鼻中隔穿孔を伴った鼻腔アスペルギルス症例

久我むつみ・末野 康平・伊藤 勇・鈴木 伸

Aspergillosis of the Nasal Cavity Secondary to Nasal Septal Perforation ; A Case Report

Mutsumi Kuga, Kohei Sueno, Isamu Itoh and Shin Suzuki

(Omiya Red Cross Hospital)

We treated a patient with aspergillosis of the nasal cavity which was secondary to a nasal septal perforation. This 67-year-old man was diagnosed with acute myelogenous leukemia (AML) (M2) and received chemotherapy (JALSG AML 92). During the course of the chemotherapy, he complained of nasal obstruction and an abnormal sensation in his mouth. His nasal cavity was filled with dark brown crusts, which were very hard and adherent. X-ray films of the paranasal sinus revealed a deviation of the nasal septum to the left, and the shape of nasal septum opaquely. A CT scan of the paranasal sinus showed the septal deviation and a partial deficit in the mucous membrane of nasal septum. A blood test showed a bleeding tendency because of bone marrow suppression. Therefore, we avoided removing the crusts forcibly, and used fibrinolysin ointment on the crusts in the nasal cavity daily. The amount of crust formation decreased daily. Two weeks after this treatment, all of the crusts were easily removed as a mass.

A perforation of the nasal septum was discovered. There were no inflammatory changes noted in the mucous membranes of the nasal cavity or inferior turbinates. The removed specimen measured 30×20×15 mm. Histologically, the central part of the lesion consisted of necrotizing cartilage and bone tissue, which was covered with connective tissue and necrotic tissue, including the fungal mass.

PAS and Grocott stains of the specimen partially revealed the hyphae with 45-degree branching. The pathological diagnosis was aspergillosis. We observed this patient throughout this treatment, and the crusts in the nasal cavity disappeared and his nasal obstruction improved. However, he developed pneumonia and died of septicemia.

Key words : aspergillosis, nasal cavity, nasal septal perforation, leukemia

はじめに

鼻・副鼻腔真菌症は比較的まれな疾患とされていたが、ステロイド、抗生剤等の薬剤頻用による宿主の抵抗力の低下から、その報告例は近年増加の傾向にある。今回我々は、急性骨髄性白血病の治療中に鼻中隔穿孔を併発した鼻腔アスペルギルス症の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：67歳，男性。
主訴：両鼻閉。
既往歴：精神分裂病(36歳時発症)。
右肺気胸手術(65歳時)。
Chilaiditi 症候群。
顔面外傷，鼻中隔・副鼻腔手術の既往はなし。

職業歴：精神分裂病を発症してから，入退院を繰り返しており定職はなし。

現病歴：平成 8 年 9 月初旬，当院内科で急性骨髄性白血病 (M2) と診断され，9 月 4 日より寛解導入療法 (JALSE-AML92) を開始した。同年 9 月 9 日頃より血液検査上骨髄抑制を認めるようになり，9 月 13 日頃から肺炎，腸炎を併発し，喀痰からはアスペルギルスが検出された。そのため抗生物質，抗真菌剤の全身投与と抗真菌剤の含嗽を施行していた。9 月 24 日頃より鼻閉，口内異常感が出現した。鼻内に痂皮が付くようになり，鼻閉の増強を来したため，10 月 2 日当科へ紹介となった。

初診時所見：両側鼻内には暗褐色の痂皮が充満しており，除去を試みるも可動性は全く認められなかった。舌，口腔粘膜には白色被苔が広範囲に認められた。

副鼻腔単純撮影所見：鼻中隔は軽度左方に弯曲しており輪郭は不鮮明であった (図 1)。

副鼻腔 CT 所見：鼻中隔の左方偏位，粘膜の部分欠損，

および鼻中隔軟骨の菲薄化を認めた。鼻腔内の痂皮は描出されなかった。また上顎洞には異常陰影は認められなかった (図 2)。

血液検査所見：白血球数 $3,100/\text{mm}^3$ ，赤血球数 $232 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，ヘモグロビン 8.1 g/dl ，ヘマトクリット 23.3% ，MCV 91.9 fl ，MCH 31.9 pg ，MCHC 34.7% ，RDW 12.5% ，血小板数 $105 \times 10^3/\text{mm}^3$ と貧血と血小板数の減少を認めた。血液生化学検査では CRP が 7.9 mg/dl と上昇を認める他，異常所見は認められなかった。また血清梅毒反応は陰性であった。

