原 著

悪性腫瘍との鑑別を要した 浸潤型副鼻腔アスペルギルス症の1症例

山 西 貴 大, 五十嵐 賢, 上 條 篤,
松 岡 伴 和, 増 山 敬 祐

山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

浸潤型副鼻腔真菌症は、骨破壊や病変の眼窩内および頭蓋内浸潤により容易に重症化する疾患である。その予後は悪性腫瘍と同様に悪く、かつ鑑別診断が非常に難しい場合がある。今回我々は、右眼窩内浸潤を呈し上顎癌との鑑別を要した浸潤型副鼻腔アスペルギルス症例を経験したので報告する。

症例は糖尿病性腎症と脳梗塞の既往のある80歳男性。主訴は頭痛であったが、当科初診時の血液検査にて腫瘍マーカー（SCC・CYFRA）の上昇が認められた。またCT、MRIで右上顎洞に、骨破壊と右眼窩内浸潤を伴う腫瘤状陰影を認めた。検査結果から悪性腫瘍を強く疑い、診断確定を目的に内視鏡下生検を施行したが、生検肉芽組織内にアスペルギルス類似構造を持つ菌糸の組織内浸潤を認め、さらに血液検査で β -Dグルカン値の異常高値とアスペルギルス抗原陽性が判明した。以上からアスペルギルスを原因とする浸潤型副鼻腔真菌症の確定診断に至った。糖尿病性腎症を考慮し、重度腎機能障害患者に対して安全に使用できる抗真菌薬ポリコナゾールにて直ちに治療を開始したが奏功せず、全身状態の悪化と患側眼症状の増悪が進行し永眠された。

浸潤型副鼻腔真菌症の中には、副鼻腔悪性腫瘍がより強く疑われるような、診断が難しい症例が存在する。従って浸潤型副鼻腔真菌症を考える場合、早期診断確定のためには積極的な内視鏡下生検が必須で、それが早期治療ならびに予後改善につながる。

キーワード：浸潤型副鼻腔真菌症、アスペルギルス（症）、鑑別診断、腫瘍マーカー、抗真菌薬

A Case of Invasive Paranasal Aspergillosis Required to Differentiate from Tumor Malignancy

Takahiro Yamanishi, Satoshi Igarashi, Atsushi Kamijo,
Tomokazu Matsuoka, Keisuke Masuyama

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,
Yamanashi University Graduate School of Medicine

Invasive fungal rhinosinusitis may become critical due to bone destruction and intraorbital and intracranial invasion. In addition to having a prognosis as poor as that of malignancy, the two entities may be very difficult to differentiate diagnostically.

We report a case of paranasal aspergillosis with orbital invasion initially evaluated as malignant maxillary sinus tumor.

An 80-year-old man with diabetes mellitus, nephropathy, and an old cerebral infarction was seen for headache not responding to medication. Initial serological examination showed markedly increased tumor markers, SCC and CYFRA. CT and MRI showed a right maxillary sinus lesion with bone destruction and orbital invasion. MRI did not show typical fungal sinusitis patterns, so we strongly suspected malignancy.

Endonasal endoscopic biopsy conducted to diagnose the lesion histopathologically showed aspergillus infection. β -D glucan was also found to be markedly elevated. He was serologically positive for aspergillus antigen. Based on these findings, we confirmed a definitive diagnosis of invasive fungal rhinosinusitis due to aspergillus or invasive paranasal aspergillosis.

After biopsy, we immediately administered the antifungal drug voriconazole, the first choice in antifungal aspergillosis drugs, especially in renal dysfunction. This treatment was, however, unable to prevent his general deterioration and visual impairment.

Cases of suspected invasive fungal rhinosinusitis must be diagnosed quickly and correctly and treated promptly. Endonasal endoscopic biopsy is essential to a definitive diagnosis, initiating immediate treatment and improving prognosis.

