

## 症例報告

## 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

上野亜佐子<sup>1)</sup> 濱野 忠則<sup>1)\*</sup> 藤井 明弘<sup>1)</sup> 松永 晶子<sup>1)</sup>  
長沼 誠二<sup>2)</sup> 米田 誠<sup>1)</sup> 伊藤 浩史<sup>2)</sup> 栗山 勝<sup>1)</sup>

**要旨：**侵襲性副鼻腔アスペルギルス症が中枢神経系に浸潤した2症例の治療経験を報告する。両症例とも当初は voriconazole が顕著な治療効果を示した。しかし voriconazole に対する耐性菌の出現、あるいはバイオフィルムの形成のためか、継続した治療効果をえられず、脳血管障害が合併し死亡した。1症例で剖検をおこない、アスペルギルスの血管壁内浸潤が確認された。アスペルギルスは血管侵襲性が強く、そのための脳血管障害を生じるときわめて予後不良であり、血管侵襲を生ずる以前からの voriconazole 投与開始が望まれる。また他の抗真菌剤との効果的な併用も今後考慮される必要があると思われた。

(臨床神経, 49 : 468—473, 2009)

**Key words：**中枢神経系アスペルギルス症, voriconazole, 副鼻腔, 脳血管障害

### はじめに

中枢神経系アスペルギルス症はきわめて予後不良な疾患であるが<sup>1)</sup>、近年新規抗真菌剤の出現により治療効果をもとめる例が報告されている。voriconazole (VRCZ) は中枢神経系アスペルギルス症に対し治療効果がみとめられ、2008年の Infectious Diseases Society of America (IDSA) ガイドラインでは、第1選択として推奨された<sup>2)</sup>。またアスペルギルスは副鼻腔真菌症の起原菌としてはもっとも多く<sup>3)</sup>、副鼻腔より骨破壊をともなって頭蓋内に浸潤しやすい。さらにアスペルギルスの強い血管侵襲性による脳血管障害が合併し、治療に難渋することが多い。われわれは副鼻腔原発の中枢神経系アスペルギルス症に VRCZ を使用した2症例を経験したので報告し、問題点を指摘したい。

### 症 例

症例1：81歳女性。

主訴：頭痛

既往歴、家族歴、生活歴：特記すべきことはない。

現病歴：平成某年12月に頭痛と副鼻腔炎をみとめ、約5カ月後に頭痛が増悪し右上顎洞骨洞蝶形骨洞粘膜剥離摘出術を施行された。術中に蝶形骨洞の骨融解と髄液漏出がみとめられた。術後微熱と頭痛が持続し、手術より12日後に意識

障害と左片麻痺が出現し脳梗塞をみとめ当科入院となった。入院時の神経学的所見では意識はJCS I-1で、軽度の項部硬直、軽度の左顔面と左上下肢筋力低下をみとめた。深部反射は左上下肢で軽度亢進、Babinski徴候は陰性であった。感覚系は左半身で触覚の低下をみとめたが、小脳系は異常なかった。検査所見では血液検査にて軽度の炎症反応上昇と、DD-ダイマーの軽度の亢進、PT-INRの延長(1.32)をみとめた。入院時の下垂体機能はTSH, ACTH, GH, ADH, PRLとも正常であった。β-D-glucan 139pg/ml (0~20pg/ml)、アスペルギルス抗原 5.0以上と上昇をみとめた。髄液は外観は混濁し、細胞数は569/μl (多核球62%, 単核球38%), 蛋白68mg/dl, 糖28mg/dl (同時血糖89mg/dl)で、β-D-glucan 1,510pg/ml, アスペルギルス抗原 5.0以上と上昇していた。手術時蝶形骨洞の組織病理でアスペルギルス菌の集簇がみとめられた。頭部MRI (GE Signa 3.0 Tesla) でトルコ鞍底部が破壊され、蝶形骨洞と頭蓋内が連続しており、トルコ鞍部は軟部組織に置換された所見であった (Fig. 1a)。右視床に梗塞巣をみとめ (Fig. 1b)、MRA では両側内頸動脈遠位部の狭小化をみとめた (Fig. 1c)。髄液細胞数増多、蛋白増加、アスペルギルス抗原陽性、β-D-glucan 高値であったことより、副鼻腔を原発としたアスペルギルス症の中枢神経浸潤、および血管侵襲による脳梗塞と診断し、VRCZ 240mgの点滴投与を開始したところ、髄液細胞は54/μl、β-D-glucan は210pg/mlへと著明に改善し、意識レベルも清明となった。しかし VRCZ 投与開始約6週間後に髄液細胞が268/μl、蛋白は156mg/dlと再度増加

