

【PRESENTATION OF CASE】

Dr. Sarah K. Bourne(Neurosurgery): アルコール依存症の43歳男性が、精神状態の変動を理由に、当院入院となった。

入院1日目、事前に隣人より連絡を受けていた救急医療サービスの職員によって、患者は発見された。患者はマットレスの上に座り、便と尿を失禁していた。そして周囲には空になったガバペンチンとブプロピオンの容器と、ウォッカの空瓶が散乱していた。近所の人が患者を最後に見たのは4日前で、患者は酒を購入してアパートの中に引き籠もっていたとの事だった。他の薬物や、麻薬関連用品は見られなかった。診察上、患者は意識があり、震えており、会話はできず、命令に従えない状態だった。初診時のGCSは10点だった。血圧は236/158mm、心拍数は90回/分、呼吸回数は20回/分だった。呼吸音は清。簡易血糖測定ではエラーが出た。患者は立ってストレッチャーまで歩くのに補助を要するほど状態だった。患者は救急車で当院の救急科へ搬送された。

体温は36.1℃、血圧は216/100mmHg、心拍数は76回/分、SpO₂はroom airで100%だった。彼は覚醒していたが、名前を言えず、質問に答えられず、命令に従えない状態だった。GCSは11点だった(自発開眼で4点、理解不能の発語で2点、痛み刺激への反応で5点)。瞳孔は左右対称で、対光反射も正常だった。乳頭浮腫もなかった。顔面は左右対称だった。咳嗽反射と咽頭反射あり。手足は重力に反して自分で動かした。深部腱反射は正常で、足底反射は両側とも屈曲し(バビンスキー反射陰性)、ホフマン反射は陰性だった。足クローヌスが数回観察された。皮膚は冷たくわずかに青かった事以外は正常だった。頭部外傷・その他の外傷もみられなかった。

心電図は、非特異的ST異常とT波異常がみられた。ヘマトクリット、ヘモグロビン値、血小板数、凝固能、腎機能は正常だった。血中の総蛋白、アルブミン、グロブリン、リン、マグネシウム、カルシウム、ALP、AST、直接ビリルビン、リパーゼ、アミラーゼ、乳酸、トロポニンT、その他の検査に関しては、Table 1にある通りである。血中・尿中の中毒物質スクリーニング検査は陰性だった。血液培養と尿培養を採取した。経鼻胃管を通してラクツロースが投与され、経静脈的に生理食塩水とハロペリドールが投与された。

Dr. Mykol Larvie: 救急科に到着してからおよそ2.5時間後、頭部単純CTを撮り、側脳室の拡大と、脳室周囲の低吸収部位がみられ、モンロー孔閉塞による水頭症を示唆する所見であった。同様に、不均一な、部分的に低吸収となっている脳室内病変(上衣に及ぶ)があり、左側脳室の前角部におよそ2cmにわたる病変(Fig. 1A)であった。頭蓋内出血や大きな骨折はみられなかった。

患者の来院からおおよそ5時間後、頭部造影MRIが施行された(Fig. 1B~1F)。FLAIR画

像では、側脳室の拡大と、前方の脳室周囲部分が高信号になっており、これは急性の水頭症に矛盾しない所見である脳脊髄液の経脳室上衣移行(transpendymal flow)を反映している。T1強調画像では、左側脳室前角の上衣からモンロー孔にまでわたって障害されている病変部位の強調がみられた。平滑で結節性の病変が、第三脳室内に及んでいる様子も見られた。左側脳室内の結節性構造物も含め、MRIでみられる病変部には軽度の強調制限がみられた。強調制限として矛盾のない不均一な強調がみられる場合、感染・腫瘍がまず鑑別診断として挙がる。

Dr. Bourne: 右脳室の体外式ドレーンが初療室で留置された。初圧は24mmHg(正常値は11以下)だった。脳脊髄液の検査結果はTable 1にある通りである。細菌培養と真菌培養を採取し、バンコマイシンが投与された。患者は脳神経系のICUに入院となった。

それ以降3日間で、血液培養2セットのうち1つの好気培養ボトルから、グラム陽性球菌が得られ、Staphylococcus saprohyticus、Aerococcus viridans、S. sciuri(疑い)が同定された。再検査した培養結果は陰性であり、尿培養・髄液培養についても同様であった。痰の検査では、扁平上皮と細菌の複合体がみられ、抗酸菌はみられなかった。血中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)・free T₄・IGF-1・アンギオテンシン変換酵素(ACE)の値は正常値だった。抗Ro抗体、抗La抗体・クリプトコッカス抗原・エキノコッカスIgG抗体・有鉤条虫IgG抗体は陰性だった。それ以外の検査結果はTable 1のとおりである。

