症例報告

内頸動脈閉塞にまで至った浸潤型真菌性副鼻腔炎の1症例

石坂 俊輔 川原 一郎 八木 伸博
徳永 能治 木下 直江*

Internal Carotid Artery Occlusion caused by Invasive Fungal Paranasal Sinusitis : A Case Report

by

Shunsuke Ishizaka, M.D., Ichiro Kawahara, M.D., Nobuhiro Yagi, M.D.,
Yoshiharu Tokunaga, M.D., and Naoe Kinoshita, M.D.*

from

Department of Neurosurgery, Nagasaki Prefectural Shimabara Hospital

*Department of Clinical Pathology, Nagasaki University Hospital

Fungal infections, which generally occur in immunocompromised patients, are increasing in prevalence secondary to the widespread use of immunosuppressant or steroid therapies. Although a breakdown in the focus of an old infection in the lung or paranasal sinus is a common source of the organism, fungal infections sometimes manifest as an invasive form. Particularly, in patients in whom the central nervous system is involved, the prognosis is very poor. The author describes a rare case of internal carotid artery occlusion caused by invasive fungal paranasal sinusitis. The patient was received a long-term steroid therapy for intractable Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. On magnetic resonance imaging (MRI), a mass lesion was seen in right orbital apex, ethmoid sinus, and sphenoid sinus. On angiography, the right internal carotid artery (supraclinoid portion) revealed severe stenosis and the ophthalmic artery was occluded, and the internal carotid artery was also found to be occluded on follow-up magnetic resonance angiography (MRA). Endoscopic biopsy of the sphenoid sinus was performed and demonstrated *Aspergillus* hyphae. With aggressive antifungal treatments and irrigation of the paranasal sinus, the patient had a good course of recovery without any recurrence as shown on MRI. Early detection and treatment of these disorders is very important because invasive fungal paranasal sinusitis has a high mortality rate. We should consider the possibility of fungal infections in immunocompromised patients.

(Received October 18, 2007 ; accepted November 21, 2007)

Key words : aspergillosis, carotid artery occlusion, paranasal sinusitis, stroke

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 17 : 484-488, 2008

はじめに

真菌感染症は近年増加傾向にあり、その原因として、免疫抑制剤やステロイド頻用などに伴う宿主の免疫力低下が指摘されている。本疾患の多くは、肺や鼻・副鼻腔などの器官に局限した非浸潤型であるが、比較的稀に眼

窩内や中枢神経系に波及する浸潤型の経過を呈する場合がある。

今回われわれは、難治性の Vogt-小柳-原田症候群に対して長期にわたりステロイドを投与されていた患者が、真菌性副鼻腔炎を発症し内頸動脈閉塞へと進展したきわめて稀な症例を経験した。浸潤型真菌性副鼻腔炎はきわ

長崎県立島原病院脳神経外科／〒855-0851 島原市下川尻町 7895〔連絡先：石坂俊輔〕

Address reprint requests to : Shunsuke Ishizaka, M.D, Department of Neurosurgery, Nagasaki Prefectural Shimabara Hospital, 7895 Shimokawashiri-machi, Shimabara-shi, Nagasaki 855-0851, Japan

*長崎大学病院臨床病理部

Fig. 1 MRI performed on June 2006

A mass lesion is seen in the ethmoid~sphenoid sinus on T2-weighted imaging (T2WI).

Fig. 2 Neuroimaging on admission

A : T2-weighted imaging (T2WI) reveals a slightly hypo-intense mass lesion in the right orbital apex and paranasal sinus.

B : Right carotid angiogram demonstrating severe stenosis of the internal carotid artery (supraclinoid portion) and occlusion of the ophthalmic artery (lateral view).

