

症例報告

早期加療が奏功したアスペルギルス・溶連菌複合感染性の多発性脳静脈洞血栓症をともなう髄膜炎の1例

篠原 未帆¹⁾²⁾ 長尾 雅裕^{1)*} 松原 四郎¹⁾

要旨：症例は62歳女性である。11日前から頭痛・倦怠感、2日前から右眼痛、1日前から発熱と傾眠が出現し受診した。項部硬直、右眼球突出、両眼瞼下垂、右外転麻痺をみとめ髄液検査で化膿性髄膜炎を呈し頭部MRIで多発性脳静脈洞血栓症と蝶形骨洞炎をみとめた。抗真菌薬は効果不十分であったが抗真菌薬・抗凝固薬の追加投与にて臨床症状が改善した。後に血清アスペルギルス抗原陽性と血液培養で溶連菌陽性が判明した。蝶形骨洞炎は隣接する海綿静脈洞へ進展し脳静脈洞血栓症や髄膜炎をおこしえる。本例では蝶形骨洞炎に起因すると考えられたアスペルギルス・溶連菌複合感染性の多発性脳静脈洞血栓症・髄膜炎に対し抗真菌薬による早期推定治療を加え奏功した。

(臨床神経 2010;50:656-660)

Key words：アスペルギルス感染症、脳静脈洞血栓症、髄膜炎、蝶形骨洞炎、アムホテリシンBリポソーム製剤

はじめに

蝶形骨洞炎は、しばしば隣接する海綿静脈洞へ浸潤し、脳静脈洞血栓症や髄膜炎をおこして不良な転帰をたどる¹⁾。中枢神経系アスペルギルス症は致命率が高い²⁾。われわれは蝶形骨洞炎からの進展と考えられる、アスペルギルス・溶連菌複合感染性の多発性脳静脈洞血栓症および髄膜炎につき、抗真菌薬に加えて抗凝固薬による加療を早期に開始し軽快した1例を経験した。

症 例

62歳、右きき女性

主訴：頭痛 発熱 右眼痛 右眼周囲発赤腫脹

既往歴：1995年上咽頭癌リンパ節転移につき手術不能であり放射線療法を施行し寛解したがその後右眼右上1/4盲が残存した。2002年脳出血、2008年7月多発性脳梗塞(左橋、右小脳、右側頭葉)にて入院加療し、右半身不全麻痺が残存した。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009年4月某日、感冒症状と前頭部痛が出現し、その後倦怠感、食思不振が続いた。10日目より右眼痛が生じ、11日目より悪寒、発熱が出現し、傾眠となり12日目に当院救急外来を受診した。

入院時現症：体温 37.8℃、血圧 130/100mmHg、脈拍 77/分、

整。著明な右眼周囲の発赤腫脹と右眼球突出があった。両眼窩部・頸部に血管性雑音を聴取せず、胸腹部に異常なく、皮疹や表在リンパ節腫脹をみとめなかった。神経学的所見：意識は傾眠で、項部硬直をみとめ、Kernig 徴候両側陽性であった。脳神経：右眼右上1/4盲があり、両眼瞼下垂を呈し、瞳孔径3mm 正円同大、対光反射は両側で低下し、眼球運動は右眼の外転制限(-50%)をみとめた。顔面の感覚は保たれた。その他脳神経に異常はなかった。四肢では軽度右半身不全麻痺をみとめたが、感覚障害や協調運動の障害は明らかではなく、深部腱反射は両側膝蓋腱反射亢進、Achilles 腱反射減弱し、Babinski 反射は両側陽性であった。入院時導尿にて800mlの残尿をみとめた。検査所見：血液検査では、白血球 15,800/ μ l、CRP 8.0mg/dl と炎症反応高値であり、Na 114mEq/L と低 Na血症をみとめた。HbA1c 5.0% と正常で、抗 HIV 1, 2抗体陰性であった。凝固系はプロテイン C、プロテイン S、AT-III をふくめて正常で、ループスアンチコアグulant 陰性であった。入院時の静脈血血液培養にて α -Streptococcus 陽性であった。血清アスペルギルス抗原(ガラクトマンナン抗原、ELISA)は cutoff index 3.6(基準値：0.5 未満 陰性)で、陽性であった。一方、カンジダ抗原、クリプトコッカス抗原、抗トキシプラズマ抗体は陰性で、血清 β -D-グルカンは 17.5pg/ml と正常範囲内であった。髄液検査では、細胞数 164/ μ l(単球 132/ μ l、多核球 32/ μ l)、蛋白 115mg/dl と上昇し、糖 57mg/dl であった。髄液細胞診にて悪性細胞の出現は無く、Grocott メテナミン銀染色陰性、髄液培養陰性、髄液中アスペルギルス抗原陰性であった。

