上顎洞破壊型アスペルギルス症例

石光亮太郎・卜部 晋平・片岡 真吾
岩元 純一・佐野 啓介・川内 秀之

Invasive Aspergillosis of the Maxillary Sinus

Ryotaro Ishimitsu, Shinpei Urabe, Shingo Kataoka,
Junichi Iwamoto, Keisuke Sano and Hideyuki Kawauchi
(Shimane Medical School)

We report a case of invasive aspergillosis of the maxillary sinus. A man, aged 84, complained of a headache and right visual disturbance. Radiographs and CT scans revealed opacification of the right maxillary sinus and destruction of the posterolateral bony wall.

The clinical diagnosis was optic neuropathy due to sinusitis. External antrotomy of the maxillary sinus and a transnasal ethmoidectomy was performed. Tyroid matter in the right maxillary sinus was subsequently shown to be aspergillus by histopathological examination. Aspergillus infection was accompanied by partial destruction of the posterolateral bony wall of the maxillary sinus.

Following surgery, fluconazole therapy was initiated and the patient responded relatively well. However, 2 months postoperatively, right temporalgia and unconsciousness gradually recurred. Three months postoperatively, the patient died due to sudden respiratory arrest.

Key words : invasive aspergillosis, maxillary sinus, visual disturbance, destruction of the posterolateral bony wall, aspergillus

はじめに

鼻副鼻腔真菌症は本邦においても年々報告が増加しているが^{1)~4)}, その多くは症状の少ない寄生型であり, 比較的予後のよい疾患として従来取り扱われてきた。しかし, 骨破壊を伴い, 頭蓋内, 眼窩内合併症をおこしやすい破壊型のアスペルギルス症は予後が悪く, 国内での報告数も16例と比較的まれであるとされている。今回我々は視力障害を主訴に受診し, 上顎洞開放術施行し, 病理組織学検査によりアスペルギルス症と診断された破壊型の上顎洞アスペルギルス症を経験したので報告する。

症 例

患者: 84歳, 男性。
主訴: 右視力障害。

既往歴: 糖尿病。

現病歴: 平成8年2月10日, 右側頭部痛を自覚し, 3日後に右の眼瞼下垂, 全外眼筋麻痺, 眼球突出が出現したため, 2月16日『眼窩先端症候群』の診断の下, 当院眼科へ入院となった。2月19日, 突然の右視力低下と共に右頬部腫脹, 右眼球突出も顕著となったため『鼻性眼窩蜂窩織炎』の疑いで当科へ紹介転科となった。

入院時所見: 胸部X線, 心電図には特記すべき所見を認めなかった。血液検査ではCRP陽性(3.7 mg/dl), 血沈118 mm(1時間値)と急性炎症の像を呈していた。ツベルクリン反応は陰性であった。血清中の免疫グロブリンはIgG 1200 mg/dl, IgM 106 mg/dl, IgA 136 mg/dl, IgE 0.043 mg/dlと正常範囲であった。末梢血血液像, 末梢血のB細胞百分率, T細胞百分率(ヘルパー,

サブプレッサー百分率), 細胞性免疫検査(リンパ球幼若化検査)においては異常所見を認めなかった. 生化学的検査において空腹時の血糖値が 230 mg/dl と耐糖能異常を示した. 尿糖は陰性であった. 神経学的には, 視神経, 眼球運動系の脳神経障害を認めるのみで, 中枢症状は認めなかった. 眼球突出度は右 19 mm, 左 15 mm で 4 mm の右眼球突出を認めた. 右眼球運動は全方向で制限されていた. 視力は右 0.02, 左 0.4 であった.

CT 所見: 右上顎洞内は低吸収像で, 点状に高吸収像を認めた. 上顎洞後壁の後方, 翼突窩に低吸収領域を認め, 後壁の骨欠損が疑われた. 上顎洞前壁, 内側壁は健側に比し肥厚像を示した. 篩骨洞, 前頭洞には異常所見認められなかった. 眼窩内には明らかな異常陰影は認めなかった(図 1).

MRI 所見: T2 強調画像で, 右上顎洞の後方, 側頭下窩から翼口蓋窩にかけて低信号領域を認めた. 冠状断の Gd 造影画像では上顎洞の後方より眼窩先端部に連続する高信号域を認めた(図 2).

以上の検査所見より, 細菌性あるいは真菌性の上顎洞炎, 眼窩蜂窩織炎を疑い, 2 月 19 日, 右上顎洞を開放した.

手術所見: 上顎洞前壁に骨破壊は認めなかった. 洞内には黒褐色脆弱な内容物が充満しており洞粘膜は一様に

図 1 平成 8 年 2 月 16 日の CT 撮影像

図 2 平成 8 年 2 月 19 日の MRI 撮影像 T1 強調 (Gd)

線維性に肥厚していた. 洞粘膜とともに内容物を搔爬したところ上顎洞後壁に 2×3 mm 大の骨欠損を認めた. CT にて低吸収像を認めた, 上顎洞後壁後方, 翼突窩を検索するため骨欠損部の周囲を開窓したが明らかな膿瘍形成は認められなかった. 鼻外切開をおき, 眼窩内側を検索したが, 眼窩内には膿瘍形成は認めず, 眼窩内側壁, 下壁においても骨破壊はみられなかった. 黒褐色内容物の迅速病理診断を行ったところ真菌症と診断されたため, 前, 後部篩骨洞粘膜を郭清し, 自然孔を広く開放した. 篩骨洞においては異常所見を認めなかった.

