

症例報告

片側の多発脳神経障害と多発脳梗塞を呈し外耳道からの
炎症波及を疑った非典型頭蓋底骨髄炎の1例橋本 侑^{1)*} 立石 貴久¹⁾

要旨：症例は76歳男性。2017年4月から嚥下障害と微熱の精査目的で、当院外科へ入院した。左声帯麻痺と筋力低下を認め、5月に当科へ紹介された。神経診察で左顔面神経麻痺や嚙声、舌左偏倚、左難聴、軽度四肢筋力低下を認めた。CTで斜台の脱灰、MRIで斜台から上位頸椎までの軟部組織と硬膜の増強を認め、頭蓋底骨髄炎の所見であった。また多発性左脳梗塞、左内頸動脈狭窄を認めた。典型的耳症状を認めなかったが、左外耳道に大量の耳垢と炎症所見を認め、外耳道からの炎症波及を疑った。抗菌薬への反応に乏しく、4ヶ月の経過で死亡した。脳神経障害の存在は頭蓋底骨髄炎の予後予測因子であり、疑った際には早期の治療介入が必要である。

(臨床神経 2019;59:205-210)

Key words：頭蓋底骨髄炎、悪性外耳道炎、多発脳神経障害、Garcin症候群、多発脳梗塞

はじめに

一側性の多発脳神経障害はGarcin症候群と呼ばれ、遠隔からの癌転移や鼻咽頭部腫瘍の進展等、頭蓋底部の病変によって起こるとされている¹⁾。Keaneらによる多発脳神経障害979例の解析では、腫瘍が30%と最も多く、続いて血管障害と外傷が12%、感染症が10%であった。感染症の中では髄膜炎が最も多く、骨髄炎は0.3%に留まっていた²⁾。

頭蓋底骨髄炎は、1959年にMeltzerとKelemenによって、糖尿病患者における外耳道を含む側頭骨炎として初めて記述された疾患である³⁾。後に、Chandlerにより高齢糖尿病患者における緑膿菌感染による外耳道炎、いわゆる悪性外耳道炎がその主病態とされた⁴⁾⁵⁾。しかし近年では側頭骨や外耳道に炎症が乏しい頭蓋底骨髄炎も報告されている⁶⁾⁷⁾。

今回、我々は一側の多発脳神経障害と多発脳梗塞を来した頭蓋底骨髄炎を経験した。典型的耳症状に乏しく、頭蓋底中央部の病変が主であるが、肉眼的、画像的に外耳道の炎症所見を認め、外耳道炎由来の非典型頭蓋底骨髄炎と診断した。

症 例

症例：76歳、男性

主訴：嚥下障害、筋力低下

既往歴：食道癌（59歳、鏡視下食道亜全摘・縦隔胃管再建術後、放射線化学療法後）、顔面皮下膿瘍、右副鼻腔炎（76

歳、近医耳鼻科で切開排膿後）

生活歴：喫煙なし、飲酒なし、アレルギーなし。

現病歴：2017年4月初旬より喉のつかえが出現し、食欲が低下した。4月中旬には、液体と固形のどちらも嚥下しにくくなり、むせや嚙声が出現した。4月下旬の起床時に眩暈を認めたため、救急病院を受診したところ、食思不振に伴う脱水によるものと判断された。食思不振、嚥下困難感の精査加療目的で、当院外科へ紹介入院した。耳鼻科で嚥下内視鏡を行ったところ、左声帯麻痺を認めた。炎症反応上昇を伴った発熱が見られ、誤嚥性肺炎としてスルバクタム/アンピシリン、レボフロキサシン、メロペネムなど複数の抗菌薬を投与したが効果なく、筋力低下がめだち、寝たきり状態となった。神経疾患の関与が疑われ、5月中旬に当科を紹介受診した。

入院時一般身体所見：血圧166/90 mmHg、脈拍93 bpm、体温37.0°C、SpO₂ 98% (room air)、JCS I-1、眼瞼結膜貧血軽度、四肢は全体的に軽度萎縮。その他、特記所見なし。

神経学的所見：脳神経系では、前頭筋を含む左顔面筋力低下や嚙声、左胸鎖乳突筋と左僧帽筋の筋力低下、舌左偏倚を認めた。また左聴力低下とWeber試験右偏倚を認め、左感音性難聴の所見であった。大胸筋や肩甲周囲筋、下肢筋に軽度の筋萎縮とMMT 4程度の筋力低下を認めた。四肢腱反射は低下しており、病的反射を認めなかった。不随意運動や線維束攣縮、感覚障害、四肢運動失調はみられなかった。

