喉頭病変で発症した再発性多発軟骨炎の2例

鳥居 淳一¹⁾・森部 一穂¹⁾・江崎 伸一²⁾
濱島 有喜²⁾・村上 信五²⁾

Two Cases of Relapsing Polychondritis that Emerged with Larynx lesions

Junichi Torii¹⁾, Kazuho Moribe¹⁾, Shinichi Esaki²⁾
Yuki Hamajima²⁾ and Shingo Murakami²⁾

Relapsing polychondritis is a relatively rare disease that attacks the cartilage and connective tissue. We will herein report 2 cases of RP arising in the larynx.

Case 1: A 59-year-old woman visited our hospital with roughness of voice, wheezing, and dyspnea. An endoscopic examination revealed a suspected submucosal tumor from the left arytenoid region to the false vocal cord. We performed tracheostomy and a biopsy of the swollen mucosa; however, no tumor was found. We then performed a biopsy of the thyroid cartilage, which showed inflammation. A biopsy of the auricular cartilage also showed inflammation, and relapsing polychondritis was diagnosed.

Case 2: A 79-year-old woman with worsening dyspnea visited our hospital. Endoscopic examination revealed subglottic stenosis. We performed tracheostomy and a biopsy of the auricular cartilage; however, no inflammation was found. Dyspnea disappeared spontaneously. Nine months after the first visit, she presented strong dyspnea. An endoscopic examination revealed stenosis and mucous membrane swelling from the part of the trachea that was caudal to the stoma to the bronchus; however, no inflammation was detected in the biopsy of the bronchial mucosa. Twelve months after the first visit, the both sides of auricle swelled, and relapsing polychondritis was diagnosed.

Since it was not always easy to identify inflammatory in case 2, we should consider other clinical findings, the effectiveness of steroids, and auricular cartilage biopsy, if necessary, for the early diagnosis of relapsing polychondritis in order to reduce the risk for respiratory failure.

Key words : relapsing polychondritis (RP), diagnostic criteria, auricular cartilage biopsy

はじめに

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis : 以下 RP と略す) 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炎症性疾患である¹⁾。中でも気道軟骨炎は重篤な呼吸困難を呈し、致死的となることがある²⁾。

今回われわれは、喉頭病変で発症した RP の 2 症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1: 59 歳, 女性

主訴: 呼吸困難

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2014 年 7 月より嗄声, 10 月に喘鳴が出現し持

続していた。症状が増悪傾向であるため 11 月に近医を受診, 左喉頭披裂部腫脹を指摘された。増大傾向がみられ, 悪性腫瘍の可能性が疑われ当科を紹介され受診した。精査, 加療目的に入院となる。

来院時現症: 吸気時喘鳴あり。酸素飽和度は room air で 90% 後半に保たれていた。

喉頭ファイバースコープによる観察では, 左披裂部～仮声帯の腫脹, 声門下の浮腫状腫脹に加えて声帯の可動域制限も認めた (図 1)。

CT 検査では舌骨下縁～声門下の高さまで, 外側は披裂喉頭蓋ヒダから内側は仮声帯にかけて造影効果が不良な軟部陰影を認めた。声門の狭小化, および右側への偏位も認めた (図 2)。

血液検査所見: 白血球 10200/ μ l, CRP 0.72mg/dl

入院後経過: 全身麻酔下に気管切開術および直達喉頭鏡下に喉頭生検 (仮声帯, 声門, 声門下) を施行すると, と

1) 一宮市立市民病院耳鼻咽喉科

2) 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科

1) Department of Otorhinolaryngology, Ichinomiya Municipal Hospital,

2) Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Nagoya City University

図1 喉頭内視鏡所見 a 吸気時 b 呼気時
左披裂部～仮声帯の腫脹，声門下の浮腫状腫脹，声帯の可動域制限も認める。

図2 初診時頸部造影CT a 冠状断 b 水平断（舌骨の高さ） c 水平断（甲状軟骨の高さ）
声門下の高さまで，外側は披裂喉頭蓋ヒダから内側は仮声帯にかけ造影効果が不良な軟部陰影あり。
声門の狭小化，および右側への偏位も認めた。

