

症 例

## 初発症状が両側難聴であったANCA関連血管炎症候群

洛和会音羽病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科  
 荒木 倫利・奥 雄介・松村 麗

洛和会音羽病院 腎臓内科・リウマチ科  
 住田 鋼一・原田 幸児

**【要旨】**

両側性の滲出性中耳炎の治療中に進行する両側性感音難聴を生じたことを契機にANCA関連血管炎の診断に至った症例を経験した。MPO-ANCA陽性の限局型GPAと考えられ、耳鼻咽喉科的にはANCA関連血管炎性中耳炎の状態であった。副腎皮質ステロイドとシクロフォスファミドの投与で聴力は初診時と同等まで回復した。

**Key words** : ANCA関連血管炎性中耳炎、多発血管炎性肉芽腫症、難聴、MPO-ANCA

**【はじめに】**

ANCA関連血管炎には多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) が含まれる。耳症状を初発とする症例の報告もみられ、疾患概念としてANCA関連血管炎性中耳炎 (Otitis media with ANCA associated vasculitis, OMAAV) が提唱されている。

我々は両側性の滲出性中耳炎の治療中に進行する両側性感音難聴を生じたことを契機にANCA関連血管炎の診断に至った症例を経験したので報告する。

**【症 例】**

患 者 : 72歳、男性

主 訴 : 両側難聴

既往歴 : 糖尿病、胆石、狭心症、肺化膿症

現病歴 :

2011年1月に右結膜の充血を自覚し眼科を受診する。腫瘍が疑われたため7月に摘出術を受け炎症性肉芽腫の所見が認められた。悪性所見がなく点眼薬で経過観察となった。

2011年3月15日から左耳の耳閉感があり耳鼻科を受診し、左滲出性中耳炎を指摘された。聴力は両側の高音漸傾型感音難聴で左側は混合性難聴であった (図1)。鼓膜切開にて症状は軽快するが短期間で滲出液貯留を再発するため近医耳鼻咽喉科で耳管処置による保存的治療が継続されていた。8月末に両側の難聴が進行するため、9月2日に再度当院耳鼻咽喉科へ紹介された。

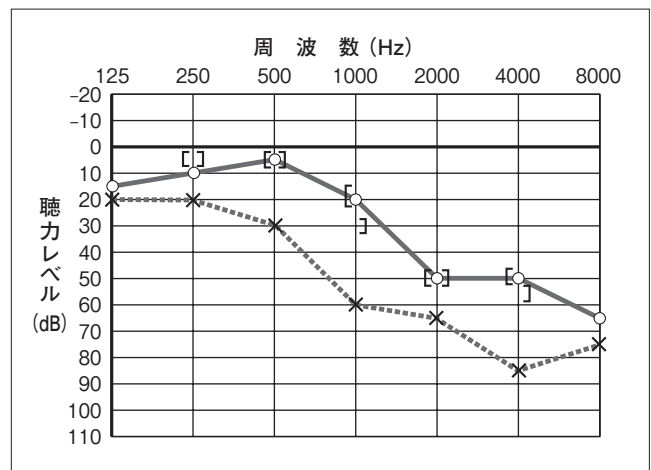


図1 初診時聴力

聴力は両側の高度混合性難聴を呈し（図2）好酸球性中耳炎、Wegener肉芽腫症、内耳自己免疫病との鑑別が必要と判断しANCA、血算などを提出した。9月3日に鼓室内貯留液の排液のため鼓膜チューブ挿入をおこなったが、左側は淡血性耳漏が多くチューブは挿入できなかった。鼓室内貯留液は淡血性漿液性で好酸球性中耳炎は否定的であった。高度の感音障害を認めるため9月5日に突発性難聴に準じた副腎皮質ステロイドホルモン投与のため入院となった。

