

鼻副鼻腔炎における真菌の病態への関与をどう考えるか？

—アレルギーの立場から—

竹内万彦*

Kazuhiko TAKEUCHI

間島雄一*

Yuichi MAJIMA

● Key Words ● アレルギー性真菌性副鼻腔炎，好酸球性副鼻腔炎，IgE●

はじめに

副鼻腔における真菌の関与についてはいろいろな意味で不明な点が多い。一般に真菌の関与が明らかとされる副鼻腔真菌症は deShazo ら¹⁾によると、表1のように分類しうる。このうち、本邦でもっともよくみられるのは sinus mycetoma (fungal ball) であり、菌塊性といわれる。

本稿では、病態にアレルギーが関与している可能性のあるのは allergic fungal sinusitis (アレルギー性真菌性副鼻腔炎，以下 AFS と略す) であるので、まず AFS について述べる。次に、慢性副鼻腔炎の病態にも真菌を引き金とする好酸球炎症によるものと考え方があり、これについて紹介し、筆者らの意見を述べる。

I. アレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFS) の定義

AFS は 1981 年 Miller ら²⁾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至っている。

アレルギー性真菌性副鼻腔炎の診断基準を表2にあげた³⁾。1つ以上の副鼻腔に病変があり、ア

表1 副鼻腔真菌症の分類 (文献1による)

1. Invasive fungal sinusitis (侵襲性)
 - 1) acute (fulminant) invasive fungal sinusitis
 - 2) granulomatous invasive fungal sinusitis
 - 3) chronic invasive fungal sinusitis
2. Noninvasive fungal sinusitis (非侵襲性)
 - 1) Allergic fungal sinusitis
 - 2) sinus mycetoma

表2 AFS の診断基準 (文献3より引用)

1. X線にてひとつ以上の副鼻腔に副鼻腔炎を認める
2. 鼻鏡所見で、あるいは術中、あるいは副鼻腔からの組織診断にてアレルギー性ムチンが同定できる
3. 鼻汁中、あるいは術中採取物中に染色あるいは培養にて真菌を認める
4. 糖尿病、免疫不全病がなく、免疫抑制剤による治療がない
5. 粘膜や骨への真菌の浸潤がみられない

レルギー性ムチンを認め、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できる。

II. アレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFS) の臨床像と病態

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⁴⁾。わが国では AFS の報告例はきわめて少ない⁵⁾。よって AFS についての以下の記載は欧米の文献による。

診断基準には明記されていないが、当初 AFS は、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た。Schubert ら⁶⁾によると、AFS の症例で培養される真菌としては、

* 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科
(〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174)

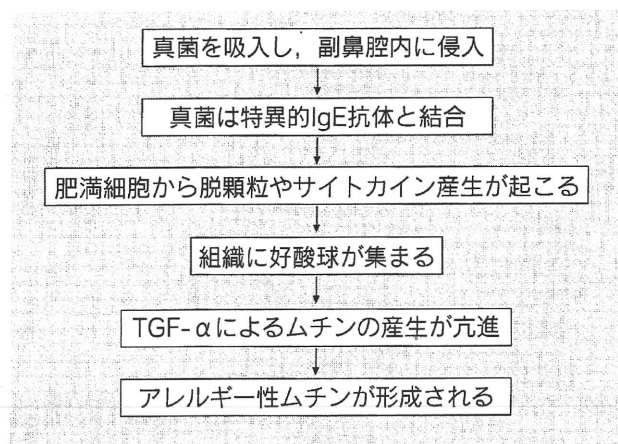


図 アレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFS) の発症機序 (仮説)

Bipolaris, *Aspergillus*, *Exserohilum*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Torula* など、デマチウム属の真菌が多く、このうち *Bipolaris*, *Curvularia* の頻度が高いとされている。はじめ、これらの真菌に対する特異的 IgE 抗体と IgG 抗体が全例でみられたとのことから I 型および III 型アレルギー反応の関与が想定されたわけであるが、特異的 IgG と総 IgE は高いものの、特異的 IgE は全例で高値を示すわけではなく⁶⁾、IgE 依存性の反応が起きていると断言するにはやや疑問はある。

