

## ●症 例

FDG-PET を契機に再発性多発軟骨炎と診断し  
免疫抑制療法と陽圧換気を要した1例高田 創 濱口 眞成 益弘健太郎  
馬越 泰生 清水 一範 松岡 洋人

要旨：症例は72歳，男性．呼吸器症状を認めない早期にFDG-PETで気道病変先行型の再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis：RP）を疑い，耳介の病理組織所見と併せてRPと診断した．ステロイド投与により病態の改善を認めたが，ステロイド減量に伴い気道閉塞性の悪化による閉塞性肺炎を合併しⅡ型呼吸不全を発症した．これに対して非侵襲的陽圧換気療法，ステロイド増量と免疫抑制剤併用を行い，RPの病勢をコントロールし呼吸状態を安定化し得た症例を経験したため報告する．

キーワード：再発性多発軟骨炎，免疫抑制剤，

<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET），気道病変  
Relapsing polychondritis（RP），Immunosuppressive agent，Airway involvement

## 緒 言

再発性多発軟骨炎（relapsing polychondritis：RP）は，全身の軟骨組織の炎症を特徴とする自己免疫性疾患である．プロテオグリカンを多く含む組織が再発性，かつ進行性に侵され，耳，気道，鼻，関節などに多彩な症状を呈する．特に気道病変はRPの予後を規定する重要な因子であるが，病変が気道に限局する場合には診断が難しく，診断の遅れにより不可逆的な病態へと進行する可能性がある<sup>1)</sup>．

今回，他病変検索目的の<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET）で気管への集積を認め診断に至り，非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）療法と免疫抑制療法により改善したRPの1例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：72歳，男性．

主訴：左肩疼痛，悪寒．

合併症：慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pul-

monary disease：COPD）．

既往歴：肺結核，十二指腸潰瘍．

喫煙歴：既喫煙者（40本/日×35年）．

現病歴：20XX年12月より左肩の疼痛と悪寒を自覚し近医を受診，胸部単純CTで右上葉に浸潤影を認めた．細菌性肺炎として，ガレノキサシン（garenoxacin：GRNX）400mg/日を処方されるも陰影の改善を認めず，当院に紹介受診され，20XX+1年1月8日，精査目的に入院した．

入院時現症：身長159.3cm，体重47.5kg，体温36.9℃，脈拍数96回/min，血圧108/74mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）92%（室内気），呼吸数18回/min．鞍鼻認めず．眼球充血はなし．鼻，耳介軟骨の発赤や変形はなし．その他，呼吸音や心音に異常所見を認めなかった．

入院時血液検査所見：末梢血検査では成熟好中球優位の白血球増多が認められた．血清生化学検査では，CRPが高値であった．抗核抗体，リウマチ因子，MPO-ANCA，PR3-ANCAなどの自己抗体は陰性であった．後日測定した抗type II コラーゲン抗体も陰性であった（表1）．

呼吸機能検査：1秒率の低下，peak expiratory flow（PEF）の低下は認めるが， $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ の低下は認めなかった．呼気時にnotchを認めた（図1A）．

胸部単純X線写真：右上肺野に結節陰影と左下肺野に浸潤影を認めた．

胸部単純CT：初診時，結節陰影を数ヶ所認め，左上区域支は狭小化していた（図2A，20XX+1年1月20日）．増悪時，主気管支，両側底幹に高度狭窄を認め，両側下葉は閉塞性肺炎を発症していた．一方で右上葉の陰影は

連絡先：高田 創

〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1

大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター（旧大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）呼吸器内科

（E-mail: aranciadiehime@gmail.com）

（Received 18 May 2018/Accepted 15 Jan 2019）

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学			
WBC	10,900/μL	Na	134 mmol/L	CEA	2.5 ng/mL
St	1.0 %	K	4.3 mmol/L	CYFRA	1.5 ng/mL
Seg	80.5 %	Cl	98 mmol/L	ProGRP	48.2 pg/mL
Eo	0.0 %	T-bil	0.68 mg/dL	KL-6	373 U/mL
Ba	0.0 %	AST	136 U/L	NT-proBNP	157.4 pg/mL
Ly	14.5 %	ALT	189 U/L		
Mo	3.5 %	LDH	246 U/L	凝固検査	
RBC	390 × 10 <sup>4</sup> /μL	BUN	15.8 mg/dL	PT-INR	1.34
Hb	12.1 g/dL	Cre	0.72 mg/dL	APTT	31.8 sec
Ht	34.4 %	CRP	13.19 mg/dL	Fibrinogen	790 μg/mL
Plt	36.7 × 10 <sup>4</sup> /μL	TP	6.7 g/dL	D-dimer	1.1 μg/mL
		Alb	2.8 g/dL	抗体検査	
				抗type II コラーゲン抗体	17.2 EU/mL

