

# 上顎洞破壊型アスペルギルス症の1例

太田 亮 今田 正信 朝日 淳仁 長峯 正泰  
坂東 伸幸 林 達哉 野中 聡 原 測 保明

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

## A Patient with Invasive Aspergillosis of the Maxillary Sinus

Ryo OTA, Masanobu IMADA, Atsuyoshi ASAHI, Nobuyuki BANDO, Tatsuya HAYASHI, Satoshi NONAKA, and Yasuaki HARABUCHI.

Department of Otorhinolaryngology, Head and neck surgery, Asahikawa Medical College.

Due to the frequent administration of antibiotics or adrenocorticosteroids, it tended to increase the numbers of the paranasal sinusitis, however, few studies have reported invasive mycosis. We report a case of invasive aspergillosis of the maxillary sinus. The patient was 76-year-old female, who complained of left cheek pain. Paranasal CT showed maxillary bone destruction. Her clinical findings and CT findings suggested a malignant tumor. Open biopsy of the maxillary sinus was useful for diagnosis of this disease. She was treated with systemic antifungal agents and partial maxillectomy, but clinical outcome was not satisfactory. As a result, she underwent total removal of aspergillosis in the orbita. After the operation, we changed administration of antifungal agents to voriconazole (VRCZ). The serum level of beta-D-glucan decreased after the operation and she was discharged from our hospital.

### はじめに

副鼻腔真菌症は、近年、抗生物質や副腎皮質ホルモン剤などの頻用などにより増加傾向にあるといわれている。末永ら<sup>1)</sup>の調査によると1942年～1982年までの40年間に本邦での報告数は165例であったものが、1998年～2002年までの5年間では森田ら<sup>2)</sup>の調査によると400例を超えるに至っている。その大部分は臨床症状が少なく予後良好である非破壊型のものであるが、骨破壊を伴い頭蓋内、眼窩内合併症をおこす破壊型の報告も散見されている<sup>3) 4) 5)</sup>。今回我々は、治療に難渋した上顎洞破壊型アスペルギルス症の1例を経験したの

でその治療経過について報告する。

### 症例呈示

症例：78歳女性

主訴：右頬部痛

現病歴：平成12年5月、鼻閉を主訴に近医耳鼻咽喉科を受診時、右上顎洞真菌症を指摘されたが、年齢や本人の希望などを考慮の結果、経過観察としていた。平成16年10月頃より右頬部痛が出現、近医耳鼻咽喉科を再診。診察の結果、両上顎洞真菌症疑いとの診断のもと、同年11月に両ESSを施行。術後疼痛は軽減したが、翌平成17年1月、

再度右頬部痛の増悪を認めため鼻副鼻腔CTを施行．CT上，右眼窩下壁，右上顎洞後壁に骨欠損を認め，悪性腫瘍も疑われ精査加療目的で当科紹介となった．

既往歴・家族歴：特記事項なし．

理学所見：鼻内に腫瘤性病変はなく，眼球運動，視野，視力障害なし．

当科紹介時までのCT所見：

2000年5月（Fig. 1）：前医初診時．右上顎洞に内部に一部石灰化を有する軟部組織陰影を認め，副鼻腔真菌症を疑われた．左上顎洞にも軟部組織陰影を認めた．骨破壊は明らかではない．

2004年11月（Fig. 2）：右頬部痛を主訴に前医再診時．右上顎洞後壁に一部骨欠損を認めた．

2004年12月（Fig. 3）：前医にてESS施行後．

右上顎洞後壁の骨欠損は増大し，眼窩下壁にも一部骨欠損を認めた．

2005年2月（Fig. 4）：当科紹介時．右上顎洞後壁，眼窩下壁の骨欠損は著明に拡大していた．

臨床経過：平成17年3月2日，当科入院．確定診断のため，3月9日に右上顎洞試験開洞術を施行した．病理診断の結果，Y字に分岐したアスペルギルス菌糸の粘膜内浸潤を認めた（Fig. 5）．

Fig. 6は深在性真菌症の病勢を反映する $\beta$ -D-グルカンを縦軸に，時間を横軸にとった．入院時の血中 $\beta$ -D-グルカンは191pg/ml（正常値：0～20pg/ml）と高値を示した．

