

●症 例

下気道中枢部を主座としPET/CTが診断に有効であった再発性多発軟骨炎の1例

小山 響子^a 五十嵐 朗^b 佐藤 正道^b
東海林佳兼^b 井上 純人^b 渡辺 昌文^b

要旨：症例は50代女性。約1ヶ月続く発熱，咳嗽，炎症反応高値の精査のため入院した。PET/CTで肥厚した気管気管支壁に強いFDGの集積を認めた。Damianiの診断基準を満たし，再発性多発軟骨炎と診断した。副腎皮質ステロイド内服により症状の改善と気管気管支の壁肥厚の軽減を認めた。本症例のように，下気道中枢部を病変の主座とする再発性多発軟骨炎の報告はきわめて稀であり，画像上，気管気管支の壁肥厚を認める症例では，再発性多発軟骨炎を鑑別に挙げ，早期診断，早期治療につなげることが重要と考えられた。

キーワード：再発性多発軟骨炎，Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)

Relapsing polychondritis

緒 言

再発性多発軟骨炎は，全身の軟骨組織を系統的に侵し，進行性に破壊することで多彩な症状を示す難治性の慢性炎症性疾患である。1923年にJaksch-Wartenhorstが初めて報告し，1963年にPearsonらが再発性多発軟骨炎と命名した。頻度は比較的稀で，わが国では400～500人の患者が存在すると推定されている。気道病変の有無は重要な予後因子の一つであり早期介入が重要であるが，気管気管支軟骨に局限する症例の報告は少なく，当初気管支喘息と診断されていた報告も認められる。

今回我々は，特徴的な所見である耳介軟骨の炎症を認めず，下気道中枢部を病変の主座とするきわめて稀な再発性多発軟骨炎の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：50代，女性。

主訴：発熱，咳嗽。

既往歴：32歳；気管支喘息。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴；なし，飲酒；機会飲酒，粉塵曝露歴；

なし。

現病歴：20XX年5月中旬，発熱と湿性咳嗽，白色痰が出現した。咳嗽の日内変動は認められなかった。近医でクラリスロマイシン（clarithromycin：CAM），レボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）を処方されたが症状は改善せず，5月下旬に前医に入院した。血液生化学検査では白血球，C反応性蛋白（CRP）が高値であり，胸部単純CTにて気管気管支壁の肥厚を認めた。CAM，ドリペネム（doripenem：DRPM）を投与するも38℃前後の発熱が持続し，また発熱に比して全身状態は良好であったため，細菌感染以外の原因が疑われた。6月初旬，精査加療目的に当院呼吸器内科に紹介され転院となった。

入院時現症：身長151.7cm，体重49.7kg，体温37.3℃，脈拍数112回/min・整，血圧110/65mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）96%（室内気）。鼻，耳に変形や発赤を認めず。眼瞼結膜，眼球結膜に異常なし。表在リンパ節を触知せず。胸部聴診上ラ音なし。左右差なし。心雑音なし。腹部異常なし。両側膝関節，両側胸肋関節部に圧痛あり。神経学的に明らかな異常なし。

入院時検査所見：血算では，白血球が13,490/μLで好中球83.8%と，好中球優位の増多を認めた。生化学検査では，アルブミンが低下し，IgEが222IU/mLと軽度上昇していた。またAST，ALT，ALPの上昇を認めた。赤沈は94.0mm/hrと亢進し，CRP 14.74mg/dLと炎症反応の上昇，補体，血清補体価の上昇も認めた。膠原病関連自己抗体はすべて陰性で，抗原特異的インターフェロン-γ遊離検査を含めた各種感染症の検査でも有意な所見は認めなかった。

胸部単純X線写真：右肋骨横隔膜角が鈍化しており胸

連絡先：五十嵐 朗

〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2

^a山形大学医学部附属病院卒後臨床研修センター

^b山形大学医学部内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科）
講座

(E-mail: akigaras@med.id.yamagata-u.ac.jp)

(Received 5 Mar 2018/Accepted 31 Jul 2018)