Key words: invasive fungal rhinosinusitis, aspergillus, aspergillosis, differential diagnosis, tumor marker, antifungal drug

(2011年6月16日受稿, 2011年10月27日受理)

はじめに

浸潤型副鼻腔真菌症は高齢者や糖尿病, 担癌状態, 化学療法施行や副腎皮質ステロイド薬の長期投与等, 免疫能低下や易感染状態にある患者に好発する。さらには骨破壊を伴い隣接する眼窩や頭蓋内に浸潤し, 重篤な合併症を呈しうる疾患である^{1,2)}。その症例の中には, 臨床像や検査所見上悪性腫瘍との鑑別が困難で, 診断が確定するまでに時間を要する場合がある。このため, 治療開始が遅れ適切な治療を行っても効果に乏しく, 予後不良な場合が少なくない。

今回我々は, 臨床症状や検査所見から悪性腫瘍が強く疑われたため, 鑑別を要した浸潤型副鼻腔アスペルギルス症例を経験したので, 関連する文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 80歳 男性

主訴: 右前額部痛, 右頸部痛

既往歴: 糖尿病, 糖尿病性腎症, 高血圧症, 陳旧性脳梗塞, C型肝炎

現病歴: 2009年12月4日, 右前額部痛および右頸部痛を主訴に近医耳鼻咽喉科を受診した。副鼻腔単純レントゲン撮影にて右上顎洞に陰影を認め, 急性副鼻腔炎と診断された。保存的治療を開始されたが症状は改善せず, 2010年1月22日他院で副鼻腔CTを施行した結果, 右上

顎洞を中心に一部眼窩内に浸潤する, 著明な骨破壊を伴った占拠性病変(図1)を指摘された。このため精査加療目的に同年2月8日当科紹介受診となった。

初診時所見: 右鼻腔内に右中鼻道に突出する白色のポリープ様肉芽組織の存在が明らかであったが, 出血は見られなかった(図2・*)。またその後方には血管拡張を伴った隆起部が認められた(図2・矢印)。右眼球突出, 偏位や右頬部腫脹は認めなかった。

血液検査所見: WBC 9810/ μ l (Eo 0.3%), RBC 310万/ μ l, Hb 9.5g/dl Ht 28.1%, Plt 36.2万/ μ l, TP 6.0g/dl, Alb 2.2g/dl, T-bil 0.3mg/dl, AST 27IU/l, ALT 13IU/l, BUN 26.3mg/dl, Cre 2.51mg/dl, Na 139mEq/l, K 4.4mEq/l, Cl 103mEq/l, CRP 1.70mg/dl, HbA1C 5.7%, SCC 1.59ng/ml (正常値0~1.50), CYFRA 8.30ng/ml (正常値0~2.80)

初診時より全身状態は不良で, 貧血および糖尿病性腎症による腎機能障害が認められ低栄養状態であった。WBC, CRPの軽度上昇と腫瘍マーカー(SCC・CYFRA)の上昇が認められた。

画像所見(MRI・図3): 初診後当院で施行したMRIでは, 右上顎洞内全体にT1強調画像にて低信号, T2にて高信号を示し内部は不均一に造影される占拠性病変を認めた。一方右眼窩底および眼窩内にはT2にて上顎洞内陰影と比較して低~等信号の領域が混在し, 同部位に一致してガドリニウムの強い集積が明らかで, 病変の右眼窩内浸潤と考えられた。また病変の一部は眼窩尖端へ

図1 前医副鼻腔CT：右上顎洞を中心に、著明な骨破壊を伴い一部眼窩内に浸潤する（矢印）占拠性病変が認められた。

図2 初診時鼻内所見（右鼻）：右中鼻道に突出する白色のポリープ様肉芽組織を認め（*），その後方血管拡張域が認められた（矢印）。MT：中鼻甲介

の波及が疑われた。

臨床経過：初診時生検の結果、高度炎症を伴う鼻茸の病理診断であった。しかし前医副鼻腔CTおよび当院MRIで認められた、骨破壊と眼窩内浸潤を伴う占拠性病変と腫瘍マーカーの高値から悪性腫瘍の存在を強く疑った。患者の全身状態を考慮し、診断確定のためまず全身麻酔下内視鏡下生検を行う方針となった。

2010年3月4日当科入院。入院時には鼻痛、膿性鼻漏および右眼の羞明と軽度視力低下の自覚症状があった。生検時、右上顎洞内は肉芽組織で充満していた（図4）が乾酪様物質は認められなかった。肉芽組織の一部を術中迅速病理検査に提出した結果、悪性腫瘍を疑わせる所

見はなく、周囲に炎症細胞浸潤を伴い真菌を認めるという診断であった（図5）。このため上顎洞、中鼻道、前篩骨洞に充満していた肉芽組織を可及的に除去した。術後永久標本の病理組織検査の結果、PAS染色で45度に分岐するY字型の菌糸の組織内浸潤を認め（図6）、アスペルギルス類似構造が強く疑われた。手術直後に行った血液検査にて β -Dグルカン値が300pg/ml以上と測定上限を超えており、アスペルギルス抗原も陽性であった。一方真菌特異的IgEの有意な上昇は認めず、エンドトキシンは陰性であった。以上からアスペルギルスを原因とする浸潤型副鼻腔真菌症（浸潤型副鼻腔アスペルギルス症）の確定診断に至った。