めて難治性で予後不良な疾患であると考えられており、そのため早期診断、早期治療が特に重要である。本論文において、われわれは文献の考察を加えて症例報告する。

症例提示

患 者 : 67 歳, 男性

主 訴 : 頭痛, 右眼の視力低下

既往歴 : Vogt-小柳-原田症候群, 高血圧, 前立腺肥大症

現病歴 : 2005 年 8 月より, 当院眼科にて難治性 Vogt-小柳-原田症候群に対してプレドニゾロン 5~20 mg/day を長期間投与されていた。2006 年 10 月頃より, 右眼の視力が急激に低下し, 頭痛, 複視も出現したため, 2006 年 11 月, 頭部精査目的にて当科へ紹介となる。

初診時身体所見 : 意識清明, 右眼視力: 失明, 左眼視力: 0.2, 瞳孔同大: 2.5 mm, 対光反射正常, 眼瞼下垂な

し, 右眼の内転・外転障害, 右三叉神経第 1 枝領域の自発痛が認められ, 視神経障害および海綿静脈洞症候群が疑われた。

入院時検査所見 : 白血球数 15,300/mm³, CRP 0.05 mg/dL, 血液培養陰性, 髄液検査 (細胞数 1/3, 蛋白 61 mg/dL, 糖 79 mg/dL), 髄液培養陰性。

入院時画像所見 : 当科紹介となる以前の 2006 年 6 月に施行された MRI では, すでに右篩骨洞内に占拠性病変を認めていた (Fig. 1)。2006 年 11 月, 当科初診時に施行された MRI においては, 右篩骨洞部の病変は残存し眼窩先端部および海綿静脈洞部まで進展しており (Fig. 2A), 脳血管造影検査では, 右内頸動脈の重度狭窄が確認された (Fig. 2B)。

入院後経過 : 画像所見からは腫瘍性病変と感染に伴う病変との鑑別は困難であり, 診断確定のため精査を行っていたが, 経過中に左不全片麻痺, 言語障害を発症した。

Fig. 3 Neuroimaging on December 2007

A : MRA reveals occlusion of the right internal carotid artery.

B : Diffusion weighted image (DWI) showing acute ischemic stroke in the right corona radiata.

Fig. 4 Photomicrograph of the biopsy material demonstrates branching *Aspergillus* hyphae (Grocott's methenamine-silver stain, $\times 200$).

Fig. 5 MRI performed on September 2007 demonstrates no evidence of recurrence (T2WI).

MRI では右大脳半球に新しい梗塞巣が認められ (Fig. 3A), MRA 上右内頸動脈は閉塞へと進展していた (Fig. 3B). 診断確定のため, 2007 年 1 月 17 日, 耳鼻科にて内視鏡的蝶形骨洞内生検術を施行し aspergillosis の病理診断が得られた (Fig. 4). β -D グルカンは 45.9 pg/ml と異常値を呈していた. 病理診断確定後より抗真菌剤 (アムホテリシン B, フルコナゾール, ボリコナゾール) の投与を開始し, 約 1 カ月半にて病変の縮小および β -D グルカンの低下が得られた. 抗真菌剤投与は β -D グルカンの正常化を確認し中止した. 抗真菌剤の投与開始から約 8 カ月経過した現在においては, 画像上明らかな再発所見もなく外来通院中である (Fig. 5).

考 察

真菌感染症の多くは免疫抑制剤, ステロイドの頻用などに伴う宿主の免疫力低下が主な原因とされ近年増加傾向にある. われわれが経験した症例においても, 長期ステロイド投与が原因であると考えられる. 真菌感染症そのものは, 一般的には, 肺や鼻・副鼻腔に局限する非浸潤型であるが, 比較的稀に眼窩内や中枢神経系に波及する浸潤型の経過をたどる場合がある. 真菌性副鼻腔炎の多くは上顎洞に発生し, 蝶形骨洞原発は比較的稀であるといわれている. そして, 蝶形骨洞原発例では, 起因菌のほとんどは *Aspergillus* であるとされ¹³⁾, 頭蓋内浸潤例の予後は積極的な抗真菌剤投与にもかかわらず 85~90% の高い死亡率が報告されている.

中枢神経系における *Aspergillus* 症は, 頭蓋底浸潤に伴

Table 1 Case series of internal carotid artery occlusion caused by invasive aspergillosis