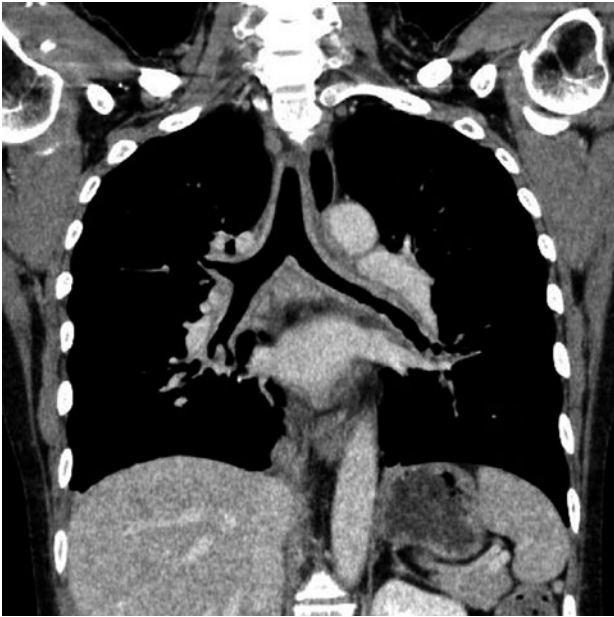


図1 胸部造影CT. 気管, 主気管支, 葉気管支の壁肥厚を認めた. 気管支壁の石灰化は認めなかった.

水貯留を認めた.

胸部造影CT (図1): 亜区域支までの気管気管支壁の全周性肥厚と, 内腔の狭窄を認めた. 肺野病変は認めなかった. また両側に少量の胸水貯留を認めた.

Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) (図2): CTでの気管気管支壁の肥厚部位に一致して¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)の強い集積 [maximum standardized uptake value (SUVmax) 7.9~12.7]を認めた. 両側肋軟骨に淡い集積 (SUVmax 3~4)を認めた.

呼吸機能検査 (図3): %VC, %FEV₁ともに低下を認めた. 最大呼気流量は2.07L/sと低下し, フローボリューム曲線は可動性の胸郭内気道狭窄パターンを呈していた. V₅₀/V₂₅は5.48と高値で, 末梢気道での気道閉塞を示していた. β₂刺激薬吸入による気道可逆性試験は, 咳嗽が強く施行不能であった.

心電図: 明らかな異常なし.

心臓超音波検査: 大動脈弁逆流などの弁膜症を含め異常なし.

腹部超音波検査: 明らかな異常なし.

入院後経過: 炎症反応の上昇や画像検査所見から再発性多発軟骨炎を疑った. 眼科, 耳鼻咽喉科の診察では, 明らかな炎症性病変は認めなかった. 気管支内視鏡検査で気管, 左右主気管支の内腔粘膜発赤と浮腫状変化による狭窄を認め, 検査中呼吸不全をきたしたため, 生検は断念した (図4). 気管支吸引物培養, 細胞診で有意な所見は認めなかった. 検査後の喘息様症状に対しメチルプ



図2 PET/CT. 亜区域支までの肥厚した気管気管支壁に強い集積 (SUVmax 7.9~12.7)を認め, 両側肋軟骨にも淡い集積 (SUVmax 3~4)を認めた.

レドニゾロン (methylprednisolone: mPSL) 40mgを投与したところ, 症状は速やかに改善し, その後の血液検査では炎症反応の低下を認めた. 病理組織学的な診断のため, 外科的な気管軟骨の生検を検討したが, 気管内腔狭窄により全身麻酔が困難であり行えなかった. 気道軟骨炎と肋軟骨炎を認め, ステロイドによる治療に反応を示したことから, Damianiの診断基準を満たし, 再発性多発軟骨炎と診断した. 抗II型コラーゲン抗体は98EU/mL以上 (基準値25EU/mL未満)と高値であった.

第8病日より, プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 50mg/日で治療を開始したところ, 咳嗽や発熱は軽減し, 炎症所見, 気管気管支壁肥厚, および呼吸機能の改善 (図3)を認めた. しかしPSLの漸減中に, 症状および炎症所見の増悪を認めたため, 第44病日よりシクロホスファミド (cyclophosphamide: CPA) 50mg/日を併用した. 以後再燃を認めていない.

