

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科臨床 (2001.08) 94巻8号:685～691.

耳症状を呈したウェゲナー肉芽腫症の2例

石田芳也, 小林吉史, 坂東伸幸, 林達哉, 柳内充, 国部勇,
片田彰博, 今田正信, 野中聡, 原渕保明

耳症状を呈したウェゲナー 肉芽腫症の2例

略題 ウェゲナー肉芽腫の耳症状

石田芳也、小林吉史、坂東伸幸、林 達哉、柳内 充、国部 勇、片田彰博、今田正信、
野中 聡、原渕保明

旭川医科大学耳鼻咽喉科

A Case Report of Wegener's Granulomatosis with Ear Symptoms

Yoshiya Ishida, Yoshihumi Kobayashi, Nobuyuki Bandoh,
Tatsuya Hayashi, Mitsuru Yanai, Isamu Kunibe, Akihiro Katada,
Masanobu Imada, Satoshi Nonaka, Yasuaki Harabuchi

Asahikawa Medical College

英文抄録

Wegener's granulomatosis is necrotic granulomatosis angitis frequently starting with otolaryngological symptoms. We treated two patients with a history of otitis media with hearing loss. The laboratory results for both patients were positive for C-ANCA, one patients had typical pathologic appearance in the nasal mucous membrane, but the other had no typical pathologic signs. The patients were diagnosed with Wegener's granulomatosis based on the clinical, histological and laboratory findings, and prednisolone and azathioprine were administered.

The diagnosis and treatment of Wegener's granulomatosis with ear symptoms is also discussed.

Key words : Wegener's granulomatosis, ear symptoms, C-ANCA

はじめに

ウェゲナー 肉芽腫症は気道の壊死性肉芽腫性病変と壊死性血管炎を特徴とし、多くは鼻を中心とした上気道の症状で初発するが、まれに耳症状で初発し診断治療に苦慮することがある。今回筆者らは耳症状で初発したウェゲナー 肉芽腫症の2症例を経験したので報告

する。

症例

症例 1 : 54 歳 女性

主訴 : 右耳痛、右耳漏

現病歴 : 1999 年 5 月、右耳痛、右耳漏があり近医耳鼻咽喉科を受診した。軽度の右鼓膜発赤を認めたため急性中耳炎と診断され抗生剤を投与された。その後もたびたび耳漏を繰り返し、滲出性中耳炎として治療を受けていたが、進行する右耳の聴力低下も自覚していた。6 月 30 日再度鼓膜の発赤と腫脹が出現し、鼓膜切開、鼓室洗浄、抗生剤投与されたが漿液性耳漏が持続していた。このときすでに右耳は高度感音性難聴であった。7 月 6 日 CT を施行したところ鼓室から乳突洞にかけて軟部組織陰影を認めた。乳突洞炎と診断され鼓膜チューブ留置、鼓室洗浄を行うも発熱と頭痛が出現してきたため当科紹介となった。

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし

初診時現症 : 右鼓膜は肥厚し、チューブが留置されていた。耳漏も少量認められた。左鼓膜は正常であった (図 1a)。鞍鼻を認め、両鼻内は壊死組織や痂皮で充満していた。右中鼻甲介と鼻中隔は一部癒着し、両側の下鼻甲介は前端が欠損していた (図 1b)。口腔、咽喉頭には異常所見はみられなかった。頸部リンパ節も触知しなかった。純音聴力検査では右高度感音性難聴を呈した。(図 2) 側頭骨 CT では右乳突洞内は軟部組織陰影で充満していたが骨破壊は認められなかった (図 3a)。胸部 X-P では左下肺野に巨大結節性陰影を認めた。胸部 CT では右下葉背側部 (S 1 0) および左上葉 (S 3) に空洞を伴う結節状陰影を認めた (図 3b)。腹部 CT では肝、腎に異常所見は認められなかった。血液検査では白血球 $15250/\mu\text{l}$ (好中球 86.5%、リンパ球 7.6%)、赤沈 120mm/h、CRP 225.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と炎症反応著明であり、C-ANCA は 39EU と上昇していた。尿所見に異常なく 24hCCR も 158.2ml/分と腎機能は良好であった。

鼻粘膜病理所見 : リンパ球、形質細胞、好中球等の慢性炎症細胞浸潤を背景にした、壊死性血管炎および、多核巨細胞の出現を伴った肉芽腫の形成を認めた (図 4)。

以上のような主要症状、組織所見、C-ANCA 陽性より 1997 年の診断基準に基づいて上気道

(E)、肺(L)が障害されているウェゲナー 肉芽腫症(EL type、確実例)と診断した。また右乳突洞および鼓室の病変もウェゲナー肉芽腫症の病変と判断した。

治療経過:プレドニゾン 60mg/day とシクロfosファミド 100mg/day にて治療を開始した。また補助療法としてスルファミトキザール・トリメトプリム合剤も投与した。内服開始後 4 週目で白血球 7020/ μ l、CRP 陰性、C-ANCA 12EU といずれも低下し、肺病変、鼓膜所見は著明に改善したが、鼻内所見は改善が認められなかったため治療を継続した。

