

●症 例

気管・気管支軟骨限局型再発性多発軟骨炎の1例

渡辺 恭孝¹⁾ 三輪 千尋¹⁾ 坪地 宏嘉²⁾ 遠藤 俊輔²⁾
 森口 正人³⁾ 河端 美則⁴⁾ 小山信一郎¹⁾

要旨：症例は59歳女性。乾性咳嗽および両肩と背部の筋肉痛を主訴として受診した。リウマチ性多発筋痛症と診断されプレドニゾロン15mg/日が投与された。プレドニゾロン減量中に乾性咳嗽の増悪を認め、さらに聴診上肺野に喘鳴を聴取されたため気管支喘息と診断され、吸入ステロイド薬を投与された。しかし、咳嗽改善せず、呼吸器科紹介となる。肺機能検査上フローボリューム曲線では、気道虚脱による呼気気流制限を示唆する所見を呈し、また β_2 -刺激薬吸入による気道可逆性を認めなかった。さらに胸部CT写真において気管軟骨の肥厚を認めたため、再発性多発軟骨炎が疑われた。しかし耳介、強膜、結膜等に異常なく、他に全身的に特徴的な軟骨炎の所見は認められなかった。気管生検の病理所見(慢性軟骨炎の所見)及びDamianiの診断基準から再発性多発軟骨炎と診断した。本症例のように気管軟骨に限局した再発性多発軟骨炎は稀であり、慢性咳嗽の原因の一つとして考慮するべきであると考えられた。

キーワード：再発性多発軟骨炎, 慢性咳嗽

Relapsing polychondritis, Chronic cough

緒 言

再発性多発軟骨炎は全身の軟骨組織の炎症と破壊によって多彩な症状を示す全身性疾患である。1923年にJaksch-Waternhorst¹⁾がPolychondropathiaとはじめて報告し、1960年にPearsonら²⁾が再発性多発軟骨炎と命名した。1976年にはMcAdam³⁾が診断基準を作成し、1979年にはDamiani⁴⁾が診断基準を拡大して報告した。本症における気道病変の合併は約50%といわれ、肺炎などを繰り返し起こす可能性があり、予後因子として重要である⁵⁾。本症の病因は不明であるが、自己免疫疾患の一種である可能性が高いといわれている⁶⁾。今回我々は慢性咳嗽を主訴とし、明らかな全身的な軟骨炎の所見を示さず、気管生検で再発性多発軟骨炎と診断した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：59歳、女性。

主訴：慢性咳嗽、両肩、背中筋の筋肉痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙：なし、飲酒：機会飲酒、職業歴：主婦。

現病歴：2003年3月から筋力低下のない両肩、背中の筋痛が持続した。近医で肩関節周囲炎と診断され、加療されていたが改善せず、2004年9月に当院を紹介受診した。リウマチ性多発筋痛症の診断で、同年10月よりプレドニゾロン(PSL)15mg/日を投与され、両肩、背中の筋痛症状は劇的に改善した。同じ頃より慢性の乾性咳嗽を認め、PSL投与により一時的に症状の改善傾向を認めた。しかし、2005年2月にPSL7.5mgまで減量したところで、再び筋痛症状及び咳嗽が増悪した。同年4月頃より乾性咳嗽に加え、息切れも自覚するようになり、聴診上喘鳴も認めるようになった。気管支喘息との診断にて吸入ステロイド薬などによる治療を行ったが改善せず、同年8月16日に当科紹介となった。

現症：身長154cm、体重61.6kg、体温36.0度、脈拍72回/分、血圧126/64mmHg、耳介に変形等異常なし。眼瞼結膜異常なし。鞍鼻を含め顔面に異常なし。表在リンパ節の腫脹なし。胸部聴診により喘鳴あり。心音異常なし。腹部異常なし。両下腿に軽度の非圧痕性浮腫あり。関節痛、筋肉痛なし。神経学的に明らかな異常なし。

入院時検査所見(Table 1)：血算は正常で、生化学検査ではLDH、ALPが軽度上昇していた。血清検査ではCRPが0.32mg/dlと軽度上昇していた。再発性多発軟骨炎に特異的に上昇するII型コラーゲン抗体については正常健常人対象(100倍希釈血清で0.034~0.094)よ

〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847

¹⁾自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器科

²⁾同 呼吸器外科

³⁾同 リウマチ科

⁴⁾埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理科

(受付日平成19年5月28日)

Table 1 Laboratory Data

Peripheral blood		Serology	
WBC	7,220/ μ l	CRP	0.32 mg/dl
Neu	77%	ESR	22 Mm
Lym	20%	MMP3	219 IU/ml
Mono	3%	RF	< 10 IU/ml
RBC	400×10^4 / μ l	ANA	(-)
Hb	13.3 g/dl	Anti-type II collagen antibody	0.112 OD ⁴⁵⁰
Ht	39.2%	ABG (room air)	
Plt	23.3×10^4 / μ l	pH	7.416
Chemistry		PaO ₂	92.9 mmHg
TP	6.3 g/dl	PaCO ₂	44.0 mmHg
Alb	3.5 g/dl	Pulmonary function test	
T.Bil	0.5 mg/dl	VC	2.72 L
AST	17 IU/l	%VC	111.5%
ALT	18 IU/l	FEV _{1.0}	0.81 L
LDH	272 IU/l	FEV _{1.0} %	33.5%
ALP	297 mU/ml	%DLCO	81.1%
BUN	15 mg/dl	PEF	1.67 L/s
Cre	0.6 mg/dl	\dot{V}_{50}	0.40 L/s
Na	142 mEq/l	\dot{V}_{25}	0.28 L/s
K	4 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		



Fig. 1 Chest radiograph on admission showed no abnormality.

り軽度上昇していた⁷⁸⁾.

胸部 X 線写真 (Fig. 1) : 明らかな異常を認めず.

胸部 CT (Fig. 2) : 輪状軟骨の全周性の肥厚と両側主気管支の狭窄を認めた.

気管支鏡検査 (Fig. 3) : 吸気時には輪状軟骨の構造は保たれていたが, 呼気時に膜様部右側の気管軟骨の変形による狭窄を認めた. また両側主気管支の縦走ヒダは消失し, 粘膜は浮腫状で, 内腔は狭窄していた.



Fig. 2 Chest CT scan, showing diffuse thickening and narrowing of the trachea and bilateral main bronchi (arrows).

