

□ 総 説 □

非心原性肺水腫 (ARDS) の病態生理についての新しい知見

南 谷 佳 弘* 小 川 純 一*

はじめに

1967年にAshbaughとPettyらにより急性呼吸窮迫症候群(以下ARDS)が報告され¹⁾, それ以来多数の研究者の努力によりARDSに関する膨大な数の論文が発表されてきた。そしてARDSに関しては多くのことが解明されてきたが, それ以上に今後解明されるべき問題が山積しているのが現状である。ARDS全般に渡る最近の研究をすべて概説することは不可能であり, またARDSに関しては各方面より優秀な総説が多数出ている。そのため本稿では問題を絞ってARDSの病態を考える上で重要と思われる好中球と血管内皮細胞, 血管透過性亢進, 肺胞水分クリアランス, hypoxic pulmonary vasoconstriction (以下HPV) について最近の知見を中心に述べることにする。

1. 好中球と血管内皮細胞

ARDSやその病態を模したモデルでは好中球が, 肺毛細血管に接着すること。また肺胞腔に浸潤することが知られている。一般に腸間膜などの炎症モデルでは好中球は, 細静脈血管内皮細胞上をrolling, adhesion, transendothelial migrationといったステップを取って炎症部位に浸潤する²⁾。しかし肺では好中球は細静脈ではなく毛細血管に直接接着するというのが定説である³⁾⁴⁾。またこの反応は一般の炎症モデルで言われている接着とは異なる。炎症性刺激で好中球の細胞骨格が変化して変形能の低下した好中球が径の小さい肺毛細血管に物理的に引っ掛かる³⁾⁵⁾⁶⁾。また物理的に肺毛細血管に引っ掛かった好中球はその後, 好中球側の接着分子Mac 1と血管内皮

側のICAM-1を介した強固な接着に移行する³⁾と考えられている。またここで重要なのは接着分子は単に接着のみをつかさどるのではない点である。接着分子は細胞内ドメインにサイトカインレセプタなどに類似した構造を持ち, 接着自体があたかもサイトカインやホルモンがそのレセプタに結合した場合のように細胞内シグナルを介して様々な反応を誘導する点である⁷⁾。例えば細胞外マトリックスや血管内皮細胞のカウンターレセプタによる白血球表面のインテグリンのclustering(凝集)は好中球の細胞骨格の再構成, migration, degranulationやrespiratory burstを誘導する⁸⁾ことが知られている。実際われわれのエンドトキシン投与ラット肺障害モデルでもICAM-1に対する中和抗体で前処置したとき, 好中球の肺毛細血管への集積は抑制されなかったが, 好中球の活性酸素産生が抑制された⁹⁾。このことは生体でもICAM-1によるインテグリンのclusteringにより, 細胞内シグナルが好中球の活性酸素産生を誘導したことを示唆している。また好中球の血管外遊走においても, 好中球の接着とそれに引き続いて血管内皮細胞で起きる細胞内シグナル伝達の重要性が示されている。Huangらは細胞内でセカンドメッセンジャーとして働いている細胞内カルシウムイオンを除去すると好中球の血管外遊走が抑制されることを示した¹⁰⁾。これは血管内皮細胞のカルシウム依存性酵素が好中球の血管外遊走を能動的に制御していることを示している。この酵素としてわれわれを含めた3つのグループが細胞骨格を制御するmyosin light chain kinase (MLCK)に注目して, 血管内皮細胞のMLCKが好中球の血管外遊走を制御することを示した^{11)~13)}。また好中球の血管外遊走は血管内皮細胞間隙のadherence junction(以下AJ)を構成する蛋白VE-カドヘリンの結合を解離すること

* 秋田大学医学部第2外科

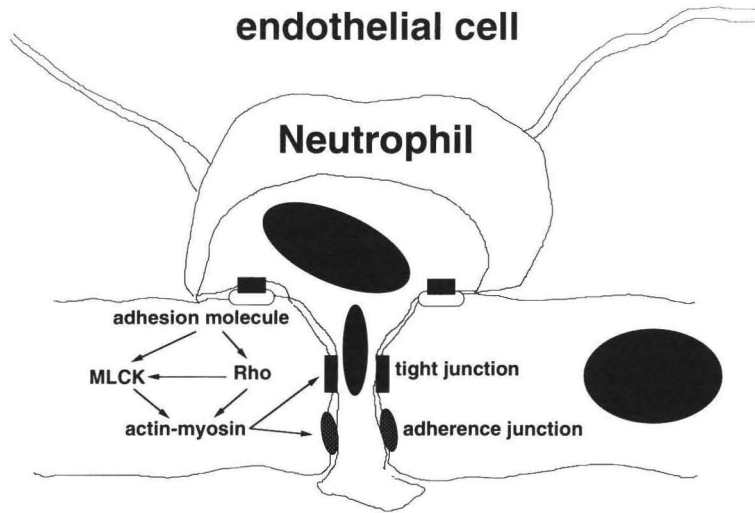


図 1 好中球の血管外遊走

接着分子による接着を介して血管内皮細胞内にシグナルが発生する。そしてこのシグナルが myosin light chain kinase (MLCK) や Rho を活性化する。そしてこれらにより myosin light chain のリン酸化が起き、これによりアクチンが重合し、アクチンフィラメントを形成する。アクチンは直接 tight junction や adherence junction に結合しており、この反応により血管内皮細胞間隙を結合している tight junction や adherence junction が開放してその間隙を好中球が擦り抜け、血管外遊走が起きる。

