

●症 例

顔面神経麻痺を呈した ANCA 陰性 granulomatosis with polyangitis の 1 例

西尾 智尋^a 古閑 紀雄^b 勝山 栄治^c 富岡 洋海^a

要旨：症例は 85 歳，女性．急速に進行する難聴と呼吸困難を主訴に来院．画像上，両側肺野に多発の腫瘤影を認めたため当初肺腫瘍が疑われたが，両側の滲出性中耳炎と，血痰，発熱，多発関節痛を呈していること，および経気管支肺生検より巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎を認めたことより，限局型 granulomatosis with polyangitis (GPA；Wegener 肉芽腫症) 確実例と診断した．経過中，右の末梢性顔面神経麻痺が出現し，プレドニゾロンとシクロフォスファミド，ST 合剤にて改善した．GPA に伴う末梢性顔面神経麻痺はまれであるが早期の治療介入を要する病態であり，鑑別に挙げる必要があると考えられた．

キーワード：限局型 granulomatosis with polyangitis, ANCA 陰性, 顔面神経麻痺, 縦隔リンパ節腫大, 気管気管支病変

Limited form of granulomatosis with polyangitis, ANCA negative, Facial paralysis, Mediastinal lymphadenopathy, Tracheobronchial involvement

緒 言

granulomatosis with polyangitis (GPA；Wegener 肉芽腫症) は，上気道，下気道，および腎の壊死性肉芽腫性血管炎を呈する全身性疾患であり，高率に PR3-ANCA の上昇を認める¹⁾が，限局型 GPA ではしばしば PR3-ANCA 陰性例が報告されている^{2)~4)}．また，末梢性顔面神経麻痺はまれであるがよく知られた GPA の合併症である⁵⁾．今回我々は，GPA によると思われる顔面神経麻痺を呈した，限局型 PR3-ANCA 陰性 GPA の 1 例を経験した．画像上縦隔リンパ節腫大を呈し，気管支鏡検査にて気道粘膜病変を認めた点も興味深いと考えられ，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：85 歳，女性．

主訴：難聴，呼吸困難．

既往歴：高血圧症．

喫煙歴なし，内服薬なし，アレルギー歴なし，職業性

粉塵吸入歴なし，ペット飼育歴なし．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：2012 年 1 月頃感冒様症状あり，その後より盗汗が持続していた．2 月より難聴が出現し急速に進行，両側の聴力をほぼ消失した．同時期より全身倦怠感が出現，増強．5 月半ばより食欲不振と咳嗽，血痰，呼吸困難を認め，同月 24 日に肺腫瘍疑いで神戸市立医療センター西市民病院紹介受診，精査加療目的に入院となった．咽頭痛と多発関節痛あり．

入院時現症：体温 37.7℃，血圧 120/64 mmHg，脈拍 100/min・整，呼吸数 22/min，SpO₂ 97% (室内気)，眼球結膜・眼瞼結膜に貧血，黄疸なし，皮疹なし，表在リンパ節触知せず，肺音清，腹部所見なし，神経学的異常なし．

入院時検査所見：血液検査では WBC 15,800/μl，CRP 21.8 mg/dl と炎症反応の上昇を認め，Hb 10.6 g/dl と軽度の貧血を伴っていた．sIL2-R の上昇を認め，ACE および腫瘍マーカーは基準値内であった．MPO-ANCA，PR3-ANCA は陰性であった．血液一般細菌培養，喀痰一般細菌培養と抗酸菌培養はいずれも陰性であった (表 1)．

入院時画像所見：胸部 X 線写真では両側肺野に多発する斑状影を認めた (図 1)．胸部造影 CT は両側肺野に多発する大小不同の腫瘤影を呈し，一部の腫瘤は内部に気管支透亮像を有し内部は不均一に造影されていた．縦隔リンパ節は腫大し，気道壁はびまん性に肥厚していた (図 2)．

連絡先：西尾 智尋

〒653-0013 兵庫県神戸市長田区一番町 2-4

^a神戸市立医療センター西市民病院呼吸器内科

^b同 耳鼻咽喉科

^c同 臨床病理科

(E-mail: cnishio@kobe-nishishimin-hospi.jp)

