

AMCoR

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

最新医学 (2013.02) 68巻2号:187～195.

【血管炎症候群-新しい分類と名称-】

微小血管性血管炎

多発血管炎性肉芽腫症(GPA)の上気道病変とANCA関連血管炎性中耳炎(OMAAV)

原渕保明, 岸部 幹, 駒林優樹

● Small vessel vasculitis

Upper Respiratory Tract Lesion of Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) and Otitis Media with ANCA-associated Vasculitis (OMAAV)

原 潤 保 明*** 岸 部 幹** 駒 林 優 樹*

要 旨

上気道限局型 GPA では、70% の症例で典型的病理組織所見が得られない。また、50% の症例が PR3-ANCA 陰性であるが、MPO-ANCA が陽性の症例も少なからず見られる。現在の診断基準では診断が困難な症例も多く、MPO-ANCA 陽性や上気道の2病変を含めるような診断基準の見直しが必要と思われる。また、新たな疾患概念として OMAAV を提唱した。進行すると、顔面神経麻痺や肥厚性硬膜炎による脳神経症状の合併も来しやすい点に注意が必要である。現状においては、このような症例に対しては診断的治療を目的としたプレドニゾロン・シクロホスファミド併用療法を行うことも考慮すべきである。

はじめに

Wegener 肉芽腫症という疾患名については、2011 年 4 月に欧米の 3 学会の学術誌に同じ論文が同時掲載され、その中で granulomatosis with polyangiitis (GPA) という病理学的所見に基づく疾患名への変更が提唱された¹⁻³⁾。CHCC2012⁴⁾でも GPA の疾患名で掲載されている。

多発血管炎性肉芽腫症 [granulomatosis

with polyangiitis (GPA), Wegener 肉芽腫症] は、① 鼻、耳、眼、上気道および肺の壊死性肉芽腫性病変、② 全身の中小血管の壊死性肉芽腫性血管炎、③ 腎の壊死性半月体形成性腎炎を三徴とする難治性の全身性血管炎である。80% 以上の症例は上気道病変で初発する。上気道病変のみの早期症例では、血清 PR3-ANCA が検出できない場合や典型的病理組織像が得られない場合も多い⁵⁻⁹⁾。よって、「厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班による診断基準」¹⁰⁾を満たさないために、未治療で経過観察し、全身症状が出現してから本疾患と診断され、治療される症例も少なくない。

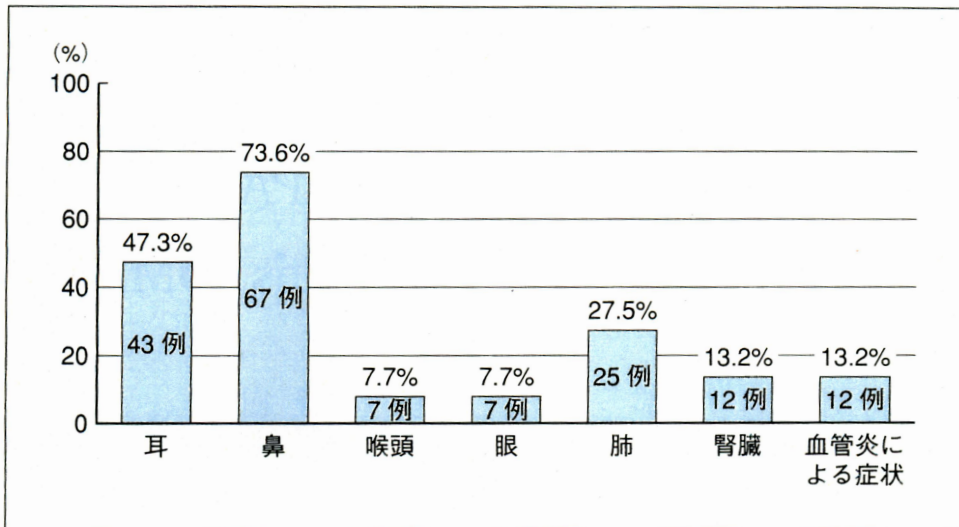
一方、GPA による中耳炎では、顔面神経麻

* 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

** 同 講師 *** 同 教授

キーワード：多発血管炎性肉芽腫症 (GPA),
ANCA 関連血管炎,
ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAAV)