\*Corresponding author: 福井大学医学部附属病院第2内科 [〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3]

<sup>1)</sup>福井大学医学部内科学2 (神経内科)

<sup>2)</sup>同 腫瘍病理学 (第一病理学)

(受付日：2008年10月14日)

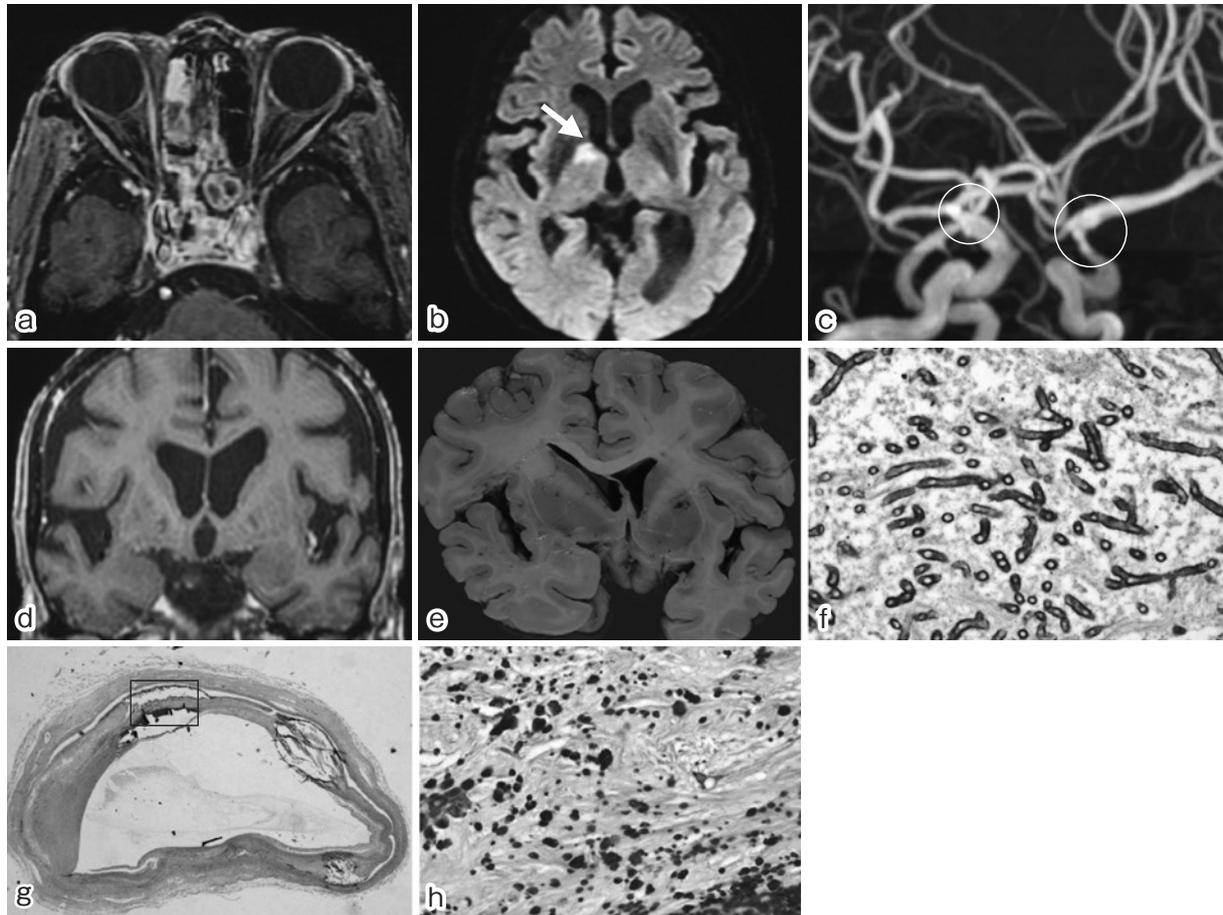


Fig. 1 Brain MRI (GE Signa 3.0 Tesla) and pathological findings in patient 1.

The inflammatory lesion of the sphenoidal sinus showed local extension with bone destruction in Gd-enhanced T1-weighted imaging (TR/TE: 11.4/5.3) (a). Diffusion-weighted image (TR/TE: 6,000/70.5) showed a high intensity area at the right thalamus (b). MR angiography demonstrated constrictions of both internal carotid arteries, and pseudoaneurysm (open circle) (c). T1-weighted MR imaging (TR/TE: 11.4/5.3) showed multiple low intensity signals in the bilateral basal ganglia (d). Macroscopic findings of brain showed several infarcts, especially in the bilateral basal ganglia (e). Microscopic findings of hypophysis showing branched septate hyphae characteristic of *Aspergillus* species (f) ( $\times 400$ , HE). The microscopic examinations