

## 症例報告

## 高度の血管侵襲をきたし、アスペルギルス症との鑑別に苦慮した 中枢神経系接合菌症の1剖検例

上野亜佐子<sup>1)\*</sup> 米田 誠<sup>1)</sup> 木村 有一<sup>2)</sup>  
大越 忠和<sup>3)</sup> 内木 宏延<sup>3)</sup> 栗山 勝<sup>1)4)</sup>

**要旨：**症例は59歳男性である。糖尿病歴あり。副鼻腔を原発とし、眼窩への炎症浸潤がみとめられた。とくに両側内頸動脈が侵襲され、高度狭窄を生じ多発性脳梗塞をひきおこした。髄液β-D-glucan陰性。副鼻腔原発、強い血管侵襲性より接合菌症、またはアスペルギルス症がうたがわれ、アムホテリシンBリポソーム製剤、ポリコナゾール投与がおこなわれたが死亡。剖検では接合菌が確認された。接合菌症はまれで特異的マーカーに乏しく、診断困難な疾患である。とくにアスペルギルス症との鑑別が問題となるが、接合菌症はβ-D-glucan陰性で、糖尿病有病率が高率であることなどが特徴である。致死率が高く、より早期の適切な診断と治療が望まれる。

(臨床神経2012;52:84-89)

**Key words：**接合菌症、アスペルギルス症、血管侵襲、β-D-glucan、糖尿病

### はじめに

真菌感染症には、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、接合菌症がある。免疫力が低下した状態で生じやすく、侵襲が強いと難治性となりやすい。呼吸器感染が全体の約60%と過半数を占め、それに対し中枢神経感染は5%以下と頻度が低い。中枢神経感染の中でも接合菌症は頻度が低く、まれな疾患である<sup>1)</sup>。また接合菌症は血管侵襲が強く致死率が高く、アスペルギルス症と類似点を有する<sup>2)~5)</sup>。両者は鑑別困難なことがあるが、第一選択薬がことなるので注意が必要である。今回、われわれは高度の血管侵襲をきたし、診断に苦慮した接合菌症を経験したので、病理学的検討を加えて報告する。

### 症 例

症例：59歳、男性

主訴：左視力低下、眼球突出

既往歴：糖尿病、糖尿病性網膜症、慢性副鼻腔炎、高血圧症。

家族歴、生活歴：特記事項なし。

現病歴：入院の4年前（55歳）に糖尿病を指摘された。インスリン治療を拒否し、内服加療を受けていたが、コントロー

ル不良でHbA1c 8~9%であった。2007年11月中旬に左視力低下、眼球突出、眼痛を生じ、前医眼科に入院した。MRIにて左視神経炎と左外眼筋の腫脹、左眼窩内蜂窩織炎をみとめた。また、左蝶形骨洞と篩骨洞の副鼻腔炎をみとめた。炎症反応が上昇（CRP 6mg/dl）しており、当初細菌感染をうたがわれ抗生剤の点滴治療を受けた。第2病日に、右上肢の軽度の脱力を生じ、MRIにて左中大脳動脈領域の頭頂葉表在部に、点状の数カ所の新鮮梗塞巣と両側内頸動脈の狭窄をみとめた。内頸動脈よりの塞栓機序が考えられ、クロビドグレル内服、アルガトロバンの点滴加療を受けた。頭部CTにて眼窩の炎症は拡大し、採血にても炎症反応の増悪（CRP 14mg/dl）をみとめた。抗生剤の効果のみとめず、副鼻腔原発で侵襲強く、接合菌症またはアスペルギルス症による真菌感染がうたがわれた。第3病日よりアムホテリシンBリポソーム製剤250mg/日の点滴投与が開始された。第5病日には眼窩部の疼痛は軽減したが、炎症反応の増悪（CRP 16mg/dl）をみとめ、ミカファンギン300mg/日の追加投与を受けた。しかし症状は進行し、第6病日には左眼失明となった。第21病日のMRIにて、骨破壊をともなった眼窩炎の悪化、左前頭葉への炎症の波及、両側内頸動脈の狭窄をみとめた（Fig. 1A, B, C）。ミカファンギンは肝機能障害のため一時的に中止となった後再開されたが、効果のみとめないと判断され、第26病日にポリコナゾール600mg/日に変更された。第30病日の髄液検査