中枢神経系を含めた感染の周囲臓器への進展を防ぐため、クレアチニンクリアランスが30台という著明な腎機能障害を考慮して抗真菌剤ボリコナゾール（VRCZ・ブイフェンド®）300mg/dayにて直ちに治療を開始した。しかし、治療開始後より腎性と考えられる貧血の進行と栄養状態の悪化が生じ、MAP輸血やアルブミン投与を要する状態であった。また右視力低下の増悪（手動弁）と右眼球の上方偏位を呈し、眼科的に鼻性視神経症の可能性が指摘された。その後一旦全身状態は回復し、近医転院となりボリコナゾール治療を継続したが眼症状は改善なく、4月17日永眠された（詳細な死因不明）。

考 察

副鼻腔真菌症は非浸潤型が発生頻度は高く、真菌塊となって寄生する慢性非浸潤型と、真菌が病原としてではなくアレルゲンとして作用し、好酸球性副鼻腔炎との関連性が深いアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎（AFRS：allergic fungal rhinosinusitis）に分類される³⁾。これに対

axial

coronal

図3 副鼻腔MRI：右上顎洞内全体に、T1 low, T2 highで内部不均一に造影される病変を認めた。右眼窩底およびその内部にT2 low ~ isoでガドリニウム (Gd) が強く集積する領域が認められ (矢印), 右眼窩内浸潤と考えられた。病変の一部は眼窩尖端への波及が疑われた。

し、浸潤型は経過期間の違いで急性（4週未満）と慢性（4週以上）に分けられる²⁾が、真菌が病原として作用し、骨破壊を伴い眼窩内や頭蓋内の周囲組織へ浸潤するといった悪性腫瘍に類似した臨床像を呈する症例が多い^{1~3)}。

浸潤型副鼻腔真菌症は高齢者や糖尿病、担癌状態、化学療法（抗生物質や抗腫瘍薬）施行や副腎皮質ステロイド薬の長期投与等、免疫能低下や易感染状態にある患者に好発することはこれまでに多数報告されている^{3~8)}。この中で特に慢性については、急性に比べて免疫能低下が著しくない、高齢者や罹患期間の長い慢性副鼻腔炎や治療期間の長い糖尿病や長期ステロイド治療とより強い

関連性があるとの指摘もある^{2,9)}。また、原因菌としてアスペルギルスが最も多くを占めることも広く知られている^{3~8)}。今回我々が経験した症例も栄養状態不良でかつ腎症を合併する糖尿病を有する高齢者で、病理組織検査にてアスペルギルスが検出された。経過からは慢性の症例であり²⁾、これまでの報告と同様、浸潤型副鼻腔真菌症の患者背景としては典型的であった。また慢性の場合、主症状は患側の血性鼻漏が多いという報告がある¹⁰⁾が、主訴や初発症状としての頭痛や頬部痛とその後あるいは同時期に認められる眼症状の頻度は高く^{4~8, 12)}、注目すべき臨床症状と考える。特に糖尿病患者や免疫抑制状態に

図4 手術（生検）時所見：右上顎洞内は肉芽組織で充満していたが、乾酪様物質は認められなかった（矢頭：開放した右上顎洞膜様部後縁。左下は吸引管）。術中迅速病理検査にて、真菌の診断であった。

図6 永久標本の病理組織検査（PAS染色）：45度に分岐するY字型のアスペルギルス様菌糸（代表例・楕円）の組織内浸潤が認められた。

図5 術中迅速病理組織所見：周囲に炎症細胞の高度浸潤を伴い、真菌（星印）が認められた。

ある患者に発生する、抗生物質や消炎鎮痛薬にて改善しない頭痛や視器障害の鑑別に浸潤型副鼻腔真菌症をより早い段階から積極的に考慮する必要がある。さらに、浸潤型では血中 β -Dグルカン値が高値である例が多く、診断および臨床経過の指標に有効である^{4, 6, 13)}。従って鑑別を要する症例に対しては、腫瘍マーカーと同じ扱いで初診時や術前等の早い段階で β -Dグルカンを予め確認する

ことも、この疾患の予後を左右する早期診断・早期治療^{5, 10)}を行うためには重要である。実際早期から浸潤型副鼻腔真菌症を疑い、的確かつ迅速な診断にて術前からの抗真菌薬投与ができ、手術と組み合わせて良好な治療経過をとった症例が報告されている¹³⁾。

