

結核性髄膜炎に続発した脳底部結核腫による 汎下垂体機能低下症の1例

横浜市立大学医学部小児科

友野 順章 森 雅亮 菊池 信行 今川 智之
片倉 茂樹 相原 雄幸 横田 俊平

(平成7年7月14日受付)

(平成7年8月22日受理)

Key words: tuberculous meningitis, tuberculoma,
pan-hypopituitarism

序 文

小児期の結核症の特徴は、初感染から短期間のうちに髄膜炎を併発する症例が多いことで、2歳未満の乳幼児例が結核性髄膜炎の約半数を占める¹⁾。早期診断・早期治療が望まれるが、結核罹患数の減少による診断力の低下を背景として、早期診断がなかなか困難な時代である。私たちの施設では過去17年間に13例の結核性髄膜炎を経験しているが、うち3例は他院より転院後短期間のうちに死亡していた²⁾。

ところで結核性髄膜炎の特徴は、容易に脳底部に病変を形成し予後不良となることである。生存例は神経学的後遺症の他に下垂体機能不全を伴うことがあるが、後遺症として汎下垂体機能不全症を伴った症例の報告は少なく^{3,4)}、またこの下垂体機能不全症に対して治療経過を記載した報告は皆無である。今回私たちは脳底部に結核腫が形成され、このため二次性汎下垂体機能不全を併発した症例を経験し、9年間にわたり甲状腺剤、成長ホルモン剤を用いて補充療法を行い、良好な結果を得ているので報告する。

症 例

症例：生後11カ月に肺結核・結核性髄膜炎を発症、現在10歳の女児。

発症時症状：発熱、けいれん。

家族歴：患児発症時、祖父が肺結核にて入院加療中。

BCG歴：なし。

現病歴：1985年8月生後11カ月時、39°Cの発熱が持続し、第10病日にけいれんが出現したため某院へ入院。髄液細胞数増多所見、ツベルクリン反応強陽性(9×9/32×15)、胸部レントゲン検査にて異常所見を認めまた祖父の結核入院などから結核性髄膜炎が疑われ当科へ転院となった。

入院時現症：体温38.8°C、著しく不機嫌で全身状態不良であったが、意識レベルの低下はみられなかった。両側頸部に直径10mm大のリンパ節を数個ずつ触知し、胸腹部聴診・触診に異常なく、項部硬直・Kernig徴候もなく、神経学的検索にも異常所見は認めなかった。

入院時検査所見：末梢白血球数は15,000/ μ lと増加し、赤沈値は58mm/hrと亢進、しかしCRPは陰性であった。血清IgG 1,130mg/dl、IgA 38mg/dl、IgM 147mg/dlと年齢相当値の3～4倍のIgM値上昇を認めた。肝機能および腎機能に異常所見はなかった。ツベルクリン反応は9×9/32×15mm(二重発赤+)と強陽性であった。髄液検査では、細胞数573/3mm³(単核球優位)と増多、蛋白152mg/dl・クロール125mEq/lと上昇がみられた。髄液の細菌学的検索では、塗抹陰性、培養陰性であったが、胃液の検索では培養にてヒト型結核菌が検出された。頭部CTスキャンでは軽度の

