

聴力障害で発症した高安動脈炎：症例報告とその臨床背景

野村 俊¹⁾ 市川貴規¹⁾ 塚田景大²⁾ 岸田 大¹⁾
 近藤恭史¹⁾ 下島恭弘^{1)*} 関島良樹¹⁾

1) 信州大学医学部内科学第三教室 (脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
 2) 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

Sensorineural Hearing Loss Associated with Takayasu Arteritis : A Case Report and Literature Review

Shun NOMURA¹⁾, Takanori ICHIKAWA¹⁾, Keita TSUKADA²⁾, Dai KISHIDA¹⁾
 Yasufumi KONDO¹⁾, Yasuhiro SHIMOJIMA¹⁾ and Yoshiki SEKIJIMA¹⁾

1) *Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine*
 2) *Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine*

Takayasu arteritis (TKA) is a systemic vasculitis, predominantly involving the large arteries and main branches. A 37-year-old man developed bilateral sensorineural hearing loss with tinnitus 14 months prior to admission to our hospital. He had no febrile symptoms such as fever and fatigue despite an increase in the serum level of C-reactive protein. Contrast-enhanced computed tomography imaging demonstrated diffuse wall thickening of the ascending aorta and aortic arch, leading to a diagnosis of TKA. He was treated with prednisolone, concomitantly with methotrexate, resulting in complete recovery of auditory acuity. This report suggests that sensorineural hearing loss may develop as the initial and main manifestation in TKA. Furthermore, it is necessary to initiate appropriate immunosuppressive therapy based on the definite diagnosis of TKA for restoring auditory function. *Shinshu Med J 69 : 261–266, 2021*

(Received for publication March 30, 2021 ; accepted in revised form May 14, 2021)

Key words : Takayasu arteritis, sensorineural hearing loss, tinnitus

高安動脈炎, 感音性難聴, 耳鳴

I はじめに

高安動脈炎 (TKA) は大型血管に慢性的な炎症を呈し, 血管内腔の狭窄や閉塞もしくは拡張を引き起こす炎症性自己免疫疾患である。1908年に高安右人によって世界で初めて報告され¹⁾, 20歳代を発症のピークとして1 : 9の割合で女性に多くみられる。発熱や倦怠感といった全身症状とともに罹患動脈の虚血障害にともなう多彩な臨床症状を呈し, 時に生命予後に影響し重篤な後遺症の原因となり得る。2017年に改訂された血管炎症候群の診療ガイドラインでは, TKA 診

断基準における頭頸部症状の項目に, 新たに難聴・耳鳴が加えられた²⁾。一方で, TKA 患者に出現する内耳障害の病態には未だ不明な部分が多い。我々は, 難聴と耳鳴で発症したTKAの男性例を経験した。感音性難聴を呈するTKAの臨床背景について文献的考察を含めて報告する。

II 症 例

患者は37歳, 男性。生来健康。X年10月, 左耳の難聴と耳鳴が出現。近医耳鼻咽喉科でプレドニゾロン (PSL) 30 mg/日が7日間投与され症状は改善。同年12月, 右耳の難聴と耳鳴が出現。再度, PSL が投与されるも自覚症状の改善には乏しかった。聴力の低下は両側で徐々に増悪し耳鳴は残存。X+1年8月, 当院耳鼻咽喉科に紹介受診。オーディオグラムで両耳に高

* 別刷請求先 : 下島恭弘 〒390-8621
 松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第三教室
 (脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
 E-mail : yshimoji@shinshu-u.ac.jp