本症例の特筆すべき点として、悪性腫瘍との鑑別が困難であったことが挙げられる。特に慢性浸潤型の場合、周囲組織に進展すると悪性腫瘍に類似した臨床像を呈することがある^{1, 3, 11)}ため注意を要する。以下に困難であった要因について考察する。

①画像所見

浸潤型副鼻腔真菌症のCT所見上の特徴は、罹患洞の骨破壊を伴った眼窩内や頭蓋内の周囲組織への浸潤^{4~7, 14)}で、これは悪性腫瘍においても高頻度に認められる所見である。一方、MRIでは真菌はT1強調像では低信号、T2強調像ではさらに著明な低信号を呈することが非常に多い。このT2強調像の低信号は、真菌が産生するムチンに含まれる濃縮蛋白成分や含有する鉄、マンガンの金属成分が関与すると考えられている^{3~7, 14)}。これは大半の副鼻腔炎症性疾患や腫瘍性病変がT2強調像で高信号を示すのと対照的である。しかし、本症例ではT2強調像でむしろ低～等信号と真菌症のパターンとは完全に合致せず、他の検査結果も併せて腫瘍性病変の疑いを支持する所見となった。

②局所所見

手術時の局所所見については肉芽組織のみで、真菌症で存在頻度が高い乾酪性物質⁶⁾は認められず悪性腫瘍の

可能性は否定できなかった。本症例は病巣の生検にて真菌症の診断に至ったが、悪性腫瘍との鑑別が必要であるからこそ生検による病理組織検査は不可欠である。

③腫瘍マーカー

本症例は初診時の血液検査で腫瘍マーカー SCCとCYFRAが高値であった。非悪性腫瘍でも腫瘍マーカーが上昇することはあるが、この結果も悪性腫瘍を強く疑う要因となった。他科領域で真菌症症例にSCC高値が認められた報告^{15,16)}があるが、本症例と同様悪性腫瘍やその再発を疑い精査している。この中で西川ら¹⁵⁾は、気道内での腫瘍マーカー産生亢進と粘液栓による長期貯留および血管内移行促進の関与について述べており、耳鼻咽喉科領域では過去に報告はないが、本症例では副鼻腔内で同様の変化が生じた可能性が考えられる。また、糖尿病等の基礎疾患を有する本症例の血管脆弱性やアスペルギルスの高血管親和性による血管浸潤・破壊^{6,17)}も存在した可能性があり、腫瘍マーカー高値の結果に影響を及ぼしたかもしれない。

また視診にてアレルギー性ムチンの存在が疑われず、初診時生検の結果でも好酸球浸潤が認められなかったことから、AFRSは鑑別診断から除外した。実際有意な真菌特異的IgEの上昇がなく、術後病理組織検査にて真菌の組織内浸潤が認められ、診断基準²¹⁾を満たさなかった。

治療は手術による病巣の可及的徹底除去と、並行した抗真菌剤の長期投与ならびに基礎疾患の是正¹⁻⁵⁾の全てを達成させることである。ポリコナゾールはアンフォテリシンB (AMPB) やフルコナゾール (FLCZ) より抗真菌力が強く中枢神経に浸潤したアスペルギルス症にも奏功し^{4-6,18)}、2008年アメリカ感染症学会 (IDSA) ガイドラインで第1選択として推奨された¹⁹⁾。さらに腎機能低下例に内服投与可能で、腎症を合併している糖尿病患者にも適用できる利点⁸⁾があり使用頻度は増えている。しかし、本症例は手術後直ちにポリコナゾール投与を開始したが、術後全身状態と眼症状が著しく増悪したため、上記に示した徹底的なデブリードマンやポリコナゾール長期継続投与ができなかった。患者および家族からの十分なインフォームド・コンセントが得られれば、患側眼摘出を含めた切除手術は不可欠で躊躇なく行うべき^{1,2,4)}だが、反面本症例のように外科手術がアスペルギルス症ひいては全身状態の増悪因子となりうることも忘れてはならない。このため症例によっては早期の血中 β -Dグルカン値測定や適切な生検で診断を確定し、術前や早めの基礎疾患の治療に並行してポリコナゾールを投与し、早急に切除手術に踏み切るといった治療計画の検討が必要になる場合もあろう^{4,13)}。

