脳aspergillosisの1例

中村 克己・粟 博志・朝倉 哲彦

Cerebral Aspergillosis

Case Report

Katsumi NAKAMURA, Hiroshi AWA and Tetsuhiko ASAKURA

Department of Neurosurgery, Kagoshima University, Kagoshima

Abstract

This 66-year-old farmer had a one year history of headache and visual disturbance. On admission, he was severely emaciated and blood examination showed leukocytosis. Precontrast CT showed a low density area in the right frontal lobe. Postcontrast CT demonstrated a high density area in the right frontal base and a multilobular ring-like enhancement in the right frontal lobe. The lesion was diagnosed as brain abscess and was treated by antibiotics. The patient's general condition, however, became worse and signs of cerebral herniation appeared. A large right fronto-temporal decompressive craniotomy was done and the pus in the cavity was aspirated with a needle through the dura. The pus was cultured in Sabouraud's dextrose agar and *Aspergillus* was identified. Amphotericin B was administered, but the patient expired on the 12th day after operation. Autopsy revealed a fistula formation between the sphenoidal sinus and the frontal base, and the sphenoidal sinus was filled with pus. A large brain abscess with multiple cavities existed in the right frontal lobe, and from it numerous *Aspergillus* were microscopically recognized. *Aspergillus* was not found in other organs including the lungs.

It was assumed that the primary lesion of aspergillosis was in the sphenoidal sinus which then invaded the frontal base *via* the fistula to form a multilobular abscess in the frontal lobe.

Key words: cerebral aspergillosis, brain abscess

I はじめに

深在性真菌である *Aspergillus* が中枢神経系を侵し、脳膿瘍を形成することはきわめてまれである。*Aspergillus* の中枢神経系への感染経路としては、肺などの遠隔部からの血行性転移が大部分を占めており、副鼻腔・眼窩・外耳道などの病巣からの直接連続的侵入は少ないとされている。我々は *Aspergillus* による蝶形骨洞炎が頭蓋底を浸潤破壊し、瘻孔を形成し、さらに脳実質内に波及して脳膿瘍を形成した1症例を経験し、剖検する機会を得た。症例の概要に若干の文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

<患者> 66才、男性、農業(UKNS 780038)

主訴：頭痛ならびに視力障害

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1977年5月頃より頭痛が出現し、一日中持続するようになった。またこの頃から右眼の視力低下が徐々に進行し、さらに左眼の視力障害も加わり、1978年1月末には右眼は盲状態となった。4月末より、右前頭・頭頂部の頭痛および眼窩部の疼痛が激しくなり、傾眠がちとなった。5月上旬には尿失禁も出現し、さらに体重減少も加わり全身衰弱状態となった。当科外来を受診しCTで異常を指摘され、精査・加療の目的で5月15日入院となった。

入院時所見：身長は155.6 cm、体重は45kg、全身状態は不良で衰弱を認めた。体温は37℃台の微熱があった。なお、喀痰の排出があったが、胸部X線単純撮影では明らかな異常所見は認められなかった。

鹿児島大学脳神経外科

Address reprint requests to: K. Nakamura, M. D., Department of Neurosurgery, Kagoshima University, 1208-1 Usuki-cho, Kagoshima 890.

受稿 1982年9月20日 受理 1982年12月27日

意識は傾眠状態であり、尿失禁、記銘力・見当識障害を認めた。脳神経では右嗅覚低下があった。視力は右0、左0.01、瞳孔不同があり右側は5mm、左側は3.5mmであった。なお右眼は外転位を呈し、右動眼神経麻痺が示唆された。髄膜刺激症状は明らかでなかった。眼球突出および結膜の浮腫、角膜炎などの眼症状は認められず、眼底所見では右視神経萎縮、左視神経の軽度の萎縮を認めた。また右三叉神経第1枝領域に疼痛を認めた。