7 週目頃より頻尿、排尿時痛が出現した。シクロfosファミドによる出血性膀胱炎と診断されたため同薬を中止し、アザチオプリン 50mg に変更したところ改善した。その後全身状態は落ち着いていたが、10 週目にはウイルス感染による血球貪食症候群が発症した。

12 週目に全身状態が改善したところで、シクロfosファミドの 600mg パルス療法を 2 クール行った。肺病変、鼻内所見ともに改善し、プレドニゾンも徐々に減量し 17.5mg としたところで 30 週目に退院となった。聴力については改善を認めなかった。現在プレドニゾン 15mg にて経過観察中であり、経過は良好である。

症例 2 : 81 歳 女性

主訴 : 左耳漏、右鼻閉、右鼻出血

現病歴 : 1999 年春頃より全身倦怠感を自覚していた。同年 10 月より時々左耳漏が出現するようになった。左耳の聴力低下も自覚し、徐々に進行していた。2000 年 1 月になり、右鼻閉、右鼻出血も出現したため近医耳鼻咽喉科を受診した。両鼓膜の穿孔と左耳漏を認めた。鼻内に痂皮が充満しており、血液検査で C-ANCA が 13.5EU と上昇していたためウェゲナー肉芽腫症も疑われ、鼻粘膜生検を繰り返し施行したが壊死組織という結果であったため経過観察していた。3 月に入り発熱、咳嗽も出現したため当科紹介となった。

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし

初診時現症 : 左鼓膜は肥厚し前下象限に中心性穿孔と漿液性耳漏を認めた。右鼓膜にも中心性穿孔を認めるが乾燥していた (図 5a)。両鼻内は痂皮で覆われていた (図 5b)。口腔、咽喉頭には異常所見は認められなかった。頸部リンパ節も触知しなかった。純音聴力検査では左右ともに混合性難聴を呈しており、4 分法にて左は 86.3 dB、右は 58.8 dB であった (図 6)。側頭骨 CT 上、耳小骨は保たれていたが左鼓室、乳突洞は軟部組織陰影で充満して

いた (図 7a)。胸部 X-P で左下肺野の索状陰影を認めた。胸部 CT にて左 S4 領域に 8mm 程度の結節状陰影を認め、胸水の貯留も認めた (図 7b)。腹部 CT にて肝、腎に異常所見は認められなかった。

血液検査では白血球 18840/ μ l (好中球 90.2%、リンパ球 4.3%) 赤沈 64mm/h、CRP154.0 μ g/ml と炎症反応著明で、C-ANCA も 211EU と著明に上昇していた。尿所見では尿蛋白 2+、尿潜血 3+であり、BUN 21mg/dl、Cre 0.73mg/dl、24hCCR20.5ml/分と腎機能の低下も認められた。

鼻粘膜病理所見：高度の慢性炎症細胞浸潤を伴った炎症性肉芽を認めたが、血管炎、巨細胞は認められなかった (図 8)。

以上のように組織所見は得られなかったが主要症状と C-ANCA 上昇より、1997 年の診断基準に基づいて上気道 (E)、肺 (L)、腎 (L) のいずれも障害されているウェゲナー肉芽腫症 (ELK type、疑い症例) と診断した。また左乳突洞および鼓室の病変もウェゲナー肉芽腫症の病変と判断した。

治療経過：プレドニゾロン 40mg/日、シクロフォスファミド 50mg/日、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤にて治療を開始した。内服開始後 5 週目には白血球数、CRP 共に正常化し、鼓膜所見、鼻内所見、肺病変ともに改善がみられた。しかし腎機能は改善せず、血圧も 160/90mmHg と上昇していたため 4 週目より内科的治療を追加した。その後も炎症所見、腎機能の悪化はみられず、9 週目よりプレドニゾロンを漸減し退院となった。治療により鼓膜所見、鼻内所見、肺病変、腎機能ともに改善がみられたが、聴力については改善を認めなかった。現在のところプレドニゾロン 10mg にて経過観察中であり、経過は良好である。

考察

ウェゲナー肉芽腫症の初発症状は鼻症状が最も多く最初に耳鼻咽喉科を受診することが多い疾患である (1)。鼻症状は鼻閉、鼻出血、膿性鼻漏が多く、また鼻中隔穿孔、鞍鼻、鼻粘膜の肉芽腫様炎症性病変も認められることがある。血液学的検査では赤沈異常亢進、CRP 強陽性、RA 強陽性、A/G 比低下、フィブリノーゲン上昇、C-ANCA 上昇等の所見を認める。特に C-ANCA は病勢とも相関しているといわれておりウェゲナー肉芽腫症に特異的なマーカーとなっている (2-4)。また肉芽腫様炎症性病変の病理組織学的検査では巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎、フィブリノイド型血管炎の存在が証明される (5)。

