

●症 例

上気道閉塞パターンを呈し声門下狭窄を伴った Wegener 肉芽腫症の 1 例

佃屋 剛 濱田 努 本川 郁代 寒川 卓哉 井上 博雅

要旨：症例は 23 歳，女性。主訴は労作時呼吸困難・喘鳴・乾性咳嗽。2004 年 5 月より左耳漏，両側難聴，嘔声が出現。近医耳鼻咽喉科で両側鼓室内に充満する肉芽形成を指摘された。生検にて好中球優位な肉芽組織所見を認め，好酸球性中耳炎の診断で耳漏ドレナージおよびステロイド局注を施行されていた。また，声門下狭窄を認め特発性声門下狭窄症としてプレドニゾン 2 mg 内服で経過観察されていた。2009 年 2 月労作時呼吸困難・喘鳴・乾性咳嗽が出現し，胸部 X 線写真で両肺野に多発結節影を指摘された。CT ガイド下肺生検による病理学的組織所見と臨床症状より Wegener 肉芽腫症と診断し，シクロホスファミドを含めた寛解導入療法を開始した。症状は速やかに軽快したが声門下狭窄は改善しなかった。確定診断までに時間を要し，寛解導入療法でも声門下狭窄の改善を認めなかった Wegener 肉芽腫症を経験した。

キーワード：声門下狭窄，Wegener 肉芽腫症，上気道閉塞パターン

Subglottic stenosis, Wegener granulomatosis [Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)],
The pattern of upper respiratory stenosis

緒 言

Wegener 肉芽腫症 (Wegener granulomatosis : WG¹⁾) は上気道 (E)，肺 (L)，腎 (K) に壊死性肉芽腫性血管炎を起こし，高率に PR3-ANCA 値上昇を認める難治性血管炎である。ANCA 陽性で上下気道および腎病変を有する通常型では比較的診断が容易であるが，ANCA 陰性の限局型は診断に苦慮することが多い。今回我々は，耳症状から 5 年の経過で限局型 Wegener 肉芽腫症と診断しえた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：23 歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難，喘鳴，乾性咳嗽。

既往歴：11 歳 中耳炎。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒 (-)，喫煙 (-)。

現病歴：2004 年 5 月より左耳漏，両側難聴，嘔声が出現。6 月近医耳鼻咽喉科を受診し，両側鼓室内に充満する肉芽形成が疑われ，生検にて肉芽組織を認めた。好

酸球性中耳炎の診断で耳漏ドレナージ・ステロイド局注などを施行されていた。また，声門下狭窄を認め生検するも有意所見を認めず，特発性声門下狭窄症としてプレドニゾン (prednisolone : PSL) 2 mg 内服で経過観察されていた。2009 年 1 月より乾性咳嗽・喘鳴・労作時呼吸困難が持続するため，2 月 10 日近医を受診した。胸部単純写真で両肺野に多発結節影を指摘され，2 月 19 日鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科に紹介受診となり，3 月 2 日精査治療目的に入院となった。

入院時現症：身長 154.3 cm，体重 42.6 kg (2ヶ月で 5 kg 減)，血圧 116/66 mmHg，脈拍 92/min・整，体温 36.6℃，SpO₂ 96% (室内気)，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，頸部で上気道狭窄音あり，前胸部・背部で wheezes 聴取，腹部異常所見なし，神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血検査では貧血を認め，生化学検査では IgE 高値を認めた。ACE，*Cryptococcus* 抗原，QuantiFERON® (QFT)，ANCA や各種腫瘍マーカーは陰性であった。血液ガス分析では，PaO₂ 76.7 mmHg と低値を呈し，呼吸機能検査では VC 1.10 L，%VC 36.5%，FEV₁ 0.98 L，FEV₁% 87.9% と，拘束性障害を認めた。flow-volume 曲線では flow と volume は低下し peak flow は 1.97 L/s (31.5%) であった。また，明らかな plateau 形成は認めないものの上気道閉塞パターンが疑われ fixed airway obstruction と考えた (Fig. 1, A)。尿検査は異常なかった。

連絡先：佃屋 剛

〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学

(E-mail: minimini@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp)

