

真菌性眼窩先端症候群との鑑別に苦慮した肥厚性硬膜炎の 1 例

鈴木 香, 鈴木 幸彦, 横井由美子, 宮川 靖博
目時 友美, 山崎 仁志, 中澤 満

弘前大学大学院医学研究科眼科学

要 約

目 的：眼窩先端部における真菌感染は、時に致死的となる。今回、肥厚性硬膜炎による眼窩先端症候群で、全身性の真菌抗原保有者であり、副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）と抗菌薬の併用療法を施行した症例を報告する。

症 例：57 歳女性。左眼の突然の視力障害と眼球運動障害が出現した。既往歴に慢性関節リウマチ (RA) があった。造影 magnetic resonance imaging (MRI) で、左眼窩先端部の異常濃染と前頭蓋底硬膜の肥厚があり、肥厚性硬膜炎と診断した。血中カンジダ抗原が陽性であり、メロペネムとホスフルコナゾールを併用しながらス

テロイドパルス療法を行い、左眼の症状は改善した。間質性肺炎が悪化し、13 か月後に死亡した。

結 論：本症例は血中の真菌抗原が陽性で診断が複雑になったが、ステロイドに反応性であり、RA による肥厚性硬膜炎が原因と考えられた。原因を確定できないような基礎疾患を有する症例では、抗菌薬を併用しながらステロイドパルス療法を行うことも重要であると考えられた。(日眼会誌 114 : 687—691, 2010)

キーワード：肥厚性硬膜炎、眼窩先端症候群、真菌感染、カンジダ症、慢性関節リウマチ

A Case of Hypertrophic Pachymeningitis Impeding Differential Diagnosis of Mycosis of Orbital Apex Syndrome

Kaori Suzuki, Yukihiro Suzuki, Yumiko Yokoi, Yasuhiro Miyagawa
Tomomi Metoki, Hitoshi Yamazaki and Mitsuru Nakazawa

Department of Ophthalmology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose : Mycosis of the orbital apex is often fatal. We report case of orbital apex syndrome, which appeared to have been caused by hypertrophic pachymeningitis with positive systemic mycosis antigens treated with systemic corticosteroid combined with antimicrobial therapy.

Case : A 57-year-old woman presented with disturbed ocular motility and visual disturbance of her left eye. She had rheumatoid arthritis. Magnetic resonance imaging (MRI) showed an abnormal blush in the left orbital apex and meningeal thickening in the cranial base, leading to the diagnosis of hypertrophic pachymeningitis. She also had candidemia. Systemic corticosteroids combined with antimicrobial therapy resulted in improved clinical ocular manifestations. She died 13 months later due to

interstitial pneumonia.

Conclusion : The diagnosis of this case was difficult because of the candidemia. But the effective steroid response indicates that the probable cause was hypertrophic pachymeningitis due to RA. To avoid complications, hypertrophic pachymeningitis associated with fungemia should be treated with corticosteroids combined with antimicrobial therapy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 687—691, 2010)

Key words : Hypertrophic pachymeningitis, Orbital apex syndrome, Fungemia, Candidiasis, Rheumatoid arthritis

別刷請求先 : 036-8562 弘前市在府町 5 弘前大学大学院医学研究科眼科学 鈴木 香

(平成 21 年 9 月 11 日受付, 平成 22 年 2 月 19 日改訂受理) E-mail : kaorisuz@cc.hirosaki-u.ac.jp

Reprint requests to : Kaori Suzuki, M.D. Department of Ophthalmology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki-shi 036-8562, Japan

(Received September 11, 2009 and accepted in revised form February 19, 2010)

I 緒 言

眼窩先端症候群は、動眼神経、滑車神経、外転神経、眼神経、視神経が障害され、全眼筋麻痺、視力障害を生じる疾患である¹⁾。原因は炎症や腫瘍、感染(結核、細菌、真菌など)、血管病変(内頸動脈瘤)、その他として肥厚性硬膜炎や Wegener 肉芽腫症など多種多彩である¹⁾²⁾。原因が炎症性疾患による場合には、副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)が治療の中心となるが、感染症の場合には、ステロイド治療により、致命的となる場合がある^{2)~4)}。今回、肥厚性硬膜炎が原因と考えられた眼窩先端症候群の症例で、全身性の真菌抗原保有者であったため、感染症との鑑別に苦慮し、ステロイドと抗菌薬の両者併用療法を施行した症例について経験したので報告する。