Case	Author/Year	Age	Sex	Past history	Initial presentation	Immunosuppressive drugs	Treatments	Outcome
1	Green R et al/1969 ³⁾	71	M	/	headache, visual loss	/	/	deceased
2	McCormick F et al/1975 ¹⁰⁾	30	M	none	headache, fever	none	antifungal	deceased
3	Hedges T et al/1976 ⁴⁾	62	F	none	ophthalmalgia, facial pain	none	surgical resection and antifungal	deceased
4	Kaufman DM et al/1976 ⁷⁾	31	M	none	headache	+	/	deceased
5	Sekhar LN et al/1980 ¹²⁾	37	M	none	ophthalmalgia, diplopia	none	surgical resection and antifungal	alive
6	Dyken ME et al/1990 ¹⁾	73	M	DM, HT, CVD	ophthalmalgia, nausea	none	surgical resection and antifungal	deceased
7	Satoh H et al/1995 ¹¹⁾	79	M	HT	headache, visual loss	none	antifungal	deceased
8	Endo H et al/2001 ²⁾	56	F	none	visual loss	+	antifungal	deceased
9	Ishikawa T et al/2002 ⁶⁾	65	F	malignant lymphoma	loss of consciousness, aphasia	+	surgical resection, trapping of aneurysm and bypass	alive
10	present case	65	M	Vogt-Koyanagi-Harada syndrome	headache, visual loss	+	antifungal	alive

/; not determined, DM; diabetes mellitus, HT; hypertension, CVD; cardiovascular disease

う種々の脳神経症状に加え、本症例のごとく脳血管障害を併発することも少なくない。松村ら⁹⁾は、中枢神経系 *Aspergillus* 症 104 症例のうち、26%が脳血管障害を発症したと報告している。さらに、本症例のごとく主幹動脈の閉塞にまで進展した症例は、そのうち約 14%であり、閉塞血管は内頸動脈、中大脳動脈、脳底動脈と多岐にわたっていた。われわれが渉猟したかぎりでは、内頸動脈閉塞にまで進展した症例は本症例を含め 10 症例^{1)~4)6)7)10)~12)}のみであり、きわめて稀な病態であると考えられる (Table 1)。

動脈閉塞の機序に関しては、過去の報告¹⁾をみると、血行性播種、直接浸潤いずれの機序によっても発症しており、その機序は単一ではないと考えられる。一般的に、*Candida* などの他の真菌属に比べ *Aspergillus* は非常に血管親和性が高く、これは、*Aspergillus* からの elastase 産生に伴う血管壁弾性線維の消化によるものとされる。また、真菌糸塊そのものによる血管腔閉塞を確認した剖検例も報告されている¹⁾。

今回われわれが経験した症例においても、蝶形骨洞内の真菌病巣が、海綿静脈洞を介し頭蓋内内頸動脈へと浸潤し、内頸動脈閉塞へと進展したものと推測される。

脳血管障害を回避するうえでも早期診断は重要となるが、真菌性副鼻腔炎の場合、初期症状が乏しく、その診

断はしばしば困難である。本症例においても、診断に至るまで比較的長い時間を要しており、浸潤像を呈して初めて発見された。自己免疫力低下の状態、慢性的頭痛を訴える症例に関しては、本疾患を常に念頭に置き精査を進めるべきであると考えられる。

画像診断においても、感染初期の所見は非特異的である。上顎洞や鼻腔内粘膜の腫脹程度で、蝶形骨に至ってはその変化はより少ないとされる。病変の進行に伴い、より特異的な所見が得られる場合があるが、確定診断を得るためには、最終的には病変部の生検が必要となる。しかしながら、 β -D グルカン測定するだけでもスクリーニングにおいては有用であろう。

治療に関しては、副鼻腔内病変の debridement を含めた積極的な洗浄および抗真菌剤の投与が一般的である。外科的開頭術は、生理学的構築を破壊し真菌の播種を助長する可能性もあり慎重な適応判断が必要とされ有効例も少ない⁸⁾。そのため、膿瘍など圧迫所見を呈した症例に限ったほうが無難であろう。本症例においては、アムホテリシン B およびフルコナゾール投与は無効であったが、ポリコナゾール投与により病変部の縮小および β -D グルカンの正常化が得られた。肺の侵襲性 *Aspergillus* 症に対するポリコナゾールとアムホテリシン B の比較試験ではポリコナゾールの効果が上回っており⁵⁾、本

症例においても病変の縮小が得られ、ポリコナゾールの有効性が示唆された。また確定診断がついた時には髄膜刺激症状を呈しておらず、MRIにて病変が海綿静脈洞内にとどまっていたことから、髄膜播種をきたす前に治療が開始されたと考えられ、経過が良好である理由の一つであろう。しかしながら、本疾患は一般的には予後不良であり、病変は残存しているため、厳重な経過観察が必要である。

