Relapsing polychondritis の剖検例

は せ がわひろみち おか べ かずひこ やまもと か づら
長谷川浩通*・岡部 和彦**・山本 香列**

I は し め に

Relapsing polychondritis は軟骨組織の系統的、多発性の炎症疾患であり、しばしば眼症状、内耳症状を伴う稀な疾患である。この疾患は1923年 Jaksch-Wartenhorst が Polychondropathia として報告したのが最初とされ、その後同じ疾患が種々の名称で呼ばれ、現在までに80余例が報告されている。わが国においても数例の報告がみられるが^{17)22)25)~28)33)35)36)}、剖検例は1例にすぎない^{26)~28)}。私どもは2年数カ月の経過をたどり重篤な気道病変により不幸な転帰をとった1例を経験し、剖検することができたので報告する。

II 症 例

患 者: 54才, 女店員
初 診: 昭和44年11月25日
主 訴: 呼吸困難
家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 幼時に左眼球摘出を受けたが詳細は不明。12才腸チフス。18才ジフテリア。19才気管支肺炎。42才急性虫垂炎に腹膜炎を合併し手術を受けた。45才腸管癒着により腹部再手術を受けた。

現病歴: 昭和44年1月中旬に左耳介の疼痛と熱感が生じ腫脹が認められた。同時に左耳鳴も自覚したが耳鳴を残して他の症状は1週間程で自然に消失した。2月になってから鼻根部に疼痛があらわれるとともにめまいが生じ、左耳鳴増強し難聴をも伴ったので近医を受診したところメニエール病を疑われ、8月まで6カ月間入院して治療を受けた。入院中に左中耳炎を併発し保存的治療にて耳漏停止せず、退院後も通院し治療を受けていた。10月中旬に再三、左耳介に腫脹と疼痛があらわれ抗生剤などの投与を受けた。11月11日同医にて全身麻酔下に左中耳手

術を受けた。ところが術後、咳嗽と喘鳴がつづき、2週間後の11月25日夜、急に呼吸困難に陥ったため酸素吸入を受けながら転入院した。

入院時所見

体格小、顔貌は苦悶状、吸気時鎖骨上窩の陥没が認められた。体温37.5°C、血圧126/74、脈拍 72/min. 整、理学的に胸腔に異常を認めず、腹壁に手術瘢痕と瘢痕ヘルニアが認められた。左耳介は腫大し、触れるとブヨブヨしていて弾力に乏しく下垂していた(第1図)。左外耳道入口部は狭窄し耳後部に皮切瘢痕がみられた。左鼓膜中心部に穿孔があり粘性耳漏が少量貯留していた。外鼻に軽度の変形(鞍鼻)はあるが圧痛、腫脹はなかった。鼻腔、咽頭に著変なし。喉頭は全体に発赤が著しく、声門下粘膜に高度の腫脹がみられ両側の声帯運動は中等度に制限されていた。頸部腫瘤、甲状腺腫は触れなかった。

入院時検査成績

主なものを第1表に示した。血沈値の亢進、尿蛋白陽性、CRP 陽性、A/G 値低下などが

Relapsing Polychondritis-Report of an Autopsied Case
Hiromichi Hasegawa, Kazuhiko Okabe and Katsura Yamamoto

* 佐久総合病院(院長 若月俊一博士)

** 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室(主任 鈴木篤郎教授)

第1図 左耳介の腫大変形が認められる。

第1表 入院時検査成績

血 沈	1時間 92mm	生 化 学
	2時間 125mm	TP 8.0 g /dl
血 算	Hb 12 g /dl	A/G 0.68
	RBC 389 × 10 ⁴	その他異常なし
	WBC 8800	血清反応
	Eos. 4%	CRP (++)
	Band. } 77%	ASLO (-)
	Seg. }	RA-test (-)
	Lym. 17%	Wa-R (-)
	Mon. 2%	ツ 反 (+)
尿	蛋 白 (-)	
	糖 (±)	

特徴的であった。胸部レ線像正常、心電図にも異常はみられなかった。聴力および前庭機能検査成績は第2図に示した。

入院後の経過

呼吸困難、喘鳴、喉頭部痛などは抗生剤、ステロイドホルモン剤を中心とした治療により一週間でほぼ軽快した。声門下の発赤は残存したが腫脹は減じ声帯の運動も正常化したので約1カ月の入院で一旦退院した。ところが2カ月後の昭和45年1月下旬より咳嗽、喘鳴、夜間の呼吸困難が再び出現して次第に増強する傾向を示したので2月3日再入院した。再入院時の諸検査では、血清蛋白 8.4g/dl, A/G 0.8, γ-グロブリン 20.6%, 血沈値1時間43mm, 2時間93mm, 尿蛋白陽性のほかには特に異常はみられ