ころどころ炎症細胞はみられるものの，腫瘍性病変は認められなかった．次にエコー下で左喉頭粘膜下より穿刺吸引細胞診を施行すると，炎症性変化が疑われた．

後日，喉頭截開術および生検術を施行した．甲状軟骨左側を周囲組織と剥離し，舌骨周囲，甲状軟骨裏面から組織を採取した．迅速病理では悪性所見は認められず，最終病理で軟骨周囲に強い炎症細胞浸潤を認めた（図3）．喉頭気管軟骨炎の臨床症状および病理組織学的所見から Damiani らの診断基準（表1）を満たし，初診時から39日目にRPと診断した．病理結果を待つ間，問診で過去に左耳介痛が出現したことがあるとの情報が得られた．そのため試験的に耳介軟骨生検を施行し，その結果耳介軟骨からも過去の炎症を示唆する所見を得た．プレドニゾン15mg/日の内服を開始すると，投与14日目には声門の開大が確認された．気管カニューレを抜去し，レティナ®を装着して退

図3 甲状軟骨の病理所見（HE染色 200倍）
軟骨組織の周囲に炎症細胞浸潤を認める．

表1 診断基準

Author	Criteria	Requirement
Mc Adam ら ³⁾ (1976 年)	<ul style="list-style-type: none"> ・両側耳介の再発性軟骨炎 ・非びらん性の炎症性多関節炎 ・鼻軟骨炎 ・結膜炎・角膜炎・強膜炎・ぶどう膜炎 ・気道(喉頭/気管)軟骨炎 ・蝸牛もしくは前庭の障害 (感音性難聴、耳鳴、めまい) 	左記の6つのうち3つを満たし病理学的に確認されたもの
Damiani ら ⁴⁾ (1979 年)	<ul style="list-style-type: none"> ・Mc Adam Criteria のうち6分の3 ・Mc Adam Criteria のうち6分の1 +陽性組織所見 ・Mc Adam Criteria のうち6分の2 +corticosteroid か dapsone に反応する 	左記のいずれか
Michet ら ⁵⁾ (1986 年)	<ul style="list-style-type: none"> ・耳介、鼻、喉頭気管軟骨 3 つのうち 2 つの証明された炎症所見 ・耳介、鼻、喉頭気管軟骨 3 つのうち 1 つの証明された炎症所見 +眼の炎症、難聴、前庭障害、血清反応陰性関節炎の中で 2 つの所見 	左記のいずれか

院となった。プレドニゾロンは漸減し、発症18ヶ月の時点で5mg/日を内服中であるが、再発は認めておらず、レティナ®は閉栓した状態で経過観察中である。

症例2:79歳、女性

主訴:呼吸困難

既往歴:乳癌 高血圧 高脂血症

現病歴:2014年9月頃より呼吸苦が出現したが10月上旬より増悪がみられ、当院救急搬送となった。

来院時現症:吸気時喘鳴を聴取した。酸素飽和度はroom airで93%であったため、O₂投与を開始したところ90%後半に上昇した。CT検査では声門下に全周性の狭窄を認めたが、腫瘍性病変は認められなかった(図4)。

血液検査所見:白血球11600/ μ l, CRP 2.99mg/dl

経過:喉頭ファイバースコープによる観察では両側声門下粘膜の腫脹を認めた(図5)。

気管切開術を提案したが拒否された。入院後よりプレドニゾロン20mg/日、セフトリアキソンナトリウム2g/日をそれぞれ投与した。投与後は速やかに自覚症状および声門下狭窄は改善し、入院5日後に退院した。

退院後も外来で嚴重に経過をみていたが、初診から2か月後の2014年12月に呼吸困難で再度当院へ救急搬送となった。room airで酸素飽和度は85%であり、声門下の

高度狭窄と両側声帯の可動域制限を認めた。直ちに入院とし、緊急気管切開を施行した。経過よりRPを疑い、耳介軟骨から生検したが、炎症所見は認められなかった。入院後より抗菌薬(スルバクタムアンピシリン6g/日)を5日間投与した。その他の治療介入はせずに経過をみたところ、自覚症状および喉頭所見は徐々に改善した。気管カニューレには閉鎖キャップ装着可となり、入院から3週間後に退院した。

