鼻科学会シンポジウム8

S8 司会の言葉

竹内 万彦¹, 吉田 尚弘²

¹三重大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

²自治医科大学附属さいたま医療センター 耳鼻咽喉・頭頸部外科

全身性疾患と関連する鼻副鼻腔病変のなかで、診断に難渋し治療開始が遅れる、あるいは他科とも連携して治療介入、コンサルテーションを行う必要性が生ずるなど、取り扱いに苦慮する疾患がある。

本シンポジウムでは、これらの特徴を有する5つの疾患について豊富な治療経験をもつ医療機関のシンポジストの先生に、典型的な症例・臨床像、病態、治療法、疾患（各病態）を疑うポイント等についてご講演いただき、診断困難な副鼻腔疾患へのアプローチ方法を明確にしたい。

シンポジストとして、千代延和貴先生（三重大学）には「線毛機能不全症候群の鼻副鼻腔炎」についてご講演いただく。線毛に関連する遺伝子変異によって生じる線毛機能不全症候群（PCD）は粘膿性鼻汁を伴う副鼻腔炎を生じ、マクロライド療法や手術加療を行っても症状が改善しにくい。先天性かつ全身性疾患であるため早期診断、治療、カウンセリングは重要となる。

常見泰弘先生（獨協医科大学）には「サルコイドーシスに伴う鼻副鼻腔病変」をご講演いただく。サルコイドーシスは全身のあらゆる臓器に罹患しうる原因不明の肉芽腫性疾患である。肺、眼、皮膚を好発部位とするが多くの場合は複数臓器に病変を認め、鼻副鼻腔を初発の罹患臓器として受診する場合も少なからず存在する。

吉原晋太郎先生（東京大学）には、「抗TNF生物学的製剤関連副鼻腔炎」をご講演いただく。関節リウマチの病態に関わる代表的な炎症メディエーターの一つであるTNF α に対する製剤として、抗TNF生物学的製剤がある。本剤使用と関連する副鼻腔炎の疾患概念が提案されている。

山本圭佑先生（札幌医科大学）には、「IgG4関連疾患に伴う鼻副鼻腔病変」についてご講演いただく。IgG4関連疾患は高IgG4血症と腫大した罹患臓器へのIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とする炎症性疾患である。鼻副鼻腔病変では、腫瘍やANCA関連血管炎のような他の全身炎症性病変との鑑別も必要となる。

立山香織先生（大分大学）には、「ANCA関連血管炎の鼻副鼻腔病変」についてご講演いただく。ANCA関連血管炎は、頭頸部領域、肺、腎、皮膚、神経系の様々な部位を障害する全身疾患である。ANCA関連血管炎のなかで多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）は、鼻病変を伴う頻度が高い。

本シンポジウムを通して鼻副鼻腔病変に対する早期診断、診断に苦慮する鼻副鼻腔疾患へのアプローチの仕方の理解が深まることを期待している。

S8-1 線毛機能不全症候群の鼻副鼻腔炎

千代延和貴

三重大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科

線毛機能不全症候群（primary ciliary dyskinesia：PCD）は線毛に関連する遺伝子のバリエーションによって生じる先天性疾患である。2万人の1人の割合で発症し、常染色体劣性遺伝あるいはX染色体遺伝する。遺伝子のバリエーションにより線毛の微細構造の異常が生じ、機能が低下することで、気道の防御機構として重要な粘液線毛輸送が正常に機能しなくなる。その結果、鼻副鼻腔炎や滲出性中耳炎の他、新生児期の一過性の呼吸窮迫、反復する慢性上下気道感染症、気管支拡張症をきたす。また、気道以外の線毛を有する器官の異常により、男性不妊や内臓逆位を合併することもある。現時点で40種類以上の原因遺伝子が明らかとなっているが、本邦ではPCD症例の報告は少ない。これは認知度の低さや診断することの困難さから未診断の症例が多いためと推察される。内臓逆位を呈するものはKartagener症候群と呼ばれていたが、内臓逆位を合併する症例は本邦では1/4程度にとどまる。これは本邦で最多の原因遺伝子のDRC1では、内臓逆位をきたさないからである。

PCDの鼻副鼻腔炎には、本症を疑ういくつかの特徴がみられる。粘膿性鼻汁、鼻ポリープの合併が少ないこと、前頭洞や蝶形骨洞の発育不良がみられること、鼻腔一酸化窒素濃度が著しく低値であることが特徴として挙げられる。PCDの慢性副鼻腔炎の重症度は症例によって異なるが、多くの場合、マクロライド療法や手術加療を行っても症状が改善せず、その治療に難渋する。しかし、本症を早期に疑い診断をすることで、患者や家人に納得いく説明ができるようになる。また、気管支拡張症などの呼吸器合併症に対して早期介入を行い、血縁者の精査とカウンセリング、不妊症についてのカウンセリングを行うことが可能となる。本発表では、PCDを疑うべき鼻副鼻腔炎の特徴、精査の進め方を中心に解説する。

