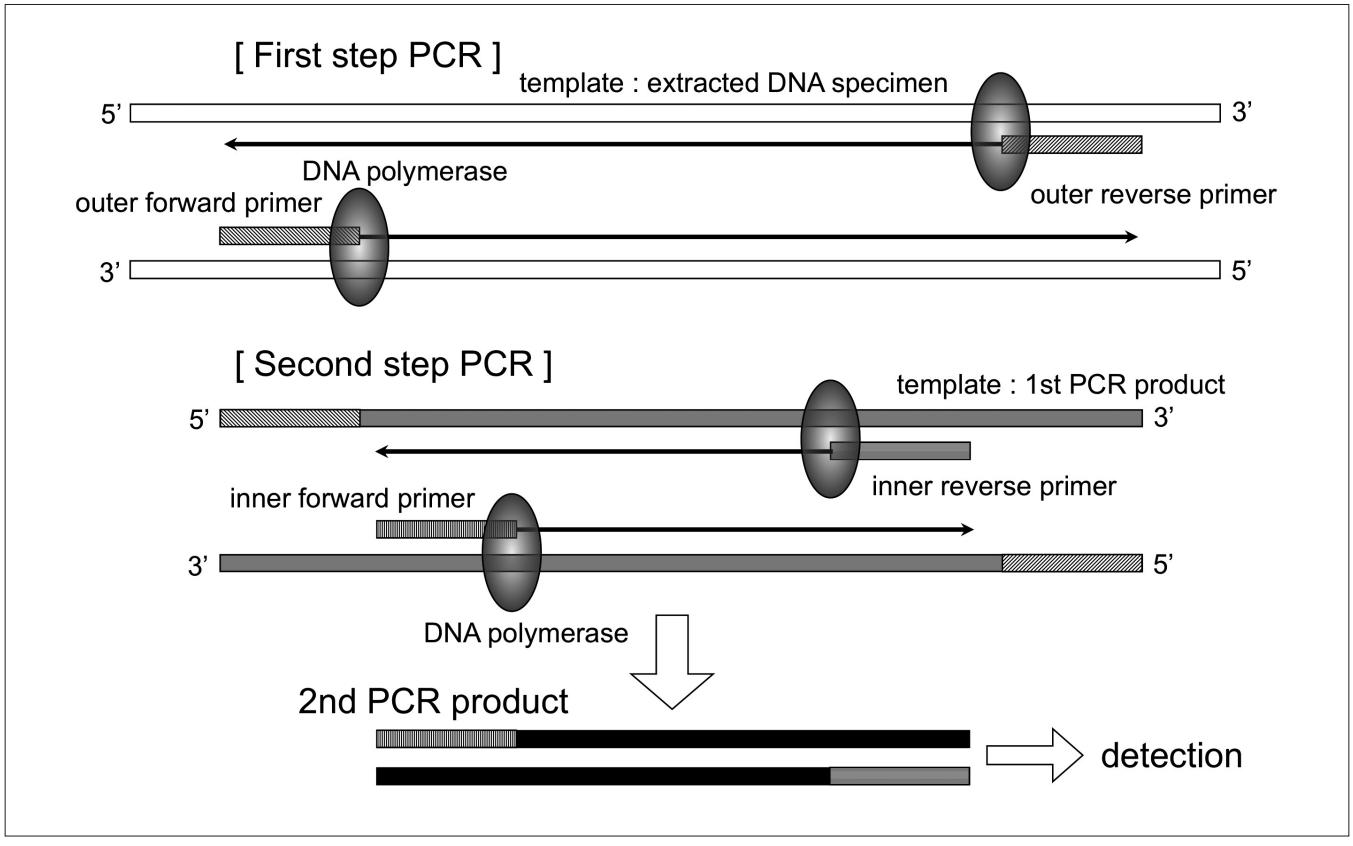

Fig. 1　Nested PCR法の原理を示す概略図
Nested PCR法は，外側と内側の2組のプライマーペアを使用して，2段階の PCRを連続して行う手法である．即ち，標的DNAに設定した外側のプライマーペアで第1段階のPCRを行い，次いで，第1段階のPCR産物を鋳型として，内側のプライマーペアで第2段階のPCRを行う．第2段階の PCR産物を電気泳動で分離し，検出する．

