健康人に発症した鼻脳型ムコール症例

花満 雅一・児玉 章・望月 隆*
田中 寛・片岡 英幸・北嶋 和智

A Case of Rhinocerebral Mucormycosis in a Normal Host

Masakazu Hanamitsu, Akira Kodama, Takashi Mochizuki,
Hiroshi Tanaka, Hideyuki Kataoka and Kazutomo Kitajima
(Shiga University of Medical Science)

Mucormycosis usually occurs in patients with diabetic acidosis or in immunosuppressive conditions such as malignant disease, steroid therapy or cytotoxic therapy. This paper describes our experience with rhinocerebral mucormycosis (RCM) in an apparently normal host, and an accompanying literature survey. A 68-year-old man was admitted because of pain in the right buccal region. Computerized tomography and magnetic resonance imaging revealed a shadow in the right maxillary sinus, which was expanding into his right orbit, cavernous sinus and middle cranial fossa, with signs of destruction of the ethmoidal and maxillary walls. His definite diagnosis was RCM, due to the detection of the genera *Rhizopus* by an open biopsy of his maxillary sinus. He was treated by debridement of the right pansinuses, and an intravascular administration of amphotericin B (AMPH). There was kidney dysfunction as a side effect of the AMPH, but a total dose of 899 mg of AMPH was administered by discontinuation for a month and alternate-day therapy. He did not undergo orbital exenteration; he had normal visual acuity and ocular movement. There was no recurrence 18 months after the treatment.

RCM is a fatal disease, and the mortality rate is 38% even given a correct diagnosis and treatment. About 4.5% to 18% of RCM cases have no predisposing factors according to the literature. RCM in normal hosts has a lower mortality rate than in patients with diabetes, but early diagnosis and treatment are still imperative.

Key words : rhinocerebral mucormycosis, normal host, sinus, *Rhizopus*, amphotericin B

はじめに

近年、鼻副鼻腔に発症する真菌症の報告例は増加しており、病原菌としては、アスペルギルスがもっとも多くムコール、カンジダが続く¹⁾。多くは予後良好であるが、その中でもムコールによるものは、菌が血管壁を侵し浸潤性に増殖するため、予後不良であることが多い。今回我々は、基礎疾患のない健康成人で副鼻腔より眼窩、頭蓋窩に進展した鼻脳型ムコール症を経験し、早期の確定

診断と治療により良好な結果を得ることができたので、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 : XXXXXXXXXX
主訴 : 右頬部痛。
職業 : XXXXXXXXXX
嗜好歴 : 40年前より紙タバコ1日約18本。

既往歴：平成5年 胃潰瘍，大腸ポリープを摘出．平成6年 鼠径ヘルニア．

現病歴：平成6年8月より頭痛と右頬部痛を自覚し，近医で鎮痛剤の処方を受けていた．同年10月頃より右鼻閉，複視，右眼痛が出現し右頬部痛も増悪した．同年10月31日某院受診し，頭部CTで，右上顎洞に骨破壊を伴う陰影を認め，同年11月2日当科紹介となった．

初診時身体所見：右中鼻道に表面の一部が灰白色，表面粗造の腫瘤を認めた．右眼球突出，右三叉神経第2枝領域の知覚鈍麻，右眼の外転障害を認めた．他に神経症状はなく，全身所見にも特に異常を認めなかった．

血液検査所見：CRP，赤沈の上昇を認める以外特に免疫系を含めて異常所見を認めなかった(表1)．

単純鼻X線所見(図1)：右上顎洞，右篩骨洞に陰影を認め，紙状板，眼窩下壁が不鮮明化していた．

頭部MRI所見(図2)：T1強調像で，上顎洞，篩骨洞を中心に均一な低信号の陰影を認めた．それらは，Gd-DTPAにて一部造影効果を受け，さらに眼窩，翼口蓋窩，中頭蓋窩，海綿静脈洞へ進展していた．海綿静脈洞付近で，内頸動脈はflow voidを認め，左右対称であり，異常を認めなかった．T2強調像では，低信号，高信号の部分が混在していた．