3月9日右試験開洞術施行．術後より抗真菌薬ミカファンギン（MCFG）300mg/dayの点滴静注を約3週間行ったが，血中 $\beta$ -D-グルカン値は3

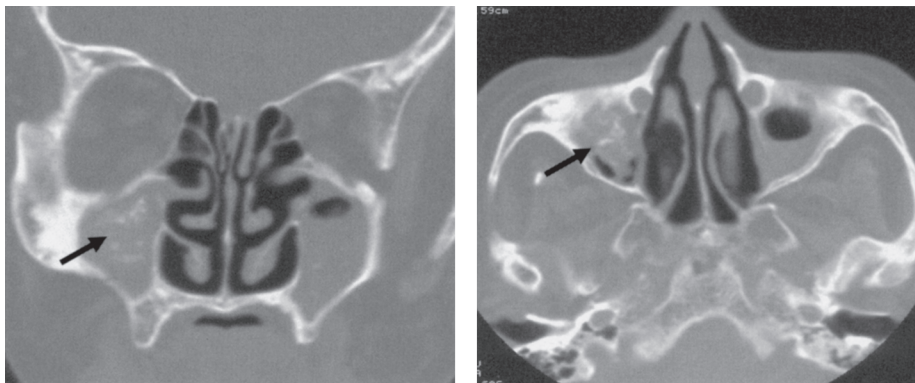


Fig. 1

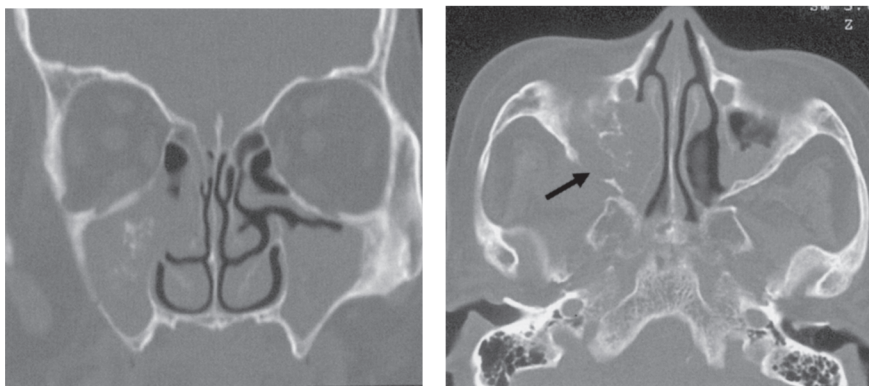


Fig. 2

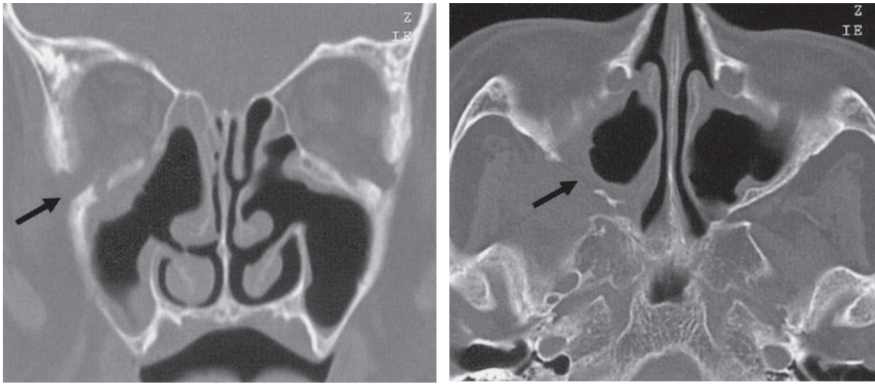


Fig. 3

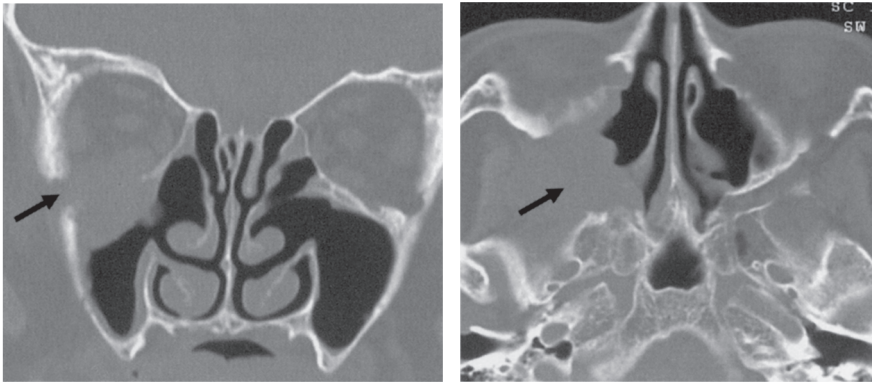


Fig. 4

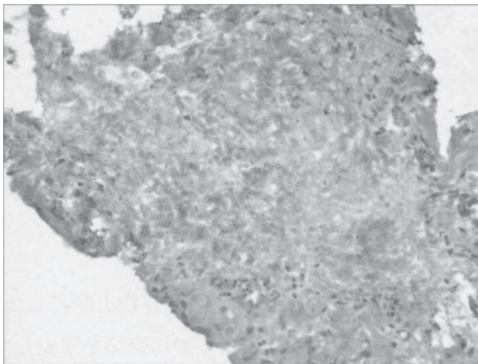


Fig. 5

月25日時点で214pg/mlと改善を認めず、また右頬部痛も改善を認めなかった。3月24日施行のCTにて病変は眼窩下壁から眼窩内および眼窩尖にかけて増大傾向を呈していた (Fig. 7)。抗真菌薬点滴による内科的治療では改善は困難と考

え、場合によっては不幸な転帰をとりうる可能性もあるため、眼球摘出、眼窩内容物除去も含めた外科的切除が必要と患者側に説明したが、眼球温存を強く希望された。

3月30日、右上顎部分切除術を施行し、右眼窩内側壁および下壁、右上顎洞後壁の病変を可及的に除去した。術後、血中 $\beta$ -D-グルカン値は一時改善を認めたが、経過観察中に再度悪化を認めた。4月19日より抗真菌薬をアムホテリシンB (AMPH) 10mg/dayの点滴静注に変更し、血中 $\beta$ -D-グルカン値は、5月6日には49pg/mlにまで改善したが、アムホテリシンB (AMPH) を15mg/dayに増量したにも関わらず再度増悪し、6月3日には233pg/mlにまで上昇した。さらにCT上の所見も4月18日のものに比べ5月6日のものは眼窩内から眼窩尖にかけて悪化傾向を認めた

