

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

喉頭 (2012.12) 24巻2号:74～79.

難治性喉頭疾患に対する診断・治療の現状と展開
多発血管炎性肉芽腫症(Wegener肉芽腫症)

片田彰博

多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症)

片 田 彰 博

Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's Granulomatosis)

Akihiro Katada

Wegener's granulomatosis (WG), more recently referred to as granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA), is an incurable form of vasculitis that affects the nose, lungs, kidneys and other organs. Rhinitis is generally the first sign in most of the patients. Laryngeal involvement in GPA is often observed in subglottis. GPA of the larynx usually occurs concomitantly with the nasal presentation, and the PR3-ANCA (proteinase 3 antinuclear cytoplasmic antibodies) is typically positive. The positive rate of PR3-ANCA is however lower in patients with predominant granulomatosis manifestations limited to the upper respiratory tract. Unfortunately, many biopsies can be nonspecific and provide too little information for the diagnosis of GPA. If immunosuppressive treatment is not available, mortality within one year is over 80%. Administration of corticosteroids and cyclophosphamide dramatically improved prognosis of GPA. Survival rate of GPA in our hospital is in excess of 90%.

Key words : granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, diagnostic criteria, PR3-ANCA

はじめに

全身疾患に関連する喉頭の難治性病変としては、多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症)、サルコイドーシス、アミロイドーシス、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、再発性多発軟骨炎などが挙げられる。なかでも、多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症) は初発時の病変が耳、鼻、喉頭などの上気道に存在することが多く、耳鼻咽喉科医がその早期診断や治療に重要な役割を果たすべき疾患である。

多発血管炎性肉芽腫症は ANCA 関連血管炎に分類される。上気道病変を呈する ANCA 関連血管炎のなかで、MPO-ANCA が関連する顕微鏡的多発血管炎、好酸球性肉芽腫性多発血管炎は本邦では比較的稀であり、大部分が PR3-ANCA 関連血管炎である多発血管炎性肉芽腫症である^{1,2)}。本疾患については、これまで Wegener 肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis) という名称が一般的に用いられていたが、2011 年 5 月に開催された Vasculitis Clinical Research Consortium and The European Vasculitis Society (VCRC-EUVAS) による血管炎臨床研究・研究者会議で、その英語名が Wegener's granulomatosis から Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) に変更された。これをうけて、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班の中小型血管炎臨床分科会が、日本語名を Wegener 肉芽腫症から多発血管炎性肉芽腫症に変更している (表 1)。本稿でも以降、多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with poly-

angiitis : GPA) に統一して標記する。

GPA は①鼻、耳、眼、上気道および肺の壊死性肉芽腫性病変、②全身の中小血管の壊死性肉芽腫性血管炎、③腎の壊死性半月体形成性腎炎を三徴とする難治性の全身性血管炎である。診断は、1998 年に提唱された、“厚労省難治性血管炎に関する調査研究班による診断基準” が用いられている³⁾ (表 2)。主要症状、主要組織学的所見、主要検査所見の組み合わせによって確実例、疑い例に分類され、主

表 1 ANCA 関連血管炎 (ANCA associated vasculitis) の分類

英語名	日本語名
Microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)	好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (Churg-Strauss 症候群)

(VCRC and EUVAS Vasculitis Clinical Research Investigators Meeting, 2011 年)

(厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班, 中小型血管炎臨床分科会, 2011 年)

