粘表皮癌手術後に生じた反復性無菌性髄膜炎

内藤聡一郎・竹本 隆*・稲本 浩

Recurrent aseptic meningitis after surgery for mucoepidermoid carcinoma

Soichiro NAITOH・Takashi TAKEMOTO*・Hiroshi INAMOTO

Abstract: Mollaret's meningitis is a rare form of recurrent aseptic meningitis that is characterized by repeated shortlived, spontaneously remitting episodes of fever and meningeal irritation interspaced with variable periods of good health and polymorphonuclear pleocytosis in the cerebrospinal fluid.

The etiology of this syndrome has remained obscure since its initial description in 1944, and a variety of other causes should be considered in differential diagnosis.

We describe a recently encountered "Mollaret's meningitis patient" with postoperative mucoepidermoid carcinoma, and present a review of the literature.

Key words: recurrent aseptic meningitis (反復性無菌性髄膜炎), Mollaret's meningitis (Mollaret 髄膜炎), mucoepidermoid carcinoma (粘表皮癌)

緒 言

近年では、高齢者に対しても、侵襲の大きな手術が積極的に施行される反面、各種術後合併症の発生頻度も高まり、とりわけ癌患者などにおいては、予後に重大な影響をおよぼすこととなり、術前・術後管理を適切に行うことが要求される。術後の続発症、合併症としての髄膜炎は、脳神経外科領域での報告がほとんどであり、その大半は細菌性髄膜炎である。今回、著者らは同一患者において、粘表皮癌の2度の手術後に反復性無菌性髄膜炎(Mollaret 髄膜炎)を発症した症例を経験したので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 76歳 男性

初 診: 1992年2月■日

多治見市民病院歯科口腔外科

(主任: 稲本 浩部長)

*愛知学院大学歯学部口腔外科学第一講座

(主任: 深谷昌彦教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Tajimi Municipal Hospital (Chief: Dr. Hiroshi Inamoto)*First Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Dentistry, Aichi-Gakuin University (Chief: Prof. Masahiko Fukaya)

受付日: 平成5年7月19日

主 訴: 右頬粘膜部疼痛。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 1989年1月より、右頬粘膜部に疼痛を自覚するも放置。1991年3月末より同部の疼痛が強くなり、近医を受診し上下顎総義歯の調整を受けるも、症状は改善しないため、紹介にて当院受診となる。

現症・全身状態: 体格、栄養状態は中等度。

口腔外所見: 右頬部皮膚は正常色で、患側顎下リンパ節は触知しなかった。

口腔内所見: 右頬粘膜に周囲粘膜から外方に隆起した膨隆型の腫瘍を認め、大きさは25×15mmで、中央部に潰瘍を形成し、周囲には硬結を認めた(写真1)。

臨床検査所見: 特記事項なし。

臨床診断: 右頬粘膜悪性腫瘍。

写真1 初診時口腔内写真 ←T: 腫瘍 25×15mm

表1 左は第一回入院時(1), 右は第二回入院時(2)の臨床経過

写真2 2度目の髄膜炎発作時の手術部のCT像
←O: 手術部 ←C: C₄ 椎体

処置および経過: 初診当日, 生検を施行し, 後日, 粘表皮癌の病理診断を得た。術前放射線治療施行後, 1992年3月, 全身麻酔にて腫瘍切除術および分層植皮術を施行した。

臨床経過(表1): 術後は局所手術創, 全身状態ともに問題なく経過したが, 術後3週目より解熱剤に反応しない発熱が出現し, 嘔吐, 意識障害, 呼吸停止があり, 挿管による呼吸管理となった。この間, 意識レベルは200(JCS3-3-9度方式)で, 肺炎, 脳梗塞, 髄膜炎の3者の疑いのもと検索, 治療にはいった。意識障害出現時の胸部X線写真では空洞, 炎症巣は認めず, 活動性結核および重症肺炎の所見は認めなかった。頭部CTでは, 萎縮, 虚血および脳梗塞の所見は認めなかった。また, ツベルクリン反応は0×0/5×4mmで疑陽性を示した。肺炎, 脳梗塞は否定的であった。腰椎穿刺を施行したところ初回腰椎穿刺時の髄液初圧は260mmH₂Oで, 細胞数は1059/3個/mm³と著明に増加しており, 一般細菌, 真菌, 結核菌は認めずキサントクロミーは(-)であった。この時点で髄膜炎の診断が得られた。第2回腰椎穿刺時の細胞数は

144/3個/mm³と著明に減少し, 髄液初圧も160mmH₂Oと正常範囲上限に近い値を示して臨床症状においても意識レベル, 自発呼吸の改善がみられ, 挿管7日目に抜管可能となった。第3回, 第4回腰椎穿刺においては, 初圧の変動はあるものの, 細胞数は漸減傾向を示した。また, 第3回腰椎穿刺時における単純ヘルペスウイルス1型および日本脳炎ウイルスの補体結合反応は1倍未満の基準値内であった。結核菌塗抹では, 胃液, 喀痰, 髄液いずれも結核菌は検出されず, 喀痰は培養において1か月, 2か月後も結核菌の発育をみなかった。細胞診では, 喀痰, 髄液中に腫瘍細胞は認めなかった。髄膜炎の治療中は使用薬剤による副作用, とくに重篤な肝機能および腎機能障害は出現せず, 髄膜炎症状軽快後, 1992年6月に退院となった。

初回の手術より約5か月後, 腫瘍の局所再発を認め, 1992年9月, 全身麻酔にて, 腫瘍切除術および胸鎖乳突筋皮弁による即時再建術を施行した。

臨床経過(表1): 術後4日目より再び発熱, 頭痛, 嘔気を伴う髄膜炎症状が出現し, 局所手術創の管理と並行して再度検索, 治療にとりかかった。胸部X線写真では異常所見は認められず, 頭部CTでは単純およびenhanced CTにおいても脳梗塞, 脳膿瘍の所見は認めなかった。手術部のCT(写真2)では, 脊髄および髄膜近傍への侵襲は認めなかった。加えて, 髄液漏洩試験の必要性を確認するために, 鼻漏テスト反応試験を施行したが糖反応は陰性であった。この時点で再度, 髄膜炎の臨床診断にて腰椎穿刺を施行した。一般細菌, 真菌, 結核菌は検出されず前回同様, 結核菌塗抹, 培養でも結核菌は検出されなかった。細胞診の結果は, いずれも腫瘍細胞を認めなかった。今回も髄膜炎の治療中は使用薬剤による副作用は出現せず,

