耳症状初発の限局型ウェゲナー肉芽腫2症例

佐伯 克哉・村上 信五・白馬 伸洋
西原 信成・柳原 尚明・高田 清式*

Otologic Wegener's Granulomatosis in Middle Ear ; A Report of Two Cases

Katsuya Saeki, Shingo Murakami, Nobuhiro Hakuba, Shinsei Nishihara,
Naoaki Yanagihara and Kiyonori Takada

(Ehime University School of Medicine)

A 24-year-old woman and a 45-year-old man complained of bilateral otalgia, hearing loss, low grade fever and headache. They had been treated with myringotomy and antibiotics because the initial diagnosis was acute otitis media with effusion. However, their hearing impairment progressed gradually, and the first patient developed facial palsy and saddle nose. Although the histopathologic appearance of the granulation tissue in the tympanic cavity was not specific, the elevated C-reactive protein (CRP) and increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) strongly suggested an autoimmune disease. Administration of prednisolone and azathioprine dramatically improved all their signs and symptoms. A localized type of Wegener's granulomatosis in the ear was suspected from their clinical course and the efficacy of immunosuppressive agents.

Key words : Wegener's granulomatosis, localized type, prednisolone, azathioprine

はじめに

ウェゲナー肉芽腫症は、1)上気道の壊死性肉芽性病変、2)糸球体腎炎、3)全身性壊死性血管炎を3主徴とする全身性疾患であるが、3主徴すべてを伴う全身型とは別に糸球体腎炎を伴わず、耳、鼻などに病変が限局する、いわゆる限局型ウェゲナー肉芽腫症も報告されている¹⁾²⁾。限局型ウェゲナー肉芽腫症は、特徴的な症状や所見に乏しいため、難治性の急性または滲出性中耳炎、慢性副鼻腔炎として長期にわたり治療されている場合が多い。著者らは最近、耳症状で初発した限局型ウェゲナー肉芽腫症が疑われた自己免疫性難聴を2例経験した。自験例を紹介し、本症の特徴的臨床所見、検査所見、治療

法について考察し報告する。

症 例

症例1 : 24歳、女性。

主訴 : 左耳閉感、耳漏、耳痛、難聴。

現病歴 : 平成4年7月より原因不明の微熱が続いていたが、2カ月後、特に誘因なく左耳閉感が出現し近医を受診した。滲出性中耳炎の診断にて通気、鼓膜切開を受けるも症状は改善せず、やがて耳漏、耳痛が出現し、混合性難聴が進行した。耳漏から起炎菌は同定されず、抗生剤も効果を認めなかった。耳単純X線およびCTにて急性乳様突起炎と診断され、手術目的にて10月1日当科

に紹介された。

入院時所見

鼓膜は発赤, 腫脹し, 一部では膨隆が認められた(図1). 純音聴力は右耳 18.8 dB, 左耳 73.3 dB の混合性難聴を認めた(図2). CT, MRI にて左乳突蜂巣の混濁, 炎症所見が認められた(図3a, b). 全身的には特に異常は認めなかった。

入院後経過

入院翌日, 左急性乳様突起炎の診断のもとに左乳様突起削開術を施行したが乳突洞腔と鼓室は粘稠な膿汁と肉芽が充満していた. 肉芽病変を清掃して手術を終了したが, 術後7日目に左顔面神経麻痺が出現した. 麻痺は高度で神経興奮性検査でも高度脱神経を呈したので, 麻痺発症5日目に顔面神経減荷術を施行した. 顔面神経の腫脹は特に錐体部に強く, 膝神経節から垂直部まで減荷した. ところが, 1週間後には対側の右耳痛, 混合性難聴が出現した. 鼓膜は左耳と同様に発赤, 腫脹, 血管の拡張が認められた. 鼓膜切開にて中耳腔内に肉芽組織を認めたためTチューブを挿入した。

手術, 抗生物質の投与にもかかわらず耳漏, 耳痛, 難聴などの症状が改善せず, 顔面神経麻痺が出現したこと, 対側にも同様の病変が出現したことより, 単なる乳様突起炎ではなく, 結核性, あるいは自己免疫性疾患が疑われた. CRP, 血沈などの炎症反応は高値を示したが, 免疫グロブリンの上昇はなく, 自己抗体も陰性でツベルクリン反応も偽陽性であった(表1). ウェゲナー肉芽腫症を疑い, 胸部X線, 腎CT, エコーも施行したが異常を認めず, また, ウェゲナー肉芽腫症の特異的マーカーと注目されている^{3)~8)} ヒト抗好中球細胞質抗体 (Anti-Neutrophil cytoplasmic Antibody, 以下 ANCA と略す) も陰性であった(表1). 手術時に採取した鼓室内肉芽組織の病理検査でも非特異的炎症性肉芽炎との診断で, ウェゲナー肉芽腫症と確定診断できるような巨細胞肉芽あるいはフィブリノイド変性を示す血管炎の所見は得られなかった。