図1 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 91 例における初診時病変臓器



初診時に侵されていた病変の割合では、鼻が 67 例 (73.6%) と最多で、次に耳が 43 例 (47.3%) であった。

痺や肥厚性硬膜炎を合併することが多い^{11~16)}。また、MPO-ANCA 陽性で急激に進行する感音性難聴や顔面神経麻痺を伴った難治性中耳炎の報告も増加している¹⁷⁾。GPA による中耳炎あるいは MPO-ANCA 陽性中耳炎では共通した臨床像を呈することから、最近では ANCA 血管炎症候群に伴う難治性中耳炎を、「ANCA 関連血管炎性中耳炎 (otitis media with ANCA-associated vasculitis: OMAAV)」と呼ぶようになった。本稿では、上気道限局型 GPA と OMAAV の臨床像や診断について概説する。

GPA の上気道症状

筆者らは、本邦での GPA における上気道病変の実態を調査するべく、2011 年に全国の大学病院の耳鼻咽喉科に対してアンケート形式による調査を行った。その結果、57 施設から 61 例の症例が集積され、これに筆者らの症例 29 例を追加した 91 例にて検討を行った¹⁸⁾¹⁹⁾。年齢は 15~82 歳で、年齢中央値は 59 歳であった。男女比は 36:55 で女性に多い傾向があった。初発症状の割合では、膿性・膿血性の鼻漏、鼻内痂皮による鼻閉など

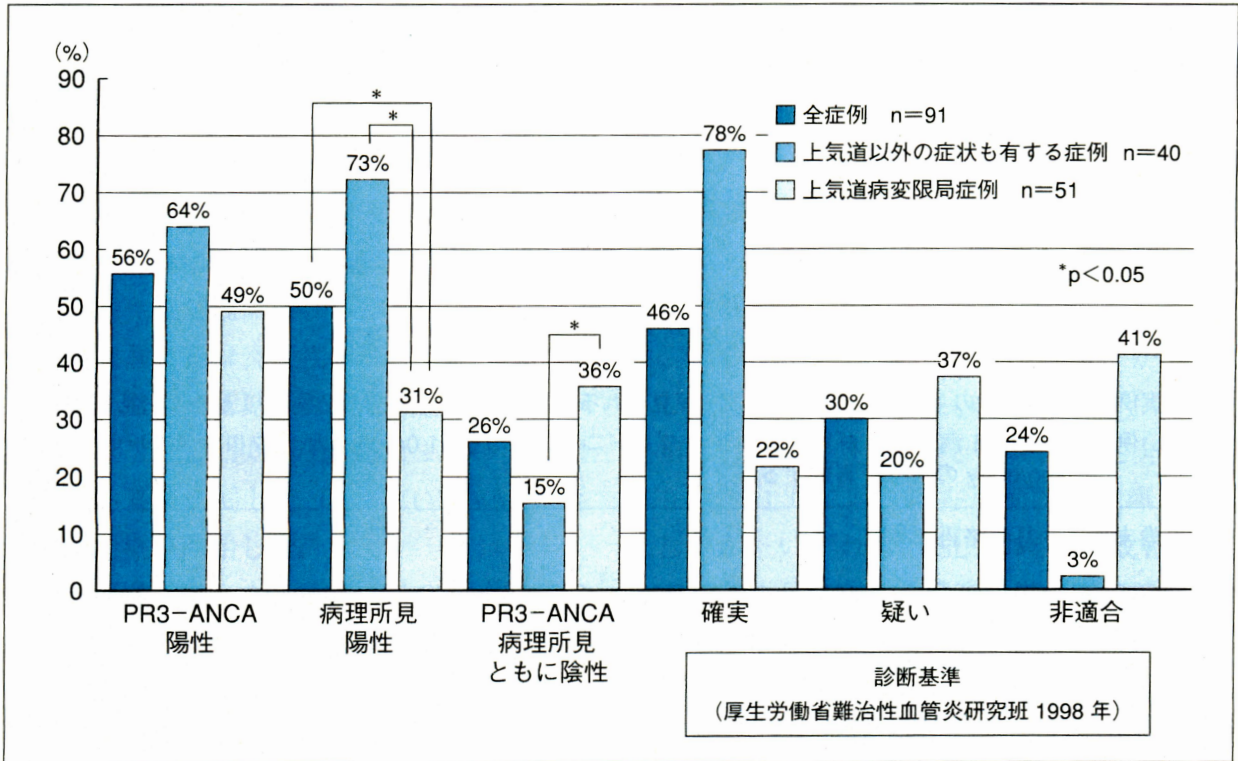
の鼻症状を来した症例が 47 例 (53%) と最も多く、次に耳漏、難聴などの耳症状を来した症例が 25 例 (28%) と多く認めた。初診時に侵されていた臓器の割合では、鼻が 67 例 (73.6%) と最多で、次に耳が 43 例 (47.3%) であり、上気道のみに限局していた症例は 51 例 (56%) であった (図 1)。

