

症例報告

髄液アスペルギルス抗原価を指標として治療をおこない、 脳梗塞を合併したにもかかわらず長期生存がえられた 中枢神経アスペルギルス症の1例

岡崎 知子^{1)*} 白石 翔一¹⁾ 岩佐 直毅¹⁾ 北村 絵未¹⁾
水谷 哲²⁾ 花田有紀子³⁾ 柳原 武彦⁴⁾

要旨：症例は78歳女性、糖尿病治療中。右眼窩先端症候群を呈した後、右内頸動脈閉塞による脳梗塞を発症した。頭部画像で右後篩骨洞から眼窩先端部・海綿静脈洞にかけて腫瘤をみとめ、副鼻腔手術病理所見より侵襲性副鼻腔アスペルギルス症からの中枢神経アスペルギルス症、右内頸動脈閉塞症と診断した。髄液アスペルギルス抗原価を指標にポリコナゾール療法を継続し、発症から約2年再発なく長期生存がえられた。脳卒中を合併した中枢神経アスペルギルス症は致死率が高く予後不良例の報告が多い。髄液アスペルギルス抗原は治療指標として有用な可能性がある。

(臨床神経 2015;55:472-477)

Key words：侵襲性アスペルギルス症、脳梗塞、ポリコナゾール、ガラクトマンナン・アスペルギルス抗原、内頸動脈閉塞症

はじめに

中枢神経アスペルギルス症は、免疫不全患者に合併することが多い重症真菌感染症¹⁾である。アスペルギルスは血管浸潤性が高いため、中枢神経アスペルギルス症ではしばしば脳梗塞やくも膜下出血などの脳卒中を合併する。アスペルギルス症に対してポリコナゾール療法が導入されて以降、侵襲性アスペルギルス症の予後は改善されているが、中枢神経アスペルギルス症においては依然予後不良例の報告^{2)~6)}が多い。また、肺アスペルギルス症に対しては少なくとも6から12週のポリコナゾール療法継続が推奨⁷⁾されているが、中枢神経系アスペルギルス症に対する治療期間については標準的基準がなく治療終了指標も明確ではない。今回われわれは、眼窩先端症候群で発症し内頸動脈閉塞を合併した浸潤性副鼻腔アスペルギルス症に対して、髄液中ガラクトマンナン・アスペルギルス抗原（以下アスペルギルス抗原）を指標にポリコナゾール療法をおこない、長期生存がえられた1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：78歳女性

主訴：右眼痛、右眼瞼下垂

既往歴：2型糖尿病、糖尿病性網膜症。

現病歴：2012年3月初旬某日の午後から右目がみえにくくなり翌日にはまったく見えなくなった。A病院眼科を受診し右球後視神経炎と診断され、入院の上ステロイドパルス療法を2クール施行されたが右視力を喪失した。5月下旬から激しい右眼痛が出現したためA病院眼科に再入院となった。入院時は右眼痛と右視力喪失以外に神経学的異常をみとめなかったが、右眼瞼下垂、右眼球運動障害が出現してきたため6月中旬精査目的に当院へ転院となった。

入院時所見：一般理学的所見は、体温36.5℃、血圧136/72 mmHg、脈拍78回/分、SpO₂ 97%、心音・呼吸音に異常をみとめなかった。右眼窩痛の訴えが強かったが頭痛はともなっておらず、神経学的には意識は軽度傾眠であったが指示反応良好で、見当識障害はなく、髄膜刺激徴候をみとめなかった。脳神経系では右視力喪失、右眼は眼瞼下垂で完全閉

*Corresponding author: 大阪警察病院神経内科〔〒543-0035 大阪市天王寺区北山町10番31号〕

¹⁾ 大阪警察病院神経内科

²⁾ 大阪警察病院感染管理センター

³⁾ 大阪警察病院耳鼻咽喉科

⁴⁾ 大阪神経疾患研究所

(Received September 21, 2014; Accepted March 17, 2015; Published online in J-STAGE on June 4, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurology.000668

眼しており全方向で眼球運動障害をみとめ、瞳孔は右3.5 mm 左2.0 mm で右対光反射が消失していた。その他の脳神経系に異常をみとめず、四肢・体幹に運動感覚障害はみとめられなかった。

