SLE 患者に認められた特異な喉頭所見

寶 迫 雪¹⁾・中 村 雅 一²⁾・田 山 二 朗²⁾・水 野 正 浩²⁾
松 永 敦³⁾・新 美 成 二³⁾・廣 瀬 肇³⁾・荻 野 昭 三⁴⁾

Laryngeal Involvements in Systemic Lupus Erythematosus. A Case Report

Yuki Hosako¹⁾, Masaichi Nakamura²⁾, Niro Tayama²⁾,
Masahiro Mizuno²⁾, Atsushi Matsunaga³⁾, Seiji Niimi³⁾,
Hajime Hirose³⁾ and Syouzo Hagino⁴⁾

A laryngeal involvement of systemic lupus erythematosus (SLE) is rare except that acute laryngitis occasionally occurs. A 28-year-old woman who had SLE developed hoarseness. A bamboo-joint-like lesion was noted at the middle of the bilateral vocal cords. Histologically the lesion was located subepithelially and it consisted of fibrous tissue and many plasma cells. Immunohistological analysis revealed IgA and IgG in some of the plasma cells. The anti-ribonucleoprotein antibody showed high index one year before the onset of hoarseness. It was assumed that the lesion was related with SLE. The lesion was excised under the laryngo-microsurgery and hoarseness improved.

Key words : hoarseness, laryngeal involvement, lupus laryngitis, systemic lupus erythematosus, anti ribonucleoprotein antibody

I. は じ め に

Systemic lupus erythematosus (SLE) は Kaposi, Osler¹⁾ らによって脳, 呼吸器, 消化器, 腎, 関節, 血液等の異常を来すと記載された. 喉頭病変を SLE と関与させた記載は, Scarpelli (1959)²⁾, Dubois (1966)³⁾, Toomey (1974)⁴⁾ など少数ではあるが, 喉頭の粘膜, 粘膜下の炎症, あるいは輪状披裂関節炎, 及び両軟骨の軟骨膜炎を起こすものとして報告されている. 本邦では大石ら (1984) の輪状披裂関節炎⁵⁾, 辻ら (1989) の acute laryngitis⁶⁾ についての報告がある. 今回我々は声帯に“竹の節状”病変を来し手術による病変除去で嗄声を改善を認めた, 軽症 SLE の一例を経験した. また本症例は嗄声出現前後に抗 RNP 抗体 (anti ribonucleoprotein antibody) が上昇しており発症との因果関係が示唆された.

II. 症 例

臨床例 : 28歳 女性 職業 ; 秘書 ; 1985年より職業的声の乱用を認めている.

主訴 : 嗄声

現病歴 : 1990年11月より誘因なく嗄声出現し徐々に悪化, 1991年2月頃すぐに声が裏がえるようになった. 1991年4月近医耳鼻咽喉科を受診し吸入, 内服治療を続けるが改善せず, 6月13日東大病院受診となる.

既往歴 : 1982年3月22日発熱, 両側膝, 手首, 肩の関節炎のため国立病院医療センター内科に入院した. 入院時の異常所見は発熱, 関節炎, 口腔内潰瘍, 白血球減少, 血小板減少, 抗核抗体陽性であった. 1989年9月25日発熱にて同院第二回目入院, このとき蝶形紅斑, 口腔内潰瘍, 白血球減少, 血小板減少を認め SLE と診断された. 第一回目の入院から現在までステロイド剤等薬剤は投与はされていない.

家族歴 : 特記すべきことなし

初診時所見 : 全身症状 ; 特記すべきことなし.

