

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (2000.02) 42巻2号:299～302.

再発性多発軟骨炎の1例

岸部麻里、和田 隆、中根 宏、高橋英俊、山本明美、橋
本喜夫、飯塚 一、多島新吾

症 例

再発性多発軟骨炎の1例

岸部 麻里* 和田 隆* 中根 宏* 高橋 英俊*
山本 明美* 橋本 喜夫* 飯塚 一* 多島 新吾**

要約 54歳，女性。両耳介の発赤，腫脹，眼球結膜の充血，鼻背の疼痛，両側感音性難聴を認めた。軟骨の好塩基性の低下，変性を示す病理組織学所見と，血清抗II型コラーゲン抗体陽性所見から再発性多発軟骨炎と診断。蛍光抗体直接法では軟骨結合組織境界部にIgGおよびC3が顆粒状に沈着した。自験例は糖尿病を合併していたため，非ステロイド系消炎鎮痛剤，コルヒチンの内服により治療したところ，症状の改善とともに抗II型コラーゲン抗体価が低下した。

I はじめに

再発性多発軟骨炎 relapsing polychondritis (RP)は，軟骨およびムコ多糖類を多く含む組織を侵し，寛解と再発を繰り返す比較的まれな疾患である。病因は不明だが，自己免疫の関与が考えられている。今回，われわれは抗II型コラーゲン抗体陽性のRPの1例を経験したので報告する。

II 症 例

患 者 54歳，女性

初 診 1997年12月9日

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 糖尿病のためインスリン治療中。

現病歴 1997年11月より左耳介に疼痛を伴う発赤，腫脹が出現し，当科を受診。抗生剤および消炎鎮痛剤の内服に反応せず，1998年1月に両眼球結膜に充血が出現した。2月下旬には右耳介にも発赤，腫脹が生じ，3月に入り左耳鳴，めまい，難聴がみられるようになった。1998年3月16日精査および治療目

的で当科に入院。

入院時現症 耳垂を除く両耳介に自発痛を伴う発赤，腫脹を認める(図1)。両眼球結膜は充血し，鼻



図1 臨床像：左耳介の発赤と腫脹

* Mari KISHIBE, Takashi WADA, Hiroshi NAKANE, Hidetoshi TAKAHASHI, Akemi ISHIDA-YAMAMOTO, Yoshio HASHIMOTO & Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)

** Shingo TAJIMA, 防衛医科大学校, 皮膚科, 助教授

〔別刷請求先〕 岸部麻里: 旭川医科大学皮膚科 (〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1)

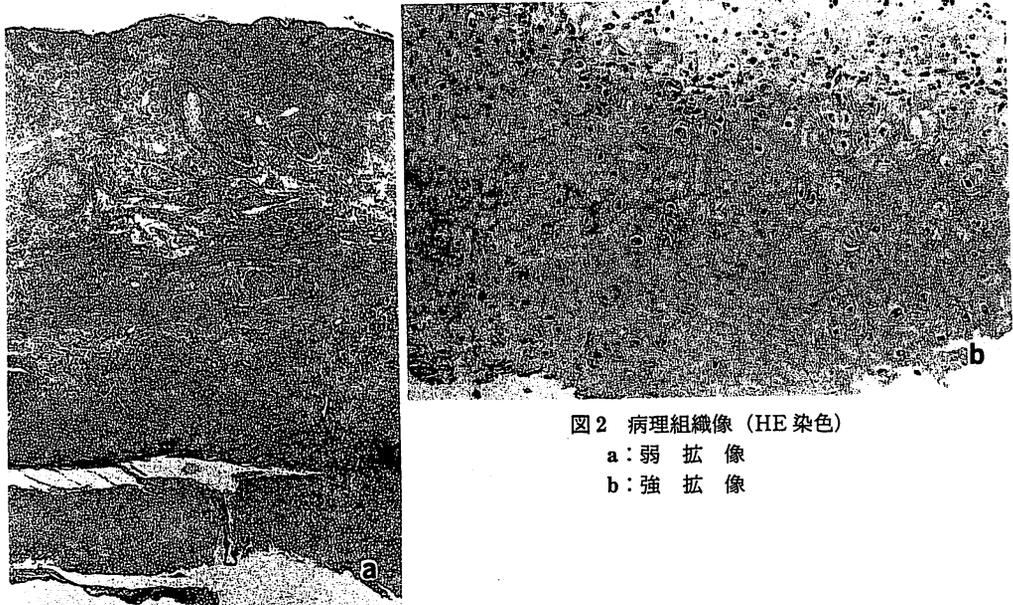


図2 病理組織像 (HE 染色)

a: 弱 拡 像

b: 強 拡 像

背には軽い疼痛を訴えるが、発赤・腫脹はない。

臨床検査所見

末梢血；白血球 11850/μl (Neut 67.9%, Lymph 23.0%, Mono 7.3%, Eosino 0.6%, Baso 0.5%),
赤血球 442×10/μl, Hb 11.7 g/dl, Ht 36.4%, Plt 34.8×10/μl

生化学；GOT 10 IU/l, GPT 9 IU/l, BUN 14 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, TP 6.8 mg/dl, Alb 3.7 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, TP 6.8 mg/dl, Alb 3.7 mg/dl, 空腹時血糖 220 mg/dl, CRP 52.9 mg/dl, ESR 88/127 mm, α₁-glb 5.5%, α₂-glb 13.0%, β-glb 13.0%, γ-glb 17.4%, 血清ムコ蛋白 235 mg/dl (正常値 60~130)

尿検査；糖 (+4), 尿中ムコ蛋白 24.4 mg/dl (正常値 2.4~23.2)

免疫学的検査；ASO 陰性, CH50 69.0 IU/l, C3 157.0 IU/l, C4 47.3 IU/l, 免疫複合体 6.0 μg/ml, 抗核抗体<20 倍, RF 陰性, 抗 DNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, P-ANCA, C-ANCA すべて陰性, 抗インスリン抗体陰性, 血清抗 II 型コラゲン抗体 0.123 (正常値 0.037 以下)

HLA；A11, A24(9), B60(40), B51(5), Cw7, DR4, DR9, DQ3

心電図, 胸部 X 線, 心エコー；特記すべきことなし。呼吸機能検査；正常範囲。Ga シンチ, ^{99m}Tc シンチ；異常所見なし。オージオグラム；両側感音性難聴。

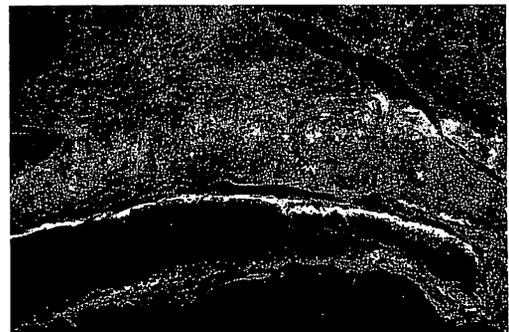


図3 蛍光抗体直接法

病理組織学的所見

1) 軟骨を含む左耳介；表皮に著変なく、真皮深層さらに軟骨辺縁から間質にかけてリンパ球, 形質細胞が浸潤する (図 2-a)。軟骨は好塩基性を失い変性像を示しており, ghost 化した軟骨細胞が散見される (図 2-b)。アルシアンブルー染色では, 炎症細胞浸潤の強い部位において軟骨細胞の染色性が低下する。

2) 蛍光抗体法；直接法では, 軟骨結合組織境界部に IgG および C3 が顆粒状に沈着する (図 3)。間接法は陰性。

治療および経過 耳介軟骨炎, 鼻軟骨炎, 結膜炎, 内耳症状および組織学的所見から McAdam ら¹⁾の診断基準 (表 1) を満たしており, 再発性多発軟骨炎と診断した。糖尿病のコントロールが不良であったため, ステロイドの内服治療は行わず消炎鎮痛剤のみ

表1 再発性多発軟骨炎の診断基準

I	① 両側性耳介軟骨炎
	② RA 陰性の非びらん性多発性関節炎
	③ 鼻軟骨炎
	④ 眼症状 (結膜炎, 角膜炎, 虹彩炎など)
	⑤ 咽頭・気道軟骨炎
	⑥ 蝸牛・前庭障害 (感音性難聴・耳鳴・めまい)
II	病理組織学的所見
I の3項目および II を満たすものを本症とする。 (McAdamら, 1976)	

で経過をみていたが, 明らかな変化はみられず, また, 白血球, CRP, ESR などの炎症反応も持続的に高値を示したため, 4月7日からコルヒチン1mg/日の内服の併用を開始した。コルヒチンは1.5mg/日まで増量したが下痢などの副作用が生じたため, 最終的に1mg/日で経過観察した。両側感音性難聴は認めるものの他の臨床症状は軽快し, 1998年5月18日退院した。現在外来で経過観察中であるが, 症状の増悪もなく抗II型コラゲン抗体価も0.044と減少している。

III 考 案

RP は, 全身の軟骨またはその類似組織を系統的に侵すまれな疾患である。病因についてはいまだ不明であるが, 軟骨特異的なII, IX, X, XI型コラゲンに対する抗体がしばしば陽性であることから²⁹⁾, 自己免疫性疾患と考えられている。Foidartら⁴⁾は, RPの30%に未変性II型コラゲンに対する抗体が陽性であり, その抗体価は疾患活動性を反映するとしている。自験例においても血中に抗未変性II型コラゲン抗体を検出し, 蛍光抗体直接法で軟骨結合組織境界部にIgGとC3の顆粒状の沈着を認めた。また, 臨床症状に一致して抗体価が変動し, 病勢の指標として有効であった。

RPでは, 軟骨以外の組織である心血管系, 腎, 皮膚にも障害を生じることがある。機序として, 免疫複合体による全身性血管炎による説⁹⁾もあるが, 軟骨間質のプロテオグリカンが血管内皮細胞, 大動脈内膜および中膜, 心弁膜, 強膜, ぶどう膜, 神経線維などにも存在することから⁶⁾, epitope spreadingによりコラゲン以外の軟骨構成成分も抗原として認識されている可能性が考えられる⁷⁾。さらに最近, 藤本ら⁸⁾は, 皮膚症

状を伴った抗II型コラゲン抗体陰性のRP患者に抗トロポエラスチン抗体を証明し, 他の軟骨構成成分に対する抗体の存在を報告している。

従来からRPとHLA-DR4との関連⁹⁾が指摘されているが, 自験例でもHLA-DR4が陽性であった。しかしながら, DR4は日本人集団では22.8%と, DR中最も頻度が高く¹⁰⁾, またRPとの関連でも優位なサブタイプが同定されず, 病因との関連は現時点では不明である。一方, 近年, HLA-DQ4とDQ8がDRとは異なる結合モチーフで優位にII型コラゲンを提示しうることが証明され, 注目されている¹¹⁾。Davidら¹²⁾は, HLA-DQ 6 $\alpha\beta$ /8 $\alpha\beta$ トランスジェニックマウスがII型コラゲンの特定のエピトープを提示し, 液性免疫および細胞性免疫を介して耳介軟骨炎や関節炎などのRP類似症状を誘導したと報告している。これに対しHLA-DQ 8 $\alpha\beta$ ホモトランスジェニックマウスでは, これとは異なるII型コラゲンのエピトープを提示しRA様の関節炎のみを生じたことから, 同一抗原を標的としてもMHCによって提示されるエピトープの違いにより異なる臨床像を呈することが想定されている。DQは, DRと比べ発現量が少ないためしばしば血清学的な検出が困難で, 自験例でも当初は検出されず再検によりDQ3のみが同定されている。RPについては, さらにHLA-DPも関与している可能性もあり¹³⁾, これら遺伝的素因を背景とした発症メカニズムについて今後の解析が待たれる。

治療については, 大部分の症例で全身的ステロイドが使用されている。しかし維持量が高値であり, 減量中に再燃しやすく, 半数以上は寛解・増悪を繰り返すことから¹³⁾, 非ステロイド系消炎鎮痛剤, DDS, ミノマイシン, コルヒチン, 免疫抑制剤も併用される。自験例で有効であったコルヒチンは, 多核白血球微小管の重合阻害による白血球走化性・貪食能の抑制, ライソゾームの脱顆粒阻害, コラゲンの生合成阻害などにより抗炎症的に作用する¹⁴⁾。したがって, 薬理的には自己抗体産生の抑制には直接的には関与せず, 根本的な治療とは言いがたいが¹⁵⁾, 急性炎症に関与する白血球機能の阻害により, 露出抗原量を減らし自己

免疫におけるプースター免疫効果を抑制している可能性がある。したがって、自験例のような糖尿病合併例や呼吸器・心・腎障害など生命の危機を伴う合併症がない軽症例¹³⁾¹⁶⁾には、十分検討に価する薬剤であると思われた。

本症例は日皮学会第335回北海道地方会、第98回学術大会において報告した。

(1999年4月26日受理)

— 文 献 —

- 1) McAdam LP et al: *Medicine*, **55**: 193-215, 1976
- 2) Yang CL et al: *Arch Dermatol Res*, **285**: 245-249, 1993
- 3) Michael A et al: *J Mol Med*, **76**: 275-288, 1998
- 4) Foidart JM et al: *N Engl J Med*, **299**: 1203-1207, 1978
- 5) Clement J: *Rheum Dis Clin North Am*, **16**: 441-444, 1990
- 6) Herman JH: *Textbook of Rheumatology*, 3rd Ed, ed Kelly WN et al, WB Saunders, 1989 pp 1513-1522
- 7) Chan LS et al: *J Invest Dermatol*, **110**: 103-109, 1998
- 8) 藤本典宏ほか: *日皮会誌*, **109**: 135-139, 1999
- 9) Bernhard L et al: *Arthritis Rheum*, **36**: 660-664, 1993
- 10) HLA 1991: *Proc 11th International Histocompatibility Workshop and Conference*, ed Tsuji K et al, Oxford Univ Press, p 1073
- 11) Matsushita S et al: *Int Immunol*, **8**: 757-764, 1996
- 12) David S et al: *J Immunol*, **161**: 5046-5053, 1998
- 13) 若松延昭ほか: *日内会誌*, **75**: 111-116, 1986
- 14) 宮地良樹: *皮膚臨床*, **38**: 1291-1295, 1996
- 15) 浅井順子ほか: *宮崎医誌*, **14**: 278-283, 1990
- 16) Askai AD: *J Am Acad Dermatol*, **10**: 507-510, 1984