変動性難聴を主訴とした relapsing polychondritis の一症例

出口啓伊子・大矢 良人・荻野 敏
佐野 光仁・松永 亨・雑賀 宏*

A Case of Relapsing Polychondritis

Keiko Deguchi, Ryoto Ooya, Satoshi Ogino,
Mitsuhiro Sano and Toru Matsunaga

(Osaka University)

Hiroshi Saiga

(Saiga ENT Clinic)

Relapsing polychondritis (RP) is a systemic disorder characterized by recurrent inflammation and degeneration of cartilage. A 49-year-old woman was admitted to our hospital with bilateral hearing loss and tinnitus. Physical examination revealed saddle nose and congestion of bulbar conjunctiva. Both tympanic membranes and external auditory canals were hyperemic. Her sedimentation rate was 30 mm/hr and WBC 8370. Anti-nuclear antibody and anti-cartilage antibody were positive. The OKT4 / OKT8 ratio in the peripheral blood was 4.17. Audiograms revealed both sensori-neural and conductive impairment. Biopsies of the nasal septum showed degeneration of cartilage, fibrosis and mononuclear cell infiltrates. Treatment with 1000 mg Solu-Medrol for three days (every other day) resulted in dramatic improvement in hearing and tinnitus after a few days of treatment, suggesting excellent prospects of pulse therapy of steroid hormone in the treatment of RP.

Key words: relapsing polychondritis, steroid pulse therapy, anti-cartilage antibody and hearing loss

はじめに

relapsing polychondritis (以下RPと略す)は全身の軟骨組織の系統的、多発性の炎症性疾患であり^{1)~4)}、内耳、鼻腔、耳介、気管、眼球、心臓弁膜等の軟骨を侵す稀な自己免疫疾患と考えられている^{2)~4)}。本疾患は発熱、難聴、

鞍鼻、気道狭窄などの多彩な症状をもって発病し、一般に副腎皮質ホルモンが治療に用いられる。しかし、しばしば再燃を繰り返し、重篤な経過をたどる症例が多いとされている^{2)~4)~5)}。

今回、我々は変動する難聴のみられたRPに副腎皮質ホルモンのパルス療法が奏功した一症

例を経験したので報告する。また、経過中に施行した鼻中隔生検組織の光顕、電顕的検索についても、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：49才，女性，XXXXXXXXXX

主訴：両側性難聴，鞍鼻。

家族歴：父，肺癌にて死亡。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和60年10月8日頃より鼻閉感を覚えるも放置していた。10月18日，突然の両側性

耳鳴，両側性難聴が出現，翌日には，殆んど聞えない状態となった。10月30日某病院に受診。その時の Audiogram は中高度混合性難聴を示した。外来にて betamethazone, hydrocortizone の投与を受け，やや聴力の回復を認めるも依然耳鳴，鼻閉感は持続していた。11月中旬より鞍鼻に気づき，聴力の悪化も認められた（図1）。投薬の増減により症状の増悪を繰り返すため，昭和61年2月6日当院に紹介され入院となった。

Audiogram

図1 オーディオグラム。①②③は某病院におけるオーディオグラムを示す。聴力の変動が見られる。④は当科初診時のオーディオグラムである。

図2 鞍 鼻

入院時現症：両側眼瞼結膜は充血，耳介は正常．両側外耳道，鼓膜の発赤を認め，耳痛，耳鳴，耳閉感，鼻閉感を伴う．外鼻は鞍状の変形を示す（図2）も，鼻腔内は正常．肺野，関節に異常を認めない．

入院時検査成績：表1のごとく白血球増多，CRPの上昇，血沈の亢進を認め，抗核抗体，抗軟骨抗体は陽性であった（図3）．また，末

図3 抗軟骨抗体（蛍光抗体）．正常ラット鼻中隔軟骨の凍結切片に患者血清と FITC 標識抗ヒト免疫グロブリン抗体を反応させた．軟骨細胞に顆粒状の特異蛍光が認められる．

