

●症 例

Virtual bronchoscopy で観察評価し得た再発性多発軟骨炎の1例

安武 哲生 中本啓太郎 太田 敦子
荒井 禎子 和田 裕雄 後藤 元

要旨：患者は44歳女性。気管支喘息治療薬に抵抗性の咳嗽・喘鳴を主訴に当科受診。声門直下の狭窄のため気管支鏡は施行不能であったが、three dimensional computed tomographyによるvirtual bronchoscopyにて気道声門直下の気管から両側主気管支にかけて連続性に全周性の壁肥厚と、気道の狭窄を認めた。ガリウム-67シンチグラフィでは、同部に集積を認め、胸骨や肋軟骨部、両手指に圧痛があり、感音性難聴を認めること、さらに抗II型コラーゲン抗体が陽性であり、再発性多発軟骨炎と診断した。プレドニゾロンにより治療を行い、抗II型コラーゲン抗体価が低下、気道壁の肥厚や粘膜腫脹は改善し、ガリウム-67シンチグラフィでも取り込みが消失した。気道狭窄により気管支鏡を施行できなかったが、virtual bronchoscopyにて気道評価が可能であった症例であり、考察を加えて報告する。

キーワード：再発性多発軟骨炎、バーチャルブロンコスコーピー、抗II型コラーゲン抗体

Relapsing polychondritis, Virtual bronchoscopy, Anti-type II collagen antibody

緒 言

再発性多発軟骨炎は、軟骨成分に対する自己抗体により、全身の軟骨組織に繰り返し炎症を起こす、比較的まれな自己免疫性疾患である。気管軟骨・気管支軟骨も傷害されるため、気道の評価が必要となる。このたび、気道狭窄により気管支鏡を施行できなかったが、三次元再構成コンピューター断層撮影(three dimensional computed tomography:3D-CT)によるvirtual bronchoscopyにて気道評価が可能であった1例を経験したので、考察を加えて報告する。

症 例

症例：44歳、女性。

主訴：呼吸困難、咳嗽、嗄声、難聴。

既往歴：高脂血症。

生活歴：喫煙なし。機会飲酒あり。

現病歴：受診2カ月ほど前より微熱、咽頭痛、頸部圧迫感が出現し近医受診。咳嗽、喘鳴があり、気管支喘息として吸入ステロイド治療を行ったが、症状は徐々に増悪、5月上旬精査加療目的に当院紹介となった。胸部CTで、声門直下の気管から両側主気管支にかけて連続性に全周性の壁肥厚があり、確定診断および治療目的に5月

下旬当科入院となった。

入院時現症：身長156.3cm。体重50.0kg。体温36.4℃。血圧120/76mmHg。脈拍79/分(整)。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。嗄声あり。軟骨腫脹なし。耳介腫脹なし。胸部聴診では上肺野で吸気、呼気相ともにstridorを聴取し、呼気延長は認めなかった。心雑音なし。胸骨付近、および両側肋軟骨部に一致した圧痛あり。腹部は平坦かつ軟。肝臓脾臓触知せず。浮腫なし。両手指DIP関節痛あり。

入院時検査成績(Table 1)：生化学検査では異常を認めず。血清検査ではCRP 8.5mg/dl、IgG 2,001mg/dlと上昇していた。赤沈の上昇あり。PR3-ANCA、MPO-ANCAは陰性。抗核抗体などの自己抗体は陰性。抗II型コラーゲン抗体は後日陽性と判明した。

心電図：心拍79/分 正常洞調律。ST-T変化なし。

胸部単純X線写真：明らかな異常なし。

心臓超音波検査：異常なし。

ガリウム-67シンチグラフィ：気管から両側主気管支にかけて、著明に集積していたが、耳介、鼻、肋軟骨等には集積像を認めなかった。

呼吸機能検査では、VC 2.20L (%VC=81.2%)、FEV₁ 1.58L (%FEV₁=69.0%)、PEF 2.38L/s (%PEF=35.5%)であった。

臨床経過：気管や主気管支などの中枢気道に病変を認めることから、再発性多発軟骨炎、サルコイドーシス、アミロイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症などが鑑別に挙げられた¹⁾。