が Allport らにより報告されている¹⁴⁾。一方 Burns らは 3 つ血管内皮細胞の合わさる部分 (tricellular corner) は tight junction (以下 TJ) や前述の AJ が欠如しており血管外遊走する好中球のうち 75% はこの tricellular corner を通過し、好中球の血管外遊走における TJ や AJ の役割を否定しており¹⁵⁾、この領域はまだ結論が出ていない。また血管内皮細胞表面と好中球表面に発現している接着分子 PECAM-1 同志は homophilic に結合している¹⁶⁾が、PECAM-1 に対する中和抗体であらかじめ PECAM-1 を block しておくとお好中球の血管外遊走が抑制されること、in vitro¹⁷⁾ と in vivo¹⁸⁾ の両モデルで示されている。このことは PECAM-1 が何らかの形で好中球の血管外遊走に関係することを意味しているが、そのメカニズムに関しては十分に検討されていない。これらの結果を踏まえてわれわれの想定している好中球の血管外遊走モデルを図 1 に示した。好中球は IL-8¹⁹⁾ や leukotriene B 4 などの走化性因子の作用により血管内皮細胞上を tricen-

ular corner に向かって遊走する。そして PECAM-1 などの接着分子による接着を介して血管内皮細胞内にシグナルが発生する。さらにこのシグナルがカルシウム-カルモジュリン依存性 MLCK を活性化する。そして myosin light chain (以下 MLC) のリン酸化を介してアクチンが重合し、アクチンフィラメントを形成する。アクチンは直接 TJ や AJ に結合していること²⁰⁾²¹⁾が知られており、この反応により血管内皮細胞間隙を結合している TJ や AJ が開放してその間隙を好中球が擦り抜け、血管外遊走が起きる。しかしどの接着分子を介した結合が血管内皮細胞内の反応の引金になっているかは不明である。また最近 MLC のリン酸化には Rho が関係すること²²⁾が明らかにされており、アクチンフィラメント重合までの血管内皮細胞内シグナルも十分に解明されておらず、この領域は今後解明すべき問題を多く抱えている。

2. 血管透過性亢進

ARDS では補体²³⁾や活性酸素²⁴⁾などの炎症性刺激により可逆的あるいは非可逆的 (injury) に血管内皮細胞の透過性が亢進する。そして間質や肺胞腔に血管内水分が漏出して肺水腫を引き起こす。これが ARDS における換気不全の重大な原因の一つであることは異存のないところであろう。ここではおもに可逆的な血管内皮細胞の透過性亢進に焦点を絞って述べることにする。血管の透過性を論ずるとき、注意しなければいけないのは血管の透過性亢進が何に対して上昇したかを区別して考える必要がある点である。生理学領域では常識的なことであるが、これらが区別されないで論じられていることがある。例えば水なのかあるいはアルブミンなどの macromolecule かといった点である。一般に水溶性物質の透過性亢進の値は毛細血管を半透膜とした時の Starling の法則から推察される値とよく一致する。しかし macromolecule の透過性は生理学的に推察される透過性の値とは一致しないことが明らかにされ、その物質移動にはさまざまモデルが提唱されており、いまだに解決されていない。興味のあるかたは神谷らの文献²⁵⁾を参照していただきたい。血管透過性を亢進させる物質は数多く報告されているが、その中でもトロンビンは一つのモデルとして透過性亢進とそのメカニズムがいろいろと検討されている。また血管透過性亢進の細胞内シグナルに関しても最近精力的にそのメカニズムが検討されている。トロンビンはそのレセプタを介して protein kinase C²⁶⁾あるいはカルシウム-カルモジュリン依存性 MLCK を活性化する²⁶⁾²⁷⁾。そしてこれらの酵素により MLC をリン酸化してアクチンフィラメントを重合させる²⁷⁾。この刺激は AJ を構成する裏打ち蛋白、 α カテニン、 β カテニン、 γ カテニン、VE カドヘリンの複合体の分解を引き起こして AJ を開放させ、血管透過性亢進を引き起こす²⁸⁾。一方最近、細胞骨格を形成する MLC のリン酸化には small GTP を介した Rho ファミリーの活性化が関与することが報告されており²²⁾、Rho ファミリーと MLCK の役割あるいはその相互作用に関しては今後注目すべき