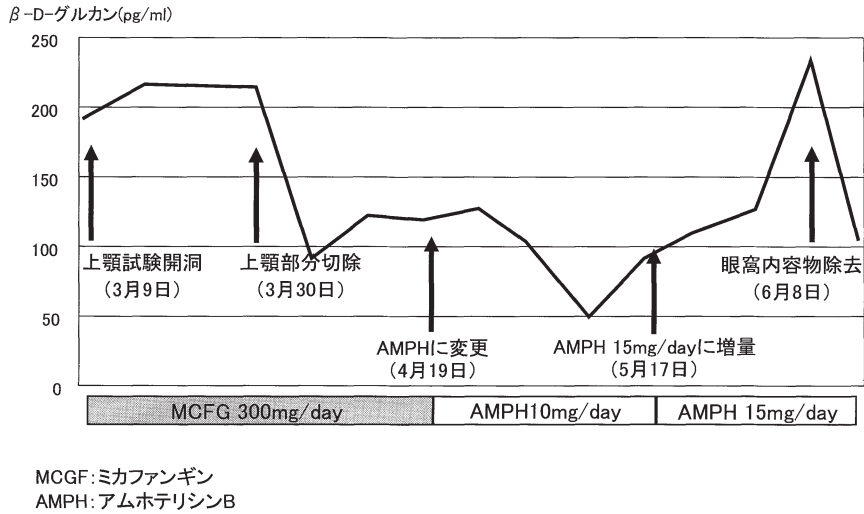


Fig. 6

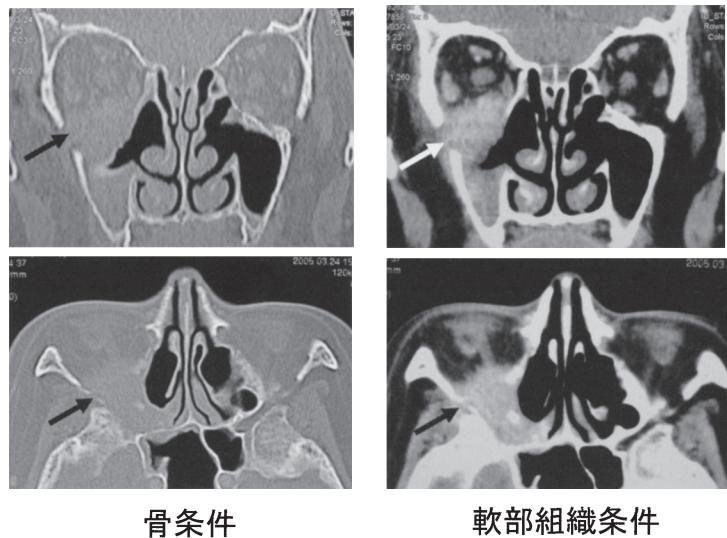


Fig. 7

(Fig. 8).

以上の経過より、治療に極めて難渋しており、眼球摘出も含めた外科的切除が必要であると再度患者側に説明したところ、眼球摘出を含めた外科的切除に関して同意を得ることが出来た。

当初、当院脳神経外科の協力のもと前頭開頭による病変の除去を考慮したが、硬膜に手術操作を加えた場合、眼窩内から脳内への真菌の播種の危険性が高いと判断され、6月8日にorbitozygo-

matic approachを用いて眼窩内容物を除去した。眼窩尖は可能な限り中枢側まで病変部を除去したが、術中迅速診では視神経断端にアスペルギスの浸潤を認め、結果的に手術は病変部を可及的に切除した形となった。

術後は抗真菌薬ポリコナゾールの点滴静注および経口投与、イトラコナゾールの経口投与を施行し8月5日に退院、現在外来で経過観察中であるが、8月19日時点でβ-Dグルカン値は39pg/mlに