Table 1 The laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6.9 × 10 ³ /μl	TP	7.0 g/dl	CRP	8.5 mg/dl
Neu	65.9%	Alb	2.7 g/dl	IgG	2,001 mg/dl
Eos	5.0%	T-Bil	2.7 g/dl	IgA	276 mg/dl
Bas	0.8%	ALP	240 IU/l	IgM	143 mg/dl
Mon	11.1%	CHE	234 IU/l	ANA	80 ×
Lym	17.1%	AST	14 IU/l	RF	< 10 IU/ml
Hb	9.6 g/dl	ALT	25 IU/l	RAPA	40 × >
Ht	29.8%	BUN	11.6 mg/dl	Anti-DNA Ab	2 ≥ IU/ml
RBC	340 × 10 ⁴ /μl	Cr	0.5 mg/dl	PR3-ANCA	10 > EU
Plt	48.2 × 10 ⁴ /μl	Na	141 mmol/l	MPO-ANCA	10 > EU
ESR	135 mm/hr	K	3.8 mmol/l		
		Cl	105 mmol/l	Anti-type II collagen Ab	113 EU/ml



Fig. 1 Sagittal view of the CT showed constriction in the trachea and bronchi (arrow head).

このうち、特徴的な両側肺門リンパ節腫脹や明らかな肺野病変を認めず、また血痰症状なく、さらに膿性鼻漏などの上気道症状や腎症状もなく、血清 ANCA も陰性であるなど、サルコイドーシス、アミロイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症を示唆する所見を認めず、再発性多発軟骨炎が疑われた。

気管および気管支の病変の分布を評価する為に気管支鏡検査を試みたが、声門直下の狭窄が著明であった為施行できなかった。そこで、three dimensional computed tomography を撮影し (Aguilion16, 東芝メディカルシステムズ)、3 次元再構成画像を作成した (ZIO M900, アミン株式会社)。

矢状断の CT では声門直下と気管下部とに著明な狭窄を認め、気管周囲の軟部組織の肥厚が著明であった (Fig. 1)。3 次元再構成像では、気管下部から両側の主気管支

にかけて全周性に連続性の粘膜腫脹と内腔狭窄を認めた (Fig. 2)。

気管・気管支の病変部の病理検体が得られなかった為、耳介軟骨の生検を施行した。耳介軟骨の病理所見では、軟骨自体には変性所見を認めなかったが、軟骨と結合織境界部に軽度の線維増生を認め、小血管周囲にはリンパ球の浸潤を認めた。軟骨組織には萎縮、変性を認めなかった。非特異的な chondritis の所見と考えられた。このほか、標準純音聴力検査で感音性難聴を認め、蝸牛障害が疑われた。

以上のように、多発関節炎 (両側胸部肋軟骨部に一致した圧痛あり、両手指 DIP 関節痛あり)、気道軟骨炎、感音性難聴を認め、Damiani の診断基準の臨床症状 3 項目を満たし、かつ、抗 II 型コラーゲン抗体が (>113EU/ml) と高値であったため、再発性多発軟骨炎と診断した。

再発性多発軟骨炎に対して、第 14 病日よりプレドニゾロン (prednisolone) 40mg/day を投与開始した。ステロイド治療開始翌日より、前胸部痛と関節痛は消失した。標準純音聴力検査でも平均聴力レベルが、右 26.3dB 左 25.0dB であったのが、右 13.8dB 左 12.5dB まで改善しており、感音性難聴も改善していることが確認された。また、嗄声症状も軽減、炎症反応についても CRP, 赤沈共に改善した。

プレドニゾロン減量目的に、メトトレキサート (methotrexate; MTX) 4mg/週を開始し、第 49 病日よりプレドニゾロン 35mg/day に減量した⁵⁾。メトトレキサート開始後、軽度の全身倦怠感が出現したが、自覚範囲内であったため、第 68 病日に退院・外来管理となった。