末梢血一般検査では、白血球数は $9,000/\text{mm}^3$ で軽度のleukocytosisを示し、核の左方移動を認めた。その他の血液生化学検査では明らかな異常はみられなかった。

髄液検査では、初圧は240 mmH₂Oで、性状は無色透明、総蛋白：160 mg/dl、細胞数：933/3個(Seg.：79%，Lym.：21%)、Nonne-Apelt 反応(±)、Pandy 反応(+)、Tryptophan 反応(±)、糖：40 mg/dl、塩素：116 mg/dlであった。なお髄液培養で細菌、真菌、特にAspergillusは検出されなかった。

動脈血、血液培養で細菌および真菌を認めなかった。尿培養でPs. aeruginosaが検出されたが、尿・喀痰からも真菌は検出されなかった。

脳波では、瀰漫性に低電位の徐波傾向がみられ、特に右前頭・頭頂部優位にslow θ ないし δ 波の出現を認めた。

神経放射線学的検査：頭蓋X線単純撮影では石灰化などの異常所見はみられないが、視束管撮影で右視束管の破壊拡大を認めた(Fig. 1A)。さらに頭部断層撮影では、右蝶形骨洞内がcloudyで含気量が減少していた(Fig. 1B)。

右側総頸動脈撮影で、前大脳動脈の対側へのproximal shiftとA₁-A₂ portionの後上方への圧排がみられ、右前頭蓋底部の占拠性病変が示唆されたが、stainおよびhallo formationは認めなかった(Fig. 2)。

Precontrast CTで右蝶形骨洞内部に含気を認めず、右前頭蓋底部から前頭葉内に広範な低吸収域を認め、さらにその後上方にも低吸収域がのびていた。その低吸収域のHounsfield Unitsは 24.3 ± 4.3 で、また右側脳室前角の圧迫偏位がみられた(Fig. 3)。Postcontrast CTでは右蝶形骨洞から右蝶形骨平面、右側の傍トルコ鞍部に高吸収域を認め、その上方に連続して、前頭葉内に多房性のリング状の高吸収域を認めた。なお、その周囲には脳浮腫を思わせる広範な低吸収域を伴っていた。Hounsfield Unitsは膿瘍部壁で 57.9 ± 7.1 、膿瘍部内部は 22.7 ± 3.9 、その周囲の低吸

Fig. 1 A: Rhese's projection craniogram showing destruction of the right optic canal. B: Sinus tomogram demonstrating cloudiness in the right sphenoidal and ethmoidal sinuses.

Fig. 2 Right carotid angiograms showing backward and upward displacement of the A₁ and A₂ portions and proximal shift of the anterior cerebral arteries.

Fig. 3 Precontrast CT scans showing a large low density lesion in the frontal lobe and displacement of the right anterior horn.

Fig. 4 Postcontrast CT scans showing multilobular ring-like enhancement of abscess capsules surrounded by a low density area in the right frontal lobe. Note a high density area in the right frontal base.

収域は 26.9 ± 4.8 であった (Fig. 4)。

入院後経過：CT を含む入院後の諸検査から、右蝶形骨平面に肉芽部分を持つ右前頭葉内の脳膿瘍と診断した。同時に尿路感染症があり、セファロスポリン系ならびにアミノグリコシド系の抗生物質、およびグロブリン製剤の大量投与を行った。しかし、CT上頭蓋内病変には効果がなく、perifocal edema が増強したため、さらにペニシリン系などの抗生物質に切り換えて加療したが、意識障害が増悪し、脳圧亢進によると思われる脳ヘルニアの所見も出現してきたため、やむなく緊急手術として外減圧術を行うとともに、硬膜上より穿刺して膿瘍内容の吸引と抗生剤の膿瘍内注入も併せて行った。吸引した膿汁は白黄色を呈し、培養により *Aspergillus* が起炎菌として同定され、抗真菌剤 (アンホテリシン B) を使用したが全身状態の改善もみられず、術後12日目に死亡した。