入院時検査所見：血算・生化学では、軽度白血球上昇 WBC 8,800/ μ l (Neut 80.5%), 貧血 RBC 309 $\times 10^4$ / μ l, Hb 9.7 g/dl, 低蛋白血症 TP 5.1 g/dl, 電解質異常 Na 125 mEq/l, K 2.9 mEq/l, 軽度肝機能異常 AST 54 U/l, ALT 37 U/l などがみとめられ、CRP 0.06 mg/dl. 凝固系は正常で、SCC 抗原, ACE, sIL2R 正常範囲内, PR3-ANCA, MPO-ANCA 陰性, HIV 抗体陰性, 血中 β -D グルカン正常範囲内, カンジダ抗原陰性, 血液培養陰性. 髄液所見は細胞数 230/mm³ (単核球 47%, 多形核球 53%), 蛋白 104 mg/dl, 糖 73 mg/dl (血糖 232 mg/dl), 髄液細胞診陰性, 髄液細菌培養・抗酸菌培養陰性であった。6 月初旬に A 病院で撮影された頭部 MRI で右後篩骨洞から右眼窩先端部・海綿静脈洞にかけて T₁ 強調画像で等信号の腫瘍がみとめられ (Fig. 1a), MRA では右内頸動脈サイフォン部に数珠状の狭窄がみとめられた (Fig. 1b). 入院後に撮影した副鼻腔 CT では、右眼窩内側・篩骨洞背側に骨破壊像がみとめられた (Fig. 1c). 体幹 CT では肺野に炎症像みとめられず、胸部部に異常所見はみとめられなかった。

入院後経過：臨床所見より右眼窩先端症候群と診断した。右後篩骨洞から眼窩先端部・海綿静脈洞を占拠している腫瘍病変の鑑別疾患として、サルコイドーシス, Wegener 肉芽腫症, 悪性リンパ腫, 転移性腫瘍, 結核, 浸潤性真菌症などが挙げられ、確定診断目的に内視鏡下副鼻腔生検術を予定した。しかし手術待機中の入院第 5 日目に突然左片麻痺が出現し、頭部 MRI 拡散強調画像で右中大脳動脈領域に高信号をみと

め脳梗塞と診断した (Fig. 2a, b). 頭部 MRA で右内頸動脈は描出されておらず (Fig. 2c), T₂ 強調画像および FLAIR 画像水平断で右内頸動脈内に異常信号がみられ flow void が消失しており (Fig. 2e, f), 同日の脳血管撮影では右内頸動脈は起始部で先細りに閉塞していた。腫瘍は T₁ 強調画像・FLAIR 画像で等信号から低信号を呈し, T₂ 強調画像で高信号内に低信号が散在しており, 辺縁優位に造影効果がみられた (Fig. 2d~g). 第 7 日目に内視鏡下汎副鼻腔根本術を施行。後篩骨洞深部に軟で乾酪性の黄白色腫瘍をみとめ真菌症が強くうたがわれた。迅速病理で壊死・フィブリンをともなう糸状真菌塊を確認し菌種はアスペルギルスと同定された (Fig. 3). 以上より, 侵襲性副鼻腔アスペルギルス症からの直接浸潤による中枢神経アスペルギルス症および右内頸動脈閉塞症と診断した。副鼻腔手術直後からボリコナゾール療法を開始した。投与開始前のアスペルギルス抗原は血中 1.0/ 髄液 > 5.0 (正常値 0.5 未満), β -D グルカンは血中 2.16 pg/ml/ 髄液 > 300 pg/ml (正常値 11 pg/ml 未満) で、血液中に比し髄液中で著明に上昇していた。血中 β -D グルカンは治療開始前から正常範囲内で、血中アスペルギルス抗原は治療開始 1 ヶ月で陰性化した。髄液アスペルギルス抗原・ β -D グルカン高値が遷延した。臨床的に脳卒中再発はなく、その他アスペルギルス症再燃をうたがう所見もみとめられず、頭部 CT・MRI で副鼻腔病巣に再燃をみとめなかったが、髄液中アスペルギルス抗原と β -D グルカン高値が遷延した。このため髄液中アスペルギルス抗原を治療指標としボリコナゾール投与 (第 7~45 日目: 200 mg $\times$ 2 回/日経静脈投与, 第 46~132 日目: 200 mg $\times$ 2 回/日経管投与) を継続し、第 132 日目に髄液中アスペルギルス抗原陰性化を確認し治療を終了した (Fig. 4). 第 149 日目に療養型病院に転院。

