

原 著

本邦初の *Bipolaris spicifera* によるアレルギー性真菌性副鼻腔炎

田 口 勝 二¹ 川 畑 智 子¹ 若 山 恵¹
大原関 利 章¹ 横 内 幸¹ 高 橋 啓¹
直 江 史 郎² 大 越 俊 夫³ 岩 渕 聡⁴
渋谷 和 俊⁵ 西 村 和 子⁶

¹ 東邦大学医学部付属大橋病院病理学講座

² 桐蔭横浜大学工学部医用工学科

³ 東邦大学医学部耳鼻咽喉科学第2講座

⁴ 東邦大学医学部脳神経外科学第2講座

⁵ 東邦大学医学部付属大森病院病理学講座

⁶ 千葉大学真菌医学研究センター

[受付6月10日, 2004年. 受理8月2日, 2004年]

要 旨

本邦において、真菌に対するアレルギー反応が原因と考えられるアレルギー性真菌性副鼻腔炎 (AFS) の報告例は極めて少ない。我々は、*Bipolaris spicifera* が分離同定された AFS の1例を経験した。症例は70歳男性、両側鼻閉および膿性鼻汁に引き続き複視を来した。CTにて右前頭洞、両側篩骨洞から蝶形骨洞にかけて軟部組織陰影を認め、篩骨洞、蝶形骨洞開放術が行われた。副鼻腔内容物の病理学的検索では、いわゆるアレルギー性ムチンの中に不規則な間隔で形成された隔壁、さまざまな膨化を示す真菌要素が観察され、微生物学的検索にて *Bipolaris spicifera* が分離された。本邦で *Bipolaris spicifera* が原因となった AFS の報告例はこれまでにない。AFS の診断にはアレルギー性ムチンの中に真菌要素を証明することが極めて重要であるが、副鼻腔内容物の圧搾細胞診が菌体の証明、菌種の推定に特に有用であった。

Key words: アレルギー性真菌性副鼻腔炎 (allergic fungal sinusitis, AFS), *Bipolaris spicifera*, アレルギー性ムチン (allergic mucin), 細胞診 (cytology)

はじめに

副鼻腔真菌症は比較的まれな疾患で、急性浸潤型 (acute invasive)、慢性浸潤型 (chronic invasive)、慢性非浸潤型 (mycetoma) または寄生型 (fungal ball)、そしてアレルギー性真菌性副鼻腔炎 (Allergic fungal sinusitis, AFS) の4つのカテゴリーに分類されている¹⁾。本邦における副鼻腔真菌症は、アスペルギルスによる慢性非浸潤型が大部分を占めており²⁾、AFS の報告例は極めて数少ない³⁻⁸⁾。我々は、本邦でいまだ報告のない黒色真菌の一種である *Bipolaris spicifera* による AFS の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：70歳男性
職 業：会社役員
主 訴：両側鼻閉および複視

別刷請求先：田口 勝二

〒153-8513 東京都目黒区大橋 2-17-6

東邦大学医学部付属大橋病院病理学講座

既往歴：大腸癌 (2001年5月手術+化学療法)、糖尿病
境界型 (食事療法にてコントロール良好)

現病歴：2002年2月頃より両側鼻閉および膿性鼻汁出現するも放置していた。7月上旬より複視が出現したため当院耳鼻咽喉科を受診。CTにて右前頭洞および両側篩骨洞から蝶形骨洞にかけて軟部組織陰影を認め、蝶形骨洞後壁に骨欠損がみられ斜台を破壊していた (Fig. 1)。腫瘍や膿瘍が疑われ精査・治療目的にて入院となった。

副鼻腔内視鏡所見：両側の中鼻道および嗅裂側に鼻ポリープを認めた。

副鼻腔 MRI 所見：T1強調画像では篩骨洞から蝶形骨洞にかけて軟部組織と iso intensity がみられたが T2 強調画像では low intensity を示していた。Gd 造影で造影効果はみられなかった。T1 強調画像矢状断では蝶形骨洞から斜台の破壊が認められた。

臨床検査所見：血中好酸球数 $1500/\mu\text{L}$ 、血清総 IgE 値 33 IU/ml (基準値 250 IU/ml 以下)、特異的 IgE 値 (基準値 0.34 IU/ml 以下) ダニ 0.84 IU/ml 、アスペルギルス・カンジダ・ペニシリウム陰性。

