

## ●症 例

## 病理所見にて破骨細胞を認めた気管気管支骨軟骨形成症の1例

篠田 雅宏<sup>a</sup> 新海 正晴<sup>a,b</sup> 原 悠<sup>b</sup>  
河野 修一<sup>b</sup> 金子 猛<sup>a</sup> 川名 明彦<sup>b</sup>

要旨：症例は69歳，女性。発熱と血痰を認め防衛医科大学校病院内科2感染症・呼吸器内科入院となった。出血源精査目的の気管支鏡にて，気管軟骨輪に沿って数珠状に連なる黄白色の隆起性病変を認めた。同部の生検組織に骨芽細胞と破骨細胞を有した骨・骨髄組織を認め，気管気管支骨軟骨形成症（tracheobronchopathia osteochondroplastica：TO）と診断した。3次元CT（3DCT）においても気管支内腔に突出する小隆起が確認できた。内視鏡所見上，出血源は明らかではなく，胸部CT上，中葉および舌区に軽度の気管支拡張像とその周囲に浸潤影を認め，気管支拡張部位に感染が加わったことが，発熱，血痰の原因と推測された。また，慢性副鼻腔炎も認め，副鼻腔気管支症候群と考えられ，TOへの関与が示唆された。これまで我々の検索しえた限りでは，破骨細胞に注目して検討したTOの報告はなく，本疾患の病因を考えるうえで示唆に富む貴重な症例と考え報告する。

キーワード：気管気管支骨軟骨形成症，破骨細胞，副鼻腔気管支症候群，気管支拡張症

Tracheobronchopathia osteochondroplastica, Osteoclast, Sinobronchial syndrome, Bronchiectasis

## 緒 言

気管気管支骨軟骨形成症（tracheobronchopathia osteochondroplastica：TO）は，気管や気管支壁の粘膜下組織に骨または軟骨組織が異所性に増生し，気管や気管支内腔へ向かって隆起する，大小不同の多発結節性病変を形成する疾患の総称である<sup>1)2)</sup>。気管支鏡では，軟骨輪に沿った白色，黄白色の小結節隆起が散在性または数珠状に融合する特徴的な所見を呈する<sup>3)</sup>。病理所見では気管や気管支の上皮下組織に異所性に骨組織や軟骨組織が多数存在し，また，時に骨髄組織がみられることもあり，その一部が脂肪化や石灰化を呈すこともある。その骨組織の骨梁辺縁部に骨芽細胞が1層配列するが，破骨細胞は，通常みられないとしている記載もあり<sup>4)</sup>，検索しえた限りTOにおける破骨細胞に注目して記載をした文献は見あたらなかった。本症例では骨芽細胞とともに破骨

細胞を認めており，本疾患の病因に関して考察を加え報告する。

## 症 例

患者：69歳，女性。

主訴：発熱，喀痰，血痰。

既往歴：小児期に気管支喘息。40歳代より嗅覚低下や膿性鼻汁を自覚するも耳鼻科受診歴なし。

生活社会歴：喫煙歴なし，職業歴主婦。

現病歴：2008年10月上旬に発熱と喀痰が出現し近医受診。抗菌薬投与されるも症状改善せず，胸部異常影を認めたため，11月18日に防衛医科大学校病院内科2感染症・呼吸器内科紹介受診となった。外来精査中にお猪口1杯程度の鮮紅色の喀血が出現し，その後，約2週間，1日数回の茶褐色の血痰が持続したため，精査目的にて入院となった。

入院時現症：身長151.6cm，体重39.4kg，BMI17.1kg/mm<sup>2</sup>，体温37.0℃，血圧136/76mmHg，脈拍72回/min・整，呼吸数18回/min・整，呼吸音正常，副雑音なし，ばち指なし。

入院時検査所見：血液検査（Table 1）では，WBC 6,000/μg，CRP 0.3mg/dl以下，ESR 15mm/hであった。貧血は認めなかった。膠原病を示唆する所見は認めなかった。呼吸機能検査はVC 2.88L，FEV<sub>1.0</sub> 1.93L，FEV<sub>1.0</sub>%