\*Corresponding author: 福井大学医学部附属病院神経内科〔〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3〕

<sup>1)</sup>福井大学医学部附属病院神経内科

<sup>2)</sup>同 耳鼻咽喉科

<sup>3)</sup>同 分子病理学

<sup>4)</sup>現 脳神経センター大田記念病院

(受付日：2011年6月9日)

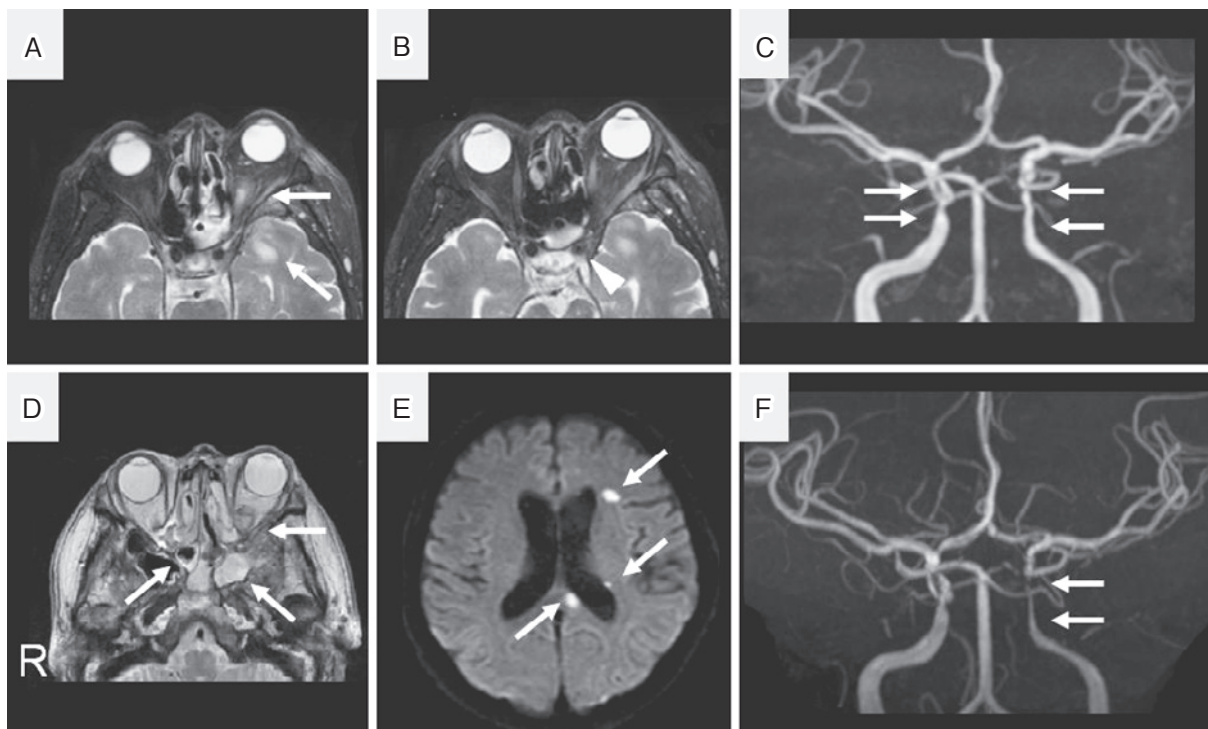


Fig. 1 Head MRI obtained on day 21 (A, B, C) and day 45 (D, E, F).

(A) MR images of the sinuses and orbits. High intensity signals in the left orbita and frontal cortex spread from the sphenoidal sinus with bone destruction on T<sub>2</sub> weighted image (Axial, 3T; TR 3,271ms, TE 100ms). Arrows indicate the lesions.

(B) The left internal carotid artery had stenosis at the cavernous sinus on T<sub>2</sub> weighted image (Axial, 3T; TR 3,271ms, TE 100ms). An arrow head indicates the lesion.

(C) MR angiography demonstrated irregularly shaped stenoses of the bilateral internal carotid arteries, indicated by arrows.

(D) T<sub>2</sub> weighted image (Axial, 3T; TR 5,000ms, TE 72.5ms) shows spread of the inflammation in the left orbita. Arrows indicate the lesions.

