

AMCoR

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

ENTONI (2013.09) 157号:45～51.

【見落としやすい耳鼻咽喉科疾患】
鼻副鼻腔
鼻中隔穿孔をきたす疾患

片田 彰博, 岸部 幹



◆特集・見落とししやすい耳鼻咽喉科疾患

Ⅲ. 鼻副鼻腔

3. 鼻中隔穿孔をきたす疾患

片田彰博*¹ 岸部 幹*²

Key words : 鼻中隔穿孔(nasal septal perforation), 多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis ; GPA), ウェゲナー肉芽腫症(Wegener's granulomatosis), 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫(nasal NK/T-cell lymphoma), 抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophilic cytoplasmic antibody ; ANCA), EB ウイルス関連腫瘍(Epstein-Barr virus associated malignancies)

Abstract 鼻中隔穿孔をきたす疾患の中でも、多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis ; GPA)と鼻性 NK/T 細胞リンパ腫は比較的診断が難しい。GPA は自己免疫性血管炎に分類される疾患であり、鼻、耳、眼の上気道に初発する壊死性肉芽腫性病変が認められる。特徴的な病理組織所見と血清 proteinase 3(PR3)-ANCA 陽性が診断には重要であるが、GPA 初期には典型的な病理組織像が得られず PR3-ANCA も陰性であることが多いため、診断に苦慮する症例が多い。一方、鼻性 NK/T 細胞リンパ腫は、鼻腔や口蓋に壊死性病変や破壊性病変を認める悪性リンパ腫である。鼻性 NK/T 細胞リンパ腫は EB ウイルス関連腫瘍であり、病理組織での EBV 陽性 NK/T 細胞の浸潤や血清 EBV ウイルス DNA 値の上昇が診断の決め手となる。どちらの疾患も予後の改善には早期診断、早期治療が重要である。

はじめに

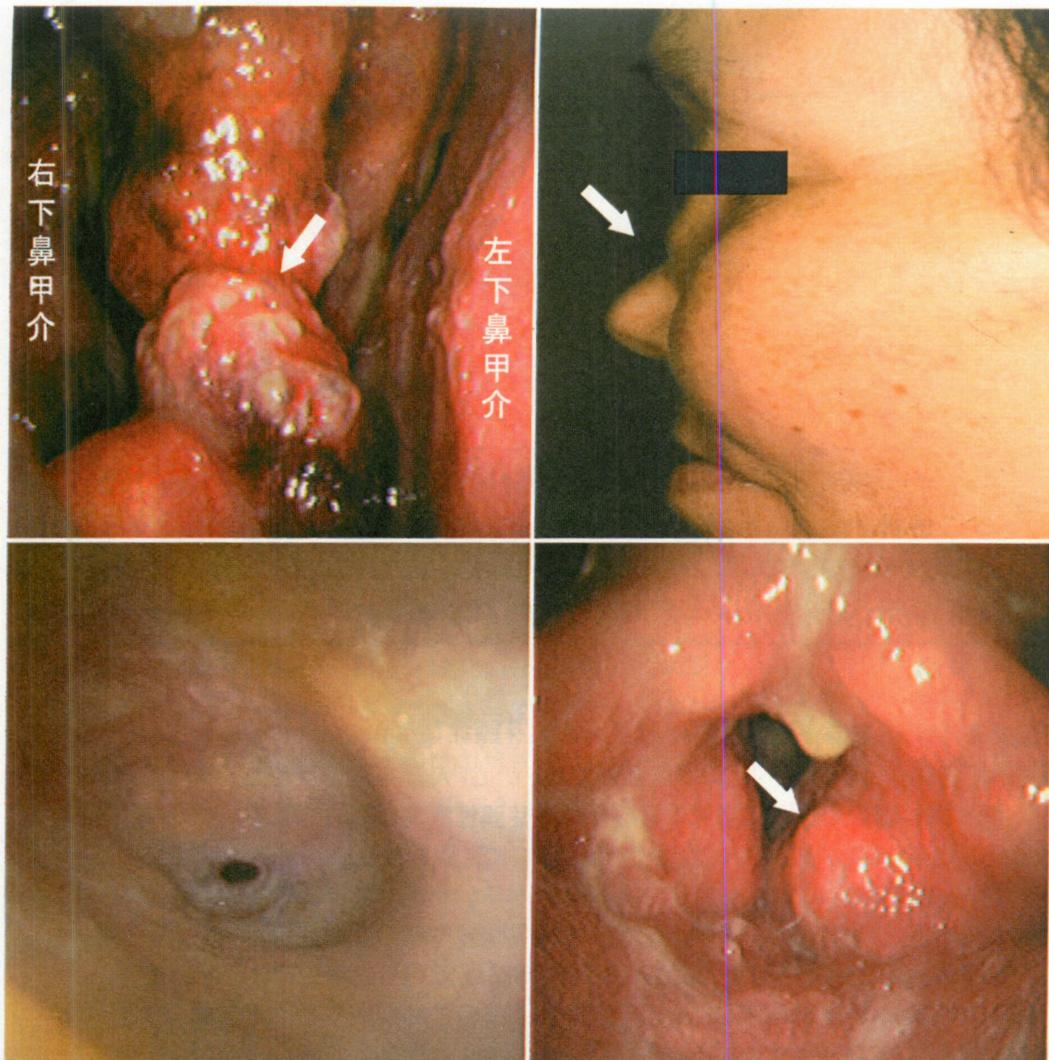
鼻中隔穿孔をきたす疾患は非常に多岐にわたっている。表 1 には、原因別にみた鼻中隔穿孔をきたす疾患をまとめた。田沼らの鼻中隔穿孔 39 症例の検討¹⁾では、鼻副鼻腔手術後が 26 例(67%)で最も頻度が高い結果となっており、これは他の報告者²⁾とも同様の結果であった。また、それ以外の原因疾患については、問診や既往から診断できることも多いと思われる。本特集が「見落としやすい耳鼻咽喉科疾患」であることから、本稿では鼻中隔穿孔をきたす疾患として、比較的診断が難しいと思われる多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)と鼻性 NK/T 細胞リンパ腫に焦点を当てて解説する。