上気道限局型 GPA の診断基準 (案)

診断については、「厚生労働省難治性血管炎研究班による診断基準¹⁰⁾」の確実例が 42 例 (46%)、疑い例が 27 例 (30%) であり、これらを併せると 69 例 (76%) の症例が診断基準に適合した。一方、上気道限局型症例 51 例では、診断基準を満たさない症例が 21 例 (41%) 存在した (図 2)¹⁸⁾¹⁹⁾。

これらの 21 例中 13 例は、経過中に上気道以外の症状が出現したり (9 例)、PR3-ANCA (3 例) や病理組織像 (6 例) が陽性化し、最終的に診断基準を満たした。これらの非適合症例は、初診時に上気道の病変を複数持つ症例が 5 例あり、また MPO-ANCA 陽性例が 8 例含まれていた。除外診断が必須であるが、上気道亜部位病変 2 病変以上持つ

図2 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）における初診時の検査陽性率および診断率



初診時に上気道病変以外にも病変を有する群 40 例では 25 例 (64%) が PR3-ANCA 陽性であるが、上気道限局型症例 49 例では PR3-ANCA 陽性 24 例 (49%) と低い陽性率であった。診断については、確実例が 42 例 (46%)、疑い例が 27 例 (30%) であり、これらを併せると 69 例 (76%) の症例が診断基準に適合した。一方、上気道限局型症例 51 例では、診断基準を満たさない症例が 21 例 (41%) 存在した。

症例や MPO-ANCA 陽性例も本疾患の診断基準に盛り込めば、初診時の診断基準適合率が 59% (30/51 例) から 86% (44/51 例) にまで改善することが判明した。今後、GPA の診断基準を見直すうえで重要な所見と考えられる。また PR3-ANCA が陰性で、かつ組織所見でも肉芽のみの非特異的炎症像しか見られない症例であっても、他の疾患が鑑別され、プレドニゾロン (PSL) とシクロホスファミド (CY) の併用投与が著効を示した場合には、「GPA 疑い症例」として扱うことを提唱したい²⁰⁾。表 1 に、筆者らが提唱する上気道限局型 GPA の診断基準 (案) を示す。

ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAAV) とは

先に述べたように GPA 91 例のうち、初診

時に耳病変を認めた症例は 43 例 (47%) と多い。最近では、MPO-ANCA 陽性で急激に進行する感音性難聴や顔面神経麻痺を伴った難治性中耳炎の報告も増加している。GPA による中耳炎あるいは MPO-ANCA 陽性中耳炎では共通した臨床像を呈することから、ANCA 血管炎症候群に伴う難治性中耳炎を「ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAAV)」と呼ぶようになった。以下に筆者らが経験した 2 症例を提示する。

OMAAV 症例呈示

【症例 1：36 歳男性 (肥厚性硬膜炎続発例¹³⁾)