研究領域と思われる。また活性酸素の一つである過酸化水素も血管透過性を亢進する²⁴⁾²⁹⁾が、反応はその濃度により異なる。高濃度では細胞傷害により血管のバリア機能を破壊するが、低濃度では可逆的に血管透過性を亢進させる。Ager らによると 300 mM 以上の高濃度の過酸化水素は血管内皮細胞を破壊するが、10 mM 以下の過酸化水素は血管内皮細胞に対してプロスタグランジン産生などの生理学反応を起こす³⁰⁾。この濃度の相違の生体内での意味は明らかにされていないが、過酸化水素などの活性酸素は傷害を与えるだけではなく、メッセンジャーとして細胞内あるいは細胞間情報伝達を担っている可能性が指摘されている。実際過酸化水素は血管内皮細胞のチロシリン酸化とそれに引き続く phospholipase D の活性化や³¹⁾³²⁾サイクリック AMP の減少²⁹⁾により細胞骨格の変化³²⁾とそれに引き続く血管透過性亢進²⁹⁾を起こすことが報告されている。以上おもに血管透過性亢進の細胞内シグナルのメカニズムについて述べた。この領域も他の分野と同様にここ数年間に細胞内シグナルに関する研究が急速に進んだ。一方細胞内シグナルは様々な反応で共通性が見られ、肺水腫治療など血管透過性亢進のみを制御する選択的な薬剤などの開発にはさらに多くの研究を要すると思われる。

3. 肺胞水分クリアランス

ARDS において血管透過性亢進や血管などの破壊により、肺胞腔に漏出した水分の再吸収すなわち肺水腫の回復は肺胞上皮の能動的な水分、ナトリウムイオン輸送に依存していることが知られている³³⁾。肺胞上皮細胞、特に II 型肺胞上皮細胞の肺胞腔側にはナトリウムイオンチャネルが局在しており、これを介して肺胞腔からのナトリウムイオンが細胞内に流入する。細胞内のナトリウムイオンは間質側で Na^+/K^+ -ATPase によって ATP を消費して能動的に細胞外に汲み出されるため、肺胞上皮を介して肺胞腔から間質に向かうナトリウムイオン輸送が成立し、これが浸透圧差を形成して肺胞水分吸収を行う原動力になる (図 2)³⁴⁾。またこのことは肺水腫の回復過程あるいは治療の面から考えるときには魅力的である。

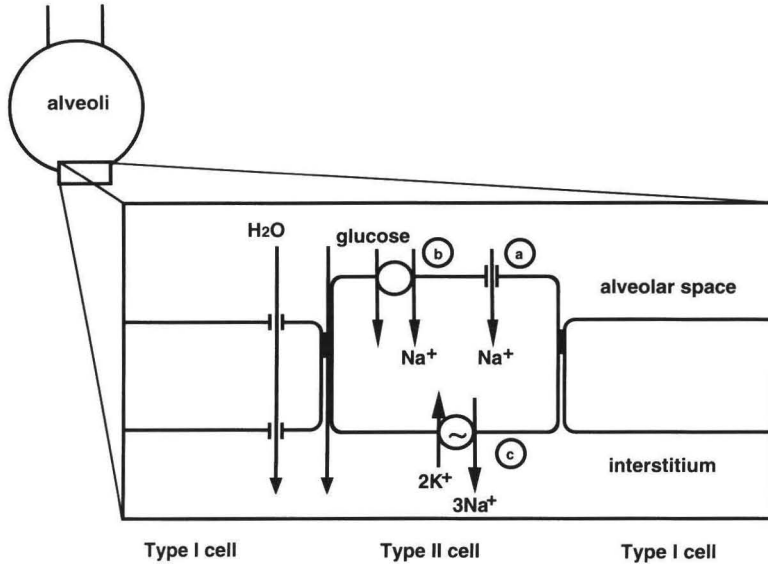


図 2 肺胞上皮を介した能動的ナトリウムイオン輸送

肺胞II型上皮細胞の肺胞腔側にはナトリウムイオンチャンネル (a) やナトリウムイオン-グルコース共輸送 (b) が、間質側には Na^+/K^+ -ATPase (c) が局在している。この能動的ナトリウムイオン輸送により上皮細胞間隙や水チャンネルを介して水分が吸収される。

すなわち肺胞上皮細胞のナトリウムイオンチャンネルや Na^+/K^+ -ATPase 機能を活性化できれば、肺水腫からの回復を促進させる可能性がある。そして基礎研究の段階ではあるが、肺胞上皮細胞で β レセプタ刺激によりサイクリック AMP を介してナトリウムイオンチャンネルや Na^+/K^+ -ATPase の機能が亢進することが見いだされた³⁵⁾。一方敗血症ラットの肺でも内因性的カテコラミンが肺胞水分クリアランスを増強することが明らかとなり、治療の面ばかりでなく肺水腫の治療過程におけるナトリウムイオンチャンネルや Na^+/K^+ -ATPase 機能の活性化の重要性が示された³⁶⁾。そして最近では β アゴニストの他にステロイドホルモンによるナトリウムイオンチャンネルや Na^+/K^+ -ATPase の発現調節と肺胞水分吸収の促進効果についても関心が集まっている³⁷⁾。現在のところこうした研究の多くは未だ基礎的実験の段階にあるが、ARDS の治療を考える上で肺胞上皮機能に関する理解が今後ますます重要性を増していくものと思われる。

4. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction

ARDS などで低酸素血症に陥ると、肺血管の収縮がおきることが知られている。一般にこれを hypoxic pulmonary vasoconstriction (以下 HPV) と言う。この反応はガス交換の悪い領域の血流を減少させ、換気血流のミスマッチを改善させるという生理的な現象である。この時収縮する血管はおもに径 200~300 μm の肺細動脈であることが明らかにされた³⁸⁾³⁹⁾。そしてこの反応を引き起こすメカニズムとして肺細動脈平滑筋の細胞膜上のカリウムイオンチャンネルが酸素センサーの役割を担っていて、低酸素によりカリウムイオンチャンネルの機能が低下することにより平滑筋の収縮が起きる⁴⁰⁾⁴¹⁾と考えられている。また HPV の継続には血管内皮細胞から産生される nitric oxide⁴²⁾⁴³⁾ や prostacyclin⁴⁴⁾ などの血管作動性物質も関与している⁴¹⁾。一方 Kapanci らは構造上肺胞隔壁の約半分を占める contractile interstitial cell (以下 CIC) が hypoxia の際に収縮して HPV の原因になることを推察していた⁴⁵⁾が、

CICを分離培養することが不可能だったために証明されていなかった。そして最近 Fukui らが CICを分離培養することに成功し、CICが hypoxiaにより収縮することを証明した⁴⁶⁾。また純粋培養系で hypoxiaによりCICが収縮したことより、CICも平滑筋細胞と同様に独自の酸素センサーを有していることが明らかとなった。しかしCICの酸素センサーが平滑筋細胞と同様にカリウムイオンチャネルかあるいは別のメカニズムかは不明であり、さらに nitric oxideなどの血管作動性物質に対するCICの反応性に関しては不明であり今後の研究に期待される。

5. さいごに

以上本稿ではARDSの病態を考える上で重要と思われる好中球と血管内皮細胞、血管透過性亢進、肺胞水分クリアランス、hypoxic pulmonary vasoconstrictionについての最近の知見について述べた。最後に稿を終えるにあたり、御協力頂いた東北大学加齢医学研究所、鈴木聡博士と滋賀県立成人病センター、福井基成博士に感謝します。特に鈴木博士には図2を御提供いただきました。

文 献

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al : Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2 : 319-323, 1967
- 2) Smith CW : Transendothelial migration, *Adhesion : Its role in inflammatory disease*. Edited by Harlan JM, Liu DY. New York, W. H. Freeman and Company, 1992, pp 83-115
- 3) Kubo H, Doyle NA, Graham L, et al : L- and P-selectin and CD 11/CD 18 in intracapillary neutrophil sequestration in rabbit lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 159 : 267-274, 1999
- 4) Minamiya Y, Abo S, Kitamura M, et al : Endotoxin-induced hydrogen peroxide production in intact pulmonary circulation of rat. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 348-354, 1995
- 5) Worthen GS, Schwab B 3d, Elson EL, et al : Mechanics of stimulated neutrophils : cell stiffening induces retention in capillaries. *Science* 245 : 183-186, 1989
- 6) Motosugi H, Graham L, Noblitt TW, et al : Changes in neutrophil actin and shape during sequestration induced by complement fragments in rabbits. *Am J Pathol* 149 : 963-973, 1996
- 7) Figdor CG, van Kooyk Y : Regulation of cell adhesion. *Adhesion : Its role in inflammatory disease*. Edited by Harlan JM, Liu DY. New York, W.H. Freeman and Company 1992, pp 151-182
- 8) Lowell CA, Berton G : Integrin signal transduction in myeloid leukocytes. *J Leukoc Biol* 65 : 313-320, 1999
- 9) Minamiya Y, Motoyama S, Kitamura M, et al : The requirement of intercellular adhesion molecule-1 for neutrophil respiratory burst in the pulmonary circulation of rats infused with endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med* 158 : 635-642, 1998
- 10) Huang AJ, Manning JE, Bandak TM, et al : Endothelial cell cytosolic free calcium regulates neutrophil migration across monolayers of endothelial cells. *J Cell Biol* 120 : 1371-1380, 1993
- 11) Saito H, Minamiya Y, Kitamura M, et al : Endothelial myosin light chain kinase regulates neutrophil migration across human umbilical vein endothelial cell monolayer. *J Immunol* 161 : 1533-1540, 1998
- 12) Hixenbaugh EA, Goeckeler ZM, Papaiya NN, et al : Stimulated neutrophils induce myosin light chain phosphorylation and isometric tension in endothelial cells. *Am J Physiol* 273 : H 981-988, 1997
- 13) Garcia JGN, Verin AD, Herenyiova M, et al : Adherent neutrophils activate endothelial myosin light chain kinase : role in transendothelial migration. *J Appl Physiol* 84 : 1817-1821, 1998
- 14) Allport JR, Ding H, Collins T, et al : Endothelial-dependent mechanisms regulate leukocyte transmigration : a process involving the proteasome and disruption of the vascular endothelial-cadherin complex at endothelial cell-to-cell junctions. *J Exp Med*