Fig. 1

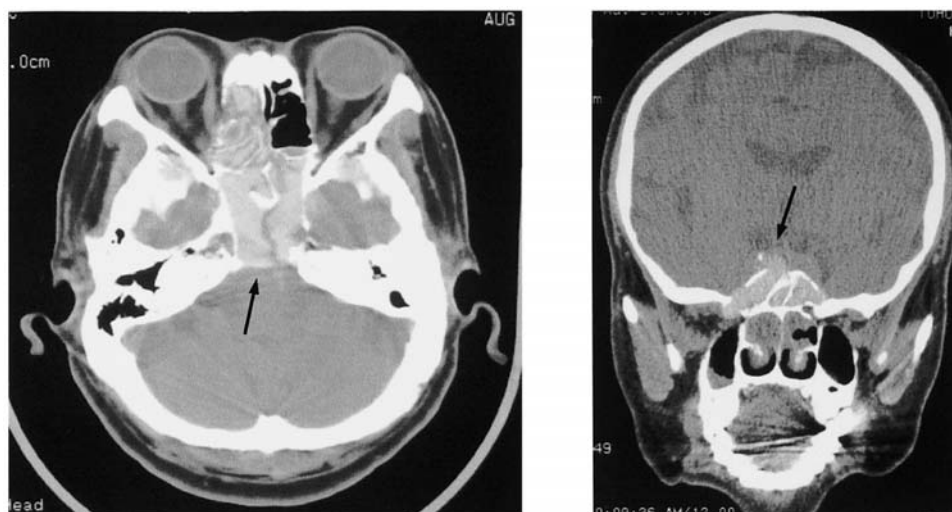


Fig. 2

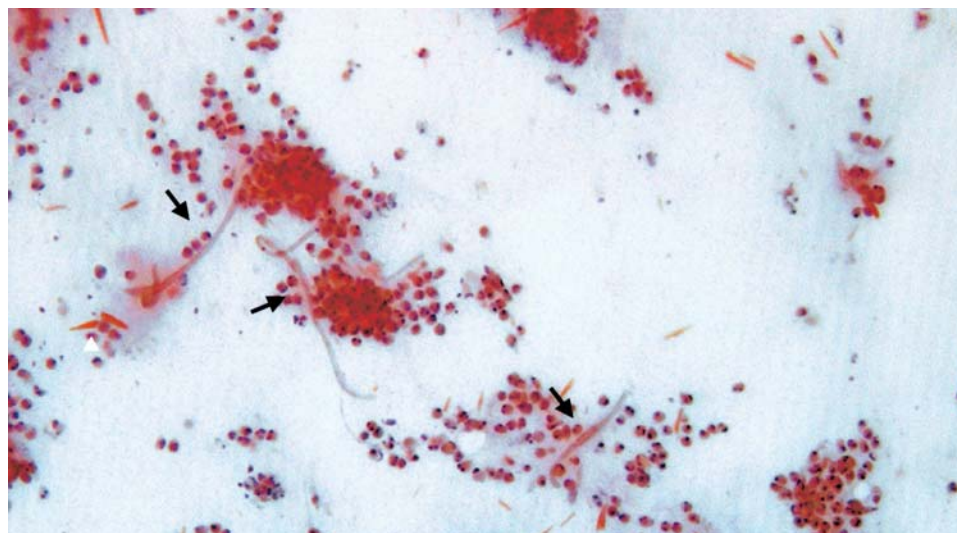
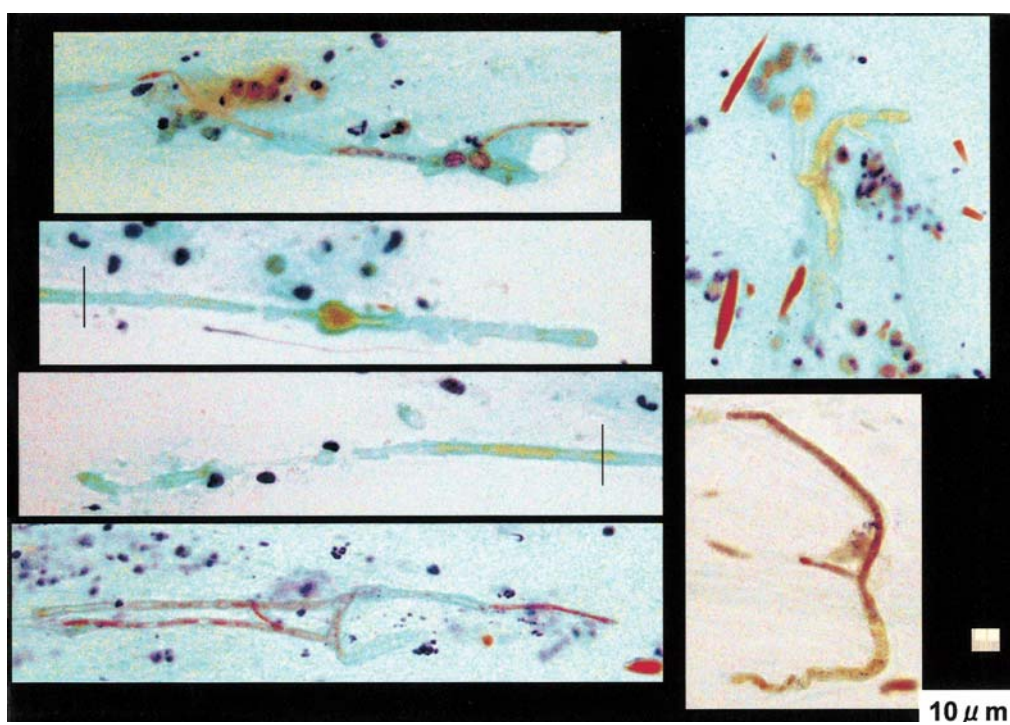