初診から8ヶ月後の2015年6月に呼吸困難で当院へ3度目の救急搬送となった。喉頭狭窄は認めず、CTで気管・気管支内腔の狭窄を認めたため(図6)、コハク酸メチルプレドニゾロン(ソル・メルコート®)500mgを点滴静注した。酸素飽和度は90%以上に上昇がみられなかったため、呼吸器内科へ入院となり人工呼吸器管理(非侵襲的陽圧換気:NPV)を開始された。気管支鏡検査では内腔の浮腫性壁肥厚が著明であった(図7)。複数箇所気管支粘膜生検を行ったが、いずれからも炎症所見は認められなかった。また、抗II型コラーゲン抗体値は22.3 EU/ml(基準値<20 陽性>25)と上昇を認めなかった。

翌日より吸気時喘鳴は改善し、コハク酸メチルプレドニゾロンの漸減投与を80mg/日から開始した。ステロイドの投与開始後から気管支内腔の狭窄、粘膜肥厚はそれぞれ著明に改善した(図8, 9)。入院5日目に人工呼吸器を離

図4 初診時頸部造影CT
声門下に全周性の狭窄を認める.

図5 喉頭内視鏡所見
両側声門下粘膜の腫脹を認めた.

図6 胸部CT
気管・気管支内腔の狭窄を認める.

図7 気管支内視鏡所見
内腔の浮腫性壁肥厚が著明.

図8 胸部CT
気管支内腔の狭窄は改善。

図9 気管支内視鏡所見
内腔の壁肥厚も著明に改善。

脱し、ステロイドはコハク酸メチルプレドニゾロン40mg/日へ減量した。内服のプレドニゾロン25mg/日へ変更し、以降さらに減量して投与終了となった。入院から3週間後に退院となった。気管・気管支軟骨生検は年齢・全身状態から困難と考えたため、施行しなかった。

初診から10ヶ月後の2015年8月、9月に左耳介、右耳介がそれぞれ腫脹したため、喉頭気管軟骨炎の臨床症状およびステロイドへの反応、耳介軟骨炎の臨床症状から初診時から337日目にDamianiらの診断基準(表1³⁻⁵⁾)を満たしRPと診断した。耳介軟骨生検では、左右いずれからも炎症所見は認められなかった。膠原病内科に診察を依頼したところ、活動性は高いものの高齢であることを考慮して免疫抑制剤は使用せずに、プレドニゾロンの漸減投与を40mg/日から開始となった。発症16ヶ月の時点で10mg/日を内服中であるが、再発を認めておらず、レティナ[®]は閉栓した状態で経過観察中である。

考 察

RPはその多彩な臨床症状から確定診断までに時間を要することが多く、症状出現から確定診断に至るまで、平均2.9年かかるという報告もある⁶⁾。

確定診断までに時間を要する原因の1つとして、RPに特異的な検査が存在しないことがある。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抗Ⅱ型コラーゲン抗体は、RP患者の14～67%で検出される¹⁾が保険収載されておらず、またリウマチ患者でも15%で血清中に検出されるという報告もある⁷⁾。

本疾患は気道に存在する軟骨の炎症と脆弱化によって気

道が閉塞・虚脱する場合があります。窒息による突然死のリスクが存在する。

森らは気管に軟骨の消失、繊維化、肉芽組織の増生といった不可逆性変化を呈し、結果として死に至った症例を報告しており⁸⁾、診断時にはすでにステロイド治療が無効と考えられた。

本症例2は声門下の病変で発症し、経過中に気管気管支に病変が及んだが、ステロイド治療に反応し寛解を得た。これらより、予後を最も左右する気道病変を進行させないために、早期診断および早期治療が重要と考えられる。

診断基準を確認してみると、病理学的に炎症が証明されれば、臨床症状はすでに1つ存在しているため、その時点で確定診断となる。しかし喉頭截開術・気管気管支生検などは侵襲が大きく、必ずしも容易に行うことができない。

本症例について検討すると、症例1は病変部位の喉頭に病理学的炎症所見を認め比較的早期に診断に至ったものの、耳介軟骨炎のエピソードを聴取せず、高侵襲な喉頭截開術を先行させている。症例2では喉頭の炎症所見を証明することができず診断に苦慮した。

症例2に関しては、Damianiらの診断基準をもとに気管切開時に気管軟骨生検を施行することでより早期に診断されたかもしれないが、気道に局限する病変であったため、その時点ではRPを疑えず、施行しなかった。

そこで最も高頻度に見られる症状である耳介軟骨炎について見てみると、全経過中の発症頻度は85～95%におよぶ¹⁾。またJungらはRPの耳介軟骨を生検するタイミングについて検討しているが、発赤腫脹のある急性期でなくて