縮小しており、左上区域支の狭小化は改善していた（図2B, 20XX+1年12月12日）。

FDG-PET：右肺上葉、喉頭、気管～気管支に一致して maximum standardized uptake value (SUVmax) 4.68 の集積を認めた。また、20XX+1年1月20日の当院初診時胸部CTで認められなかった気管壁肥厚が出現している（図3, 20XX+1年2月3日）。

気管支鏡検査：軟骨輪を認識し難いほどの気管気管支粘膜の著しい発赤腫脹を認めるも膜様部は比較的保たれていた。両側気管支、右上葉支や左上区域支は虚脱していた（図4）。

臨床経過：抗菌薬抵抗性の発熱とCRP高値が遷延する状態から悪性疾患も鑑別に挙がるため、FDG-PET（図3）を施行したところ、喉頭と気管・気管支に集積の亢進を認めた。気管支鏡検査の内腔所見において軟骨輪を認識し難いほどの気管気管支粘膜の著しい発赤腫脹を認めるも膜様部には病変が乏しいこと、初診時胸部CT（20XX+1年1月20日）より2週間後のFDG-PET（20XX+1年2月3日）横断面の所見で軟骨の存在する部位に一致する気管壁肥厚を認めていた（図3）ことを併せてRPを疑った。蝸牛症状は認めなかったが、眼科にて軽度の結膜炎を指摘された。また多関節炎は認めないものの肩の単関節の疼痛を認めていた。病理組織学的所見と臨床項目1項目以上を必要とするDamianiらの診断基準<sup>2)</sup>は満たさなかったが、FDG-PETや気管支鏡検査にて気道軟骨炎の所見を認めたことの2項目は合致していたため、RP疑いと診断してプレドニゾロン（prednisolone）25mg/日の投与を開始した。2日後には解熱傾向となり、SpO<sub>2</sub> 96%（鼻カニューラ1L/min）からSpO<sub>2</sub> 97%（室内気）へと酸素飽和度が改善した。RPにおいては特異的な血清学的所見が存在しないため病理学的診断が必要と考え、無

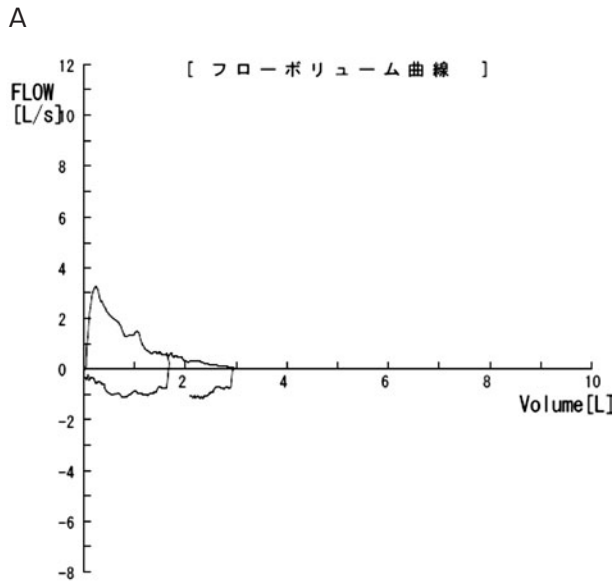
症状の耳介軟骨の生検を行ったところ、軟骨小窩の減少、軟骨膜の不明瞭化、周囲真皮の癬痕化といったRPに矛盾しない所見を得て（図5）、Damianiらの診断基準<sup>2)</sup>を満たしRPの確定診断となった。以降、外来通院していたが20XX+1年4月に両側下葉にすりガラス陰影が出現したため2回目の入院となった。喀痰の培養検査で有意な菌の検出は得られなかったが抗菌薬使用で改善したため退院、外来通院となった。