表1 入院時検査成績（下線を引いたものは異常値を示す）．

- ・血沈 1 時間値 30mm
- ・末梢血
白血球数 8370 (Neu 80.6%, Eo 8 %, Ba 3 %, Lym 12.6%, Mo 4.9%)
- ・血液生化学的検査
GOT 17 U/l, GPT 57 U/l, ALP 205 U/l, LDH 287 U/l, γ -GTP 57 U/l, LAP 52 U/l,
Total protein 6.6 g/dl (Albumin 53.3%, α_1 -globulin 5.4%, α_2 -15.4%, β -11.1%,
 γ -14.9%), 血清 PGE 40以下, PGF 225
- ・血清・免疫学的検査
CRP 2.7 mg/dl, RA 41 U/ml, ASLO 陰性, ワッセルマン反応陰性
直接クーモス(+), 間接クーモス(-), 抗核抗体(+), Anti DNA 25 U/ml, Anti ENA 陰性
CH₅₀ 61.5 U/ml, C₃ 15.7 mg/dl, C₄ 34 mg/dl, IgE 1400 u/ml, IgG 1050 mg/dl,
IgA 186 mg/dl, IgM 157 mg/dl, IgD 6.7 mg/dl
T cell 72.4%, B cell 27.0%
PPD 陰性, LE test(-), LE 細胞現象(-)
OKT3 78.8, OKT4 62.6, OKT8 15.0, OKT4/OKT8 4.17, 抗軟骨抗体陽性
- ・尿検査
検尿 正常, 尿中酸性ムコ多糖体 陰性

梢血の OKT4/OKT8 の比は4.17と上昇がみられた。

鼻根部X線写真では鼻軟骨の陥没所見を認めるも、耳介の軟線撮影、喉頭部断層写真は正常であった。胸部、副鼻腔、耳内、乳様突起のX線所見は異常を認めなかった。

聴力検査では中等度両側混合性難聴を示した(図1④)。最大語音明瞭度は両側において100dBで80%、ティンパノグラムでは両側ともB型であった。SRは両側で陰性、SIS検査は両側陽性、BékésyはI型、平衡機能検査は正常であった。蝸電図、glycerol testは耳内炎症強く、患者が苦痛を訴えたため施行できなかった。

入院後経過：本症例は、鞍鼻、眼症状(結膜炎)、内耳障害などがみられRPが強く疑われた。前医及び当院において、ステロイド剤によ

る治療、すなわち、betamethazone 連日3mg投与が行われた。しかし、難聴等の症状は改善しなかったため、これを漸減し、中止した。2月24日より、Solu-Medrolを1日1000mgでパルス療法を3日間行ったところ、図4のごとく耳鳴、鼻閉感などの諸症状は消失し、聴力レベルも著明な改善が見られ(図5)、最大語音明瞭度は両側において、100dBで80%から95%まで回復した(図6)。血液生化学的検査でもCRP等炎症に関する検査も正常化した。OKT4/OKT8の比も当初の4.17から3.33まで下降した。betamethazoneにてコントロールを行い、臨床経過と血沈、CRP等をメルクマールにして維持量を決めた。現在、betamethazone 0.5mg(リンデロン1錠)を維持量として、indometacin 50mg(インテパンSP2カプセル)、八味地黄丸7.5gを加え、聴力低下

図5 パルス療法施行後のオーディオグラム。パルス療法施行後では聴力レベルの著明な改善がみられた。

もなく経過観察中である。

なお、経過中に RP の確定診断のため、昭和 61 年 3 月 4 日、4 月 3 日に鼻中隔生検を行った。

鼻中隔軟骨生検組織像：光顕では、広範な軟骨の破壊とその周囲には著明なリンパ球浸潤や線維化が見られた（図 7）。電顕では、軟骨細胞は変性し、これらの細胞周囲では基質の消失も認められた。一部には長周期性横紋構造を有する変性膠原線維も観察された（図 8）。また、炎症病巣にはリンパ球、マクロファージ、形質細胞の浸潤も見られた（図 9）。以上の組織所見より、本症例は RP と確定診断された。

考 按

relapsing polychondritis (RP) は 1923 年 Jaksch-Wartenhorst が “Polychondropathia” として第一例を報告¹⁾ して以来、臨床で