表 1. 鼻中隔穿孔の原因

1. 手術による損傷, 圧迫
鼻中隔矯正術後, 経蝶形骨洞下垂体手術後, オスラー病
2. 化学物質・薬物
6 価クロム, 苛性ソーダ, トルエン, 硝酸銀, コカイン, ボタン電池
3. 膠原病・自己免疫性疾患
SLE, 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症), 再発性多発性軟骨炎
4. 急性伝染性疾患
ジフテリア, 腸チフス, 猩紅熱
5. 特異的感染症
梅毒, 結核, 癩
6. 血液疾患
白血病, 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫
7. その他
サルコイドーシス, 高安病

*¹ Katada Akihiro, 〒 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, 講師

*² Kishibe Kan, 同科, 助教



a	b
c	d

図 1.
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
a : 鼻腔所見で鼻中隔穿孔と肉芽腫様病変(白矢印)が認められる
b : 外鼻所見で鞍鼻を認める
c : 鼓膜所見で鼓膜穿孔, 耳漏, 鼓膜の肥厚を認める
d : 喉頭所見で仮声帯に肉芽腫様病変(白矢印)を認める

多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)

1. 病態・臨床像

多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis ; GPA, ウェゲナー肉芽腫症) は抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody ; ANCA) 関連血管炎に分類される疾患である。本疾患にはこれまでウェゲナー肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis) という名称が用いられていたが, 2011 年に英語名が Granulomatosis with polyangiitis (GPA) に改称され, 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た。GPA 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 徴とする難治性の全身性血管炎である。鼻内所見では, 鼻内に膠状の痂皮形成, 潰瘍, 浸潤破壊性病変や肉芽形成, 鼻中隔穿孔がみられる (図 1-a)。

また, 外鼻所見として鞍鼻 (図 1-b) をきたす。耳所見としては, 滲出性中耳炎様の中耳貯留液の存在 (図 1-c) 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。また, 喉頭病変として喉頭肉芽腫 (図 1-d) をきたすこともある。

当科では, 本邦での GPA における上気道病変の実態を調査する目的で, 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。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 91 例中の 47 例 (53%) 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 25 例 (28%) と多かった。また, 嗄声などの喉頭症状は 4 例 (4%) に認められた (図 2)。初診時に観察された病変を上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による症状 (V) の部位別に検討したところ, E 症状は全症例で認められ, L, K, V 症状がない E 症状だけの上気道限局型は 51 例 (56%) であった (図 3)。一方, K 症状または V 症状を持つ全身型は

