

## シンポジウム

# 当科における副鼻腔破壊型真菌症の臨床的検討

太田 伸 男<sup>1)</sup>      渡 辺 知 緒<sup>1)</sup>      伊 藤   吏<sup>1)</sup>  
 阿 部 靖 弘<sup>1)</sup>      斉 藤 史 明<sup>1)</sup>      和 気 貴 祥<sup>2)</sup>  
 古 瀬 秀 和<sup>2)</sup>      小 池 修 治<sup>1)</sup>      青 柳   優<sup>1)</sup>

1) 山形大学医学部・情報構造統御学講座・耳鼻咽喉頭頸部外科学分野

2) 山形県立中央病院・耳鼻咽喉科

### Clinical Analysis of Paranasal Invasive Mycosis

Nobuo OHTA<sup>1)</sup>, Tomoo WATANABE<sup>1)</sup>, Tsukasa ITO<sup>1)</sup>,

Yasuhiro ITO<sup>1)</sup>, Fumiaki SAITO<sup>1)</sup>, Takayoshi WAKI<sup>2)</sup>,

Hidekazu FURUSE<sup>2)</sup>, Shuji KOIKE<sup>1)</sup>, Masaru AOYAGI<sup>1)</sup>

1) Department of Otolaryngology, Yamagata Univ. School of Medicine

2) Department of Otolaryngology, Yamagata prefectural central hospital

Patients with paranasal invasive mycosis were analyzed clinically. Mortality in patients remains unacceptably high, particularly in the subgroup of patients with neurological symptoms. However surgical procedures and effective drugs with different mechanisms of action will produce an improved result, compared with use of a single agent, needs in vitro, in vivo, and clinical validations.

### はじめに

副鼻腔真菌症は、比較的稀な疾患とされてきたが、最近その報告は増加傾向である。その理由として、副腎皮質ホルモン、抗生物質の頻用による全身抵抗力の低下、悪性腫瘍や糖尿病などの代謝性疾患などの基礎疾患を持つ患者の日和見感染によるものなど免疫力の低下なども原因と考えられている<sup>1)</sup>。しかし、その多くは症状の重篤でない非浸潤型であり、比較的予後のよい疾患として従来取り扱われてきた。一方、骨

破壊を伴う進展様式で頭蓋内および眼窩内合併症をおこしやすい鼻副鼻腔破壊型真菌症は極めて予後不良である<sup>1), 2)</sup>。今回われわれは、副鼻腔破壊型真菌症の2症例を経験したので文献的な考察を加えて概説するとともにこれらの症例を通して破壊型真菌症に対する対応について論述する。

症 例 1

患 者：81歳男性

主 訴：右眼瞼下垂

既往歴：糖尿病 心房細動 高血圧 高脂血症  
脳梗塞

現病歴：平成18年4月から右顎部痛が出現、5月20日前医を受診し副鼻腔、頸胸部CTを施行された。その結果、右上顎洞の後壁の骨破壊を伴う一側性陰影および縦隔リンパ節腫脹を認めた。上顎癌の疑いにて6月23日に前医入院となる。6月26日右上顎洞試験開洞術を施行された。手術所見では、洞内に真菌塊が認められ、病理検査にてアスペルギルスが同定された。以上の結果から、上顎洞真菌症と診断された。術後経過良好にて7月4日前医退院、外来にてフォローアップされていた。8月初旬から右眼球運動障害、眼瞼下垂および視力障害が出現したため、近医眼科を受診した。眼科および脳神経外科にて脳MRIを施行するも、画像上は異常所見を認めず、糖尿病性神経症が疑われたが、症状が増悪したため8月11日近医内科受診され、当院眼科を紹介され、頭部CTにて鼻性眼合併症が疑われたため、精査加療目的にて当科入院となる。

現 症：意識清明。体温 37.2℃，血圧 143/72 mm Hg。開放された右篩骨洞は上皮化し

右上顎洞内に茶褐色の肉芽が認められた。右眼瞼の下垂，眼球運動障害，視力障害，右頬部腫脹，開口障害を認めた。

視機能：全方向性の眼球運動障害，右手動弁左0.4の視力障害を認めたが，乳頭浮腫は認められなかった。

入院時検査所見：WBC 13480/μl，RBC 512万，Hb14.6g/dl，Plat 38万，AST 16IU/l，TP 6.5g/dl，Alb 2.7g/dl，Na 127mEq/l，K 3.7mEq/l，Cl 88mEq/l，CRP 5.88mg/dl BS 361HbA1c 11.1% 可溶性IL-2レセプター 439U/ml