側の2組のプライマーペアを使用して，2段階のPCRを連続して行う手法である（**Fig. 1**）．同法は2段階の増幅により，充分な量の目的とするDNA断片を得ることができるのに加え，非特異的断片の増幅を少なくし，標的配列に対する特異性を飛躍的に高められる優れた手法である[2~7, 26~28]．過去の研究では，髄液を対象にMPT64を標的としてNested PCR法を施行し，感度90～100%，特異度100%で結核性髄膜炎を診断し得たと報告されている[2~7, 26~28]．さらに，同法は従来の1段階の PCR法（Single PCR法）に比べて感度が約1,000～10,000倍も優れているとも報告されている[2~7, 26~28]．Nested PCR法は感度・特異性共に優れ，従来法が陰性である症例に対して，特にその威力を発揮するので，結核性髄膜炎の迅速診断に極めて有用である[2~7, 26~28] IVb-B．ここで，同法の実施要領を簡潔に示す（**Table 2**）．しかし，本邦における結核性髄膜炎の診断で，同法は未だ殆ど普及していないのが現状である[2~7, 28]．その最大の理由として，同法の手順が複雑で，コンタミネーションが起こり易く，精度管理が困難な点が挙げられる[2, 6, 7]．しかし，一部の臨床検査企業ではこの問題を克服し，髄液を対象に結核性髄膜炎の診断目的でNested PCR法を臨床検査として実施している（保健科学 東日本社）．但し現在，保険適用は受けていない．

3）PCR法を応用した結核性髄膜炎の迅速・高感度診断法：WR-QNRT-PCR法

近年，定量性を有するReal-time PCR法が結核性髄膜炎の臨床検査にも応用されている．そこで，Nested PCR法の高感度とReal-time PCR法の定量性を組み合わせた画期的手法として，Wide Range Quantitative Nested Real-time PCR法（WR-QNRT-PCR法）が開発・報告された[29, 30]．同法は，基本的にはNested PCRの原理を応用し，その第2段階をReal-time PCRに置き換えている（**Fig 2**）．同法で最も重要なのは，2段階の PCR増幅を定量的に評価し，補正するための内部標準を用いる点である[29, 30]．即ち，標的DNAと増幅・検出効率が同等の特異的な人工配列を含むプラスミドを内部標準として用いることにより，初めて Nested PCR法の高感度に定量性の利点の追加が可能となった（Table 1）．

結核菌DNAのMPT64を標的とするWR-QNRT-PCR法は，感度96.3%・特異度100%の高精度で結核性髄膜炎を診断し得るとされ，抗結核薬治療の効果判定にも有用であった[30] V-C．加えて，同法で算定した髄液中の結核菌DNA 8,000コピー/m*l*以上は，結核性髄膜炎の予後不良に対する独立した危険因子（OR＝16.142，95% CI＝1.192-218.79，*p＝0.0365）と見なし得ることも示唆された[30]．しかしながら，同法もまた，新規の手法であるので，結核性髄膜炎の診断に用いられた機会が少なく，今後のさらなる研究の蓄積が必

Table 2　Nested PCR法の実施要領

（a）プライマーの設定

	標的遺伝子	プライマーの種別	塩基配列	PCR サイズ
First step PCR（外側）	結核菌 MPT64 遺伝子	WF1：Outer forward primer	5′-ATCCGCTGCCAGTCGTCTTCC-3′	239 bp
		WR1：Outer reverse primer	5′-CTCGCGAGTCTAGGCCAGCAT-3′	
Second step PCR（内側）		WF2：Inner forward primer	5′-CATTGTGCAAGGTGAACTGAGC-3′	194 bp
		WR2：Inner reverse primer	5′-AGCATCGAGTCGATCGCGGAA-3′	
内部標準	Humanβ-globin（HBG）遺伝子	HBG-F：forward primer	5′-GGCAGACTTCTCCTCAGGAGTC-3′	197 bp
		HBG-R：reverse primer	5′-CTTAGACCTCACCCTGTGGAGC-3′	

（b）反応条件の設定

	First step PCR	Second step PCR
initial denature	96.0℃：3 minutes	96.0℃：3 minutes
amplification denature annealing extention	35 cycles 95.0℃：30 seconds 60.0℃：30 seconds 72.0℃：　1 minutes	25 cycles 94.0℃：30 seconds 55.0℃：30 seconds 72.0℃：　1 minutes
final extention	72.0℃：10 minutes	72.0℃：10 minutes