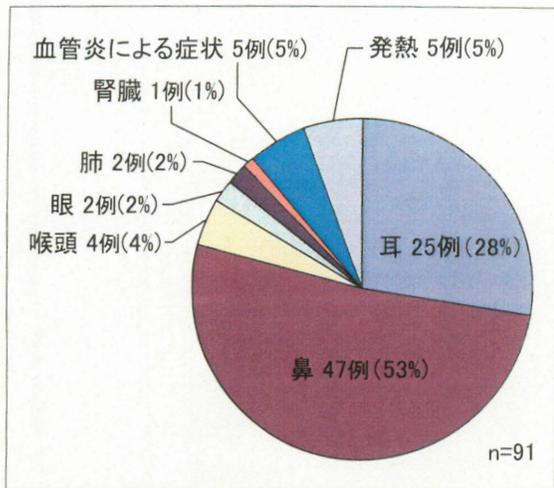


図 2. 多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー肉芽腫症) の初発症状

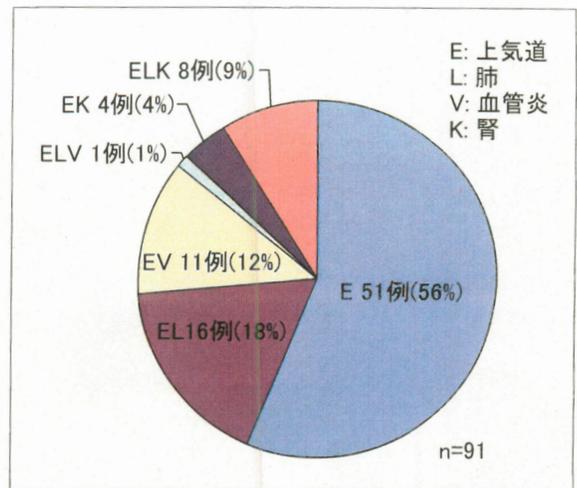


図 3. 多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー肉芽腫症) の初診時病変部位

表 2. 多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー肉芽腫症) の診断基準 (抜粋)

1. 主要症状	主要症状	組織所見	PR3-ANCA
			陽性
1) 上気道の症状 2) 肺の症状 3) 糸球体腎炎による腎症状 4) 血管炎による全身、臓器症状	≥3 項目	—	—
	≥2 項目	≥1 項目	—
	≥1 項目	≥1 項目	+
2. 主要組織所見 ① 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	≥2 項目	—	—
	1 項目	1 項目	—
3. 主要検査所見: PR3-ANCA 陽性	1 項目	—	+

24 例 (26%) であり、本疾患が外来を初診する際には、多くの症例が上気道にしか症状を認めない限局型の症例であることが明らかとなった。

2. 診断

GPA の診断は、1998 年に提唱された、“厚労省難治性血管炎に関する調査研究班による診断基準” が用いられている³⁾(表 2)。主要症状、主要組織学的所見、主要検査所見の組み合わせによって確実例、疑い例に分類され、主要症状のうち腎症状があるものを全身型、それ以外は限局型としている³⁾。

GPA では血清 proteinase 3 (PR3)-ANCA が特異度の高い疾患マーカーとして診断基準に盛り込まれている³⁾。血清 PR3-ANCA は肺や腎に病変がみられる症例の 70~80%⁴⁾、全身型の活動期症例の 80~90%⁵⁾ で陽性を示す。当科の調査では、初診時に上気道以外にも病変を持つ群では 39 例中 25 例 (64%) で陽性であり、上気道限局型症例 49 例では 24 例 (49%) に陽性であった (図 4)。血

清 PR3-ANCA は GPA に特異度の高い優れた疾患マーカーではあるが、上気道限局型の症例では陽性率が低いことが問題である。また、稀ではあるが、初診時に血清 PR3-ANCA が陰性、血性 myeloperoxidase-ANCA (MPO-ANCA) が陽性である症例も経験される。このような症例の病状が進行して GPA の診断基準を満たすようになる場合もあるので、注意深い観察が必要である。本疾患の特徴的な組織学的所見は、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の形成である。しかし、上気道病変のみの早期症例では非特異的な炎症性肉芽の組織像を呈し、GPA として矛盾はしないものの、典型的な血管炎や巨細胞浸潤の所見が認められないことが多い。当科の調査でも、初診時に生検を行った 88 例中 44 例 (50%) では典型的な病理像が得られていたが、上気道限局型症例 48 例では 15 例 (31%) にしか診断基準を満たす特徴的な病理組織像は得られていなかった (図 4)。本疾患の上気道限局型早期症例で

