



話 題

アレルギー性副鼻腔真菌症*

間 島 雄 一**

Key Words : allergic fungal sinusitis, allergic mucin, endoscopic sinus surgery, fungus, medical treatment

はじめに

アレルギー性副鼻腔真菌症 (allergic fungal sinusitis : AFS) は1981年Millarら¹⁾により報告された。下気道におけるアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic-bronchopulmonary-aspergillosis : ABPA) にAFSを伴う例があり、また病態が類似していたことから、初期の頃はアレルギー性副鼻腔アスペルギルス症などと呼ばれていたが、症例が増えるにつれ、必ずしもアスペルギルスが関与しているものばかりではなく他の真菌の関与も判明してきたため、AFSと呼ばれるようになり、現在に到っている。

欧米では慢性副鼻腔炎の5~10%がAFSであると報告されている²⁾。わが国ではAFSの報告例はきわめて少ないが、本症の概念が広く知られるようになれば報告例も増えてくるものと考えられる。ここではAFSの現在までの報告を渉猟しAFSについて啓蒙の意味も含めて紹介したい。

病 因

真菌に対するI型およびIII型アレルギー反応によって発症すると考えられている。AFSとみなされ真菌培養で陽性であった168例中87%はデマチウム属の真菌で³⁾、この中には*Bipolaris*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Alternaria*, *Drechslera*, *Helminthosporium*, *Fusarium*が含まれる。このうち*Bipolaris*, *Curvularia*の頻度が高いとされている⁴⁾。ManningとHolman⁵⁾は8名のAFS患者で*Bipolaris*

が検出された患者とAFSでない慢性副鼻腔患者10名の*Bipolaris*特異的IgEを測定し、AFS患者では全例これを認めたが、副鼻腔炎患者では認めなかったと報告している。このように本症の病因のtriggerとして真菌の存在と、これに対するIまたはIII型アレルギーの関与が示唆される。

図1に現在考えられているAFSの発症機序を示す³⁾。真菌の胞子は空気中に浮遊し、その粒子径は小さいので、吸気とともに副鼻腔に侵入しやすい。副鼻腔は真菌の増殖するのに有利な湿度と温度を有しているため、真菌がここで増殖すると、真菌に対しアトピー性素因を有する場合にはI型またはIII型アレルギーにより炎症が惹起される。とくにMBPやECPなどの好酸球由来物質による炎症は副鼻腔粘膜の腺細胞や杯細胞からの粘液産生を亢進させ、また粘膜の浮腫、腫脹を生ずる。副鼻腔粘膜の腫脹は自然口を閉塞させ、副鼻腔の換気を阻害するとともに、副鼻腔へ貯留した粘液の粘液線毛機能による排泄を障害する。かくして副鼻腔内にはallergic mucin (AM) と呼ばれる特異な粘液が貯留することとなる。

臨床所見

1. 患 者

過去に発表された99名のAFSを集計した結果⁴⁾では、比較的青年に多く年齢は7~58歳に分布し、その平均は26.6±13.2歳であった。性差は著明ではない。患者の76.5%がアトピーを有しており、56.3%が喘息を合併していた。なおABPAとAFS

* Allergic fungal sinusitis.

** Yuichi MAJIMA, M.D.: 三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室(☎514-8507 津市江戸橋2-174); Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine, Tsu 514-8507, JAPAN