連絡先：新海 正晴

〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟4-57

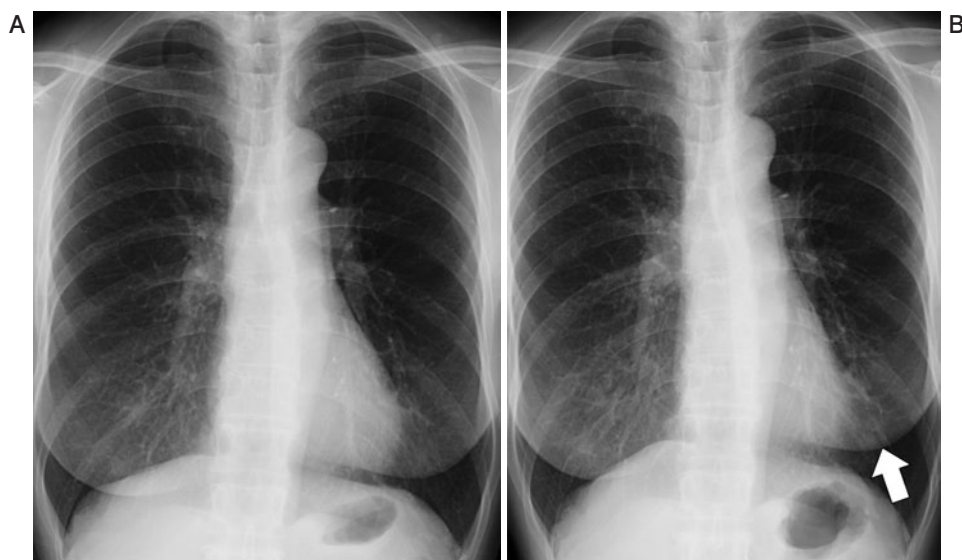
<sup>a</sup>横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター

<sup>b</sup>防衛医科大学校内科学講座2感染症・呼吸器内科  
(E-mail: shinkai@yokohama-cu.ac.jp)

(Received 11 Nov 2011/Accepted 2 Apr 2012)

**Table 1** Laboratory findings on admission

|                  |   |            |                  |                         |                    |
|------------------|---|------------|------------------|-------------------------|--------------------|
| Peripheral blood |   | Serology   |                  | BGA (room air)          |                    |
| WBC              | 6,000/ $\mu$ l                          | CRP        | <0.3 mg/dl       | pH                      | 7.457              |
| Neutro           | 68.9%                                   | SPA        | 63 ng/ml         | PaCO <sub>2</sub>       | 36.7 Torr          |
| Lymph            | 19.5%                                   | SPD        | 81.3 ng/ml       | PaO <sub>2</sub>        | 106 Torr           |
| Eosino           | 5.2%                                    | KL-6       | 158 U/ml         | Pulmonary function test |                    |
| Hb               | 12.3 g/dl                               | IgG        | <u>835 mg/dl</u> | VC                      | 2.88 L             |
| Hct              | 37.5%                                   | IgA        | 295 mg/dl        | %VC                     | 126.9%             |
| Plt              | 19.8 $\times$ 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l | IgM        | 117 mg/dl        | FEV <sub>1.0</sub>      | 1.93 L             |
| ESR              | 15 mm/h                                 | Cold agg   | <2               | %FEV <sub>1.0</sub>     | 114.9%             |
| Coagulation      |   | RF         | <20 IU/ml        | FEV <sub>1.0</sub> %    | 68.7%              |
| PT INR           | <u>1.18</u>                             | ANA        | <20              | DLco/V <sub>A</sub>     | 4.35 ml/min/mmHg/L |
| APTT             | 21.5 s                                  | Urinalysis |                  | %DLco/V <sub>A</sub>    | 98.2%              |
| FBG              | 263 mg/dl                               | pH         | 6                | Saxon test              | 2.73 g             |
| Biochemistry     |   | Gravity    | 1.013            |                         |                    |
| AST              | 24 IU/L                                 | U-P        | (-)              |                         |                    |
| ALT              | 12 IU/L                                 | U-OB       | (-)              |                         |                    |
| LDH              | 193 IU/L                                |            |                  |                         |                    |



**Fig. 1** (A) Chest radiograph at the initial visit showing infiltration in right lower and left lower lungs. (B) Chest radiograph showing irregular infiltration (white arrow) with a positive silhouette sign for the left ventricle shadows when bloody sputum is being produced.