別刷請求先：(〒236)横浜市金沢区福浦3-9

横浜市立大学医学部小児科 横田 俊平

Fig. 1 Clinical course of the patient

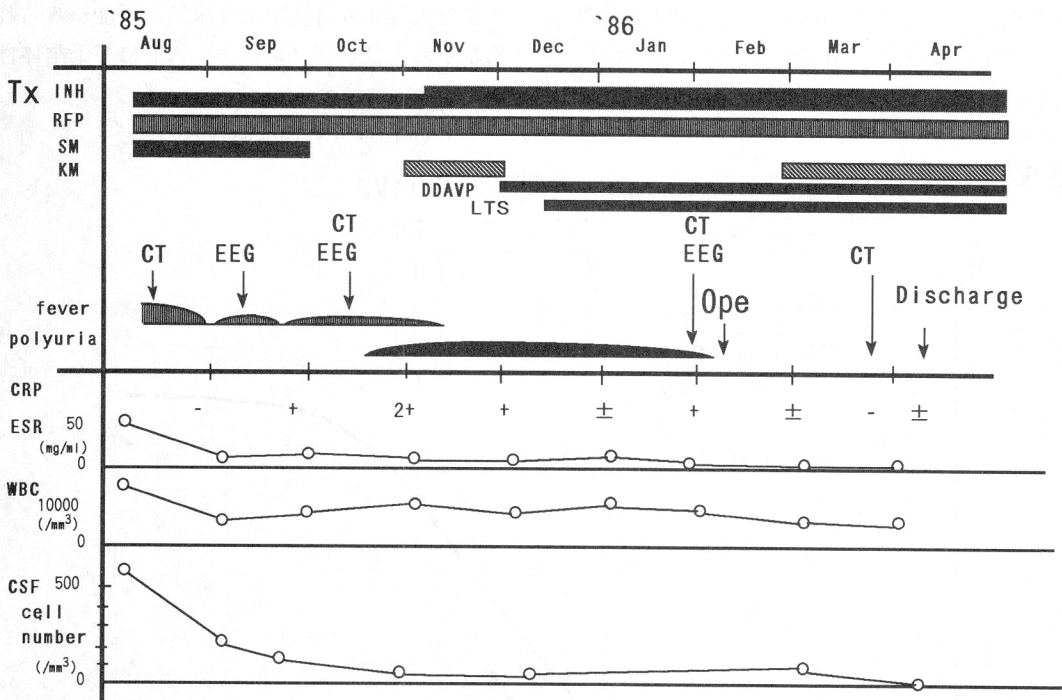
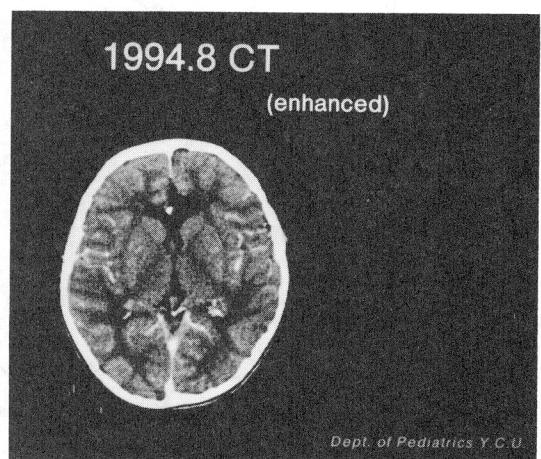
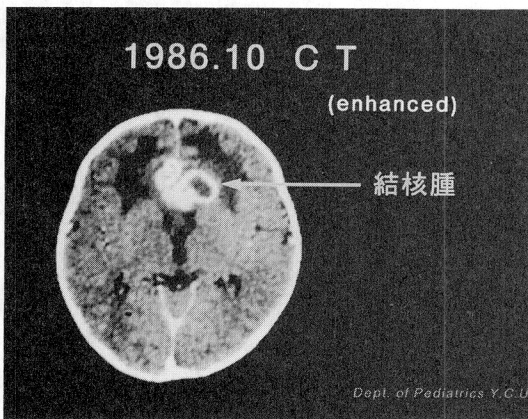


Fig. 2-a Brain CT scanning (Oct. 1986) representing multicystic tuberculoma around hypothalamus.

Fig. 2-b Brain CT scanning (Aug. 1994) representing cavity and small calcification where tuberculoma used to be.