セフェピム、葉酸、チアミン、シアノコバラミン(Vit B₁₂)が投与された。腹部超音波検査では、脂肪肝と、境界型脾腫が見られた。経鼻栄養管が挿入された。ツベルクリン反応は陰性だった。経胸壁エコーでは、左室EFは49%で、左室の全周性の軽度壁運動低下があり、弁の疣贅はみられなかった。患者に発熱はなかった。トランスドューサーにより計測した頭蓋内圧は7~15mmHgであった。

診察をしたところ、患者は呼びかけに開眼し、非共同注視(両目が同じ方向に共同できない状態)であり、命令に従えない状態であった。瞳孔は左右等しく、対光反射はあり、瞬きもできた。痛み刺激に対して手足を引っ込め、重力に抗して運動できた。反射は左右対称であり、足底反射で屈曲した。

患者の家族には連絡がついていた。次の日、他院からのデータにより、慢性的腰痛とC型肝炎ウイルス感染の病歴があり、1年前よりおそらく網膜の異常をきたしていることが判明した。HIV感染や糖尿病の既往はなかった。ガバペンチンとブプロピオンの内服があった。ペニシリンアレルギーがあった。患者は独身で、独居で、拘留歴があり、ほとんど友人はいなかった。患者は喫煙歴と、1日に1リットルという重度の飲酒歴があったが、違法薬物の使用はないとの事だった。患者の母は高血圧と腎臓病で亡くなり、患者の兄は断酒中に脳卒中を発症して亡くなり、父は高血圧を患っている。

入院5日目に、鑑別診断を進めていった。

【DIFFERENTIAL DIAGNOSIS】

Dr. Anna R. Terry: この 43 歳男性は、変動する精神症状を呈していた。患者は発語ができず、命令に従えなかったが、患者の神経学的所見を思い返すと、巣症状ではなく、自発的に手足を動かしていた。患者の症状からは、まず第一に代謝性精神疾患 or 感染症による脳炎が考えられる。しかし、患者は発熱がなく、バイタルサインの異常もなく、中毒物質スクリーニング検査も陰性であった。

変動する精神症状の鑑別疾患は多岐にわたるが、頭部画像所見における水頭症の所見は、鑑別診断を絞り込み、治療プランを構成しやすくする。第三・第四脳室に比較して側脳室のみが拡張する重度の脳室拡大は、モンロー孔の閉塞として矛盾しない。患者の臨床状態と画像所見は、水頭症・脳圧亢進に対する迅速な治療目的に脳室外ドレーンの留置を必要とする状態であった。腰椎穿刺の代わりに脳室外ドレナージを選択した理由は、脳室の閉塞により脳脊髄液の灌流が障害され、脳と脊髄の圧力のギャップが生じており、腰椎穿刺を行うと脳ヘルニアのリスクが高くなるからである。

●HIDROCEPHALUS 水頭症

閉塞性水頭症の原因として感染症、炎症波及(髄膜炎などから)、解剖学的異常(キアリ奇形など)、腫瘍が鑑別に挙がる。頭部単純 CT で占拠性病変や閉塞をきたすその他の病変は無かったので、頭部造影 MRI が施行された。MRI では、モンロー孔閉塞の原因となる、脳室周囲をふちどるような浸潤性病変が存在していた事が判明した。

松果体腫瘍・第三脳室腫瘍・後頭蓋窩腫瘍は、直接的・間接的に脳脊髄液の灌流路を閉塞しうる。小脳テント上腫瘍も、同様に脳脊髄液の灌流を障害しうる。しかしながら、この患者では大型ではない散在性病変がみられた。MRI の所見では、転移性病変による軟膜の癌腫症や、軟膜にびまん性に原発性の神経膠腫が発症(神経膠腫のまれな発症形式であり、脳実質に原発性腫瘍を形成することなく、グリア細胞が髄膜に浸潤してできる)した可能性を考慮する。細菌や真菌による脳髄膜炎は慢性炎症や脳室周囲をふちどる瘢痕形成の原因となり、癒着して水頭症へと至る。発展途上国では、よく出会う疾患である。しかしながら、アメリカ合衆国では、成人の市中細菌性髄膜炎の最も common な原因は *Streptococcus pneumoniae* である。髄膜炎菌やリステリアも同様に重要な起炎菌である。結核性髄膜炎は、典型的なものでは、慢性の無痛性の発症形式をたどる。HIV の合併感染は、重要な予後不良因子である。トキソプラズマ(HIV や AIDS なしで感染するのはまれではあるが)や囊虫症(北部アメリカよりも中央～南アメリカでより common である)のような寄生虫を含むその他の感染症も原因となりうる。最後に、クリプトコッカスやムコール症のような真菌感染もあげられるが、免疫能正常患者においては極めて珍しい。