*Corresponding author: 東京都立神経病院脳神経内科 [〒183-0042 東京都府中市武蔵台 2-6-1]

¹⁾東京都立神経病院脳神経内科

²⁾現 日本赤十字社和歌山医療センター神経内科

(受付日：2010年3月18日)

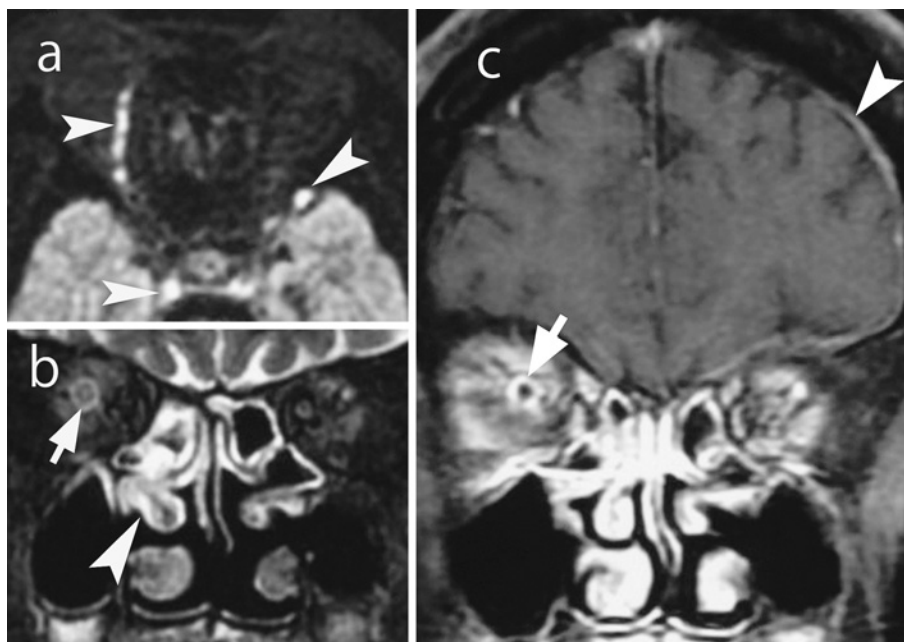


Fig. 1 Cranial MRI on admission.

a) Diffusion-weighted image (DWI) (axial, 1.5T; TR 8,000 msec, TE 75.3 ms, b value= 1,000 sec/mm²) shows restricted diffusion on the right superior ophthalmic vein (SOV), bilateral cavernous sinuses, and left sphenoparietal sinus (arrowheads).

b) T₂-weighted image (coronal, 1.5T; TR 4,000 ms, TE 98.5 ms) shows hyperintense right SOV wall and hyperintense spot within the vessel, forming a target-like sign (arrow). Bilateral sphenoid sinuses show hyperintense edematous mucosae, more intensely on the right side (arrowhead).

c) On Gadolinium (Gd) enhanced T₁-weighted MR image (coronal, 1.5T; TR 500 ms, TE 10.0 ms), the wall of the right SOV (arrow) and meninges (arrowhead) show enhancement.