demonstrated atherosclerotic lesions with calcification in the basilar artery, and virtual destruction of tunica media (g) ( $\times 1.25$ , PAS), and arterial wall invasion by aspergillus (higher magnification of rectangle of Fig. 1(g)) (h) ( $\times 400$ , PAS).

し、また右脳梁膨大部と左頭頂葉、右視床内側に脳梗塞の再発をみとめた。liposomal amphotericin B (L-AMB) を追加したが効果なく、肝障害をみとめたため中止となった。また、第67病日には、血糖値が51mg/dlと低下した。さらに第73病日には血糖値が13mg/dlとなるいちじるしい低血糖発作を一過性に生じていた。その時の下垂体機能は測定されていない。その後誤嚥性肺炎、敗血症、全身性アスペルギルス症を生じ、第81病日に永眠された (Fig. 2)。剖検所見では、肺重量は左360g、右360g。肺剖面からは白色膿性の浸出液がみられ、ミクロでも肺の大部分で肺胞内、および気管支内腔に著明な好中球浸潤がみられた。さらに、両側下葉を中心に多数のマクロファージや異物巨細胞をともなった炎症性細胞浸潤をみとめ、誤嚥性肺炎の像と思われた。また右肺の末梢には、線維化

した隔壁にかこまれた多数のcystic space、およびその内部には真菌の菌塊をみとめたため、肺アスペルギルス症と考えられた。脳重量は1,210gであった。髄腔内に炎症性細胞の多数の浸潤をみとめ、髄膜炎の所見と考えられた。アスペルギルスによる炎症性肉芽、mycotic aneurysmの形成をみとめた。大脳には広範な梗塞巣はみとめなかったが、数カ所の小梗塞様の所見がみとめられ (Fig. 1e)、血管狭窄をともなう血管炎にともなう微小血栓形成が梗塞の原因と考えられた。下垂体はアスペルギルス菌体をふくむ炎症性肉芽、線維化におきかわっていた (Fig. 1f)。両側内頸動脈や脳底動脈には石灰化をふくむ強い動脈硬化性変化を呈し (Fig. 1g)、その一部の血管内膜および中膜にアスペルギルス菌体の集簇を多数みとめた (Fig. 1h)。死因はアスペルギルス感染症 (髄膜炎、血管炎、下