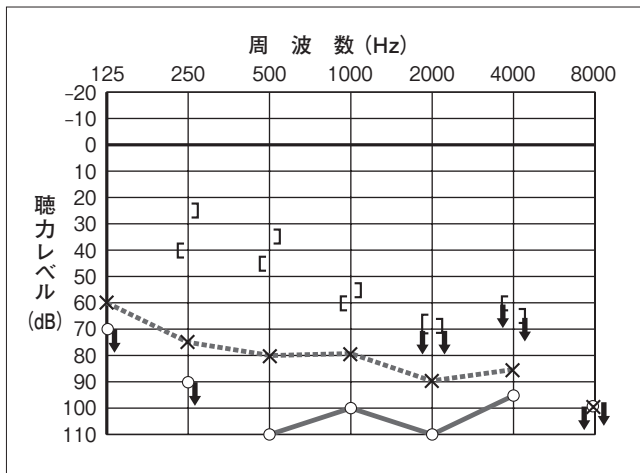


図2 再診時聴力

9月2日の血液検査結果は白血球  $4.3 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Neutro 62.4%、Ly 24.8%、Mo 5.6%、Eo 6.3%、Ba 0.9%)、赤血球  $4.56 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 11.1g/dl、血小板  $219 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、ALB 3.8g/dl、BUN 14.5mg/dl、CRE 1.0mg/dl、HbA1c (JDS) 7.1%、IgG 2,934mg/dl、IgM 43mg/dl、IgA 286mg/dl、非特異的IgE 633IU/mL、RF 21U/ml、CRP 2.41 mg/dl、血沈1h 112mm、PR3-ANCA (ELISA) <10EU、MPO-ANCA (ELISA) 116 EU、免疫複合体 (C1q)  $1.9 \mu\text{g/mL}$ 、免疫複合体 (mRF)  $4.2 \mu\text{g/mL}$ 、CH50 73.5/mL、C3 169mg/dL、C4 42mg/dLであった。

入院直後の診察、検査にて炎症反応上昇、両側滲出性中耳炎、鼻中隔粘膜びらん、副鼻腔炎、および肺の多発結節影を認めた。以上からウェゲナー肉芽腫症 (GPA) が強く疑われ、主科は腎臓内科・リウマチ科に変更となった。鼻粘膜および腎生検が施行されたが、あきらかな肉芽腫や血管炎の所見は得られなかった。上気道と下気道に病変を認め、ANCA陽性であることからGPAとして治療が開始された。

当初ステロイドパルス+経口ステロイドによる治療が予

定されていたが、ステロイドパルス後にも新たな鼻中隔病変が出現したためシクロフォスファミド (CY) も併用することとなった。メチルプレドニゾロン1g×3日×3回ののちプレドニゾロン40mg/日に加え、CY750mg/月の投与が行われ、耳、鼻および肺の病変と炎症反応は徐々に改善した。退院後はステロイド経口投与とIVCY継続となり6コース施行された。その後は寛解維持のため経口ステロイドはプレドニゾロン15mg/日で継続され漸減を予定している。聴力はゆっくりとした改善が続き、初診時と同等の聴力レベルとなった（図3）。

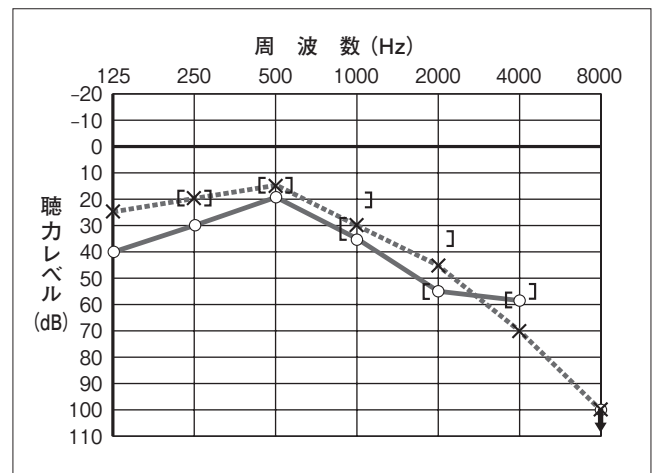


図3 寛解後聴力

### 【考 察】

ANCA関連血管炎のうち多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis, GPA、Wegener肉芽腫症) は気道に肉芽腫性炎症を生じ、腎には半月体形成性腎炎、壊死性肉芽腫性血管炎を認め、多くの症例でPR3-ANCAを検出する。上気道病変で初発する症例が多いとされ下気道、腎へと進行する。上気道、下気道、腎の病変がそろうものを全身型、上気道、下気道の単数または二つの臓器にとどまるものを限局型とよぶ<sup>1)</sup>。

本症例はMPO-ANCAが陽性であった点を除き、主要症状から診断基準に従いGPAと診断され速やかに治療が開始された。結果として聴力を含めて機能障害はほとんど起こさずに寛解導入されている。特に聴力は一旦聾となると回復しないとされており、聴力予後は治療開始時期に依存するため早期診断が重要と考えられる<sup>2)</sup>。

GPAのうち初診時に耳病変を認めた症例は47%との報告もあり頻度が高い<sup>3)</sup>。また、MPO-ANCA陽性の急性感音難聴や顔面神経麻痺を伴う中耳炎の症例が報告されている<sup>4)</sup>。GPAによる中耳炎とMPO-ANCA陽性中耳炎では非常に似通った臨床像を示すことが認識されてきており、ANCA関連血管炎性中耳炎 (Otitis media with ANCA-associated vasculitis, OMAAV) と呼ばれるようになってきている<sup>5)</sup>。臨床像として ①抗菌薬および鼓膜換気チューブが無効、②鼓室・乳突腔に貯留液または肉芽を認める、③急速に進行する骨導閾値の上昇、④血清PR3-ANCAまたはMPO-ANCAが陽性を示す、⑤鼻症状を合併する、⑥肺、腎病変を合併または続発する、⑦肥厚性硬膜炎を合併または続発する、⑧中耳・乳突洞の生検で血管炎または巨細胞を認める、⑨顔面神経麻痺が合併または続発する、⑩進行するとくも膜下出血で死亡するが挙げられている。