画像所見：入院時、頭部CTでは右上眼静脈の腫大と副鼻腔炎像をみとめ、胸部CTでは、左肺に線状影、右肺尖部にわずかな胸膜肥厚をみとめるのみであった。頭部MRIでは、拡散強調像で右上眼静脈・両海綿静脈洞・左蝶形骨頭頂静脈洞に沿った高信号域をみとめ、ガドリニウム造影では硬膜・小脳テント・脳溝に一致した造影効果があり、右上眼静脈壁が冠状断でリング状に造影された (Fig. 1)。T₂強調像では両側篩骨洞・蝶形骨洞・前頭洞の副鼻腔炎、両側中耳炎像を呈し、陈旧性ラクナ梗塞を左橋・右小脳、右側頭葉に、陈旧性皮質下出血像を左前頭葉・側頭葉にみとめた。

入院後経過：化膿性髄膜炎と感染性右海綿静脈洞血栓症の臨床診断にて、メロペネム (MEPM) 0.5g×3回/日による加療を開始し、ナトリウム補正を緩徐におこなった。しかしその後も38℃台の発熱が続き、右眼周囲の発赤腫脹は増悪し、入院3日目の髄液検査再検にて、細胞数の更なる上昇 (668/μl, 単核球 211/μl, 多形核球 457/μl) をみとめたことから、真菌感染症の併発をうたがひ、同日よりアムホテリシンBリボソーム製剤 (L-AMB) 50mg/日投与と、ヘパリンナトリウム 5,000単位/日を開始し、MEPM 0.5g×4/日に増量した。その後体温は37℃台に低下し、意識清明となり、右眼周囲発赤腫脹も改善した。入院7日目の頭部MRIでは、左S状静脈洞内にT₁高信号病変があり、MR venographyにて同部位での閉

塞があり、無症候性左S状静脈洞血栓症の所見であった (Fig. 2)。その後薬疹が出現したため入院8日目よりL-AMB, MEPMその他の投与薬をすべて中止しボリコナゾール (VRCZ) 300mg/日、セフォゾプラン塩酸塩 (CZOP) 1g×2/日に変更して加療した。その後肝障害が出現し入院12日目よりイトラコナゾール 400mg/日、セフトリアキソンナトリウム (CTRX) 1g×2回/日にて加療した。最終的に、α-Streptococcusとアスペルギルスの混合感染による、多発性感染性脳静脈洞血栓症をともなう髄膜炎と診断した。その後、髄液細胞数は69/μl (入院9日目)、15/μl (入院24日目)と低下し、血清アスペルギルス抗原はcutoff index 3.5 (入院5日目)、2.4 (入院22日目)、1.6 (入院38日目)と低下し、静脈血血液培養は陰性化した。入院50日目、新たな神経学的後遺症なく独歩にて退院、その後イトラコナゾール 400mg/日1カ月間、200mg/日1カ月間継続の後中止し、退院後7カ月間再発をみとめなかった。

考 察

本例は、過去に上顎洞の放射線治療後であり同部位のバリア低下の可能性はある以外には糖尿病などの合併症を有しない非免疫不全状態において、多発性感染性脳静脈洞血栓症を

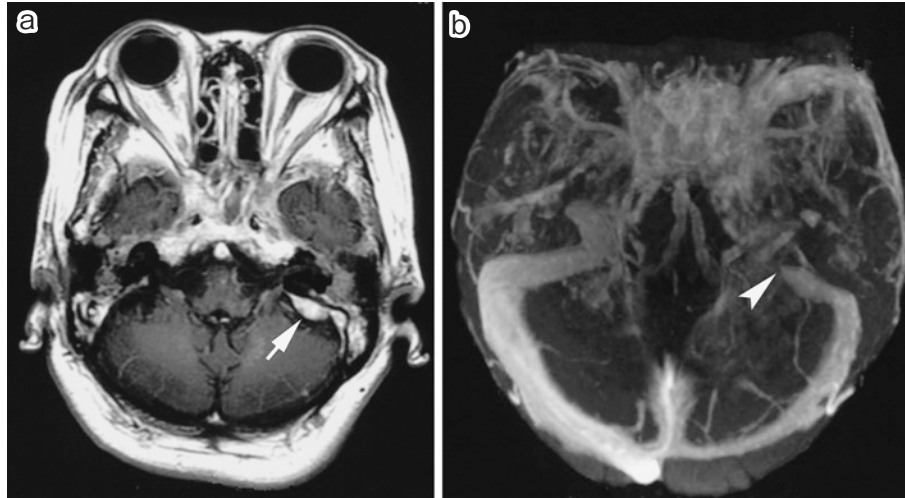


Fig. 2 Cranial MRI on Day 7.

a) On hospital day 7, Gd-enhanced T₁-weighted MR image (axial, 1.5T; TR 440 ms, TE 12.0 ms) shows hyperintense thrombus in the left sigmoid sinus (arrow).

b) On the same day, MR venography (1.5 T; TR 40 ms, TE 2.4 ms) reveals obstruction of the left sigmoid sinus (arrowhead).

