

## 髄液中アデノシンデアミナーゼ活性の上昇 から早期に診断された結核性髄膜炎の1例

康仁会西の京病院内科

齊藤 精久, 小泉 和昭, 田宮 正章, 佐藤 弘章,  
高瀬 栄司, 池田 祐貴子, 有方 一夫,  
真井 久夫, 高比 康臣

### A CASE OF TUBERCULOUS MENINGITIS WITH ELEVATED ACTIVITY OF ADENOSINE DEAMINASE IN CEREBROSPINAL FLUID IN THE EARLY STAGE

KIYOHISA SAITO, KAZUAKI KOIZUMI, MASAOKI TAMIYA, HIROAKI SATO,  
EJI TAKASE, YUKIKO IKEDA, KAZUO ARIKATA,  
HISAO SANAI and YASUOMI TAKAHI

*Department of Internal Medicine, Nishinokyo Hospital, Nara*

Received December 15, 1997

*Abstract:* We report a case of tuberculous meningitis in a patient who was diagnosed with elevated activity of adenosine deaminase (ADA) in the cerebrospinal fluid (CSF) in the early stage of the disease. The patient was a 25-year-old female who was admitted to our hospital on Dec 10, 1996 because of fever, nausea, and headache. Tuberculous meningitis was strongly suspected based on clinical findings (including nuchal rigidity and decreased deep tendon reflexes in the lower extremities) and CSF findings (initial pressure 280 mmH<sub>2</sub>O, cell count 493/ $\mu$ l, protein 116 mg/dl, glucose 41 mg/dl, tryptophan reaction positive). Isoniazid, streptomycin, and rifampicin were administered. During treatment, no bacteria, fungi, or mycobacteria were detected in the CSF by both smear and culture examination. No mycobacterium tuberculosis RNA was detected using the Gen-Probe™ Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test. However, the patient was diagnosed as having tuberculous meningitis based on the increased activity of ADA (9.9 IU/l) in the CSF in the early stage of the disease and she recovered completely. Thus, measurement of ADA in the CSF is a useful tool for early diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis.

#### Index Terms

adenosine deaminase, cerebrospinal fluid, tuberculous meningitis

#### はじめに

結核性髄膜炎は、化学療法の進歩とともに発生頻度が減少している<sup>1)</sup>が、それでも死亡率が25~35%の高率である<sup>2)</sup>。したがって、発症早期に的確に診断することと迅速に治療を開始することが本疾患の予後を決定するとい

っても過言ではない。しかし、定型的な経過を示す場合でも早期診断は必ずしも容易ではなく、髄液中アデノシンデアミナーゼ(ADA)活性の測定が補助的検査法として注目されている<sup>3-7)</sup>。

今回著者らは、髄液中ADA活性の上昇から早期に診断され、良好な経過を辿った結核性髄膜炎の1例を報告

する。

症 例

患者：25歳，女性

主訴：発熱，嘔気，および頭痛

家族歴・既往歴：特記事項はない

現病歴：平成8年12月4日から発熱を自覚しており，近医での加療によっても解熱せず，嘔気と頭痛も加わったので12月8日に当院を受診した。血液検査に炎症所見を欠いていたが，12月10日に項部硬直が認められたので髄膜炎が疑われて当院に入院した。

入院時身体所見：身長151cm。体重54kg。体温38.8℃。意識は清明。脈拍90/分，整。血圧102/72mmHg。結膜に貧血と黄染はない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦，軟で，肝・脾・腎を触知しない。表在リンパ節も触知しない。軽度の項部硬直を認めるが，四肢に明

らかな麻痺はない。両下肢の腱反射は減弱しているが，病的反射はない。

入院時検査成績：検尿，血液学，免疫・血清学，および血液生化学検査には異常がなかったが，検便では潜血反応が陽性であった。なお，ツベルクリン反応は，陰性であった(Table 1)。

髄液所見：外観は水様透明で，初圧が280mm水柱，細胞数が493/μl(リンパ球93%)であった。ノンネアベルトとパンディーも陽性であったが，キサントクロミーは認められなかった。蛋白は116mg/dlに上昇，糖は41mg/dlに低下していた。トリプトファン反応は陽性であったが，ADA活性は5.2IU/lに軽度上昇していた。一般細菌，真菌，および結核菌は検鏡・培養で同定されず，Gen-Probe™ Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test(MTD)も陰性であった(Table 1)。