(E) Diffusion weighted image (Axial, 3T; TR 6,000ms, TE 76.4ms) of the brain demonstrated multiple infarctions in the left hemisphere, indicated by arrows.

(F) MR angiography demonstrated the increased stenosis of the left internal carotid artery, indicated by arrows.

で、細胞数 131/mm<sup>3</sup> (単核球 75%, 多核球 25%), 蛋白 144 mg/dl, 糖 52mg/dl と髄膜炎をみとめ、治療抵抗性と判断された。第 33 病日に手術目的に当院耳鼻咽喉科に転院、神経内科紹介となった。手術に際し、クロピドグレルは中止となった。

入院時現症：一般内科学的所見では、血圧 142/60mmHg, 脈拍 68/分・整、体温は 37.5°C と軽度の発熱をみとめた。左眼球は突出していた。胸部は心音および呼吸音異常なし、腹部は平坦・軟、四肢に浮腫なし、皮疹やリンパ節腫脹はみとめなかった。神経学的所見では、意識は清明、軽度の項部硬直をみとめた。脳神経では瞳孔は 3mm/2mm と不整。左眼は失明し、対光反射消失し、眼瞼下垂と全方向性の高度の眼球運動障害をみとめた。右眼は 0.4 と視力の低下をみとめたが他に異常はなかった。左前額部と頬部の感覚低下をみとめたが、顔面運動は異常なく、構音・嚥下障害はみとめなかった。運動系では、右上肢で軽度の筋力低下をみとめた。感覚系では、右上肢

の軽度の表在覚の低下をみとめた。腱反射は四肢で低下しており、病的反射はみとめなかった。小脳失調、錐体外路徴候、自律神経障害はみとめなかった。左海綿静脈洞から眼窩先端の障害、脳梗塞による軽度の麻痺、糖尿病性の末梢神経障害と考えられた。

検査所見：血液検査にて、血算は異常なし。一般生化学は炎症反応が上昇し (CRP 12mg/dl), K が 3.1mEq/l と低下していた。他の電解質、肝、腎機能に異常をみとめなかった。凝固機能は PT-INR 1.13 と軽度上昇していたが、APTT は正常であった。β-D-glucan 3.8pg/ml (<20pg/ml) と陰性、アスペルギルス抗原陰性、HbA1c は 7.7% であった。その他、経胸壁心臓超音波検査、胸部 X-P で明らかな異常をみとめなかった。

入院後経過：β-D-glucan とアスペルギルス抗原は陰性であり、血管をふくむ強い侵襲をみとめ、診断は接合菌症、もしくはアスペルギルス症と考えられた。高度の侵襲をきたしてお

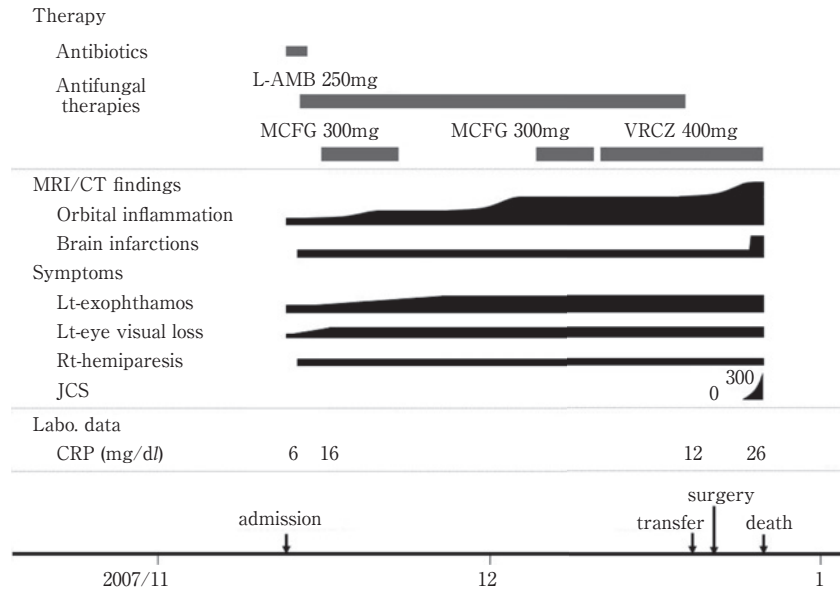


Fig. 2 Clinical course of the patient.

