

症例報告

視神経管開放術により失明を免れたアスペルギルス感染症による 眼窩先端症候群の1例

吉田 健二^{1)3)*} 白田 明子¹⁾ 佐藤 拓²⁾
岸田 悠吾²⁾ 齋藤 清²⁾ 山根 清美¹⁾

要旨：症例は71歳の女性である。2か月の経過で出現・進行した、左眼窩部痛および頭痛、複視、左眼瞼下垂を主訴に来院した。左視力低下、左眼瞼下垂、左眼内外転障害を認め、不全型左眼窩先端症候群であった。頭部MRIで左眼窩円錐部に異常信号を認め、血清β-Dグルカンが上昇、血清アスペルギルス抗原とアスペルギルス抗体がともに陽性であった。抗真菌薬を開始したが症状が進行したため視神経管開放術とステロイドパルス療法を施行すると、症状は徐々に改善。同部位の病理標本からアスペルギルス菌体を検出した。アスペルギルス感染症に伴う眼窩先端症候群に対して視神経管開放術を施行し、失明を免れ眼球運動も回復した稀な症例であり報告する。

(臨床神経 2016;56:1-6)

Key words：アスペルギルス感染症、眼窩先端症候群、視神経管開放術

はじめに

眼窩先端症候群は、視神経管と上眼窩裂に病変の主座を認め、上眼窩裂を通るIII・IV・V₁・VIの各脳神経症状と視神経管を通るII障害を呈する症候群である。病因として、眼窩先端部の炎症、腫瘍、外傷が多い。真菌感染症による眼窩先端症候群は比較的稀であるが、報告は散見される。副鼻腔真菌症に対する治療指針は、病巣の外科的切除を行い抗真菌薬の全身投与だが、病変部位の性質上機能予後が不良な症例が多い。

今回われわれは、アスペルギルス感染症に伴う眼窩先端症候群に対して、視神経管開放術と抗真菌薬を併用することで失明を免れることができた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：71歳、女性

主訴：左眼窩部痛、頭痛、複視、左眼瞼下垂

既往歴：片頭痛（30歳代）、慢性甲状腺炎（30歳代、経過観察中）、両側副鼻腔炎・手術（40歳頃）、糖尿病・高血圧（60歳）。

家族歴：妹（2人）甲状腺機能亢進症で内服加療中。類似疾患の家族歴なし。

生活歴：飲酒歴なし、喫煙歴なし、活け花教室師範。

アレルギー歴：特記すべきことなし。

現病歴：2012年11月上旬、左眼の重苦しさを自覚した。高血圧に伴う症状と考えられたが改善しなかった。鼻汁が多いことを自覚した。

12月上旬、近医神経内科を受診。頭部CTおよびMRIを施行して異常なし。眼科も受診したが異常なかった。

12月中旬、他院神経内科を受診した。神経学的異常所見なし。緊張型頭痛が考えられ、筋弛緩薬と消炎鎮痛薬を服用しても改善しなかった。

12月下旬、複視と左眼瞼下垂が出現し、悪化を認めた。

2013年1月某日、精査目的に当院へ紹介され入院となった。

入院時所見：身長148.8cm、体重57.7kg、血圧156/66mmHg、脈拍76/min・整、体温35.6℃、SpO₂97%（ルーム）。表在リンパ節は触知せず。左眼窩部に自発痛と圧痛を認める。眼窩部血管雑音は認めず。甲状腺腫は認めず。胸部や腹部、四肢に異常は認めない。

神経学的所見では、意識レベル清明。失語症なし、失行なし、失認なし。脳神経領域では、瞳孔は左右とも正円同大（3.5mm）、対光反射は両側とも迅速、視力は右1.0・左0.1、視野では右は正常だが左に中心暗点を認める、眼底では両側とも明らかな異常は認めず、左眼瞼下垂あり、眼位は右眼球

*Corresponding author: 福島県立医科大学神経内科〔〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地〕

¹⁾ 太田熱海病院脳神経センター神経内科

²⁾ 福島県立医科大学脳神経外科

³⁾ 現：福島県立医科大学神経内科

(Received June 29, 2015; Accepted September 30, 2015; Published online in J-STAGE on November 30, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurology.000741



Fig. 1 Ocular movement.

