

戸村 美紀¹⁾庄野 仁志¹⁾秋月 裕則¹⁾山下 理子²⁾藤井 義幸³⁾

1) 徳島赤十字病院 耳鼻咽喉科

2) 徳島赤十字病院 病理診断科

3) 徳島赤十字病院 検査部

要 旨

慢性副鼻腔炎は鼻閉、鼻漏などを3ヵ月以上持続する副鼻腔疾患である。慢性副鼻腔炎には難治性のものがあり、好酸球性副鼻腔炎やアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎 (allergic fungal rhinosinusitis: AFRS) が知られる。AFRSは真菌に対するアレルギー反応が原因と考えられている。臨床所見で鼻内ポリープの形成、ニカワ状の貯留物を認め、CTでは軟部条件で内部に高吸収域、辺縁に低吸収域を認める一側性副鼻腔陰影を特徴とする。診断には症状や画像、病理検査での好酸球浸潤と真菌の証明などを要する。症例1は58歳女性で左副鼻腔陰影を認め、手術を行い、AFRSと診断した。症例2は57歳女性で臨床症状、所見からAFRSを疑い手術を行ったが診断基準を満たさず、術後再発時に認めた貯留物に真菌を認めAFRSの診断基準を満たした。AFRSは慢性副鼻腔炎の鑑別として本疾患が挙げられなければ診断が困難である。当院で経験したAFRS症例について若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：アレルギー性真菌性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎

はじめに

慢性副鼻腔炎は鼻閉、鼻漏などが3ヵ月以上持続する副鼻腔疾患である。一般的には保存治療として少量マクロライド療法や手術では内視鏡下鼻副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery: ESS) が行われる。保存治療の効果がないものや術後も再発を繰り返す難治性副鼻腔炎があり、この中に好酸球性副鼻腔炎やアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎 (allergic fungal rhinosinusitis: AFRS) が知られるようになった。AFRSは真菌に対するアレルギー反応が原因と考えられている。本邦ではまれな疾患とされていたが、近年は疾患概念の理解とともに症例報告数は増加している。鼻内ポリープの形成や真菌性アレルギー性ムチンを認め、CTでは一側性副鼻腔陰影が多く、軟部条件で内部が高吸収域で辺縁は低吸収域を認める陰影を特徴とし、表1の項目で診断する。治療は手術と全身局所ステロイド投与が有効とされるが、再発率が高く長期的な経過観察を要する疾患である。当院にて経験したAFRSとAFRSに類似した症例について若干の文献的考察を加えて報告する。

症例1

症 例：58歳 女性

主 訴：左頬部痛、頭痛

現病歴：20XX年8月下旬より左頬部痛と頭痛があり前医を受診し、少量マクロライド療法を行ったが、副鼻腔CTで左副鼻腔陰影を認め、症状が持続するため、20XX年10月に手術目的で紹介された。