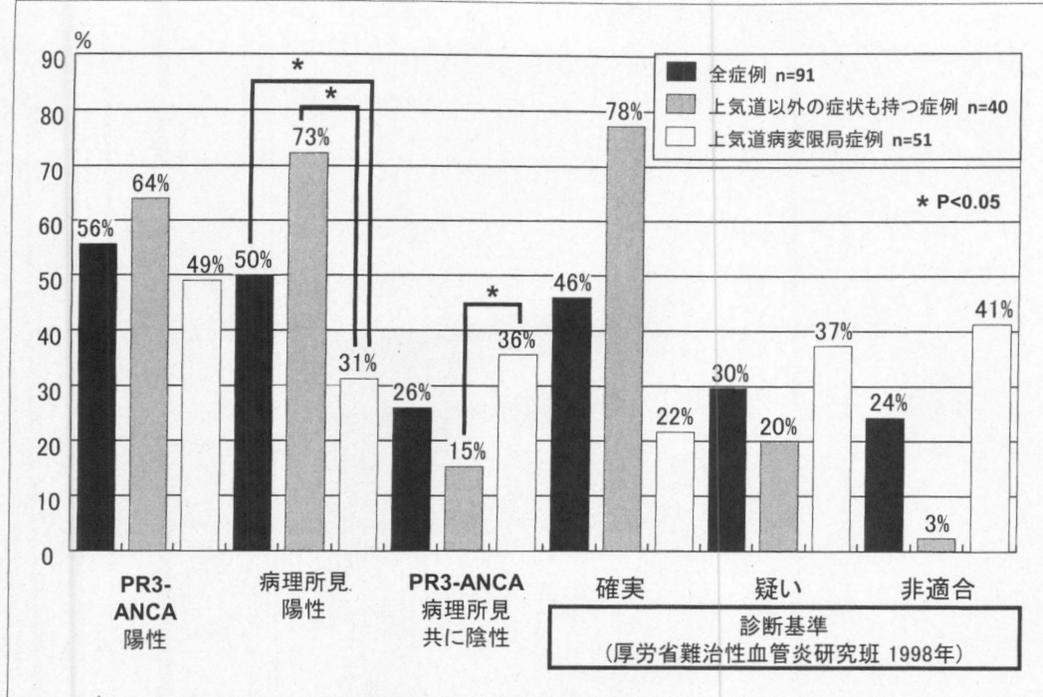


図 4. 多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー肉芽腫症)の初診時における検査陽性率と診断の内訳

は、疾患の特異的マーカーである血清 PR3-ANCA が検出されず、さらに典型的な病理組織像も得られないことが多いため、初診時での診断確定が難しいと思われる。

当科の調査では初診時に診断基準の確実例が 91 例中の 42 例(46%)、疑い例が 27 例(30%)であり、22 例(24%)が診断基準を満たしていなかった。その中でも上気道限局型症例 51 例では、診断基準を満たさない症例が 21 例(41%)と高率に存在した(図 4)。診断基準を満たさない 21 例のうち、13 例は経過中に他の症状、検査所見が出現し、最終的に診断基準を満たした。このように、初診時に診断基準の非適合例であっても、経過観察中に GPA と診断される症例が少なからず存在する。このような症例に共通することは、上気道の肉芽性病変が強く、病理組織にて肉芽を認め、他の疾患が否定的なことである。本疾患との鑑別を要する鼻性 NK/T 細胞リンパ腫⁶⁾、好酸球性中耳炎⁷⁾やアレルギー性肉芽腫性血管炎⁸⁾などの疾患が除外されたならば、現在の診断基準に過剰に縛られることなく、全身型に進行する前に診断的治療を開始することを考慮すべきである。

3. 治療と予後

GPA は、プレドニゾロン(PSL)とシクロフォスファミド(CY)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。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³⁾。限局型では、PSL を 15~30 mg/日、CY を 25~75 mg/日で開始する。局所所見、CRP 値、血清 PR3-ANCA 値を指標として、完全寛解が得られたら 1~2 週間ごとに PSL を 5~10 mg ずつ 15~20 mg になるまで漸減する。寛解導入後は、PSL を 10 mg/日までは 1.25~2.5 mg ずつ 4~8 週間ごとに減量する。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。CY は 30 mg/日までは 4~8 週間ごとに 5 mg ずつ減量する。ST 合剤は本症の寛解維持に有効とされている。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、PSL 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。PSL の長期投与では骨粗鬆症を併発するため、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。

鼻性 NK/T 細胞リンパ腫

1. 病態・臨床像

鼻性 NK/T 細胞リンパ腫 (nasal NK/T-cell

a	b
c	d

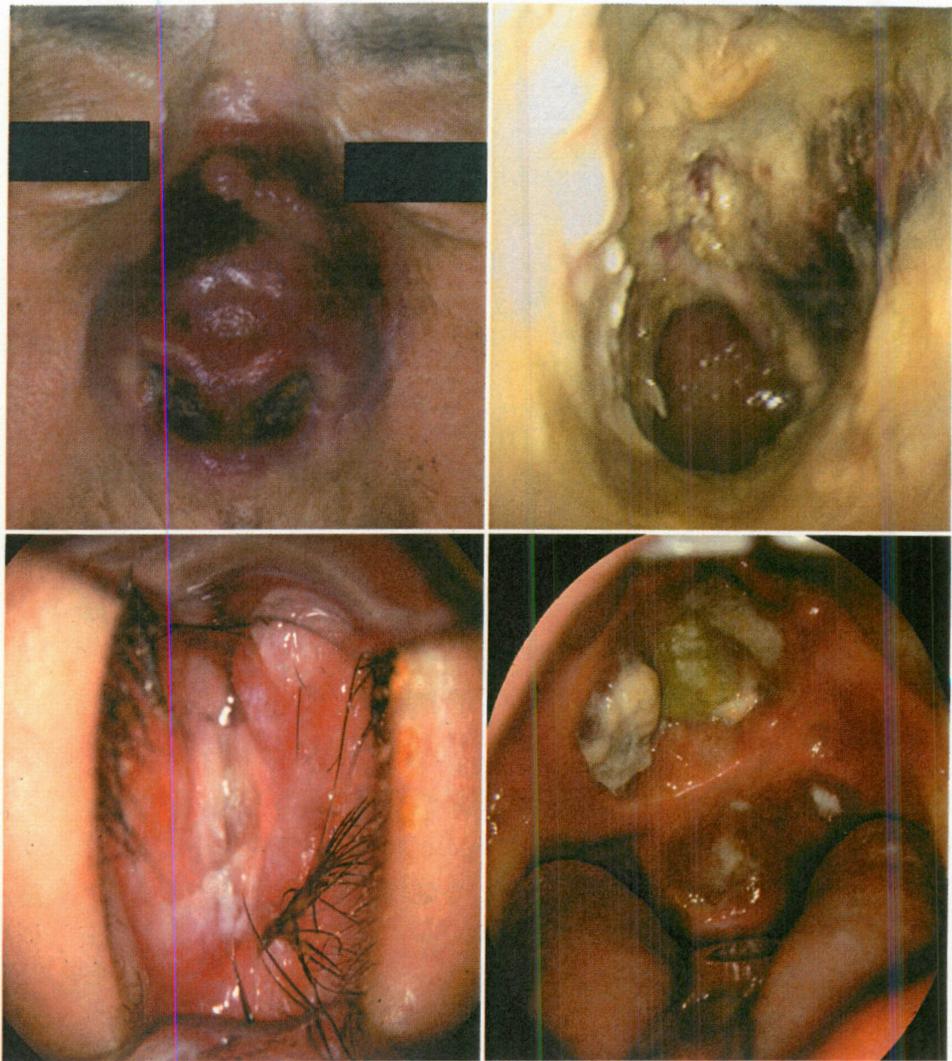


図 5.
鼻性NK/T細胞リンパ腫の特征的
所見

- a : 外鼻所見では腫瘍の浸潤により鼻先部の発赤を伴った硬結が認められる
- b : 鼻腔所見では右鼻腔内が壊死組織で覆われている
- c : 鼻甲介の破壊や肉芽腫を認める
- d : 口腔内所見では軟口蓋から硬口蓋にかけて広い欠損を認め、鼻腔内の壊死を伴った肉芽腫性病変が直視できる

