

結核性髄膜炎の診断に Nested PCR 法が 有用であった慢性腎不全の 1 例

高橋佐智子*¹ 高橋輝行*² 倉賀野隆裕*¹ 奈倉勇爾
藤田宜是 中山智祥*³ 松本紘一*¹

A case of chronic renal failure complicated with tuberculous meningitis
successfully diagnosed by nested polymerase chain reaction (PCR)

Sachiko TAKAHASHI*¹, Teruyuki TAKAHASHI*², Takahiro KURAGANO*¹,
Yuji NAGURA, Takayuki FUJITA, Tomohiro NAKAYAMA*³, and Koichi MATSUMOTO*¹

*¹Division of Nephrology and Endocrinology, Department of Internal Medicine,

*²Division of Neurology, Department of Internal Medicine, *³Division of Receptor Biology,
Advanced Medical Research Center, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

A 44-year-old woman was diagnosed as having chronic renal failure due to rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) from one year earlier.

She has been managed with steroid therapy and hemodialysis. The patient was admitted to our hospital because of fever and sudden disturbance of consciousness with generalized convulsion on October 30, 2003. She showed mild meningeal irritation. Cerebrospinal fluid (CSF) examination demonstrated a cell count of 60/ μ l, protein level of 70 mg/dl, glucose level of 52 mg/dl, and chloride (Cl) level of 116 mEq/l. Both the CSF culture for *Mycobacterium (M.) tuberculosis* and the conventional single polymerase chain reaction (PCR) for *M. tuberculosis* DNA in CSF were negative results on admission. In contrast, nested PCR of preserved CSF samples obtained at admission demonstrated positive results. We diagnosed her conditions as tuberculous meningitis (TBM) and administered a total of 3 anti-tuberculosis agents over a period of about 2 months. Her clinical condition and CSF examinations improved immediately in response to anti-tuberculosis treatment. Serial CSF cultures for *M. tuberculosis* and the serial single PCRs for *M. tuberculosis* DNA in CSF were all negative during the course of anti-tuberculosis treatment. However, serial nested PCR results gradually converted from positive to negative, correlating with the improvement in clinical conditions during the course of anti-tuberculosis treatment. Therefore, nested PCRs were much more useful for the rapid and accurate diagnosis of TBM and for assessment of the clinical course and anti-tuberculosis treatment response of TBM than conventional CSF cultures and single PCRs. To the best of our knowledge, there have been few previous reports of diachronic study in which the serial nested PCR was used to test CSF samples obtained earlier in the clinical course of TBM.

In conclusion, our findings suggest that nested PCR for *M. tuberculosis* DNA in CSF was highly useful not only for rapid and accurate diagnosis of TBM, but also for assessment of the antituberculous treatment response in cases highly suspected of TBM despite negative results on conventional cultures and single PCRs.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 113-120.

Key words : chronic renal failure, hemodialysis, tuberculous meningitis, *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, nested polymerase chain reaction (PCR)

はじめに

慢性腎不全患者や血液透析患者では、体液性免疫能と細胞性免疫能の両方の低下により、感染症の罹患頻度が高いことが知られている^{1,2)}。そのなかでも結核症は比較的多く、また、非定型的な肺外結核として発症し、診断が困難なことから重症化する例もしばしばあり、临床上問題となる場合が多い^{1,2)}。本邦における結核罹患率は、抗結核薬の普及や国民の栄養状態の向上に伴って年々減少し、中枢神経系結核、特に結核性髄膜炎(tuberculous meningitis: TBM)は比較的稀な疾患となってきた^{3,4)}。しかし近年、AIDSの流行や免疫抑制剤投与患者の増加、高齢者人口の増加などを背景に結核罹患率が再び増加に転じ、その脅威が再認識されつつある^{1,4)}。TBMは重篤な合併症・後遺症を残し、現在においてもその死亡率は20~50%と高値であり、早期診断と早期治療が重要である^{4,5)}。しかし、実地臨床の場でのTBMの診断は現在でも依然として困難な場合が多い^{4,6)}。

今回われわれは、慢性腎不全の経過中に発熱と突然の痙攣発作を伴う意識障害で発症したTBMの1例を経験した。その診断と治療効果の判定には、髄液中の結核菌DNAに対するnested polymerase chain reaction(PCR)法がきわめて有用であったので報告する。

症 例

患 者：44歳、女性

主 訴：発熱と痙攣発作を伴う意識障害

家族歴：特記すべき事項なし

既往歴：1歳時に小児結核に罹患し、他院にてstreptomycin(SM)の投与を受け軽快した。しかし、SMの副作用により14歳頃から次第に聴力が低下し始め、20歳時には完全に聴力を失った。