画像所見：

臨床経過：入院当日からMCFG（100mg/日）とCTR（2g/日）の点滴静注，また血糖値が300台と高値のため，インスリンによる血糖管理を開始した。また，平成18年8月14日に右上顎洞篩骨洞根本術を局所麻酔下に施行した。上顎洞内部に壊死を伴う軟部組織と上顎洞後壁と側壁に骨破壊が認められた。術中迅速病理診断で悪性の所見は認められなかった。壊死・肉芽組織を除去し新鮮な出血が認められるまで病巣を郭清した。病理検査所見で，アスペルギルスが認められた。（fig.2）β-Dグルカンは300以上と測定限界値を越えており，副鼻腔破壊型真菌症と診断し

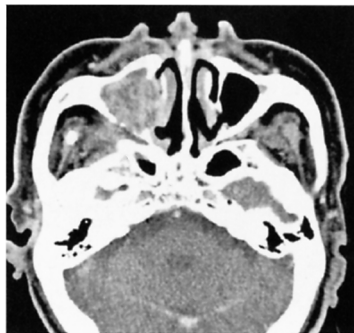


図1-a

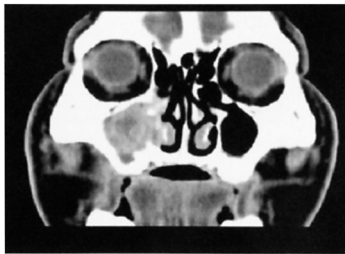


図1-b

Fig.1 Computed tomography in first admission

た。高齢で合併症があることから、拡大手術は施行せず化学療法を継続した。β-Dグルカンはその後も低下を認めないため、VRCZ (400mg/日)に変更したところ、徐々にβ-Dグルカンの値は低下した。(fig.3)

症 例 2

患 者：71歳男性

主 訴：左側頭部痛，嚥下困難

既往歴：糖尿病 高血圧 胃潰瘍

現病歴：平成18年3月15日左耳漏を主訴に前医を初診した。左鼓膜穿孔があり，中耳粘膜の肥厚と粘液性の耳漏を認めた。また，両側中鼻道にポリープを認め，保存的加療を行い軽快傾向にあった。5月24日から左側頭部痛が出現し改善

しないため，7月6日頭部MRIを施行したところ上咽頭の粘膜の肥厚を認めたが，頭蓋内には明らかな病変は認められなかった。8月7日から嚥下困難が出現し，左軟口蓋の挙上障害および左半回神経麻痺を認めたため精査加療目的にて入院となる。

現 症：意識清明。体温37.2℃，血圧143/72 mm Hg。開放された右篩骨洞は上皮化し右上顎洞内に茶褐色の肉芽が認められた。右眼瞼の下垂，眼球運動障害，視力障害，右頬部腫脹，開口障害を認めた。

視機能：全方向性の眼球運動障害，右手動弁左0.4の視力障害を認めたが，乳頭浮腫は認められなかった。

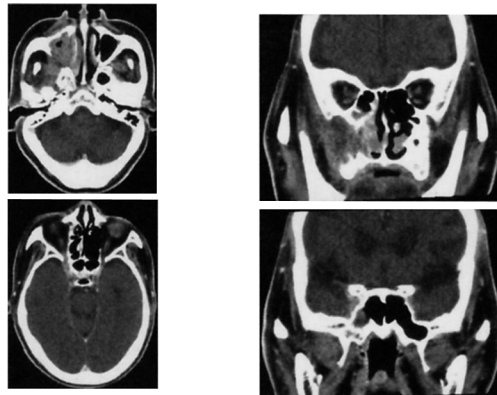


Fig.2 Computed tomography in second admission

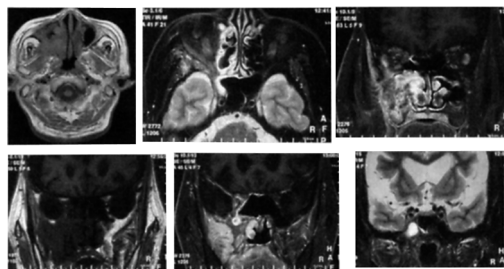


Fig.3 Magnetic resonance imaging

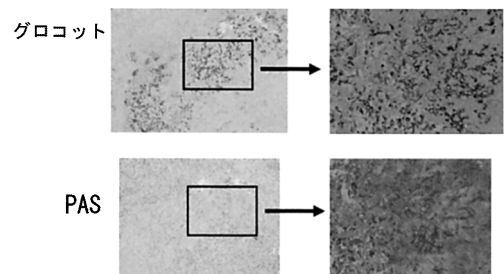


Fig.4 Pathological findings

入院時検査所見：WBC 10740/ $\mu$ l, RBC 397万, Hb12.8g/dl, Pla24万, AST 31IU/l, ALT 51IU/l TP 6.9g/dl, Alb 3.9g/dl, Na 128mEq/l, K 4.0mEq/l, Cl 92mEq/l, CRP 5.42mg/dl BS 361HbA1c 11.1% 可溶性IL-2レセプター 654U/ml