検査所見：WBC $1.17 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Neut 88.8%、C-reactive protein (CRP) 8.71 mg/dl と炎症反応の上昇を認めた。HbA1c は6.5%

*Corresponding author: 独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院神経内科 [〒806-8501 福岡県北九州市八幡西区岸の浦1-8-1]

¹⁾ 独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院神経内科

(Received December 11, 2018; Accepted February 22, 2019; Published online in J-STAGE on March 30, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001258

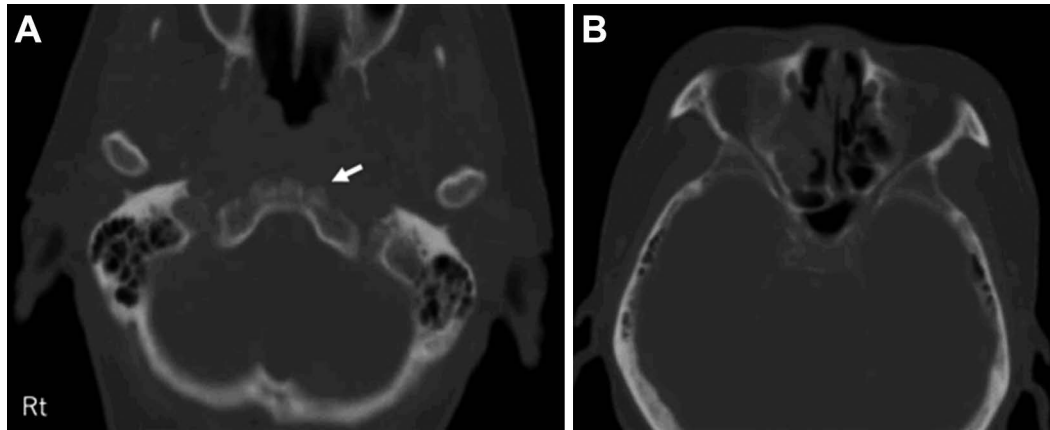


Fig. 1 CT of the skull base shows mild erosion of the clivus (A) and right sinusitis that had not resulted in erosion of the surrounding bone (B).

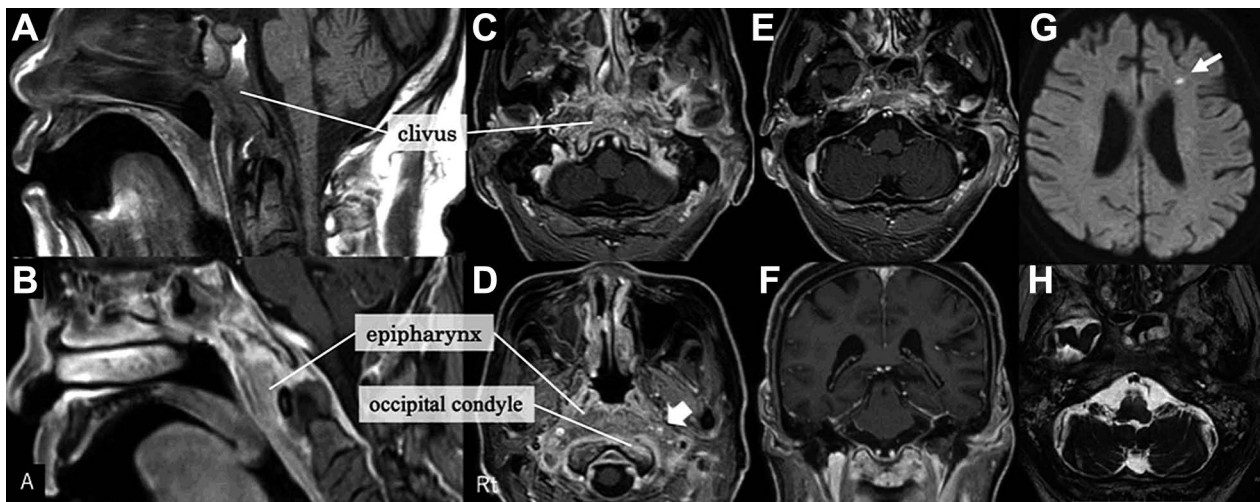


Fig. 2 Brain MRI at his first visit to our department.

T₁-weighted MRI (A, TR 450/TE 15) shows regional clival hypointensity. Gadolinium-enhanced T₁-weighted MRI (B–F, TR 6/TE 0) shows enhancement of soft tissue and surrounding dura matter, focusing around the epipharynx, from the clivus to the atlantoaxial joint (B, C). Left side of the occipital condyle (D) and soft tissue of the left ear canal are also enhanced (E, F). Left internal carotid artery shows narrowing (D, arrow). Diffusion-weighted MRI (G, TR 2,691/TE 67) shows multiple infarctions in the left watershed zones. T₂-weighted MRI (G, TR 1,500/TE 250) shows bilateral inflammation of the middle ear and mastoid cells.

と軽度上昇していた。CEA や SCC といった腫瘍マーカーや抗核抗体、ANCA は陰性であった。その他の一般的な血算、生化学、凝固系検査に異常所見を認めなかった。脳脊髄液検査では細胞数 12/μl、多形核球 86%、蛋白 198 mg/dl と上昇しており、糖は 65 mg/dl (同時血糖 121 mg/dl) と低下していなかった。細胞診は Class II であった。

画像所見：CT では、食道癌の再発は認めなかった。斜台に軽度の脱灰を認め (Fig. 1A)、上咽頭は腫脹していた。また右上顎洞を中心とした副鼻腔炎も認めたが、骨破壊はなかった (Fig. 1B)。また左下葉背側に肺炎像を認め、誤嚥性肺炎が疑われた。当科受診後に撮影した頭部造影 MRI では、斜台が

T₁WI で低信号となっており (Fig. 2A)、上咽頭を中心とした斜台から環軸関節周囲までの軟部組織と、その周囲の硬膜に増強効果を認め、特に左後頭顆部に強く増強されていた (Fig. 2B~D)。また左外耳道周囲に増強効果を認めた (Fig. 2E, F)。また外科入院時の MRI では脳梗塞や頸動脈狭窄を認めていなかったが (Fig. 3A, B)、左大脳白質に小梗塞が出現していた (Fig. 2G)。さらに両中耳、乳突蜂巣の液貯留の所見を得た (Fig. 2H)。