考 察

再発性多発軟骨炎は, 全身の軟骨組織特異的に慢性かつ再発性の炎症をきたす疾患である. 耳や鼻などの弾性軟骨, 末梢関節などの硝子軟骨, 軸関節の線維軟骨, 気管気管支の軟骨など全身のすべての軟骨で繰り返す炎症を特徴とする. さらに眼, 心臓, 血管, 内耳など軟骨は存在しないがプロテオグリカンの豊富な組織にも炎症は及ぶ¹⁾. 耳介軟骨炎による耳介の腫脹, 疼痛, 発赤が最も高頻度にみられ, 全経過中での発症頻度は85~95%で

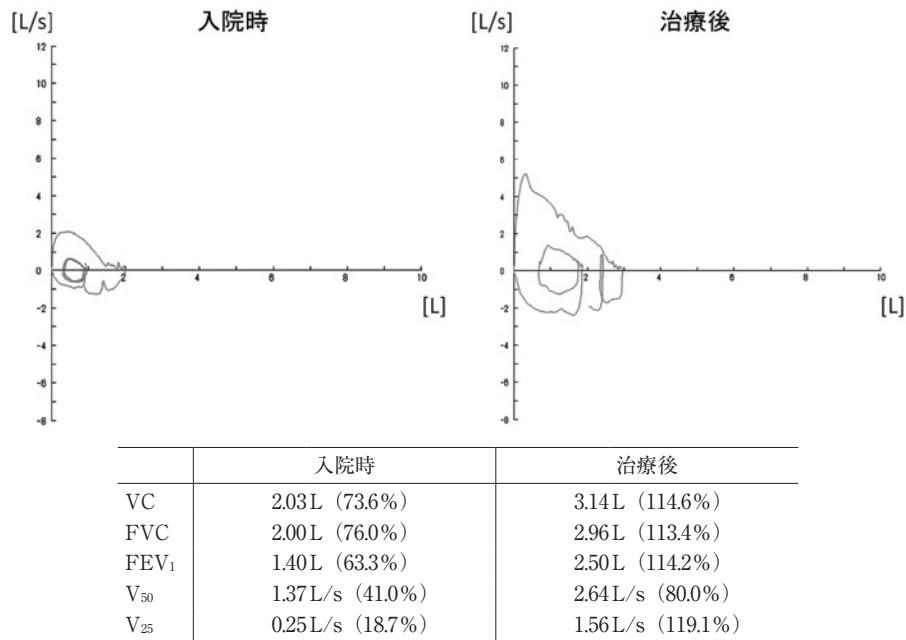


図3 呼吸機能検査. 治療前には%VC, %FEV₁ともに低下を認めた. 最大呼気流量は2.07L/sと低下し, フローボリューム曲線は可動性の胸郭内気道狭窄パターンを呈していた. V₅₀/V₂₅は5.48と高値で, 末梢気道での気道閉塞を示していた. 治療後には%VC, %FEV₁とも著明な改善を認めた.



図4 気管支内視鏡検査. 気管内腔粘膜の発赤と浮腫変化による狭窄を認めた.

ある. 血管炎, 関節リウマチ, 全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患を約30%に合併する²⁾. 血清抗II型コラーゲン抗体は再発性多発軟骨炎患者の14~67%で検出され, 再発性多発軟骨炎の疾患活動性と相関することが示されている¹⁾. 再発性多発軟骨炎の診断基準としては, 1976年にMcAdamら³⁾が①両側耳介の軟骨炎, ②