表2 多発血管炎性肉芽腫症の診断基準

<p>診断基準項目</p> <p>1) 主要症状</p> <p>(1) 上気道 (E) の症状 E: 鼻 (膿性鼻漏, 出血, 鞍鼻), 眼 (眼痛, 視力低下, 眼球突出), 耳 (中耳炎), 口腔・咽頭痛 (潰瘍, 嚙声, 気道閉塞)</p> <p>(2) 肺 (L) の症状 L: 血痰, 咳嗽, 呼吸困難</p> <p>(3) 腎 (K) 症状 K: 血尿, 蛋白尿, 急速に進行する腎不全, 浮腫, 高血圧</p> <p>(4) 血管炎による症状 (1) 全身症状: 発熱 (38°C以上, 2週以上), 体重減少 (6ヶ月以内に6kg以上) (2) 臓器症状: 紫斑, 多関節炎 (痛), 上強膜炎, 多発性単神経炎, 虚血性心疾患, 消化管出血, 胸膜炎</p> <p>2) 主要組織所見 (1) E, L, Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎 (2) 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成性腎炎 (3) 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎</p> <p>3) 主要検査所見 proteinase 3 (PR3) ANCA (蛍光抗体法でcytoplasmic pattern, c-ANCA) 陽性</p> <p>判定基準</p> <p>1) 確実 (definite)</p> <p>(1) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K) のそれぞれ一臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例 (2) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状の2項目以上および, 組織所見 (1), (2), (3) の1項目以上を示す例 (3) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見 (1), (2), (3) の1項目以上およびc- (PR3) -ANCA陽性の例</p> <p>2) 疑い (probable)</p> <p>(1) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のうち2項目の症状を示す例 (2) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目および組織所見 (1), (2), (3) の1項目を示す例 (3) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目とc- (PR3) -ANCA陽性を示す例</p> <p>参考となる検査所見</p> <p>(1) 白血球数, CRPの上昇 (2) BUN, 血清クレアチニンの上昇</p> <p>鑑別診断</p> <p>(1) E, Lの他の原因による肉芽腫性疾患 (サルコイドーシスなど) (2) 他の血管炎症候群 (顕微鏡的多発血管炎, アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群) など)</p> <p>参考事項</p> <p>(1) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K) のすべてが揃っている例は全身型, 上気道 (E), 下気道 (L) のうち単数もしくは2つの臓器に止まる例を限局型とよぶ (2) 全身型はE, L, Kの順に症状が発現することが多い (3) 発症後しばらくすると, E, Lの病変に黄色ブドウ球菌を主とする感染症を合併しやすい (4) E, Lの肉芽腫による占居性病変の診断にCT, MRI検査が有用である (5) PR3-ANCAの力価は疾患活動と並行しやすい</p>
--

(厚生省難治性血管炎分科会, 1998 年修正)

要症状のうち上気道, 肺, 腎のすべてがそろっているものを全身型, 上気道と肺の単数もしくは2つの臓器症状に留まっているものを限局型としている³⁾.

2. 多発血管炎性肉芽腫症の喉頭病変

GPAは初発時にはほとんどが限局型であり, なかでも鼻, 耳, 喉頭などの上気道病変で初発する症例が80%以上であるとされている⁴⁾. 鼻病変としては鼻内に膠状の痂皮形成, 潰瘍, 浸潤破壊性病変や肉芽形成, 鼻中隔穿孔がみられる. また, 外鼻所見としては鞍鼻を呈する. 耳病変としては, 滲出性中耳炎様の中耳貯留液の存在や, 抗菌薬が無効な肉芽腫性鼓膜炎・中耳炎の様相を呈する. 喉頭病

変としては, 声門下の肉芽形成や痂皮の付着が高頻度に認められる. 重症例では声門下狭窄がみとめられ, 喘鳴を呈することから喘息と誤認されることがある. 以下に我々が実際に経験した症例を呈示する.

症例は56歳女性. 2006年12月より鼻閉, 咽頭痛, 口内炎が遷延化していた, 2007年1月から発熱を伴うようになり, 近医耳鼻科を受診した. 精査目的に当科紹介となった. 鼻腔所見では, 鼻中隔, 下鼻甲介を中心に肉芽腫性病変が認められた (図1). 喉頭所見では, 喉頭蓋喉頭面, 仮声帯, 声帯, 声門下に肉芽腫性病変が認められた. 上気道病変の状態からGPAを第一に考え, 診断確定のために鼻腔, 喉頭, 気管粘膜生検を施行したが, 結果は非特