- 186 : 517-527, 1997
- 15) Burns AR, Walker DC, Brown ES, et al : Neutrophil transendothelial migration is independent of tight junctions and occurs preferentially at tricellular corners. *J Immunol* 159 : 2893-2903, 1997
 - 16) Sun J, Williams J, Yan HC, et al : Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) homophilic adhesion is mediated by immunoglobulin-like domains 1 and 2 and depends on the cytoplasmic domain and the level of surface expression. *J Biol Chem* 271 : 18561-18570, 1996
 - 17) Muller WA, Weigl SA, Deng X, et al : PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 178 : 449-460, 1993
 - 18) Bogen S, Pak J, Garifallou M, et al : Monoclonal antibody to murine PECAM-1 (CD 31) blocks acute inflammation in vivo. *J Exp Med* 179 : 1059-1064, 1994
 - 19) Huber AR, Kunkel SL, Todd RF 3d, et al : Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8. *Science* 254 : 99-102, 1991
 - 20) Itoh M, Yonemura S, Nagafuchi A, et al : A 220-kD undercoat-constitutive protein : its specific localization at cadherin-based cell-cell adhesion sites. *J Cell Biol* 115 : 1449-1462, 1991
 - 21) Rimm DL, Koslov ER, Kebriaei P, et al : Alpha 1(E)-catenin is an actin-binding and -bundling protein mediating the attachment of F-actin to the membrane adhesion complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 8813-8817, 1995
 - 22) Essler M, Amano M, Kruse HJ, et al : Thrombin inactivates myosin light chain phosphatase via Rho and its target Rho kinase in human endothelial cells. *J Biol Chem* 273 : 21867-21874, 1998
 - 23) Tsukada H, Ying X, Fu C, et al : Ligation of endothelial alpha v beta 3 integrin increases capillary hydraulic conductivity of rat lung. *Circ Res* 77 : 651-659, 1995
 - 24) Siflinger-Birnboim A, Goligorsky MS, Del Vecchio PJ, et al : Activation of protein kinase C pathway contributes to hydrogen peroxide-induced increase in endothelial permeability. *Lab Invest* 67 : 24-30, 1992
 - 25) 神谷 瞭. 水溶性物質の毛細血管透過性亢進とその計測法, 微小循環—医学と理工学の接点—. 東 健彦, 神谷 瞭 編, 東京, コロナ社, 1983, pp 94-115
 - 26) Zhao Y, Davis HW : Signaling pathways in thrombin-induced actin reorganization in pulmonary artery endothelial cells. *Exp Lung Res* 25 : 23-39, 1999
 - 27) Goeckeler ZM, Wysolmerski RB : Myosin light chain kinase-regulated endothelial cell contraction : The relationship between isometric tension, actin polymerization, and myosin phosphorylation. *J Cell Biol* 130 : 613-627, 1995
 - 28) Rabiet MJ, Plantier JL, Rival Y, et al : Thrombin-induced increase in endothelial permeability is associated with changes in cell-to-cell junction organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 : 488-496, 1996
 - 29) Suttorp N, Weber U, Welsch T, et al : Role of phosphodiesterases in the regulation of endothelial permeability in vitro. *J Clin Invest* 91 : 1421-1428, 1993
 - 30) Ager A, Gordon JL : Differential effects of hydrogen peroxide on indices of endothelial cell function. *J Exp Med* 159(2) : 592-603, 1984
 - 31) Natarajan V, Vepa S, Verma RS, et al : Role of protein tyrosine phosphorylation in H₂O₂-induced activation of endothelial cell phospholipase D. *Am J Physiol* 271 : L 400-408, 1996
 - 32) Hastie LE, Patton WF, Hechtman HB, et al : Metabolites of the phospholipase D pathway regulate H₂O₂-induced filamin redistribution in endothelial cells. *J Cell Biochem* 68 : 511-524, 1998
 - 33) Matthay MA, Folkesson HG, Verkman AS : Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung. *Am J Physiol* 270 : L 487-503, 1996
 - 34) Suzuki S, Zuege D, Berthiaume Y : Sodium-