病理所見: 上顎洞粘膜は高度に腫大し内腔に黒褐色の乾酪物質を認めた. 真菌検査と病理組織学検査によりアスペルギルスと診断された. 採取した上顎洞粘膜内にアスペルギルスの進入は認められなかった(図 3).

経過: 術後 fluconazole 100 mg 点滴静注開始したが視力低下著しく, 2 月 20 日, 右光覚消失となった. 速効型インスリン 10 単位, 中間型インスリン 2 単位の皮下注射開始後, 血糖値は 100~200 mg/dl で経過しおおむねコントロール良好であった. WBC 2700/μl, CRP 1.3 mg/dl, と炎症所見に消退傾向を認めたため 3 月 17 日 fluconazole を中止し itraconazole 100 mg 内服とした. 4 月 3 日, 血清中 β-D グルカンを測定したところ 72.4

図3 摘出物の病理組織学的所見(HE染色×400)

pg/dlと高値を示したが、CRP 0.2 mg/dl以下と炎症反応消失していた。しかし、5月中旬より両側側頭部痛が出現し徐々に意識状態悪化した。髄液検査上異常所見認めず、また髄膜刺激症状も認められなかった。全身状態の悪化著しく、頭部CT、MRI検査を行うことができず頭蓋内合併症の確認はできなかった。5月26日突然の呼吸停止のため死亡した。

考 察

副鼻腔真菌症は、比較的古くから知られていたが、佐伯ら¹⁾によると近年その報告例の増加(1984～1993で152例)を認めている。原因菌ではアスペルギルスが過半数を占めるとされている。

アスペルギルスによる副鼻腔真菌症は、骨破壊を伴い、眼窩内、頭蓋内合併症を引き起こし悪性腫瘍に類似した症状を呈する破壊型と骨破壊およびその随伴症状を欠き上顎洞洗浄時あるいは副鼻腔根治術施行時に偶然発見される寄生型に分類される⁵⁾が、本邦においては後者が圧倒的に多く、我々の渉猟し得た範囲では破壊型は16例の

報告をみるにすぎず、極めてまれであるといえる。

今回経験した症例はinvasive typeと考えられ、上顎洞後壁を破壊した後、翼口蓋窩から眼窩先端部に炎症が波及したと考えられる。invasive typeにみられる骨破壊の機序としては、糖尿病を背景に、①血管内に進入した真菌による血管閉塞(循環障害)⁶⁾と②アフラトキシンをはじめとした菌体毒素による凝固壊死⁷⁾の2つが考えられた。

市村⁸⁾や真崎⁹⁾によると副鼻腔真菌症の成因として、洞内の嫌気的な環境が密接に関与するとされているが、本症例のように糖尿病を合併する場合、末梢循環障害を来し、その結果洞内を嫌気的環境に導くことが考えられ、リスクファクターの1つと考えられる。また、真菌はactive ketone reductase systemを有するため、糖が多く、且つ酸性の条件下に生存しやすいとされている。ケトアシドーシスにおいて単球系の貪食能が低下し、炎症反応が遷延化することも糖尿病と副鼻腔真菌症の密接な関係を裏付けるものと考えられる。

アスペルギルスは血管親和性があり、内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、壊死を生じやすく、このため頭蓋内進展による死亡例が多いとされている³⁾¹⁰⁾¹¹⁾。本症例においては側頭部痛、意識障害を認めている。CT検査、髄液検査を施行していないため断定できないが頭蓋内への直接浸潤もしくは動脈管内での血栓形成による脳梗塞を併発した可能性があると思われる。

一般的に真菌症において神経症状を認める場合、髄液所見や培養は必須であるとされる。好中球増加やタンパクの増加と糖の減少は真菌性髄膜炎を示唆するものであり、加えて主要血管への浸潤、閉塞が疑われるときには血管造影やCT検査が有用であるとされる。しかし本症例のように全身状態が悪く十分な検査ができないことも多い。

鑑別診断としては萎縮性鼻炎、進行性鼻壊疽、正中悪性細網症、敗血症性海綿静脈洞血栓症、激症細菌感染、梅毒、結核、上顎癌をはじめとする上顎腫瘍、慢性副鼻腔炎、歯性上顎洞炎、カンジダ症、ムコール症などの他の真菌症、他の慢性肉芽腫性疾患、脳腫瘍、上咽頭腫瘍などがあげられる。