68.7%, DLco/V<sub>A</sub> 4.35 ml/min/mmHg/L, %DLco/V<sub>A</sub> 98.2%と軽度の閉塞性障害を認めたが、拡散能は正常であった。喀痰培養検査では *Pseudomonas aeruginosa* を認めたが、抗酸菌は陰性であった。

胸部 X 線所見：初診時、右下肺野および左下肺野心臓左縁付近に斑状影を認めた (Fig. 1A)。血痰出現時には心臓左縁付近の斑状影が広がり (Fig. 1B)、血痰との関連が推測された。

胸部 CT 所見：中葉および舌区に軽度の気管支拡張像

とその周囲に浸潤影を認め (Fig. 2)、発熱、血痰の原因と推測された。

頭部 CT 所見：上顎洞に液体貯留および粘膜肥厚を認めた。嗅覚低下や膿性鼻汁もあり、慢性副鼻腔炎と診断した。

入院後経過：血痰の出血源確認目的にて、気管支鏡検査を施行した。出血源は特定できなかったが、気管軟骨輪に沿う形で、数珠状に連なる表面平滑で光沢を有する黄白色の隆起性病変が多数認められた (Fig. 3)。左上下



Fig. 2 High-resolution computed tomography shows thickening of the bronchial walls and bronchiectasis with irregularly shaped shadows in the right middle lobe.



Fig. 3 Bronchofiberscopic findings revealed multiple white nodules in the trachea. The nodules had arisen from the tracheal cartilage.

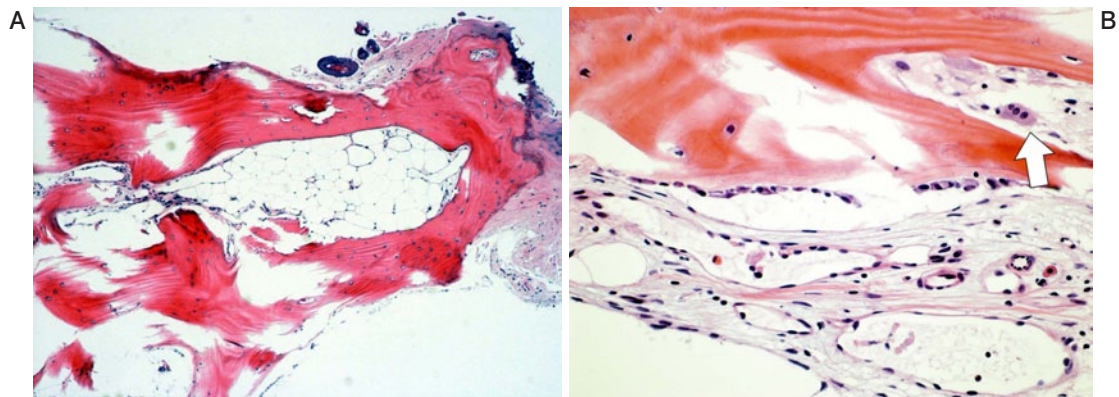


Fig. 4 (A) The low-power section of trachea demonstrated ectopic bone marrow and fat under the tracheal epithelium. (B) The high-power section of trachea showing osteoblast and osteoclast (white arrow).

幹分岐 spur にも隆起性病変を 1ヶ所認めたが、観察しえた 3 次気管支までにその他の病変は認めなかった。この隆起性病変の鉗子生検時の感触は硬く、骨や軟骨組織の感触であった。気管生検の病理所見 (Fig. 4A, B) では、異所性に気管支粘膜下に骨組織を認め、1 層に並んだ骨芽細胞やさらに数個の破骨細胞の付着を認めた。脂肪髄もみられ、上皮に炎症細胞の浸潤を認めた。気管支鏡検査所見と組織所見より TO と診断した。また慢性副鼻腔炎と舌区を中心とした気管支拡張症を認め、副鼻腔気管支症候群と診断した。発熱に関しては気管支拡張部位に何らかの感染が加わったと考えられ、血痰出現後、

胸部 X 線上、心臓左縁の斑状影が広がっていたため、出血源として舌区の気管支拡張部位が考えられた。血痰は自然消失し、副鼻腔気管支症候群に対してマクロライド長期少量療法を開始した。以後は発熱や血痰等の症状はみられなかった。6ヶ月後のフォローの気管支鏡検査では隆起性病変の増大は認めなかった。

