ボリコナゾールが著効した蝶形骨洞侵襲型 アスペルギルス症の2例

川北 大介¹⁾・近藤 雅幸¹⁾・佐原 紀子¹⁾・波多野 克¹⁾
小山新一郎²⁾・吉田 梨帆³⁾・村上 信五⁴⁾

Two Cases of Invasive Aspergillosis of the Sphenoid Sinus treated with Voriconazole

Daisuke Kawakita, Masayuki Kondo, Noriko Sahara and Masaru Hatano

(Toyohashi Municipal Hospital)

Shinichiro Oyama

(Nagoya Daini Red Cross Hospital)

Riho Yoshida

(Higashi Municipal Hospital of Nagoya Department)

Shingo Murakami

(Nagoya City University)

Invasive aspergillosis of the sphenoid sinus easily causes severe complications due to the anatomical position of the sinus. Thus, invasive aspergillosis of the sphenoid sinus is known to have a poor prognosis. We report two cases showing good results following endoscopic sinus surgery and voriconazole treatment.

Case 1 was a 78-year-old male, and the chief complaint was ache in the left eye, decrease in the left eyesight with field of vision stricture. We performed endoscopic sphenoidectomy and administered Micafungin sodium, but the symptoms recurred. After changing to voriconazole, a good result was obtained.

Case 2 was an 80-year-old male, and the chief complaint was descensus of both eyelids and obstruction of ocular movement. We performed endoscopic sphenoidectomy and the voriconazole dosage. The patient have not been recurred yet.

With an early diagnosis, invasive aspergillosis of the sphenoid sinus can be treated by endoscopic sinus surgery and voriconazole therapy. Voriconazole may be to the first choice of anti-fungal drugs for invasive aspergillosis of sphenoid sinus.

Key words : invasive aspergillosis, sphenoid sinus, voriconazole

はじめに

副鼻腔真菌症は近年増加傾向にあるといわれている。その原因としては高齢者・糖尿病患者が増加したこと、

抗生剤・ステロイド剤の頻用によって免疫能の低下した患者が増加したことが考えられている¹⁾。本邦における副鼻腔真菌症の特徴は40～50歳代の女性に男性の約2

1) 豊橋市民病院耳鼻咽喉科

3) 名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

2) 名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

4) 名古屋市立大学耳鼻咽喉科

倍の頻度で多く、菌種はアスペルギルスが67%、ムコール15%、カンジダが11%を占めており、大部分は上顎洞に局限しており、蝶形骨洞・前頭洞に局限するものは10%以下としている²⁾。Hora³⁾によると、副鼻腔アスペルギルス症は眼窩壁や頭蓋底の骨を破壊して発育する悪性腫瘍に類似した症状を呈する侵襲型 (invasive type) と骨破壊およびその随伴症状を欠き、洞内に局限した病変を示す非侵襲型 (non-invasive type) に分類され、侵襲型の治療に難渋することは知られている。今回、われわれは蝶形骨洞侵襲型アスペルギルス症に対してアゾール系抗真菌剤であるボリコナゾール (以後、VCZ) を使用し、良好な結果を得た2例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 78歳, 男性。

主訴: 左眼痛, 左視力低下, 左視野狭窄。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 大腸ポリープ。

現病歴: 2005年9月上旬より左眼痛出現。当院脳神経外科にて三叉神経痛として鎮痛剤にて経過観察されていた。10月6日より左視力低下・視野狭窄が出現。MRI・CTにて左蝶形骨洞陰影を認め、鼻性視神経症が疑われたため、10月26日当科紹介受診となった。

鼻内所見: 蝶形骨洞自然口より黄白色の粘液排出を認め、自然口周囲に拍動を認めた。

画像所見: CT では左蝶形骨洞内に内部不均一なモザイク像を認め、周囲骨肥厚・骨欠損も認めた (図1)。MRI では、左蝶形骨洞内に T1 強調像にて、低～等信号のモザイク状陰影を認め、T2 強調像にて低信号の陰影を認めた (図1)。

治療: 10月27日、内視鏡下左鼻内蝶形骨洞開放術を施行した。蝶形骨洞を開放すると内部より黄色膿汁が排

図1 症例1のCT画像とMRI像

図2 症例1の病理像 (PAS 染色, ×400)

