

## 鞍上部ムコール肉芽腫の1治験例

栗原 正紀・河野 輝昭・森 和夫・西本勝太郎\*

*Suprasellar Mucormycotic Granuloma**Case Report*

Masaki KURIHARA, Teruaki KAWANO, Kazuo MORI and Katsutaro NISHIMOTO\*

Departments of Neurosurgery and \*Dermatology, Nagasaki University, Nagasaki

**Abstract**

A 14-year-old boy who had had a ventriculo-peritoneal shunt procedure for the post-meningitic hydrocephalus at the age of 12 was admitted with a left ophthalmoplegia in 1980. On admission, he had a low grade fever and leucocytosis but the causative agent was not identified by cerebrospinal fluid culture. Computerized tomography (CT) revealed presence of a slight high-density area in the suprasellar region with diffuse enhancement which led to diagnosis of suprasellar germinoma. Irradiation of 2,000 rads, however, did not produce any marked changes in CT. Because of severe liver dysfunction, a direct operation was postponed. About 30 months later, he was re-admitted in a drowsy state due to shunt dysfunction. CT disclosed that the left foramen of Monro was obstructed by a suprasellar tumor. Intracapsular removal of the tumor through a left frontal craniotomy was performed. Pathological diagnosis was granuloma and numerous fungus hyphae were found in the central part of the necrotic tissue. Periodic acid-Schiff staining showed non-septate fungi which were interpreted as *mucormycetes*. Postoperative examination of the other organs including the paranasal cavity did not show any abnormality. Following the administration of amphotericin B and 5-fluorocytosine, the patient recovered and was discharged.

Cerebral mucormycosis often causes occlusion of large cerebral vessels by hyphae formation and also causes massive cerebral hemorrhages. Cerebral mucormycosis is one of the most fulminant types of fungal infections and the chronic type with granulation observed in this case is a very rare phenomenon. The authors discuss the significance of the serial CT findings and the importance of anti-fungal drug administration.

**Key words:** cerebral mucormycosis, granuloma, fungal infection

## I はじめに

近年、抗生剤、免疫抑制剤、ステロイドなどの大量投与に伴い、いわゆる日和見感染としての深在性真菌症が増加している<sup>1-4,6,8,13,17)</sup>。しかし、ムコールによる中枢神経系の感染は本邦ではまれとされ<sup>1,4)</sup>、また激症型が多く<sup>2,6)</sup>、剖検により診断されたものがほとんどであり、本症例のように鞍上部に肉芽腫を形成し、慢性経過を辿った報告例は

きわめて少ない。

## II 症 例

&lt;患者&gt; 14才, 男子

主訴: 左眼瞼下垂および意識低下

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 1978年8月に化膿性髄膜炎後水頭症の診断で脳室一腹腔短絡術を施行(第1回目の入院)したが、このとき

長崎大学脳神経外科 \*同皮膚科

Address reprint requests to: M. Kurihara, M.D., Department of Neurosurgery, Nagasaki University, 7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852.

受稿 1984年1月6日 受理 1984年6月4日

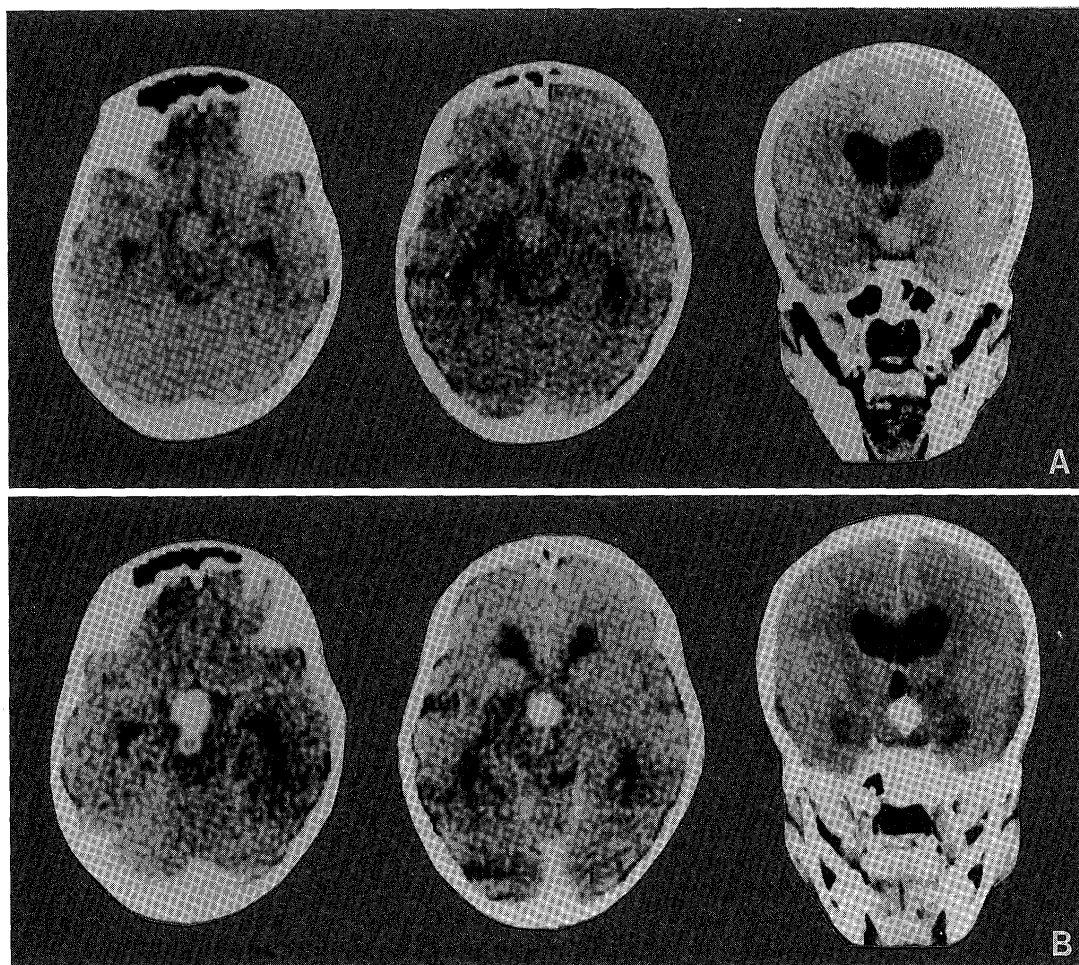


Fig. 1 A: Precontrast computerized tomography (CT) scan showing a slight high-density area in the suprasellar region. B: Postcontrast CT scan showing diffuse enhancement.

起炎菌は明らかでなかった。

**現病歴：**2年後の1980年7月頃より肥満傾向および左眼瞼下垂が出現した(第2回目入院)。CT scanにて鞍上部に腫瘍がみられ(Fig. 1), germinomaの疑いで2,000 radの放射線照射を行ったが、CT上著変は認められなかった。放射線治療後著明な肝機能障害が出現したため、直達手術を延期し小児科で経過観察中、翌年6月頃より右不全片麻痺、痙攣発作が出現し、抗痙攣剤、ステロイド、グリセオールなどを使用、さらに1982年10月には意識レベルの低下をきたしシャント機能不全もみられ、3回目の入院となった。

**入院時所見：**37°C台の微熱があるも呼吸器や尿路の感染を思わせる所見はなく、髄膜刺激症状も認めなかった。意識は3-3-9度方式で20~30であり、軽度の左動眼神経および滑車神経麻痺、さらに右不全片麻痺を認めた。1回目の入院時設置された脳室-腹腔短絡管は、脳室側閉塞によ

る機能不全の状態であった。

**検査所見：**末梢血検査では白血球 $9,800/\text{mm}^3$ で軽度の白血球増多と核の左方移動を認めたが、リンパ球の減少や好酸球増多はなかった。その他CRP(-)、血沈は正常で、また空腹時血糖正常、 $\alpha$ -fetoproteinおよびツベルクリン反応(-)であった。ホルモン検査ではcortisol  $1.25 \mu\text{g}/\text{dl}$ (正常 $5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{dl}$ )、 $T_3$   $54 \text{ ng}/\text{dl}$ (正常 $80 \sim 180 \text{ ng}/\text{dl}$ )と軽度の低下を示していた。髄液検査では、性状は無色透明、総蛋白 $84 \text{ mg}/\text{dl}$ 、糖 $85 \text{ mg}/\text{dl}$ 、リンパ球数 $8/3$ であった。なお、血液、尿および髄液の培養で細菌や真菌は検出されなかった。

