

[症例報告]

再発性多発軟骨炎の1例 ～新しい成人発症自己炎症性疾患 VEXAS 症候群の可能性について～

尾道市立市民病院 皮膚科

梶野 かおり

要旨 左耳介の紅斑腫脹を主訴とした75歳男性。当初耳介丹毒を考えたが、経過中に右耳介にも同様の症状が出現し病理組織学的に耳介軟骨炎を認め、虹彩炎もあり再発性多発軟骨炎と診断した。気道軟骨炎なし。非ステロイド系抗炎症薬と経口ステロイド薬の併用で加療した。耳介病変と眼病変は改善したが、時に38度を超える発熱と頭痛がありすみやかなステロイド減量が困難であった。再発性多発軟骨炎で最も頻度が高いのは耳介軟骨炎であり、ついで鼻軟骨炎や強膜炎など眼症状が続く。気道軟骨炎は約半数の患者に生じ、致命的となりうる。また心臓血管障害、骨髄異形成症候群を合併することもある。これまでのsystematic reviewからは、自験例では今後、気道軟骨炎よりも骨髄異形成症候群の発症に注意が必要と考えた。また発熱など高度な炎症を伴っており、新しい成人発症自己炎症性疾患であるVEXAS症候群による一連の症状である可能性も考えている。

Key words: 再発性多発軟骨炎, 耳介軟骨炎, VEXAS 症候群

はじめに

耳介軟骨炎から再発性多発軟骨炎の診断に至った症例を経験した。再発性多発軟骨炎は全身の軟骨組織を侵す可能性があり、特に気道軟骨炎が予後を左右する。現時点では自験例に気道軟骨炎は伴っていないが、今後それが生じる可能性を考察する。また2020年に初めて報告されたVEXAS症候群の可能性について考えた。

症例

症例 75歳, 男性

主訴 左耳の疼痛

家族歴 娘にリウマチ性疾患ありステロイド内服中(詳細不明)

既往歴 高血圧, 糖尿病, 高脂血症

内服薬 イルベサルタン, フェノフィブラート, アロプリノール, シタグリプチンリン酸塩水和物(グラクティブ[®]), ルセオグリフロジン水和物(ルセフィ[®]), オロパタジン

現病歴 201X年(75歳時)5月末に右耳介の疼痛が出現。同年6月に近隣医療機関で帯状疱疹として抗ウイルス剤を内服し軽快。同年7月下旬に今度は左耳介の疼痛が出現し抗菌薬と消炎鎮痛薬を内服したが改善しないため8月2日当科受診。

現症 身長155cm, 体重54kg, 血圧83/46mmHg, 脈拍68/分, SpO₂95%, 体温36.2℃, 左耳介に腫脹あり, 外耳道に滲出液あり。耳鼻科受診し左耳介から外耳道軟骨部に発赤腫脹あり, 外耳道骨部と

A Case of Relapsing Polychondritis

Department of Dermatology, Onomichi Municipal Hospital

Kaori KASHINO

鼓膜に異常なし。

検査所見

201X 年初診時

血液検査 WBC5800/ μ l (好中球 55.7%, リンパ球 25.5%, 好酸球 10.6% \uparrow , 単球 7.5%), RBC317 万/ μ l, Hb10.4g/dl, Ht31.8%, Plt32.3 万/ μ l, CRP21.60mg/dl, 肝機能腎機能異常なし。細菌検査 外耳道に滲出液 培養結果 グラム陽性桿菌ごく少数, 血液培養施行せず。

201X+1 年

血液検査 MPO-ANCA <0.5 IU/ml, PR3-ANCA <0.5 IU/ml, 抗核抗体 0.22 IU/ml, 血清補体価 49 U/ml \uparrow 。