この患者では、最近の疾患や接触歴を含めて不明であった。中枢神経系の感染や小児期の水頭症の既往は不明で、脳外科の手術歴もなかった。結核、寄生虫、真菌性髄膜炎のリスクファクターもなかった。彼は最近まで投獄されていたが、HIV 感染のスクリーニングは陰性、結核の試験も陰性であった。血糖値、好中球数は正常範囲で慢性疾患の既往もなく免疫不全もなかった。

・ENDOSCOPIC BIOPSY

もつとはっきりと閉塞を和らげ、診断をつけるため、内視鏡的生検および透明中隔の開窓術を施行した。(Fig.2) 左側脳室へ入った時、脳室内には異常で、柔らかくやや白い沈着物をすみずみに認めた。左モンロー孔を閉塞していた小さい mass も見られた。透明中隔は菲薄化し、何個か開窓術がなされた。右側脳室にも入り、同じように内腔は一面に沈着物を認め異常であった。いくつかの mass と脳室内腔より得られた生検材料は病理および細菌検査へ送られた。精密検査では、モンロー孔は瘢痕組織にて完全閉塞していた。外科的開窓術への通路がなく、水頭症の決定的な治療ができなかった。脳室ドレーンが留置され、最終的な病理学的診断がなされた後に脳室腹腔シャントを造設することが計画された。

●DR.ANNA R.TERRY'S CLINICAL DIAGNOSIS

感染や腫瘍による脳室閉塞からの閉塞性水頭症

●PATHOLOGICAL DISCUSSION

Dr. Anat Stemmer-Rachamimov: 内視鏡的生検では急性、壊死性、肉芽腫性炎症と大きい真菌塊という結果であった。菌類は広く、疎な隔壁をもった直角に分枝する菌糸を持つ。(Fig.3) アスペルギルスの免疫染色は陰性で、形態学的特徴はムコール症に最も近かった。

●DISCUSSION OF MANAGEMENT

Dr. Kristopher T. Kahle: この患者にはモンロー孔閉塞による水頭症があり、頭蓋内圧を減らし脳ヘルニアを防ぐためにもCSFの排液の必要性があった。(Fig.2)

CSFの一時的な排液としては腰椎穿刺、脳室ドレーンや腰椎ドレーンを置くことなどの手技がある。CSFの持続的な排液としては脳室シャントや脈絡叢の凝固のあるなしに関わらず第三脳室造瘻術などがある。このケースでは、解剖学的閉塞がモンロー孔にある真菌塊によるもので内視鏡による第三脳室へのエントリーが難しく、内視鏡的第三脳室造瘻術は不可能であった。脳室シャントも活動性感染があるため不可能であった。人工物を置くには禁忌、CSF中のタンパク濃度の上昇はシャント閉塞のリスクを上昇させる。そのうえ、腰椎穿刺や腰椎ドレーンを置くことは閉塞点がより近位にあるため脳室からのドレナージにならない。それゆえに両側前より一時的なCSFドレナージのために脳室ドレーンが置かれた。抗真菌薬治療によりCSF中のタンパク濃度が減少した後に脳室腹腔シャントを置くことを考えている。

一時的なドレーンをおいた後、タンパク濃度の高いCSFのために頻回に両方のカテーテルの閉塞が起き、その度にドレーンをフラッシュしたりカテーテルの交換が必要であった。CSF中のタンパク濃度が上昇した理由は感染とアムホテリシンBなどの抗真菌薬による毒性からの上皮細胞の脱落による細胞塊によると思われる。頻回のカテーテル交換は皮膚の破綻の原因となり、細菌の重複感染のリスクが上昇する。加えて、機械的外傷によるカテーテル関連区域の血腫の炎症により脳の脆弱性が増す。ドレーンが閉塞したとき、CSFの排出が予測できないためCSFのオーバードレナージが起こり、脳室の虚脱が起き、アムホテリシンBの脳室内濃度が上昇した。