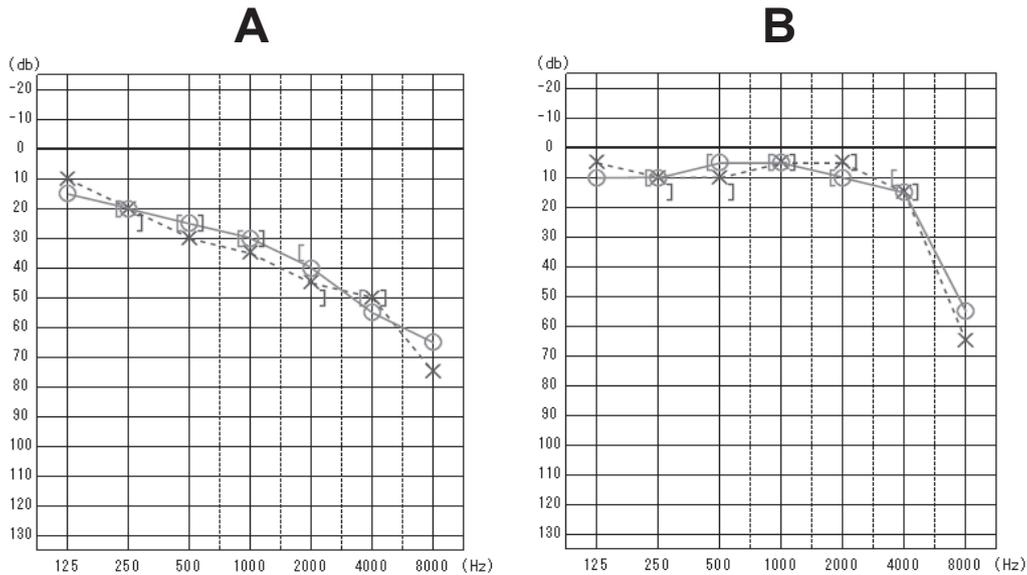


図1 治療前後の聴力変化

A: 治療開始6日前のオーディオグラム。B: 治療開始後33日目のオーディオグラム。

○: 気導聴力(右耳), ×: 気導聴力(左耳), [: 骨導聴力(右耳),]: 骨導聴力(左耳)。

音漸傾型の感音性難聴を認めた(図1A)。血液検査では血清CRPの上昇を認め、当科に精査入院。経過中に発熱や倦怠感の自覚はなかった。

入院時の身体所見は、身長170.5cm、体重62.8kg、血圧105/57mmHg(右上腕)および101/57mmHg(左上腕)、脈拍75回/分・整、体温36.7℃。結膜、口腔内、皮膚や耳介に異常所見は認めず、表在リンパ節の腫大や関節炎の所見もみられなかった。頸部・胸部・腹部に特記すべき所見は認めず、血管雑音も聴取しなかった。橈骨動脈と足背動脈の拍動は、左右差なく良好に触知された。神経学的所見では、左側優位で両側の聴力低下を認めたが、Weber試験では左右差なくRinne試験は両側陽性。その他の脳神経系、四肢筋力・感覚および協調運動に異常所見は認めなかった。

入院時検査所見では、検尿、血算、腎機能および肝胆道系機能検査に特記所見は認めなかった。血清CRP値は6.89mg/dl(正常値:0.1mg/dl未満)および赤血球沈降速度(1時間値)87mm/hr(正常値:2-10mm/hr)と上昇していた。血清IgG値は1984mg/dl(正常値:870-1700mg/dl)と軽度上昇していたが、血清IgG4値は52mg/dl(正常値:134mg/dl以下)と正常範囲内であった。リウマトイド因子、抗核抗体、抗好中球細胞質抗体(ANCA)および血清アンギオテンシン変換酵素はすべて陰性であった。感染症関連検査では、血清梅毒検査(脂質抗原法)、B型肝炎表面抗原、抗

C型肝炎ウイルス抗体および結核特異的インターフェロンγ遊離試験は陰性であった。頭頸部から骨盤腔にかけて造影CT検査を施行し、上行大動脈および大動脈弓部の動脈壁にびまん性の均一な肥厚所見を認めた(図2)。その他の部位に特記すべき所見は認めなかった。心臓超音波検査では、弁膜症を認めず心機能は正常。眼科的精査でも、眼病変は認めなかった。以上からTKAと診断。PSL60mg/日で治療を開始し、聴力の改善と耳鳴の消失を認めた(図1B)。PSL開始7日目からメトトレキサート(MTX)8mg/週を追加し、PSLを漸減して退院(図3)。退院後も再燃なく経過し、外来通院を継続している。

