総 説

再発性多発軟骨炎における気道病変の臨床

東 直 人

Airway involvement in relapsing polychondritis

Naoto AZUMA

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

(Received February 20, 2012)

summary

Relapsing Polychondritis (RP) is an uncommon, chronic, and potentially life-threatening multisystem disorder characterized by recurrent inflammatory episodes affecting the cartilaginous tissues of the external ears, nose, peripheral joints, larynx and tracheobronchial tree, sometimes leading to their destruction. RP can also inflame other proteoglycan-rich structures, such as the eye, heart, blood vessels and inner ears. Systemic symptoms are common, and vasculitis affecting skin or internal organs may occur. The etiology of RP is still unknown, but the pathogenetic role of the autoimmunity is suggested by frequent overlaps with various autoimmune diseases, and by the presence of autoantibody against cartilage in the serum of patients with RP. Although several reports have demonstrated the clinicopathologic manifestations and radiologic findings of RP, there are no specific features of RP. Therefore, it is difficult to show the diagnosis of RP. Airway involvements are major causes of morbidity and mortality, and they have accounted for most of the deaths due to RP. To suppress the inflammation of airway mucosa and cartilage is extremely important in the successful treatment for RP. Above all, earlier diagnosis would lead to better outcomes.

Key words——airway involvement; computed tomography; pulmonary function; relapsing polychondritis

抄 録

再発性多発軟骨炎 (RP : relapsing polychondritis) は全身の軟骨やプロテオグリカンを多量に含む組織が再発性かつ進行性に侵され、耳、鼻、眼、気管、関節、心・血管系などに多彩な症状を呈する稀な慢性炎症性疾患である。現在疫学や病態に関して不明な点が多く、診断や治療に関する指針の整備は十分になされていない。そのため RP の認知度は低く、診断されていない症例も多いと予想できるが、進行すると重度の障害を残すため、早期診断が重要である。特に気道病変は RP の予後規定因子として最も重要であり、厳密な評価とコントロールが不可欠である。病態に関しては副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が奏功することに加え、軟骨成分に対する自己抗体の検出や自己免疫疾患の合併症例の集積により自己免疫異常の関与が想定されている。診断・評価に関しては RP に特異的なものはないものの画像検査の進歩により非侵襲的に行えるようになった。さらに、治療方法も免疫抑制薬や生物学的製剤の併用に関する知見が集積されつつある。現在、厚生労働省研究班により本邦で初めての全国規模の疫学調査が実施され、治療に関する前向き研究も開始されている。

はじめに

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis : RP) は 1923 年に Jaksch-Wartenhorst により “polychondroplasia” として報告されたことに始まり^{1,2)}、1960 年に Pearson らが自験例を報告する際、現在の “relapsing polychondritis” という病名が名付けられた³⁾。

RP は全身の軟骨やプロテオグリカンを多量に含む組織が再発性かつ進行性に侵され、耳、鼻、眼、気管、関節、心・血管系などに多彩な症状を呈する原因不明の稀な慢性炎症性疾患である。進行すると重度の障害を残すため、特徴的な臨床所見に基づき早期診断がなされる必要がある。特に気道病変は RP の最大の予後規定因子であり、その評価とコントロールは非常に重要である。本稿では RP、特にその気道病変について最新の知見や自験例⁴⁾を交えて概説したい。

疫 学

RP は稀な疾患であり、米国では人口 100 万人あたり 3.5 人と報告されている⁵⁾。全年令層で発症するが 40–50 才代に好発する^{1,2)}。性差はないという報告や女性に多いという報告がある。白人での報告が最も多いが、全人種で見られる¹⁾。家族内での発症は極めて稀である¹⁾。

本邦での大規模な疫学調査は行われていなかったが、近年厚生労働省難治性疾患調査研究班による研究事業「再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立」において初めて全国規模の疫学調査が実施され、2010 年に岡らによって結果が報告された^{5,6)}。それによると本邦の症例数は 400–500 症例と推定されている。性差については RP 239 例のうち男性が 127 例、女性が 112 例で男性にやや多く、年齢については 3 才から 80 才まで全年令層に分布していたが、平均年齢は 52.7 才で、50 才代が 60 人、60 才代が 62 人と中年以降に好発していたという結果が得られている。

病態生理および病因

耳や鼻などの弾性軟骨、末梢関節の硝子軟骨、軸関節の線維軟骨、気管・気管支の軟骨など全身のすべての軟骨の繰り返す炎症を特徴とする。さらに、眼、心臓、血管、内耳など軟骨は存在しないがプロテオグリカンの豊富な組織にも炎症は及ぶ。

病変部では主に CD4 陽性リンパ球、形質細胞、好中球などの浸潤を伴った軟骨組織の破壊を認める。また、プロテオグリカン喪失のため病変部の軟骨基質の好塩基性が低下している。軟骨細胞は空胞が生じ、変性・壊死を起こして、最終的に線維組織に置換されるか石灰化する^{1,2)}。

病因は不明だが、病変部位の軟骨組織に免疫グロブリンや補体が沈着していること⁷⁾、約 30% で血管炎、関節リウマチ (RA)、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病 (RP との合併症例で口腔潰瘍と陰部潰瘍を認めるものを “MAGIC 症候群: mouth and genital ulcers with inflamed cartilage syndrome” と呼ぶ)、橋本病などの自己免疫疾患や骨髄異形成症候群を合併すること^{2,8)} (表 1)、治療において副腎皮質ステロイド薬 (以下ステロイド) や免疫抑制薬が有効であることから自己免疫異常の関与が想定されている。また、HLA-DR4 との関連性が報告されている^{9,10)}。Stabler らは、RA では多