頭部CT所見(図3)：MRIと同部位に造影効果を受ける陰影を認めた．眼窩内に進展する陰影により，視神経が上方へ圧排されていた．眼窩下神経に沿って高輝度像があり，紙状板に所々，点状の骨欠損を認めた．

ガリウムシンチグラム所見：鼻部以外の集積なし．

以上の検査より，右上顎洞原発の悪性腫瘍を疑い，中鼻道の腫瘤より生検を行ったが，炎症所見のみであったため，上顎洞試験開放を行った．上顎洞には膿を伴った

図1 単純X線(ウォーターズ法)．右上顎洞，右篩骨洞に陰影(◀)を認め，紙状板，眼窩下壁が不鮮明化している(⇔)．

灰白色の乾酪様物質が存在していた．検体のHE染色にて，主に好酸球を中心とする多数の炎症細胞とその中に，隔壁を持たない不規則にくびれた菌糸を認め(図4A)，ムコール症が疑われた．同時に施行した真菌培養の結果，その形態よりムコール科 *Rhizopus* 属と同定され(図4B)，この菌による鼻脳型ムコール症(以下RCMと略す)と確定診断した．

11月18日菌塊の進展範囲を考慮し，全身麻酔下に右汎副鼻腔根本術を行い，右上顎洞，篩骨洞，蝶形骨洞の乾酪様菌塊を可及的に搔爬除去した．眼窩下壁は柔らかく海綿様となっていた．菌塊を搔爬除去したが眼球も含め眼窩内容は保存した．上顎洞内側壁は消失，下甲介骨も前端を残して消失していた．術後，アンホテリシンB(以下AMPHと略す)による治療を開始した(図5)．ネビュライザーによる鼻腔よりのAMPH吸入，濃度100

表1 血液検査

赤血球	427万/mm ³	リンパ球数	1516/mm ³
白血球	6800/mm ³	IgG	2107 mg/dl
血小板	27.9×10 ⁴ /mm ³	IgM	255 mg/dl
CRP	1.3 mg/dl (↑)	IgA	376 mg/dl
赤 沈	82 mm (1時間) (↑)	C3	81 mg/dl
空腹時血糖	88 mg/dl	C4	26 mg/dl
		CD3	77%
肝機能	異常なし	CD4	59%
腎機能	異常なし	CD8	24%
		CD16	14%
SCC	1.1 ng/ml	CD19	13%

図2 A. MRI 所見(T1 強調, Gd-DTPA 投与後). 上顎洞, 篩骨洞, 眼窩に造影される陰影(⇐)を認める.
 B. A と同条件. 陰影は翼口蓋窩へ進展している(⇐).
 C. MRI 所見(T1 強調). 中頭蓋窩, 海綿静脈洞に進展する均一な低信号の陰影(*)を認める. 内頸動脈は flow void を認め, 左右対称となっている(⇐).
 D. MRI 所見(T2 強調). 低信号, 高信号の部分が混在している(*).

図3 A. CT 所見(水平断, 造影後). 連続する陰影を認める(⇐).
 B. CT (冠状断, 造影後). 視神経が上方へ圧排されている(V). 眼窩下神経に沿って高輝度像が, 上顎洞から眼窩内に存在している(⇐). 紙状板に所々, 点状の骨欠損を認める(⇐).

図4 A. 組織所見(HE 染色, ×400). 隔壁のない, 不規則にくびれた菌糸を認める.
B. 培養後顕微鏡所見. 仮根(⇐)より胞子嚢柄が直接伸長し, 中軸(→)の形状は, 半球状となり, いずれも *Rhizopus* の特徴を示している.