II 症 例

57歳の女性である。2007年7月、眩暈と左眼窩深部痛が生じ、内科で頭部 computed tomography (CT) 検査を施行したが、異常はみられなかった。2日後に、左眼の外転障害が生じ、さらにその数日後には、左眼の視力低下と左眼の内転障害も生じたため、精査加療目的に、弘前大学医学部附属病院眼科(以下当科)へ紹介となった。

既往歴は、7年間にわたる慢性関節リウマチ(RA)があり、RAに伴う肺線維症のため、プレドニゾロン7.5mgを連日内服中であった。また、両眼の黄斑前膜に対して、2006年に両眼の白内障硝子体同時手術を受けており、術後矯正視力は、右0.5、左0.5であった。

当科入院時の視力は、右0.1(0.4×-3.75D○cyl-0.50D Ax 30°)、左0.07(矯正不能)であり、左眼の相対的瞳孔求心路障害が陽性であった。眼圧は、右17.5mmHg、左13.0mmHgであり、両眼とも角膜、前房、

眼内レンズは清明であった。眼底は、両眼とも視神経乳頭に異常はなく、黄斑には以前の黄斑前膜の手術後に残存した網膜表面の反射の不整が軽度みられていた。眼球運動は、右眼に異常はなく、左眼の内転障害と外転障害が高度にみられていた(図1A)。

入院時の頭部ガドリニウム造影 magnetic resonance imaging (MRI) 検査(Gd-MRI) T1強調像において、左眼窩先端部の外眼筋(特に内直筋)が腫大し、異常濃染を呈し、両側の前頭蓋底の硬膜も肥厚し、異常濃染を呈していた(図2A)。T2強調像(脂肪抑制)でも、眼窩先端部病変はやや高信号であった(図2B)。

全身検査所見では、末梢血液中の白血球数11,830/ μ l、C-reactive protein (CRP)4.3mg/dlと高値であり、血中カンジダ抗原が2倍(正常2倍未満)と軽度陽性を示し、さらに血中アスペルギルス抗原インデックスが1.0(正常0.5未満)、血中サイトメガロウイルスアンチゲネミアが1個と陽性であった。血中の β -Dグルカンは6.0未満で陰性であり、静脈血培養では、細菌、真菌ともに陰性であった。髄液検査は、透明、細胞数11/ mm^3 、蛋白56mg/dlと軽度上昇、糖56mg/dl、クロール127mmol/lであり、髄膜炎の所見はみられず、脳脊髄液培養の結果も細菌、真菌ともに陰性であった。感染巣を検索するために、全身CT検査を施行したが、原因となる感染巣はみられなかった。耳鼻科診察で鼻性視神経症も否定的であり、副鼻腔からのムコール菌感染も否定的であった。間質性肺炎があることから喀痰培養を施行したところ、喀痰のカンジダ抗原が陽性であった。血中の可溶性 interleukin (IL)-2 レセプターが724 U/ml とやや高値であったため、全身の positron emission tomography CT 検査を施行したが、悪性リンパ腫を示す所見はみられなかった。膠原病関連の抗体価は、抗リウマチ薬内服中で、リウマチ因子20.0 IU/ml 未満、MPO-抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が10 EU 未満、PR3-ANCA が10