以上のようにウェゲナー肉芽腫症の診断は C-ANCA 陽性、病理組織検査が診断のポイント

トとなるが、C-ANCA が陰性の場合や病理組織検査で特徴的所見が得られない場合もある(1, 6)。筆者らの症例においては、症例1はC-ANCA陽性で病理所見にて壊死性血管炎、多核巨細胞の出現を伴ったウェゲナー肉芽腫に特徴的な組織像が得られたことから、ウェゲナー肉芽腫症の確定診断が可能であった。症例2はC-ANCA強陽性であったが病理所見では高度の慢性炎症細胞浸潤を伴った炎症性肉芽を認めたのみで特異的所見は得られなかった。しかし病理組織検査で確定診断が得られなくとも局所所見、検査所見などによる総合的な判断でウェゲナー肉芽腫症として治療を開始することが、重篤な肺病変、腎病変を呈する全身型への進行を予防のために重要である(7, 8)。

ウェゲナー肉芽腫症の初発症状は先に述べたように鼻症状が最も多く70~80%にみられる(1)。鼻症状に比べ頻度は10~20%と少ないが耳症状で初発することもある(1)。耳症状には耳痛、耳閉感、耳漏、難聴、抗生剤抵抗性の中耳肉芽腫様炎症性病変がある。画像上も骨破壊等の悪性所見は認められず感染症などの炎症性疾患が想定されることが多く滲出性中耳炎として治療されていることも多い(9, 10)。

ウェゲナー肉芽腫症による難聴は伝音性難聴にとどまらず混合性難聴や感音性難聴を呈することが多い(1)。耳症状発現の原因としては鼻咽腔や耳管の病変による滲出性中耳炎、肉芽腫性病変による中耳破壊、内耳の血管炎、内耳に対する自己免疫反応などが原因と考えられている(9-12)。難聴の感音成分についてはステロイドや、免疫抑制剤の投与により改善することがあることから、内耳の血管炎や自己免疫反応の関与が大きいと考えられている(9-11, 13)。筆者らの症例において症例1は初診時すでに聾であった。治療を施行しても全く改善が得られず、血管炎などにより内耳機能が不可逆性に高度に障害されていたと考えられる。また症例2では混合性難聴を呈し鼓膜所見の改善にも関わらず聴力は改善を認めなかったことから、中耳腔内の障害に加えて同様の機序で内耳障害が存在していたと考えられた。

山口ら(10)はウェゲナー肉芽腫症により混合性難聴をきたした症例で、ステロイド治療後に聴力が改善した症例を報告している。しかし筆者らの症例では両症例ともに治療後も聴力は改善しなかった。ウェゲナー肉芽腫症による聴力障害は治療により改善したとする報告もあるが、特に感音成分に障害が認められた場合には不可逆的変化が生じ回復が困難な場合も多く注意が必要と思われる(9, 14)。

我々の経験した症例や諸家の報告から、耳症状で初発するウェゲナー肉芽腫症の早期発見のためには以下の点に留意することが重要であると考えられた(9, 10, 14-22)。すなわち、1) 滲出性中耳炎様症状が成人に初発する。2) 鼓膜は肥厚し、時に肉芽腫性鼓膜炎を呈することがある。3) 細菌検査で原因菌が同定されない。4) 抗生剤を使用しても反応が見られない。5) 鼓膜切開、鼓膜チューブ留置によっても軽快せず、難治性である。6) 難聴は感音成分の低下もみられることがあり、混合性難聴を呈することがある。7) 側頭骨CTにて骨破壊はないが乳突洞や鼓室に軟部組織陰影が充満している。

以上の所見からウェゲナー肉芽腫症を疑った場合、同疾患に特異的なマーカーである

C-ANCA を測定し、上昇していれば臨床的にウェゲナー肉芽腫症との診断をつけることが可能である。また乳突洞の試験開洞にて壊死性血管炎の所見を得ることができれば確定診断となる。しかし確定診断にいたらなくとも臨床的に診断できた時点でプレドニン、シクロフォスファミドの併用投与による治療を開始して炎症を早期に沈静化させ、聴力の温存に努めることが重要である(5)。

ウェゲナー肉芽腫症は一般に発症の初期には上気道病変を中心とするが、本症例のように耳症状で発症する症例が存在することを念頭に置き、早期診断と早期治療により重篤な全身型への進行をくい止めることが重要であると考えられた。

まとめ

1. 耳症状を呈したウェゲナー肉芽腫症の2例を報告した。
2. 成人に初発する難治性の無菌性中耳炎では本疾患を疑うことが重要と考えられた。
3. 早期発見、早期治療により全身型への進行をくい止めることが重要と考えられた。