1回目入院所見：2001年8月に、発熱、全身のリンパ節腫脹、顔面・下肢の皮疹、全身の関節痛と、浮腫を主訴に入院した。その際、貧血と白血球数、CRPの高値に加え、血尿、蛋白尿を認め、急性腎不全を呈していた。腎生検を施行したところ、PAS染色では5個中すべての腎糸球体にび慢性の細胞性半月体の形成を認め、加えて炎症細胞浸潤と線維化、ボウマン囊の基底膜破綻を伴っていた。また、間質にも高度な炎症細胞浸潤と尿細管上皮の脱落や閉塞を認めた(Fig. 1)。蛍光抗体法はすべて陰性で、免疫グロブリンや補体の糸球体への沈着を認めなかった。以上の

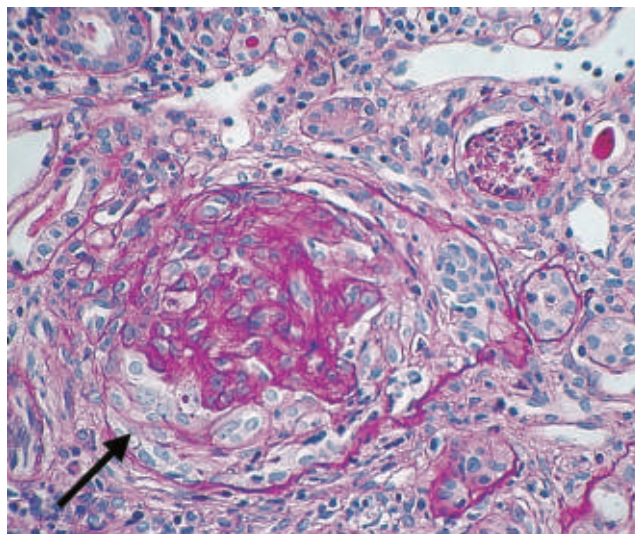


Fig. 1. Light microscopic findings of renal biopsy specimen in 2001

Cellular crescent can be seen in the glomerulus(arrow) with diffuse inflammatory cell infiltrations and fibrous changes. Some segments of the capsular membrane have disappeared. Deciduation of tubular epithelial cells and obstruction of tubules with inflammatory cell infiltrations can be seen markedly in the interstitial area. (PAS staining, ×400)

組織所見から、間質性腎炎を伴う pauci immune type の半月体形成性糸球体腎炎(RPGN)と診断し、その原因として血管炎を考えた。しかし、抗好中球細胞質抗体(ANCA)、リウマチ因子(RF)、血清補体価、抗核抗体、抗DNA抗体を認めず、他の免疫学的検査も正常であった。さらに、リンパ節生検を施行したが、非特異的な炎症性変化を認めるのみで悪性リンパ腫やCastleman病などは否定的であった。また、入院時に認められた顔面と下肢の皮疹は血管炎によるものが考えられたが、生検は施行しなかった。血管炎とRPGNに対しprednisolone(PSL)40 mg/日の投与を開始したところ、発熱、全身のリンパ節腫脹、皮疹、全身の関節痛、炎症反応は改善したが、腎機能は回復しなかった。このため、腎不全に対して血液透析を導入し退院した。退院時はPSL 20 mg/日を内服していたが、その後も時折、血管炎によると思われる皮疹や関節痛の症状が認められ、炎症反応が完全に陰性化していないという理由から、他医院でPSL 20 mg/日の内服を続行するとともに、週3回の維持血液透析により経過観察されていた。

2回目入院所見：2003年7月に、再び発熱と全身の関節痛が出現し、白血球数、CRPの著明な高値を認めたため当科に再入院した。ANCAなどの免疫学的検査はいずれも正常であった。また、喀痰、血液、胃液、便での一般細

