

ポリコナゾールにより制御しえた深在性副鼻腔真菌症

鈴木立俊¹⁾ 上條貴裕¹⁾ 大橋健太郎¹⁾
浜田幸宏²⁾ 岡本牧人¹⁾

1) 北里大学医学部耳鼻咽喉科

2) 北里大学病院薬剤部

A Case of Invasive Fungal Sinusitis Controlled with Voriconazole

Tatsutoshi SUZUKI¹⁾, Takahiro KAMIJO¹⁾, Kentaro OHASHI¹⁾, Yukihiro HAMADA²⁾ and Makito OKAMOTO¹⁾.

1) Department of Otolaryngology, Kitasato University School of Medicine.

2) Department of Pharmacology, Kitasato University Hospital.

A case of invasive fungal sinusitis controlled with Voriconazole (VRCZ) who had various neurological symptoms was reported. Sixty-four years old man with diabetes explained headache and watery nasal discharge from November in 2005, and visited our clinic on early December in 2005. There was no remarkable change in nasal cavity on endoscopic examination. Two weeks later, left ocular motility and visual disorder were happened so that abnormal shadow in bilateral sphenoid sinuses on CT and MRI were discovered. Immediately left sphenoid sinus was surgically opened, and fungus ball were found and possibly removed. Fluconazole 100mg/day was given for 5 days and fos-Fluconazole 400mg/day was given next 5 days. Anyhow symptoms were getting worse day by day. Finally right visual disorder was happened on day 27. CT findings showed abnormal shadow in bilateral sphenoid sinuses and skull base bone melted, then secondary surgery was undergone and Micafangin (MCFG) 150mg/day was started from day 27. Pathological diagnosis was finally aspergillosis on day 34. The cerebral infarction was amalgamated on day 38 so that VRCZ 300mg/day was used together from day 41 and reduced to 200mg/day from day 54. But his condition was a seesaw. MCFG was discontinued and VRCZ was changed 200mg/day oral on day 83. β -d glucan rose up to 222.7pg/ml while passing. He was hospitalized for 8 months. VRCZ was discontinued at the end of August, and β -d glucan was normalized in September 2006. He is living though communication is difficult in the stone-blind now.

はじめに

深在性真菌症は臨床診断の難しさ、重篤な症状に対する治療の困難さがある。鼻副鼻腔領域においては、その症状が中枢神経系に直接及ぶためその診断治療に苦慮することも多い。日本においては2003年に深在性真菌症の診断・治療のガイドラインが作製され2007年に改訂された¹⁾。2008年にはアメリカ感染症学会においてアスペルギルス症臨床治療ガイドラインが発表されたばかりである²⁾。このような背景には新たな抗真菌薬の開発、発売が大きいところである。本症例は2005年末に経験した深在性副鼻腔真菌症であり、当時の新薬であるボリコナゾール（VRCZ）を含めて治療を行い、病状を制御することができたので報告する。

症例 64歳男性

既往歴 糖尿病で経口血糖降下剤内服中 空腹時血糖 120 mg/dL 程度 HbA1c 6.0%

現病歴 05年11月頃より頭痛と水様性鼻汁を認め近医耳鼻咽喉科を受診し、精査目的に紹介され12月初旬に独歩受診した。初診時鼻腔に明らかな異常は認めなかったが、14病日に左眼球運動麻痺、視力障害が出現した。WBC 15500/mm³、CRP 12.3 mg/dL、髄液検査でタンパク量の軽度増加が見られ真菌感染が疑われた。左IIからVIまでの脳神経症状出現時の画像所見を示す(Fig.1)。CTにおいては両側蝶形骨洞に含気は認めるもののほぼ内部均一な軟部陰影、MRIT2強調で等信号から高信号の陰影がみられた。

副鼻腔炎合併症としての脳神経症状を疑い同日局所麻酔下に左蝶形骨洞を開放した。易出血の浮腫状の粘膜が充満し、その中に真菌塊

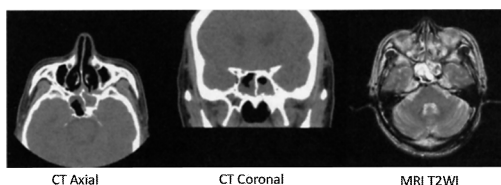


Fig.1 CT and MR images on Day 14.