表 1 再発性多発軟骨炎と合併する自己免疫疾患⁸⁾
(N=112)

疾 患 名	患者数 (人)
血管炎	11
関節リウマチ	8
全身性エリテマトーデス	6
オーバーラップ症候群	2
強直性脊椎炎, 仙腸関節炎	3
ライター症候群	1
ベーチェット病	1
リウマチ性多発筋痛症	1
原発性胆汁性肝硬変	1
肺線維症	1
橋本病	4
骨髄異形成症候群, 骨髄増殖性腫瘍	6

くの炎症性サイトカインが上昇するのに対して、活動性の高い RP 症例では MCP-1 (monocyte chemo-attractant protein-1), MIP-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β), IL-8 (interleukin-8) のみが高値であったことから、RP では単球およびマクロファージ系の活性化がみられると報告している¹¹⁾。

RP が免疫異常疾患と考えられる要因の一つとして RP 患者の血清中に軟骨構成成分に対する自己抗体が検出されることが挙げられる。これまで軟骨成分である II 型, IX 型, XI 型コラーゲンに対する自己抗体^{12–15)}や気管軟骨に多く含まれる matrilin-1 に対する自己抗体¹⁶⁾について種々の報告がなされている。

軟骨の主要構成成分である II 型コラーゲンに対する自己抗体である血清抗 II 型コラーゲン抗体は報告によって異なるが RP 患者の 14–67% で検出される^{6,12–14)}。同抗体は RP の急性期に検出され、その抗体価は RP の疾患活動性と相関することが示されている¹²⁾。また、II 型コラーゲンで Wistar ラットを免疫するとコラーゲン誘導関節炎の発症に遅れてヒトの RP で見られる病理組織学的所見と類似した破壊性の耳介軟骨炎を認めることから RP の動物モデルと考えられている¹⁷⁾。抗 II 型コラーゲン抗体は RA 患者でも 15% で血清中に検出されるという報告があり¹⁴⁾、感度に加え特異度の面でもその評価は慎重でなければならない。この点について Foidart らは RA では変性した II 型コラーゲンに対する抗体が検出され、RP では主に未変性 II 型コラーゲンに対する抗体が検出されることに基づき、RA における抗 II 型コラーゲン抗体の検出は結合

組織の破壊の結果、抗体が産生されたものであり、一方 RP では軟骨破壊やコラーゲン分解後に生成されたものではなく、抗 II 型コラーゲン抗体そのものが RP の発症に関与していると考察している¹²⁾。

matrilin-1 は胎児では骨端軟骨板にみられるが、成人では関節軟骨ではなく、耳介、鼻、気管、肋軟骨に限局してみられる軟骨マトリックス蛋白である。軟骨特異的蛋白であり、特に気管軟骨に多く含まれる。Hansson らは、matrilin-1 でラットを免疫すると関節症状や外耳病変は来さないが重篤な吸気性喘鳴を認めたことから RP の新しい動物モデルとして報告している¹⁸⁾。さらに、matrilin-1 に対する自己抗体が RP 患者 97 人中 13 人 (13%) で検出され、その 13 人中 9 人 (69%) と高率に気道病変 (鼻病変を除く) を呈していたことを報告している¹⁶⁾。また、Buckner らは自験例において matrilin-1 に対する免疫応答が認められたことを報告している¹⁹⁾。

臨床症状および予後^{1,2,5,8,10,20,21)} (表 2)

RP は急性発症が一般的であるが、緩徐な発症のこともある。RP に特徴的な症状は軟骨部に一致し

た炎症所見である。発症初期から全経過において最も高頻度に見られる症状は耳介軟骨炎による耳介の腫脹、疼痛、発赤である。初発症状として最多であり、全経過中での発症頻度は約 85–95% に及ぶ。岡らによる全国疫学調査では片側または両側の耳介軟骨炎が初発症状であった頻度は 57% (239 例中 137 例) と報告されている⁶⁾。病名の通り再燃・寛解を繰り返す。耳介は変形する (軟化による下垂、カリフラワー耳、外耳道の閉塞など)。なお、軟骨のない耳垂 (耳朶) は侵されない。この点は感染や凍傷などによる耳介の炎症との鑑別点となる。

次いで鼻閉、鼻出血、鼻の疼痛、進行症例での鞍鼻などの鼻根部軟骨炎、大・小関節での非びらん性、非変形性の関節炎、結膜炎、強膜炎、上強膜炎、角膜炎、ブドウ膜炎などの眼症状、後述する気道症状、感音性難聴、耳鳴、めまいなどの内耳症状、結節性紅斑、脂肪織炎、網状皮斑、蕁麻疹などの皮膚症状などがある。さらに、心・血管系病変として大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全や動脈瘤、心伝導障害なども見られる。その他、腎病変や脳神経症状 (特に II, III, IV, VI, VII, VIII) を来すこと

表 2 再発性多発性軟骨炎の臨床所見 (文献 21 を一部改変)