主訴：両耳漏，回転性めまい

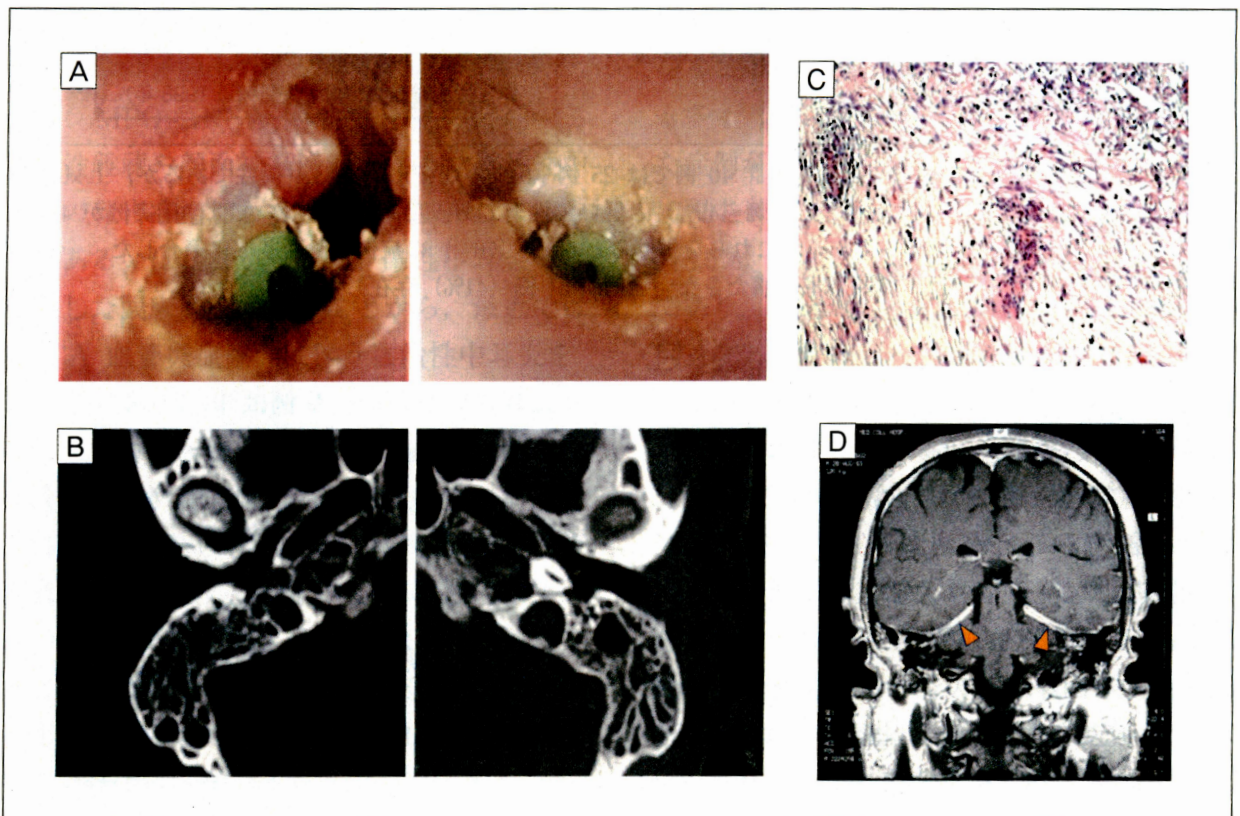
現病歴：2000 年 2 月，両耳漏と回転性めまいを自覚し，近医耳鼻咽喉科を受診した。両側混合性難聴と左向き水平回旋性混合眼振

表1 上気道限局型多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 診断基準 (案)

<p>1. 上気道 (耳, 眼, 鼻・副鼻腔, 咽喉頭) に抗菌薬無効の難治性肉芽腫を認める.</p> <p>2. 血清 PR3-ANCA または血清 MPO-ANCA が陽性である.</p> <p>3. 生検組織で ① または ② のいずれかが見られる.</p> <p>① 巨細胞を伴う壊死性肉芽腫</p> <p>② 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎</p> <p>4. 下記の疾患が否定される.</p> <p>① 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫, ② 好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (Churg-Strauss 症候群),</p> <p>③ 好酸球性肉芽腫, ④ 結核, ⑤ サルコイドーシス, ⑥ 腫瘍性疾患</p> <p>・確実例: 1) 上気道の 1 病変 + (2 または 3) が見られる, または 2) 上気道の 2 病変以上 + 4 が見られる</p> <p>・疑い例: 上気道の 1 病変 + 4 が見られ, かつプレドニゾロン 0.5~1.0mg/kg とシクロホスファミド 25~50mg/body の投与が著効する.</p>

略語: 巻末の「今月の略語」参照

図3 症例1の局所所見



初診時, 両側鼓膜は肥厚し, 鼓膜チューブが留置されていたが, 漿液性耳漏が認められた (A). 側頭骨 CT では両側乳突蜂巣に陰影が認められた (B). 乳突洞粘膜は炎症性肉芽腫の像を呈していたが, 血管炎所見, 巨細胞は認められなかった (C). 2ヵ月後, 頭部 MRI で両側小脳テントから左側頭部にかけて肥厚性硬膜炎像 (矢頭) が認められた (D).

を認めたことから, 急性中耳炎による内耳炎が疑われ, 抗菌薬の点滴と PSL の投与と両側鼓膜チューブ留置術が行われた. めまいは

改善したが, 中耳貯留液が改善しないために, 2000年3月28日当科入院となった.