Fig. 3



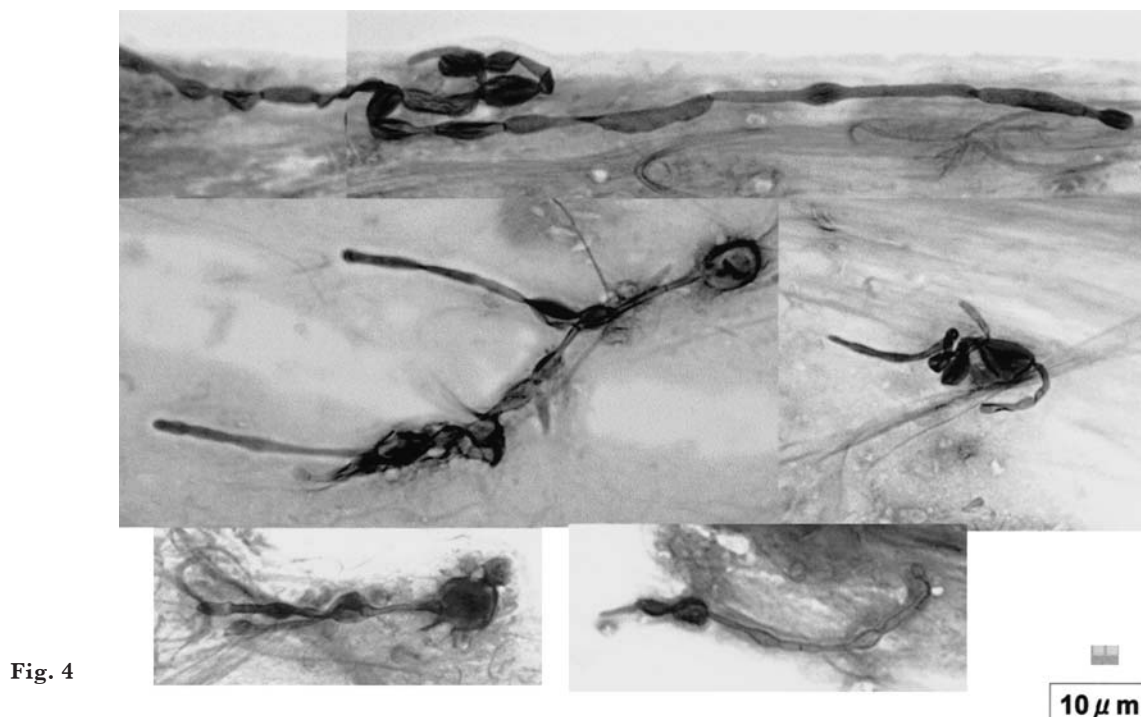


Fig. 4

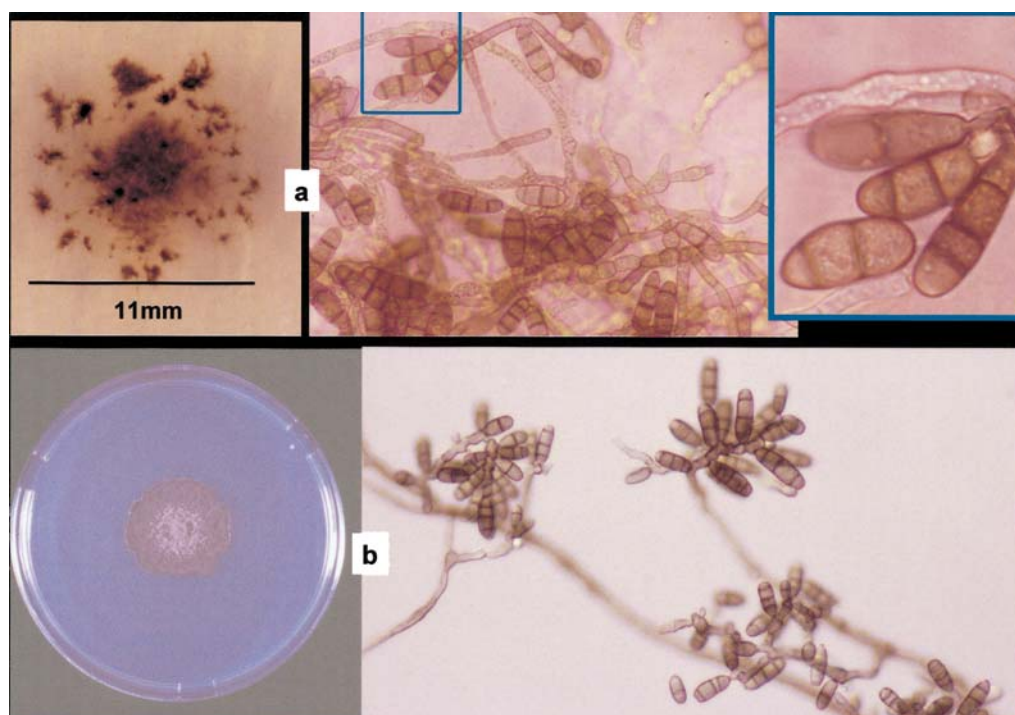


Fig. 7

Fig. 1. Computed tomographic scan showing a large soft tissue mass occupying the right frontal and bilateral ethmoid sinuses with erosion of the clivus (arrows).

Fig. 2. Squash cytology of the contents of the paranasal sinuses showing degenerated aggregates of eosinophils, many Charcot-Leyden crystals (white arrowheads) and scattered fungal elements with hyphal extension (arrows) (Papanicolaou stain, $\times 200$).

Fig. 3. Fungal hyphae in squash cytology, showing occasional branching and swollen to various sizes (Papanicolaou stain, $\times 400$).

Fig. 4. Fungal hyphae in squash cytology (Grocott stain, $\times 400$). The hyphae show septation at irregular intervals and marked swelling as large as $15 \mu\text{m}$.

Fig. 7. Macroscopic view of cultured colony (a: Czapek-Dox agar, at 35°C for two weeks, b: PDA, at 25°C for three weeks) and microscopic features of the slide culture. Brown, cylindrical conidia with rounded ends and three pseudosepta are shown.