経過

左耳介丹毒と考え抗菌薬を経静脈的に投与したが, 左耳介の疼痛が強いため, PSL10mg 内服を開始した。左耳介の疼痛は改善したが PSL を終了すると痛みが再燃するため PSL5mg で再開し, 有症状時のみ間欠的に PSL5mg を内服した。201X+1 年 4 月に今度は右耳介の紅斑腫脹が出現した(図 1) ため再発性多発軟骨炎を疑い, 右耳介軟骨を含め皮膚生検を施行した。病理組織所見は真皮深層から軟骨付近にかけてつよい細胞浸潤をみとめた。浸潤細胞

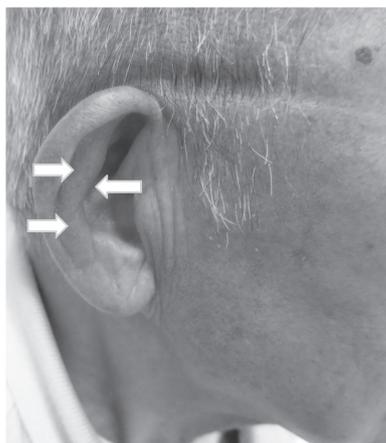


図 1 201X+1 年皮膚生検施行時。右耳介の紅斑腫脹。耳垂には炎症がない。

はリンパ球, 好中球, 組織球から成っていたが軟骨にはあきらかな変性はなかった(図 2-a, b, c)。以上の臨床経過や病理組織結果から再発性多発軟骨炎を考えた。

201X+1 年 10 月に耳介の炎症はないが頭痛あり, また眼科で虹彩炎を指摘された。再発性多発軟骨炎の重症度分類で 19/108 点と重症と考え, 同年 12 月から PSL5mg 内服を再開した。一旦症状が軽快したが 201X+2 年 11 月から頭痛と発熱を繰り返したため PSL30mg に増量し現在漸減中である(表 1)。

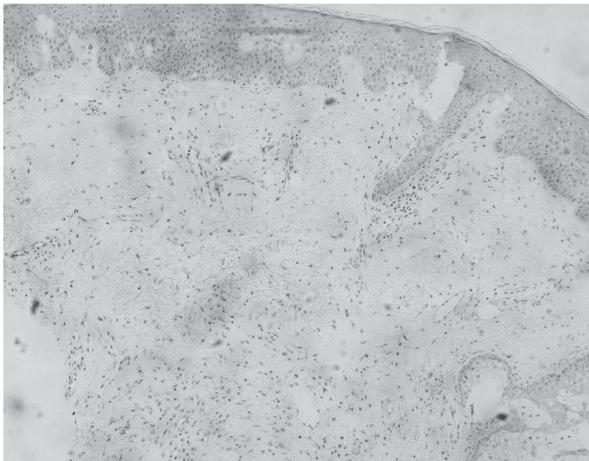
また頭痛あり髄膜炎を疑ったが, 頭部 MRI と脳脊髄液所見は正常であった。定期的な CT 撮像と耳鼻科医による診察では, 気道軟骨炎や血管炎を疑う所見はみられなかった。血液検査で ANCA は陰性。心臓超音波で心臓血管障害はみとめなかった。

201X+3 年に施行した FDP-PET/CT 検査で両耳介, 骨髄, 両肩に集積をみとめ, 病勢はまだつよいと考えた。ステロイドによると思われる糖尿病の悪化, 肺血栓症, ステロイドミオパチー, 腸管気腫症など副作用を併発しており, 今後は免疫抑制薬の併用も検討している。

考察

再発性多発軟骨炎は全身の軟骨組織, 特に鼻, 眼, 耳介, 気道などが侵される炎症性疾患で, 1921 年に Jaksch- Wartenhorst により初めて記載され¹⁾, 1923 年に polychondropathia と命名された。現在 McAdam らの診断基準(1976 年)²⁾や Damiani らの診断基準(1979 年)³⁾が用いられている(表 2)。病因は不明であるが大型～小型血管炎⁴⁾, 関節リウマチ⁵⁾やエリテマトーデス⁶⁾, ベーチェット病⁷⁾と合併する報告があることから, 自己免疫性疾患のひとつであると考えられている。患者の一部に Type II コラーゲン抗体をみとめ病勢と相関するとされている⁸⁾。また悪性腫瘍との合併例の報告も多く, 200 人の再発性多発軟骨炎の患者のうち 11 人が骨髄異形成症候群と診断されたという報告もある⁹⁾。