(Received 28 Dec 2011/Accepted 6 Jul 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

| | | | |
|---------------|------------------------------|-------------------------------|--------------|
| Hematology | | CEA | 1.1 ng/ml |
| WBC | 7,840/ μ l | SCC | 0.7 ng/ml |
| Neut | 76.0% | CA125 | 24.4 U/ml |
| Lymp | 18.0% | RF | 9.2 IU/ml |
| Mono | 2.0% | KL-6 | 184 U/ml |
| Eos | 3.9% | IL-2R | 328 U/ml |
| Baso | 0.1% | PR3-ANCA | <3.5 U/ml |
| RBC | 5.35×10^6 / μ l | MPO-ANCA | <1.3 U/ml |
| Hb | 10.2 g/dl | QuantiFERON®-TB-2G | (-) |
| Hct | 36.1% | Cryptococcus antigen | (-) |
| PLT | 83.1×10^4 / μ l | Blood gas analysis (room air) | |
| Biochemistry | | pH | 7.432 |
| TP | 8.1 g/dl | PaCO ₂ | 35.5 mmHg |
| Alb | 4.5 g/dl | PaO ₂ | 76.7 mmHg |
| GOT | 14 IU/L | HCO ₃ ⁻ | 23.1 mmol/L |
| GPT | 8 IU/L | Pulmonary function test | |
| LDH | 156 IU/L | VC | 1.11 L |
| T-Bil | 0.4 mg/dl | %VC | 36.5% |
| γ -GTP | 12 IU/L | FEV ₁ | 0.98 L |
| ALP | 287 IU/L | FEV ₁ % | 87.9% |
| BUN | 8.6 mg/dl | PEF | 31.5% |
| Cr | 0.5 mg/dl | Sputum examinations | |
| Serology | | Cytology | class I |
| CRP | 0.12 mg/dl | Culture | normal flora |
| IgG | 1,519 mg/dl | Urinalysis | |
| IgA | 346 mg/dl | Protein | (-) |
| IgM | 208 mg/dl | Glucose | (-) |
| IgE | 1,153 IU/ml | Occult blood | (-) |
| ACE | 7.8 U/L | | |
| Lysozyme | 7.9 μ g/ml | | |

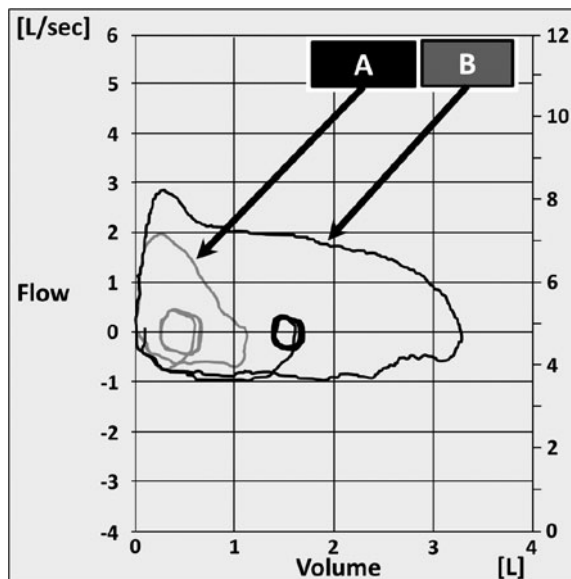


Fig. 1 Flow-volume curve on admission (A) and in April (B), showing improvement of VC, but with remaining upper airway obstruction (variable extrathoracic obstruction pattern).



Fig. 2 Chest radiography on admission, showing nodules in both lung fields.