剖検所見では右前頭蓋底部に高度の炎症がみられ、この部の硬膜は壊死融解しており、右蝶形骨平面、右視束管部

を中心に肉芽形成を認めた。右前頭蓋底、前床突起、右視束管近傍では骨は破壊され、右蝶形骨洞と蝶形骨平面との間に直径0.5 cm の瘻孔形成を認めた。蝶形骨洞炎の存在は明らかであった。脳の前額断では、右前頭葉内に数個の cavity を有する $9 \times 4 \times 4$ cm の膿瘍形成がみられ、cavity 内には血液を混じた膿汁を認めた (Fig. 5)。炎症は右大脳基底核、右視床下部、右海馬および右視神経などにも広範に及んでおり、一部に出血壊死を伴っていた。さらに脳室内、脳幹部の髄膜および小脳内にも出血巣を認めた。他臓器の所見として、肺では軽度の炎症所見を上葉に認めたが、真菌の感染は認めなかった。その他、上行結腸部に多発性の虚血性潰瘍、慢性膀胱炎、中等度の動脈硬化、軽度の心筋肥大、前立腺肥大を認めるものの、真菌症は認めなかった。

剖検時の膿瘍内容の Sabouraud 培地による培養でも *Aspergillus* が確認されたが、種の同定まではできなかった。

病理所見：前頭葉内の膿瘍壁の HE 染色では、ヘマト

Fig. 5 Coronal section of the brain through the frontal lobes showing a large necrotic abscess with multiply cavitated lesions in the right frontal lobe.

Fig. 6 Microphotographs of the abscess wall showing the characteristic numerous branching septate hyphae of *Aspergillus*. A: HE stain, $\times 40$, B: HE stain, $\times 200$.

キシリンに良染する菌糸がみられた。菌糸は3～4 μ 幅で細い円筒状をなし、菌糸中隔を有し、外方に向かって2分岐性のY字型を呈し、*Aspergillus*に特有の所見であった。視神経部、蝶形骨洞部の検索でも*Aspergillus*が認められた(Fig. 6)。

III 考 察

脳 *aspergillosis* に関する報告は近年増加の傾向にあるが^{11, 12, 18, 37, 39}、Oppe²⁸⁾による報告以来現在までに約100例ほどが報告されているにすぎない。

1. 侵入経路について

本症の中枢神経系への侵入経路は、主に3つが考えられる³⁷⁾。①肺などの遠隔部からの血行性播種、②外傷・外科

的手術などによる直接侵入、③副鼻腔^{6, 17, 20, 22, 23, 25, 26)}、眼窩¹⁵⁾、中耳などの炎症部位からの連続性浸潤である。

従来報告された大部分の症例は、①の血行性全身性播種の一病変としてである。本来、*Aspergillus*は自然界に広くみられる空中真菌であるので、胞子の吸引による感染が多いため、原発巣としては肺がもっとも多い^{4, 5, 40)}。もっともその発症には、悪性新生物^{16, 24)}、白血病^{2, 17)}、糖尿病¹³⁾などの基礎的疾患を有する場合、ステロイド、抗癌剤、免疫抑制剤⁴⁰⁾、抗生物質などによる宿主抵抗力の低下、菌交代現象、あるいは長期間感染源にさらされている場合などが考えられている⁴¹⁾。②の経路としては、経蝶形骨洞性下垂体手術^{10, 30)}などの脳神経外科的手術のほかに、外傷などの報告がされている³⁹⁾。

さて、本症例の侵入経路に関して考察を加えると、本症例では特に薬剤投与の既往や基礎的疾患は認められなかった。患者は長年農業の傍ら、好んで猪狩りをしている。一方、よく鼻毛を抜く習慣があり、おそらくそのため傷ついた鼻粘膜から侵入した *Aspergillus* が蝶形骨洞炎を励起した可能性がもっとも強く疑われる。これがさらに頭蓋を浸潤破壊し、瘻孔を介して脳内に侵入したと考えられる。すなわち③の経路が示唆された。