Right ocular movement was normal. Left eye movement was limited in all directions, adduction restrictions were especially remarkable. The patient had double vision.

が正中・左眼球が外斜位 (Fig. 1), 眼球運動は右が正常・左が内外転および垂直方向とも全領域に制限あり (Fig. 1), 複視は全方向で出現し特に左方視時に重度, 眼振は認めず, 角膜反射は両側とも正常, 顔面感覚は額を含めて明らかな左右差を認めなかった. 運動系では, 四肢筋力は正常だった. 腱反射は, 上肢および膝蓋腱反射が左右差なく両側とも亢進, アキレス腱反射は両側とも消失していた. 病的反射は認めなかった. 感覚系では, 四肢末梢で表在覚が過敏, 深部覚は両下肢とも低下していた. 協調運動では, 指鼻・膝踵試験とも正常であった. 起立・歩行は正常であった. 髄膜刺激症状を認めなかった. 症状に日内変動はなかった.

入院時検査所見

血液検査では, 白血球 $4,700/\mu\text{l}$, CRP 0.05 mg/dl , 赤沈 46 mm/時間 と炎症反応を認めた. 生化学では, 随時血糖 267 mg/dl , HbA1c 7.3% (NGSP), フェリチン 110.2 ng/ml , D-アラビニトール $6.5 \mu\text{mol/l}$, 肝腎機能および電解質に異常はなかった. 内分泌系では, 甲状腺機能は正常だが, 抗サイログロブリン抗体 $2,734.7 \text{ IU/ml}$ (正常 28 未満), 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 119.5 IU/ml (正常 16 未満) と上昇を認めた. 免疫系では, 抗核抗体が $+-$, 可溶性 IL-2R 324 U/ml , PR3-ANCA 陰性, MPO-ANCA 陰性, ACE 正常範囲内, IgG4 83.9 mg/dl , クオンティフェロン TB 陰性, β -D グルカン 54.2 pg/ml と上昇,

血清アスペルギルス抗原 0.7 と陽性, 血清アスペルギルス抗体が陽性であった.

髄液検査は, 細胞数 $3/\mu\text{l}$, 細胞比 単核球:多形核球 = $1:2$, 蛋白質 58 mg/dl , 糖定量 97 mg/dl (随時血糖 174 mg/dl), 髄液アスペルギルス抗原 0.3 と陽性, 髄液アスペルギルス抗体 陰性, クリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原 陰性, 髄液細菌培養および酸菌培養は陰性, 髄液細胞診は class II で悪性細胞を認めなかった.

頭部 MRI では, T_2 強調画像で左眼窩円錐部から海綿静脈洞周囲に低信号, STIR では同部位の高信号, Gd 造影 T_1 強調画像で同部位に造影効果を認めた. 左外眼筋は腫大を認めた (Fig. 2).

入院後経過: 糖尿病と副鼻腔手術歴などの既往歴, 検査所見, 臨床経過などから, 真菌感染症による眼窩先端症候群が疑われた. 入院第 5 病日, 診断的治療を兼ねてポリコナゾール 400 mg/日 (初日導入 600 mg/日) を開始した. 細菌感染症も考え, ピペラシリン・タゾバクタム 18.0 mg/日 を併用した. 接合菌感染症を否定できず, 入院第 8 病日から抗真菌薬をリボソーマルアムホテリシン B 250 mg/日 に切り替えた.