脳浮腫が疑われた。また胸部 X 線検査では右上肺野から下肺野にかけて浸潤像を認めた。

入院経過 (Fig. 1) : 肺結核, 結核性髄膜炎の診断にてイソニアジド (INH) 15mg/kg/日, リファ

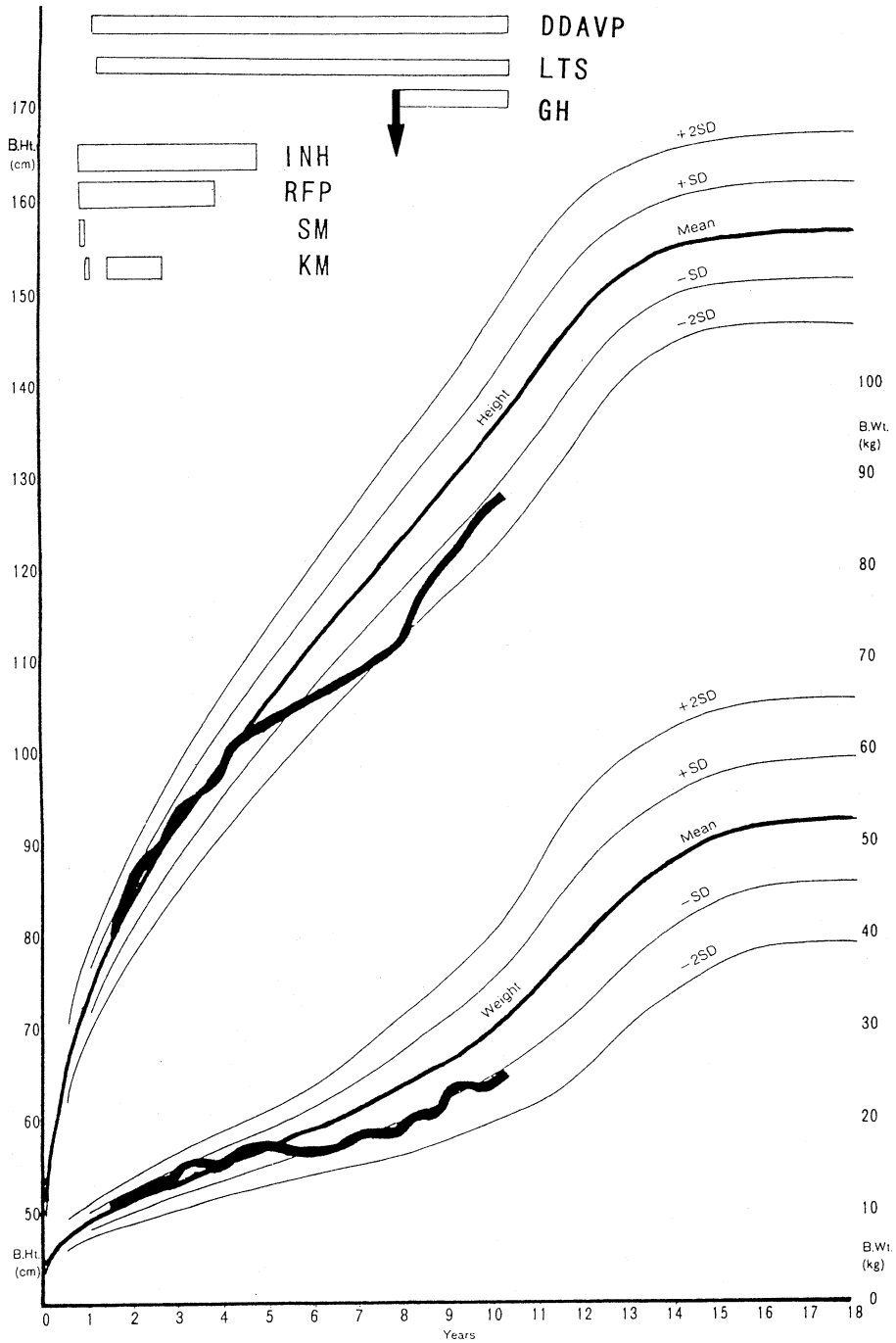
ンピシン (RFP) 15mg/kg/日, ストレプトマイシン (SM) 30mg/kg/日の三者療法を開始, 約 2 カ月後には赤沈値 15mm/hr, 髄液細胞数 40/3mm³ と改善が認められた。しかし発症 2 カ月後の頭部

CT スキャンにて前頭葉脳底部に多胞性腫瘍が認められ(Fig. 2a), 結核腫が疑われたため INH を増量し(30mg/kg/日), SM をカナマイシン(KM)

30mg/kg/日に変更した。

また入院3カ月後頃より尿量の増加がみられ, 水制限およびバゾプレシントにて下垂体性尿

Fig. 3 Clinical response to human growth hormone replacement therapy.