初診時現症: 両側鼓膜は肥厚し, 鼓膜チュ

ープが留置されていたが、漿液性耳漏が認められた (図 3 A)。鼻腔、口腔、咽喉頭には異常所見を認めなかった。純音聴力検査では中等度の混合性難聴を呈した。側頭骨 CT では両側乳突蜂巣に陰影が認められた (図 3 B)。血液検査では炎症反応を認め、PR3-ANCA は 300EU 以上に著明上昇していた。右試験的乳突洞削開術によって生検したところ、乳突洞粘膜は炎症性肉芽腫の像を呈していたが、血管炎所見、巨細胞は認められなかった (図 3 C)。以上の経過および検査結果から、中耳に限局した GPA (OMAAV) と診断し治療を開始した。

治療経過：PSL 40mg と CY 25mg 投与にて、症状が改善した。外来にて PSL 10mg, CY 12.5mg で経過観察していたが、2000 年 6 月中旬より強い頭痛と右眼球の内転障害による複視が出現したため、当科に再度入院となった。頭部 MRI で両側小脳テントから左側頭部にかけての肥厚性硬膜炎像が認められた (図 3 D)。PSL と CY の増量によって改善し、現在外来で経過観察中である。

【症例 2：64 歳女性 (ANCA 陰性で顔面神経麻痺、肥厚性硬膜炎が続発した症例¹²⁾】

主訴：両耳漏、両難聴

現病歴：2001 年 1 月より両難聴、耳漏を自覚した。近医耳鼻科にて両滲出性中耳炎の診断で鼓膜切開、鼓膜チューブ留置術を行ったが、改善しなかった。側頭骨 CT で鼓室、乳突洞に軟部組織陰影を認めたが、抗菌薬および PSL 内服にも反応がなく、感音性難聴も進行してきたため、当科入院となった。

初診時現症：両鼓膜にはチューブが留置されており少量の耳漏を認めた (図 4 A) が、鼻腔には異常所見を認めなかった。純音聴力検査では両側混合性難聴を呈し、側頭骨 CT では両鼓室、左乳突洞は軟部組織陰影で充満していた (図 4 B)。血液検査では炎症反応が

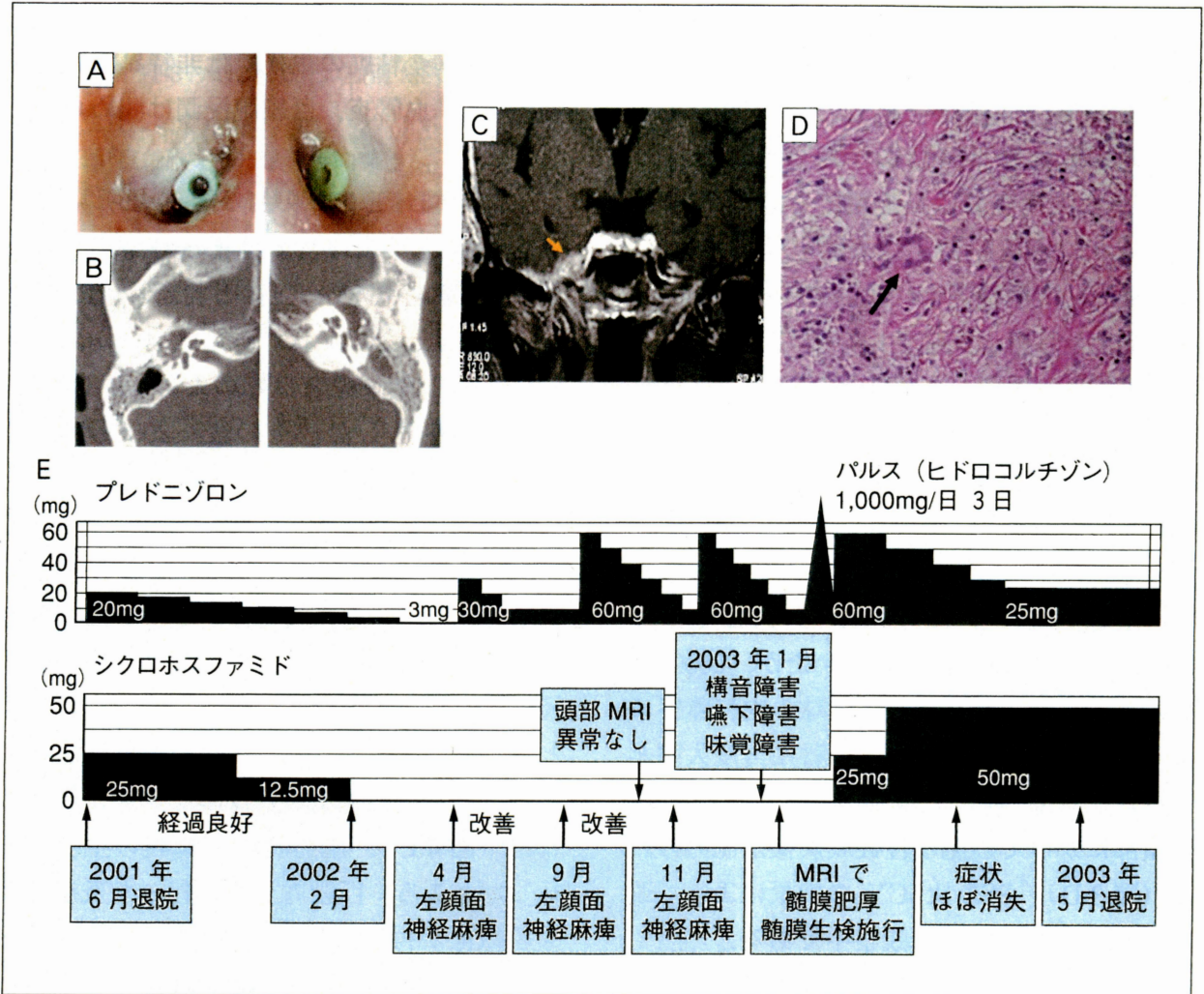
亢進していたが、MPO-ANCA および PR3-ANCA はともに陰性であった。中耳鼓室内の肉芽性病変粘膜の生検では非特異的肉芽組織であり、血管炎、巨細胞浸潤は認められなかった。