非びらん性リウマトイド因子陰性の炎症性多関節炎, ③鼻軟骨炎, ④眼の炎症, ⑤気道軟骨炎, ⑥蝸牛および前庭機能異常, の6項目中3項目以上と組織所見を満たせば診断できるとした. しかし発症早期には臨床症状がそろわず診断・治療が遅れるため, 1979年にDamianiら⁴⁾は, ①McAdamの6項目中の3項目, ②McAdamの6項目中の1項目と組織所見, 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ダプソン [dapsone (ジアフェニルスルホン: diaphenylsulfone)] に反応する場合, のいずれかを満たせば診断可能とした. 本症例では, 気管内狭窄により全身麻酔が困難であるため気管軟骨の生検ができずMcAdamの基準は満たさなかった. PET/CTでは肋軟骨に集積を認め, 同部位に痛みを伴っており, 非びらん性リウマトイド因子陰性の炎症性多関節炎と考えられた. 気管支内視鏡後の喘鳴に対してステロイドを投与したところ症状が改善したため, Damianiの基準の③を満たし, 再発性多発軟骨炎と診断した. 抗II型コラーゲン抗体は98EU/mL以上と非常に高値であり, 本疾患の活動性の高さを示していると考えられた. 鑑別として多発血管炎性肉芽腫症, サルコイドーシス, IgG4関連疾患などが挙げられた. 多発血管炎性肉芽腫症の気管気管支病変でもPET/CTで同様の所見を示すと考えられるが, 上気道症状と腎症状がなく, 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が陰性であり多発血管炎性肉芽腫症の診断基準は満たさず, またCTでは軟骨に沿って気管粘膜が

肥厚しており肋軟骨病変があることから多発血管炎性肉芽腫症は否定的であると考えられた。サルコイドーシスについては、ぶどう膜炎がないこと、両側肺門部リンパ節腫脹 (bilateral hilar lymphadenopathy : BHL) がいないこと、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) は陰性であることから否定的と考えられた。IgG4関連疾患については、IgG4は測定していないが、IgGは基準範囲内であり腭炎や唾液腺の炎症、後腹膜線維症は認めず否定的と考えられた。

再発性多発軟骨炎の病状の進行は一般的に緩徐であるが、再発・寛解を繰り返す間に不可逆的な臓器障害をきたしうる。特に気道病変や心・血管病変は致命的転帰の原因となるため早期診断が重要である。しかし、発症から診断までの期間が平均2.9年で、患者の1/3は診断までに5人以上の医師を受診しているという報告もあり、診断は困難である¹⁾。再発性多発軟骨炎において、咽頭・気管支軟骨の炎症は、発症早期で14~38%、後期で48~67%と報告されている⁵⁾。進行性の呼吸困難、咽頭痛、嘔声、咳嗽、喘鳴、嚥下障害等が生じるが¹⁾⁶⁾、ステロイドに反応するため気管支喘息と診断されている例も多い¹⁾⁷⁾。気道病変のみの症例はきわめて少なく、国内で4例の報告のみであった⁸⁾。再発性多発軟骨炎の最大の死因は気道病変に関連した呼吸器感染症と呼吸不全で⁵⁾⁹⁾、気道病変による死亡率は20%であった¹⁰⁾。再発性多発軟骨炎の気道病変の病態は、初期は炎症による気道粘膜の腫脹と気道狭窄で、その後線維化による癒着性気道狭窄が生じ、進行すると気道軟骨が破壊されて気道が虚脱すると考えられている¹¹⁾。加えて、炎症部位、癒着部位で線毛円柱上皮が減少することや気道の虚脱によって咳嗽が不十分になることで気道クリアランスが低下し、気道感染症が反復すると指摘されている¹¹⁾。既報では、気管軟化症の状態と診断され、気管切開や気管ステントを要した症例⁸⁾やメタリックステントにより呼吸不全が改善した症例¹²⁾など気道に不可逆的な変化をきたしてしまった報告がみられる。本症例では、発熱と咳嗽という非特異的な症状のため当院に転院したが、PET/CTを行うことで、早期に本症例を想定することができ、気道病変が不可逆になる前に治療し改善させることができた。本症例のようにPET/CTが診断のきっかけになったという報告はごく少数であった^{13)~15)}。わが国では保険適用上の問題はありますが、気道病変の分布評価や気道以外の病変部位の検索、炎症の活動性評価を行えるため、再発性多発軟骨炎の診断にPET/CTが有効であることが示唆された。また、気道病変を合併する症例やステロイド抵抗症例、ステロイド漸減困難例では、メトトレキサート (methotrexate : MTX) やCPA、アザチオプリン (azathioprine : AZA) などの免疫抑制薬を併用する。MTXの有効性は