治療経過

入院30病日には咳嗽, 鼻漏, 両側耳痛, 両側聴力の悪化が認められ, CRP, 血沈などの炎症反応も増強した. 確定診断はできないものの, 限局型ウェゲナー肉芽腫症の臨床症状に一致すると考え Prednisolone (プレドニゾロン®), Cyclophosphamide (エンドキサン®) の併用による診断的治療に踏み切った. 以後の治療経過を図4に

図1 症例1, 左鼓膜
鼓膜の腫脹, 膨隆(*)が認められる。

図2 症例1, 入院時の聴力
右 18.8 dB, 左 73.3 dB の混合性難聴を認める。

示す. まず, プレドニゾロン® 50 mg/日, エンドキサン® 100 mg/日の経口投与を開始した. 治療開始3日後より, 耳痛, 聴力, 血沈, CRP の改善が認められた。

図3 症例1, CT および MRI
CT にて左乳突蜂巣の混濁(矢印), MRI-T2 強調像にて炎症所見を認める(*).

表1 症例1 臨床検査

血沈:	52 mm/1 hr, 112 mm/2 hr
CRP:	0.80 mg/dl (<0.25)
WBC:	7600/mm ³ (3500~8300)
IgG:	1610 mg/dl (824~1851)
IgA:	341 mg/dl (100~427)
IgM:	382 mg/dl (49~348)
直間クームス:	(-)
LE 抗体:	(-)
抗 DNA 抗体:	(-)
RA:	(-)
CH ₅₀ :	40 U (28~41)
α2 グロブリン:	10.4% (6.6~10.6)
γ グロブリン:	22.5% (8.6~20.0)
ツベルクリン反応:	偽陽性
Cytoplasmic-ANCA:	力価11倍 (ELISA 法, 16倍以上陽性)
Perinuclear-ANCA:	力価10倍 (ELISA 法, 16倍以上陽性)

( )は正常値

しかし、プレドニゾロン®を 30 mg/日まで漸減すると耳痛、血沈、CRP が悪化する状態を繰り返したため、エンドキサン®を中止し、代わりに Azathioprine (イムラン®) 100 mg/日の併用を行った。その結果、症状、炎症反応ともに著明に改善した。聴力は図5に示すように経過途中一時悪化したが、右 43.8 dB、左 56.3 dB まで改善し、顔面神経麻痺も病的共同運動などの後遺症を残さず5カ月で完全回復した。現在、プレドニゾロン® 10 mg/日、イムラン® 50 mg/日の維持投与量にて再燃なく、良好にコントロールされている。初診から診断、寛解維持まで9カ月と長期を要した。

症例2: 45歳、男性。

主訴: 発熱、両側耳閉感、難聴。

現病歴: 平成5年3月より右耳閉感、耳鳴、難聴を自覚した。滲出性中耳炎として近医にて治療されていたが、症状の改善が認められず、同年4月頃より左難聴にも気付いた。さらに5月頃からは乾性咳、鼻閉、頭痛、微熱が続くようになった。6月23日、愛媛県立中央病院耳鼻科受診し、ウェゲナー肉芽腫症が疑われたため当院に紹介された。

入院時所見

両側鼓膜は肥厚し、著明な血管拡張が認められた(図6)。また、鼻粘膜にも発赤、腫脹が認められた。純音聴力検査では右 81.3 dB、左 63.8 dB の高度混合性難聴を示した(図7)。CT で両側鼓室、乳突蜂巣に陰影が、上顎洞に粘膜肥厚が認められた。胸部に湿性ラ音を聴取したがX線、CT では明らかな病変は認めず、また腎にも異常は認めなかった。しかし、CRP、血沈などの炎症反応は高値を示し、免疫グロブリンの上昇、血清補体価の上昇が認められた(表2)。症例1と臨床症状、検査所見が類似していたため、ウェゲナー肉芽腫症を疑い ANCA を測定した結果 Cytoplasmic-ANCA は陰性であ

ったが Perinuclear-ANCA は軽度陽性を示した。また、本症例でも鼓膜切開を行いチューブ挿入を行ったが、その際に採取した鼓室内肉芽組織の病理検査でも非特異的炎症性肉芽の所見のみで、ウェゲナー肉芽腫症の確定診断はできなかった。