経過 (図 4 E)：以上の経過と所見より GPA 診断基準には当てはまらないが、中耳限局型 GPA (OMAAV) と判断し、PSL と CY を投与した。症状・所見は速やかに改善し、退院した。経過良好のため CY は 2002 年 2 月で中止した。その後、2002 年 4 月、9 月、11 月に計 3 回左顔面神経麻痺を反復したが、いずれも PSL の増量で改善した。2003 年 1 月になり、構音障害、嚥下障害、味覚障害および意識消失発作が出現した。舌の右方偏位、右カーテン徴候、および左顔面神経麻痺が認められた。頭部 MRI を施行したところ、右 Meckel 腔から右頸静脈孔を中心として右茎乳突孔を含む硬膜肥厚像が認められた (図 4 C)。脳外科にて髄膜の生検を施行したところ、巨細胞浸潤を伴った炎症性肉芽組織像が得られた (図 4 D)。ステロイドパルス療法を施行した後、PSL と CY の増量投与によって症状は速やかに改善した。現在、再燃なく経過良好である。

OMAAV の臨床像と診断基準 (案)

旭川医科大学、自治医科大学さいたま医療センター耳鼻咽喉科、大分大学耳鼻咽喉科の 3 施設が経験した OMAAV 症例 32 例について検討した (表 2)。年齢は 26~81 歳で、年齢中央値は 63 歳であった。男女比は 11:21 で女性に多い。耳科学的には、全例が抗菌薬および鼓膜換気チューブが無効 (32 例 100%) の難治性中耳炎を呈し、鼓室・乳突洞に貯留液または肉芽 (32 例 100%) を認めた。聴力ではほとんどの症例で急速に進行する骨導域値の上昇 (30 例 94%) を認め、64 耳中 13 耳 (20%) は初診時または経過中に、

図4 症例2の局所所見 (A~D) と臨床経過 (E)



初診時、両鼓膜にはチューブが留置されており少量の耳漏を認めた (A)。側頭骨 CT では両鼓室、左乳突洞は軟部組織陰影で充満していた (B)。2年後、頭部 MRI にて右 Meckel 腔から右頸静脈孔を中心として右茎乳突孔を含む硬膜肥厚像 (矢印) が認められた (C)。髄膜の生検では巨細胞浸潤 (矢印) を伴った炎症性肉芽組織像が得られた (D)。

表2 ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAAV) の臨床像 (n=32)