Dr. Nancy L. Harris (Pathology): Dr.Vyas、この患者の侵襲性真菌感染に対してどのような治療をしたか教えてください。

Dr. Jatin M. Vyas: 入院後、早くに血液培養の1セットで好気培養でいろいろなものがはえた。もう一つのセットからは、はえてこなかった。さらに皮膚の常在するぶどう球菌属が同定された。これらの結果より診断には至らなかった。診断には脳生検が必要だったが、培養には失敗した。

侵襲性真菌感染は増加している。ムコール症のようなカビ感染症は吸入路より宿主へ侵入する。これらの大きな有機物は典型的には副鼻腔内にこもり、下気道へは移行できないとされている。それにもかかわらず真菌性副鼻腔炎は命を脅かす感染症となりうる。治療の基本はアグレッシブな外科的なデブリードマンや抗真菌薬によるものになる。侵襲性真菌による中枢神経系の感染はまれ。侵入経路は典型的には直接侵入(外傷や手術)で、副鼻腔病変からの拡大、血管内への侵入(特に血管内への薬を使っている人)。このケースでは、患者の薬物乱用などの経緯から血管内経路が最もありうると考えている。可能なら、感染組織の減量およびコントロールをつけるために感染巣への広範囲のデブリードマンが必要となる。しかしこのケースでは感染巣のデブリードマンは中枢神経系では適応外であったため、抗真菌薬による治療しか選択できなかった。

抗真菌薬治療が施行されたが、臨床経過は非常に不良であった。*Exserohilum rostratum* 髄膜炎の最近の流行は抗真菌薬治療単独では中枢神経系の真菌感染は根治に不十分であった。免疫系では大きい壊死した有機物を取り除くことは不可能である。そのうえ、真菌の細胞壁の構成要素は心筋細胞が壊死した後にも免疫反応を惹起し続ける。この炎症が脳へのダメージとなる。

この患者は高用量のアムホテリシンBとボサコナゾールで治療した。血清ボサコナゾール濃度が上昇するため、胃管よりコーン油を同時に注入した。同時に脳室ドレーンよりアムホテリシンBを髄腔内投与した。

Dr. Kahle: ICUでのアグレッシブな治療にもかかわらず、患者の状態は悪化の一途であった。脳室炎およびそれに関連したCSF中蛋白濃度の上昇は日に2回まで置き換えることが必要とされた。これらのせいで、脳室腹腔シャントは不可能であった。そのうえクモ膜炎からくる交通性水頭症の進行のために脳室拡大は増悪していた。結果として、痙攣、さらなる神経学的機能低下が起き再び挿管が必要となった。患者の父親との話し合いの後、治療目標は緩和ケアに変更となった。脳室ドレーンは抜きし初診から約4週間後に安らかに永眠した。

Dr. Stemmer-Rachamimov: 患者家族の同意を得て病理解剖を行った。脳重量は1490gでびまん性に浮腫様、大脳半球をおおうようにも膜下血腫があった。血腫は大脳皮質から側脳室へ広がっており、カテーテル通路の血腫からなるものであった。前頭葉、基底核、視床、脳梁の多数の柔らかく壊死領域があった。(Fig.4A) 側脳室は拡大、脳室表面は不整、顆粒状であった。壊死した血腫様の物質が中隔を覆い透明中隔腔を満たしていた。(Fig.4B) 右側脳室角の脳室表面は壊死物質で覆われていた。(Fig.4C) 組織学的には炎症、血栓、血腫の量の変化に伴い亜急性性梗塞の所見であった。(Fig.4D) 多核巨細胞や真菌を伴う慢性肉芽腫性上衣炎があり (Fig.4E)、側脳室の他の部位に上衣下巨細胞の急増に伴い上衣の露出があった。(Fig.4F) 左基底核や視床には炎症や膠質化に囲まれた真菌を含む大きい壊死組織 (真菌膿瘍) があった。(Fig.4G,H)

結果的には側脳室の慢性肉芽腫性上衣炎を伴う脳ムコール症、左基底核の真菌膿瘍、側脳室周囲の多発出血壊死。鼻腔からはムコール症は証明できなかった。全身の炎症所見は解剖では証明されなかった。ムコール症の多くは副鼻腔炎の拡大 (鼻脳型ムコール症) や他の原発感染巣 (呼吸器、消化器、血行性) からの拡大がある。しかしながら、脳の単独発生もありうる、主に違法薬物の注射歴のある患者で報告が多く、基底核の真菌膿瘍もよく起こす。

