

糖尿病患者に発症した 侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の一例検例

関 敦子[†] 前島新史 武井 眞¹⁾ 村田有也
白石淳一 森田陽子²⁾ 大島久二³⁾ 倉持 茂

IRYO Vol. 65 No. 6 (331-336) 2011

要 旨

症例は73歳男性。20年前に糖尿病を指摘されるも放置していた。入院1週間前より右視力低下、入院4日前より右眼瞼下垂を認めた。右蝶形骨洞～眼窩にかけて存在する腫瘍性病変により眼窩先端症候群が生じたと考えられた。副鼻腔真菌症を疑い、経蝶形骨洞的に腫瘍生検を行う予定であったが、脳梗塞を発症し死亡した。剖検にて侵襲性副鼻腔アスペルギルス症を認め、脳梗塞の原因は右内頸動脈へのアスペルギルス浸潤による血栓形成であった。侵襲性副鼻腔真菌症は主に免疫不全患者に認められる重症感染症で予後はきわめて悪い。診断が困難である上に、迅速な診断・治療なしには死に至ることも多い。侵襲性副鼻腔真菌症についての文献的考察とともに報告する。

キーワード 侵襲性副鼻腔真菌症, アスペルギルス, 糖尿病, 剖検

はじめに

侵襲性副鼻腔真菌症は主に血液疾患や悪性腫瘍、糖尿病など免疫機能が低下した患者に発生する重症感染症で予後はきわめて不良である。

最近では日和見感染症としてのアスペルギルス症は増加傾向にある¹⁾²⁾。副鼻腔真菌症の原因として最も多い^{2)~4)}。アスペルギルス属は自然環境内に広く存在し、200種以上の菌種が確認されている⁵⁾。空中に飛散した分生子が吸入され、定着・出芽することで感染が成立する¹⁾⁶⁾。副鼻腔や呼吸器への感染が多く、副鼻腔では上顎洞に高頻度に認められる⁴⁾。

深在性副鼻腔真菌症は、非侵襲性と侵襲性の2つ

に分けられる^{3)7)~9)}。非侵襲性では真菌の周囲組織への浸潤は認めないのに対して、侵襲性では菌糸の周囲組織や血管壁への浸潤を認める³⁾⁹⁾¹⁰⁾。内頸動脈や海綿静脈洞に浸潤すると、脳出血や脳梗塞の原因となる³⁾¹⁰⁾。非侵襲性は予後良好な疾患であるが侵襲性副鼻腔真菌症の致死率は高く、両者の鑑別は重要である³⁾⁹⁾。両者の鑑別には、周囲組織も含めた生検による病理学的な診断が必要である³⁾⁹⁾。グロコット染色、PAS染色などの特殊染色が有用である³⁾。ともにアスペルギルス属の感染によることが多い³⁾⁹⁾。健康成人・免疫不全患者の両者で発症がみられ、急性・慢性に経過する³⁾⁹⁾。とくに侵襲性副鼻腔真菌症は免疫不全患者での報告が主であった³⁾⁹⁾。アスペル

国立病院機構東京医療センター 臨床検査科 1)循環器内科 2)神経内科 3)内科 †医師
別刷請求先：関 敦子 国立病院機構東京医療センター 臨床検査科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
(平成23年1月5日受付、平成23年5月13日受理)

Invasive Aspergillus Sinusitis in Diabetic Patient : Report of an Autopsy Case and Review of the Literature
Atsuko Seki, Arafumi Maeshima, Makoto Takei¹⁾, Yuya Murata, Junichi Shiraishi, Yoko Morita²⁾, Hisaji Oshima and Shigeru Kuramochi, The Pathology Division, Clinical Laboratories, 1) the Cardiology Division, 2) the Neurology Division, 3) the Rheumatology Division, NHO Tokyo Medical Center

