

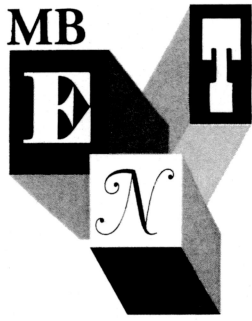
AMCoR

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

ENTONI (2012.04) 139号:122～133.

【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

岸部 幹, 原湊保明



◆特集・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

岸部 幹^{*1} 原測保明^{*2}

Abstract 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)、好酸球性肉芽腫性多発血管炎(アレルギー性肉芽腫性血管炎、Churg-Strauss 症候群)からなる。ANCA には、PR3-ANCA(C-ANCA)とMPO-ANCA(P-ANCA)があり、PR3-ANCA は多発血管炎性肉芽腫症、MPO-ANCA は顕微鏡的多発血管炎、好酸球性肉芽腫性多発血管炎の疾患マーカーである。本疾患群は、初診時には ANCA や組織所見の陽性率が低いことから診断が難しく、また病変が進行しないと診断基準に適合しない症例も存在し、診断に苦慮することもしばしばある。本疾患群で、耳鼻咽喉科領域をおかす疾患として最も多いのは多発血管炎性肉芽腫症である。本疾患は、プレドニゾロンとシクロフォスファミドの併用療法の確立により患者の生存期間が飛躍的に改善した。

Key words 多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis), 抗好中球細胞質抗体関連血管炎(antineutrophil cytoplasmic antibody-related angiitis), 好酸球性肉芽腫性多発血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis), 顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis), プレドニゾロン(prednisolone), シクロフォスファミド(cyclophosphamide)

疾患の概説

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis : MPA), 多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis : GPA, ウェゲナー肉芽腫症), 好酸球性肉芽腫性多発血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA, アレルギー性肉芽腫性血管炎, Churg-Strauss 症候群)からなる。ウェゲナー肉芽腫症は、2011年にアメリカリウマチ学会, アメリカ腎臓学会, 欧州リウマチ学会により, Granulomatosis with polyangiitis (GPA)と改称され, 本邦では厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班により, 多発血管炎性肉芽腫症の和名が与えられている。また, これに伴い, アレルギー性肉芽腫性血管炎も好酸球性肉芽腫性多発血管炎(eosinophilic granulomatosis with

polyangiitis : EGPA)に改称されている。そのいずれもが, 全身に多発する血管炎を引き起こし, 多彩な臨床症状を引き起こしうる。多発血管炎性肉芽腫症は, 耳鼻咽喉科領域に初発することも多く, 診断に苦慮すること多いため, 耳鼻咽喉科医がその早期診断, 治療に重要な役割を担っている。本稿では, ANCA 関連血管炎の鑑別診断について概説する。加えて, 多発血管炎性肉芽腫症の治療について述べる。

ANCA 関連血管炎の診断

原発性血管炎は, 血管壁の炎症を特徴とする全身性炎症性疾患群であり, そのなかで ANCA 関連血管炎は, 細小動静脈や毛細血管などの小血管を主病変とし, 血管の壊死性病変と高い ANCA 陽性率を共通の特徴とする。本疾患群には, 顕微鏡的多発血管炎, 多発血管炎性肉芽腫症, 好酸球

*1 Kishibe Kan, 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 助教

*2 Harabuchi Yasuaki, 同科, 教授

表 1. ANCA 関連血管炎の臓器障害の頻度

	顕微鏡的 多発血管炎 (%) (n=787)	多発血管炎性 肉芽腫症 (%) (n=244)	好酸球性肉芽腫性 多発血管炎 (%) (n=280)
全身症状	82	80	76
皮膚症状	35	26	50
粘膜・眼症状	14	45	10
耳鼻咽喉部症状	16	87	24
呼吸器症状	72	77	62
心血管症状	14	15	14
腹部症状	10	7	17
腎症状	86	59	39
神経症状	44	32	93

(文献 1 より引用, 改変)

表 2. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

<p>1. 全身症状 発熱(38.0°C以上) 体重減少(前回評価時または4週前より2kg以上の減少) 筋痛 関節痛</p> <p>2. 皮膚症状 梗塞 紫斑 潰瘍 壊疽 他の皮膚血管炎</p> <p>3. 粘膜・眼症状 口腔内潰瘍・肉芽腫 陰部潰瘍 付属器炎 唾液腺炎 涙腺炎 眼球突出 上強膜炎・強膜炎 結膜炎・眼瞼炎・角膜炎 霧視・視力障害 突然の視野欠損 ぶどう膜炎 網膜病変(血管炎・血栓症・滲出物・出血)</p> <p>4. 耳鼻咽喉部症状 鼻出血・鼻腔内痂皮・潰瘍・肉芽腫 副鼻腔病変 声門下狭窄 伝音性難聴 感音性難聴</p>	<p>5. 呼吸器症状 喘鳴 結節・空洞 胸水・胸膜炎 浸潤影 気管内病変(腫瘍, 潰瘍) 喀血・肺泡出血 人工換気が必要な呼吸不全</p> <p>6. 心血管症状 脈拍欠損 心弁膜症 心外膜炎 虚血性の胸痛 心筋症 うっ血性心不全</p> <p>7. 腹部症状 腹膜炎 血性下痢 虚血による腹痛</p> <p>8. 腎症状 高血圧(拡張期圧>95) 蛋白尿>1+または0.2g/24時間 血尿>10RBC/視野 血清クレアチニン値>1.4mg/dl 血清クレアチニン値の30%以上の増加または クレアチニンクリアランスの25%以上の低下</p> <p>9. 神経症状 頭痛 髄膜炎 器質性病変に基づく認知障害 痙攣 卒中発作 脊髄病変(横断性脊髄炎) 脳神経麻痺 多発単神経炎(知覚) 多発単神経炎(運動)</p>
---	---

(文献 2 より引用, 改変)

表 3. 顕微鏡的多発血管炎の診断基準(厚労省難治性血管炎分科会, 1998年³⁾)