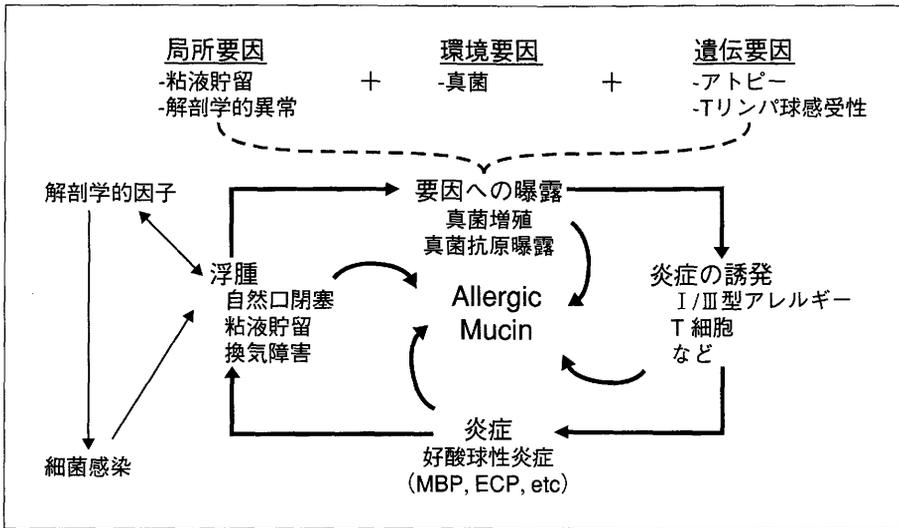


図1 AFSの病因(文献³⁾より引用)

の合併例は報告されているもののその頻度は高くないとされている⁶⁾。

2. 症状

多くのAFS症例の症状は通常の慢性副鼻腔炎のそれと変わるところはない²⁾。鼻茸の合併率は80.2%と高い⁴⁾。患者の約半数以上はAFSの診断を下されるまでに複数回の副鼻腔手術を受けた既応があるという⁴⁾。病変が再発しやすいわけである。鼻内には、しばしば半固型状の暗緑色の分泌物を認める²⁾⁴⁾。副鼻腔内にAMが多量に貯留することによって頬部腫脹や、眼球突出を訴えることがあり、とくに小児のAFSでは、後者を認めることがよくあるといわれている²⁾。なお症例により、複視や視力消失をきたす場合もあると報告されている⁷⁾。

3. X線所見

AFSでは副鼻腔内にAMが貯留し、貯留量がしだいに増大してゆくことで、骨が圧排され骨の排薄化と内部からの圧排像を呈する⁸⁾。このため頬部腫脹や眼球突出症状が出現する。副鼻腔陰影は約半数が両側性で、1側性であっても複数の副鼻腔に陰影があることが多い。なお、もっとも高い罹患洞は篩骨洞である。洞内からの圧排による骨欠損や虫喰様所見は20%の患者にみられ、とくに両側性で高度な例に多い⁸⁾。CT上副鼻腔陰影は真菌症に特有な不均一な陰影を示し、とくに石灰化様の高吸収域の部分認める。これらのCT所見は必ずしもAFSに特異的なものではない

くAFS以外の真菌症においてもみることができる。

AMの主成分は高濃度の粘液糖蛋白であり、少量の水分中に高濃度の蛋白が存在することから、この部分はT₁強調で低信号、T₂強調で消失する。一方AM周囲の粘膜組織は水分の含有量が多いため、AMを取り囲む洞粘膜はT₁、T₂で高信号がみられる⁹⁾といわれる。

4. 免疫学的所見

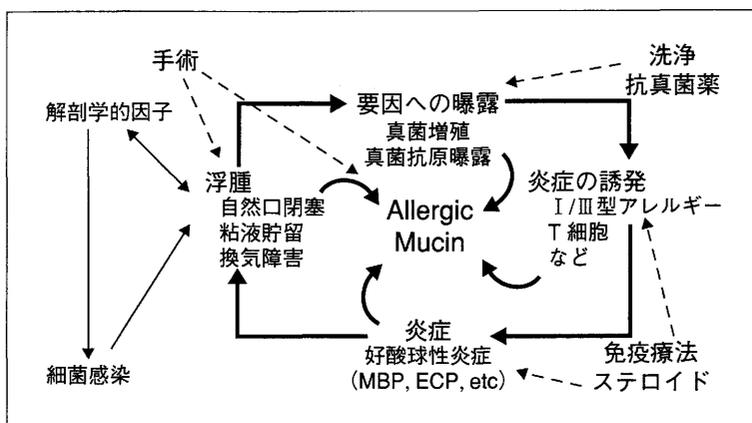
血清中の総IgEレベルはAFSで上昇している場合が多い。AFSでは、すでに述べたように真菌特異的IgEが関与すると考えられることから、RASTや皮内反応で、これを検出することは重要である。とくに皮内反応の重要性が指摘されている³⁾。一方、AFSの原因となりやすい*Bipolaris*や*Curvularia*などのRASTキットや皮内テスト用抗原が本邦では入手が容易ではない点も今後解決されねばならぬ課題であろう(海外ではかなりの抗原が入手可能で、最近の情報は文献²⁾で得ることができる)。

