C-ANCA 陰性 Wegener 肉芽腫症の検討

藤田 博之¹⁾・萩原 晃¹⁾・山口 太郎¹⁾・寺田 俊昌¹⁾
吉田 雅治²⁾・荒木 進³⁾・鈴木 衛³⁾

A Study of C-ANCA Negative Wegener's Granulomatosis

Hiroyuki Fujita, Akira Hagiwara, Taro Yamaguchi,
Toshimasa Terada and Masaharu Yoshida

(Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University)

Susumu Araki and Mamoru Suzuki

(Tokyo Medical University)

Wegener's granulomatosis is necrotic granulomatosis angitis frequently starting with otolaryngological symptoms. Diagnosis is established by histopathological examination of excised specimens. Recent studies demonstrated that C-ANCA, an anti-neutrophil cytoplasmic antibody serves as a supplemental diagnostic tool in the evaluation of the clinical activity of this disease. We treated two patients whose laboratory results were negative for C-ANCA and positive for P (MPO)-ANCA, a subset of ANCA. MPO-ANCA is a homologous antigen of P-ANCA which is said to show a high frequency of myeloperoxidase reactivity in neutrophil cytoplasm α granules in microscopic polyarteritis (MPA) and necrotizing crescentic glomerulonephritis (NCGN) cases. In these cases, the fluctuation of these values served as a useful indicator in the evaluation of courses of treatment. The first patient was a 52-year-old female with bilateral exudative otitis media. The second patient was a 67-year-old female who complained of recurrent epistaxis and exudative otitis media as initial symptoms. The C-ANCA reactivity of these two patients was negative during the follow-up period. Their P (MPO)-ANCA levels decreased to levels within the normal range after treatment, although pretreatment levels were high. These findings suggest that P (MPO)-ANCA is an important autoantibody which can be used as a reliable indicator for the treatment of Wegener's granulomatosis.

Key words : C-ANCA, Wegener's granulomatosis, P (MPO)-ANCA

はじめに

Wegener 肉芽腫症は、上気道の諸症状を主訴として耳鼻咽喉科を受診する機会の多い疾患であるが、早期の確定診断は必ずしも容易ではなく、また確定診断がいつでも治療に苦慮する場合がある。今回我々は、Wegener 肉芽腫症で疾患特異的に高率に陽性を示すといわれている C-ANCA が陰性で、ANCA のサブセットの一つであ

る P (MPO)-ANCA が陽性となり、この力価の変動が臨床経過と密接な関連を示した 2 症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1 : 52 歳, 女性。
主訴 : 両側難聴。

1) 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科
2) 東京医科大学八王子医療センター腎臓科
3) 東京医科大学耳鼻咽喉科学教室

図1 症例1の聴力像

a. 治療前 b. 治療開始後

既往歴：間質性肺炎。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成9年7月下旬から両側難聴を自覚し、近医にて渗出性中耳炎の診断で加療を受けていた。しかし難聴が改善されないために、9月8日に当科を受診した。当科初診時の鼓膜所見では、両耳ともに渗出液の貯留が認められたものの、骨導聴力レベルは保たれており、ティンパノグラムでは両側ともにB型であった。しばらく外来にて通気療法、鼓膜チューブ留置など保存的に加療を行っていたが、次第に骨導聴力が低下してきたために(図1a)、精査加療目的にて10月30日に入院となった。なお、鼻咽喉頭には異常所見は認められなかった。入院5日目の11月4日から左顔面神経麻痺が出現してきたため、中耳炎の病変除去と確定診断を兼ねて、11月12日左鼓室開放術を施行し、病理組織検査の結果、Wegener肉芽腫症と確定診断した。

検査所見：白血球数 8600/ μ l, CRP 0.43, 抗核抗体陰性, ツ反陰性, C-ANCA 陰性, P (MPO)-ANCA 540 EU (正常値 10 EU 以下)。

頭部 MRI 検査：両側乳突洞から鼓室にかけてびまん性の軟部組織陰影が認められた(図2)。

胸部単純X線検査：両側下肺野にびまん性の陰影が認められた。

呼吸機能検査：正常範囲内。

左顔面神経麻痺(表情筋麻痺スコア)：28/40(柳原法)。

図2 症例1の頭部 MRI T₂強調像

両側乳突洞に高信号域を認め、炎症性変化を示す。

手術所見：上鼓室から中鼓室にかけて黄色の肉芽様組織が充満しており、これを可及的に取り除いた。この時、耳小骨の連鎖は異常なかった。摘出物の病理組織検査の結果、組織球の増殖性反応、炎症細胞浸潤と散在性壊死像、異物型巨細胞が認められた(図3)。