<p>1. 主要症候</p> <p>(1) 急速進行性糸球体腎炎</p> <p>(2) 肺出血, もしくは間質性肺炎</p> <p>(3) 腎・肺以外の臓器症状: 紫斑, 皮下出血, 消化管出血, 多発性単神経炎など</p> <p>2. 主要組織所見</p> <p>細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死, 血管周囲の炎症性細胞浸潤</p> <p>3. 主要検査所見</p> <p>(1) MPO-ANCA 陽性</p> <p>(2) CRP 陽性</p> <p>(3) 蛋白尿・血尿, BUN, 血清クレアチニン値の上昇</p> <p>(4) 胸部 X 線所見: 浸潤陰影(肺胞出血), 間質性肺炎</p> <p>4. 判定</p> <p>(1) 確実(definite)</p> <p>(a) 主要症候の 2 項目以上を満たし, 組織所見が陽性の例</p> <p>(b) 主要症候の(1)および(2)を含め 2 項目以上を満たし MPO-ANCA が陽性の例</p> <p>(2) 疑い(probable)</p> <p>(a) 主要症候の 3 項目を満たす例</p> <p>(b) 主要症候の 1 項目と MPO-ANCA 陽性の例</p> <p>5. 鑑別診断</p> <p>(1) 結節性多発動脈炎</p> <p>(2) ウェゲナー肉芽腫症</p> <p>(3) アレルギー性肉芽腫性血管炎(チャージ・ストラウス症候群)</p> <p>(4) グッドパスチャー症候群</p> <p>6. 参考事項</p> <p>(1) 主要症候の出現する 1~2 週間前に先行感染(多くは上気道感染)を認める例が多い</p> <p>(2) 主要症候(1)(2)は約半数例で同時に, その他の例ではいずれか一方が先行する</p> <p>(3) 多くの症例で MPO-ANCA の力価は疾患活動性と平行して変動する</p> <p>(4) 治療を早く中止すると, 再発する例がある</p> <p>(5) 結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎の相違を表 2 に示す(省略)</p>
--

表 4. 好酸球性肉芽腫性多発血管炎(アレルギー性肉芽腫性血管炎, Churg-Strauss 症候群)の診断基準(厚労省難治性血管炎分科会, 1998年⁴⁾)

<p>1. 主要臨床所見</p> <p>(1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎</p> <p>(2) 好酸球増加</p> <p>(3) 血管炎による症状(発熱(38°C以上, 2 週以上), 体重減少(6ヶ月以内に 6 kg 以上)・多発性単神経炎, 消化管出血, 紫斑, 多関節痛(炎), 筋肉痛(筋力低下))</p> <p>2. 臨床経過の特徴</p> <p>主要所見(1), (2)が先行し, (3)が発症する。</p> <p>3. 主要組織所見</p> <p>(1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性, またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在</p> <p>(2) 血管外肉芽腫の存在</p> <p>4. 判定</p> <p>(1) 確実(definite)</p> <p>(a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎, 好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ一つ以上を示し同時に, 主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎)</p> <p>(b) 主要臨床項目 3 項目を満たし, 臨床経過の特徴を示した場合(Churg-Strauss 症候群)</p> <p>(2) 疑い(probable)</p> <p>(a) 主要臨床所見 1 項目および主要組織所見の 1 項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎)</p> <p>(b) 主要臨床所見 3 項目を満たすが, 臨床経過の特徴を示さない場合(Churg-Strauss 症候群)</p> <p>5. 参考となる検査所見</p> <p>(1) 白血球増加(1 万/μl)</p> <p>(2) 血小板数増加(40 万/μl)</p> <p>(3) 血清 IgE 増加(600 U/ml 以上)</p> <p>(4) MPO-ANCA 陽性</p> <p>(5) リウマトイド因子陽性</p> <p>(6) 肺浸潤陰影</p>
--

(これら検査所見はすべての例に認められるとは限らない)

表 5. 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)の診断基準(厚生省難治性血管炎分科会, 1998年³⁾)

1. 主要症状

(1) 上気道(E)の症状

E: 鼻(膿性鼻漏, 出血, 鞍鼻), 眼(眼痛, 視力低下, 眼球突出), 耳(中耳炎), 口腔・咽頭痛(潰瘍, 嚔声, 気道閉塞)

(2) 肺(L)の症状

L: 血痰, 咳嗽, 呼吸困難

(3) 腎(K)の症状

血尿, 蛋白尿, 急速に進行する腎不全, 浮腫, 高血圧

(4) 血管炎による症状

① 全身症状: 発熱(38°C以上, 2週間以上), 体重減少(6ヶ月以内に6kg以上)

② 臓器症状: 紫斑, 多関節炎(痛), 上強膜炎, 多発性単神経炎, 虚血性心疾患, 消化管出血, 胸膜炎

2. 主要組織所見

① E, L, Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎

② 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎

③ 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

3. 主要検査所見

Proteinase-3(PR-3)ANCA(蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, C-ANCA)が高率に陽性を示す

4. 判定

① 確実(definite)

(a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のそれぞれ一臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例

(b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の2項目以上および, 組織所見①, ②, ③の1項目以上を示す例

(c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①, ②, ③の1項目以上およびC(PR-3)ANCA陽性の例

② 疑い(probable)

(a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例

(b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目および, 組織所見①, ②, ③の1項目を示す例

(c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目とC(PR-3)ANCA陽性を示す例

5. 参考となる検査所見

① 白血球, CRPの上昇

② BUN, 血清クレアチニンの上昇

6. 鑑別診断

① E, Lの他の原因による肉芽腫性疾患(サイルコイドーシスなど)

② 他の血管炎症候群(顕微鏡的多発血管炎, アレルギー性肉芽腫性血管炎)(Churg-Strauss症候群)など

7. 参考事項

① 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のすべてが揃っている例は全身型, 上気道(E), 下気道(L), のうち単数もしくは二つの臓器に止まる例を限局型と呼ぶ