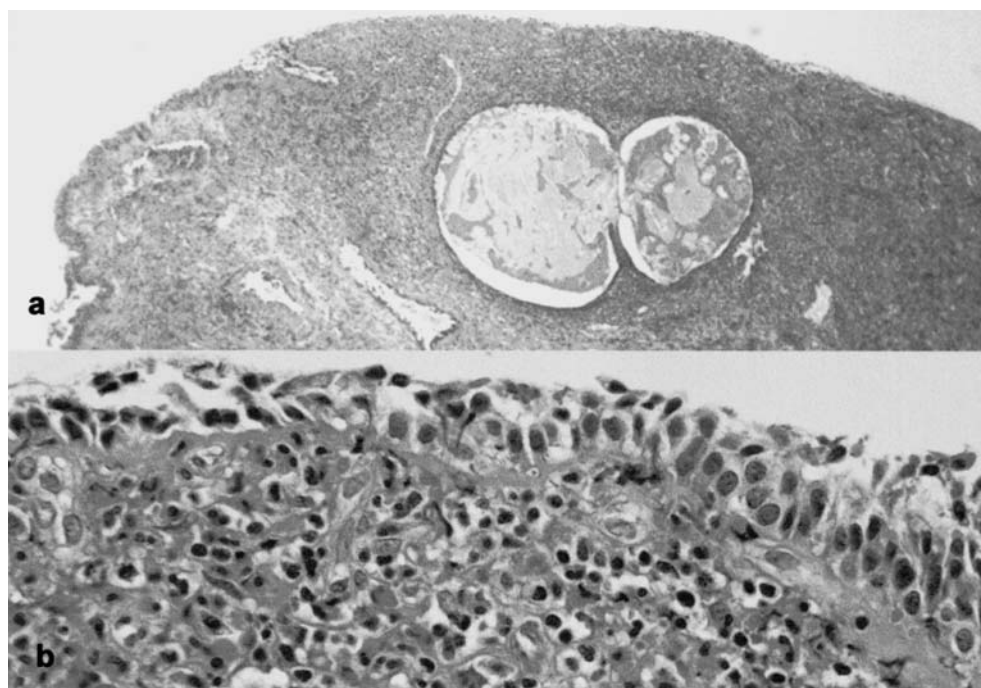


Fig. 5. Histopathology of the polyp of the sphenoid sinus (HE stain, a:×40, b:×400). The basement membrane underlying the surface mucosa is markedly thickened, and inflammatory infiltrates composed of numerous eosinophils and lymphoplasmacytic elements are found in lamina propria.

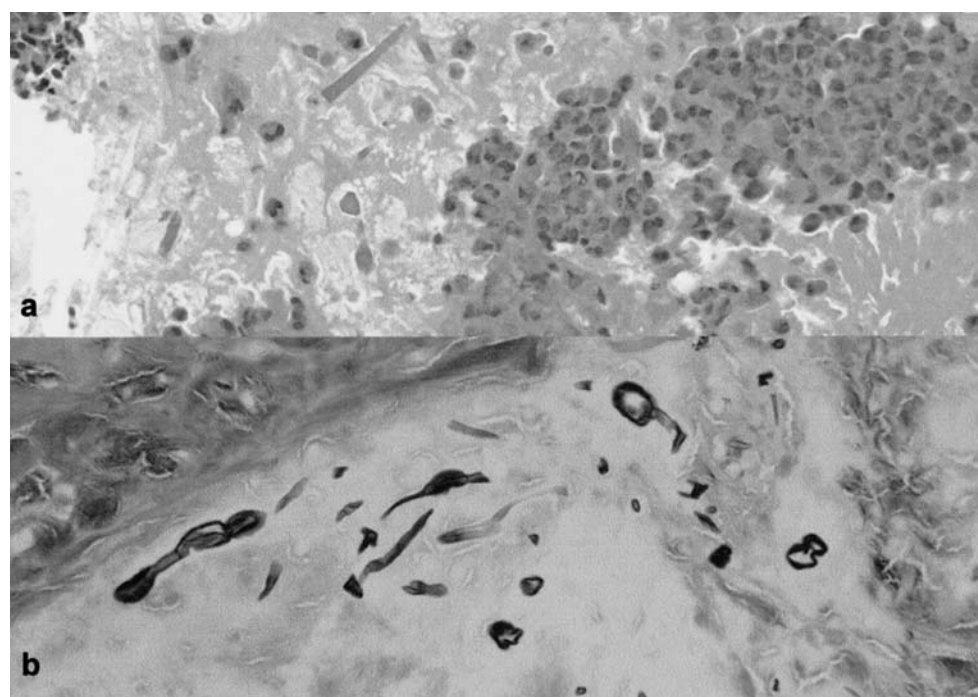


Fig. 6. Histopathology of the contents of the paranasal sinuses. a: Degenerated aggregates of eosinophils and Charcot-Leyden crystals are found within the mucin, so-called “allergic mucin” (HE stain, ×400). b: Fragmented fungal hyphae showing partial swelling and distortion are also revealed within the mucin (Grocott stain, ×400).

眼科所見：視力は両眼とも正常。Hess 試験にて右外転神経麻痺。Goldman 視野検査にて右耳側上 1/4 の視野欠損を認めた。