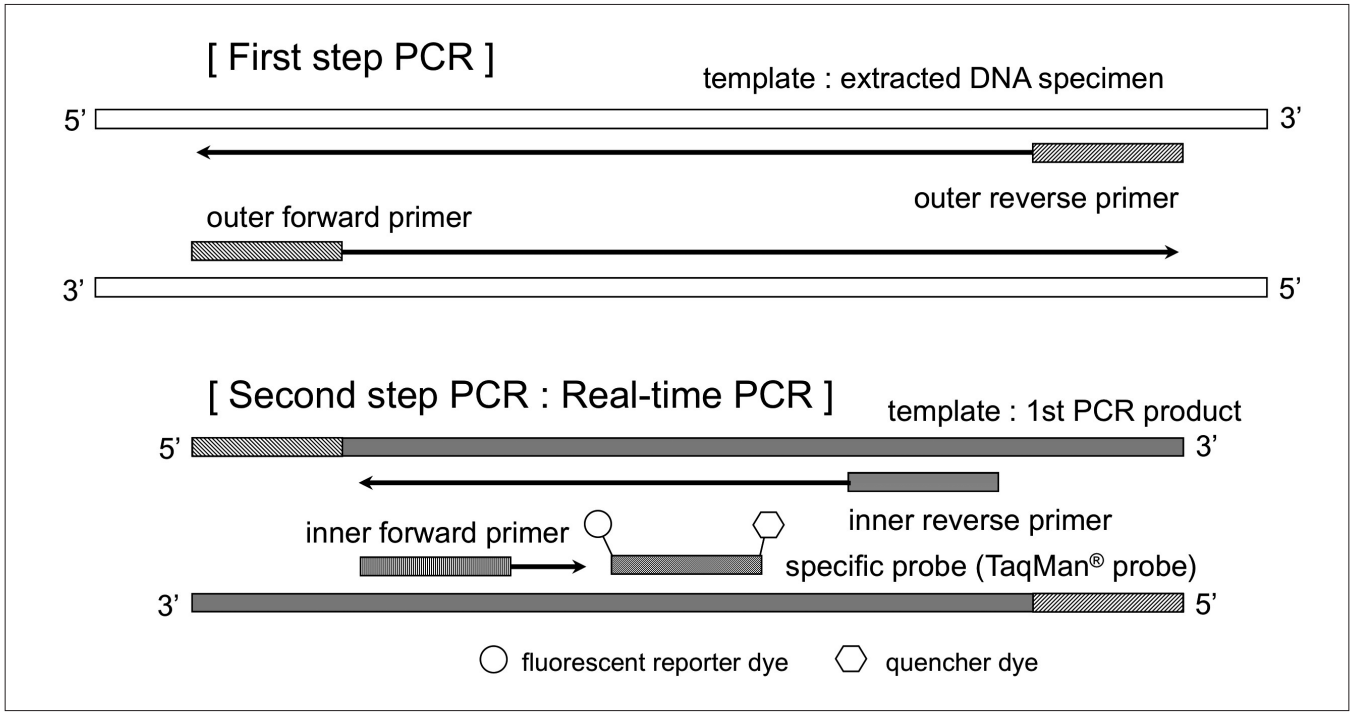

Fig. 2　WR-QNRT-PCR法の原理を示す概略

Real-time PCR法は，PCRによるDNA断片の増幅過程をreal-timeに測定することで，その増幅率に基づき，最初の標的とする鋳型DNAを定量する手法である．ここでは，より特異性が高いとされる，標的DNAの塩基配列に特異的な，蛍光プローブを用いる方法，いわゆるTaq Man法を用いる．

WR-QNRT-PCR法は，基本的にNested PCR法の原理を応用し，2段階のPCRを連続して行う．そして，第2段階目のPCRをreal-time PCR（Taq Man法）に置き換えている．従って，2段階のPCR増幅を定量的に評価し，補正するための内部標準が必要であり，その内部標準の条件として，標的DNAと増幅・検出効率が同等であることが要求される．

要とみなされている[29,30].