A



B



図1 眼球運動の写真。

A: 入院時。左眼の内転障害と外転障害が高度にみられている。

B: ステロイドパルス療法の1か月後。左眼の内転障害、外転障害ともに改善している。

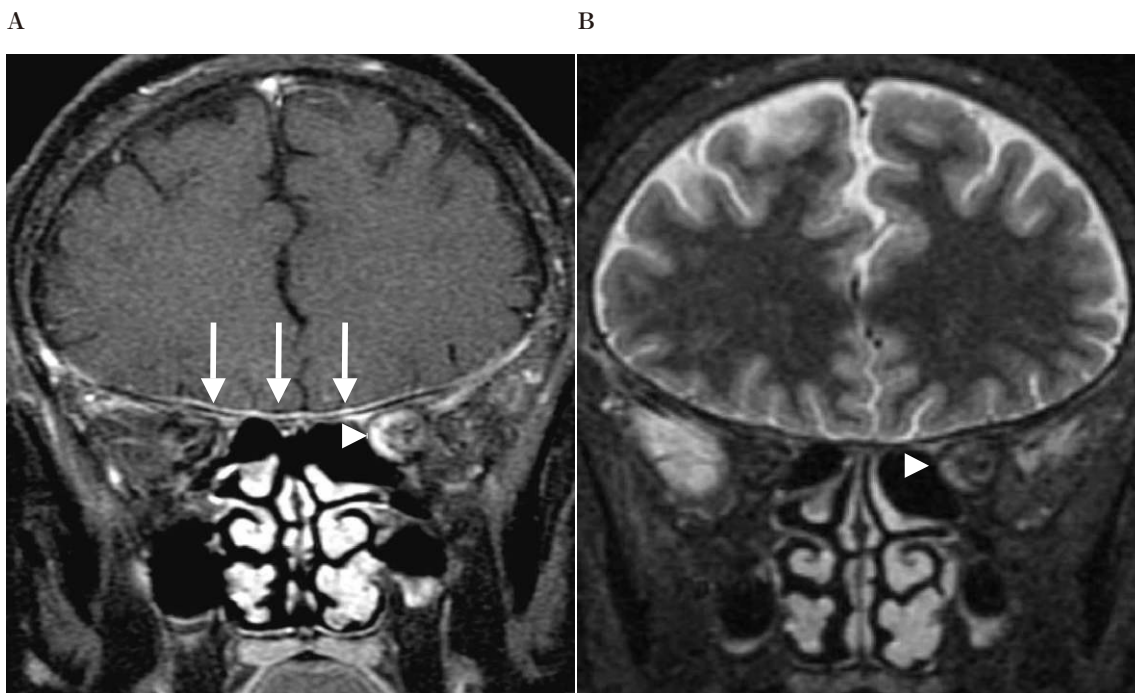


図 2 入院時の頭部 magnetic resonance imaging (MRI) 所見.

A : ガドリニウム造影 T1 強調像. 左眼窩先端部の内直筋 (矢尻) と, 両側の前頭蓋底硬膜 (矢印) に異常濃染がみられていた.

B : T2 強調像 (脂肪抑制). 眼窩先端部病変はやや高信号を示していた.

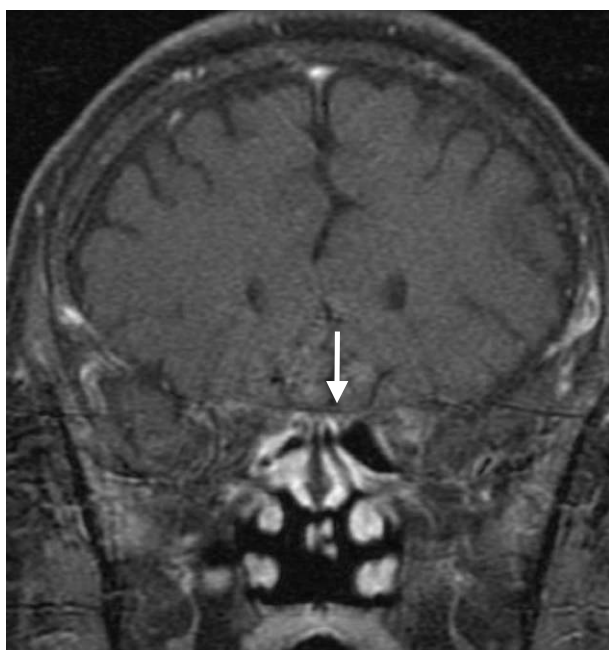


図 3 ステロイドパルス療法後の頭部ガドリニウム造影 T1 強調 MRI 所見.

眼窩先端部の異常濃染は軽快し, 両側前頭蓋底の硬膜肥厚も消失していた (矢印).

EU 未満であった.

以上から, 頭部 MRI 所見上は肥厚性硬膜炎と考えられたが, 血中の真菌抗原が陽性なことや, 基礎疾患を有する易感染者であることから, 病変の原因が炎症性病変

とは限らず, 感染症による病変の可能性も否定することができなかった. そこで, ステロイドパルス療法に抗菌薬と抗真菌薬との強化療法を併用する方針とした. ステロイド量は, メチルプレドニゾロン 1g の点滴静注を 3 日間, その後はプレドニゾロン 30 mg/日の内服を 1 週間ごとに漸減していった. 抗菌薬としては, 間質性肺炎の治療として, クラリスロマイシン 200 mg/日の内服中であったため, これを継続とし, メロペネム 2g を 2 週間点滴静注した. 抗真菌薬としては, ホスフルコナゾール 400 mg/日を 2 週間投与したところで, 血中カンジダ抗原は陰性化したが, アスペルギルス抗原は陽性であったため, ポリコナゾール 400 mg/日に変更し, 2 週間投与したところで, 血中のアスペルギルス抗原も陰性化したため, 抗真菌薬の投与を終了した.

