非典型的頭蓋底骨髓炎の2例

篠原 尚吾¹⁾・山本 悦生¹⁾・村井 紀彦¹⁾
坂本 達則¹⁾・金 泰秀¹⁾・奥村 智子²⁾
板谷 隆義³⁾・高桑由紀子⁴⁾・田坂 康之⁵⁾

Two Cases with Atypical Osteomyelitis of the Skull Base

Shogo Shinohara, Etsuo Yamamoto, Norihiko Murai,
Tatsunori Sakamoto and Tesu Kim

(Kobe City General Hospital)

Tomoko Okumura

(Nishi-Kobe Medical Center)

Takayoshi Itaya

(Shiga University of Medical Science)

Yukiko Takakuwa

(Kyoto University Hospital)

Yasuyuki Tasaka

(Kobe City)

Osteomyelitis of the skull base (OSB) is classically described as a *Pseudomonas aeruginosa* infection originating from malignant external otitis (MEO). This disease is primarily associated with certain predisposing factors such as advanced age, diabetes mellitus, and other immunocompromised states. We present two cases with atypical OSB in healthy persons without diabetes or a compromised immune system. One case is of a 65 year-old male who complained of headache, vertigo and diplopia. The causative organism was proven to be methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) originating from otorrhea in his right ear. Systemic antibiotic therapy was administered for about three months, but the patient returned to hospital approximately 40 days after discharge for treatment of spinal shock caused by osteomyelitis of the cervical vertebrae.

The other case is of a 67 year-old male who complained of severe headache in the left temporal region. The causative organism couldn't be proven but was highly suspected to also be MRSA. He was treated with mastoidectomy for drainage, systemic and intra-arterial infusion antibiotic therapy for about five months, and was discharged without any symptoms.

The occurrence of such cases may be increasing, and it is essential that these atypical OSB cases are recognized and treated promptly.

Key words : osteomyelitis of the skull base, MRSA, mastoidectomy, intra-arterial infusion

1) 神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科
3) 滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室
5) 神戸市

2) 西神戸医療センター耳鼻咽喉科
4) 京都大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

はじめに

頭蓋底骨髄炎 (osteomyelitis of the skull base; 以下 OSB) は, 外耳道や中耳など近接臓器の炎症からの直接波及, あるいは血行性に惹起される頭蓋底骨の骨髄炎をいい, 現在でも致死率が高い疾患である. Chandler ら¹⁾によると, 緑膿菌を起炎菌とし高齢の糖尿病患者に起こる, いわゆる悪性外耳道炎から波及したものが典型的とされているが, 最近では抗生剤の進歩とそれに伴う耐性菌の発現により, その起炎菌, 病態に変化がみられる^{3)~5)}. 今回我々は MRSA が起炎菌と思われる非典型的な OSB 2 例を経験したので報告する.

症 例

症例 1.

65歳の男性.

主訴: めまい, 複視.

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 平成8年3月頃より右耳痛が出現した. 近医にて鼓室内の滲出液貯留を指摘され, 右鼓膜にチューブ留置術を受けた. ところがチューブ留置後より右耳漏が止まらず, 5月下旬より頭痛, 味覚障害を自覚したため, 紹介され同年6月13日当科を受診した. 外来で LVFX と鎮痛剤を投与しつつ経過を見ていたが, 同年6月26日突然眩暈, 複視が出現したため, 緊急入院となった.

入院時所見: 右耳に鼓膜穿孔と, 外耳道前下壁の肉芽状病変を認めた. 穿孔部より拍動性耳漏があり, 初診時に行った菌検査では MRSA が検出された. 左耳は鼓膜に小穿孔を認めたが乾燥していた. 鼻咽喉は視診上異常を認めなかった. 聴力検査は両側の中等度混合性難聴を示した. 訴えにも関わらず, フレンツェル眼鏡下で自発眼振は認めず, また明らかな眼球運動障害も認めなかった. 血液検査では CRP 0.4 mg/dl, 白血球数 8700/mm³, 赤沈 31 mm (平均値) と軽度の炎症反応を示す以外, 血糖, 免疫能とも異常を認めなかった. 髄液検査では外観は光塵, 細胞数 55/3 mm³ (単核球55, 多核球0), 蛋白 56 mg/dl, 糖 57 mg/dl, クロール 121 mEq/dl, 赤血球 896/3 mm³ と細菌性髄膜炎には至っていないものの, 反応性に細胞数が上昇していた.