治療経過

発症初期より咳嗽、鼻閉が認められている点が症例1と異なっているものの、臨床症状、検査所見から限局型ウェゲナー肉芽腫症を考え治療を開始した。治療経過を図8に示す。まず、プレドニゾロン® 60 mg/日を投与して効果を認めたが、3日目より解熱、咳嗽・鼻閉の減少、聴力の著明改善が認められ、血沈、CRP も改善し

図4 症例1の臨床経過

プレドニゾロン®とエンドキサン®の投与で軽快、増悪を繰り返していたCRP、ESRが、プレドニゾロン®とイムラン®の併用により著明に改善した。

図5 症例1の症状悪化時(左)および改善時の聴力(右)

た。症例1の経験からイムラン® 100 mg/日を併用すると臨床症状はさらに改善した。現在プレドニゾン® 10 mg/日、イムラン® 50 mg/日の維持投与にて聴力は右 16.3 dB、左 20.0 dB まで改善し(図7)、咳、鼻閉、頭痛の再燃もなく経過良好である。本例では症例1の経験をもとに、診断、治療を早急かつ円滑に行うことができ入院

後3カ月で退院することができた。

考 察

1979年 McCabe⁹⁾が自己免疫性感音難聴の概念を提唱して以来、免疫異常に起因すると考えられる感音性難聴の臨床症例が多く報告されるようになってきている。自

表2 症例2 臨床検査

血沈:	101 mm/1 hr, 141 mm/2 hr
CRP:	5.44 mg/dl (<0.25)
WBC:	11200/mm ³ (3500~8300)
IgG:	2225 mg/dl (824~1851)
IgA:	609 mg/dl (100~427)
IgM:	130 mg/dl (49~348)
直間クーメス:	(-)
LE 抗体:	(-)
抗 DNA 抗体:	(-)
RA:	(-)
CH ₅₀ :	62 U (28~41)
α_2 グロブリン:	15.2% (6.6~10.6)
γ グロブリン:	22.7% (8.6~20.0)
ツベルクリン反応:	偽陽性
Cytoplasmic-ANCA:	力価10倍 (ELISA 法, 16倍以上陽性)
Perinuclear-ANCA:	力価30倍 (ELISA 法, 16倍以上陽性)

( )は正常値

図6 症例2の右鼓膜
鼓膜には血管の拡張(矢印), 混濁が認められる。

図7 症例2の症状悪化時の聴力(左)および改善時の聴力(右)

図8 症例2の経過

プレドニゾロン®とイムラン®投与によりCRP, ESRは著明に改善している。

己免疫性感音難聴の特徴としては1)通常両側性で週または月単位で徐々に進行する感音難聴, 2)前庭機能も侵される, 3)リンパ球遊走阻止試験が陽性でステロイドあるいは免疫抑制剤が奏効する, などが記載されている。McCabeは18例の症例を報告しているが, その半数が後にCogan's syndrome, 慢性関節リウマチ, 結節性動脈周囲炎などの自己免疫疾患に進展したと報告している。一方, ウェゲナー肉芽腫症に関してはGodmanら¹⁰⁾が提唱した3主徴, すなわち, 1)上気道の壊死性肉芽性病変, 2)糸球体腎炎, 3)全身性壊死性血管炎は今日もなお重要な診断基準の1つであるがウェゲナー肉芽腫症に関する報告が増加するにつれて, 3主徴を必ずしも呈さない病型, 例えば上気道病変や腎病変を欠くものもウェゲナー肉芽腫症の亜型と考えられるようになった。これらは3主徴を伴った全身型ウェゲナー肉芽腫症に対して, 限局型ウェゲナー肉芽腫症として位置づけられている¹¹⁾。

ウェゲナー肉芽腫症においては耳症状が初発, あるいは経過中に耳症状を呈する症例も少なからず報告されているが²⁾¹²⁾, 耳限局型では急性, または滲出性中耳炎として治療されている場合が少なくない。われわれの経験した2症例においても耳症状が出現して数ヶ月間は近医で滲出性中耳炎と診断され治療されていた。

ウェゲナー肉芽腫症における難聴の成因は, 伝音系の成因として1)上咽頭の潰瘍および耳管の閉塞によっておこる滲出性中耳炎, 2)慢性中耳炎に伴う中耳腔, 乳突洞の肉芽による破壊, また, 感音系の成因として, 3)内耳への肉芽組織の侵入, 4)内耳の血管炎, 5)内耳に対する自己免疫反応, などが考えられている¹³⁾。難聴の