画像所見：入院時胸部単純X線(Fig. 2)では右中肺野、左上中下肺野に結節影を認めた。胸部CT (Fig. 3A)で

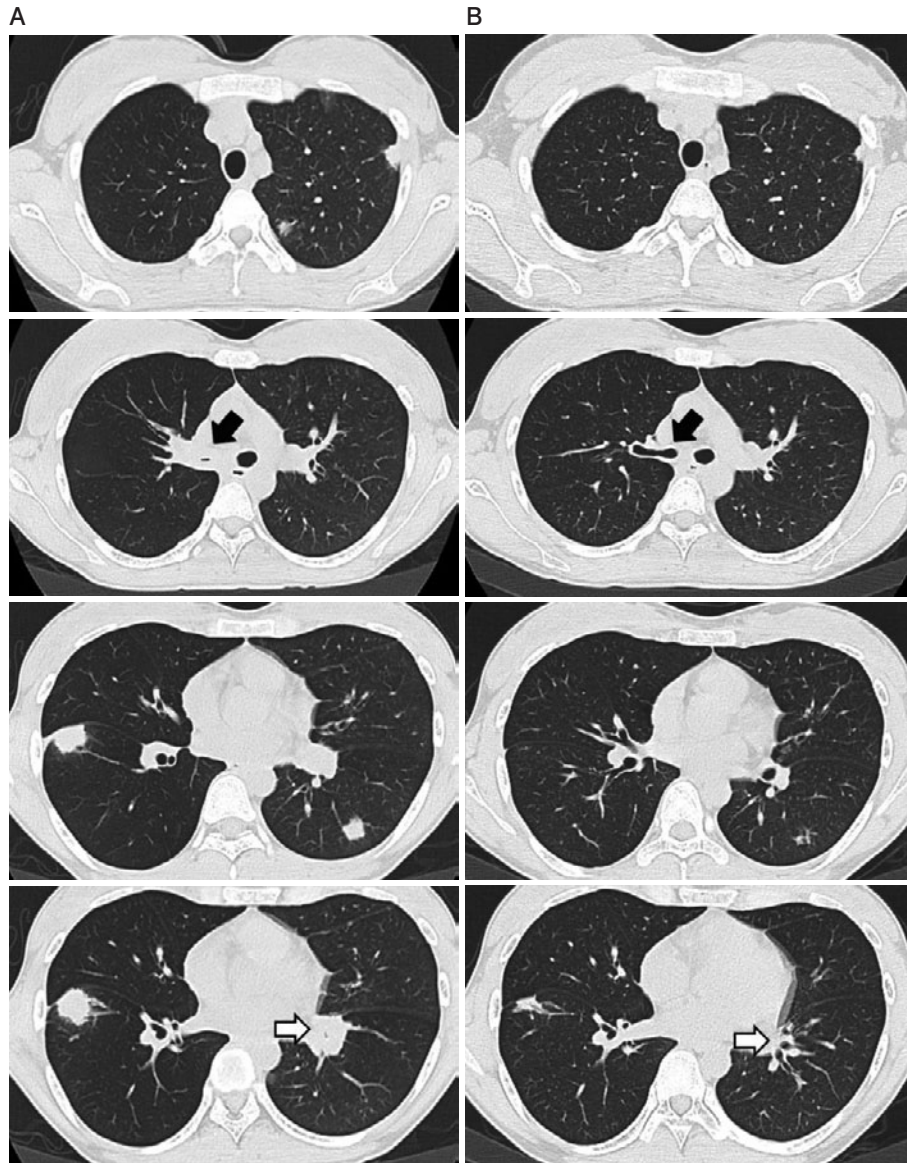


Fig. 3 (A) Chest computed tomography on admission, showing nodules in the right S8 and left S1+2, S6, and bronchial stenosis of the right main bronchus (black arrow) and left lower bronchus (white arrow). (B) Chest computed tomography in April, showing improvement of the right main bronchus and the left lower bronchial stenosis (black and white arrows).

は、右 S8, 左 S1+2, S6 末梢側優位に辺縁不整な結節影を認めた。また、喉頭の浮腫性狭窄、右主気管支から上葉支, 中間幹にかけての気管支全周性肥厚と高度狭窄, 左 B6 分岐下レベルでは高度狭窄を呈していた。

入院後経過：声門下狭窄に対し喉頭内視鏡を施行したところ、声門下の狭窄が強いため声門下にある気管輪は確認困難で、可視範囲内においては声門から数 mm までしか観察できなかった (Fig. 4A)。声門下狭窄による喘鳴が強く、右主気管支, 左下葉支狭窄のため全肺野で wheezes が聴取された。労作時呼吸困難の訴えが強く、早期の診断治療が必要と考えられた。しかし、声門下狭