なかった。

喉頭の所見は最初の入院時に似ていたが、左披裂部に小突出があり、声門下腔の狭小、声帯前後径の短縮など特異な所見が加わっていた。再入院後はプレドニゾロン 20mg と抗生剤の投与により夜間の呼吸困難は軽快したが喘鳴、咳嗽は頑固に持続した。プレドニゾロン 10mg を維持量として投与を続けると病勢は一時安定していたが、昭和45年4月上旬から38—39℃の熱発とともに全身倦怠感、胸骨後部痛、頭痛、呼吸困難などが生じた。

デキサメサゾン4mgの投与により病勢を抑えることができたが、一日量を1.5mgまで減量すると病勢がもり返した。Laryngotracheogramで喉頭の狭窄は気管にまでおよび気管全長に狭窄があらわれたことを示した(第3図)。

昭和45年11月気管切開を施行した。気管壁に甲状腺組織がしっかり癒着し剝離することができなかったため甲状腺組織の一部をも切除した。気管粘膜の肥厚が著しかった。

病理組織学的所見

切除された気管軟骨は辺縁部に融解が生じ、

オージオグラム

前庭機能検査

Mann's test 不 可 能
遮 眼 書 字 右 偏 倚 40°
ゴニオメーター

	前	後
開 眼	15°	22°
閉 眼	4°	3°

第2図

第3図 吸気時の Laryngotracheogram. 声門の間隙は狭く、声門下から気管にかけて内径の短縮がみられる。

リンパ球・形質細胞の浸潤と線維化がみられ、H-E 染色で軟骨基質は本来の好塩基性を失い赤く染まっている(第4図)。甲状腺組織には線

第4図

維化がみられ、リンパ球の浸潤も多く濾胞上皮は断続的にしか存在せず二次的な慢性甲状腺炎と判明した。以上のことから臨床経過を考慮して軟骨の系統的な炎症疾患、Relapsing polychondritis と診断した。

45年7月よりデキサメサゾンを漸減しインドメサシン6錠(150mg)に切り替え、46年1月までの6カ月間はステロイドホルモンを全く使用せずに病勢を抑えることができた。46年1月の検査では血沈1時間値36mm、2時間値68mm 白血球数5300、好酸球9%であった。46年2月

第5図 死亡5日前の Laryngotracheogram. 気管全長、左主気管支に狭窄が著しい。

から再び発熱，呼吸困難などの症状が強くなったのでステロイドホルモンの使用に切りかえたが気道の狭窄は主気管支にまで認められるようになった(第5図)．46年6月29日突然窒息状態に陥り死亡した．

〔剖検所見〕

1) 気道の狭窄 喉頭は全体に縮小し声門はほとんど閉じていた．披裂軟骨，輪状軟骨は軟化し変形が著しかったが喉頭蓋の変形はほとんど認められなかった．気管壁は全長にわたって弾力を失い内腔は狭窄し粘膜は肥厚してビロード状の縦じわがみられた．同様の変化は左右の主気管支にもおよび，左末梢気管支内には粘液様分泌物が充満していた．

顕微鏡的には気管軟骨は正常の構築を失い，いたるところで吸収されて消失し薄く細片状，虫くい状になり結合組織成分におき換えられていた．リンパ球，好酸球，形質細胞，喰細胞などの細胞浸潤が認められた．残存している軟骨は本来の basophilic matrix が acidphilic な物質におきかわっていた．また気管粘膜は肥厚し粘膜下に線維化と粘液腺の hyperplasia が著しかった．吸収され結合組織化した軟骨の一部に骨化が生じその中心部に骨髓を形成している部分もみられた(第6図，第7図)．

2) 肺 肺気腫を起していたが，肺内の細気管支の軟骨にも気管と全く同様の軟骨炎が生じ軟骨が吸収され部分的に消失していた．

3) 諸臓器の結核病変 旁気管・気管分岐部のリンパ節に拇指頭大から大豆大に腫大したものが数個あり，割面で再発性乾酪性のリンパ節結核と判明した．また，肺には垂粟粒大の結核

第6図 気管横断面．気管軟骨が吸収され部分的に残存している．気管粘膜の著しい肥厚が認められる．

第7図 軟骨の融解，結合組織による置換，リンパ球，好酸球，喰細胞の浸潤がみとめられる．

病巣が散在し組織学的には線維化がつよく上皮様細胞，巨細胞も認められたがリンパ球が圧倒的に多く活動性の病変ではない．細気管支の軟骨に吸収像があり吸収したまわりの肉芽が小結核結節を形成している特異な像が散見された．肝，腎にも粟粒大の結核病巣が散在していた．