入院後経過：2002年9月手術施行。術中所見では篩骨洞、蝶形骨洞粘膜は浮腫状で緑褐色の粘液が多量に貯

留していた。術中迅速病理診断標本で、粘液中に好酸球の集塊と糸状菌の断片を認め、アレルギー性真菌性副鼻腔炎が疑われたため、篩骨洞、蝶形骨洞開放術が行われた。

細胞診所見：副鼻腔内容物圧挫細胞診標本のパパニコロ

Table 1. Summary of AFS reported in Japan

	Reference No.	Year	Age	Sex	Causative Fungi	Culture
1	Ogawa <i>et al.</i> 3)	1995	26	M	<i>Aspergillus</i> sp.	+
2	Kurosaki <i>et al.</i> 4)	1997	44	M	Not identified	—
3	Moriyama <i>et al.</i> 5)	1999	30	M	<i>Aspergillus</i> sp.	—
4	Matsuwaki <i>et al.</i> 6)	2001	57	M	<i>Penicillium</i> sp. <i>Cladosporium</i> sp.	+
5	Iimura <i>et al.</i> 7)	2001	26	F	<i>Aspergillus</i> sp.	—
6	Matsuwaki <i>et al.</i> 8)	2002	62	F	<i>Cladosporium</i> sp. <i>Aspergillus</i> sp.	+
7	Matsuwaki <i>et al.</i> 8)	2002	53	F	Not identified	—
8	Present case	2003	70	M	<i>Bipolaris spicifera</i>	+