III 考 察

本例では、TKAに典型的な発熱や倦怠感といった全身症状の出現はなく、難聴および耳鳴のみを呈しての発症であった。

1979年にMcCabeが免疫抑制治療に反応する両側性の感音性難聴を自己免疫性感音性難聴として報告したことに遡り³⁾、感音性難聴を呈する内耳障害の基礎疾患として様々な自己免疫疾患の関与が報告されている⁴⁾。再発性多発軟骨炎、ベーチェット病、Cogan症候群、シェーグレン症候群および全身性エリテマトーデスなどが基礎疾患として知られているが、全身性血管炎もその背景疾患として考慮される。ANCA関連血管炎(AAV)でも難聴は特徴的な臨床症状の1つ

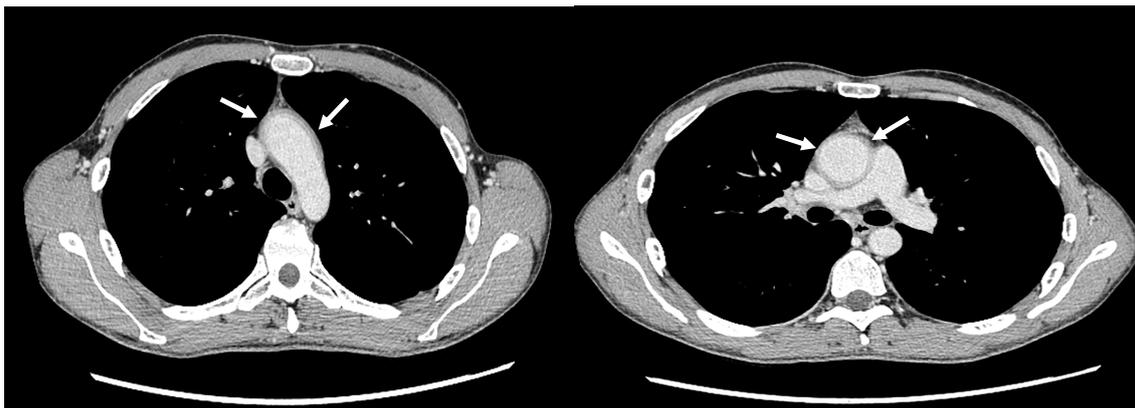


図2 胸部造影CT
上行大動脈から弓部にかけて動脈壁肥厚と造影効果を認める（白矢印）。

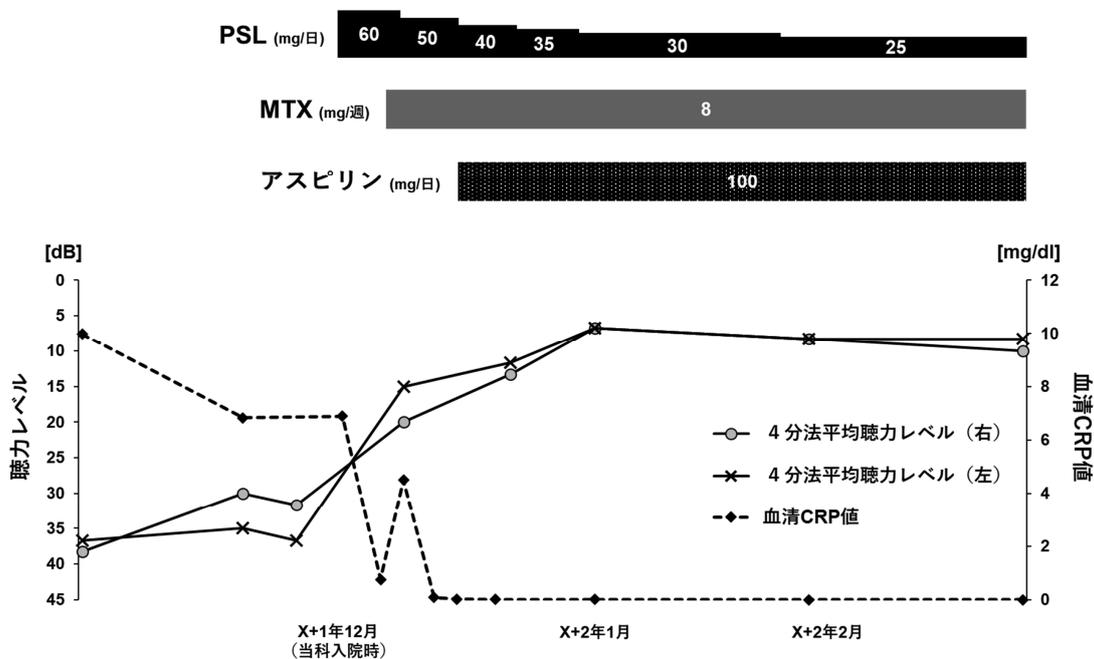


図3 治療前後の経過表
PSL, プレドニゾロン; MTX, メトトレキサート。

