

症 例

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性軟骨炎の 1 例

松元 優子 今永 知俊 川尻 龍典 大南 諭史
伊藤 寿朗 林 俊成 吉井 千春 城戸 優光

要旨：症例は 68 歳男性。1999 年 11 月より両側耳介の腫脹変形，難聴，嘔声，湿性咳嗽が出現し，近医で声門浮腫を指摘された。2000 年 3 月当院受診し，炎症反応の持続的高値と気管支鏡検査で気道粘膜の炎症を認めた。同年 7 月，耳介軟骨生検を行い耳介軟骨炎を病理組織学的に認めため，Damiani の診断基準を満たし再発性多発性軟骨炎と診断した。本症例は抗 II 型コラーゲン抗体の上昇を認め，ステロイド内服開始後，症状の軽減とともに抗 II 型コラーゲン抗体も低下し，同抗体の測定は診断と病勢評価に有用であった。本疾患において不可逆的な臓器障害や突然死を防ぎ予後を改善するためには，抗 II 型コラーゲン抗体の活用を含めた早期の診断，治療が必要であると考えられた。

キーワード：再発性多発性軟骨炎，抗 II 型コラーゲン抗体，自己免疫疾患，ステロイド

Relapsing polychondritis, anti-type II collagen antibody, Auto immunological disease, Steroid

はじめに

再発性多発性軟骨炎 (relapsing polychondritis, 以下 RP) は全身の軟骨組織と結合組織を系統的に侵し多彩な症状を呈する，慢性再発性の炎症性疾患である。頻度は比較的まれであるが，最近では疾患認識が高まり報告例も増加している。1923 年に Jaksch-Wartenhorst が初めて報告¹⁾し，1960 年に Pearson ら²⁾により命名され，McAdam ら³⁾や Damiani ら⁴⁾が診断基準を提唱した。その後も様々な研究報告がなされているが，未だ病因は確定していない。しかし近年 RP の発症に自己免疫の関与が推測され，なかでも抗 II 型コラーゲン抗体と RP の病因との関連が注目されている。

今回我々は，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性軟骨炎の 1 例を経験したので，多少の文献的な考察を加え報告する。

症 例

症例：68 歳，男性。

主訴：両側耳介の腫脹変形，難聴，嘔声，湿性咳嗽。

既往歴：38 歳；虫垂炎。

家族歴：父，母，弟；心疾患，姉；突然死（いずれも詳細不明）。

生活歴：職業；牛乳販売業。

喫煙；15～50 歳まで 10 本/日，以後禁煙。

現病歴：1999 年 11 月，両側耳介の腫脹疼痛，難聴，嘔声，湿性咳嗽が出現した。近医内科で気管支炎と診断加療されたが症状は改善しなかった。2000 年 1 月，近医耳鼻科を受診し声門浮腫を指摘された。ステロイド点滴にて耳介の腫脹疼痛，嘔声は軽減したが，耳介は変形し，難聴と湿性咳嗽が持続していたため，同年 3 月当院当科受診した。炎症反応は持続的に高値を呈していたが，胸部 X 線写真，胸部 CT では軽度の気腫性変化と右肋骨横隔膜角付近の胸膜癒着像を認めるのみであった。抗生剤と去痰剤を処方されたが症状は改善しなかった。気管支鏡検査を行ったところ，気道粘膜の発赤浮腫を認めたが，気管支粘膜生検では炎症性の変化のみで診断は確定しなかった。同年 7 月 4 日精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 160.9 cm，体重 51.9 kg，体温 37.1℃，脈拍 90/分，血圧 130/60 mmHg，両側耳介は柔らかく，腫脹変形しており (Fig. 1)，右外耳道狭窄を認めた。眼球眼瞼粘膜に異常なし。表在リンパ節は触知せず。呼吸音は清。心音正常。腹部は虫垂炎の手術痕以外に異常なし。四肢，関節に異常なし。神経系では両側の難聴を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血検査では軽度の正球形正色素性貧血を認めた。白血球は 6,600/μl で好中球 82.4% と好中球増多を認めた。生化学検査ではアルブミ



Fig. 1 Right auricle on admission, showing swelling and deformity.