治療経過：本症例の治療経過を図4に示す。厚生省難治性血管炎調査研究班による Wegener 肉芽腫症の治療

図3 症例1の病理組織像(HE染色 ×200)

方針に準じ、治療を開始した。本症例では耳症状のみであったため、当初はステロイド剤とST合剤の2剤投与から開始した。治療後、顔面神経麻痺、難聴ともに改善した。しかし、平成10年1月になり難聴が再発し、MPO-ANCA値も再度上昇してきたために、ステロイドを増量し、免疫抑制剤であるサイクロフォスファミドを投与した。その結果、難聴は改善し(図1b)、MPO-ANCA値も低下傾向を示した。なお、全経過中でC-ANCAは陰性であった。

症例2: 67歳、女性。

主訴: 両側難聴。

既往歴、家族歴: 特記すべきことなし。

顔面神経麻痺

右耳平均聴力レベル 66
(4分法: dB)

PSL

CPA

CRP

P(MPO)-ANCA

(正常値<10)

図4 症例1の治療経過

現病歴: 平成8年9月より近医耳鼻咽喉科にて滲出性中耳炎の診断のもとに加療を受けていたが、難聴が進行し、また鼻出血を反復するようになってきたために、平成9年1月22日に当科を紹介された。初診時、両耳ともに漿液性の耳漏を認め、左耳には鼓膜チューブが留置されていた。純音聴力検査では混合性難聴を認めた(図5a)。また前鼻鏡検査所見では、鼻粘膜は全体に発赤し易出血性で、痂皮が所々に付着していた(図6)。この他、口腔咽頭、喉頭、声門下には異常所見はなかった。

検査所見: 白血球数 12,500/ μ l, 血小板数 49.5万個, CRP 18.67, 抗核抗体陰性, ツ反陰性, C-ANCA 陰性, P(MPO)-ANCA 460 EU。

語音聴力検査: 右耳66%, 左耳60%(平成9年4月22日)。

副鼻腔単純CT検査: 両側の上顎洞にびまん性の軟部

a

b

図5 症例2の聴力像

a. 治療前 b. 治療開始後

図6 症例2の左前鼻鏡検査所見
鼻内は易出血性で痂皮を認める。

図7 症例2の副鼻腔単純CT像
両側上顎洞にびまん性の陰影を認める。

陰影を認めた(図7)。

病理組織検査：右鼻腔粘膜からの生検では、一部巨細胞を伴う血管炎を認めたが、Wegener肉芽腫症の確定診断には至らず、腎生検の結果、壊死性の血管炎を認め確定診断された(図8)。

図8 症例2の病理組織像(HE染色 ×200)

図9 症例2の治療経過

治療経過：本症例の治療経過を図9に示す。本症例では肺に病変が認められなかったために、上気道と腎に病変を認める限局型Wegener肉芽腫症と診断し、ステロイド剤、免疫抑制剤であるサイクロフォスファミド、ST合剤の3剤を初期から投与した。その結果、微熱、耳漏ともに軽快した。純音聴力検査も改善し(図5b)、特に語音聴力検査では、右耳98%、左耳92%(6月15日)と著明に改善した。臨床経過とMPO-ANCA値をみながら次第に減量し、一時サイクロフォスファミドの副作用と考えられる出血性膀胱炎が認められたために、免疫抑制剤をメソトレキセートに変更した。また、ステロイドの副作用と思われる満月様顔貌と骨粗鬆症も経過中に出現したが、カルシウム製剤等の投与にて症状は軽快している。平成10年6月現在でWegener肉芽腫症の再燃は認めず、完全寛解している。なお、C-ANCAは経過中陰性であった。

考 察

Wegener 肉芽腫症は壊死性肉芽腫性血管炎で、初発症状は鼻出血と悪臭のある鼻漏、中耳炎などの頻度が高い¹⁾²⁾ ために耳鼻咽喉科を受診する機会が多い疾患である。

1. C (PR-3)-ANCA について

1985年に Woude ら³⁾ により報告された抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の一つである C (proteinase-3: PR-3)-ANCA は、最近では Wegener 肉芽腫症の確定診断の基準項目の一つとなり、さらに病勢の把握にも有用であることがわかってきた¹⁾³⁾。すなわち、Wegener 肉芽腫症の患者は C-ANCA を産生し、その C-ANCA が好中球へ結合し、血管内皮細胞の破壊を起こすことが、そのメカニズムとされている⁴⁾。