この論文の要旨は第1回北北海道耳鼻咽喉科懇話会(旭川)、第182回日本耳鼻咽喉科学会北海道地方部会(札幌)、第39回日本鼻科学会(金沢)で口演した。

図説明

図1：症例1 初診時鼓膜所見(a)と鼻内所見(b)

(a)右鼓膜は肥厚し、チューブが留置されている。少量の耳漏も認める。

(b)壊死組織や痂皮で充満しており、右中鼻甲介と鼻中隔は癒着している。

図2：症例1 初診時純音聴力検査

右はスケールアウト。左は正常である。

図3：症例1 側頭骨CT所見(a)と胸部CT所見(b)

(a)右乳突洞内は軟部組織陰影で充満していた。骨破壊像は認めない。

(b)右下葉に空洞を伴う結節状陰影を認める。

図4：症例1 鼻粘膜病理H-E染色像(X400)

壊死性血管炎および多核巨細胞の出現を伴った肉芽腫の形成を認める。

図5：症例2 初診時鼓膜所見(a)と鼻内所見(b)

(a)左鼓膜は肥厚し前下象限に中心性穿孔と漿液性耳漏を認める。(b)鼻内は痂皮で覆われていたが、鼻中隔穿孔は認めない。

図6：症例2 初診時純音聴力検査

左右ともに混合性難聴を呈しており、4分法にて左は86.3dB、右は58.8dBであった。

図7：症例2 側頭骨CT(a)と胸部CT所見(b)

(a) 耳小骨は保たれていたが左鼓室、乳突洞は軟部組織陰影で充満している。

(b) 左 S4 領域に結節状陰影を認め、胸水の貯留も認める。

図 8 : 症例 2 鼻粘膜病理 H-E 染色像 (X400)

高度の炎症細胞浸潤を伴った炎症性肉芽を認める。

参考文献

- 1 原淵保明、形浦昭克 : 14 Wegener 肉芽腫症, 鼻・副鼻腔疾患, CLIENT 21 No. 12 鼻 (夜陣紘治編), 345-355 頁, 中山書店, 東京, 2000.
- 2 石田稔、雑賀考昇、坂本邦彦、他 : 鼻腔 Wegener 肉芽腫, 特集 耳鼻咽喉科疾患の症例とその解説-鼻編. JOHNS 15:451-454, 1999.
- 3 Von der Woude FJ, rasmussen N, Lobatto S, et al : Autoantibodies against neutrophils and monocytes, toll for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1:425-429, 1985.
- 4 吉田雅治 : ウェゲナー肉芽腫症. リウマチ科 17:79-87, 1997.
- 5 原淵保明 : ウェゲナー肉芽腫症のステロイド治療, 特集 ステロイドホルモンと耳鼻咽喉科. JOHNS 14 :1429-1433, 1998.
- 6 藤田博之、萩原晃、山口太郎、他 : C-ANCA 陰性 Wegner 肉芽腫症の検討. 耳鼻臨床 92-3:293-298, 1999.
- 7 谷川徹、屋敷建夫、守屋隆 : 多彩な症状を呈した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 耳喉頭頸 70:265-267, 1998.
- 8 長澤俊彦 : Wegener 肉芽腫症, midline granuloma 症候群, リンホマイド肉芽腫症. 日本臨床 別冊 4:552-556, 1994.
- 9 佐伯克哉、村上信五、白馬伸洋、他 : 耳症状初発の限局型ウェゲナー肉芽腫 2 症例. 耳鼻臨床 88:325-332, 1995.
- 10 山口朝、原淵保明、浜本誠、他 : 耳症状で初発したウェゲナー肉芽腫症例. 耳鼻臨床 90:531-536, 1997.
- 11 安齋友博、大谷巖、相川通、他 : Wegener 肉芽腫症症例の側頭骨病理所見. Ear Res Jpn 16:279-282, 1984.
- 12 長沢俊彦、小泉富美朝、橋本博史、他 : Wegener 肉芽腫症治療指針の提唱. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査班 1987 年度研究報告書:119-121, 1988.
- 13 馬場陽子、鈴木聡明、柏原一成、他 : 顔面神経麻痺を伴った Wegener 肉芽腫症の一例-側頭骨病理組織所見-. 耳鼻臨床 補 83:34-39, 1995.
- 14 Illum P and Thorling K : Otological manifestations of Wegener's granulomatosis. Laryngoscope 92:801-804, 1982.
- 15 泰地秀信、猪狩武詔、山田耕三、他 : 早期に診断し得た Wegener 肉芽腫症の特徴. 耳鼻

と臨床 39:42-48, 1993.

16 Godman G and Churg J : Wegener's granulomatosis, pathology and review of the literature. Arch Path 58:533-553, 1954.

17 渡辺泰夫 : Wegener 肉芽腫症・進行性鼻壊疽, JOHNS 5:75-80, 1989-1994.