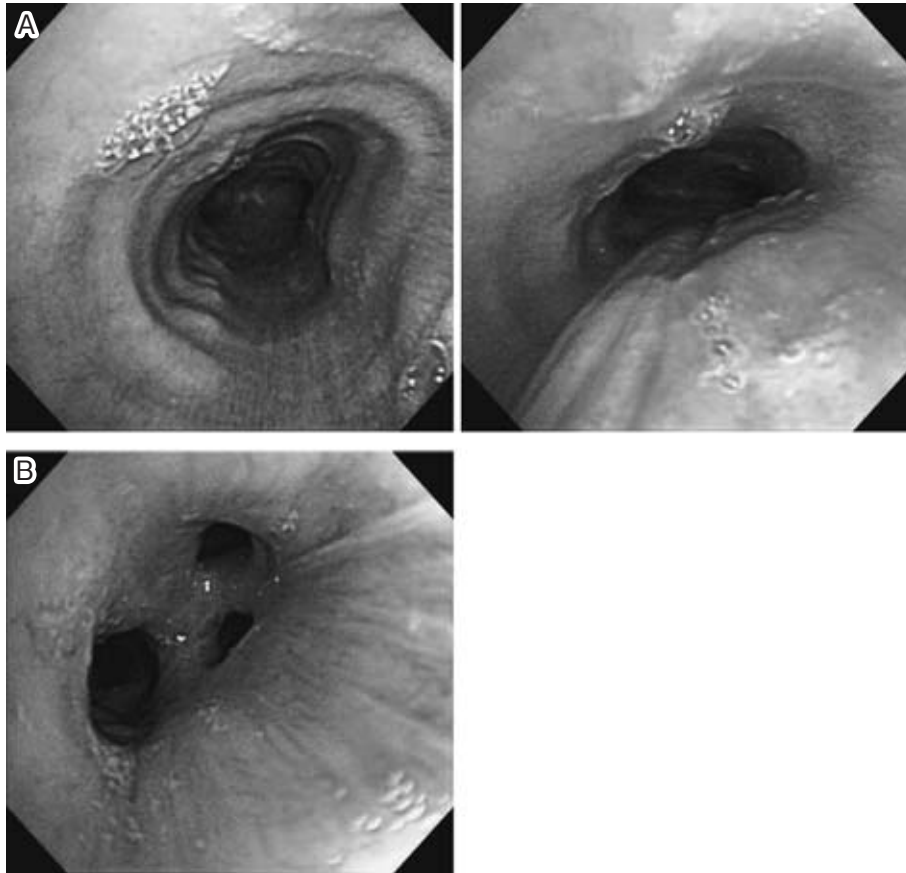


Fig. 3 A) Bronchoscopically, the caudal portion of the trachea was obstructed at the end-expiration.
B) The right upper lobe bronchus appears edematous and stenotic.

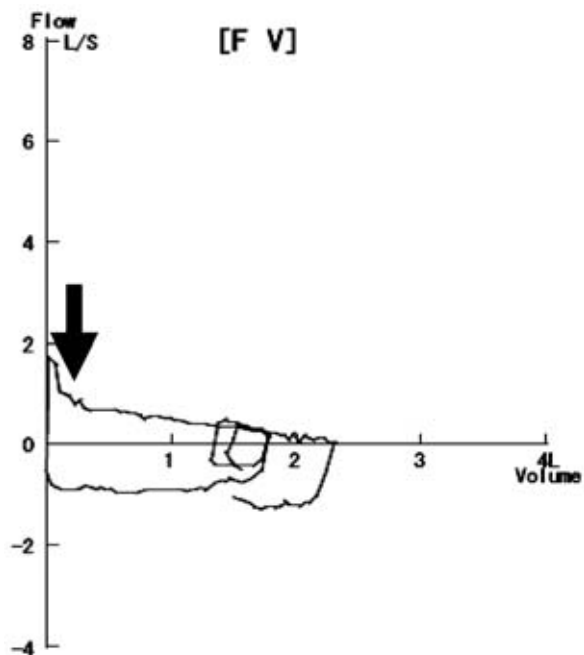


Fig. 4 The flow-volume loop shows severe expiratory flow limitation, notch sign (arrows) at early expiration and an initial transient peak flow followed by acute flow deterioration and consecutive low flow.

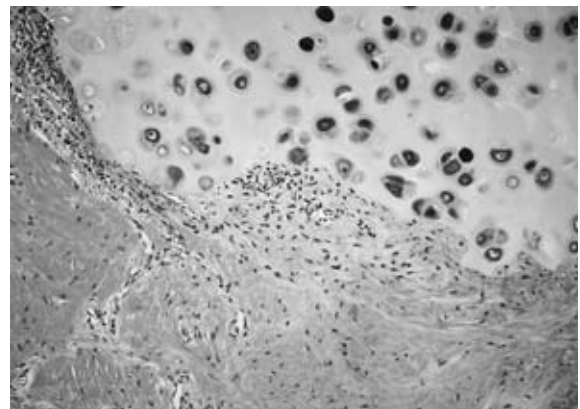


Fig. 5 Tracheal biopsy, showing slight infiltration of lymphoid cells in and around tracheal cartilage with partial destruction and degeneration.

呼吸機能検査 (Fig. 4) : 著明な閉塞性換気障害を認めましたが、 D_{LCO} は正常範囲内であった。フローボリューム曲線は、notch (矢印)を伴い、下行脚で平坦な部分を認め、気道虚脱による呼気気流制限を示唆する所見であった。