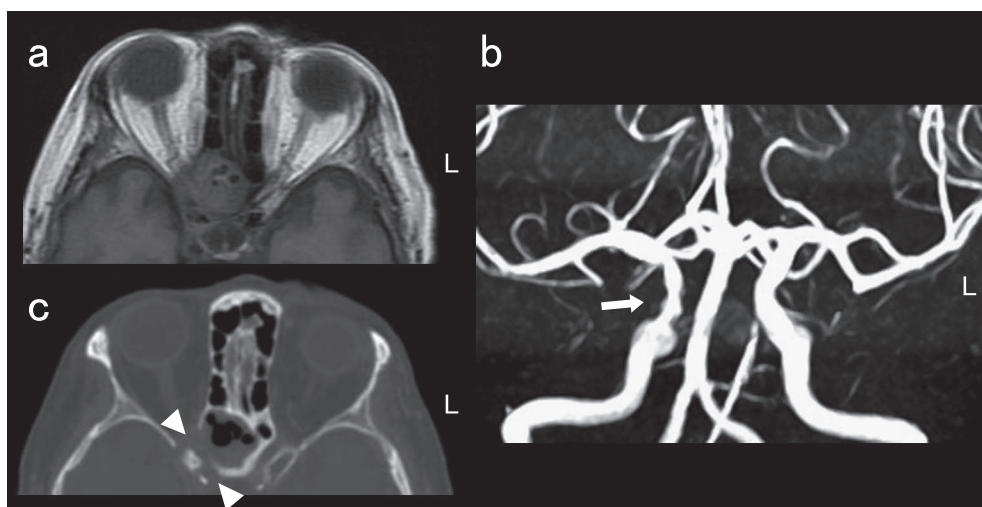


Fig. 1 Brain MRI and MRA before admission and paranasal sinus CT on admission.

MRI obtained in June before admission and paranasal sinus CT obtained on admission. Axial T₁ WI (1.5 T: TR 450 ms, TE 11 ms) showed an isointense lesions occupying the right posterior ethmoid sinus, orbital apex and cavernous sinus (a). MR Angiography (1.5 T: TR 28 ms, TE 3.2 ms) showed moderate stenosis in the siphon area of the right internal carotid artery (arrow) (b). Paranasal sinus CT showed partial bone deficit in the ethmoid sinus on admission (arrow heads) (c).

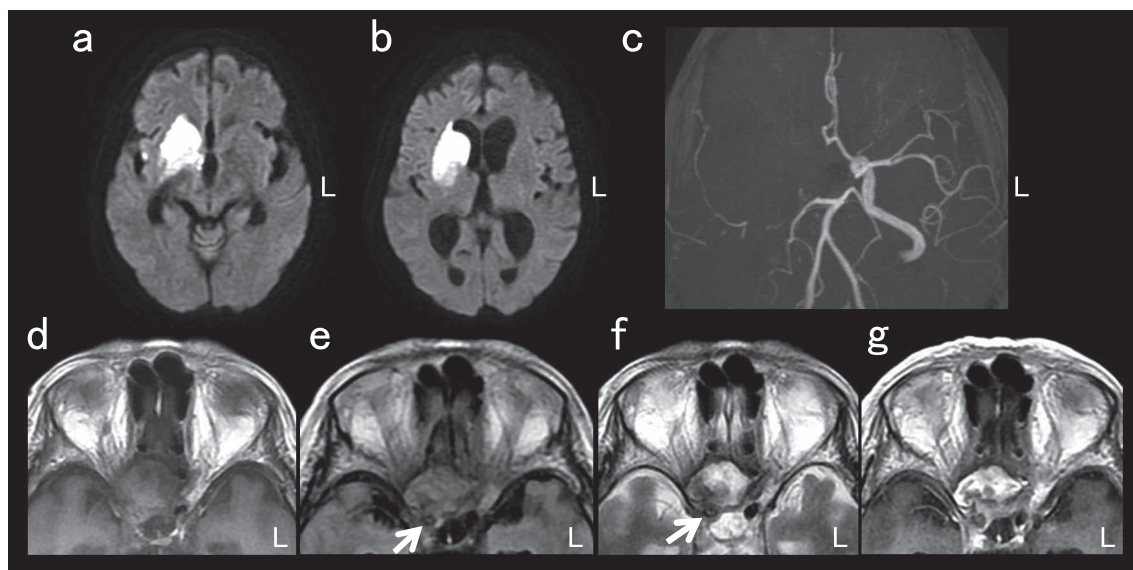


Fig. 2 Brain MRI and MRA obtained 5 days after admission.