必ずしも多く経験される疾患ではないが、耳鼻科領域のみならず、全身性の軟骨の崩壊ないしは虚脱を伴う特異な疾患として位置付けられて

図 7 鼻中隔軟骨生検組織光顕像（H E 染色）。広範な軟骨の破壊とリンパ球などの著明な小円細胞浸潤を認める。一部には線維化も見られる。スケールは 20 μ m。

図 6 Speech 検査。パルス療法施行後、語音明瞭度は 100 dB で 80% から 95% まで回復した。

図8 鼻中隔軟骨生検組織電顕像。軟骨細胞 (chondro) は変性する。崩壊した軟骨基質の領域には長周期性横紋構造を有する変性膠原線維が散見される。右上は変性膠原線維の拡大像を示す。スケールは1 μ m。

図9 鼻中隔軟骨生検組織電顕像。炎症病巣には形質細胞 (Plasma) の浸潤も認められる。スケールは1 μ m。

いる^{1)~5)}。その本態は軟骨, ないしは glycosaminoglycans を多量に含む組織の系統的, 多発性の炎症性疾患であり, 近年, type II collagen に対する自己抗体が本症の発症に関与している可能性があると報告されている⁴⁾。しかし, 自己抗体は軟骨変性の結果に過ぎないとする報告もあり⁵⁾, 発症機序に関しては必ずしも明らかにされていない。本症例においては, 炎症所見や抗核抗体, 抗軟骨抗体などの種々の自己抗体が証明され, 背景に自己免疫機序の関与が推察された。また, OKT4/OKT8 比は4.17と上昇した。従来の Svensson らの報告⁶⁾では OKT4/OKT8 比の低下を報告しており, 本症例と相違する。しかし, 一般に自己免疫疾患の活動期ではこの比が上昇するとされており, 本症例も同様の傾向を示すものと推測される。この方面の知見はまだ極めて少なく, OKT4/OKT8 比と疾患の重症度や stage との関連など, 今後さらに多くの症例の蓄積が必要と考えられる。

R P の臨床診断に際して, 通常 McAdam の診断基準⁷⁾が有用とされている。即ち, McAdam は①両側耳介軟骨炎, ②RA陰性の多発性関節炎, ③鼻中隔軟骨炎, ④眼症状, ⑤気道軟骨炎, ⑥内耳障害の6項目の中3項目以上の症状と組織所見を満たせばR Pと診断出来ると述べている。また, Damiani ら⁷⁾はその基準を拡大し, ①McAdam の6項目の中の3項目以上, ②McAdam の6項目の中の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 に反応する場合を挙げている。しかし, 臨床において, 早期診断がしばしば困難なことが多く⁸⁾⁹⁾, その場合本症を疑えば, 早急に組織診断を行い早期の治療を開始することが望ましい。

一般に, R P の軟骨の組織像は軟骨細胞の変性, lysozyme の増加, 軟骨基質の変性消失, 基質領域への lipid の蓄積, 炎症性細胞浸潤, 変性膠原線維の増加, 線維化等があげられる。

本症例の鼻中隔生検組織では多彩な軟骨の変性像とリンパ球や形質細胞などの浸潤が観察され, 持続的な軟骨の崩壊が存在すると考えられた。

R P の症例にはしばしば難聴が認められる。Cody ら¹⁰⁾は40例のR Pの11例に難聴を認め, その中, 8例に感音性難聴を, 3例に伝音性難聴が見られたと報告している。感音性難聴は蝸牛を栄養する internal auditory artery, またはその分枝の動脈炎に起因するとし, 伝音性難聴は耳管軟骨部の軟骨炎または浸出性中耳炎の結果であると考えられている¹⁰⁾。なお, 蝸牛のライスネル膜, 基底板, 蓋膜, らせん靱帯には glycosaminoglycans などが多量に含まれるため, これが侵され感音性難聴が生ずるとする報告もある¹¹⁾。本症例は SISI 検査陽性, Békésy I 型であることから蝸牛病変があり, 鼓膜の発赤腫脹, ティンパノグラムでB型であることより中耳の炎症性浸出液の貯留が存在すると考えられ, 伝音性難聴も合併したと考えられる。なお, 難聴に至る経過は概して進行性であり, 本症例のごとく, 急激な発症に続いて24時間以内に難聴が完成することが必ずしも稀ではない¹⁰⁾。临床上留意すべき点と考えられる。