本論文はCOI報告書の提出があり，開示すべき項目はありません．

文　献

1）穂積昭則，平田幸一：結核性髄膜炎と頭蓋内結核腫―髄液所見と臨床特徴―．神経内科 48：411-415, 1998
2）袖山信幸：結核性髄膜炎と頭蓋内結核腫―結核性髄膜炎のPCR診断―．神経内科 48：439-442, 1998
3）高橋輝行，小川克彦，澤田滋正ほか：Isoniazid（INH）髄注にて著明な改善をみとめた難治性結核性髄膜炎の1例．臨床神経 43：20-25, 2003
4）Pai M, Flores LL, Pai N et al : Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis : a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 3 : 633-643, 2003
5）Rock RB, Olin M, Baker CA et al : Central nervous system tuberculosis : pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev 21 : 243-261, 2008
6）高橋輝行，田村正人，高須俊明ほか：結核性髄膜炎に対する迅速・高感度診断法．Annual Review 神経 2011：150-161, 2011
7）Takahashi T, Tamura M, Takasu T : The PCR-based diagnosis of central nervous system tuberculosis : Up to Date. Tuberc Res Treat 2012 : 831292, 2012
8）御手洗聡：医学検査のあゆみ21―結核菌群遺伝子の臨床検査の進歩．モダンメディア 59：194-199, 2013
9）Ho J, Marais BJ, Gilbert GL et al : Diagnosing tuberculous meningitis ― have we made any progress? Trop Med Int Health 18 : 783-793, 2013
10）Bonington A, Strang JI, Klapper PE et al : Use of Roche AMPLICOR Mycobacterium tuberculosis PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 36 : 1251-1254, 1998
11）Bonington A, Strang JI, Klapper PE et al : TB PCR in the early diagnosis of tuberculous meningitis : evaluation of the Roche semi-automated COBAS Amplicor MTB test with reference to the manual Amplicor MTB PCR test. Tuber Lung Dis 80 : 191-196, 2000
12）Thakur R, Sarma S, Goyal R : Comparison of DNA extraction protocols for mycobacterium tuberculosis in diagnosis of tuberculous meningitis by realtime polymerase chain reaction. J Glob Infect Dis 3 : 353- 356, 2011
13）曽我義博：全自動遺伝子解析装置「GENECUBE®」を用いた遺伝子検出法の開発．生物試料分析 36：310-315, 2013
14）Vadwai V, Boehme C, Nabeta P et al : Xpert MTB/RIF : a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? J Clin Microbiol 49 : 2540-2545, 2011
15）Nhu NT, Heemskerk D, Thu do DA et al : Evaluation of GeneXpert MTB /RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 52 : 226-233, 2014
16）Nagdev KJ, Kashyap RS, Parida MM et al : Loop-mediated isothermal amplification for rapid and reliable diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 49 : 1861-1865, 2011
17）Chedore P, Jamieson FB : Rapid molecular diagnosis of tuberculous meningitis using the Gen-probe amplified Mycobacterium Tuberculosis direct test in a large Canadian public health laboratory. Int J Tuberc Lung Dis 6 : 913-919, 2002
18）Cloud JL, Shutt C, Aldous W et al : Evaluation of a modified gen-probe amplified direct test for detection of Mycobacterium tuberculosis complex organisms in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 42 : 5341-5344, 2004
19）田村　卓，富永健司，坂本和美：TRC法を用いた結核菌検出方法（TRCRapid M.TB東ソー）の有用性に関する検討．日臨微生物誌 18：15-19, 2008
20）Kaneko K, Onodera O, Miyatake T et al : Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction（PCR）. Neurology 40 :1617-1618, 1990
21）Shankar P, Manjunath N, Mohan KK et al : Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymeras chain reaction. Lancet 337 : 5-7, 1991
22）Lin JJ, Harn HJ, Hsu YD et al : Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. J Neurol 242 : 147-152, 1995
23）Desai D, Nataraj G, Kulkarni S et al : Utility of the polymerase chain reaction in the diagnosis of tuberculous meningitis. Res Microbiol 157 : 967-970, 2006
24）Kox LF, Kuijper S, Kolk AH : Early diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. Neurology 45 : 2228-2232, 1995
25）Lee BW, Tan JA, Wong SC et al : DNA amplification by the polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. Comparison of protocols involving three mycobacterial DNA sequences, IS6110, 65 kDa antigen, and MPB64. J Neurol Sci 12 : 173-179, 1994
26）Liu PY, Shi ZY, Lau YJ et al : Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a simplified nested amplification protocol. Neurology 44 : 1161-1164, 1994
27）Scarpellini P, Racca S, Cinque P et al : Nested polymerase chain reaction for diagnosis and monitoring treatment response in AIDS patients with tuberculous meningitis. AIDS 9 : 895-900, 1995
28）Takahashi T, Nakayama T, Tamura M et al : Nested polymerase chain reaction for assessing the clinical course of tuberculous meningitis. Neurology 64 : 1789-1793, 2005
29）Takahashi T, Tamura M, Asami Y et al : Novel wide-range quantitative nested real-time PCR assay for Mycobacterium tuberculosis DNA : development and methodology. J Clin Microbiol 46 : 1708-1715, 2008
30）Takahashi T, Tamura M, Asami Y et al : Novel wide-range quantitative nested real-time PCR assay for Mycobacterium tuberculosis DNA : clinical application for diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 46 : 1698-1707, 2008

V　治療

はじめに

結核性髄膜炎は，治療の遅れと不全治療が死亡と強く関連するmedical emergencyである．結核性髄膜炎が疑われるすべての患者に，直ちに抗結核薬治療を開始することが重要である．

1.　標準治療

治療は，ランダム化比較試験が少なく，観察研究と日々の診療から得られた経験に基づく．

抗結核薬のグループを示す（**Table 1**）．first-line drugs（a）は，rifampicin（RFP），rifabutin（RBT），isoniazid（INH），pyrazinamide（PZA）の4剤であり，最も強力な抗菌作用を示す必須の薬剤である．RFP，RBT，PZAは滅菌的，INHは殺菌的に作用する．first-line drugs（b）は，streptomycin（SM），ethambutol（EB）の2剤で，first-line drugs（a）との併用で効果が期待される薬剤である．SMは殺菌的，EBは主に静菌的に作用する．second-line drugsは，levofloxacin（LVFX），kanamycin（KM），ethionamide（TH），enviomycin（EVM），para-aminosalicylic acid（PAS），cycloserine（CS）の6剤で，first-line drugsに比し抗菌力は劣るが，多剤併用で効果が期待される薬剤である[1]．