既往歴：気管支喘息、妊娠中毒症

現 症：左鼻内内視鏡では中鼻道は狭小化し、上顎洞の自然口背側方向から排膿を認めた。ポリープは認めなかった (図1)。

前医副鼻腔CT (骨条件)：左上顎洞と篩骨洞に均一な軟部陰影を認め、骨破壊像はなし (図2A, B)。

血液検査：好酸球分画 14.8%、血清総IgE値 3,158IU/mL、マルチカビ14.90UA/mL。

臨床経過：難治性副鼻腔炎に対して左ESSを行った。

手術所見：左上顎洞と篩骨洞内を開窓、単洞化した。洞内の粘膜は浮腫状で、ポリープとニカワ状貯留物を認めた。ポリープを切除し、ポリープと貯留

物を病理検査に提出した。

病理所見：ポリープに好酸球浸潤を認め、貯留物には好酸球とY字状に分岐する糸状真菌を認めた（図3）。

術後経過：表1の診断基準を満たし、AFRSと診断した。術後、プレドニゾン内服を30mgより開始し、1ヵ月で漸減終了した。その後、再発はしていない。

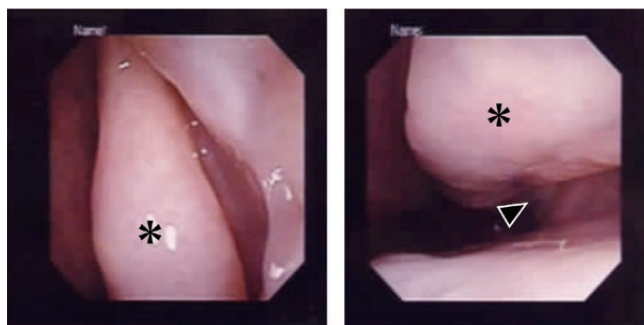


図1 左鼻内内視鏡所見

中鼻道は狭小化し、上顎洞自然口背側から排膿あり（矢頭）。*は中鼻甲介

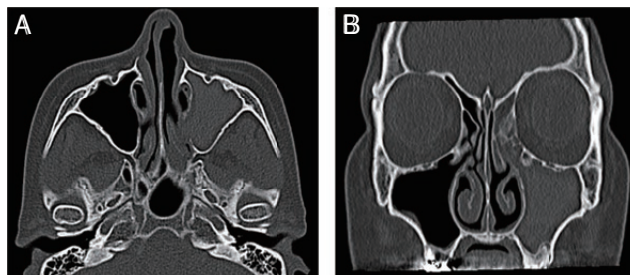


図2 前医副鼻腔CT（骨条件）

A：水平断 B：冠状断
左上顎洞内に軟部陰影を認め、骨破壊はなし。

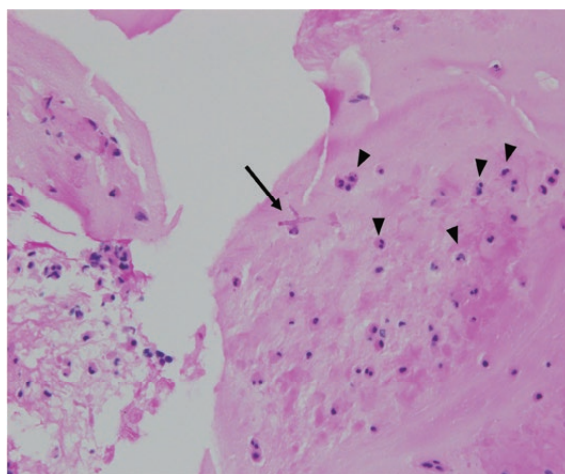


図3 病理所見

PAS染色（×400）で副鼻腔貯留物に好酸球（矢頭）とY字状に分岐する糸状真菌（矢印）を認めた。

表1 AFRSの診断基準

必須項目
1) 12週以上の症状持続（鼻汁・鼻閉・嗅覚障害・顔面痛のいずれか）
2) CTまたはMRIにおいて鼻副鼻腔炎の所見
3) 鼻内内視鏡にてアレルギー性ムチンが存在（細胞診検査にて真菌の存在と好酸球の浸潤を確認）
4) 鼻内内視鏡にて中鼻道あるいは中鼻甲介の浮腫・ポリープ形成
5) 真菌に対するI型アレルギーの証明（真菌特異的IgE値上昇もしくは皮内テスト陽性）
6) 浸潤型真菌症の危険因子があきらかな場合は粘膜への真菌浸潤を病理学的に否定

参考項目
(1) 真菌培養での真菌の証明
(2) 血清総IgE値上昇
(3) 2種類以上の画像検査（CTもしくはMRI）においてAFRSが疑われること

症例 2

症 例：57歳 女性

主 訴：左頬部痛，後鼻漏

現病歴：受診前年の9月に鼻汁と後鼻漏のため近医耳鼻咽喉科を受診し，アレルギー性鼻炎として治療した。その後，左頬部痛が出現し前医で急性副鼻腔炎として治療した。レントゲンで左上顎洞陰影を認め，20XX年1月に当院を紹介された。

既往歴：子宮癌手術，花粉症

現 症：左鼻内内視鏡では鼻中隔彎曲により狭小化し，粘膜は浮腫状であった（図4）。

副鼻腔CT：左上顎洞内に内部は高吸収，辺縁は低吸収の陰影を認めた（図5 A）．骨破壊像はなし（図5 B）．

血液検査：好酸球分画 6.6%，血清総IgE 3,945IU/mL，カンジダ16.8 UA/mL，アスペルギルス20.90UA/

mL，アルテルナリア6.65UA/mL.