図5 アンホテリシンBの使用経過

$\mu\text{g/ml}$ の AMPH 液による上顎洞洗浄, また, 浅側頭動脈から逆行性に頸動脈分岐部に留置したカテーテルより AMPH の持続動注を11月18日より行った. しかし, 持続動注は血管痛が強く1日10mg以上の投与は困難で

あったため, 11月23日より持続静注とした. 11月30日までに総量138mgの血管内投与を行ったが, クレアチニンクリアランスが12ml/分まで低下, GOT 320 IU/l, GPT 425 IU/l, と腎障害, 肝障害を認めたため静注を

中止し、上顎洞洗浄だけを12月18日まで行った。12月14日には、眼球運動改善、CRP 陰性化、頬部痛の改善が認められたが、MRI では残存する陰影を認めたため、腎、肝機能の回復を待って、再び静注を開始した。クレアチニンクリアランスが低下すれば隔日で静注を続けた。1月25日には、コージメーターでも眼球運動に全く異常を認めなくなり、眼球突出も消失した。3月31日、髄液検査正常、4月5日、鼻内所見で乾酪様菌塊や、炎症性の粘膜は認められなくなり、右三叉神経第2枝領域の知覚鈍麻以外に異常な所見無く、MRI 上の残存する陰影にも変化無いため、治療終了とした。総量 899 mg の AMPH の血管内投与を行った。治療終了後1年3カ月現在も変化を認めない(図6)。

考 察

ムコール症は正常の免疫能が働く健康人に発症することは少なく、白血病などの悪性疾患、ステロイドや抗癌剤治療中、といった免疫機能の障害された患者や、あるいは糖尿病患者に発症する。糖尿病患者に認められるケトアシドーシス下では、白血球の貪食作用が減少したり²⁾、また *Rhizopus* は、active keton-reductase system を持ち、low pH、高血糖下でも成長可能なことが糖尿病患者がムコール症に陥りやすい理由と考えられている³⁾。RCM は、最初は副鼻腔に炎症巣を作り、血管親和性に前あるいは後篩骨動脈を介して眼窩内へ、さらに眼尖部を経て頭蓋窩に進展するか、あるいは篩板を経て前頭蓋

窩へ進展し、さらに頭蓋内の動脈に血栓を生じ梗塞を起こし、急激な経過で死亡する予後不良の疾患である。炎症が副鼻腔粘膜までに限局しているものは、非侵襲型(non-invasive type)⁴⁾⁵⁾にあたり、予後はよくほとんど基礎疾患を有さない⁶⁾。しかし、先に述べたようなリスクを伴う場合、洞内を越えて眼窩、頭蓋内に進展し、予後不良となると思われる。特に糖尿病を合併することが多く、Blitzer ら⁷⁾によると74%、本邦報告例(表2)でも71%が糖尿病を基礎疾患として持っている。しかし今回の症例のように、はっきりした基礎疾患を持たない健康人の RCM も若干存在する。その頻度は Blitzer ら⁷⁾は4.5%、本邦報告例(表2)^{8)~23)}でも21例中3例、14%に認められる。今回の症例では、患者は10年前より、中国より輸入した竹を納屋でマスクをせずに加工しており、その際、竹についたかびを多量に吸っていたと証言していることから、発症との関連が示唆された。他、職業上菌体を吸入する機会が多く発症との関連が疑われた例として、久米ら²⁴⁾は上顎洞ムコール症の1例で、周囲に多数のかびが付着する自家製の味噌樽の手入れを1日2回していた例を報告している。

治療は原則として、糖尿病などの基礎疾患があればその治療を行い、AMPH の静注と副鼻腔根本術に準じて壊死組織を含めた菌塊の除去を行う。必要であれば、眼球も摘出する。ムコール症に効果がある抗真菌剤としては、1955年に開発された AMPH 以外、確実にその有効性が証明されているものは現在でもない。吸入、洗浄用