前回同様、髄膜炎症状軽快後、患者は後遺症を残すことなく1992年11月[]に退院となった。

考 察

Mollaret 髄膜炎は、髄膜炎症状を間欠期をもって繰り返す、原因となる病原体および器質的病変を見いだせない反復性無菌性髄膜炎として1944年にMollaretが初めて報告し¹⁾、以後同様の症例が欧米では50数例、本邦では自験例を含め8例の報告がある。発症年齢は1歳から83歳まで幅広く、好発年齢と性差はない。発作頻度は2か月に2～3回から35年間に90回以上とさまざまであり、無症状の発作間欠期は2日から数年にわたる。一般的に発作持続期間は数日間で、著明な髄膜刺激症状を伴うが、特別な治療を要せずとも自然寛解し、後遺症を残さず無症状期にいたるとされる。髄液所見では、細胞数の増多のほかに、特有の内皮様細胞、あるいは単球様細胞が出現することがある。Mollaret細胞と呼ばれ、本症の発症初期に髄液中に出現し、細胞は大型で核と細胞質の輪郭が不整で単核の上皮細胞様を呈し、髄液細胞の60～70%を占めることもあるが、発症24時間以降は急速に崩壊して、核、胞体ともにghost状に変化するため24時間以降は通常検出されない。また、この細胞はBehçet病や単純ヘルペス髄膜炎でも出現することがあり、必ずしも疾患特異性ではない。髄液圧、細胞数、蛋白、糖濃度に特異的所見はなく、髄液γグロブリン分画およびIgGの増加の報告もあるが発症ではない。診断基準は、Bruynら^{2, 3)}が1962年および1978年に記載しており、Goldi⁴⁾が1979年に改定、修正している。発熱は、現在必ずしも伴わないといわれているが、本症例においては、2回のepisodeとも発熱を認めている。発作時には頭痛、悪心、嘔吐、Kernig徴候、Brudzinski徴候などの髄膜刺激症状を呈し、一過性に痙攣発作、昏睡などの神経症状を伴うことがあるが、本症例においては、典型的な髄膜刺激症状を呈することなく急速に神経症状が出現したことは、老年者の特徴とも鑑み注意を要する。発作は、数週から数か月の無症状の間欠期において繰り返す。発作出現を想定しての対応の準備は重要だが、発作を予測することは不可能である。反復性髄膜炎をきたしうる原因、疾患はきわめて多数存在する。診断にあたっては、病原微生物の検索、腫瘍性病変、中枢神経系の解剖学的検索および合併症、治療歴に留意しMollaret髄膜炎の存在をふまえ、本疾患の概念を十分に理解しておくことが必要である。Mollaret髄膜炎の病因はいまだ不明であるが1982年Steelら⁵⁾は髄液より単純ヘルペスI型ウイルスの分離に成功し、ウイルス説を提唱している。Welsby⁶⁾、Kinnman⁷⁾は、SLEとの関連と、Tリンパ球機能異常を指摘し、自己免疫説を提唱し、Galdi⁴⁾はアレルギー機序の関与を想定している。今のところ確定的な

見解はないが、頭部外傷後や慢性中耳炎および副鼻腔炎罹患時の旁髄膜部局所病変が二次的に波及して再発性髄膜炎を引き起こすことがあり、Hermansら⁸⁾は再発性無菌性髄膜炎の報告例の中に頭部外傷の既往のあるものが多いと報告している。治療に関しては一般的に対症療法で十分であり抗生剤は無効であるとされているが、ステロイド、コルヒチンなどが検討、注目されている。本症例においては、2度の発作時ともにCRP陽性を示し、比較的長期にわたり抗生剤を使用したが発熱は不良であった。本症例では、頭部外傷および旁髄膜部への原疾患、手術侵襲の波及は認めなかったが、顎顔面領域を取り扱う場合は、髄膜に近接した組織の微小かつ不完全な損傷にも細心の注意を払うことが必要かつ重要である。

結 語

頬部粘表皮癌の手術後に発症した反復性無菌性髄膜炎(Mollaret髄膜炎)の1例を若干の文献的考察を加えて報告した。

引 用 文 献

- 1) Mollaret, M.P.: La méningite endothélialeucocytaire multirécurrenente bénigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle? Rev Neurol 76: 57-76 1944.
- 2) Bruyn, G.M., Staathof, L.J.A., et al.: Differential diagnosis and diagnostic pitfalls. Neurology 12: 745-753 1962.
- 3) Frederiks, J.A.M., Bruyn, G.W.: Mollaret's meningitis. Handbook of clinical neurology. ed. by Vinken, P.J., Bruyn, G.W., Vol 34 1978, p-545-552, North Holland. Amsterdam.
- 4) Goldi, A.P.: Benign recurrent aseptic meningitis (Mollaret's meningitis). Case report and clinical review. Arch Neurol 36: 657-658 1979.
- 5) Steel, J.G., Dix, R.D., et al.: Isolation of herpes simplex virus type 1 in recurrent (Mollaret) meningitis. Ann Neurol 11: 17 1982.
- 6) Welsby, P.: Recurrent sterile meningitis as a manifestation of systemic lupus erythematosus. Scand J Infect Dis 9: 149 1979.
- 7) Kinnman, J.: Study on the humoral and cell-mediated immune response in a patient with Mollaret's meningitis. J Neuro Sci 43: 265 1979.
- 8) Hermans, P.E., Goldstein, N.P., et al.: Mollaret's meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. Am J Med 52: 128-140 1972.