出され、明らかな真菌塊は認めなかった。内部を十分に清掃し手術終了とした。

術後経過：培養では明らかな起因菌の同定はできなかった。病理組織学的検査にて、Y字分岐のみられる糸状真菌を認めアスペルギルスと診断された(図2)。術後より抗生剤・ステロイドパルス療法を施行していたが、病理所見より侵襲型アスペルギルス症と考え、抗真菌剤としてミカファンギンナトリウム(以後、MCFG)静注を開始した。視力改善を認め頭痛も軽快したため、11月10日退院となった。しかし、11月14日より再び左視力低下・視野狭窄出現。11月21日当科受診し、ファイバーにて蝶形骨洞内充滿する真菌塊を認めた。左視力も手動弁まで低下しており、再入院となった。MCFGにてコントロール不良と考えVCZ静注を開始した。アムホテリシンB(以後、AMPH-B)を用いた局所洗浄処置・ステロイドパルス療法も併用し行った。視力改善を認め、蝶形骨洞内真菌塊の再発もなかったため12月15日退院となった。退院後、MRIにて左視神経管・外眼筋に造影効果を認め、VCZ内服継続としている。術後1年が経過するが、蝶形骨洞内真菌塊の再発もなく視力・視野とも良好な状態を保っており、VCZ内服による副作用も特に認めていない。

症例2：80歳、男性。

主訴：両開眼困難。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：完全房室ブロック(ペースメーカーあり)、高血圧症、腹部大動脈瘤(手術後)、右顔面皮膚癌、前立腺

肥大、左真珠腫性中耳炎。

現病歴：2005年12月26日より左複視出現。当院眼科受診し左外転神経麻痺あり、脳神経外科へ紹介となった。しだいに症状増悪し、2006年1月12日には右眼球正中位固定出現。1月26日眼科受診時には視力障害はなかったが、両眼とも全方向への眼球運動障害があり両眼瞼下垂も出現した。CTにて左蝶形骨洞陰影と後壁の骨欠損があり(図3)、海綿静脈洞症候群に伴う病態が疑われたため、1月27日当科紹介受診となった。

鼻内所見：左蝶形骨洞自然口より黄色膿汁の排出あり。

画像所見：CTにて左蝶形骨洞内に内部不均一なモザイク状陰影、周囲骨肥厚、一部骨欠損を認めた(図3)。ペースメーカーのためMRIは撮影していない。

治療：1月27日左鼻内蝶形骨洞開放術施行。蝶形骨洞自然口・後部篩骨洞の両側より蝶形骨洞を開放。内部には、黄色膿汁と真菌塊を認めた。内部を十分に清掃し手術を終えた。

術後経過：術中所見より蝶形骨洞侵襲型真菌症と考え、1月28日にVCZ 700 mg 静注、1月29日～400 mg 静注。眼科とも相談のうえ、1月30日よりステロイドパルス療法施行。同日採血にて β -D グルカン 42.7 pg/ml(基準値0～20 pg/ml)と高値を示した。病理組織検査にてアスペルギルスと診断。しだいに両眼球運動・左眼瞼挙上改善したが、右眼瞼は顔面皮膚癌による植皮のためもあり挙上困難な状態が続いた。2月15日よりVCZは400 mg 内服へ変更。2月16日の採血にて β -D グルカン 5.0 pg/ml以下と正常化した。2月19日退院となったが、退院後もVCZ内服は継続。AMPH-Bによる局所洗浄も施行した。しだいに右眼瞼挙上も改善してきていたが、6月10日採血にて β -D グルカンが51.8 pg/mlと上昇を示し、鼻内所見としても癒着のためか蝶形骨洞直視困難。入院のうえ、鼻内癒着除去術施行。VCZを600 mgへと増量した。その後、7月21日には β -D グルカン 7.5 pg/mlと改善を認め、VCZ 400 mgへ減量した。9月15日には5.0 pg/ml以下となっており、現在までのところ症状の再燃、VCZによる副作用などは認めていない。