本例に類似した経過をとる疾患として、コレステリン肉芽腫症、好酸球性中耳炎、結核性中耳炎、悪性外耳道炎、中耳腫瘍、内耳自己免疫病を考慮する必要がある。これらのうち、両側同時に感音障害が急激に生じる可能性があるのは好酸球性中耳炎と内耳自己免疫病であり、本例の場合は鼓膜所見と中耳貯留物の性状から比較的短時間に鑑別することができた。最近になってANCA関連血管炎性中耳炎の診断基準案が提案され (表1)、本症例は1、2、3を満たし

確実例となる。

上気道病変のみの限局型GPAではANCAが検出できないものや典型的な病理組織所見が得られない症例の報告も散見する。「厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班による診断基準」を満たさない場合には、経過観察となり全身症状が出現してから治療されているのが現状と考えられる。現在の上記診断基準ではこれらの症例の早期診断は困難と言わざるを得ない。ANCA関連血管炎性中耳炎についても、中耳病変のみを呈して片側性であったりANCAの上昇が認められない場合には、生検までは行われず経過観察となる可能性が高い。担当医によって積極的な精査がなされなければ早期に診断することは困難であろう。

GPAは早期診断により生命予後の改善、さらには各臓器の機能予後の改善が期待できる。ANCA関連血管炎性中耳炎とともに上気道限局型GPAについて症例の集積がなされて臨床像がさらに明確になり広く周知されること、診断確定のためにANCAの測定感度が改善されることが必要と考える。

本症例では骨導閾値上昇は中耳病変が消失したのちもゆっくりとした改善が見られ、高度感音難聴であったにもかかわらず初診時の聴力レベルまで回復している。ANCA関連血管炎性中耳炎による内耳障害のメカニズムは不明であるが、中耳の炎症が蝸牛窓から内耳に波及する病態より

表1 ANCA関連血管炎性中耳炎 (OMAAV) 診断基準 (案)

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 抗菌薬または鼓膜換気チューブ無効の難治性中耳炎を呈する。</li> <li>2. 急速に進行する骨導閾値の上昇を認める。</li> <li>3. 血清PR3-ANCAまたは血清MPO-ANCAが陽性である。</li> <li>4. 生検組織で①または②のいずれかがみられる。             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 巨細胞を伴う壊死性肉芽腫</li> <li>② 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎</li> </ol> </li> <li>5. 下記の疾患が否定される             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 結核性中耳炎、② コレステリン肉芽腫</li> <li>③ 好酸球性中耳炎、④ 腫瘍性疾患 (がん、炎症性線維芽細胞腫など)</li> </ol> </li> <li>6. 参考所見：本疾患では下記の症状・所見を合併または続発することが多い             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 耳以外の上気道病変、肺病変、腎病変</li> <li>② 顔面神経麻痺</li> <li>③ 肥厚性硬膜炎</li> </ol> </li> </ol> <p>● 確実例：1+ (3または4) が見られる。                  ● 疑い例：1+2+5が見られ、かつプレドニゾロン0.5mg～1.0mg /kg、シクロホスファミド25～50mg /bodyの投与が著効する。</p>
--

(文献5より引用)

も血管炎による血管条障害が生じる病態の方が経過を説明しやすい。また、回復が持続している点でも直接的な有毛細胞障害ではないことを示している。血管炎による機能障害が聴力レベルに反映していると考えられ、症例によっては治療効果を示す指標となる可能性が示唆される。

#### 【結 語】

ANCA関連血管炎性中耳炎、限局型GPAの症例を経験した。早期診断が望ましい病態であり、疑われる症例については積極的に診断を進めていくことが必要と考える。

#### 【文 献】

- 1) 尾崎承一 他：ANCA関連血管炎の診療ガイドライン。厚生労働省難治性疾患克服研究事業、東京、2011
- 2) 内田 真哉 他：両側聾が改善したANCA関連血管炎による難治性中耳炎. Otol Jpn 23 : 92-97, 2013.
- 3) Harabuchi Y, et al : Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in the upper respiratory tract seen by otolaryngologists in Japan. Clin Exp Nephrol. 2013. [Epub ahead of print]
- 4) 東 直人 他：MPO-ANCA高値陽性で、高用量ステロイド薬と免疫抑制剤による治療が奏効した難治性中耳炎の一例. 日臨免疫会誌33 : 99-104, 2010.
- 5) 原渕保明 他：【血管炎症候群－新しい分類と名称－】微小血管性血管炎 多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の上気道病変とANCA関連血管炎性中耳炎(OMAAV)〈Small vessel vasculitis Upper Respiratory Tract Lesion of Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) and Otitis Media with ANCA-associated Vasculitis (OMAAV)〉. 最新医68 : 187-195, 2013.