図に現在考えられている AFS の発症機序を示す。真菌の胞子は空气中に浮遊し、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。副鼻腔は真菌が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。肥満細胞から放出されたケミカルメディエーターやサイトカインにより、好酸球の集簇がおこる。好酸球から産生される TGF- α は epidermal growth factor receptor (EGFR) に結合することによりムチンの産生が亢進する。MBP や ECP などにより粘膜の浮腫、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。このようにして副鼻腔内にはアレルギー性ムチンと呼ばれる特異な粘液が貯留することとなる。

III. 臨床所見

Ferguson⁷⁾は、431 例の AFS を検討し、本症の特徴として年齢は平均 30.7 歳であり、性差はなく、41%に喘息を、13%にアスピリン喘息を合併し、100%に鼻茸が見られ、両側罹患と一側罹患とがおおよそ半々であると述べている。これを、本邦での好酸球性副鼻腔炎に相当する好酸球性ムチン鼻副鼻腔炎 (eosinophilic mucin rhinosinusitis : EMRS) との比較でみると、AFS では EMRS より有意に若年発症であり、喘息の合併が少なく、両側罹患の割合が低く、総 IgE 値が高い⁷⁾。このように AFS は明らかに好酸球性副鼻腔炎とは異なる疾患であるといえる。

では、なぜ本邦には AFS が少ないのであろうか？ アメリカにおける 67 例の AFS の検討⁶⁾では、67 例中白人が 63 例、ヒスパニックが 3 例、黒人が 1 例であり、東洋人は見られなかったことより、人種により罹患率が大きく異なるものと思われる (表 3)。

貴重な本邦での報告⁵⁾によると、症例は 70 歳男性で、両側鼻閉と複視を主訴として来院し、粘液内には好酸球が集簇し、Charcot-Leyden 結晶、真菌が散在し、AFS と診断された。真菌培養にて *Bipolaris spicifera* が検出されている。この症例でやや非典型的なのは高齢であることである。

血清中の総 IgE レベルは AFS で上昇している場合が多く、好酸球性ムチン鼻副鼻腔炎 (EMRS) に比べて有意に高値を示す (表 4)⁷⁾。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。

副鼻腔にはアレルギー性ムチンの貯留を認め、これ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。組織学的にはヘマトキシリン-エオジン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ことができ

表 3 アレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFS) 67 例の臨床的特長 (文献 6)

特徴	平均±標準誤差	カテゴリー	例数 (%)
年齢	33.3±13.1		
人種		白人	63
		ヒスパニック	3
		黒人	1
手術時の真菌培養		<i>Bipolaris</i>	45 (67%)
		<i>Aspergillus</i>	6 (9%)
		<i>Exserohilum</i>	2 (3%)
		<i>Alternaria</i>	2 (3%)
		<i>Curvularia</i>	2 (3%)
		<i>Torula</i>	1 (2%)
		検出されず	9 (13%)
<i>Bipolaris</i> sIgG (U/ml)	50.6±59.1		
(<i>Bipolaris</i> AFS の患者のみにいて)			
<i>Bipolaris</i> sIgE (U/ml)	5.1±7.9		
(<i>Bipolaris</i> AFS の患者のみにいて)			

表 4 アレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFS) と好酸球性ムチン鼻副鼻腔炎 (eosinophilic mucin rhinosinusitis : EMRS) との比較 (文献 7)

	AFS (n=431)	EMRS (n=69)	
年齢	30.7	48.0	p<0.001
男女比	1.03 : 1	1.26 : 1	有意差なし
喘息の合併	41%	93%	p<0.0001
アスピリン喘息の合併	13%	54%	p<0.0001
鼻茸の出現	100%	100%	
両側罹患の割合	55%	100%	p<0.0001
総 IgE 値 (平均)	1941 mg/ml	267 mg/ml	p<0.001
IgG 1 欠損の割合	0%	50%	

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、侵入していれば AFS ではなく真菌症のなかでも侵襲性 (invasive) タイプのものと判断される。