可及的速やかに薬物治療を開始したが, 入院第 10 病日には左視力が 0.02 まで悪化, 左眼瞼下垂も増悪し開眼は不可能になった. 確定診断のため, 入院第 15 病日に福島県立医科大学脳神経外科に転院した. 入院第 22 病日, 内視鏡下に経鼻内視鏡下生検術・左視神経管開放術を施行した (Fig. 3, 4). 術後

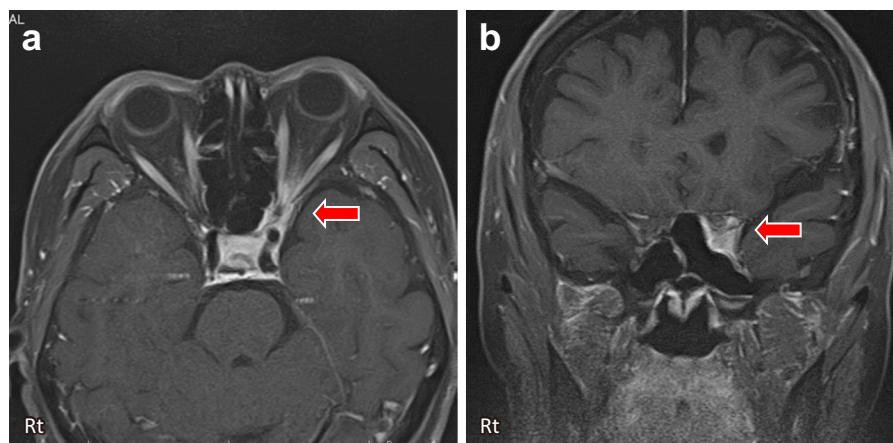


Fig. 2 Brain MRI on admission.

Gadolinium-enhanced T₁-weighted MR imaging demonstrating hyperintense lesions in the left orbital apex. Left eyeball and eye socket content protruded at the front. a: axial (1.5 T; TR 355 msec, TE 15 ms). b: coronal (1.5 T; TR 355 msec, TE 15 ms).

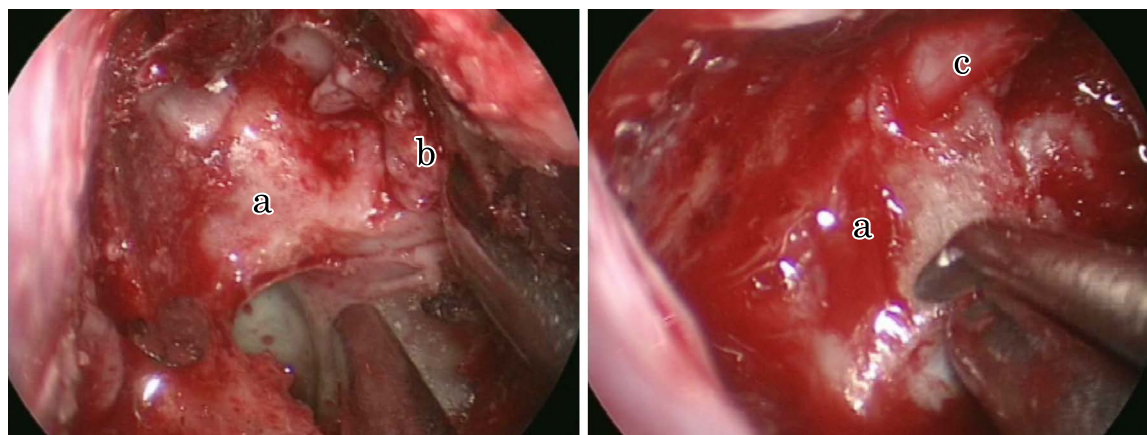


Fig. 3 Operative findings.

Trans-nasal operation was performed. We found a fungal mass in the sella turcica, which included the optic canal. There was an optic nerve canal in that. We studied the mass pathologically. a: sella turcica. b: fungal mass. c: optic nerve.

はステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1,000 mg/日 × 3日間)を施行した。徐々に左視力・左眼球運動障害・左眼瞼下垂が軽快した。入院第 43 病日、生検部位の永久病理標本でアスペルギルス菌体を同定し (Fig. 5), アスペルギルス感染症による左眼窩先端症候群と確定診断した。術後はポリコナゾール 400 mg/日を内服で再開した。入院第 47 病日、当院へ再転院となった。

当院転院時は、左眼瞼下垂と眼球運動障害ともに改善 (Fig. 6), 左視力低下 (0.7) と対光反射障害 (緩徐), 瞳孔不同 (3.5 mm・正円/5.0 mm・楕円), 左中心暗点が存在した。病巣デブリードマンは実施出来ず、依然としてアスペルギルスは左眼窩先端部に存在すると推測された。感染症内科と相談し、長期的に抗真菌薬加療を行う方針とした。入院第 83 病日に自宅退院となった。

外来加療にて、血清 β -D グルカンは 2 月 47.9 pg/ml, 3 月 36.0 pg/ml, 4 月 11.9 pg/ml と軽快し、左視力は矯正視力 1.0 まで改善した。しかし、5 月に全身倦怠感を訴え、 β -D グルカン 121.0 pg/ml まで再上昇し、頭部 MRI で左蝶形骨洞内液体貯留が増悪した。副鼻腔真菌症再燃と判断され、2013 年 7 月耳鼻咽喉科で左蝶形骨洞開放術を施行した。しかし病理組織では真菌を認めず、慢性副鼻腔炎の診断であった。術後は β -D グルカン 9.3 pg/ml と低下し、ポリコナゾール 600 mg/日に増量、以降は症状の再燃を認めていない。

考 察

眼窩先端症候群は、上眼窩裂や視神経管に病変を認め、上眼窩裂を通る III・IV・V₁・VI の各脳神経と視神経管を通る

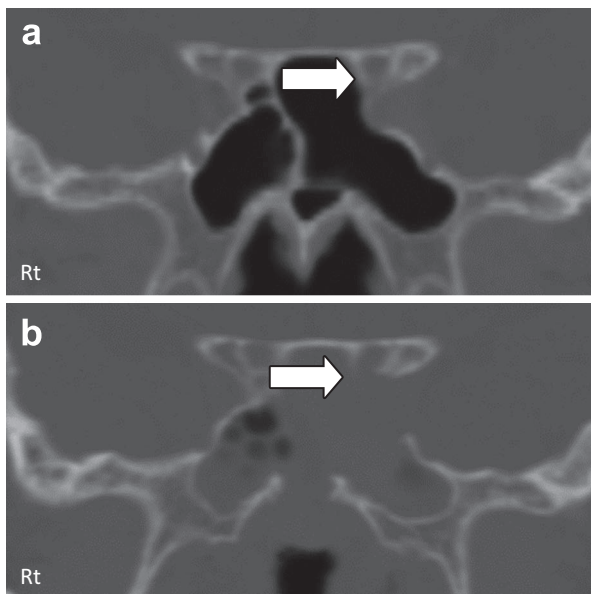


Fig. 4 CT scan.

Optic nerve decompressions before (a) and after (b) surgery. The patient's symptoms, including ocular movement limitation, were improved after the operation.

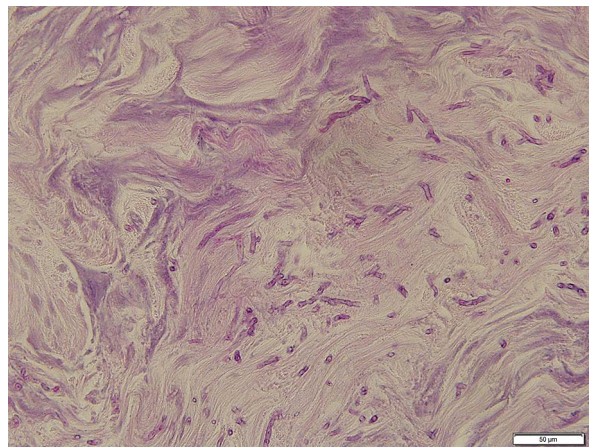


Fig. 5 Biopsy specimen of the left sphenoidal sinus. Numerous branching hyphae were detected (stained using PAS; magnification $\times 200, 400$). We made a definite diagnosis of aspergillosis, then continued antifungal medications (Voriconazole).