臨床経過：CT所見と血液検査よりAFRSを疑い，左ESSと鼻中隔矯正術を行った。

手術所見：上顎洞を中心に副鼻腔を開窓，単洞化した。内部にはニカワ状貯留物を認め，篩骨洞，上顎洞内にはポリープを認めた。ポリープを切除し，ポリープと貯留物を病理検査に提出した。

病理所見：貯留物とポリープに好酸球を認めたが，真菌を証明できなかった。

術後経過：術後経過中，内視鏡検査で洞粘膜浮腫の再燃と内部に貯留物を認めた（図6 A, B）。貯留物を除去して病理検査に提出した所，好酸球とカンジダ様の真菌を認め（図6 C），AFRSの診断基準を満たした。プレドニゾロン内服を30mgより漸減し，2.5mgを2カ月継続し終了後は再発していない。

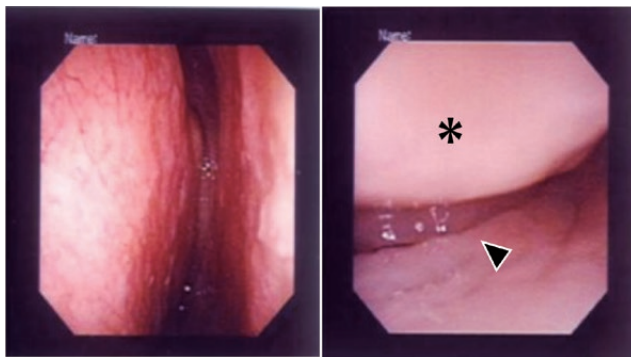


図4 左鼻内内視鏡所見

鼻中隔彎曲により狭小化し，中鼻道粘膜は浮腫状（矢頭）であった。*は中鼻甲介

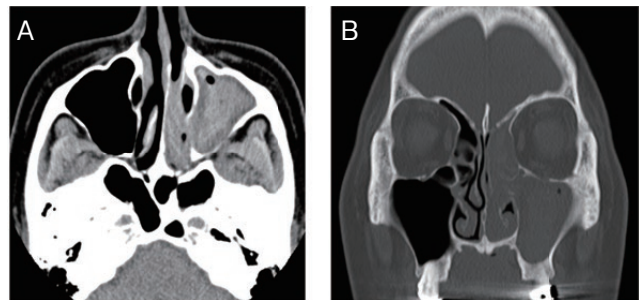


図5 副鼻腔CT

A：水平断（軟部条件）

左上顎洞内に内部高吸収，辺縁低吸収の陰影を認める。

B：冠状断（骨条件）

左上顎洞の骨破壊はなし。

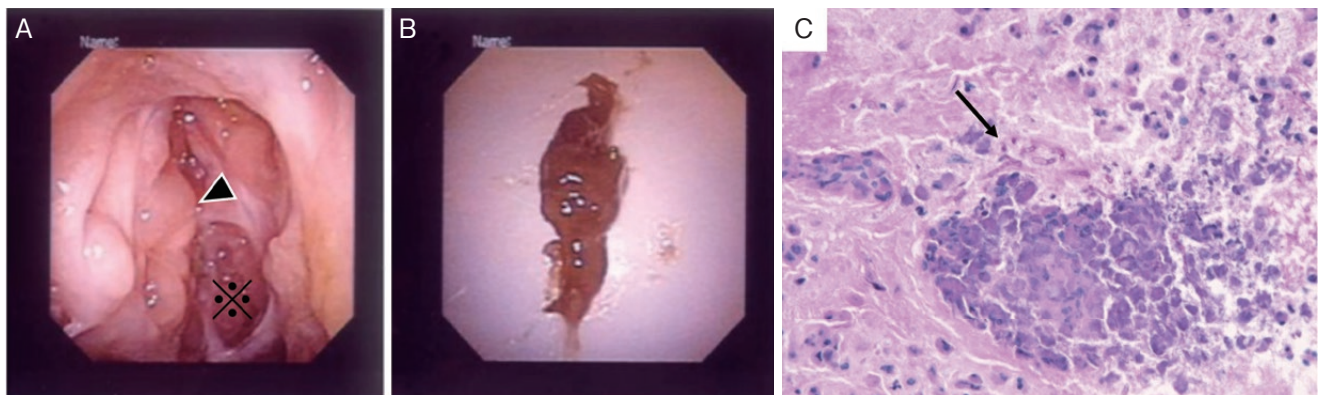


図6 左鼻内内視鏡（術後52日目）と病理所見

A：粘膜は浮腫状（矢頭）。内部にニカワ状貯留物（※）を認めた。

B：除去した貯留物

C：PAS染色（×400）で再発時のニカワ状貯留物内にカンジダ様真菌（矢印）を認めた。

考 察

ARFSは真菌に対するアレルギー反応が原因と考えられている慢性副鼻腔炎である。1983年にアスペルギルスに対するアレルギー反応で発症するアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) と類似した副鼻腔炎として報告され、アレルギー性アスペルギルス性副鼻腔炎と命名された¹⁾。その後、アスペルギルス以外の真菌に対しても発症することが報告された²⁾。