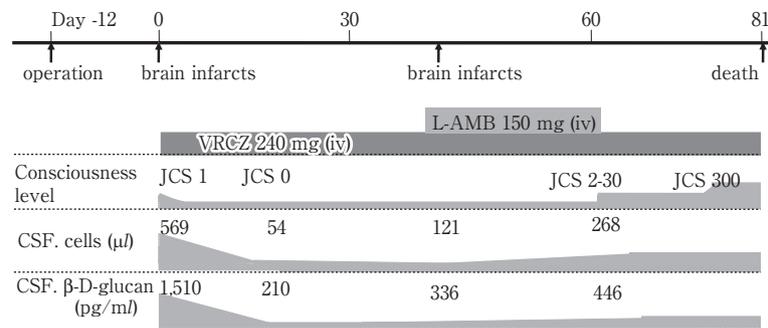


Fig. 2 Clinical course of patient 1.

垂体炎)のため意識レベル低下をきたし、誤嚥性肺炎のため呼吸不全にいたったことと考えられた。

症例2: 64歳男性。

主訴: 視力低下

既往歴, 家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成某年7月左眼視力低下が出現し, 頭部MRIにて副鼻腔炎と左海綿静脈洞に腫瘍性病変を指摘された。しかし, その後受診せず放置, 約1年後両眼視力低下が進行し, 視神経炎の診断でステロイド治療を受けた。治療より2週間後に脳梗塞を発症し, 当科に入院となった。意識はJCS II-10で項部硬直あり, 右視力は光覚弁で左は失明状態, 左顔面と左上下肢不全麻痺をみとめた。深部反射は左上下肢で亢進, Babinski徴候は左で陽性であった。感覚系は左半身で触覚の低下をみとめた。小脳系は異常なかった。血液検査で炎症反応上昇, フィブリノーゲン高値をみとめた。HbA1cは5.5%と糖尿病はみとめなかった。髄液は外観淡黄色で, 細胞数100/μl(多核球77%, 単核球23%), 蛋白123mg/dl, 糖105mg/dl(同時血糖230mg/dl)で, β-D-glucan 300pg/ml以上で, アスペルギルス抗原が4.9と陽性であった。入院後全身性けいれんがあり, 意識レベルJCS III-200となった。頭部MRI(GE Signa 3.0 Tesla)では右の基底核から放線冠, 橋に新鮮梗塞巣を(Fig. 3a), MRAでは両側中大脳動脈の狭窄像をみとめた。また左視神経から内頸動脈を取りかこむ, Gd造影T<sub>1</sub>強調画像で造影(Fig. 3d)される病巣をみとめ, アスペルギルスの浸潤性病変が推測された。蝶形骨洞内には副鼻腔炎をみとめた。また, 年齢に比し大脳皮質の萎縮もみとめられた(Fig. 3b)。当初 micafungin sodium (MCFG), itraconazole (ITCZ)を2週間使用したが, 効果なく, 新たに多発する梗塞巣, 右前大脳動脈真菌性小動脈瘤(Fig. 3c), 右基底核出血性病変(Fig. 3b)もみとめた。さらに脳室系のさらなる拡大もみとめられた(Fig. 3b)。VRCZに変更したところ, 2週間後には髄液細胞数は8/μl, β-D-glucanは78pg/mlへと改善し, 新たな梗塞巣もなく, 意識レベルもJCS II-20と軽快した。VRCZ開始約4週間後に点滴投与300mgから400mg/朝, 夕分2の内服投与に変更したが, 朝内服前に測定した血中濃度は保たれていた。しかし約6週間後に右内頸動脈の閉塞による新たな広範囲梗塞巣をみとめた(Fig. 3e, f)。入院160日目に転院したが, その後肺炎を併発し第170日病日に永眠された(Fig. 4)。