2. P (MPO)-ANCA について

C-ANCA とは異なる蛍光染色パターンを示す P-ANCA は、比較的多くの疾患で出現する (図10) ために疾患特異性は C-ANCA に比べ低い⁵⁾。そのため C-ANCA が陰性で P-ANCA が陽性の Wegener 肉芽腫症の確定診断は、生検による病理組織学的診断に頼らざるをえないのが実状である。Wegener 肉芽腫症の病理所見の特徴は、壊死と好中球を主体とする炎症性の肉芽腫に加えて、壊死性肉芽腫性血管炎を認めることである¹⁾⁶⁾。

一般に、未治療期の Wegener 肉芽腫症における C-ANCA 陽性率は85%で、今回検討した症例のような限局型よりも全身型で高力価を呈するものが多いとされる¹⁾⁵⁾⁷⁾。これに対し、MPO-ANCA の陽性率はおよそ5～10%程度といわれている⁷⁾。今回検討した2症例は、

いずれも治療抵抗性の中耳炎を認め、次第に難聴が進行してきたことから、症例1では当初は Wegener 肉芽腫症のほか、中耳結核や SLE などの自己免疫性疾患を疑った。一方、症例2の場合は、外来初診時に反復性の鼻出血と鼻内に痂皮を認めたために、早期から Wegener 肉芽腫症を疑い諸検査を施行した。

3. Wegener 肉芽腫症の病態について

Wegener 肉芽腫症の難聴の成因としては、鼻副鼻腔の炎症が耳管に波及することによって起こる滲出性中耳炎、中耳腔、乳突洞の肉芽による耳小骨の破壊、内耳に対する自己免疫反応などが考えられている⁴⁾⁸⁾。一方、鼻炎の病態は粘膜に肉芽腫が生じた壊疽性の鼻炎であるため通常の局所治療に抵抗を示す。また、症例1では顔面神経麻痺を経過中に生じたが、Wegener 肉芽腫症の25～30%に何らかの神経症状を認めることが報告されている¹⁾⁹⁾。

4. 治療と経過について

治療については厚生省の治療指針に従った⁸⁾。ただ、症例1の場合は耳症状のみであったために免疫抑制剤の投与は初回からは行わず、ステロイド剤と ST 合剤の2剤投与にて症状も軽減し、P (MPO)-ANCA 値も安定してきたためにしばらく経過観察とした。しかし、治療開始2カ月後より聴力レベルの悪化と P (MPO)-ANCA 値が再度高値を示してきたために、ステロイド剤を増量するとともにサイクロフォスファミドの投与を行い、臨床症状の改善および P (MPO)-ANCA の陰性化を得た。本例の臨床経過より Wegener 肉芽腫症の初期で症状が耳症状のみに限局されていても、当初から積極的に免疫抑制剤の投与を行う必要があることを認識させられた。また、この症例ではおよそ15年前に他院にて間質性肺炎の診断を受けたことがあったが、臨床的に呼吸器症状は現在まで示しておらず、手術前の呼吸機能検査でも異常は認められなかった。しかし、MPO-ANCA 単独陽性の Wegener 肉芽腫症において肺出血をきたしたという報告もあり¹⁰⁾、今後の慎重な経過観察は必要である。一方、症例2の場合は当初から腎病変が認められたために免疫抑制剤の投与を行い、免疫抑制療法に伴う一部の副作用が出現し、治療に難渋したが、現在は副作用および局所症状もなくなり寛解状態にある。

5. ANCA 測定の意義

Wegener 肉芽腫症の治療において、臨床所見や症状が消失した時に免疫抑制療法をどこまで減量するか、ま

図10 血管炎症候群の分類と ANCA
(吉田雅治: 1996⁵⁾ より改変)

たはいつまで投薬を続けるかは常に苦慮する点である。当然のことながら全身疾患であるために内科専門医との連携も重要である。症状、検査所見が乏しい場合には、CRPや血沈にて炎症反応を見ていくことが多いが、今回検討した2症例では、治療によりCRPが陰性となってもP(MPO)-ANCAが高値を示し、かつこの値が臨床症状ともある程度相関を示した。一般にC-ANCAが陽性のWegener肉芽腫症は、前述したように、C-ANCA値が臨床経過の指針となりうるが、今回の2症例ではC-ANCAがいずれも経過中に陰性で、P(MPO)-ANCA値の変動が臨床経過と相関を示し、病勢の把握を客観的に知るのに役立った。

C-ANCAはWegener肉芽腫症の確定診断として確立されたものとなり、保険適用にもなったことから、外来でできる検査法として今後ますます検査頻度が増すものと考えられる。坂田らは、実際にC-ANCA測定に市販のELISA法が十分実用に耐えることを報告している¹¹⁾。しかしC-ANCAが陰性の症例も少ないながらも存在するために、P(MPO)-ANCAの検索が必要であり、さらに病理組織診断と臨床症状による鑑別が重要である。Wegener肉芽腫症には、長期間確定診断がつかず声門下狭窄をきたした症例¹²⁾や急性の気道閉塞にて死亡した症例の報告¹³⁾があることから、耳鼻咽喉科医が、治療抵抗性の中耳炎や鼻炎などに接して本疾患を強く疑った場合には、診断基準を満たさなくとも治療に踏切っても良いとの考え方もあり¹⁴⁾、筆者も同感である。

結 語

1. C-ANCA陰性でP(MPO)-ANCA陽性のWegener肉芽腫症の2症例につき臨床的に検討した。

2. 2症例ともにP(MPO)-ANCA値は臨床経過とある程度の相関を示して変動した。

3. C-ANCA陰性でP(MPO)-ANCA陽性のWegener肉芽腫症は少なからず認められ、こういった症例の場合、P(MPO)-ANCA値の変動は、免疫抑制療法を主体とする治療効果の指標になりうると考えられた。

本論文の要旨は第121回耳鼻京都地方部会(平成9年7月)、第60回耳鼻咽喉科臨床学会(平成10年6月、岡山市)にて口演した。

参考文献

- 1) 吉田雅治: ウェゲナー肉芽腫症. リウマチ科 17: 79~87, 1997.
- 2) Lie JT: Wegener's granulomatosis; histological documentation of common and uncommon manifestations in 216 patients. Vasa 26: 261~270, 1997.
- 3) Woude FJ, Rasmussen N, Niall JF, et al: Auto antibodies against neutrophils and monocytes; tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1: 425~429, 1985.
- 4) 間口四郎, 犬山征夫: Wegener肉芽腫症. 耳鼻咽喉科疾患への免疫学的アプローチ(神崎 仁編). 146~150頁, メジカルビュー社, 東京, 1996.
- 5) 吉田雅治: 抗好中球細胞質抗体(ANCA)サブセットと疾患. 臨床免疫 28: 1214~1222, 1996.
- 6) O'Devaney, Ferlito A, Hunter BC, et al: Wegener's granulomatosis of the head and neck. Ann Otol Rhinol Laryngol 107: 439~445, 1998.
- 7) Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies; current diagnosis and pathophysiological potential. Kidney Int 46: 1~15, 1994.
- 8) 長沢俊彦, 小泉富美朝, 橋本博史, 他: Wegener肉芽腫症治療指針の提唱. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査班1987年度研究報告書. 119~121頁, 1988.
- 9) Jaffe IA: Wegener's granulomatosis and ANCA syndromes. Neuro Clin 15: 887~891, 1997.
- 10) 柳生久永, 成島勝彦, 越川 聡, 他: 肺出血を呈したMPO-ANCA単独陽性Wegener肉芽腫症の1例. 日胸 55: 1005~1010, 1996.
- 11) 坂田 謙, 深瀬 滋, 太田伸男, 他: 市販ELISAキットによるc-ANCAの測定の経験. 耳喉頭頸 69: 57~61, 1997.
- 12) Yumoto E, Saeki K, Kadota Y, et al: Subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis limited to the head and neck region. Ear Nose Throat J 76: 571~574, 1997.
- 13) Matt BH: Wegener's granulomatosis, acute laryngotracheal airway obstruction and death in a 17-year-old female; case report and review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 37: 163~172, 1996.
- 14) 谷川 徹, 屋敷建夫, 守屋 隆: 多彩な症状を呈したWegener肉芽腫症の1例. 耳喉頭頸 70: 265~267, 1998.

原稿受付: 平成10年10月8日
原稿採択: 平成10年11月11日
別刷請求先: 藤田博之
〒193-8639 東京都八王子市館町1163
東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科