L-AMB: liposomal amphotericin B, MCFG: micafungin, VRCZ: voriconazole

り、予後の改善は困難と考えられた。アムホテリシンBリボソーム製剤も効果をもとめず、診断確定のための生検と穿刺排膿を目的に、第40病日に左鼻内篩骨洞蝶形骨洞手術をおこなった。術中迅速診断にて、壊死物質の内部に真菌の菌糸がみとめられたが菌種の同定はできなかった。第43病日、しだいに意識レベルが低下し傾眠傾向となった。頭部MRIでは、眼窩周囲炎の増悪と、左中大脳動脈領域と前大脳動脈領域の散在性梗塞巣、左内頸動脈の高度狭窄の進行をみとめた (Fig. 1D, E, F)。血液検査では炎症反応がCRP 26mg/dlと上昇していたが、その他は入院時と著変なかった。第46病日に呼吸停止し永眠した (Fig. 2)。

病理所見：脳重量は1,330g。前頭葉弓隆面でも膜が軽度混濁し、髄膜炎の所見をみとめた。くも膜下には、炎症細胞浸潤と出血をみとめた。深部白質と大脳皮質直下に、多発する梗塞巣と点在する微小橋出血をみとめた。海綿静脈洞部の左内頸動脈にて、動脈硬化性に肥厚した内膜全周の深層から中層に、接合菌の増殖と、小数の多核巨細胞をともなう壊死組織と肉芽組織が確認された (Fig. 3A, B, C)。一部血管腔内に破裂し、血栓形成をともなっており、部分的に内弾性板の断裂もみとめた。中膜から外膜にも壊死組織、肉芽組織をみとめた。その他の血管については、脳底部は肉眼的にとくに異常をみとめず、内頸動脈の海綿静脈洞部より近位部は検索されていない。両側下垂体、海綿骨内、左蝶形骨洞と篩骨洞に壊死組織と肉芽組織、多核巨細胞をふくむ炎症細胞浸潤、接合菌菌体をもとめた。心は心重量360gで、右室壁と左室壁に微小な好酸球、リンパ球、組織球の集簇巣をみとめた (Fig. 3D)。

## 考 察

本症例は副鼻腔より浸潤し、高度の血管侵襲をきたしてお

り、診断は当初接合菌症もしくはアスペルギルス症と考えられた。接合菌症は特異的マーカーに乏しく、また接合菌症の第一選択薬であるアムホテリシンBリボソーム製剤も効果をもとめなかったため、診断に苦慮した。最終的に病理学的に確認された接合菌症である。国内でみられる接合菌症はほとんどがムコール症であり、本症もムコール症の可能性が高いと考えられたが、培養検査が施行されていないために確定はできなかった。

病理所見では、接合菌の、副鼻腔より骨破壊をともなう周囲組織への連続性浸潤をみとめた。さらに、内頸動脈への全層性の高度の浸潤と血栓形成、それにともなう散在性の梗塞巣が確認された。真菌は血管内への侵入に適した形態と、エラスターゼなどの分解酵素を有し、動脈壁を破壊し侵入する。そして、血管内で菌糸塊をつくって血栓や血栓の形成をうながし、脳梗塞、真菌性動脈瘤、脳出血などを生じる<sup>6)~8)</sup>。また、菌が血流にのり全身性の感染をひきおこす。本症例では心筋に好酸球、リンパ球、組織球の集簇した膿瘍をみとめ、真菌の遠隔性播種と考えられた。接合菌症の致死率は16~98%であるが、とくに血管が侵襲されると致死率が高くなるので<sup>9)</sup>、早期診断と治療が望まれる。

本症例でも診断に苦慮したが、接合菌症は特異的なマーカーに乏しいため診断困難な疾患である。また、中枢神経系真菌感染症の中での頻度は、クリプトコッカス症が41%を占め、アスペルギルス症は24%であるのに対し、接合菌症は8%と低く<sup>1)</sup>、見過ごされやすく、念頭に置く必要がある疾患である。診断のために遺伝子検査が開発されているが、まだ臨床応用にはいたっていない<sup>10)</sup>。感染経路などより推察されるが、確定診断には生検が必要となる。その際、手術の侵襲で頭蓋内との交通ができたばあいなど、生検により悪化する事があるので注意が必要である。真菌の中枢神経系への感染経路