Table 1 Laboratory data on admission

Hamatology		Serology	
WBC	6,600 / μ l	CRP	6.5 mg/dl
Neu	82.4%	IgG	1,914 mg/dl
Lym	11.1%	IgA	340 mg/dl
Eos	0.9%	IgM	122 mg/dl
Baso	0.7%	RA	(-)
Mono	4.9%	ANA	(-)
RBC	421×10^4 / μ l	Anti-type II collagen antibody	
Hb	11.6 g/dl		1.028 OD _{490/650}
Ht	35.7%	ESR	120 mm/hr
Plt	31.1×10^4 / μ l	ABG (room air)	
Blood chemistry		pH	7.44
TP	7.1 g/dl	PaO ₂	95 torr
Alb	3.6 g/dl	PaCO ₂	41.7 torr
-globulin	23.2%	Pulmonary function test	
T. Bil	0.4 mg/dl	VC	3.19 l
AST	16 IU/l	%VC	99%
ALT	10 IU/l	FEV _{1.0}	2.55 l
LDH	159 IU/l	FEV _{1.0} %	71%
ALP	324 IU/l		
BUN	11 mg/dl		
Cre	0.6 mg/dl		
Na	142 mg/dl		
K	3.8 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		

ンが 3.6 g/dl と軽度低下し、蛋白分画は γ グロブリンが 23.2% と軽度上昇していた。赤沈は 120 mm/hr と亢進し、血清検査では CRP 6.5 mg/dl と炎症反応の上昇を認めた。リウマチ因子、抗核抗体はいずれも陰性であった。免疫グロブリンは IgG が 1,914 mg/dl と上昇していた。抗 II 型コラーゲン抗体は 1,000 倍希釈血清で 1.208 OD_{490/650} (健常人対照; 100 倍希釈血清で 0.034 ~ 0.094 OD_{490/650}) と著明に上昇していた。血液ガスと肺機能検査には異常は認めなかった。聴力検査では両側の混合性難聴を認めた。



Fig. 2 Chest radiograph on admission, showing hyperlucency in both lung fields and dullness of right costophrenic angle.

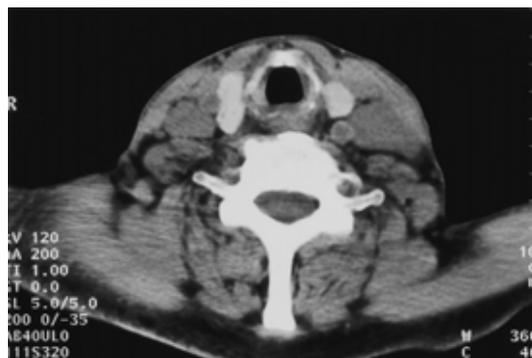


Fig. 3 Chest CT scan on admission, showing thickening of the tracheal wall at level of annular cartilage.

入院時胸部 X 線写真：軽度の肺野の透過性亢進と右肋骨横隔膜膜付近の胸膜癒着像，軽度の脊椎側彎を認めた (Fig. 2) .

入院時胸部 CT：軽度の気腫性変化の他に輪状軟骨レベルで全周性の気管壁肥厚を認めた (Fig. 3) .

気管支鏡検査：声門上部は浮腫状で声門下部から気管上部にかけて粘膜発赤を認めた。明らかな気管軟骨輪の変形や気管の虚脱は認めなかった。右中葉支入口部の粘膜は発赤浮腫が著明で一部陥凹性変化を伴っていた (Fig. 4) . この部位より気管支生検，擦過細胞診を行ったが炎症性変化のみであった。