本邦の疫学調査¹⁰⁾では平均発症年齢は 53 歳, 男女比はほぼ 1, 患者数はおおよそ 400 ~ 500 人であり, ほぼ同数が 2018 年に認められた厚生労働省



2-a (20倍)



2-b (100倍)



2-c (200倍)

図2 病理組織像 (HE染色)

真皮深層から軟骨付周囲に炎症細胞浸潤あり。浸潤細胞はリンパ球，好中球，組織球から成る。軟骨にあきらかな変性はない。

表1 治療経過

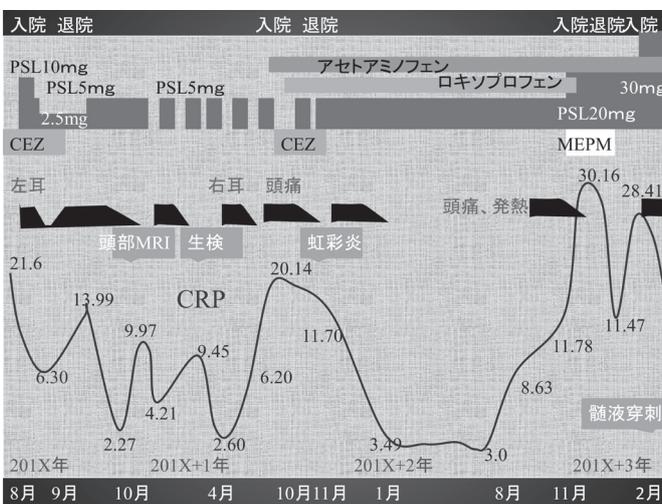


表2 再発性多発軟骨炎の診断基準

McAdam らの診断基準

1. 両側の耳介軟骨炎
2. 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎
3. 鼻軟骨炎
4. 眼の炎症（結膜炎，角膜炎，強膜炎，上強膜炎，ぶどう膜炎）
5. 気道軟骨炎（咽頭あるいは気管軟骨炎）
6. 蝸牛あるいは前庭機能障害（難聴，耳鳴，めまい）のうち3つ以上が陽性。生検（鼻，耳，気管）は必須

Damiani らの診断基準

1. McAdam らの診断基準で3つ以上陽性であれば生検は必ずしも必要でない
2. McAdam らの診断基準で1つ以上陽性で組織所見
3. 2か所以上の軟骨炎があり，ステロイド/ダブソン治療に反応

文献2) 3) より引用

の指定難病として治療を受けていると思われる。

再発性多発軟骨炎の臨床症状で最もよくみられるものは片側性または両側性の耳介軟骨炎で40%の患者に生じ最終的には90%に達するとされている¹¹⁾。軟骨のない耳垂には炎症を認めないため耳介丹毒との鑑別が可能である。次いで鼻軟骨炎や強膜炎、上強膜炎、結膜炎、虹彩炎など眼症状が多く、いずれも初診時に約20%の患者にみとめ、経過中に60%に達する¹¹⁾。

生命予後に関連する臓器症状として気道軟骨炎、心臓血管障害、中枢神経障害がある。気道軟骨炎は半数の患者に起こり¹⁰⁾、喉頭、気管、気管支の軟骨病変によって嘔声、喘鳴、呼吸困難をもたらす気管切開を要することもある¹²⁾。心臓血管障害としては心臓弁膜症、心膜炎、房室伝導障害など不整脈などが起こりうる⁸⁾。中枢神経障害はまれではあるが視神経、外転神経、内耳神経などによる脳神経症状が典型である¹³⁾。心臓血管障害や中枢神経障害は男性に多い⁸⁾。

治療は重症度によって大きく異なる。再発性多発軟骨炎の重症度分類は厚生労働省の臨床調査個人票に用いられている(表3)。また画像による疾患活動性評価にFDP-PET/CT検査が有用である¹⁴⁾。軽症例では非ステロイド系抗炎症薬を用いる。より重症の場合、経口ステロイド薬の中等～大量で治療開始し、治療抵抗性であれば免疫抑制薬の併用を検討する⁸⁾。Petitdemangeら¹⁵⁾はステロイドによる副作用がつよい症例や難治例には、TNF阻害剤、トシリズマブ(ヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体)、メトトレキサートが効果的としている。

近年、再発性多発軟骨炎患者をサブグループに分けて予後不良な患者群に対してより強力な治療を行おうとする試みもある。Dionら¹⁶⁾は2000～2012年に経験した142人の再発性多発軟骨炎患者について、骨髄異形成症候群を伴う12人、気管軟骨炎を伴う37人、それらのないmildグループ93人の3グループに分けて予後を解析している。彼らによると骨髄異形成症候群グループが最も予後不良であり、高齢男性に多く心臓血管障害をきたすことがあるが、気道軟骨炎は少ない。耳介軟骨炎は全

症例で伴っていた。それに対して気道軟骨炎グループはより若年で、骨髄異形成症候群や心臓血管障害の合併は少ない。耳介軟骨炎は半数を超える程度で比較的少ない。mildグループは長い期間をかけて寛解する。大多数は耳介軟骨炎を伴うが気道軟骨炎は少ない。

一方、本邦のShimizuら¹⁷⁾は239人の再発性多発軟骨炎患者について、気道軟骨炎を伴う47人、耳介軟骨炎を伴う118人、気道軟骨炎と耳介軟骨炎の両方を伴う70人をサブグループとして解析している。気道軟骨炎と耳介軟骨炎は合併しにくい傾向にあり、発症後5年程度で識別可能としている。また気道軟骨炎は鼻軟骨炎と、耳介軟骨炎は関節炎、眼病変、中枢神経症状とそれぞれ合併する傾向にあるとしている。

自験例では両側の耳介軟骨炎、眼病変を認め、病理組織学的に耳介の軟骨炎を確認したためDamianiらの再発性多発軟骨炎の診断基準を満たしたため診断に至った。また眼病変出現時の重症度分類は19/108点であり重症と考え、非ステロイド系抗炎症薬と経口ステロイド薬の併用で治療を開始した。耳介病変と眼病変は改善したが、時に38度を超える発熱と頭痛がありステロイド減量が困難であった。またANCAを含め、血管炎を示唆する所見はなかった。FDP-PET/CT検査で両耳介、骨髄、両肩に集積をみとめ、治療開始後も病勢は残存していると考えている。ただ耳介軟骨炎の発症より4年が経過しており、上記の解析に従うと、今後気道軟骨炎が生じるリスクは少ないのかもしれない。しかし骨髄異形成症候群を伴う再発性多発軟骨炎の高齢男性の報告が多いことから、今後も引き続き注意が必要と考えている。

また自験例では38℃を超える発熱と頭痛、20mg/dlを超えるCRP上昇を繰り返しており、VEXAS症候群の一症状である可能性を考えた。2020年にBeckら¹⁸⁾が高齢男性25例に発熱、骨髄異形成症候群、耳や鼻の軟骨炎、血管炎を発症したと報告した。彼らはほぼ全ての症例において発熱と、骨髄球前駆細胞と赤血球前駆細胞の空胞化を認めたため上記の患者群をVEXAS症候群と命名した。

VEXAS 症候群は X 染色体上に位置する UBA1 遺伝子の体細胞変異により生じる¹⁸⁾。VEXAS 症候群では免疫抑制薬の効果を示すデータがないため¹⁵⁾、今後自験例でも遺伝子検索を行った上で治療方針を決定する予定である。

表 3 再発性多発軟骨炎の重症度分類

全身症状

2点 発熱 (38 度以上)

リウマチ様症状

1点 関節炎

活動性の軟骨炎

4点 胸骨柄, 胸鎖, 肋軟骨炎

9点 耳介軟骨炎 (片側又は両側)

9点 鼻軟骨炎

眼症状

9点 上強膜炎, 強膜炎, ぶどう膜炎

11点 角膜潰瘍

14点 網膜血管炎

生化学

3点 CRP (2.0mg/dL 以上)

内耳機能障害

8点 感音難聴

12点 前庭機能障害

皮膚・腎症状

3点 紫斑

6点 血尿, 蛋白尿

17点 腎不全

以上のスコアで採点

軽症 1～8

中等症 9～13

重症 14～

スコアにかかわらず、再発性多発軟骨炎に起因する以下の症状が存在する場合は全て重症として対応

心血管症状 (心膜炎, 心筋炎, 弁膜症及び血管炎を含む何らかの血管障害)

神経症状 (末梢神経障害, 中枢神経症状)

呼吸器症状 (呼吸不全の有無は問わない)

難病情報センターホームページより引用

まとめ

耳介軟骨炎で発症した再発性多発軟骨炎の症例を経験した。非ステロイド系抗炎症薬と経口ステロイド剤の併用で加療した。過去の解析からは今後気道軟骨炎が生じる可能性は低いと思われるが、引き続き骨髄異形成症候群など合併症に注意が必要と考えている。また発熱など高度な炎症を伴っている

ため、VEXAS 症候群の一症状である可能性もあり今後検索予定である。

謝 辞

執筆にあたり御助言をいただきました。国際医療福祉大学成田病院皮膚科教授 濱田利久先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Jaksch- Wartenhorst R: polychondropathia. Wien Arch Intern Med 6 : 51-58. 1929
- 2) McAdam LP et al: Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 55: 193-215.1976
- 3) Damiani JM et al: Relapsing polychondritis. Report of ten cases. Laryngoscope (St. Lous) 89: 929- 946. 1979
- 4) 小川祥江ほか: 再発性多発軟骨炎様の臨床症状を呈した顕微鏡的多発血管炎の1例. 日本臨床免疫 28: 104-108, 2005
- 5) Tajiri M et al: Clinical Characteristics of Relapsing Polychondritis: A Report of 8 Cases in Japan. Kurume Med J 65: 47- 53. 2018
- 6) 佐々木良輔ほか: SLEに再発性多発軟骨炎を合併した例. 皮膚診療 31: 1169-1172, 2009
- 7) 山本雅司ほか: 上下気道炎を呈しコルヒチンが著効した MAGIC 症候群を疑う症例. 日鼻誌 59: 406-414, 2020
- 8) 鈴木登: 再発性多発軟骨炎. 新薬と臨床 Vol.69 : 131-137, 2020
- 9) Francès C et al: Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. Medicine (Baltimore) 80: 173- 179. 2001
- 10) Oka H et al: A large- scale suevey of patients with relapsing polychondritis in Japan. Inflammation and Regeneration

- 34: 149- 156. 2014
- 11) Kent PD et al: Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 16: 56- 61. 2004
 - 12) 鳥居淳一ほか：喉頭病変で発症した再発性多発軟骨炎の2例. *喉頭* 28: 109-114, 2016
 - 13) Sundaram MB, Rajput AH: Nervous system complications of relapsing polychondritis. *Neurology* 33: 513- 515. 1983
 - 14) Lei W et al: 18F- FDP- PET- CT: a powerful tool for the diagnosis and treatment of relapsing polychondritis. *Br J Radiol* 89 (1057). 2016
 - 15) Petidmange A et al: Treatment of relapsing polychondritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 40: S81- S85. 2016
 - 16) Dion J et al: Relapsing Polychondritis Can Be Characterized by Three Different clinical Phenotypes. *Arthritis & Rheumatol* 68: 2992- 3001. 2016
 - 17) Simizu J et al: Relapsing Polychondritis patients were divided into three subgroups: patients with respiratory involvement (R subgroup), patients with auricular involvement (A subgroup), and overlapping patients with both involvement (O subgroup), and each group had distinctive clinical characteristics. *Medicine (Baltimore)* 97: e12837. 2018
 - 18) Beck DB et al: Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med* 383: 2628- 2638. 2020