DWI (1.5 T: TR 5,075 ms, TE 84.3 ms, b value = 1,000 sec/mm²) showed high intensity signals in the right basal ganglia (a, b). MR angiography (1.5 T: TR 28 ms, TE 6.8 ms) confirmed occlusion of the right internal carotid artery (c), and the absence of flow void in the right internal carotid artery on T₁WI (Axial, 1.5 T: TR 400 ms, TE 20 ms) and FLAIR (Axial: TR 10,002 ms, TE 104.7 ms) images (e, f: arrows). The mass in the right posterior ethmoid sinus and cavernous sinus grew larger. T₁WI and FLAIR images showed an isointense lesion with partial hypointensity (d, e). T₂WI (Axial: TR 4,016.6 ms, TE 80.7 ms) showed a high intensity lesion with partial hypointensity (f). T₁-weighted gadolinium-enhanced MRI (Axial: TR 30 ms, TE 3.6 ms) showed an enhancing lesion (g).

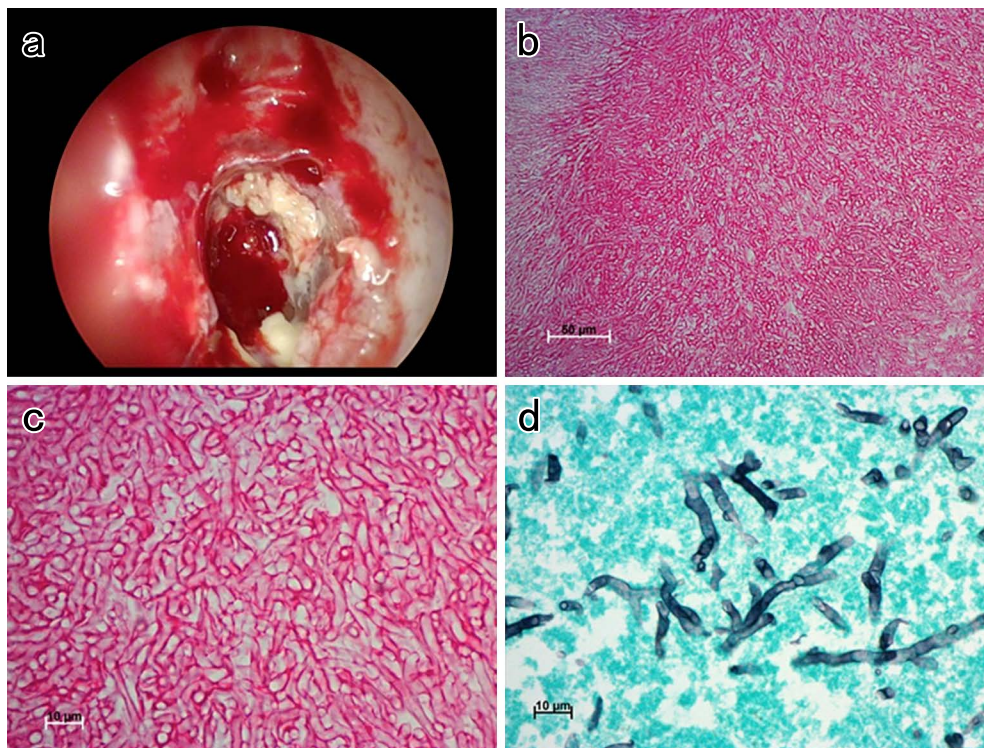


Fig. 3 Operative and pathologic findings.

There was a mass lesion with pale yellow color in the posterior ethmoid sinus (a). Hyphae from aspergillus mold are shown with hematoxylin-eosin staining (bar = 50 μm) (b), hematoxylin-eosin staining (bar = 10 μm) (c) and Grocott staining (bar = 10 μm) (d).