ともなう髄膜炎をきたした症例であった。

本例では抗菌薬の初期効果が不十分であったことと蝶形骨洞炎が存在していたことから真菌感染症の関与を推定し、各種の真菌学的検査の結果を待たずに抗真菌薬による早期推定治療を加えた。当初、抗真菌薬は、中枢神経感染症で頻度の多いクリプトコッカス属、カンジダ属、アスペルギルス属、ムコール属などをカバーするL-AMBを選択した。L-AMBはリポソームのコレステロールをふくむ脂質二重膜中にアムホテリシンBを保持した製剤であり³⁾、古典的アムホテリシンBと同等の治療効果が示され腎毒性などの点で古典的アムホテリシンBより安全であると示されている⁴⁾。投与時間連反応のモニターのためL-AMBを少量(1mg/kg/日)から開始したところ、解熱や右眼球腫脹の消退などの臨床的改善がえられたため同量で継続した。しかし、その他の多剤併用下において入院8日目に薬疹が出現したため、原因薬剤は不明であったがL-AMBをふくめた全薬剤の中止変更を余儀なくされた。この時期には血清アスペルギルス抗原(ガラクトマンナン抗原)陽性の結果が明らかとなっていたため、現在浸潤性アスペルギルス症に対して推奨されているVRCZに変更し⁵⁾、その後肝障害の副作用のために、イトラコナゾールに変更して治療継続し⁶⁾、合併症無く軽快退院した。なお、近年おこなわれたAmBiLoad trialでは浸潤性アスペルギルス症に対してL-AMBはVRCZと同等の治療効果があると報告され、VRCZの代替治療としてL-AMBが推奨されている⁷⁾。

アスペルギルスは病理組織学的にはGrocottメテナミン銀染色やPAS染色による鏡検にて、有隔菌糸で分岐角が鋭角である特徴から同定される⁸⁾。しかし、本例で副鼻腔炎をみとめた蝶形骨洞は鼻腔の最後部に位置しているため直接的なアプローチが困難であり、当初全身状態の悪かった本例では検体採取やドレナージのための蝶形骨洞開窓術はおこなわなかつ

た。血液やその他体液からのアスペルギルスの培養は、長い期間を要し、分離培養の陽性度は低く⁹⁾、本例においても血液・髄液・鼻腔粘液いずれも真菌の培養は陰性であった。一方、血清診断では、アスペルギルスの細胞壁ガラクトマンナン抗原を免疫学的に検出する特異抗原検出法は、浸潤性アスペルギルス症において感度71%、特異度89%と高く¹⁰⁾、数日以内に結果がえられる検査法であり、本例においても血清アスペルギルス抗原陽性となり、アスペルギルス症の早期診断や治療経過の判定に有用であった。髄液中のアスペルギルス抗原(ELISA)も数編の陽性例の報告があり、5例での検討から感度80%、特異度100%とした報告もあるが、髄液中のアスペルギルス抗原の感度と特異度は確立しておらず、血清よりcutoff値が低い可能性も検討されている¹¹⁾¹²⁾。本例では髄液中アスペルギルス抗原陰性であったが、本例の臨床像が抗真菌薬投与開始を契機に改善し髄液細胞数が増加傾向から減少へ転じたことは、真菌の関与があることを示唆した。髄膜炎の起因为髄腔内に到達する経路には血行性の移行、中枢神経系近接部位(副鼻腔炎など)からの進展、外科手術後などの外部からの侵入があり、血液培養でのStreptococcus viridans検出と、血清アスペルギルス抗原陽性であることは、髄膜炎の病原体がStreptococcus viridansとアスペルギルスであることを強く支持する所見であると考えた。

中枢神経系アスペルギルス症は診断がしばしば困難であり時間を要す一方、死亡率は高く、1995年以降5年間のreview of literatureでは免疫不全患者における中枢神経系/播種性アスペルギルス症の死亡率は88%と報告された²⁾。抗真菌薬の投与時期は予後を左右するため、臨床症状や画像診断、検査値などから中枢神経系アスペルギルス症がうたがわれる症例には、病理組織学的検査あるいは培養による病原体同定以前の段階での早期推定治療が必要である。本例においては治療開