●ANATOMICAL DIAGNOSIS

脳ムコール症

Abstract

・大脳ムコール症はまれな真菌感染で死亡率、罹患率は迅速な組織診断、適切な抗真菌薬投与でも高い。

- ・静脈注射使用がリスクファクターとなる。
- ・コントロール不良の糖尿病、免疫不全状態は発症のリスクになるが単独性の大脳ムコール症ではまれである。
- ・我々は多様なリスクの有る患者のリゾープス菌による大脳ムコール症を経験した。
- ・より素早い発見と治療がこの致死的な疾患を軽快させる。

Introduction

・ムコール症はリゾープス菌、ムコール菌によっておこされるまれな真菌感染症である。感染の一般的な原発部位は副鼻腔、肺、皮膚であった。中枢神経系の発病は二次性が多く副鼻腔感染からの派生が多かった。大脳ムコール症の危険因子としては静脈内薬物使用があげられる。糖尿病や免疫不全状態がムコール症の危険因子であるが大脳ムコール症では報告されていない

Case Report

・コントロール不良の糖尿病、インフリキシマブにより治療中のクローン病を持ち静脈注射による治療歴のある28歳の男性が神経症状、口腔カンジダを伴わない亜急性の頭痛、首の痛み、羞明、吐き気、嘔吐、発熱を主訴に受診した。髄液検査では糖 137、蛋白 87 で白血球 125(82%が多角核)、赤血球 15 でグラム染色陰性であった。検査では糖尿病性ケトアシドーシスの可能性、血沈と CRP の幼少が注目されました。患者はバンコマイシン、セフトリアキソン、アンピシリン、アシクロビルによる治療が開始となった。第三病日に左の顔、腕、脚に力が入りにくくなった。CT では副鼻腔に病変はなく右大脳基底核に 5×3×3 の低濃度病変が発見され MRI では diffusion での取り込み抑制が見られた。第四病日にはメトロニダゾール、アムホテリシン B が追加された。第五病日には左腕は麻痺するようになった。再検した MRI で病変は拡大していた。梅毒、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ライム、西ナイルウイルス、東部馬脳炎ウイルスは陰性であり βD グルカンも陰性であった。患者の状態より大脳基底威嚇病変の生検が行われた。要理組織では広い角度で分岐広い非隔膜菌糸、アンジオ浸潤、血管壁のフィブリノイド壊死、および著名な好中球及びリンパ球浸潤が見られ大脳ムコール症と診断された。その後の培養でリゾプス菌が陽性と出た。アムホテリシンが増量され他の抗菌薬は中止となった。しかし患者の容態は悪化していき病日 20 日で死亡した。脳の剖検検査では出血性膿瘍が見つかり大脳ムコール症と矛盾しない所見であった。

Discussion

大脳ムコール症では静脈内薬物使用患者で多く発症するがこの人のような免疫不全状態、糖尿病患者での報告例はない。大脳ムコール症の死亡率は 60% をこえ早期発見と治療が罹患率、死亡リスクを改善させる。症状としては急性頭痛の発症 (44%)、発熱 (41%)、片麻痺 (38%)、および精神状態の変化 (21%) を呈することがある。検査は腰椎穿刺や脳の MRI が必要で腰椎穿刺では党派低くアンパク質高値、リンパ球増加が見られる。加えて RNA の PCR を使用した墨汁染色による早期診断も可能である。大脳ムコール症の大部分は大脳基底核で起こり MRI では血栓性梗塞、真菌性塞栓、膿瘍が見られる。確定診断には組織サンプリングが必要であり開頭による外科的生検が必要となるケースがある。治療としてはアムホテリシン B 投与が第一だが、解剖学的局在、感染の程度、および臨床

状況に応じて外科的デブリが必要となる場合もある。ある研究ではアムホテリシン B 投与により思慕率が 92 から 41 へと減少したことが分かっている。その他の治療は生存率に優位な影響は与えぬ川田。

大脳ムコール症例では、アムホテリシン B を、0.5mg/kg/日ー1.0 ミリグラム/kg/日投与されるべきである。

Conclusion

単離された脳ムコール症は、ほとんどの場合、静脈内薬物使用に関連しているだけでなく、コントロール不良の糖尿病又は免疫低下などのムコール症のための他の危険因子を有する患者において考慮されるべき稀な感染症です。症状、CSF の異常、及び結像特性は、非特異的であり、確定診断は、関連組織のサンプリングを必要とします。孤立脳ムコール症の高い死亡率を考えると、適切なコンテキストおよびアムホテリシンによる治療の迅速な開始に高い臨床的疑いが不可欠です。治療の成功はまた、感染した組織のデブリードマンと外科的に管理する必要があります。早期発見と治療が、このそうでない場合は致命的な病気のコースの改善につながる可能性があります。