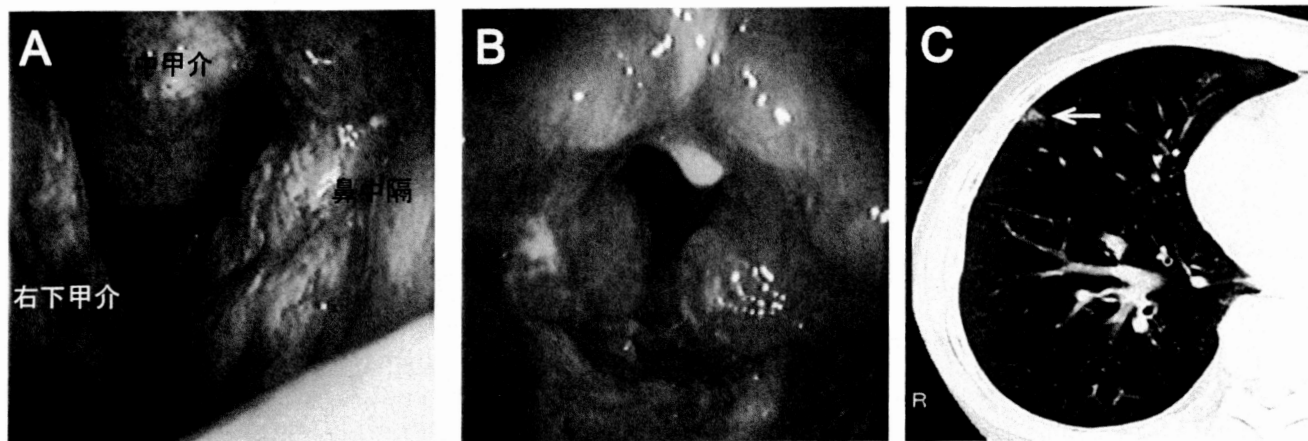


図1 多発血管炎性肉芽腫症例の上気道および肺病変. A: 右側の鼻中隔, 下甲介粘膜の肉芽腫性病変. B: 喉頭の肉芽腫性病変. C: 肺野病変 (図中の白矢印).

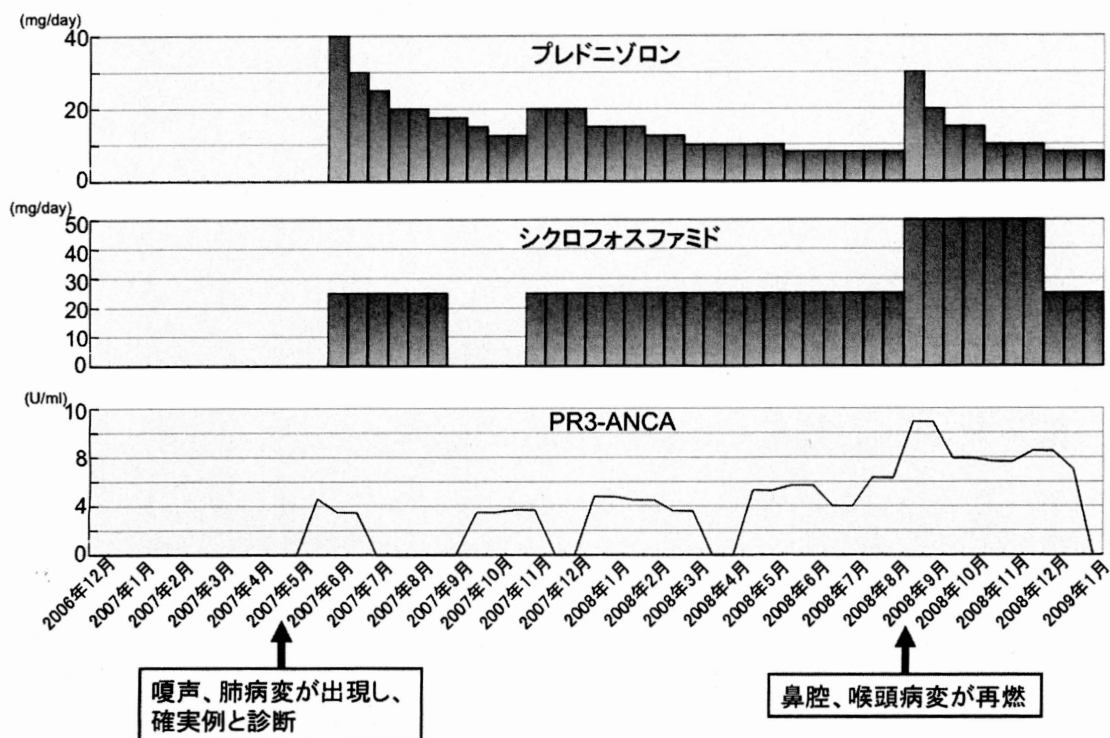


図2 多発血管炎性肉芽腫症例の治療経過.