入院時胸部X線：異常はなかった(Fig. 1)。

頭部MRI検査：T1強調画像とT2強調画像には脳底部を含めて異常所見がなく，ガドリニウムで造影される病変もなかった(Fig. 2)。

入院後経過：髄液の圧上昇(280mm水柱)・細胞増多(493/μl)・蛋白増加(116mg/dl)・糖減少(41mg/dl)・トリプトファン反応陽性・およびADA活性軽度上昇(5.2IU/l)から結核性髄膜炎を強く疑ってSM(1g/日)，INH(400mg/日)，およびRFP(450mg/日)による抗結

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Amylase	77 IU/l
Protein	(-)	BUN	10.7 mg/dl
Sugar	(-)	UA	2.2 mg/dl
Occult blood	(-)	Cr	0.7 mg/dl
Stool		Na	139 mEq/l
Occult blood (Human Hb)	(+)	K	4.0 mEq/l
		Cl	100 mEq/l
Hematology		Ca	10.7 mg/dl
RBC	481×10 <sup>4</sup> /μl	Glucose	101 mg/dl
Ht	38.1 %	Serology	
Hb	13.6 g/dl	CRP	0.1 mg/dl
WBC	3,900 /μl	Cold agglutinin	×32
Neu.	71 %	CSF findings	
Eo.	2 %	Appearance	waterly clear
Baso.	2 %	Initial pressure	280 mmH <sub>2</sub> O
Lymph.	19 %	Nonne-Apelt	(1+)
Mono.	6 %	Pandy	(2+)
Plt	249×10 <sup>3</sup> /μl	Xanthochromy	(-)
ESR	4 mm/h	Cell count	493 /μl
Blood chemistry		Lymph.	93 %
GOT	13 IU/l	Protein	116 mg/dl
GPT	13 IU/l	Glucose	41 mg/dl
LDH	264 IU/l	Cl	123 mEq/l
γ-GTP	13 IU/l	ADA	5.2 IU/l
ChE	4,577 IU/l	Tryptophan reaction	(+)
CK	61 IU/l	Bacteria	negative
TP	6.7 g/dl	Fungi	negative
A/G	1.94	Mycobacteria	negative
TC	176 mg/dl	MTD	negative
TG	51 mg/dl	Tuberculin skin test	negative

MTD: Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test.

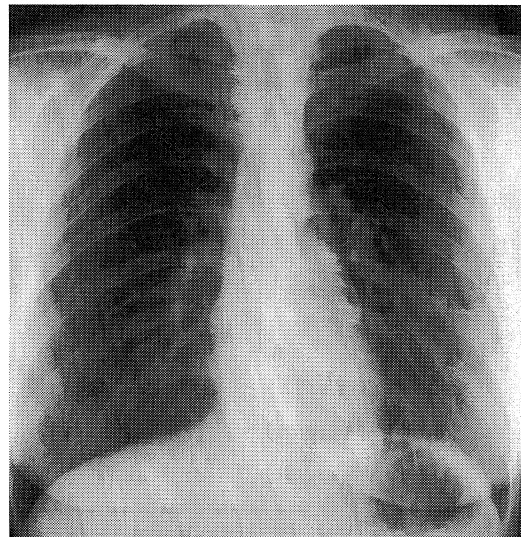


Fig. 1. Chest X-ray on admission shows no abnormal findings.

核療法を開始した。ウイルス性および細菌性髄膜炎も否定できないので、 $\gamma$ -グロブリン製剤(2.5g/日)と PIPC (4g/日)も併用した。経過中の髄液の塗抹・培養検査でも、一般細菌、真菌、および結核菌は同定されず、MTD

も陰性であった。また、血清および髄液中のウイルス抗体価も有意に上昇していなかった。さらに、胸部CT検査、腹部CT検査、および腹部エコー検査にも異常はなかった。しかし、治療開始後の12月17日に髄液中 ADA