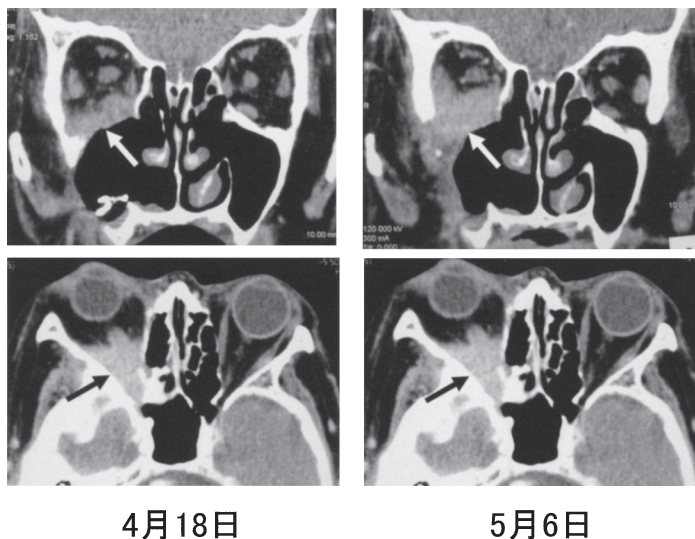


Fig. 8

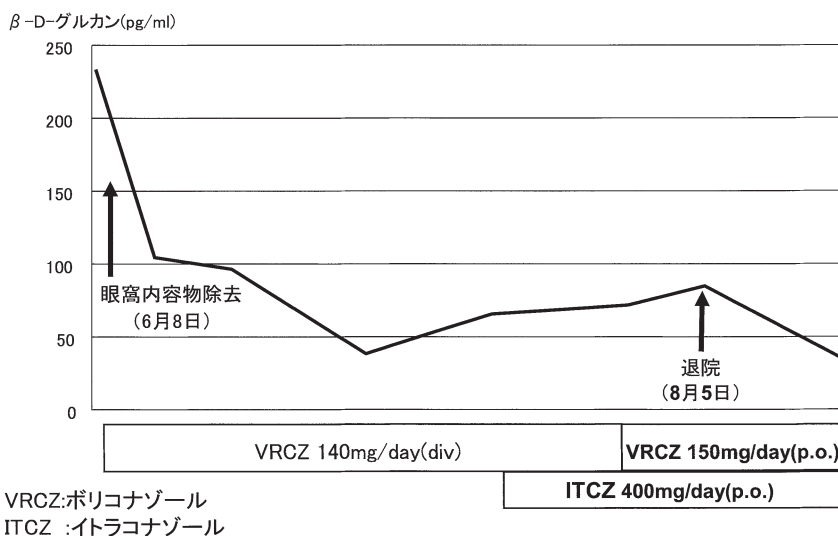


Fig. 9

まで改善した (Fig. 9).

### 考 察

副鼻腔アスペルギルス症は、本邦では村田<sup>6)</sup>が1942年に最初に報告し、最近増加傾向にある疾患である。本症は全副鼻腔真菌症の圧倒的多数を占め、中年以降の女性に多いとされる<sup>2)</sup>。成因としては洞内の嫌気的な環境が密接に関与するといわれている<sup>7) 8)</sup>。また全身的要因としては糖尿病合

併による末梢循環不全<sup>5)</sup>、長期ステロイド投与、細胞性免疫低下、化学療法などがあげられ、局所的要因として鼻中隔彎曲の彎曲側、粘膜の繊毛運動の低下、菌の根管治療後などが挙げられる<sup>9)</sup>。しかし本症例においてはこれらの発生要因に特に該当する点はなかった。

症状としては、非破壊型は無症状のことが多いが、破壊型は三叉神経痛、開口障害、腫脹などの症状を伴う場合があるため非破壊型との鑑別は容

易につけることができる。しかし悪性腫瘍の場合も同様の症状となることが多く、症状では破壊型真菌症と悪性腫瘍との鑑別は困難である<sup>9)</sup>。

破壊型真菌症における骨破壊の機序としては、血管内に進入した真菌による血管閉塞による循環不全<sup>10)</sup>や菌体毒素による凝固壊死<sup>11)</sup>などが考えられている。本症は、副鼻腔内のみ病巣がある非破壊型アスペルギルス症の時期を経て、破壊型アスペルギルス症となる。本症例も2000年前医受診時は非破壊型であったのが経過観察中に破壊型となって疼痛などの症状が出現し発見されたものである。本症例は年齢や患者の希望もあり経過観察されていたが、一旦破壊型となると治療に非常に難渋するため、非破壊型のうちに外科的治療を従来以上に積極的に勧める必要性について考えさせられた。

治療は非破壊型のものに関しては手術による病変の除去のみで多くが治癒するが、破壊型のものに関しては手術による病巣の徹底的な郭清とともに抗真菌薬の全身投与が重要である<sup>12)</sup>。本症例では患者の眼球温存への希望が強く、結果的に初回手術での切除範囲が不十分となり、複数回の手術が必要になってしまった。

しかし中にはあらゆる治療に抵抗し、髄膜炎などの頭蓋内合併症で死亡する症例も散見された<sup>5)</sup>。また、真菌の菌体成分である血清 $\beta$ -D-グルカン値が臨床経過と強い相関があり、治療経過の判定に有効であるとされている<sup>13)</sup>。

アスペルギルス症の場合、抗真菌薬としては、アムホテリシンB (AMPH) が第一選択とされるが、腎障害が強く安全性の点で使用し難いとされる<sup>14)</sup>。これに対してミカファンギン (MCFG) は、Candida属およびAspergillus属に対して高い抗真菌作用を有し、ヒト細胞には存在しない(1→3) $\beta$ -D-グルカン合成酵素を阻害することで抗真菌活性を有するため、選択毒性が高く安全性が高いとされている<sup>15)</sup>。本症例は高齢のため、副作用の点を考慮してはじめにMCFGを用いたが反応が悪くAMPHに変更した。しかし治療効果が不十分