異的肉芽組織で巨細胞や血管炎の所見は認められなかった。血液検査ではPR3-ANCAが陰性であり、厚労省診断基準では上気道の症状1項目しか該当せず、疑い例の基準すら満たさない診断基準非適合症例であった。

診断が確定せず、外来で経過観察となっていたが2007年5月に嘔声が増悪し、胸部CTで右葉に多発性結節性病変が確認された。血液検査ではPR3-ANCA値が上昇し、この時点でGPAの確実例と診断してプレドニゾロン40mg/日、シクロフォスファミド25mg/日の治療を開始した。治療開始後は速やかに症状が改善し、約1ヶ月

でPR3-ANCAは低下し、喉頭所見も正常化した。プレドニゾロン8mg/日、シクロフォスファミド25mg/日を維持量として経過を観察していたが、2008年8月に再び鼻腔痂皮の増加、喉頭に肉芽の増生をみとめ、PR3-ANCAも再度上昇し再燃と判断した。プレドニゾロン30mg/日、シクロフォスファミド50mg/日と増量し、その後徐々に減量してプレドニゾロン8mg/日、シクロフォスファミド25mg/日で経過をみているが現在(2011年12月)まで再燃の徴候はない(図2)。

当科および関連施設で1980年から2011年までに診断

表3 多発血管炎性肉芽腫症 25 症例のまとめ

症例	年齢	性別	初発症状	病変部位						PR3-ANCA	病理所見	厚労省 診断基準 (初診時)	厚労省 診断基準 (最終診断)	治療		再燃	予後
				耳	鼻	眼	喉頭	肺	腎					PSL (mg)	CYC (mg)		
1	46	女	鼻出血	-	+	-	-	+	-	検査せず	+	確実例	確実例	60	50	なし	寛解
2	28	男	喉頭潰瘍	-	-	-	+	-	-	検査せず	+	疑い例	疑い例	40	0	なし	寛解
3	17	女	鼻痛, 鼻出血	+	+	+	-	-	+	<10	+	疑い例	疑い例	10	50	なし	寛解
4	65	女	鞍鼻	-	+	+	-	-	-	ND	+	疑い例	疑い例	40	0	なし	寛解
5	55	女	鼻出血	-	+	+	-	-	-	22	-	疑い例	疑い例	20	0	なし	寛解
6	52	男	発熱	-	+	-	-	-	-	134	-	疑い例	疑い例	60	50	なし	寛解
7	16	女	発熱, 鼻痛	+	+	-	-	+	-	11	+	確実例	確実例	60	100	なし	寛解
8	54	女	耳痛	+	+	-	-	+	-	39	+	確実例	確実例	60	100	なし	寛解
9	78	女	鼻閉	-	+	-	-	-	-	<10	+	疑い例	疑い例	30	0	なし	寛解
10	36	男	耳閉感	+	-	-	-	-	-	1530	-	疑い例	疑い例	40	25	あり	寛解
11	38	男	鼻閉	-	+	-	-	+	+	14	-	確実例	確実例	60	100	あり	寛解
12	81	女	鼻漏	+	+	-	-	+	+	211	-	確実例	確実例	40	50	あり	寛解
13	72	男	鼻出血	-	+	-	-	-	-	411	+	確実例	確実例	30	50	なし	寛解
14	67	女	耳漏	+	-	-	-	-	-	<10	-	非適合	確実例	60	50	あり	寛解
15	58	女	発熱	-	+	-	-	+	-	32	+	確実例	確実例	60	50	なし	寛解
16	54	男	咳嗽	-	+	-	-	+	+	36	+	確実例	確実例	60	25	なし	死亡
17	49	男	副鼻腔炎	-	+	+	-	-	-	<10	+	疑い例	疑い例	30	50	なし	寛解
18	68	男	難聴	+	+	+	-	-	-	21	-	疑い例	疑い例	30	0	なし	寛解
19	64	女	鼻痛	+	+	-	-	+	-	144	+	確実例	確実例	60	50	なし	寛解
20	49	女	難聴	+	-	-	-	-	-	12.5	-	疑い例	疑い例	60	100	なし	寛解
21	59	男	難聴	+	+	-	-	-	-	68.1	-	疑い例	疑い例	60	100	なし	寛解
22	72	男	急性腎障害	-	+	-	-	+	+	16	+	確実例	確実例	60	0	なし	寛解
23	55	男	鼻閉	-	+	-	-	-	-	<3.5	-	非適合	疑い例	20	0	あり	寛解
24	26	女	耳漏, 難聴	+	-	-	-	-	-	7.2	検査せず	疑い例	疑い例	30	25	なし	寛解
25	56	女	鼻閉, 咽頭痛	-	+	-	+	-	-	<3.5	-	非適合	確実例	40	25	あり	寛解