	McAdam ら ²⁰⁾ (1976)		Michet ら ⁸⁾ (1986)		Trentham ら ²¹⁾ (1998)	
患者数 (人)	159		112		66	
男性 : 女性 (人)	83 : 76		57 : 55		17 : 49	
平均年齢 (診断時) (才)	44		51 (13–84)		46 (16–68)	
平均罹病期間 (年)	N.R.		6		8	
臨床症状 (%)	発症時	後 期	発症時	後 期	発症時	後 期
耳介軟骨炎	26	89	39	85	91	95
関節炎	23	81	36	52	47	85
喉頭・気道症状	14	56	26	48	38	67
眼炎	14	65	19	51	24	57
鼻軟骨炎	13	72	24	54	33	48
聴力低下	6	46	9	30	7	42
めまい・前庭神経症状	N.R.	N.R.	4	13	5	53
皮膚症状	N.R.	17	7	28	0	38
鞍鼻	N.R.	N.R.	18	29	0	20
血管炎	N.R.	18	3	10	0	12
大動脈弁・僧帽弁閉鎖不全	N.R.	9	0	6	0	8
合併症 (%)						
気道の破壊・虚脱					14	
気管切開例					6	
弁膜症手術例					8	
視力低下					8	
聴力消失・全聾					4	
死亡					6	

N.R.: not reported

表3 再発性多発軟骨炎患者の死因 (文献8を一部改変)
再発性多発軟骨炎 (RP) 112人中41人の死亡症例における死因

死 因	患者数 (人)
感染症	
肺炎	5
クリプトコッカス症	1
蜂窩織炎および菌血症	1
菌血症 (褥瘡部潰瘍に続発)	1
ブドウ球菌による菌血症	1
サルモネラ菌による菌血症	1
頭蓋内膿瘍	1
結核	1
心・血管系病変	
血管炎	7
解離性胸部大動脈瘤	2
腹部大動脈瘤破裂	1
腹腔動脈血栓症	1
壊疽を伴う閉塞性動脈硬化症	1
肺塞栓症	2
大動脈弁・僧帽弁置換術後	1
ループス心筋炎	1
急性呼吸不全 (気道の破壊・虚脱に続発)	2
腎不全 (RPに続発)	
糸球体腎炎	2
慢性閉塞性肺疾患	2
悪性腫瘍	
肺扁平上皮癌	2
大腸癌	1
乳癌	1
急性骨髄性白血病	1
再生不良性貧血	1
胃潰瘍	1

がある。また、小～大血管のすべてのサイズの血管に血管炎が生じ得る。小血管での白血球破砕性血管炎、中血管での結節性多発動脈炎は結節性紅斑・脂肪織炎・網状皮斑などの皮膚症状を、大動脈の血管炎は大動脈弁閉鎖不全や動脈瘤を来す要因となる。なお、発熱や全身倦怠感、体重減少などの全身症状をしばしば伴う。

RPは緩徐であるが一般的に進行性である。5年生存率は74%、10年生存率は55%と報告されており⁸⁾、必ずしも予後良好とは言えない。しかし、最近の報告で平均罹病期間8年の集団における生存率が94%というものもある²¹⁾。最大の死因は気道病変に関連した呼吸器感染症と気道病変による呼吸不全であり、ついで心・血管系病変となっている^{8,21)} (表3)。

検 査 所 見^{1,2,5)}

急性期には赤沈亢進、C-reactive protein (CRP) 上昇、白血球および血小板増多と炎症反応を認める。その他、 γ グロブリン増加や慢性炎症に伴う貧血などを認めるが、いずれも非特異的所見である。関節炎を伴うことが多いが、通常リウマトイド因子 (RF) は陰性である。ただし、他の自己免疫性疾患の合併を伴う場合に RF や抗核抗体、その他疾患特異的抗体を検出することがある。また、HLA-DR4 を検出する頻度が高い。

抗 II 型、IX 型、XI 型コラーゲン抗体および matrilin-1 に対する自己抗体は感度や特異度の点で臨床上的有用性は確立されていないが、特に抗 II 型コラーゲン抗体は RP の診断や病勢評価における有用性が報告されており^{4,12,22)}、補助的に活用することは有意義と考えられる。また、RP に非特異的ではあるが、関節軟骨破壊を反映する指標とされる血清 COMP (cartilage oligomeric matrix protein) の病勢評価における有用性も報告されている²³⁾。

診 断^{1,2,5)}

病状の進行は一般的に緩徐ではあるが、再発・寛解を繰り返す間に不可逆的な臓器障害を来しうる。特に気道病変や心・血管系病変は致死的原因となるため早期診断が重要である。しかし、発症から診断までの期間が平均2.9年で、患者の約1/3は診断までに5人以上の医師を受診しているという報告もあり²¹⁾、RPは早期診断が困難であることが伺える。

CRP 上昇や赤沈亢進のような炎症所見は認めるが、RP に特異的な検査所見はなく、臨床症状、血液検査、画像所見、組織学的所見により総合的に診断する (表4)。1976年にMcAdamらは耳介、関節、鼻、眼、気道、内耳のうち3ヶ所の臨床症状と組織学的所見による診断基準を提唱した²⁰⁾。しかし、発症初期には臨床症状が揃わず診断基準を満たさない場合もあり、1979年にDamianiらがこれにステロイドやダブソンに対する反応性などを加え、より早期に診断できるよう診断基準を拡大した²⁴⁾。

鑑別診断としては梅毒や癩などの感染性軟骨炎に加え、鞍鼻を呈する Wegener 肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis)、関節炎を呈する RA やその他膠原病が挙げられるが、RP に自己免疫性疾患を合併する場合もあり注意深い鑑別診断が必要で

表4 再発性多発軟骨炎の診断基準
(1) McAdam らの診断基準 (1976 年)²⁰⁾

- 【A】** 1 両側耳介軟骨炎
2 非びらん性血清陰性多関節炎
3 鼻軟骨炎 (鞍鼻)
4 眼炎症 (結膜炎, 角膜炎, 上強膜炎, ぶどう膜炎など)
5 気道軟骨炎 (喉頭, 気管)
6 前庭蝸牛機能障害 (感音性難聴, 耳鳴, めまい)
- 【B】** 生検による病理組織学的所見