考 察

蝶形骨洞は副鼻腔の中でも最も深部に存在し、アスペルギルス症の発生する頻度は少ない。しかし、侵襲型に関しては、蝶形骨洞原発が他の副鼻腔に比べ多く、Kuritaら⁴⁾は蝶形骨洞アスペルギルス症34例中18例(53%)が

図3 症例2のCT画像と蝶形骨洞周囲解剖図¹⁷⁾

トルコ鞍周囲へ進展した侵襲型であったと報告している。蝶形骨洞に侵襲型が多い原因としては、その解剖学的な位置関係が大きな要因となる。蝶形骨洞の外側には海綿静脈洞が取り囲み、その中に動眼神経・滑車神経・外転神経・三叉神経が存在する(図3)。骨欠損などが生じると容易にそういった部位への侵襲が起こりうるし、骨欠損がなくても蝶形骨洞の後側の脈管を介し、頭蓋内進展しやすいと考えられる⁵⁾。アスペルギルスは血管親和性が強く肉弾性板を侵し血管壁を穿通して血行性に散布し、転移巣を形成したり、血栓形成や組織の梗塞を生じやすく、このため頭蓋内進展した患者の死亡例が多いと報告されている⁶⁾。上記理由にて、蝶形骨洞侵襲型アスペルギルス症の患者は不幸な転帰をたどることが多かった。予後を改善するためには早期診断・早期治療が必要となるのは明白である。

蝶形骨洞真菌症では自覚症状として頭痛や眼窩部痛などの疼痛の頻度が多いのが特徴的とされている⁷⁾。症例1においても左眼窩部痛があり、三叉神経痛として治療されていた経緯があった。さらに侵襲型アスペルギルス症において問題となるのは神経症状であり、視神経障害・眼球運動障害・三叉神経痛の順に頻度が高いとされてい

る⁸⁾。症例1では視力障害・視野狭窄といった視神経障害を認め、症例2においては外転神経障害・動眼神経障害などを認め、報告とほぼ合致すると考える。

画像所見に関してはCTでは病変の範囲を把握し、骨壁の肥厚・非薄化や骨破壊像を描出することが可能で蝶形骨洞周囲への侵襲を知るために有用である。高吸収領域と低吸収領域が混在するモザイク像や骨壁の肥厚、内部の石灰化などを呈し、時に骨破壊像も認められる。2症例とも特徴的な画像所見を示していた。MRIではT1強調像で低～等信号、T2強調像では著明な低信号を呈する。これには洞内の貯留液中の蛋白の濃縮のほかに、菌塊に含まれる鉄やマンガンなどの常磁性体によるとされる⁹⁾。症例1においても特徴的な画像所見を示しており、腫瘍などの鑑別にはMRIが有用であることが示唆される。

その他、血清学的診断として重要となるのは真菌共通細胞成分である(1-3)- β -Dグルカンである。(1-3)- β -Dグルカンは真菌細胞壁構成成分で、深部真菌感染症において末梢血中で検出されるようになり、定量的検査であるため深部真菌感染症治療における抗真菌薬の効果判定の指標ともなっている¹⁰⁾。症例1においては術前の(1-

3)- β -D グルカンの測定は行っておらず、MCFG 投与後の測定では正常値であり、その後現在までの測定にて高値は示していない。症例2においては術直後の測定にて(1-3)- β -D グルカンが42.7 pg/ml と高値を示しており、その後の VCZ 投与にて正常化した。しかし、外来にて VCZ 内服加療中に(1-3)- β -D グルカンは51.8 pg/ml へと上昇を認めたため VCZ を600 mg へと増量したところ再び正常化した。このことから本疾患においては抗真菌薬の継続投与と(1-3)- β -D グルカン測定による効果判定によって再発を早期に知ることが重要となることがいえる。

治療としては診断的意味も含んだ早期外科的治療（内視鏡下鼻副鼻腔手術）が重要となってくる。アスペルギルスなど真菌は嫌気性環境下で最もよく発育し、副鼻腔自然孔の閉鎖がアスペルギルスの増殖を引き起こすといった報告もある¹¹⁾。五島ら¹²⁾は真菌塊を十分に摘出し、鼻中隔彎曲矯正術を含めた鼻腔形成術により副鼻腔を広く固有鼻腔に開放して換気を改善することが治療・再発防止のために重要であると報告している。