ウ染色標本では、核、細胞質ともに濃縮し一部脱顆粒をみる変性した好酸球の集塊とシャルコー・ライデン結晶が多数粘液中に認められ、その中に幅が $5\mu\text{m}$ 前後で淡緑黄色調を呈する伸長した真性菌糸が集塊を作ることなく散在性にみられた (Fig. 2)。これらの菌糸には、一部に分岐が観察されたが、分岐角度は 30° 度～ 90° 度と一定していなかった。長く伸びた菌糸には所々に不規則な膨化がみられた (Fig. 3)。グロコット染色標本では、不規則な間隔の隔壁が観察され、隔壁部で計測すると菌糸の幅は約 $2\sim 7\mu\text{m}$ で、平均 $3.3\mu\text{m}$ であった。さらに、非隔壁部では一部で幅 $15\mu\text{m}$ におよぶ菌糸の著明な膨化が認められた (Fig. 4)。

病理組織所見：蝶形骨洞前壁から採取されたポリープ、蝶形骨洞粘膜、篩骨洞粘膜、および半固形状の副鼻腔内容物が病理検体として提出された。いずれの粘膜組織も上皮の基底膜はやや肥厚しており、間質には多くの好酸球と共に少数のリンパ球、形質細胞などの炎症細胞浸潤がみられた (Fig. 5)。HE染色で副鼻腔内容物には濃縮した粘液中に変性した好酸球の集塊やシャルコー・ライデン結晶が観察され、いわゆるアレルギー性ムチンの像を呈していた。この中には粘液と同様のエオジン好染性の染色性を示す菌体を顕微鏡の絞りを絞ることによってわずかに確認できた。また、組織内真菌の証明法の1つとして用いられるフォンタナ・マッソン染色⁹⁾は陰性であった。グロコット染色標本では、このムチン中に強い変性を伴い、部分的に膨化をみる断片化した真性菌糸性発育を示す真菌要素が観察された (Fig. 6)。しかし、いずれの部位でも真菌の粘膜組織内への侵入像はみられなかった。

微生物学的検査：副鼻腔内容物の培養を、 35°C で培養後4日目に羊血液寒天培地 (日水製薬KK製) 上で 1mm に満たない黒い点が数個みられ、6日目にわずかながら菌糸状の発育が観察されたためツァベック・ドックス寒天培地 (日水製薬KK製) でスライドカルチャーを行った。鏡検では、横隔壁のみを持つ多細胞性の分生子を形成した糸状菌が観察された (Fig. 7a)。同菌は千葉大学真菌医学研究センターで黒色真菌の一種の *Bipolaris spicifera* と同定された (Fig. 7b)。術後経過：アンホテリシンBによる副鼻腔洗浄と開放ドレナージ、ステロイド (ベタメサゾン $0.5\text{mg}/\text{日}$) 及び

抗アレルギー薬 (トシル酸スプラタスト) の投与を行い、複視と視野障害は改善したが左蝶形骨洞の陰影が不変のため、11月再度内視鏡下鼻内手術が施行された。この際に得られた副鼻腔内容物及び粘膜組織の病理学的所見も初回と同様であった。また、培養検査でも初回と同様の分生子を形成する糸状菌が検出された。再手術後もステロイド内服および副鼻腔洗浄を行っていたが、ステロイド内服により血糖コントロール不良となったため再手術後4週で内服を中止した。現在、副鼻腔炎の再発はなく経過良好である。

考 察

AFSは若年成人に多くみられるが小児から高齢者まで幅広い年齢層にみられる再発率の高い難治性副鼻腔真菌症である¹⁰⁾。1981年 Millar¹¹⁾らの報告を嚆矢とし、1983年 Katzenstein¹²⁾らにより命名されて以来、世界中で報告されている。当初、Katzensteinらは鼻汁ムチン中の1) 好酸球増多、2) シャルコー・ライデン結晶の存在、3) アスペルギルス菌糸の存在、の3つの病理学的特徴を診断基準として提案した。しかし、その後、アスペルギルス以外の真菌によるAFSが報告されるようになり、さらにはアスペルギルスによるAFSはAFS全体の15%程度に過ぎないことが明らかとなってきた¹³⁾。そこで、現在は1994年に提唱された Bent¹⁴⁾らの診断基準が広く用いられている。これは、本症はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) に類似した疾患であるとの前提にたったもので、1) CTにて慢性副鼻腔炎の所見、2) 鼻ポリープを有する、3) 組織への真菌侵入がなくアレルギー性ムチンを有する、4) 内容物からの真菌証明、5) 既往症、皮膚反応試験あるいは血清学的検査におけるI型アレルギーの存在、の5項目から構成されている。本例は上記診断基準の全てを満たしている。