その後、気道病変を伴うRPに対する治療介入としてステロイドを漸減し、免疫抑制剤併用を検討していたところ、20XX+1年12月にNPPV管理を要するII型呼吸不全を発症し、3回目の入院となった。胸部単純CTでは気管から気管支にわたり気道壁の肥厚と内腔の著明な狭小化を認め、RPの再燃による症状と診断した（図2B）。

閉塞性肺炎に対して12月8日抗菌薬を開始したが、血液検査の上では炎症値の改善は得られるも呼吸状態が改善しないため、RP再燃の要素もあると判断して12月14日よりステロイドの増量、12月20日よりシクロスポリン（cyclosporine A：CyA）3mg/kg/日の併用を開始したところ、呼吸状態は改善した（図6）。以降、呼吸機能の改善は得られていないが（図1B）、呼吸不全の再燃はなく経過観察を継続している。

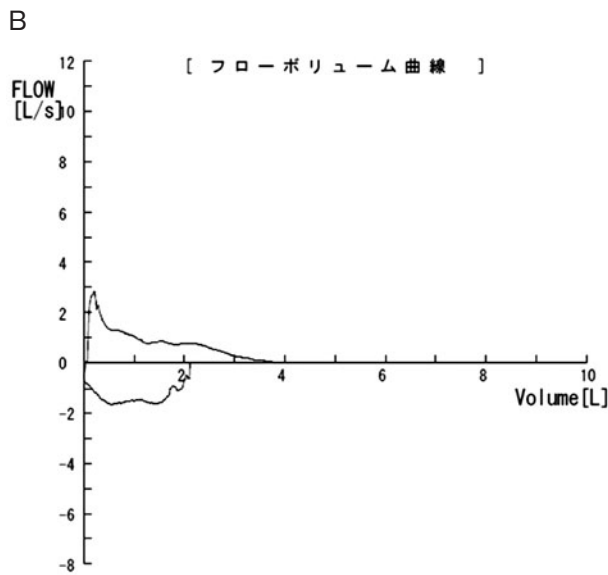
## 考 察

RPは希少疾患であり、さまざまな発症様式をとること、確定診断に至る血清学的検査がないことから一般的に早期診断は困難である。本症例でも初診時に呼吸器症状、特に気道閉塞に伴う症状は存在せず、FDG-PETの施行が気道病変先行型のRPを疑う契機となった。最近の報告でもRPの診断ツールとして、FDG-PETの有用性が言われている<sup>3)</sup>。FDG-PETの所見から、喉頭・気管・



フローボリューム曲線			測定値	予測値	%予測値
FVC	努力肺活量	(L)	3.23	3.23	100.0
FEV <sub>1</sub>	1秒量	(L)	1.39	2.60	53.5
FEV <sub>1</sub> /FVC	1秒率	(%)	43.03	80.47	53.5
%FEV <sub>1</sub>	%1秒量		53.5		
PEF		(L/s)	3.28	8.77	37.4
MMF		(L/s)	0.48	2.93	16.4
$\dot{V}_{75}$		(L/s)	1.52	7.00	21.7
$\dot{V}_{50}$		(L/s)	0.67	3.24	20.7
$\dot{V}_{25}$		(L/s)	0.32	1.10	29.1
$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$			2.09		
MTC25-RV		(%)	0.39		
OI			4.81		
ATI		(%)	6.38		
Index	指数	(%)	44.1		
Baldwinの				3.15	
予測値					

肺気量分画			測定値	予測値	%予測値
SVC	肺活量	(L)	3.45	3.30	104.5
ERV	予備呼気量	(L)	1.63	1.34	121.6
IRV	予備吸気量	(L)	0.93		
TV	1回換気量	(L)	0.89		
IC	最大吸気量	(L)	1.82		



フローボリューム曲線			測定値	予測値	%予測値
FVC	努力肺活量	(L)	4.00	3.16	126.6
FEV <sub>1</sub>	1秒量	(L)	1.41	2.53	55.7
FEV <sub>1</sub> /FVC	1秒率	(%)	35.25	80.08	44.0
%FEV <sub>1</sub>	%1秒量		55.7		
PEF		(L/s)	2.83	8.63	32.8
MMF		(L/s)	0.74	2.83	26.1
$\dot{V}_{75}$		(L/s)	1.13	6.94	16.3
$\dot{V}_{50}$		(L/s)	0.72	3.14	22.9
$\dot{V}_{25}$		(L/s)	0.44	1.03	42.7
$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$			1.64		
MTC25-RV		(%)	0.44		
OI			10.56		
ATI		(%)	1.96		