1. 抗菌薬および鼓膜換気チューブが無効である (32例:100%)。
2. 鼓室・乳突洞に貯留液または肉芽を認める (32例:100%)。
3. 急速に進行する骨導閾値の上昇を認める (30例:94%)。
4. 血清 PR3-ANCA または血清 MPO-ANCA が陽性を示す (25例:78%, うち2例は経過中に陽性化)。
5. 鼻症状を合併する (10例:31%)。
6. 肺、腎病変を合併または続発する (計10例:31%)。
7. 肥厚性硬膜炎 (下位脳神経症状) を合併または続発する (8例:25%)。
8. 中耳・乳突洞の生検で血管炎または巨細胞を認める (5例:16%)。
9. 顔面神経麻痺が合併または続発する (14例:44%)。
10. 進行するとも膜下出血で死亡する (2例:6%)。

表 3 ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAAV) 診断基準 (案)

<p>1. 抗菌薬または鼓膜換気チューブ無効の難治性中耳炎を呈する。</p> <p>2. 急速に進行する骨導閾値の上昇を認める。</p> <p>3. 血清 PR3-ANCA または血清 MPO-ANCA が陽性である。</p> <p>4. 生検組織で ① または ② のいずれかが見られる。</p> <p>① 巨細胞を伴う壊死性肉芽腫</p> <p>② 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎</p> <p>5. 下記の疾患が否定される。</p> <p>① 結核性中耳炎, ② コレステリン肉芽腫, ③ 好酸球性中耳炎,</p> <p>④ 腫瘍性疾患 (がん, 炎症性線維芽細胞腫など)</p> <p>6. 参考所見: 本疾患では下記の症状・所見を合併または続発することが多い</p> <p>① 耳以外の上気道病変, 肺病変, 腎病変</p> <p>② 顔面神経麻痺</p> <p>③ 肥厚性硬膜炎</p> <p>・確実例: 1 + (3 または 4) が見られる。</p> <p>・疑い例: 1 + 2 + 5 が見られ, かつ プレドニゾロン 0.5~1.0mg/kg, シクロホスファミド 25~50mg/body の投与が著効する。</p>

90dB 以上の高度感音性難聴または聾となった。

血清学的には, 血清 PR3-ANCA 陽性が 15 例 (うち 2 例は経過中に陽性化), 血清 MPO-ANCA 陽性が 10 例, いずれかの ANCA が陽性を示したものが 25 例 (78%) であった。中耳または乳突洞の生検では炎症性肉芽組織を認めるが, 血管炎または巨細胞などの ANCA 関連血管炎に特徴的所見を認めたものはわずか 5 例 (16%) のみであり, ANCA 陰性例が 22% であることも考慮に入れると, OMAAV では, 現在の厚生労働省難治性血管炎研究班による診断基準では他の症状を伴う群より診断が難しいことを示している。

全経過中に他臓器病変を示した症例は, 肺病変または腎病変が合併または続発した症例が 10 例 (31%) あった。OMAAV の特徴の 1 つとして, 先に提示した症例のように脳神経症状を合併, 続発することであり, 32 例中顔面神経麻痺が合併 (5 例) または続発 (9

例) した症例が計 14 例 (44%), 肥厚性硬膜炎 (下位脳神経症状) が合併または続発した症例が 8 例 (25%) あった。生命予後としては, 脳底動脈の血管炎によるくも膜下出血で死亡した症例が 2 例 (6%) あり, 早期診断および治療が重要であると思われる。

表 3 に筆者らが提唱する OMAAV の診断基準 (案) を示す。血清 ANCA および生検がいずれも陽性像を示さない場合には, 診断的治療を目的とした PSL・CY 併用療法を行い, 症状の改善が認められれば疑い例として扱うと考えられる。

おわりに

上気道限局型 GPA では, そのほとんどで典型的病理組織所見が得られない。また, 半数近くの症例が PR3-ANCA 陰性であるが, MPO-ANCA が陽性の症例も少なからず見られる。現在の診断基準では診断が困難な症例も多く, MPO-ANCA 陽性や上気道の 2 病変を含めるような診断基準の見直しが必要

と思われる。また、新たな疾患概念として OMAAV を提唱した。進行すると、顔面神経麻痺や肥厚性硬膜炎による脳神経症状の合併も来しやすい点に注意が必要である。現状においては、このような症例に対しては診断的治療を目的とした PSL・CY 併用療法を行うことも考慮すべきである。将来的には、より感受性の高い診断パラメーターの開発が必要である。