心電図、心臓超音波検査 : 明らかな異常なし。

入院後経過：検査所見から再発性多発軟骨炎を疑ったが、全身的に軟骨炎を示す耳介の変形、鞍鼻、眼科所見などを得られず、また気管支鏡からの生検では診断困難と判断し、診断及び今後の治療方針の検討を目的に9月14日全身麻酔下に気管切開を行い、気管軟骨の生検を施行し、病理学的検索を行った。その結果、気管支上皮、基底膜、弾性線維束、平滑筋などの既成の気管構造は保持されていた。また、病変は軟骨と軟骨周囲結合織にはほぼ限定していた。この部へのリンパ球などの浸潤は軽度であった（すでに投与されていた全身的なステロイド投与の影響の可能性）が、軟骨の辺縁は不規則で虫喰い状で、同時に軟骨の変性もみられ、慢性的な軟骨破壊を示唆する所見であった（Fig. 5）。なお肉芽腫は無く、グロコット染色やチールネルゼン染色では真菌、抗酸菌、レプラなどを示唆する所見認められなかった。明らかな耳介や鼻中隔の軟骨炎を疑う所見はなかったが、気管軟骨の組織所見はDamianiの診断基準⁴⁾を満たすので、再発性多発軟骨炎と診断した。生検後に縦隔気腫や皮下気腫を合併したが改善し、プレドニゾロン60mg/日で治療を開始した。開始後5日目で慢性咳嗽や息切れなどの自覚症状の改善を認めた。またPSL開始後15日目の呼吸機能検査では1秒量が0.81lから1.22lと50.6%の改善を認め、開始後5カ月後の気管支鏡での観察では主幹のレベルで粘膜の浮腫所見が著しく改善した。

考 察

再発性多発軟骨炎（RP）は、軟骨の炎症と破壊によって多彩な症状を示す全身性疾患である。発症平均年齢は50歳前後で、性差はやや女性に多く、重篤な気道病変を持つ症例は女性に多いとされる⁹⁾。病因は不明であるが、抗核抗体が22～66%で陽性、RFは16%で陽性となることがあり、特異性はないがループス症候群、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、抗リン脂質抗体症候群などを合併することがあり、自己免疫疾患の一種である可能性が高い⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾。なお、リウマチ性多発筋痛症とRPの合併例の報告は認められなかった。また初診時に気道病変を有する症例は26%で、全経過中では47%といわれ⁵⁾、気道病変に関連した死亡率は10%であった⁵⁾。RPの気道病変を持つ症例では肺炎などを繰り返すため、予後を決定する上で非常に重要である。

RPの診断基準については1976年にMcAdam³⁾が①両側耳介の軟骨炎、②非びらん性リウマトイド因子陰性の炎症性多関節炎、③鼻軟骨炎、④眼の炎症、⑤気道軟骨炎、⑥蝸牛および前庭機能異常、のうち6項目中3項目以上と組織所見を満たせば診断できるとした。また、1979年にDamiani⁴⁾は診断基準を拡大し、①McAdam³⁾の6項目中3項目以上、②McAdam³⁾の6項目のうち1項目

以上と組織所見、③解剖学的に異なる2つ以上の部位の症状がステロイドまたはdapsoneに反応する場合、のいずれかを満たせば診断可能とした。本症例では、McAdam³⁾の診断基準は満たさなかったが、気道軟骨炎及び組織所見よりDamiani⁴⁾の診断基準を満たしたため、RPと診断した。

本症例の気管生検の所見は、軟骨や軟骨周囲組織への軽度な炎症細胞の浸潤を認めており、さらに軟骨の辺縁は不規則で虫喰い状で、慢性的な軟骨破壊を示唆する所見であり、軟骨炎の所見に一致した。しかし、他に軟骨炎を示す臨床所見なく本症例のように気管だけに所見を示したRPは珍しく、我々が調べた範囲において2症例のみであった¹²⁾¹³⁾。本症例が気管だけに所見を示した理由は不明であるが、リウマチ性多発筋痛症との診断にてすでにプレドニゾロン10mg/日が投与されており、他の部位の軟骨炎の発症が抑制されていた可能性があるが、詳細は不明である。RPの組織学的診断は、他に軟骨炎の所見がなければ易しくなく、気管支鏡検査によって診断されたとの記載がある症例もある¹³⁾が、本症例のように全身麻酔下に気管支生検を行うことにより確実に診断できる¹⁴⁾。本例のような慢性咳嗽を呈する症例や難治性の喘息と診断された症例では詳細な画像、肺機能検査の検討が必要であり、全身の軟骨炎の所見がなくとも、再発性多発軟骨炎を鑑別診断するべきであると思われた¹³⁾¹⁵⁾。