臨床経過：入院当日からPAPM/BPの点滴を開始したが、頭痛は改善しなかった。内視鏡下で鼻腔および上咽頭の生検を施行したが、腫瘍は認められず炎症所見のみであった。診断確定のため再度8月28日に生検を施行したところ、アスペルギルスが認められた。脳アスペルギルス症が疑われたためMCFG(100mg/日)の投与を開始した。9月24日頭痛が改善したため退院となる。外来でFLCZ(100mg/day)の投与を続けた。10月2日に高度の全身倦怠感があり、 $\beta$ -Dグルカンが高値であったため再燃が疑われ、再度入院となる。同日よりMCFZ(100mg/day)を開始した。MCFG(100mg/day)に増量するも全身倦怠感の改善が認められないため、VRCZ(400mg/day)の投与を開始したところ改善が認められた。VRCZ(600mg/day)の内服投与にて症状の再燃を認めないため、平成19年1月11日退院となった。その後、外来にて経過観察中であるが再燃を認めていない。

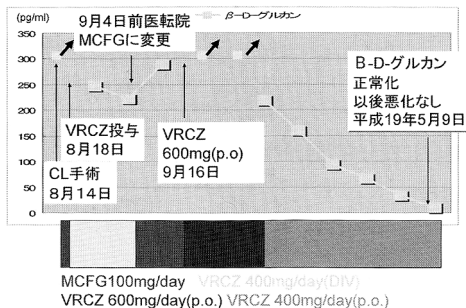
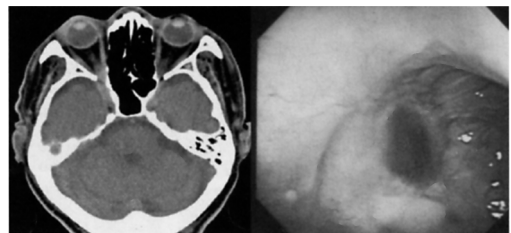


Fig.5 Clinical course

考 察

副鼻腔真菌症は、比較的稀な疾患とされてきたが、近年その報告例は増加している。抗真菌剤の開発が進んだ近年の本邦の報告例を文献的に渉猟すると本症例を加えて14例の報告が確認された<sup>3), 4), 5)</sup>。破壊型真菌症の原因菌では13例とアスペルギルスが最も多く、ムコールも1例報告されている。罹患部位は、上顎洞(7例)が最も多く、蝶形洞(3例)、篩骨洞(2例)、前頭洞は1例であった。これは、副鼻腔への空気の流入量と関係しており、上顎洞は真菌の侵入する機会が多いのに対し、前頭洞はその機会が少なくなるためと考えられる。基礎疾患としては14例中7例が糖尿病を合併しており、血糖の管理が不良な状態であった。また、肝硬変を合併した症例もあり、薬物治療における薬剤選択や外科治療の可否にかなり制限がある状態であった。症状は、真菌の進展様式とその範囲によって多彩であり、14例中9例で初診時に既に眼窩内への進展が認められた。一方、14例中6例で病変が頭蓋内に進展し、神経症状を呈していた。特に、病変が眼窩内に進展すると眼球突出、眼瞼下垂、視力障害、眼球運動障害による複視が認められる一方、頭蓋底や頭蓋内に進展した場合は髄膜刺激症状や眼窩先端症候群や海綿静脈洞症候群などの種々の脳神経障害から脳梗塞、意識障害など重篤なものまで、病変の広がりにつれて多彩な症状を示す。診断であるが、局所所見、画像診断、病理組織診断、血清学的な