肺気量分画			測定値	予測値	%予測値
SVC	肺活量	(L)	4.08	3.24	125.9
ERV	予備呼気量	(L)	1.33	1.32	100.8
IRV	予備吸気量	(L)	1.92		
TV	1回換気量	(L)	0.83		
IC	最大吸気量	(L)	2.75		

図1 呼吸機能検査. (A) 20XX+1年2月18日 (1回目入院時). 1秒率の低下, PEFの低下は認めるが,  $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ の低下は認めなかった. (B) 20XX+2年9月7日. 前年12月の呼吸不全以降, 呼吸機能の改善は得られていないが, 呼吸不全の再燃はなく, 経過観察を継続している.

気管支に集積を認めたことから上気道と下気道に炎症を起こしていたと想定された. 鑑別診断としては, RP, アミロイドーシス, 多発血管炎性肉芽腫症, 気管気管支骨軟骨形成症, サルコイドーシスなどが挙げられるが, 本

症例では気管支鏡検査の内腔所見において膜様部には病変が乏しいこと, FDG-PETでの縦隔条件でびまん性に軟骨輪の存在する気道壁部分の肥厚を認めていることからRPを疑った. 病理組織については発赤や変形などの



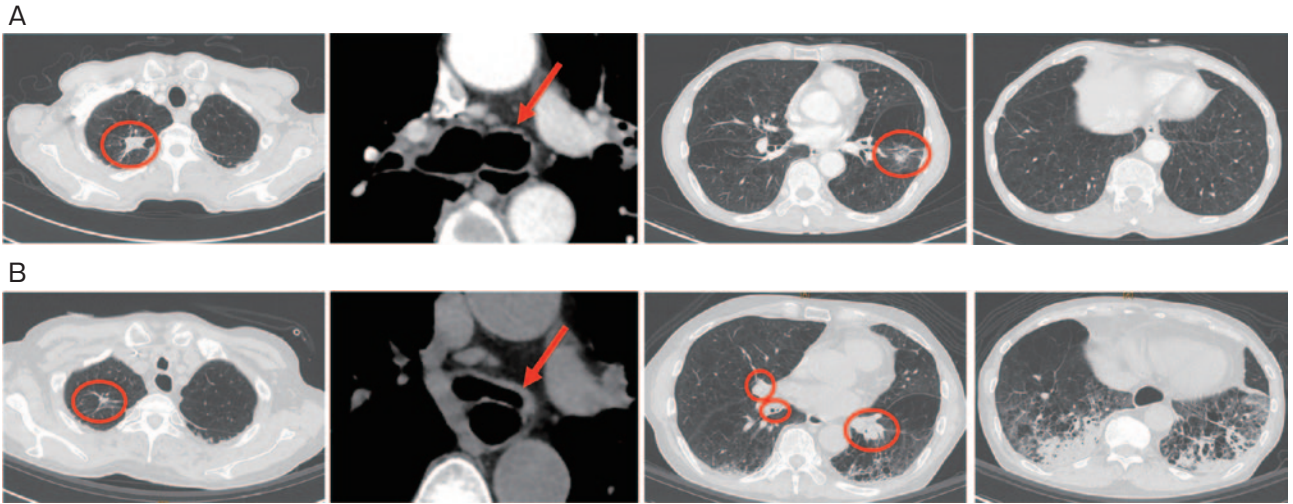


図2 胸部単純CT. (A) 20XX+1年1月20日 (初診時). 右上葉と左下葉に浸潤影を認めた (丸印). 左上区域支は狭小化していた (矢印). 全肺野に気腫像を認めた. (B) 20XX+1年12月12日 (増悪時). 主気管支, 両側底幹に高度狭窄を認め, 両側下葉は閉塞性肺炎を発症していた (丸印). 一方で右上葉の陰影は縮小しており, 左上区域支の狭小化は改善していた (矢印).