退院 2 カ月後に再度 CT を施行したが、以前の CT で

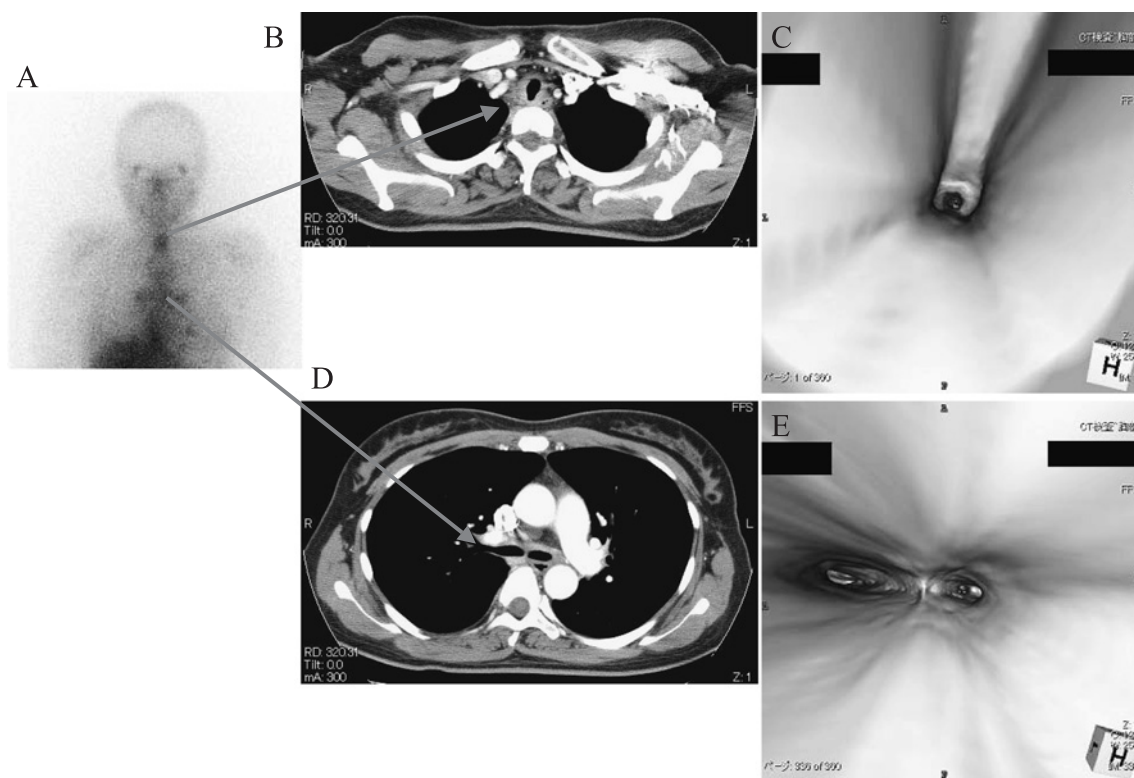


Fig. 2 On admission, gallium-67 scintigraphy showed the uptake in the trachea and bronchi (A). The tracheal lesion was confirmed by ordinary CT (B) and the subglottic view by virtual bronchoscopy (C) as well as the bronchial lesion by ordinary CT (D) and the subglottic view by virtual bronchoscopy (E).

見られていた喉頭から、気管、気管支にかけてのびまん性の壁肥厚は改善され、気管内腔の狭窄も改善されていた (Fig. 3). CT 画像の3次元再構成像である virtual bronchoscopy による気道狭窄の評価でも、気管の中部から下部にかけても粘膜腫脹による狭窄所見は軽快傾向がみられ、さらに気管下部から主気管支にかけて粘膜腫脹による雛壁も治療により消失していた。ガリウム-67 シンチグラフィでも気管から気管支にかけての取り込みが減少していた。また、抗II型コラーゲン抗体も29.9 EU/mlと改善を認めた。しかし、気管気管支軟骨影は消失したままであり、著明な狭窄の改善も認めなかった。フローボリューム曲線も治療前と著変なかった。炎症は改善されたが、気管軟骨の破壊は回復していない可能性が考えられた。

考 察

再発性多発軟骨炎は Jacksh-Wartenhorst²⁾により1923年に「polychondropathia」として初めて報告された。その後、McAdam³⁾が1976年に臨床症状と病理組織による診断基準を報告し、①両側耳介軟骨炎、②非びらん性炎症性多発軟骨炎、③鼻軟骨炎、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

所見を満たせば診断できるとした。

1979年にDamiani⁴⁾は診断基準を発展させ、①McAdamの6症状のうち3項目以上、②McAdamの6症状のうち1項目以上と組織診断、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dapsonに反応する場合、のいずれかを満たせば診断できるとして、より早期の診断を可能にした。

Trentham⁵⁾は、発症から診断までに平均2.9年程度要しており、患者の3分の1は診断までに5人以上の医師の診察が必要であったと報告している。早期には症状がそろわず、基準を満たさないことが多いと考えられる。本例の経過は、気道軟骨炎と蝸牛機能障害と考えられる症状が出現して以来、診断までに約2カ月間を要した。さらに、診断までに3人の医師を受診した後に当科を受診し、抗II型コラーゲン抗体が陽性であり、多発関節炎、気道軟骨炎、感音性難聴を認めたことから、Damianiの診断基準より、再発性多発軟骨炎と診断した。しかし、気管軟骨生検は施行できず、耳介軟骨の生検では所見が得られなかったため、McAdamの診断基準は満たさなかった。本患者は比較的早期に診断されたため、McAdamの基準を満たす典型的な病理像が得られなかった可能性が考えられた。本症例では、病変が気道に

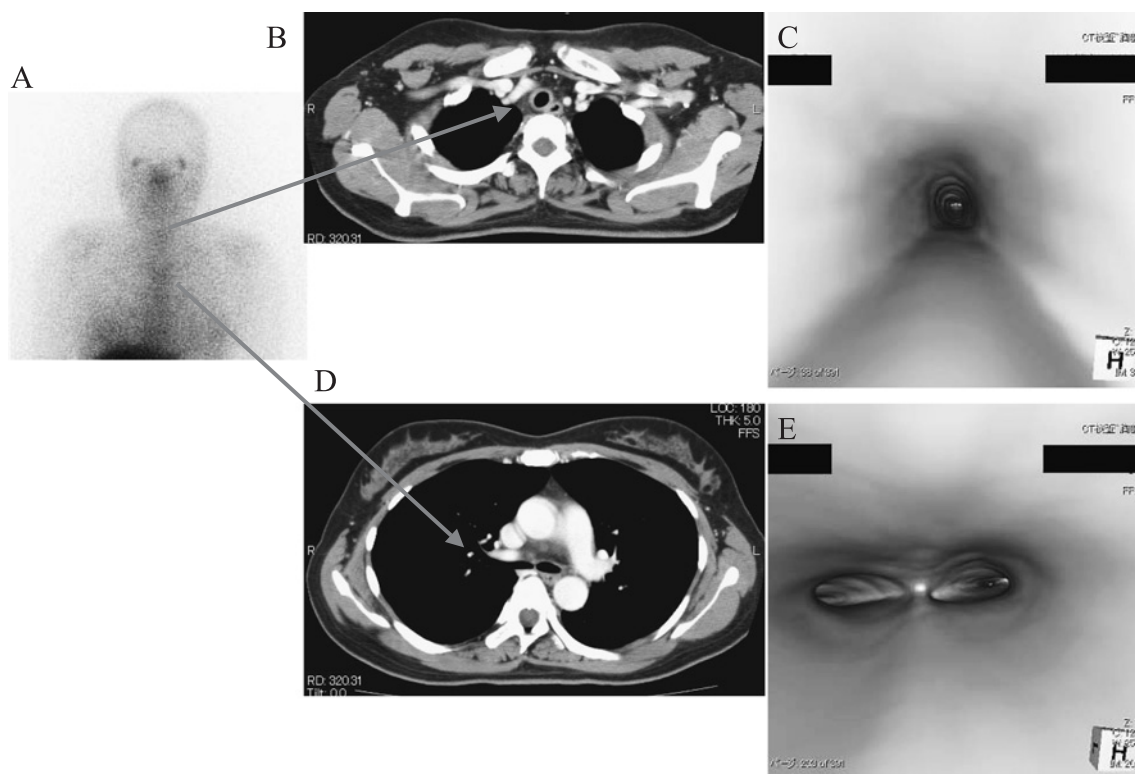


Fig. 3 After treatment with oral steroids, gallium-67 scintigraphy showed improvement in uptake in the trachea and bronchi (A). This improvement was confirmed by ordinary CT (B) and the subglottic view by virtual bronchoscopy (C) at the level of trachea as well as by ordinary CT (D) and the subglottic view by virtual bronchoscopy (E) at the level of bronchi.