術後24ヶ月

Fig.6 Computed tomography and endoscopic finding after treatment

補助診断等により総合的に行われることが多い。鼻腔内所見は灰白色の粘性あるいは膿性の鼻漏と腫脹した鼻粘膜を認める。画像診断では鼻単純X線で副鼻腔に一側性の高度陰影を認める。副鼻腔CTで副鼻腔内に真菌の石灰沈着や軽度から広範な骨破壊像を認め、悪性腫瘍との鑑別が必要な場合がある。特に高吸収域と低吸収域が混在するモザイク像や骨硬化像、骨破壊像などを呈することがある。一方、MRIの特徴は真菌塊に相当する部分が一般的にT1強調画像で低信号、T2強調画像で著明な低信号を呈することであり、多くの副鼻腔の炎症性疾患や腫瘍性病変の大部分がT2強調画像において高信号を呈するのと対照的である。真菌培養で、真菌の同定がなされる場合は少なく、本疾患の確定診断は手術後の病理組織学的所見に基づいて行われている。真菌の菌体成分であるβ-Dグルカンの血中濃度が深在性真菌症の臨床的な活動性を定量的に示し、診断及び臨床経過の指標として有用であると報告されている(3), 4), 5), 6), 7)。

治療は病変部位の除去と誘因となった基礎疾患の是正である。近年、副作用が比較的少なく、抗菌力の強い抗真菌薬も開発されており、破壊型真菌症を治療する上で薬剤の選択も重要な要素となる。しかし、罹患洞の嫌気的環境の改善を図る点からも外科的治療は重要な位置を占める。また、手術のタイミングであるが、糖尿病などの基礎疾患の管理が不十分、あるいは全身状態が不良の場合はまず抗真菌薬の投与を行いながら基礎疾患の

治療も開始し、栄養状態を含む全身状態の管理をしっかりと行う、また患者家族に本疾患が致死的であることを十分説明の上外科的治療に踏み切ることが肝要であると思われる。手術の原則は病変の徹底的な除去であるが、破壊型真菌症では病変の進展が周囲組織に浸潤性に波及するため、罹患洞を開放し粘膜病変のみを除くだけでは不完全で拡大手術を要する。最も重要な問題の一つは、眼窩内容摘出術を行うか否かである。①真菌の眼窩内侵襲による失明、②網膜中心動脈血栓症、③眼窩先端の壊死、④眼球への浸潤、⑤眼窩内の感染病巣から視神経管や上眼窩裂を通して頭蓋内への進展を防ぐ目的にもかなうことから、眼窩内容摘出術はためらうべきではないと思われる。しかし、眼窩内容摘出術あるいは頭蓋底手術を施行されたのは14例中2例で、多くの症例はCaldwell-Luc手術が施行されていた。しかし、真菌の浸潤が眼窩内容物や頭蓋内、内頸動脈、海綿静脈洞等に及んでいる場合には徹底した郭清は不可能である。

抗真菌薬の選択も重要である。ポリエー系抗真菌薬(AMPH)はスペクトラムが広く、殺真菌効果から第一選択であった。本剤は真菌細胞のエルゴステロールと結合し不可逆複合体形成し細胞膜リン脂質二重層の透過性を阻害することによって殺真菌効果を発現するが、腎機能障害が多いことが問題であった。近年、リボゾーム型アンフォテリシンBが開発され、長期間の大量使用が可能となった。アゾール系抗真菌薬(FLCZ, VCZ, ITZ)が開発され、現在では第1選択となっ

年齢性	罹患部位	基礎疾患	菌種	治療法	抗真菌薬	転帰	報告者
1 84 M	上顎洞	糖尿病	Aspergillus	QL	FCZ ITZ	原病死	片岡2008
2 81 M	蝶形洞	脱水	Aspergillus	鼻外法	FCZ	原病死	片岡2008
3 75 M	蝶形洞	不整脈	Aspergillus	ESS	FCZ AMPH ITZ	原病死	片岡2008
4 70 M	前頭洞	高血圧	Aspergillus	Kiilian	FCZ	他病死	片岡2008
5 41 F	蝶形洞	AML	Aspergillus	ESS	FCZ AMPH ITZ	生存	片岡2008
6 78 F	上顎洞	糖尿病	Aspergillus	QL	MFG VCZ	生存	片岡2008
7 67 M	蝶形洞	糖尿病	Aspergillus	開洞	FCZ AMPH	原病死	峯田2003
8 67 M	篩骨洞	なし	Aspergillus	眼摘	MCZ	原病死	峯田2003
9 63 M	上顎洞	なし	Aspergillus	頭蓋底	MCZ AMPH	原病死	峯田2003
10 58 M	上顎洞	LC 糖尿病	Aspergillus	QL		原病死	峯田2003
11 61 F	上顎洞	糖尿病	Mucor	QL	ITZ 5-Fc	原病死	峯田2003
12 71 F	上顎洞	なし	Aspergillus	ESS	MFG	生存	岡野2004
13 81 M	上顎洞	糖尿病	Aspergillus	QL	MFG VCZ	生存	自験例
14 71 F	篩骨洞	糖尿病	Aspergillus	QL	MFG VCZ	生存	自験例