INHとRFPは結核治療におけるキードラッグであり，これらを中心として感受性のある系統の異なる抗結核薬を多剤併用および長期治療が必須である．これは，自然耐性菌（未治療耐性）が1/10[6-8]の確率で含まれ，単剤療法では耐性菌の増殖につながること，治療中断例に再発や死亡がみられたことによる．RFPとRBTやSMとKMとEVMの併用はできない．結核性髄膜炎の初回や薬剤非耐性時の経験的治療の基本は，INH，RFP，PZA，EBの4剤と，副腎皮質ステロイド薬の併用療法である．近年，結核性髄膜炎4剤目の抗結核薬としては，SMではなくEBが標準となっている．① SMの耐性化は世界的に高率である，② 腎障害を合併する患者には重篤な副作用を生じる可能性がある，③ EBを標準量で使用した際には視神経障害の発生は3％未満と低率であることが主な理由である[2]．WHOガイドラインにおいても髄膜炎ではEBが推奨されている[3]．SMやEBの代替薬として，副作用が少なく，髄液移行率が高いTHを推奨するグループもある[2]．

髄液移行率は，標準治療時のRFP・INH・PZAへの併用薬の決定や，薬剤耐性結核性髄膜炎を治療する際に特に重要である（**Table 2**）[2]．

治療法①[2,4] A-III
投与量
INH　300mg
RFP　体重＜50kg：450mg，≧50kg：600mg
PZA　体重＜50kg：1.5g，≧50kg：2.0g
EB　15mg/kg
治療期間
INH・RFP・PZA・EB　2ヵ月間
⇒INH・RFP　10ヵ月間投与

2.　薬剤耐性時の治療

薬剤耐性結核菌は世界的に増加傾向にあり，重大な問題である．自然耐性以外に，抗結核薬によって髄液を無菌化するまでに長い時間を要することとも関連している[5]．耐性率は治療初回例では3％に対し，治療歴がある例では15％と5倍に増加する．また，多剤耐性結核菌での治療成功率は約50％，超多剤耐性では約30％と治癒が非常に困難である[3]．

すべての患者に経験的治療を開始した後，少なくともINHとRFPの薬剤感受性検査を行う．この結果により個々の患者に対して交叉耐性のない効果的な最低4剤を選択する必要がある．本邦で薬剤耐性結核菌感染症に使用可能な抗結核薬を表に示す（**Table 3**）．Group 1～4をそれぞれ1つ用いることが推奨されるが，耐性等により使用できない場合にGroup 5から選択する[3]．

INH耐性では，PZAが治療全期間で使われる限り，臨床的転帰には大きな影響はないことが示唆されている[6]．INH耐性髄膜炎では，フルオロキノロン（なかでもlevofloxacin：LVFX）（本邦では追加承認申請中）が臨床的転帰を改善する可能性がある[7,8]．Moxifloxacin（MFLX）（保険未適応）は，髄液移行性はLVFXと同等に

Table 1　抗結核薬分類

	薬剤名	略語
First-line drugs（a）	Rifampicin	RFP
	Rifabutin	RBT
	Isoniazid	INH
	Pyrazinamide	PZA
First-line drugs（b）	Streptomycin	SM
	Ethambutol	EB
Second-line drugs	Levofloxacin	LVFX
	Kanamycin	KM
	Ethionamide	TH
	Enviomycin	EVM
	p-Aminosalicylic acid	PAS
	Cycloserine	CS
新薬	Delamanid	DLM

Table 2　髄液移行率

抗結核薬	髄液移行率
Isoniazid	80–90％
Rifampicin	10–20％
Pyrazinamide	90–100％
Ethambutol	20–30％
Streptomycin	10–20％
Kanamycin	10–20％
Amikacin	10–20％
Moxifloxacin	70–80％
Levofloxacin	70–80％
p-Aminosalicylic acid	No data
Ethionamide, protionamide	80–90％
Cycloserine	80–90％
Linezolid	40–70％

良好で，髄腔内に蓄積し，試験管内では活動性結核菌に対しLVFXより強い抗菌活性を示すことより，WHOガイドラインではINH耐性菌に対してLVFXとともに推奨されていた[3]．しかし，合併症のない薬剤感受性塗抹陽性肺結核で未治療の18歳以上の1,931例に対しMFLXベースレジメン短期4ヵ月投与について検討した第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照試験では，転帰について非劣性は示されなかった[9]．Ciprofloxacinは結核菌に対する抗菌力が弱く推奨されない．

治療②[2,4] B-III　INH耐性（SM耐性・非耐性）
1．低濃度耐性
例　INH＋RFP＋PZA＋EB　2ヵ月間
　⇒INH＋RFP＋PZA　10ヵ月間
2．高濃度耐性
例　RFP＋EB＋PZA＋フルオロキノロン　2ヵ月間
　⇒RFP＋EB＋PZA　10ヵ月間
例　RFP＋EB＋PZA　2ヵ月間
　⇒RFP＋EB　10ヵ月間
例　RFP＋PZA＋フルオロキノロン＋EB　2ヵ月間
　⇒RFP＋PZA＋フルオロキノロン　10ヵ月間