経過であるが, ステロイドパルス療法と抗菌薬併用療法の開始翌日, 左眼矯正視力が 0.4 に改善した. また, 治療開始から 1 週後の頭部 Gd-MRI で, 眼窩先端部の異常濃染は軽快し, 両側の前頭蓋底の硬膜肥厚も消失していた (図 3). 治療開始から 1 か月後には, 左眼の眼球運動障害も改善し (図 1B), 左眼矯正視力 0.6 となったため, 退院した.

その後, プレドニゾロンの内服を 7.5 mg/日まで減量したところ, 2007 年 9 月の頭部 Gd-MRI で, 眼窩先端部の異常濃染が再発していた. そのときは視力低下や眼窩深部痛はなく, 眼球運動障害の悪化もみられなかったが, 画像上, 再燃と考えた. 再燃時には, 血中カンジダ

抗原, 血中アスペルギルス抗原, 血中サイトメガロウイルスアンチゲネミア, 血中 β -D グルカンのすべてが陰性であったことから, 抗真菌薬の併用は行わずに, プレドニゾロンの内服を 12.5 mg に増量した. 3 週後の頭部 Gd-MRI では, 眼窩先端部の異常濃染は軽快し, その後はプレドニゾロンの内服を 12.5 mg/日として, 眼窩先端部の病変は再発なく経過した.

その後, 2008 年 4 月に, RA に伴う間質性肺炎が悪化し, 呼吸不全となり, 他院内科へ入院した. 免疫抑制剤も併用され, 感染症を合併した. 喀痰培養では, インフルエンザ桿菌やカンジダが陽性であり, 抗菌薬や抗真菌薬が投与されたが, β -D グルカンも陽性化し, 2008 年 10 月, 死亡した. なお, そのときの眼科学的な所見については, 他院であったことと, 全身状態が不良であったことから, 眼科医による診察はできなかったが, 内科医の診察上では, 視力低下や眼球運動障害などはみられなかった.

Ⅲ 考 按

肥厚性硬膜炎は, 眼窩先端症候群を呈する病変としてはあまり知られていなかったが, 近年の画像診断能力の向上に伴い, 報告例が増加している^{5)~14)}. 肥厚性硬膜炎は, 脳や脊髄の硬膜が肥厚し, 多発脳神経麻痺や頭痛を主症状とする慢性進行性炎症性疾患であるが, 眼窩先端部の近辺に生じると, 眼窩先端症候群として発症してくる⁵⁾⁶⁾. 原因不明の特発性と, 細菌, 真菌, 結核, 梅毒などの感染症によるもの, サルコイドーシスや慢性関節リウマチ, ANCA 関連疾患, 悪性腫瘍などを基礎とする続発性に分別される^{5)~7)}. 画像診断においては, Gd-MRI でのみ診断が可能であり⁶⁾, 造影 CT 検査では, 隣接する骨のため, 検出は困難である⁵⁾. 本症例においても, 当科を受診する前に, 内科で頭部 CT 検査を施行されているが, 原因は同定されず, その後の Gd-MRI で硬膜の肥厚が確認された. 症状として最も特徴的なものは眼窩深部痛であり, それに引き続いて眼窩先端症候群としての眼球運動障害や視力低下を生じてくる⁶⁾.