蝶形骨洞 *aspergillosis* については Oppe の報告²⁸⁾でも蝶形骨洞原発としているが、橋本ら¹⁴⁾による本邦の文献的検討によれば、副鼻腔 *aspergillosis* 28例中わずか1例のみにすぎず、Sood ら³⁴⁾によれば60例中4例ときわめてまれであり、本症のように蝶形骨洞経由で脳内に波及した報告は、いっそう珍しいと言わねばならない。

2. 検査所見に関して

従来の報告から要点をまとめる。

髄液検査：一般に蛋白および細胞数の増加をみるが、本症に特徴的な所見ではない。髄液培養により真菌を証明することは、必ずしも容易ではない。

頭蓋 X 線単純撮影：慢性肉芽形成期には、石灰化を認めることがある³⁸⁾。

脳血管撮影：ほかの起炎菌による脳膿瘍、肉芽腫と同様に無血管野を認めることが多いほか、梗塞、大血管閉塞^{19, 26, 31)}、細菌性動脈瘤^{1, 9, 26)}の所見をみることがある。

CT：本症の CT 所見の報告は少ないが^{8, 29, 35, 38)}、感染時期により大きく3つに分けられる。①感染初期すなわち capsule 形成前には、enhance 効果のない low density area を呈し、②激症期の中心性壊死が強い場合には、irregular rim に enhance され、③慢性期の granulomatous の場合には、plain CT で high density を示すようになる。

これらの所見は細菌性脳膿瘍あるいは肉芽腫、さらには glioma、梗塞との鑑別も必ずしも容易ではなく、生前に脳

aspergillosis の診断をくだすことは非常に困難であり、剖検によって初めて確定診断がなされた例も少なくない。

培地としては Sabouraud's glucose 培地でも可能であるが、同定には Czapek-Dox 寒天培地が良いという。

3. 病理所見

本症の脳内病変の臨床像を Mukoyama ら²⁷⁾は5群に分けている。すなわち、① meningitis, ② meningoencephalitis, ③ multiple brain abscess, ④ single solid abscess, ⑤ single brain abscess である。その他菌球による大血管閉塞³⁸⁾、梗塞、出血性梗塞、血管炎³⁹⁾、細菌性動脈瘤とその破裂によるクモ膜下出血などの合併病変³⁹⁾がある。

Sumitani³⁶⁾らによると、本症では Candida 症に比し肉芽腫形成傾向はやや低いが壊死が強く、循環障害と関連して浮腫、出血、軟化が強いという。

本症例では頭蓋内の肉芽腫に加え、脳内に多房性膿瘍を呈した点が特徴的であった。また髄液所見からは髄膜炎が示唆され、Mukoyama の分類の①③④の合併例ということになる。また Sumitani らの言うように壊死、出血、軟化が著明であった。なお顕微鏡所見としては、症例の項で述べたような特徴的所見を示す。

4. 治療について

脳 aspergillosis における膿瘍や肉芽腫の治療に対しては Amphotericin B, 5-fluorocytosine, rifampicin などの抗真菌剤が使用されるが、必ずしも予後は良くない。これは前述のように早期診断が困難な上、血液脳関門のため薬剤の効果が十分得られず、さらに副作用が強いためと思われる。外科治療も一般に膿瘍穿刺吸引や肉芽腫摘出が行われることもあるが¹³⁾、術後に突然死をきたす例が多い^{3, 7, 13, 21)}。今後、症例の蓄積による本症の診断率の向上により、効果的薬剤の開発が望まれる。一方、基礎疾患を有する患者に対する各種ステロイド、抗癌剤、抗生物質などの投与は、本症を誘発することを念頭において、十分な配慮が必要と思われる。