18 Bradley PJ : Clinical records, Wegener's granulomatosis of the ear. The Journal of Laryngology and Otology 97:623-626, 1983.

19 一條宏明、朴沢二郎、太田修司 : 顔面神経麻痺を来した Wegener 肉芽腫症例. 耳鼻臨床 83:557-562, 1990.

20 横小路雅文、小林武夫、工藤裕弘 : 顔面神経麻痺で発症した Wegener 肉芽腫症の一症例. Facial N Res Jpn 8:115-118, 1988.

21 Dekker PJ : Wegener's granulomatosis , otological aspects. The Journal of Otolaryngology 22:364-367, 1993.

22 菊守寛、長谷川哲、津田守、他 : 多彩な全身症状を呈した自己免疫性感音性難聴. 耳鼻臨床 85:27-34, 1992.

別刷請求先 : 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号

旭川医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室 石田芳也

訂正箇所

P1 英文タイトル Otitis Media → Ear Symptoms

P1 英文抄録 mucos → mucous

9 行目 otitis media → ear symptoms

P1 Key words otitis media → ear symptoms

P2 初診時現症 9 行目 白血球 15250/ul → μ l

10 行目 225.2ul/ml → μ l

P2 現病歴 3 行目 (追加) 進行する右耳の聴力低下も自覚していた。

5 行目 (追加) このときすでに右耳は高度感音性難聴であった。

P2 治療経過 3 行目 7020/ul → μ l

P3 現病歴 2 行目 (追加) 左耳の聴力低下も自覚し、徐々に進行していた。

P3 初診時現症 純音聴力検査では ~ → 純音聴力検査では左右ともに混合性難聴を呈しており、4 分法にて左は 86.3 dB、右は 58.8 dB であった (図 6)。