RFP耐性ではフルオロキノロンを使用し，重篤である場合には，初期治療2ヵ月間は，SM，amikacin（AMK），LVFXなどの注射投与可能な薬剤が推奨される．

治療③[2] B-III　RFP耐性
例INH＋PZA＋EB＋フルオロキノロン　2ヵ月間
　⇒INH＋PZA＋EB　10ヵ月間

INH＋RFPや多剤耐性では死亡率が高く，長期間加療する．PZAとEB耐性の場合には，初期強化期にTH，CS，linezolidなど少なくとも5種類の感性薬剤に変更する．

治療④[2] B-III　INH＋RFP耐性，多剤耐性
例　PZA＋EB＋フルオロキノロン（i.v）＋X　6ヵ月間
　⇒PZA＋EB＋フルオロキノロン　18ヵ月間
X：TH，CS，linezolidなど
i.v：静脈内投与

高用量RFP静脈投与とMFLX併用療法が死亡率を低下させたとの報告があるが，本邦ではRFP注射薬は未承認である[10]．

2014年7月，多剤耐性結核菌治療薬delamanidが本邦で製造販売が承認された．強力な抗結核活性を有するが，肺外結核には適応がなく，髄液移行性に関するデータもないため，現時点では推奨できない．

結核感染症では，耐性菌の拡大予防のためには，患者自身が服薬の重要性を理解し，確実に服薬できるように治療終了まで一貫した支援を行う治療法である直接服薬確認療法（directly observed therapy，short-couse：DOTS）が推奨されている．

3．HIV感染合併時の治療

日本結核病学会治療委員会は，2014年の見直しで，治療期間を3ヵ月延長することを勧める要件にHIV感染症を追加した．経験的治療を開始し，感受性試験に従い抗結核薬を変更するのは同様である．

治療上の注意点としては，① 抗結核薬と抗HIV薬との併用で両薬剤の副作用が生じやすいこと，② ryfamycin系薬剤と抗HIV薬との間に相互作用があり，特にRFPでは併用が不可能な抗HIV薬が多数存在すること（詳細は抗HIV治療ガイドライン2014年参照），③ CD4リンパ球が低いほど，抗HIV薬の開始が早いほど免疫再構築症候群が発症しやすいことが挙げられる．免疫再構築症候群は2ヵ月以内に抗HIV療法を始めた場合に高率にみられる．抗結核薬を直ちに開始し，その後抗HIV薬を開始することが推奨されているが，抗HIV薬の開始時期は非常に重要である．米国The Department of Health and Human Services（DHHS），2014では，CD4＜50cells/mm^{3}では結核治療開始後2週間以内に，CD4≧50cells/mm^{3}では2～4週以上で8～12週以内に，妊娠中の女性では可能な限り早期に抗HIV治療が開始されることが推奨されている．

Table 3　薬剤耐性結核菌感染症に使用される抗結核薬

分類	抗結核薬
Group 1： 第一選択薬	PZA（酸性環境では殺菌的） EB（静菌的） RBT（殺菌的）
Group 2： 静脈内投与	KM AMK SM
Group 3： Fluoroquinolones	LVFX MFLX Ofloxacin：OFLX
Group 4 静菌的 第2選択薬	PAS CS TH
Group 5 役割不確定	Clofazimine Linezolid Amoxicillin/clavulanate Imipenem/cilastatin High-dose INH（16～20mg/kg/day）* Clarithromycin

*イソニアジド低濃度耐性であっても高濃度感性（＞1% of bacilli resistant to 0.2 μg/m*l* but susceptible to 1 μg/m*l* of isoniazid）の場合には使用は考慮される．しかし，高濃度耐性（＞1% of bacilli resistant to 1 μg/m*l* of isoniazid）では推奨されない．

4．副腎皮質ステロイド薬の併用

副腎皮質ステロイド薬の併用は約60年にわたる7つのランダム化比較試験において，死亡率と後遺障害を約30%減少させることが立証されている[11]．HIV感染非合併例では重症度にかかわらずその併用が推奨される．しかし，HIV感染合併例ではSTの効果は明確ではない．Dexamethasoneによって治療されたHIVに感染したベトナム成人545人の解析ではプラセボ群と比較して転帰の改善に有意差は見られなかった．HIV感染合併例は98人と少数であり，さらなる解析が必要ではあるが，死亡率はdexamethasone使用群61.4%，プラセボ群68.5%，転帰不良率ではdexamethasone使用群63.6%，プラセボ群70.4%と両群に有意差はなく，副腎皮質ステロイド薬を使用したとしても，少なくとも転帰を悪化させることはない[12]．HIV感染合併例では，重篤な結核関連免疫再構築症候群に対