(Received 23 Jan 2013/Accepted 3 Jun 2013)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Serology		Cerebrospinal fluid	
WBC	15,800/ μ l	CRP	21.8 mg/dl	Cell count	6/3 μ l
Seg	89.0%	PR3-ANCA	<10 EU	Protein	25 mg/dl
Lym	7.0%	MPO-ANCA	<10 EU	HSV-IgG	<0.2
Mono	4.0%	Procalcitonin	0.15 ng/L	HSV-IgM	0.23
RBC	413 \times 10 ⁴ / μ l	sIL2-R	1,572 U/ml	VZV-IgG	<0.2
Hb	10.6 g/dl	ACE	10.1 U/L	VZV-IgM	0.01
Ht	32.0%	<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)	Blood biochemistry	
Plt	29.4 \times 10 ⁴ / μ l	Tumor marker		HSV-IgG	39.0
Biochemistry		CEA	1.1 ng/ml	HSV-IgM	0.68
TP	6.74 g/dl	CYFRA	1.4 ng/ml	VZV-IgG	7.0
LDH	224 IU/L	ProGRP	23.5 pg/ml	VZV-IgM	0.13
AST	44 IU/L	Urinalysis		ADA	0.6 U/L
ALT	34 IU/L	Protein	(1+)	ANA	<40 \times
T-Bil	0.6 mg/dl	Glucose	(-)	Anti-SSA Ab	<5.0
BUN	16 mg/dl	Occult blood	(1+)	Anti-SSB Ab	<5.0
Cre	0.75 mg/dl	Cast	(-)		
Na	136 mEq/L	Culture			
K	4.3 mEq/L	Blood culture	(-)		
Cl	104 mEq/L	Sputum culture	(-)		



図 1 入院時胸部 X 線写真. 両側肺野に多発する斑状影を認めた.

気管支鏡所見：気管より亜区域支入口部に至るまで可視範囲の気道粘膜は発赤を伴い浮腫状で粗造，易出血性であった（図 3）。右 B² の腫瘤影より経気管支肺生検（TBLB）と気管支洗浄を施行した。気管支洗浄液では一般細菌・真菌・抗酸菌検査や細胞診はいずれも陰性であった。TBLB では粘膜下に類上皮細胞の増生を認め、多核巨細胞をまじえた壊死巣の周囲に肉芽腫性炎症を呈していた（図 4）。組織染色でも抗酸菌・真菌はいずれも認められなかった。中葉と底幹の分岐部の気管支粘膜からも生検を施行し、同様の組織所見を得た。

経過：上気道症状として中耳炎，咽頭痛，肺症状として血痰，咳嗽，呼吸困難，血管炎による症状として多関



図 2 入院時胸部造影 CT. 肺野に多発する腫瘤影と気道壁の肥厚，縦隔リンパ節腫大を認めた.

節痛を認め，組織所見も合致することより GPA 確実例と診断した。受診の契機となった難聴は混合性難聴であったが，感音性難聴が優位なパターンであった。初診時に認めた血尿と蛋白尿はその後の再検では認めず，腎生検は行っていないが，腎病変を伴わない限局型と考えられた。GPA に対して治療予定としていたところ，治療開始前日に右の末梢性顔面神経麻痺が出現した。Bell 麻痺や Ramsay-Hunt 症候群の関与を疑いバラシクロピ

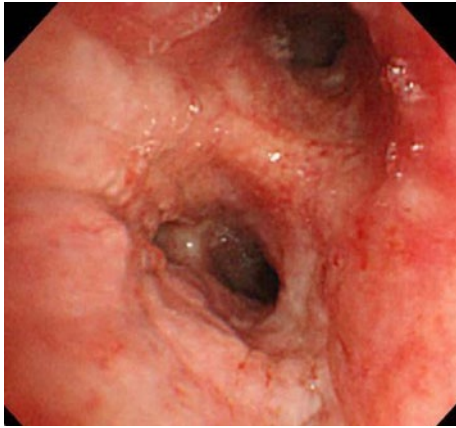


図3 気管支鏡. 気道粘膜は浮腫状かつ粗造であった.