崩症と診断, deamino-D-arginine vasopressin (DDAVP) の補充療法を開始した。さらに各種負荷試験の結果から汎下垂機能低下症と診断, DDAVP に加えて levothyroxine sodium (LTS) の補充療法も開始した。

治療変更3カ月後, 頭部CT スキャンにて腫瘤の縮小は認められたが完全には消失しなかったため内科的治療の限界と考え, 翌年2月に腫瘤の切除を行った。腫瘤の内容は黄褐色で, 塗抹にて結核菌が検出された(Gaffky 4号)。被膜の病理組織学的検討から乾酪壊死と Langhans 巨細胞を認め, 結核腫と診断した。術後神経脱落徴候もなく4月退院となった。

退院後経過: 退院後, INH, RFP 服用と DDAVP, LST の補充療法を継続し, 再燃もなく結核発症後4年で抗結核剤を中止した。一方4歳頃より身長伸びに遅れが認められ, 7歳時には-2SD 以下となったため, 再度内分泌学的検索を行ったところ, 負荷試験の結果成長ホルモン, 甲状腺刺激ホルモン, 黄体ホルモン, 卵胞刺激ホルモンのいずれもが低反応であった。またソマソメジンCも低値であったことから成長ホルモン分泌不全を含む汎下垂機能低下症および下垂体性小人症と診断し, 8歳時より成長ホルモンの補充療法を加えた。成長ホルモン開始時には-2SD 以下であった身長は catch-up growth が認められ, 現在-1SD まで回復した (Fig. 3)。また最近の頭部造影CT スキャンの結果, 側脳室前角の間に摘出腔が残存し一部石灰化も認められた (Fig. 2b)。患児は現在小学校4年生であるが, 知的レベルの低下や運動機能の異常は認めていない。

考 察

抗結核療法の進歩によりかつては予後不良であった結核性髄膜炎も治癒に至る例が存在し, 当科においても過去17年間に経験した13例のうち10例が治癒していた²⁾。しかし治癒には至っても神経学的後遺症を伴う例があることは過去の報告のとおりであり^{3,4)}、予後の改善は早期診断・早期治療を図るより方法はない。

今回報告した症例は, 髄膜炎に脳底部結核腫を続発し, 結核腫の手術的除去にも拘らず尿崩症,

甲状腺機能低下症, 下垂体性小人症などの症状を呈し, 内分泌学的検査にて成長ホルモン, 甲状腺刺激ホルモン, 抗利尿ホルモンのホルモン分泌不全が証明され, 汎下垂機能不全症の診断の下にそれぞれのホルモン剤の補充療法を行い, 順調な発育を遂げつつある症例である。

結核性髄膜炎では脳底部に膿瘍が形成されやすいことは成書にあるが⁵⁾、本例は脳底部, とくに下垂体直上に結核腫を形成し下垂体機能不全に陥った例である。結核腫は, 摘出標本の所見から明かなように乾酪巣内に濃厚なゼラチン様物質が蓄積し, 病理学的には Langhans 巨細胞が認められ, 細菌学的に塗抹にて活動性の結核菌が証明された (Gaffky 4号)。結核菌が容易に脳底部に結核腫を形成する理由は, 髄膜などに形成された乾酪巣から結核菌が直接クモ膜腔へ入り, 網状のクモ膜を経て髄膜の動静脈壁に沿ってさらに広がり, 炎症の進展, 乾酪巣の形成, 血管閉塞に至るからであるとされている⁵⁾。

本症例は現在の小児結核の特徴をいくつも備えていることは注目してよい^{6,7)}。①2歳以下の発症, ②髄膜炎発症までわずか10日の経過であった点, ③BCG未接種, ④家族内感染, ⑤ツ反強陽性, ⑥炎症反応が軽度である点, ⑦血清IgMが年齢相当値の3~4倍⁸⁾、などである。最近の当施設への小児結核入院児86例の解析から, 小児結核症例は乳幼児に多く, 2歳未満の症例は44例(51%), 4歳以下とすると56例(65%)に達していた²⁾。感染源は65%で明かにされ, うち90%は家族内感染であった。さらに感染源が父親, 母親, 祖父母である場合感染者年齢は2歳以下で, 兄弟あるいは感染源不明の場合は幼児期後半~学童に発症をみていた。また0~2歳の84%はBCG未接種で, この年齢層から髄膜炎, 骨結核, 粟粒結核が発生していた。また検査所見では, 強い炎症反応を認めた患児は約40%に過ぎず, 他方一次免疫応答を反映する血清IgM高値例⁸⁾は60%以上を占めていた。