感染症検査：血液、髄液培養は陰性であり、喀痰や鼻腔、上咽頭の培養から緑膿菌を検出した。右上顎洞生検では菌球上の真菌塊が採取され、糸状菌を認めた。菌糸の太さが均一

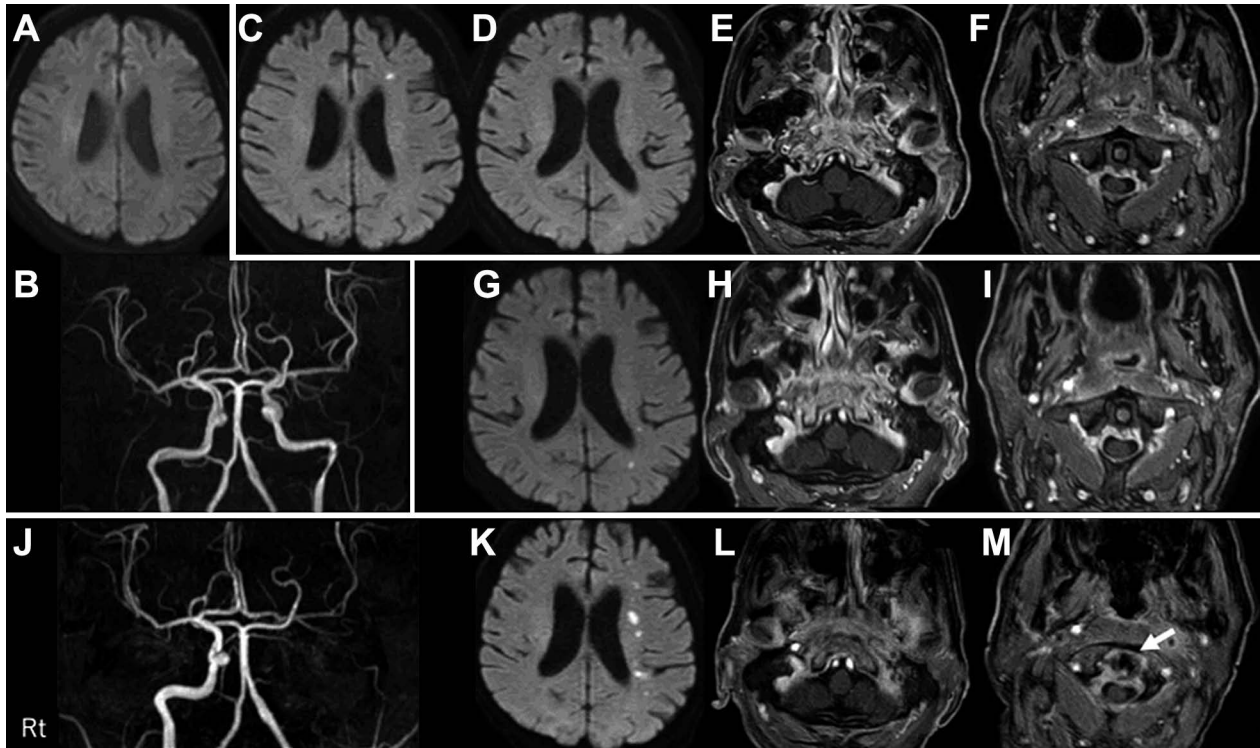


Fig. 3 At admission (A, B), first visit to our department (C–F), 2 weeks later (G–I), and at 6 weeks (J–M).

Diffusion-weighted MRI (A, TR 5,500/TE 65; C, D, TR 2,691/TE 67; G, TR 2,693/TE 67; K, TR 2,947/TE 68) and MR angiography (B, TR 25/TE 0; J, TR 22/TE 0) showed no cerebral infarction or carotid stenosis at admission, but these conditions worsened over time. The enhanced lesion on gadolinium-enhanced T₁-weighted MRI had extended to the right side (E, H, L, TR 6/TE 0). The dens was destroyed due to inflammation (F, I, M, arrow).

で中隔構造がめだつこと、分岐が鋭角であることから、アスペルギルスと考えた。β-D グルカンは 23 pg/ml (正常値 0~20 pg/ml) と軽度上昇に留まり、アスペルギルス抗原やカンジダ抗原は陰性であった。上咽頭生検では悪性所見、真菌成分共に認めず、炎症細胞浸潤を認めるのみであった。

経過：当初、食道癌術後であることから、癌転移による多発脳神経障害を疑った。しかし CT で転移を示唆する所見はなく、腫脹していた上咽頭も肉眼的異常はなく、盲目的生検では炎症所見を認めるのみであった。MRI で頭蓋底から頸椎までの軟部組織と硬膜に炎症所見を認めたことから、多発脳神経障害の原因は頭蓋底骨髄炎と考えた。耳内を観察したところ、左外耳道内に大量の耳垢貯留と発赤を認め、MRI で左外耳道周囲に増強効果を認めた。外耳道の骨破壊像は明確でなかったが、脳神経障害と同側に外耳道炎が存在したことから、外耳道からの炎症波及を疑った。また浸潤性副鼻腔アスペルギルス症については、アスペルギルス抗原が陰性である点、副鼻腔周囲の骨破壊を認めなかった点、そして神経症状が左側に限局し、画像上も左側の内頸動脈から後頭頸部に炎症が強い点から、否定的と考えた。画像上、強い炎症所見を認めた咽頭を含む各種培養から緑膿菌を検出したことから、セフトラジムをはじめとした緑膿菌感受性のある抗菌薬によ

る治療を行い、また左外耳道へのインスリン投与を追加した。治療開始後より白血球数は低下したが、熱型や炎症反応は改善しなかった (Fig. 4)。治療開始 1 ヶ月後に行った髄液検査では、細胞数 10/μl、蛋白 333 mg/dl と改善を認めなかった。MRI では左大脳白質の梗塞巣は増加し (Fig. 3G, H)、左内頸動脈は閉塞した (Fig. 3J)。さらに軟部組織の増強効果は経時的に右方へ拡大し (Fig. 3H, L)、歯突起の破壊が進行した (Fig. 3I, M)。臨床上也脳神経症状に改善は認めず、経口摂取困難であったため、中心静脈栄養を継続した。また寝たきり状態が続いたことで、廃用による筋力低下、認知機能の低下が進行した。セフトラジムの投与を継続しつつ、7 月中旬に療養目的で他院へ転院したが、8 月下旬に死亡した。家族の同意がなかったため、剖検は行わなかった。

