耳症状を主訴とした Wegener 肉芽腫症の 1 剖検例

久保 将彦・鵜飼幸太郎・坂倉 康夫

三吉 康郎*・松陰 宏**

Autopsy Findings in a Patient with Wegener's Granulomatosis with Chief Complaints of Vertigo and Hearing Loss

Masahiko Kubo, Kotaro Ukai, Yasuo Sakakura
and Yasuro Miyoshi

(Mie University)

Hiroshi Matsukage

(Mie Nursing College)

A 41-year-old woman had a sudden attack of vertigo in June, 1981. Her audiogram showed severe left sensorineural hearing loss and mild right mixed hearing loss. She had nystagmus and absent left caloric response.

Otolaryngological examination revealed granulation tissue in both nasal cavities, epipharynx, left middle ear and glottic regions. Laboratory data revealed elevated ESR, positive CRP and RA, inverted A/G ratio and leucocytosis. A biopsy specimen was obtained from the granulation tissue in the right nasal septum. Clinically and histologically, the diagnosis was a limited form of Wegener's granulomatosis.

She was treated with cyclophosphamide and prednisolone. The granulation tissue decreased and hearing improved in the right ear, but severe sensorineural hearing loss in the left ear was not improved.

She died of respiratory insufficiency about two years after the onset of the disease. Autopsy revealed necrotizing granulomatous lesions in the pharynx, larynx, trachea, main bronchi and lungs, and necrotizing angiitis in the main bronchi, lungs, kidneys and spleen.

Wegener's granulomatosis is a connective-tissue disease with varying manifestations in numerous organ systems, especially the respiratory tract, but often involves the ear. The literature on hearing disturbance associated with Wegener's granulomatosis is reviewed, and the cause of sensorineural hearing loss is discussed.

*三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任：三吉康郎教授)

**三重県立看護短期大学病理学教室

緒 言

Wegener 肉芽腫症の臨床像は極めて多彩なものがあるが、その初発症状は鼻腔を中心とする上気道に多くみられる。しかし、耳症状を主訴もしくは初発症状とした症例も少なからず報告されている。今回我々は病初期より高度の難聴および平衡機能障害を来した1症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：■■■■。41才，女性

主 訴：眩暈発作，左難聴・耳鳴

既往歴：特記すべき事なし

家族歴：特記すべき事なし

現病歴：1981年5月初旬より鼻漏，鼻閉が出現したが放置していた。同年6月中旬より左難聴・耳鳴および嗄声に気付く，6月25日回転性の眩暈発作，悪心・嘔吐を来したため，某市民病院内科へ入院し，翌日同耳鼻科紹介され受診した。

初診時所見：鞍鼻など顔貌に異常はみられなかったが，両側鼻腔，左鼓膜に壊死性肉芽を認め（図1），上咽頭，声門にも同様の病変がみられた。血液検査成績では（表1），赤沈の著しい亢進，CRP，RA陽性，A/G逆転，白血球増多が認められた。純音聴力検査では（図2），左耳は気導，骨導ともすべて scale out で，右耳は気導30dB，骨導10dBの聴力損失が

表1 初診時検査成績

血液一般		血液生化学	
RBC	406万	T.P.	7.3
WBC	16200	Alb.	3.0
Hb	11.4	A/G	0.7
Htc	35%	BUN	8
Thrombocyte	33.9万	Creatinine	0.7
血液像 (%)		GOT	23
St.	29	GPT	27
Seg.	33	LDH	189
Eosin.	3	Al-P	81
Baso.	0	T. Bil	0.2
Mono.	0	D. Bil	0.0
Lymph.	35	Glucose	103
赤沈	145/150	免疫グロブリン	
ASLO	1024倍	IgA	900
CRP	1(+)	IgM	210
RA	2(+)	IgG	1800
CH ₅₀	32.9	ツ反	陰性

図1 写真左：左鼓膜，写真右：右鼻腔

認められ、高音急墜型の混合性難聴であった。平衡機能検査では（図3）、左への偏倚および右向きの注視眼振を認め、caloric test では左CPがみられた。レントゲン検査では、両側上顎洞の混濁および左乳突蜂巣の硬化像がみられ