入院後経過：抗生剤に反応しない両側耳介の腫脹変形，気道粘膜の炎症，炎症反応上昇から再発性多発性軟骨炎を疑い，耳介軟骨生検を施行した。軟骨組織は高度

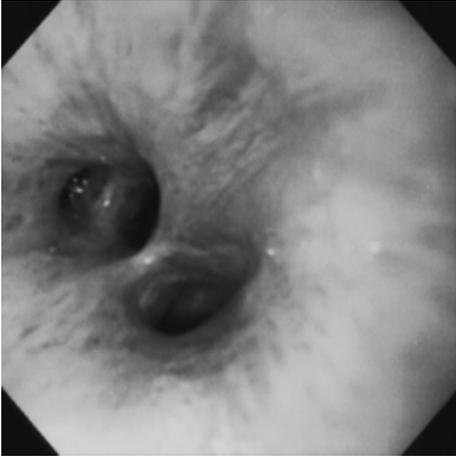


Fig. 4 Bronchoscopic appearance of right middle bronchus, showing redness and swelling, partly accompanied by excavation.

に変性し、好塩基性染色性の低下を認めた。またその周囲にはリンパ球を主体とする慢性炎症細胞を伴う線維組織の増生を認めた (Fig. 5)。耳介軟骨炎を病理組織学的に認めたことより、Damiani の診断基準を満たし、本症例を再発性多発性軟骨炎と診断した。

7月19日より prednisolone 30 mg/日の投与を開始したところ、嘔声と湿性咳嗽は軽減したが耳介の腫脹変形と難聴は改善しなかった。8月2日に prednisolone 20 mg/日に減量したが症状の増悪は認めず、8月14日には CRP 0.3 mg/dl、赤沈 14 mm/時と炎症反応は陰性化し、抗 II 型コラーゲン抗体も 1,000 倍希釈血清で 0.794 OD_{490/650} と改善を認めた。全身状態良好のため、8月16日退院した。

考 察

再発性多発性軟骨炎の病因は未だ確定していないが、これまでに RP 患者の血清から軟骨の主構成成分である II 型コラーゲンをはじめ、IX 型、XI 型コラーゲンに対する自己抗体が検出される^{5)~7)}こと、抗 II 型コラーゲン抗体を投与したラットで RP 類似症状を認めた動物モデル⁸⁾が存在すること、軟骨組織に免疫グロブリンや補体の沈着を認める⁹⁾こと、RP 患者に HLA-DR 4 抗原陽性例が認められる¹⁰⁾ことなどが報告されており、治療にステロイドが有効であることから、自己免疫の関与が推測されている。なかでも抗 II 型コラーゲン抗体と RP の病因との関連が注目されている。本抗体は RP 患者の 30~50% において陽性となり^{5)~8)}、RP の急性炎症期で上昇し疾患活動性と一致する⁵⁾とされている。抗 II 型コラーゲン抗体は慢性関節リウマチの患者の約 15%⁶⁾や他疾患でもまれに検出されるが、慢性関節リウマチでは変性し

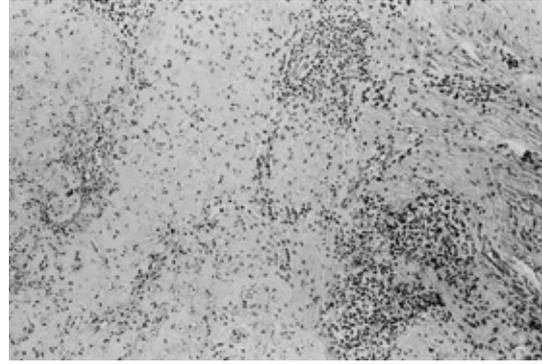


Fig. 5 Biopsy specimen obtained from right auricle demonstrating degenerative cartilage tissue accompanied by chronic inflammation.

