

**TABLE 6. RELATION BETWEEN BASELINE OF THE DEGREE OF TRACHEAL OBSTRUCTION AND THE CHANGE IN MODIFIED MEDICAL RESEARCH COUNCIL SCALE GRADE AFTER INTERVENTIONAL BRONCHOSCOPY**

Degree of Tracheal Obstruction (%)	$\Delta$ MMRC*		Responders <sup>†</sup> (%)
	$\leq 1$	$\leq 2$	
50–60		2	10/17 (58.8%)
61–70	2	2	
71–80	5	6	
81–90	2	9	11/13 (84.6%)
91–100		2	

Definition of abbreviation: MMRC = modified Medical Research Council Scale.

\*  $\Delta$ MMRC = change in MMRC Scale grade.

<sup>†</sup>  $\Delta$ MMRC responder = improvement in MMRC Scale grade by 2 or more.

dyspnea. If the cross-sectional area (CSA) was small, then the angle was close to  $0^\circ$ ; however, after intervention, the CSA significantly increased and the angle was close to  $45^\circ$ . In this clinical study, the pressure difference was used mainly to locate the site of maximal obstruction for the optimal positioning of the stent, and we used the angle of the P–P curve to assess the degree of tracheal obstruction quantitatively. The angle of the P–P curve was a visually simple way to assess the outcome of intervention in real time during bronchoscopy. In our experimental study, the angle of the P–P curve was unaffected by breathing maneuvers whereas the pressure difference was affected. Moreover, the shape of the P–P curve was useful in analyzing the nature of the stenosis. In fixed stenosis, the P–P curve was linear whereas in variable stenosis, the P–P curve was loop-shaped and a significant change was observed in the angle between inspiration and expiration. This bronchoscopic procedure made it possible to achieve complete remission in patients with tracheal obstruction. Furthermore, this approach provided useful information during the procedure to guide treatment decisions, such as additional stenting, balloon dilation, and laser ablation.

**TABLE 7. CORRELATIONS AMONG PRESSURE DIFFERENCE, ANGLE OF PRESSURE–PRESSURE CURVE, PULMONARY FUNCTION TESTS, AND DEGREE OF OBSTRUCTION IN TRACHEAL OBSTRUCTION CASES**

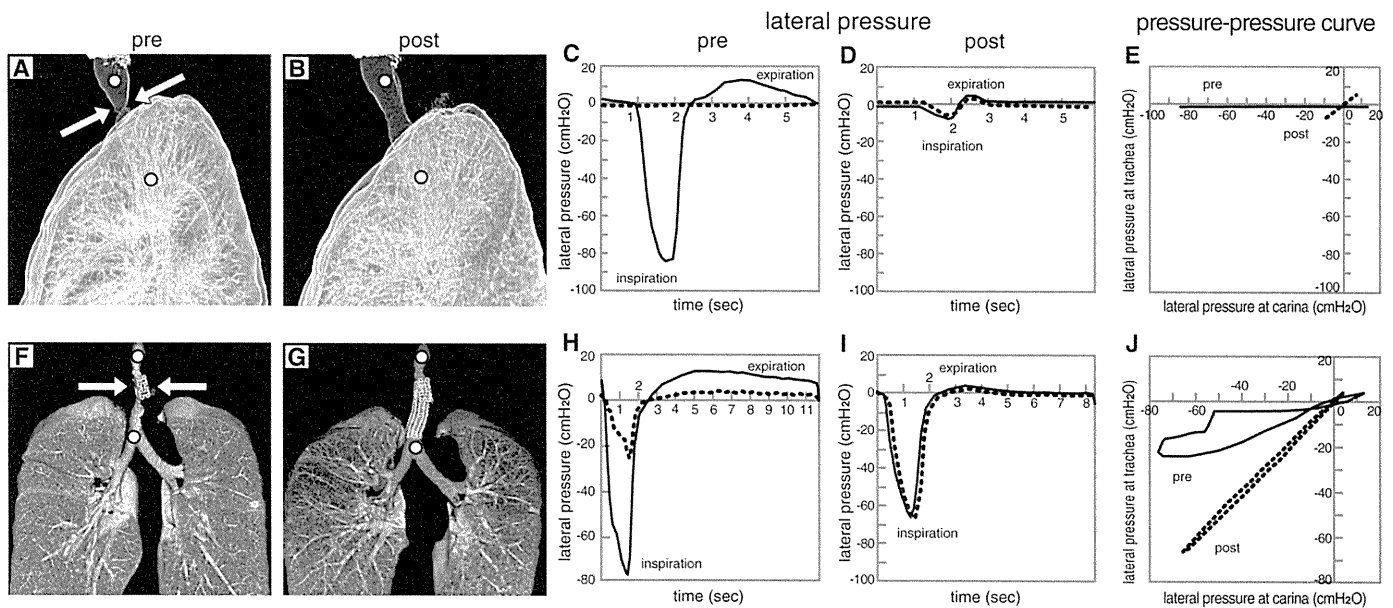
	Pressure Difference		Angle of P–P Curve	
	r Value	P Value	r Value	P Value
MMRC Scale	0.63	<0.0001	–0.65	<0.0001
VC	–0.14	0.2478	0.09	0.4572
VC, % predicted	–0.26	0.0296	0.25	0.0375
FVC	–0.14	0.2523	0.09	0.4429
FEV <sub>1</sub>	–0.45	<0.0001	0.44	0.0001
FEV <sub>1</sub> , % predicted	–0.50	<0.0001	0.43	0.0002
FEV <sub>1</sub> /FVC	–0.42	0.0002	0.46	<0.0001
PEF	–0.62	<0.0001	0.53	<0.0001
Degree of tracheal obstruction	0.83	<0.0001	–0.84	<0.0001

Definition of abbreviations: MMRC = modified Medical Research Council Scale; P–P = pressure–pressure.