略歴

平成23年3月	三重大学医学部医学科卒業
平成23年4月	松阪中央総合病院初期臨床研修医
平成25年3月	松阪中央総合病院初期臨床研修医修了
平成25年4月	三重大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員
平成26年4月	三重大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教
平成27年1月	市立四日市病院 耳鼻咽喉科 医員
平成28年7月	三重大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員
平成29年4月	三重大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教（～現在）

S8-2 サルコイドーシスに伴う鼻副鼻腔病変

常見 泰弘

獨協医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

サルコイドーシスは全身のあらゆる臓器に罹患しうる原因不明の肉芽腫性疾患である。肺、眼、皮膚を好発部位とするが、単一臓器にとどまることは少なく、多くは複数臓器に病変を認める。わが国の推定有病率は人口10万人あたり7.5～9.3人で、罹患率は年間人口10万人あたり1人前後である。頭頸部領域は全患者の9%を占め、その内訳は、眼40%、皮膚26%、鼻13%、神経系6%、喉頭6%、唾液腺4%、頸部リンパ節4%、中耳1%との報告がある。鼻副鼻腔病変はサルコイドーシス患者の約1%に認めることになり非常に稀な疾患と言えるが、心臓サルコイドーシスなど生命予後に関わる病態が隠れていることもあるため、適切に診断を行うことが重要である。

臨床症状を伴わないこともあるが、罹患臓器による症状を呈する症例が増加傾向を認める。全身どの臓器も罹患する可能性があるため、その臨床像は多彩となるが、鼻副鼻腔サルコイドーシスにおいては、一般的な鼻炎や副鼻腔炎などの症状を呈し、特異的な症状を呈さないことも鑑別に挙げりにくい理由の一つと言える。

1902年Boeckが鼻腔サルコイドーシスを初めて報告して以来、国内外の報告例は100例以上みられる。鼻中隔や下鼻甲介を好発部位とし、臨床症状としては鼻閉が最も多く、鼻出血、鼻漏、嗅覚障害等を認める。鼻腔所見は病期により様々とされるが、数ミリ程度の特徴的なサルコイド結節が多発し、炎症を伴い粘膜の発赤腫脹と分泌物の付着を認めるなどの特徴を呈することがある。

また、副鼻腔病変はさらに報告は少なく、本邦では、過去30例程度の報告を認めるのみである。罹患洞としては、篩骨洞に多い傾向はあるものの、一定の見解は得られていない。CT等の所見においも炎症を反映した軟部陰影を認めるのみで特異的な所見に乏しいとされる。鼻内から直接罹患洞を観察することは困難であるため、診断目的に鼻副鼻腔手術を行う、もしくは通常の副鼻腔炎として手術加療を行い偶発的にサルコイドーシスの診断に至るケースがほとんどであると思われる。

全身性疾患であり耳鼻科を受診する際にはすでに他科にて診断がなされている場合が多いが、鼻副鼻腔を初発の罹患臓器として受診される場合も少なからず存在する。先述のごとく心臓サルコイドーシスなど生命予後に関わる病態が隠れていることもあるため、この意味では耳鼻科医の担う役割は大きいものと考ええる。実際の症例や特徴的な鼻内所見、文献的考察を含め報告することにより、頻度は少ないものの鑑別疾患の一つとして留意していただければ幸いである。

略歴

平成22年 東京慈恵会医科大学 卒業
平成24年 東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科 入局
平成25年 獨協医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科
平成26年 獨協医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教

鼻科学会シンポジウム8

S8-3 抗TNF生物学的製剤関連副鼻腔炎

吉原晋太郎

東京大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

関節リウマチ、クローン病、尋常性乾癬などの慢性炎症性疾患に対する治療において高い効果を示す生物学的製剤は本邦においても広く使用されている。関節リウマチの病態に関わる代表的な炎症メディエーターの一つであるTNF α （腫瘍壊死因子）に対する製剤として、2003年に承認を受けたインフリキシマブをはじめ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブベゴルが現在国内使用可能である。高い抗炎症効果の反面で宿主免疫能低下を来すため、特に結核、真菌感染症、B型肝炎再活性化について注意が払われている。これら製剤の添付文書には鼻炎、副鼻腔炎といった上気道炎の有害事象の報告が記載されているが、発生が比較的稀であることもあり、その疾患概念については耳鼻咽喉科医にとってもコンセンサスが得られているとは言い難い。また、関節リウマチなどの原疾患が進行した際に生じる大きな身体的制限を考慮して、多少の有害事象があっても抗TNF生物学的製剤の投与継続が判断されることが多いため、上気道炎は問題として取り上げられることが少ない。しかしながら、実際に患者さんの診療に携わっていると少なからぬ患者さんは鼻症状で悩んでおり、耳鼻咽喉科医としてこの病態に注意を払い、より良いマネジメントに努力することが必要と感じている。