限局し、気道狭窄症状が強く気管軟骨の病理組織採取が困難であったが、Damianiの診断基準により早期の診断、治療開始が可能であったと考えられた。

再発性多発軟骨炎は、軟骨の炎症と変性により、多彩な臨床症状を示す全身性疾患である。上記の病変以外にも、軟骨と抗原性が共通であるプロテオグリカンを豊富に含む血管、心臓、腎臓などにも病変を起こすことがある⁶⁾。発生機序は不明であるが、軟骨に対する抗体が産生される自己免疫性疾患である可能性が考えられている⁷⁾。本例では、抗II型コラーゲン抗体が陽性であり、早期診断のためには、このような病態に基づいた抗体測定も有用と考えられた⁷⁾。

治療によりCRPは12.6mg/dlから0.1mg/dlと改善、抗II型コラーゲン抗体も113EU/mlから29.9EU/ml (positive>25EU/ml)まで著明に改善しており、今後活動性の評価に利用できる可能性が考えられた。

本症例では中枢気道の狭窄が著明で気管支鏡検査が施行できなかったため、CT画像の3次元再構成像であるvirtual bronchoscopyにより気道狭窄の評価を行った。

本症例の治療前では、声門下から気管にかけての粘膜腫脹による著明な気道狭窄がみられた。プレドニゾロン

投与により、気管の中部から下部にかけても粘膜腫脹による狭窄所見は軽快傾向がみられ、さらに気管下部から主気管支にかけて粘膜腫脹による籬壁も治療により消失していた。しかし、正常者にみられるような気管軟骨の輪郭は不鮮明のままであった。気管軟骨の破壊は回復していない可能性が考えられた。フローボリューム曲線も治療前と著変なかった。

ガリウム-67シンチグラフィでも気管から気管支にかけての取り込みが減少し、炎症は著明に改善したと考えられた。声門直下の気管では、virtual bronchoscopyの所見の改善とガリウム-67シンチグラフィでの改善は一致しており、炎症自体は治療にてコントロールされたと考えられた。

ステロイドや免疫抑制剤を投与しても、病態の進行や治療に抵抗することも少なくない。1986年の報告では5年生存率が74%、10年生存率は55%と報告されている⁸⁾。また治療経過中8年で生存率94%との報告もある⁹⁾。

治療経過中に再発した際には、気道狭窄に対して気道ステント留置の考慮¹⁰⁾、あるいはTNF α やIL-1受容体、CD20に対する分子標的薬などが有効であるとの報告も

あり¹¹⁾¹²⁾, 今後の症例の集積が期待される。

従来からある気管支鏡は直接病変を確認することができ、気道病変の評価に第一選択と考えられる。しかしながら、気道狭窄が著明な症例の場合、気管支鏡で内腔観察後、刺激により粘膜の浮腫を増強して窒息になる危険があり、安全に施行することは困難である¹³⁾。このような場合に、three dimensional computed tomographyを用いた virtual bronchoscopy も有用と考えられ、すでに気道狭窄に virtual bronchoscopy を適用している他の例として、ウェゲナー肉芽腫症¹⁴⁾、気管気管支骨新生症、アミロイドーシス、気管乳頭腫、鼻硬化症、サルコイドーシス、肺結核¹⁵⁾、肺移植後¹⁶⁾、長期の気管内挿管後¹⁷⁾などが報告されている。

3次元再構成CT (3D-CT) による virtual bronchoscopy は、侵襲を与えず中枢気道の狭窄の位置や長さだけでなく、気管軟骨を含めた内腔所見を安全に評価することが出来る利点がある¹³⁾¹⁷⁾。

本症例の経験により、再発性多発軟骨炎の診断・治療において、virtual bronchoscopy は細かな粘膜所見を確認することは難しいが¹¹⁾、中枢気道の内腔評価ができる可能性があることが示された。そして、Damiani の診断基準に virtual bronchoscopy を応用すると、迅速に診断できる可能性があることが示された。