予後に関しては, Illumら¹⁴⁾は13例報告し, 治療によりほとんどの症例で改善が認められ, 正常レベルまで改善した例も報告しているが, 他の報告では完全に回復したとする例は少ない。早期に診断し, 中耳, 内耳に不可逆的变化が生じる前に治療を開始するのが予後を支配するポイントと思われる。顔面神経麻痺に関しては, 自験例のように乳様突起削開術の数日後, 同側に出現した例¹⁵⁾, 対側に出現した例¹⁶⁾, 乳様突起削開術を施行せずとも麻痺の出現した例¹²⁾¹⁵⁾, あるいは顔面神経麻痺が初発症状の症例¹⁷⁾も報告されており, 乳様突起削開が原因で麻痺をきたしたとは考えにくい。顔面神経麻痺に関しては保存的に治療した症例と顔面神経減荷術を施行した症例の報告があるが^{8)12)14)~17)}, 改善は認めても自験例のように完全回復した例は少なく, 高度脱神経を認めた時点で早期に顔面神経減荷術を施行したことが奏効したものと考える。

ウェゲナー肉芽腫症は放置すると1年以内に呼吸不全, 腎不全などで死亡することが多く¹¹⁾, また, 限局型の約3分の1が全身型に移行する⁷⁾と言われていることから, 病状が局所に限局している時期に的確に診断し治療を開始することは, 生命予後を考える上でも重要なことである。近年, ウェゲナー肉芽腫症の診断において特異性が高い自己抗体としてヒト抗好中球細胞質抗体(ANCA)が注目されている。ANCAは微小血管レベルの壊死性血管炎病変を示す病態, すなわちウェゲナー肉芽腫症をはじめ結節性動脈周囲炎, SLE, アレルギー性肉芽腫性血管炎, 慢性関節リウマチなどで陽性を示すと言われている。ANCAには間接蛍光抗体法で好中球の細胞質が染まる(Cytoplasmic pattern) C-ANCAと, 核周囲が染

まる (Perinuclear pattern) P-ANCA があるが、C-ANCA は他の血管炎症候群に比べ、ウェゲナー肉芽腫症において特異性が高く、陽性率は60~100%と報告されている^{3)~8)}。さらに、その値の変動は疾患の活動性をも反映するとも言われている。これに対して P-ANCA は結節性動脈周囲炎や原発性半月体形成腎炎で特異的に高い値を示すと言われている⁴⁾。しかし、ANCA 力価は臓器病変の分布に比例し、限局型ウェゲナー肉芽腫症においては全身型に比べ、陽性率が低く、自験例の様に病状が進行しても C-ANCA が陽性を示さないウェゲナー肉芽腫症もあり³⁾¹⁸⁾、ANCA の値のみでウェゲナー肉芽腫症の診断、病態を判断することは危険である。自験例では、1) 耳症状を主とし、鼻、呼吸器症状も認められたが、いわゆる感冒とは異なったこと、2) 血沈、CRP の亢進、免疫グロブリンの上昇など、自己免疫性疾患を疑う所見が認められたこと、3) 他の全身性自己免疫疾患に認められる症状がなかったこと、4) 副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤が著効したこと、5) 顔面神経麻痺や鞍鼻を来した(症例1)こと、など総合的に考えて、自己免疫性感音難聴、中でも限局型のウェゲナー肉芽腫症と診断するのが妥当と考えた。症例2においては P-ANCA が検出されているが、このことはウェゲナー肉芽腫症も含め自己免疫性の血管性病変を示唆するものと考えられた。

限局型ウェゲナー肉芽腫症に特徴的な耳症状、所見を挙げることは容易ではないが、自験例や諸家の報告^{2)10)~12)14)~18)21)} から以下のような臨床症状を呈する場合、本疾患を疑い診断、治療にあたるべきである。

- 1) 急性または滲出性中耳炎の臨床像を呈するが、抗生剤に反応せず、鼓室貯留液から起炎菌が同定されない
- 2) 鼓膜切開の際に鼓室内に肉芽を認める
- 3) 難聴は混合性あるいは感音性で進行性である
- 4) 持続あるいは反復する発熱、頭痛を伴う
- 5) CRP、血沈が亢進する

治療においては、副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が効果的である。諸家の報告^{2)10)~12)14)~18)} では Prednisolone (プレドニゾロン®) と Cyclophosphamide (エンドキサン®) との併用が一般的であるが、化学療法剤である Sulfamethoxazole-trimethoprim (バクタ®) の短期あるいは長期投与が奏効するとの報告もある¹⁹⁾。自験例ではステロイド剤であるプレドニゾロン® と免疫抑制剤である Azathioprine (イムラン®) の併用が著効した。投薬については臨床症状を注意深く観察しな