窄著明のため気管支鏡は困難であり、左 S6 15 mm 大の結節影に対し 3 月 5 日 CT ガイド下肺生検を施行した。病理組織学的所見では線維性組織の中にリンパ球の密な浸潤, 少数の多核巨細胞, 肺胞隔壁の線維化, Masson 体および多核巨細胞を伴う肉芽腫性病変 (Fig. 5) を認めた。壊死像・血管炎の所見はなく、真菌・抗酸菌も指摘されなかった。肉芽腫の分布はサルコイドーシスとしては非定型的であった。臨床像および病理組織学的所見からは Wegener 肉芽腫症が最も疑われた。壊死性血管炎の所見はなく、確定診断のためには中耳・鼻腔・声門下などの病変部からさらなる生検が必要と考えられた。

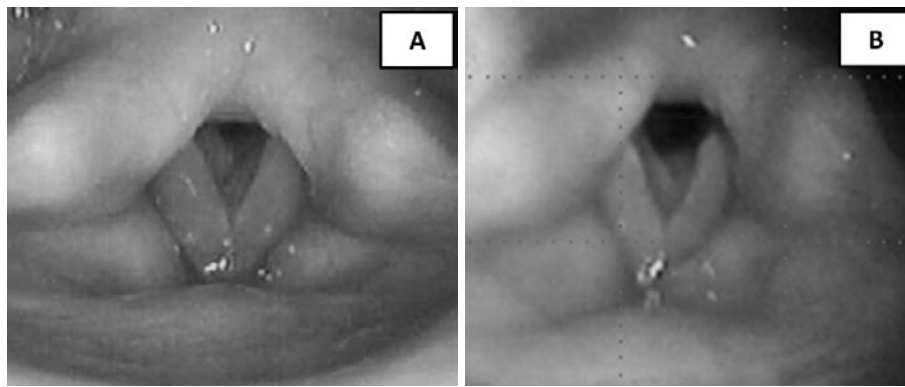


Fig. 4 Vocal cord findings by laryngoscope on admission (A) and in April (B). Vocal cords were edematous, and the subglottic space was very narrow. The edematous vocal cords were improved after remission-induction therapy, but subglottic stenosis remained.

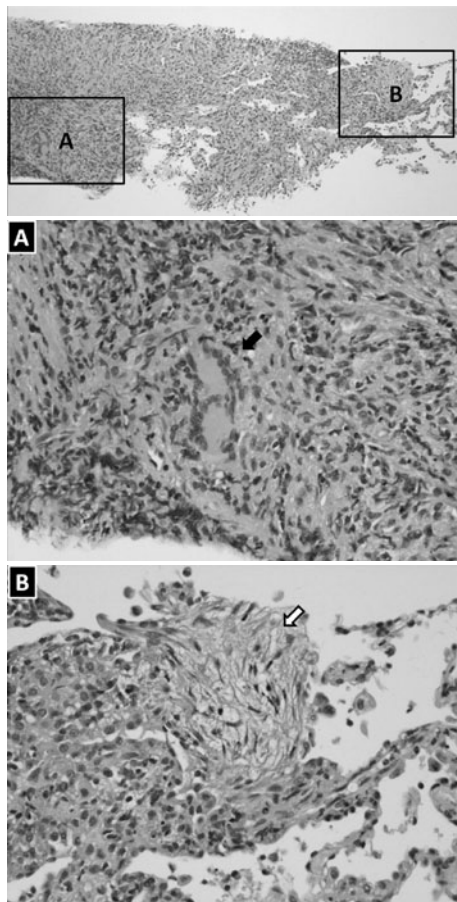


Fig. 5 Pathological findings of CT-needle aspiration biopsy (hematoxylin-eosin stain), showing granuloma with giant cell (A, black arrow) and Masson body (B, white arrow).