経過：骨髄抑制による出血傾向があるため強引な痂皮の除去は鼻出血を引き起こす可能性が十分に考えられたので，同日よりフィブリノリジン軟膏を鼻内の痂皮に連日塗布した。また抗真菌剤の内服と含嗽は引き続き施行した。局所治療 1 週間後，鼻腔内の痂皮は初診時に比し減少しており，鼻閉は軽減していた。出血傾向があるため鼻内に残存する痂皮は放置し，引き続き軟膏塗布を施行した。局所治療 2 週間後，鼻内処置時，痂皮は比較的容易に一塊として除去された。出血はなかったが鼻中隔に大きな穿孔が生じていることが確認された (図 3)。両側鼻内とも，下甲介粘膜，鼻腔粘膜には明らかな炎症性の変化は認められなかった。鞍鼻の所見は認められな

図 1 副鼻腔単純撮影

鼻中隔は軽度左方に弯曲しており輪郭は不鮮明であった。

図 2 副鼻腔 CT (水平断)

鼻中隔の左方偏位，粘膜の部分欠損，および鼻中隔軟骨の菲薄化を認めた。鼻腔内の痂皮は描出されなかった。上顎洞には異常陰影は認められなかった。

図3 局所所見

鼻中隔に大きな穿孔が生じていることが確認された。

った。

その後も鼻腔内に軟膏の塗布を連日施行したところ、痂皮の形成は認められなくなり、鼻症状は改善されたが、骨髄抑制、肺炎の併発により全身状態が悪化し、平成8年11月3日永眠となった。

標本：除去された標本は $30 \times 20 \times 15$ mm 大の暗褐色の痂皮であり、中心部に軟骨、骨組織を含んでいた(図4)。

病理組織学的所見：病理組織学的には、中心部は壊死に陥った軟骨、骨組織であり、これに連続する結合織、表層部には真菌塊を含む壊死組織が付着していた。白血球細胞の浸潤、増殖は認められなかった(図5, 6)。

図5 標本の病理組織像(H-E染色, 弱拡大)

中心部は壊死に陥った軟骨、骨組織であり、これに連続する結合織、表層部には真菌塊を含む壊死組織が付着していた。軟骨(*), 壊死に陥った鼻中隔粘膜(一部真菌塊を含む)(矢印)

PAS染色およびGrocott染色による強拡大では、ほぼ45度の角度で分岐をしている菌糸が認められた(図7, 8)。病理組織学的診断はアスペルギルス症であった。

考 察

鼻・副鼻腔の真菌症は比較的にまれな疾患とされていたが、ステロイドや抗生剤の頻用により近年増加の傾向にあり、本邦での報告例は過去15年間に於いて150例を越える¹⁾。また、1施設から複数例の鼻・副鼻腔真菌症の報告がされることも少なくない^{1)~11)}。従来の報告例^{1)~11)}をもとに、自験例との比較を行いながらその特徴について考察を行った。また鼻中隔穿孔の成因についても若干の考察を加えた。

図4 標本

除去された標本は $30 \times 20 \times 15$ mm 大の痂皮であり、中心部に軟骨、骨組織を含んでいた。

図6 標本の病理組織像(H-E 染色, 強拡大)
軟骨(*), 壊死に陥った鼻中隔粘膜(一部真菌塊を含む)
(矢印).