剖検はえられなかった。

## 考 察

提示した2症例とも臨床所見, 血液, 髄液検査および画像所見などからアスペルギルス感染症と診断しVRCZを使用した。VRCZは2005年に国内で承認された新規アゾール系薬剤で, 侵襲性肺アスペルギルス症に対して amphotericin B (AMPH-B)に勝る治療結果が示されており<sup>4)</sup>, さらに髄液移行性が高く, 2008年のIDSAガイドラインでは中枢神経系アスペルギルス症に対して第1選択薬に定められた<sup>2)</sup>。以前は中枢神経系アスペルギルス症は, 浸潤性アスペルギルス症のなかでもっとも予後が不良であり<sup>2)</sup>, 死亡率が100%に近かったが, VRCZ投与で生存率が31%まで改善している<sup>1)</sup>。副鼻腔アスペルギルス症に対しMCFG, ITCZの併用が効果をもとめたとの報告があり<sup>3)</sup>症例2に対し, 当初これらの抗真菌剤を使用した, まったく効果をもとめなかった。しかし両症例ともVRCZ投与により, 髄液所見, β-D-glucan, ならびに臨床症状もいちじるしく改善し, VRCZの著明な治療効果を確認することができた。しかしながら, 血管侵襲の進展を防止するまでには到らず, 脳梗塞が再発し最終的には死亡した。

症例1では, 一過性のいちじるしい低血糖発作を生じていた。病理学的に, 下垂体には高度のアスペルギルス浸潤がみとめられ, 下垂体機能不全にともなう二次性副腎不全などが生じていた可能性もあるが, その時点で下垂体機能は測定されておらず, 推測の域をでない。症例1は副鼻腔炎手術後の発症である。症例2はステロイド投与後に症状が悪化している。外科手術<sup>1)6)~8)</sup>, およびステロイド投与<sup>1)6)7)9)</sup>はアスペルギルス症を悪化させる因子として知られており, 注意が必要である。

中枢神経系アスペルギルス症の治療に関しては, 現在VRCZが第1選択であり, VRCZ耐性や効果をもとめないばあいにはITCZ, posaconazole(日本では未承認), L-AMBなどが推奨され, また caspofungin(日本では未承認)の併用など試みられているが<sup>2)</sup>, より効果的な抗真菌剤の併用については今後の研究が望まれる。

両症例とも副鼻腔炎が原発であった。真菌性の副鼻腔炎の起因菌ではアスペルギルスがもっとも多く<sup>3)</sup>, 副鼻腔炎をとまなう中枢神経系真菌症に対してはアスペルギルスを第1に念