5. 組織学的所見

副鼻腔にはAMの貯留を認める。AMは本症のもっとも特徴的な所見である。外見的にはきわめて粘稠で色は黄褐色～褐色または暗緑色を呈する。組織学的にはHE染色でムチンは不定形に染色し、この中に多数の好酸球と好酸球の壊死産物であるCharcot-Leyden結晶を認める。真菌はHE染色では染色されないが、Grocott染色などの銀染色では真菌が黒く染色して容易に同定する

表1 アレルギー性副鼻腔真菌症 (AFS) の診断基準

1. X線上副鼻腔炎を1つ以上副鼻腔に認める。
2. allergic mucinを認める。
肉眼的にはピーナッツバター様の固さをもったムチン様物質。
組織学的にはムチン様物質中に好酸球の集積, Charcot-Leyden結晶,
細胞壊死組織を認める。
3. 鼻汁中または術中採取物中に染色または培養で真菌を認める。
4. 糖尿病や免疫不全を認めず, 免疫抑制薬の既往のないこと。
5. 副鼻腔粘膜や骨への真菌の侵入を認めないこと。

(文献⁴⁾より引用)図2 AFSの治療(文献³⁾より引用, 一部改変)

ことができる。AFSでは真菌が洞粘膜や骨組織に侵入していないことが大切で¹⁰⁾, 侵入しておればAFSではなく真菌症のなかでも侵襲性(invasve)タイプのものと判断される。

AMの真菌培養は必ず行われるべきであるが培養で真菌が検出されない場合も多い。したがって, 真菌培養で真菌が検出されないことでAFSを否定すべきでない³⁾。このように考えると, AFSの診断で重要な位置を占めるのがAMの組織学的所見ということになる。

6. 診断基準

AFSの診断基準については種々報告があるが現在のところ統一的な合意が得られている確立した診断基準はない。筆者は現段階では1995年に発表されたdeShazoら⁴⁾の診断基準が適切であると考えている(表1)。すなわち, 1つ以上の副鼻腔に病変があり, AMを認め, 真菌の存在が確認され, これが周囲組織に侵入していないことと要約されよう。

治療

AFSの治療は病因を除くことに尽きよう。図2は先に示した病因(図1)に対する治療を示したものである。真菌に曝露されることによりAFSが生じるわけであるから, 真菌を除くことが大切であり, また真菌に対するIまたはIII型アレルギーを抑制するための免疫療法やステロイドの役割も重要である。さらに閉鎖した副鼻腔を開大して副鼻腔の排泄と換気をつけ, AMを除くことができる手術療法の役割は大きい。次に個々の治療法につきその詳細を示す。

1. 手術療法

手術療法はまず行われるべきAFSの治療である。手術療法によりAMを除きAFSの原因となる真菌を除去するとともにAM中の好酸球由来物質を除くことにより, 好酸球性炎症を改善することができる。また多くの例で認められる鼻茸を除去し, 副鼻腔自然口を開大することにより副鼻腔の換気と排泄が改善される。AFSでは真菌の洞粘膜への侵入はなく, また洞粘膜の炎症は軽度か

表2 AFS手術後の内視鏡所見によるstaging

Stage	内視鏡所見
0	粘膜の浮腫やallergic mucin (AM) を認めない.
I	AMの存在の有無に関係なく粘膜浮腫を認める.
II	AMの存在の有無に関係なくポリープ様の浮腫を認める.
III	副鼻腔にポリープを認め、真菌塊またはAMを認める.