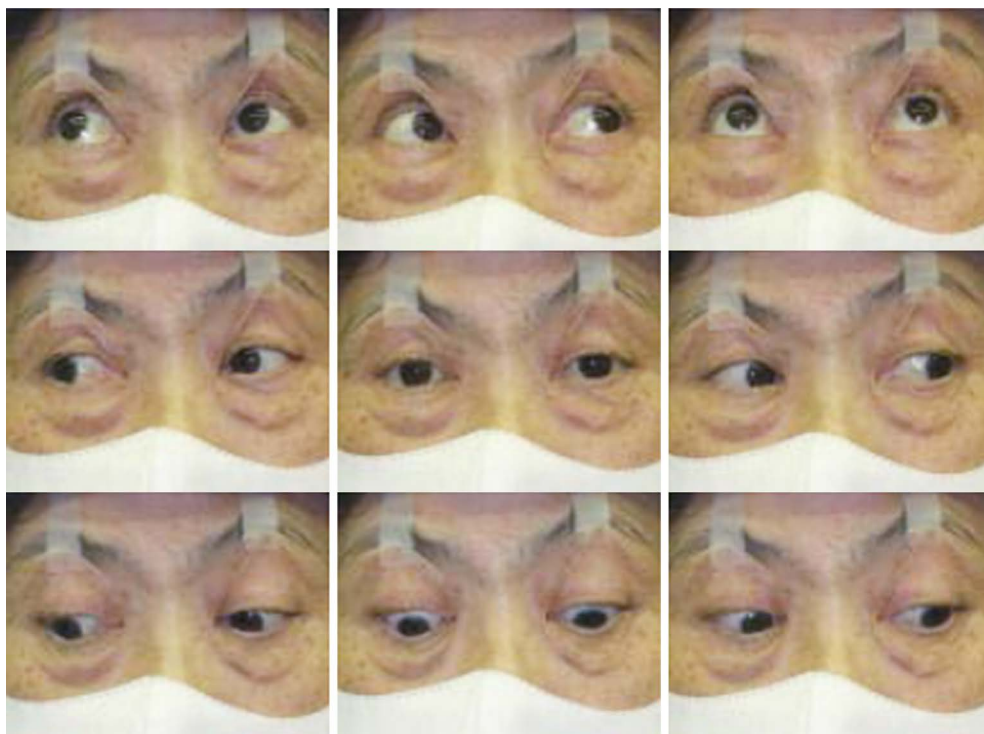


Fig. 6 Ocular movement.

The limited left eyeball movement, orbital part ache and visual acuity were all improved.

IIなどが傷害されることにより生じる一連の症候群を指す¹⁾。原因としては、眼窩尖端部の炎症(細菌・真菌・結核・梅毒感染症, サルコイドーシス, リウマチ性多発関節炎, 肥厚性

脳硬膜炎, 眼窩内偽腫瘍), 腫瘍(鼻咽頭部腫瘍, 髄膜腫, 悪性リンパ腫, 悪性腫瘍遠隔転移), 内頸動脈瘤, 海綿静脈洞血栓症, 外傷が挙げられる²⁾。

真菌感染症が眼窩先端症候群の原因になることは稀だが、その中ではアスペルギルス感染症が最も多い³⁾⁴⁾。アスペルギルスは口腔内・鼻腔内・副鼻腔内に常在し、病原性は乏しい。しかし糖尿病や中耳炎、その他の真菌感染症合併者、ステロイドや免疫抑制薬の使用、悪性腫瘍、人工透析施行中の慢性腎不全、肝移植後、骨髄異形成症候群などの基礎疾患と持つ患者にアスペルギルス感染症を発症しやすい。ただし健常者における中枢神経系アスペルギルス感染症も報告されている⁵⁾⁶⁾。