抗TNF生物学的製剤に関連する副鼻腔炎についての詳細な報告は多くはないが、自験例及び文献から現時点で考えられる本疾患の特徴として、①製剤投与開始後（増量後）数週間～数年程度で発症する、②上顎洞中心の炎症で鼻茸を認めない、③気管支喘息の合併は少なく血中好酸球数は増加しない、④半数程度の症例はマクロライド少量長期投与療法が奏功し、保存加療で改善困難な場合においても鼻内内視鏡手術後には経過良好である、⑤製剤投与中止後（減量後）に改善する、といった点が挙げられる。

今後も抗TNF生物学的製剤が使用される頻度は増加することが想定されるが、このように必ずしも難治性副鼻腔炎ではない本疾患の概念を耳鼻咽喉科医が把握することにより、適切な説明と治療を提供することが可能となり、患者さんの助けになるのではないかと考えている。本シンポジウムでは、自験例を提示しながら、文献的考察を踏まえ詳述する。

略歴

平成21年3月	千葉大学医学部医学科 卒業
平成21年－	JR東京総合病院 初期臨床研修
平成23年－	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科
平成24年－	亀田総合病院 耳鼻咽喉科
平成25年－	東京都立小児総合医療センター 耳鼻咽喉科
平成26年－	東京都立多摩総合医療センター 耳鼻咽喉科
平成27年－	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻博士課程 東京大学医科学研究所 粘膜免疫学（清野宏教授） 医学博士
平成31年－	東京警察病院 耳鼻咽喉科 医長
令和2年－現在	東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 助教

S8-4 IgG4関連疾患に伴う鼻副鼻腔病変

山本 圭佑

札幌医科大学 耳鼻咽喉科

【疾患概念の解説（病因，治療）】

IgG4関連疾患（IgG4-RD）は高IgG4血症と腫大した罹患臓器へのIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とする全身性の炎症性疾患である。IgG4-RDは自己免疫性膵炎やIgG4関連涙腺・唾液腺炎を代表として全身の多くの臓器がその標的となるが，米国（ACR），欧州（EULAR）の国際的専門家グループによるIgG4関連疾患分類基準には鼻副鼻腔は「典型的臓器」には含まれず，鼻副鼻腔病変の臓器別診断基準は未だ確立していない。一方，IgG4-RDには鼻副鼻腔病変を伴うことが知られ，副鼻腔炎，嗅覚障害，好酸球浸潤，眼窩下神経の腫大，アレルギー性鼻炎などが報告されてきた。

【各疾患の頻度】

IgG4-RDからみた鼻副鼻腔病変の頻度は高率で，半数程度に何らかの鼻症状があり，3～5割程度に鼻副鼻腔炎を合併し，半数程度に嗅覚障害を有し，3割程度に眼窩下神経の腫大を来すと報告されている。一方，鼻副鼻腔病変からみたIgG4関連疾患はその診断基準が確立しておらず，頻度は不明である。

【各疾患を疑うポイント，各疾患を診断することの意義】

鼻副鼻腔病変からIgG4-RDを診断する手順を考える。この診断を行う過程で類似疾患と悪性疾患を鑑別することが重要である。鼻副鼻腔に腫瘍性病変が見られればIgG4-RDを鑑別に挙げる。「IgG4関連疾患包括診断基準」では1. 臓器腫大，2. 高IgG4血症，3. 組織学的所見がすべて揃えば診断可能である。従って，鼻副鼻腔に腫瘍性病変を有し，かつ高IgG4血症があれば組織生検を行う必要がある。組織所見は「臨床病理医に対するIgG4関連疾患診断のガイドライン」を参考にする。IgG4陽性細胞の浸潤は非特異的所見で，線維化を示唆する所見がむしろ重要である。このガイドラインではIgG4陽性細胞浸潤はあくまで補助所見であり，「リンパ形質細胞の密な浸潤」「花筵様線維化」「閉塞性静脈炎」が主要所見としてIgG4-RDに特徴的な病理像とされている。従って，IgG4陽性細胞の浸潤のみで「IgG4関連鼻副鼻腔炎」と判断しないよう留意する。本疾患の診断は臨床所見，血清学的所見，画像所見，病理組織像の間での関連性が必要であるとされる。