1994年、1998年にBentら³⁾、Ponikauら⁴⁾によるAFRSの診断基準が報告されたが、確立したものはない。現在は2006年に米国アレルギー喘息免疫学会 (AAAAI) により定められた臨床研究ガイドラインが示され、その基準が用いられることが多い⁵⁾ (表1)。

真菌に対するアレルギー反応が起こることで、ニカワ状で好酸球を含むアレルギー性ムチンが貯留し、粘膜の浮腫やポリープ形成を認めることがAFRSの特徴である。副鼻腔CTは一側性副鼻腔陰影を呈し、軟部条件は内部が高吸収で辺縁が低吸収域となる。CTでの内部の高吸収は副鼻腔内に貯留するアレルギー性ムチンと一致しており、ムチンに含まれる鉄やマンガン、カルシウムの成分によるものとされている⁶⁾。

本邦では報告例が少なくまれとされていたが、疾患の概念が広まり報告は増えている。中谷ら⁷⁾の報告では鼻副鼻腔炎手術例の3.2%、中山ら⁸⁾は手術に至った慢性副鼻腔炎手術例の8.3%にAFRSを認めたとしている。

鑑別疾患には好酸球性副鼻腔炎、副鼻腔真菌症などがある。特に前者は症状や所見が類似し、鑑別が困難となる場合がある。好酸球性副鼻腔炎も難治性副鼻腔炎として概念が普及してきた疾患で、発病率は5.8人/10万人と増加傾向にある。類似点は長期間持続する鼻症状を呈することとニカワ状貯留や好酸球性ポリープを認めることである。異なる点は、好酸球性副鼻腔炎では副鼻腔CTで篩骨洞を中心とした両側性の副鼻腔陰影を認めることや気管支喘息の合併が多いことである⁹⁾。

当院で経験した症例1では症状、CT所見でAFRSを疑い手術を行った。病理検査で貯留物に好酸球の浸潤と真菌の存在が証明でき、かつ粘膜への真菌浸潤は認めずAFRSの基準を満たしていた。一方で症例2は手術での病理検査で真菌の証明ができなかったが、術後再発時の貯留物で真菌の存在が確認でき、AFRSの診断基準を満たした。提示した症例以外にAFRSとAFRSに類似した症状と所見を認めた例をまとめた(表2)。症例3は症例2と同様に手術で採取した貯留物で真菌が証明できず、再発時の貯