確定診断は菌の証明であり、西岡ら¹²⁾によると上顎洞穿刺洗浄液の遠沈鏡検による検査、およびこの培養による術前細胞学的診断法が有力な検査、診断法とされて

いる。犬山ら¹³⁾によると上顎洞真菌症のCT所見の特徴として上顎洞内は通常の慢性副鼻腔炎に比べやや陰影の濃淡があり均一さにかけるとされている。われわれの症例でも上顎洞内側壁, 前壁, 後壁に強い陰影を認め, 水平断では陰影に濃淡のある均一さに欠ける像が認められた。これらの所見は片側性の骨肥厚とともに上顎洞真菌症のCT所見の特徴を呈しており補助診断として有効であると考えられた。

また近年, 真菌の菌体成分である(1-3) β -D-グルカゴン(以下 β -D-グルカゴン)の測定が深在性真菌症の診断において有効であるとされている^{14)~17)}。光武ら¹⁴⁾によるとアスペルギルス症の臨床的な活動性を定量的に示すとされており, 有効な診断法と考えられる。

その他の診断方法として中村ら¹⁸⁾はPCR法による α -*Aspergillus* DNAの検出法を極めて高感度であると報告している。

治療として寄生型は手術による病巣摘出によりほとんど制御されているが, 破壊型に対しては現在のところ治療法は確立されていない。Hora⁵⁾は手術による病巣の徹底的除去と抗真菌剤の投与に頼らざるを得ないとしている。抗真菌剤としてはAmphotericin Bが第1選択とされているが, 本症例においては, 血中BUN 29 mg/dlと腎機能低下が示唆されたため腎障害の少ないfluconazoleを用いた。森ら¹⁹⁾によると腎不全状態の患者においても重大な副作用がないと報告されており, 腎障害を認める患者においては有効であると思われる。本症例においてはfluconazole投与後, 明らかな腎障害は認められなかった。

今回, 我々は上顎洞内の病巣は可及的に除去し, 術後, 抗真菌剤を投与したにもかかわらず不幸な転帰をとった破壊型の上顎洞アスペルギルス症の1例を経験した。今後破壊型の副鼻腔アスペルギルス症における早期診断方法および有効な治療法の確立が望まれる。

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) 笠井郁雄, 大西 真, 堀野一人, 他: 悪性腫瘍を疑った, 骨破壊を伴った上顎洞アスペルギルス症の一例. 日口外誌 41: 1089~1091, 1995.
- 3) 植田広海, 伊藤明和, 柳田則之: 不幸な転帰をとった上顎洞真菌症. 耳喉 58: 257~261, 1986.
- 4) 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.
- 5) Hora JF: Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. Laryngoscope 75: 768~773, 1965.
- 6) Smith HW, Kirchner JA and Conn NH: Cerebral mucormycosis. Arch Otolaryngol 68: 715~726, 1958.
- 7) 網谷良一, 田中栄作, 村山尚子, 他: アスペルギルスから産生されるマイコトキシン, プロテアーゼ. 呼吸 14: 923~931, 1995.
- 8) 市村恵一: 鼻副鼻腔真菌症と眼症状 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.
- 9) 真崎正美: 副鼻腔アスペルギルス症 一自験例11症例及び本邦報告例からの検討一. 耳展 25: 138~143, 1982.
- 10) Weidenbacher M and Brandt G: Lethal aspergillosis of the paranasal sinuses. Laryngol Rhinol Otol 54: 722~727, 1975.
- 11) 渡辺一功: アスペルギルス属. 化学療法の領域 3: 375~379, 1987.
- 12) 西岡慶子, 小河原利彰, 内藤正之, 他: 上顎洞アスペルギルス症の術前細胞学的診断. 耳喉 56: 99~104, 1984.
- 13) 犬山征夫, 小津電助, 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.
- 14) 光武耕太郎, 宮崎幸重, 宮崎治子, 他: アスペルギルスおよびクリプトコッカス呼吸器 一感染症での血中 β -D-グルカゴンの測定一. 日胸疾会誌 32: 37~41, 1994.
- 15) 瀬賀弘行, 石塚 修, 塚田弘樹, 他: β -D-グルカゴンと深在性カンジダ症. 日化療会誌 43: 265, 1995.
- 16) 宮崎幸重, 河野 茂, 光武耕太郎, 他: 真菌多糖類によるリムステスト (factor G) 活性化について. 感染症誌 66: 1030, 1992.
- 17) Dupont B, Hurbor M, Kim SJ, et al: Galactomannan antigenemia and antigenuria in aspergillosis; studies on patients and experimentally infected rabbits. J Infect Dis 155: 1, 1987.
- 18) 中村秀範, 柴田陽光, 工藤幸晴, 他: PCR法によるアスペルギルス症のDNA診断. 臨床病理 42: 676~681, 1994.
- 19) 森 健, 松村万喜子, 江部 司, 他: Fluconazoleによる深在性真菌症の治療. Jap J Antibiotics 42: 55~61, 1989.

(原稿受付: 平成10年1月5日
原稿採択: 平成10年3月31日
別刷請求先: 石光亮太郎
〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
島根医科大学耳鼻咽喉科学教室)