臨 床

肥厚性硬膜炎を合併したウェゲナー肉芽腫症例

片田 彰博・岸部 幹・野澤はやぶさ・上田 征吾
今田 正信・林 達哉・小林 吉史・野中 聡
長野 悦治*・原渕 保明

A Case Report of Wegener's Granulomatosis with
Hypertrophic Pachymeningitis

Akihiro Katada, Kan Kishibe, Hayabusa Nozawa, Seigo Ueda,
Masanobu Imada, Tatsuya Hayashi, Yoshifumi Kobayashi,
Satoshi Nonaka and Yasuaki Harabuchi

(Asahikawa Medical College)

Etsuji Nagano

(Toyooka Chuo Hospital)

We report a case of Wegener's granulomatosis with hypertrophic pachymeningitis. A 36-year-old man presented with bilateral hearing loss and middle ear effusion. CT and exploratory mastoidectomy findings showed a granulomatous lesion with inflammatory cell infiltration in the mastoid cavity. The laboratory result was positive for C-ANCA. On the basis of these findings, the patient was diagnosed as Wegener's granulomatosis. Middle ear symptoms and signs were reduced by treatment with prednisolone and cyclophosphamide. However, severe headache and diplopia developed. Ga-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) revealed thickening of the dura mater in the tentorium cerebelli caused by hypertrophic pachymeningitis. Further treatment with prednisolone and cyclophosphamide improved these symptoms. The thickening of the dura mater in the tentorium cerebelli showed a dramatic improvement in MRI at 5 months after starting treatment.

Key words : Wegener's granulomatosis, pachymeningitis, C-ANCA

はじめに

ウェゲナー肉芽腫症は原因不明の壊死性肉芽腫性血管炎をきたす全身性疾患であるが、頭蓋内に病変が波及することはまれである。今回われわれは、耳漏、めまいなどの耳症状を初発症状とし、経過中に肥厚性硬膜炎を呈したウェゲナー肉芽腫症例を経験したので報告する。

症 例

症例：36歳，男性。

主訴：両耳漏。

現病歴：2000年2月，両側の耳漏と回転性のめまいを自覚し，近医耳鼻咽喉科を受診した。両側混合性難聴と左向き水平回旋性混合眼振を認め，急性中耳炎による内

耳炎が疑われ、クリンダマイシンとセフォペラゾン・スルバクタム配合剤の点滴とプレドニゾン 30 mg からの漸減投与が行われた。めまいは改善したが、中耳腔の貯留液が消失せず、両側鼓膜チューブ留置術が施行された。その後、パニペナム、クラリスロマイシンの投与が行われたが、鼓膜チューブからの耳漏が止まらず 2000 年 3 月 28 日当科入院となった。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：脂肪肝による肝機能障害。

初診時現症および検査所見：両側の鼓膜は肥厚し、鼓膜チューブが留置されていた。両側とも漿液性の耳漏が少量認められた。鼻腔、口腔、咽喉頭には異常所見を認めなかった。頸部リンパ節は触知しなかった。純音聴力検査では、両側とも低音部の聴取レベルは 20 ~ 30 dB で気骨導差があり、高音部では 40 ~ 50 dB で気骨導差のない混合性難聴を呈した (図 1)。側頭骨 CT では両側乳突蜂巣に陰影が認められたが、明らかな骨破壊像は認められなかった (図 2)。胸部 CT、および腹部 CT では、異常所見を認めなかった。血液検査では、白血球数 11510/ μ l (好中球 55.0%, リンパ球 40.0%), 赤沈 11 mm/時, CRP 28.8 mg/dl と炎症反応が認められた。血清蛋白分画はアルブミン 51.4%, α 1 グロブリン 6.7%, α 2 グロブリン 8.0%, β グロブリン 12.4%, γ グロブリン 21.5% であった。C-ANCA は 300 EU 以上と著明に上昇していた。尿所見に異常なく、クレアチニンクリアランスも

図 1 初診時純音聴力検査
高音障害型の両側混合性難聴を示している。

106.3 ml/分と正常範囲であり腎機能障害は認めなかった。耳漏の細菌検査では、前医からの全経過を通じて明らかな起因菌は同定されなかった。病理組織検査のため、2000 年 4 月 14 日に右試験的乳突洞開術を施行した。術中所見では乳突洞は肉芽様組織で充満していた。病理所

図 2 治療前の側頭骨 CT 所見 (水平断)

両側の乳突蜂巣に陰影が認められるが、明らかな骨破壊像は認められない。

図3 病理組織所見 (HE 染色, 400 倍)

炎症性細胞浸潤を伴う肉芽組織であったが、壊死、血管炎の所見は認められない。

見では、ウェゲナー肉芽腫症に特徴的な壊死性血管炎の所見は認められなかったが、好中球、リンパ球、形質細胞等の慢性炎症細胞浸潤を背景した炎症性肉芽腫の像を呈していた (図 3)。以上の経過および検査結果から、両側中耳に局限したウェゲナー肉芽腫症と診断し治療を開始した。

治療経過：プレドニゾロン 40 mg, シクロフォスファミド 25 mg の経口投与を開始し、約 2 週間で耳漏が停止

した。CRP も 3.0 mg/dl 以下となり正常化したため、約 8 週間でプレドニン 10 mg, シクロフォスファミド 12.5 mg まで漸減した。外来にて経過観察していたが、2000 年 6 月中旬より強い頭痛と右眼球の内転障害による複視が出現したため、当科に再度入院となった。側頭骨 CT では乳突洞の軟部組織陰影は軽減していたが (図 4)、血液検査では、CRP 12.8 mg/dl と上昇しており、ウェゲナー肉芽腫症の再燃が示唆された。頭部 MRI では、眼窩内に特に異常は認められなかったが両側の小脳テントから左側頭部にかけての硬膜の肥厚が認められた (図 5)。髄液検査では特に異常所見を認めなかった。よって、ウェゲナー肉芽腫症に起因する神経炎および肥厚性硬膜炎と診断し、プレドニゾロン 40 mg, シクロフォスファミド 75 mg に増量した。その後 CRP, C-ANCA とともに改善を認め、右眼球内転障害は約 4 週間で、頭痛は約 10 週間で消失した。治療開始から 5 ヶ月後の頭部 MRI 所見では、硬膜肥厚も改善していた (図 6)。現在治療後 1 年 6 ヶ月を経過しているが、プレドニゾロン 15 mg, シクロフォスファミド 75 mg で再燃なく経過良好である。

考 察

ウェゲナー肉芽腫症の初発症状は鼻症状が最も多く、その頻度は 70 ~ 80% といわれている¹⁾。一方、本症例のように耳症状が初発症状となる頻度は 10 ~ 20% といわれている¹⁾。われわれの経験した症例や諸家の報告^{2) ~ 8)}

図4 治療開始後の側頭骨 CT 所見 (水平断)

右乳突蜂巣には試験的乳突洞削開術後の変化が認められる。両側とも乳突蜂巣の陰影が改善している。

図 5 頭痛出現時の頭部 MRI (冠状断)
ガドリニウム造影 MRI で、両側小脳テントに硬膜の肥厚が認められる。

図 6 治療開始より 5 ヶ月後の頭部 MRI (冠状断)
治療により硬膜の肥厚が消失している。

から、耳症状で発症するウェゲナー肉芽腫症の早期発見のポイントは以下の 7 項目に集約されと考えている。すなわち、1) 滲出性中耳炎様症状が成人に発症する。2) 鼓膜は肥厚し、時に肉芽腫性鼓膜炎を呈する。3) 細菌検査で原因菌が同定されない。4) 抗生剤を使用しても反応がみられない。5) 鼓膜切開、鼓膜チューブ留置によっても軽快せず難治性である。6) 難聴は感音成分の低下もみ

られることもあり、混合性難聴を呈することがある。7) 側頭骨 CT にて骨破壊像はないが乳突洞や鼓室に軟部組織陰影が充満している。本症例の経過は、以上の所見をほとんど満たしており、ウェゲナー肉芽腫症に特異性の高いマーカーである C-ANCA も高値であったため⁹⁾、耳症状で初発したウェゲナー肉芽腫症を疑った。

本症例では病理組織検査による診断の確定を行うた

め、乳突洞の試験開洞を施行しているが、乳突洞より採取した肉芽腫性病変にはウェゲナー肉芽腫症に特徴的な巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎症や、フィブリノイド型血管炎の存在は証明されなかった。しかしわれわれは、病理組織学的な確定診断に至らなくとも臨床経過や検査所見などからウェゲナー肉芽腫症が疑われる症例においては、本疾患に有効とされるプレドニゾロンとシクロフォスファミドの併用投与¹⁰⁾による治療を早期から積極的に開始することが、炎症を早急に沈静化させ、重篤な肺病変や腎病変を伴う全身型への進行を防ぐために重要であると考えている²⁾¹¹⁾。本症例も厚生省特定疾患研究班によるウェゲナー肉芽腫症の診断基準（1997年）¹²⁾からウェゲナー肉芽腫症疑い例と診断し、プレドニゾロンとシクロフォスファミドを併用投与することによって、耳症状の軽快とCRP、C-ANCAの改善が認められた。

本症例は、治療開始から約2ヵ月後に頭痛と複視が出現し、頭部MRI検査を施行したところ、硬膜の肥厚が認められた。ウェゲナー肉芽腫症が神経症状を合併することはまれではなく、その多くは血管炎に続発する単神経炎であるといわれている¹³⁾。脳神経が障害される頻度は6～9%¹³⁾といわれており、ウェゲナー肉芽腫症に随伴する脳神経症状としては視力低下、複視、顔面神経麻痺の出現頻度が高い¹³⁾ことから脳神経のII, III, IV, VI, VIIが障害を受けやすいと考えられる。本症例に認められた内直筋麻痺による左眼球内転障害は、内直筋を支配する動眼神経の神経炎によるものと考えられ、プレドニゾロンとシクロフォスファミドの増量により約4週間で消失した。

一方、ウェゲナー肉芽腫症に随伴する髄膜病変は非常にまれである。そのほとんどは本症例と同様の肥厚性硬膜炎であり、われわれが渉猟し得た限りでは22症例が報告されている^{14)～31)}。本症例では、髄膜の病理組織学的検討が行われておらず断定はできないが、プレドニゾロンとシクロフォスファミドの増量により頑固な頭痛が消失し、CRP、C-ANCAの低下とともにMRI所見の改善を認めたため、臨床的にウェゲナー肉芽腫症による肥厚性硬膜炎であると判断した。

ウェゲナー肉芽腫症による肥厚性硬膜炎の発症機序は、鼻腔、咽頭、乳突洞などの肉芽腫性炎症や血管炎が連続的に頭蓋内に波及する場合¹⁴⁾と、肉芽腫の遠隔性病変として頭蓋内に病変が出現する場合^{17)～19)}があると考えられている。本症例では、明らかな活動性病変が両側

の乳突洞にしか認められなかったことから、乳突洞病変の頭蓋内への波及を完全に否定はできない。しかし、本症例では初期治療により乳突洞病変は軽快しており、肥厚性硬膜炎出現時にも耳症状および乳突洞病変の増悪が認められなかった。よって、本症例の髄膜病変は乳突洞から連続して波及したものではなく、肉芽腫の遠隔性病変である可能性が高いと考えられた。

われわれが渉猟し得た髄膜病変を伴うウェゲナー肉芽腫症22例中^{14)～31)}、てんかん、片麻痺、複視などの明らかな中枢性病変の存在を疑うような症状が認められた症例は17例であった。しかし残り5例では、明らかな脳神経症状がなく頭痛が認められるのみであった。よって、ウェゲナー肉芽腫症の経過中に頑固な頭痛が認められた場合には頭蓋内病変を疑って頭部MRI検査を積極的に施行することが必要であると思われた。

髄膜病変を認めた22例のウェゲナー肉芽腫症で、死亡例は4例であり¹⁴⁾²⁰⁾²⁵⁾³¹⁾、そのうちの3例はシクロフォスファミドの副作用である間質性肺炎による死亡例であった²⁰⁾²⁵⁾³¹⁾。したがって、髄膜病変の存在はウェゲナー肉芽腫症の予後を極端に悪化させるものではないと思われた。

ウェゲナー肉芽腫症の予後を改善するためには、早期診断、早期治療によって重篤な全身型への移行を防ぐことが必須である。本症例のように、ウェゲナー肉芽腫症は多彩な症状を呈する全身性疾患であることを念頭に置き、早期診断、早期治療に務めることが重要であると考えられた。

まとめ

1. 耳症状で発症し、治療経過中に肥厚性硬膜炎を併発したウェゲナー肉芽腫症例を報告した。
2. プレドニゾロンとシクロフォスファミドの投与により、臨床症状の改善と硬膜肥厚の軽減が認められた。
3. ウェゲナー肉芽腫症の経過中に、頭痛や中枢神経症状が認められた場合には頭蓋内病変を念頭に置き、MRI検査を施行することが重要と考えられた。

この論文の要旨は第63回耳鼻咽喉科臨床学会（平成13年6月、宜野湾市）で口演した。

参考文献

- 1) 原淵保明, 形浦昭克: Wegener 肉芽腫症. CLIENT 21, 12

- 鼻 (夜陣紘治編). 345 ~ 355 頁, 中山書店, 東京, 2000.
- 2) 石田芳也, 小林吉史, 坂東伸幸, 他 : 耳症状を呈したウェゲナー肉芽腫症の2例. 耳鼻臨床 94 : 685 ~ 691, 2001.
- 3) 佐伯克哉, 村上信五, 白馬伸洋, 他 : 耳症状初発の限局型ウェゲナー肉芽腫症2症例. 耳鼻臨床 88 : 325 ~ 332, 1995.
- 4) 山口 朝, 原淵保明, 浜本 誠, 他 : 耳症状で初発したウェゲナー肉芽腫症例. 耳鼻臨床 90 : 531 ~ 536, 1997.
- 5) Illum P and Thorling K : Otological manifestations of Wegener's granulomatosis. Laryngoscope 92 : 801 ~ 804, 1982.
- 6) 泰地秀信, 猪狩武詔, 山田耕三, 他 : 早期に診断し得た Wegener 肉芽腫症の特徴. 耳鼻 39 : 42 ~ 48, 1993.
- 7) Bradley PJ : Wegener's granulomatosis of the ear. J Laryngol Otol 97 : 623 ~ 626, 1983.
- 8) Dekker PJ : Wegener's granulomatosis; otological aspects. J Otolaryngol 22 : 364 ~ 367, 1993.
- 9) Nolle B, Specks U, Ludemann J, et al. : Anticytoplasmic autoantibodies; their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 111 : 28 ~ 40, 1989.
- 10) 原淵保明 : ウェゲナー肉芽腫症のステロイド治療. 特集ステロイドホルモンと耳鼻咽喉科. JOHNS 14 : 1429 ~ 1443, 1998.
- 11) 原淵保明, 形浦昭克 : 25. Wegener 肉芽腫症. 耳鼻咽喉科診療 Q&A. 1450 ~ 1453 頁, 六法出版社, 東京, 1997.
- 12) 厚生省保健医療局疾病対策課 (監) : ウェゲナー肉芽腫症. 難病の診断と治療指針 1. (財) 難病医学研究財団企画委員会. 250 ~ 256 頁, 六法出版社, 東京, 1997.
- 13) Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, et al. : Neurological involvement in Wegener's granulomatosis; an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. Ann Neurol 33 : 4 ~ 9, 1993.
- 14) 江藤文夫, 島田幸彦, 遠藤久子, 他 : 著明な pachymeningitis を呈した Wegener 肉芽腫症の1剖検例. 臨床神経 16 : 326 ~ 332, 1976.
- 15) Oimomi M, Suehiro I, Mizuno N, et al. : Wegener's granulomatosis with intracerebral granuloma and mammary manifestation; report of a case. Arch Intern Med 140 : 853 ~ 854, 1980.
- 16) Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al. : Case records of the Massachusetts General Hospital. (Case 12-1988). N Engl J Med 318 : 760 ~ 768, 1988.
- 17) Tishler S, Williamson T, Mirra SS, et al. : Wegener granulomatosis with meningeal involvement. AJNR Am J Neuroradiol 14 : 1248 ~ 1252, 1993.
- 18) Weinberger LM, Cohen ML, Remler BF, et al. : Intracranial Wegener's granulomatosis. Neurology 43 : 1831 ~ 1834, 1993.
- 19) Nishino H, Rubino FA and Parisi JE : The spectrum of neurologic involvement in Wegener's granulomatosis. Neurology 43 : 1334 ~ 1337, 1993.
- 20) Newman NJ, Slamovits TL, Friedland S, et al. : Neuro-ophthalmic manifestations of meningocerebral inflammation from the limited form of Wegener's granulomatosis. Am J Ophthalmol 120 : 613 ~ 621, 1995.
- 21) Vaile JH, Owen ET, Rhodes HC, et al. : A granulomatous meningeal mass as the initial presentation of Wegener's granulomatosis. Aust N Z J Med 25 : 369 ~ 370, 1995.
- 22) Jinnah HA, Dixon A, Brat DJ, et al. : Chronic meningitis with cranial neuropathies in Wegener's granulomatosis; case report and review of the literature. Arthritis Rheum 40 : 573 ~ 577, 1997.
- 23) Spranger M, Schwab S, Meinck HM, et al. : Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis confirmed and monitored by positive circulating antineutrophil cytoplasm in cerebrospinal fluid. Neurology 48 : 263 ~ 265, 1997.
- 24) Shiotani A, Mukobayashi C, Oohata H, et al. : Wegener's granulomatosis with dural involvement as the initial clinical manifestation. Intern Med 36 : 514 ~ 518, 1997.
- 25) Tojo J, Nishimaki T, Ohyanagi H, et al. : An autopsy case of Wegener's granulomatosis with pachymeningitis. Intern Med 37 : 711 ~ 715, 1998.
- 26) Scarrow AM, Segal R, Medsger TA, et al. : Communicating hydrocephalus secondary to diffuse meningeal spread of Wegener's granulomatosis; case report and literature review. Neurosurgery 43 : 1470 ~ 1473, 1998.
- 27) Burrell HC and McConachie NS : Pachymeningitis in Wegener's granulomatosis. Australas Radiol 42 : 364 ~ 366, 1998.
- 28) Katrib A, Portek I, Corbett AJ, et al. : Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 25 : 1009 ~ 1011, 1998.
- 29) Nusbaum AO, Morgello S and Atlas SW : Pial involvement in Wegener's granulomatosis shown on MRI. Neuroradiology 41 : 847 ~ 849, 1999.
- 30) Specks U, Moder KG and McDonald TJ : Meningeal involvement in Wegener granulomatosis. Mayo Clin Proc 75 : 856 ~ 859, 2000.
- 31) Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y, et al. : P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies; case report and review of literature. Neuropathology 20 : 23 ~ 30, 2000.

原稿受付 : 平成14年4月18日

原稿採択 : 平成14年6月19日

別刷請求先 : 片田彰博

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室