IV ま と め

脳 aspergillosis の1例を報告した。この感染源は、蝶形骨洞炎として原発した本症が頭蓋底を浸潤・破壊し瘻孔を形成、これを介して脳実質に波及したものと考えられた。

本論文の要旨は、第7回日本脳神経外科学会九州地方会(1982年3月、福岡)にて発表した。

文 献

- 1) Ahuja GK, Jain N, Vijayaraghavan M, Roy S: Cerebral mycotic aneurysm of fungal origin. Case report. *J Neurosurg*

- 49: 107-110, 1978
- 2) Amromin GD, Gilenhorst VB: Massive cerebral aspergillus abscess in a leukemic child. Case report. *J Neurosurg* 35: 491-494, 1971
- 3) Banerjee AK, Singh MS, Kak VK, Talwar P, Rout D: Cerebral aspergillosis. Report of 8 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 20: 91-100, 1977
- 4) Bardana EJ: The clinical spectrum of aspergillosis. Part 1: Epidermology, pathogenicity, infection in animals and immunology of aspergillus. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 13: 21-83, 1980
- 5) Bardana EJ: The clinical spectrum of aspergillosis. Part 2: Classification and description of saprophytic, allergic, and invasive variants of human disease. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 13: 85-159, 1980
- 6) Bhalla D, Kumer S, Malhotra V, Dhingra PL: Aspergilloma of the frontal lobe. *Acta Neurochir (Wien)* 55: 135-139, 1980
- 7) Correa AJE, Brinkhaus R, Kesler S, Martinez E: Aspergillosis of the fourth ventricle. Case report. *J Neurosurg* 43: 236-238, 1975
- 8) Danziger A, Price H: Computed axial tomography in intracranial aspergillosis. A report of 2 cases. *S Afr Med J* 54: 706-708, 1978
- 9) Davidson P, Rovertson DM: A true mycotic aneurysm leading to fatal subarachnoid hemorrhage in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. *J Neurosurg* 35: 71-76, 1971
- 10) Feely M, Steninberg M: Aspergillus infection complicating transsphenoidal yttrium-90 pituitary implant. Report of two cases. *J Neurosurg* 46: 530-532, 1977
- 11) 福永 昇, 樹田和子, 西井啓二, 八木竜次: Cerebral Aspergillosis. 脳と神 13: 603-608, 1961
- 12) 福島孝吉: 真菌による中枢神経炎症. 臨科学 5: 582-593, 1969
- 13) Galassi E, Pozzati E, Poppi M, Vinci A: Cerebral aspergillosis following intracranial surgery. Case report. *J Neurosurg* 49: 308-311, 1978
- 14) 橋本賢二, 杉原一正, 堂原義美, 塩田重利: 副鼻腔アスペルギルス症. 症例報告ならびに文献的考察. 日口腔科会誌 27: 202-212, 1978
- 15) Heges TR, Leung LE: Parasellar and orbital apex syndrome caused by aspergillosis. *Neurology (Minneapolis)* 26: 117-120, 1976
- 16) Hutter RVP, Lieberman PH, Collins HS: Aspergillosis in a cancer hospital. *Cancer* 17: 747-756, 1964
- 17) 伊藤明和, 岩田 洋: 鼻副鼻腔における真菌症の意義. 特に Aspergillus 症を中心として. 耳鼻咽喉 44: 657-664, 1972
- 18) Jackson JJ, Earle K, Kuri J: Solitary aspergilloma of the brain. Report of 2 cases. *J Neurosurg* 12: 53-61, 1955
- 19) Kaufman DM, Thal LJ, Farmer PM: Central nervous system aspergillosis in two young adults. *Neurology*