であり⁵⁾⁶⁾, 特に多発血管炎性肉芽腫症では40~70%で感音性難聴を合併することが報告されている^{7)~9)}。一方で, 中型血管炎に分類される結節性多発動脈炎や大型血管炎の巨細胞性動脈炎でも聴力障害の報告は散見されるが¹⁰⁾¹¹⁾, AAVのように特徴的な臨床症状としての認識はなされていない。TKAについても, 聴力障害に着目した疫学研究は検索した範囲で存在しなかった。特発性感音性難聴40症例の臨床背景を分析したKanzakiらの報告には1例の大動脈炎が含まれているが¹²⁾, 医中誌の検索サイトおよびPubMed/MEDLINEを用いて検索を行った結果, 感音性難聴

を呈したTKAの報告は本例を含めてこれまでに27例が報告されている^{13)~27)}(表1)。日本からの報告が多く, 日本以外からの報告は2例であった¹⁷⁾²⁷⁾。TKAの疫学的背景と同様に女性の患者が圧倒的に多く(96.3%), 診断時の平均年齢は37歳であった。難聴をTKAの初発症状とした患者は10名(37.0%)であったが, いずれも難聴が出現した時点でTKAの診断には至らず, 多くの患者で突発性難聴と初期診断されていた。本例でも難聴・耳鳴の出現からTKAの診断に至るまで1年2か月を要したが, TKA診断までの期間は平均3年2か月であり, 最長で難聴の出現から6年を要