A

B

図6 A. MRI 所見(T1 強調, Gd-DTPA 投与後)。眼窩内に陰影(⇨)を認める。視神経(⇩)の圧排偏位は改善している。B. A と同条件。篩骨洞、眼尖部、海綿静脈洞、中頭蓋窩に連続する陰影を依然認めるが、治療前に比べ縮小している(⇨)。

表 2 本邦における過去の鼻脳型ムコール症例^{*(1)}

No	報告年	報告者	年齢	性別	基礎疾患	手術 ^{*(2)}	抗真菌剤 ^{*(3)}	生存中のムコール症の診断 ^{*(4)}	転帰
1 ^{*(5)}	1963	須賀ら ⁸⁾	38	女	Banti 症候群 無顆粒球症			無	死亡
2	1969	関谷ら ⁹⁾	54	女	なし	開頭術		有	死亡
3	1972	徐ら ¹⁰⁾	43	男	肺癌, 睡眠剤中毒			無	死亡
4	1974	柴田ら ¹¹⁾	51	男	糖尿病			無	死亡
5	1976	犬山ら ¹²⁾	64	女	糖尿病疑い			無	死亡
6	1976	犬山ら ¹³⁾	30	男	糖尿病	右副鼻腔根本術	AMPH 静注	有	生存
7	1982	市村ら ⁴⁾	45	女	糖尿病	左上顎洞篩骨洞根本術	AMPH 静注	有	死亡
8	1982	市村ら ⁴⁾	77	女	糖尿病	左上顎洞穿刺洗浄		有	生存
9	1985	佐伯ら ¹⁴⁾	49	男	糖尿病	篩骨洞開放術	AMPH 静注	有	生存
10	1985	辺土名ら ¹⁵⁾	37	男	糖尿病	左上顎洞根本術	flucytosine 内服	有	生存
11	1986	原ら ¹⁶⁾	43	女	糖尿病			無	死亡
12	1986	小川ら ¹⁷⁾	47	男	糖尿病	開洞	AMPH 静注, flucytosine 内服	有	生存
13	1989	寺邑ら ¹⁸⁾	80	男	糖尿病	右上顎洞根本術	miconazole	有	死亡
14	1989	石田ら ⁶⁾	71	男	糖尿病, 膀胱腫瘍	両側副鼻腔根本術	AMPH 静注	有	死亡
15	1989	石田ら ⁶⁾	43	女	糖尿病			無	死亡
16	1989	長江ら ¹⁹⁾	36	女	急性骨髄性白血病	左上顎洞篩骨洞根本術	AMPH 局所使用	有	死亡
17	1990	林ら ²⁰⁾	60	男	なし			無	死亡
18	1992	大出ら ²¹⁾	55	男	糖尿病, 慢性腎不全		AMPH 静注	有	生存
19	1993	Ochiai ら ²²⁾	74	男	糖尿病	前頭下開頭	AMPH 静注	有	死亡
20	1993	林ら ²³⁾	42	男	糖尿病, 肝硬変	鼻外篩骨洞根本術, 眼科内容除去術	AMPH 静注	有	生存
21	1997	本症例	68	男	なし	右副鼻腔根本術	AMPH 静注	有	生存

^{*(1)} 口蓋潰瘍を形成しても眼窩や頭蓋内の病変がないものは除いた。また、血行性に直接脳内に病変を作ったと考えられるものは除いた。

^{*(2)} 症例が受けた外科的治療を記載した。 ^{*(3)} 症例が受けた抗真菌剤による治療を記載した。 ^{*(4)} 生存中にムコール症と診断されていたかを記載した。 ^{*(5)} 肺型ムコール症を併発した。

として使用する場合は問題ないが、血管内投与する場合、腎障害、貧血(正色素性、正細胞性)、発熱、悪寒、戦慄、血栓性静脈炎といった副作用が高率に出現する。特に腎障害については、静注患者の約80%に起こるとされ、それが原因で死の転帰をとることもある。静注の際は、血中尿素窒素、クレアチニン、クレアチニンクリアランスのモニターを定期的に行い、異常があれば、減量、あるいは隔日投与にする。Pillsbury ら²⁵⁾ は、血中尿素窒素が 50 mg/dl 以上、またはクレアチニンが 3.0 mg/dl 以