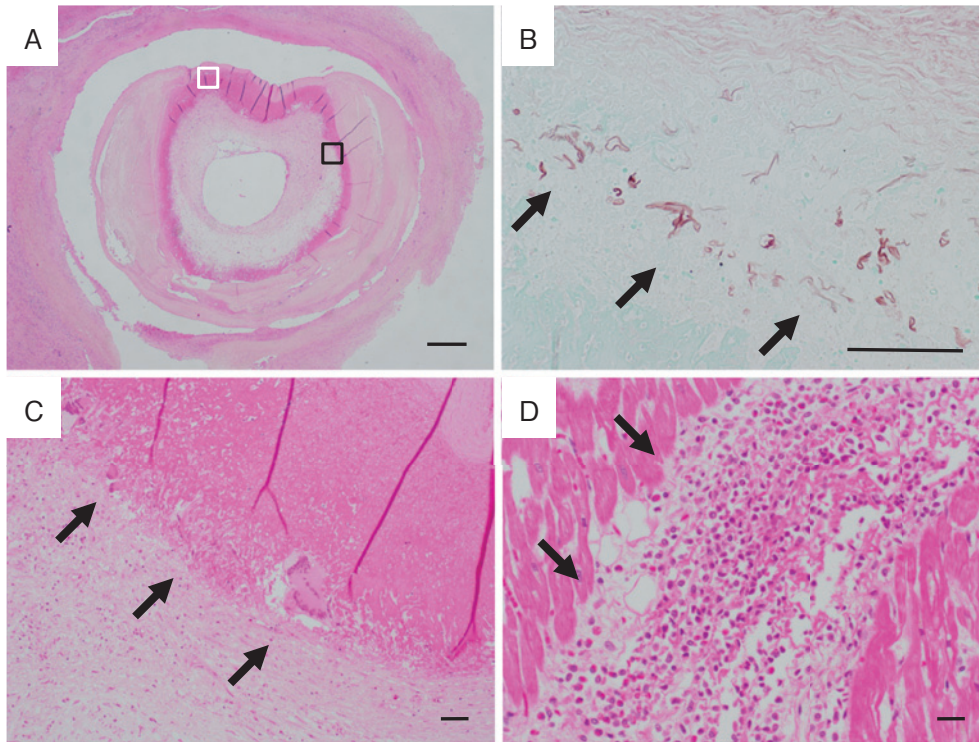


Fig. 3 Autopsy findings of the patient.

- (A) Thickening and necrosis of the blood wall in the left internal artery. (Hematoxylin and eosin [HE] staining)
  - (B) Higher magnification images of the area surrounded by a white square in panel A showed Zygomycota infiltration, indicated by arrows. (Grocott staining)
  - (C) Higher magnification images of the area surrounded by a black square in panel A showed giant cell infiltration and necrosis, indicated by arrows. (HE staining)
  - (D) Eosinophilic and lymphocytic infiltration in the cardiac muscle, indicated by arrows. (HE staining)
- Scale bars A: 1,000 $\mu$ m, B-D: 50 $\mu$ m

Table 1 Comparison of characteristics between zygomycosis and aspergillosis in CNS.

	Present case	Zygomycosis	Aspergillosis
$\beta$ -D-glucan	negative	negative	positive
Diabetes mellitus (rhino-cerebral form)	present	50-75%	35%
Intensities on T <sub>2</sub> WI	high	high	low
Orbital infiltration	present	frequent	occasional
Vascular invasion	present	frequent	frequent
Origin of the infiltration	sinus	sinus	lung>sinus
Effects of first-line drugs	poorly effective (liposomal amphotericin B)	effective (liposomal amphotericin B)	effective (voriconazole)

Data were cited from Ref 2, 3, 4, 5, 12, 13, 14, 16 and 17.