表1 難聴を呈した高安動脈炎の報告と臨床的背景

著者	年齢/ 性別	初発症状		期間	内耳症状		難聴 (右/左)	大血管炎部位	治療	治療後聴力
		難聴/耳鳴	その他		聴覚障害	めまい				
Nomura ⁹⁾	45/F	なし	上肢虚血	16y	ND	難聴	ND	CC/SA/Ao/PA	CS	ND
藤野 ¹⁰⁾	40/F	なし	頸部腫脹	1y	1y2m	難聴/耳鳴	なし	EC/SA/PA	CS	改善(両側)
辻本 ¹¹⁾	34/F	あり	なし	0	5y6m	難聴/耳鳴	回転性	CC/SA/Abdo.Ao/CIA	CS	改善(両側)
山際 ¹²⁾	35/F	なし	咳嗽	2y	-10y	難聴/耳鳴	なし	CC/axi.A-bra.A/Ao-arch-des. Ao/PA/Infimes.A	CS	改善(両側)
Siglock ¹³⁾	18/F	あり	なし	0	4y	難聴/耳鳴	なし	CC/SA	CS	改善(両側)
	43/F	なし	上肢の怠さ	4y	-4y	難聴/耳鳴	なし	ND	Cin/ATP/VitB12	改善(両側)
稲木 ¹⁴⁾	41/F	なし	ND	ND	-10y	難聴/耳鳴	回転性	ND	CS	改善(両側)
	44/F	あり	咽頭痛	0	ND	難聴	回転性	ND	CS	ND
榎本 ¹⁵⁾	37/F	なし	発熱/咳嗽	4y	4m	難聴/耳鳴	なし	CC/Abdo.Ao	CS	改善(両側)
松田 ¹⁶⁾	22/F	なし	発熱	5y	ND	難聴/耳鳴	なし	RA/Abdo.Ao	CS	改善(両側)
金 ¹⁷⁾	62/F	あり	なし	0	3y5m	難聴/耳鳴	回転性	Sup.cereb.A/Poscereb.A/VA/ BA/IC/SA/Abdo.A	ND	改善(片側)
寺岡 ¹⁸⁾	17/F	あり	なし	0	2y6m	難聴	なし	CC	CS	改善(片側)
Maruyosi ¹⁹⁾	49/F	あり	なし	0	5y	難聴/耳鳴	浮動性	Ret.A/CC/SA/VA/PA	CS	改善(両側)
青木 ²⁰⁾	40/F	なし	ND	ND	-13y	難聴	浮動性	SA	CS/人工内耳	改善(片側)
Yasu ²¹⁾	41/F	なし	ND	ND	-12y	難聴/耳鳴	浮動性	CC/SA	CS	改善(両側)
	53/F	なし	ND	ND	-21y	難聴/耳鳴	浮動性	ND	CS	改善(片側)
	15/F	なし	頸部痛	2y	ND	耳閉	浮動性	ND	CS	不変
	16/F	あり	なし	0	ND	耳鳴	回転性	ND	CS	改善(片側)
	21/F	なし	仙骨部痛	1y	ND	難聴/耳鳴	回転性	ND	CS/MTX	改善(片側)
	27/F	あり	なし	0	6y	難聴	なし	CC/Ao-arch/SA	CS	改善(片側)
森 ²²⁾	33/F	なし	めまい	3y	ND	耳鳴	浮動性	ND	CS/TCZ	改善(両側)
	44/F	なし	腹痛, 背部痛	1y	-5m	難聴	回転性	Asc.Ao	CS/MTX/TCZ/IFX/HBO /人工内耳	不変
	44/F	なし	上肢虚血	14y	ND	耳鳴/難聴	浮動性	ND	CS/HBO	不変
	47/F	あり	ND	0	ND	耳痛/難聴	なし	ND	CS/MTX/TAC/IFX/GLM	改善(両側)
	66/F	なし	頭痛/眼痛	6m	ND	耳閉/耳鳴	浮動性	ND	CS	不変
Massimo ²³⁾	36/F	なし	一過性黒内障	15y	-15y	難聴/耳鳴	なし	CC/SA	CS/MTX/HBO	改善(両側)
本例	37/M	あり	なし	0	1y2m	難聴/耳鳴	なし	Asc.Ao/Ao-arch	CS/MTX	改善(両側)

*1 高安動脈炎関連の初発症状出現から聴覚障害(難聴・耳鳴)出現まで; *2 聴覚障害出現から高安動脈炎の診断まで。
 ND, 記載なし; y, 年; m, 月; CC, 総動脈; SA, 鎖骨下動脈; Ao, 大動脈; EC, 肺動脈; Ax.A, 外頸動脈; Abdo.Ao, 腹部大動脈; CIA, 総腸骨動脈; axi.A, 腋窩動脈; bra.A, 上腕動脈; Ao-arch, 大動脈弓; des.Ao, 下行大動脈動脈; Infimes.A, 下腸間膜動脈; RA, 腎動脈; Sup.cereb.A, 上小脳動脈; Poscereb.A, 後大脳動脈; BA, 脳底動脈; IC, 内頸動脈; Ret.A, 網膜動脈; Asc.Ao, 上行大動脈; CS, 副腎皮質ステロイド; Cin, シンナリジン; ATP, アデノシン三リン酸水和物; VitB12, ビタミンB12; MTX, メトトレキサート; TCZ, トシリスマブ; IFX, インフリキシマブ; HBO, 高圧酸素療法; TAC, タクロリムス; GLM, グリムマブ。ろう: 聴力100dB以上。

した報告も存在する²⁶⁾。難聴・耳鳴を主症状とする TKA の診断の難しさを反映した背景が考慮される。聴力障害は2例が片側であったが¹⁸⁾²⁶⁾、その他の患者は両側に感音性難聴を呈していた。また、難聴や耳鳴のほかに、浮動性や回転性眩暈は15例(57.7%)で報告されている。