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 型コラーゲン抗体が検出される。このことから慢性関節リウマチにおける抗 II 型コラーゲン抗体の上昇は結合組織の破壊の結果、抗体が産生されたものであるが、RP では軟骨破壊やコラーゲン分解後に生成されたのではなく、抗 II 型コラーゲン抗体そのものが RP の発症に直接関与していると考えられている⁵⁾。

RP は軟骨の存在しない眼、内耳、血管、心臓、皮膚、腎、脳神経等にも病変を来すことがある。この機序として軟骨と抗原性が共通である糖蛋白やムコ多糖を多く含むプロテオグリカンが、軟骨以外にも基底膜、眼の強膜・角膜、心臓弁膜等にも多く存在するため、これらの組織が自己抗体と反応して変性を受けたり、RP に伴う血管炎により組織変性が起こることなどが推測されている¹¹⁾が、不明な点も多い。

McAdam らは RP の遺伝傾向はないとしており³⁾、他の報告でも明らかな遺伝性や家族内発症を指摘しているものはない。本症例は家族歴に詳細不明の心疾患と突然死があるが、このことをふまえると RP に関連したものである可能性は低いと思われる。

1976年に McAdam が RP の診断基準³⁾を提唱し、1) 両側耳介軟骨炎、2) 非びらん性炎症性多発関節炎、3) 鼻中隔軟骨炎、4) 眼症状、5) 気道軟骨炎、6) 前庭蝸牛症状、のうち3項目以上と組織学的所見を満たさせば診断できるとした。しかしこの診断基準は臨床症状を重視しており、病理組織診断は補完的なもので必ずしも必要ではないため、早期には症状が揃わず基準を満たさないことも多い。

1979年に Damiani は McAdam の診断基準を拡大し、1) McAdam の6症状のうち3項目以上、2) McAdam の6症状のうち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、のいずれかを満たせば診断でき

る⁴⁾としてより早期の診断を企図した。本症例でも McAdam の診断基準は満たさなかったが、Damiani の診断基準を満し、重篤な症状が出現する前に治療を開始することができた。

RP の臨床症状で最も頻度が高いのは耳介軟骨炎で初発症状として約 40% 出現し、経過中に 85~95% で認められる¹¹⁾¹²⁾。次に関節炎、気道症状、鼻軟骨炎、眼症状などが続き、炎症性疾患のため発熱、全身倦怠感などの全身症状も伴う。症状の進行は一般的に緩徐であるが、再発寛解を繰り返すうちに肺炎などの感染症や慢性の気道閉塞、血管炎などで死亡することが多く、5 年生存率が 74%、10 年生存率が 55% で¹³⁾、必ずしも予後が良いとは言えない。また突発的な気道閉塞や心臓弁膜症、動脈瘤破裂などによる突然死や、組織変性により不可逆的な臓器障害を来す可能性もあるため、早期の診断治療は不可欠である。しかし Trentham ら¹²⁾は、発症から診断まで平均 2.9 年かかり、患者の 3 分の 1 は診断までに 5 人以上の医師を受診していると報告している。これは RP は比較的早期の診断が困難なことを示し、その要因として臨床症状や検査所見の多くが非特異的であること、約 30% に他の自己免疫疾患を合併する³⁾こと、症状が内科のみならず耳鼻咽喉科、整形外科、眼科など複数の科にわたっていることなどが考えられる。

RP の検査所見として急性期に炎症反応の上昇、白血球増多、症候性貧血、免疫グロブリンの増加などが認められることもあるが、これらはいずれも非特異的である。しかし前述のように RP の病因的意義が推測されている抗 II 型コラーゲン抗体は比較的 RP に特徴的と考えられ、RP の診断や病勢評価に有用な検査であると言える。本症例でも抗 II 型コラーゲン抗体価が著明に高値で、ステロイド開始後症状や炎症反応の改善とともに抗体価が低下したことは、RP の診断を支持し病勢評価に有用であったと考えた。

RP の治療にはステロイドの全身投与が有効であるが、Damiani の診断基準⁴⁾にもあるように、RP の活動期に異常に亢進しているライソゾーム酵素活性を抑制する目的で、鎮癩剤の diaphenylsulfone (dapsone) や、免疫抑制剤も使用もされている。急性期は治療により臨床症状や検査所見が改善するが、一旦軟骨組織が変性し形態的機能的に障害を呈すると回復は困難で、気道閉塞に対するステント挿入などの対症療法が必要となる。本症例では診断確定後のステロイド投与で湿性咳嗽と嘔声が改善したが、耳介の腫脹変形と難聴は改善しなかった。この理由として、気道病変は炎症の急性期で可逆性が保たれており、ステロイドに反応して炎症が改善したが、耳介軟骨や内耳は不可逆的な変性に至っておりステロイドに反応しなかったものと考えられた。