P3 白血球 18840/ul → μ l

CRP 154.0 ug/ml → μ l

考察 * → 削除

P5 考察 13 行目 感音性分 → 成分

図説明 図 3-b 右下葉背側部に ~ → 右下葉に空洞を伴う結節状陰影を認める。

図 5-a 右鼓膜にも→削除

図 5-b 両鼻内→鼻内

図 6 純音聴力検査では左右ともに混合性難聴を呈しており、4 分法にて左は 86.3 dB、右は 58.8dB であった。

参考文献 Wegener→ウェゲナー

图1-a



图1-b

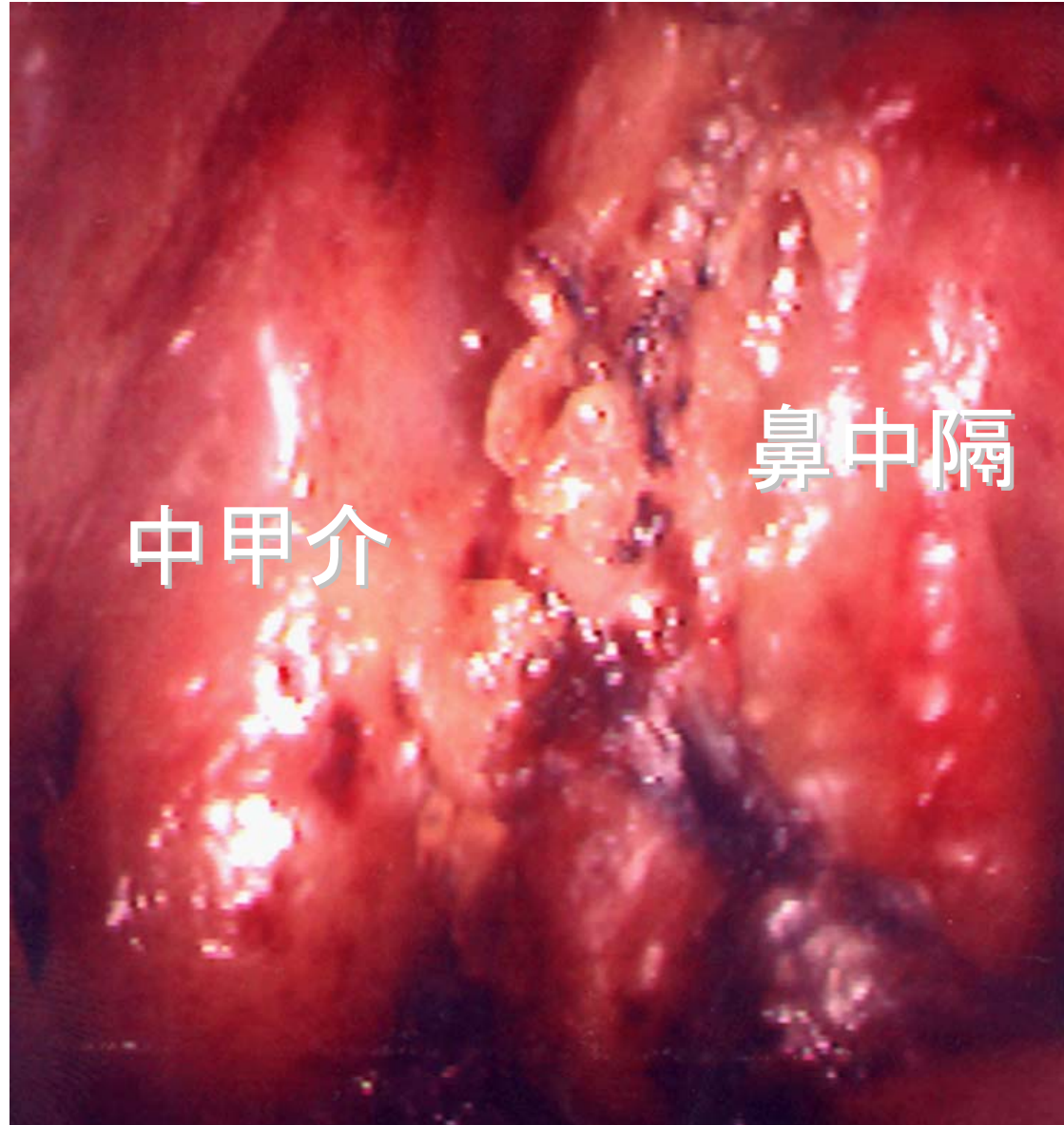


图2

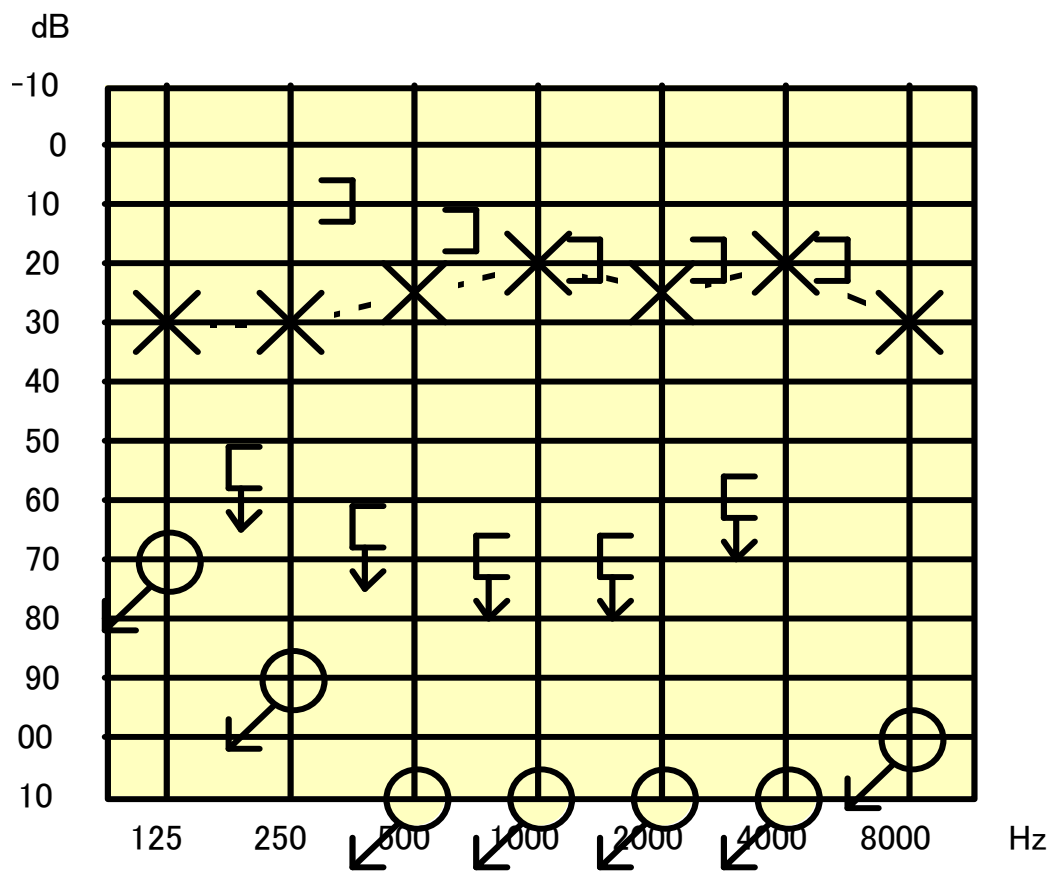


图3-a