Table. Laboratory findings on admission

Peripheral blood count		Blood chemistry		Serological study		Cerebrospinal fluid	
WBC	22,500/ μ l	T-Bil	0.24 mg/dl	CRP	28.92 mg/dl	cell	60/ μ l
seg	77 %	GOT	9 IU/l	Fe	9 mg/dl	M : P	41 : 138
band	14 %	GPT	5 IU/l	UIBC	194 μ g/dl	protein	70 mg/dl
eosino	0 %	LDH	172 IU/l	ferritin	431 ng/dl	glucose	52 mg/dl
baso	0 %	ALP	486 IU/l	intact PTH	180 pg/ml	chloride	116 mEq/l
mono	1 %	γ -GTP	15 IU/l	ADA	10.6 IU/l	ADA	1.4 IU/l
lymph	8 %	T-Cho	123 mg/dl	β -D-glucan	25.3 pg/l		
RBC	3.99×10^6	HDL-Cho	39 mg/dl	C ₃	124 mg/dl		
Hb	10.3 g/dl	TG	128 mg/dl	C ₄	51 mg/dl		
Ht	32.2 %	BUN	89.1 mg/dl	CH ₅₀	28 U/ml		
MCV	80.8 fl	Cr	10.49 mg/dl	ANA	—		
MCH	25.9 pg	UA	12 mg/dl	ds-DNA	below 3.0 U/ml		
MCHC	32.1 g/dl	TP	6.1 g/dl	RF	—		
Plt	40.6×10^4	albumin	3 g/dl	Cryoglobulin	—		
		BS	125 mg/dl	MPO-ANCA	below 10 EU		
		HbA1c	4.8 %	PR3-ANCA	below 10 EU		
		Na	139 mEq/l	STS	—		
		K	5.4 mEq/l	TPLA	—		
		Cl	95 mEq/l	HBs-Ag	—		
		Ca	9.4 mg/dl	HCV-Ab	—		
		P	9 mg/dl	HIV-Ab	—		

M : mononuclear cell, P : polynuclear cell, ADA : adenosine deaminase

菌，抗酸菌の塗抹・培養もすべて陰性であった。そこで，血管炎の悪化による症状の可能性も否定できないため PSL 20 mg/日の投与を続行した。さらに小児結核の既往を考慮して，isoniazid (INH) 200 mg/日の投与を開始したところ，全身状態は改善し，CRP も低下傾向となった。このため退院し，他医院にて週 3 回の血液維持透析により経過観察されていた。

現病歴：2003 年 10 月 29 日の夜から頭痛を自覚していた。30 日の朝から発熱を認め，同日昼頃突然の痙攣発作を伴う意識障害が出現したため，当科に緊急入院した (3 回目入院)。

入院時現症：一般身体所見；体温 38.3°C，呼吸数 20 回/分，脈拍 116 回/分・整，血圧 100/64 mmHg，眼瞼結膜に軽度の貧血を認めたが，眼球結膜に黄疸はなく，全身のリンパ節も触知しなかった。また，頸部，胸部，腹部，下肢はいずれも著変はなかった。

神経学的所見：Japan Coma Scale (JCS) で I-2～I-3 程度の軽度の意識障害を認めた。診察しえた範囲では，高度な難聴を認めた以外に他の脳神経に異常はなく，運動系，反射系，協調運動，感覚系にも著変はなかった。また，軽度の項部硬直を認めた。

入院時検査所見 (Table)：血算では，白血球増多と正球

性正色素性貧血を認めた。血液生化学では，慢性腎不全に伴う BUN，Cr，K，P の高値と Ca の低値を認めたが，肝機能，脂質系は正常であった。また，CRP の著明な高値を認めた。ANCA などの免疫学的検査は異常を認めなかった。髄液検査では，中等度の多形核球優位の細胞増多と蛋白増多を認めたが，糖，Cl，adenosine deaminase (ADA) は正常範囲であった。また，ラテックス凝集法によるクリプトコッカス抗原，ニューモコッカス抗原，ヘモフィルスインフルエンザ b 抗原はいずれも陰性であった。抗ウイルス抗体価は単純ヘルペスウイルス (HSV)，帯状疱疹ウイルス，サイトメガロウイルス，Epstein-Barr ウィルスを含め，すべて有意な変動を認めなかった。一般細菌，抗酸菌の塗抹，培養はすべて陰性であり，HSV-DNA と結核菌 DNA に対する single PCR 法はともに陰性であった。胸部 X 線写真，胸部 CT，心エコーはいずれも著変はなかった。頭部 MRI では，拡散強調画像 (Fig. 2) にて左頭頂-側頭部に小さな高信号病変を認めたが，T2 強調画像 (T2-WI)，T1-WI，FLAIR 画像では著変なく，急性期の脳梗塞と診断した。脳波 (Fig. 3) では全般的な徐波化を認め，基礎波の導出は不良であった。また，全誘導にわたり 2～3 Hz の高振幅 (100～200 μ V) の徐波 (δ 波) の混入を高頻度に認め，高度な脳機能の低下と症候性てんかん

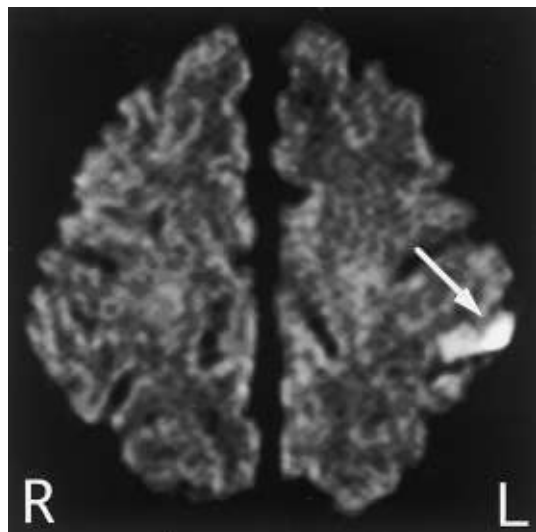


Fig. 2. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) finding on admission (October 30, 2003)

Diffusion weighted image (DWI : TR 5,000, TE 110, b-factor 1,000) shows a small high intensity lesion on the left parieto-temporal lobe.

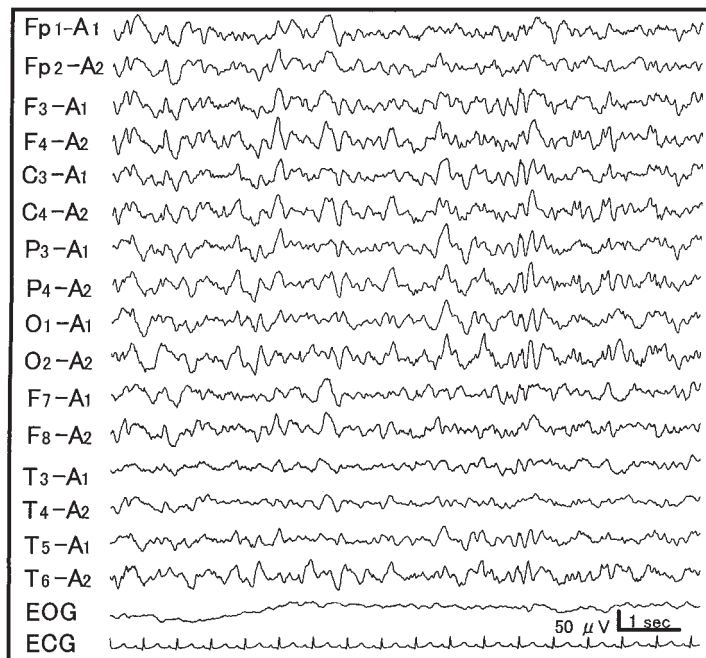


Fig. 3. Electroencephalogram (EEG) findings on admission (October 30, 2003)

EEG shows marked diffuse slow waves generally. These EEG findings suggested diffuse cerebral dysfunction and symptomatic epilepsy.

を示唆する所見を呈していた。

臨床経過 (Fig. 4) : 本症例は、発熱と突然の痙攣発作を伴う意識障害で発症し、軽度の髄膜刺激症状を呈していた。これらに加えて髄液所見、脳波所見から急性の感染性の髄膜脳炎と診断し、頭部 MRI で認めた脳梗塞は髄膜局所の炎症性・浸出性血管炎によるものと考えた。一方、全身性の血管炎、特に ANCA に関連した reversible posterior leucoencephalitis の病態とは根本的に異なるものと考えた。本症例は 2 回目入院時にも原因不明の発熱と CRP の高値を呈しており、INH の投与により改善を認めた。また、慢性腎不全にて血液維持透析を施行中であり、PSL も内服中であることから、TBM を含む深在性の結核感染の可能性が高いと推測した。しかし、single PCR 法では結核菌 DNA は検出できなかった。

そこで、従来の single PCR 法と比較して結核菌 DNA の検出感度、特異性がともに極めて高いと報告されている nested PCR 法を、入院時 (2003 年 10 月 30 日) に採取した保存髄液に対して施行したところ、陽性であった (後述)。このため TBM と診断し、INH を 400 mg/日に増量し、refampicin (RFP) 225 mg/日、pyrazinamide (PZA) 1.5 g/日の投与を追加した。その結果、臨床症状は改善し、髄液所見、脳波所見、頭部 MRI 所見も速やかに正常化した。経時的に施行した nested PCR 法による髄液中の結核菌

DNA は、臨床症状や他の髄液所見の改善と相関して次第に陰性化し、入院後第 71 病日 (2004 年 1 月 8 日) に完全に陰性となった (後述)。したがって TBM は改善したと判断したが、再発防止のため抗結核薬 3 剤の投与は続行した。また、結核感染に伴う頭蓋内の浸出性血管炎とそれに伴う脳梗塞や髄膜の局所の癒着を防止するために、PSL 20 mg/日の投与は続けていたが、臨床症状の改善に合わせて漸減した。この間にも ANCA などを含む免疫学的検査は正常値のままであり、皮疹や関節痛の出現は認められなかった。

髄液中の結核菌 DNA に対する Nested PCR 法

1. 概 念

Nested PCR 法とは、外側と内側に設定した 2 組の primer により 2 回の PCR を連続的に施行する手法である (Fig. 5A)。これにより、非特異的 PCR 産物の増幅を少なくし、かつ十分な量の目的とする PCR 産物を得ることが可能である。