で眼窩内容物除去術を必要とした。術後に投与する抗真菌薬につき検討した結果、侵襲性アスペルギルス症の治療において標準薬とされる、アムホテリシンBを有意に上回る有効率および生存率が報告されている<sup>16)</sup>ポリコナゾールを投与することとした。現在のところ有害事象も認めておらず、手術により真菌塊の減量を行った効果も少なからずあると思われるが、 $\beta$ -D-グルカン値も低下傾向にあり治療効果は満足できるものと考えられる。

## ま と め

上顎洞破壊型アスペルギルス症の一例を経験した。非破壊型のうちに外科的治療を従来以上に積極的に行う必要性、破壊型となった段階での外科的切除の範囲と施行時期、そして抗真菌剤の投与薬剤、投与経路などに関して今後更なる検討が必要であると考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) 末永通, 酒井昇, 福田論, 他: 鼻副鼻腔真菌症 - 11例の報告と文献的考察 -. 日耳鼻87: 1082~1088, 1984.
- 2) 森田倫正, 福島久毅, 秋定健, 他: 上顎洞真菌症 22例の臨床的検討. 耳鼻臨床96: 127~132, 2003.
- 3) 藤森功, 野沢出, 久松健一, 他: 眼窩及び頭蓋内に進展した上顎洞Aspergillosisの1例. 耳展39: 163~167, 1996.
- 4) 牧野浩二, 鳥原康治, 東野哲也, 他: 侵襲型副鼻腔アスペルギルス症の臨床的検討. 日鼻誌36: 41~46, 1997.
- 5) 石光亮太郎, 卜部晋平, 片岡真吾, 他: 上顎洞破壊型アスペルギルス症例. 耳鼻臨床91: 915~918, 1998.
- 6) 村田真道: 菌口顎領域に於けるアスペルギルスに依る疾患. 皇紀貳千六百年記念歯科医学会会誌: 267~268, 1942.
- 7) 市村恵一: 鼻副鼻腔真菌症と眼症状Δ自験例13例と国内外報告からみた眼合併症の成立機序について. 耳喉54: 57~63, 1982.

- 8) 真崎正美：副鼻腔アスペルギルス症－自験例11症例及び本邦報告例からの検討－. 耳展25：138～143, 1982.
- 9) 肘井禎卓, 宮下仁良, 石川雅洋, 他：上顎洞破壊型アスペルギルス症の1症例. 耳鼻咽喉科感染症研究会誌22：156～160, 2004.
- 10) Smith HW, Kirchner JA and Conn NH : Cerebral mucormycosis. Arch Otolaryngol68：715～726, 1958.
- 11) 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.
- 12) Hora JF : Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. Laryngoscope75：768～773, 1985.
- 13) 瀬賀弘行, 石塚修, 塚田弘樹, 他： $\beta$ -D-グルカマンと深在性カンジダ症. 日化療会誌43：265, 1995.
- 14) Thomas AH : Suggested mechanisms for the antimycotic activity of the polyene antibiotics and N-substituted imidazoles. J Antimicrob. Chemother.17：269～279, 1986.
- 15) 岡野光博, 山本美紀, 菅田祐士, 他：術後合併症にミカファンギンが有効であった副鼻腔真菌症の一例. 化学療法の領域20：131～137, 2004.
- 16) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al : Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N. Engl. J. Med. 347(6)：408～415, 2002.

---

### 質疑応答

**質問** 黒野祐一（鹿児島大）  
眼窩内容摘出術後の創部は開放創となっているのでしょうか。

現在の画像所見はどうですか。

**応答** 太田 亮（旭川医大）

非破壊型真菌症で患者例に手術希望がない場合には保存的に経過をみてしまうことが多かったが、非破壊型→破壊型へ移行する例を経験したことにより、今後はより強く手術をすすめようと考えている。

連絡先：太田 亮

〒078-8510

旭川市緑が丘東2条1丁目

旭川医科大学耳鼻咽喉科

頭頸部外科

TEL 0166-68-2554 FAX 0166-68-2559