- independent modulation of Na(+)-K(+)-ATPase activity by beta-adrenergic agonist in alveolar type II cells. *Am J Physiol* 268 : L 983-990, 1995
- 35) Minakata Y, Suzuki S, Grygorczyk C, et al : Impact of β -adrenergic agonist on Na⁺channel and Na⁺-K⁺-ATPase expression in alveolar type II cells. *Am J Physiol* 275 : L 414-422, 1998
- 36) Pittet JF, Wiener-Kronish JP, McElroy MC, et al : Stimulation of lung epithelial liquid clearance by endogenous release of catecholamines in septic shock in anesthetized rats. *J Clin Invest* 94 : 663-671, 1994
- 37) Barquin N, Ciccolella DE, Ridge KM, et al : Dexamethasone upregulates the Na-K-ATPase in rat alveolar epithelial cells. *Am J Physiol* 273 : L 825-830, 1997
- 38) Nagasaka Y, Bhattacharya J, Nanjo S, et al : Micropuncture measurement of lung microvascular pressure profile during hypoxia in cats. *Circ Res* 54 : 90-95, 1984
- 39) Shirai M, Sada K, Ninomiya I : Effects of regional alveolar hypoxia and hypercapnia on small pulmonary vessels in cats. *J Appl Physiol* 61 : 440-448, 1986
- 40) Kozlowski RZ : Ion channels, oxygen sensation and signal transduction in pulmonary arterial smooth muscle. *Cardiovasc Res* 30 : 318-325, 1995
- 41) Ward JP, Robertson TP : The role of the endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Exp Physiol* 80 : 793-801, 1995
- 42) Kantrow SP, Huang YC, Whorton AR, et al : Hypoxia inhibits nitric oxide synthesis in isolated rabbit lung. *Am J Physiol* 272 : L 1167-1173, 1997
- 43) Leeman M, de Beyl VZ, Delcroix M, et al : Effects of endogenous nitric oxide on pulmonary vascular tone in intact dogs. *Am J Physiol* 266 : H 2343-2347, 1994
- 44) Yamaguchi T, O'Brien RF, Hanson WL, et al : Prostacyclin contributes to inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by alkalosis. *Prostaglandins* 38 : 53-63, 1989
- 45) Kapanci Y, Assimacopoulos A, Irle C, et al : "Contractile interstitial cells" in pulmonary alveolar septa : a possible regulator of ventilation-perfusion ratio? Ultrastructural, immunofluorescence, and in vitro studies. *J Cell Biol* 60 : 375-392, 1974
- 46) Fukui M, Yasui H, Watanabe K, et al : Hypoxic contraction of contractile interstitial cells isolated from bovine lung. *Am J Physiol* 270 : L 962-972, 1996
-

新生児・乳児の気管・気管支軟化症

長谷川 久 弥*

ABSTRACT

Tracheo-bronchomalacia in infants

Hisaya HASEGAWA

Department of Neonatal Medicine, Matsudo City Hospital

Tracheo-bronchomalacia is not a rare airway disease in infants. Ultrathin bronchofiberscope can find these airway diseases in infants. Tracheo-bronchomalacia is hard to treat and takes a long time to cure. High PEEP therapy, aortopexy, external stent and internal stent are done for treatment of tracheo-bronchomalacia. These treatments have both merits and demerits. Therefore, we must consider which treatment is most suitable good for each infant with tracheo-bronchomalacia.

はじめに

小児科領域、とくに新生児領域における気道病変の診断・治療は、新生児でも観察可能な細径気管支ファイバースコープが開発されたことなどにより、ようやく最近になって診断・治療が可能になってきたところである。気管・気管支軟化症は従来まれな疾患と考えられていたが、気管支ファイバースコープなどによる検索で診断される機会の増加してきた呼吸器疾患である。この稿では気管・気管支軟化症の治療を中心に述べる。

1. 気管・気管支軟化症の診断

気管・気管支軟化症の臨床症状としてよく見られるものとしては、啼泣時のチアノーゼ、持続する喘鳴、犬吠様咳嗽、繰り返す呼吸器感染などが主なもので、重症例ではdying spellと呼ばれる回復困難な無呼吸、チアノーゼ発作がみられる。

これらの臨床症状から気道病変が疑われた場合には、気管支ファイバースコープなどによる気道病変の検索が必要となる。

気管・気管支軟化症は様々な原因によって生じる(図1)¹⁾。気管支ファイバースコープで観察すると、膜性部/軟骨部の比率の拡大(通常は1:4.5)、呼吸運動に伴う気管・気管支の著しい扁平化および閉塞の所見を呈する(図2)。気管支軟化症では前後方向に押しつぶされた所見を呈する場合が多く、気管支ファイバースコープだけでなく、気管支造影、肺換気・血流シンチグラムなどの検査も診断に有効である(図3)。血管輪などの強い外圧によって生じた例では軟骨の変形を伴う場合がある(図4)。

自発呼吸による肺機能検査では、1) 呼気のpeak flowの抑制、2) high lung volumeにおけるflow-volume曲線のゆれ、3) 努力呼吸時における呼気の中絶、などを認める。呼吸抵抗、肺胸郭コンプライアンスなどは呼吸管理を行う上では有用であるが、診断的有用性は乏しい。

* 松戸市立病院新生児科

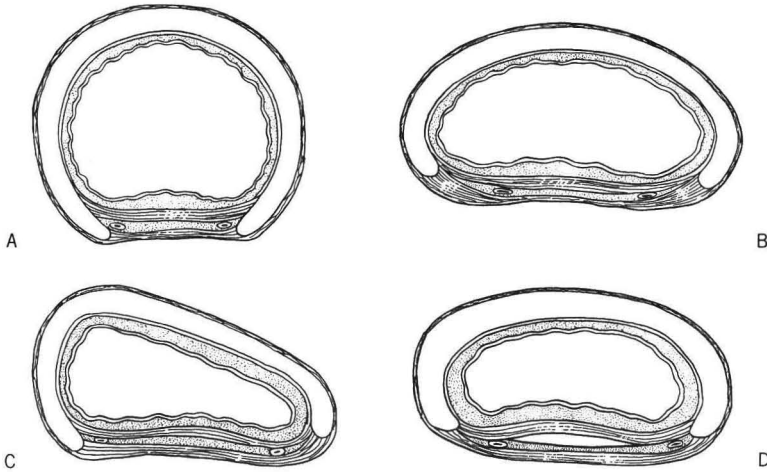
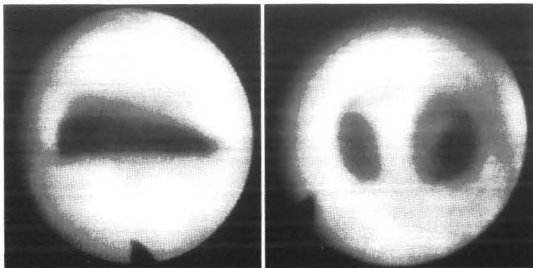