（図4，5）、左内耳半規管付近の陰影は不明瞭であった（図6）。肺野には異常陰影を認めず、腎機能も正常であった。

経過：1981年7月11日に行なった右鼻中隔の生検では、組織学的にフィブリノイド変性を伴う血管炎および肉芽腫性炎症が認められ（図7）、臨床像、検査成績と合わせて限局型Wegener 肉芽腫症と診断した。

7月17日に当科に転科し、prednisolone 50 mg/day および cyclophosphamide 100mg/day 内服による治療を開始した。治療開始後早期より局所所見は著明に改善し、7月末までに肉芽性病変はほぼ消失した（図8）。血液検査成績も同様に改善した。聴力に関しては、左耳は気導、骨導とも scale out のまま変化なく、右耳は7月末に気導 56dB、骨導 20dB まで聴力損失が増大したが徐々に回復し、10月末には気導10dB、骨導 0 dBまで改善した（図9）。しか

図2 初診時の聴力像（1981年6月26日）

図3 平衡機能検査

図4 鼻部単純写真（Waters 法）：両側上顎洞に軽度の混濁がみられる。

図5 左耳単純写真（Schüller 法）：乳突蜂巣の硬化像がみられる。

し低音域に比べて高音域の改善はやや悪く、特に8000Hzにおいては、骨導値は scale out のままであった。回転性眩暈は転科時にはほぼ軽快しており、ふらつきを残すのみであったが、これもまもなく消失し、注視眼振も徐々にみられなくなった。Caloric test では、左CPの改善は認められなかった。Prednisolone の量は

漸減し、8月末には15mg/day まで減量し、これを維持量とした。Cyclophosphamide は出血性膀胱炎を併発したため、9月5日で投与を中止した。その頃より声門下に全周性の膜様狭窄が出現し、徐々に進行した(図10)。10月に入ると呼吸困難を来したため10月12日気管切開を施行した。この声門下狭窄に対して10月16日

図6 側頭骨単純写真(Stenvers法): 右耳(写真左)に比べて左耳(写真右)では半規管、前庭付近の陰影が不明瞭である。

図7 生検組織像(右鼻中隔粘膜): 粘膜下にフィブリノイド変性を伴う血管炎および炎症細胞浸潤が認められる(H.E.染色, $\times 100$).

図9 聴力像の推移

図8 写真左：左鼓膜，写真右：右鼻腔

図10 声門下狭窄 写真左上：喉頭ファイバー写真，写真左下：気管孔からみた狭窄部，写真右：喉頭断層写真.

より11月25日までの間, 12回にわたり lym-phapheresis¹⁾ という免疫抑制療法の一つを試みた. その結果, 声門下狭窄はやや軽減したが完全には消失せず, 気管カニューレを挿入したまま経過をみることにした. 1981年12月17日当科を退院し, 以後は外来にて prednisolone 15 mg/day を投与し経過観察した. 1983年7月中旬までは病状の再燃や新たな病変の出現はなく, 血液検査所見も正常で, 寛解状態が続いたが, 7月末より突然呼吸困難が出現し, prednisolone の増量などを行なったが効果はな

図11 胸部単純写真: 右下肺野に巨大な腫瘤様陰影がみられる.

表2 全身剖検所見

42才, 女性

1. Wegener's granulomatosis

a) 肉芽腫性炎

咽頭, 喉頭, 気管, 気管支, 両肺

b) 血管炎

気管支, 両肺, 脾, 両腎

2. 肺うっ血 (200 g, 440 g)

3. 腎うっ血 (170 g, 150 g)

4. 脾うっ血 (115 g)

5. 左心肥大 (320 g)

6. 肝脂肪沈着 (1350 g)

7. 副腎皮質萎縮 (6 g, 7 g), ステロイド治療後

8. 左卵巣のう腫 (小指頭大1コ, 漿液性)

9. 気管切開術後 (昭和56年11月)

く, 1983年8月5日呼吸不全のため死亡した. 全経過は2年3カ月であった. なお, 死亡当日の胸部レントゲン写真で, 右下肺野に腫瘤様陰影を認めた (図11).