ま と め

悪性腫瘍との鑑別を要した浸潤型副鼻腔真菌症の1症例を経験した。浸潤型副鼻腔真菌症は予後不良な疾患で、副鼻腔悪性腫瘍との鑑別が困難な場合もあり、診断が容易ではないことを認識すべきである。従って免疫抑制状態あるいは易感染状態にある患者の改善しない頭痛や視器障害に対しては浸潤型副鼻腔真菌症を念頭において、早期診断早期治療を目指した迅速かつ的確な対応が求められる。積極的な内視鏡下生検が早期診断確定には必須で、それが早期治療ならびに予後につながるため重要である。

本論文の要旨は第49回日本鼻科学会総会ならびに学術講演会 (平成22年8月 札幌市) にて口演した。

参 考 文 献

- 1) Hora JF : Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. Laryngoscope 1965 ; 75 : 768-773.
- 2) Morpeth JF, Rupp NT, Dolen WK, et al : Fungal sinusitis: an update. Ann Allergy Asthma Immunol 1996 ; 76 : 128-140.
- 3) 竹野幸夫, 宮里麻鈴, 夜陣紘治 : 耳鼻咽喉科領域感染症のトピックス 5. 真菌性副鼻腔炎の最近の考え方. 化学療法の領域 2005 ; 21 : 47-52.
- 4) 太田伸男, 青柳 優 : 副鼻腔破壊型真菌症の2症例. 日鼻誌 2009 ; 49 : 33-39.
- 5) 新井千昭, 飯村慈朗, 安藤裕次, 他 : 頭痛にて発症した浸潤型副鼻腔真菌症の1症例. 耳展 2010 ; 53 : 166-172.
- 6) 片岡真吾, 木村光宏, 川内秀之 : 破壊型副鼻腔真菌症 (日和見感染症). MB ENT 2008 ; 90 : 77-85.
- 7) 高宮優子, 飯村慈朗, 今野 渉, 他 : 眼窩尖端部へ進展した副鼻腔真菌症の1症例. 耳展 2008 ; 51 : 308-313.
- 8) 澁谷高志, 加納克徳, 諏訪哲也, 他 : 眼窩尖端症候群に至る副鼻腔侵襲型アスペルギルス症を来した2型糖尿病の1例. 糖尿病 2009 ; 52 : 855-858.
- 9) Deshazo RD : Syndromes of invasive fungal sinusitis. Med Mycol 2009 ; 47 : S309-314.
- 10) Yongqi Li, Yuan Li, Peng Li, et al : Diagnosis and endoscopic surgery of chronic invasive fungal rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2009 ; 23 : 622-625.

- 11) Delevaux I, Hoen B, Kures L, et al : Isolated invasive sphenoid aspergilloles. Presse Med 1996 ; 25 : 587-589.
- 12) 横川恭子, 佐藤慎太郎, 林田精一郎, 他 : 侵襲型副鼻腔アスペルギルス症の 1 例. 耳鼻 2007 ; 53 : 2214-2220.
- 13) 廣津幹夫, 楠 威志, 加瀬 香, 他 : 眼症状をきたした浸潤型副鼻腔アスペルギルス症例. 耳鼻臨床 2010 ; 補126 : 21-24.
- 14) 尾尻博也 : 浸潤性真菌性副鼻腔炎の画像所見と臨床. 耳鼻 2006 ; 49 : 192-195.
- 15) 西川正憲, 城戸泰洋 : 日常診療スキルアップシリーズ 臨床検査値をどう読むか? 迅速・的確な診断のための臨床検査をめざして 第10回. 日本医事新報 2008 ; 4405 : 44-46.
- 16) Kobayashi E, Iwamiya T, Masaki H, et al : Post-operative abnormal aspergilloma mimicking cervical cancer recurrence and diagnostic imaging, including ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, with false-positive findings. J Obstet Gynaecol Res 2009 ; 35 : 808-811.
- 17) Sarti EJ, Blaugrund SM, Lin PT, et al : Paranasal sinus disease with intracranial extension: aspergillosis versus malignancy. Laryngoscope 1998 ; 98 : 632-635.
- 18) 上野亜佐子, 濱野忠則, 藤井明弘, 他 : 中枢神経浸潤を示した侵襲型副鼻腔アスペルギルス症の 2 例—voriconazoleの効果と血管病変について. 臨床神経 2009 ; 49 : 468-473.
- 19) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al : Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008 ; 46 : 327-360.
- 20) Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al : Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood 2005 ; 106 : 2641-2645.
- 21) Eli O, Meltzer, Daniel L, Hamilos, James A, Hadley, et al : Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2006 ; 118 : S17-61.