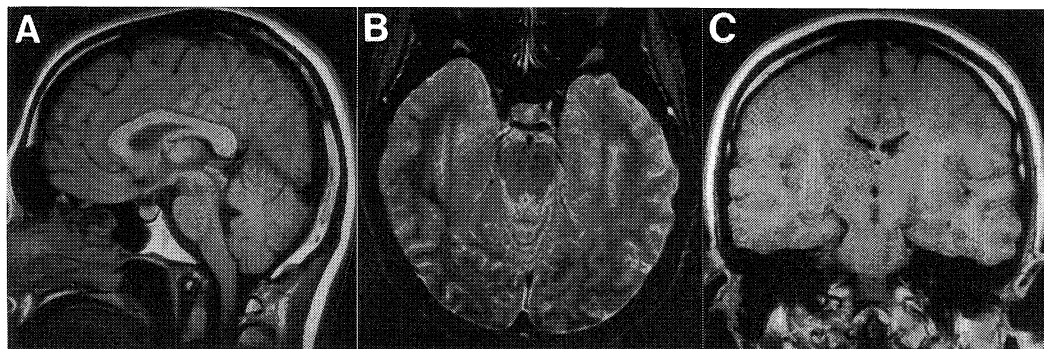


Fig. 2. Brain MRI shows no abnormal findings  
 A : T1 weighted image sagittal view.  
 B : T2 weighted image transverse view.  
 C : T1 weighted image coronal view with contrast enhancement.

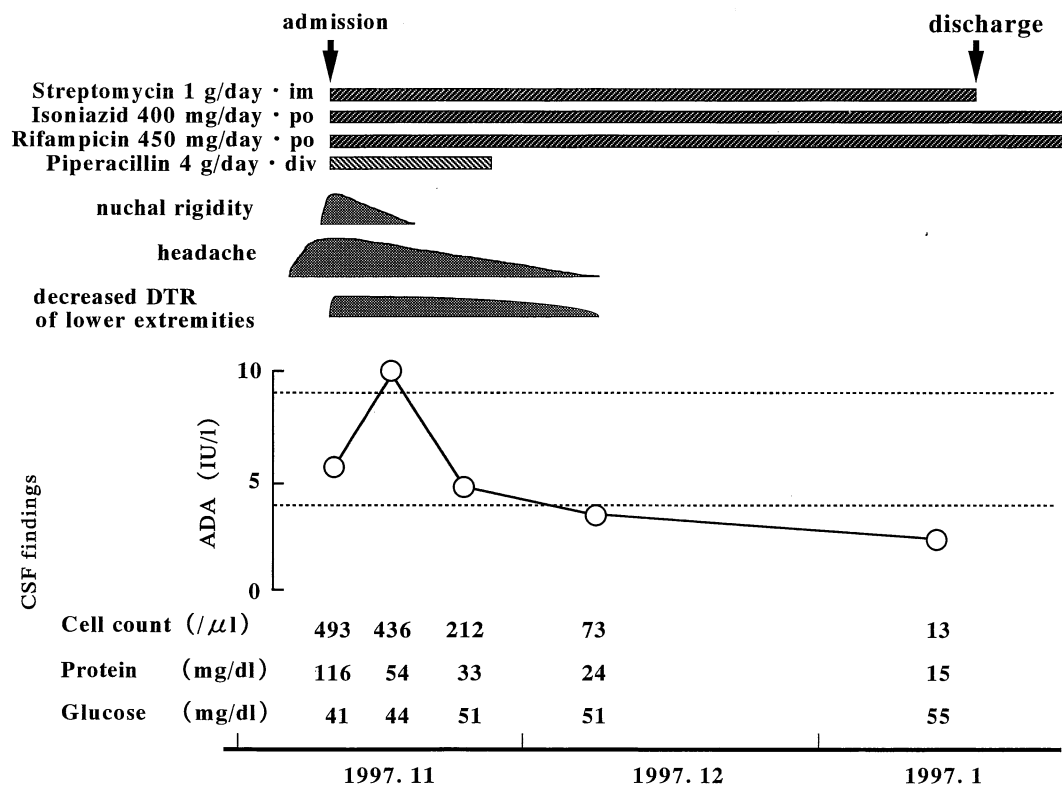


Fig. 3. Clinical course.

活性が9.9 IU/lに上昇したので、結核性髄膜炎と診断した(Fig. 3).

髄液中 ADA 活性は、12月17日の9.9 IU/lをピークに漸減した。項部硬直は1週後に消失し、頭痛、発熱、および両下肢の腱反射減弱も約1ヵ月後に消失した。また、髄液所見も約2ヵ月後に正常化し、平成9年2月15日(第68病日)に退院した(Fig. 3)。なお、SMは1ヵ月間の連日投与後に聴力が軽度低下したので、週3回投与を2週、週1回投与を3週継続した。INHとRFPは6ヵ月間投与した。

退院後は髄膜炎の再発がなく、平成9年3月には職場復帰しており、正常圧水頭症などの後遺症も認めずに現在に至っている。なお、注腸検査では腸結核を認めなかったが、直径1 cm大の山田4型ポリープをS状結腸に認めたので内視鏡的ポリペクトミーを施行した。