<鼻・副鼻腔真菌症>

1. 好発年齢, 男女比

好発年齢は, 1942年から1982年末までの集計165例について調査した末永ら³⁾の報告では, 40から50歳代にピークがあるとされているが, 1984年から1993年末までに報告された152例について調査した佐伯ら¹⁾の報告では50から60歳代に最も多く, 次いで40歳代, 70歳代となっていた。

男女比は約1:2でやや女性に多いというのは共通の見解である。女性は家庭内の雑用や炊事等にて真菌に接する機会が多いからではないかという文献¹²⁾や, 婦人科的に真菌症の発症率が思春期を過ぎると高くなり, 閉経期を過ぎると低下するという報告¹³⁾を引用して, 内分泌学的な要素の関与を推察している文献¹⁴⁾が認められる。しかし鼻・副鼻腔真菌症が女性にやや多く認められる理由は明らかではない。

図7 病理組織像(PAS 染色, 強拡大)
ほぼ45度の角度で分岐している菌糸(矢印)が認められた。

図8 病理組織像(Grocott 染色, 強拡大)
ほぼ45度の角度で分岐している菌糸(矢印)が認められた。

2. 症 状

1952年から1982年までの報告例に, 原田ら⁵⁾の症例を加えた124例の検討では, 鼻漏が最も多く, 次いで鼻閉, 鼻出血, 頬部痛・腫脹, 頭痛等となっていた。一方, 1984年から1993年末までの報告で, 記載のあった118例について調査した佐伯ら¹⁾の報告では鼻閉, 頬部腫脹・疼痛・違和感が最も多く, 次いで鼻閉, 後鼻漏, 頭痛・頭重感, 眼症状, 鼻出血等となっており, この他少数例であるが, 嗅覚脱出, 血痰等の症状が認められた。

3. 患側, 罹患部位

ほとんどが一側性で左右差は明らかではない。吉野

ら⁶⁾は、8例の上顎洞真菌症のうち、鼻中隔彎曲が認められた5例全例が、凸側が患側であったことを報告している。柳ら¹⁰⁾は、鼻中隔彎曲の凸側や鉤状突起が肥大している側、即ち狭鼻側に真菌症が発生する傾向を認めたと述べている。吉野らの結果や、真菌は嫌気性、高湿度の環境で発育し易いことから、換気が悪い狭鼻側に発症し易いのではないかと推察している。我々の症例は、左向きの鼻中隔彎曲を伴っていたが、両側上顎洞とも副鼻腔炎は認められず病変は鼻腔内に局限していた。

罹患洞は、1942年から1982年末までの報告で末永ら³⁾が調査した165例と、1984年から1993年末までの報告で佐伯ら¹⁾が調査した143例のいずれにおいても、上顎洞のみが圧倒的に多く、次いで上顎洞と篩骨洞となっていた。その理由として石倉ら¹²⁾は上顎洞は固有鼻腔に最も近くかつ自然孔が最も大きいと、他の副鼻腔に比し真菌が迷入しやすいことをあげている。また副鼻腔炎の存在は、線毛運動機能の低下、分泌物停滞により、真菌を着生し易くし、恒温、恒湿、栄養源に富む等の上顎洞内の環境が、さらに真菌の着生と繁殖をし易いものにしていてと述べている。これまでの報告例では、多くの症例が副鼻腔炎を伴っていたが、自験例は副鼻腔炎を全く伴っていなかった点で異なっていた。

4. 菌 種

原因菌はアスペルギルスが圧倒的に多く、ついでムコール、カンジダ等が認められる。しかし真菌培養によって、同定されたものは少なく、病理組織学的に形態から推定されているものがほとんどである¹⁵⁾。自験例では、喀痰からはアスペルギルスが検出されたが、鼻汁の真菌培養では検出されず、病理組織学的にアスペルギルス症と診断するに至った。

5. 治 療

観血的には上顎洞、篩骨洞開放が一般的であるが、最近では内視鏡手術を導入した報告も散見される¹⁰⁾¹⁶⁾。保存的には洞洗浄や抗真菌剤の投与等が行われている。自験例では病変が鼻腔に局限しており、また出血傾向が認められたためフィブリノリジン軟膏の局所塗布のみを連日行った。

6. 予 後

Hora¹⁷⁾は、副鼻腔のアスペルギルス症をその臨床像から invasive type と non-invasive type に分類し、中には骨破壊を来すものや、眼窩、鼻腔、頬部に進展する例もあることを指摘した。予後は一般に良好とされている