AFSの頻度について、欧米では慢性副鼻腔炎で手術された症例の5～10%はAFSであるとされている¹⁵⁾のに対し、本邦におけるAFS報告例は我々が掌握した限りではわずかに7例のみであった (Table 1)。この差について、湯田¹⁰⁾は本邦におけるAFSに対する関心の低さを指摘している。松脇ら⁸⁾はAFSという病態が知られていないことに加え、真菌アレルギーに対する検査が限られた菌種にしかできないことが一因としている。本例

も *Bipolaris* に対する抗原が本邦では入手不可能であったため皮膚反応試験や *Bipolaris* に特異的な IgE の検索はなされていない。本例においては、ダニに対する特異的 IgE が陽性であったことから I 型アレルギーの存在を考えた。さらに、松脇⁸⁾ らは手術に至った慢性副鼻腔炎102例中、Bent¹⁴⁾ らの診断基準を満たした症例が4例 (3.9%) 存在したことから、いわゆる難治性慢性副鼻腔炎と称されている症例の中に AFS が潜んでいる可能性を指摘している。これらの理由に加え、慢性副鼻腔炎で手術される際、粘膜組織は病理検体として組織学的検索を受けるのに対し、本症の診断上重要な意味を持つ副鼻腔内容物は十分な検索がなされないことが多いのも、本症が見逃されやすい原因の一つになっている可能性をあげたい。八尾¹⁶⁾ も術中に認めた副鼻腔内容物の直接塗染染色標本が診断の契機になった副鼻腔真菌症を報告し副鼻腔内容物の検索の重要性を指摘している。

Bipolaris spicifera による AFS については、1989年 Gourley¹⁷⁾ の報告以来、欧米では多くの症例が発表され、本症の代表的な原因菌とされている。しかし、本邦における報告例を見る限りではその大部分がアスペルギルス、次いでクラドスポリウムによる AFS であり、*Bipolaris spicifera* を原因菌とする AFS の報告は一例も見出しえなかった。本菌はイネ科の植物に寄生する植物病原菌の1つで、1978年本邦でもその発生が確認されており¹⁸⁾、今後、本症に対する関心が高まれば、本邦においても *Bipolaris spicifera* による AFS の報告例は増加すると推測される。

最後に、我々はこれまで真菌検査に対する細胞診の有用性を報告してきている¹⁹⁾ が、本例においても真菌の形態観察には、組織診標本より細胞診標本が優れていた。つまり、組織診標本では断片化した菌形態しかとらえることができなかったのに対し、細胞診標本では菌糸の幅、隔壁の有無や分岐の特徴など、菌糸についての詳細な形態観察が可能であった。特に今回、細胞診標本で観察され本菌に特徴的と考えられた、不均等な間隔の隔壁形成、菌糸の著明な膨化、不規則な分岐角度などの所見は、アスペルギルスやムコールとは明らかに異なるものであり、なおかつ Gourley¹⁷⁾ らの提示した本菌の所見と酷似していた。

AFS の診断には、いわゆるアレルギー性ムチンの中に真菌成分を証明することが極めて重要である。細胞診は炎症細胞の種類や、粘液性背景のみならず菌糸の形態を詳細に観察するのに優れており、真菌の証明のみならず、菌種の推定にも適した検査法と考えられた。