がら慎重に増減、変更することが大切で薬物の減量は臨床症状と CRP、血沈などの炎症反応、さらに ANCA の値をメルクマールに行うのがよいと思われる。また、ステロイド剤、免疫抑制剤による感染症の併発、骨粗鬆症、消化性潰瘍、満月様顔貌、ニキビなどの副作用に対する予防、処置も大切である。自験例では抗生物質、化学療法剤、カルシウム剤、消化性潰瘍治療剤の併用により、症例1においては満月様顔貌、ニキビが認められたものの、長い経過の割には重篤な副作用は認めず、また、症例2においては、主な副作用は認めなかった。

まとめ

- 1) 耳症状を初発症状とした限局型ウェゲナー肉芽腫症と考えられた自己免疫性感音難聴の2症例を報告した。
- 2) 確定診断は病理検査、ANCA でも確定的所見は得られなかったが、臨床症状や副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤の効果などより総合的に本症と診断した。
- 3) 耳症状を主症状とする限局型ウェゲナー肉芽腫症は、発熱、頭痛、血沈、CRP の亢進を伴う難治性中耳炎の像を呈し、進行性の混合性または感音性難聴を特徴とする。
- 4) 治療にはステロイド剤(プレドニゾロン®)と免疫抑制剤(イムラン®)が奏効した。

本論文の要旨は、第19回中国四国地方部会連合学会において発表した。

参考文献

- 1) 水越鉄理：鼻にみられた肉芽腫の臨床像。耳鼻 18: 155~159, 1972.
- 2) 渡部泰夫：Wegener 肉芽腫症27症例と進行性鼻壊疽30症例の臨床。耳喉 56: 393~403, 1984.
- 3) 吉田雅治、斎藤元章、長沢俊彦：Wegener 肉芽腫症における好中球細胞質に対する抗体の研究。日内会誌 78: 47~51, 1989.
- 4) 吉田雅治：抗好中球細胞質抗体と Wegener 肉芽腫症。臨床免疫 22: 1838~1846, 1990.
- 5) 深瀬 滋、小池吉郎：Wegener 肉芽腫症患者血清中の抗好中球細胞質抗体。耳鼻免疫アレルギー 9: 74~79, 1991.
- 6) 赤松 明、山内正嗣、池田安宏：抗好中球細胞質抗体が持続性に高値を呈した限局型 Wegener 肉芽腫症の1症例。リウマチ 32: 52~57, 1992.
- 7) 間口四郎、滝沢昌彦、劉 沢周、他：Wegener 肉芽腫症早期診断のための抗好中球細胞質抗体測定的重要性。日耳

- 鼻 96 : 1288~1296, 1993.
- 8) Macias JD and Wackym PA : Early diagnosis of otologic Wegener's granulomatosis using the serologic marker CANCA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102 : 337~341, 1993.
- 9) McCabe B : Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 88 : 585~589, 1979.
- 10) Godman G and Churg J : Wegener's granulomatosis ; pathology and review of the literature. *Arch Path* 58 : 533~553, 1954.
- 11) 渡部泰夫 : Wegener 肉芽腫症・進行性鼻壊疽. *JOHNS* 5 : 75~80, 1989~1994.
- 12) 斎藤久樹, 朴沢二郎, 鎌田重輝, 他 : Wegener 肉芽腫と耳症状. *臨床耳科* 12 : 388~389, 1985.
- 13) 安斎友博, 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.
- 14) Iillum P and Thorling K : Otological manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 92 : 801~804, 1982.
- 15) Bradley PJ : Clinical records ; Wegener's granulomatosis of the ear. *The Journal of Laryngology and Otology* 97 : 623~626, 1983.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Dekker PJ : Wegener's granulomatosis ; otological aspects. *The Journal of Otolaryngology* 22 : 364~367, 1993.
- 19) McRae D and Buchanan G : Long-term Sulfamethoxazole Trimethoprim in Wegener's granulomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119 : 103~105, 1993.
- 20) 菅野世美子, 松本 康, 柳原尚明 : 自己免疫性感音難聴の一例. *耳鼻臨床* 74 : 2195~2200, 1981.
- 21) 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難聴. *耳鼻臨床* 85 : 27~34, 1992.

(原稿受付 : 平成 6 年 5 月 10 日
原稿採択 : 平成 6 年 7 月 27 日
別刷請求先 : 佐伯克哉
〒791-02 愛媛県温泉郡重信町大字志津川
愛媛大学医学部耳鼻咽喉科学教室)