### 考 察

TO は、胸部 CT にて膜様部を除く気管や気管支壁に結節性病変を認め、本症を疑うきっかけになることもあるが、気管支鏡検査を施行して初めて診断に至ることが

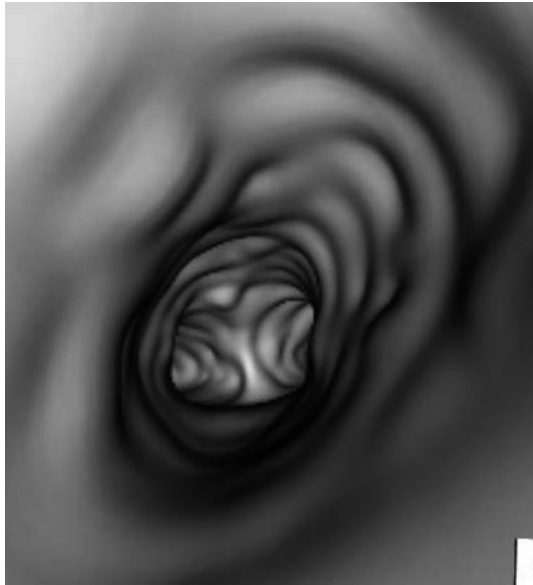


Fig. 5 The 3DCT showed beaded elevated lesions lining the tracheal rings, as the bronchofiberscopic findings also did.

多い。3次元CT (3DCT) を活用して診断した報告例もみられ<sup>5)</sup>、本症例でも気管支鏡検査前にCTでの検出は困難であったが、retrospectiveにみると3DCTの条件下で隆起性病変を確認することができた (Fig. 5)。

TOの病因としては、慢性炎症説<sup>6)</sup>や弾性線維異形成説<sup>7)</sup>、外骨腫・外軟骨腫説<sup>8)</sup>など諸説があるが、これまでの報告で約半数に気管支拡張症や慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などの下気道疾患や、約3割に慢性副鼻腔炎や萎縮性鼻炎などの耳鼻科疾患の合併を認めるといわれており<sup>2,3)</sup>、慢性炎症が病態の一因として考えられている。Tajimaらは、TOの組織中に炎症と関連のあるBMP-2やTGF- $\beta$ 1を認め、それらが骨芽細胞を誘導し、炎症が病態に関わっている可能性を報告している<sup>9)</sup>。本症例においても、副鼻腔気管支症候群 (慢性副鼻腔炎、気管支拡張症) を認めており、慢性炎症の関与が考えられた。

本症例では、骨芽細胞とともに破骨細胞も認めた。破骨細胞は、骨組織において骨吸収の役割を担っており、骨形成を担う骨芽細胞とともに骨の代謝を司るものであるが、本例の病理所見に破骨細胞を認めたことは、骨代謝がTOの病態の中で何らかの役割を果たしている可能性が考えられた。しかし、TOの病理所見において、通常、骨芽細胞は異所性骨組織の骨梁辺縁部に1層配列すると考えられているが<sup>4)</sup>、破骨細胞は「TOにみられない」としている記載もある<sup>4)</sup>。さらに、我々が検索しえた範囲において、破骨細胞に注目して検討を記載しているTOの報告は見あたらなかった。近年、破骨細胞の分化、

生存、機能発現には、骨芽細胞の産生するM-CSFとTRANCEといったサイトカインとともに、TGF- $\beta$ などの炎症の際にも増加するサイトカインが必要であることが明らかにされており<sup>10,11)</sup>、それらのサイトカインは前述したTajimaらの報告でTOへの関与をいわれたものと一致する。これらの報告から、TOにおいて破骨細胞が存在しうのではないかと考えられた。これまでに破骨細胞に注目した検討がなされていないのは、前述のような炎症と骨代謝の研究が近年までさほど注目されていなかったことのほかに、生検検体量の問題もあったと考える。TOは気管支鏡下での鉗子生検にて診断されることが多いものの、病変が硬く生検が困難で十分な検体量を得られない場合があり、少数の破骨細胞の存在が認識されず検討が加えられていなかった可能性が考えられる。また、本例のみが破骨細胞を認めるまれな症例であった可能性も否定できないため、今後、注意深く経過を追跡する必要があると考える。