剖検所見 (表2): 肉眼的には, 咽頭および喉頭に粘膜面の壊死を伴う肥厚性病変が認められ, 気管, 気管支にも広範囲に壊死および潰瘍を認めた. 肺には両側ともうっ血の所見があり, 右下葉には, 数個の大形の硬結が存在した.

組織学的には, 咽頭, 喉頭, 気管, 気管支, 両肺に肉芽腫性炎がみられ (図12, 13), 血管炎の所見は, 気管支, 両肺にくわえて, 脾, 腎にも認められた (図14, 15).

図12 声門下気管

粘膜の一部が脱落, 潰瘍形成があり, 粘膜下に壊死を伴う肉芽形成を認める (H. E. 染色, $\times 95$).

図13 右肺

中心部壊死, 辺縁部線維化を伴う肉芽腫形成がみられ, 巨細胞も認められる. 小血管には単核細胞の浸潤を伴う血管炎の所見もある (H. E. 染色, $\times 95$).

図14 左腎
糸球体の富核があり、毛細血管壁の軽度の肥厚が認められる (H. E. 染色, $\times 95$).

図15 脾
脾柱動脈の外膜から中膜にかけて、壊死を伴って単核球の浸潤が認められる (H. E. 染色, $\times 95$).

考

Wegener 肉芽腫症は1931年 Klinger²⁾ により初めて結節性動脈周囲炎の移行型として記載され、その後 Wegener³⁾ により全身の血管炎に鼻病変を合併する独立した疾患として報告された。Godmann⁴⁾ は本症の病理形態学的特徴として、1) 気道の壊死性肉芽腫性病変、2) 全身の壊死性血管炎、3) 巣状あるいは肉芽腫性糸球体腎炎の3病変をあげ、以後 Godmann の criteria として本症の診断上重要な意味を持つものと考えられてきた。しかし Wegener 肉芽腫症の報告例が増えるにつれ、Godmann の criteria を満足しないが、同一の病態と考えられる症例も少なからず認められるようになった。このような背景から1966年 Carrington⁵⁾ は、上気道病変や腎病変などを欠くが Wegener 肉芽腫症と同一の病態と考えられる症例を Wegener 肉芽腫症の limited form として報告した。

従来 Wegener 肉芽腫症において、耳症状は鼻腔を中心とする上気道症状に比べて注意を向けられることが多くなかったが、limited form の中には耳症状が主訴もしくは初発症状となったり、耳症状だけで上気道症状を欠く症例も少なからずあり、また経過中に何らかの耳症状を呈する症例も多い。そこで我々の症例のように耳症状を主訴もしくは初発症状としたものを文

察

献的にみると、Walton⁶⁾ によれば56例中6例に認められたとしており、耳漏2例、難聴3例、耳出血1例であった。Blatt⁷⁾ は124例中6例が初発症状として耳症状を来したとし、その内訳は中耳炎5例、難聴1例であった。本邦では水越⁸⁾ が56例中7例が耳症状で発症したとしており、その内容は耳漏、難聴、眩暈などであった。また田中⁹⁾ は耳鳴、耳閉感を主訴とした症例を報告し、同様に佐野¹⁰⁾ は耳痛、難聴を、西川¹¹⁾ は中耳炎、難聴、めまいを、杉盛¹²⁾ は難聴を、Nicklasson¹³⁾ は耳漏を、Bradley¹⁴⁾ は中耳炎を主訴もしくは初発症状とした症例をそれぞれ報告している。さらに経過中に何らかの耳症状を来した症例は Walton⁶⁾ は56例中16例、Blatt⁷⁾ は124例中16例、Fauci¹⁵⁾ は18例中7例、渡部¹⁶⁾ は15例中10例、Kornblut¹⁷⁾ は60例中27例、Illum¹⁸⁾ は21例中10例としており、渡部以降の最近の報告だけをみると約半数に耳症状が認められたことになる。このことは、Wegener 肉芽腫症における耳症状に対する関心が高まってきたことの1つの表われであるといえよう。

さて、Wegener 肉芽腫症における耳症状の成因に関しては現在までいくつかの報告がみられる。McDonald¹⁹⁾ は耳症状の成因として、1) 上咽頭の潰瘍および耳管の閉塞によってお