としては、副鼻腔からの連続性の浸潤、肺からの血行感染、手術などによる直接浸潤がある<sup>3)</sup>。副鼻腔から起因するばあいに、副鼻腔真菌感染症の起因菌は、アスペルギルス症がほとんどであり、接合菌症、カンジダ症はまれにみとめられる程度である<sup>11)</sup>。そして、接合菌症とアスペルギルス症は血管侵襲が強い<sup>2)~5)</sup>。本症例は、副鼻腔原発で血管侵襲が強く、接合菌症もしくはアスペルギルス症と考えられた。

接合菌症のアスペルギルス症との相違点は、①  $\beta$ -D-glucan 陰性であること。② 糖尿病を有する率が高いこと<sup>12)</sup> (アスペルギルス症では 35% に対し、接合菌症では約 50~75% と高率<sup>13)</sup>、鼻脳型)。③ アスペルギルス症は頭部 MRI で、成長に必要な微量金属を反映し、一部 T<sub>2</sub> 強調画像で低信号を呈すること<sup>14)</sup>。④ 接合菌症では、鼻脳型は rhino-orbito-cerebral 浸潤型ともいわれ、眼窩浸潤しやすいこと、があげられる (Table



1). 本症例は,  $\beta$ -D-glucan 陰性, 基礎疾患として糖尿病を有していたこと, T<sub>2</sub>強調画像で低信号領域をみとめなかったこと, 強い眼窩浸潤を呈していたことは, 接合菌症を支持する所見であった.

第一選択薬が, 接合菌症ではアムホテリシン B リポソーム製剤 (アムホテリシン B) であるのに対し, アスペルギルス症ではボリコナゾールであり<sup>15)</sup>, それぞれことなる (Table 1). 接合菌症が誤ってアスペルギルス症と診断され, とくに当初より, 無効であるボリコナゾール投与を受けることがある. そのために, 抗真菌薬の投与をおこなっていたにもかかわらず感染を生じるブレイクスルー発症をきたすと, 治療が遅れることもあり, 死亡率は高率となる<sup>16)</sup>. アムホテリシン B リポソーム製剤は, アスペルギルス症にも第二選択薬として効果をもとめる. 鑑別に苦慮した時は, 当初よりアムホテリシン B リポソーム製剤を使用することが望ましい.

中枢神経系接合菌症の治療は, 第一選択薬はアムホテリシン B リポソーム製剤 (アムホテリシン B), Abelcet (日本では未承認) である<sup>17)18)</sup>. 治療薬がかぎられるため併用療法も試みられ, ミカファンギン, Caspofungin (日本では未承認) などの抗真菌薬で試みられ予後の改善につながった報告もあるが, 現時点ではデータがかぎられている<sup>18)19)</sup>. また, 鼻脳型で病巣が播種していないばあいの外科的治療では, 救命のために眼窩, 鼻の大部分を切除する手術が必要となる<sup>12)</sup>. 中枢神経系接合菌症の原発としては, 副鼻腔が約 8 割と高い割合を占め<sup>20)</sup>, 副鼻腔にとどまるうちは予後がよい<sup>9)</sup>. 本症例では, 第一選択のアムホテリシン B リポソーム製剤の使用をおこなったが, 効果をもとめなかった. その原因は, とくに治療が播種した後となり遅れてしまったことが第一に考えられる. 早期に中枢性接合菌症をうたがう要素としては, 抗生剤不応性の発熱などに加え, 副鼻腔炎, 周囲や血管への侵襲に留意することが大事である. アスペルギルス症との鑑別が困難な時は, 両者に有効なアムホテリシン B リポソーム製剤を使用し, できるかぎり生検をおこない, 早期の診断と治療が望まれる.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

## 文 献

- 1) 柴田 護. 真菌性髄膜炎の診断と治療—最近の動向. Annual Review 神経. 2011. p. 162-171.
- 2) 上野亜佐子, 濱野忠則, 藤井明弘ら. 中枢神経系浸潤を示した侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の 2 例—voriconazole の効果と血管病変について. 臨床神経 2009;49:468-473.
- 3) 植木美乃, 数田俊成, 内藤恵理ら. 眼窩尖端症候群にて発症し, 内頸動脈海綿静脈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.
- 4) 渋谷和俊, 若山 恵, 直江史郎. 真菌症の病理. 臨床と微生物 2000;27:20-28.