Key Words :invasive fungal sinusitis, aspergillus, diabetes mellitus, autopsy

ギルスの菌糸に対する感染防御反応は好中球が担っており、好中球数減少や好中球機能不全の関与が示唆されている^{2,3)}。そのため癌化学療法中や造血幹細胞移植後、臓器移植後、AIDS、糖尿病患者での報告が多く、予後はきわめて不良である^{3,9,10)}。今回われわれは20年来の糖尿病を指摘されるも放置していた高齢者に発症した侵襲性副鼻腔真菌症を経験したので報告する^{3,7,9)}。

臨床経過および所見

73歳 男性

【主訴】右視力の低下

【現病歴】20年前より(53歳の時から)糖尿病を指摘されていたが、放置していた。入院1週間前より右目が見えづらくなった。入院4日前からは右眼瞼下垂を認め、眼窩先端症候群の診断のもと精査・加療目的に神経内科入院となった。

【生活歴】飲酒：ビール350ml/回週1-2回、喫煙：なし

【入院時身体所見】体温37.1℃、脈拍82回/分、血圧130/89mmHg。眼窩後部痛、前傾姿勢時の頭痛認めず、鼻漏なし。神経学的所見：右眼瞼下垂、右瞳孔は8.0mmと散大、対光反射は消失していた。右眼球運動は内転のみが可能でその他の方向はすべて障害されていた。左眼球に異常は認めなかった。顔面の知覚異常は認めず、鼻唇溝は対称で挺舌は正中であった。バレー徴候は陰性。筋力に異常を認めなかった。歩行は可能であった。深部腱反射は低下しており病的反射は認めなかった。

【入院時検査所見】

血液所見：Hb14.5g/dl、白血球5,900/ μ l、血小板26.1万/ μ l。血液生化学所見：Glu460mg/dl、TP6.3g/dl、Alb4.0g/dl、BUN12.8mg/dl、Cr0.72mg/dl、T-Bil1.39mg/dl、AST12U/l、ALT13U/l、LDH137U/l、T-Cho217mg/dl、CK47IU/l、Na129mEq/l、K4.7mEq/l、Cl89mEq/l、HbA1c10.9%。免疫学所見：CRP0.1mg/dl、IL-2R352U/ml。髄液所見：単核球126/3 HPF、多核球40/3 HPF、TP109mg/dl、Cl115mEq/l、Glu187mg/dl。

全脳造影MRI(Magnetic Resonance Imaging)(入院1日目)：右海綿静脈洞にガドリニウム(Gd)造影にて濃染する軟部影を認める(図1a)。軟部影は右蝶形骨洞内や右視神経周囲にも進展し、炎症の波及が疑われる(図1a, b)。脳MRA(Magnetic

Resonance Angiography)(入院1日目)：右前頭葉下前頭回皮質下白質に梗塞を認める(図1c)。右内頸動脈サイフォン部に径6mm大の動脈瘤を認める(図1d)。上顎・副鼻腔造影CT(入院1日目)：右蝶形骨洞には軟部影を認める(図2a)。蝶形骨洞の骨壁は部分的に欠損している(図2b)。脳単純CT(入院22日目)：右内包後脚に出血を認める(図2c)。

【入院後経過】右蝶形骨洞～眼窩にかけて存在する腫瘍性病変により眼窩先端症候群が生じたと考えられた。抗核抗体陰性、リウマトイド因子陰性、ACE正常、MPO-ANCA(myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody)陰性、PR3-ANCA(proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody)陰性であった。検査所見からは悪性リンパ腫やサルコイドーシス、血管炎は否定的であった。コントロール不良の糖尿病があり、細菌感染、真菌感染などを考え精査を施行した。髄液所見は細菌性髄膜炎としては非典型的だったが、副鼻腔からの炎症の波及も考え、入院1日目よりCTR1g $\times$ 1日2回、CLDM600mg $\times$ 1日2回の点滴加療を開始した。5日間施行したが改善は認められなかった。入院3日目には右眼球の内転も障害され、滑車神経障害も合併した。副鼻腔真菌症を疑い、鼻腔洗浄液等の培養を施行したが診断つかず、経蝶形骨洞的に腫瘍生検を行う予定であった。入院22日目に右基底核、右前頭葉・右側頭葉にかけて広がる脑梗塞を発症した(脳単純CT(入院36日目)：右前頭葉から側頭葉にかけて梗塞を認める(図2d)。梗塞は頭頂葉にも広がる)。意識レベルは徐々に低下し、呼吸状態が悪化し入院45日目に死亡した。