R P の治療は一般に副腎皮質ホルモンやダプソン (diaminodiphenylsulfone) による治療¹²⁾が行われている。R P では lysozyme 酵素の異常な活動亢進があり, Dapsone はこの lysozyme 酵素活性を抑制するためR Pに有効であると考えられている¹²⁾。その他, 最近では免疫抑制剤の cyclosporine A⁶⁾や炎症細胞より遊出する chemotactic factor の抑制による抗炎症効果を期待して colchicine¹³⁾ による治療も注目されている¹¹⁾。本症例は某病院で当初副腎皮質ホルモンの連日投与による治療が行われていた。しかし, 内耳症状等が軽減しないため, 当病院にて Solu-Medrol 1000mg によるパルス療法を開始したところ, 聴力を初め耳鳴, 鼻閉など諸症状の著明な改善が認められた。Homma ら⁴⁾, 鈴木ら¹⁴⁾, 荻野ら⁸⁾はR Pの患者に

パルス療法が有効であることを既に報告している。本症例も極めて良好な結果が得られ、RPの治療には、副腎皮質ホルモンのパルス療法を念頭に置くべきであると考えられた。

結 語

変動する難聴、鞍鼻を主徴とする relapsing polychondritis に副腎皮質ホルモンのパルス療法が奏功した一症例を経験したので報告した。

本症例は混合性難聴が認められ、これは治療後著明な改善が認められた。経過中に行われた鼻中隔生検組織では軟骨の崩壊と小円形細胞浸潤が観察された。

本論文の要旨は第217回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会、及び第14回日本臨床耳科学会総会において報告した。

文 献

- 1) Jaksch-Wartenhorst R: Polychondropathia. Wien Arch Inn Med 6: 93~100, 1923.
- 2) McAdam LP, O'Hanlan AM, Bluestone R, et al: Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine 55: 193~215, 1976.
- 3) Foidart JM, et al: Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. N Engl J Med 299: 1203~1207, 1978.
- 4) Homma S, Matsumoto T, Abe H, et al: Relapsing polychondritis. Pathological and immunological findings in an autopsy case. Acta Pathol Jpn 34: 1137~1146, 1984.
- 5) White JM Jr: Relapsing polychondritis. South Med J 78: 448~451, 1985.
- 6) Svenson KLG, Klareskog RHL, Wibell L, et al: Cyclosporin A treatment in a case of relapsing polychondritis. Scand J Rheumatology 13: 329~333, 1984.
- 7) Damiani JM, et al: Relapsing polychondritis—Report of ten cases. Laryngoscope 89: 929~946, 1979.
- 8) 荻野 敏, 他: 反復性多発軟骨炎の2症例. 耳喉 59: 635~639, 1987.
- 9) 谷口智恵子, 他: Relapsing polychondritis—症例報告と文献的考察一. 耳喉 52: 241, 1980.
- 10) Cody DTR, et al: Relapsing polychondritis: Audiovestibular manifestations. Laryngoscope 81: 1208~1222, 1971.
- 11) 麻生 伸, 他: Relapsing polychondritis—症例報告と蝸电图所見一. 日耳鼻 85: 1332, 1982.
- 12) Barranco VP, Minor DB and Solomon H: Treatment of relapsing polychondritis with dapsone. Arch Dermatol 112: 1286~1288, 1976.
- 13) Askari AD: Colchicine for treatment of relapsing polychondritis. J Am Acad Dermatol 10: 507~510, 1984.
- 14) 鈴木光子, 他: 頑固な肋軟骨部痛で発症し、高度気管狭窄症状を示した反復性多発軟骨炎 (Relapsing Polychondritis) の1例—本邦53例の文献的考察一. 日胸疾会誌 21: 665~671, 1983.

(原稿採択: 昭和62年1月6日
別刷請求先: 出口啓伊子
〒553 大阪市福島区福島1-1-50
大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室)