眼窩アスペルギルス感染症の臨床報告では、70%以上が眼球突出や副鼻腔炎様の症状、20%が視野障害や眼球痛、9%が外眼筋麻痺を呈し、2%が眼窩先端症候群を来すとされる⁵⁾。

診断には血清アスペルギルス抗原および抗体、 β -D グルカンを参考とするが、これらは必ずしも感度が高くない。確定診断にはやはり病変部位の組織生検によるアスペルギルス菌体の証明しかないが、神経損傷・血管損傷の危険性や生検をしても真菌を証明できるとは限らないため、生検が躊躇されやすい。

真菌感染症による眼窩先端症候群は、ステロイド治療の適応となる視神経炎や Tolosa-Hunt 症候群などの鑑別が問題になり、確定診断が困難な場合はステロイドを開始する前に抗真菌薬による診断的治療も考慮しなければいけない。ステロイドが先行投薬され、病変部生検で真菌菌体ではなく非特異的な壊死組織や肉芽腫を認め、ステロイド投薬が行われて不幸な転帰を迎えた症例が報告されている⁷⁾⁸⁾。

松村らは多発脳神経障害を来した場合の診療指針を示している⁹⁾。中枢神経系感染症が疑われる場合は脳脊髄液検査や脳造影 MRI を施行する。易感染状態、副鼻腔炎・中耳炎など耳鼻科領域感染症、高齢者、MRI で T₂ 強調画像の低信号および T₁ 強調画像ガドリニウム造影効果を示す場合は、真菌感染症を考慮する。非侵襲的検査で原因が判然としない場合、耳鼻科的アプローチが可能であれば病変部の生検を検討する。以上が困難であれば、抗真菌薬での診断的治療を開始する。視力障害を伴い急激に進行するのであれば、早期から抗真菌薬開始が推奨される。

深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014 および IDSA ガイドライン¹⁰⁾では、耳鼻咽喉科領域アスペルギルス感染症の治療には、病巣の徹底的な除去と抗真菌薬の全身投薬が示されている。抗真菌薬はボリコナゾールないしリボソール・アムホテリシン B が推奨される。ボリコナゾールは脳脊髄液移行性が良好で侵襲性アスペルギルス感染症に対しても有効性を示しているが、接合菌に無効である。アムホテリシン B は最も抗真菌スペクトラムが広く抗真菌活性も強く、唯一接合菌に対して有効である。接合菌感染症が疑わしい場合やアスペルギルスやカンジダ感染症の所見に乏しい場合、ボリコナゾールが無効な場合にはアムホテリシン B 治療を行う。

視神経管開放術は、顔面や頭部外傷による視神経障害（骨折片による直接的な圧迫、出血による圧迫、神経の挫滅や浮腫）、眼窩内腫瘍性病変、眼窩内炎症性病変、線維性異形成、バセドウ病などで眼窩内圧が上昇し視神経が圧迫され視力障害が発症した時に視神経管を開放し、視力改善を図る方法で

ある¹¹⁾。アスペルギルスによる眼窩先端症候群に対して視神経管開放術を行った報告は極めて限られており、検索し得る範囲では本邦で 2 例しか報告がない⁸⁾¹²⁾。いずれの報告もアスペルギルス感染症や続発する血管障害などのため、転機は不良であった。

本症例は、耳鼻科診察で明らかな副鼻腔炎を認めないが、糖尿病の既往・副鼻腔炎の手術歴などから判断して、副鼻腔から眼窩先端部へのアスペルギルス連続性浸潤が原因と考えられた。血清 β -D グルカン、血清アスペルギルス抗原・抗体ともに陽性、特徴的な MRI 画像所見などからアスペルギルス感染症を疑い、診断的治療目的に抗真菌薬を開始した。しかし視力障害の進行が急激であり、不可逆的な視神経変性が進行する前に確定診断と減圧術が望まれると判断し、経鼻的粘膜生検と視神経管開放術を行い確定診断に至った。幸いにも周術期に真菌感染症の増悪や視機能の悪化は来さなかった。時期を逸せず視神経管開放術を施行したことで、良好な視力予後に至ったと考えられる。