肥厚性硬膜炎の治療の基本は, ステロイドの大量投与であり, ステロイドの減量は緩徐に行うことが推奨されている⁸⁾. 再発例や重症例では, 免疫抑制剤の併用も考慮される⁶⁾. しかし, 肥厚性硬膜炎では, 原因となる基礎疾患の検索を行うことが重要であり, 特に, 感染性疾患については慎重に検討し, 鑑別する必要がある⁶⁾¹⁵⁾. 真菌性の眼窩先端症候群の場合には致死率が高く, ステロイドパルス療法の施行により, 急激に全身状態が悪化して死亡する場合があるためである^{2)~4)}. しかし, 肥厚性硬膜炎の場合, 感染症が予想されても, 髄液検査で起病菌を同定できることはほとんどないとされており⁹⁾, 過去におけるアスペルギルスによる肥厚性硬膜炎の報告でも, 髄液検査所見では目立った異常はみられていな

かった¹⁶⁾. そのため, 治療方針決定のために, 硬膜生検を施行する場合もある¹⁰⁾¹¹⁾¹⁵⁾. しかし, 硬膜生検は, その侵襲を考慮すると, 安易に行える方法とはいえない. そのため, 実際には, ステロイドの効果が不十分な場合には, 抗菌薬や抗真菌薬などによる治療を早期に開始することが重要になってくるが⁵⁾, 頭蓋内に発症した真菌感染症の全身予後はきわめて不良である¹⁷⁾.

真菌性の場合には, 真菌塊の成分にマンガンや鉄などの常磁性体効果を有する物質が含まれているため, T2 強調像で低信号を示すことがあるが, 画像上の鑑別はきわめて困難であると報告されている¹⁸⁾. 本症例では, 眼窩先端部の病変は T2 強調像でも高信号であり, 炎症性変化を示していたのではないかと推測された. しかし, 実際に硬膜生検を施行したわけではなく, 血中のカンジダ抗原やアスペルギルス抗原が陽性であったことから, 感染性か炎症性かの確定判断をすることが困難であった. そこでステロイドパルス療法に抗真菌薬の大量投与を併用した. また, 本症例では, カンジダ抗原とアスペルギルス抗原の両者が陽性であったが, 初回発症時にホスフルコナゾールを投与し, カンジダ抗原が陰性化して, アスペルギルス抗原がまだ陽性であった時点でも, 眼症状と MRI 所見が顕著に改善していたことから, 本症例におけるアスペルギルス感染の病的意義は少なかったのではないかと考えている. なお, 血中カンジダ抗原が陽性になった原因であるが, 喀痰培養でカンジダ抗原が陽性であったことから, 間質性肺炎による呼吸器病変から生じたのではないかと考えられた. また, 抗菌薬についてメロペネムを選択した理由であるが, 発症時は原因が不明なうえ, ステロイドパルス療法を併用することから, 重症敗血症などへの進行を懸念し, 幅広い抗菌スペクトルを有する薬剤として選択した.

過去のアスペルギルスによる肥厚性硬膜炎の症例では, 抗真菌薬の投与 1 か月後から頭痛や脳神経麻痺症状の改善がみられてきている¹⁶⁾. このように, 真菌感染の場合には, 抗真菌薬の効果が投与の翌日から著効を示すということは考えにくいと推測され, ステロイド投与により悪化する可能性が高いことを考慮すると, 本症例では, ステロイド投与で全身状態の急激な悪化はなかったうえに, ステロイドと抗真菌薬の投与の翌日から眼症状の著明な改善がみられたことから, 両者の中では, ステロイドが著効を示したのではないかと推測された. よって, 今回の病変は, リウマチによる炎症性病変が肥厚性硬膜炎の原因であったのではないかと考えている.

リウマチによる肥厚性硬膜炎の報告はまれであるが, 本症例と同様に, 頭痛と視力低下を生じ, 生検による組織学的診断を施行した報告がある¹⁹⁾²⁰⁾. この報告でも, リウマチ罹患歴の長い中年女性に生じており, Gd-MRI で診断されている²⁰⁾. これらから, リウマチに伴う視力障害の場合には, 肥厚性硬膜炎も鑑別診断として考える

べきである。

また、肥厚性硬膜炎は、虹彩毛様体炎や強膜炎、滲出性網膜剝離や視神経症などの眼病変が初発症状となる場合がある⁸⁾¹²⁾¹³⁾。ステロイドの漸減中に再発する後部強膜炎や、両眼性の視神経症などに遭遇した場合には、肥厚性硬膜炎の可能性も考えて、頭部 Gd-MRI を施行することが重要といえる。また、肥厚性硬膜炎の合併により、糖尿病網膜症が悪化した報告もあるため¹⁴⁾、眼基礎疾患の重症化を促進しうる因子として、肥厚性硬膜炎の存在を念頭に置くことが重要であると考えられた。