lymphoma)は、鼻腔や咽頭に初発し、顔面正中部に沿って進行する破壊性の壊死性肉芽腫性病変を主体とする悪性リンパ腫である。本疾患の本態や病因が不明であった頃には、進行性鼻壊疽、致死性正中肉芽腫症、悪性肉芽腫症、多形細網症、悪性組織球症など、多種多様の病名がつけられていた。しかし、1980年代に本疾患の腫瘍細胞がT細胞とNK細胞の両者の表面形質を有することが判明し、鼻性NK/T細胞リンパ腫という名称が提唱され、2001年に改定された悪性リンパ腫のWHO分類にもこの名称が記載されている。病因的には、当教室のHarabuchiらが本疾患の腫瘍細胞にEBウイルスDNAとEBウイルス特異的発癌蛋白が同定されることを報告して以来、上咽頭癌やバーキットリンパ腫と同様にEBウイルス関連腫瘍として扱われている⁹⁾¹⁰⁾。

最も多い症状は膿性・膿血性の鼻漏、鼻閉、悪臭などの鼻症状と、頬部、鼻部、眼窩などの顔面

腫脹である(図5-a)。咽頭痛や嘔声などの咽喉頭症状が認められる場合もある。また、体重減少や弛張熱などの全身症状を伴う場合も多い。局所所見では鼻腔内に痂皮で覆われた壊死性肉芽腫様病変、下甲介の浮腫と潰瘍性病変を認める(図5-b, c)。咽頭や喉頭粘膜は高度に発赤し、浮腫状に腫脹する。また、軟口蓋や硬口蓋にも壊死性潰瘍や破壊性病変を認めたり(図5-d)、喉頭に肉芽腫性病変や潰瘍を認めることもある。本症は早期から肺、皮膚、消化管に浸潤している症例も多く、治療開始前には全身検索が必須である。また、本症の経過中にリンパ腫関連血球貪食症候群(lymphoma associated hemophagocytic syndrome; LAHS)が発症すると、予後は極めて不良となる¹⁰⁾。

2. 診断

本疾患は病理組織学的に、①腫瘍細胞の大きさに大小不同が著しく、多形性の核を有する、②組

表 3. 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の要点

		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	鼓膜所見	混濁・肥厚	正常
	中耳貯留液	漿液性～粘性	なし
	難聴	混合性難聴～高度感音性難聴	正常
	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, 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	EBV 陽性(EBER1+)NK/T 細胞(CD56+)の浸潤

織内にはリンパ球, 白血球, 形質細胞などの炎症性細胞浸潤が混在している, ③ 広範囲の壊死や肉芽組織を伴う, ④ 血管の細網線維の増生が激しく所々に血管壁内浸潤がみられる, といった特徴を有する. 病変部は壊死像と著明な細胞浸潤のために, HE 染色標本だけでは診断を確定できない場合が極めて多く, 免疫組織学的検索が必須となる. 典型例では T 細胞マーカーである CD3ε と NK 細胞マーカーである CD56 の両者を発現した細胞が, びまん性に浸潤している像が認められる. また, 本疾患は EBV 関連腫瘍であることから, EBV 感染細胞に発現する EBER(EBV-encoded small nuclear early region)1 を *in situ* hybridization 法で同定することが診断の確定には重要である. 当科にて経験した本リンパ腫 32 例にこの *in situ* hybridization を行ったところ, 31 例(97%)に EBER1 の発現が確認された¹¹⁾.

血液生化学検査では血清 LDH の上昇, 可溶性 IL-2 受容体の上昇といった悪性リンパ腫全般にみられる所見以外に, 本疾患の特徴的な所見として血清 EB ウイルス抗体価と血清 EBV-DNA の上昇が認められる. 血清 EB ウイルス抗体価は VCA(viral capsid antigen)-IgG が高値を示し, EA(early antigen)-IgG が陽性となる. また, 上咽頭癌と同様に VCA, EA の IgA 抗体が陽性を示すこともある. 近年, EBV 関連腫瘍患者の血清を検体としたリアルタイム PCR 法による EBV-DNA 量が病勢を反映する鋭敏な腫瘍マーカーと

なり得るとされ¹²⁾, 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫でもその有用性が示されており, 診断や経過観察の指標だけではなく予後を予測する因子として応用することもできる¹³⁾.

3. 治療と予後

本リンパ腫細胞は多剤耐性遺伝子を発現しており, CHOP 療法など通常の悪性リンパ腫に用いられるレジメンでは病期 I, II 期の限局期においても 5 年生存率が 40%を下回り, 治療法は未だ確定していない. 最近, 当科では I~II 期の症例に対して浅側頭動脈からの動注化学療法・放射線同時併用療法を行い, 良好な成績を得ている. 当科での化学療法のレジメンは MPVIC-P(Methotrexate, Peplomycin, VP-16, Iosfamide, Carboplatin, Prednisolone)であり, 放射線療法は 1 回 1.8 Gy, 総線量 54 Gy を局所と頸部に照射している¹⁰⁾. 現在まで 10 例にこの治療を施行し, すべての症例で完全寛解が得られている.

鑑別診断のポイント

表 3 にこれまで述べた両疾患の鑑別点をまとめた. 典型的な症例であれば, 所見, 血液検査, 病理組織検査から鑑別診断は比較的容易である. しかし, 早期例, 非典型例では検査結果が非特異的なものとなり, 診断に難渋することも少なくない. 両疾患の予後を改善するためには, これら疾患を念頭において検査を進めて早期に診断し, 速やかに治療を開始することが必要である.

文 献

- 1) 田沼 文, 三島陽人, 加瀬康弘ほか: 鼻中隔穿孔の臨床的検討. 日耳鼻, **102**: 878-882, 1999.
Summary 鼻中隔穿孔 39 症例について穿孔の大きさ, 年齢, 性別, 推定される原因について検討した. 鼻中隔矯正術を含めた鼻科手術が原因と考えられた症例が 26 例, 鼻粘膜焼灼またはタンポンによるものが 2 例であり, 原因不明は 5 例であった.
- 2) Younger R, Blokmanis A: Nasal septal perforations. J Otolaryngol, **14**: 125-131, 1985.
- 3) 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.
- 4) Kallenberg CG HP, Stegeman CA: Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. Nat Clin Pract Rheumatol, **2**: 661-670, 2006.
- 5) van der Woude FJ RN, Lobatto S, Wiik A, et al: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet, **1**: 425-429, 1985.
Summary ウェゲナー肉芽腫症患者 27 名中の 25 名の血清から, 好中球細胞質に対する IgG 抗体が検出された. この自己抗体の検出がウェゲナー肉芽腫症の診断や病勢の評価に有用であることを示した.
- 6) Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, et al: Nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: clinical, histological, virological, and genetic features. Int J Clin Oncol, **14**: 181-190, 2009.
- 7) 荻野 武, 原測保明: 好酸球性中耳炎の類似疾患 ウェゲナー肉芽腫症. MB ENT, **73**: 25-30, 2007.
- 8) 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.
- 9) Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, et al: Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. Lancet, **335**: 128-130, 1990.
Summary 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫患者 5 症例の検討にて腫瘍細胞内に EBV 遺伝子が存在することから, 本リンパ腫が EBV 発癌腫瘍であることを世界に先駆けて報告した.
- 10) Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, et al: Nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: clinical, histological, virological, and genetic features. Int J Clin Oncol, **14**: 181-190, 2009.
- 11) Takahara M, Kishibe K, Bandoh N, et al: p53, N- and K-Ras, and beta-catenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T-cell lymphoma from Hokkaido, Japan. Hum Pathol, **35**: 86-95, 2004.
Summary 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫組織での癌関連遺伝子 p53, N-, K-Ras, β -catenin について解析したところ, 32 例中 6 例に p53 遺伝子変異を認めた. また, 種々の遺伝子変異, 過剰発現と予後の相関を検討したところ, p53 遺伝子変異症例は遺伝子変異のない症例に比べて予後が有意に不良であった.
- 12) Berger C, Day P, Nadal D, et al: Dynamics of Epstein-Barr virus DNA levels in serum during EBV-associated disease. J Med Virol, **64**: 505-512, 2001.
- 13) Ishii H, Takahara M, Harabuchi Y, et al: Clinical usefulness of serum EBV DNA levels of BamHI W and LMP1 for nasal NK/T-cell lymphoma. J Med Virol, **79**: 562-572, 2007.
Summary 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫患者血清中の EBV DNA 量をリアルタイム PCR 法によって測定したところ, 患者血清では有意に DNA 量が多く, 治療によって DNA 量が低下し, 再発によって上昇した. 患者予後との相関では, 治療前の EBV DNA 量が 700 以上の症例は 700 未満の症例と比較して有意に無病生存率が不良であった.