が、このような重症型の真菌症の報告^{18)~20)}もあり、また悪性腫瘍との鑑別²¹⁾という点においても診断、治療には慎重な対処が必要と思われる。

＜鼻中隔穿孔＞

鼻中隔穿孔を来す疾患としては、炎症性疾患、感染症、化学物質、自己免疫疾患、悪性腫瘍、外傷等があげられる²²⁾。

白血病はしばしば鼻中隔穿孔を来す疾患として認識されてはいない。原田ら⁵⁾は鼻・副鼻腔の真菌症例の検討で、本症例と同様に鼻腔内に痂皮を認めるのみでX線上副鼻腔に異常陰影を認めず、鼻中隔の穿孔や潰瘍を伴っていた白血病の2例を報告している。他の真菌症例に比し、これら2例が特異的な所見であったことから、その成因を白血病自体による影響が強いものと推察している。また水田ら²³⁾は、貧血が誘因と考えられた鼻中隔穿孔の症例を報告し、その機序を慢性的な貧血による鼻中隔粘膜の低栄養状態から軟骨膜潰瘍、さらに鼻中隔潰瘍に進行したものとしている。小西ら²⁴⁾は、脈無し病に、鼻中隔穿孔が随伴することがあり、その成因として、頸動脈の血栓が鼻中隔の末梢血管の血行障害を来し、栄養障害を起こすためと指摘している。一方、鼻中隔穿孔を来す自己免疫疾患のひとつとして systemic lupus erythematosus (以下 SLE) があげられる。鼻中隔穿孔を伴った SLE の報告例では、その成因として SLE の病態に基づく微細な血管壁の類線維素性壊死と、ステロイド治療による感染抵抗減弱の相加作用による壊死をあげている²⁵⁾²⁶⁾。これらの報告は、鼻中隔穿孔の成因を鼻中隔粘膜の虚血や栄養低下に基づく鼻中隔粘膜、軟骨の壊死に求めている。

急性骨髄性白血病やその他の血液疾患を有す患者の鼻出血を止血する機会にはしばしば遭遇する。しかしその経過中に鼻中隔穿孔を来す例はほとんど認められないことから、貧血のみが穿孔の原因になっているとは考えにくい。自験例が鼻中隔穿孔を併発した成因は明らかではないが、貧血による局所の栄養障害に加え、免疫能の低下、感染、病識の欠如による鼻内痂皮の長期放置等の因子が重なり穿孔を来したものと推察している。また真菌症に骨破壊が伴う可能性も十分に考えられ¹⁷⁾¹⁸⁾、鼻腔内の真菌症が鼻中隔穿孔の発生に関与した可能性も否定できない。血液疾患を有す患者の鼻出血の止血処置を行う際には、全身状態によっては鼻中隔穿孔を併発する可能性もあることを考慮し処置にあたるべきと思われた。

ま と め

1. 急性骨髄性白血病の治療中に鼻中隔穿孔を伴った鼻腔アスペルギルス症の1例を経験した.

2. 鼻中隔穿孔の明らかな原因は不明であるが, 骨髄抑制による免疫能の低下や貧血, 急性骨髄性白血病による影響等が推察された.

謝 辞

稿を終えるにあたり, 大宮赤十字病院病理部部长, 兼子 耕先生に感謝致します.

本論文の要旨は, 第34回埼玉県医学会総会(1997年2月23日, 浦和)において口演した.