4) 甲状腺組織内に線維化がありリンパ球の浸潤もみられた．濾胞上皮は残存し軟骨膜炎の波及による二次的な病変と考えられた．

III 総括および考按

本症例は耳介，鼻に軟骨膜炎症状をもって発症し相前後して内耳症状，耳管軟骨に障害をきたしたためと思われる中耳カタル，などの症状が発来した．更にこれら症状の反復する間に気管内挿管による麻酔で手術を受けたことが契機になって，喉頭，気管，更には気管支におよぶ

致命的な気道の collapse を生じた Relapsing polychondritis の一症例と考えられる．耳介に最初に腫脹と疼痛があらわれてから死亡までの全経過は2年6カ月であった．既往の眼球摘出については50年前のことでもありいかなる疾患であったのか詳細は不明であったが，時間的

にみても、また本疾患の眼症状の記載を文献的に調べてみても眼球摘出を要する性格のものではない点などからもこれが本疾患の初発症状とは考えられない。乳幼児期の本疾患については Arundell¹¹⁾ が妊娠 4 カ月目に本疾患に罹患した母体から生まれた新生児が急性肺炎で、鞍鼻を示し副腎皮質ホルモン治療を要したことを述べている。一方 Peason⁹⁾ は妊娠 3 カ月半に耳介に疼痛、腫脹、発赤をもって発症した 29 才の女性が正常分娩で健児を得た例を報告している。

1923 年 Jaksch-Wartenhorst は多発性関節炎、発熱ではじまり耳介、鼻の変形、内耳症状と多彩な症状を呈した患者を Polychondro-pathia として報告した。これが本疾患の最初の報告例とされ、その後さらに同一疾患と考えられるものが systematisierte Chondromalacie²⁾³⁾, Panchondritis⁵⁾, (Familial) chronic atrophic Polychondritis^{8) 11)}, Panchondritis rheumatica (Strobel, 1961), Polychondritis²²⁾ などの名称で報告された。1960 年 Peason⁹⁾ が自験例 4 例を含めて 12 例をまとめ Relapsing polychondritis として綜説的に報告して以来、この名称が用いられることが多い^{13)16)~21)23)~25)}

28)~31)33)~35)。現在までに 80 余例が報告されているが、死亡例、剖検例は少ない。1966 年 Dolan²⁴⁾ はそれまでの 11 例の死亡例を分析し、壊死性の細気管支炎、肺炎、気道閉塞などの呼吸不全によるものが 6 例、粟粒結核による悪液質、気管切開直後の急死がそれぞれ 1 例、原因の記載されてないものが 2 例あると述べている。

強皮症合併の例で無尿で死亡したとしているものは本疾患ではないようである。第 2 表に剖検例として記載されたものを示した。

Altherr-von Meyenburg の症例は粟粒結核を合併し 10 カ月後に死んで死亡しているが、発症 2 カ月目の直達鏡所見では喉頭に発赤と腫脹があり、声門は 2 mm しか開大せず気管切開が行なわれている。この症例を除くと他は全て respiratory collapse が死因となっている。

気道の狭窄により吸気性の呼吸困難があらわれた際、狭窄部位が喉頭か気管上部の場合には気管切開により延命をはかることができる。Daly²³⁾ は声門下および上部気管が肉芽様に狭窄された症例に対し手術的にこれを除去し気管を形成して良好な結果を収めたことを報告している。しかしこの狭窄・閉塞が気管全長さらには気管支におよべば気管切開の意義は薄い。自

第 2 表

報 告 者	性・ 発症年齢	全 経 過	罹患軟骨部位	合 併 症	死 因	文 献
Altherr von Meyenburg	男 14 才	10 ケ 月	大関節、肋骨、鼻、耳介、 喉頭、気管、気管支	粟粒結核	悪 液 質	2) 3)
Klatskin & Katzenstein	女 58 才	5 年	鼻、耳介、肋骨、喉頭、気 管、気管支、関節	Sarcoidosis	呼 吸 不 全	18) 19)
Harwood	男 33 才	20 ケ 月	鼻、耳介、関節、気管		気管支肺炎、 呼吸不全	7)
Purcelli	女 29 才	2 年 6 ケ 月	鼻、耳介、喉頭、気管 (内耳)		呼吸不全 気管切開時死亡	9) 15) 19)
Purcelli	女 59 才	9 ケ 月	鼻、喉頭、気管、主気 管支、肋骨	気管支肺炎	呼吸不全	9) 15) 19)
猪 ・ 他	女 24 才	14 ケ 月	鼻、耳介、喉頭、気管 (内耳)		呼吸不全	26) 27) 28)
自 験 例	女 54 才	2 年 6 ケ 月	鼻、耳介、喉頭、気管、 気管支、(内耳)	結 核	呼吸不全	