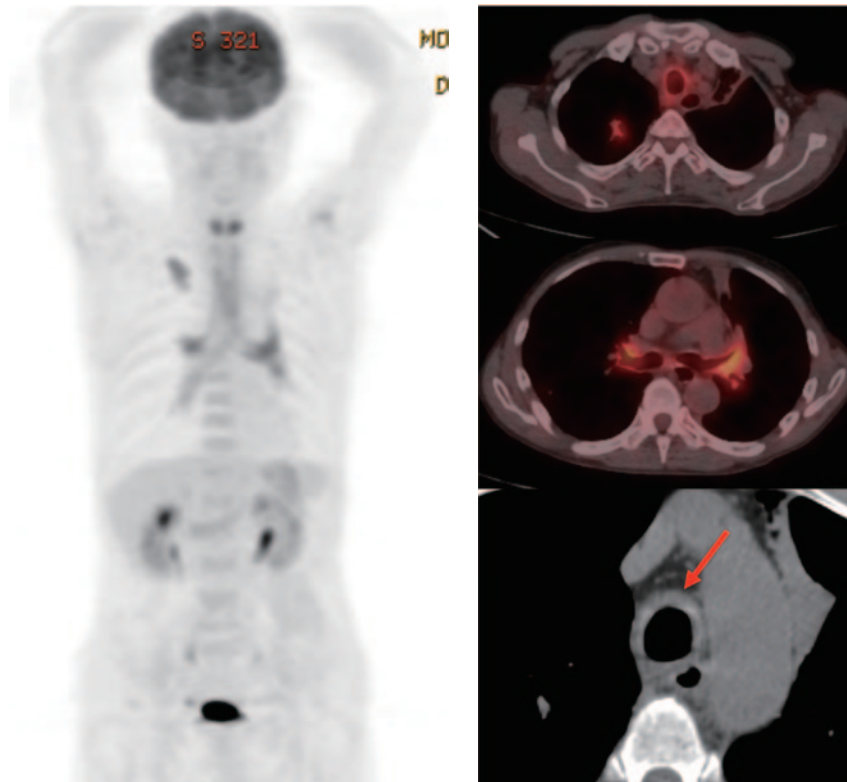


図3 FDG-PET (20XX+1年2月3日). 右肺上葉にSUVmax4.68の集積を認めた. 喉頭と気管から気管支に一致してSUVmax5.55までの集積を認めた. 2週間前のCTではみられなかった気管壁肥厚が出現している (矢印).

所見がない耳介もRPの病理所見を得られることがある<sup>4)</sup>という報告があり, 本症例でも耳介生検を施行しRPに合致する所見が得られた. 気管軟骨生検において診断的

価値のある検体を採取することは容易ではなく, 気道病変の病勢が強い症例では気管軟骨の生検による呼吸状態悪化のリスクが高い<sup>5)</sup>. 本症例では, 前記の理由に加え

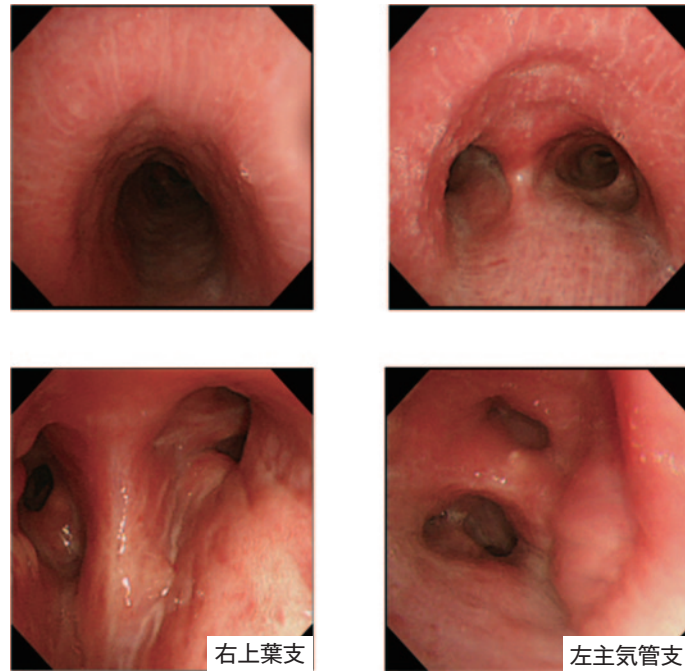


図4 気管支鏡内腔所見. 気管軟骨の浮腫状の変化が著明であるが, 膜様部は比較的保たれていた. 両側気管支の縦走襞は消失し, 粘膜は浮腫状で, 内腔は虚脱していた. 右上葉支や左上区の気管支は虚脱していた.