謝辞：3D-CT 撮影にご協力頂いた杏林大学医学部放射線科の本谷啓太，似鳥俊明，耳介軟骨生検にご協力頂いた同耳鼻咽喉科の小柏靖直，甲能直幸，病理学検討を担当して頂いた，同病理学教室の大倉康男，藤岡保範の各先生に深謝致します。

引用文献

- 1) Kwong JS, Müller NL, Miller RR. Diseases of the Trachea and Main-Stem Bronchi: Correlation of CT with Pathologic Findings. *RadioGraphics* 1992; 12: 645—657.
- 2) Jacksch-Wartenhorst. Polychondropathia. *Wien Arch Inn Med* 1923; 6: 93—100.
- 3) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis. Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976; 55: 193—215.
- 4) Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis. *Laryngoscope* 1979; 89: 929—946.
- 5) Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 114—122.
- 6) Herrera I, Mannoni A, Aitman RD. Relapsing poly-

chondritis: commentary. *Reumatisimo* 2002; 54: 301—306.

- 7) 松元優子, 今永知俊, 川尻龍典, 他. 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. *日呼吸会誌* 2002; 40: 45—49.
- 8) Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986; 104: 74—78.
- 9) Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 384—395.
- 10) Abbas O, Fares M, Jamaledine G, et al. Endobronchial stenting for respiratory complications in relapsing polychondritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 271—273.
- 11) Ratzinger G, Kuen-Spiegl M, Sepp N. Successful treatment of recalcitrant relapsing polychondritis with monoclonal antibodies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 474—475.
- 12) Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, et al. Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 491—492.
- 13) Lee KS, Ernst A, Trentham DE, et al. Relapsing polychondritis: prevalence of expiratory CT airway abnormalities. *Radiology* 2006; 240: 565—573.
- 14) Summers RM, Aggarwal NR, Sneller MC, et al. CT virtual bronchoscopy of the central airways in patients with Wegener's granulomatosis. *Chest* 2002; 121: 242—250.
- 15) Ingegnoli A, Corsi A, Verardo E, et al. Uncommon causes of tracheobronchial stenosis and wall thickening: MDCT imaging. *Radiol Med* 2007; 112: 1132—1141.
- 16) Shitrit D, Valdislav P, Grubstein A, et al. Accuracy of virtual bronchoscopy for grading tracheobronchial stenosis: correlation with pulmonary function test and fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 2005; 128: 3545—3550.
- 17) Koletsis EN, Kalogeropoulou C, Prodrumaki E, et al. Tumoral and non-tumoral trachea stenoses: evaluation with three-dimensional CT and virtual bronchoscopy. *J Cardiothorac Surg* 2007; 2: 18.

Abstract**Assessment of airway lesions using “virtual bronchoscopy” in a patient with relapsing polychondritis**

Tetsuo Yasutake, Keitaro Nakamoto, Atsuko Ohta,
Tomoko Arai, Hiroo Wada and Hajime Goto

Department of Respiratory Medicine, Kyorin University School of Medicine

A 44-year-old woman was referred to our department complaining of a persistent cough and dyspnea which were resistant to inhaled corticosteroids or a bronchodilator. In addition, she suffered tenderness on the sternum, costicartilage, and bilateral fingers of both hands as well as sensorineural deafness. Virtual bronchoscopy images, re-constituted from three dimensional computed tomography, revealed the thickness of the pan-tracheal wall ranging from the vocal cord towards the bilateral bronchi. These lesions showed an increased uptake in gallium-67 scintigraphy. Enhanced levels of an anti-type II collagen antibody were detected. These findings and symptoms satisfied Damiani's criteria of diagnosis and thus relapsing polychondritis was diagnosed. Treatment with oral prednisolone (40mg/day) was started. Her cough improved immediately, and two months later virtual bronchoscopy showed improvement in the tracheal wall thickness. The level of the anti-type II collagen antibody was also attenuated, along with a decreased uptake of gallium-67 scintigraphy. However, the virtual bronchoscopy demonstrated that the cartilage ring surrounding the trachea and bronchi remained absent, suggesting the cartilage was already destroyed. Our case demonstrated that virtual bronchoscopy plays a key role in the assessment of airway lesions in relapsing polychondritis.