IV. 慢性副鼻腔炎における真菌の関与について

前述した AFS については真菌が何らかの関与をするものと思われるが、最近そのほかの副鼻腔炎においても真菌が関与するのではないかと主張するグループがある。Ponikau らは、210 例の慢性鼻副鼻腔炎患者につき新しい方法を用いて真菌培養を行った結果、96% の症例で真菌が鼻汁から培養されたとしている⁸⁾。このうち手術を行った 101 例中 94 例 (93%) に AFS との診断がなさ

れたが、このうちのほとんどの症例では真菌抗原に対する IgE 依存性の過敏症が明らかには認められないことから AFS よりは eosinophilic fungal rhinosinusitis (好酸球性真菌性副鼻腔炎) という用語を用いるべきだとしている。

Graz 大学 (オーストリア) の Braun ら⁹⁾も同様の方法で真菌の培養を行ったところ、通常の方法では 7% しか同定し得なかった真菌が本法では 92 例中 84 例 (91.3%) で同定し得たとしている。台湾の Jiang ら¹⁰⁾も同様の追試を行い、通常法で 11.8%、Mayo 法で 49% が真菌陽性であり、*Candida* が最多であったと報告している。この結果、Ponikau らの方法を用いればアジアでも高率に真菌が検出できるが、同定率は細菌より低

いので、真菌を副鼻腔炎の原因とするにはこれだけでは根拠がまだ足りないと彼らは結論づけている。

このあと、PonikauとKitaらのMayoクリニックのグループは多くの報告を出し、真菌が副鼻腔炎の原因であり、洗浄により真菌を排除することが治癒につながるという路線をゆく。まず、Ponikauら¹¹⁾は、慢性副鼻腔炎患者51例に対してアムホテリシンB 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の液20 mlで鼻洗浄を1日2回4週間行ったところ、75%で症状の改善を認め、35%の症例で内視鏡下での病的所見が消失した。CTでも有意に粘膜肥厚の減少が認められたと報告している。

一方で、アムホテリシンB 200 μl を1日4回8週間鼻内に噴霧し、生食水の対照と比べた二重盲検比較試験のWeschtaら¹²⁾の報告ではアムホテリシン群のほうで症状スコアが悪化していたとしている。

これに対して、Ponikauら¹³⁾はアムホテリシンB 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の液20 mlと偽薬による注入を6カ月間行う二重盲検比較試験を30例について行い、アムホテリシンB群において、有意にCTでの上顎洞粘膜肥厚の軽減と内視鏡による鼻内所見の改善をみたと報告している。

PonikauとKitaらのMayoクリニックのグループの、真菌の好酸球性炎症を惹起する根拠として、慢性副鼻腔炎患者と健常者では末梢血単核球の真菌に対する挙動が異なることをあげている。Shinら¹⁴⁾は、とくに*Alternaria*に曝露させたとき、慢性副鼻腔炎患者の末梢血単核球はIL-5とIL-13を産生したが、健常者においてはこれらの産生がみとめられず、患者では免疫応答の変化が起こっているとしている。

また、Inoueら¹⁵⁾は、ヒトの好酸球を*Alternaria alternata*, *Aspergillus versicolor*, *Bipolaris sorokiniana*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum*, *Curvularia spicifera*, *Penicillium notatum*の抽出物と培養したところ、*Alternaria*と*Penicillium*は脱顆粒をおこし、*Alternaria*は細胞内カルシウム濃度の上昇やCD 63, CD 11bの発現を起こしたとしている。これらの*in vitro*での実験結果については疑

う余地はないが、実際に慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔粘膜内でこのような反応が起こっているか否かを確かめる必要があるであろう。

慢性副鼻腔炎のほとんどに真菌が関与すると述べているのは主にMayoのグループであるが、健常者の副鼻腔からも高率に真菌が検出されることから考えて彼らの説を受け入れるには慎重であるべきである。しかし、慢性副鼻腔炎の病態は複雑であり、多様な因子の関与が否定できないので、ひとつの因子として忘れてはならないものとする。