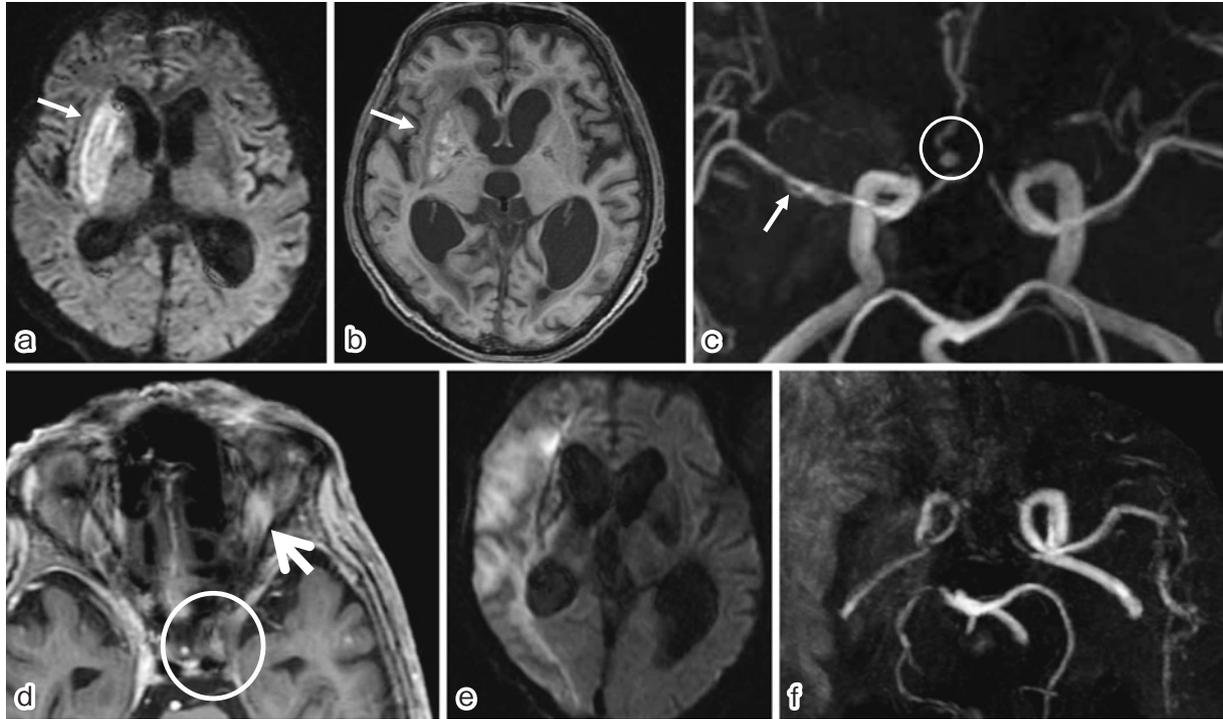


Fig. 3 Brain MRI (GE Signa 3.0 Tesla) of patient 2.

Diffusion-weighted image (TR/TE: 6,000/67.3) showed a high intensity area in the right basal ganglia on admission (a). T1-weighted image showed a high intensity area (bleeding) in the basal ganglia two weeks later (TR/TE: 11.4/5.3). Cortical atrophy and enlargement of lateral and third ventricles were detected (b). MR angiography demonstrated irregular stenosis of the right middle cerebral artery (arrow) and mycotic aneurysm at the right anterior cerebral artery (open circle) (c). Mass lesion (open circles) at the left side of the intercavernous sinus showed enhancement on Gd enhanced T1-weighted image. Enhanced lesion was also observed in left orbital area (TR/TE: 11.4/5.3) (d). Diffusion weighted image showed large high intensity area in the right middle cerebral artery lesion on day 42. Recurrence of cerebral infarction was suspected out (e). MR angiography showed complete occlusion of right middle cerebral artery (f)

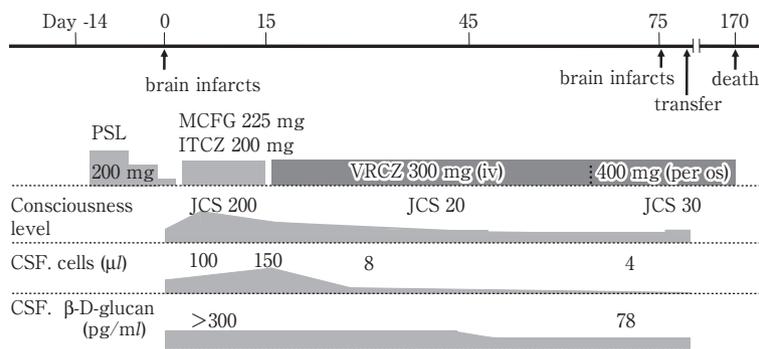


Fig. 4 Clinical course of patient 2.

頭におく必要がある。アスペルギルスは血管が豊富な周囲組織に浸潤することが多く、視神経<sup>10)</sup>眼窩尖端<sup>11)</sup>、海綿静脈洞<sup>12)</sup>への浸潤をきたし、特有の症状を呈することがあるが、症例2でも視神経、海綿静脈洞への浸潤をみとめた。また本症は免疫不全状態や糖尿病、ステロイド投与中などの日和見感染が知られているが<sup>11)</sup>、われわれの症例1、2のように特別な免疫抑制状態にないと考えられるばあいにも発症しうることを念

頭に置く必要があろう<sup>7)</sup>。ちなみに他の真菌症であるクリプトコッカス症の約30%は、免疫抑制状態でないばあいに生じているという記載がある<sup>13)</sup>。

アスペルギルス真菌症のMRI画像の特徴は、造影効果のみとめ、血管侵襲により脳梗塞や出血病変を示すこと、および真菌性動脈瘤、副鼻腔炎の併発などである。本例でもこれら特徴を示す病巣がみとめられた。また、T<sub>2</sub>強調画像で浮腫を反映

する高信号とアスペルギルス菌糸の成長に必要な鉄などの微量元素沈着によるとされる低信号が混在することもある<sup>14)</sup>。

本症で重要な点はアスペルギルスが強い血管侵襲を示した点である。血管侵襲により動脈炎をひきおこし、続発する血栓や菌糸塊により多発性小梗塞が発生する。また動脈壁に局所壊死が生じると真菌性小動脈瘤が形成され、動脈の破綻により脳内出血やくも膜下出血が発生し<sup>9)</sup>、きわめて予後不良となる<sup>6)15)16)</sup>。経験した2症例とも、VRCZにより一時はきわめて良好な経過を示したが、内頸動脈の壁内へ菌体の浸潤により血栓が生じ、広範な脳梗塞や多発性小梗塞、脳出血が合併し、死亡の転帰となった。また、症例1では第30病日より抗真菌薬が効かなくなっており、VRCZではその頻度はきわめて低いとはされているものの耐性菌の出現<sup>17)</sup>、あるいはバイオフィルムを形成した可能性も考えられる<sup>18)</sup>。副鼻腔炎は耳鼻科的な治療で、病巣を取り除くことが可能であり、予後は通常は良好である<sup>19)</sup>。しかし侵襲性副鼻腔真菌症は、致死的な脳血管障害につながりうる<sup>20)</sup>。実際、症例1では脳梗塞を発症した当日よりVRCZを投与したにもかかわらず結局は救命しえなかった。耳鼻科との連携で、真菌性副鼻腔炎の術後にはVRCZを予防的に投与することもふくめた早急な対応が考慮されるべきと思われる。

**謝辞**：症例1の診療を熱心におこなった福井大学研修医荻野和雄先生、安達えり佳先生に深謝します。また、MRI画像につき、ご指導いただきました福井大学放射線科 植松秀昌先生に深謝いたします。

## 文 献

- Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al: Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641—2645
- 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
- 長谷川稔文, 雲井一夫: 鼻副鼻腔真菌症 54 例の臨床的検討. *耳鼻臨床* 2005; 11: 853—859
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408—415
- 岡元昌樹, 東 光久, 石丸裕康ら: ミカファンギン, イトラコナゾールの併用投与が有効であった侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の1例. *感染症誌* 2006; 80: 115—118
- Dickerman RD, Stevens QE, Schneider SJ: Sudden death secondary to fulminant intracranial aspergillosis in a healthy teenager after posterior fossa surgery: the role of corticosteroids and prophylactic recommendations. *J Neurosurg Sci* 2004; 48: 87—89
- Sharma RR, Gurusinghe NT, Lynch PG: Cerebral infarction due to aspergillus arteritis following glioma surgery. *Br J Neurosurg* 1992; 6: 485—490
- Merseburger AS, Oelke M, Hartmann J, et al: Intracranial aspergillosis in a non-immunocompromised patient treated for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol* 2004; 11: 666—668
- Monlun E, de Blay F, Berton C, et al: Invasive pulmonary aspergillosis with cerebromeningeal involvement after short-term intravenous corticosteroid therapy in a patient with asthma. *Respir Med* 1997; 91: 435—437
- 越山 健, 木村 徹, 木村 亘ら: 蝶形骨洞アスペルギルス症から視神経周囲炎を来し両眼盲となった鼻性視神経症の1剖検例. *神経眼科* 2005; 22: 533—539
- 久我 敦, 大石健一, 石田春彦ら: 眼窩尖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効した1例. *臨床神経* 2007; 47: 207—210
- 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
- Dismukes WE: Management of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: S507—512
- Phuttharak W, Hesselink JR, Wixom C: MR features of cerebral aspergillosis in an immunocompetent patient: correlation with histology and elemental analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 835—838
- Norlinah MI, Ngow HA, Hamidon BB: Angioinvasive cerebral aspergillosis presenting as acute ischaemic stroke in a patient with diabetes mellitus. *Singapore Med J* 2007; 48: e1—4
- Ho CL, Deruytter MJ: CNS aspergillosis with mycotic aneurysm, cerebral granuloma and infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146: 851—856
- Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al: In vitro survey of triazole cross-resistance among more than 700 clinical isolates of *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2568—2572
- Mowat E, Lang S, Williams C, et al: Phase-dependent antifungal activity against *Aspergillus fumigatus* developing multicellular filamentous biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1281—1284
- 関 聡, 高橋 姿: 侵襲性副鼻腔真菌症. *JOHNS* 2005; 21: 1299—1302
- van de Beek D, Patel R, Campeau NG, et al: Insidious sinusitis leading to catastrophic cerebral aspergillosis in transplant recipients. *Neurology* 2008; 70: 2411—2413