2. 対 象

経時的に 2003 年 10 月 30 日 (初回)、11 月 18 日、2004 年 1 月 4 日、1 月 8 日に採取し、 -80°C で保存した髄液

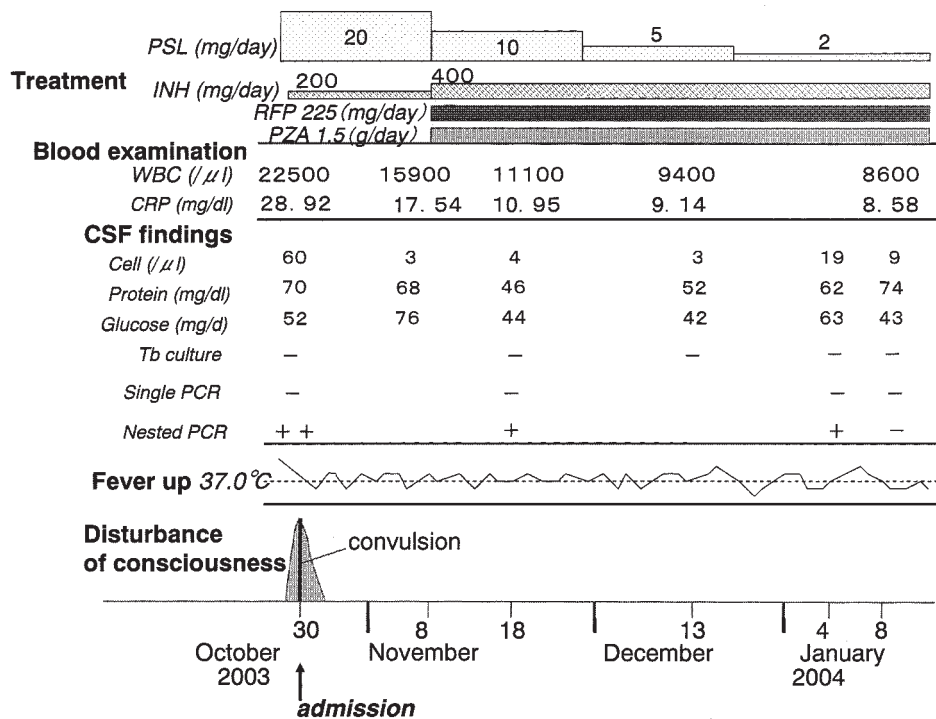


Fig. 4. Clinical course of the present case

A patient suddenly developed fever and disturbance of consciousness with generalized convulsion occurring suddenly during the course of chronic renal failure.

CSF : cerebrospinal fluid, Tb : *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, PCR : polymerase chain reaction, PSL : prednisolone, INH : isoniazid, RFP : rifampicin, PZA : pyrazinamide

検体を対象に nested PCR 法による結核菌 DNA の検索を連続的に施行した。

3. 方 法：-80°C で保存した患者髄液 500 μl に独自に調製した細胞溶解 Buffer 500 μl (20 mM Tris-HCl (pH8.0), 300 mM NaCl, 0.8 % sodium dodecyl sulfate (SDS), proteinase K 0.5 mg) を加え、65°C の恒温槽で一晩 incubation した。この混合液 1,000 μl から 500 μl を用いて、フェノールクロロホルム法により DNA を抽出しエタノール沈殿した。これを完全に真空乾燥した後、20 μl のミリ Q 水に溶解し、2 μl を template として使用した。nested PCR 法に用いる 2 組の primer として、結核菌の MPB 64 遺伝子の一部に特異的な outer forward primer (F-1) : 5'-ATCCGCTGCCAGTCGTCTTCC-3' と outer reverse primer (R-1) : 5'-CTCGCGAGTCTAGGCCAGCAT-3', inner forward primer (F-2) : 5'-CATTGTGCAAGGT-GAACTGAGC-3' と inner reverse primer (R-2) : 5'-AG-CATCGAGTCGATCGCGGAA-3' を用意した。PCR 反応液の組成は、10×LA PCR™ Buffer II (Mg²⁺ free) 2 μl, 2.5 mM MgCl₂, 200 μM dNTP mix, 0.2 μM 各 primer (F-1/R-1, F-2/R-2), Taq DNA polymerase 0.5U に tem-

plate として first step (single) PCR では抽出 DNA 2 μl を、second step (nested) PCR では single PCR 産物 2 μl を直接加え (精製せず)、合計 20 μl とした。single PCR の条件は、導入時の変性 96°C 3 分に続けて、変性 95°C 30 秒、annealing 60°C 30 秒、伸長 72°C 1 分で 35 サイクル、最終伸長 72°C 10 分で施行した。また、nested PCR の条件は、導入時の変性 96°C 3 分に続けて、変性 94°C 30 秒、annealing 55°C 30 秒、伸長 72°C 1 分で 25 サイクル、最終伸長 72°C 10 分で施行した。2 段階の PCR はいずれも GeneAmp PCR system 9700™ (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) を用いて施行した。各 PCR 産物は、Agilent 2100 bioanalyzer system™ (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) にて電気泳動と解析を行った。