表2 当院で経験したAFRSとAFRSが疑われた症例

症例	年齢	性別	症状	CT	鼻内 内視鏡	血液検査		病理検査	
					浮腫・ ポリープ	総 IgE 上昇	真菌 アレルギー	好酸球 浸潤	真菌の 存在
1	58	女	頬部痛, 頭痛	左側 均一な陰影	+	+	+	+	+
2	57	女	頬部痛, 鼻汁	左側 内部高吸収影	+	+	+	+	→+
3	37	男	鼻汁, 鼻閉	右側 内部高吸収影	+	+	+	+	→+
4	45	男	鼻汁, 咽頭痛	右側 内部高吸収影	+	-	-	+	-

留物に真菌の存在を確認した。本例のようにすぐに診断がつかない例では重ねて病理検査を行うことが重要である。症例4はCTで一側性副鼻腔陰影を認め、軟部条件は内部が高吸収域で辺縁が低吸収域であったためAFRSを強く疑った。術中所見でもムチンやポリープを認めたが、病理所見では貯留物に好酸球浸潤を認めたが真菌の存在が証明されず、RASTで真菌アレルギーがなかったため2つの必須項目を満たさなかった。症例4については好酸球性副鼻腔炎の診断基準を満たし加療を行った。

症例2, 3は術後の時点では真菌の証明ができなかったためAFRSの診断には至らなかったが、これもAFRSの報告が少ない要因の一つではないかと考える。AFRS同様に真菌に対するアレルギー反応が原因とされている疾患にABPAがある。ABPAは好酸球やCharcot-Leyden結晶を多数含んだアレルギー性ムチンが肺胞壁や気管支腔に充満し、気管支壁や間質に多数の好酸球浸潤を認め、菌自体による直接の気管支壁浸潤は認めない¹⁰⁾。ABPAの診断基準では必ずしも真菌の証明が必須項目ではない。松脇ら¹¹⁾は真菌であるアルテルナリアが産生するプロテアーゼに対して好酸球炎症が起こることを報告している。産生物であるプロテアーゼに対するアレルギー反応で発症するのであればABPA同様に必ずしも真菌の証明が必要ではないと考える。さらなる病態の解明が必要である。

また、慢性副鼻腔炎の手術を行う前にAFRSを予測する因子として頭痛症状の有無やCTの軟部条件で内部に高吸収域を認める所見、内視鏡でのポリープの存在、血液検査で血清総IgE値の上昇や真菌アレルギーがあることと報告されている¹²⁾。AFRSの固有の検査や画像所見はないためAFRSが鑑別に挙げられなければ診断は困難である。CTについては症例4のようにAFRS以外の疾患でも同様の所見を呈することがあり、AFRS固有の所見ではないことを意識する必要がある。そのため診断基準に基づいた検査や手術を行うべきである。すぐに診断がつかない例では長期的な経過観察と重ねて病理検査を行うことが重要である。

治療はESS、ステロイド投与が有効で手術が第一選択である。原因抗原である真菌の除去と副鼻腔内の換気や排泄経路の作成、作成した経路を術後も維持することを目的とする⁸⁾。AFRSは再発しやすいとされる

が、術後も副鼻腔の換気と排泄経路の維持ができていれば貯留物の除去や鼻内の洗浄ができ¹³⁾、ステロイド投与で再発が減少すると報告されている¹⁴⁾。当院の症例も術後にステロイドを投与し再発はしていない。

抗真菌薬や抗IgE薬の効果についても検討されており、抗真菌薬の点鼻や内服、抗IgE薬の併用で再発率が低下したと報告されている。それぞれの確立した投与の仕方や量は無いが、再発の予防とステロイドの投与量が減少したという結果がでている^{15), 16)}。ステロイドが使用できない例では抗真菌薬や抗IgE薬も選択肢となり得る。

おわりに

当院にてAFRSを経験したので報告する。AFRSの診断のためにはまず、本疾患を鑑別にあげ、検査を行う。一度で診断項目を満たさなくても重ねて検査をすることで診断できる場合もある。治療は手術とステロイド投与を行うことで再発なく経過している。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反はなし。