側頭骨高分解能 CT では, 乳突洞および中耳腔内の軟部組織陰影と外耳道下壁, 錐体部後面, 斜台部に骨融解像が認められた(図1). MRI の T1 強調画像では, 右の錐体部は低から等信号を示し, 脂肪髄が消失している

図1 側頭骨高分解能 CT 所見(症例1)(上; 軸位断, 下; 冠状断)

斜台と骨部外耳道下壁に骨融解像が認められる(矢印).

所見であった. ガドリニウムによる造影画像では, 錐体部, 斜台と共にそれらの後面に位置する硬膜に, 強い増強効果を認めた(図2). 骨シンチグラフィでは, 右側頭骨を中心とした右頭蓋底に中等度の取り込みが認められた(図3).

以上の結果より, MRSA 中耳炎による頭蓋底骨髄炎で, 炎症が硬膜にまで及んでいると診断された.

臨床経過(図4): 6月26日より ABK の点滴静注治療を1週間続けたが頭痛, 耳漏の軽減をみないので, 7月2日より FOM, SBT/CZ, VCM 併用点滴静注を続け1週間で症状の改善をみた. しかし点滴中止後3日目に, 右眼球外転完全障害, 右視力障害が出現したため点滴を再開, 1カ月後にはそれらの症状は軽快した. 7月中旬より薬剤性と思われる肝機能障害が出現し, 8月12日には GOT/GPT が 540/515 となったため肝保護剤を除く

図2 MRI所見(症例1)

上；T1強調像：頭蓋底の骨髓脂肪組織が対側と比較すると低吸収域となっており変性が認められる(矢印)。下；T1強調造影像：炎症のある頭蓋底と硬膜が強く造影されている(矢印)。

図3 骨シンチ所見(症例1, P-A 像)

右の頭蓋底に取り込みがみられる(矢印)。

図4 症状、所見と治療経過(症例1)

ほとんどの薬剤を中止した。抗生剤中止により1週間で頭痛の増悪を見たので、肝機能の回復を待って8月26日よりVCM併用療法を再開し、3週後には頭痛が消失した。10月6日まで点滴を続けた後、内服抗生剤で約2週間経過をみるも症状の再発をみないため、10月18日退院した。退院時のCTでは錐体部後面の欠損像は修復されており、骨髄炎は治癒過程にあることを確認した。ところが、同年10月末より項部痛、11月23日夕方より右上肢の麻痺が出現、11月24日早朝トイレに行こうとして転倒し、そのまま動けなくなっているところを隣人に発見され救急搬送された。整形外科医により頸椎損傷による脊髄性ショックと診断され、早々に集中治療室入室となった。CT, MRIの結果からC2からC5の硬膜外膿瘍、化膿性脊椎炎に転倒が加わったための頸椎損傷と診断され(図5)、12月2日C4椎体全摘術, C2, C3椎骨掻爬、腸骨移植術を施行された。術後、麻痺は著明に改善し、車椅子での生活が可能となったので、平成9年4月4日リハビリテーションのため転院した。現在のところ骨髄炎の再発をみていない。

症例2.

67歳の男性.

主訴: 左側頭部痛.

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 平成8年9月20日頃より左耳痛と共に左耳漏があり近医を受診し、抗生剤の投与を受けた。その後耳漏は消失していたが、同年10月20日頃より左側頭部、および左眼周囲の激しい痛みを自覚した。近医にて鎮痛薬の投与を受けるも軽快せぬため、11月15日当科を受診した。外来精査中に頭痛の自制が出来なくなり、12月4日緊急入院した。

入院時所見: 右の鼓膜は正常、左鼓膜は後上象現にわずかな発赤を認めるのみであった。聴力は両側高音漸傾型感音難聴で、左の方が10デシベルほど平均聴力が低い所見であった。12月3日外来で鼓膜切開を施行したが、滲出液はわずかで、菌検査にて菌の発育無しとのことであった。血液検査はCRP正常範囲内、白血球数9600/mm³とわずかに炎症所見を認めるのみであった。また、血糖、免疫能に異常を認めなかった。髄液検査は細胞数、蛋白などすべて正常で髄膜炎の所見はなかった。

側頭骨高分解能CTでは左の乳突洞に軟部陰影を認めるものの、骨欠損像などはなかった。MRIのT1強調画像で乳突洞に等信号の陰影像と、錐体部から斜台にか

けて脂肪髄の消失した所見がみられ、ガドリニウムにより錐体部から副咽頭間隙、内側翼突筋にかけて強く造影される所見であった(図6)。また同時に行ったMRアンギオグラフィーでは、頸動脈孔から頭蓋内に入る所で左内頸動脈の狭窄が認められた(図7)。骨シンチ、ガリウムシンチでは左側頭部のほか、左の頭蓋底にも取り込みがみられた(図8左)。

以上のような所見より、中耳炎より波及した起炎菌不明の頭蓋骨骨髄炎であると診断した。

臨床経過(図9): 入院直後より、PAPM/BPによる点滴静注施行するも症状は軽快せず、菌検査とドレナージの目的をかねて、12月10日左乳突洞削開術を施行した。術中所見は乳突洞、上鼓室には不良肉芽が充満していたが、耳小骨連鎖は正常で真珠腫などの病変はなく、肉芽様病変は可及的に除去した。術後直後はほとんど痛みの

図5 頸椎MRI所見(症例1, T1強調像)

C2からC5の椎骨変性像と脊髄の圧迫所見(矢印)を認める。

図6 MRI 所見(症例2)

上; T1 強調像: 左側の頭蓋底の骨髄脂肪織が対側と比較すると低吸収域となっており変性が認められる(矢印). 下; T1 強調造影像: 左蝶形骨から翼突筋にかけ広範囲に強く造影されており, 炎症の範囲がうかがわれる(矢印).

ない時期があったが, すぐに再発し3日後には術前とほとんど変化のない痛みを訴えた. 術中の病理検査, 菌検査は全て炎症所見のみ, 菌の発育なしとの結果であったが, 緑膿菌を含めたブロード・スペクトラムの PAPM/BP の点滴静注療法が全く奏功しないことから, MRSA による感染が疑われた. そこで12月18日, 中硬膜動脈を介した動注抗生剤投与のため, 左の浅側頭動脈より頸動脈へカテーテルを留置, ABK, IPM を使用した動注静注併用化学療法を開始した. 当初 VCM の使用を試みたが, 薬剤によるとと思われる血管痛のため1日で断念せざるを得なかった. 動注後, 次第に痛みが軽減したため薬剤を減量, 平成9年1月2日には無痛状態で動注カテーテルを抜去した. ガリウムシンチにてまだわずかに左の

図7 MR アンギオグラフィー所見(症例2)

左の内頸動脈は頭蓋底を通過する部分で狭窄している(矢印).

図8 経時的ガリウムシンチ所見(症例2, P-A 像)

初回入院時には左側頭部から頭蓋底にかけ, 広範囲に取り込み像を認めるものの(左), 初回退院時には頭蓋底にわずかに取り込み像を残すのみとなり(中), 2回目の退院時には明らかな取り込みを認めなくなった(右).

錐体部に取り込み認めるものの(図8中), 内服抗生剤のみで2週間痛みの再発がないため1月20日退院した. ところが退院直後より左の眼痛, 後頭部痛とともに左上肢の挙上困難を訴え来院し, 左副神経麻痺と血液所見にて CRP の上昇をみたため再発を疑い緊急入院した. その後約3カ月にわたり, VCM, CPR を中心とした抗生剤の静注を続け, 症状の改善とともに, ガリウムシンチにて頭蓋骨への有意な取り込みが無くなったので(図8右), 平成9年5月19日退院した. 現在のところ再発の所見はない.

図9 症状、所見と治療経過(症例2)

考 察

1968年 Chandler は緑膿菌を起炎菌とし、おもに高齢の糖尿病患者に生ずる激症型の外耳炎を、悪性外耳道炎 (malignant external otitis; 以下 MEO) として報告した¹⁾。さらに彼は1986年、MEO より頭蓋底骨に波及した緑膿菌による蝶形骨、側頭骨、後頭骨の頭蓋底部の骨髓炎17例につき報告し、頭蓋底骨髄炎としてまとめた²⁾。持続する激しい頭痛を主訴とし、嘔声や誤嚥、複視など頭蓋底を通過する脳神経の麻痺症状を随伴するこの疾患は、致死率53%と、約半数の症例が死の転帰をとる重篤な感染症とされていた²⁾。

近年、広域感受性ペニシリンやニューキノロン系の薬剤の出現により、MEO の治癒率が高くなり⁶⁾⁷⁾、それに伴い OSB の死亡率も低下した²⁾⁷⁾。その反面、緑膿菌以外を起炎菌とする非典型的な OSB の報告が散見されるようになった^{3)~5)}。今回の報告も症例1の起炎菌は MRSA であり、症例2も、緑膿菌を含めた多くの菌種に有効な PAMP/BP による点滴静注が無効であったこと、VCM の点滴を中断したことにより症状が悪化したことなどから MRSA の関与が強く疑われる。また、どちらも健常者に発生しており、以上の点から非典型的であると言える。過去の報告をみても OSB は免疫不全者に罹患するのが通常であり、健常者に罹患した例はほとんどない。

Chandler ら²⁾によると、悪性外耳道炎、あるいは緑膿菌による中耳炎の治療後あるいは治療中に激しい持続性の頭痛を訴えること、糖尿病が合併していること、経過中に迷走神経を中心とした脳神経麻痺症状を随伴することなどの臨床所見より疑診し、シンチグラムなどの画像により診断がつくとされているが、本症例のように MEO の既往がない非典型的な例では、疑診をつけること自体が困難であろう。特に症例2では、初診時脳神経症状を呈さず、鼓膜所見も乏しかったため、確定診断までに約3週間を要した。

確定診断のための画像としては、骨シンチとガリウムシンチが有用で、どちらも患部に一致して取り込み像を示す。特に骨シンチは感受性が高く初期診断には不可欠とされているが⁸⁾⁹⁾、治療後も取り込み像が残るため、治療効果の判定には役立たない⁹⁾。ガリウムシンチは感染の残存部にのみ取り込まれるため、治療効果や治癒の判定に役立つ²⁾⁹⁾。今回の症例2でも、症状の軽快により一旦治療を中止したが、直後に再発をみたため、2回目の治癒判定にはガリウムシンチを利用した。側頭骨高分解能 CT は、中耳の骨病変を細かく描出するため、中耳手術の術前画像として繁用されており、症例1でも斜台や外耳道下壁の骨欠損像が正確に描出されている。しかし、症例2のように炎症が骨組織に大きな変化を及ぼさない場合は役に立たない。MRI は骨髓の脂肪織の変性を捉

えることができると共に、硬膜や翼突筋といった周辺の軟部組織への炎症の波及も的確に捉えるため、炎症の範囲を知るにはより有用であると言える。

OSBの治療として、抗生剤の発達していなかった以前は、耳下腺や下顎関節骨頭を除去し側頭骨の炎症巣を搔爬する広範囲な外科的治療が勧められていた¹⁾。緑膿菌に対し有効な薬剤が出現するようになってからは、抗生剤の全身投与が治療の主体となったが、治療期間が12～15週間に及ぶうえに²⁾、強力な抗生剤療法によっても進行例の死亡報告は後を絶たない¹⁰⁾¹¹⁾。本症例の1でも、断続的ではあるが、MRSAに対して最も有効であるとされているVCMの点滴静注を3カ月にわたり施行したが、頸椎への炎症の波及をみた。そのため症例2では、ドレナージのための乳突洞削開術を施行するとともに、中頭蓋窩の支配動脈である中硬膜動脈¹²⁾より動注抗生剤投与を試みた。抗生剤動注療法は難治性の下顎骨の骨髄炎に対して用いられている方法で、既にその有効性が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。今回は治療期間が短かったためか再発をきたしはしたが、短期間に症状の軽快をみたので有効な方法と考えられた。

ここ数年抗生剤の進歩と共に手術を要する慢性中耳炎症例は減少傾向にあるといわれている。一方、通常使用するブロード・スペクトラムの抗生剤が無効である真菌やMRSAによる感染症例は、難治であり問題となっている。OSBもそれに伴い起炎菌に変化がみられ、1989年にMRSAによるものが1例報告され⁵⁾、1997年にはアスペルギルスによるものが10例まとめられている⁴⁾。また従来免疫不全者のみが罹患していたこの疾患が、本症例では2例とも健常者に発症しており、病態が変化してきていると言える。起炎菌が、日和見感染菌である弱毒菌の緑膿菌ではなく、MRSAであったためと考えられる。今後もこのような多剤耐性菌を起炎菌とする非典型的なOSBは増加すると思われ、早期の定型的治療の確立が待たれる。

まとめ

1) MRSAが起炎菌と思われる。非典型的な頭蓋底骨髄炎の2例を報告した。

2) 6カ月～10カ月にわたる治療期間を要し、1例に頸椎への炎症の波及をみた。

3) 今後このような非典型的な頭蓋底骨髄炎は増加す

ると思われるので、早期の治療法の確立が望まれる。

この論文の内容の一部は第124回日本耳鼻咽喉科学会兵庫地方部会(西宮)、第7回日本耳科学会(高知)において発表した。

参考文献

- 1) Chandler JR: Malignant external otitis. *Laryngoscope* **78**: 1257～1294, 1968.
- 2) Chandler JR, Grobman L, Quencer R, et al: Osteomyelitis of the base of the skull. *Laryngoscope* **96**: 245～251, 1986.
- 3) Menachof MR and Jackler RK: Orogenetic skull base osteomyelitis caused by invasive fungal infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* **102**: 285～289, 1990.
- 4) Kountakis SE, Kemper JV, Chang CYF, et al: Osteomyelitis of the base of the skull secondary to *aspergillus*. *Am J Otol* **18**: 19～22, 1997.
- 5) 佐藤 勇, 大谷 巖, 菅野秀貴, 他: 悪性外耳道炎の2症例. *耳鼻臨床 補* **32**: 112～119, 1989.
- 6) 滝本 勲: 悪性外耳道炎. *JOHNS* **8**: 905～908, 1992.
- 7) Levenson MJ, Parisier MD, Dolitsky J, et al: Ciprofloxacin; drug of choice in the treatment of malignant external otitis. *Laryngoscope* **101**: 821～824, 1991.
- 8) Noyec AM, Kirsh JC, Greyson ND, et al: The clinical significance of radionuclide bone and gallium scanning in osteomyelitis of the head and neck. *Laryngoscope* **94**: 1～21, 1992.
- 9) Malone DG, O'Boynick PL, Ziegler DK, et al: Osteomyelitis of the skull base. *Neurosurgery* **30**: 426～431, 1992.
- 10) 富岡幸子, 西条 茂, 湯浅 涼, 他: 頭蓋底骨の骨髄炎と考えられた2症例. *臨床耳科* **14**: 146～147, 1987.
- 11) 中村美子, 佐和田哲也, 田中正彦, 他: 頭蓋底化膿性骨髄炎の1例. *最新医学* **48**: 969～971, 1993.
- 12) Lang J: Middle cranial base anatomy. *Tumors of the Cranial Base* (ed by Sekhar LN and Schlamm Jr VL). pp 313～334, Mount Kisco, New York, 1987.
- 13) 鈴木 明, 大谷端夫, 小谷英二: 抗生物質の動注内投与による難治性下顎骨髄炎の2治験例. *愛知大歯誌* **27**: 1071～1079, 1989.
- 14) 越後成志, 手島貞一: 顎骨感染症の治療. 抗生物質動注療法. *歯科ジャーナル* **31**: 151～155, 1990.

(原稿受付: 平成9年10月28日
原稿採択: 平成9年11月12日
別刷請求先: 篠原尚吾
〒650-0046 神戸市中央区港島中町4-6
神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科)