本邦で報告されたアスペルギルス感染による眼窩先端症候群 31 例中、16 例と高率に糖尿病を合併している¹³⁾。糖尿病が日和見感染症を誘発することは周知の事実であり、日常診療での糖尿病関連感染症は留意が必要である。

頭蓋底に病変を有する多発脳神経障害に対する積極的な外科的介入は躊躇されるが、症例に応じて早急に施行することが良好な予後に繋がる可能性があるため、本症例をここに報告した。

本報告の要旨は、第 92 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 石川 均. つけよう！神経眼科力 海綿静脈洞と眼窩先端部病変（解説）. 臨眼 2012;66:602-607.
- 2) 植木美乃, 数田俊成, 内藤理恵ら. 眼窩先端症候群にて発症し、内頸動脈海綿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.
- 3) 長谷川稔文, 雲井一夫. 副鼻腔真菌症 54 例の臨床検討. 耳鼻臨床 2005;98:853-859.
- 4) 浅井宏英, 宇高不可思, 金本元勝ら. 眼窩先端症候群を呈した脳 Aspergillus の 1 例. 神経内科 2004;60:294-300.
- 5) Hedge HR, Leung L-SE. Parasellar and orbital apex syndrome caused by aspergillosis. Neurology 1976;26:117-120.
- 6) Kaufman DM, Thai LJ, Farmer PM. Central nervous system aspergillosis in two young adults. Neurology 1976;26:484-488.
- 7) 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. 臨床眼科医報 2005;99:217-219.
- 8) 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. 臨眼 2002;56:3:283-287.
- 9) 松村晃寛, 今井富裕, 齊藤正樹ら. 原因不明のまま治療開始

- した頭蓋底病変の予後～多発性脳神経障害を呈した感染症を中心に～. 臨床神経 2013;53:9-18.
- 10) 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.
- 11) 柳 清. 視神経管開放術. 耳展 2010;53:160-165.
- 12) 太田浩嗣, 乙供通則, 中村達美ら. 眼窩先端症候群を呈した Aspergillosis の 1 例. 青森労災病医誌 1997;7:71-78.
- 13) 横田順子, 佐藤淳子, 荒川 敦ら. 侵襲性アスペルギルス症による眼窩先端症候群を発症し頭蓋内へ病巣の拡大がみられた 2 型糖尿病の 1 例. 糖尿病 2014;57:699-705.

Abstract

A case of orbital apex syndrome due to aspergillus infection that avoided loss of visual acuity by optic canal decompression

Kenji Yoshida, M.D.^{1,3)}, Akiko Shirata, M.D., Ph.D.¹⁾, Taku Sato, M.D., Ph.D.²⁾,
Yugo Kishida, M.D., Ph.D.²⁾, Kiyoshi Saito, M.D., Ph.D.²⁾ and Kiyomi Yamane, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Ohta-Atami Hospital

²⁾Department of Neurosurgery, Fukushima Medical University

³⁾Present address: Department of Neurology, Fukushima Medical University

A 71-year-old woman was admitted to our hospital complaining of left orbital pain, headache, diplopia and left-sided ptosis, which she had suffered for two months. On examination, the patient had loss of visual acuity, left-sided ptosis, lateral gaze disturbance, and was diagnosed as having left orbital apex syndrome. An abnormal signal to the left orbital cone was detected on MRI. Serum β -D-glucan was increased, and serum Aspergillus antigen and antibody were both positive. Although antifungal drugs (voriconazole and liposomal amphotericin B) were administered, the symptoms deteriorated. The patient then underwent optic nerve decompression surgery and was treated with intravenous methylprednisolone, which gradually improved the patient's symptoms, Aspergillus hyphae were confirmed by pathological examination. To obtain good prognosis for patients with orbital apex syndrome associated with Aspergillus infection, optic nerve decompression surgery should be considered.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:1-6)

Key words: aspergillus infection, orbital apex syndrome, optic canal decompression