治療は1例を除き第1選択薬として副腎皮質ステロイド(CS)が投与されている。治療開始後、片側のみでも聴力が改善した報告は20例(76.9%)であったが、CSの漸減や終了で再発・再燃する症例も散見される¹⁷⁾⁻¹⁹⁾²⁷⁾。CSの維持もしくは他の免疫抑制薬併用の必要性が考慮される。治療導入前、既に高度な聴力障害を呈した患者では、ステロイド抵抗性もしくは部分的な改善にとどまる傾向が示されている。難治例では、MTX、カルシニューリン阻害薬、interleukin-6受容体阻害薬もしくはtumor necrosis factor- α 阻害薬が使用されていた²⁶⁾²⁷⁾。また、高気圧酸素療法が導入された報告もあり²⁶⁾²⁷⁾、聴力障害に対する補助的な治療として考慮される。しかしながら、ステロイド抵抗性の高度難聴を呈した患者に対して人工内耳手術が施行された報告例では、蝸牛内の骨化と癥痕形成による内腔の狭小化のために人工内耳の電極挿入が不十分となり、術後も聴力の改善は得られなかった²⁸⁾。以上より、TKAの早期診断と迅速かつ適切な治療導入で寛解を得ることは、聴力予後の改善に重要であると理解される。

TKAに出現する難聴の病態機序は、血管炎や異常な自己免疫反応による内耳有毛細胞の可逆性循環不全、もしくは血管壁への免疫複合体沈着による内耳機能不

全が考慮されている¹⁴⁾²³⁾。TKAの内耳病変について病理学的検討を行った剖検の報告では、蝸牛基底回転に局限した外有毛細胞および内有毛細胞の脱落が報告されている¹³⁾。一方、内耳障害による感音性難聴と間質性角膜炎による眼症状を特徴とするCogan症候群では、TKAを合併することが知られている²⁹⁾。動物実験において、Cogan症候群患者由来の血清が内耳感覚上皮や内皮に発現している細胞表在分子や蛋白の抑制に作用して難聴の誘発に寄与することが報告されており³⁰⁾、TKAに出現する難聴の病態背景としてその類似性も考慮される。

IV 結 語

発熱や倦怠感などの全身症状をとまわず、難聴および耳鳴を主症状として発症したTKAの37歳男性例を経験した。難聴や耳鳴はTKAの頭頸部症状として診断基準にも掲げられているが、内耳症状のみを呈する場合には確定診断の遅れが懸念される。聴力障害の発症から時間が経過した場合、内耳組織の不可逆的变化を呈して治療抵抗性となることが過去の報告から示されている。聴力予後改善のためには早期診断と迅速かつ適切な治療の導入が必要と判断される。本例を含めた報告症例の検索において、感音性難聴を合併するTKAの37%は聴力障害を初発症状としていたことが示された。以上より、若年発症で炎症反応の上昇と感音性難聴を呈する患者において、TKAを鑑別に上げることが必須であり、画像的血管評価を含めた全身検査を行うことが考慮される。

文 献

- 1) 高安右人：奇異ナル網膜血管之變状ニ就テ。十全會雜誌 50：1-4, 1908
- 2) 合同研究班参加学会・研究班(日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本眼科学会, 他, 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班; 磯部光章班長): 血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版)
- 3) McCabe BF: Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88: 585-589, 1979
- 4) Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM: Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 375: 1203-11, 2010
- 5) Harabuchi Y, Kishibea K, Tateyama T, et al: Clinical characteristics, the diagnostic criteria and management recommendation of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV) proposed by Japan otological society. *Auris Nasus Larynx* 48: 2-14, 2021
- 6) Rahne T, Plontke S, Keyßer G: Vasculitis and the Ear: A Literature Review. *Curr Opin Rheumatol* 32: 47-52, 2020
- 7) Bakthavachalam S, Driver MS, Cox C, Spiegel JH, Grundfast KM, Merkel PA: Hearing Loss in Wegener's Granulomatosis. *Otol Neurotol* 25: 833-837, 2004
- 8) Safavi Naini A, Ghorbani J, Montazer Lotfe Elahi S, Beigomi M: Otologic Manifestations and Progression in Patients with Wegener's Granulomatosis: A Survey in 55 Patients. *Iran J Otorhinolaryngol* 29: 327-331, 2017