を認めたので可及的に除去して手術を終えた。フルコナゾール（LCZ）1日量100mgの内服を開始した。

得られた検体のPAS染色の病理所見では粘膜内に散在性に進入する菌糸を認め、比較的直線的に菌糸が伸び、分枝がほとんど見られず(Fig.2)、アスペルギルスの診断に至らなかった。症状も徐々に進行し、またSIADHを発症したために抗真菌薬をホスフルコナゾール（FFLCZ）400mg静注に変更した。

27病日には右眼の視力障害の訴えがあり、28病日のCTでは右蝶形骨洞後壁の骨欠損が疑われた。同日再手術を行い、可及的に病的粘膜を除去すると頭蓋底の拍動する所見が見られた。腎機能障害が出現したため抗真菌薬をミカファンギン（MCFG）150mg静注に変更した。

このときの病理所見グルコット染色高倍においてはY字状に分枝する形態が見られ節様の構造も見られることから34病日にアスペルギルス症と最終的に診断された(Fig.3)。MCFGはアスペルギルスにも適応があるためこのまま使用を継続した。38病日には意識障害、左半身の脱力が出現し、自力歩行が困難となったため、MCFGを300mg静注に増量した。脳梗塞は反復性に増悪し、50病日にVRCZ 300mg静注の併用を開始した。62病日には200mgへ減量し、91病日より200mg単剤経口投与とした。脳梗塞は発作を繰り返

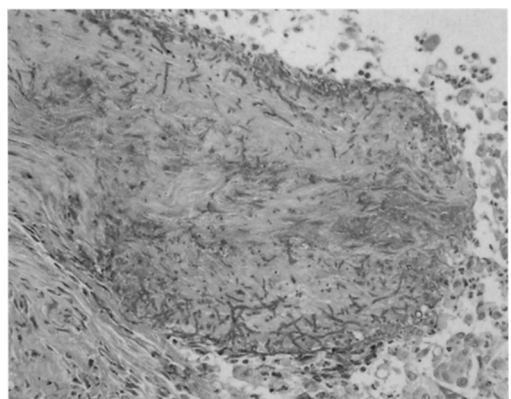


Fig.2 Pathological Findings by PAS staining on Day 14.

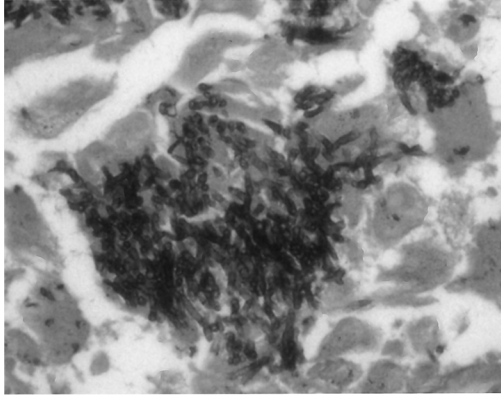


Fig.3 Pathological Findings by Grocott's staining on Day 34.

返し、最終的に両側内頸動脈狭窄、右中大脳動脈領域広範囲梗塞となった。経過中 MRSA 感染、胆嚢炎、イレウスを併発したが適切な治療により改善した。β-d グルカン を定期的に測定していたが、低下傾向にあった 265 病日に VRCZ の投与を終了し、その後 323 病日に陰転化した (Fig.4)。1 年 10 ヶ月目の CT における鼻副鼻腔所見は改善していた (Fig.5)。2008 年 9 月現在意識レベル低下、全盲で寝たきりの状態であるが在宅経過観察中で、月 1 回程度の外来受診を継続している。

考 察

CID のガイドラインでは侵襲型副鼻腔アスペルギルス症は肺アスペルギルス症の治療に準じ、

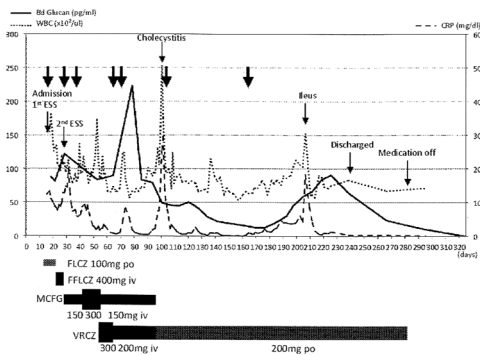


Fig.4 Clinical data change and therapies just for aspergillosis are shown. Bold allow are meant the point when neurological symptoms were getting worse.

A-III から B-III のエビデンスの指針として示されている²⁾。以下ガイドラインに示されるポイントを本症例と照らし合わせ考察する。

1. 診断について

本症例では頭痛、鼻漏の初期症状が出現したが、その時点で真菌症を疑うことは難しい。その後の画像診断においても CT 上真菌塊を疑う所見に乏しかったからである。中枢神経症状出現時に手術的に蝶形骨洞に真菌塊を確認したことで初めて真菌症を確認した。臨床的にはアスペルギルス症を疑ったが、病理学的にその特徴がはっきりせず抗真菌薬療法を開始した。2 度目の検体から得られた病理組織から 34 病日に最終的にアスペルギルス症と診断された。最良の方法は培養同定であるが、本症例では証明できなかった。血清学的診断としてガラクトマンナン抗原は本症例では行わなかった。本症例では真菌活性の目安として β-d グルカン を測定したが、真菌の菌種確定には不十分である。診断の難しさが治療に多少なりとも影響を及ぼしたようである。

