

深在性アスペルギルス症による眼窩尖端症候群に ポリコナゾールによる診断的治療が奏効した1例

須貝 章弘 小宅 睦郎 梅田麻衣子 梅田 能生 藤田 信也*

要旨：症例は75歳女性である。発熱と頭痛の後、左外眼筋麻痺と失明をきたした。蝶形骨洞炎と肥厚性硬膜炎をともない、 β -D グルカンが陰性で生検は未施行であったが、深在性アスペルギルス症を想定しポリコナゾール投与を開始した。治療開始後5日目から症状の改善がみられ、血清アスペルギルス抗原陽性が判明した。深在性アスペルギルス症による眼窩尖端症候群の既報告例では、ステロイド投与を先行させたばあい、きわめて予後が悪く致命的になっている症例が多い。ステロイドが奏効する疾患との鑑別も難しいが、確定診断が困難な症例に対してはステロイド投与に先行して抗真菌剤投与による診断的治療を検討すべきと考えられた。

(臨床神経, 48 : 746—749, 2008)

Key words：眼窩尖端症候群, 深在性アスペルギルス症, ステロイド, ポリコナゾール

はじめに

深在性アスペルギルス症による眼窩尖端症候群は、健常者に発症したばあいでも不幸な転帰をとることが少なくない¹⁾。血清学的に抗原陰性例も多く、生検で真菌が証明される確率は低く²⁾、血管炎症候群や肉芽腫性疾患などとの鑑別が難しいため、ステロイド投与が先行されることも多い。今回、ポリコナゾールが奏効した眼窩尖端症候群を呈した深在性アスペルギルス症を報告し、ステロイド投与が先行された既報告例を検討し抗真菌剤の診断的治療の有益性を考察した。

症 例

患者：75歳、女性。

主訴：頭痛、複視、左視力低下。

既往歴：糖尿病を指摘され食事療法中。入院6カ月前に右急性中耳炎を発症。

現病歴：200X年4月末、右眼痛があり、5月初旬より頭痛と発熱が続いたため某病院に入院し抗生剤の点滴を受けていた。5月中旬、複視と左視力低下が出現。頭部CTで篩骨洞および蝶形骨洞の粘膜肥厚がみとめられたが、骨破壊像はなく眼窩尖端部に占拠性病変はみとめられなかった。5月末には左全外眼筋麻痺および光覚弁になり、6月初め当科に転院した。

入院時現症：体温37.2℃、血圧164/74mmHg。眼球突出や側頭動脈の圧痛はなく、胸腹部に異常所見はなかった。神経学

的には、意識清明で髄膜刺激症状はなかった。左眼は失明し、左瞳孔の間接対光反射は保たれていたが、直接対光反射は消失していた。眼底所見は高血圧性変化のみであった。左眼球運動制限を全方向性にみとめたが、眼瞼下垂はなかった。顔面に感覚鈍麻はなかった。右聴力は中耳炎のためほぼ消失していた。その他の脳神経系、運動系、感覚系に異常はなかった。

入院時検査所見：WBC 6,900/ μ l, CRP 2.8mg/dl と軽度の炎症所見があり、生化学ではCcr 40.5ml/分, HbA1c 6.3%, フェリチン 2,111ng/ml であった。免疫グロブリン分画と補体に異常はなかった。抗核抗体陰性、PR3-ANCA 陰性、MPO-ANCA 陰性、ACE 正常範囲内、可溶性IL-2R 1,310U/ml であった。 β -D グルカンは陰性であった。髄液検査では、細胞数34/ μ l (単核球99%)、蛋白58mg/dl、糖48mg/dl (血糖87mg/dl)で結核菌PCRは陰性であった。頭部MRIでは左右の篩骨洞および蝶形骨洞に粘膜肥厚と滲出影をみとめ、T₁強調画像で左眼窩尖端部に等信号を呈する領域をみとめた。ガドリニウム造影では大脳鎌と前頭底部の硬膜肥厚をみとめた (Fig.1)。