上、またはクレアチニンクリアランスが 30 ml/分 以下になれば静注を見合わせるべきだとしている。可能であれば維持量 1 mg/kg/日 で連日静注し、総量 2.5~4.0 g まで投与するのが一般的だが、熱型、創の治癒状態、菌検で陰性、白血球数の正常化などの臨床症状や所見が中止の基準となる⁷⁾。今回、局所により高濃度で薬剤を作用させ、しかも全身的副作用を少なくしようとする考えから、AMPH の 24 時間持続動注を行ったが、血管痛のためわずか 5 日間で 28 mg の投与しかできずその効果

は評価できなかった。今回の症例では、当初より視機能は障害されていなかったため、眼球摘出は行わなかったが、治療により、治療前に認められた眼球運動障害も消失し、後遺症となる眼症状を残さなかった。治療開始時に視機能が残存する場合、眼球摘出については慎重に決めるべきと思われる。治療終了より2年を経て再発したという報告²⁶⁾もあり、長期の経過観察が必要と思われる。

予後については、AMPHの登場にて改善したが、いぜん不良である。本邦でのRCM報告例20例と、自験例1例を加えた21例を表2に示す。男性13例、女性8例、平均年齢は53歳で、全体の死亡率は、62%である。生存中にムコール症と診断されたものでも36%(5/14)の死亡率で予後不良の疾患であるといえる。しかし、死亡率は1970年代までの報告で83%(5/6)、80年代で56%(5/9)、90年代で50%(3/6)となっており、予後は改善傾向にあるのがわかる。Blitzerら⁷⁾は、白血病などの悪性疾患を合併したものは特に悪く生存率20%、糖尿病を合併したものは生存率60%、基礎疾患を持たないものは生存率75%としており、基礎疾患を持たないものの生存率が高い。しかし基礎疾患を持たない健康人でも死亡することがあり、本邦でも症例2、17は基礎疾患なく死亡している。今回の症例で救命できたのは、早期の診断、治療ができたこと、および基礎疾患が無く、免疫機能が正常であったことが考えられる。しかし、健康人での死亡例の報告もあることから、もし適切な治療が行われなければ、全身に播種、内頸動脈の梗塞などにより不幸な転帰をとっていたとも考えられる。