### Abstract

#### The effects of voriconazole and vascular lesions in invasion of aspergillosis into the central nerve system

Asako Ueno, M.D.<sup>1)</sup>, Tadanori Hamano, M.D.<sup>1)</sup>, Akihiro Fujii, M.D.<sup>1)</sup>, Akiko Matsunaga, M.D.<sup>1)</sup>,  
Seiji Naganuma, M.D.<sup>2)</sup>, Makoto Yoneda, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroshi Itoh, M.D.<sup>2)</sup> and Masaru Kuriyama, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Second Department of Internal Medicine (Division of Neurology), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

<sup>2)</sup>Department of Pathological Science (Division of Tumor Pathology), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

We report 2 patients showing invasion of aspergillosis into the central nerve system (CNS). Patient 1, an 81-year-old woman, underwent surgery for sphenoidal sinusitis. She developed cerebral infarction with unconsciousness on 12th postoperative day. CSF examination demonstrated pleocytosis with increased protein and aspergillus antigen. She was diagnosed as having invasion of aspergillosis into the CNS, and was treated with voriconazole. Her clinical manifestations and CSF findings markedly improved. However, the effects of voriconazole gradually attenuated and she demonstrated recurrence of the cerebral infarction. After 2 months, she died of systemic aspergillosis and sepsis. Autopsy studies. Severe atherosclerotic changes with calcification were demonstrated in the bilateral carotid and basilar arteries, and many aspergillus were clustered in the vessel walls. Granulomatous inflammatory lesions with aspergillus were also demonstrated in the area surrounding the chiasm. There were no massive infarcts or bleeding in the brain, but multiple small infarcts were present. Patient 2, a 64-year-old man, showing bilateral visual loss, was receiving treatment with corticosteroids under a diagnosis of optic neuritis. Two weeks later, he developed cerebral infarction. CSF examination showed pleocytosis with increased protein and aspergillus antigen. He was diagnosed as having invasive aspergillosis from the sphenoidal sinusitis into the CNS. He was treated with voriconazole, and unconsciousness and CSF findings improved transiently. However, he developed a recurrence of the brain infarction and pneumonia and finally died 6 months later. Treatment by voriconazole was definitely effective in both patients, but both patients died of recurrent cerebral infarction, possibly due to resistance for voriconazole, or developing multicellular filamentous biofilms. Voriconazole is recommended as the first choice of antifungal agents for aspergillosis. Aspergillus infection is strongly invasive into arterial vessels. It is important to consider the possible occurrence of cerebrovascular disease when treating invasion of aspergillosis into the CNS.

(Clin Neurol, 49: 468—473, 2009)

**Key words:** central nervous system aspergillosis, voriconazole, sinusitis, cerebrovascular disease

---