- 5) 堤 寛. 感染症の病理 21. 病理と臨床 1997;15:960.
- 6) Ho CL, Deruytter MJ. CNS aspergillosis with mycotic aneurysm, cerebral granuloma and infarction. Acta Neurochir (Wien) 2004;146:851-856.
- 7) Norlinah MI, Ngow HA, Hamidon BB, et al. Angioinvasive cerebral aspergillosis presenting as acute ischaemic stroke in a patient with diabetes mellitus. Singapore Med J 2007;48:e1-e4.
- 8) Hurst RW, Judkins A, Bolger W, et al. Mycotic aneurysm and cerebral infarction resulting from fungal sinusitis: imaging and pathologic correlation. Am J Neuroradiol 2001; 22:858-863.
- 9) Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41:634-653.
- 10) 三原 智, 田中章貴, 永吉洋介ら. 遺伝子診断法を用いた接合菌症早期診断法開発の試み. 感染症学会雑誌 2010;84: 275.
- 11) 長谷川稔文, 雲井一夫. 副鼻腔真菌症 54 例の臨床的検討. 耳鼻臨床 2005;98:853-859.
- 12) 高倉俊二. 接合菌症. 日本臨床 2008;66:2356-2361.
- 13) 比嘉真理子. 糖尿病における真菌感染症の臨床疫学. 日本臨床 2008;66:2239-2244.
- 14) Phuttharak W, Hesselink JR, et al. MR features of cerebral aspergillosis in immunocompetent patients: correlation with histology and elemental analysis. Am J Neuro-radiol 2005;26:835-838.
- 15) Walsh TJ, Anaissie EJ, Dnning DW, et al. Treatment of aspergillosis. clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:327-360.
- 16) Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. Bone Marrow Transplantation 2007;39:425-429.
- 17) 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. 東京: 協和企画; 2007. p. 14-15.
- 18) Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bed side. Clin Infect Dis 2009;48:1743-1751.
- 19) Vazquez JA. Combination antifungal therapy for mold infections: Much Ado about Nothing? Clin Infect Dis 2008; 46:1889-1901.
- 20) Mohindra S, Mohindra S, Gupta R, et al. Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients. Mycoses 2007;50:290-296.

### Abstract

#### **An autopsied case of zygomycosis invading in the central nervous system and vessels, which is difficult in the differential diagnosis from aspergillosis**

Asako Ueno, M.D.<sup>1)</sup>, Makoto Yoneda, M.D.<sup>1)</sup>, Yuiti Kimura, M.D.<sup>2)</sup>,  
Tadakazu Ookoshi, M.D.<sup>3)</sup>, Hironobu Naiki, M.D.<sup>3)</sup> and Masaru Kuriyama, M.D.<sup>1)4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Faculty of Medical Science, University of Fukui

<sup>2)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Faculty of Medical Science, University of Fukui

<sup>3)</sup>Department of Pathological Science (Division of Molecular Pathology), Faculty of Medical Science, University of Fukui

<sup>4)</sup>Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

A 59-year-old man with a long history of under-treated diabetes mellitus presented with severe inflammation that had spread from the sinus to the left orbital cavity. The bilateral internal carotid arteries were severely stenotic, causing multiple infarctions in the brain parenchyma. There was no  $\beta$ -D-glucan detected in the cerebrospinal fluid. Based on the presence of central nervous system (CNS) inflammation and vascular involvements that spread from the sinusitis, we tentatively diagnosed this patient as having invasive fungal CNS infection, *i.e.* zygomycosis or aspergillosis. Although the patient was treated with anti-fungal drugs such as liposomal amphotericin B and voriconazole, he died of respiratory failure. Pathological examination of the autopsied tissues demonstrated zygomycosis in the brain and heart. The prevalence of zygomycosis is generally very low (-5% of CNS infections) compared with that of other fungal infections. The lack of an appropriate diagnostic marker may lead to the under- or mis-diagnosis of zygomycosis. Moreover, it is hard to differentiate zygomycosis from aspergillosis because the two diseases share common clinical features such as the association of sinusitis and vascular involvement. The clinically diagnostic points that discriminate zygomycosis from aspergillosis are as followed; i)  $\beta$ -D-glucan is negative in zygomycosis but positive in aspergillosis; ii) diabetes is more frequent in patients with zygomycosis to those with aspergillosis; iii) the infectious lesion in aspergillosis shows an iso-low-intensity on T<sub>2</sub> weighted MRI image but shows a high intensity lesion in zygomycosis. The mortality rate of CNS zygomycosis is so high that an early diagnosis of it is warranted and the start appropriate anti-fungal treatments or surgical drainage in the early stage of the disease.

(Clin Neurol 2012;52:84-89)

**Key words:** zygomycosis, aspergillosis, vascular invasion,  $\beta$ -D-glucan, diabetes

---