耳鼻咽喉科所見 : 耳内・鼻内・咽頭内所見に異常を認めず, 喉頭所見にて両声帯膜様部中央の上面に, 声帯を横断する黄白色帯状の病変を認め, 竹の節を思わせる印象であった (図1). 発声持続時間は13秒, 粗ざう性を主とした嗄

1) 埼玉医科大学医療センター耳鼻咽喉科

2) 東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

3) 東京大学医学部音言語医学研究施設

4) 荻野耳鼻咽喉科

1) Department of Otolaryngology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama

2) Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

3) Research Institute of Logopedics and Phoniatrics, University of Tokyo, Tokyo

4) Hagino Ear, Nose and Throat Clinic

図1 術前所見

両声帯模様部中央の上面に、声帯を横断する黄白色帯状の病変を認め、竹の節を思わせる印象であった。

図2 SLE 発症からの経過

血清抗体価の変動を示す。抗 RNP 抗体の上昇が嗄声発現の約一年前よりみられた。嗄声発現約一年前、1989年11月14日の測定では、2067 U/ml と高力価を示しその後再びプラトーとなった。そのほか血清補体価、血沈などに異常を認めない。

声であった。ストロボスコーピーでは竹の節様病変の前後で声帯振動は180°位相がずれており、声門前方の閉鎖は完全であったが、後方は不完全であった。

検査成績：白血球数4200，LE Test 陽性，IgG 2724mg/dl，抗核抗体20480倍，C3 99mg/dl，C4 30mg/dl

抗核抗体：血清抗核抗体，補体価の変動を検討したところ，抗 RNP 抗体の上昇が嗄声発現の約一年前よりみられた。本症例の抗 RNP 抗体価は1982年から1988年まで上昇し，1988年から1989年の間は約1600 U/ml でプラトーであった。嗄声発現約一年前，1989年11月14日の測定では，2067 U/ml と高力価を示しその後再びプラトーとなった。そのほか血清補体価，血沈などに異常を認めない（図2）。

手術所見：1991年7月5日に右声帯，11月8日に左声帯に対してラリngoマイクロサージェリーをおこなった。声帯上皮は正常であり，病変が粘膜下膜様部中央を中心に，

前後に裾野が広がるように存在し，周囲の組織と癒着していた（図3）。

病理所見：一部疎，一部密な線維性結合組織であり，小血管を有するが，明かな血管炎の像は見られなかった（図4）。IgG，IgA 染色（酵素抗体法）を施したところ，粘膜下に形質細胞の浸潤があり，この中にはIgG，IgA に陽性のものが認められた。IgG よりも IgA に陽性の細胞が多く認められたが，形質細胞の4割がIgG・IgA に陰性の細胞であった（図5）。

術後経過：右声帯手術は1991年7月5日に行われ，その後4カ月目（同年11月7日），嗄声は軽減し，ストロボスコーピーで右側の振動は左前半と同期していたが，左側では病変の前後で振動の位相は180°ずれていた。左声帯手術は同年11月8日に行われ，その後3カ月目（1992年1月27日），嗄声は認められなくなった。発声持続時間は14.6秒，ストロボスコーピーで，小さいながら粘膜波動が認められるようになった（図6）。

Ⅲ. 考 察

今回の症例は，声帯粘膜下に病変があり，外見は声帯結節やポリープと異なっており，機械的な刺激のみではこの病変が生じた原因を説明することは不可能である。

SLE の喉頭病変について1959年から1989年までに11例報告されている^{2, 4-12)}。これらは急性の経過を辿り，気道の狭窄をきたし，なかには死亡したものもある。現在までに行われた報告は，SLE の増悪期に急性喉頭病変を来したものが多く，これらが致死性，気道の狭窄をきたす故と考えられる。1970年 Minchina は117名のSLE と進行性全身性硬化症の患者を調査し，声帯炎はSLE もしくは進行性全身性硬化症の症状が軽症の患者に多く認められることを示唆した。また急性喉頭炎はSLE の急性期におき，喉頭鏡検査により粘膜全体が充血と浮腫の形態をとり，声帯の病変は色々な形状をとることを明らかにした。また，この報告では72名のSLE 患者のうち，急性喉頭炎6名，声帯炎13名，慢性過形成性喉頭炎4名である¹³⁾。声帯の病変として報告されたものでは，声帯の後方三分の一に境界明瞭な肥厚性炎症性病変が見られたもの¹⁴⁾，急性の喉頭炎で喉頭の筋層や，急性喉頭蓋炎で喉頭蓋粘膜の biopsy で，hematoxylin body が見られたものがある^{2, 4)}。