## 考 察

髄液中 ADA 活性：結核性髄膜炎は、一般に、症状が軽微の頭痛と発熱に限られる時期が1～2週あり、その後意識障害や脳底部髄膜炎の臨床症状を呈す。この症状の比較的乏しい早期に診断された場合には、治療が奏効するので予後が良好になる<sup>9)</sup>。したがって、特に本疾患は、早期診断法の確立が望まれる。しかし、髄液からの結核菌検出率については、Wright<sup>9)</sup>は79.2%の比較的高率というが、松島<sup>2)</sup>は37%の低率であったと報告している。塗抹での検出率に至っては、Wright<sup>9)</sup>は36.7%、Hinman<sup>10)</sup>は20%にすぎないと報告している。このように髄液からの結核菌検出率は低いので、早期診断には必然的に補助的検査が必要になる。

Ribera, et al.<sup>5)</sup>は、補助的検査としてツベルクリン反応、髄液中のリンパ球増多(50%以上)、および髄液中の糖濃度減少(40 mg/dl未滿)を挙げているが、それぞれの感受性と特異度が0.67:0.82, 0.81:0.47, および0.76:0.82にすぎないので、いずれも単独では満足する検査にはならないとしている。髄液中 ADA 活性の正常値についての報告は少ないが、Malan, et al.<sup>6)</sup>は健常成人では4.0 IU/l未滿であったと報告している。また Ribera, et al.<sup>5)</sup>は、健常成人40例と結核性髄膜炎以外の各種神経疾患患者173例から得られた髄液と結核性髄膜炎患者32例の髄液を検討し、結核性髄膜炎患者での髄液中 ADA 活性が9.1～22.7(平均15.7)IU/lであったことから、9.0 IU/lをカットオフ値にした場合に感受性が1.0、特異度が0.99になるので、髄液中 ADA 活性が発症初期の診断に非常に有効でしかも9.0 IU/l以上の場合には結核性髄膜炎の可能性が高いと報告している。以上をま

とめると、髄液中 ADA 活性は、4.0 IU/l未滿が正常範囲であり、9.01 IU/l以上が結核性髄膜炎の診断根拠になるといえよう。

さらに髄液中 ADA 活性は、抗結核薬治療開始の早期(10日間)では有意に上昇するが、結核菌が除去された場合には徐々に低下して80～100日で正常化する<sup>9)</sup>。その機序として、治療開始3～4週後にはMycobacterial antigenが除去されてT細胞が再び静止状態になり、ADA活性が低下するからという<sup>9)</sup>。結核性胸膜炎でも、胸水中 ADA 活性は同様の経過を示すことが報告されている<sup>11)</sup>。著者らの症例でも、髄液中 ADA 活性が治療開始後に上昇し、その後に正常化した。しかも、髄液中 ADA 活性の推移が臨床経過と平行しており、髄液中 ADA 活性は結核性髄膜炎の補助的検査として有用と考えられた。

ADAは、胸腺、リンパ腺、脾臓などのリンパ系臓器<sup>12,13)</sup>をはじめとして生体内に広く分布している。特に赤血球中では血清に比して40～70倍も活性が高く<sup>14)</sup>、白血球内にも含まれている。ADA活性は、T細胞の成熟期に上昇するので、細胞性免疫が関与する疾患では上昇が認められる<sup>15-17)</sup>。したがって、リンパ球(特にT細胞)の異常増殖を伴う病態と寄生虫疾患や真菌感染症などの細胞性免疫が関与する病態でも、ADA活性の上昇する可能性が予測される<sup>18)</sup>ので、その利用には注意を払う必要がある。なお、今回の症例では、髄液が血性(穿刺時の出血に伴うものを含む)でないので、赤血球由来のADAである可能性は低い。

MTD：さらに最近、直接かつ迅速に結核菌を検出する方法として、検体中のribosomal RNAを増幅して測定するMTDが臨床の場で用いられるようになった<sup>19)</sup>。大角ら<sup>20)</sup>は、結核菌培養陽性の結核性髄膜炎の2例ではいずれもMTDが陽性であったと報告している。ただし、菌体が微量の場合は、検体中の阻害因子の影響を受ける可能性のあることと、菌体が検体中に一様に分布していない可能性もあることから、偽陰性になることもあると推察している<sup>20)</sup>。したがって、彼らは、MTDが陰性であっても、微量の菌体が検体中に含まれている可能性のあることに留意すべきであるという<sup>20)</sup>。