② 全身型はE, L, Kの順に症状が発現することが多い

③ 発症後しばらくすると, E, Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい

④ E, Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT, MRI検査が有用である

⑤ PR-3ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい

性肉芽腫性多発血管炎が含まれる。

ANCAには, PR3-ANCA(C-ANCA)とMPO-ANCA(P-ANCA)がある。PR3-ANCAは多発血管炎性肉芽腫症, MPO-ANCAは顕微鏡的多発血管炎, 好酸球性肉芽腫性多発血管炎の疾患マーカーである。これらの疾患は, 各々の血管炎の病態を反映して障害臓器が少しずつ異なる特徴をもつ(表1¹⁾)。血管炎としてみられる症状としては, 血管炎の活動性指標である Birmingham Vasculi-

tis Activity Score(BVAS)(表2²⁾)に挙げられており, 全身の障害臓器の把握に用いられる。これらの疾患の診断には, 我が国では厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班より, 診断基準が示されている(表3³⁾, 4⁴⁾, 5⁵⁾)。そのいずれもが, 臨床症状と組織学的所見, ANCAを用いて総合的に診断する必要がある。ANCAはそれぞれの疾患にある程度は特異的なマーカーではあるが, 例外的にMPO-ANCA陽性の多発血管炎性肉芽腫症

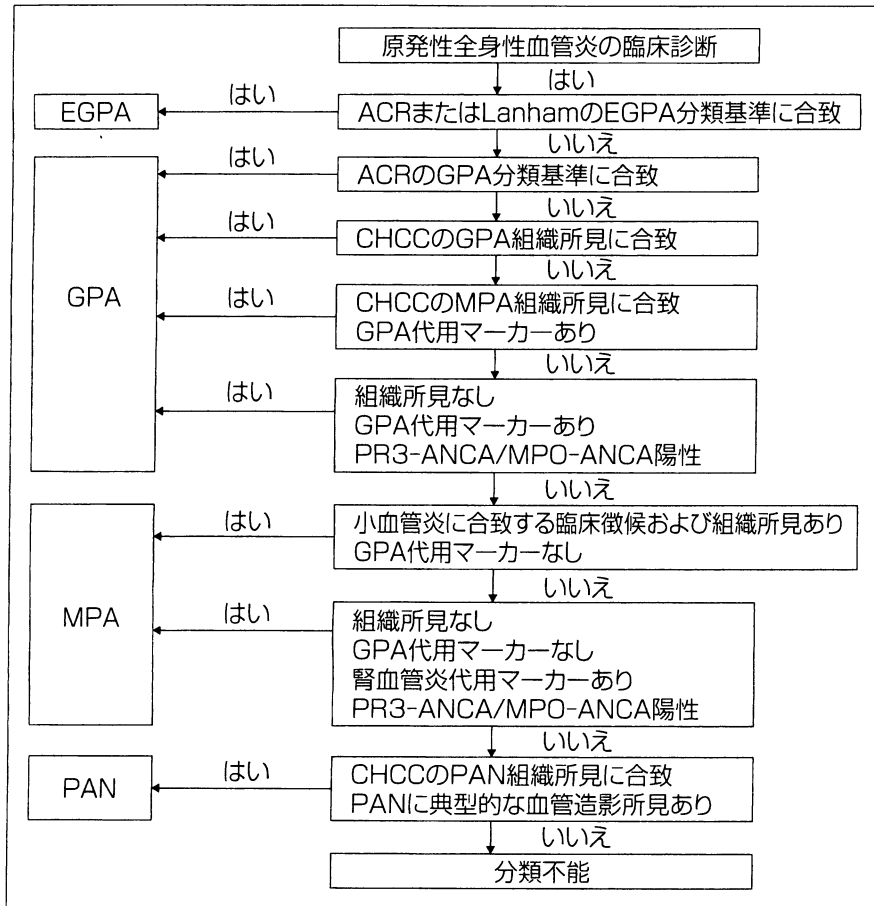


図 1.

ANCA 関連血管炎の分類アルゴリズム⁶⁾
 EGPA ; Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (好酸球性肉芽腫性多発血管炎), GPA ; Granulomatosis with polyangiitis (多発血管炎性肉芽腫症), MPA ; Microscopic polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎), PAN ; Polyarteritis nososa (結節性多発動脈炎), ACR ; American College of Rheumatology (米国リウマチ学会), CHCC ; Chapel Hill Consensus Conference

表 6. ANCA 関連血管炎の分類アルゴリズムへの登録基準⁷⁾

- ・前提：臨床的に ANCA 関連血管炎または結節性多発動脈炎と診断されていること。3ヶ月以上経過観察されていることが望ましい。診断時年齢が 16 歳以上。
- ・以下の A~C の各項を満たすこと。
 - A. 症状や所見が全身性血管炎に特徴的ないし矛盾がない
 - B. 以下の少なくとも 1 項目があてはまる
 - ・組織診断で血管炎(壊死性糸球体腎炎を含む)または肉芽腫性血管炎が証明されている
 - ・ANCA 陽性(PR3-または MPO-ANCA)
 - ・血管炎や肉芽腫を強く示唆する特殊検査所見(血管造影, 眼窩内や気管内病変を示す MRI/CT)
 - ・好酸球増多症(>10%または>1,500/ μ l)
 - C. 除外診断(特に以下の疾患を鑑別)
 - ・悪性腫瘍, 感染症(B 型, C 型肝炎, HIV, 結核, 細菌性心内膜炎含む)
 - ・薬剤(ヒドララジン, 抗甲状腺薬, コカイン, アロプリノール含む)
 - ・二次性血管炎(RA, SLE, SjS, MCTD, ベーチェット病, 高安病, 巨細胞性動脈炎, 川崎病, クリオグロブリン血症, Henoch Schonlein 紫斑病, 抗 GBM 病)
 - ・血管炎もどき: 激症型抗リン脂質抗体症候群, コレステロール塞栓症, 心房粘液腫
 - ・サルコイドーシス, その他の非血管炎性肉芽腫症

や, PR3-ANCA 陽性の顕微鏡的多発血管炎, 好酸球性肉芽腫性多発血管炎もありうる。

これらの鑑別診断の要点としては, 多発血管炎性肉芽腫症または好酸球性肉芽腫性多発血管炎は肉芽腫の有無から顕微鏡的多発血管炎と鑑別され, 多発血管炎性肉芽腫症と好酸球性肉芽腫性多発血管炎は好酸球が関連する疾患をふくめたアレルギー性素因が疾患背景にあるかで鑑別される。