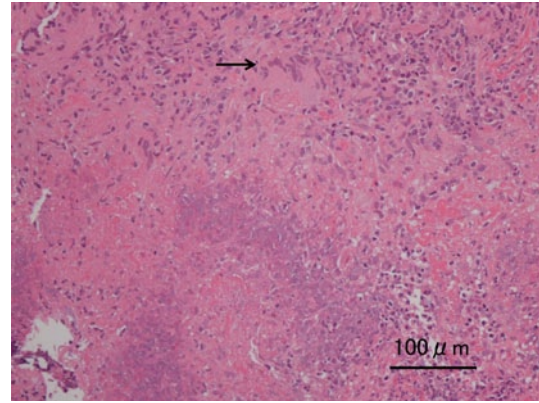


図4 右肺S²の生検検体. 類上皮細胞の増生を認め, 多核巨細胞(矢印)をまじえた壊死巣の周囲に肉芽腫性炎症を呈していた(hematoxylin-eosin stain, ×20).

ル (valacyclovir) 2,000 mg, プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 80 mg を開始, GPA の加療としてシクロホスファミド (cyclophosphamide) 50 mg, ST 合剤 2 錠 [スルファメトキサゾール (sulfamethoxazole) 800 mg, トリメトプリム (trimethoprim) 160 mg] を併用した. 髄液所見は正常, 単純ヘルペスウイルスと水痘ウイルスの髄液中の抗体価の上昇は認めず, Ramsay-Hunt 症候群に特徴的とされる耳介周囲の水疱形成も認めなかった. また血液中のウイルス抗体価は既感染のパターンであり, Bell 麻痺や Ramsay-Hunt 症候群を積極的に疑う所見は得られなかった. 顔面神経麻痺を呈する他疾患についても検索を行ったが, サルコイドーシスについては皮疹やブドウ膜炎を認めず ACE は正常であり, シェーグレン症候群については乾燥症状を伴わず抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体とも陰性であり, 否定的と考えられた (表1). 頭部 MRI 検査でも明らかな異常は認めなかった. 以上より GPA に伴う顔面神経麻痺と考えられ, シクロホスファミド 50 mg と ST 合剤 2 錠を計 8 週間投与し, PSL は 2 週間で 80 mg より 15 mg に漸減, 同量で継続した. 顔面神経麻痺は発症時に完全型であったが, 治療経過で改善した. 難聴と入院時の CT でみられた肺野の腫瘤影と気道壁の肥厚も改善した. 発症 3ヶ月後の現在, 再発は認めていない.

考 察

GPA の耳科的徴候は滲出性中耳炎, 慢性中耳炎, 感音性難聴, めまい, 顔面神経麻痺の 5 つに分類される⁶⁾. このうち顔面神経麻痺は GPA の 5% に発症し, 中耳における神経の圧迫が原因とされるが, 外科的な圧迫解除による症状改善は乏しく原疾患に対する早期の治療を要するため⁵⁾, 適切な診断を要する. また, 感音性難聴は GPA の 8% で認められ, その機序は不明な点も多いが,

蝸牛への免疫複合体の沈着や蝸牛血管の血管炎が推測されている⁵⁾⁷⁾. 一般的に末梢性顔面神経麻痺に感音性難聴を合併することはまれであり, さらに中耳の炎症を伴った場合は GPA を早期に疑うべきとされる⁸⁾. 本症例では他の徴候より GPA の診断が得られたため, 顔面神経麻痺を呈した翌日より GPA に対する加療を開始した結果, 後遺症なく寛解を得ることができた.

GPA における PR3-ANCA の陽性率は寛解期よりも活動期で高いことが報告されている¹⁾. しかし活動期であっても, 全身性血管炎を認める型では 96% と高率であるが, 限局型では 67% にすぎない. 腎病変を伴わない場合, PR3-ANCA が陰性であっても他の徴候から総合的に判断し GPA を鑑別に挙げる必要があると思われる.