入院後経過：カルバペネム系抗生剤点滴で経過をみたが改善がなく、入院5日目からアスペルギルス症を想定しポリコナゾール320mg/日点滴を併用した。その後に血清アスペルギルス抗原0.6 (>0.5) と陽性が判明した。髄液アスペルギルス抗原は陰性であった。ポリコナゾール投与5日目から眼球運動制限の改善がみられ、22日目には眼球運動制限は完全に消失した。40日目に左視力は光覚弁になり、さらに指数弁まで改善し、血清アスペルギルス抗原も陰性化し、髄液細胞数5/ μ l、蛋白39mg/dl と改善した。頭部MRIでは、篩骨洞およ

*Corresponding author: 長岡赤十字病院神経内科 [〒940-2085 新潟県長岡市千秋2丁目297番地1]
長岡赤十字病院神経内科
(受付日：2008年3月24日)

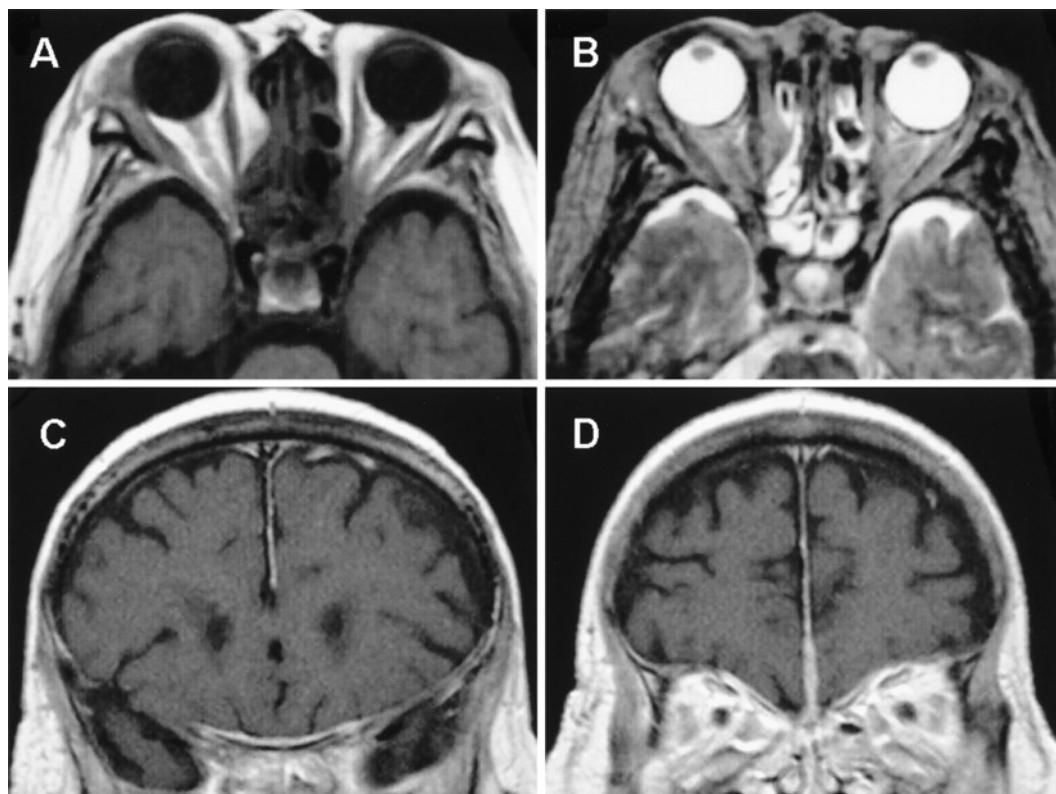


Fig. 1 Axial T1 weighted brain MRI image taken before treatment shows iso-intense lesion in the left orbital apex and sphenoiditis (A), but on T2 weighted image the left orbital apex lesion is inapparent (B). Coronal T1 weighted image with Gd-DTPA enhancement shows thickened dura mater of the cerebrum and cerebral falx (C, D). (TOSHIBA VISART 1.5T, A, C, D: TR = 520, TE = 15, B: TR = 4,600, TE = 120)