図1 気管断面

- A 正常気管。軟骨部と膜性部の比率は4～5：1
- B 原発性気管軟化症。軟骨部と膜性部の比率は2～3：1
- C 二次性気管軟化症。無名動脈による外部からの圧迫
- D 気管食道瘻による気管軟化症

(Holinger LD, Lusk RP, Green CG: Pediatric Laryngology and Broncho-esophagology. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, p 187-196)

(気管分岐部)



気管軟化症

正常

図2 気管軟化症

2. 気管・気管支軟化症に対する治療^{2)~6)}

気管・気管支軟化症の原因が異常血管などによる外部からの圧迫の場合には、これらの原因を取り除く外科的手術が第一選択となる。しかし、これらの治療を施し、外部からの気道圧迫の原因を取り除いても、すでに気道そのものの変形を来しているような場合、もしくは外部からの圧迫ではなく、気道そのものが病変を持っている場合には気道そのものに対する治療が必要となる。

1) high PEEP 療法

気管・気管支軟化症の保存的治療法として、high PEEP 療法がある。high PEEP 療法は PEEP をかけることにより、呼気時における気道の虚脱を防ぎ、有効な換気を維持する方法である。PEEP 圧は通常 7～10 cmH₂O 程度で行うが、肺血流の減少しているタイプの心疾患では、より低い PEEP 圧しかかけられない場合もある。PEEP 圧の設定は、気管支ファイバースコープで観察しながら、PEEP 圧を変化させ、虚脱を防げる圧を設定する (図5)。安静が得られず、high PEEP のみでは十分な効果の得られない場合には、鎮静薬や場合によっては筋弛緩薬を併用する。high PEEP 療法は、少ない侵襲で気道を維持し、気道を開存させたまま成長させることにより、最終的には治癒させることも可能である。また、気管・気管支壁が虚脱によってお互いに接触することによって二次的に生じた浮腫や肉芽に対しても有効である。欠点としては、治癒までに長期間の呼吸管理を必要とすること、併用する薬剤の副作用などの問題があり、症例に応じて、他の治療法との併用も考慮する必要がある。

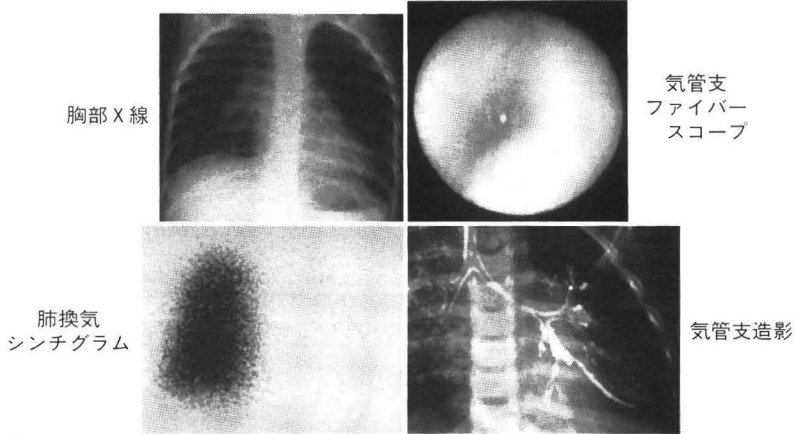


図 3 気管支軟化症

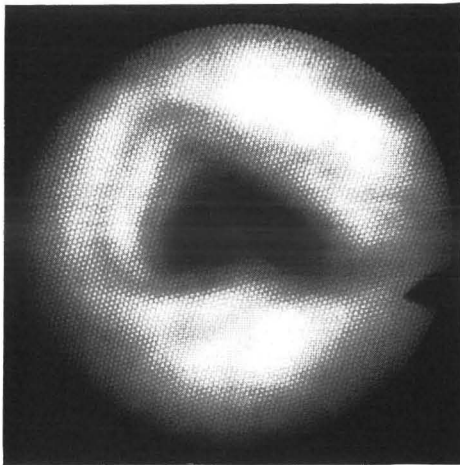


図 4 血管輪の圧迫による気管軟骨の変形

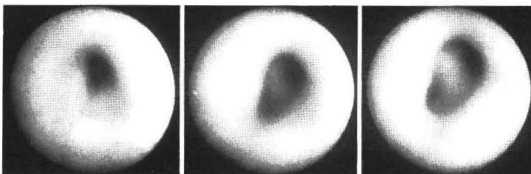


図 5 High PEEP 療法

2) 大動脈胸骨固定術 (aortopexy)