文 献

- 1) Schbert MS: Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 90-7
- 2) Robson JM, Benn RA, Hongau PG, et al: Allergic fungal sinusitis presenting as a paranasal sinus tumor. *Aust N Z J Med* 1989; 19: 351-3
- 3) Bent J 3rd, Kuhn FA: Diagnosis of Allergic Fungal Sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 580-8
- 4) Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al: The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 877-84
- 5) Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al: Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: S17-61

- 6) Mukherji SK, Figueroa RE, Ginsberg LE, et al: Allergic fungal sinusitis: CT findings. *Radiology* 1998; 207: 417-22
- 7) 中谷彩香, 前田陽平, 端山昌樹, 他: アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎 8 症例の臨床的検討および本邦症例の解析. *日耳鼻会報* 2017; 120: 1457-66
- 8) 中山次久, 小森学, 高柳博久, 他: アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎 (AFRS) の検討. *耳鼻展望* 2008; 51: 82-91
- 9) 高原大輔, 竹野幸夫: 見逃してはならない耳鼻咽喉科疾患-こんな症例には要注意! 鼻領域 慢性副鼻腔炎かと思っていたらアレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFS) だった. *耳鼻・頭頸外科* 2018; 90: 1028-31
- 10) 土手健作, 佐藤隆夫, 前西修, 他: アレルギー性真菌性副鼻腔炎の 1 例. *診断病理* 2011; 28: 254-6
- 11) 松脇由典: 真菌 *Alternaria* による好酸球炎症. *日鼻科会誌* 2013; 52: 51-2
- 12) Vatin L, Vitte J, Radulesco T, et al: New tools for preoperative diagnosis of allergic fungal sinusitis? A prospective study about 71 patients. *Clin Otolaryngol* 2019; 44: 91-6
- 13) 松田恭典, 小林正佳: 各種疾患に対する手術アレルギー性真菌性副鼻腔炎. *JOHNS* 2018; 34: 1265-8
- 14) Rupa V, Jacob M, Mathews MS, et al: A prospective, randomized, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 233-8
- 15) Verma RK, Patro SK, Francis AA, et al: Role of preoperative versus postoperative itraconazole in allergic fungal rhinosinusitis. *Med Mycol* 2017; 55: 614-23
- 16) Mostafa BE, Fadel M, Mohammed MA, et al: Omalizumab versus intranasal steroids in the post-operative management of patients with allergic fungal rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; doi: 10.1007/s00405-019-05650-y

Two cases of allergic fungal rhinosinusitis

Miki TOMURA¹⁾, Hitoshi SHONO¹⁾, Hironori AKIZUKI¹⁾, Michiko YAMASHITA²⁾, Yoshiyuki FUJII³⁾

- 1) Division of Otorhinolaryngology Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Diagnostic Pathology, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Department of Clinical Laboratory, Tokushima Red Cross Hospital

Chronic sinusitis is a sinus infection that persists for over 3 months, presenting with nasal congestion and rhinorrhea. It may be one of the following two types: eosinophilic rhinosinusitis and allergic fungal rhinosinusitis (AFRS). AFRS is caused by an allergic reaction to fungi. Clinical findings reveal the formation of nasal polyps and mucin. CT findings of a unilateral sinusitis show the characteristic feature of an area with high radiodensity surrounded by an area with low radiodensity. Although chronic sinusitis can be diagnosed based on the clinical symptoms and CT imaging findings, a pathologic examination for determining eosinophilic infiltration and fungal presence may be required. Herein, we report two cases of AFRS. The first case is that of a 58-year-old woman who had CT findings of left-sided sinusitis and was surgically treated; subsequently, she was diagnosed with AFRS. The second case is that of a 57-year-old woman suspected of having AFRS, based on her clinical symptoms and CT findings; however, the diagnosis could not be confirmed after surgery. Her diagnosis was confirmed later at the time of pathological examination, which revealed the presence of fungi in the tissue sample, following the relapse of sinusitis. Therefore, it is important that we consider AFRS, in order to obtain an accurate diagnosis easily.

Key words : allergic fungal rhinosinusitis, chronic sinusitis, eosinophilic sinusitis

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 25 : 37-43, 2020