しかし, 初診時には ANCA や組織所見の陽性率が低いことから診断が難しく, また, 病変が進行しないと診断基準に適合しない症例も存在し, 診断に苦慮することもしばしばある。

Watts ら⁶⁾は, 2007 年に原発性全身性血管炎の分類について新しいアルゴリズム(図 1)を提唱した。このアルゴリズムの使用に当たっては, 臨床的に ANCA 関連血管炎または, 結節性多発動脈

表 7. 多発血管炎性肉芽腫症(ウエゲナー肉芽腫症) 代用マーカー⁷⁾

上気道や下気道における肉芽腫性病変を示唆する以下の症状・所見で、血管炎以外の原因が鑑別できるもの

下気道病変

胸部X線で1ヶ月以上続く肺浸潤、結節または空洞病変
気管支狭窄

上気道病変

1ヶ月以上続く鼻出血、血性痂皮、または鼻粘膜潰瘍
3ヶ月以上続く慢性副鼻腔炎、中耳炎、乳突洞炎
眼窩内腫瘍または球後視神経炎
声門下狭窄
鞍鼻、鼻・副鼻腔の破壊性病変

炎と診断されていることが前提であり、診断時年齢が16歳以上で、3ヶ月以上経過観察されていることが望ましい。また、表6⁷⁾に示すA, B, Cの3項目を全て満たすものを原発性全身性血管炎と定義して分類のスタートとする。この分類では好酸球性肉芽腫性多発血管炎→多発血管炎性肉芽腫症→顕微鏡的多発血管炎→結節性多発動脈炎の順に分類していく。

まず、最も特異度が高い米国リウマチ学会(American College of Rheumatology; ACR)の好酸球性肉芽腫性多発血管炎の分類基準を用いて、好酸球性肉芽腫性多発血管炎を分類する。好酸球性肉芽腫性多発血管炎は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎や好酸球増加が先行し、血管炎による全身臓器障害(多発性単神経炎、肺浸潤)が起きる疾患であり、組織生検にて血管外組織への好酸球浸潤と肉芽腫を認める。

次に、多発血管炎性肉芽腫症を分類する。多発血管炎性肉芽腫症は、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3徴とする血管炎である。ACR分類基準では鼻/口腔内の炎症、胸部X線異常陰影、尿沈渣異常、生検による肉芽腫の証明の4項目のうち2項目以上あれば診断される。次に、Chapel Hill Consensus Conference(CHCC)分類の多発血管炎性肉芽腫症の組織所見にて分類し、CHCCの顕微鏡的多発性血管炎組織所見があり、表7⁷⁾に示す「多発血管炎性肉芽腫症代用マーカー」の7項目のうち1項目以上陽性であれば多発血管炎性肉芽腫症に分類される。また、CHCCの顕微鏡的多発性血管炎組織所見がなくても「多発血管炎性肉芽腫症代用マーカー」の7項目のうち1項目以上陽性、かつPR3-ANCAまたはMPO-ANCA陽性であれば多発血管炎性肉芽腫症に分類される。

続いて、顕微鏡的多発血管炎を分類する。顕微鏡的多発血管炎は皮膚症状や腎・肺を始めとする全身臓器の血管炎症状をきたし、紫斑や腎炎症状、

肺胞出血が特徴的である。このような症状およびCHCC分類の顕微鏡的多発血管炎組織所見(毛細血管、細静脈、細動脈の壊死性血管炎で免疫複合体の沈着を認めない)を有し、かつ「多発血管炎性肉芽腫症代用マーカー」を欠くものを顕微鏡的多発血管炎に分類する。また、組織所見のないものは、「多発血管炎性肉芽腫症代用マーカー」がなく、「顕微鏡的多発血管炎代用マーカー」(次の1項目以上陽性:①赤血球円柱または10%以上の変形性赤血球を伴う血尿、②2+の血尿または2+のタンパク尿)があり、かつANCA陽性のものを顕微鏡的多発血管炎に分類する。以上にて分類されないもので、結節性多発動脈炎のCHCC分類の組織所見があり、典型的な血管造影所見があるものは結節性多発動脈炎(Polyarteritis nodosa; PAN)に分類され、結節性多発動脈炎にも分類されないものは「分類不能」となる。

**ANCA 関連血管炎における
耳鼻咽喉科領域の症状とその鑑別点**

ANCA 関連疾患の中で、耳鼻咽喉科領域に最も多い疾患は、多発血管炎性肉芽腫症である。多発血管炎性肉芽腫症の上気道症状としては、鼻、耳、咽喉頭に分けられる。鼻内所見では、鼻内に膠状の痂皮形成(図2-a)、潰瘍、浸潤破壊性病変や肉芽形成(図2-b)、鼻中隔穿孔が見られる。また、外鼻所見として鞍鼻(図2-c)をきたす。耳所見として、滲出性中耳炎様の中耳貯留液の存在(図2-d)や、抗菌薬が無効な肉芽腫性鼓膜炎・中耳炎の様相を呈する(図2-e)。また、喉頭病変として

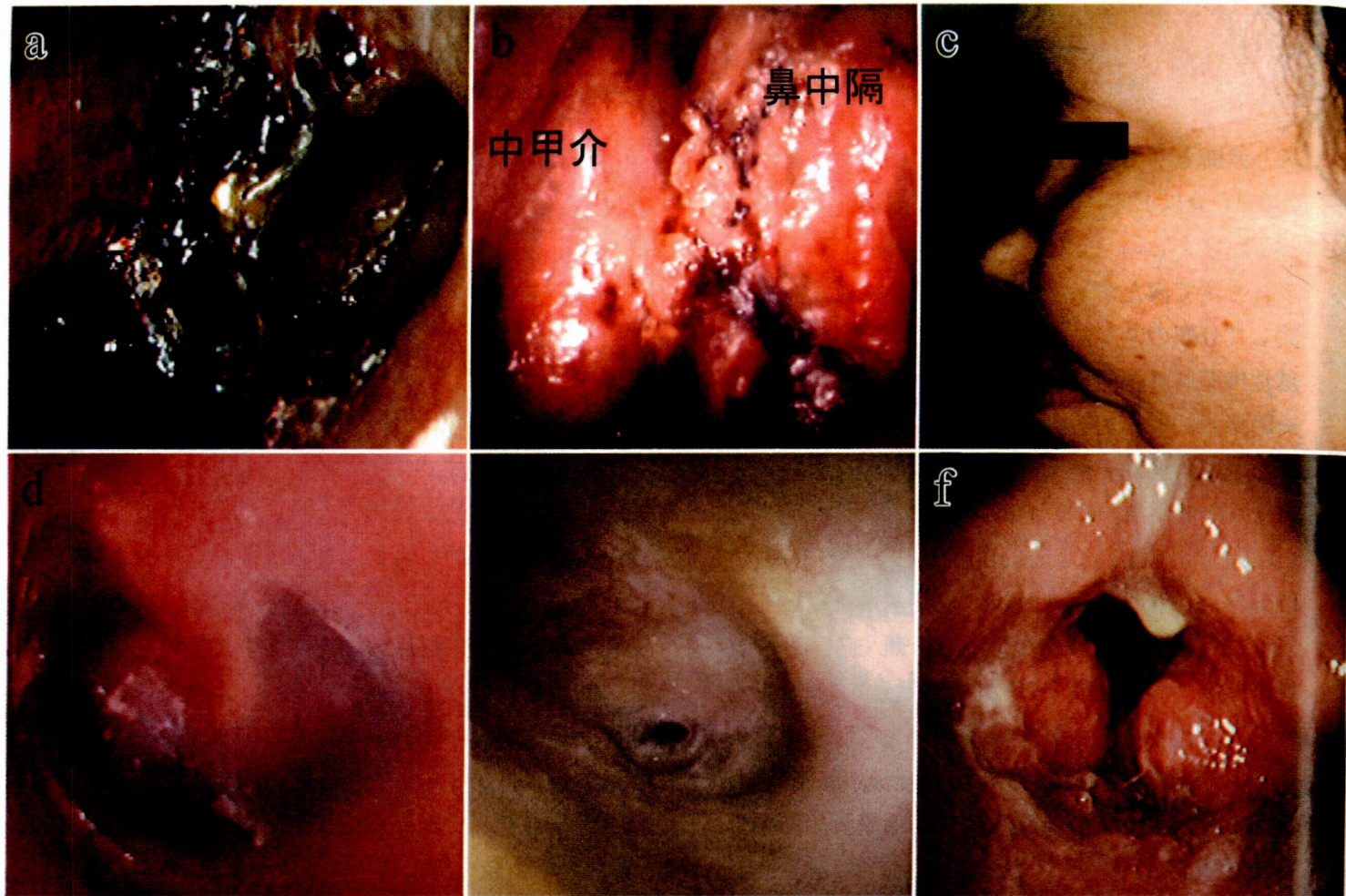


図 2. 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)の上気道病変

多発血管炎性肉芽腫症の鼻腔所見として鼻内痂皮形成(a), 鼻内肉芽形成(b)が挙げられる。また, 外鼻所見として鞍鼻(c)をきたす。中耳所見としては滲出性中耳炎様の中耳貯留液の存在(d)や, 鼓膜の肥厚(e)を認める。喉頭所見としては喉頭に肉芽の形成(f)を認める

喉頭肉芽腫(図 2-f)をきたすこともある。

当科で診断と治療を行った多発血管炎性肉芽腫症 26 例を検討した⁸⁾。年齢は 16~81 歳で, 年齢中央値は 55 歳であった。好発年齢は 40~50 代であり, 60 歳以上の患者も 8 例と多く認めた。男女比は 11:15 で若干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きたした症例が 13 例(50%)と最も多く, 次に耳漏, 難聴などの耳症状をきたした症例が 8 例(31%)と多く認めた。また, 上気道症状である嗄声などの喉頭症状をきたした症例も 2 例(8%)に認めた。鼻・耳・喉頭症状を合わせると, 上気道限局症例がほぼ 90%を占めていた。一方, 初診時に腎症状をきたしていた症例は 1 例(4%)のみであった。

多発血管炎性肉芽腫症は, 浸潤破壊性の鼻症状をきたすことが最も多い。その点で, 鼻性 NK/T

細胞リンパ腫との鑑別が問題となる。表 8⁹⁾に鑑別点を挙げる。また, 難治性の中耳炎として初発することもあり, 難治性中耳炎をきたす疾患とも鑑別が必要である。これらについても, 表 9¹⁰⁾に鑑別点を挙げる。

ANCA 関連血管炎の中で次に耳鼻咽喉科領域をおかすのは, 好酸球性肉芽腫性多発血管炎である。本疾患は, 気管支喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患を基礎として, 末梢血の好酸球増多を伴う壊死性肉芽腫性血管炎として定義される。耳鼻咽喉科領域ではアレルギー性鼻炎や難治性副鼻腔炎として治療していた症例に全身性血管炎による症状が出現した症例¹¹⁾や, 難治性中耳炎から本疾患へ移行した症例¹²⁾も散見される。本疾患の中耳炎と特に類似した中耳炎として好酸球性中耳炎が挙げられる。難治性中耳炎について表 9¹⁰⁾に鑑別点を挙げる。

表 8. 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)と鼻性 NK/T 細胞リンパ腫の鑑別

	多発血管炎性肉芽腫症	鼻性 NK/T 細胞リンパ腫
疾患概念	自己免疫性血管炎	悪性リンパ腫
症状・所見		
鼻・副鼻腔病変	潰瘍, 破壊性病変, 痂皮付着	潰瘍, 破壊性病変, 痂皮付着
口腔病変	正常	潰瘍, 口蓋穿孔
全身所見	肺病変, 腎障害	リンパ節腫脹, 発熱, 体重減少
血液検査所見	PR3-ANCA 陽性	血清 EB ウイルス抗体価上昇 血清 EB ウイルス DNA 値上昇
病理組織像	巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性血管炎	NK/T 細胞(CD56+)の浸潤

(文献 9 より引用, 改変)