副鼻腔 CT にて右上顎洞内に貯留液・粘膜肥厚像を指摘され、耳鼻咽喉科に生検を依頼したが確定診断のためには全身麻酔下の手術が必要とのことであった。声門下狭

窄のため気管挿管は困難と判断され、以前施行された鼻腔生検でも確定診断が得られておらず、症状は悪化し早急な治療開始が必要と考えられた。病理組織学的所見上は巨細胞を伴う肉芽腫性炎を認めた。壊死性所見は伴っていないが、すでに前医によりステロイド治療も施行されており病変が修飾されていることが考えられた。また、Wegener 肉芽腫症以外の肉芽腫性疾患として鑑別にあがるものはなかった。Wegener 肉芽腫症の診断基準（厚生省難治性血管炎分科会，1998 年）による主要症状 4 項目では、上気道の症状（副鼻腔炎・中耳炎・嗄声・気道閉塞）、肺の症状（咳嗽、呼吸困難）、血管炎による症状（体重減少）の 3 項目を満たし、臨床的に限局型 Wegener 肉芽腫症と診断した。

腎病変に関しては検尿で異常所見を認めず、Ga シンチグラフィでも腎への異常集積を認めなかったことから、腎病変なしと判断した。3 月 27 日より PSL 30 mg/日、シクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) 50 mg/日、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim : ST) 2 g/日による寛解導入療法を開始した。1 週間後には喘鳴・労作時呼吸困難は軽快し、胸部 X 線写真上も多発結節影の縮小を認めた。4 月 23 日効果判定胸部単純 CT (Fig. 3B) にて声門下浮腫・右主気管支・左 B6 分岐下レベル狭窄の改善、肺内結節影の縮小を認めた。呼吸機能検査では VC 1.10 L (36.5%) から 3.22 L (107.4%)、FEV₁ は 0.98 L から 2.10 L、PEF は 1.97 L/s (31.5%) から 2.90 L/s (46.4%) と著明に改善した。しかし、flow-volume 曲線での上気道閉塞パターンは残存し (Fig. 1, B)、喉頭内視鏡の観察でも声門下狭窄は変わらなかった (Fig. 4B)。4 月 24 日退院となり、以後外来で経過観察中である。CPA は 2 年で中止し、PSL は 5 mg まで減量後に終了しているが寛解導入療法終了 9 ヶ月経過した現在まで増悪は認めて

いない。

考 察

WGの病理組織学的所見の典型例ではフィブリノイド変性を伴う血管炎と巨細胞の浸潤を伴う肉芽腫と壊死像を認めるが、典型的所見が得られる率は30~50%とされており²⁾、決して高くはない。さらに限局型においてはPR3-ANCAの陽性率も高くないことから、診断に苦慮することが多いといわれている。WGは上気道症状より始まり肺や腎臓へも病変が及ぶという特徴があり、未治療例では2年以内に90%以上が死亡するとされているため、上気道症状で発症し本疾患が疑わしい場合は早期治療を行うことで、病変の広がりを予防し予後改善にもつながるとされている³⁾。本例では病理組織像で肉芽腫は認めており、確定診断に近い疑診として治療を早期開始した。

腎病変の評価に関しては、正常の尿検査、血清クレアチニンは必ずしも病変を反映せず、腎生検が勧められている。しかし画像所見を認めない場合、腎門部を含まなければ剖検組織でさえも見落とす可能性がある病変を経皮腎生検でとらえるのは至難の技とされ、腎病変合併の有無を評価する場合、非侵襲的検査で十分であるとされている⁴⁾。また、Gaシンチグラフィーを用いて腎病変の有無を報告した例⁵⁾もみられ、本例では異常集積を認めなかったことから腎病変なしの限局型とした。

WGの上気道所見として頻度が高いのは、副鼻腔炎、鼻粘膜潰瘍、鼻出血であるが、声門下狭窄や気管狭窄は生命を脅かす所見であり、1954年にGodmanとChurgによって声門下狭窄を伴うWGの報告があった⁶⁾。声門下狭窄はWGの16~23%に起こるとされており⁷⁾、輪状軟骨、もしくはそれよりも上方で起こり、声帯下3~4cmにわたることが典型的である。健常成人では声門下の内径は約23mmで前後径は18mm程度とされているが、同部位は輪状軟骨により完全に取り囲まれているため、全周性の炎症・浮腫・線維化で狭窄症状が出やすいという特徴がある⁸⁾。