4. 結 果 (Fig. 5B)

過去に single PCR 法が陽性であった髄液検体を陽性対照として用い、single PCR 法にて 239 base pair (bp) の位置に、nested PCR 法にて 194 bp の位置に band を確認した。経時的に採取した髄液では、single PCR 法と結核菌培養はすべて陰性であった。一方、経時的に施行した

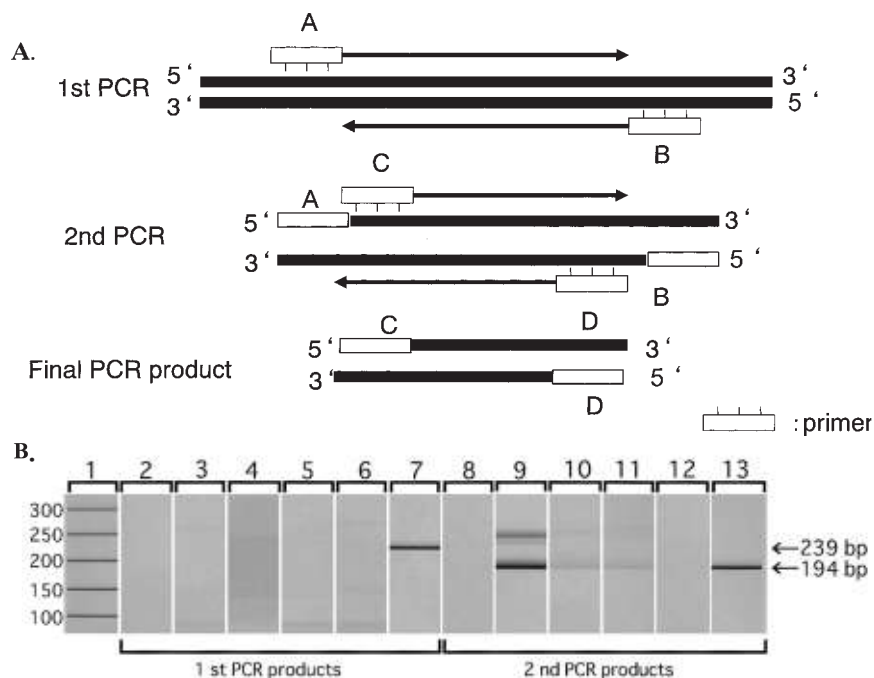


Fig. 5.

A : The principle of the nested PCR

The nested PCR assay consisted of two subsequent steps through the use of two pairs of oligonucleotide primers. The first(single)step PCR was performed by using the outer forward and reverse primers and the extracted DNA products as the template. Continuously, the second(nested)step PCR was performed by using the inner forward and reverse primers and the first step PCR products as the template. With the nested PCR assay, it is possible to collect more specific and a larger amount of PCR amplification products than the conventional single PCR assay.

B : Results of serial single and nested PCR for *M. tuberculosis* DNA in cerebrospinal fluid during the clinical course in the present case

Lane 1 : DNA molecular weight marker, lane 2, 8 : negative control, lane 3, 9 : present case-1(October 30, 2003), lane 4, 10 : present case-2(November 18, 2003), lane 5, 11 : present case-3(on January 4, 2004), lane 6, 12 : present case-4(on January 8, 2004), lane 7, 13 : positive control lane 2~7 ; single PCR, lane 8~13 ; nested PCR.

On conventional single PCR, negative results were found throughout the clinical course of this case. However, nested PCR demonstrated a prominent positive 194 bp band on admission and gradually converted from positive to negative with improvement of the clinical conditions in response to the antituberculous treatment.

bp : base pair

nested PCR 法は、194 bp の位置に初回採取時の髄液 (lane 9) で明瞭な band を、11 月 18 日 (lane 10) と 2004 年 1 月 4 日 (lane 11) に採取した髄液で淡い band を認めた (lane 9 ~11 の上方の band は意味のない extra band である)。その後、1 月 8 日に採取した髄液では band は消失した。本症例における nested PCR 法は、いずれも目的とする 194 bp の位置に正確な band を認めており、2 組の primer の設計と PCR の反応条件の設定はともに十分な最適化が図られているものと考えられる。