【A】の6項目中3項目以上と【B】病理組織学的所見を満たせば診断確定。

(2) Damiani らの診断基準 (1979 年)²⁴⁾

- 1 McAdam らの6項目中3項目以上
2 McAdam らの6項目中1項目以上および病理組織学的所見
3 解剖学的に異なる2つ以上の離れた領域の症状が, ステロイドまたは dapsone に良好な反応を示す場合

これらのいずれかを満たせば診断確定。

ある。また, 前庭・蝸牛神経症状はメニエール病や突発性難聴, 気道症状は気管支喘息と診断されていることもある。なお, 臨床像が典型的であれば必ずしも生検は必要ではないが, 鑑別困難な場合には病変部軟骨の生検が有用となる。

RP における気道病変

1. 病態

RP の気道病変はびまん性で, 咽頭・喉頭などの上気道, 超声門部, 気管, 主気管支, 区域支の軟骨を主に侵す^{25,26)}。原則として肺胞病変はなく, 末梢気道病変も稀である²⁶⁾。RP における気道病変の病態は, (1) 病初期は炎症による気道粘膜の腫脹によって気道が狭窄し, (2) その後は線維化によって瘢痕性気道狭窄が生じ, (3) 進行すると気道軟骨が破壊され, それによる気道の虚脱が生じ, これらが不可逆性に進行すると考えられている²⁵⁾。加えて, 炎症部位, 瘢痕部位で線毛円柱上皮が減少することや気道の虚脱によって咳嗽が不十分になることで生じる気道クリアランスの低下によって気道感染症を反復すると指摘されている²⁵⁾。稀ではあるが, 肋軟骨炎により胸郭の変形を来とし, 呼吸障害を来すこともある²⁷⁾。また, ステロイドや免疫抑制薬の使用による易感染性も感染症を来す要因の一つとなる。

2. 臨床症状, 疫学および予後

喉頭から気管の軟骨の炎症により嗄声, 咳嗽, 咽

頭痛, 呼吸困難, 喘鳴などの症状が出現する。気管や気管支壁の肥厚や狭窄を伴っていても無症状のこともあるが, 一方で気道狭窄や気道軟骨の破壊による気道の虚脱によって救急対応を必要とするような気道閉塞を来す場合もある。加えて, 二次性の気道感染症として気管支炎や肺炎が生じ, それに伴う臨床症状を呈することも少なくない。

既存報告では RP 全経過中における気道病変の発生頻度は約 50–70% (表2) と報告されており, 岡らによる本邦の全国調査でも 51% (239 例中 122 例) であった⁶⁾。RP の死亡例のうち気道病変による死亡が 10–59%²⁶⁾ と最も多く, その内訳は肺炎などの呼吸器感染症, ついで気道狭窄や虚脱による呼吸不全による死亡である^{8,21)} (表3)。このように RP において気道病変は重要な予後規定因子であり, 気道病変の経時的評価とコントロールが必要となる。

3. 気道病変の評価

1) 呼吸機能検査, フローボリューム曲線 (FVC), ピークフロー (PEF) 測定^{25,26,28–30)}

FVC では PEF の低下とその後の急速なフローの減少が特徴的である (図1(a))。また, 1秒率の低下が見られるが, $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ は正常であることが多く, 中枢気道での閉塞性換気障害を呈する。RP の気道病変における閉塞性換気障害は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における肺弾力性の減少によるものと異なり, 呼気時の気道の虚脱に伴うものである²⁸⁾。なお, ステロイドなどによる治療開始後, 炎症所見の改善とともに PEF, 1秒率は改善し得る (図1(a), (b))。

2) 気管支鏡検査

気管支鏡検査は RP の気道病変の正確な部位や重症度の評価のために重要かつ有用である。RP の気道病変の気管支鏡所見は, (1) 気管・気管支軟骨輪部の炎症, 浮腫状変化による同部の腫大, 膨隆所見, (2) 気管支軟骨が破壊され支持組織としての機能を失うことによる気管支内腔の狭窄, 扁平化, 巾着状の閉塞所見, (3) 軟骨の破壊の進行による軟骨輪の消失に伴う気管支内腔ののっぺりとした食道様外観所見, に分類されているが, 実際はこれらが混在していると考えられる³¹⁾。また, 進行例では換気運動に伴い気管が狭窄と拡張を繰り返す様子が観察できる (表5)。しかし, 気管支鏡検査は侵襲性が高く, 検査時の機械的刺激により粘膜腫脹や軟骨炎

図1 再発性多発軟骨炎のフローボリューム曲線と1秒率 (FEV1.0%) (自験例 (文献4): 63才, 女性): (a)-1 (ステロイド治療開始前): PEFの低下を認める. (a)-2 (ステロイド治療開始3ヶ月後): PEFが改善している. (b) 治療経過: mPSL開始後, 血清CRP値と1秒率が速やかに改善している. PEF: ピークフロー, mPSL: methylprednisolone

図2 再発性多発軟骨炎発症時の胸部X線, 胸部CT写真 (自験例 (文献4): 63才, 女性): (a) 胸部X線: 気道壁の肥厚を認める. (矢印) (b) 胸部単純CT: 気管から左右主気管支にかけて気道壁の全周性肥厚と気道周辺を含む濃度上昇を認めた. また, 気道内腔の狭小化を認める. (c) 胸部HRCT: 気管支壁の肥厚を認め, tram line様を呈している

表5 再発性多発軟骨炎の気道病変の気管支鏡所見²⁹⁾ (N=9)