確定診断は病理組織診断にてなされることが多いとされているが、それは真菌塊には孢子が少ないために培養によって真菌が検出されることは少ないためといわれている¹³⁾。

侵襲型アスペルギルス症では、術後の抗真菌薬による局所洗浄と抗真菌薬の全身投与が必要である。抗真菌薬による局所洗浄に関しては、岩井ら¹⁴⁾は AMPH-B で1回量20 ml、初回濃度は2 mg/ml で濃度をしだいに増加させ10 mg/ml を常用とし、1回/週で2～3週続けるとしている。

全身投与に関して従来では深在性真菌症の治療にはポリエン系抗真菌薬である AMPH-B、アゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾール (ITCZ)、フルコナゾール (FLCZ)、ミコナゾール (MCZ)、キャンディ系抗真菌薬である MCFG などが使用されてきた。アゾール系抗真菌薬の作用機序は真菌細胞膜エルゴステロールへの結合による細胞膜障害であり、AMPH-B に比べて抗真菌スペクトルはやや狭いものの、副作用など安全性においては高い評価がなされている。そのため、深在性真菌症の治療には FLCZ などアゾール系抗真菌薬がよく用いられてきたが、最近になって FLCZ 低感受性のカンジダ属、アスペルギルス属の分離頻度が高くなっており、新たな問題となっている。そういった問題を解決するために2002年

に FLCZ の有用性を保持し抗真菌活性などを強化した VCZ が開発承認された。Herbrecht ら¹⁵⁾は侵襲型アスペルギルス症に対する初期治療としての VCZ が、有効性、生存率、安全性において今までの第1選択薬であった AMPH-B を上回ることを報告している。

VCZ の特徴は、①アスペルギルス属に対しては殺真菌的な活性を示す②経口投与時も静脈内投与時とほぼ同等の血中濃度が得られる③脳・眼などの重要臓器に優れた組織移行性が認められている④肝代謝が主であり、腎障害をきたしにくい（しかし、注射剤の添加物にて腎障害をきたす可能性あり）⑤副作用としては、羞明・霧視・色覚異常が主である¹⁶⁾。

症例1では MCFG にて初期治療を行うも、再び症状再燃したが VCZ へ変更後症状軽快し、現在まで内服継続し定期的な採血も実施しているが特に大きな副作用・再燃の問題はない。症例2においても現在までのところ、内服による問題はない。

2 症例ともに頭蓋内へのアスペルギルスの浸潤が考えられたため、蝶形骨削開などの拡大手術の適応とは考えなかったが、症例によっては積極的な手術も考慮すべきと考える。

ステロイドパルス療法に関しては、浮腫改善による視神経圧迫の軽減を目的としており、有効例の報告は散見される^{18)～20)}。しかし、真菌感染を増悪させてしまう危険性もある²¹⁾。抗真菌剤単独投与にて視神経症状が改善している報告もあり、抗真菌剤単独群とステロイドパルス療法併用群での比較検討が必要と考えるが、症例数が少ないことや致死的な状況に陥る例が多く、困難が予想される。

蝶形骨洞侵襲型アスペルギルス症に対して VCZ を用いた報告はまだ多くなく、今後の詳細な検討が必要となってくるが、本症例の経験からは蝶形骨洞侵襲型アスペルギルス症に対して早期診断・早期外科的治療を施行し、抗真菌薬による局所洗浄・VCZ の全身投与を行うことによって良好な予後が得られるといえる。

まとめ

1. ポリコナゾールが著効した蝶形骨洞侵襲型アスペルギルス症の2例を経験した。

2. 蝶形骨洞侵襲型アスペルギルス症に対しては、早期外科治療と術後の抗真菌剤による局所洗浄、抗真菌剤の全身投与が重要となる。

3. ボリコナゾールはアスペルギルスに対して殺真菌的な活性を示し, 眼・脳など重要臓器への移行性に優れ, 腎障害をきたしにくいことなどから, 蝶形骨洞侵襲型アスペルギルス症において第1選択薬となりえるといえる.

なお, 本論文の要旨は第 68 回耳鼻咽喉科臨床学会 (2006 年 6 月, 金沢市) において発表した.