験例においても長い期間気管開窓を施してあったが病勢が反復再発するたびに気管・気管支と末梢へ進行する気道の狭窄に対してはステロイドホルモン剤を増量して対処するほかなかった。

本疾患の原因はまだ不明である。Jaksch-Wartenhorst はビール醸造と関係があると提唱したがその後 Allergy 説, リウマチ説, 先天性あるいは遺伝性疾患説などが考えられたがいずれも漠然と個々の症例に特異的な点を取り出して推論したにすぎず, 多くの症例に蓋然性を持つものではなかった。1958年 Harwood²⁾ は自己の軟骨に対する hypersensitivity が本疾患のような破壊的かつ炎症性の反応をひきおこすのではないかと考え, モルモットについて実験を行ったが不成功に終わった。しかし彼は自己免疫反応がこの疾患の原因として最も適切な仮説であろうと主張した。1966年 Dolan ら²⁴⁾ は蛍光抗体法により軟骨に対する血中抗体の検出を試み2名の患者血清では対照に比して著明な蛍光をみ, このことから本疾患の発症に免疫機構が示唆されるとした。わが国でも吉利²⁵⁾, 飯野³³⁾, 猪²⁶⁾²⁷⁾, 飯田³⁵⁾, らは自己抗体の検出を試みたがいずれも成功していない。今後本疾患の疑いを持たれる症例に対しては, 病初にステロイドホルモン治療を開始する前に自己抗体の検出を行えばあるいは成功するのではないだろうかと推察される。この点はこれからの課題であろう。自験例では剖検に際して全身諸臓器に結核が存在したが, 本疾患には第3表に示したような諸疾患が合併したことが報告されている。吉利ら²⁵⁾は本疾患の病因について 1) 全身の軟骨組織の炎症性疾患であること 2) 自己免疫疾患との合併が多いこと 3) 妊娠中発症した例で新生児に症状があらわれたこと 4) 組織所見上リンパ球, 形質球浸潤が著明な

第 3 表

Rheumatoid arthritis
Sjögren's syndrome
Pregnancy
Tuberculosis
Systemic lupus erythematoses
Aortic insufficiency
Endocarditis, Myocarditis
Sarcoidosis
Hashimoto's thyroiditis
Myxedema
etc.

時期があること 5) 副腎皮質ステロイド製剤が著効を示すことなどから自己免疫疾患の可能性がよいと考えた。

治療には副腎皮質ホルモンが有効である。症状の急性増悪と自然寛解をきたすのが本疾患の特長であり, 赤沈値の推移が病勢の強さとステロイド投与量決定の上での一つの重要な目安となる。急性増悪期にかなり大量を投与し寛解期には維持量を投与しつつ巧妙に調節してゆく必要がある。ステロイドホルモンのほかに Spritzer²⁹⁾ が非ステロイド性消炎剤の Indomethacin を1日75mg 宛数週間使用して有効だったことを述べている。

自験例でも6カ月間にわたり Indomethacin 150g/day によって寛解を得ていた時期があった。Mahindrakor³⁰⁾ は免疫抑制剤 Imuran (50mg/day) を使って4カ月間赤沈値を1時間値7mmに保持でき, 症状も改善され, その後は150mg/day の Imusan と20mg/day のプレドニゾロンを維持量として使用し良好な結果を得ていることを報告している。そして Imuran が有効であったことは, 反面この疾患が Collagen disease の可能性を示唆するものと述べている。

IV 結 語

54才女性にみられた Relapsing polychondritis の臨床経過および剖検所見について報告し, 若干の文献的考察を行った。本疾患の病因は自己免疫説が有力であるが, 血中抗体の証明された症例