表 9. 成人難治性中耳炎の鑑別

	多発血管炎性肉芽腫症	好酸球性肉芽腫性多発血管炎	好酸球性中耳炎	コレステリン肉芽腫	結核性中耳炎	中耳腫瘍
疾患概念	自己免疫性疾患(血管炎症候群)	アレルギー性肉芽腫性血管炎	好酸球主体の慢性炎症	含気腔ブロック	結核菌感染症	腫瘍性病変
鼓膜所見	混濁・肥厚	混濁, 肥厚	混濁, 肥厚	青色鼓膜	多発穿孔, 鼓室肉芽	滲出性中耳炎様, 腫瘍の突出
中耳貯留液の性状	漿液性～粘性	にかわ状, 半固形状, 多数の好酸球の浸潤	にかわ状, 半固形状, 多数の好酸球の浸潤	血性, 褐色耳漏	漿液性～膿性耳漏, 結核菌陽性	血性のこともある
難聴	混合性難聴, 進行すると高度の感音性難聴	伝音性難聴, 進行すると感音性難聴	伝音性難聴, 進行すると感音性難聴	伝音性難聴	伝音性難聴, 進行すると感音性難聴	伝音性難聴, 内耳浸潤すると感音性難聴
鼻・副鼻腔疾患	潰瘍, 破壊性病変, 痂皮付着	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎, 副鼻腔炎, 鼻茸	正常	正常	なし
全身所見	眼病変, 肺病変, 腎障害, 発熱, 体重減少	気管支喘息など全身の臓器への好酸球浸潤, 全身の血管炎症状	気管支喘息, アスピリン喘息	なし	肺結核など他部位の結核性病変	転移もありうる
血液検査所見	PR3-ANCA 陽性	好酸球数上昇, IgE 高値, MPO-ANCA 陽性	好酸球数上昇, IgE 高値	特異的所見なし	結核菌 PCR 陽性, クオンティフェロン陽性	腫瘍マーカー高値
病理組織像	巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性血管炎	好酸球浸潤を伴う肉芽, 血管炎	好酸球浸潤を伴う肉芽	コレステリン結晶, 多核異物巨細胞, 血色素鉄沈着, 肉芽腫	乾酪性壊死, ラングハンス型巨細胞, 類上皮細胞	腫瘍

(文献 10 より引用, 改変)

ANCA 関連血管炎の中で, 顕微鏡的多発血管炎は, 耳鼻咽喉科領域をおかすことは少ない. 中耳炎を初発症状とした報告¹³⁾や反復, 変動する感音性難聴をきたした報告¹⁴⁾が散見される.

多発血管炎性肉芽腫症の診断

多発血管炎性肉芽腫症の組織学的所見では, フィブリノイド変性を伴う血管炎と巨細胞浸潤を伴う肉芽腫がみられる. しかし, 上気道病変のみの早期症例では, 典型的な本疾患の組織像が得られず, 「炎症性肉芽のみで, 多発血管炎性肉芽腫症には矛盾はしないが, 血管炎や巨細胞浸潤の所見を認めない」ことが少なくない. 当科における検

討⁸⁾でも, 初診時に生検を行った 25 例中 13 例(52%)で典型的病理像が得られているが, 初診時に上気道病変限局の症例 16 例では 5 例(33%)にしか診断基準を満たす病理像は得られなかった.

多発血管炎性肉芽腫症では血清 PR3-ANCA が特異度の高い疾患マーカーとして診断基準にも盛り込まれている⁵⁾. 実際に, 全身型の活動期では 80~90%が陽性を示し¹⁵⁾, 肺や腎にも病変をみられる症例の陽性率は 70~80%高率であるとされている¹⁶⁾. 当科における検討でも, 初診時に PR3-ANCA を測定した 23 例中 16 例(70%)で陽性であった. しかし, 上気道病変限局症例 15 例では 8 例(57%)と低い陽性率であった.

表 10. 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症:WG)の治療方針(厚労省難治性血管炎分科会, 1997年⁵⁾)

下記のプロトコールに従って免疫抑制療法を行う

1. 寛解導入療法

- (1) 全身型 WG で活動早期の例に対して
シクロフォスファミド(CY)50~100 mg/日とプレドニゾン(PSL)40~60 mg/日の経口投与を 8~12 週間行う
- (2) 限局型 WG で活動早期の例に対して
PSL 15~30 mg/日, CY 25~75 mg/, スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤, 2~3 錠/日を 8 週間行う
注 1: 全身型 WG とは主要症状の上気道, 肺, 腎のすべてそろっている例, 限局型 WG とは上気道, 肺の単数もしくは二つの臓器症状に止まる例をさす
注 2: 寛解とは, 肉芽腫性病変, 血管炎, 腎炎の症状が消失, または軽快し, PR-3ANCA 値を含めて正常化することを意味する
注 3: 発症から治療期間までの期間が短いほど, 完全寛解を期待できる
注 4: 副作用のため CY が用いられない場合は, アザチオプリン(AZ)の同量か, メトトレキサート(MTX)を 2.5~7.5 mg/週使用する

2. 維持療法

寛解導入後は 2 つのいずれかの維持療法を原則として 12~24ヶ月行う

- (1) PSL を 8~12 週間で漸減, 中止し, CY を 25~50 mg/日に減量して投与する
 - (2) CY をただちに中止し, PSL を漸減し 5~15 mg/日の投与とする
注 1: 疾患活動期に肉芽腫性病変の強かった例は (1), 血管炎症例の強かった例は (2) を原則として選択する
注 2: 再発した場合は CY (AX), MTX, PSL 投与量を寛解導入期の投与量に戻す
附: WG の免疫抑制療法施行時の注意事項
- 1) CY, AZ, MTX の使用にあたっては適用外医薬品であるのでインフォームドコンセントを患者に十分話して了解のもとで使用し, 副作用の早期発見とその対策が重要である
 - 2) PR-3ANCA 力価を疾患活動性の指標として至適投与量を設定する
 - 3) WG の発症, 増悪因子として細菌, ウイルス感染症の対策を十分行う