考 察

本例は、多発脳神経障害の原因検索を行い、頭蓋底から上位頸椎に広がる炎症を示唆する画像所見と脳神経障害と同側の外耳道炎を認めたため、外耳道からの炎症波及による頭蓋底骨髄炎と診断した。また炎症の強い左側で、内頸動脈狭窄とそれに起因する多発脳梗塞を認めた。

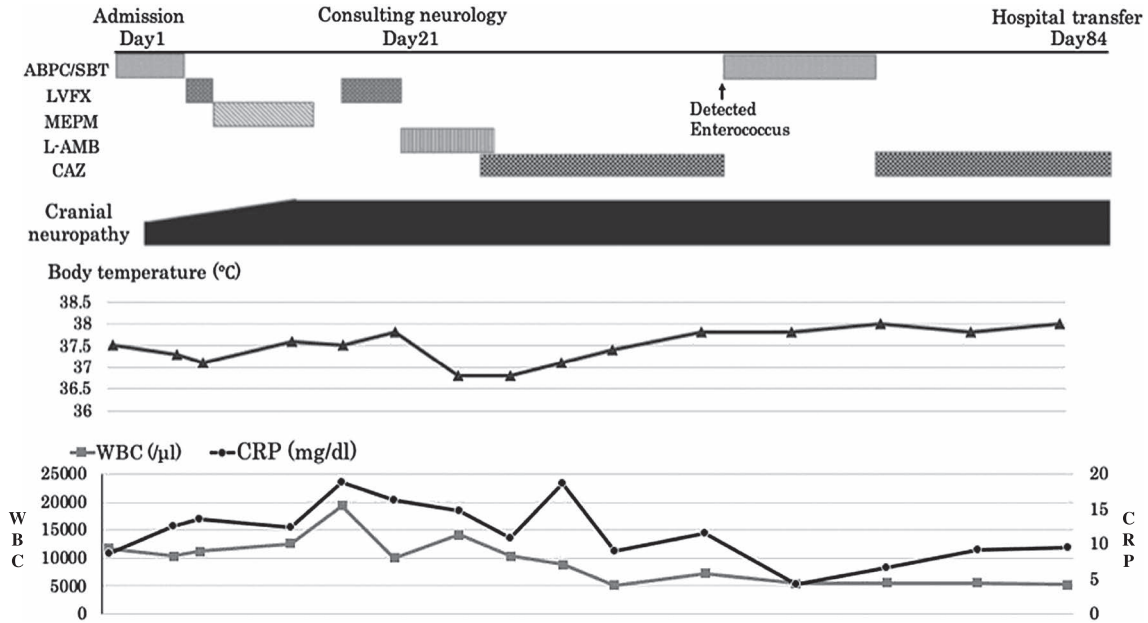


Fig. 4 Clinical course of the patient.

Antibiotic therapy targeting *Pseudomonas aeruginosa* was started after admission. Despite treatment, the cranial neuropathy, fever, and laboratory data including white blood cells (WBC) and C-reactive protein (CRP) did not improve. ABPC/SBT, ampicillin/sulbactam; LVFX, levofloxacin; MEPM, meropenem; L-AMB, amphotericin B liposomal; CAZ, ceftazidime.

古典的には頭蓋底骨髄炎の主病態は悪性外耳道炎であると考えられてきた。Cohen が提唱した悪性外耳道炎の診断基準では、大基準に耳痛や外耳腫脹、耳漏、外耳道の肉芽形成、微小膿瘍(手術時)、骨シンチグラフィー陽性もしくは1週間以上の局所治療で症状改善がないこと、緑膿菌の関与が含まれ、小基準に糖尿病や脳神経障害、X線陽性、衰弱状態、高齢が含まれている⁸⁾。しかし近年では、耳症状がなく、側頭骨病変より頭蓋底中央部に病変を認める例⁹⁾¹⁰⁾や緑膿菌以外が起炎菌である例¹¹⁾、糖尿病を認めない例¹²⁾の報告がある。特に頭蓋底中央部の病変が主体の症例では、頭蓋底骨髄炎は悪性外耳道炎に伴う疾患という従来の定説と異なる臨床像であるため、central skull base osteomyelitisと区別する動きもある¹⁰⁾。本症例では、耳痛や外耳腫脹、耳漏、肉芽形成といった所見に乏しく、画像所見はcentral skull base osteomyelitisに近かった。そのため、典型的な悪性外耳道炎とは言えないが、臨床上、画像上、外耳道炎を認めたことより、外耳道炎からの炎症波及が推測された。