こる浸出性中耳炎, 2) 慢性中耳炎に伴う中耳腔, 乳突洞の肉芽による破壊, 3) 蝸牛の血管炎によっておこる, 通常は伝音障害を伴う感音性難聴の3点をあげている. これらのうち1) および2) に関しては衆目の一致するところであるが, 3) の感音性難聴の成因に対しては異論も多い. 渡部ら²⁰⁾は高度の聴力障害を来した5症例の報告の中で, 感音系の障害は内耳の血管炎による病態とは考えられず, 中耳粘膜の肉芽性変化が蝸牛へ影響を与えるためであろうと述べている. また Kornblut ら¹⁷⁾は感音性難聴の原因として肉芽組織が聴神経に障害を与えた症例を報告しているが, このような症例は例外であり, Wegener 肉芽腫症に伴う難聴は伝音障害のみであるとしている. さらに菅野ら²¹⁾は Wegener 肉芽腫症が疑われた症例にみられた感音性難聴を McCabe²²⁾ の提唱する “autoimmune sensorineural hearing loss” に該当するのではないかとし, 内耳組織自体に対する自己免疫現象による感音性難聴の存在を考えている.

そこで Wegener 肉芽腫症における内耳の病態を探るべく, 難聴症例の側頭骨の剖検報告例をみると, Blatt ら²³⁾は両側難聴例において, 良聴耳では中, 下鼓室に肉芽組織がみられただけであったが, 聾となった側では肉芽組織が正円窓内に侵入し, 蝸牛基底回転の鼓室階では化骨がおこっているのが認められたと報告している. また Friedmann ら²⁴⁾は外耳道が角化物質でみたされ, 鼓室腔および耳管に肉芽組織が存在し, 内耳への肉芽の侵入はないが, ライスネル膜, 耳石膜, 外有毛細胞などに変化が認められた症例を報告している. さらに田中らの症例⁹⁾では耳管内より侵入したと思われる壊死性肉芽組織が鼓室腔および乳突洞腔に充満し, さらに正円窓より鼓室階内へ侵入していた. 以上の所見から感音性難聴の成因としては, 経耳管的に鼓室腔へ広がった肉芽組織が正円窓より鼓室階内へ侵入するためと考えるのが適当と思われる. 我々の症例においては, 当初左耳は難

聴が高度で前庭機能もほぼ廃絶し, 側頭骨レントゲン写真で内耳骨包の陰影が不明瞭であったことより肉芽組織による内耳の破壊が広範囲におこったのではないかと思われたが, 治療後のCT像をみると(図16), 内耳および耳小骨の陰影はほぼ正常で骨破壊の所見はなく, 肉芽組織による内耳の広範な破壊がおこった後の状態とは考えにくかった. 側頭骨の剖検をできなかったことは残念であり, そのため決定的なことはいえないが, 本症例の難聴の成因としては内耳の血管炎あるいは自己免疫反応によるものではなかったかと推定される.

Wegener 肉芽腫症の難聴の予後については, 渡部ら²⁰⁾は副腎皮質ホルモン剤の効果は少なく短期間で聾になる場合があるとしている

図16 左側頭骨の水平断CT写真(1983年4月27日): 中鼓室レベル(写真上), 上鼓室レベル(写真下)ともに鼓室内に軟部組織陰影がみられるが, 中耳, 内耳とも骨破壊は認められない。

のに対し、Illum ら¹⁸⁾は cytotoxics と steroid hormone によりほとんどの症例で改善をみたとしている。本症例でも左耳は治療に無反応であったが右耳は著明な聴力の改善を得た。このように治療に対する反応が一定していないことも難聴の成因の複雑さを表わすものといえよう。聴力障害に対して平衡機能障害を来すことはまれであるとされている¹⁶⁾が、Illum ら¹⁸⁾は我々の症例と同様、片側耳にC Pを認めた症例

を、また西川ら¹¹⁾はめまいを伴い両側C Pであった症例を報告しており、今後は詳細な検査を行なうことにより平衡機能障害を伴う症例の報告も増加するのではないと思われる。現在のところ Wegener 肉芽腫症における内耳病変に関しては、その成因が不明確であり、治療法も確立しておらず、本症の研究における今後の課題の1つであるといえよう。