および治療をおこなったGPA症例を表3に示す。症例は25例であり、年齢は16～81歳、男性11例、女性14例であった。初発症状は鼻出血、鼻漏、鼻閉などの鼻症状がおおく52%であった。上気道病変は全例で確認されていた。GPAによる喉頭病変は声門下に出現する肉芽腫性病変が最も頻度が高いとされ、その大部分は鼻症状と同時期に出現すると言われている。今回検討した25例中、初診時に喉頭に病変が認められた症例は2例(8%)であり、1例は同時に鼻腔病変が認められたが(前述の症例)、他の1例は喉頭の潰瘍性病変のみが存在し、同部位の生検でGPAに特異的な病理組織所見が得られたことから診断が確定していた。

治療はプレドニゾンとシクロフォスファミドを用いた免疫抑制療法が主体であり、1997年に提唱された病型に応じた治療プロトコールに基づいて使用する薬剤の量を決定している^{3,5)}。経過中に再燃した症例は25例中6例

(24%)であり、再燃率は低くはない。しかし、いずれの症例もプレドニンおよびシクロフォスファミドの増量により、速やかに寛解が得られており、当科で治療をおこなった25例中24例に寛解が得られている。25例中の1例(表3の症例16)は経過観察中に腎不全により死亡した症例であった。

3. 多発血管炎性肉芽腫症の診断および治療の問題点

耳鼻咽喉科を初診するGPAの大部分は上気道病変の局限型症例であり、生検材料からは典型的な組織所見が得られず、PR3-ANCAも陰性である症例が少なくない。当科で経験した25症例のうち、初診時で厚労省の診断基準における確実例は10例(40%)、疑い例は12例(48%)、診断基準を満たさない非適合症例は3例(12%)であった(表3)。ただこれらの非適合症例も上気道に炎症性肉芽組織が存在し、他の疾患を積極的に疑う検査所見が無いことか

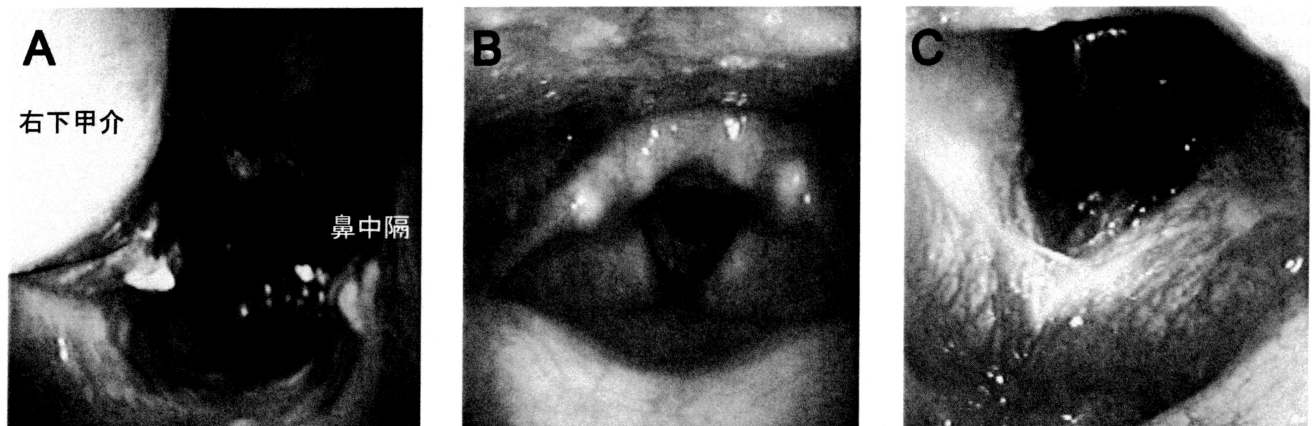


図3 診断基準をみたさなかった症例の上気道病変. A: 右鼻腔内の肉芽腫性病変と痂皮の付着. B: 両側声帯の発赤. C: 声門下の肉芽腫性病変と痂皮の付着.

ら, GPAに矛盾しないと判断した. 実際, これらの症例は経過観察中に2例が確実例に, 1例が疑い例へと進行していた.