始が早期であったことが予後に良い影響を与えたものと考えた。

また、成人の細菌性髄膜炎のうち、溶連菌によるものは5~7%を占めると報告されている¹³⁾¹⁴⁾。中枢神経感染症における病原菌の薬剤耐性を検討した米国の報告では、髄液から同定された溶連菌においてはペニシリン耐性は5.3%、CTRX耐性は9.1%にみられる一方、MEPMでは0%であったことが示されており¹⁵⁾、薬剤感受性が判明するまでの初期治療での薬剤選択には、耐性菌が比較的頻繁に存在することを考慮する必要がある。

本例では、頭部画像で両側の蝶形骨洞をふくむ汎副鼻腔炎を呈しており、蝶形骨洞炎から両側海綿静脈洞や髄膜に感染が波及したことが考えられた。蝶形骨洞炎は鼻汁などの局所症状に乏しく頭痛などの非特異的な症状のみを呈する事が多く、本例においてもその診断は頭部MRI画像診断によるものであった。蝶形骨洞の壁は下垂体や視神経管、硬膜、海綿静脈洞と隣接しており、その骨は大変薄く、時には骨成分を欠き鼻粘膜のみで海綿静脈洞と隔てられており、このような解剖学的特徴から、蝶形骨洞炎は海綿静脈洞や眼窩部や髄膜に容易に直接浸潤あるいは血行性に波及し、感染性脳静脈洞血栓症や眼窩尖端症候群、髄膜炎、下垂体機能低下などの合併症をきたし、死亡率が高い¹⁾。Lewらの報告した急性蝶形骨洞炎15例中、死亡例は4例あり、剖検では3例で海綿静脈洞の感染性血栓性静脈炎、4例全例で髄膜炎がみとめられた。また、Lewらは蝶形骨洞炎の病原体では黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、溶連菌、緑膿菌などのグラム陽性菌や、インフルエンザ桿菌、大腸菌などのグラム陰性菌、嫌気性菌などの細菌を同定し、慢性例15例中3例においては真菌(全例がアスペルギルス属)を同定した¹⁾。このように、蝶形骨洞炎においてアスペルギルス属が同定されることがあるため、蝶形骨洞炎からの中枢神経系への感染の波及をうたがう症例をみれば、真菌、とくにアスペルギルス属の治療も検討する必要があると考えた。

また本例では、両海綿静脈洞、右眼静脈、左蝶形骨頭頂静脈洞、左S状静脈洞に多発性の脳静脈洞血栓症をきたしたことが特徴的であった。アスペルギルスは副鼻腔や髄膜から静脈洞へ直接的に浸潤し局所の脳静脈洞血栓症をきたしうる¹⁶⁾。また、脳静脈洞には弁の構造がなく、静脈血流は吻合を形成し互いに交通している¹⁷⁾。このために、塞栓源が静脈血流にて移動し、互いに離れた部位での多発性脳静脈洞血栓症をきたしたものと考えた。

感染性脳静脈洞血栓症急性期における抗凝固薬の投与について、Levineらは海綿静脈洞血栓症において後ろ向き症例対照研究をおこない、抗生剤単独加療と、抗生剤・抗凝固薬併用加療の比較では、死亡率に有意差は示されなかったが、早期の抗凝固薬開始により失明、脳卒中、眼筋麻痺、下垂体機能低下症などの合併症は減少し、抗凝固薬の副作用はまれであったことを示した¹⁸⁾。本例では少量のヘパリンを早期に使用したが、出血性イベントなどの副作用はみとめなかった。

以上のように、現代においても早期診断と加療がなされて

もなお死亡率や合併症の頻度が高い、中枢神経系アスペルギルス症と感染性脳静脈洞血栓症の二つの重篤な疾患に罹患しながらも、抗菌薬・抗真菌薬による早期推定治療と抗凝固療法をおこない奏功した例を経験した。