結 語

耳症状を主訴とした41才、女性の Wegener 肉芽腫症の1症例の臨床経過および剖検所見を報告した。併せて本症における感音性難聴の成因および治療法につき若干の文献的考察を行なった。

尚、本論文の要旨は第27回日耳鼻東海地方部連合会および第10回日本臨床耳科学会の席上発表した。

文 献

- 1) 久保将彦, 他: Wegener 肉芽腫症に対する lymphapheresis の試み. 投稿中.
- 2) Klinger, H.: Grenzformen der Periarthritis nodosa. Frankfurt Z Path 42: 455~480, 1931.
- 3) Wegener, F.: Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. Verh Deutsch Ges Path 29: 202~210, 1936.
- 4) Godmann, G.C. and Churg, J.: Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. Arch Path 58: 533~553, 1954.
- 5) Carrington, C.B. and Liebow, A.A.: Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. Am J Med 41: 497~527, 1966.
- 6) Walton, E.W.: Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). Br Med J 2: 265~270, 1958.
- 7) Blatt, I.M., et al.: Fatal granulomatosis of the respiratory tract (lethal midline granuloma-Wegener's granulomatosis). Arch Otolaryngol 70: 707~745, 1959.
- 8) 水越鉄理: 鼻にみられた肉芽腫の臨床像—特に Wegener 肉芽腫症について—. 耳鼻 18: 155~159, 1972.
- 9) 田中耕一, 他: 耳鳴, 耳閉感を主訴とした Wegener's granulomatosis の一症例. 耳鼻臨床 69: 123~133, 1976.
- 10) 佐野真一, 他: 耳症状を初発症状とした Wegener 肉芽腫症の1症例. 臨床耳科 4: 32~33, 1977.
- 11) 西川恵子, 他: 耳症状を主訴とした Wegener 肉芽腫症. 日耳鼻 83: 78, 1980.
- 12) 杉盛 恵, 他: 耳症状を初発とした Wegener 肉芽腫症と思われる一症例. 日耳鼻 81: 1501, 1978.
- 13) Nicklasson, B. and Stangeland, N.: Wegener's granulomatosis presenting as otitis media. J Laryngol Otol 96: 277~280, 1982.
- 14) Bradley, P.J.: Wegener's granulomatosis of the ear. J Laryngol Otol 97: 623~626, 1983.
- 15) Fauci, A. and Wolff, S.M.: Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. Medicine 52: 535~562, 1973.
- 16) 渡部泰夫: Wegener 肉芽腫および限局型 Wegener 肉芽腫の病態と病理—限局型 Wegener 肉芽腫を含めた Wegener 肉芽腫の新しい criteria の提案—. 耳鼻臨床 73: 381~394, 1980.

- 17) Kornblut, A.D., et al.: Ear disease in patient with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 92: 713~717, 1982.
- 18) Illum, P. and Thorling, K.: Otological manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 92: 801~804, 1982.
- 19) McDonald, T.J., et al.: Wegener's granulomatosis and polymorphic reticulosis-two diseases or one? experience with 90 patients. *Arch Otolaryngol* 107: 141~144, 1981.
- 20) 渡部泰夫, 須沢八千代: 膠原病と聴力障害 (Wegener 肉芽腫および類似疾患にみられた難聴). *臨床耳科* 5: 234~235, 1978.
- 21) 菅野世美子, 他: 自己免疫性感音性難聴の一例. *耳鼻臨床* 74: 2195~2200, 1981.
- 22) McCabe, B.F.: Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88: 585~589, 1979.
- 23) Blatt, I.M. and Lawrence, M.: Otologic manifestations of fatal granulomatosis of respiratory tract. *Arch Otolaryngol* 73: 639~643, 1954.
- 24) Friedmann, I. and Bauer, F.: Wegener's granulomatosis causing deafness. *J Laryngol Otol* 87: 449~464, 1974.

原稿到着: 昭和59年6月7日
別刷請求先: 久保将彦
〒514 津市江戸橋2丁目174番地
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室