2. 炎症反応の推移

全経過における白血球数、CRP、β-d グルカンの推移を示す (Fig.4)。矢印が示すポイントは中枢神経症状の出現、増悪の時期である。基本的には中枢神経症状の出現とほぼ平行に炎症反応は悪化していた。それとは別に胆嚢炎、イレウス発症時も急激な上昇が見られた。β-d グルカンは最高値 222pg/ml まで上昇したが基本的に臨床症状、炎症反応とあまり関係がないように思われた。

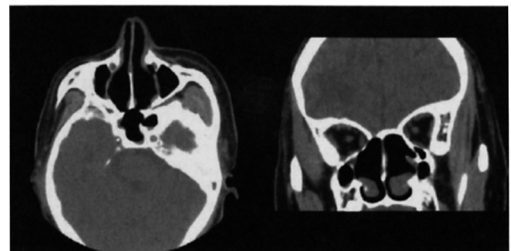


Fig.5 CT images on Day 670.

3. 手術療法

副鼻腔真菌症において手術療法は治療においても重要であるが、診断確定のため検査として必須であると思われる。培養同定にて診断が困難である場合にその場で真菌塊が確認できればただちに治療へ進めるし、病理学的に菌糸が確認できれば診断確定まで至ると思われる。ただしあくまでも頭蓋底に近い危険部位であり治療としての病変のサルベージについては症例ごとの適確な判断が必要と考える。本症例でも手術時に頭蓋底骨の欠損による硬膜の拍動を確認したため、深追いはせず手術を終了した。

4. 抗真菌薬療法

近年の新薬の登場に伴いガイドラインが確立されたのは間違いないところである。現在のところ2002年にMCFG、2005年にVRCZ、2006年にアンフォテリシンBリボソーム(L-AMB)が使用可能となっている。それぞれの抗真菌薬には適応菌種、薬物動態薬力学の理論に基づいた使用方法が推奨されている³⁾。このなかではVRCZがアスペルギルス症の診断確定例においては第1選択として推奨されており、診断確定するまでは接合菌症を考慮してAMB製剤の投与を検討すべきとしている²⁾。本症例では診断確定までに時間がかかり、初期治療として最良な治療ができたとはいえないが、ガイドラインが示される以前の症例であることを考慮すればしかたのないところである。今回偶然にも病棟薬剤師から抗真菌薬療法についての助言があり、最終的にVRCZの投与を行なうことができた。抗真菌薬の投与意義の面からは経験的治療から標的治療⁴⁾へうまく移行できたことが、結果的に安定した予後に導けたと思われる。抗真菌薬の投与期間、投与終了の見極めなどはエビデンスがほとんどないのが現状であるが、本症例ではVRCZの7ヶ月間の投与の後β-dグルカンは高値であったが炎症反応の陰転化が持続し、全身状態も安定していたので投与を終了した。VRCZの侵襲型副鼻腔アスペルギルス症に対しての有効性は本邦でも散見されるように

なってきたが^{5,6)}、今後さらなる症例の蓄積により治療の質も上がることが予想される。

ま と め

VRCZにより病状が制御できた深在型副鼻腔アスペルギルス症例を報告した。致死的な病態を示すことも多いことから、早期に診断し新薬を含めた適確な治療を行うことが重要と思われた。

参 考 文 献

- 1) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会(編): 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007, 第1版. 協和企画, 2007.
- 2) Walsh TJ, Anaissie EJ, et al.: Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. CID 46, 327-360, 2008.
- 3) 樽本憲人, 前崎繁文: 深在性真菌症新ガイドラインと最新知見最近の抗真菌薬情報 - この数年内に上市された抗真菌薬に関して -. 医学のあゆみ 225 (3), 243-247, 2008.
- 4) 時松一成: 深在性真菌症に対する抗真菌薬療法 - 薬剤の特性を考えて -. 真菌誌 49: 137-141, 2008.
- 5) 近藤英司, 北村嘉章, 他: ポリコナゾールが著効した副鼻腔と中耳の侵襲性アスペルギルス症例. 耳鼻臨床 100 (6): 473-483, 2007.
- 6) 眼窩先端部症候群にて発症した浸潤型副鼻腔 - 眼窩アスペルギルス症の1例. 脳神経外科 35 (10): 1013-1018, 2007.

連絡先: 鈴木立俊

〒228-8555

相模原市北里1-15-1

北里大学医学部耳鼻咽喉科

TEL 042-778-8111 FAX 042-778-8923

E-mail tsuzuki@med.kitasato-u.ac.jp