(文献¹²⁾より引用)

ら中等度であることから、洞粘膜は保存すべきである。このような点から手術療法は内視鏡下鼻内副鼻腔手術(endoscopic sinus surgery: ESS)が有用である⁸⁾¹⁰⁾。本手術は鼻内より内視鏡下に副鼻腔を開放し、副鼻腔内のAMを除くことができるので、手術的侵襲が少なく、またAMの病因を除くにも合目的である。

ESSを行う場合には次の3点に留意すべきである³⁾。すなわち、①完全にAMを除くこと、②永久的な副鼻腔の換気と排泄をつけること、③術後に手術時に開放したルートを通じて手術時の病変部位に到達することができることである。ここでの③については、術後治療や本症ではきわめて多い術後再発を念頭に置いての留意点といえる。

AFSに対し手術療法を行った場合、その結果は必ずしも満足できるものではない。表2はAFS手術後の副鼻腔の内視鏡所見によるstage分類である¹¹⁾¹²⁾。Kupferbergら¹¹⁾によるとESSのみを行った患者9名のうち8名がstage II以上で、再発とみなされた。内視鏡による再発所見と患者の症状との間に相関はなく、これは再発をきたしても初期の間は無症状であるからと考えられた。またこれらの例で再発をきたすまでの期間は2か月と早いものから34か月と術後2年以上経過しているものもあり、手術後の長期の経過観察が必要と考えられる。

2. ステロイド薬

先のKupferbergら¹¹⁾の報告では手術後にステロイド薬を全身投与したものでは、手術後に投与しなかったものに比べて有意に再発の程度が少なかったとしている。全身的なステロイド投与については手術療法後のAFSの再発率が高いこと、またAFSに類似の疾患であるABPAで治療効果が認められていることから、近年は多くの施設で手術後に使用されている¹³⁾。Kupferbergら¹¹⁾はstage I以上であれば全身ステロイド投与を行うべきとしている。

経口ステロイド薬の投与方法は報告者により異なり、KuhnとBentら¹⁴⁾は術後プレドニゾン0.4~0.6mg/kg/日から開始し、4日ごとに0.1mg/kg/日ずつ漸減して0.2mg/kg/日まで投与するとしている。また、Schubert¹³⁾はプレドニゾン0.5mg/kg/日を術後2週間投与した後、0.5mg/kg/日を1日おきに数週間投与し、その後は漸減して治療開始から3か月で5.0~7.5mgにまでもっていく。その後は5.0mgを1日おきに治療期間内投与するとしている。彼は治療期間は症例によって異なるが多くの場合1年で終了するとしている。Kupferbergら¹¹⁾は漸減後はstage 0の状態を維持できる最低の濃度で維持するとしている。これらの報告は術後にある程度長期の全身ステロイド薬の投与が必要であることを示唆するものであろう。

局所ステロイド薬のAFS術後に対する使用については多くの報告者が認めているものの⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾、その効果についての明らかなエビデンスはない。

3. 抗真菌薬

抗真菌薬の全身投与については効果、副作用の面などを総合すれば本症に対する適応は低いといわれている。また、抗真菌薬の局所投与についても現在のところ明らかな有用性を示した報告はない。

4. 免疫療法

AFSはすでに述べたように再発しやすい疾患であることから、再発を防止する意味で免疫療法(immunotherapy: IT)の有用性が近年報告されてきている。Folkerら¹⁵⁾は22名のAFS患者のうち11名にはESS後にITを行い、残りの11名にはESS後ITを施行せず両群の予後を検討した。経過観察期間は両群とも大部分が24か月以上であった。この結果、先に述べたstage分類で免疫療法群(IT群)が非免疫療法群(非IT群)に比し有意に改善を認めた。また、副鼻腔炎についてのQOLもIT群の方が非IT群と比し有意に優れていた。さらに