所見	患者数 (人)
正常	0/9
炎症所見	8/9
軽度	0/9
中等度	5/9
高度	3/9
気管の虚脱*	6/9
気管の狭窄	6/9
気管支の狭窄	4/9

* 気管の直径が50%以上減少したものとす。

が増悪し, 呼吸状態を悪化させる危険性があり²⁶⁾, いずれの症例でも施行できる検査ではない。

3) 胸部X線検査, 胸部CT (computed tomography) 検査

胸部X線や胸部CTで気管支壁の肥厚や気管内腔の狭小化を認める. 特にCTは病変の正確な描出ができ, それに基づいた客観的な評価ができるという点で非常に有用性が高い^{29,32)} (図2) (表6). Leeらは³²⁾ (表6(b)) 18人のRP患者で呼気時と吸気

時のダイナミックCTを実施したところ, 呼気時CT画像では18人中17人 (94%) で異常所見を認めたものの, その17人のうち吸気時CT画像で異常所見を認めた患者は8人 (47%) であり, 反対に吸気時CT画像で異常所見を認めた患者は18人中8人 (44%) であり, 8人全員が呼気時CT画像でも異常所見を認めたことを報告し, RPの気道病変を評価するためには従来の撮影法である吸気時CTに加え, 呼気時のCTも標準的検査として実施すべきであると結論づけている. また, 頸部CTで輪状・甲状軟骨の破壊を認めることがある。

さらに近年, 三次元再構成CT (3D (three dimensional)-CT) 検査による virtual bronchoscopy の有用性についても報告されている^{32~34)}. 3D-CTは亜区域支以降の気管支の立体的構造, 末梢気管支の再構築ができ, 気管支の三次元的評価が可能という利点を生かし, 気管支の走行に垂直な内腔面の扁平化や狭窄が描出できる³³⁾. また, 気道径や内腔面積を計測し, 定量的評価も可能である. 通常の胸部CTでは気管分岐部以降の気管支は走行に対し斜断されるため, 気管支内腔が過大評価される可能性があり,

表6 再発性多発性軟骨炎の気道病変の胸部CT所見
(a) 吸気時CT検査での所見²⁹⁾ (N=9)

所見	患者数(人)
びまん性の気管の狭窄	7/9
限局性の気管の狭窄*	1/9
気管の壁肥厚	7/9
気管の石灰化	6/9
気管支の狭窄	6/9
気管支の壁肥厚	7/9
気管支の石灰化	6/9
気管支拡張症	2/9
粘液塞栓	1/9
無気肺	3/9

* 気管の上部1/3に限局した狭窄性病変

(b) 吸気時/呼気時CT検査での所見³²⁾ (N=18)

所見	患者数(人)
吸気時CT検査での異常所見	8/18(44%)
気道の壁肥厚	6/18(33%)
気道の石灰化	7/18(39%)
気道の狭小化	5/18(28%)
気道の狭小化, 石灰化, 壁肥厚	5/18(28%)
呼気時CT検査での異常所見	17/18(94%)
気道軟化	13/18(72%)
Air-trapping	17/18(94%)
小葉	9/18(50%)
区域	4/18(22%)
肺葉	1/18(6%)
全肺	1/18(6%)
混合性	2/18(11%)

RPにおける気道病変の評価には3D-CTが有用と考えられている³³⁾。気管支鏡検査のような侵襲を加えず気道軟骨所見を含めた気道内腔の評価が出来るという点で非常に有用な検査法である。ただ、気管支鏡検査と比べ粘膜面の色調などの詳細な粘膜所見の評価が困難であることが短所として挙げられる^{33,34)}。

4) 核医学検査

ガリウムシンチグラフィやTc-99m MDP (methylene diphosphonate) 骨シンチグラフィの診断や生検部位の決定における有用性が報告されている³⁵⁾。近年は18F FDG-PET (fluorodeoxyglucose positron-emission tomography) の有用性も報告されている^{36~38)}。De Geeterら³⁷⁾は不明熱患者でFDG-PETを施行したところ、肋軟骨、喉頭、気管、主気管支に異常集積を認め、集積のあった肋軟骨部からの生検によりRPと診断できたと報告している。また、

図3 CT上の気道壁の定量的変化(自験例⁴⁾: 63才, 女性)
mPSL: methylprednisolone, WA%: percentage wall area, WT%: percentage wall thickness

治療後に再度施行したFDG-PETでは異常集積が消失したと報告もされており^{37,38)}, 病変部位の特定に加え, 炎症の程度など病勢が同時に判定でき, 侵襲性の低さという点でもFDG-PETはRPの気道病変の評価において有用な検査法の1つと考えられる。

5) その他

気道軟骨の炎症の強い症例の一部で気道過敏性が亢進していることがある⁵⁾。鈴木ら⁵⁾は既述の厚労省研究班において気道病変, 特に気道過敏性を初発症状とし, その後他部位に軟骨炎症状が出現する症例が存在し, そのような症例は初発時にRPと診断することは難しく, 今後の症例集積が必須の検討課題であると述べている。

6) 自験例における試み⁴⁾ (図3)

63才, 女性。気道病変を伴うRPを発症し, ステロイドによる加療により耳介および鼻根部軟骨炎症状, 多関節炎などの諸症状は消失し, CRP値は陰性化した。咳, 労作時呼吸困難感などの気道症状, 呼吸機能検査におけるPEFと1秒率の低下, CTで発症当初見られた気管から主気管支の気道壁の全周性肥厚も速やかに改善した(図1)。これは既存報告と同様の変化であったが, 従来のCTでの気道評価は定性的評価であり, 我々はCTでの気道評価に定量性を持たせるためCOPD³⁹⁾や気管支喘息⁴⁰⁾において気道炎症により生じる気道の構造変化を定量的に評価する指標として有用性が報告されているWA%(percentage wall area)およびWT%