参考文献

- 1) 北 秀明, 朝倉光司, 石川忠孝, 他 : 鼻副鼻腔真菌症の臨床的検討. 耳鼻臨床 92 : 151 ~ 155, 1999.
- 2) 平出文久 : 副鼻腔真菌症の診断と治療. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド (野村恭也, 本庄 巖, 平出文久編). 160 ~ 162 頁, 中山書店, 東京, 1996.
- 3) Hora JF : Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. Laryngoscope 75 : 768 ~ 773, 1965.
- 4) Kurita H, Shinokawa Y, Furuya K, et al. : Parasellar Aspergillus granuloma extending from the sphenoid sinus: report of two cases. Surg Neurol 44 : 489 ~ 494, 1995.
- 5) Sarti EJ, Blaugrund SM, Lin PT, et al. : Paranasal sinus disease with intracranial extension: aspergillosis versus malignancy. Laryngoscope 98 : 632 ~ 635, 1988.
- 6) 釧持 睦, 大橋 徹, 岡田智幸, 他 : 蝶形骨洞原発破壊型副鼻腔真菌症の検討. 日鼻科会誌 39 : 90 ~ 97, 2000.
- 7) 吉田 正, 中村光士郎, 小林泰輔, 他 : 蝶形骨洞真菌症の 3 例. 耳鼻臨床 96 : 783 ~ 789, 2003.
- 8) 生見薫子, 小林 敦, 中野幸治, 他 : 外転神経麻痺と視野障害を認めた蝶形骨洞アスペルギルス症の 1 例. 耳鼻と臨 47 : 465 ~ 469, 2001.
- 9) 東松琢郎, 国部 勇 : 視覚障害を生じた蝶形骨洞アスペルギルス症例. 耳鼻臨床 93 : 737 ~ 741, 2000.
- 10) 光武耕太郎 : アスペルギルスおよびクリプトコッカス呼吸器感染症での血中 β -D- グルカンの測定. 日胸疾会誌 32 : 37 ~ 41, 1994.
- 11) Romett JL and Newman RK : Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses. Laryngoscope 92 : 764 ~ 766, 1982.
- 12) 五島史行, 藤岡正人, 國弘幸伸, 他 : 蝶形骨洞真菌症の 2 症例. 耳鼻・頭頸外科 75 : 566 ~ 570, 2003.
- 13) 藤田博人, 山口太郎, 古屋正由, 他 : 蝶形骨洞真菌症の 2 症例. 耳鼻・頭頸外科 70 : 350 ~ 353, 1998.
- 14) 岩井 大, 山下敏夫 : 抗真菌薬. JOHNS 16 : 1294 ~ 1298, 2000.
- 15) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. : Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347 : 408 ~ 415, 2002.
- 16) 北村正樹 : 抗真菌薬一新世代薬剤ボリコナゾール. 耳鼻展望 48 : 356 ~ 358, 2005.
- 17) 中丸祐嗣, 酒井 昇, 滝沢昌彦, 他 : 蝶形骨洞癌の 2 症例. 耳鼻・頭頸外科 64 : 299 ~ 303, 1992.
- 18) 諫山義正, 高橋俊博, 他 : 鼻視神経炎について. 眼紀 31 : 49 ~ 57, 1980.
- 19) 阿部恵子, 鈴木利根, 他 : 著名な視力回復を認めた両眼性鼻性視神経症の 1 例. 眼紀 51 : 680 ~ 686, 2000.
- 20) 三宮曜香, 八代成子, 他 : 外転神経麻痺を初発とし肥厚性硬膜炎に至った鼻性視神経炎の 1 例. 眼紀 54 : 462 ~ 465, 2003.
- 21) 玉井裕子, 江口一之, 他 : 急激な視力障害を呈した侵襲型副鼻腔アスペルギルス症の 1 例. 眼臨医報 97 : 11 ~ 13, 2003.

原稿受付 : 平成19年 3 月 7 日

原稿採択 : 平成19年 8 月 3 日

別刷請求先 : 川北大介

〒441-8570 愛知県豊橋市青竹町字八間西50

豊橋市民病院耳鼻咽喉科