今回の症例も、塗抹・培養検査およびMTDでも結核菌が同定できず、診断を確定することはできなかったが、髄液中 ADA 活性が高値を示したことで治療開始後の髄液中 ADA 活性の推移から、結核性髄膜炎を早期に診断し得たものと考えられる。

## ま と め

髄液中 ADA 活性の測定が結核性髄膜炎の早期診断お

よび経過観察に有用であった 1 例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第 154 回日本内科学会近畿地方会 (1997 年 12 月, 和歌山) において発表した。

稿を終えるにあたり, ご指導, ご校閲を賜りました奈良県立医科大学第 1 内科学教室土肥和紘教授に深甚なる謝意を捧げます。

## 文 献

- 1) **Sheller, J. R. and Des Prez, R. M.** : CNS tuberculosis. *Neurol. Clin.* **4** : 143, 1986.
- 2) 松島敏春 : 結核性髄膜炎. *結核* **60** : 88, 1985.
- 3) 小林 理, 国定 薫, 土屋俊昌, 近藤有好, 橋本正, 桜井金三, 原 直行 : 結核性髄膜炎の 3 例. *呼吸* **6** : 890, 1987.
- 4) **Blake, J. and Berman, P.** : The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S. Afr. Med. J.* **62** : 19, 1982.
- 5) **Ribera, E., Martinez-Vazquez, J. M., Ocana, I., Segura, R. M. and Pascual, C.** : Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J. Infect. Dis.* **155** : 603, 1987.
- 6) **Malan, C., Donald, P. R., Golden, M. and Taljaard, J. J. F.** : Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J. Trop. Med. Hyg.* **87** : 33, 1984.
- 7) 野崎博之, 福内靖男, 厚東篤生, 田中耕太郎, 小張昌宏 : 結核性髄膜炎における髄液 adenosine deaminase (ADA) の経時的変動について. *結核* **69** : 663, 1994.
- 8) 小林 裕 : 結核性髄膜炎の治療. *神経内科治療* **6** : 213, 1989
- 9) **Wright, N. L.** : Observations on the diagnosis of tuberculous meningitis. *J. Lab. Clin. Med.* **52** : 48, 1958.
- 10) **Hinman, A. R.** : Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959-1963. *Am. Rev. Respir. Dis.* **85** : 670, 1967.
- 11) 矢木 晋, 渡辺正俊, 橋口浩二, 角 優, 築山邦規, 梅木茂宣, 原 宏紀, 沖本二郎, 副島林造 : 結核性胸膜炎における胸水中 adenosine deaminase 活性値の経時的変化に関する臨床的検討. *呼吸* **9** : 596, 1990.
- 12) **Lee, P. C.** : Developmental changes of adenosine deaminase, xanthine oxidase, and uricase in mouse tissues. *Develop. Biol.* **31** : 227, 1973.
- 13) **Adams, A. and Harkness, R. A.** : Adenosine deaminase activity in thymus and other human tissues. *Clin. Exp. Immunol.* **29** : 647, 1976.
- 14) **Muller-Beissenhirtz, Von W. und Keller, H.** : Die Bestimmung der Adenosindeaminase im Serum. *Dtsch. Med. Wschr.* **91** : 159, 1966.
- 15) **Huang, A. T., Logue, G. L. and Engelbrecht, H. L.** : Two biochemical markers in lymphocyte subpopulations. *Br. J. Haematol.* **34** : 631, 1976.
- 16) **Sullivan, J. L., Osborne, W. R. A. and Wedgwood, R. J.** : Adenosine deaminase activity in lymphocytes. *Br. J. Haematol.* **37** : 157, 1977.
- 17) **Barton, R., Martiniuk, F., Hirschhorn, R. and Goldschneider, I.** : The distribution of adenosine deaminase among lymphocyte populations in the rat. *J. Immunol.* **122** : 216, 1979.
- 18) 中村淳一, 松島敏春, 原 宏紀, 矢野達俊, 小橋吉博, 富澤貞夫, 木村 丹, 川西正泰, 田野吉彦 : 結核性髄膜炎における ADA 値の有用性. *結核* **66** : 226, 1991.
- 19) 豊田丈夫, 大角光彦, 青柳昭雄, 川城丈夫 : 結核菌群核酸増幅同定検査 (MTD) により迅速診断が可能であった結核性髄膜炎の 2 例. *感染症学雑誌* **69** : 945, 1995.
- 20) 大角光彦, 豊田丈夫, 川城丈夫, 青柳昭雄 : 核酸 (ribosomal RNA) 増幅を利用した結核菌検出法の臨床的有用性に関する検討. *結核* **71** : 573, 1996.