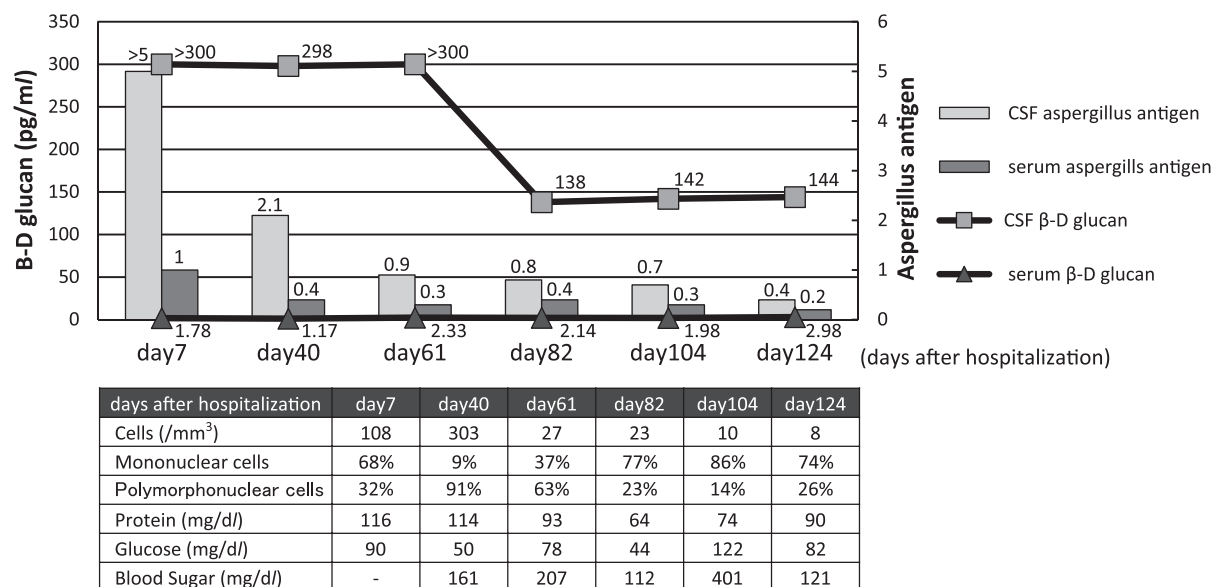


Fig. 4 Aspergillus antigen, β-D glucan levels and cerebrospinal fluid findings over time.

Graphic presentation of cerebrospinal fluid (CSF) aspergillus antigen, serum aspergillus antigen, CSF β-D glucan and serum β-D glucan levels over time. The table presents CSF findings and plasma glucose levels over time.

重度左片麻痺などの脳梗塞後遺症が残存したが、発症から約2年間アスペルギルス症再発をみとめず長期生存がえられた。

考 察

侵襲性副鼻腔アスペルギルス症は造血幹細胞移植後、臓器移植後、AIDS、糖尿病患者で報告が多く、きわめて予後不良である。アスペルギルス菌に対する感染防御反応は好中球が担っているため、癌化学療法中や造血幹細胞移植後など好中球数減少をきたす病態患者での報告が多いが、糖尿病患者での報告も多い。中村らは、副鼻腔より頭蓋内に進展した症例の35%は糖尿病を合併していたと報告⁸⁾している。本症例は真菌症リスクとなる基礎疾患は糖尿病のみであった。副鼻腔からの直接進展、もしくは肺病変から血行性播種により中枢神経系に浸潤がおよぶと、髄膜炎、脳膿瘍、脳卒中などを合併する中枢神経アスペルギルス症となる。アスペルギルスは血管浸潤性が高く、直接浸潤で内頸動脈や Willis 動脈輪閉塞による脳梗塞や、血管炎や内頸動脈サイフォン部などからの動脈原性塞栓による脳梗塞をひきおこす。また、動脈壁に局所壊死が生じると真菌性微小動脈瘤が形成され脳内出血やくも膜下出血を続発することがある。本症例は肺アスペルギルス症を合併しておらず、副鼻腔から海綿静脈洞内に直接浸潤し内頸動脈閉塞をきたした。内頸動脈閉塞機序については前医 MRA で右内頸動脈サイフォン部に数珠状狭窄をみとめ、頭部 MRI 水平断で血管周囲を真菌塊が取り囲んでいたことから、真菌塊からの圧迫による血管狭窄化と血管壁侵襲にともなう血管炎による狭窄・閉塞の両者の関与がうたがわれた。アスペルギルス症の予後はきわめて不良で、致死率はアスペ