参考文献

- 1) 佐伯忠彦, 竹田一彦, 白馬伸洋: 副鼻腔真菌症の臨床的検討. 耳鼻臨床 89: 199~207, 1996.
- 2) 真崎正美, 内田 豊, 大戸武久, 他: 副鼻腔アスペルギルス症 一自験11例及び本邦報告例からの検討一. 耳展 25: 138~143, 1982.
- 3) 末永 通, 酒井 昇, 福田 論, 他: 鼻副鼻腔真菌症 一11例の報告と文献的考察一. 日耳鼻 87: 1082~1088, 1984.
- 4) 榎本和子, 保立武雄, 東 英二, 他: 副鼻腔真菌症の9例. 耳展 27: 493~497, 1984.
- 5) 原田博文, 井上鐵三, 平出文久, 他: 鼻副鼻腔真菌症例の検討. 耳展 27: 271~276, 1984.
- 6) 吉野清美, 中島博昭, 中島幸洋, 他: 鼻副鼻腔真菌症の臨床的観察 一副鼻腔真菌症8症例一. 耳鼻臨床 補9: 168~175, 1987.
- 7) 増田はつみ, 岡田康司: 鼻副鼻腔真菌症 一症例報告と文献的考察一. 耳喉頭頸 60: 415~420, 1988.
- 8) 古阪 徹, 堀川 縁, 木田亮紀: 副鼻腔アスペルギルス症の臨床的検討. 耳鼻臨床 81: 1017~1022, 1988.
- 9) 森本賢治, 久々湊靖, 朝倉光司, 他: 上顎洞に発生したムコール症の5例. 耳鼻臨床 82: 1087~1094, 1989.
- 10) 柳 清, 鴻 信義, 深見雅也, 他: 上顎洞真菌症に対する内視鏡下鼻内手術の評価. 耳展 35: 371~379, 1992.
- 11) 池田元久, 渡辺 勲: 副鼻腔真菌症の3例について. 耳鼻臨床 40: 45~50, 1994.
- 12) 石倉武雄, 河村正三, 岡田博允, 他: 真菌性上顎洞炎の臨床的並びに病理組織学的所見. 日耳鼻 72: 857~867, 1969.
- 13) 高田道夫: 常在菌による発症機序. 真菌と真菌症 10: 219, 1969.
- 14) 坂井 真, 河合清隆, 永倉健次: 副鼻腔真菌症2症例について. 耳喉 44: 121~126, 1972.
- 15) 犬山征夫, 小津雷助, 堀内正敏, 他: 副鼻腔真菌症に関する臨床的観察. 耳鼻臨床 69: 325~335, 1976.
- 16) 大島猛史, 池田勝久, 須納瀬弘, 他: 内視鏡下経鼻的副鼻腔手術による副鼻腔真菌症の治療. 耳喉頭頸 67: 319~323, 1995.
- 17) Hora JF: Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. Laryngoscope 75: 768~773, 1965.
- 18) 増村貞一郎, 柳原尚明: 骨破壊を伴った上顎洞真菌症. 耳鼻臨床 60: 328~333, 1967.
- 19) 市村恵一, 星野知之, 矢野 純, 他: 鼻副鼻腔真菌症と眼合併症 一自験例13例と国内外報告例からみた眼合併症の成立機序について一. 耳喉 54: 57~63, 1982.
- 20) 西平茂樹, 井谷 修, 戸川 清: 眼症状を呈した副鼻腔アスペルギルス症の1例. 耳喉 57: 499~504, 1985.
- 21) 岩本彦之丞, 桂方寿美, 藤巻龍枝: 上顎癌と誤診された真菌症の2例. 耳喉 41: 851~855, 1969.
- 22) 犬山征夫, 関口四郎, 佐藤信清, 他: 鼻中隔穿孔. JOHNS 8: 1011~1014, 1992.
- 23) 水田康雄, 矢野原邦生: 貧血を誘因とする鼻中隔穿孔の1例. 耳喉 52: 217~220, 1980.
- 24) 小西輝三, 竹上琢磨, 平子秀雄: 脈無し病の耳鼻科的所見. 耳鼻臨床 53: 936~939, 1960.
- 25) Alcala H and Alarcon-Segovia D: Ulceration and perforation of the nasal septum in systemic lupus erythematosus. New Engl J Med 52: 722~723, 1969.
- 26) 田端敏秀, 斎藤 載, 西村 新, 他: 鼻症状を呈した Systemic Lupus Erythematosus (SLE) の1例. 耳喉 41: 37~43, 1969.

原稿受付: 平成9年4月21日
原稿採択: 平成9年5月28日
別刷請求先: 末野康平
〒338 与野市上落合8-3-33
大宮赤十字病院耳鼻咽喉科