まとめ

①健康人に発症したRCMで、手術とAMPHの投与により救命した1例を経験したので報告した。眼球摘出は行わず、治療後の後遺症として眼症状を残さなかった。

②発症の誘因となる生活歴を認めた。

③AMPHの副作用として腎障害を認め、休業、隔日投与を行い総量899mgを血管内投与した。

④本邦での過去のRCM報告例を調べても、RCMの予後は不良で、診断、治療を受けてもなお38%の死亡率であった。

⑤健康人のRCMは、糖尿病などの基礎疾患をもった症例よりは予後はよいが、死亡することもあり、早期診断、早期治療が望まれる。

参考文献

- 1) 夜陣紘治：副鼻腔真菌症。日耳鼻専門医通信 38 : 8~9, 25, 1994.
- 2) Abramson E, Wilson D and Arky RA : Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med 66 : 735~742, 1967.
- 3) 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。耳鼻臨床 補9 : 168~175, 1987.
- 4) 市村恵一, 星野知之, 矢野 純, 他 : 鼻副鼻腔真菌症と眼合併症。耳喉 54 : 57~63, 1982.
- 5) Hora JF : Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. Laryngoscope 75 : 768~773, 1965.
- 6) 石田 稔, 野入輝久, 田矢直三, 他 : 鼻副鼻腔ムコール症。日耳鼻 92 : 21~27, 1989.
- 7) Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, et al : Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. Laryngoscope 90 : 635~648, 1980.
- 8) 須賀純之助, 羽飼 昭, 加島 弘 : 眼症状を伴った汎発性ムコール菌症の1剖検例。臨眼 17 : 365~373, 1963.
- 9) 関谷 透, 山田隆志, 原八洲雄, 他 : めまい症例 (Cerebral Mucormycosis)。耳喉 41 : 147~157, 1969.
- 10) 徐 勝常, 吉村 康, 奥野一裕, 他 : 肺癌に随伴した脳ムコール症の1剖検例。臨床と研究 49 : 3470~3471, 1972.
- 11) 柴田温三, 高槻健介, 富田明夫, 他 : 糖尿病性ケトアシドーシスに合併した Rhinocerebral Mucormycosis の1剖検例。内科 33 : 180~183, 1974.
- 12) 犬山征夫, 小津雷助, 浅岡一之, 他 : Rhinocerebral mucormycosis の1剖検例および本疾患に関する統計的観察。耳鼻臨床 69 : 907~917, 1976.
- 13) 犬山征夫, 高崎 敬, 犬山幸子, 他 : 糖尿病に合併した Rhinocerebral mucormycosis の1例。耳喉 47 : 345~349, 1976.
- 14) 佐伯哲郎, 大塚幸之, 伊藤新郎, 他 : 頭蓋内進展をきたした鼻腔内ムコール症の例。日鼻誌 24 : 128~129, 1985.
- 15) 辺土名仁, 竹生田勝次, 石川紀彦, 他 : 上顎腫瘍を思わせた副鼻腔真菌症。耳喉 57 : 405~410, 1985.
- 16) 原 斉, 矢倉宏祐, 本田繁則, 他 : 副鼻腔炎から激しい頭蓋内感染症を発症した脳型ムコール症の1剖検例。日内会誌 75 : 824, 1986.
- 17) 小川 郁, 岡本亮二, 川谷敦子, 他 : Rhinocerebral mucormycosis の1症例。日耳鼻 89 : 916, 1986.
- 18) 寺邑公子, 矢野一彦 : 上顎洞真菌症にて死亡した1症例。埼玉県医学会雑誌 24 : 809~811, 1989.
- 19) 長江大介, 馬場廣太郎, 後藤治典, 他 : 副鼻腔ムコール症の1症例。耳喉頭頸 61 : 201~205, 1989.
- 20) 林 明俊, 牧野浩二, 森満 保, 他 : Rhinocerebral mucormycosis の一症例と文献的考察。日耳鼻 93 : 2014~2021,

- 1990.
- 21) 大出尚郎, 鴨下 泉, 小川葉子, 他 : 眼症状を伴った鼻脳ムコール症の 1 例. 眼紀 **43** : 507~511, 1992.
- 22) Ochiai H, Iseda T, Miyahara S, et al : Rhinocerebral mucormycosis. Neurol Med Chir Tokyo **33** : 373~376, 1993.
- 23) 林 英憲, 増田 環, 林 亜紀, 他 : 眼窩内容除去術を行った眼窩ムコール症の 1 例. 眼紀 **44** : 1193~1199, 1993.
- 24) 久米 光, 奥平雅彦, 八尾和雄 : 藻菌類. 化学療法の領域 **3** : 700~706, 1987.
- 25) Pillsbury HC and Fischer ND : Rhinocerebral mucormycosis. Arch Otolaryngol **103** : 600~604, 1977.
- 26) Nussbaum ES and Hall WA : Rhinocerebral mucormycosis : changing patterns of disease. Surg Neurol **41** : 152~156, 1994.

(原稿受付 : 平成 9 年 4 月 23 日
原稿採択 : 平成 9 年 5 月 28 日
別刷請求先 : 花満雅一
〒627 京都府中郡峰山町杉谷158-1
丹後中央病院耳鼻咽喉科)