- (*Minneap*) 26: 484-488, 1976
- 20) 河本和友, 若山利力, 柏崎 均, 草刈 潤, 山崎義春: 蝶形骨洞のアスペルギルス症について. *耳鼻咽喉* 40: 35-38, 1968
 - 21) Linares G, McGarry PA, Baker R: Solid solitary aspergillotic granuloma of the brain. Report of a case due to aspergillus candidus and review of the literature. *Neurology (Minneap)* 21: 177-184, 1971
 - 22) McGill T, Simpson G, Healy G: Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses. A new clinical entity. *Laryngoscope* 90: 748-754, 1980
 - 23) McGuirt WF, Harrill JA: Paranasal sinus aspergillosis. *Laryngoscope* 89: 1563-1568, 1979
 - 24) Meyer RD, Young LS, Armstrong D, Yu B: Aspergillosis complicating neoplastic disease. *Am J Med* 54: 6-15, 1973
 - 25) Milosev B, Mahgoub ELS, Abdel O, Hassan AM: Primary aspergilloma of paranasal sinuses in the Sudan. *Brit J Surg* 56: 132-137, 1969
 - 26) Monhandas S, Ahuja GK, Sood VP, Virmani V: Aspergillosis of the central nervous system. *J Neurol Sci* 38: 229-233, 1978
 - 27) Mukoyama M, Gimple K, Poser CM: Aspergillosis of the central nervous system. Report of a brain abscess due to *A. fumigatus* and review of the literature. *Neurology (Minneap)* 19: 967-974, 1969
 - 28) Oppe W: Zur Kenntniss der Schimmelmikosen beim Menschen. *Zbl Allg Path* 8: 301-306, 1897
 - 29) Permuter I, Permuter D, Hyams PJ: Fungal infection of the brain. An increasing threat. *South Med J* 73: 499-501, 1980
 - 30) Ramos-Gabatin A, Jordan RM: Primary pituitary aspergillosis responding to transsphenoidal surgery and combined therapy with amphotericin B and 5 Fluorocytosine. Case report. *J Neurosurg* 54: 839-841, 1981
 - 31) Sekhar LN, Dujovny M, Rao GR: Carotid-cavernous sinus thrombosis caused by aspergillus fumigatus. Case report. *J Neurosurg* 54: 839-841, 1981
 - 32) Shapiro K, Tabbador K: Cerebral aspergillosis. *Surg Neurol* 4: 465-471, 1975
 - 33) Shigenaga K, Okabe M, Etoh K: An autopsy case of aspergillus infection of the brain. *Kumamoto Med J* 28: 135-144, 1975
 - 34) Sood VP, Goyal NK, Abrol BM: Aspergillosis of sphenoid sinus. *Eye Ear Nose Throat Monthly* 54: 454-457, 1975
 - 35) Starke ID, Keal EE: Cerebral aspergilloma in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Br J Dis Chest* 74: 301-305, 1980
 - 36) Sumitani K: A neuropathological study of aspergillary infection in the central system. *J Med Soc Toho Jap* 19: 575-611, 1972
 - 37) 田中靖通, 中村順一, 末松克美, 堀田隆史, 山本悌司: アスペルギルス髄膜炎の1治験例. *臨神経* 18: 635-640, 1978
 - 38) Tully RJ, Watts C: Computed tomography and intracranial aspergillosis. *Neuroradiology* 17: 111-113, 1979
 - 39) Visudhiphan P, Sunjaratavey S, Khantanaphor S: Cerebral aspergillosis. Report of three cases. *J Neurosurg* 38: 472-476, 1973
 - 40) 山本 宏, 落合武徳, 渡辺一男, 西島 浩, 浅野武秀, 林 良輔, 坂本 薫, 大塚雅昭, 佐藤 博: 腎移植後のアスペルギルス感染症と本邦におけるアスペルギルス症の文献的考察. *移植* 14: 260-263, 1979
 - 41) Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT: Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine (Balt)* 49: 147-173, 1970
- 〔別刷請求先: 〒890 鹿児島市宇宿町1208-1, 鹿児島大学脳神経外科, 中村克巳〕