引用文献

- 1) 加瀬康弘：副鼻腔真菌症の病型とその臨床的特徴。MB ENT **21**: 9-15, 2003.
- 2) 江上徹也, 野口美和, 上田成一：耳鼻咽喉科疾患としての真菌症。真菌誌 **44**: 277-283, 2003.
- 3) 小川浩司, 橋口一弘：感染からアレルギーへ - アレルギー性アスペルギルス副鼻腔炎の1例 -。JOHNS **11**: 1197-1199, 1995.
- 4) 黒崎貞行, 大塚博邦, 波多野吟哉, 渋谷和俊, 直江史郎：アレルギー性真菌性副鼻腔炎の1例。耳鼻 **43**: 516-520, 1997.
- 5) 森山正臣, 渡辺哲生, 鈴木正志, 児玉 悟, 須小 毅, 茂木五郎：稀な所見・経過を呈した鼻副鼻腔真菌症の2症例。日耳鼻 **102**: 656-659, 1999.
- 6) 松脇由典, 中島庸也, 飯田 誠, 野原 修, 春名眞一, 森山 寛：Allergic fungal sinusitis 症例。日耳鼻 **104**: 1147-1150, 2001.
- 7) 飯村慈朗, 松脇由典, 柳 清, 鈴木高祐, 宇田川友克, 今井 透：Allergic Fungal Sinusitisの1症例。耳展 **44**: 364-368, 2001.
- 8) 松脇由典, 柳 清, 中島庸也, 森山 寛：Allergic Fungal Sinusitis の検討。日耳鼻 **105**: 1157-1165, 2002.
- 9) Kimura M, McGinnis R: Fontana-Masson-stained tissue from culture-proven mycoses. Arch Pathol Lab Med **122**: 1107-1111, 1998.
- 10) 湯田厚司：アレルギー性副鼻腔真菌症。MB ENT **21**: 23-29, 2003.
- 11) Millar JW, Johnston A, Lamb D: Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. Thorax **36**: 710, 1981.
- 12) Katzenstein A, Sale SR, Greenberger PA: Allergic *Aspergillus* sinusitis - a newly recognized form of sinusitis-. J Allergy Clin Immunol **72**: 89-93, 1983.
- 13) Cody DT II, Neel HB III, Ferreiro JA, Roberts GD: Allergic fungal sinusitis: the mayo clinic experience. Laryngoscope **104**: 1074-1079, 1994.
- 14) Bent JP, Kuhn FA: Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngology Head Neck Surg **111**: 580-588, 1994.
- 15) Houser SM, Corey JP: Allergic fungal rhinosinusitis: pathophysiology, epidemiology, and diagnosis. Otolaryngol Clin North Am **33**: 399-408, 2000.
- 16) 八尾和雄, 田代直樹, 高橋広臣, 齊藤 彰, 鈴木 徹, 古川浩三：いわゆる上顎洞ムコール症の1例。耳展 **25**: 661-668, 1982.
- 17) Gourley DS, Whisman BA, Jorgensen NL, Martin ME, Reid MJ: Allergic *Bipolaris* sinusitis: Clinical and immunopathologic characteristics. J Allergy Clin Immunol **85**: 583-591, 1990.
- 18) 上山昭則, 津田盛也, 西原夏樹：いわゆるヘルミントスポリウム病菌群の学名。植物防疫 **32**: 361-368, 1978.
- 19) 渋谷和俊, 田口勝二：真菌症の迅速診断 - 細胞診による真菌症診断の問題点と有用性 -。真菌誌 **33**: 461-471, 1992.

A Case of Allergic Fungal Sinusitis Caused by *Bipolaris spicifera*

Katsuji Taguchi¹, Tomoko Kawabata¹, Megumi Wakayama¹,
Toshiaki Oharaseki¹, Yuki Yokouchi¹, Kei Takahashi¹,
Shiro Naoe², Toshio Ogoshi³, Satoshi Iwabuchi⁴,
Kazutoshi Shibuya⁵, Kazuko Nishimura⁶

¹Department of Pathology, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine,
2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan

²Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering Toin University of Yokohama,
1614 Kuroganemachi, Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 225-0025, Japan

³Second Department of Otorhinolaryngology, Toho University School of Medicine,
2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan

⁴Second Department of Neurosurgery, Toho University School of Medicine,
2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan

⁵Department of Pathology, Omori Hospital, Toho University School of Medicine,
6-11-1 Omorinishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan

⁶Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University,
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8673, Japan

We describe a case of allergic fungal sinusitis (AFS) caused by *Bipolaris spicifera*, the first case reported in Japan. A 70-year-old man was admitted to our hospital because of diplopia following bilateral nasal obstruction and discharge. Radiological studies using computed tomographic scan showed a large soft tissue mass occupying the right frontal, bilateral ethmoid and sphenoid sinuses. He underwent drainage surgery and histopathological examination of the contents of the paranasal sinuses revealed scattered fungal hyphae within "allergic mucin". By cytological examination, these hyphae showed septation at irregular intervals, and were swollen to various sizes. Microbiological studies identified the fungus as *Bipolaris spicifera*. The presence of allergic mucin and scattered fungal hyphae were very important findings in making a diagnosis of AFS histopathologically, so squash cytology of the contents of the paranasal sinuses was quite useful to observe fungal elements and identify the strain in this case.