【剖検にて明らかにしたいこと】

(1)右蝶形骨洞内の腫瘍は何か。感染症か、もしくは腫瘍か。(2)右内頸動脈瘤はどのような状態か。(3)脑梗塞の成因は何か。

剖検所見および診断

1. 侵襲性副鼻腔アスペルギルス症、脑梗塞
(融解高度のため脳重量は測定できず)

右蝶形骨洞および海綿静脈洞周囲には骨破壊をともなう壊死性膿性病変を認めた。眼窩上壁を開窓すると、乾酪物質が充満していた。右内頸動脈の終末には直径3mm大の動脈瘤があり、内腔に血栓形成がみられた。右内頸動脈内には血栓形成を認め完全閉塞していた。海綿静脈洞内の右内頸動脈には著明

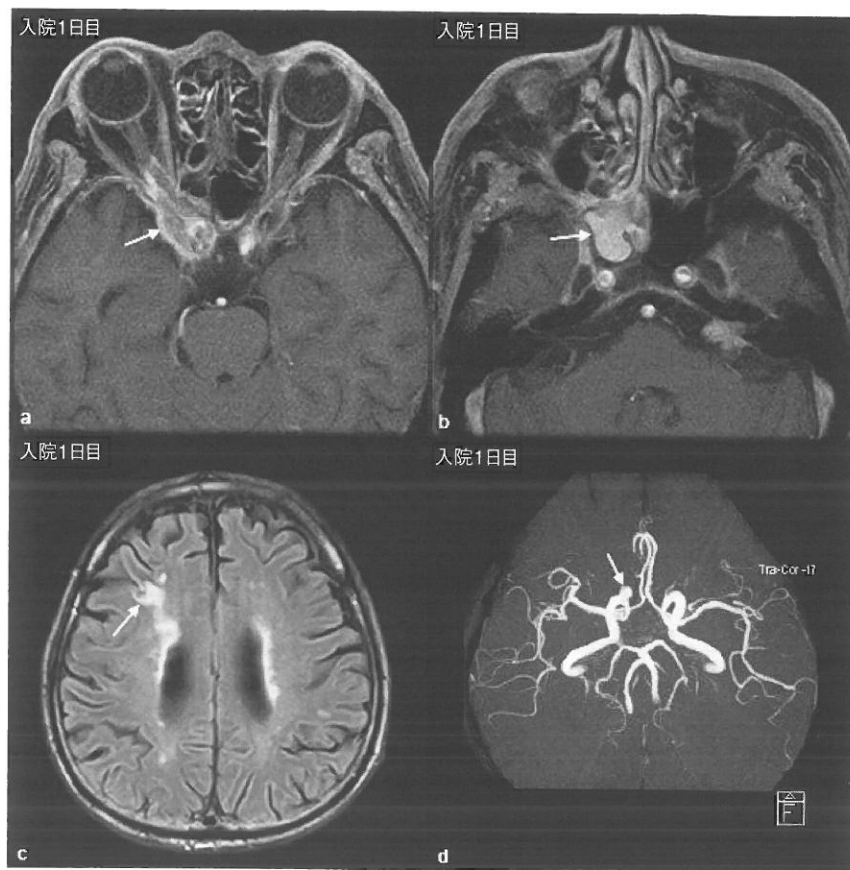


図1 全脳造影 MRI (a, b), 全脳造影 MRA (c, d)

- a : 右海綿静脈洞内にガドリニウム (Gd) 造影にて濃染する軟部影を認める (矢印)。右視神経周囲へ炎症は波及している。
- b : 右蝶形骨洞に Gd 造影にて濃染する軟部影を認める (矢印)。
- c : 右前頭葉下前頭回皮質下白質に梗塞を認める (矢印)。
- d : 右内頸動脈に動脈瘤を認める (矢印)。