謝 辞

GPA のアンケート調査にご協力いただいた 57 大学病院の耳鼻咽喉科教室、OMAAV 症例を提示していただいた自治医科大学さいたま医療センター耳鼻咽喉科 飯野ゆき子教授、吉田尚宏先生、および大分大学耳鼻咽喉科 鈴木正志教授、立山香織先生に感謝申し上げます。本総説の一部は The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012 および第 22 回日本耳科学会シンポジウム「ANCA 関連血管炎性中耳炎 - 診断治療におけるピットフォールとジレンマ解消 -」にて発表した。

文 献

- 1) Falk RJ, et al: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 63: 863-864, 2011.
- 2) Falk RJ, et al: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 22: 587-588, 2011.
- 3) Falk RJ, et al: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 70 (4): 704, 2011.
- 4) Jennette JC, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 (1): 1-11, 2013.
- 5) 岸部 幹, 他: 【ANCA 関連血管炎 臓器別にみた最近の話題】Wegener 肉芽腫症における上気道病変 上気道限局型症例をどう扱うか. *医学のあゆみ* 236 (8): 771-776, 2011.
- 6) 岸部 幹, 他: 【慢性炎症の病態を理解する】慢性炎症の概念と病態 多発血管炎性肉芽腫症の肉芽腫形成の分子化学. *JOHNS* 27 (11): 1773-1777, 2011.
- 7) 岸部 幹, 他: 【耳鼻咽喉・頭頸部画像アトラス】鼻副鼻腔 Wegener 肉芽腫症. *JOHNS* 26 (3): 388-390, 2010.
- 8) 原淵保明, 他: 耳鼻咽喉科医の観点からみた Wegener 肉芽腫症 診断基準を満たさない症例をどう考えるか? *リウマチ科* 43 (2): 191-198, 2010.
- 9) 岸部 幹, 他: 【耳鼻咽喉科と副腎皮質ステロイドエビデンスを探る】副腎皮質ステロイド治療の臨床 ウェゲナー肉芽腫症. *JOHNS* 25 (7): 991-994, 2009.
- 10) 吉田雅治: ウェゲナー肉芽腫症. *キタ・メディア*, 東京, 2002.
- 11) 山口 朝, 他: 耳症状で初発したウェゲナー肉芽腫症例. *耳鼻臨床* 90 (5): 531-536, 1997.
- 12) 石田芳也, 他: ウェゲナー肉芽腫症 16 例の臨床的検討. *耳鼻臨床* 97 (11): 997-1005, 2004.
- 13) 片田彰博, 他: 肥厚性硬膜炎を併発したウェゲナー肉芽腫症例. *耳鼻臨床* 95 (11): 1101-1106, 2002.
- 14) 原淵保明, 他: 【中耳炎 New Trends】慢性中耳炎をめぐって 成人難治性中耳炎の鑑別診断. *JOHNS* 24 (1): 76-81, 2008.
- 15) 荻野 武, 他: 【好酸球性中耳炎 update】好酸球性中耳炎の類似疾患 ウェゲナー肉芽腫症. *ENTONI* (73): 25-30, 2007.
- 16) 児玉 梢, 他: 側頭骨を初発とした Wegener 肉芽腫症 2 症例. *Otol Jpn* 18 (5): 682-688, 2008.
- 17) 臼淵 肇, 他: 顔面神経麻痺を来した MPO-ANCA 陽性の中耳炎 2 症例. *日耳鼻会報* 113 (2): 67-71, np1-np2, 2010.
- 18) 原淵保明: 多発血管炎性肉芽腫症の診断と治療. *日本臨床*: 2013. (印刷中)
- 19) Harabuchi Y, et al: Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis (GPA: Wegener's granulomatosis) in the upper respiratory tracts by otolaryngologists of Japan. *Clin Exp Nephrol*: 2013. (in press)
- 20) 岸部 幹, 他: 【耳鼻咽喉科における抗ウイルス薬・ステロイドの効果的処方】多発血管炎性肉芽腫症

(ウェゲナー肉芽腫症) および関連疾患の診断と
治療. ENTONI (139): 122-133, 2012.

Upper Respiratory Tract Lesion of Granulomatosis with Polyangiitis (GPA)
and Otitis Media with ANCA-associated Vasculitis (OMAAV)

Yasuaki Harabuchi, Kan Kishibe, Yuhki Komabayashi
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical University