原 著

薬物（コカイン）による鼻腔壊死性病変の1症例

横浜市立みなと赤十字病院耳鼻咽喉科

*横浜市立大学大学院医学研究科頭頸部生態機能・病態医

佐久間 康德, 佃 守*

A case of Necrotic Lesions in the Nasal Cavity Induced by Cocaine Inhalation

Yasunori Sakuma, Mamoru Tsukuda*

Department of Otorhinolaryngology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, Yokohama

*Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery,
Yokohama City University School of Medicine, Yokohama

Necrotic lesions in the nasal cavity are induced by a variety of diseases that cause necrosis of the mucosa, bone, and cartilage in the nasal cavity, and Wegener's granulomatosis and sinonasal natural killer cell or T-cell lymphoma must be included in the differential diagnosis. Necrotic lesions induced by cocaine inhalation, on the other hand, are very rare in Japan, and cocaine inhalation also needs to be included in the differential diagnosis.

We report the case of a 33-year-old male who complained of nasal pain and necrosis in the nasal cavity. Although we initially suspected Wegener's granulomatosis based on the endoscopic findings and results of laboratory tests, especially based on a slight elevation of the PR3-ANCA value, we did not detect any giant cell granulomas or necrotizing vasculitis, which are histological characteristics of Wegener's granulomatosis in repeatedly biopsied specimens. Systemic steroid therapy was started based on suspicion of localized Wegener's granulomatosis, but was ineffective. Two months after the start of treatment, the patient failed to return for follow up. He was later arrested for the illegal possession of cocaine, and we realized that the necrotic lesions were caused by cocaine inhalation.

Necrosis induced by cocaine inhalation should be included the differential diagnosis of necrotic nasal lesions.

Key words : 鼻腔壊死性病変, コカイン吸入, PR3-ANCA

Necrotic lesions in the nasal cavity, Cocaine inhalation, PR3-ANCA

(2008年5月26日受稿, 2008年7月23日受理)

連絡先, 別冊請求先: 佐久間康德 〒232-0024 横浜市南区浦舟町4-57 横浜市立大学附属市民総合医療センター耳鼻咽喉科 TEL: 045-261-5656 (内線7477) E-mail: ysakuma@urahp.yokohama-cu.ac.jp

はじめに

鼻腔の壊死性病変は、広範な壊死を伴う肉芽や肉芽腫を主体とする疾患が引き起こす病変の臨床的な呼称である。その中には様々な疾患や病態が含まれるため、鑑別診断が重要である。鼻性NK/T細胞リンパ腫やWegener肉芽腫症はその代表的な疾患であり、治療の遅れが予後に直結するため早期の発見・診断の重要性が指摘されている。しかし、診断に不可欠である組織の壊死により、確定診断を得るまでに難渋することが少なくない。そのため鼻腔の壊死性病変は、鑑別診断に関してはすでに十分に検討され、熟知されていると考えられていた。しかし、薬物乱用によっても鼻腔に壊死性病変が発症することは本邦であり知られていない。欧米諸国の薬物乱用が深刻化している地域では文献的にも多数報告があるが、本邦での報告例は検索する範囲では皆無である。

今回我々は、全身症状がなく進行が緩徐であるため限局型Wegener肉芽腫症を疑ったものの、病理学的、生化学的検査で特徴的な所見を示さないため、診断に苦慮した薬物乱用による鼻腔の壊死性病変の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：33歳 男性

主訴：鼻痛、鼻閉

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

職業歴：コンサルタント業（詳細不明）

現病歴：2005年8月29日、1ヶ月ほど前から増強する鼻痛、鼻閉のため当院耳鼻咽喉科を受診した。

治療歴：3年前、鼻痛を主訴に他院耳鼻咽喉科を受診し血液検査や生検等精査を行なったが、確定診断がえられずWegener肉芽腫症疑いで短期間外来通院をしていたとのことだった。この時点ではステロイド、免疫抑制剤は使用されておらず、症状が軽減したため通院を中断していた。

初診時所見：鼻内所見は、鼻中隔の大穿孔、鼻中隔と下甲介を中心とした壊死性病変、さらに鼻腔内全体に白色壊死組織の付着を認めた。壊死組織は易出血性で止血はやや困難であった（図1）。また、鞍鼻や硬口蓋穿孔などの鼻外所見や、外耳道や口腔内などその他の頭頸部領域に異常は認めなかった。

検査所見：血液生化学検査では白血球 $12600/\text{mm}^3$ （Seg 56.0%, Eos 13.0%, Lym 23.0%, Mono 7.0%）

図1 鼻腔所見（右鼻腔内）

鼻中隔の穿孔（矢印）と鼻粘膜表面に白色壊死組織の付着を認めるが鼻腔内の形態は保たれている。

□：中鼻甲介 ○：下鼻甲介 →：鼻中隔の穿孔

CRP 2.32mg/dlと軽度の炎症反応を認めた。また、免疫学的検査でC-ANCA 10EU（正常値0～9EU）とやや高値であった。A-ANCA 10EU（正常値0～19EU）、抗核抗体40倍、RF 5、C3 190mg/dl、C4 42mg/dl、CH50 55.2U/ml、と補体価の軽度上昇を認めたが、特異的な異常値は認めなかった。また、梅毒血清反応は陰性だった。この時点で、患者の問診時の対応に何か不自然な点を感じたため、念のため麻薬など薬物の使用経験や安定剤などの内服状況を確認したが使用したことはないとの返答だった。

CT画像：鼻中隔に穿孔と穿孔の周囲および下鼻甲前方の軟部組織には肥厚性の変化を認めた。しかし、鼻腔外側壁、中下鼻甲介、硬口蓋の骨は保たれており明らかな骨の破壊像は確認できなかった。また、副鼻腔も同様に異常陰影を認めなかった（図2）。

治療経過：初診時に鼻中隔から生検を行った。また、全身検査も同時に進めたが、肺病変や腎病変、さらに血管炎による他の臨床症状も確認できなかった。初診時に行なった生検の組織学的検査でも悪性所見や疾患特異的な所見を認めなかった。そのため、進行が遅い限局型Wegener肉芽腫症やNK/T細胞リンパ腫を疑いその後も繰り返し生検を行なったが、確定診断が得られないままであった。この頃から疼痛による夜間救急外来の受診が頻繁になってきたため、確定診断のため全身麻酔下での生検を行なう方針とした。

手術所見：2005年11月21日全身麻酔下で壊死部分より

図2 CT所見

鼻中隔の穿孔および周囲の粘膜肥厚をみとめる。
骨の破壊像や副鼻腔内の異常陰影は認めない。

深層の生検を試みた。鼻内は鼻中隔の穿孔、および鼻中隔、中鼻甲介、下鼻甲介への壊死性痂皮の付着を認めた。また鼻腔底にも痂皮の付着を認め、痂皮は除去すると容易に出血した。しかし、鼻腔内の構造や鼻腔底、鼻腔外側壁の骨破壊はなく保たれていた。

生検は、鼻中隔部では肉芽腫部位を中心に後鼻孔直前まで鋭的に切断して摘出した。下鼻甲介、中鼻甲介も壊死性部位を骨も含めて切除し、組織学的検査に提出した。また、CTでは明らかな副鼻腔炎を認めなかったが、上顎洞および篩骨洞を開放し洞内を確認した。洞内部の粘膜は視診上では正常と思われたが、粘膜の一部を組織学的検査に提出した。

病理学的所見：下鼻甲介粘膜は鼻腔の前方では上皮の脱落と粘膜下浅層部分に壊死を認めた（図3a）。深部では繊維化、炎症細胞浸潤など炎症性肉芽像を示すが、特異的な所見ではなかった。また血管炎も認めなかった。鼻腔後方の粘膜上皮は保たれており、壊死性変化はなく炎症細胞浸潤を認めるのみであった。またいずれの部位にも悪性細胞や多核巨細胞、類上皮細胞、血管炎の所見は認めなかった（図3b、図3c）。

術後経過：疼痛は手術前と比較して軽度改善したが、依然として持続していた。この生検の病理組織像からも確定診断をえることができなかったため、本人および家族の了承のもとに厚生労働省による“難治性血管炎の診療マニュアル”の限局型 Wegener 肉芽腫症早期例に準じたステロイド治療を開始することにした。12月5日からプレドニゾン（PSL）20mg/日の経口投与を開始した。投与後には鼻腔内の痂皮の付着はやや減少し、疼痛も軽減した。痂皮は付着するものの、疼痛と炎症反応を確認しながら、12週間程度かけてPSLを漸減し、維持

a

b

c

図3 病理組織所見（HE染色 a：×40，b：×400，c：×400）

切除した下鼻甲介

a：写真右が鼻腔前方

鼻腔前方の上皮脱落を認める（矢印）。
粘膜下浅層の壊死部分（※印）。

b：壊死は認めるが、多核巨細胞、類上皮細胞はみられない。

c：血管炎の所見は認めない。

療法に移行する方針とした。しかし、ステロイド投与開始後も鼻内所見の著明な改善をみとめず、また病理組織の結果で Wegener 肉芽腫症に特徴的な所見を認められなかったこと、外来受診時に執拗にベンタゾシンの点滴を希望するなどの不可解な点もあり、鑑別診断として薬物中毒、特にコカイン吸入による壊死性病変の可能性を否定できないと考えた。そのため、再三問診を行ったが、やはり吸入の既往はないとの返答であった。その後、1月27日に PSL 15mg 内服の段階から外来受診をキャンセルするようになり、以降当院からの連絡も取れない状態になった。

3月初旬、警察署から同患者はコカイン保持の容疑で拘留中であるとの連絡を受け、3月10日警官立会いで外来を受診した。この時点で本人に再度コカイン吸入の有無を確認したところ、18歳頃からコカインを吸入していたことは確認できたが、頻度、用量など詳細は判らないとのことだった。

考 察

鼻腔壊死性病変は、いわゆる進行性鼻壊疽と Wegener 肉芽腫症がその代表であることはよく知られている。この両者は、臨床像も類似しているため鑑別疾患として第一に挙げられるが、進行性鼻壊疽とは臨床的名称で、その本態は鼻性T細胞リンパ腫または鼻性NK/T細胞リンパ腫を指し、現在は病理学的にも Wegener 肉芽腫症とは異なるものである¹⁾。鼻腔壊死性病変に関する海外の文献を検索すると、malignant granuloma, lethal midline granuloma, midline granuloma syndrome, idiopathic midline destructive disease など様々な呼び名が渉猟でき、統一した呼称はない。Wegener 肉芽腫症の他に Churg-Strauss 症候群、サルコイドーシスなどもしばしばこの中に含まれ²⁾、本邦ではほとんど鑑別に挙げられていない薬物乱用（コカイン）も散見される²⁾。

コカインはアルカロイドの1種でコカの葉を原料とした薬物で、南アメリカのインディオが興奮剤として使用していたのが起源である。1880年代に初めて Köller によって局所麻酔薬として医療用として導入されるようになった³⁾。1980年代になると興奮剤としてコカインが使用されるようになり、その依存性の高さや副作用から社会的な問題となってきた。使用法は、内服、吸入、注射などがあるが、より強い刺激を求めてクラックを火であぶりその蒸気を吸う方法では、ごく少量でも生命に危険を及ぼすことがあるとされる。その毒性は脳皮質・血管運動中枢・呼吸中枢に作用することで発現し、致死量は0.1~1.2gと言われている。コカインの慢性的な吸

入による副作用として、局所症状では、鼻出血、慢性鼻炎、鼻中隔穿孔、鼻腔外側壁の破壊、鞍鼻、嗅覚障害、鼻咽腔潰瘍、硬口蓋穿孔などがある。発症機序は、コカインの強力な血管収縮作用に伴う局所の血流障害で鼻腔粘膜や周囲組織の壊死が起きるためと考えられる^{4,5)}。しかし、特異的な血液学的検査や組織学的な特徴がないため、他の疾患の鑑別は困難であることが少なくない。コカイン使用後、48~72時間後までの尿と血液からはコカインの代謝産物を検出できると報告されているが³⁾、その期間内に検査を行なうのは困難なことが少なくない。そのため画像検査や組織学的検査、免疫生化学検査、細菌培養などによる除外診断、および詳細な問診による総合的な判断が必要となる。

コカイン吸入による鼻腔壊死性病変での画像評価にはCTが最も有用とされている^{4,9)}。肉眼所見と同様であるが、上咽頭、軟口蓋、口腔咽頭部の粘膜肥厚や、進行すれば鼻中隔穿孔、硬口蓋、鼻腔外側壁の骨破壊像を呈し、特に病変進行時の鼻腔外側壁の骨破壊像が特徴的な所見といわれている。また、免疫生化学検査では Wegener 肉芽腫症に特異的とされている抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の一つであるプロテインースー 3 (PR3) に対する抗体 PR3-ANCA が高率に陽性 (~70%) を示すとの報告があり⁶⁾、特に骨、軟骨の壊死や破壊像がある場合にその確率が高いといわれている。本来、PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症の全身型で90%以上、限局型でも60%程度の出現率で、PR3-ANCA が陽性であれば Wegener 肉芽腫症として治療を開始するとの考え方もある⁷⁾。Wegener 肉芽腫症などの血管炎症候群で、粉塵、シリカ、金属など吸入歴、持続的な細菌感染、薬剤などが ANCA 陽性化に関与することは以前からも指摘されているが⁸⁾、コカインによる壊死性病変においても ANCA 陽性を示す原因として、コカイン自体やコカインに混在する不純物に対して ANCA が産生される、もしくは壊死病変に細菌感染が起きるなどの外因性要因が関与している可能性も示唆されている⁹⁾。さらに、組織学的な検討でも Wegener 肉芽腫症の血管炎様の所見を高率に認めるとの報告もあり、細菌感染、特に黄色ブドウ球菌などからのスーパー抗原が持続的な抗体産生にかかわり、微小血管に発現している PR3 に対して交叉反応を引き起こしていることも推測できる⁹⁾。