髄膜炎後の結核腫の検出に頭部CT スキャンが有用であった。頭部CT スキャンは髄膜炎の急性期には脳浮腫, 出血, 梗塞などを検出するのにし

ばしば用いられるが、この症例のように結核性髄膜炎では重要な後期合併症の検出にも有用であったことは、今後髄膜炎症例では中期的な予後判断に必須の検査として利用されるべきであることを示唆している。

小児結核の治療は、予防投薬・初感染結核ではINH単独、有所見・有症状例ではINH+RFP二者療法、肺外結核の併発例ではINH+RFP+SM三者療法が標準的な方法である。本症例は髄膜炎併発例であったので三者療法を行ったが、結果的には結核腫形成に至っており、早期からPASやエタンプトール(EB)などを加えた治療を行うべきであったかも知れない。しかし前述の86例中三者療法以上の治療を行った例はわずかに1例で腸結核併発例であった。他の85例は上記治療方針に従っておりとくに殺菌的薬剤であるRFPの効果は著しく、PASやEBなどは方針外の治療薬として症例を選んで使用すればよいと思われた。なお老人慢性結核で問題になっている耐性菌の問題は、現時点では当施設の小児結核では問題になっていない。

本症例の汎下垂体機能低下症に対しホルモン補充療法が奏功している。脳底部結核腫による汎下垂体機能低下症に対しこのような補充療法を行った報告は著者らが調べた範囲ではない。報告例がない理由は、詳細な内分泌学的検索のできる先進国では結核自体その頻度が少なく、他方結核の多い途上国ではいまだ十分な治療、検索が困難で、

下垂体機能不全を残した生存例が少ないためと思われる。今後今回の経験が生かされ、頭部CTスキャン、内分泌学的検査等、髄膜炎後遺症としての結核腫早期診断・治療が可能になることが期待される。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室編：「結核の統計1993」結核予防会，1993.
- 2) 森 雅亮，栗山智之，高橋由利子，他：最近10年間の当科における小児結核例の検討。感染症誌，68：887—893，1994.
- 3) Lam, K.S.L., Sham, M.M.K., Tam, S.C.F., et al.: Hypopituitarism after tuberculosis meningitis in childhood. *Ann. Intern. Med.*, 118: 701—706, 1993.
- 4) Flannery, M.T., Pattani, S., Wallach, P.M., et al.: Case report: Hypothalamic tuberculoma associated with secondary panhypopituitarism. *Am. J. Med. Sci.*, 306: 101—103, 1993.
- 5) Smith, M.H.D., Starke, J.R. & Marquis, J.R.: Tuberculosis and opportunistic mycobacterial infections. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, eds. Feign, R. & Cherry, J. 3rd ed. Philadelphia, Sanders, p. 1336—1337, 1992.
- 6) 斎藤みどり，青木正和：東京都保健所における小児結核患者について一登録時のに状況一。日医新報，3527：48—53，1991.
- 7) 大森正子，青木正和：最近の小児結核の現状。日医新報，3602：24—28，1993.
- 8) 横田俊平，吉田直隆，伊部正明，他：小児結核症の免疫学的研究。血清免疫グロブリン・クラス変動パターンの解析と末梢血免疫グロブリン分泌細胞の検討。日児会誌，93：942—949，1989.

A Case of Tuberculous Meningitis Followed by Tuberculoma
with Pan-Hypopituitarism

Noriaki TOMONO, Masa-aki MORI, Nobuyuki KIKUCHI, Tomoyuki IMAGAWA,
Shigeki KATAKURA, Yuhko AIHARA & Shumpei YOKOTA
Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

We reported a case who suffered from tuberculous meningitis at 10 months of age, and progressed to basal tuberculoma despite intensive drug therapy with isoniazid, rifampin, and streptomycin. Pan-hypopituitarism due to basal tuberculoma was effectively replaced by the administration of anti-diuretic hormone (DDAVP) and levothyroxine sodium. Basal tuberculoma was finally removed by surgical operation. Histopathological examination of the tuberculoma revealed *Mycobacterium tuberculosis* and Langhans giant cells. During the 6 years after the operation, her growth rate was found to be retarded, and the administration of human growth hormone was started. Remarkable catch-up growth was demonstrated. We like to emphasize that infantile tuberculosis, mostly a result of intrafamilial transmission, may manifest meningitis in the early phase of the disease, and it sometimes progresses to basal tuberculoma unresponsive to anti-mycobacterial drug therapy.