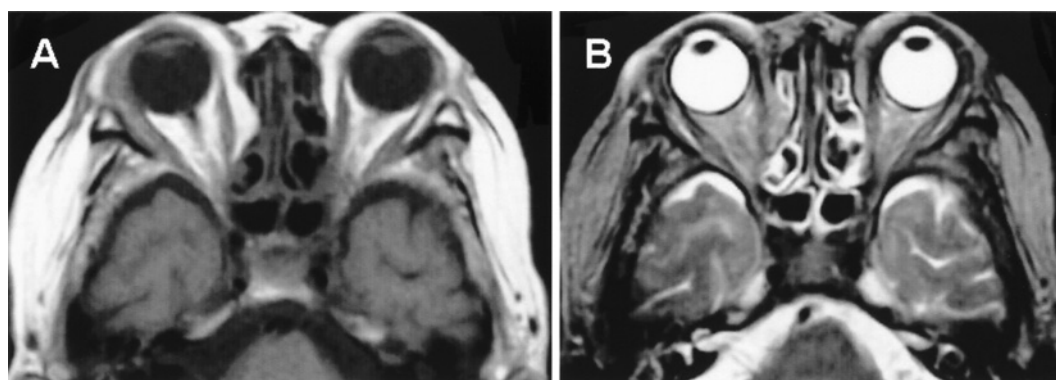


Fig. 2 Axial T1 weighted image taken 42 days after treatment (A), and T2 weighted image (B) show decreased lesion in the left orbital apex and improvement of sphenoiditis. (TOSHIBA VISART 1.5T, A: TR = 520, TE = 15, B: TR = 4,600, TE = 120)

び蝶形骨洞の含気の改善と眼窩尖端部にみられた T₁強調画像での等信号部位の減少をみとめた (Fig. 2)。イトラコナゾール内服に変更し、退院6カ月後も再燃はない。

考 察

本症例は、発熱と頭痛に続き外眼筋麻痺と失明にいたった

眼窩尖端症候群である。中耳炎や副鼻腔炎があり肥厚性硬膜炎をともなっていた。原因疾患として Wegener 肉芽腫症などの血管炎症候群やサルコイドーシスを考えたが、血清学的には陰性であった。一方、糖尿病があり蝶形骨洞炎を合併していたことから、予後不良なアスペルギルス浸潤¹⁾を除外する必要があった。ボリコナゾールによる診断的治療を開始したところ、症状の改善がみられた。

深在性アスペルギルス症の症例で, Tolosa-Hunt 症候群³⁾⁴⁾やサルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患⁵⁾, 側頭動脈炎¹⁾などが想定されステロイドが先行投与される例も少なくない. 健常者に発症した副鼻腔眼窩アスペルギルス症 21 例の検討で, 15 例が死亡し, とくにステロイドが先行投与された 9 例中 8 例が死亡したとの報告もある¹⁾. 本邦でも, 易感染性が背景になくステロイド先行投与がなされた 6 例のうち 4 例が死亡している^{4)~7)}.

副鼻腔および頭蓋内アスペルギルス症の画像的特徴は, MRI T₁強調画像で低から等信号, T₂強調画像で著明な低信号を呈することである⁸⁾. 本例では, 眼窩尖端部に T₁強調画像で等信号病変を指摘できたものの, T₂強調画像では病変は明瞭でなかった. 本例では血清アスペルギルス抗原陽性を診断根拠のひとつとしたが, β-D グルカンや血清アスペルギルス抗原が陰性の例も少なくなく⁹⁾¹⁰⁾, 感度は必ずしも高くはない. 診断には生検が望ましい. だが神経損傷や血管損傷の恐れもあり侵襲が大きい. 施行したとしても真菌を証明できることは限らず, 非特異的な壊死組織や肉芽腫の所見のみであることも少なくない^{2)5)~7)9)}. またステロイド先行投与がなされ不幸な転帰をとった既報例のなかには, 生検で真菌が証明されずステロイド投与が開始または継続された例もある⁶⁾⁷⁾.