本論文の要旨は第146回日本呼吸器学会関東地方会で発表した。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理学的な所見に対しご指導をいただきました当院病理科の山田茂樹先生に深謝致します。

文 献

- 1) Jacksch-Wartenhorst. Polychondropathia. Wien Arch Inn Med 1923; 6: 93—100.
- 2) Pearson CM, Klene HM, Newcomer VD. Relapsing Polychondritis. N Eng J Med 1960; 263: 51—58.
- 3) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine 1976; 55: 193—215.
- 4) Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis report of ten cases. Laryngoscope 1979; 89: 929—946.
- 5) Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polychondritis: Survival and Predictive Role of Early Disease Manifestations. Ann Intern Med 1986; 104: 74—78.
- 6) Piette JC, EI-Rassi R, Amoura Z. Antinuclear anti-

- bodies in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 656—657.
- 7) Foidart J-M, Abe S, Martin GR, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *New Engl J Med* 1978; 209: 1203—1207.
- 8) 松元優子, 今永知俊, 川尻龍典, 他. 抗II型コラーゲン抗体の測定が診断と病勢評価に有用であった再発性多発軟骨炎の1例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 45—49.
- 9) Trentham DE, Le CH. Relapsing Polycondritis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 114—122.
- 10) Balsa-Criado A, Gonzalez-Hernandez T, Cuesta MV, et al. Lupus anticoagulant in relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1426.
- 11) Michet CJ. Vasculitis and relapsing polychondritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 441—444.
- 12) Miyazu Y, Miyazawa T, Kurimoto N, et al. Endobronchial Ultrasonography in the Diagnosis and Treatment of Relapsing Polychondritis With Tracheobronchial Malacia. *Chest* 2005; 124: 2393—2395.
- 13) Maimon N, Marras T, Hwang D, et al. A 46-year-old female with dyspnoea, stridor and chronic cough. *Eur Respir J* 2006; 28: 666—669.
- 14) Tillie-Leblond I, Wallaert B, Leblond D, et al. Respiratory involvement in relapsing polychondritis. Clinical, functional, endoscopic, and radiographic evaluations. *Medicine* 1998; 77: 168—176.
- 15) Segel MJ, Godfrey S, Berkman N. Relapsing Polychondritis: Reversible Airway Obstruction Is Not Always Asthma. *Mayo Clinic Proc* 2004; 79: 407—409.

Abstract

A case of airway-limiting type relapsing polychondritis

Yasutaka Watanabe¹⁾, Chihiro Miwa¹⁾, Hiroyoshi Tubochi²⁾, Shunsuke Endo²⁾,
Masato Moriguchi³⁾, Yoshinori Kawabata⁴⁾ and Shinichiro Koyama¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Jichi Medical School Saitama Medical Center

²⁾General Thoracic Surgery, Jichi Medical School Saitama Medical Center

³⁾Rheumatology, Jichi Medical School Saitama Medical Center

⁴⁾Department of Pathology, Saitama Prefecture Cardiovascular and Respiratory Center

A 59-year-old woman was referred to our hospital for chronic cough and myalgia. Polymyalgia rheumatica (PMR) and bronchial asthma were first diagnosed, and she was prescribed 15 mg/day prednisolone. PMR improved immediately. However, her chronic cough continued, and wheezing was heard on chest auscultation. The flow-volume loop showed a severe expiratory flow limitation and a notching sign at early expiration. Diffuse thickening and narrowing at the trachea and bilateral main bronchus were shown on chest CT. On flexible bronchoscope the trachea and bilateral main bronchus collapsed on expiration. We suspected relapsing polychondritis (RP), but she had no findings of saddle nose or deformity of the external ear. Therefore, biopsy of the tracheal cartilage was done. RP was diagnosed by the modified criteria of Damiani and the histology confirmed degeneration of the tracheal cartilage. She was treated by high dose corticosteroids, and her symptoms improved. This case report emphasizes the need to consider the possibility of RP as a cause of chronic cough or intractable asthma.