縦隔リンパ節腫大を呈する GPA は少ない. George らの報告では 302 人中 1% に縦隔リンパ節腫大を認め⁹⁾ まれな画像所見であるとされていたが, その後の報告¹⁰⁾ では 57 人中 8 人に縦隔・肺門リンパ節腫大がみられており, 従来考えられていたほどまれな所見ではないようである.

GPA で認める気管・気管支壁の肥厚は粘膜・粘膜下の肉芽腫性の肥厚であるがまれな所見であり, 進行すれば内腔の狭窄をきたしうるとされる^{11)~13)}. 本症例では中枢気道粘膜の生検より壊死性肉芽腫性炎症が認められ, GPA による粘膜肥厚であることが証明された. 気管支鏡の再検は行っていないが呼吸困難等の症状の出現はなく, 経過の CT で中枢気道の狭窄は認めていない. 末梢気道壁の肥厚が治療経過で改善していることから, 中枢気道の壁肥厚の改善が推測される.

今回我々は, PR3-ANCA 陰性の限局型 GPA を経験した. 末梢性顔面神経麻痺を呈し, 画像で肺内多発浸潤影のほかに縦隔リンパ節腫大と気道壁の肥厚を認め, 中枢気道の肉芽腫性肥厚を証明しえた点で興味深いと考えら

れたので報告した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Nolle B, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28-40
- 2) 石井知也, 他. 緩徐な肺病変の進行を呈した c-ANCA 陰性限局性 Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 834-39.
- 3) 谷口浩和, 他. 再燃時に PR3-ANCA 陰性であった Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 547-51.
- 4) 林 宏紀, 他: 無治療下で多発結節影の出現・消褪を繰り返した肺限局型 Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 726-30.
- 5) McCaffrey TV, et al. Otolgic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 586-93.
- 6) Takagi D, et al. Otolgic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002; 112: 1684-90.
- 7) Luqmani R, et al. Inner ear deafness in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 1991; 18: 766-8.
- 8) Shiva Prasad BN, et al. Chronic otitis media and facial paralysis as a presenting feature of Wegener's granulomatosis. *Singapore Med J* 2009; 50: e155-7.
- 9) George TM, et al. Mediastinal mass and hilar adenopathy: rare thoracic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1992-7.
- 10) Lohrmann C, et al. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *Eur J Radiol* 2005; 53: 471-7.
- 11) Pauls S, et al. Atypical bronchial thickening and ulceration: a rare radiological finding in Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol* 2007; 80: e173-5.
- 12) Mayberry JP, et al. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 2000; 20: 1623-35.
- 13) Seo JB, et al. Pulmonary vasculitis: the spectrum of radiological findings. *Br J Radiol* 2000; 73: 1224-31.

Abstract

A case of ANCA negative limited form of granulomatosis with polyangitis having facial paralysis

Chihiro Nishio^a, Norio Kokan^b, Eiji Katsuyama^c and Hiromi Tomioka^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center West Hospital

^bDepartment of Otorhinolaryngology, Kobe City Medical Center West Hospital

^cDepartment of Pathology, Kobe City Medical Center West Hospital

An 85-year-old woman presented with rapidly progressive hearing loss, dyspnea, and multiple nodular shadows on her chest X-ray. On examination, she had bilateral exudative otitis media, sore throat, hemoptysis, fever, and polyarthralgia. Bronchoscopic examinations showed edematous airway mucosa, and transbronchial lung biopsy revealed necrotic granulomatous inflammation surrounded by epithelioid cells with multinucleated giant cells. The diagnosis of limited type of granulomatosis with polyangitis (Wegener's granulomatosis) was confirmed despite the absence of ANCA. She developed facial paralysis just before the diagnosis. Immunosuppressive therapy with cyclophosphamide, prednisolone, and sulfamethoxazole-trimethoprim was initiated. All of the above-described clinical symptoms improved rapidly. Facial nerve paralysis in association with granulomatosis with polyangitis is rare, but clinicians should consider this disease in the list of differential diagnoses even in the case of ANCA negativity.