ルギルス症全体で58%、中枢神経系アスペルギルス症もしくは侵襲性アスペルギルス症で88.1%と報告⁹⁾されている。治療は2008年の Infectious Disease Society of America のガイドラインでは、ボリコナゾールを第一選択薬として推奨⁷⁾しており、ボリコナゾールは髄液移行が良好(血清比0.22~1.0)で、脳組織あるいは脳膿瘍内濃度も1 μg/ml 以上と高濃度であると報告¹⁰⁾されている。2005年 Schwartz らの報告¹¹⁾では、中枢神経系アスペルギルス症81例に対してボリコナゾール療法をおこなったところ、アスペルギルスに起因する死亡率は46%、最終フォロー時の生存率は31%であった。アンホテリシンBと比較しボリコナゾール治療は中枢神経系アスペルギルス症および侵襲性アスペルギルス症の予後を劇的に改善したといっても過言ではない。しかし、脳卒中を合併した中枢神経系アスペルギルス症の予後調査報告はない。明確な死亡率は不明であるが、最近の国内症例報告でも死亡報告^{3)~6)}が多く、中枢神経アスペルギルス症の中でも予後不良の病型と考えられる。アスペルギルス症に対する外科治療について明確なアルゴリズムはないが、外科的治療が予後改善に繋がったとする報告^{12)~14)}がある。2011年に発表された中枢神経系真菌症(全192例中アスペルギルス症120例)に対する後ろ向き調査¹⁴⁾では、何らかの外科的処置(脳室ドレナージ・シャント術、脳膿瘍生検・ドレナージ、開頭術・膿瘍切除術など)が施されている外科治療群では非治療群にくらべて有意に治療反応性が良好(外科治療群60% vs 非治療群42%, $P = 0.0174$)であったと報告されている。手術侵襲による播種・増悪も懸念されるが、副鼻腔炎などの局所的アスペルギルス症に対しては緊急デブリドメントが推奨¹⁾されている。本症例では、内視鏡下に副鼻腔腫瘍を硬膜拍動が確認できる

部位まで摘出しており、長期生存に影響した可能性がある。また抗真菌薬の投与継続期間は個々の症例の免疫力や重症度によるが、中枢神経系アスペルギルス症に対する治療期間については標準的基準がなく治療終了指標も明確ではない。Schwartz らの報告¹¹⁾では中枢神経系アスペルギルス症に対するボリコナゾール治療期間は、1 から 1,128 日(中央値 51 日)であった。今回われわれは、治療継続期間の指標として髄液中アスペルギルス抗原を選択し、陰性化するまでの 126 日間治療を継続した。検索したかぎり中枢神経アスペルギルス症において髄液アスペルギルス抗原を治療指標とした報告はなかったが、他の中枢神経真菌症の治療指標については報告がある。2012 年米国でメチルブレドニゾロンアセテート製造過程に真菌が混入し集団発生した真菌性髄膜炎症例における髄液 β -D グルカンの経時的变化と臨床経過についての調査では、髄液 β -D グルカンが経時的に低下したほとんどの症例が無症候に改善し、高値が持続した全症例で予後不良であったため、髄液 β -D グルカンが治療指標として有用な可能性があると報告¹⁵⁾している。本症例では髄液 β -D グルカンは経時的に低下したが第 82 日目以降変動なく推移したため、治療終了の指標としてはもちいなかった。また、クリプトコッカス髄膜炎では髄液クリプトコッカス抗原の感度は 93~100%、特異度は 93~98%¹⁶⁾と高値であり、非 HIV 患者で死亡率と相関する¹⁷⁾が、HIV 患者では治療指標として不適¹⁸⁾とされている。本症例は、髄液アスペルギルス抗原陰性化まで治療を継続したことにより長期生存がえられた可能性があり、今後中枢神経アスペルギルス症において髄液アスペルギルス抗原を治療指標とする妥当性について多数例での検討が必要と考える。