してもステロイドパルス療法の併用を考慮する．

本症では血管炎による脳梗塞併発率は，MRIや剖検で22～57%である[13～17]．MRIを用いたベトナム成人43例の報告では，副腎皮質ステロイド薬群で脳梗塞の発生が半減したと報告されている[18]．CTを用いた南アフリカの小児例では発症に有意差がなかったとの報告[19]もあり，今後の研究が望まれる．また，アスピリンが脳梗塞発生と死亡率を減少させたとの報告もあり，両者の併用でさらに発生率を減少させる可能性が示唆されている[20,21]．

治療法⑤[4] A-I
Glasgow coma score（GCS）= 15点，巣症状なし
　dexamethasone 0.3mg/kg/dayを静脈内投与．
　以降，1週ごとに0.1mg/kg/day減量．
　3mg/kg/dayからは内服とし，3週間以上かけて1mgずつ減量
GCS 15点かつ巣症状あり，11～14点で巣症状なし，GCS＜10点
　dexamethasone 0.4mg/kg/dayを静脈内投与．
　以降，1週ごとに0.1mg/kg/day減量．
　4mg/kg/dayからは内服とし，3週間以上かけて1mgずつ減量

5. 治療上の注意点

治療期間が長期にわたるため，様々な副作用により治療継続に苦慮することが多い．主要な点を解説する．

INHは，主にN-acetyl transferase 2（NAT 2）によって，肝臓でアセチル化代謝され，排泄される．NAT 2遺伝子には遺伝子多型が存在し，酵素活性の低い変異型アレルの数により，rapid acetylator（RA），intermediate acetylator（IA），slow acetylator（SA）の3群に分類される．NAT 2活性が低いSAでは，INHが通常の経路で代謝されずに，肝毒性をもつヒドラジンになるため薬剤性肝障害の発症率が高く[22,23]，RAタイプでは治療反応性が低下する可能性がある[24～27]．本邦において，肺結核172例を対象に，NAT 2遺伝子多型に基づいてINH量を調節する個別化療法における多施設ランダム化ファーマコゲノミクス試験が行われた．RA-type 36.4%，IA-type 54.5%，SA-type 9.1%であった．個別化治療群のSAに肝障害は発現せず，早期治療効果に関しては，RAにおける個別化治療群（INH 450mg）は標準化治療群（INH 300mg）よりも有効例の頻度が高かった[28]．髄膜炎においても，初期治療への反応が低く，INH非耐性または不明である場合にはINHを増量し，それでも不十分であるなら髄注を考慮する．

INHではビタミンB_6欠乏性末梢神経障害を生じることが知られており，ビタミンB_6を併用する．

SM，KMでは可能であるなら血中濃度を測定し，治療が1ヵ月をこえて長期にわたる場合には聴力検査を行い，障害がないことを確認しながら続行する．

EBでは視神経障害について定期的に検査を行う．

薬剤性肝炎が生じた場合には，血清トランスアミナーゼが正常の5倍を上回るならPZAを中止しINH・RFP・EBは続行，その後血清アルブミンの低下やプロトロンビンの上昇がみられたり，トランスアミナーゼが上昇し続けるならINH・RFPを中止しSM・EBを投与，LVFXを追加することが推奨されている．肝機能が正常化後，RFP・INHを再投与，肝機能が再増悪するなら中断する．再投与時にはINHは半量を2日間投与後全量に増量，RFPはINH再開後4日後に150mgから開始，150mg/日ずつ増量する．INH・RFPを常用量で14日間投与しても肝機能が正常であるならPZAを再開する．

6. 結核腫

内科的治療を続行し，抗結核薬耐性時には個々に合わせた薬剤に変更する．必ずしも耐性菌ではない．内科的治療にもかかわらず頭蓋内圧が上昇する場合，痙攣，脳幹・脊髄圧迫等により生命・神経学的に重篤な状況を伴う場合や結核性膿瘍や腫瘍との鑑別が必要な場合には外科的評価が必要である．

7. 水頭症

発生率が高い重大な合併症である．70～80%が交通性であるが，残りは閉塞性で，多くは第四脳室流出障害が生じている．交通性水頭症ではアセタゾラミドとフロセミドでの改善が報告されている[29,30]．交通性水頭症で内科治療に反応しないものや非交通性水頭症では，脳室腹腔シャントが考慮されるが，特にHIV感染合併症などでは感染等のシャント合併症を考慮し，神経内視鏡的治療（endoscopic third ventriculostomy：EVT）が行われることが増加している．