考 察

血液透析を施行されている慢性腎不全患者 (透析患者) では、好中球機能、抗体産生能、細胞性免疫機能の低下が報告されており、広義の immunocompromised host とみなされている^{1,2,9)}。これまでに、透析患者での結核感染については様々な報告があり^{1,2,9,10)}、透析患者の結核罹患率は一般のそれよりも明らかに高く、また、結核感染の頻度は透析開始直後から 1 年以内、特に 3 カ月以内に最も高くなる

とされている¹⁹⁾。さらに透析患者では、ツベルクリン反応の陽性率が低いことや、リンパ節、腎などの肺外結核や粟粒結核が多く、非定型的な臨床像をとり、死亡率が高いことが知られている^{2,12)}。しかし、われわれが検索し得た範囲では、TBMを合併した透析患者に関する報告はこれまでほとんどなされていない。現在、PSLは細胞性免疫、抗体産生能、サイトカイン産生能を抑制することから、腎炎や血管炎、自己免疫性疾患の治療に広く用いられている¹³⁾。しかし、PSL投与中の患者では、結核を含めた重篤な感染症の合併が隠されることがあるため注意深い経過観察が必要となる。例えば、関節リウマチ症でPSLを内服している患者では、肺外結核が多く自覚症状に乏しいため、発見が遅れる場合がしばしばあると報告されている¹⁴⁾。さらに、PSL投与中の患者では、不明熱で結核感染が発見されることが多いとの指摘もある¹⁵⁾。本症例は、血液透析療法中であることに加えてPSLを長期に持続投与されており、今回、突然の原因不明の発熱と痙攣発作を伴う意識障害で発症した。そして、上記の従来の報告と同様に非定型的な臨床像を呈しており、TBMの診断が困難であった。

一般に、TBMの診断には髄液所見での糖、Clの低下とADAの上昇が参考とされ、確定診断には髄液検体からの塗抹・培養による結核菌の証明が必須とされている^{4,6)}。しかし、髄液所見は必ずしも典型的な所見を呈さない場合も多く、また、結核菌の培養には4~8週間を要し、その検出率も60%程度と低いことが従来より問題とされている^{4~6)}。ADA活性の上昇は、Tリンパ球の活性化、組織の炎症、壊死などの程度を反映し、結核感染症の診断に有用とされている。しかし、TBMでは髄液中のADA活性はcut off値を9.0とした場合、その陽性率は69%程度であると報告されており⁷⁾、髄液中のADAが上昇しない症例も存在する。一方、PSL投与により髄液中のADA活性が抑制されたとする報告は、われわれが検索しえた限りではこれまでなく、本例での髄液ADAの低値とPSL投与の相関を評価するのは困難であった。TBMでは、治療を開始するまでの時間が予後に影響するため、迅速な診断法が必要とされており、近年、PCR法が結核菌DNAを短時間で高感度に検出する検査法として臨床応用されつつある^{4~6)}。しかし、Shankarら¹⁵⁾をはじめ、その有用性に関しての報告は多いものの、陽性率は施設や測定方法により異なり、65~83%と一定していない^{4,6)}。これに対し、現在、PCR法の感度と特異性を劇的に高める方法として、nested PCR法が注目されている^{4,6)}。Liuら¹⁶⁾は髄液検体

を対象に、従来のPCR法、すなわちsingle PCR法に換えてnested PCR法を施行し、24時間以内に感度90%、特異度100%でTBMを診断しえたと報告している。さらに、従来のsingle PCR法に比べて、nested PCR法は感度が約1,000倍にも上昇すると指摘している¹⁶⁾。本邦におけるnested PCR法により診断したTBMの過去の報告例は、われわれが検索しえた限りでは、中嶋ら¹⁷⁾、高橋ら⁴⁾の2報告のみであった。これらの報告では、いずれも髄液の結核菌培養とsingle PCR法が陰性であったにも関わらずnested PCR法が陽性であり、診断上有用であった^{4,17)}。また、高橋ら⁴⁾は抗結核薬投与中に採取した髄液検体でもnested PCR法が陽性であったと報告している。さらにScarpelliniら¹⁸⁾は、AIDSに合併したTBM12例について抗結核薬投与前後のnested PCR法の陽性率を比較し、投与前では100%、投与後では69%の陽性率であったと報告している。本症例では、髄液の細胞増多にも乏しく、経時的に施行した髄液の結核菌培養とsingle PCR法はともにすべて陰性であり、従来の髄液検査により診断や予後を評価するのは困難であった。一方、経時的に施行したnested PCR法は、抗結核薬治療による臨床症状の改善に伴って次第に陽性から陰性へと変化しており(Fig. 5B)、治療効果を反映している可能性があると考えた。これまで、TBMの症例で経時的に髄液の結核菌DNAに対するnested PCR法を施行し、その臨床症状との相関や抗結核薬治療の効果を評価した報告は乏しく、本症例はこの点できわめて貴重であり、報告の価値があるものと考えた。