(percentage wall thickness) を測定し、経時的に比較した。これらは気道壁厚を表し、WA%は気道壁面積の気道全体面積に対する比で、(気道壁面積/気道壁面積+気道内腔面積) $\times 100$ で求められ、WT%は気道壁径の気道外径に対する比で、(気道外径-気道内径/気道外径) $\times 100$ で求められる⁴⁰⁾。本症例では深吸気で撮影した単純CTでの気管の横断面およびHRCT (high-resolution CT) での右B1気管支の横断面でWA%とWT%を測定した。なお、読影および測定は同一の放射線科専門医が行った。図3に示すようにステロイドによる加療開始後WA%、WT%とも著明に改善し、ステロイド漸減中も減少し続けた。これは1秒率と負の相関を示しており、RPの気道病変の評価における有用性が示唆された。ただし、WA%およびWT%はRPに特化した検査ではなく、原因は何であれ慢性的な気道炎症の結果生じる気道の構造変化を評価するツールである。そのため、慢性的な気道感染症を呈する場合でも同様の結果が得られる可能性があり、CT所見のみならず、個々の病態を考慮した上で用いるべきである。また、この気道壁厚の定量的評価が身体所見やCRP値などに比べ、優先的または先行して治療内容の強化や変更などの方針決定に生かすことができるか、早期に再燃を検出できる指標となり得るかなどについても今後症例を集積した上での検討が必要である。

7) 気道病変の評価のまとめ

呼吸機能検査、FVC、PEF測定は簡便性は高いが、被検者に慣れや努力を要するため測定誤差が生じたり、COPDや気管支喘息など他の気道病変が併存すると得られた結果の評価が困難となる。一方、CT検査は費用や被爆の点で頻繁に実施することはできないが、その客観性は高い。いずれも非侵襲的検査であり、両者を併用することがRPの気道病変を機能面と構造面の両視点から評価できるため最適と考える。

治 療^{1,2,5,21,26)}

生命予後は改善傾向にはあるが依然致命傷となり得る疾患である。軽症の耳介、鼻根部の軟骨炎症状は自然軽快することもあるが、十分な治療による炎症の鎮静、軟骨破壊の抑制に努めるべきである。

1. 内科的治療

炎症が軽度で、耳介、鼻根部に局限する軟骨炎

や関節炎のみの場合は非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)を用いる。なお、軽症例に見えても、気道、肺、心臓などの臓器病変の検索は充分に行うべきである。また、少量のコルヒチンも効果が期待できる。しかし、大部分の症例ではステロイドを使用する。本邦の全国疫学調査においても、ステロイドは239例中219例(92%)とほとんどの症例で使用されていた⁶⁾。急性期はプレドニゾロン(PSL)換算で0.5-1.0 mg/体重kg/日による治療を行うが、気道病変、心病変、眼病変、聴力障害などの臓器病変を呈する症例や血管炎合併症例では高用量ステロイド(PSL 1 mg/体重kg/日)による治療が必要であり、炎症が非常に高度で急性の気道閉塞など重篤な機能障害を来す場合や生命予後に影響がある場合はステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g/日 $\times 3$ 日間)も行う。効果を得れば、ステロイドは漸減するが、維持療法を要することが多い。

気道病変や血管炎を合併する症例やステロイド抵抗症例、ステロイド漸減困難症例ではメトトレキサート(MTX)、シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリンなどの免疫抑制薬を併用する。ダブソンも挙げられるが、Trenthamら²¹⁾は自験例14例中9例でダブソンによる治療効果が得られず、多くの症例で嘔気、頭痛、発疹、発熱、貧血など何らかの副反応を来したと報告している。その一方、MTX(平均投与量17.5 mg/週)を導入した31人中23人で治療効果が得られ、MTX導入により平均PSL投与量がMTX開始時の19 mg/日から5 mg/日に漸減できたことから、ステロイド以外で最も効果的な薬剤はMTXであると結論づけている。その他、ミノマイシン、血漿交換、コラーゲン経口投与、抗CD4抗体などの有用性も報告されている。また、ステロイド点眼薬¹⁾や吸入ステロイド^{1,41)}なども補助的に使用する。

近年、従来の治療法で効果を得られないRP症例に対する生物学的製剤の有効性が報告されている。TNF(tumor necrosis factor)阻害薬での報告が最も多く、インフリキシマブを筆頭に⁴²⁻⁴⁴⁾、エタネルセプト⁴⁵⁾、アダリムマブ⁴⁶⁾が続く。さらにIL-6阻害薬のトシリズマブ^{47,48)}、T細胞選択的共刺激調整薬のアバタセプト⁴⁹⁾、の有効性も報告されている。その反面、抗CD20モノクローナル抗体のリツキシマブは効果が不十分であったという報告もなされている⁵⁰⁾。Kemta Lekpa⁵¹⁾らはPubMedを利用してRPに対して生物学的製剤を使用している既存

報告 30 文献を抽出し、合計 62 症例について解析した。使用されていた生物学的製剤は TNF 阻害薬が 43 例、リツキシマブ 11 例、アナキンラ 5 例、トシリズマブ 2 例、アバタセプト 1 例であった。治療効果が得られたのは 27 例、部分的に効果を得たのは 5 例、効果が得られなかったのは 29 例であった。なお、本邦の全国調査では、生物学的製剤による治療はインフリキシマブ 8 例、エタネルセプト 3 例、トシリズマブ 3 例と少数の使用にとどまっており、効果もまちまちであったと報告されている⁶⁾。RP に対する生物学的製剤の使用は保険適応外であるが、治療効果について今後の症例の集積やその解析によるエビデンスの構築が待たれる。