頭蓋底骨髄炎の主な症状は、頭痛と脳神経障害であり、障害頻度が高い順に、顔面神経、舌咽神経、迷走神経、副神経、舌下神経となっている¹³⁾¹⁴⁾。これは炎症が進展する経路と密接に関連している。外耳道に起きた炎症はSantorini切痕から前下方の下顎後窩へ進展し、外耳道に最も近い茎乳突孔に炎症が波及することで顔面神経障害を引き起こす。それがさらに内側へ進行し、頸静脈孔や舌下神経管まで至ると、さらに下位の脳神経障害を起こしうる¹³⁾。炎症が破裂孔に進展すると頸動脈狭窄を来し、脳梗塞を起こすと推測するが、渉猟し

得た限りでは報告は1例のみと少ない¹⁵⁾。今回は、茎乳突孔から破裂孔まで広範囲の炎症波及により、顔面神経以下全ての左側の脳神経障害と左内頸動脈閉塞を認めたものと推測した。また外耳道を含む側頭骨病変が乏しい理由としては、Santorini切痕から尾側方向への進展が早かった可能性を考えた。

頭蓋底骨髄炎の診断にはCTとMRIが用いられ、それぞれ骨破壊、骨髄とその周囲の軟部組織の評価に有用である。しかしCTでは30%以上の脱灰がないと画像に変化が現れないため、感染初期に骨変化がなくとも疾患を否定できない点に注意が必要である¹⁶⁾¹⁷⁾。斜台とその周囲の炎症所見は、頭蓋底骨髄炎の診断に対して、特異度は高くないが感度は高いとされている¹⁰⁾。

治療は培養結果に沿った抗菌薬の選択が基本であるが、菌を検出しない場合は緑膿菌感染に準じた治療を行う。欧米では6~8週間のシプロフロキサシン1,500 mg経口内服が推奨されている¹³⁾が、本邦では保険で定められている最大量は600 mgであり十分量が使用できない点や海外において耐性化を指摘されている点¹⁸⁾が問題である。そのため、本邦では緑膿菌感受性のあるβラクタム系抗菌薬やニューキノロン系抗菌薬にアミノグリコシド系抗菌薬を併用した治療を行うことが多い。悪性外耳道炎では、糖尿病による免疫低下や病変部の血流障害等が難治性の原因とされており、最低でも治療期間は6週間以上とし、臨床症状や画像所見の改善が治療終了のポイントとなる。再発予防のため、点滴治療終了後も半年から1年間抗菌薬を継続する例もある¹⁷⁾¹⁹⁾。本症例では各種培養から緑膿菌を検出し、感受性のあるセフトラジムを

はじめとした抗菌薬治療を6週間以上継続したが、血液・髄液所見、画像所見の改善を得られなかった。治療不応であった要因として、初診時点で多発脳神経障害を合併するなど既に炎症が拡大していたことを考える。脳神経障害は悪性外耳道炎の転帰に関係しており、1977年の報告では顔面神経麻痺出現例での死亡率は52%と高率であった⁴⁾。近年の本邦からの報告でも脳神経障害出現例での死亡率は25%¹⁷⁾と改善されつつあるが、依然として高率である。また脳神経麻痺以外の予後予測因子としては、糖尿病やCTでの骨破壊像、70歳以上であることが挙げられる²⁰⁾。本例は初診時既に多発脳神経障害、多発性脳梗塞を合併していたことより、治療効果に乏しく不良な転機をとったものと考えた。

一側性の多発脳神経障害においては、頭蓋底骨髄炎を鑑別疾患の一つとしてあげ、耳症状が明らかでない場合も、外耳道の視診や造影MRIの撮影を行う必要がある。また脳神経障害合併例は予後不良であるため、疑った際には、可及的速やかに治療を開始することが重要である。