すでに報告されている¹⁾が、本症例では、本疾患による気道病変に加えMTXによる薬剤性間質性肺炎を発症した場合に致命的になると考えられたため、CPAを選択した。

今回我々は、発熱、咳嗽といった非特異的な症状で発症し、PET/CTを行うことで早期に下気道中枢部を病変の主座とした再発性多発軟骨炎を診断することができた。再発性多発軟骨炎の気道病変は、進行すると不可逆的となり気管切開や気管内ステント留置を要するようになる。原因不明の発熱、咳嗽を主訴とする疾患では本疾患も念頭に置き、早期の診断治療に努めることが重要である。

本論文の要旨は、第105回日本呼吸器学会東北地方会 (2017年9月、盛岡) で発表した。

謝辞：英文抄録をEditage (www.editage.jp) に校正していただきました。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 東 直人. 再発性多発軟骨炎における気道病変の臨床. 日臨免疫会誌 2012 ; 35 : 157-67.
- 2) 濱 孝憲, 他. 早期診断できた再発性多発軟骨炎の1症例. 耳鼻展望 2003 ; 46 : 294-8.
- 3) McAdam LP, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 193-215.
- 4) Damiani JM, et al. Relapsing polychondritis—report of ten cases. *Laryngoscope* 1979; 89: 929-46.
- 5) Trentham DE, et al. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 114-22.
- 6) 堀江理恵, 他. 嘔声で発症した反復性多発軟骨炎の2例. 耳鼻臨床 2004 ; 97 : 987-96.
- 7) 清水 潤, 他. 再発性多発軟骨炎. *呼吸* 2012 ; 31 : 641-5.
- 8) 森 香織, 他. 気管に局限した再発性多発軟骨炎の1例. 日耳鼻会報 2015 ; 118 : 1150-4.
- 9) Michet CJ Jr, et al. Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986; 104: 74-8.
- 10) Zeuner M, et al. Relapsing polychondritis. Clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol* 1997; 24: 96-101.
- 11) Mohsenifar Z, et al. Pulmonary function in patients with relapsing polychondritis. *Chest* 1982; 81: 711-7.
- 12) Oryoji D, et al. A case of sudden respiratory failure due to tracheobronchomalacia by relapsing polychondritis, successfully rescued by multiple metallic stenting and tracheostomy. *Intern Med* 2017; 56:

- 3369-72.
- 13) Nishiyama Y, et al. ^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in a case of relapsing polychondritis. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 381-3.
- 14) De Geeter F, et al. Fluorodeoxyglucose PET in relapsing polychondritis. *N Engl J Med* 2008; 358: 536-7.
- 15) Sato M, et al. F-18 FDG PET/CT in relapsing polychondritis. *Ann Nucl Med* 2010; 24: 687-90.

Abstract

A diagnosis of relapsing polychondritis with lesions predominantly in the central part of the lower airways obtained by positron emission tomography/computed tomography

Kyouko Koyama^a, Akira Igarashi^b, Masamichi Sato^b,
Yoshikane Tokairin^b, Sumito Inoue^b and Masafumi Watanabe^b

^aPostgraduate Clinical Training Center, Yamagata University Hospital

^bDepartment of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology, Yamagata University School of Medicine

A woman in her fifties was admitted to hospital with a one-month history of intermittent fever and persistent cough. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography revealed thickening of the tracheal and bronchial walls and marked tracer uptake in the trachea and main bronchi. Relapsing polychondritis was diagnosed on the basis of the modified criteria proposed by Damiani. The patient was treated with high-dose corticosteroids and her symptoms improved. Reports of relapsing polychondritis with lesions located predominantly in the central part of the lower airways are extremely rare. When imaging reveals thickening of the tracheobronchial walls, relapsing polychondritis should be kept in mind to ensure early diagnosis and treatment.