2. 外科的治療および呼吸管理

急性気道閉塞時には気管切開を緊急に行い、気道狭窄や虚脱に対してはステント留置（自己拡張型金属ステント）を行う。炎症のコントロールが十分でない場合には、挿入したステントの周囲に更なる炎症を惹起する可能性があり、適応の判定には注意を要する⁵⁾。その他、重症の気道病変に対する外科的治療として external airway splinting や喉頭気管再建術なども挙げられる。本邦の全国疫学調査では、気道病変に対して気管切開が 239 例中 42 例（18%）、気管内ステント治療が 22 例（9%）施行されていた⁶⁾。

心・血管系病変に対する外科的治療を要する場合もある。心臓弁閉鎖不全を有する患者の 1/3 以上で弁置換術を要する⁵²⁾。また、動脈瘤に対してはステントや人工血管形成術が必要となる。

気道病変が重篤で致命的な呼吸不全を来す場合、気管内挿管下に人工呼吸器による呼吸管理を要することもある。一方、非侵襲的陽圧呼吸管理法である nasal CPAP (continuous positive airway pressure) (経鼻的持続気道陽圧) 療法⁵³⁾や bilevel PAP (positive airway pressure) (二相式気道陽圧) 療法⁵⁴⁾の RP の重症気道病変における有用性が症例報告として報告されている。古森らは bilevel PAP 装着による気道径の改善を胸部 CT 検査で確認し得たこと報告している⁵⁴⁾。

3. 今後の試み

本邦の全国疫学調査⁶⁾において、気道病変合併例はステロイド単独ではコントロール不良で、気道病変の進行による気管切開やステント留置が行われて

いるという結果が得られていることから、ステロイドに加えて早期から免疫抑制薬の併用が必要であることが示唆された。稀な疾患であるため、多症例での治療成績の研究報告がなく、同研究班は気道病変に対する治療早期からの MTX 併用療法の有用性を評価することを目的に多施設共同の前向き研究を開始している⁵⁾。

おわりに

RP は稀な疾患であり、疫学や病態について不明な点が多く、そのため診断や治療に関して確立された指針がない。しかし、少ないながら症例は集積されつつあり、特に厚労省研究班による疫学や治療に関する調査で得られる結果とその解析で得られる知見は RP 診療が今後の進歩するための大きな礎となることが期待できる。

文 献

- 1) Piette, J.C., Vinceneux, P.: Relapsing polychondritis. Firestein, G.S., et al., eds. Kelley's textbook of rheumatology, 8th Ed., Saunders, Philadelphia, pp1629–1634, 2009.
- 2) 梅原久範：再発性多発性軟骨炎。日内会誌 99 : 2467–2471, 2010.
- 3) Pearson, C.M., et al.: Relapsing polychondritis. *N. Engl. J. Med.* 263 : 51–58, 1960.
- 4) 東 直人, ほか：気道病変を CT で定量的に評価できた再発性多発性軟骨炎の一例。日臨免疫会誌 32 : 279–284, 2009.
- 5) 鈴木 登, ほか：再発性多発軟骨炎。リウマチ科 45 : 510–514, 2011.
- 6) 岡 寛, ほか：再発性多発軟骨炎の全国疫学調査。リウマチ科 44 : 381–381, 2010.
- 7) Dolan, D.L., et al.: Relapsing polychondritis. Analytical literature review and studies on pathogenesis. *Am J Med.* 41 : 285–299, 1966.
- 8) Michet, C.J.Jr., et al.: Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann. Intern. Med.* 104 : 74–78, 1986.
- 9) Lang, B., et al.: Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. *Arthritis Rheum.* 36 : 660–664, 1993.
- 10) Zeuner, M., et al.: Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol.* 24 : 96–101, 1997.
- 11) Stabler, T., et al.: Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/