なアスペルギルス浸潤と高度の炎症細胞浸潤を認めた (図3)。後大脳動脈、後交通動脈、脳内の小血管など多数の血管にアスペルギルス浸潤を認めた (図3)。中大脳動脈領域を主体とし、前頭葉・頭頂葉から一部側頭葉・後頭葉、中脳上部にかけて広範な壊死、脳軟化を認めた。頭頂葉から後頭葉にかけての脳軟膜、小脳虫部周囲の脳軟膜は混濁していた。副鼻腔の壊死性膿性病変は著明な好中球・リンパ球・形質細胞などの炎症細胞浸潤をとともなう壊死組織で、高度のアスペルギルス浸潤がみられた (図4)。下垂体ではアスペルギルスの浸潤とともに肉芽形成が認められた。一部では脳実質へのアスペルギルス浸潤もみられた。髄膜にも炎症がみられ髄膜炎の所見であった。以上から、アスペルギルス感染による侵襲性副鼻腔真菌症と診断した。

2. その他の所見

脳出血：左上小脳脚に小出血巣を認めた。
 糖尿病：膵尾部ランゲルハンス島の減少、アミロイド沈着を認めた。肝臓にはグリコーゲン核を、腎臓には細小動脈硬化症を認めた。
 肺炎 (右580g, 左560g)
 前立腺炎
 感染脾・脾うっ血 (150g)

3. 臨床の問題点に対する回答

腫瘍は右蝶形骨洞、海綿静脈洞周囲、眼窩内に及ぶ侵襲性副鼻腔アスペルギルス症であった。海綿静脈洞内の右内頸動脈壁へのアスペルギルス浸潤による血栓形成により支配領域の脳梗塞が生じたと考えられた。

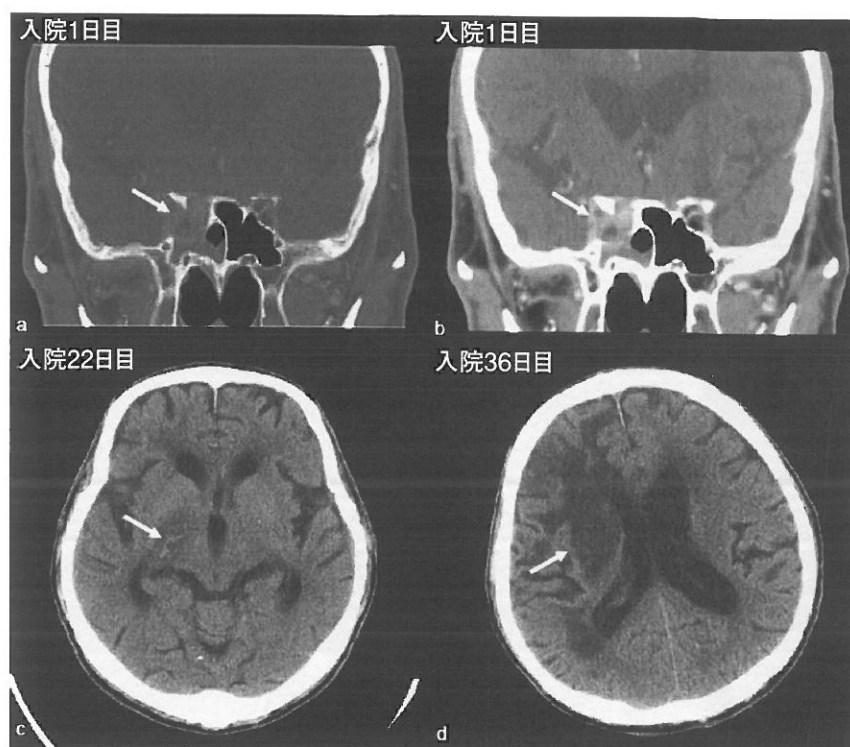


図2 上顎・副鼻腔造影 CT (a, b), 脳単純 CT (c, d)

- a : 右蝶形骨洞に軟部影を認める (矢印).
 b : 右蝶形骨洞の骨壁は部分的に欠損している (矢印).
 c : 右内包後脚に出血を認める (矢印).
 d : 右前頭葉から側頭葉にかけて梗塞を認める.