**神経放射線学的検査所見：**頭蓋X線単純撮影では石灰化、骨破壊および骨硬化像などの異常所見は認められなかった。左内頸動脈撮影では左 $A_1$ 部の挙上および $A_2$ 部のunrollingが認められ、鞍上部占拠性病変およびそれによる脳室系の閉塞に伴う水頭症の存在が示唆されたが、異常

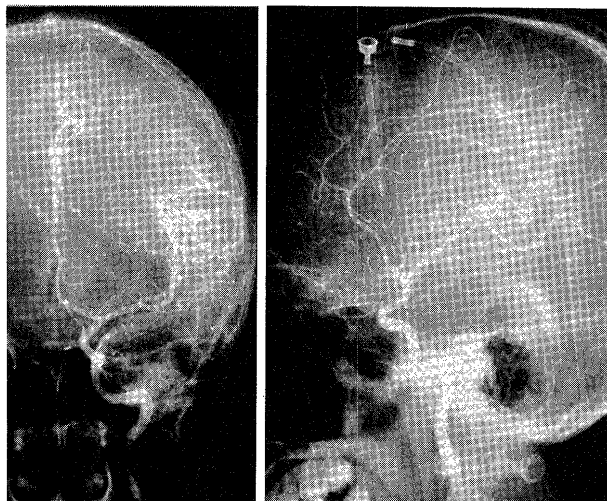


Fig. 2 Left carotid angiograms showing upward displacement of the A<sub>1</sub> portion and unrolling of the A<sub>2</sub>.

血管の増生や tumor stain はみられなかった (Fig. 2). Precontrast CT では鞍上部に一部境界不鮮明な high den-

sity area が認められ, 周辺部および中心部に low density を伴っており, postcontrast CT で著明な enhance 効果 (diffuse enhancement) を示した (Fig. 3).

**手術:** 1982年11月29日, 左前頭開頭術を施行した. 術中 lamina terminalis を破ると被膜を伴った黄白色調の硬い腫瘍が認められ, intracapsular に腫瘍を摘出, 中心部は壊死組織を思わせる所見であった. 被膜の一部を残し, 腫瘍はほぼ全摘した.

**病理所見:** HE 染色では腫瘍周辺部は厚い結合織が主体を成し, リンパ球様の慢性炎症細胞の浸潤が認められ (Fig. 4A), 壊死組織中には伸長方向に直角に分枝した幅 5~20 μm の隔壁のない菌糸の集塊が認められた (Fig. 4B). PAS 染色で真菌細胞壁は陽性を示し (Fig. 4C), より明瞭に確認できた. 以上の所見より, ムコール属真菌による肉芽腫と診断した.

**術後経過:** 患者は amphotericin B および 5-fluorocytosine の全身投与により軽快し退院した. なお, 術後髄液のサブロー寒天培地による培養を試みたが真菌は検出されなかった.

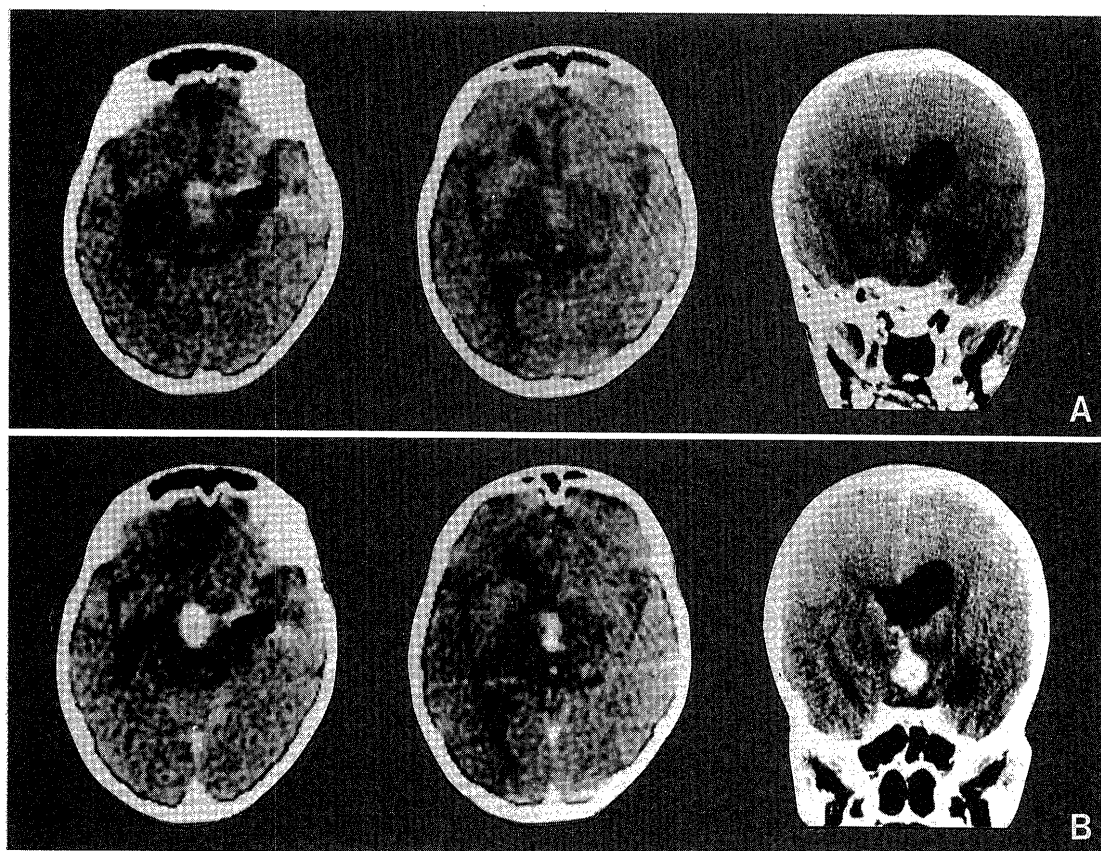


Fig. 3 A: Precontrast CT scan showing the slight high-density area with peritumoral low-density area. B: Postcontrast CT scan showing diffuse enhancement with central low-density area.

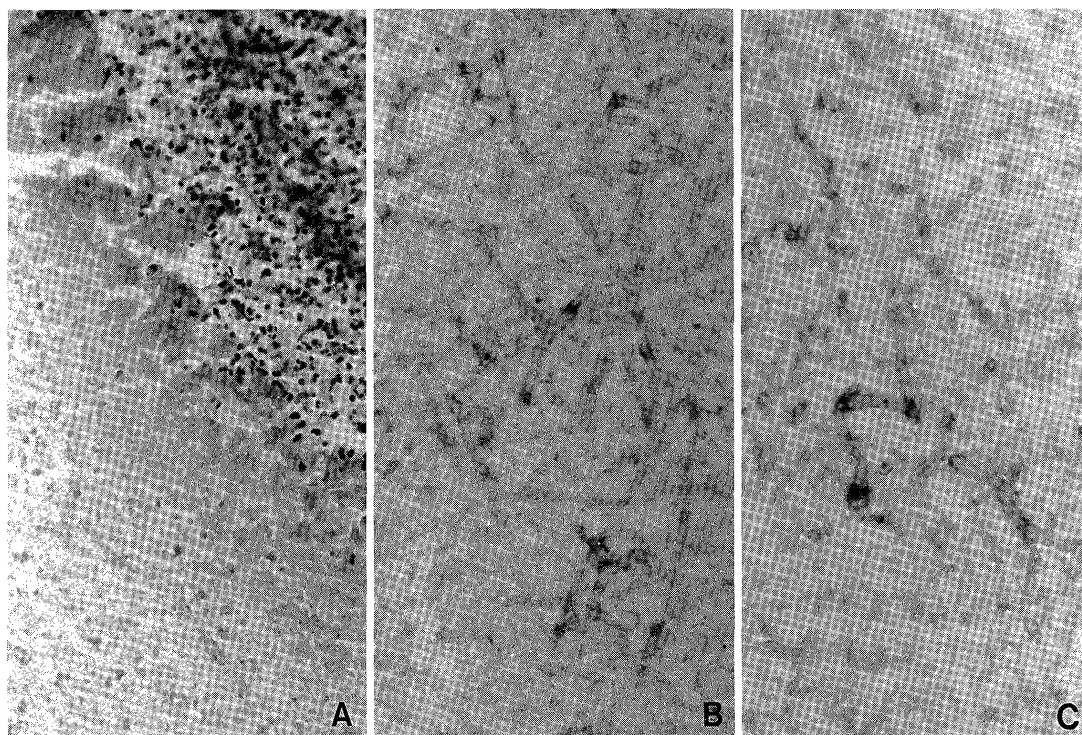


Fig. 4 Microphotographs showing the granulation tissue (A) and the numerous large non-septate hyphae (B, C). A: HE stain,  $\times 100$ , B: HE stain,  $\times 200$ , C: PAS stain,  $\times 200$ .

### III 考 察

ムコール症は接合菌類のなかでも *Absidia*, *Rhizopus* および *Mucor* など Mucorales に属する病原菌による疾患で、

Hotchi ら<sup>4)</sup>によると1966~1975年の10年間における本邦剖検例233,130例のうち真菌症は4,340例(1.86%)で、1971年より著明な増加傾向がみられ、そのうちムコール症は126例(2.90%)であって、カンジダ症(32.28%)、アスペルギ

Table 1 Cerebral mucormycosis

Author	Age, Sex	Predisposition	Pathology	CT	Location	Primary lesion	Operation	Survival
Muresan (1960) <sup>12)</sup>	18, M	—	granulation		parietal	unknown	+	yes
Ignelzi et al. (1975) <sup>5)</sup>	6, F	open head injury	angitis, thrombosis			wound	+	no
Ohwada et al. (1977) <sup>14)</sup>	39, M	craniotomy	hemorrhage		medulla cervix	operative lesion	—	no
Rao et al. (1978) <sup>15)</sup>	20, ?	—	granulation		temporo-parietal	ear	+	yes
Sweeney et al. (1980) <sup>17)</sup>	37, F	—	exudate	hydrocephalus	4th ventricle	unknown	+	yes
Whelan et al. (1981) <sup>21)</sup>	40, F	diabetes mellitus	ICA occlusion, encephalitis	low density	frontal	nasal cavity	—	no
Jones et al. (1981) <sup>6)</sup>	61, M	diabetes mellitus	granulation, osteomyelitis		clivus	cranium	biopsy	yes
Binger et al. (1982) <sup>3)</sup>	59, F	—	infarction	low density enhance (—)	basal ganglia	lung	biopsy	no
Present case	14, M	?	granulation	iso-high density enhance (++)	supra-sellar	unknown	+	yes

ICA indicates internal carotid artery.

ルス症(23.08%), クリプトコッカス症(9.63%)について第4位となっている。またムコール症のうち9.52%が脳に病巣を持ち、クリプトコッカス症(14.83%)について脳病巣を作りやすいとされている。さらにJonesら<sup>6)</sup>も述べているごとく、本症、ことに脳型の多くは激症経過をとり、剖検例以外での脳型ムコール症の報告は8例にすぎないよう( Table 1), 本邦では大和田ら<sup>14)</sup>の症例のみである。また、これら8例のうち4例は治療が行われたにもかかわらず本症により死亡し、非常に予後が悪いが、残りは肉芽腫を形成し、その摘出後抗真菌剤により治癒に至っている。

感染経路としては、本邦では肺からの血行性感染が主であり、欧米では副鼻腔より浸入して眼窩内に病巣を作り、頭蓋内へ進展する rhinocerebral type がもっとも多いとされている<sup>10)</sup>。その他、開放性頭部外傷による感染<sup>5)</sup>や開頭術後の感染<sup>14)</sup>などによるもの、さらには原発巣が不明のもの<sup>12,17)</sup>もまれにみられている。本症例においても術前呼吸器、尿路系および消化器系に異常を認めず、術後の耳鼻科的および眼科的精密検査でも異常を見出すことができなかった。しかし、第1回目の入院前にみられた化膿性髄膜炎の起炎菌は明らかでなく、さらにその治療として頻回の腰椎穿刺による抗生剤の髄注が行われており、この時期にすでに感染していた可能性は否定しえない。

一般に深在性真菌症における宿主側の要因として、白血

病、悪性リンパ腫などの造血器悪性疾患や悪性腫瘍の存在のほか、ムコール症では特に糖尿病に伴うケトアシドーシスが指摘されている<sup>2,6,20,21)</sup>。しかし渡辺<sup>20)</sup>や阿部ら<sup>2)</sup>の本邦症例での検討では、この傾向はみられなかったという。

本疾患の病理学的特徴はアスペルギルス症と類似しており、血管壁に菌糸が侵入し、血管炎を起こして頭蓋内主幹動脈を閉塞したり、あるいは破綻による大出血をきたしやすく、激症型をとり予後不良とされている<sup>6)</sup>。一方本症例のような肉芽腫の形成は、アスペルギルス症では時に報告されているが<sup>9,11,19)</sup>、ムコール症では Table 1 に示したように非常にまれである。真菌の組織内形態としては、他の真菌、特にアスペルギルスなどに比べ菌糸の幅が比較的大きく、アスペルギルスが伸長方向に対しY字状に分枝するのに比べ直角方向に分枝することが多く、またPAS染色やGrocott染色などの特殊染色により前者が隔壁を有しているのに比し、ムコールは隔壁がないことが特徴とされている。本症例では培養で確認できなかったが、他の真菌症同様サブロー寒天培地を用いた培養による同定が重要である。阿部ら<sup>1)</sup>は臨床面での診断の手掛りとして真菌症では末梢血リンパ球数が減少することを強調しているが、本症例では全経過中明らかな減少はなく、白血球増多以外に炎症反応を示す所見はなかった。やはり積極的に培養などの検査を行う以外はないようである。

CT 所見については報告例が少なく、またその多くは脳

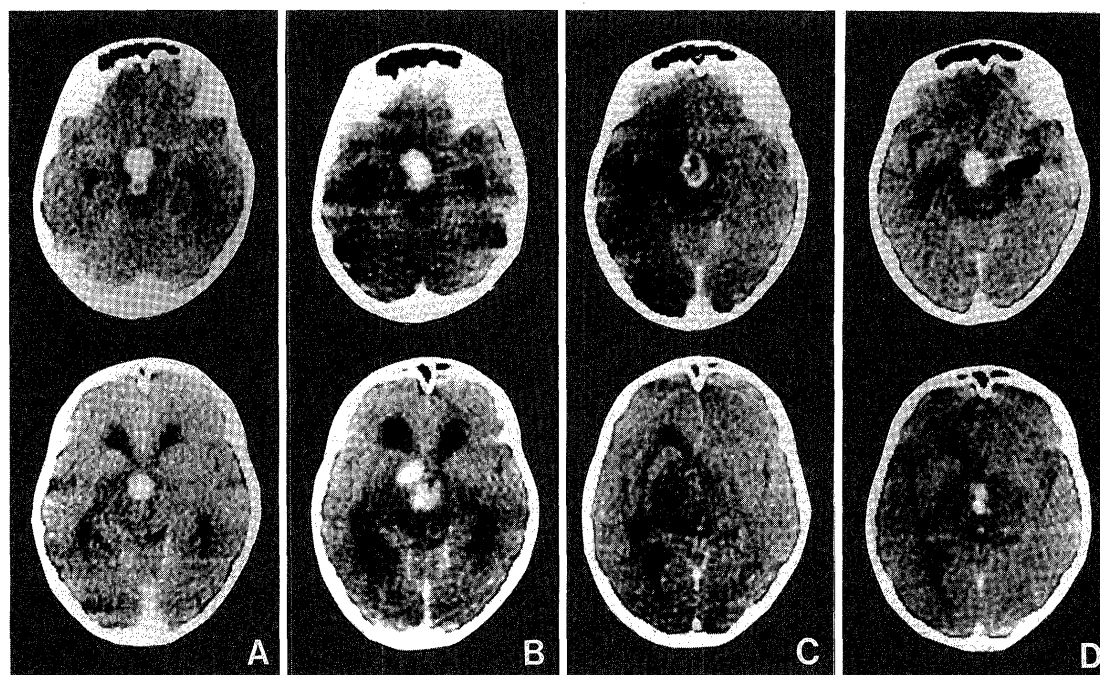


Fig. 5 Serial postcontrast CT scans showing the maturation of the mycotic granuloma. A: On the second admission (June, 1980), B: 12 months after irradiation, C: 6 months after B, D: 10 months after C.

血管の梗塞によると思われる low density area の所見を記載しており<sup>3,21)</sup>、肉芽腫に関する報告は本症例が初めてのものである。しかし、一般的に他の真菌症による肉芽腫と同様、細菌性膿瘍<sup>7,18)</sup>や結核腫<sup>16)</sup>、その他 glioma などとの鑑別は必ずしも容易ではない。Fig. 5 は本症例の CT 上の enhance 効果の変化を経時的にみたものであるが、Fig. 5D は中心部に菌糸集塊を含む壊死巣を持つ肉芽腫の時期のもので、diffuse enhancement 効果は肉芽組織内の血管増生、および周囲組織における反応性 gliosis に伴う血管増生などによるものと思われた。

#### IV 結 語

鞍上部に腫瘍を形成し、摘出標本でムコール肉芽腫と診断した1症例を経験した。一般に脳型ムコール症は急性経過を辿り、本症例のごとく慢性経過を辿った報告例はきわめてまれである。抗生剤や副腎皮質ホルモンの大量療法が多くなった現在、常に深在性真菌症の存在を念頭に置き、積極的に培養などによる検索を行い早期に診断をつけることが重要である。

本論文の要旨は、第13回日本脳神経外科学会九州地方会(1983年10月、鹿児島)において発表した。

#### 文 献

- 1) 阿部章彦, 中村仁志夫, 恩村雄太: 脳真菌症の病理学的検索. 脳と神34: 1169-1174, 1982
- 2) 阿部章彦, 渋谷宏行, 恩村雄太: ムーコル症の病理学的研究. 最新医37: 2200-2204, 1982
- 3) Binger SH, Burger PC, Dubois PJ, Nashold BS, Moore JO, Johnston WW: Diagnosis of cerebral mucormycosis by needle aspiration biopsy. A case report. *Acta Cytol (Baltimore)* 26: 699-703, 1982
- 4) Hotchi M, Okada M, Nasu T: Present state of fungal infections in autopsy case in Japan. *Am J Clin Pathol* 74: 410-416, 1980
- 5) Ignelzi RJ, VanderArk GD: Cerebral mucormycosis following open head trauma. *J Neurosurg* 42: 593-596, 1975
- 6) Jones PG, Gilman RM, Medeiros AA, Dyckman J: Focal intracranial mucormycosis presenting as chronic meningitis. *JAMA* 246: 2063-2064, 1981
- 7) 川島孝一郎, 佐藤 進, 日高敏彦, 高井信行, 鎌田建一, 軽部邦勝: 脳膿瘍の ring enhancement. CT 研究 3: 427-433, 1981
- 8) Klein HJ, Richter HP, Schachenmayr W: Intracerebral Aspergillus abscess. Case report. *Neurosurgery* 13: 306-309, 1983
- 9) Kumar DBS, Pal DN, Malhotra V, Dhingra PL: Aspergilloma of the frontal lobe. *Acta Neurochir (Wien)* 55: 135-139, 1980
- 10) La Touche CJ, Sutherland TW, Telling M: Rhinocerebral mucormycosis. *Lancet* 2: 811-813, 1963
- 11) Linares G, McGarry PA, Baker RD: Solid solitary aspergillotic granuloma of the brain. *Neurology (Minneapolis)* 21: 177-184, 1971
- 12) Muresan A: A case of cerebral mucormycosis diagnosed in life with eventual recovery. *J Clin Path* 13: 34, 1960
- 13) 中村克己, 栗 博志, 朝倉哲彦: 脳 aspergillosis の 1 例. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 23: 239-244, 1983
- 14) 大和田滋, 山田 哲, 加藤康雄, 関野宏明, 中村紀夫: 脳幹および上部頸髄に発生したムコール菌症の 1 例. *臨神経* 17: 231-235, 1977
- 15) Rao VRK, Pillai SM, Mathew G, Radhakrishnan VV: Cerebral mucormycosis. A case report. *Neuroradiology* 15: 291-293, 1978
- 16) Rovira M, Romero F, Torrent O, Ibarra B: Study of tuberculous meningitis by CT. *Neuroradiology* 19: 137-141, 1980
- 17) Sweeney PJ, Hahn JF, McHenry MC, Mitsumoto H: Mucormycosis presenting as positional nystagmus and hydrocephalus. *J Neurosurg* 52: 270-272, 1980
- 18) 田中敬生, 安永暁生, 河野輝昭, 宮崎久彌, 森 和夫: 脳膿瘍の ring enhancement. CT 研究 4: 217-221, 1983
- 19) Tully RJ, Watts C: Computed tomography and intracranial aspergillosis. *Neuroradiology* 17: 111-113, 1979
- 20) 渡辺一功: Phycormycosis(いわゆるムコール症) — 内科領域から一診断の問題点 —. *真菌誌* 19: 101-107, 1978
- 21) Whelan MA, Stern J, deNapoli RA: The computed tomographic spectrum of intracranial mycosis. Correlation with histopathology. *Neuroradiology* 141: 703-707, 1981

[別刷請求先: 〒852 長崎市坂本町7-1, 長崎大学脳神経外科, 栗原正紀]