- macrophage activation. *Arthritis Rheum.* **50** : 3663–3667, 2004.
- 12) Foidart, J.M., et al. : Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med.* **299** : 1203–1207, 1978.
- 13) Ebringer, R., et al. : Autoantibodies to cartilage and type II collagen in relapsing polychondritis and other rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* **40** : 473–479, 1981.
- 14) Terato, K., et al. : Specificity of antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **33** : 1493–1500, 1990.
- 15) Alsalameh, S., et al. : Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen types IX and XI in a patient with fatal relapsing polychondritis. *J Rheumatol.* **20** : 1419–1424, 1993.
- 16) Hansson, A.S., et al. : The occurrence of autoantibodies to matrilin 1 reflects a tissue-specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* **44** : 2402–2412, 2001.
- 17) Cremer, M.A., et al. : Auricular chondritis in rats. An experimental model of relapsing polychondritis induced with type II collagen. *J Exp Med.* **154** : 535–540, 1981.
- 18) Hansson, A.S., et al. : A new animal model for relapsing polychondritis, induced by cartilage matrix protein (matrilin-1). *J Clin Invest.* **104** : 589–598, 1999.
- 19) Buckner, J.H., et al. : Autoreactivity against matrilin-1 in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum.* **43** : 939–943, 2000.
- 20) McAdam, L.P., et al. : Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* **55** : 193–215, 1976.
- 21) Trentham, D.E., Le, C.H. : Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med.* **129** : 114–122, 1998.
- 22) 松元優子, ほか : 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 **40** : 45–49, 2002.
- 23) Kempta, Lekpa, F., et al. : Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) level is a marker of disease activity in relapsing polychondritis. *Clin Exp Rheumatol.* **28** : 553–555, 2010.
- 24) Damiani, J.M., Levine, H.L. : Relapsing polychondritis—report of ten cases. *Laryngoscope.* **89** : 929–946, 1979.
- 25) Mohsenifar, Z., et al. : Pulmonary function in patients with relapsing polychondritis. *Chest.* **81** : 711–717, 1982.
- 26) Sarodia, B.D., et al. : Management of airway manifestations of relapsing polychondritis. Case reports and review of literature. *Chest.* **116** : 1669–1675, 1999.
- 27) Lim, M.C., Chan, H.L. : Relapsing polychondritis—a report on two Chinese patients with severe costal chondritis. *Ann Acad Med Singapore.* **19** : 396–403, 1990.
- 28) Krell, W.S., et al. : Pulmonary function in relapsing polychondritis. *Am Rev Respir Dis.* **133** : 1120–1123, 1986.
- 29) Tillie-Leblond, I., et al. : Respiratory involvement in relapsing polychondritis. Clinical, functional, endoscopic, and radiographic evaluations. *Medicine (Baltimore).* **77** : 168–176, 1998.
- 30) 阿呆未来, ほか : ピークフロー測定が病勢の把握に有用であった再発性多発性軟骨炎の一例. 日呼吸会誌 **39** : 487–491, 2001.
- 31) 鈴木光子, ほか : Relapsing polychondritis の 2 例—気管支鏡所見を中心に. 気管支学 **8** : 103–107, 1986.
- 32) Lee, K.S., et al. : Relapsing polychondritis : prevalence of expiratory CT airway abnormalities. *Radiology.* **240** : 565–573, 2006.
- 33) 渡辺舞子, ほか : 気道病変の評価に 3D-CT が有用であった再発性多発軟骨炎の 2 症例. 日呼吸会誌 **46** : 363–367, 2008.
- 34) 安武哲生, ほか : Virtual bronchoscopy で観察評価し得た再発性多発軟骨炎の 1 例. 日呼吸会誌 **48** : 86–91, 2010.
- 35) Imanishi, Y., et al. : Relapsing polychondritis diagnosed by Tc-99m MDP bone scintigraphy. *Clin Nucl Med.* **24** : 511–513, 1999.
- 36) Nishiyama, Y., et al. : [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in a case of relapsing polychondritis. *J Comput Assist Tomogr.* **31** : 381–383, 2007.
- 37) De Greeter, F., Vandecasteele, S.J. : Fluorodeoxyglucose PET in relapsing polychondritis. *N Engl J Med.* **358** : 536–537, 2008.
- 38) Sato, M., et al. : F-18 FDG PET/CT in relapsing polychondritis. *Ann Nucl Med.* **24** : 687–690, 2010.
- 39) Nakano, Y., et al. : Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung

- function. *Am J Respir Crit Care Med*. **162** : 1102–1108, 2000.
- 40) Kasahara, K., et al. : Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. *Thorax*. **57** : 242–246, 2002.
- 41) Tsuburai, T., et al. : Use of inhaled fluticasone propionate to control respiratory manifestations of relapsing polychondritis. *Respirology*. **14** : 299–301, 2009.
- 42) Mpofu, S., et al. : Treatment of respiratory complications in recalcitrant relapsing polychondritis with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. **42** : 1117–1118, 2003.
- 43) Saadoun, D., et al. : Sustained response to infliximab in 2 patients with refractory relapsing polychondritis. *J Rheumatol*. **30** : 1394–1395, 2003.
- 44) Richez, C., et al. : Successful treatment of relapsing polychondritis with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. **22** : 629–631, 2004.
- 45) Carter, J.D. : Treatment of relapsing polychondritis with a TNF antagonist. *J Rheumatol*. **32** : 1413, 2005.
- 46) Seymour, M.W., et al. : Prolonged response to anti-tumour necrosis factor treatment with adalimumab (Humira) in relapsing polychondritis complicated by aortitis. *Rheumatology (Oxford)*. **46** : 1738–1739, 2007.
- 47) Kawai, M., et al. : Sustained response to tocilizumab, anti- interleukin-6 receptor anti-body, in two patients with refractory relapsing polychondritis. *Rheumatology (Oxford)*. **48** : 318–319, 2009.
- 48) Narshi, C.B., Allard, S.A. : Sustained response to tocilizumab, anti-IL-6 antibody, following anti-TNF- α failure in a patient with relapsing polychondritis complicated by aortitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012. [Epub ahead of print]
- 49) Moulis, G., et al. : Abatacept for relapsing polychondritis. *Rheumatology (Oxford)*. **49** : 1019, 2010.
- 50) Leroux, G., et al. : Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: a retrospective study of nine patients. *Arthritis Rheum*. **61** : 577–582, 2009.
- 51) Kemta, Lekpa, F., et al. : Biologics in relapsing polychondritis : a literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011. [Epub ahead of print]
- 52) Manna, R., et al. : Relapsing polychondritis with severe aortic insufficiency. *Clin Rheumatol*. **4** : 474–480, 1985.
- 53) Adliff, M., et al. : Treatment of diffuse tracheomalacia secondary to relapsing polychondritis with continuous positive airway pressure. *Chest*. **112** : 1701–1704, 1997.
- 54) 古森雅志, ほか. : Bilevel PAP 時の中枢気道径変化を評価しえた気道狭窄を伴う再発性多発性軟骨炎の 1 例. *日呼吸会誌* **42** : 185–190, 2004.