【全身症状発現前に鼻副鼻腔病変から早期に診断することが可能か（全身症状と鼻副鼻腔病変の出現時期の関連）】

IgG4-RDが成立するまでに多くの患者ではアレルギー性鼻炎，鼻ポリープ，喘息などの症状を呈することが多い。しかし，これらの症状だけでIgG4-RDを疑い血清学的検査や組織検査を行うことは稀であることから，全身症状が出揃うまで診断は困難と考えられる。一方，IgG4-RDに合併する副鼻腔炎の重症度と鼻粘膜への好酸球浸潤は相関すると報告され，好酸球性副鼻腔炎類似の病態も示唆されている。また好酸球性多発肉芽腫症にIgG4-RDの病態が併存することが報告されており，近年これらの疾患が類縁疾患であることが考察されている。従って，好酸球性副鼻腔炎や好酸球性多発肉芽腫症の経過中にIgG4-RDを疑う症状の出現にも留意する。

略歴

平成16年3月	北海道岩見沢東高等学校 卒業
平成22年3月	札幌医科大学 医学部 卒業
4月	斗南病院 初期臨床研修医
平成23年4月	札幌医科大学附属病院 初期臨床研修医
平成24年4月	耳鼻咽喉科
平成24年7月	市立函館病院 耳鼻咽喉科
平成26年2月	札幌医科大学附属病院 耳鼻咽喉科
11月	斗南病院 耳鼻咽喉科
平成27年1月	札幌医科大学附属病院 耳鼻咽喉科
平成28年3月	札幌医科大学 大学院 博士課程 修了
平成30年1月	札幌医科大学微生物学講座 兼任助教
平成30年4月	札幌医科大学耳鼻咽喉科学講座 兼任助教

鼻科学会シンポジウム8

S8-5 ANCA関連血管炎の鼻副鼻腔病変

立山 香織

大分大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

【はじめに】

ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎は、ANCA (=抗好中球細胞質抗体) の関与によって、血管炎を引き起こすと考えられており、頭頸部領域、肺、腎、皮膚、神経系の様々な部位を障害する疾患である。ANCA関連血管炎のカテゴリーには、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA: granulomatosis with polyangiitis)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA: microscopic polyangiitis)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) が含まれるが、このうち、鼻病変を伴う頻度の高いものは、GPAとEGPAである。GPAは、耳鼻咽喉領域より初発することが多く、耳病変、鼻病変より耳鼻咽喉科医が初診医として遭遇しうる。EGPAは、好酸球性副鼻腔炎と類似した臨床像を呈している中で、末梢神経障害や発熱などの血管炎症状が出現して発症することがあり、耳鼻咽喉科医が認知しておくべき疾患である。

今回、ANCA関連血管炎の中で、耳鼻咽喉症状を80-90%の頻度で伴うGPAの副鼻腔病変の特徴について述べ、診断へのアプローチにつなげる。

【GPAの鼻副鼻腔病変】

①初発症状、局所所見、画像所見

鼻出血、嗅覚障害、鼻閉、膿性鼻漏といった症状を認める。鼻内所見は、鼻粘膜の肥厚、発赤、肉芽様腫瘍や痂皮の過形成を認める。長期的に鼻中隔の粘膜病変と痂皮形成が持続し、鼻中隔穿孔、鞍鼻をきたす症例も存在する。画像検査では、CTで副鼻腔の粘膜病変や骨破壊像、骨硬化像、眼窩内腫瘍といった病変が単独、あるいは混在してみられることがある。

②組織検査

侵襲の少ない鼻粘膜生検は積極的に施行すべき検査である。頭頸部領域の中では、鼻腔からの組織診断陽性率は、中耳よりも高い。鼻内に肉芽や腫瘍形成がある場合はその部位から、鼻内に明らかな異常が認められない場合でも、特に副鼻腔陰影がある場合は、鼻中隔や下鼻甲介粘膜より生検を行う。典型例では巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎、小細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎の組織像を認める。

③鑑別疾患

悪性腫瘍、浸潤型真菌症、結核、サルコイドーシス、薬剤性 (コカイン等)、IgG4関連疾患、再発性多発軟骨炎等を考え除外する。

④血清学的所見

頭頸部領域に病変が限局した症例はANCA陽性率が約50%と低く診断が困難であるという問題点があるが、耳病変初発例はmyeloperoxidase (MPO)-ANCA陽性率が高いのに対し、鼻病変初発例はproteinase-3 (PR3)-ANCA陽性率が高い。初診時陰性であっても経過中に陽性となる症例や、診断前の副腎皮質ステロイド投与によって陰性化する点に注意を要する。

略歴

2003年 大分医科大学 (現大分大学医学部) 卒業後、同耳鼻咽喉科学教室に入局。

2020年より同教室助教。