今回破骨細胞を認めたメカニズムの詳細は不明ではあるが、慢性気道炎症がBMP-2やTGF- $\beta$ 1などの炎症性サイトカインを増加させ骨芽細胞だけでなく破骨細胞も誘導し、TOの形成や進展の一因となっている可能性も考えられ、今後、TOにおける前述炎症性サイトカイン測定とその症例の蓄積が待たれる。

本論文の要旨は第129回日本呼吸器内視鏡学会関東地方会において報告した。

謝辞：病理組織学的検討を担当いただいた、防衛医科大学校臨床検査医学 緒方 衝先生、英語編集に協力いただいた井上依子女史に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Abu-Hijleh M, Lee D, Braman SS. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a rare large airway disorder. *Lung* 2008; 186: 353-9.
- 2) Leske V, Lazor R, Coetmeur D, et al. Tracheobronchopatia osteochondroplastica a study of 41 patients. *Medicine* 2001; 80: 378-90.
- 3) 藤本公則, 隈部 力, 藤東寛行, 他. Tracheobronchopathia Osteochondroplastica - 自験2例と本邦報告86例の文献的考察一. *気管支学* 1991; 13: 650-58.
- 4) 橋爪一光. 気管・気管支骨軟骨形成症. *日本気管支学会中部支部編. 気管支鏡所見の読み一病理所見との対比に基づいて一*. 東京: 丸善. 2002; 322-29.
- 5) Restrepo S, Pandit M, Villamil MA, et al. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: helical CT findings in 4 cases. *J Thorac Imaging* 2004; 19: 112-6.
- 6) Wilks S. Ossific deposits on the larynx, trachea and

- bronchi. *Trans Pathol Soc London* 1857; 8: 88.
- 7) Aschoff L. *Über tracheopathia osteoplastica*. *Verh Dtsch Ges* 1910; 14: 125-7.
- 8) Virchow R. *Die Krankhaften Geschwulste*. Vol 1. Berlin: Hirschwald. 1863; 442-3.
- 9) Tajima K, Yamakawa M, Katagiri T, et al. Immunohistochemical detection of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta-1 in tracheopathia osteochondroplasia. *Virchows Arch* 1997; 431: 359-63.
- 10) Koga T, Inui M, Inoue K, et al. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature* 2004 ; 428 : 758-63.
- 11) Kaneda T, Nojima T, Nakagawa M, et al. Endogenous production of TGF-beta is essential for osteoclastogenesis induced by a combination of receptor activator of NF-kappa B ligand and macrophage-colony-stimulating factor. *J Immunol* 2000; 165: 4254-63.

### Abstract

#### A case of tracheobronchopathia osteochondroplastica in which osteoclast was observed

Masahiro Shinoda<sup>a</sup>, Masaharu Shinkai<sup>ab</sup>, Yuu Hara<sup>b</sup>, Shuichi Kawano<sup>b</sup>, Takeshi Kaneko<sup>a</sup>  
and Akihiko Kawana<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center

<sup>b</sup> Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine 2, National Defense Medical College

This case was a 69-year-old woman, hospitalized as a result of fever and bloody sputum. Bronchofiberscopy, aiming to find the source of bleeding, revealed beaded pale-yellow elevated lesions that lined along tracheal rings. A histological examination of biopsy specimens of these sites demonstrated bony and bone-marrow tissue with osteoblast and osteoclast, which is consistent with tracheobronchopathia osteochondroplastica. Raised nodules in tracheal lumen were shown by three dimensional computed tomography (3DCT). Endoscopic views revealed no source of bleeding, but mild bronchiectasis at the middle lobe and lingular inferius and consolidation around them were seen, which implied that some infections of the bronchiectatic region were causing fever and bloody sputum. Because she was afflicted with chronic sinusitis and bronchiectasis, the patient was diagnosed with sino-bronchial syndrome. This suggests that sinobronchial syndrome may be involved in the development of tracheobronchopathia osteochondroplastica. Few reports have been made of tracheobronchopathia osteochondroplastica following an examination that focused on osteoclast. This case may offer valuable insights into the etiology of tracheobronchopathia osteochondroplastica.