以上、抗 II 型コラーゲン抗体の上昇が診断と病勢評価に有用であった再発性多発性軟骨炎の 1 例について述べた。不可逆的な臓器障害や突然死を防ぎ予後を改善するためには、抗 II 型コラーゲン抗体の活用を含めた早期の診断、治療が重要であると考えられた。

本論文の要旨は第 252 回日本内科学会九州地方会 (2001 年 2 月、福岡) において発表した。

謝辞：耳介軟骨生検にご協力頂いた産業医科大学耳鼻咽喉科教室の鳥居理子先生に深謝致します。

文 献

- 1) Jaksch-Wartenhorst : Polychondropathia. Wien Arch Inn Med 1923; 6: 93 100.
- 2) Pearson CM, Klene HM, Newcomer VD: Relapsing polychondritis. N Eng J Med 1960; 263: 51 58.
- 3) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al: Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of literature. Medicine 1976; 55: 193 235.
- 4) Damiani JM, Levine HL: Relapsing polychondritis report of ten cases: Laryngoscope 1979; 89: 929 944.
- 5) Foidart JM, Abe S, Martin GR, et al: Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. N Eng J Med 1978; 229: 1203 1207.
- 6) Terato K, Shimozuru Y, Katayama K, et al: Specificities to antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1493 1500.
- 7) Alsalameh S, Mollenhauer J, Scheuplein F, et al: Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen type IX and XI in a patient with fatal relapsing polychondritis. J Rheumatol 1993; 20: 1419 1424.
- 8) Cremer MA, Pitcock JA, Stuart JM, et al: Auricular chondritis in rats. An experimental model of relapsing polychondritis induced with type II collagen. J Exp Med 1981; 154: 535 540.
- 9) Dolan DL, Lemmon GB, Teitelbaum SL: Relapsing polychondritis. Analytical literature review and studies on pathogenesis. Am J Med 1966; 41: 285 298.
- 10) Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, et al: Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR 4. Arthritis Rheum 1993; 36: 660 664.
- 11) 岡田 純: 病態解釈および診断と治療の進歩: 再発性多発性軟骨炎. 日内会誌 2000; 89: 2105 2109.
- 12) Trentham DE, Le CH: Clinical review: Relapsing

polychondritis. Ann Intern Med 1998 ; 129 : 114
122.
13) Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al : Re-

lapsing polychondritis : survival and predictive role
of early disease manifestations. Ann Intern Med
1986 ; 104 : 74 - 78.

Abstract

Measurement of Anti-Type II Collagen Antibody Diagnosis and Follow-up Useful in a Case of Relapsing Polychondritis

Yuko Matsumoto, Tomotoshi Imanaga, Tatsunori Kawajiri, Satoshi Ominami,
Toshiro Ito, Toshinari Hayashi, Chiharu Yoshii and Masamitsu Kido

Department of Respiratory Disease, University of Occupational and Environmental Health
Iseigaoka 1-1, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka, 807-8555, Japan

A 68-year-old man had been suffering from swelling and deformation of both auricles, hoarseness, hearing loss, and a productive cough since November, 1999. Elevation of the inflammatory reaction was noted, together with swelling of the glottis and inflammation of the bronchial mucosa on bronchoscopy. Relapsing polychondritis was diagnosed when an auricle biopsy specimen demonstrated auricle chondritis. The laboratory findings revealed high titers of anti-type II collagen antibody. After steroid treatment, the symptoms improved and the titer of anti-type II collagen antibody decreased. The measurement of this antibody was useful for the diagnosis and follow-up of this disease. To prevent the impairment of organs and sudden death, early diagnosis involving the use of anti-type II collagen antibody and the commencement of therapy are important in this disease.