上気道閉塞部位をflow-volume曲線から検出する方法がMillerとHyattによって報告⁹⁾されており、声門下狭窄ではflow-volume曲線は通常fixed airway obstructionパターンになるとされている¹⁰⁾。本例もfixed airway obstructionパターンを呈した。

本例はPSL、CPA、STによる寛解導入療法で数日後にwheezesも消失し症状軽快傾向にあったが嗄声だけは残存した。治療1ヶ月後の評価CTでは、気管支病変、肺野病変は軽快していた。しかし、喉頭内視鏡による観察では声門下狭窄の改善は認めなかった。声門下狭窄の臨床経過については、全周性の粘膜損傷や潰瘍が初期病

変としてあり、線維性瘢痕は寛解過程に起こる¹¹⁾とされているが、WGの全身性の活動性とは独立して経過する⁷⁾といわれている。声門下狭窄は、無治療時期の潰瘍病変のくすぶっていた病変活動性を表しているのではないかと主張する報告¹⁰⁾もある。Schokkenbroekら¹²⁾の報告では、9例中7例で声門下狭窄と気管狭窄はWGが活動的ではないときに診断されており、WG診断時や再発時には声門下狭窄、気管狭窄は診断されておらず、仮説としてWGの活動期に段階的に線維化が形成されているのではないかと提言している。声門下狭窄に対し外科的処置をする場合は、全身性の活動性がある間は侵襲的な処置は避けたほうがよく、WGの全身炎症が静止している間に行うと成功する⁷⁾とする報告もみられる。本例で嗄声が残存したのは声門下狭窄部の炎症が進行し、線維化が残存したためと考える。

WGの90%は鼻、副鼻腔等の病変を伴う¹³⁾が鼻・副鼻腔の生検では標本が小さく診断に至らないことが多い¹¹⁾。本例でも声門下狭窄部位の生検では診断がつかず特発性声門下狭窄症として長期経過観察されていた。

WGの血清マーカーとして、PR3-ANCAは70~80%で、MPO-ANCAは10%で陽性となるが、限局型WGではANCAが陽性になることはまれで40%以上は陰性になる¹⁴⁾とされており、本例でも陰性であった。ANCAが陰性であったことが診断までに時間を要した一因になったと思われる。

治療は寛解導入療法として一般的にCPAとグルココルチコステロイド(glucocorticosteroid)を用い、85~90%は臨床的寛解に至る。しかし、声門下狭窄は瘢痕化するため本例のように狭窄症状が残存することがある。その際は、拡張と局所注入による外科的治療が有用とされ¹⁵⁾、拡張前にcold-knifeで処置する方法も報告されている¹⁶⁾。また、気管切開術となることもあり、通常は一過性であるが、永久的気管切開術の頻度は11%とされている⁷⁾¹²⁾。

WGの血管炎活動性を評価する方法としてthe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)はBVAS/WG¹⁷⁾を提唱しており、本例はBVAS/WGでscore 0となり治療を終了した。その後9ヶ月間再発は認めていない。しかし、再発する場合、ほとんどが免疫抑制剤中止後1年以内であり¹⁸⁾、BVAS/WG、Disease Extent Index (DEI)¹⁹⁾などを用いて注意深く経過観察することが必要である。また、今後再発した場合、その後に声門下狭窄の増悪を招く可能性があり、その際はまず全身炎症を、軽症であれば免疫抑制剤[メトトレキサート(methotrexate)やアザチオプリン(azathioprine)]とグルココルチコステロイドの併用療法で、重症であればリツキシマブ(rituximab)²⁰⁾で抑制した後に、狭窄症状が残存

する場合は症状と呼吸機能検査, 特に peak flow の低下を機に外科的治療を考慮すべきと考える。また, 11%に永久的気管切開術となる可能性があり, 十分な説明が必要である。Schokkenbroek ら¹²⁾の報告した永久的気管切開術となった1例は26歳の女性で妊娠を契機に呼吸困難の悪化を呈しており, 本例も妊娠の際は慎重な経過観察が必要であると考ええる。

本例は診断に5年を要している。その原因として, ANCA が陰性であったこと, また好酸球性中耳炎, 特発性声門下狭窄症として治療されていたことがあげられる。特に耳鼻咽喉科領域での病変部生検では確定診断に至ることは少ないため全身検索を積極的に行う必要がある。また, WG の声門下狭窄病変は全身炎症とは独立して経過するため外科的治療を念頭に経過観察していく必要があると考える。