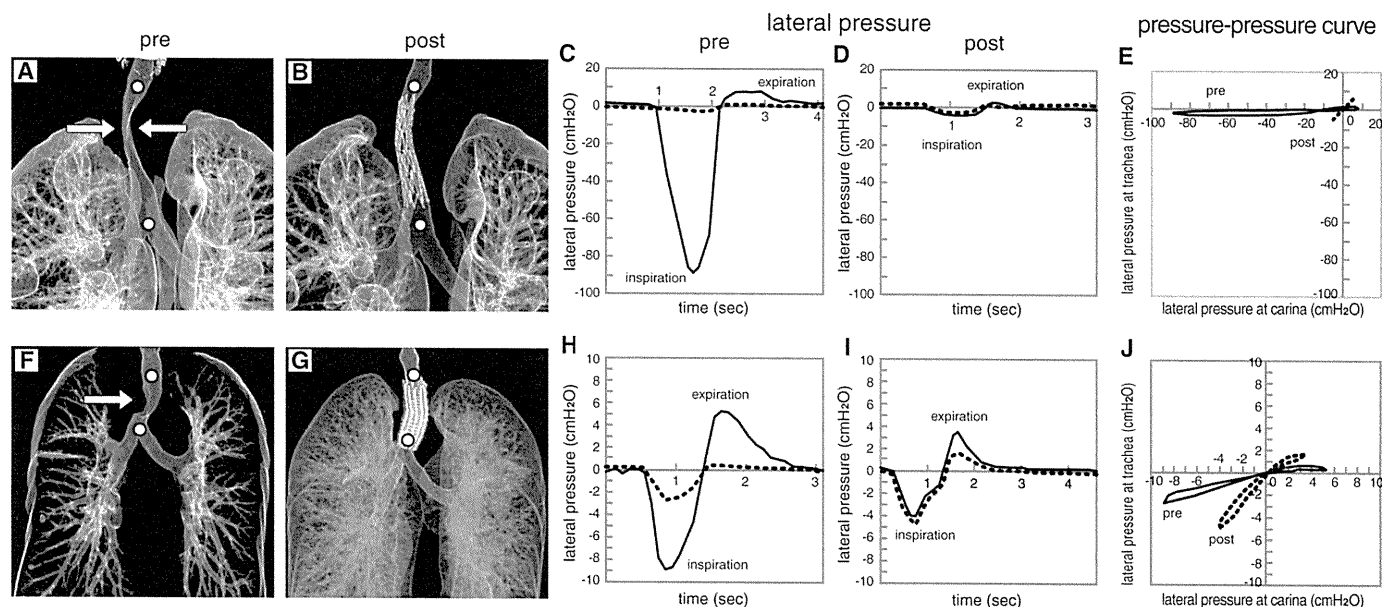
Correlations among pressure difference, angle of the P–P curve, and cross-sectional area were evaluated using the Spearman correlation coefficient.

### Measurement of Lateral Airway Pressure

Macklem and colleagues demonstrated that pressure drops down the bronchial tree by direct measurement of  $P_{lat}$ , esophageal pressure, and total flow during cine-bronchography (8). Healthy subjects have a relatively uniform pressure drop down the bronchial tree during expiration. In patients with airway stenosis, the major pressure drop occurs across the stenosis. Because  $P_{lat}$  may vary at different alveolar pressures and lung volumes, it is necessary to express  $P_{lat}$  as a percentage of alveolar pressure. We could detect the pressure difference between two sites (proximal and distal) of the stenotic segment and identify the site of maximal obstruction. A previous study reported that pressure differences changed dramatically from 70% tracheal obstruction (2). In cases with 50% tracheal obstruction, the highest velocities are in the jet, which is generated by glottic constriction. In cases with more than 70% tracheal obstruction, peak



**Figure 5.** Patterns of lateral airway pressure ( $P_{lat}$ ) measurement before and after interventional bronchoscopy for extrathoracic tracheal obstruction. (A–E) Fixed extrathoracic stenosis due to granulation tissue. (F–J) Variable extrathoracic stenosis due to esophageal cancer. White arrows indicate the area of stenosis.  $P_{lat}$  was measured simultaneously at the white points (upper trachea and carina). Black lines show  $P_{lat}$  at the carina and dotted lines indicate  $P_{lat}$  at the upper trachea. The pressure–pressure curve represented by the black line shows the result before the procedure and the dotted line shows the result after the procedure. See text for further explanation.



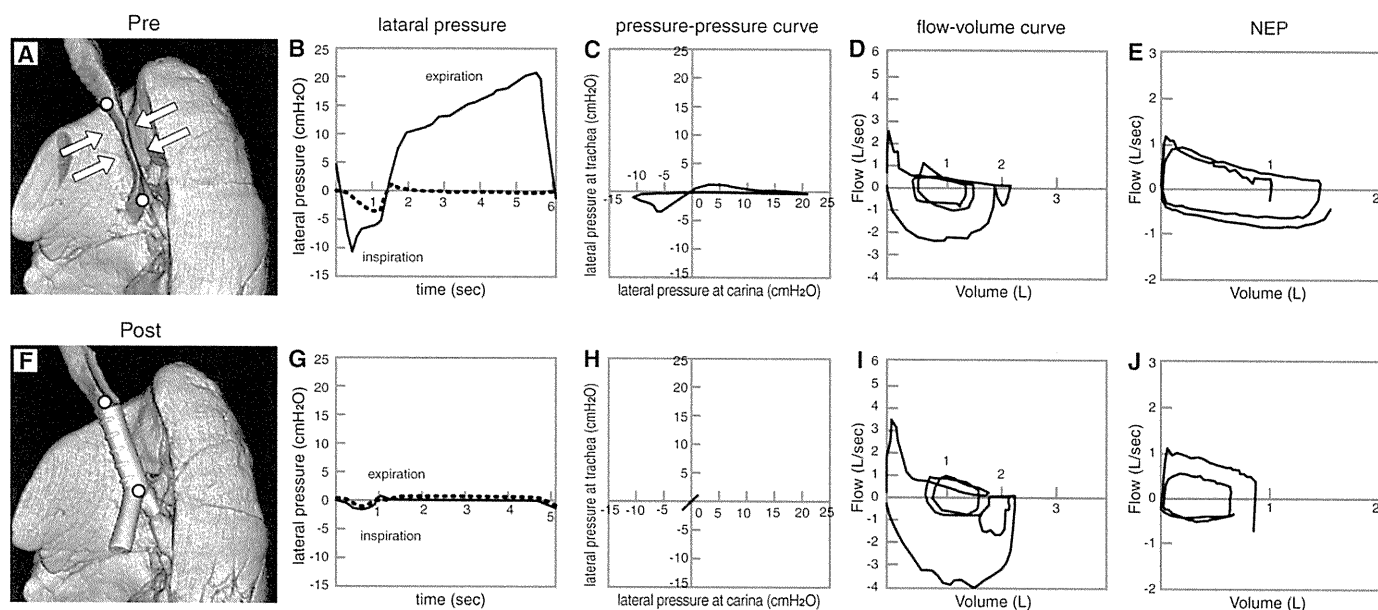
**Figure 6.** Patterns of lateral airway pressure ( $P_{lat}$ ) measurement before and after interventional bronchoscopy for intrathoracic tracheal obstruction. (A–E) Fixed intrathoracic stenosis due to choriocarcinoma. (F–J) Variable intrathoracic stenosis due to colon cancer. White arrows indicate the area of stenosis.  $P_{lat}$  was measured simultaneously at the white points (upper trachea and carina). Black lines show  $P_{lat}$  at the carina and dotted lines indicate  $P_{lat}$  at the upper trachea. The pressure–pressure curve represented by the black line shows the result before the procedure and the dotted line shows the result after the procedure. See text for further explanation.

velocities are generated at the stenosis and exceed velocities in the glottic area. However, in the present study, we found that pressure differences significantly increased from 50% obstruction in the trachea after measuring  $P_{lat}$  at two points with a rigid bronchoscope. The contrast in pressure differences obtained in this study during intubation with a rigid bronchoscope, compared with those obtained in simulated models without intubation (2), might be attributed to the existence of glottis.

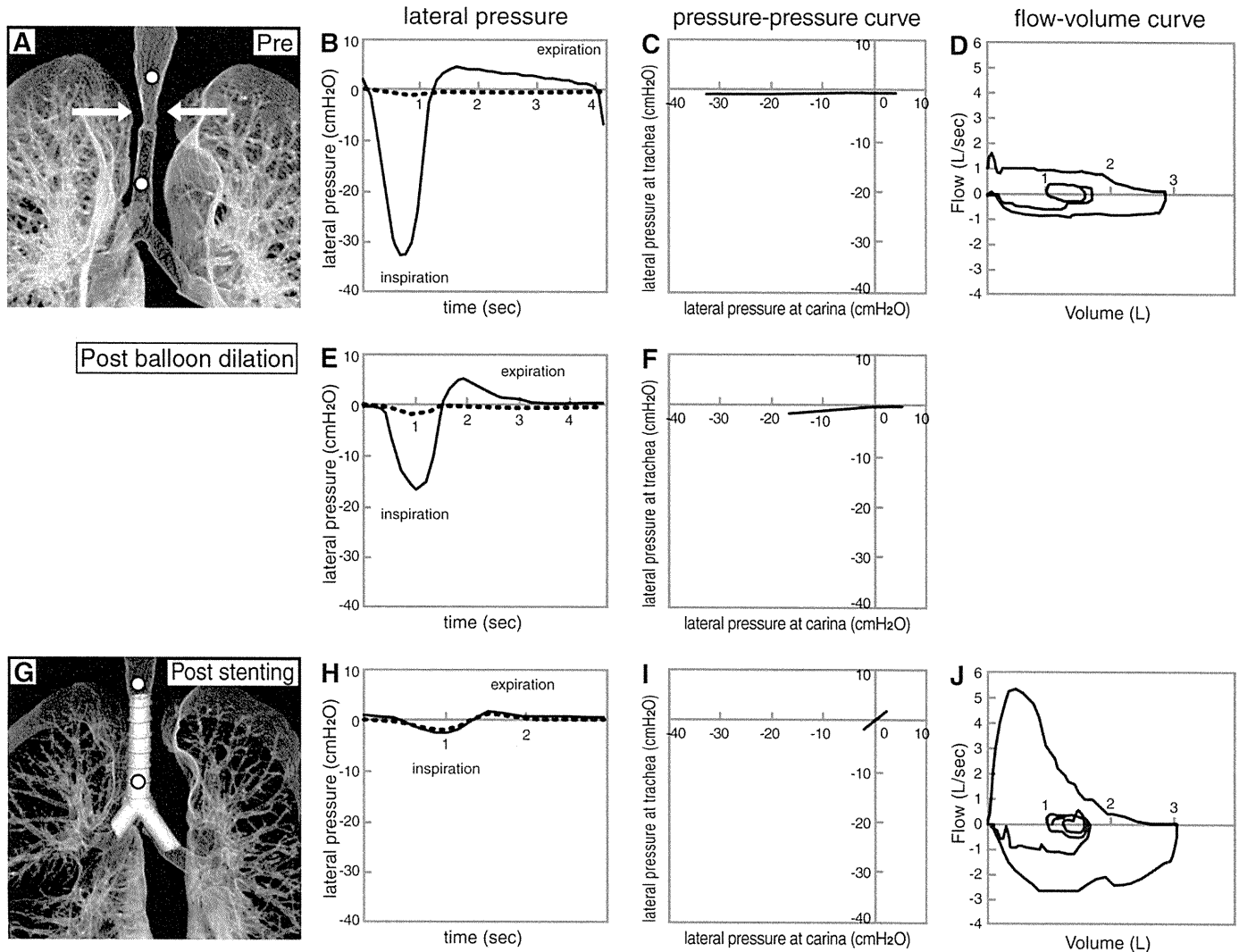
Wave-speed flow limitation during expiration is affected by the relationship between transmural pressure and the CSA of

the airway (23, 24). When pleural pressure was measured with an esophageal balloon (25), insertion of the balloon could not be performed in patients with esophageal cancer. However, this new technique does not require an esophageal balloon and is simple, safe, and feasible to perform.

In extensive fixed tracheal stenosis, sometimes we can observe considerable dynamic stenosis in the airways below the obstruction. In our previous study (4), after stenting, the migration of the flow-limiting segment (FLS) to nonstented segments of the weakened airway resulted in its subsequent collapse.



**Figure 7.** Lateral airway pressure ( $P_{lat}$ ) measurements before and after interventional bronchoscopy with a silicone Y stent in tracheobronchial malacia due to tuberculosis (A–E, before; F–J, after). White arrows indicate the area of stenosis.  $P_{lat}$  was measured simultaneously at the white points (upper trachea and carina). (B and G) The black line shows  $P_{lat}$  at the carina and the dotted line indicates  $P_{lat}$  at the upper trachea. See text for further explanation. NEP = negative expiratory pressure.



**Figure 8.** Lateral airway pressure ( $P_{lat}$ ) measurements during interventional bronchoscopy with balloon dilation and silicone Y stent implantation in fixed intrathoracic stenosis due to tracheobronchial tuberculosis (A–D, before treatment; E and F, after balloon dilation; G–J, after stenting). White arrows indicate the area of stenosis.  $P_{lat}$  was measured simultaneously at the white points (upper trachea and carina). In (B), (E), and (H), the black line shows  $P_{lat}$  at the carina and the dotted line indicates  $P_{lat}$  at the upper trachea. After each treatment, the pressure difference and the angle of the P–P curve improved.

Additional stenting at the migrated FLS results in functional improvement in patients with extensive stenosis. In this study, by measuring  $P_{lat}$ , the precise site of maximal obstruction could be easily identified when additional dynamic collapse occurred on the distal side of the stenosis.