AML:急性骨髄性白血病 LC:肝硬変  
 CL:Caldwell-Luc ESS:Endoscopic sinus surgery 開洞:蝶形洞開洞術  
 眼摘:眼窩内容摘出術 頭蓋底:頭蓋底手術 鼻外法:鼻外蝶骨洞蝶形洞手術

Fig.7 Characteristics of the cases

年齢性	神経症状	眼窩内進展	頭蓋内進展	転帰	報告者
1 84 M	眼窩先端症候群	眼窩先端部(初診時)	側頭葉(2M) 原病死(93日)	生存	片岡2008
2 81 M	脳神経ⅡⅢ	眼窩先端部(初診時)	海綿静脈洞(初診時)	原病死(22日)	片岡2008
3 75 M	なし	なし	脳腫瘍(1M) 原病死(120日)	生存	片岡2008
4 70 M	上転障害	眼窩内上方(初診時)	視網膜厚(初診時)	他病死(5年)	片岡2008
5 41 F	眼窩先端症候群	眼窩先端部(初診時)	側頭葉(初診時)	生存	片岡2008
6 78 F	なし	眼窩底部(初診時)	なし	生存	片岡2008
7 67 M	複視	あり(初診時)	あり(14日)	原病死(24日)	峯田2003
8 67 M	脳神経ⅡⅢ	あり(初診時)	あり(3M)	原病死(5M)	峯田2003
9 63 M	視力低下	あり(1M)	あり(3M)	原病死(8M)	峯田2003
10 58 M	なし	あり(初診時)	あり(初診時)	原病死(15日)	峯田2003
11 61 F	脳神経Ⅱ	あり(1, 3M)	あり(1, 3M)	原病死(1M)	峯田2003
12 71 F	なし	あり	なし	生存	岡野2004
13 81 M	眼窩先端症候群	眼窩先端部(初診時)	視網膜厚(初診時)	生存	自験例
14 71 F	嚙下困難	なし	側頭葉	生存	自験例

Fig.8 Neurological findings of the cases

ている。FLCZは脳脊髄液への移行がよく副作用が少ない。VCZは真菌チトクロームP450依存14 $\alpha$ ステロールデメチラーゼを阻害し、FLCZより抗真菌作用が強いことが特徴である。また、キャンディン系抗真菌薬(MCFG)は $\beta$ -Dグルカン合成酵素を阻害し、スペクトラムは広くないが安全性が高い<sup>8), 9)</sup>。これらの薬物の有効性および副作用を勘案しながら選択することが肝要である。

### ま と め

鼻副鼻腔破壊型真菌症は予後不良であることを念頭に診断・治療を行うべきである。特に頭蓋内や眼窩内などの周辺臓器に広範囲に進展している場合の予後はきわめて不良である。しかし、より早期に診断し、周辺臓器への浸潤が比較的軽度の段階で治療を開始できれば救命できる場合もあり、糖尿病などの基礎疾患を有する症例では、本疾患を常に念頭に置き可及的速やかに対応することが重要であると考えられた。

### 参 考 文 献

- 1) 森田倫正, 福島久毅, 秋定健, 原田保: 上顎洞真菌症22例の臨床的検討, 耳鼻臨床 96: 2: 127 ~ 132, 2003

- 2) Hora JF, et al: Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. Laryngoscope 75:768-773, 1965
- 3) 峯田周幸: 耳鼻咽喉科領域真菌症の変遷 MBENT 21: 17 - 22, 2003
- 4) 片岡真吾: 破壊型副鼻腔真菌症 MBENT 90: 77 - 85, 2008
- 5) 岡野光博, 他: 術後合併症に対して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
- 6) 川内秀之: 耳鼻咽喉科領域の真菌感染の治療 鼻副鼻腔真菌症の臨床 耳喉頭頸 74: 311-316, 2007
- 7) 尾尻博也: 浸潤性真菌性副鼻腔炎の画像所見と臨床 耳展 49: 192-195, 2006
- 8) 森 健, 他: 話題の抗微生物薬をめぐって 臨床と微生物 30: 603-608, 2003
- 9) 平川勝洋: 高齢者の副鼻腔真菌症 MBENT 7: 39 - 44, 2001

連絡先: 太田伸男

〒990-9580

山形市飯田西2-2-2

山形大学医学部 情報構造統御学講座

耳鼻咽喉頭頸部外科学分野