肥厚性硬膜炎はしばしば難治であるうえ、本症例のように、免疫抑制療法による日和見感染など、生命予後も良好とはいえない症例もある。よって、本疾患の対応に関しては、内科医との連携をとりながら、慎重な経過観察をする必要があると考えられた。

本研究は第 113 回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 石川 弘：眼窩先端症候群について教えてください。神経眼科 Q & A. あたらしい眼科, 臨時増刊号 21 : 91—94, 2004.
- 藤田陽子, 吉川 洋, 久富智朗, 竹ノ内弘昌, 平山久美子, 三浦宗希, 他：眼窩先端症候群の 6 例。臨眼 59 : 975—981, 2005.
- 牧田あずさ, 溝渕宗秀, 田中雄一郎, 井上あい, 日比野美治, 木村幸之助：Rhino cerebral mucormycosis が原因と考えられた眼窩先端症候群の 1 例。眼科 42 : 855—859, 2000.
- 新名亜紀子, 山縣祥隆：頭蓋内合併症により死に至ったカンジダ性眼窩先端症候群の 1 例。眼紀 50 : 596—600, 1999.
- 山野井貴彦：肥厚性硬膜炎の診断と治療—最近の話題。神経眼科 25 : 451—458, 2008.
- 中尾雄三：最近肥厚性硬膜炎という言葉をよく聴くのですが、教えてください。神経眼科 Q & A. あたらしい眼科, 臨時増刊号 21 : 99—101, 2004.
- 橋本雅人, 大塚賢二, 中村 靖, 曾根 聡, 中川 喬：外転神経麻痺を初発症状とした慢性肥厚性硬膜炎の 1 例。臨眼 51 : 1893—1896, 1997.
- 石塚哲也, 篠崎和美, 大平明彦, 小野由子, 古谷達之, 陳 麗理, 他：眼球運動障害から発症し肥厚性硬膜炎を合併した難治性強膜炎の 1 例。臨眼 62 : 1255—1261, 2008.
- 石原 修：慢性肥厚性脳硬膜炎。日本臨牀(別冊) 26 : 727—729, 1999.
- 齊藤信夫, 松倉修司, 気賀澤一輝, 赤塚一子, 浜野均, 政所広行, 他：多彩な眼症状を呈した肥厚性硬膜炎の 1 例。臨眼 55 : 1255—1258, 2001.
- 石井敦子, 石井正三, 高萩周作, 尾田宣仁：視交叉部および周辺に肥厚性硬膜炎を認めた 1 例。臨眼 54 : 637—641, 2000.
- 上田資生, 林 央子, 河野剛也, 三木紀人, 菱田英子, 白木邦彦：肥厚性硬膜炎により眼球運動障害をきたした 1 例。臨眼 60 : 553—557, 2006.
- 永田竜朗, 徳田安範, 西尾陽子, 廣瀬直文, 田原昭彦, 木下良正：肥厚性硬膜炎による視神経症の 1 例。臨眼 57 : 1109—1114, 2003.
- 武田憲夫, 竹内壮介, 蓮尾金博：眼内炎・肥厚性硬膜炎を発症した糖尿病網膜症患者の 1 例。あたらしい眼科 26 : 239—242, 2009.
- 石井亜紀子, 大越教夫, 永田博司, 水澤英洋, 金澤一郎：中耳炎の波及により Garcin 症候群を呈し、治療が奏功した肥厚性脳硬膜炎の 1 例。臨床神経 31 : 837—841, 1991.
- Murai H, Kira J, Kobayashi T, Goto I, Inoue H, Hasuo K : Hypertrophic cranial pachymeningitis due to Aspergillus flavus. Clin Neurol Neurosurg 94 : 247—250, 1992.
- AR Ismail, L Clifford, WR Meacock : Compressive optic neuropathy in fungal hypertrophic cranial pachymeningitis. Eye 21 : 568—569, 2007.
- 橋本雅人：眼窩疾患における画像診断。眼科手術 19 : 5—12, 2006.
- Weinstein GW, Powell SR, Thrush WP : Chiasmatal neuropathy secondary to rheumatoid pachymeningitis. Am J Ophthalmol 104 : 439—440, 1987.
- Yuh WT, Drew JM, Rizzo M, Ryals TJ, Sato Y, Bell WE : Evaluation of pachymeningitis by contrast-enhanced MR imaging a patient with rheumatoid disease. AJNR Am J Neuroradiol 11 : 1247—1248, 1990.