診断については, 全症例 26 例での検討では「厚労省難治性血管炎研究班による診断基準⁵⁾」の確実例が 39%, 疑い例が 46%であり, これらを合わせると, 22 例(85%)の症例が診断基準に適合した。一方, 上気道病変限局型症例 16 例では, 診断基準を満たさない症例が 4 例(25%)存在した。これらは, 臨床的に多発血管炎性肉芽腫症を疑い, 治療を継続しているうちに, その 3 例は経過中に他の症状, 所見が出現し, 最終的に診断基準を満たした症例である。以上のように, 上気道病変限局型では, ほぼ 70%の症例では典型的病理組織像が得られなく, 40%の症例では血清 PR3-ANCA を検出できない。さらに, 初診時には現在の厚労省難治性血管炎研究班による診断基準では診断が困難な症例も 25%にみられることが判明した。

多発血管炎性肉芽腫症の治療

多発血管炎性肉芽腫症の診断基準が厚労省難治性血管炎研究班から提唱されている(表 5⁵⁾)。しかし, 耳鼻咽喉科に初診するような上気道病変に限局した症例では, 血清 PR3-ANCA 陰性例や, 病理所見で血管炎を認めない症例も多く, 現在の診

断基準に当てはまらない症例も多い。耳鼻咽喉科領域の難治性慢性肉芽腫性炎症や浸潤潰瘍性病変をみたら, 本疾患をまずは念頭におくことが重要である。鑑別を要する鼻性 NK/T 細胞リンパ腫や好酸球性中耳炎などの疾患が除外されたならば, 全身型に進行する前に診断的治療を目的に早期に治療を開始することも考慮に入れる必要がある。

本疾患は, プレドニゾンとシクロフォスファミドの併用療法の確立により患者の生存期間が飛躍的に改善した。治療の要点としては臓器障害の程度に応じて治療法を選択して完全寛解に導入し, 完全寛解が得られたならば, その後はいかに少量の薬剤投与量で再燃することなく寛解を維持するかということである。

本邦では, 1987 年に厚生労働省研究班により本疾患の治療指針が発表され, 1997 年には病型に応じた至適投与量や合併症を考慮したプロトコールが提唱されている(表 10⁵⁾)。ただし, 耳鼻咽喉科領域の本疾患の症状である, 顔面神経麻痺や感音性難聴などの内耳障害をきたした場合は, ベル麻痺や突発性難聴の治療に準じてステロイド大量投与を行うこともあり, この限りではない。

1. 寛解導入療法

多発血管炎性肉芽腫症の病期のなるべく早期で表 10⁵⁾に示すように病型別に強さを変えた至適免疫抑制療法を施行することで寛解へ導くことが可能である。限局型では、プレドニゾロン(PSL)15~30 mg, シクロフォスファミド(CPA)25~75 mg を始めの投与量とする。局所所見, CRP 値, PR3-ANCA 値を指標に完全寛解が得られた1~2週間後から1~2週間ごとにPSLは5~10 mg ずつ15~20 mg になるまで漸減する。

2. 維持療法

寛解導入後は、PSLは10 mg/日までは1.25または2.5 mg ずつ4~8週間ごとに減量する。投与方法も15 mgと12.5 mg 隔日投与とか、週に1~2度は10 mg, 他日は15 mg 投与にするなどの工夫が必要である。10 mg/日以下に減量する場合は4~8週間ごとに1 mg ずつ減量する。CPAは30 mg/日までは4~8週間ごとに5 mg ずつ減量する。さらに減量する場合には隔日投与や2日投与して1日休薬するなどの工夫を行っている。

3. 代替薬剤

PSLとCPAの併用療法は強力であり限局型であればほとんどの症例で一度は寛解が得られる。しかし、減量により再燃する症例もあるためCPAが長期投与となる症例も少なくない。CPAの長期投与では、感染症、造血抑制、不妊、膀胱出血などの副作用を招きやすく、その毒性は総投与量に相関している。よって、総投与量を少なくするためにCPAを他の免疫抑制剤に代替する方法が考えられ、その効果を検討したランダム化比較試験の結果が近年報告されてきている。

1) CPAをアザチオプリン(AZA)に代替する

Jayneら¹⁷⁾は、155例のANCA関連血管炎(多発血管炎性肉芽腫症95例, 顕微鏡的多発血管炎60例)を対象とし、経口PSL(1 mg/kg/day)と経口CPA(2 mg/kg/day)で6ヶ月間の寛解導入後、CPA継続群(CPA 1.5 mg/kg/day + PSL 10 mg/day)と経口AZA投与(CPA 2 mg/kg/day + PSL 10 mg/day)群にランダム化し6ヶ月投与後、両群

ともAZAを投与し、その効果を12ヶ月後に比較した。その結果、再発率、重度の副作用率ともに有意な差は見られなかった(再発率: AZA群16%, CPA群14%, 重度の副作用率: AZA群11%, CPA群10%)。

2) CPAをメソトレキセート(MTX)に代替する

De Grootら¹⁸⁾は、寛解導入療法におけるCPAとMTXの効果を比較検討している。これは、95人の新規に診断された早期の全身型ANCA関連血管炎を対象としたもので、急速進行性腎障害などの重症例は除外されている。経口PSL(1 mg/kg/day)に加えて、経口CPA投与(2 mg/kg/day)群と経口MTX投与(15~25 mg/week)群に分け、全ての薬剤を漸減し12ヶ月までに中止、18ヶ月後まで観察した。その結果、6ヶ月後の寛解導入率には両群ともに有意差はなかったが、18ヶ月後の再燃率は両群とも非常に高く、さらにMTX群で有意に高いというものであった(寛解率: MTX群90%, CPA群94%, 再燃率: MTX群70%, CPA群47%)。