#### Assessment of the P–P Curve

Central airway stenosis can be divided into four major types: fixed, variable, extrathoracic, and intrathoracic stenosis. In fixed stenosis, the CSA at the site of the lesion does not change during the respiratory cycle. In variable stenosis, the configuration of the stenotic lesion changes between phases of respiration. Airway narrowing occurs during expiration in intrathoracic stenosis, whereas airway narrowing occurs during inspiration in extrathoracic stenosis. In variable extrathoracic stenosis, the angle of the P–P curve during inspiration is smaller than during expiration, and in variable intrathoracic stenosis, the angle of the P–P curve during expiration is smaller than during inspiration.

An extremely compliant central airway can collapse during quiet breathing with minimal transmural pressure (26). In weak

tracheal cartilaginous structures, the negative transmural pressure gradient can cause increased airway collapsibility and narrowing. This increases airway resistance and airflow no longer increases with driving pressure. In this study, the P–P curve of a patient with tracheal malacia appeared as loop-shaped. P–P curves can be used to select the appropriate expansion force and elasticity of the stent.

Although bronchoscopic images showed that tracheal patency was restored after procedures, the angle of the P–P curve did not always improve. It is difficult to estimate the outcome of interventional procedures by bronchoscopy alone. We could identify whether the widening effect of the stent was sufficient and the stent length was long enough to fully cover the stenosis by calculating the angle of the P–P curve. Measuring  $P_{lat}$  can physiologically estimate the need for additional procedures and the desired outcome.

**Author disclosures** are available with the text of this article at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org).

**Acknowledgment:** The authors thank Mr. Jason Tonge from St. Marianna University School of Medicine for reviewing the language of this manuscript. The authors also thank Dr. Shinobu Tatsunami of the Medical Statistics Department at St. Marianna University School of Medicine for valuable advice on the statistical analysis.

## References

1. Seijo LM, Sterman DH. Interventional pulmonology. *N Engl J Med* 2001;344:740–749.
2. Brouns M, Jayaraju ST, Lacor C, Mey JD, Noppen M, Vincken W, Verbanck S. Tracheal stenosis: a flow dynamics study. *J Appl Physiol* 2007;102:1178–1184.
3. Miyazawa T, Yamakido M, Ikeda S, Furukawa K, Takiguchi Y, Tada H, Shirakusa T. Implantation of Ultraflex nitinol stents in malignant tracheobronchial stenoses. *Chest* 2000;118:959–965.
4. Miyazawa T, Miyazu Y, Iwamoto Y, Ishida A, Kanoh K, Sumiyoshi H, Doi M, Kurimoto N. Stenting at the flow-limiting segment in tracheobronchial stenosis due to lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1096–1102.
5. Mink S, Ziesmann M, Wood JDH. Mechanisms of increased maximum expiratory flow during HeO<sub>2</sub> breathing in dogs. *J Appl Physiol* 1979;47:490–502.
6. Smaldone GC, Itoh H, Swift DL, Wagner HN. Effect of flow-limiting segments and cough on particle deposition and mucociliary clearance in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:747–758.
7. Pedersen OF, Thiessen B, Lyager S. Airway compliance and flow limitation during forced expiration in dogs. *J Appl Physiol* 1982;52:357–369.
8. Macklem PT, Fraser RG, Bates DV. Bronchial pressures and dimensions in health and obstructive airway disease. *J Appl Physiol* 1963;18:699–706.
9. Smaldone GC, Smith PL. Location of flow-limiting segments via airway catheters near residual volume in humans. *J Appl Physiol* 1985;59:502–508.
10. Pedersen OF, Brackel HJ, Bogaard JM, Kerrebijn KF. Wave-speed-determined flow limitation at peak flow in normal and asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1997;83:1721–1732.
11. Pedersen OF, Ingram RH Jr. Configuration of maximum expiratory flow-volume curve: model experiments with physiological implications. *J Appl Physiol* 1985;58:1305–1313.
12. Ohya N, Huang J, Fukunaga T, Toga H. Airway pressure-volume curve estimated by flow interruption during forced expiration. *J Appl Physiol* 1989;67:2631–2638.
13. Pedersen OF; Peak Flow Working Group. Physiological determinants of peak expiratory flow. *Eur Respir J* 1997;10:11–16.
14. Aljuri N, Freitag L, Vegegas JG. Modeling expiratory flow from excised tracheal tube law. *J Appl Physiol* 1999;87:1973–1980.
15. Miller RD, Hyatt RE. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:475–481.
16. Nishine H, Hiramoto T, Kida H, Ishikawa F, Nakamura M, Saji J, Oshige M, Ishida A, Nobuyama S, Hoshino M, *et al.* Airway catheterization in the assessment of tracheal stenosis during interventional bronchoscopy [abstract]. *Eur Respir J* 2008;32:249S.
17. Nishine H, Hiramoto T, Kida H, Inoue T, Mineshita M, Miyazawa T. Assessment of central airway stenosis using intra-airway pressure [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A6164.
18. 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.
19. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:762–769.
20. Nuutinen J. Acquired tracheobronchomalacia: a bronchological follow-up study. *Ann Clin Res* 1977;9:359–364.
21. Baroni RH, Feller-Kopman D, Nishino M, Hatabu H, Lorong SH, Ernst A, Boiselle PM. Tracheobronchomalacia: comparison between end-expiratory and dynamic expiratory CT for evaluation of central airway collapse. *Radiology* 2005;235:635–641.
22. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults. *Chest* 2005;127:984–1005.
23. Dawson SV, Elliot EA. Wave-speed limitation on expiratory flow a unifying concept. *J Appl Physiol* 1977;43:498–515.
24. Mead J. Expiratory flow limitation: a physiologist's point of view. *Fed Proc* 1980;39:2771–2775.
25. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 1964;19:207–211.
26. Teng Z, Ochoa I, Li Z, Liao Z, Lin Y, Doblare M. Study on tracheal collapsibility, compliance, and stress by considering nonlinear mechanical property of cartilage. *Ann Biomed Eng* 2009;37:2380–2389.

## 中枢気道狭窄の評価における impulse oscillation system (IOS) の有用性の研究

はんだ 半田	ひろし 寛	みねした 峯下	まさみち 昌道	ふるや 古屋	なおき 直樹	きだ 木田	ひろたか 博隆
にしね 西根	ひろき 広樹	いのうえ 井上	たけお 健男	のぶやま 延山	せいいち 誠一	みやざわ 宮澤	てるおみ 輝臣

(受付:平成23年8月19日)

## 抄 録

背景: 中枢気道狭窄の評価は気管支鏡, 胸部 CT, スパイロメトリーなどで行われているが, 重篤な病態で緊急に処置を要する症例も多く, 侵襲の低い検査が望まれる。Impulse oscillation system (IOS) は安静呼吸で呼吸抵抗, 呼吸リアクタンスを評価できる検査である。今回, IOS による中枢気道狭窄病変の評価が可能であるかを検討した。

方法: 2008年4月から2010年2月までに当院を受診した気管狭窄症例(17症例)及び主気管支狭窄(13例)においてスパイロメトリーとIOSとの相関関係を検討した。さらに悪性腫瘍による気管狭窄症例においてCTで測定した最狭部の面積と, スパイロメトリーとIOSの各指標との相関を検討した。

結果: 気管支狭窄では呼吸抵抗とリアクタンスの両方ともスパイロメトリーとの有意な強い相関関係がみられた。一方, 気管狭窄ではスパイロメトリーとの相関はみられなかった。悪性腫瘍による気管狭窄を呈した13例の検討では, 最狭窄部の断面積との相関はスパイロメトリーではPEF ( $r=0.626$ ,  $p=0.022$ ), IOSではR5 ( $r=-0.819$ ,  $p<0.001$ ), R20 ( $r=-0.603$ ,  $p=0.290$ ), X20 ( $r=0.597$ ,  $p=0.031$ )で認められた。特にR5で最も良い相関が得られた。

結論: IOSは悪性腫瘍による気管狭窄症例でスパイロメトリーと比較し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は気管狭窄の生理学的評価に有用と考えられる。

## 牽引用語

impulse oscillation system, スパイロメトリー, 呼吸抵抗, リアクタンス

## 緒 言

中枢気道狭窄の部位を評価する画像的な方法として胸部CTと気管支鏡が主に用いられるが, 生理学的な指標として呼吸機能検査, 特にフローボリューム曲線が狭窄部位の推定に応用されている<sup>1)</sup>。しかし, フローボリューム曲線を得るためには強制呼吸が必要であるため, 呼吸困難が強い場合や精神疾患

を有するような患者では正確な評価が困難である。

Impulse oscillation system (IOS) は forced oscillation technique (FOT) の一つでありラウドスピーカーから0から100Hzの周波数成分を含んだインパルス信号を放出させ, 安静呼吸下の口腔の流速と圧力を計測した結果をフーリエ変換し呼吸インピーダンスを解析することができる呼吸抵抗測定装置である<sup>2-4)</sup>。呼吸インピーダンスは呼吸抵抗とリアクタンスに分けることができ, 気道狭窄の程度や肺の弾性コンプライアンスを食道バルーンやガスを用いな

Table 1. Characteristics of Patients.

	Tracheal (n=17)	Bronchial (n=13)
Male/Female	13/4	6/7
Age (years)	62±13	56±16
Body weight (kg)	53.7±13.1	59.6±11.7
Height (cm)	160.7±7.6	161.9±6.58
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.54±0.18	1.62±0.13
Smoking (Pack-years)	23.9±20.1	30.7±26.6
MMRC *	3.0±1.0	2.1±1.0
Benign disease		
Granuloma	1	0
Relapsing Polychondritis	2	0
Post Tuberculosis	1	2
Wegener granulomatosis	0	1
Malignant disease		
Lung Cancer	4	7
Esophageal Cancer	6	1
Bronchial gland carcinoma	3	1
Carcinoid tumour	0	1

MMRC: modified medical research council, \*P<0.05 tracheal stenosis vs bronchial stenosis

いで安全に評価できる。一般的に周波数の低いインパルス波は末梢まで届くと考えられており、5Hzでの粘性抵抗 (Respiratory resistance at 5Hz: R5) は全肺気道成分を示し、20Hzでの粘性抵抗 (Respiratory resistance at 20Hz: R20) は中枢気道成分を示し R5-R20 は末梢気道成分を示すと解釈されている。また、リアクタンスは弾性抵抗と慣性抵抗の二つで成り立つが、5Hzのリアクタンス (reactance at 5 Hz: X5) は慣性抵抗を無視できるため末梢容量性リアクタンスとして末梢気道での弾性抵抗を示すとされ、20Hzのリアクタンス (reactance at 20Hz: X20) および共振周波数 (resonant frequency: Fres) は肺の収縮に抵抗がある場合に高値になるため中枢気道狭窄がある場合は高値になる。IOSは小児を含む気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) の評価に用いられている。最近、中枢気道病変においてもIOSは応用されており、神経疾患に合併した気管狭窄の検討<sup>9)</sup>や、気管狭窄の程度と気道抵抗との相関に関する

報告<sup>9)</sup>もある。努力非依存性のIOSは呼吸困難を伴う気道狭窄症例の生理学的評価として有用であると考え、本研究では気管狭窄及び気管支狭窄症例において従来の標準的な呼吸機能検査であるスパイロメトリーとIOSの各指標間の相関を解析した。また気管狭窄症例においては呼吸による気道径の変動が比較的少ない悪性気道狭窄症例について、CTを用いて計測した最狭窄部の断面積と、スパイロメトリーおよびIOSの各指標の相関も検討した。

## 方 法

2008年4月から2010年2月までに胸部CTもしくは気管支鏡で診断された気道狭窄症例の内、スパイロメトリーとIOSを行った17名の気管狭窄症例と13名の気管支狭窄症例を対象としレトロスペクティブに解析を行った。なお本研究は聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認されている(第1519号)。なお気道ステント留置後、気管切開後、及び片肺全摘を行った患者は除外とした。IOSは

マスタースクリーン IOS (CareFusion, Hochberg, Germany) を用いて、欧州呼吸器学会のプロトコルに準じて測定し<sup>7)</sup>、R5, R20, X5, X20, および Fres を評価項目として使用した。スパイロメトリーは FUDAC-77 (Fukuda Electronics, Tokyo, Japan) を用いて IOS を測定した後に行い、努力肺活量 (FVC: forced vital capacity), 一秒量 (FEV1.0: forced expiratory volume at 1 second), 最大呼気流速 (PEF: peak expiratory flow), 50%排気量位における最大努力呼気流速 (FEF50: forced expiratory flow after 50%), 25%排気量位における最大努力呼気流速 (FEF25: forced expiratory flow after 25%) を評価項目として使用した。また、悪性腫瘍による気管狭窄症例 13 例を Ziostation™ (Ziosoft, Tokyo, Japan) を使用し胸部 CT で最狭窄部の断面積を測定しスパイロメトリーと IOS との相関関係を調べた。CT (Aquilion-64; Toshiba Medical, Tokyo, Japan) の撮影条件は松岡ら<sup>8)</sup>の方法を用い、phantom study にてその整合性は示されている。今回の検討では、画像上呼気に伴う動的な気道径で狭

窄の性状の変動が著明な良性疾患を除外して検討を行った。統計学的解析は JMP5.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。IOS とスパイロメトリーの比較を Mann-Whitney U 試験を用い、相関関係を Spearman's correlation を用いて行い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

結 果

気管狭窄と気管支狭窄の症例の内訳 (Table 1) では、気管狭窄症例は主気管支狭窄症例に比べ呼吸困難の指標である modified medical research council (MMRC) スコアが有意に高く、高齢かつ女性が多い傾向にあったが、身長、体重や body surface area (BSA) に差はみられなかった。喫煙は主気管支狭窄症例の方が多かった。気管狭窄では良性疾患として軟化症を発症した再発性多発軟骨炎を 2 例、気管気管支結核後遺症による気管軟化症を 1 例、原因不明の肉芽腫狭窄を 1 例でありすべての症例で呼気に伴う気道径の変動があり呼気に気道閉塞を起こしていた。悪性疾患としては肺癌 4 例、食道癌 6

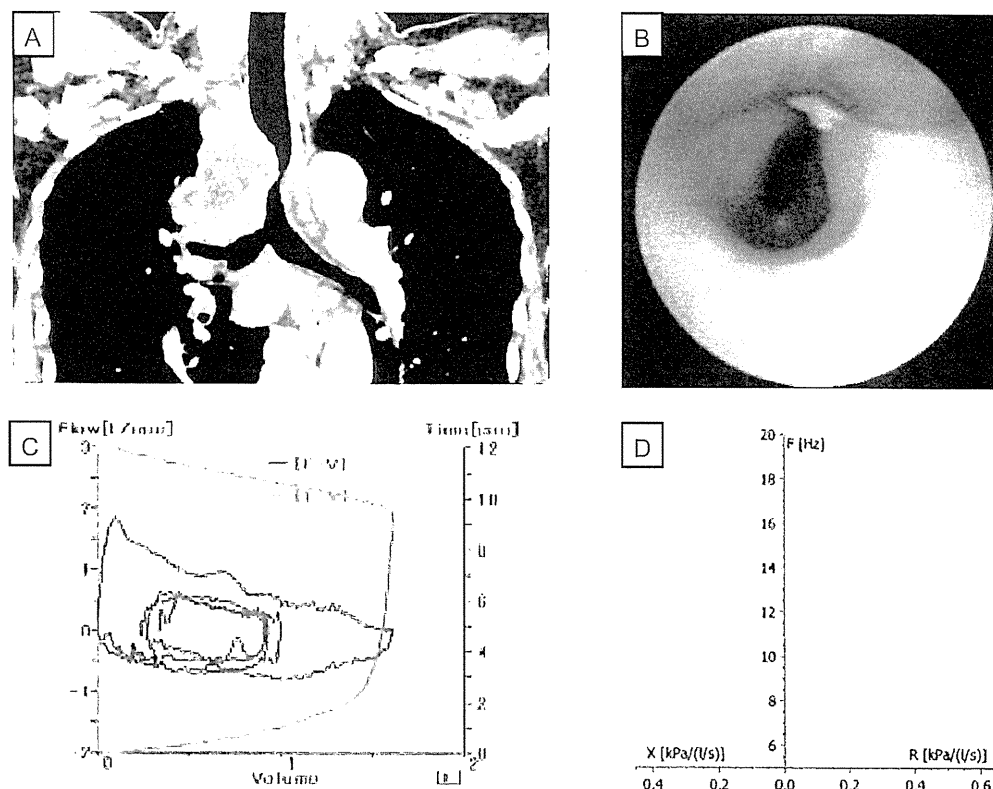


Fig. 1. CT and bronchoscopic findings show the tracheal narrowing due to mediastinal lymphadenopathy (A, B). Flow-volume curve shows a marked reduction of the expiratory flow with a plateau (C). IOS shows the increase in respiratory resistance and the decrease in respiratory reactance (D).

Table 2. Pulmonary Function Tests in Tracheal and Bronchial Stenosis.

	Tracheal (n=17)	Bronchial (n=13)
Spirometry		
FVC (L)	2.35±0.63	2.33±0.83
FEV <sub>1.0</sub> (L)	1.08±0.66	1.34±0.42
PEF (L/s)*	2.15±1.05	3.59±1.52
FEF50	1.02±0.90	1.11±0.56
FEF25	0.49±0.37	0.41±0.26
IOS		
R5	0.60±0.24	0.52±0.23
(IN,EX)	(0.56±0.19,0.64±0.41)	(0.47±0.20,0.55±0.24)
R20	0.36±0.09	0.35±0.09
(IN,EX)	(0.33±0.13,0.34±0.08)	(0.33±0.09,0.36±0.10)
R5-R20	0.24±0.19	0.17±0.17
(IN,EX)	(0.22±0.16,0.25±0.24)	(0.15±0.13,0.17±0.18)
X5	-0.26±0.17	-0.26±0.16
(IN,EX)	(-0.24±0.14,-0.30±0.26)	(-0.23±0.10,-0.28±0.24)
X20	-0.05±0.08	-0.04±0.09
(IN,EX)	(-0.06±0.07,-0.04±0.10)	(-0.02±0.07,-0.04±0.10)
Fres	22.73±6.94	21.36±6.72
(IN,EX)	(23.13±6.08,22.65±7.53)	(21.20±6.70,21.31±6.78)

All parameters are mean values ±SD, \*P<0.05

FVC: forced vital capacity, FEV<sub>1.0</sub>: forced expiratory volume at 1 second, PEF: peak expiratory flow, FEF50: forced expiratory flow after 50%, FEF25: forced expiratory flow after 25%, R5: respiratory resistance at 5Hz, R20: respiratory resistance at 20Hz, X5: reactance at 5Hz, X20: reactance at 20Hz, Fres: resonant frequency, IN: inspiration, EX: expiration

例, 気管支腺癌 3 例で肺癌と食道癌は縦隔リンパ節腫大や直接浸潤による狭窄であり, 気管支腺癌はポリープ状に内腔に突出した病変であった。主気管支狭窄症例では良性疾患では左側の気管支結核後遺症による狭窄が 2 例, Wegener 肉芽腫による両側の主気管支狭窄が 1 例を含み, 悪性疾患では肺癌および食道癌による縦隔リンパ節浸潤による両側主気管支狭窄が 3 例, 肺癌および気管支腺癌の原発巣が直接浸潤し片側の主気管支狭窄を起こした 5 例, 左側の主気管支内腔にポリープ状に突出したカルチノイドが 1 例であった。気管狭窄はすべて胸腔内気管狭窄であり, 気管支狭窄は片側が 9 例, 両側が 4 例であった。

日本の健常な成人男性の予測式と再現性についての報告によると 166 人の健常な非喫煙者の R5 は  $0.28 \pm 0.07 \text{ kPa(l/s)}$ , R20 は  $0.24 \pm 0.06 \text{ kPa(l/s)}$ , X5 は  $-0.11 \text{ kPa(l/s)}$  であった<sup>9)</sup>。気管狭窄と気管支狭窄症例のスパイロメトリーと IOS の所見では, 気管狭窄と気管支狭窄症例の比較に於いて, PEF が気管狭窄症例で有意に低い他はスパイロメトリー, IOS 共に 2 群間で有意差はみられなかった (Table 2)。気管狭窄 17 例では IOS のパラメーターとスパイロメトリーと有意な相関関係はみられたのは吸気 X20 のみであり (Table 3), 気管支狭窄 13 例では IOS とスパイロメトリーとの相関は気流制限の指標である FEV<sub>1.0</sub> と PEF が呼吸抵抗とリアクタン



**Table 3.** Correlation between Spirometric and IOS Measurements in Tracheal Stenosis.

Tracheal (n=17)	FVC r value	FEV1.0 r value	PEF r value	FEF50 r value	FEF25 r value
R5 (IN,EX)	-0.01 (-0.05,-0.07)	-0.42 (-0.38,-0.32)	-0.50 (-0.41,-0.47)	-0.48 (-0.44,-0.39)	-0.46 (-0.36,-0.38)
R20 (IN,EX)	0.12 (0.09,0.15)	-0.12 (-0.11,-0.01)	-0.36 (-0.32,-0.39)	-0.18 (-0.22,-0.39)	-0.23 (-0.27,-0.37)
R5-R20 (IN,EX)	0.02 (-0.01,0.08)	-0.35 (-0.39,-0.20)	-0.27 (-0.26,-0.28)	-0.40 (-0.39,-0.26)	-0.37 (-0.42,-0.25)
X5 (IN,EX)	0.28 (0.36,0.26)	0.20 (0.10,0.19)	-0.02 (-0.18,-0.40)	0.18 (0.02,0.25)	0.14 (-0.01,0.23)
X20 (IN,EX)	0.01 (0.02,-0.03)	0.24 (0.38,0.40)	0.41 (0.54*,0.40)	0.42 (0.54*,0.38)	0.40 (0.46,0.33)
Fres (IN,EX)	0.05 (-0.04,0.09)	-0.22 (-0.21,-0.13)	-0.26 (-0.23,-0.31)	-0.43 (-0.42,-0.35)	-0.31 (-0.22,-0.33)

\*P< 0.05

**Table 4.** Correlation between Spirometric and IOS Measurements in Bronchial Stenosis.

Bronchial (n=13)	FVC r value	FEV1.0 r value	PEF r value	FEF50 r value	FEF25 r value
R5 (IN,EX)	-0.66* (-0.63*,0.75**)	-0.70** (-0.59,-0.73**)	-0.74** (-0.72**, -0.75**)	-0.70** (-0.60*, -0.70**)	-0.59* (-0.48,-0.57*)
R20 (IN,EX)	-0.46 (-0.44,-0.43)	-0.68* (-0.67*, -0.69**)	-0.72** (-0.74**, -0.72**)	-0.42 (-0.45,-0.42)	-0.32 (-0.36,-0.32)
R5-R20 (IN,EX)	-0.70** (-0.72**, -0.68**)	-0.62* (-0.57*, -0.55)	-0.79** (-0.56*, -0.82**)	-0.80** (-0.68*, -0.75**)	-0.63* (-0.61*, -0.62*)
X5 (IN,EX)	0.56* (0.25,0.57*)	0.49 (0.13,0.55)	0.63* (0.33,0.55)	0.60* (0.29,0.62*)	0.38 (0.24,0.44)
X20 (IN,EX)	0.66* (0.61*,0.70**)	0.57* (0.50,0.55)	0.74** (0.75**,0.71**)	0.73** (0.62*,0.69**)	0.60* (0.55,0.56*)
Fres (IN,EX)	-0.42 (-0.41,-0.52)	-0.47 (-0.45,-0.47)	-0.65* (-0.70**, -0.64*)	-0.68* (-0.69**, -0.69**)	-0.69** (-0.50,-0.50)

\*P< 0.05, \*\*P< 0.01

スとも有意な相関がみられた (Table 4)。

気管狭窄症例では、肺癌による縦隔リンパ節腫大により気管の圧排狭窄を来し (Fig 1A), 気管支鏡で高度の気管狭窄を認め (Fig 1B), 呼吸困難スコア MMRC3 と高値であった。フローボリュームカーブでは高度の呼気気流制限がみられ (Fig 1C), IOS では低周波数領域を中心とした著明な呼吸抵抗の上昇とリアクタンスの低下がみられた (Fig 1D)。主気管支狭窄では、気管支結核後遺症による左主気管支狭窄を来し (Fig 2A), 気管支鏡では線維化を伴っ

た癒痕狭窄を認め (Fig 2B), MMRC は 2 と軽度であった。スパイロメトリーでは呼気気流制限を認めており (Fig 2C), IOS でも呼吸抵抗の軽度上昇を認めたがリアクタンスの低下はみられなかった (Fig 2D)。

悪性腫瘍による気管狭窄 13 例の CT での最狭窄部の断面積とスパイロメトリー, IOS との相関関係を解析した結果, スパイロメトリーでは PEF (r = 0.626, p = 0.022) のみに有意な相関が得られたが, IOS では R5 (r = -0.819, p < 0.001), R20 (r = -