は未だなく、この点が今後に残された課題と考えられる。

本論文の要旨は信州地方会第68回例会、および日本耳鼻咽喉科学会第73回総会において口演した

文 献

- 1) Jaksch-Wartenhorst, R. : Polychondropathia, Wien Arch. Inn. Med., **6** : 93, 1923.
- 2) von Meyenburg, H. : 10) 19) より引用
- 3) Altherr, F. : : 10) 19) より引用
- 4) Gordon, E.J. : Diffuse inflammation of cartilage. J. Bone & Joint Surg. **30A**, 944, 1948.
- 5) Harders, H. : Laryngotrachealer Stridor durch eine generalisierte Knorpelerkrankung. Arch. Ohr u.s.w. und Z. Hals u.s.w. Heilk. Bd. **166**, 67-71, 1954.
- 6) Kahn, A. Jr. et al. : Generalized chondritis of both ears, Ann. otol. rhin. laryng., **65** : 615, 1956.
- 7) Harwood, T.R. : Diffuse perichondritis, chondritis and iritis —Report of autopsied case, Arch. path., **65** : 81, 1958.
- 8) Winer, L.H. and Kline, H.M. : Chronic atrophic polychondritis. Arch. dermat. **81** : 469, 1960.
- 9) Peason, C.M. et al. : Relapsing polychondritis. New. Eng. J. Med. **263** : 51, 1960.
- 10) Wagemann-Kiel, W. : Die Panchondritis Arch. ohr u.s.w. Heilk. Bd. **176**, 786, 1960.
- 11) Arundell, F.W. & Haserick, J.R. Familial chronic atrophic polychondritis. Arch. dermat. **82** : 439, 1960.
- 12) Mangabeira-Albernaz, P.L. : Histchemistry of the connective tissue of the chochlea, Laryngoscope **71** : 1, 1961.
- 13) Kaplan, H.L. et al. : Relapsing polychondritis. Report of a case., J.A.M.A. **180** : 164, 1962.
- 14) Jensen, F. : Polychondritis, report of the first Danish case. Acta otolaryg. **54** : 423, 1962.
- 15) Horns, J.W. & O'Loughlin, B.J. : Tracheal collapse in polychondritis. Ann. J. Roentgenol **87** : 844, 1962.
- 16) Purcelli, F.M. : Relapsing polychondritis with tracheal collapse. Ann. otol. rhin. & laryng., **71** : 1120 1962.
- 17) 木村栄一・他 : Relapsing polychondritis. 内科, **12** : 914, 1963.
- 18) Johnson, H.M. : Relapsing polychondritis. Arch. dermat. **88** : 651, 1963.
- 19) Verity, M.A. et al. : Relapsing polychondritis. Report of 2 necropsied cases with histchemical investigation of the cartilage lesion. Am. J. Path. **42** : 251, 1963.
- 20) Kaye, R.L. et al. : Relapsing polychondritis, chemical and pathologic features in 14 cases. Ann. Int. Med. **60** : 653, 1964.
- 21) Rucher, C.W. : Ocular manifestations of relapsing polychondritis. Arch. ophth., **73** : 46, 1965.
- 22) 稲葉亮一, 他 : Polychondritis の 1 例. 日内会誌 **55** : 260, 1966.
- 23) Daly, J.F. : Relapsing polychondritis of the larynx & trachea. Arch. otolaryng. **84** : 570, 1966.
- 24) Dolan, D.L. et al. : Relapsing polychondritis. Am. J. Med. **41** : 258, 1966.
- 25) 吉利 和, 他 : Relapsing polychondritis の 1 例, 内科, **20** : 547, 1967.
- 26) 猪 初男・他 : Polychondritis の一症例について 耳喉, **40** : 317, 1968.
- 27) 猪 初男・他 : 再発性多発性軟骨膜炎, 新潟医誌, **83** : 155, 1969.
- 28) Yoshio Shinoda et al. : An autopsied case of relapsing polychondritis Acta path. Jap. **18** : 185, 1968,
- 29) Spritzer, M.H.W. et al. : Relapsing polychondritis report of a case with vertebral column involvement. J.A.M.A. **208** : 355, 1969.
- 30) Mahindraker, N.H. et al. : Relapsing polychondritis. J. Laryng. **84** : 337, 1970.
- 31) Ödkvist, L. : Relapsing polychondritis, Acta otolaryng. **70** : 448, 1970.

- 32) Brehm, K. et al : Die Polychondritis chr. atrophicans. Münch, Med. W. schrift, **112** : 1200, 1970.
- 33) 飯野四郎 : Relapsing polychondritis, 内科, **25** : 865, 1970.
- 34) Thane, D. et al : Relapsing polychondritis—audiovestibular manifestations. Laryngoscope, **81** : 1208, 1971.
- 35) 飯田 宏・他 : 反復性多発軟骨炎 (Relapsing polychondritis) の一症例とその文献的考察, 耳鼻喉科, **44** : 919, 1972.
- 39) 栗田幸男・他 : 著しい変形を来した両側耳介, 鼻背部 及び喉頭の 軟骨膜炎症例 (会) 日耳鼻, **75** : 704, 1972.
- (原稿到着: 昭和48年12月22日
別刷請求先: 長谷川浩通
〒384-03 長野県南佐久郡白田町
佐久総合病院耳鼻科)