- 9) Kiessling PT, Marinelli JP, Peters PA, DeLone DR, Lane JI, Koster MJ, et al: Cranial Base Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 162: 666-673, 2020
- 10) Rubin F, Tran Khai Hoan N, Bonfils P: Sudden bilateral hearing loss revealing polyarteritis nodosa. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 131: 265-266, 2014
- 11) Neshet G: Neurologic manifestations of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 18: S24-S26, 2000
- 12) Kanzaki J, Ouchi T: Steroid-responsive bilateral sensorineural hearing loss and immune complexes. *Arch Otorhinolaryngol* 230: 5-9, 1981
- 13) Nomura Y, Kitamura K: Abrupt (sharp cut) type sensorineural hearing loss—a human temporal bone study. *Auris Nasus Larynx* 6: 13-21, 1979
- 14) 藤野有弘, 藤村尚子, 浜村亮次: 変動する聴力障害を示した大動脈炎症候群の1例. *耳鼻臨床* 78: 2313-2322, 1985
- 15) 辻本 茂, 滝本 勲, 石神寛通, 山田一美, 中山明峰: 耳症状を初発とした大動脈炎症候群の一例. *耳鼻臨床 補* 16: 56-62, 1987
- 16) 山際幹和, 原田輝彦, 坂倉康夫, 金 春順: 進行性感音難聴を呈した大動脈炎症候群の一例 10年間の聴力推移を中心として. *耳鼻臨床* 80: 43-48, 1987
- 17) Siglock TJ, Brookler KH: Sensorineural hearing loss associated with Takayasu's disease. *Laryngoscope* 97: 797-800, 1987
- 18) 稲木勝英, 設楽哲也, 岡本牧人, 他: 難聴を伴った大動脈炎症候群11例の検討. *耳鼻臨床* 82: 537-541, 1989
- 19) 榎本卓朗, 中元雅典, 竹内裕一, 生駒誓子: 耳鳴と難聴を伴った大動脈炎症候群の1例. *耳鼻と臨床* 39: 949-952, 1993
- 20) 松田秀樹, 佃 守, 古川政樹, 他: 変動する感音難聴を伴った大動脈炎症候群例. *耳鼻臨床* 88: 1403-1409, 1995
- 21) 金 永順, 伊藤彰紀, 水野正浩: 両側突発難聴を呈した大動脈炎症候群例 多発性脳動脈瘤合併例. *耳鼻臨床* 92: 1291-1296, 1999
- 22) 寺岡正人, 白馬伸洋, 暁 清文: 難聴を契機に診断に至った大動脈炎症候群例. *耳鼻臨床* 96: 859-864, 2003
- 23) Maruyoshi H, Toyama K, Kojima S, et al: Sensorineural hearing loss combined with Takayasu's arteritis. *Intern Med* 44: 124-128, 2005
- 24) 青木光広, 横田陽一, 安藤健一, 他: 高安動脈炎症例に対する人工内耳手術. *耳鼻臨床* 99: 275-278, 2006
- 25) Yasui T, Yamasoba T: Acute sensorineural hearing loss associated with aortitis syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl* 127: 29-33, 2007
- 26) 森友里絵, 川島慶之, 高橋正時, 他: 難聴を伴った高安動脈炎の耳科学的臨床像. *日耳鼻* 121: 1381-1388, 2018
- 27) Ralli M, Greco A, Falasca V, et al: Recovery from Repeated Sudden Hearing Loss in a Patient with Takayasu's Arteritis Treated with Hyperbaric Oxygen Therapy: The First Report in the Literature. *Case Rep Otolaryngol* 2017, 2017
- 28) Mori Y, Kawashima Y, Takahashi M, Maruyama A, Fujikawa T, Tsutsumi T: Bilateral cochlear ossification in a patient with Takayasu arteritis. *Acta Otolaryngol Case Rep* 2: 150-154, 2017
- 29) Raza K, Karoki D, Kitis GD: Cogan's syndrome with Takayasu's arteritis. *Br J Rheumatol* 37: 369-372, 1998
- 30) Lunardi C, Bason C, Leandri M, et al: Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 360: 915-921, 2002

(R 3. 3. 30 受稿; R 3. 5. 14 受理)