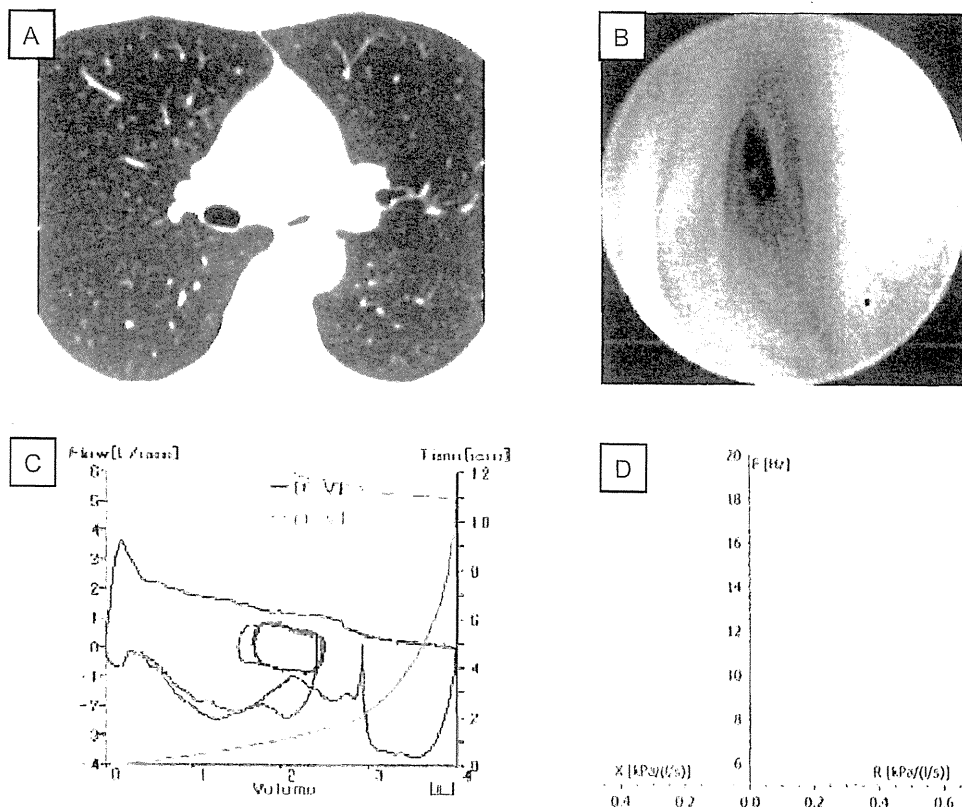


Fig. 2. CT and bronchoscopic findings show narrowing of the left main bronchi due to post bronchial tuberculosis (A, B). Flow-volume curve shows decreased flow with choking (C). IOS shows R20 displays a similar increase to R5, and respiratory reactance is within normal range (D).

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 Fres 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

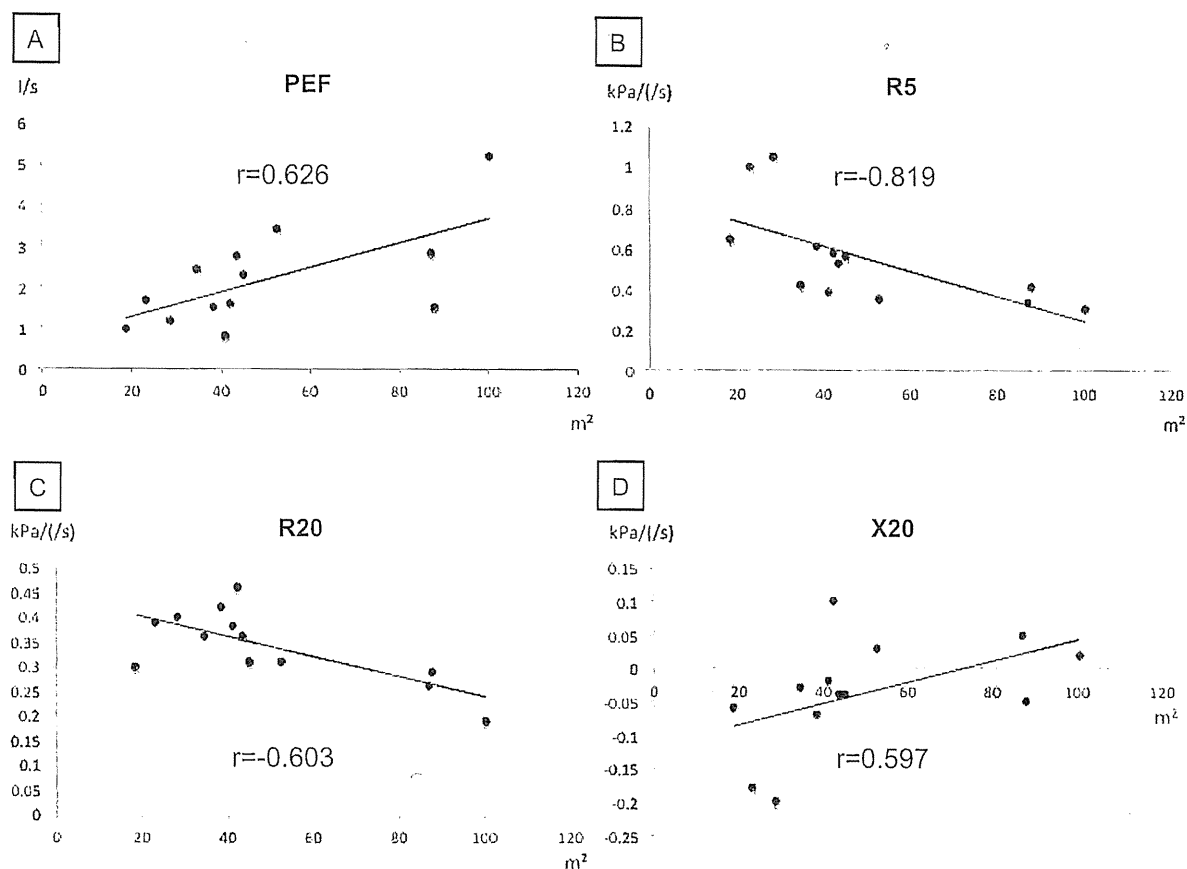


Fig. 3. Correlation between the cross sectional area of the narrowing airway segment in CT and PEF (A), R5 (B), R20 (C) and X20 (D).

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ことを示された。

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) Cauberghe 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, Cauberghe 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%とされていました。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。患者の半数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命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

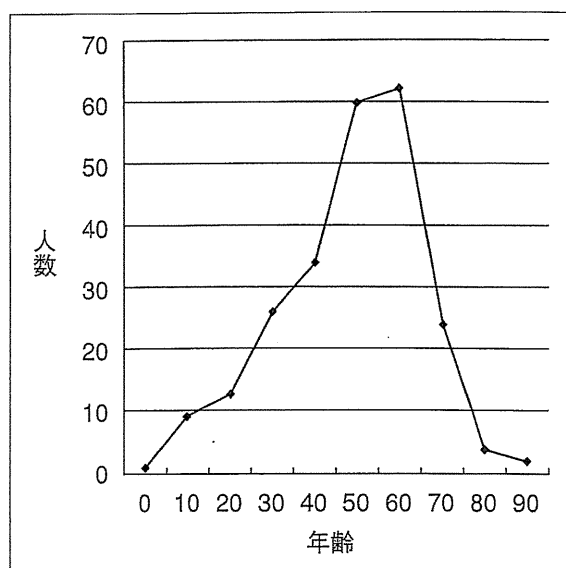


図1 全国調査に基づく再発性多発軟骨炎の発症年齢

療により軽快するが、名前が示すように再発を繰り返し、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嗄声、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。