引用文献

- 1) Wegener F. Über generalisierte, septische gefässerkrankungen. Verh Dtsch Pathol Ges 1936; 29: 202-9.
- 2) 石田芳也. ウェゲナー肉芽腫症 16 例の臨床的検討. 耳鼻臨床 2004; 97: 997-1005.
- 3) 吉川沙耶花, 梅崎俊郎, 松本 希. 診断に苦慮した喉頭限局 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 耳鼻と臨 2008; 54: 318-24.
- 4) DeRemee RA. Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, ed. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 3rd ed. New York: McGrawHill. 1998; 1360-5.
- 5) 高崎秀昭, 市川聡裕, 上尾章夫. Ga-67 シンチが診断に有用であった Wegener 肉芽腫症の 1 例. 核医学画像診断 2000; 15: 12-14.
- 6) Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. Arch Pathol 1954; 58: 533-53.
- 7) Gluth MB, Shinnars PA, Kasperbauer JL. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. Laryngoscope 2003; 113: 1304-7.
- 8) Blaivas AJ, Strauss W, Yudd M. Subglottic stenosis as a complication of Wegener's granulomatosis. Prim Care Respir J 2008; 17: 114-6.
- 9) Miller RD, Hyatt RE. Obstructing lesions of the larynx and trachea: clinical and physiologic characteristics. Mayo Clin Proc 1969; 44: 145-61.
- 10) Lampman JH, Querubin R, Kondapalli P. Subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. Chest 1981; 79: 230-2.
- 11) Shvero J, Shitrit D, Koren R, et al. Endoscopic laser surgery for subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. Yonsei Med J 2007; 48: 748-53.
- 12) Schokkenbroek AA, Franssen CF, Dijkers FG. Dilatation tracheoscopy for laryngeal and tracheal stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008; 265: 549-55.
- 13) Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, et al. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 2007; 33: 755-75.
- 14) Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthritis Rheum 1998; 41: 1521-37.
- 15) Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, et al. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. J Rheumatol 2003; 30: 1017-21.
- 16) Eliachar I, Chan J, Akst L. New approaches to the management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. Clev Clinic J Med 2002; 69: 149-51.
- 17) Mahr AD, Neogi T, Lavalley MP, et al. Assessment of the Item Selection and Weighting in the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis. Arthritis Rheum 2008; 59: 884-91.
- 18) Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, et al. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. QJM 1995; 88: 127-33.
- 19) De Groot K, Gross WL, Herlyn K, et al. Development and validation of a disease extent index for ANCA-associated vasculitides. Clin Nephrol 2001; 55: 31-8.
- 20) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 221-32.

Abstract**A case of Wegener granulomatosis with a pattern of upper respiratory stenosis in respiratory function test by subglottic stenosis**

Go Tsukuya, Tsutomu Hamada, Motokawa Ikuyo, Takuya Samukawa and Inoue Hiromasa
Department of Pulmonary Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

The case is a 23-year-old woman with a chief complaint of dyspnea, wheeze, and dry cough. In May 2004, she had left otorrhea and was both hard of hearing and hoarse. She saw a close otorhinolaryngology, and was pointed out filling granulomatous formation in her left auris media. A biopsy of that showed neutrophil-dominant granuloma, which led the diagnosis to eosinophilic otitis. Since then, drainage of her left auris media and steroid injections into the granuloma have been done. On the other hand, she also revealed subglottic stenosis, diagnosed as idiopathic subglottic stenosis, and since then has started oral prednisolone 2 mg/day. In February 2009, she had dyspnea on effort, wheeze, and dry cough. She was found to have multiple nodules in both lung fields in a chest X-ray by a nearby doctor. A CT-needle-aspiration biopsy was done in our hospital, and she diagnosed as Wegener granulomatosis in pathological and clinical findings. In remission induction therapy, the complaint was rapidly improved, but subglottic stenosis remained. We experienced a case of WG needed for 5 years until the final diagnosis and made no response to the subglottic stenosis in remission induction therapy.