血清学的陰性所見や生検陰性所見を根拠にアスペルギルス症を否定し, ステロイド投与を先行させることはリスクが大きい. 臨床的のうたがわしいばあいには, まず抗真菌剤投与による診断的治療を検討すべきと考えられた.

本論文の要旨は第 182 回日本神経学会関東地方会 (2007 年 9 月 1 日, 東京) で発表した.

文 献

- 1) Sivak-Callcott JA, Livesley N, Nugent RA, et al: Localised invasive sino-orbital aspergillosis: characteristic features.

Br J Ophthalmol 2004; 88: 681—687

- 2) Dhiwakar M, Thakar A, Bahadur S: Invasive sino-orbital aspergillosis: surgical decisions and dilemmas. J Laryngol Otol 2003; 117: 280—285
- 3) Marcet MM, Yang W, Albert DM, et al: Aspergillus infection of the orbital apex masquerading as Tolosa-Hunt syndrome. Arch Ophthalmol 2007; 125: 563—566
- 4) 藤木直人, 土井静樹, 森若文雄ら: アスペルギルス感染により orbital apex syndrome を呈した 1 例. 神経内科 1988 ; 29 : 662—665
- 5) 植木美乃, 数田俊成, 内藤理恵ら: 眼窩尖端症候群にて発症し, 内頸動脈海面静脈洞部の真菌性動脈瘤と脳梗塞を合併した中枢神経系アスペルギルス症の 1 例. 臨床神経 2002 ; 42 : 761—765
- 6) 出川慎介, 井出尚史, 大竹陽子ら: 眼窩先端症候群を生じた副鼻腔アスペルギルス症の 2 例. 眼科臨床医報 2005 ; 99 : 217—219
- 7) 楠原仙太郎, 山本博之, 安積 淳ら: 眼窩先端症候群として発症した眼窩真菌感染症の 1 例. 臨床眼科 2002 ; 56 : 283—287
- 8) Siddiqui AA, Bashir SH, Ali Shah A, et al: Diagnostic MR imaging features of craniocerebral Aspergillosis of sino-nasal origin in immunocompetent patients. Acta Neurochir (Wien) 2006; 148: 155—166
- 9) 久我 敦, 大石健一, 石田春彦ら: 眼窩先端症候群を呈した深在性アスペルギルス症にポリコナゾールが奏功した 1 例. 臨床神経 2007 ; 47 : 207—210
- 10) 中真衣子, 安積 淳, 根木 昭ら: ポリコナゾール(ブイフェンド[®]) で加療した侵襲性アスペルギルス症による眼窩先端症候群の 1 例. 臨床眼科 2007 ; 61 : 1285—1288

Abstract

**A case of orbital apex syndrome caused by invasive aspergillosis
successfully treated during the diagnostic procedure by the use of voriconazole**

Akihiro Sugai, M.D., Mutsuo Oyake, M.D., Maiko Umeda, M.D.,
Yoshitaka Umeda, M.D. and Nobuya Fujita, M.D.
Department of Neurology, Nagaoka Red Cross Hospital

A 75-year-old woman developed loss of vision and decreased ocular motility in all directions. She exhibited a left orbital apex syndrome, accompanied by sphenoiditis and hypertrophic pachymeningitis. Voriconazole treatment was initiated on the basis of clinical suspicion, although use of the serum β -D glucan had negative results and a biopsy was not performed. Five days later, the left eye movements started to improve, and at that time the use of the serum aspergillus galactomannan antigen proved to have positive results. Six months later, the patient was neurologically intact and stable, except for a lack of visual acuity in counting fingers. Earlier prognoses of invasive sino-orbital aspergillosis were dismal, especially when corticosteroid therapy was done before diagnosis. This case suggests the usefulness of antifungal agents during the diagnostic procedure even when localized invasive aspergillosis is not ruled out.

(Clin Neurol, 48: 746—749, 2008)

Key words: orbital apex syndrome, aspergillus, corticosteroid, voriconazole