文 献

- 1) Lew D, Southwick FS, Montgomery WW, et al. Sphenoid sinusitis. A review of 30 cases. *N Engl J Med* 1983;309:1149-1154.
- 2) Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-366.
- 3) Adler-Moore JP, Proffitt RT. Development, characterization, efficacy and mode of action of AmBisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. *J Liposome Res* 1993;3:429-450.
- 4) Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-771.
- 5) Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-234.
- 6) Jennings TS, Hardin TC. Treatment of aspergillosis with itraconazole. *Ann Pharmacother* 1993;27:1206-1211.
- 7) Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-1297.
- 8) Turner G, Scaravilli F. Parasitic and fungal diseases. In: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfield's neuropathology*. 7th ed. London: Arnold; 2002. p. II-133-134.
- 9) 山口英世. 病原真菌と真菌症 改定4版. 東京: 南山堂; 2007. p. 78-79.
- 10) Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-1427.
- 11) Klont RR, Mennink-Kersten MASH, Verweij PE. Utility of Aspergillus antigen detection in specimens other than serum specimens. *Clin Infect Dis* 2004;39:1467-1474.
- 12) Kami M, Ogawa S, Kanda Y, et al. Early diagnosis of central nervous system aspergillosis using polymerase chain reaction, latex agglutination test, and enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Haematol* 1999;106:536-537.
- 13) Gorse GJ, Thrupp LD, Nudleman KL, et al. Bacterial meningitis in the elderly. *Arch Intern Med* 1984;144:1603-1607.
- 14) Enting RH, de Gans J, Blankevoort JP, et al. Meningitis due to viridans streptococci in adults. *J Neurol* 1997;244:435-438.

- 15) Jones ME, Draghi DC, Karlowsky JA, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in bacteria isolated from central nervous system specimens as reported by U.S. hospital laboratories from 2000 to 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:3.
- 16) Lefkowitz D. Venous Disorders. In: Noseworthy JH, editors. *Neurological Therapeutics principles and practice*. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2003. p. 541-557.
- 17) Carpenter MB, Sutin J. *Human Neuroanatomy* 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983. p. 734-735.
- 18) Levine SR, Twyman RE, Gilman S. The role of anticoagulation in cavernous sinus thrombosis. *Neurology* 1988;38:517-522.

Abstract

Successful treatment of multiple sinus thromboses and meningitis due to aspergilli and α -streptococci with preemptive antimycotic therapy: a case report

Miho Shinohara, M.D.¹⁾²⁾, Masahiro Nagao, M.D.¹⁾ and Shiro Matsubara, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

²⁾Department of Neurology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

A 62-year-old immunocompetent woman presented with 11 days of headache, 2 days of right eye ache and 1 day of fever and lethargy. Neurological examination revealed nuchal stiffness, right proptosis, bilateral ptosis, and right abducens palsy. Cerebrospinal fluid (CSF) examination revealed elevated white cell count (164 / μ l) and protein level (115 mg/dl). Cranial MRI showed sphenoid sinusitis, thromboses of the right superior ophthalmic vein, bilateral cavernous sinuses, left sphenoparietal sinus and left sigmoid sinus, and enhanced meninges. Purulent meningitis and multiple mycotic cerebral venous sinus thromboses were diagnosed. After empirical therapy with meropenem, fever persisted and CSF cell count further elevated (668/ μ l on day 3). Additional treatment with liposomal amphotericin B (L-AMB) and low-dose heparin from day 3 ameliorated her symptoms and lowered her CSF cell count. Laboratory test on admission later revealed elevated serum aspergillus antigen (index = 3.6) and positive blood culture for streptococcus viridans. L-AMB was replaced by voriconazole due to skin rash, and the latter was changed to itraconazole due to drug-induced hepatitis. She was discharged without complication and has been free of recurrence for 7 months. Aspergillus has a propensity to invade cerebral vessels and meninges, causing local thrombosis and meningitis with high mortality and morbidity. Direct penetration from adjacent sphenoid sinus can be a cause of cavernous sinus thrombosis, due to extreme thinness of the wall of sphenoid sinus. Cerebral venous sinuses lack valves, and this may facilitate the spread of mycotic thrombus to the other sinuses. Early preemptive treatment with antimycotic agents brought a favorable outcome to our patient.

(Clin Neurol 2010;50:656-660)

Key words: Aspergillosis, intracranial sinus thrombosis, meningitis, sphenoid sinusitis, liposomal amphotericin B