※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) Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360:1870-1884.
- 2) Siddiqui AA, Shah AA, Bashir SH. Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: clinical spectrum and outcome in 25 cases. *Neurosurgery* 2004;55:602-611; discussion 611-613.
- 3) 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.
- 4) 中村智之, 名倉博史. 水頭症・脳梗塞・くも膜下出血を来し剖検にて診断された血管炎を伴うアスペルギルス髄膜炎の 1 例. *脳卒中* 2010;32:74-79.
- 5) 関 敦子, 前島新史, 武井 真ら. 糖尿病患者に発症した侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の 1 剖検例. *医療* 2011;65:331-336.
- 6) 檜沢一興, 畑田鉄平, 守永 晋ら. 播種性アスペルギルス症による脳出血で死亡した潰瘍性大腸炎の 1 剖検例. *日消誌* 2013;110:648-654.
- 7) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-360.
- 8) 中村邦彦, 重戸伸幸, 金子真弓. 侵襲性鼻脳アスペルギルス症を合併した 2 型糖尿病の 1 例. *糖尿病* 2001;44:495-499.
- 9) Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-366.
- 10) Luster I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:728-732.
- 11) Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005;106:2641-2645.
- 12) Koshy R, Malhotra P. Treatment of primary aspergilloma of the central nervous system in a diabetic immunocompetent patient with surgical resection and voriconazole: a case report and review of the literature. *Turk Neurosurg* 2011;21:641-644.
- 13) Chan JC, Yu DK, Lee DL, et al. Combined lateral orbitotomy and endoscopic transnasal orbital decompression in a case of orbital aspergillosis with impending intracranial invasion. *Case Rep Ophthalmol* 2012;3:418-423.
- 14) Schwartz S, Reisman A, Troke PF. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis. *Infection* 2011;39:201-210.
- 15) Litvintseva AP, Lindsley MD, Gade L, et al. Utility of (1-3)- β -D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. *Clin Infect Dis* 2014;58:622-630.
- 16) Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, et al. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol* 1994;32:1680-1684.
- 17) Shin CC, Chen YC, Chang SC, et al. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *QJM* 2000;93:245-251.
- 18) Skipuletz T, Schwenkenbecher P, Pars K, et al. Importance of follow-up cerebrospinal fluid analysis in cryptococcal meningoencephalitis. *Dis Markers* 2014;162576. doi: 10.1155/2014/162576.

Abstract

Extended voriconazole therapy and long term survival of a patient with invasive central aspergillosis causing stroke

Tomoko Okazaki, M.D.¹⁾, Shoichi Shiraishi, M.D.¹⁾, Naoki Iwasa, M.D.¹⁾, Emi Kitamura, M.D.¹⁾, Tetsu Mizutani, M.D.²⁾, Yukiko Hanada, M.D.³⁾ and Takehiko Yanagihara, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka Police Hospital

²⁾Department of Infection Control Center, Osaka Police Hospital

³⁾Department of Otorhinolaryngology, Osaka Police Hospital

⁴⁾Osaka Neurological Research Institute

Central nervous system (CNS) aspergillosis with stroke has a high mortality and poor prognosis generally. We report a 78-years-old woman with diabetes mellitus, who developed invasive paranasal sinus aspergillosis with the orbital apex syndrome on the right side and cerebral infarction caused by intracranial occlusion of the right internal carotid artery. Based on the presence of a mass lesion in the ethmoid sinus extending to the orbital apex on the right side with cranial CT, the mass lesion was surgically removed and the pathological examination of the surgical specimen revealed aspergillus mold. Immediately after surgery, we initiated treatment with voriconazole 200 mg $\times$ 2/day intravenously for 38 days, and then via feeding tube for 86 days until the galactomannan-aspergillus antigen level in the cerebrospinal fluid became negative at 132 days. She is alive now for almost two years without relapse of aspergillosis. There is no definitive guideline for management of patients with CNS aspergillosis concerning the length of drug treatment and the method for monitoring the response for treatment. We believe that measurement of the galactomannan-aspergillus antigen level in the cerebrospinal fluid might be a useful way of monitoring the efficacy of treatment for CNS aspergillosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:472-477)

Key words: invasive aspergillosis, cerebral infarction, voriconazole, galactomannan-aspergillus antigen, internal carotid artery occlusion