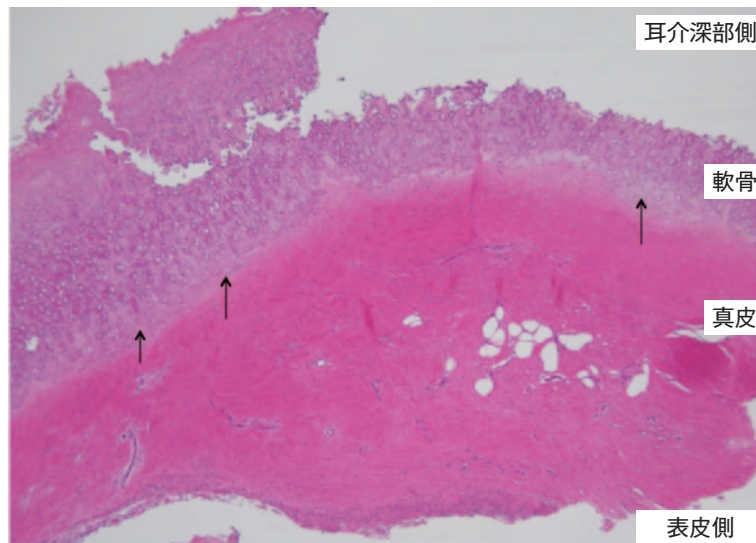


図5 耳介生検の病理所見. 有意な炎症細胞浸潤はみられなかったが, 耳介軟骨の辺縁部の軟骨小窩の減少, 軟骨膜の不明瞭化, 周囲真皮の癍痕化 (矢印) を認めた.

て, 気管支鏡検査での再検には拒否的であったため耳介軟骨生検を行い診断し得た.

呼吸機能検査のフローボリューム曲線は, RPに特徴的で1秒率, PEFの低下を認めた. また呼気時にnotchを認めており中枢気道狭窄を示唆していたものと思われる<sup>6)</sup>. ステロイドに免疫抑制剤を併用後, notchは消失したものの, 1秒率, PEFの改善は得られなかった. 閉塞性換

気障害が残存していた要因としてはRPに加えて肺気腫の関与も想定されるが, notchの消失という点では, 気道狭窄が軽快したことを示唆していると想定している.

当院初診時胸部CTでは気道壁肥厚を認めず, その2週間後のFDG-PETの横断面で気管・気管支の壁肥厚が明らかとなり, 当院初診時はRP発症の急性期であったと考えられる. 中枢病変である気管壁肥厚はなかったが,

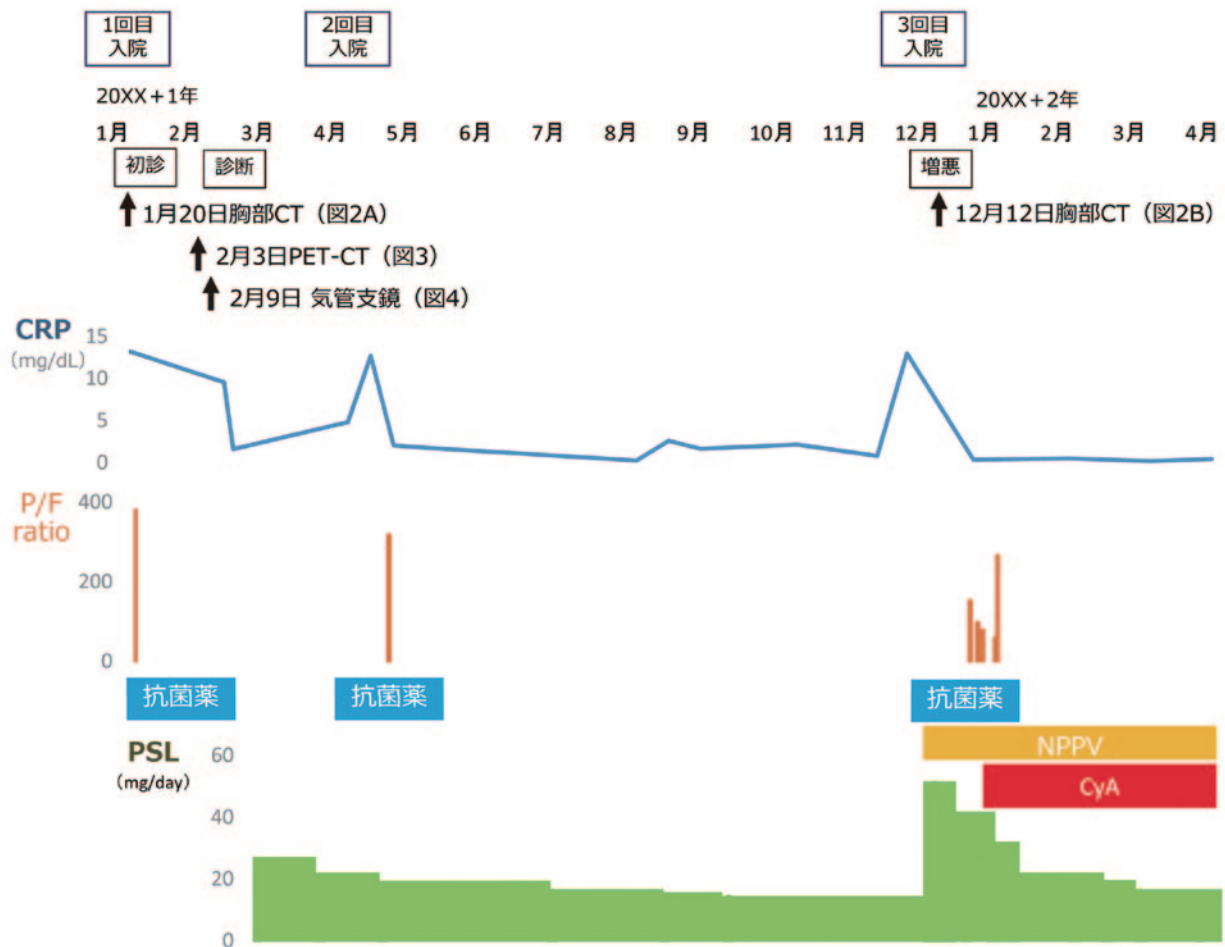


図6 臨床経過. 初診時から診断時, 増悪 (呼吸不全発症) 時から改善までの検査, 治療内容とCRPの経過.  
 PSL : prednisolone, P/F ratio :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , NPPV : noninvasive positive pressure ventilation, CyA : cyclosporine A.

初診時胸部CTでは右上葉と左下葉に浸潤影を認めていた (図2A). これらの陰影は抗菌薬使用では改善せずステロイドを併用することにより改善したことから, 陳旧性炎症像やCOPDに合併した肺炎ではなくRPの気道病変による閉塞性肺炎などであったと推測する. 増尾らはRPの症例で区域支から亜区域支の軟骨の炎症に伴い, より末梢の気道に病変が潜行していた可能性がある症例を報告している<sup>7)</sup>. 浅井らの剖検症例では, 細気管支壁の炎症を認め, 軟骨の炎症が気管支腺の増生や分泌促進をもたらした可能性があると報告されている<sup>8)</sup>. Sarodiaらは気道病変の機序として気管支軟骨の炎症や粘膜浮腫, また粘液線毛クリアランスの低下を挙げており<sup>5)</sup>, 本症例も同様の病態が存在していたと推察している.

20XX+1年12月に起こった増悪時の急性II型呼吸不全に関しては, 抗菌薬のみでは改善せず, 胸部単純CTで右中葉支の虚脱と中葉の無気肺形成を認め, 両側下幹も狭窄や虚脱を起こし, それより末梢部位での肺炎像を認めた (図2B). まずは抗菌薬とステロイド増量で対応

したが呼吸状態の改善を得られなかったため, 免疫抑制剤を併用したところ, 気道の狭窄や末梢の無気肺や肺炎像は改善した. 以上の経過とCT所見からRP再燃と閉塞性肺炎であったと診断した.

RPの治療の中心となる薬剤はステロイドであるが, 単剤では呼吸器症状の進行は阻止できないという報告がある<sup>1)</sup>. 本症例でも免疫抑制剤の併用を検討していたが, その前にNPPV管理を要する呼吸不全を発症した. 気道病変に対してステロイドを漸減すると再燃する症例が多く, 免疫抑制剤や生物学的製剤の早期併用を行うべきであった<sup>9)</sup>. Okaらは日本で大規模なRPの疫学調査を行い, 239症例中119症例で気道病変を認めたと報告している. 免疫抑制剤を併用した症例ではメトトレキサート (methotrexate), シクロホスファミド (cyclophosphamide), シクロスポリンを使用しており, 臨床的に奏効した症例はそれぞれ64%, 66.7%, 73.7%であった<sup>10)</sup>. 本症例でも, シクロスポリンを選択しステロイドに併用した後は病勢制御が可能となった.



また、RPに対して生物学的製剤が有効であるという報告もみられる。Lekpaらは後方視的に検討しており、TNF阻害薬や、抗CD20モノクローナル抗体、IL-6阻害薬、T細胞選択的共刺激調整薬を用いた62症例のうち27症例で有効であった<sup>11)</sup>。

また、Okaらの報告では239症例中42症例が気管切開を要した<sup>10)</sup>。東の総説では急性気道閉塞時には外科的治療として緊急で気管切開を行い、狭窄や虚脱部位に対してはステント留置を行うことを推奨している<sup>12)</sup>。本症例においては、ステロイドに免疫抑制剤を併用し病勢制御できているため、気管切開やステント留置を要するには至っていない。

FDG-PETにより気道病変を検出し、NPPV療法と免疫抑制療法によりその病勢を制御し得たRPの1例を経験した。

謝辞：本症例の病理学的所見に関し詳細な検討をいただいた当センター病理診断科の河原邦光先生に深謝いたします。

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

#### 引用文献

- 1) 清水 潤, 他. 稀な肺疾患 再発性多発軟骨炎. 呼吸 2012 ; 31 : 641-5.
- 2) Damiani JM, et al. Relapsing polychondritis—report of ten cases. Laryngoscope 1979; 89: 929-46.

- 3) Lei W, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET-CT: a powerful tool for the diagnosis and treatment of relapsing polychondritis. Br J Radiol 2016; 89: 20150695.
- 4) 金沢佑治, 他. 気道症状のみを呈した再発性多発性軟骨炎例. 日耳鼻会報 2011 ; 114 : 30-3.
- 5) Sarodia BD, et al. Management of airway manifestations of relapsing polychondritis: case reports and review of literature. Chest 1999; 116: 1669-75.
- 6) 須藤晃彦, 他. フローボリューム曲線にて特異的なノッチを示したMounier-Kuhn症候群の1例. 日呼吸会誌 2003 ; 41 : 361-4.
- 7) 増尾昌宏, 他. 肋軟骨炎と胸水で発症した再発性多発軟骨炎の1例. 気管支学 2013 ; 35 : 402-8.
- 8) 浅井貞宏, 他. 呼吸器症状を主徴としたRelapsing Polychondritisの1剖検例. 日胸疾患会誌 1976 ; 14 : 488-95.
- 9) Edrees A. Relapsing polychondritis: a description of a case and review article. Rheumatol Int 2011; 31: 707-13.
- 10) Oka H, et al. A large-scale survey of patients with relapsing polychondritis in Japan. Inflamm Regen 2014; 34: 149-56.
- 11) Lekpa FK, et al. Biologics in relapsing polychondritis: a literature review. Semin Arthritis Rheum 2012; 41: 712-9.
- 12) 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.

#### Abstract

### A case of relapsing polychondritis diagnosed with FDG-PET and controlled by positive airway pressure ventilation and immunosuppressive therapy

So Takata, Masanari Hamaguchi, Kentarou Masuhiro,  
Taisei Umakoshi, Kazunori Shimizu and Hiroto Matsuoka

Department of Respiratory Medicine,  
Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Habikino Medical Center

A 72-year-old man complaining of left shoulder pain and fever, without respiratory symptoms was referred to our hospital. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) was performed for the determination of malignant disease and revealed uptake in the larynx and the trachea. He was finally diagnosed with relapsing polychondritis (RP) following auricular cartilage biopsy. Steroid therapy ameliorated the symptoms caused by RP. We planned to induce an immunosuppressive agent. However, before starting immunosuppressive therapy, RP recurred and he then presented with obstructive pneumonia and hypercapnic respiratory failure. After initiation of noninvasive positive pressure ventilation, dose escalation of steroids, and addition of an immunosuppressive agent, airway inflammation due to RP subsided and his respiratory condition stabilized.