コカインによる鼻腔の壊死性病変の治療法は、まずコカイン吸入を中止することである。その他に感染徴候があるなら抗菌薬の投与や鼻洗浄、ステロイド点鼻薬なども挙げられているが、どれも根本的な治療法とは言えず、外鼻の変形をきたしている場合には美容外科的な治

療が必要である⁴⁾。

本症例では、PR3-ANCAが高値を示したため、第一にWegener肉芽腫症を疑った。一方、鼻中隔穿孔や鼻腔粘膜の壊死性病変などの鼻腔の局所症状のみで、他の全身症状や病変は認めなかったが、病変が進行すればPR3-ANCAがより高値を示し、さらに確定診断が困難になっていた可能性も考えられた。今回、Wegener肉芽腫症の診断基準¹⁰⁾に則り、主要症状として上気道の症状があること、PR3-ANCA陽性を示したことから限局型のWegener肉芽腫症疑いと判定し、それに従って治療を開始した。しかし、ステロイド治療には抵抗性で、その経過に不合理な点があったにもかかわらず、結果的には警察からの報告で確定診断を得るに至った。特に今回の症例では外来受診時には時折不可解な言動や院内での問題行動が見られたこともあり、様々な可能性を考え、薬物中毒もより強く疑うべきであった。尿を用いる簡便な検査キットが救急外来などを中心に常備されていることも多く、疑わしい症例では速やかに検査することが望ましい。今回も尿検査を速やかに行えば、早急に確定診断に至る可能性があったと反省される。ただし、検査を行なうには患者の同意を得る必要があり、このような患者から同意自体が得られない可能性が十分に考えられるため、どのように説明をして検査を受けさせるのが課題であろう。また警察への対応としては、検査で薬物の陽性反応が出た場合、法的に通報義務はないが、病院の責任者の名の下に通報するのが適切と思われる。ただし、薬物所持を確認した場合には通報義務があるため迅速に対応する必要がある。

近年、本邦でも薬物乱用や中毒の増加が懸念されており、今後同様の症例が増加することは十分に考えられる。したがって、鼻腔壊死性病変の鑑別には、コカイン吸入も考慮する必要があると思われる。

ま と め

今回我々は、診断が困難であったコカイン吸入による鼻壊死性病変の1例を経験した。

一般的にPR3-ANCAは陽性を示せば、Wegener肉芽腫症が考えられるが、コカインによる鼻腔壊死性病変で

も偽陽性を認めることがあり、鑑別診断として考慮する必要があると思われる。

参 考 文 献

- 1) 山中 昇：進行性鼻壊疽，Wegener肉芽腫症．新図説耳鼻咽喉科・頭頸部外科講座 2000；3：220-3.
- 2) Juan PR, Carlos S, Alessandra R, et al: Idiopathic midline destructive disease: fact or fiction. Oral Oncology 2005；41：340-8.
- 3) Goodger NM, Wang J, Pogrel MA: Palatal and nasal necrosis resulting from cocaine misuse. British Dental Journal 2005；198：333-4.
- 4) Richard W. Westreich, William Lawson: Midline Necrotizing Nasal Lesions Analysis of 18 cases Emphasizing Radiological and Serological Findings with Algorithms for Diagnosis and Management. American Journal of Rhinology, 2004, pp209-19.
- 5) Brian P. Tierney, Wayne K. Stadelmann: Necrotizing Infection of the Face Secondary to Intranasal Impaction of "Crack" Cocaine. Annals of Plastic Surgery 1999；43：640-3.
- 6) Trimarchi M, Gregorini G, Morassi M, et al: Cocaine induced midline destructive lesions: Clinical, radiographic, histopathologic, and serologic features and their differentiation from Wegener's granulomatosis. Medicine 2001；6：391-404.
- 7) 深瀬 滋：Wegener肉芽腫症と鼻副鼻腔病変. JOHNS 2003；19：831-6.
- 8) 谷口正実：血管炎と呼吸器疾患. Annual Review呼吸器. 2004, 101-5頁.
- 9) Trimarchi M, Nicolai P, Lombardi D, et al: Sinonasal Osteocartilaginous Necrosis in Cocaine Abuser: Experience in 25 Patients. American Journal of Rhinology 2003；17：33-43.
- 10) 吉田雅治：ウェゲナー肉芽腫症—Wegener's Granulomatosis, WG—. 難治性血管炎の診療マニュアル. 2002, 30-4頁.