IT群は全身ステロイドや局所ステロイドの使用頻度が非IT群に比し有意に少なかった。

このようにITはAFSの術後の再発防止の意味で有用と考えられる。ITの詳細については文献を参考にされたいが、Mabryら¹⁶⁾のITの概要を示しておく。ITは術後4~6週後より開始する。真菌抗原を用いたskin testはデマチウム属を中心に*Aspergillus*も加えて行われている。*Bipolaris*の抗原は市販されていないのでもっとも近い抗原性を有する*Helminthosporium*が用いられる。AFSの患者の多くは複数の真菌に陽性であることが多く、このような場合には陽性抗原すべてを用いて減感作療法を行うべきであるとされている。減感作は週1回施行し、維持量¹⁷⁾に達するまで施行する。維持量に達したら、1年間は毎週、その後は2週に1回、3年目からは2~3週に1回に施行する¹⁶⁾。期間は少なくとも3年間は行うべきとされている。

おわりに

以上はすべて海外の論文からの引用であり、本邦では本疾患に対して、集計をして結果を示すことができる数のAFSは報告されていない。本稿がAFSの概念を広めることに役立ち、AFSの診断と治療が本邦において正確になされることに役立てば幸いである。

文 献

- 1) Millar, J.W., Johnston, A. & Lamb, D.: Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Thorax*, 36 : 710, 1981.
- 2) Houser, S.M. & Corey, J.P.: Allergic fungal rhinosinusitis : pathophysiology, epidemiology, and diagnosis. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 33 : 399~409, 2000.
- 3) Marple, B.F.: Allergic fungal rhinosinusitis : current theories and management strategies. *Laryngoscope*, 111 : 1006~1019, 2001.
- 4) DeShazo, R.D. & Swain, R.E.: Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 96 : 24~35, 1995.
- 5) Manning, S.C. & Holman, M.: Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope*, 108 : 1485~1496, 1998.
- 6) Leonard, C.T., Berry, G.J. & Ruoss, S.J.: Nasal-pulmonary relations in allergic fungal sinusitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 21 : 5~15, 2001.
- 7) Carter, K.D., Graham, S.M. & Carpenter, K.M.: Ophthalmic manifestations of allergic fungal sinusitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 127 : 189~195, 1999.
- 8) Marple, B.F.: Allergic fungal rhinosinusitis : surgical management. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 33 : 409~418, 2000.
- 9) Manning, S.C., Merkel, M., Kriesel, K., et al.: Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope*, 107 : 170~176, 1997.
- 10) Bent, J.P. & Kuhn, F.A.: Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 111 : 580~588, 1994.
- 11) Kupferberg, S.B., Bent, J.P. & Kuhn, F.A.: Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 117 : 35~41, 1997.
- 12) Kuhn, F.A. & Javer, A.R.: Allergic fungal rhinosinusitis. Perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 33 : 419~432, 2000.
- 13) Schubert, M.S.: Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 85 : 90~101, 2000.
- 14) Kuhn, F.A. & Bent, P.J.: Allergic fungal sinusitis/polyposis. In *Nasal polyps : Epidemiology, pathogenesis and treatment* (edited by Settignano, G.A., Lund, V.J., Bernsteine, J.M. & Tos, M.), OceanSide Pub., Providence, 1997, p.127~136.
- 15) Folker, R.J., Marple, B.F., Mabry, R.L., et al.: Treatment of allergic fungal sinusitis : a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *Laryngoscope*, 108 : 1623~1627, 1998.
- 16) Mabry, R.L. & Mabry, C.S.: Allergic fungal rhinosinusitis. The role of immunotherapy. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 33 : 433~440, 2000.
- 17) Mabry, R.L., Manning, S.C. & Mabry, C.S.: Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 116 : 31~35, 1997.