本報告の要旨は、第221回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Guillain R, Alajouanine TH, Garcin R. Le syndrome paralytique unilateral global des nerfs craniens. *Bull Soc Med Hop (Paris)* 1926;50:456-460.
- Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol* 2005;62:1714-1717.
- Meltzer PE, Kelemen G. Pyocyanous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *Laryngoscope* 1959;69:1300.
- Chandler JR. Malignant external otitis: further considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86(4 Pt 1):417-428.
- Spielmann PM, Yu R, Neeff M. Skull base osteomyelitis: current microbiology and management. *J Laryngol Otol* 2013;127 Suppl 1:S8-S12.
- Clark MP, Pretorius PM, Byren I, et al. Central or atypical skull base osteomyelitis: diagnosis and treatment. *Skull Base* 2009;19:247-254.
- 田中志昂, 森野常太郎, 小森 学ら. 悪性外耳道炎, 頭蓋底骨髄炎の臨床的検討—本邦における50症例の検討—. *耳展* 2016;59:177-183.
- Cohen D, Friedman P. The diagnostic criteria of malignant external otitis. *J Laryngol Otol* 1987;101:216-221.
- Grobman LR, Ganz W, Casiano R, et al. Atypical osteomyelitis of the skull base. *Laryngoscope*. 1989;99(7 Pt 1):671-676.
- Chang PC, Fischbein NJ, Holliday RA. Central skull base osteomyelitis in patients without otitis externa: imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1310-1316.
- Chen CN, Chen YS, Yeh TH, et al. Outcomes of malignant external otitis: survival vs mortality. *Acta Otolaryngol* 2010;130:89-94.
- Liu XL, Peng H, Mo TT, et al. Malignant otitis externa in a healthy non-diabetic patient. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:2261-2265.
- Rubin Grandis J, Branstetter IV BF, Yu VL. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis* 2004;4:34-39.
- Johnson AK, Batra PS. Central skull base osteomyelitis: an emerging clinical entity. *Laryngoscope*. 2014;124:1083-1087.
- Miyabe H, Uno A, Nakajima T, et al. A Case of skull base osteomyelitis with multiple cerebral infarction. *Case Rep Otolaryngol* 2016;2016:9252361.
- Muranjan SN, Khadilkar SV, Wagle SC, et al. Central skull base osteomyelitis: diagnostic dilemmas and management issues. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;68:149-156.
- 貞安 令, 須納瀬弘. 重症糖尿病と悪性外耳道炎. *MB ENTONI* 2015;177:31.
- Bernstein JM, Holland NJ, Porter GC, et al. Resistance of Pseudomonas to ciprofloxacin: implications for the treatment of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol*. 2007;121:118-123.
- 植木雄志, 松山 洋, 森田由香ら. 頭蓋底骨髄炎5症例の検討. *日耳鼻会報* 2015;1:40.
- Stern Shavit S, Soudry E, Hamzany Y, et al. Malignant external otitis: factors predicting patient outcomes. *Am J Otolaryngol* 2016;37:425-430.

Abstract

Atypical skull base osteomyelitis suspected of spreading inflammation from the ear canal with unilateral multiple cranial neuropathy and cerebral infarctionsYu Hashimoto, M.D.¹⁾ and Takahisa Tateishi, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Japan Community Healthcare Organization Kyushu Hospital

A 76-year-old man, who had undergone surgery for esophageal cancer in 2010, presented to our hospital in April 2017 complaining of prolonged slight fever, loss of appetite, and dysphagia. Initial evaluation revealed a paralyzed left vocal cord, slight muscle weakness of the extremities, left facial paralysis, hoarseness, left sternocleidomastoid and trapezius muscle weakness, tongue deviation to the left, and left hypacusia—suggesting a diagnosis of Garcin's syndrome. Laboratory tests revealed increased white blood cells and C-reactive protein. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed mild pleocytosis (predominantly polymorphonuclear cells), elevated protein, and low CSF/plasma glucose ratio. CT showed mild clival erosion, with no evidence of carcinoma recurrence. Brain contrast-enhanced MRI showed abnormal clival marrow, enhanced soft tissue and dura matter from the clivus to the atlantoaxial joint, enhanced soft tissue around the left ear canal, multiple cerebral infarctions in the left watershed zones, and left internal carotid stenosis. There was excessive ear wax and inflammation of the left external acoustic meatus but no otorrhea or otalgia. On the basis of his overall presentation, he was diagnosed with atypical skull base osteomyelitis due to external otitis. He was treated with antibiotic treatment that included ceftazidime for the *Pseudomonas aeruginosa* detected on bacterial cultures. He did not respond to treatment and died approximately 4 months later. Skull base osteomyelitis is thus an important differential diagnosis candidate after finding unilateral, multiple cranial neuropathy, underscoring the importance of prompt treatment when suspected.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:205-210)

Key words: skull base osteomyelitis, malignant external otitis, multiple cranial neuropathy, Garcin's syndrome, multiple cerebral infarctions