考 察

侵襲性副鼻腔真菌症は急性、慢性、肉芽腫性の3タイプに分けられる³⁾。肉芽腫性浸潤性真菌性副鼻腔炎の原因真菌は *A. flavus* で、北アフリカに多く日本ではほとんど認められない³⁾。

急性侵襲性副鼻腔真菌症はまれであるが、血行性播種により数日のうちに死に至る疾患である¹⁾³⁾⁷⁾¹⁰⁾。原因真菌はムコールやアスペルギルス属が主である³⁾。初発症状は発熱や咳嗽、鼻漏、鼻出血、頬部腫脹、頭痛などで、特異的なものはない³⁾⁹⁾。とくに免疫不全患者でこれらの症状が急速に進行した際には本疾患を疑い、緊急で外科的生検およびデブリドマンを施行する必要がある³⁾⁹⁾。病理学的検索で浸潤性の組織破壊がみられた際には、培養結果や確定診断を待たずに抗真菌療法を開始することが推奨されている³⁾。治癒率は30-80%程度で、頭蓋内への浸潤をとまなう場合予後は不良である³⁾。

慢性侵襲性副鼻腔真菌症は主に糖尿病患者やステロイド治療中の患者に認められる²⁾³⁾。原因真菌はアスペルギルス属が最も多い³⁾。最初に真菌性菌腫が

形成され、次第に菌糸は周囲組織へ浸潤する³⁾。浸潤が眼窩先端部に及ぶと、視力障害、眼瞼下垂、眼球運動障害、前額部・上眼瞼の感覚障害など眼窩先端症候群を呈する³⁾。本疾患も予後は不良であり、急性侵襲性副鼻腔真菌症と同様に迅速な診断と治療が推奨されている³⁾。

血清診断は補助的ではあるが、侵襲性アスペルギルス症の補助診断法では GM (ガラクトマンナン) 抗原がもっとも信頼性が高い¹¹⁾。菌種の特定には適さないが、真菌細胞の細胞骨格多糖体である β -D-グルカンの測定も有用である⁹⁾¹²⁾。造影 CT では骨びらんや骨破壊性の副鼻腔陰影が特徴とされるが、DelGaudio らの検討では非特異的な鼻腔粘膜腫脹が主な所見であった¹³⁾。免疫不全患者で本疾患が疑われた場合は、画像上特徴的な所見が得られずとも、生検等で診断を行う必要がある¹³⁾。

アスペルギルス属に有効とされる抗真菌薬は AMPH-B (Amphotericin-B), L-AMB (Liposomal amphotericin B), ITCZ (Itraconazole), MCFG (Micafungin), VRCZ (Voriconazole) である¹⁾。深在性真菌症の診断・治療ガイドラインでは、長く

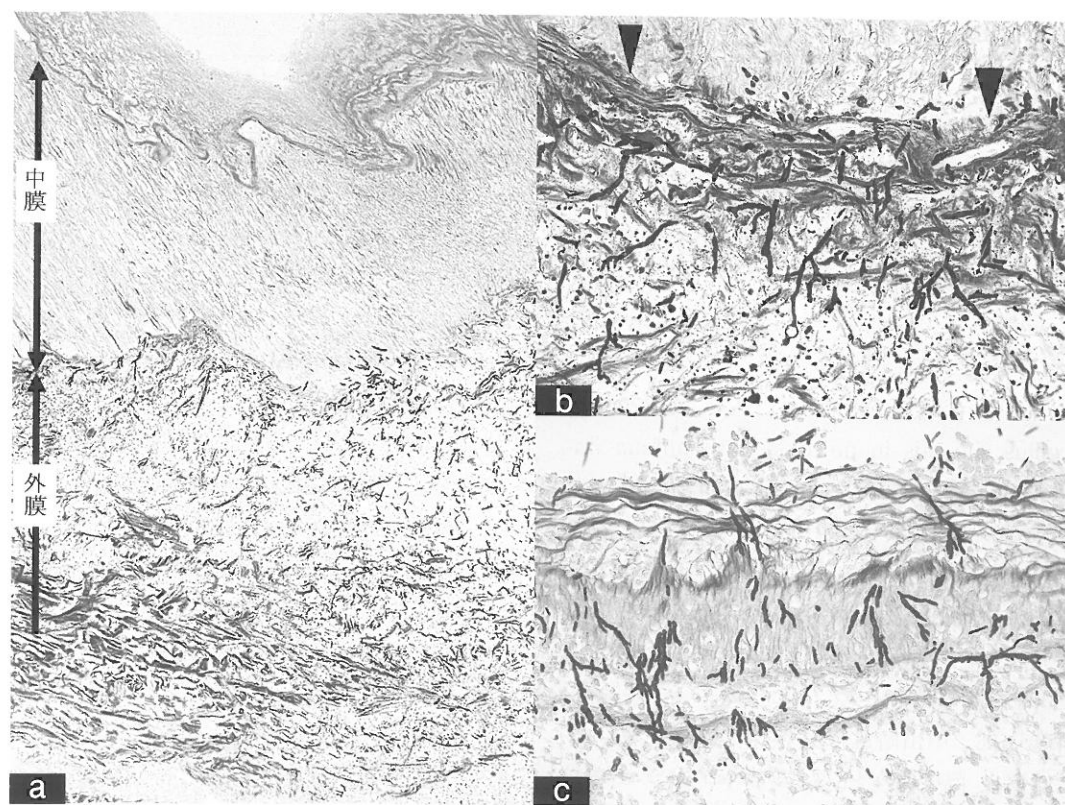


図3 右内頸動脈および後交通動脈へのアスペルギルス浸潤

(a, b, c: エラスチカ・ワンギーソン染色とグロコット染色の重染色)

a: 右内頸動脈. 内頸動脈壁へのアスペルギルス浸潤が認められる.

b: 図3 aの拡大図. 右内頸動脈外弾性板(黒矢頭)へのアスペルギルス浸潤が認められる.

c: 後交通動脈壁にもアスペルギルスの浸潤が多数認められた.

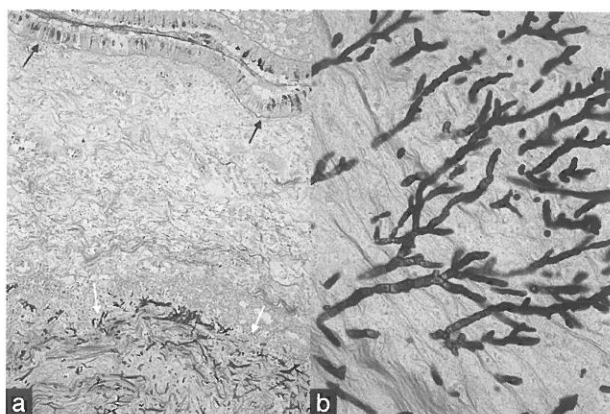


図4 副鼻腔へのアスペルギルス浸潤

(a, b: グロコット染色)

a: 副鼻腔粘膜には多数のアスペルギルス浸潤(白矢印)を認めた. 黒矢印は副鼻腔粘膜上皮. 上皮下には慢性炎症細胞浸潤を認めた.

b: 図4 aの拡大. 鋭角に分岐し, 隔壁を有する菌糸が認められ, アスペルギルスと考えられた.

80%程度で, 頭蓋内への浸潤をともなっていた場合予後は不良である³⁾.

本症例は20年来の糖尿病があり免疫力の低下した状態であったことが推察される. 来院時には上眼窩裂や視神経, 右内頸動脈へのアスペルギルス浸潤をともなっていたと考える. 糖尿病患者は易感染状態にあり, かつ感染症に罹患した場合には重症化しやすい⁶⁾¹⁴⁾. 糖尿病患者の死因の約20%が感染症であり, 一般的な感染症に加え日和見感染症も少なくない¹⁵⁾.

侵襲性副鼻腔真菌症は致死率の高い疾患であり, とくに免疫低下状態にある患者で副鼻腔炎症状や原因不明の発熱・頭痛等がみられた場合には, 本疾患を鑑別し, 迅速な診断と治療が不可欠である.

[文献]

- 1) 安藤常浩, 守屋敦子, 澁谷和俊. 糖尿病と真菌症 臨床免疫と分子生物学的アプローチ. 糖尿病に合

使用され薬剤の効果と副作用が明らかな点から AMPH-B が第一選択とされている⁹⁾. 治癒率は30-

- 併する深在性真菌症の臨床 主な深在性真菌症の病態, 診断, 治療. 診断・治療ガイドライン2007を踏まえて アスペルギルス症. 日臨 2008 ; 66 : 2345-9.
- 2) 樽本憲人, 山口敏行, 前崎繁文. 新規抗真菌薬時代の肺アスペルギルス症. 慢性壊死性肺アスペルギルス症. 日胸臨 2007 ; 66 : 812-20.
 - 3) de Shazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. N Engl J Med 1997 ; 337 : 254-9.
 - 4) Mylonakis E, Rich J, Skolnik PR et al. Invasive Aspergillus sinusitis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review. Medicine (Baltimore) 1997 ; 76 : 249-55.
 - 5) 安藤常浩. 新規抗真菌薬時代の肺アスペルギルス症. アレルギー性気管支肺アスペルギルス症. 日胸臨 2007 ; 66 : 829-34.
 - 6) 大久保陽一郎, 中山晴雄, 長谷川千花子ほか. 糖尿病と真菌症 臨床免疫と分子生物学的アプローチ. 糖尿病に合併する深在性真菌症の臨床 真菌症診断法 深在性真菌症の病態と病理組織学的特徴. 日臨 2008 ; 66 : 2327-33.
 - 7) DelGaudio JM, Clemson LA. An early detection protocol for invasive fungal sinusitis in neutropenic patients successfully reduces extent of disease at presentation and long term morbidity. Laryngoscope 2009 ; 119 : 180-3.
 - 8) 中真衣子, 安積淳, 根木昭ほか. ポリコナゾール (ブイフェンド) で加療した侵襲性アスペルギルス症による眼窩先端部症候群の1例. 臨眼 2007 ; 61 : 1285-88.
 - 9) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 東京, 協和企画. 2007.
 - 10) Nicolai P, Lombardi D, Tomenzoli D et al. Fungus ball of the paranasal sinuses : experience in 160 patients treated with endoscopic surgery. Laryngoscope 2009 ; 119 : 2275-9.
 - 11) 吉田耕一郎, 二木芳人. 深在性真菌症 新ガイドラインと最新知見. 侵襲性真菌感染症の血清診断法. 医のあゆみ 2008 ; 225 : 253-6.
 - 12) 藤田信一. 糖尿病と真菌症 臨床免疫と分子生物学的アプローチ. 糖尿病に合併する深在性真菌症の臨床 真菌症診断法 血清学的検査. 日臨 2008 ; 66 : 2313-8.
 - 13) DelGaudio JM, Swain RE Jr, Kingdom TT et al. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003 ; 129 : 236-40.
 - 14) 比嘉真理子. 糖尿病と真菌症 臨床免疫と分子生物学的アプローチ. 総論 糖尿病における真菌感染症の臨床疫学. 日臨 2008 ; 66 : 2239-44.
 - 15) 田中良哉. 糖尿病と真菌症 臨床免疫と分子生物学的アプローチ. 総論 糖尿病による感染防御機能不全発症のメカニズム. 日臨 2008 ; 66 : 2233-7.