実際の臨床ではSLE等の膠原病が軽症な症例は相当数存在する。声帯に限局した病変（声帯炎）が膠原病の軽症例に多く認められるという報告より，軽症膠原病患者の中には本症例と同様の声帯病変を有するが，膠原病や声帯病変による症状が軽度のため医療機関を受診しない例が多いとも考えられる。

SLE の基本病変は膠原病に共通のフィブリノイド変性であり，またこれは声帯ポリープにも見られる所見である。ステロイドの術前吸入療法を行うとリンパ球浸潤がはっきりとは認められなくなるとされているが，本症例でも術前吸入療法を行っているため，リンパ球浸潤所見は認められ

図3 術中所見
第二回目手術（1991年11月8日）の写真である。1991年7月5日に右声帯，11月8日に左声帯に対してラリngoマイクロサージェリーをおこなった。左声帯の病変除去後である。声帯粘膜は正常であり，病変が粘膜下膜様部中央を中心に，前後に裾野が広がるように存在し，周囲の組織と癒着していた。右声帯の粘膜は正常化している。

図4 病理所見
HE 染色 一部疎，一部密な線維性結合組織がみられる。小血管を有するが，明らかな血管炎の像は見られなかった。

a.

b.

図5 免疫組織所見
酵素抗体法による，a. IgA b. IgG 染色を示す。×1000倍。
それぞれの陽性細胞を矢印で示す。粘膜下に形質細胞の浸潤が見られた。IGA では細胞質全体が染色され，IgG は細胞質内に顆粒状に染まる物質が認められた。

図6 術後所見
第二回目左声帯手術後3ヵ月目（1992年1月27日），
嗄声は認められなくなった。粘膜下病変は摘除され正常声帯と変わらない。

なかった。しかし線維性の結合織に疎な部分を認め浮腫があったと思われる。

SLEの病因に関わるあるいは病態形成に関わる異常としては、エフェクターT細胞の機能低下と、B細胞の機能過剰にまとめることができる¹⁵⁾。免疫染色の結果、IgA、IgG陽性の形質細胞が染色されている。形質細胞はB細胞由来で免疫グロブリンを産生すると考えられている。またIgA、IgGは外分泌と関連があり喉頭の粘膜に認められている¹⁶⁾。今回コントロールとして声帯結節(44歳、男性)を同様に染色した。IgA、IgG陽性細胞は本症例、コントロール例両者に見られている。しかしIgA・IgG陰性の形質細胞の数を含めると本症例に多数の形質細胞の浸潤をみとめる。本例ではIgA陽性形質細胞をIgG陽性細胞より多く認めるが、その4割はIgA・IgG陽性細胞であり、これらの細胞によってもなんらかの免疫グロブリン産生に関与した可能性がある。

膠原病は、多臓器障害性全身性炎症疾患であり、抗核抗体を特徴とする自己免疫疾患と要約できる。組織病変は抗原・抗体反応または免疫複合体による炎症反応である。つまり抗核抗体を中心に多くの自己抗体を産生し、それによって種々の臓器病変を起こす一方、それらが低分子量の可溶性免疫複合物となって、血管炎、腎炎、皮膚炎を発生させる¹⁵⁾。膠原病に見られる抗核抗体には、疾患特異性の高い疾患特異性抗体と、各疾患に共通してみられる症状特異性の高い症状特異性抗体に分けられる。症状特異性抗体は、抗体測定時点で症状が無くとも、経過中その抗体と関連する症状が加わることがある。さらに症状特異抗体の証明は、特徴症状の出現を予測できる¹⁷⁾。

抗RNP抗体は混合性結合組織病(MCTD)やSLEのマーカー抗体であり、レイノー症状、ソーセージ様手指、多発性関節炎、白血球減少症、リンパ節腫大、等の症状特異性抗体である。また抗RNP抗体陽性SLEは、①レイノー現象や手背腫脹を呈する症例が多い。②抗DNA抗体高値を示したり、低補体血症を示す症例が少ない。③リウマトイド因子陽性の頻度が高い。④腎症が少ないといった臨床的特徴がある¹⁸⁾。

本症例では、抗RNP抗体の上昇が嗄声発現の一年前に認めており、しかも本抗体価の上昇は2,000u/ml以上と著名であり、声帯病変とSLEとの関連が強く示唆される。また、声帯病変を生じたのち、SLEの発現を認めた症例¹⁷⁾も報告されており、本症例でもSLEの活動性が今後高まると予測でき、経過観察が必要である。

本症例の病変がなぜ声帯膜様部中央に帯状に形成されたのかは不明であるが、声帯の粘膜波動により可溶性免疫複合物の沈着が起こったとも推測できる。本症例の喉頭ストロボスコープ所見で、病変前後の位相が異なることも、興味深い事柄であるが、この現象の機序については今後の課題としたい。

Ⅳ. 結 語

SLEを基礎疾患にもち、声帯に竹の節状の病変を来し嗄声を主訴に来院した症例を報告した。この病変を外科的に取り除いたところ、嗄声の改善を認めた。嗄声の出現前抗RNP抗体の上昇を有意に認め、SLEとの関係が示唆された。

謝 辞

この稿を終えるにあたり、御指導、御助言を賜りました国立病院医療センター膠原病内科青塚新一先生、本学総合医療センター病理部糸山進次教授、弘前大学医学部第一病理学永井一徳教授に心から感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第4回日本喉頭科学会に於いて発表した。

文 献

- 1) Osler W: On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Am J Med Sci* 127: 1~23, 1904.
- 2) Scarpelli DG et al: Acute lupus erythematosus with laryngeal involvement. *N. ENGL. J. MED* 261: 691, 1959.
- 3) Daniel J Wallance et al: Dubois' lupus erythematosus, 3rd. 407.
- 4) Toomey JM et al: Acute epiglottitis due to systemic lupus erythematosus. *Laryngoscope* 84: 522~527, 1974.
- 5) 大石公直ほか: 膠原病における輪状披裂関節病変, 耳鼻臨床 29: 770~775, 1983.
- 6) 辻 秀一ほか: Lupus laryngitisを伴った Systemic lupus erythematosus の一例, 日本臨床免疫学会誌 12: 429~435, 1989.
- 7) Smith GA et al: Laryngeal lupus erythematosus, *J. Laryngol Otol* 92: 67~73, 1978.
- 8) Maxwell D et al: Laryngeal manifestations of drug induced lupus, *J. reumatol* 14: 375~377, 1987.
- 9) Montgomery WW et al: Usual and unusual causes of laryngeal arthritis, *Arch Otolaryngol* 77: 29~33, 1963.
- 10) Smith RR et al: Systemic lupus erythematosus causing subglottic stenosis, *laryngoscope* 89: 734~738, 1976.
- 11) Babichi JF et al: Chondro-perichondritis of the larynx in systemic lupus erythematosus, *Vestnik otorinolaringologii* 32: 88~89, 1970.
- 12) Schwartz IS et al: Rheumatoid nodules of the vocal cords as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus, *JAMA* 224: 2751~

- 2752, 1980.
 - 13) Minchina RA et al : Alterations in the larynx in systemic lupus erythematosus, Zhurnal ushnykh, Nosovykh I gorlovykh boleznei 30 : 67~73, 1970.
 - 14) A Denker et al : Handbuch Der Hals Nasen Ohren Heilkunde 598~599, 1928.
 - 15) T Nakashima et al : Immunopathological study of the larynx, Ann Otol 89 : 359~365, 1980.
 - 16) 坂根 剛 : SLE の病態, 日内会誌 81 : 1509~1513, 1992.
 - 17) アメリカ・リウマチ協会編 : リウマチ入門 (日本リウマチ学会訳), 第 9 版, 1990.
 - 18) 本間光夫 : 膠原病の臨床, 日内会誌 70 : 1~15, 1980.
-
- 別刷請求先 〒183 東京都府中市武蔵台2-9-2
都立府中病院耳鼻咽喉科 寶迫 雪