また, 当科では10年以上の全経過を通じて一度も診断基準を満たすことがなかったが, 臨床的にGPAと診断して治療をおこなった症例を経験している. 以下にその症例を呈示する.

症例は, 37歳の女性で, 1999年1月から反復性の鼻出血を自覚し, 近医耳鼻科にて吸入, 内服治療を受けていたが改善せず, 嗄声も出現したために2000年12月に精査加療目的で当科を受診した. 鼻腔には痂皮が多量に付着しており, 痂皮をとると粘膜は易出血性であった. 喉頭所見は両側の声帯に発赤が認められ, 声門下には痂皮の付着が認められた(図3). 鼻腔粘膜の生検では特徴的所見が得られず, PR3-ANCAも陰性であった. 診断基準の主要症状1項目のみしか認められないことから, 診断基準非適合症例となったが, 鼻内および声門下の肉芽腫性病変と痂皮の付着が著明であり他疾患が否定的であったため, 臨床的にGPAと診断しプレドニゾロン30mg/日, シクロフォスファミド50mg/日で治療を開始した. 治療開始から約1ヶ月で鼻内所見および喉頭所見は速やかに改善し寛解が得られた. その後プレドニゾロン2.5mg/日で維持療法を継続していたところ, 5年後に一度喉頭病変の再燃を認めたが, プレドニゾロン7.5mg/日へ増量し速やかに症状は改善した. 以後プレドニゾロンを減量し, 2.5mg/日を維持量として継続しているが再燃を認めていない. 本症例は10年以上の経過中に一度もPR3-ANCAは上昇することがなく, 全経過を通じて一度も診断基準を満たすことがなかった.

本症例は, 典型的な上気道病変の存在とその経過からGPAと考えざるを得ないと判断した. 本症例を治療せずに経過を観察していれば, 恐らく全身型へと進行しPR3-ANCAも上昇して診断基準を満たしたであろう¹⁾. 肺・腎

病変を合併する全身型へ進行した場合には, 放置すれば1年以内に80%が死亡するという報告もある¹⁾. 本疾患の予後を改善するためには, GPAが疑われた段階で, 診断的治療としてプレドニゾロンとシクロフォスファミドの併用療法を行うことを考慮するべきである.

4. まとめ

喉頭に難治性の肉芽腫性病変を呈するGPAについて, 当科で経験した25症例を検討した. 初発症状としては, 鼻, 耳, 眼, 喉頭といった上気道症状が約80%を占めていたが, 喉頭病変に関しては, 初診時に病変が確認されたのは8%であり, 頻度は高くはないと思われた. GPAの喉頭病変は声門下を中心に肉芽腫性病変が認められた. 当科症例では, 初診時で厚労省の診断基準による確実例が40%, 疑い例が48%, 診断基準を満たさない非適合症例が12%であった.

現行の診断基準では, 初期の限局型症例をGPAと診断することが難しい場合も少なくない. 今後は診断基準の見直しや, より感受性の高い診断パラメータの開発が必要と考えられる. 上気道に難治性の肉芽腫性病変が認められる場合には, 生検で特徴的な所見がえられず, PR3-ANCAが陰性であってもGPAの初期病変である可能性があり, 診断的治療としてプレドニゾロンとシクロフォスファミドの併用療法を行うことを考慮するべきである.

参考文献

- 1) 原渕保明, 岸部 幹: 耳鼻咽喉科医の観点からみた Wegener肉芽腫症 診断基準を満たさない症例をどう考えるか?. リウマチ科 43:191-198, 2010.
- 2) 石田芳也, 片田彰博, 岸部 幹ほか: ウェゲナー肉芽腫症16例の臨床的検討. 耳鼻臨床 97:997-1005, 2004.

- 3) 吉田雅治：ウェゲナー肉芽腫症. 難治性血管炎の診療マニュアル. 難治性血管炎に関する調査研究班, 30-34, キタ・メディア, 東京, 2002.
- 4) 岸部 幹; 原渕保明：Wegener肉芽腫症における上気道病変 -上気道限局型症例をどう扱うか. 医学のあゆみ 236:771-776, 2011.

- 5) 岸部 幹：【特集 私の処方箋】その他 ウェゲナー肉芽腫症. JHONS 27:1514-1516, 2011.

別刷請求先 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1
旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

片田彰博