图3-b



图4

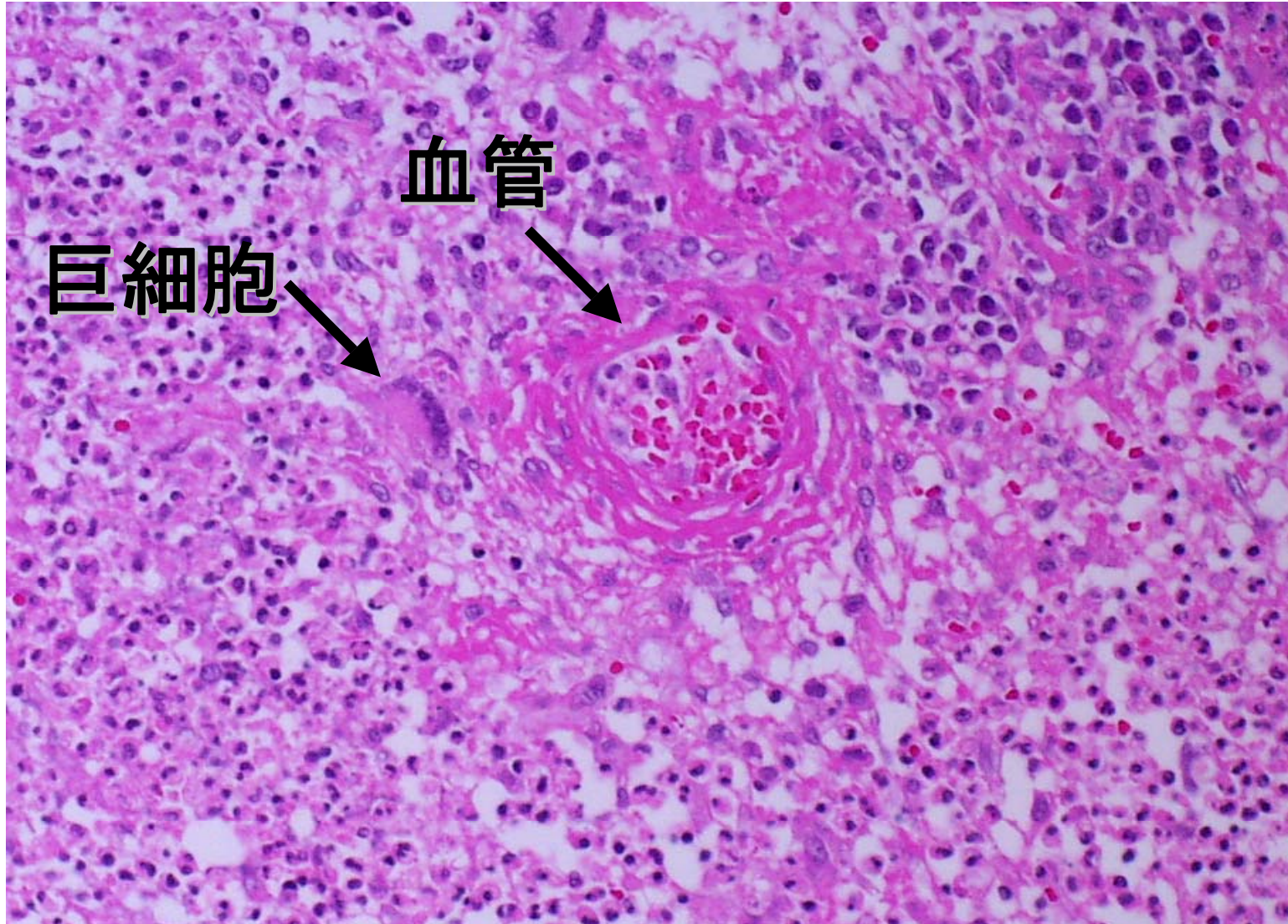


图5-a



图5-b



图6

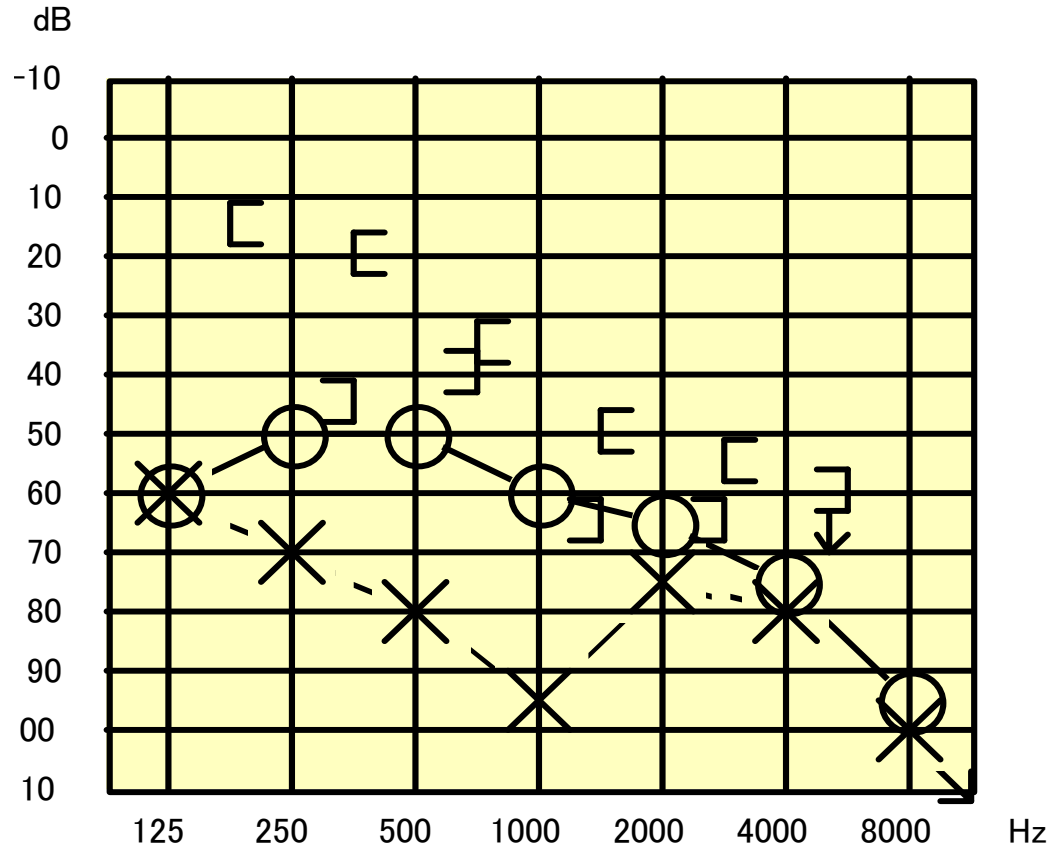


图7-a



图7-b

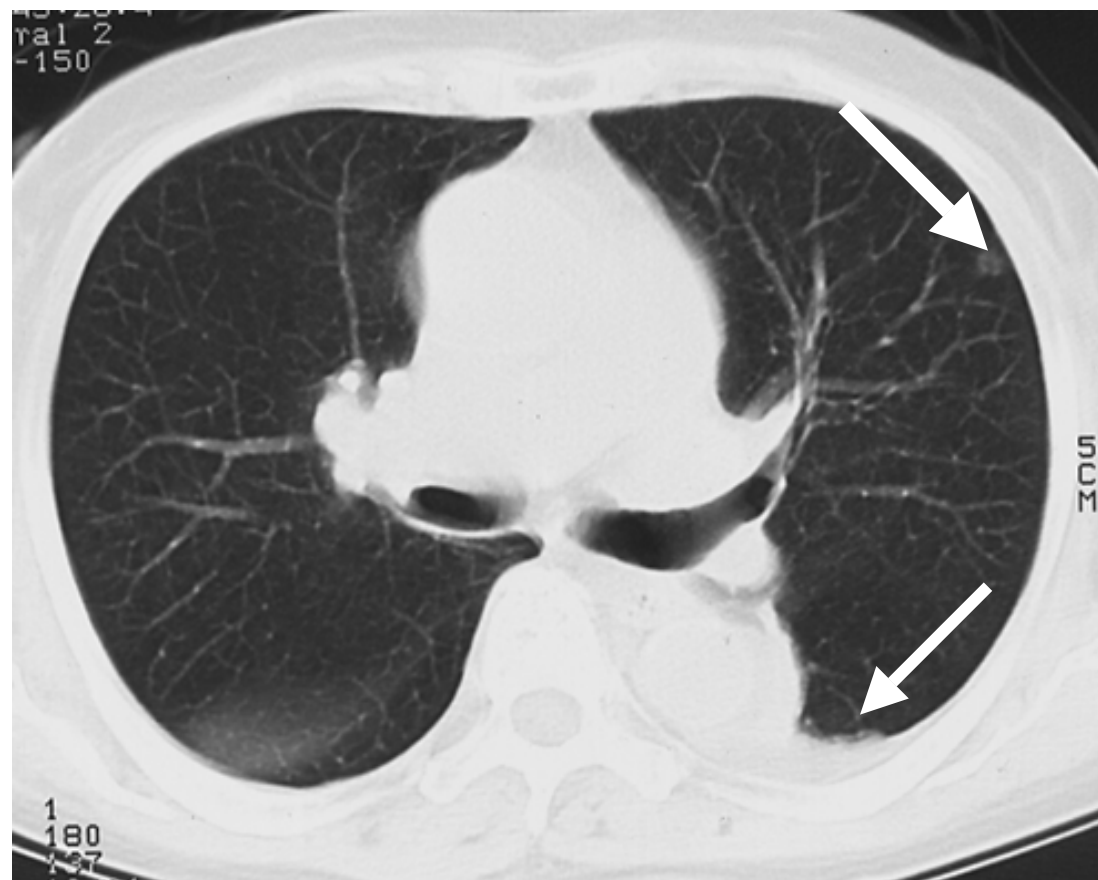


图8