透析患者やPSL内服中の患者においては、本症例のように非定型的な病像を呈するTBMが合併する可能性がある。本症例の場合、髄液の結核菌DNAに対するnested PCR法の施行により、従来の検査では困難であったTBMの診断が初めて可能であった。また、その経時的測定は治療効果の判定にも有用であった。本症例のようにTBMが疑われる場合には、感度と特異性に優れたnested PCR法を積極的に施行すべきであり、今後、その更なる普及と症例の蓄積が必要と考えた。

文 献

1. 伊與田雅之, 林 文宏, 黒木亜紀, 柴田孝則, 北澤孝三, 杉崎徹三, 酒井 紀. 血液透析導入時に粟粒結核が顕著化した末期腎不全患者の一例. 透析会誌 2003; 36: 273-277.
2. 佐野 隆, 鎌田貢壽, 長場 泰, 泉田いぶき, 巽 洋, 桜井健二, 小林 豊, 東原正明. 抗結核療法が奏功した進行性椎間板炎を発症した維持透析患者の1例. 透析会誌

- 1999 ; 32 : 1095-1098.
3. Sheller JR, Des-Prez RM. CNS tuberculosis. *Neurol Clin* 1986 ; 4 ; 143-158.
 4. 高橋輝行, 小川克彦, 澤田滋正, 中山智祥, 水谷智彦. Isoniazid (INH) 髄注にて著明な改善を認めた難治性結核性髄膜炎の1例. *臨床神経* 2003 ; 43 : 20-25.
 5. 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* 1998 ; 48 : 411-415.
 6. 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* 1998 ; 48 : 439-442.
 7. 大竹弘哲, 柴崎陽子, 出塚次郎, 山崎元義, 大西洋司. 結核性髄膜炎の早期診断における髄液 ADA 値測定の有用性の検討—髄液 PCR との比較—. *神経内科* 2001 ; 54 : 359-362.
 8. 松本 博, 中尾俊之. 腎疾患治療薬マニュアル. 透析患者に対する薬の使い方 *神経系感染症. 腎と透析* 2002 : 53, 500-502.
 9. 川村晃久, 小野孝彦, 福島 仁, 糟野健司, 野垣文昭, 白川喜一, 前田真里, 川村貴秀, 榎林弘之郎, 大橋誠治, 土井俊夫, 武曾恵理, 篠山重威. 結核性胸腹膜炎による難治性胸腹水を呈し, 高 Ca 血症, 副甲状腺ホルモン低値を示した維持透析患者の一例. *透析会誌* 1999 ; 32 : 289-293.
 10. 長谷川廣文, 今田聰雄, 岸本武利, 飯田喜俊. 感染症対策大阪府における透析患者の発症状況. *透析医会誌* 2000 ; 15 : 380-389.
 11. Papadimitriou M, Memmos D, Metaxas P. Tuberculosis in patients on regular haemodialysis *Nephron* 1979 ; 24 : 53-57.
 12. 村木 篁. ステロイド剤はなぜ効くか. *臨床と研究* 2000 ; 78 ; 1369-1373.
 13. Yoshinaga Y, Kanamori T, Ota Y, Miyoshi T, Kagawa H, Yamamura M. Clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2004 ; 14 : 143-148.
 14. 武藤 真, 桜井信男, 山本 孝. 副腎皮質ステロイド薬治療に伴い発症した肺結核症の臨床的検討. *結核* 1985 ; 60 : 421-428.
 15. Shankar P, Manjunath N, Mohan KK, Prasad K, Behari M, Shriniwas, Ahuja GK. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Lancet* 1991 ; 337 : 5-7.
 16. Liu PY, Shi ZY, Lau YJ, Hu BS. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by a simplified nested amplification protocol. *Neurology* 1994 ; 44 : 1161-1164.
 17. 中嶋秀人, 芦田京子, 山崎英智, 篠田恵一, 大澤仲昭. 自然軽快を認めた頭蓋内結核腫の1例—Nested PCR 法を用いた中枢神経系結核症の診断とその有用性—. *臨床神経* 1995 ; 35 : 521-525.
 18. Scarpellini P, Racca S, Cinque P, Delfanti F, Gianotti N, Terreni MR, Vago L, Lazzarin A. Nested polymerase chain reaction for diagnosis and monitoring treatment response in AIDS patients with tuberculous meningitis. *AIDS* 1995 ; 9 : 895-900.