も同部位の生検で病理組織学的診断が可能であったとしており⁹⁾、症例1では耳介軟骨の過去の炎症を検出することができた。今回の症例も踏まえ、気道病変で本疾患を疑った際にはまず耳介軟骨生検を施行すべきと考える。

しかし症例2は急性期に耳介軟骨を生検したものの、軟骨の炎症所見は認められなかった。これは金沢ら¹⁰⁾も気管軟骨の生検に関して推察しているように、採取部位の sampling error の問題と考えられるため、複数箇所の生検を行うことで改善されると思われる。渉猟する限り、生検した耳介軟骨のうち詳細な部位の報告や、同時・異時的に複数回の生検を行った報告はないため、今後の検討が必要と考えられる。

炎症が証明されない場合には、他の臨床症状2つもしくは他の臨床症状1つとステロイドに反応することが診断に必要なとなる。

診断基準の他の臨床症状である非びらん性関節炎、結膜炎・角膜炎・強膜炎・ぶどう膜炎などの眼症状、蝸牛・前庭障害はいずれも非侵襲的に検査することができるため、本疾患を疑った時点で他科に依頼などして必ず調べておくべきである。

また急性期のステロイド投与で治療効果を認められれば診断の一助となりうるため、より早い段階で行うべきであると考えられた。症例2ではRPを意識せず喉頭浮腫としてステロイドを使用しているが、結果として診断項目として数えられ診断に至っている。過去にも渡辺ら・祖開らが、ステロイドに反応ありとして診断に至っている症例を報告している^{11,12)}。

以上を踏まえ、気道症状からRPを疑った場合には、他の臨床症状の確認・耳介軟骨生検・ステロイドへの反応性の確認をまず行い、これらで診断に至らなかった場合に喉頭気管軟骨などの生検を行うべきと考えられた。

ま と め

喉頭病変で発症した再発性多発軟骨炎の2例を経験した。

気道病変は窒息による突然死のリスクがあり、また軟骨に不可逆性の変化をきたす可能性があるため早期診断・早期治療が重要である。他の臨床症状の確認・耳介軟骨生検・ステロイドへの反応性の確認をまず行い、これらで診断に至らなかった場合に喉頭気管軟骨などの生検を行うべきと考えられた。

本論文の投稿にあたり、利益相反に該当する事項はない。

文 献

- 1) 東 直人：再発性多発軟骨炎における気道病変の臨床。日本臨床免疫 35：157-167, 2012.
- 2) 清水 潤, 山野嘉久, 遊道和夫ほか：再発性多発軟骨炎。呼吸 31：157-167, 2012.
- 3) McAdam LP, O' Hanlan MA, Bluestone R et al : Relapsing polychondritis prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine 55 : 193-215, 1976.
- 4) Damiani JM, Levine HL : Relapsing polychondritis-report of ten cases. Laryngoscope 89 : 929-946, 1979.
- 5) Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS et al : Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. Ann Intern Med 104 : 74-78, 1986.
- 6) Trentham DE, Le CH : Relapsing polychondritis. Ann Intern Med 129 : 114-122, 1998.
- 7) Terato K, Shimozuru Y, Katayama K et al : Specificity of antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 33 : 1943-1500, 1990.
- 8) 森 香織, 石岡孝二郎, 山崎洋大ほか：気管に局限した再発性多発軟骨炎の1例 日耳鼻 118 : 1150-1154, 2015.
- 9) Ch Jung, J Muller-Hocker, G Rauh : Relapsing polychondritis diagnosed by biopsy during inflammatory free interval : Destructive polychondritis versus fibrosing perichondritis. Eur J Med Res 1 : 554-558, 1996.
- 10) 金沢佑治, 菊地正弘, 内藤 泰ほか：気道症状のみを呈した再発性多発軟骨炎例 日耳鼻 114 : 30-33, 2011.
- 11) 渡辺恭孝, 三輪千尋, 坪地宏嘉ほか：気管・気管支軟骨局限型再発性多発軟骨炎の1例. 日呼吸会誌 45 : 987-991, 2007.
- 12) 祖開暁彦, 横山俊彦, 祖開理紗ほか：気管気管支に局限した再発性多発軟骨炎の1例. 気管支 34 : 267-273, 2012.

別刷請求先 〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区川澄1
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科
鳥居淳一