本論文はCOI報告書の提出があり，開示すべき項目はありません．

文　献

1）日本結核病学会治療委員会：Kekkaku 89 : 683-690, 2014
2）Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J : Tuberculous meningitis : more questions, still too few answers. Lancet Neurol 12 : 999-1010, 2013
3）WHO : Treatment of tuberculosis guidelines, 4th ed, Geneva, World Health Organization, 2010
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 59 : 167-187, 2009, British Infection Society
5）Thwaites GE, Caws M, Chau TT et al : Comparison of conventional bacteriology with nucleic acid amplification（amplified mycobacterium direct test）for diagnosis of tuberculous meningitis before and after inception of antituberculosis chemotherapy. J Clin Microbiol 42 : 996-1002, 2004
6）Thwaites GE, Lan NT, Dung NH et al : Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. J Infect Dis 192 : 79-88, 2005
7）Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TT et al : Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. Antimicrob Agents Chemother 55 : 3244-3253, 2011
8）Alffenaar JW, van Altena R, Bokkerink HJ et al : Pharmacokinetics of moxifl oxacin in cerebrospinal fluid and plasma in patients with tuberculous meningitis. Clin Infect Dis 49 : 1080-1082, 2009
9）Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD et al : Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. N Engl J Med 371 : 1577-1587, 2014
10）Ruslami R, Ganiem AR, Dian S et al : Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis : an open-label, randomised controlled phase 2 trial. Lan-

cet Infect Dis 13 : 27–35, 2013
11）Prasad K, Singh MB : Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 23 : CD002244, 2008
12）Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD et al : Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 351 : 1741–1751, 2004
13）Shukla R, Abbas A, Kumar P et al : Evaluation of cerebral infarction in tuberculous meningitis by diffusion weighted imaging. J Infect 57 : 298–306, 2008
14）Deshpande DH, Bharucha EP, Mondkar VP : Tuberculous meningitis in adults（a clinico–pathological study of 18 cases）. Neurol India 17 : 28–34, 1969
15）Dastur DK, Lalitha VS, Udani P et al : The brain and meninges in tuberculous meningitis : gross pathology in 100 cases and pathogenesis. Neurol India 18 : 86–94, 1970
16）Poltera AA, Templeton AC : Intracranial tuberculosis in Uganda : a post–mortem survey. Afr J Med Sci 4 : 343–349, 1973
17）Thomas MD, Chopra JS, Banerjee AK et al : Tuberculous meningitis（a clinicopathological study）. Neurol India 25 : 26–34, 1977
18）Thwaites GE, Macmullen–Price J et al : Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. Lancet Neurol 6 : 230–236, 2007
19）Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA et al : Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. Pediatrics 99 : 226–231, 1997
20）Misra UK, Kalita J, Nair PP : Role of aspirin in tuberculous meningitis : a randomized open label placebo controlled trial. J Neurol Sci 293 : 12–17, 2010
21）Schoeman JF, Janse van Rensburg A, Laubscher JA et al : The role of aspirin in childhood tuberculous meningitis. J Child Neurol 26 : 956–962, 2011
22）Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG et al : Isoniazid liver injury : clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. Ann Intern Med 84 : 181–192, 1976
23）Timbrell JA, Mitchell JR, Snodgrass WR et al : Isoniazid hepatotoxicity : The relationship between covalent binding and metabolism in vivo. J Pharmacol Exp Ther 213 : 364–369, 1980
24）Mashimo M, Suzuki T, Abe M et al : Molecular genotyping of N–acetylation polymorphism to predict phenotype. Hum Genet 90 : 139–143, 1992
25）Abe M, Deguchi T, Suzuki T : The structure and characteristics of a fourth allele of polymorphic N–acetyltransferase gene found in the Japanese population. Biochem Biophy Res Commun 191 : 811–816, 1993
26）Yokoi T, Sawada M, Kamataki T : Polymorphic drug metabolism: Studies with recombinant Chinese hamster cells and analyses in human populations. Pharmacogenetics 5 : S56–S59, 1995
27）Okumura K, Kita T, Chikazawa S et al : Tan–NAT2* genotype and INH RMP–induced hepatotoxicity 261 igawara Y. Genotyping of N–acetylation polymorphism and correlation with procainamide metabolism. Clin Pharmacol Ther 61 : 509–517, 1997
28）Azuma J, Ohno M, Kubota R et al : NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid–induced liver injury and early treatment failure in the 6–month four–drug standard treatment of tuberculosis : a randomized controlled trial for pharmacogenetics–based therapy. Eur J Clin Pharmacol 69 : 1091–1101, 2013
29）Schoeman JF, Laubscher JA, Donald PR : Serial lumbar CSF pressure measurements and cranial computed tomographic findings in childhood tuberculous meningitits. Childs Nerv Syst 16 : 203–208, 2000
30）Schoeman J, Donald P, van Zyl L et al : Tuberculous hydrocephalus : comparison of diff erent treatments with regard to ICP, ventricular size and clinical outcome. Dev Med Child Neurol 33 : 396–405, 1991

本稿については各執筆者よりCOI報告書の提出があり，開示すべき項目はありません．