4. 補助療法

ST合剤は、その作用機序は不明であるが本症の寛解維持に有効であり、感染の予防と治療を兼ねると言う点でも併用してよい薬剤である。重篤な副作用もなく、寛解導入時から寛解維持に入っても長期間投与している。漢方製剤である柴苓湯は内因性コルチゾールを誘導する作用があり、プレドニゾロンの投与量をできるだけ減じる意味で寛解維持療法の補助として用いることもある。局所療法としては、鼻腔の感染予防、痂皮形成の抑制を目的に鼻腔洗浄を日に数回することを指導している。本疾患は黄色ブドウ球菌とPR3-ANCA抗体産生との関連が報告されており¹⁹⁾、また、本疾患の黄色ブドウ球菌保有率は63%にのぼり、保有しない患者群より再燃率が7.16倍高いとの報告²⁰⁾もある。このような観点からも鼻腔洗浄は有効と思われる。

5. 支持療法

PSL・CPA 併用療法の副作用として最も留意すべきは感染症対策である。特に寛解導入療法時には真菌の日和見感染が生じやすく、その予防として抗真菌薬の含嗽や経口投与を行う。また、重篤な日和見感染としてサイトメガロウイルス感染症も生じうる。これらの日和見感染については、易感染状態にないかを定期的に採血し、白血球数、白血球分画、血清 IgG 量やウイルス・真菌抗原などをチェックして行く必要がある。CPA の白血球減少に対する副作用の対策として、アデニン、セファランチンの投与も予防的には効果がある。

PSL の長期投与では骨粗鬆症も併発しうる。定期的に骨塩量を測定し、活性化ビタミン D 製剤やカルシウム製剤を予防的に投与する。

6. 治療の際の注意点

PSL と CPA により、寛解導入はほとんどの症例で可能であるが、寛解導入までは数ヶ月を要することもしばしばである。寛解導入がなされたら、維持療法を行う。維持療法は原則として1~2年は行う。局所を十分に観察し、定期的にCRP値、PR3-ANCA値を測定し病勢を判定することが肝要である。再燃を認めることも多い。再燃した場合は、PSL と CPA の量を寛解導入療法時に戻し、漸減をはじめからやりなおす。本疾患では、長期にわたるPSLの投与が必須となる。特にPSLの合併症に注意が必要である。骨粗鬆症がすすむ症例では、アレンドロン酸ナトリウム投与が有効であり、副作用の下顎骨壊死、顎骨骨髓炎に留意して使用する。耐糖能異常については、定期的に血糖値を測定し、異常があれば専門医にコンサルトし、血糖降下薬やインシュリンの投与を考慮する。また、CPAの副作用として出血性膀胱炎に注意する必要がある。予防として、飲水を多くし、排尿を頻繁にする。

おわりに

ANCA 関連血管炎の鑑別点、特に耳鼻咽喉科領域における鑑別点について概説した。また、そ

れら疾患の中でも耳鼻咽喉科領域で最もみられる多発血管炎性肉芽腫症については治療についても概説した。ANCA 関連血管炎は、耳鼻咽喉科領域のなかではまれな疾患ではあるが、耳鼻咽喉科領域に初発することもあり、日常診療の中では、ピットフォールになりうる疾患である。また、初期の段階では診断に苦慮し、症状が進行し、血管炎の全身症状が出現してから診断がなされる場合もある。特に、多発血管炎性肉芽腫症における早期診断・早期治療には我々耳鼻咽喉科医が担う責任は非常に大きい。ANCA 関連血管炎の病態を理解し、本疾患群に合致する症状のある難治性疾患を認めた場合は、本疾患群を視野に入れ検査を行って診断を進めることが肝要である。

文献

- 1) 佐田憲映：わが国の ANCA 関連血管炎における臓器障害の頻度. 医学のあゆみ, 236:761-764, 2011.
- 2) Luqmani RA, Bacon, PA, Moots, RJ, et al : Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. QJM, 87 : 671-678, 1994.
- 3) 中林公正, 橋本博史 : 顕微鏡的多発血管炎. 難治性血管炎に関する調査研究班 : 24-26, 難治性血管炎の診療マニュアル. キタ・メディア, 2002.
- 4) 津坂憲政 : アレルギー性肉芽腫性血管炎: 難治性血管炎に関する調査研究班 : 27-29, 難治性血管炎の診療マニュアル. キタ・メディア, 2002.
- 5) 吉田雅治 : ウェゲナー肉芽腫症. 難治性血管炎に関する調査研究班 : 30-34, 難治性血管炎の診療マニュアル. キタ・メディア, 2002.
- 6) Watts R, Lane, S, Hanslik, T, et al : Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis, 66 : 222-227, 2007.
- 7) 山田秀裕 : ウェゲナー肉芽腫症診療 最近の動向. 呼吸, 28 : 133-137, 2009.
- 8) 原淵保明, 岸部 幹 : 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, 43:191-198, 2010.

- 9) 岸部 幹, 原測保明: 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**:991-994, 2009.
- 10) 原測保明, 岸部 幹: 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**: 76-81, 2008.
- 11) 樋口 豊, 宮島宏美, 小幡昌文ほか: 副鼻腔炎を認めた Churg-Strauss 症候群の 2 症例. *日鼻誌*, **42**: 333-338, 2003.
- 12) 松島明美, 小勝敏幸, 平尾 隆ほか: 難治性好酸球中耳炎の治療中に発症した Churg-Strauss 症候群の 1 例. *耳展*, **50**: 164-169, 2007.
- 13) 富谷義徳, 渡邊統星, 澤田弘毅ほか: 難聴および耳漏を初発症状とした顕微鏡的多発血管炎の 1 症例. *耳展*, **50**: 24-29, 2007.
- 14) 峯田穰治, 伊藤茂彦, 飯野ゆき子ほか: 顕微鏡的多発血管炎に伴った変動する感音難聴例. *耳鼻臨床*, **98**: 691-697, 2005.
- 15) van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*, **1**: 425-429, 1985.
- 16) Kallenberg CG, Heeringa, P, Stegeman, CA: Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol*, **2**: 661-670, 2006.
- 17) Jayne D, Rasmussen, N, Andrassy, K, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, **349**: 36-44, 2003.
- 18) De Groot K, Rasmussen, N, Bacon, PA, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*, **52**: 2461-2469, 2005.
- 19) Pendergraft WF, Preston GA, Shah RR, et al: Autoimmunity is triggered by cPR-3 (105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med*, **10**: 72-79, 2004.
- 20) Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al: Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*, **120**: 12-17, 1994.