結 論

1) 長期ステロイド投与患者において、真菌性副鼻腔炎発症に伴い内頸動脈閉塞にまで進展したきわめて稀な症例を経験した。

2) 浸潤型真菌性副鼻腔炎は治療抵抗性であり予後はきわめて不良である。そのため、早期診断、早期治療が特に重要である。

3) 免疫力低下を呈した症例に関しては、常に真菌感染症を念頭に置くべきである。

本論文は第 85 回日本脳神経外科学会・九州地方会へ沖縄〜で発表した。

文 献

- 1) Dyken ME, Biller J, Yuh WT, Fincham R, Moore SA, Justin E: Carotid-cavernous sinus thrombosis caused by *Aspergillus fumigatus*: Magnetic resonance imaging with pathologic correlation —A case report. *Angiology* 41: 652-657, 1990.
- 2) 遠藤英彦, 別府高明, 荒井啓史, 小笠原邦昭, 鈴木 豪, 鈴木倫保, 小川 彰, 齊藤立華, 澤井高志: 海綿静脈洞部アスペルギルス肉芽腫の 1 例. *No Shinkei Geka* 29: 325-329, 2001.
- 3) Green WR, Font RL, Zimmerman LE: Aspergillosis of the

orbit. Report of ten cases and review of the literature. *Arch Ophthalmol* 82: 302-313, 1969.

- 4) Hedges T, Leung LSE: Parasellar and orbital apex syndrome caused by aspergillosis. *Neurology* 26: 117-120, 1976.
- 5) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B: Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408-415, 2002.
- 6) Ishikawa T, Kazumata K, Ni-ya Y, Kamiyama H, Andoh M: Subarachnoid hemorrhage as a result of fungal aneurysm at the posterior communicating artery associated with occlusion of the internal carotid artery: Case report. *Surg Neurol* 58: 261-265, 2002.
- 7) Kaufman DM, Thal LJ, Farmer PM: Central nervous system aspergillosis in two young adults. *Neurology* 26: 484-488, 1976.
- 8) Lin WS, Hung HY: Transnasal endoscopic surgery of sphenoid sinus aspergillosis. *J Laryngol Oto* 107: 837-839, 1993.
- 9) 松村茂樹, 佐藤純人, 藤原秀俊, 高松秀彦, 梶原拓哉, 山城勝重, 宮川 明: 脳血管障害としての脳アスペルギルス症. *No To Shinkei* 40: 225-232, 1988.
- 10) McCormick WF, Schochet SS Jr, Weaver PR, McCrary JA 3rd: Disseminated Aspergillosis. *Arch Pathol* 99: 353-359, 1975.
- 11) Satoh H, Uozumi T, Kiya K, Ikawa F, Kurisu K, Sumida M, Nakahara A: Invasive aspergilloma of the frontal base causing internal carotid artery occlusion. *Surg Neurol* 44: 483-488, 1995.
- 12) Sekhar LN, Dujovny M, Rao GR: Carotid-cavernous sinus thrombosis caused by *Aspergillus fumigatus*. Case report. *J Neurosurg* 52: 120-125, 1980.
- 13) 山本博道, 遠藤俊郎, 池田修二, 赤井卓也, 栗本昌紀, 高久 晃: 海綿静脈洞進展をきたした蝶形骨洞原発真菌性肉芽腫の 1 例. *No Shinkei Geka* 25: 433-436, 1977.

要 旨

内頸動脈閉塞にまで至った浸潤型真菌性副鼻腔炎の 1 症例

石坂 俊輔 川原 一郎 八木 伸博
徳永 能治 木下 直江

真菌性感染症は、宿主の免疫力低下が主な原因とされ、免疫抑制剤、ステロイド頻用により近年増加傾向にある。本疾患の多くは、肺や副鼻腔などの器官に局限した非浸潤型であるが、稀に周囲組織構造を破壊し浸潤型の傾向を呈する場合がある。特に、中枢神経系に浸潤した場合は予後不良である。今回われわれは、難治性 Vogt-小柳-原田症候群に対する長期ステロイド投与により真菌性副鼻腔炎を発症し、頭蓋内内頸動脈閉塞へと進展したきわめて稀な症例を経験した。浸潤型真菌性感染症の予後は不良であり早期発見、早期治療が特に重要である。本疾患の可能性を常に考慮に入れ日常診療に取り組むべきである。

脳外誌 17: 484-488, 2008