おわりに

一口に慢性副鼻腔炎といってもアジアと欧米ではかなりの差異がみられる。欧米では慢性副鼻腔炎の多くが本邦で好酸球性副鼻腔炎と呼ばれているものに相当し、アジアではびまん性汎細気管支炎に併発するような好中球炎症が主体であるものや細菌の感染が主病態であるものもまだ多く含まれている。筆者らはAFSといえる症例もまだ1例も確認してはいないので、説得力には乏しいのであるが、AFSという疾患が存在し、その病態にアレルギーあるいはなんらかの免疫反応が関与していることは確かだと思う。

文 献

- 1) deShazo RD, Chapin K, Swain RE: Fungal sinusitis. N Engl J Med 24(337): 254-259, 1997.
- 2) Miller JW, Johnston A, Lamb D: Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. Thorax 36: 710, 1981.
- 3) deShazo RD, Swain RE: Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. J Allergy Clin Immunol 96: 24-35, 1995.
- 4) Houwer SM, Corey JP: Allergic fungal rhinosinusitis; Pathophysiology, epidemiology, and diagnosis. Otolaryngol Clin North Am 33: 399-409, 2001.
- 5) 宮崎由起子, 伊藤浩一, 大越俊夫, 他: 右外転神経麻痺と視野障害を認めたアレルギー性真菌性副鼻腔炎の一例. 耳鼻臨床(補 113): 25-26, 2003.
- 6) Schubert MS, Goetz DW: Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis; I. Demographics and diagnosis. J Allergy Clin Immunol 102: 387-394, 1998.
- 7) Ferguson BJ: Eosinophilic mucin rhinosinusitis; A distinct clinicopathological entity. Laryngoscope 110: 799-813, 2000.

- 8) Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al : The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* **74** : 877-884, 1999.
- 9) Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, et al : 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis' : A common disorder in Europe? *Laryngoscope* **113** : 264-269, 2003.
- 10) Jiang RS, Su MC, Lin JF : Nasal mycology of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* **19** : 131-133, 2005.
- 11) Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, et al : Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* **110** : 862-866, 2002.
- 12) Weschta M, Rimek D, Formanek M, et al : Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps ; A randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* **113** : 1122-1128, 2004.
- 13) Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, et al : Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B ; A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol* **115** : 125-131, 2005.
- 14) Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, et al : Chronic rhinosinusitis ; An enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol* **114** : 1369-1375, 2004.
- 15) Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, et al : Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol* **175** : 5439-5447, 2005.

* * *

■ JOHNS バックナンバー② ■

第21巻	第10号 (2005年10月号) 特集／耳鼻咽喉科医に役立つ小児診療のポイント	(2,620円)
	第11号 (2005年11月号) 特集／耳科診療における論点	(2,620円)
	第12号 (2005年12月号) 特集／咀嚼と嚥下を理解する	(2,620円)
第22巻	第1号 (2006年1月号) 特集／病態に基づく副鼻腔炎の治療戦略	(2,670円)
	第2号 (2006年2月号) 特集／頭位性めまいをめぐる	(2,670円)
	第3号 (2006年3月号) 特集／耳鼻咽喉科救急医療マニュアル [増大号]	(4,800円)
	第4号 (2006年4月号) 特集／嗄声と失声	(2,670円)
	第5号 (2006年5月号) 特集／拡大視処置・手術	(2,670円)
	第6号 (2006年6月号) 特集／睡眠時無呼吸症候群	(2,670円)
	第7号 (2006年7月号) 特集／薬物・音響による聴覚障害のメカニズムと臨床	(2,670円)
	第8号 (2006年8月号) 特集／頭頸部領域の腺癌をどう扱うか	(2,670円)
	第9号 (2006年9月号) 特集／3次元画像の実際 [増大号]	(4,800円)

* 価格は消費税を含めた定価表示です。

* 上記バックナンバーのご注文ならびに在庫照会は下記までご連絡下さい

東京医学社 (販売部) 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y's コーラルビル
TEL 03-3265-3551 (代), FAX 03-3265-2750, URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp>