

Fig. 2. CT and bronchoscopic findings show narrowing of the left main bronchi due to post bronchial tuberculosis (A, B). Flow-volume curve shows decreased flow with choking (C). IOS shows R20 displays a similar increase to R5, and respiratory reactance is within normal range (D).

0.603,  $p=0.290$ ), X20 ( $r=0.597$ ,  $p=0.031$ ) に有意な相関がみられた (Fig 3)。

### 考 察

IOS は安静呼吸で呼吸抵抗およびリアクタンスを評価することができ、スパイロメトリーが適切に行えない小児、高齢者もしくは神経疾患を有する患者に対して有用性が報告されているが、中枢気道狭窄を呈する症例の検討については報告が少なくスパイロメトリーとの比較を行った報告はない。今回、IOS は気管狭窄ではスパイロメトリーと相関がみられたのは吸気 X20 と PEF のみであったが、気管支狭窄でほとんどすべてのパラメーターで有意な相関がみられた。しかし、スパイロメトリーは気管支狭窄症例では狭窄と反対側の気道のフローボリュームを評価しているため狭窄側の気道の評価は困難である。IOS も同様に狭窄が軽度である気道の呼吸抵抗とリアクタンスを反映したため相関関係がみられたと考えた。今回の結果から、気管支狭窄の治療適応の判断の際のスパイロメトリーや IOS は、狭

窄病状の程度を十分反映しないことを考慮する必要がある。我々は IOS 同様に、安静呼吸で評価が可能な検査である vibration response imaging (VRI) は、左右の時定数の差を用いることにより片側の気管支狭窄の重症度を評価することが可能であることを報告している<sup>10)</sup>。

一方、気管狭窄ではフローボリュームカーブが主に狭窄部を反映するが努力依存性であるため狭窄が強いときには評価が難しいが、IOS は安静呼吸で評価ができるため狭窄が強い場合にも各周波数の呼吸抵抗とリアクタンスを評価することが可能であるため相関関係が弱くなると考えられた。また、気管狭窄においては気管支鏡下で鉗子を用いて狭窄部の径を測定し、その径と IOS のパラメーターを比較し R5 と  $f_{res}$  に相関を認めたとする報告<sup>9)</sup>があるが、本研究では CT を用いて狭窄部の断面積を評価した。呼吸による気道径の著明な変化のない悪性腫瘍による気管狭窄を対象として最狭窄部の断面積とスパイロメトリーと IOS の各パラメーターとの相関関係を調べた結果、R5 で最も強い相関がみられ

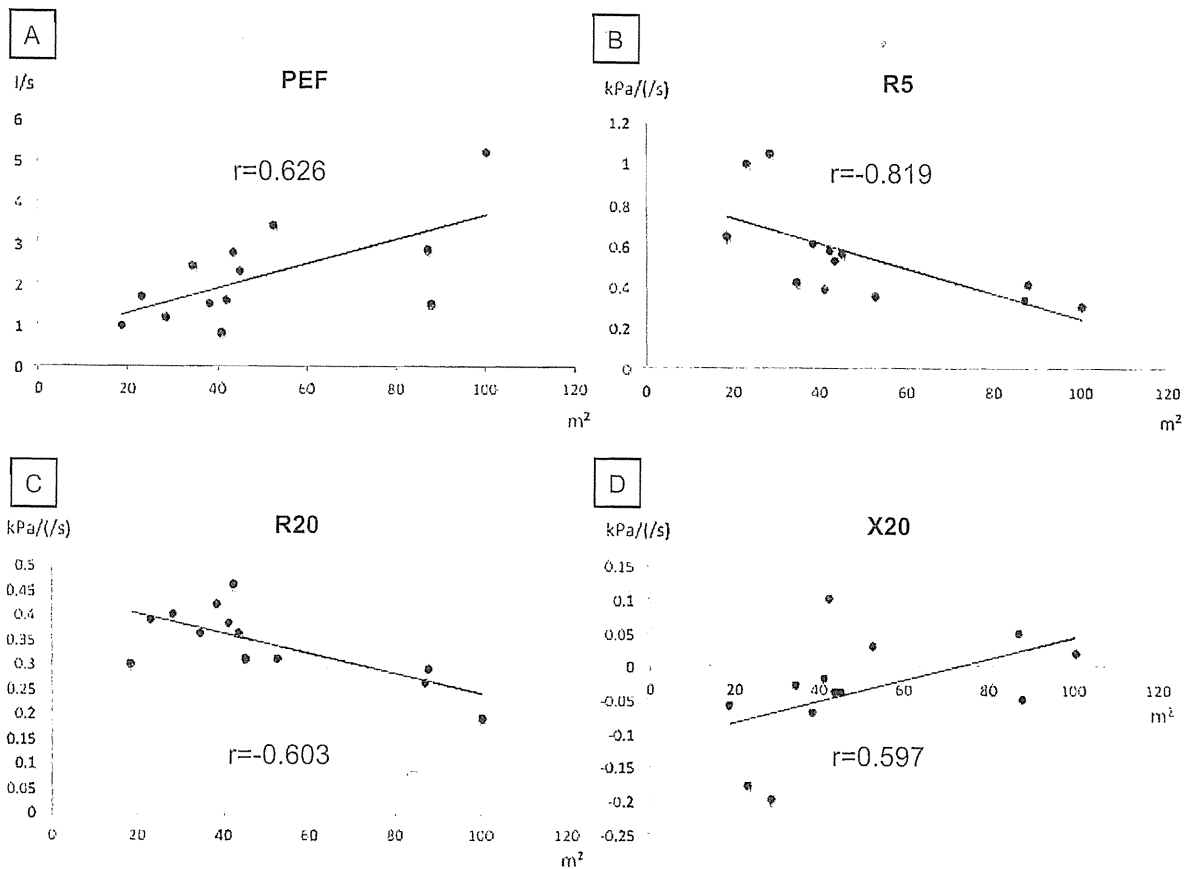


Fig. 3. Correlation between the cross sectional area of the narrowing airway segment in CT and PEF (A), R5 (B), R20 (C) and X20 (D).

たことから気管狭窄において R5 は気道狭窄の程度を知る指標になりうる事が示された。

今回の結果で中枢気道抵抗を反映する解釈されている R20 よりも R5 の方が気管狭窄の断面積との相関が強かったが、その理由として上気道のアーチファクトとシャントが挙げられる。上気道のアーチファクトは小児の軟らかい気道や口腔内、特に軟らかい部分である頬に高周波数のインパルスが吸収されてしまう現象である。上気道シャントも同様に口腔から胸腔外気管で軟らかい部分が存在すると高周波数のインパルスが減衰してしまうため呼吸抵抗が上昇しない周波数依存性と呼ばれている現象が起こる。周波数依存性は COPD の換気不均等の指標であるともいわれているが上気道シャントとは異なる機序で生じるとされている<sup>11-15)</sup>。

本研究では通常気管狭窄症例の評価に用いられる努力依存性のあるスパイロメトリーと比較して努力非依存性の IOS の有用性を評価し、気管狭窄においては特に R5 を指標とすることでスパイロメトリーより狭窄部位の状態を鋭敏に把握することを明

らかにした。呼吸状態の悪い気管狭窄症例ではスパイロメトリーが実施できないことも多く、IOS は有用と考える。今後、治療効果判定における有用性を評価したい。本研究の限界として可動性に気道閉塞を来す軟化症などについての検討を除外したことがある。気道抵抗は気道径の 4 乗に反比例するため呼吸による気道径の変化は抵抗に多大な影響を与えることが予測され今後症例を集積して評価する予定である。今後、治療効果判定や可動性狭窄病変の評価も含めて検討したい。

### 結 語

IOS のパラメーターは悪性腫瘍による気管狭窄症例でスパイロメトリーの気流制限の指標である PEF や FEV1.0 と有意な相関はないが、全肺気道抵抗を反映する R5 が狭窄病変の程度をより反映できると考えられた。一方、気管支狭窄ではスパイロメトリーと同様に健側肺の状況を反映すると考えられ狭窄部の評価は難しいと考えられた。努力非依存性である IOS はスパイロメトリーで把握が困難な

気管狭窄の生理学的評価に有用と考えられた。

#### 引用文献

- 1) Miyazawa T, Miyazu Y, Iwamoto Y, Ishida A, Kanoh K, Sumiyoshi H, Doi M. Stenting at the flow-limiting segment in tracheobronchial stenosis due to lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2004; 169: 1096-1102.
- 2) Dubois AW, Brody, Lewis DH, Burgess BF Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J. Appl. Physiol* 1956; 8: 587-594.
- 3) Peslin R, Friedberg JJ. Oscillation mechanics of the respiratory system. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of Physiology: Section 3: The Respiratory System, Volume III. Mechanics of Breathing*. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1986: 145-177.
- 4) Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Mon* 2005; 31: 72-105.
- 5) Horan T, Mateus S, Beraldo P, Araujo L, Urschel J, Urmenyi E, Santiago F. Forced oscillation technique to evaluate tracheal stenosis in patients with neurologic injury. *Chest* 2001; 120: 69-73.
- 6) Verbanck S, Keukeleire T, Schuermans D, Meysman M, Vincken W, Thompson B. Detecting upper airway obstruction in patients with tracheal stenosis. *J Appl Physiol* 2010; 109: 47-52.
- 7) Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, Marchal F. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22: 1026-1041.
- 8) Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Nakajima Y. Airway dimensions at inspiratory and expiratory multisection CT in chronic obstructive pulmonary disease: correlation with airflow limitation. *Radiology* 2008; 248: 1042-1049.
- 9) Shiota S, Katoh M, Fujii M, Aoki S, Matsuoka R, Fukuchi Y. Predictive equations and the reliability of the impulse oscillatory system in Japanese adult subjects. *Respirology* 2005; 3: 310-315.
- 10) 木田博隆, 峯下昌道, 古屋直樹, 半田寛, 西根広樹, 延山誠一, 白川妙子, 宮澤輝臣. Vibration Response Imaging を用いた中枢気管支狭窄の評価. *聖マリアンナ医科大学雑誌* 2010; 38: 115-126.
- 11) Grimby G, Takishima T, Graham W, Macklem P, Mead J. Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease. *J. Clin. Invest* 1968; 47: 1455-1465.
- 12) Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Effect of upper airway shunt and series properties on respiratory impedance measurements. *J. Appl. Physiol* 1989; 66: 2274-2279.
- 13) Mead J. Contribution of compliance of airways to frequency-dependent behavior of lungs. *J. Appl. Physiol* 1969; 26: 670-673.
- 14) Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir. Physiol. Neurobiol* 2005; 148: 179-194.
- 15) Van Noord JA, Wellens W, Clarysse I, Cauberghs M, Van de Woestijne KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with upper airway obstruction. *Chest* 1987; 92: 475-480.

## Abstract

## Evaluation of Tracheal and Bronchial Stenosis Using Impulse Oscillation System

Hiroshi Handa, Masamichi Mineshita, Naoki Furuya, Hirotaka Kida,  
Hiroki Nishine, Takeo Inoue, Seiichi Nobuyama, and Teruomi Miyazawa

To assess the type and severity of central airway stenosis, bronchoscopy and spirometry are used as standard protocol. However, in patients with severe central airway stenosis, forced expiratory maneuvers are not always possible.

This study utilized the impulse oscillation system (IOS) to evaluate airway mechanics in patients at quiet breathing. Between April 2008 and February 2010, thirty patients with tracheal and main bronchial stenosis underwent IOS and spirometry.

Patients with bronchial stenosis showed significant correlation with spirometry. R5, although not significant, had a correlation with FEV1.0 ( $r = -0.42$ ) and PEF ( $r = -0.50$ ) in patients with tracheal stenosis. In 13 patients with malignant airway stenosis, the cross-sectional area at the narrowest segment revealed significant correlation with PEF ( $r = 0.626$ ,  $p = 0.022$ ), R5 ( $r = -0.819$ ,  $p < 0.001$ ), R20 ( $r = -0.603$ ,  $p = 0.290$ ) and X20 ( $r = 0.597$ ,  $p = 0.031$ ).

IOS was found useful to be in characterizing central airway stenosis and might be as relevant as spirometry for assessing flow volume curves in patients with severe central airway stenosis when forced expiratory maneuvers are limited.

# 再発性多発軟骨炎

聖マリアンナ医科大学 教授

鈴木 登

## 1. はじめに

再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis) は外耳の腫脹、鼻梁の破壊、発熱、関節炎を呈する全身性の疾患として 1923 年に初めて報告されました。現在では再発性多発軟骨炎は多彩な病態を呈する原因不明のまれな難治性炎症性疾患と考えられています。初発症状として耳介の軟骨炎が 6 割に見られ、外耳介の疼痛・腫脹・発赤を認めます。また予後を左右する重要な病変である気道病変 (気管軟骨炎、喉頭軟骨炎) はほぼ半数の患者に認めます (表 1 参考)。発症年齢は 3 歳から 97 歳 にまで広範におよび、平均の発症年齢は 53 歳、男女はほぼ同等に罹患します。

表 1. 再発性多発軟骨炎の初発時と全経過における症状 (欧米)

	初発時	全経過
耳介軟骨	42.9 %	82.9 %
聴覚障害		32.7 %
前庭障害		17.4 %
眼症状	22.2 %	54.0 %
鼻軟骨	27.0 %	61.4 %
喉頭・気管・気管支	21.5 %	48.3 %
関節	38.5 %	70.4 %
胸郭		25.2 %
心臓弁膜症		10.3 %
動脈瘤		5.1 %
全身性血管炎		14.4 %
皮膚	16.4 %	24.4 %
骨髄異形成症候群		11.0 %

## 2. 疫学

- (1) 頻度としては比較的まれな疾患です。これまでは我が国における疫学的な報告が存在しませんでした。アメリカからは人口100万人当たり3.5人と報告されています。昨年我々が行った疫学調査では、全国の主要病院から240例が報告されました。その結果からは我が国の症例数は400～500症例前後と推定しています。
- (2) 生存率は以前の報告(1986年)では、10年生存率55%とされてきました。最近の欧米の報告(1998年)では、8年生存率94%です。今回の我々の調査では報告症例のなかの9%が死亡していたことから、90%以上の生存率と推定しています。

## 3. 症状

特有の症状としては、軟骨に一致した疼痛、腫脹、発赤であり、特に鼻根部や耳介の病変は特徴的です。初発症状としては耳介の軟骨炎がもっとも多いです。軟骨炎は自然にあるいは治療により軽快しますが、名前が示すように再発を繰り返し、耳介や鼻の変形をもたらします。突然の難聴やめまいを起こすこともあります。

多発関節炎もよく認められます。関節炎は通常、移動性で、左右非対称性で、骨の糜爛(びらん)や変形を起こさないとされます。

喉頭、気管、気管支の軟骨病変によって嗄声(しゃがれごえ)、窒息感、喘鳴(ぜんめい)、呼吸困難など様々な症状をもたらします。あるいは気管や気管支の壁の肥厚や狭窄は無症状の事もあり、逆に二次性の気管支炎や肺炎を伴うこともあります。気道閉塞を生じる場合には救急の対応が必要になる場合があります。

眼症状としては、強膜炎、上強膜炎、結膜炎、虹彩炎、角膜炎を伴うことが多いです。まれに視神経炎をはじめ、より重症な眼症状を伴うこともあります。

心臓血管系の症状としては、大動脈弁閉鎖不全や僧房弁閉鎖不全などの心臓弁膜症、動脈瘤などの大動脈病変を伴うことがあり、重症になる場合もあります。外科的な手術が望ましい場合もありますが、軟骨炎のために必ずしも成功率は高くありません。自覚的に心臓血管系の症状は無くても、定期的な心臓の超音波検査が勧められます。

その他の症状としては腎障害や神経障害を伴うことがあります。

再発性多発軟骨炎では関節リウマチや全身性エリテマトーデスをはじめとする膠原病や全身性血管炎、骨髄異形成症候群などを合併することが比較的多くあります。

## 4. 検査と診断

本疾患の診断に特異的な検査は現時点では存在しないので、臨床所見、血液検査、画像所見、および軟骨病変の生検の総合的な判断によってなされます。血液検査では、慢性疾患に見られる貧血、穏やかな白血球増加や血小板増加、血沈亢進や高ガンマグロブリン血症を認めます。尿所見は通常は正常ですが、腎病変があれば蛋白尿や円柱などを認めます。患者の数割にリウマトイド因子や抗核抗体を認めます。

一部ではありますが重症例が存在するので、診断を確定する目的で、病変部の生検（バイオプシー）を行い、組織学的に軟骨組織周囲への炎症細胞浸潤を認める事を確認することが望ましいです。しかし病変部の生検によって特異的な所見が得られるかは、生検のタイミングも重要です。気道病変の有無を明確にするため胸部の CT 検査は全例に施行するべきと考えますが、なかでも 3D-CT 検査は気道病変の検出に有用です。呼吸機能検査もスクリーニング検査として行うことが望ましいです。

診断基準には McAdam の診断基準（1976 年）や Damiani の診断基準（1979 年）が有名です（表 2、表 3）。実際上は、①両側の耳介軟骨炎 ②非びらん性多関節炎 ③鼻軟骨炎 ④結膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎などの眼の炎症 ⑤喉頭・気道軟骨炎 ⑥感音性難聴、耳鳴り、めまいの蝸牛・前庭機能障害、の 6 項目の 3 項目以上を満たす、あるいは 1 項目以上陽性で、確定的な組織所見が得られる場合に診断されます。臨床経過は約 7 割では治癒・改善しますが、1 割弱には死亡例もあり、これは呼吸不全と感染症が原因です。

#### 表 2. マックアダムの診断基準 (McAdam's criteria)

以下の 3 つ以上が陽性

- ・ 両側性の耳介軟骨炎
- ・ 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎
- ・ 鼻軟骨炎
- ・ 眼炎症：結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
- ・ 気道軟骨炎：喉頭あるいは気管軟骨炎
- ・ 蝸牛あるいは前庭機能障害：神経性難聴、耳鳴、めまい

生検（耳、鼻、気道など）による病理学的診断は、臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である。

#### 表 3. ダミアニの診断基準(Damiani's criteria)

- 1) McAdams の基準で 3 つ以上が陽性の場合、必ずしも組織学的な確認は必要ない
- 2) McAdams の基準で 1 つ以上陽性で、確定的な組織所見が得られる場合
- 3) 軟骨炎が解剖学的に離れた 2 カ所以上で認められ、それらがステロイド／ダブソン治療に反応して改善する場合

## 5. 治療

生命予後は改善しているものの今でも致死的になりうる疾患であり、十分な治療を行い炎症の沈静化・軟骨破壊の防止に努めます。まれな疾患であるため多数例での治療研究の報告がないため、今後は治療研究を行う必要があります。ここでは全国調査の結果を踏まえて現時点での治療法を述べます。

治療方針を決定する前に、例え軽症例のように見えても、気道や肺、心臓などの臓器病変の検索を充分に行う必要があります。重症度に関しては個人差が大きい為、以下に述べるように症例に応じて適切な治療方針を決定します。

治療の中心は経口ステロイドですが、気道病変を持つ場合には早期から免疫抑制薬の使用を考慮する必要があります。難治性症例ではステロイドパルス療法を用います。ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性症例で生命予後に影響がある場合は保険適応外で、かつ 50～60%前後の奏効率ではあるものの、生物学的製剤（レミケード、アクテムラ）が有効な場合があります。

### 〔内科的治療〕

#### ◎軽症例

炎症が軽度で耳介、鼻軟骨に病変が限局する場合は、非ステロイド系抗炎症薬を用います。軽症例でも非ステロイド系抗炎症薬が不十分な場合は少量の経口ステロイドを用います。

#### ◎中等症例

炎症が強く気道病変、眼、心、腎臓などの臓器病変や血管炎合併例では経口ステロイドの中等量から大量を用います。具体的にはプレドニゾロン錠 30～60mg/日を、初期量として2～4週継続し、以降は1～2週毎に10%程度減量します。

#### ◎重症例

炎症が非常に強く気道病変の進行や生命予後に影響がある場合にはステロイドパルス療法を考慮します。

#### ◎ステロイド抵抗例

ステロイドの減量で炎症が再燃する場合や単独では効果が不十分な場合、免疫抑制薬の併用を考えます。気道病変の進行がステロイド単剤ではコントロールしにくい場合が多く、早期からの免疫抑制薬の併用が望まれます。いずれの薬剤も保険適応外です。

具体的には、リウマトレックス 4～8mg/週、ネオーラル 100～200mg/日、エンドキサン 50～100mg/日が有用と思われれます。

### 〔外科的治療・その他の治療〕

気道病変に対しては気管切開術、気管・気管支狭窄例にはステント（Expandable Metallic Stent）挿入や気管形成術を施行します。呼吸困難などの症状を有する場合で ①中枢気道



の高度の狭窄が画像で確認される ②狭窄部より末梢側の気道や肺が保たれている場合にはステントが使用されます。ただし、末梢側の再発性肺炎の治療目的でステントが使用される場合もあります。

夜間の末梢気道病変の虚脱を防ぐため二相式気道陽圧療法を必要とします。

心血管病変には外科的手術が必要になる場合がありますが、軟骨炎に伴う術後の合併症、易感染性、ステロイド使用などもあり充分慎重に考えます。

## 6. 日常生活の注意（日常生活管理）

- ・根気よく治療にあたり、十分な治療を受けて炎症をコントロールすることにより近年は予後が改善してきています。
- ・局所症状は長期にわたり寛解と再燃を繰り返す性質を持ちます。その経過の中で比較的まれではありますが、様々な他の症状が出現する可能性があることに留意してください。
- ・現病と治療薬により感染しやすい状態にあるため、感染予防に留意してください。
- ・炎症部の軟骨は脆弱化しているため、圧迫などで変形が助長されるため、局所の安静を保ってください。

## 7. おわりに

昨年度行った疫学調査の結果から、先に述べたように日本での臨床像の一部が明らかにされました。さらに再発性多発軟骨炎患者では複数の診療科を受診する場合も多く、医療費も高額になることから、公的補助を受けられる手立ての確立が望まれています。

## 特集

## 関節リウマチと鑑別が必要な膠原病類縁疾患

## 再発性多発軟骨炎\*

鈴木 登<sup>\*\*,\*\*\*</sup>  
遊道 和雄<sup>\*\*</sup>  
岡 寛<sup>\*\*</sup>  
山野 嘉久<sup>\*\*</sup>

**Key Words** : relapsing polychondritis, saddle nose, arthritis, broncho malacia, inflammation

## はじめに

再発性多発軟骨炎は1923年にはじめてJaksch-Wartenhorstにより軟骨組織に炎症を繰り返す疾患として報告された<sup>1)</sup>。典型的には外耳の腫脹、鼻梁の破壊、発熱、関節炎などを呈する<sup>2)</sup>。現在では再発性多発軟骨炎はきわめて多彩な病態を呈する原因不明の稀な難治性炎症性疾患と考えられている。膠原病などとの合併例を認めることを含めて自己免疫疾患と考える研究者もいる<sup>3)</sup>。

これまでに十分な疫学調査は行われておらず、本邦では患者数の推定もなされてこなかった。今回われわれは全国の主要な病院に対して疫学調査を行い興味深い成績を得たので、その成績を含めて本邦の再発性多発軟骨炎について概説する。

## 疫 学

①頻度としては比較的稀な疾患である。これまではわが国における疫学的な報告が存在しないが、アメリカからは人口100万人あたり3.5人と報告されている。2010年われわれが行った疫学調査では全国の主要病院から240例が報告された。

その結果からはわが国の症例数は400～500症例前後と推定している。

②生存率は以前の報告(1986年)では、10年生存率55%とされていた。最近の欧米の報告(1998年)では、8年生存率94%である。これまで本邦での生存率の報告はなかったが、今回のわれわれの調査では報告症例の中の9%が死亡していたことから、90%以上の生存率と推定している。

③初発症状として耳介の軟骨炎が約6割と一番多くみられ、外耳介の疼痛・腫脹・発赤を認める。次に頻度が高いのは鞍鼻(鼻軟骨炎)約3割、蝸牛・前庭神経障害(神経性感音性難聴)約2割となっている<sup>4)</sup>。

予後を左右する重要な病変である気道病変(気管軟骨炎、喉頭軟骨炎)はほぼ半数の患者に認められる。さらに骨髓異形成症候群や白血病を合併する場合も認められている。

④発症年齢は3歳から97歳にまで広範に及び、平均の発症年齢は53歳、男女はほぼ同等に罹患する(図1)。

## 症 状

特有の症状としては、軟骨に一致した疼痛、発赤、腫脹であり、特に鼻根部や耳介の病変は特徴的である。初発症状としては耳介の軟骨炎が最も多い(表1)。軟骨炎は自然にあるいは治

\* Relapsing polychondritis.

\*\* Noboru SUZUKI, M.D., Ph.D., Kazuo YUDO, M.D., Ph.D., Hiroshi OKA, M.D., Ph.D. & Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター〔☎216-8512 川崎市宮前区菅生2-16-1〕; Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki 216-8512, JAPAN

\*\*\* 聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学

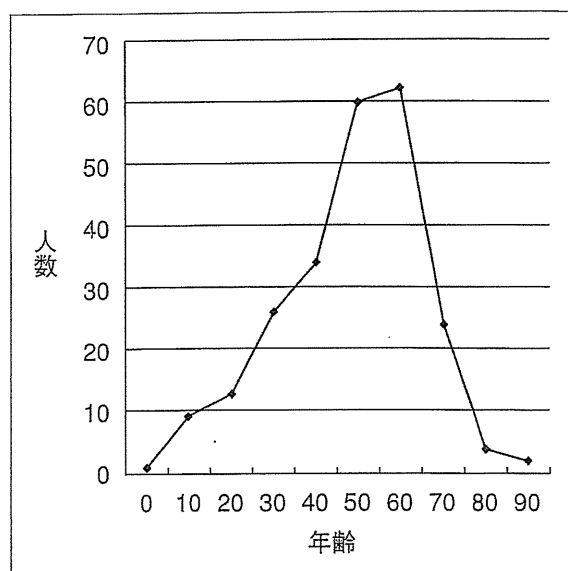


図1 全国調査に基づく再発性多発軟骨炎の発症年齢

療により軽快するが、名前が示すように再発を繰り返す、耳介や鼻の変形をもたらす。突然の難聴やめまいを起こすこともある。

多発関節炎もよく認められる。関節炎は通常、移動性で、左右非対称性で、骨のびらんや変形を起こさないとされる。

喉頭、気管、気管支の軟骨病変によって嘔声、窒息感、喘鳴、呼吸困難などさまざまな症状をもたらす。あるいは気管や気管支の壁の肥厚や狭窄は無症状のこともあり、逆に二次性の気管支炎や肺炎を伴うことも少なくない。

気道閉塞を生じる場合には救急の対応が必要になる場合がある。気道閉塞は単純に気管・気管支軟骨の破壊による気管・気管支の脆弱性、あるいは狭窄により起こる場合がある。このような症例には種々のステントの挿入が行われて、有用な場合も多い。一方で、長期的な観点からは炎症のコントロールが十分でない場合には挿入したステントの周囲(中枢側と末梢側)に炎症を惹起する可能性があり、慎重に適応を選ぶ必要がある。

さらに夜間には非侵襲的陽圧換気療法(BIPAP (bi-phasic positive airway pressure) など)を行い末梢気道病変の虚脱を防ぐ必要がある症例も存在する。

しかし、ここで特記すべきは、気管・気管支軟骨の炎症の強い症例の一部では、気道過敏性

表1 RPの初発時と全経過における症状(欧米)

	初発時	全経過
耳介軟骨	42.9%	82.9%
聴覚障害		32.7%
前庭障害		17.4%
眼症状	22.2%	54.0%
鼻軟骨	27.0%	61.4%
喉頭・気管・気管支	21.5%	48.3%
関節	38.5%	70.4%
胸郭		25.2%
心臓弁膜症		10.3%
動脈瘤		5.1%
全身性血管炎		14.4%
皮膚	16.4%	24.4%
骨髄異形成症候群		11.0%

が極度に亢進している場合がある。このような症例には、気管を刺激する操作を行う場合には慎重に行う必要があるし、さらには気管に対する操作を行うべきではない症例も存在する。さらにこのような症例の一部では気管支喘息との鑑別が問題となる<sup>5)</sup>。

われわれの研究班での経験からは気道病変ことに気道過敏性を初発症状としてその後他の部位に軟骨炎症状が出現する症例が存在することが問題になっている。このような症例を初発時に再発性多発軟骨炎と診断することはきわめて難しく、今後症例を集積することが必須の検討課題と思われる。

眼症状としては、強膜炎、上強膜炎、結膜炎、虹彩炎、角膜炎を伴うことが多い。稀に視神経炎をはじめ、より重症な眼症状を伴うこともある。

心臓血管系の症状としては、大動脈弁閉鎖不全や僧房弁閉鎖不全などの心臓弁膜症、動脈瘤などの大動脈病変を伴うことがあり、重症になる場合もある。外科的な手術が望ましい場合もあるが、軟骨炎のために必ずしも成功率は高くない。自覚的に心臓血管系の症状はなくとも、定期的な心臓の超音波検査が勧められる。

その他の症状としては腎障害や神経障害を伴うことがある。

再発性多発軟骨炎では関節リウマチや全身性エリテマトーデスをはじめとする膠原病や全身性血管炎、骨髄異形成症候群などを合併することが比較的多い。

表2 マックアダムスの診断基準(McAdam's criteria)

以下の3つ以上が陽性

- ・両側性の耳介軟骨炎
- ・非びらん性, 血清陰性, 炎症性多発性関節炎
- ・鼻軟骨炎
- ・眼炎症: 結膜炎, 角膜炎, 強膜炎, 上強膜炎, ぶどう膜炎
- ・気道軟骨炎: 喉頭あるいは気管軟骨炎
- ・蝸牛あるいは前庭機能障害: 神経性難聴, 耳鳴, めまい

生検(耳, 鼻, 気道など)による病理学的診断は, 臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である。

## 検査と診断

本疾患の診断に特異的な検査は現時点では存在しないので, 臨床所見, 血液検査, 画像所見, および軟骨病変の生検の総合的な判断によってなされる。血液検査では, 慢性疾患にみられる貧血, 穏やかな白血球増加や血小板増加, 血沈亢進や高ガンマグロブリン血症を認める。尿所見は通常は正常だが, 腎病変があれば蛋白尿や円柱などを認める。患者の数割にリウマトイド因子や抗核抗体を認める。

一部ではあるが重症例が存在するので, 診断を確定する目的で, 病変部の生検(バイオプシー)を行い, 組織学的に軟骨組織周囲への炎症細胞浸潤を認めることを確認することが望ましい。しかし, 病変部の生検によって特異的な所見が得られるかは, 生検のタイミングも重要である。気道病変の有無を明確にするため胸部のCT検査は全例に施行するべきと考えるが, なかでも3D-CT検査は気道病変の検出に有用である。呼吸機能検査もスクリーニング検査として行うことが望ましい。

診断基準にはMcAdamsの診断基準(1976年)(表2)<sup>6)</sup>やDamianiの診断基準(1979年)(表3)<sup>7)</sup>が有名である。具体的には, ①両側の耳介軟骨炎, ②非びらん性多関節炎, ③鼻軟骨炎, ④結膜炎, 強膜炎, ぶどう膜炎などの眼の炎症, ⑤喉頭・気道軟骨炎, ⑥感音性難聴, 耳鳴り, めまいの蝸牛・前庭機能障害, の6項目の3項目以上を満たす, あるいは1項目以上陽性で, 確定的な組織所見が得られる場合に診断される。臨床経過は約7割では治癒・改善するが, 1割弱には死亡例もあり, 呼吸不全と感染症が原因

表3 ダミアニの診断基準(Damiani's criteria)

- 1) McAdamsの基準で3つ以上が陽性の場合には必ずしも組織学的な確認は必要ない
- 2) McAdamsの基準で1つ以上陽性で, 確定的な組織所見が得られる場合
- 3) 軟骨炎が解剖学的に離れた2か所以上で認められ, それらがステロイド/ダブソン治療に反応して改善する場合

である。

KrausらはすでにMCP-1, MIP-1beta, IL-8が再発性多発軟骨炎の病態形成に重要なことを報告している<sup>8)</sup>。われわれは患者血清中のバイオマーカーを探索する目的で, Damianiの診断基準を満たす症例再発性多発軟骨炎患者16名の血清を用いて36種類のサイトカイン・ケモカイン濃度を測定した。その結果, 可溶性TREM-1が特異的に増加していることを見出した(投稿中)。TREM-1は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する受容体で, 血管内皮, マクロファージ, 好中球などに発現する。組織学的に検討すると, TREM-1は病変部周囲の血管内皮細胞に発現しており軟骨細胞そのものは発現していなかった。TREM-1はdamage-associated molecular patterns(DAMPs)<sup>9)</sup>の受容体として知られ炎症性サイトカインの分泌をひき起こす<sup>10)~12)</sup>。この成績から今後DAMPsの役割を検討する必要があると考えている。

## 治療

生命予後は改善しているものの今でも致死的になりうる疾患であり, 十分な治療を行い炎症の沈静化・軟骨破壊の防止に努める。稀な疾患であるため多数例での治療研究の報告がない。そこで, われわれの研究班では気道病変に対するメトトレキサートの有用性を評価することを目的に全国レベルで症例を多く持つ施設の協力を得て, 多施設共同の前向き治療研究を開始した。現在は症例の組み入れを行っている段階である。

ここでは全国調査の結果を踏まえて現時点での治療法を述べる。

治療方針を決定する前に, たとえ軽症例のようにみえても, 気道や肺, 心臓などの臓器病変の検索を充分に行う必要がある。重症度に関し

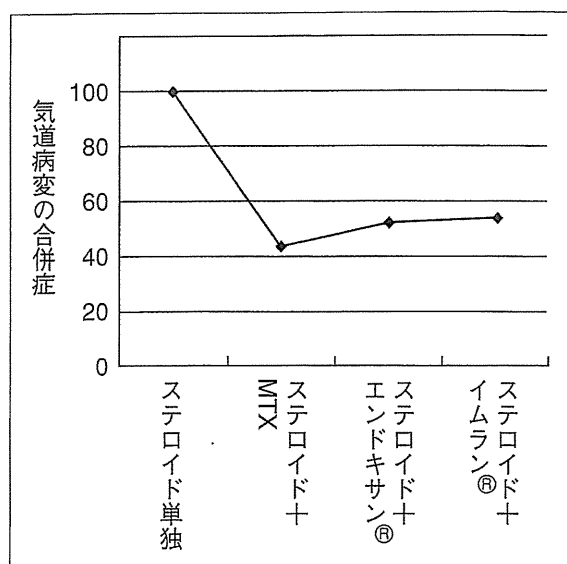


図2 治療法による気道病変合併率の差異

ては個人差が大きいため、以下に述べるように症例に応じて適切な治療方針を決定する。

治療の中心は経口ステロイドだが、気道病変を持つ場合には早期から免疫抑制薬の使用を考慮する必要がある(図2)。難治性症例ではステロイドパルスを用いる。ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性症例で生命予後に影響がある場合は保険適応外で、かつ50~60%前後の奏効率ではあるものの生物学的製剤(レミケード®, アクテムラ®)が有効な場合がある<sup>13)</sup>。

## 1. 内科的治療

### (1) 軽症例

炎症が軽度で耳介、鼻軟骨に病変が限局する場合は、非ステロイド系抗炎症薬を用いる。軽症例でも非ステロイド系抗炎症薬が不十分な場合は少量の経口ステロイドを用いる。

### (2) 中等症例

炎症が強く気道病変、眼、心、腎臓などの臓器病変や血管炎合併例では経口ステロイドの中等量から大量を用いる。具体的にはプレドニゾン錠®30~60mg/日を、初期量として2~4週継続し、以降は1~2週ごとに10%程度減量する。

### (3) 重症例

炎症が非常に強く気道病変の進行や生命予後に影響がある場合にはステロイドパルス療法を考慮する。

### (4) ステロイド抵抗例

ステロイドの減量で炎症が再燃する場合や単

独では効果が不十分な場合免疫抑制薬の併用を考える。気道病変の進行がステロイド単剤ではコントロールしにくい場合が多く、早期からの免疫抑制薬の併用が望まれる。具体的には、リウマトレックス®4~8mg/週、ネオオーラル®100~200mg/日、エンドキサン®50~100mg/日が有用と思われる。

## 2. 外科的治療・その他の治療

気道病変に対しては気管切開術、気管・気管支狭窄例にはステント(expandable metallic stent)挿入や気管形成術を施行する。呼吸困難などの症状を有する場合で①中枢気道の高度の狭窄が画像で確認される、②狭窄部より末梢側の気道や肺が保たれている場合にはステントが使用される。ただし、末梢側の再発性肺炎の治療目的でステントが使用される場合もある。

すでに述べたが夜間の末梢気道病変の虚脱を防ぐため二相式気道陽圧療法を必要とする。

心血管病変には外科的手術が必要になる場合があるが、軟骨炎に伴う術後の合併症、易感染性、ステロイド使用などもあり十分慎重に考える。

## おわりに

2010年度行った疫学調査の結果から、上記に述べたように日本での臨床像の一部が明らかにされた。しかし、その病態、治療法ことに重症気道病変を持つ患者への対応など明らかにしなければならない課題も多い。さらに再発性多発軟骨炎患者では複数の診療科を受診する場合も多く、医療費も高額になることから、公的補助を受けられる手立ての確立が望まれている。

## 文 献

- 1) Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. Wien Arch Inn Med 1923 ; 6 : 93.
- 2) Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. N Engl J Med 1960 ; 263 : 51.
- 3) Hansson AS, Holmdahl R. Cartilage-specific autoimmunity in animal models and clinical aspects in patients-focus on relapsing polychondritis. Arthritis Res 2002 ; 4 : 296.
- 4) Kimura Y, Miwa H, Furukawa M, et al. Relapsing polychondritis presented as inner ear involvement.

- J Laryngol Otol 1996 ; 110 : 154.
- 5) Mohammad A, Ambrose N, Tuohy M, et al. Relapsing polychondritis : reversible airway obstruction or asthma. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 938.
  - 6) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis : prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976 ; 55 : 193.
  - 7) Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis—report of ten cases. *Laryngoscope* 1979 ; 89 : 929.
  - 8) Stabler T, Piette JC, Chevalier X, et al. Serum cytokine profiles in relapsing polychondritis suggest monocyte/macrophage activation. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 3663.
  - 9) Chen LC, Laskin JD, Gordon MK, et al. Regulation of TREM expression in hepatic macrophages and endothelial cells during acute endotoxemia. *Exp Mol Pathol* 2008 ; 84 : 145.
  - 10) Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge : inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000 ; 164 : 4991.
  - 11) El Mezayen R, El Gazzar M, Seeds MC, et al. Endogenous signals released from necrotic cells augment inflammatory responses to bacterial endotoxin. *Immunol Lett* 2007 ; 111 : 36.
  - 12) Bleharski JR, Kiessler V, Buonsanti C, et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response. *J Immunol* 2003 ; 170 : 3812.
  - 13) Buonuomo PS, Bracaglia C, Campana A, et al. Relapsing polychondritis : new therapeutic strategies with biological agents. *Rheumatol Int* 2010 ; 30 : 691.

\* \* \*



## 解説

# 再発性多発軟骨炎の全国疫学調査\*

岡 寛\*\* 山野 嘉久\*\* 遊 道 和 男\*\*  
鈴木 登\*\* 須賀 万 智\*\*\*

Key Words : relapsing polychondritis, nationwide, epidemiology

### はじめに

再発性多発軟骨炎(RP)は、全身の軟骨の炎症を繰り返す難治性疾患であるが、本邦での大規模な疫学調査は皆無である<sup>1)~8)</sup>。われわれは、厚生労働省の「RPの診断と治療体系の確立研究班」において、全国規模のRPの疫学調査を実施したので報告する。

### 方 法

①全国の医科大学・医学部、国立病院、赤十字病院に1,894通のRPに関する一次アンケートを配布した。

②一次アンケートにおいて「症例あり」または過去にRPの症例報告や論文報告のあった医療機

関に485通の二次アンケートを配布し、その結果を解析した。

### 結 果

①二次アンケート485通のうち、143通(回収率: 29.5%)から返信があり、合計239例のダミアニの基準<sup>9)10)</sup>(表1)を満たすRP症例が集積された。

②RP 239例のうち、男性が127例、女性が112例で男性がやや多かった(図1)。

③RPの平均年齢は、52.7歳であり、3歳から80歳までの全年齢層に分布していたが、50歳代が60人、60歳代が62人で中年以降に好発していた(図2)。

④239例中、191例(79.9%)に病理学的検査が施行されており、CRP陽性例が206例(86.2%)、II型コラーゲン抗体陽性例は、33例(13.8%)であった。

表1 診断基準

マックアダムスの診断基準(以下の3つ以上が陽性): 1976年

- ・両側性の耳介軟骨炎
- ・非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎
- ・鼻軟骨炎
- ・眼炎症: 結膜炎, 角膜炎, 強膜炎, 上強膜炎, ぶどう膜炎
- ・気道軟骨炎: 喉頭あるいは気管軟骨炎
- ・蝸牛あるいは前庭機能障害: 神経性難聴, 耳鳴, めまい

生検(耳, 鼻, 気道など)による病理学的診断は、臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である

ダミアニの診断基準: 1979年

- 1) McAdamの基準で3つ以上が陽性
- 2) 1つ以上陽性で、確定的な組織所見が得られる
- 3) 解剖学的に離れた2か所以上で陽性で、ステロイド/ダブソン治療に反応

\* A nationwide epidemiologic study in patients with relapsing polychondritis in Japan.

\*\* Hiroshi OKA, M.D., Ph.D., Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D., Kazuo YUDOH, M.D., Ph.D. & Noboru SUZUKI, M.D., Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター〔☎216-8512 川崎市宮前区菅生2-16-1〕; Institute of Medical Science, St. Marianna University, Kawasaki 216-8512, JAPAN

\*\*\* Machi SUKA, M.D., Ph.D.: 東京慈恵会医科大学環境保健医学講座

⑤初発症状は、片側または両側の耳介軟骨炎137例(57.3%)であった。しかし、経過中気道病変が122例(51.0%)存在しており、半数以上の症例に気道病変(気管・気管支炎、喉頭軟骨炎)を合併していた。

⑥気道病変に対して、気管切開42例(17.6%)、気管内ステント治療22例(9.2%)が施行されていた。

⑦治療薬は、ステロイド剤が大部分の症例：219例(91.6%)に使用されていたが、気道病変の合併例では、ステロイド剤のみではコントロールができず、免疫抑制剤(メソトレキサート、シクロフォスファミド、シクロスポリン)の併用効果が示唆された。

⑧生物学的製剤の治療は、インフリキシマブ8例、エタネルセプト3例、トシリズマブ3例という少数の使用例であり、効果もまちまちであった。

⑨臨床経過は、改善159例(67%)、治癒11例(5%)と良好であったが、死亡例22例(9%)も存在した(図3)。死亡原因は、感染症と呼吸不全が多く、気道病変との関連が深かった(図4)。

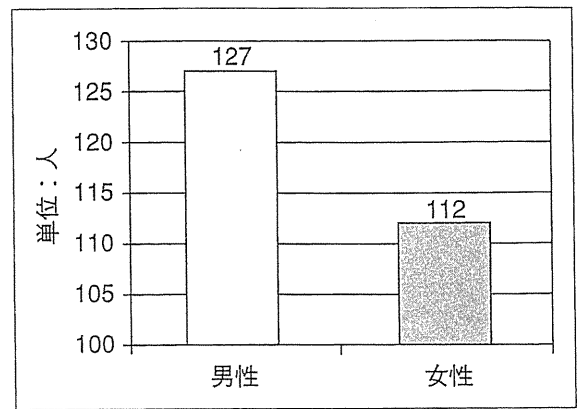


図1 RP患者の性別

### 結 論

RPは中年以降の男女に好発し、気道病変が半数以上に存在することが明らかになった。気道病変は、予後に深くかかわっており、気道病変を早期からコントロールすることが重要であることが示唆された。

### 考 案

今回、アジア圏ではじめての全国規模の疫学

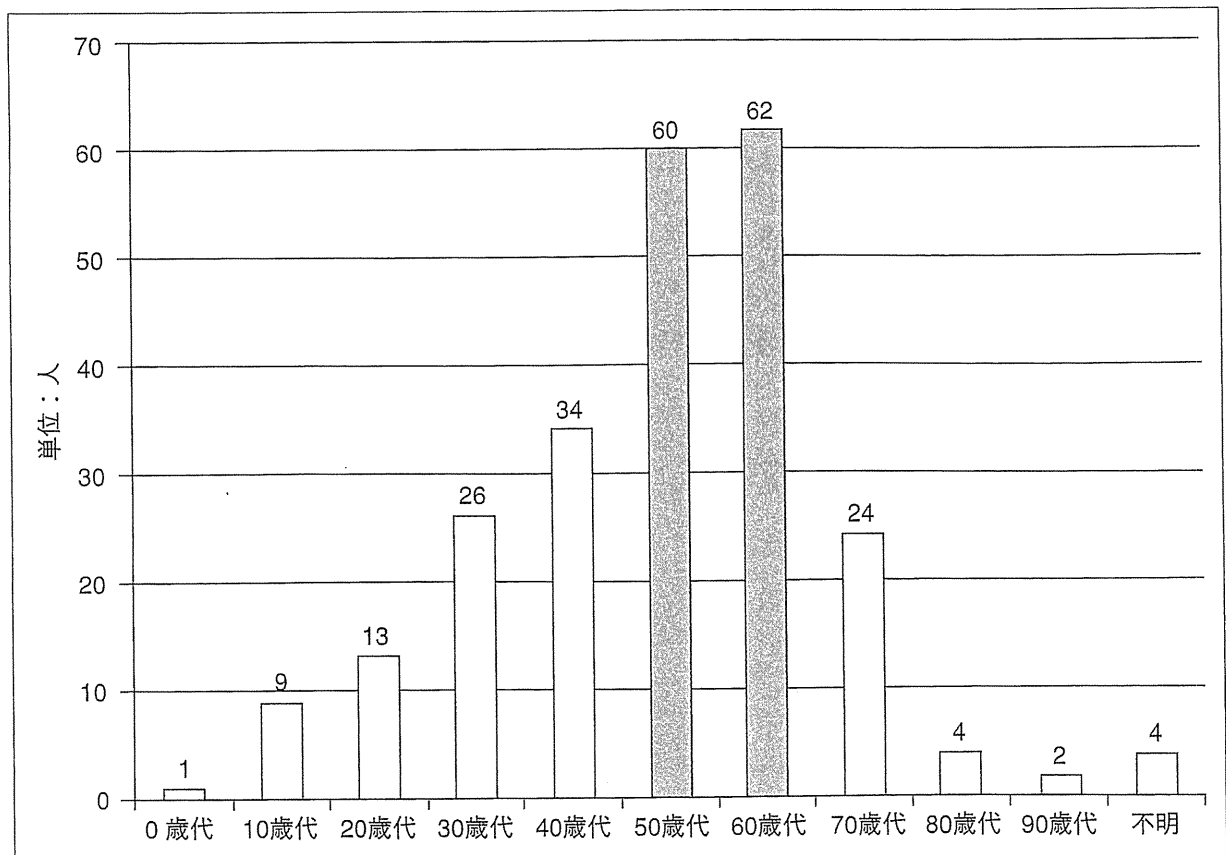


図2 RP患者の年齢の分布



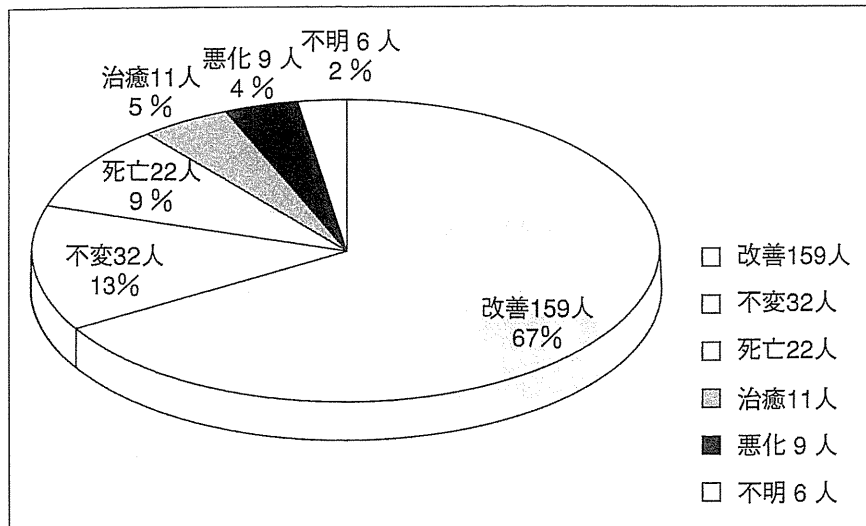


図3 RP患者の臨床経過

調査が実施された。アンケート方式のため、治療の詳細は不明な点もあるが、気道病変は半数以上に存在し、予後を決する因子であった。ステロイド剤のみの治療では、後に気道病変を併発している事実より、ステロイド剤のみでは気道病変をコントロールすることはできないと考えられた。今後、免疫抑制剤の前向きな対照試験の実施が望まれる。

謝辞：本研究は、平成21年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の「再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立研究班」の助成金によって行われた。

文 献

- 1) Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. Ann Intern Med 1998 ; 129 : 114.
- 2) Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, et al. Relapsing polychondritis : a clinical review. Semin Arthritis Rheum 2002 ; 31 : 384.
- 3) Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Relapsing polychondritis. Curr Opin Rheumatol 2004 ; 16 : 56.
- 4) Gergely P Jr, Poór G. Relapsing polychondritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004 ; 18 : 723.
- 5) Luthra HS. Relapsing polychondritis. In : Klippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. Vol. 27. St. Louis : Mosby ; 1998. p. 1.

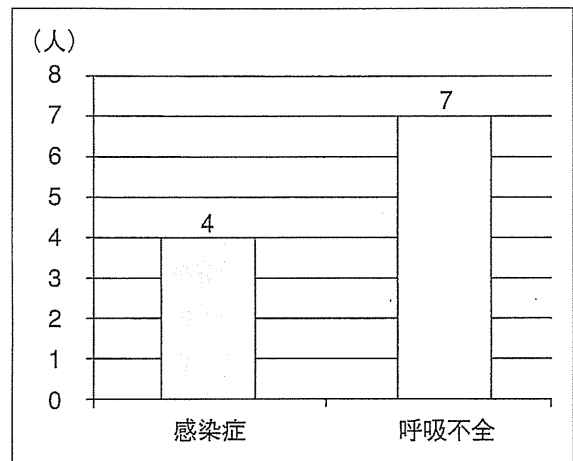


図4 RP患者の関連死亡原因

- 6) Ananthakrishna R, Goel R, Padhan P, et al. Relapsing polychondritis-case series from South India. Clin Rheumatol 2009 ; 28 : S7.
- 7) Sharma A, Bambery P, Wanchu A, et al. Relapsing polychondritis in North India : a report of 10 patients. Scand J Rheumatol 2007 ; 36 : 462.
- 8) Kong KO, Vasoo S, Tay NS, et al. Relapsing polychondritis-an Oriental case series. Singapore Med J 2003 ; 44 : 197.
- 9) Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis-report of ten cases. Laryngoscope 1979 ; 89 : 929.
- 10) McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis : prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine 1976 ; 55 : 193.

\* \* \*

再発性多発軟骨炎  
(relapsing polychondritis)  
診断・治療指針（案）  
2009年度版

厚生労働省  
難治性疾患克服研究事業  
再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立班

## 1. 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis : RP) とは

再発性多発軟骨炎は、全身の軟骨組織に系統的に炎症をきたし、炎症が持続すれば、軟骨組織の破壊による脆弱化をきたす比較的まれな疾患である。本疾患に特有の局所症状は軟骨に一致した疼痛、発赤、腫脹であり、特に耳介、鼻根部、関節に炎症を認める場合が多い。また、気道に存在する軟骨の炎症と脆弱化によって気道が閉塞・虚脱する場合があります。また、窒息による突然死の危険が存在する。その他、大動脈瘤、心臓弁膜症、まれに腎障害、神経障害、骨髄異形成症候群などを合併する。

診断は、軟骨部位の特有な局所症状に留意して本疾患を想起出来れば、典型例に関してはそれほど困難ではない。しかし、炎症所見に乏しい全身の疼痛を訴える症例が精神的な原因と判断される場合や、気道病変のみを認める症例が気管支喘息と診断されるなど、非典型例では誤診のリスクが存在するので、診断に際しては慎重な対応が望まれる。また治療は、病変の部位や範囲、臓器症状の有無や程度を把握し、治療方針を決定する必要がある。

### 1) 頻度

比較的稀である。アメリカ・ロチェスターの報告では、年間発症率が 100 万人当たり 3.5 人と報告されている<sup>1</sup>。平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立」班によって行われた我が国における初めての疫学調査では、240 余名の RP 患者の存在が確認され、本邦ではおよそ 400 から 500 人の患者が存在すると推定される。

### 2) 生存率

以前の報告 (1986 年) では、10 年生存率 55% であった<sup>2</sup>が、最近の欧米の報告 (1998 年) では、8 年生存率 94% であった<sup>3</sup>。平成 21 年度の我が国の調査では 239 例中 22 名 (9.0%) の死亡が認められた<sup>4</sup>。

## 2. RP の症状

軟骨に一致した疼痛、発赤、腫脹。特に鼻根部や耳介の病変は特徴的で、また多発性関節炎の合併も多い。喉頭、気管、気管支の軟骨病変によって気道閉塞を生じる場合がある。その他、大動脈病変、動脈瘤、心臓弁膜症、腎障害、神経障害、骨髄異形成症候群 (MDS) を合併することがある。ときに、全身性血管炎や膠原病に合併することがある<sup>5</sup>。

表 1. RP の初発時と全経過における症状

(欧米からのこれまでの報告ならびに、平成 21 年度本研究班のまとめ)

	欧米の報告		平成 21 年度
	初発時	全経過	本研究班のまとめ
耳介軟骨	42.9 %	82.9 %	78.2 %
聴覚障害		32.7 %	26.8 %
前庭障害		17.4 %	
眼症状	22.2 %	54.0 %	45.6 %
鼻軟骨	27.0 %	61.4 %	39.3 %
喉頭・気管・気管支	21.5 %	48.3 %	49.8 %
関節	38.5 %	70.4 %	38.5 %
胸郭		25.2 %	
心臓弁膜症		10.3 %	
動脈瘤		5.1 %	
全身性血管炎		14.4 %	
皮膚	16.4 %	24.4 %	11.4 %
骨髄異形成症候群		11.0 %	2.1 %

### 3. RPの診断

RPの診断に特異的な検査は、現時点では存在しない。診断は、臨床所見、補助的な血液検査、画像所見、および軟骨病変の生検の総合的に判断によってなされる（診断基準参照）。病変部の生検によって特異的な所見が得られるかは、生検のタイミングなどに依存する。

診断基準として、McAdamsの診断基準（1976年）<sup>6</sup>が最初に設定されたが、症状の出現時期が各臓器によって異なることに対応するために改訂された、Damianiの診断基準（1979年）<sup>7</sup>がよく用いられている。

McAdam's criteria（以下の3つ以上が陽性）：1976年

- ・ 両側性の耳介軟骨炎
- ・ 非びらん性、血清陰性、炎症性多発性関節炎
- ・ 鼻軟骨炎
- ・ 眼の炎症：結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、ぶどう膜炎
- ・ 気道軟骨炎：喉頭あるいは気管・気管支の軟骨炎
- ・ 蝸牛あるいは前庭機能障害：神経性難聴、耳鳴、めまい

Damiani's criteria：1979年

- 1) McAdamsの基準で3つ以上が陽性
- 2) 1つ以上陽性で、確定的な組織所見が得られる
- 3) 解剖学的に離れた2カ所以上で陽性で、ステロイド/γグロブリン治療に反応

血清学的な診断マーカーが存在しない現状においては、生検（耳、鼻、気道など）による病理学的診断は、臨床的に診断が明らかであっても基本的には必要である。

### 4. 血液検査所見

- ・ 血沈、CRPの上昇（MMP-3の上昇）を認めることがある
- ・ 時に、正球性正色素性貧血
- ・ 約10%に、好酸球増多症が認められる
- ・ 約22～66%に、抗核抗体陽性（homogeneous or speckled pattern）
- ・ 一部に、抗 type II コラーゲン抗体陽性、
- ・ 約16%に、リウマチ因子陽性
- ・ 一部に、抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性  
（研究レベルで、MCP-1, MIP-1β, IL-8 上昇の報告あり<sup>8</sup>）

問題点：

- 1) RPの診断マーカーとしての血液検査が確立していない
- 2) RPの疾患活動性や治療効果を評価できる血液検査が確立していない
- 3) RPの予後を予測する血液検査が確立していない

### 5. 気道病変の評価

気道病変の有無や程度に関する検査は、病状を把握し治療方針を決定する為に重要である。臨床的には気道症状がなくても、検査で病変の存在が判明する場合もある。呼吸機能検査と、吸気時・呼気時の胸部CT検査の施行は最低限施行することが望まれる。

- ・ 呼吸機能検査：スパイロメトリー、フローボリュームカーブでの呼気気流制限の評価（気道閉塞・虚脱による一秒率低下、ピークフロー低下など）
- ・ 胸部レントゲン検査（気管・気管支狭小化、無気肺、気管・喉頭軟骨の石灰化など）
- ・ 胸部CT検査（気道狭窄、気道壁の肥厚、軟骨石灰化など）  
肺野3D-CTはより有用である。吸気時のみでなく呼気時にも撮影すると病変のある気管支は狭小化がより明瞭になり、病変のある気管支領域は含気が減少するので肺野のモザイク・パターンが認められる。
- ・ 胸部MRI（とくにT2強調画像で気道軟骨病変部の質的評価に有用：炎症と線維化や浮腫との区別）
- ・ 気管支鏡検査  
上記の検査で異常が確認され、呼吸器症状（喘鳴、呼吸困難など）を呈する症例において、さらに詳細に検討する必要がある場合に施行する。RP患者は気道過敏性