大動脈を前方に牽引し、胸骨に固定する方法である。大動脈前壁に糸をかけ、胸骨に縫着することにより、大動脈と結合組織で結ばれている気管も前方へ引っばられ、気管の虚脱が防がれる(図 6)⁷⁾。同様に肺動脈をつり上げる方法もある。

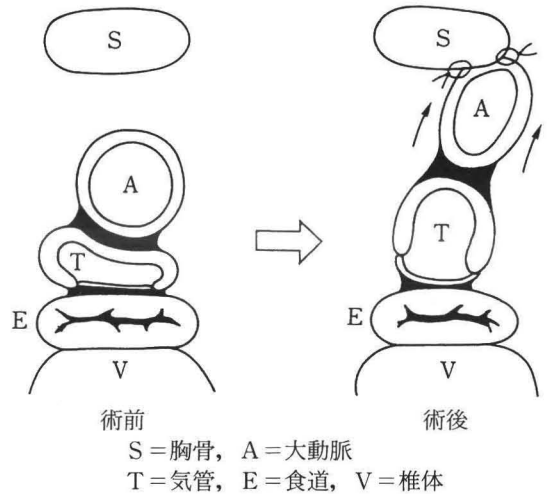


図 6 大動脈胸骨固定術 (木村 健, 津川 力, 松本陽一, ほか: 気管軟化症: 大動脈胸骨固定術による外科治療. 小児外科 17: 939, 1985)

これらの治療は、範囲の限局した気管軟化症には有効であるが、範囲の広いものや気管支軟化症には無効である。引き上げる方向や強さの決定には、術中気管支ファイバースコープが有用である。

3) 外ステント術 (図 7)

保存的管理の困難な気管・気管支軟化症に対し、外ステント術が有効な場合がある。われわれの施設では、外ステントとしてはリング付き人工血管を用いている。気管支外壁を人工血管に固定

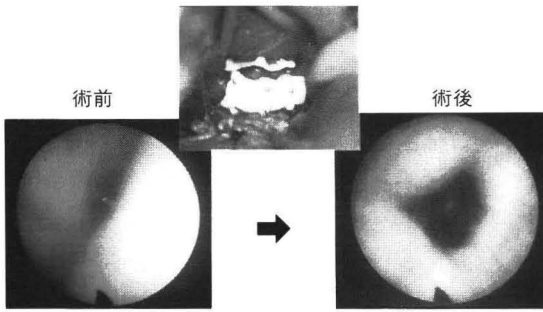


図7 気管支軟化症に対する外ステント術

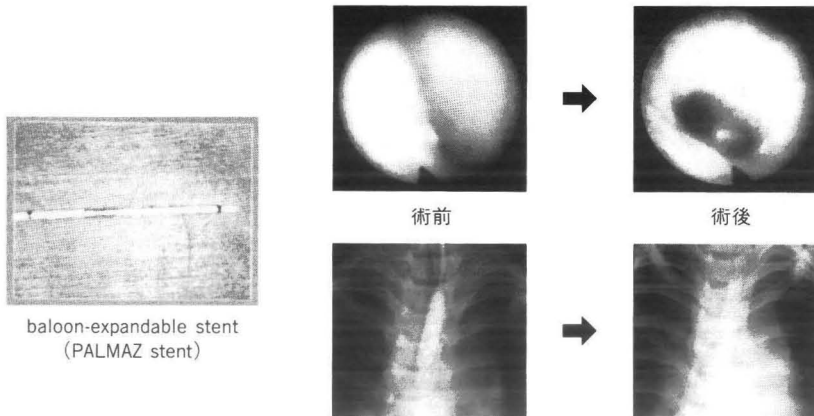


図8 内ステント術（気管）

し、内腔を拡げる手術である。開胸手術であるが、固定場所の決定や引き上げる強さなどの微妙な調節が必要で、術中の気管支ファイバースコープによる観察が必須である。

4) 内ステント術 (図8)

ステントを用いて気道を開存させる方法としては、外ステント術の他に内ステント術がある。われわれの施設で内ステント術に用いているステントはステンレス製の Palmaz stent である。バルーンカテーテルに装着したステントを狭窄部位（軟化症部位）に持っていき、バルーンを拡張させステントを拡張させた後、バルーンを虚脱させ、ステントだけを留置してくる。ステント留置後に気管支ファイバースコープで観察し、拡張が不十分な場合には、ultra thin balloon dilation catheter などのより高耐圧のバルーンで再度拡張させることも可能である。Palmaz stent はステンレスのメッシュになっているため、症例によってはメッシュの間から肉芽が発生し、再狭窄

してしまう場合がある。このため、われわれの施設では、Palmaz stent の外側に人工心膜用のゴアテックスシートを巻きつけ、メッシュの間から肉芽が発生するのを防止する方法を用いる場合もある。内ステント術は異物を気道内に留置する方法であるため、肉芽、感染、出血などの合併症をおこす危険性も高い。長期的な予後も未だ不明であり、保険適応にもなっておらず家族の経済的負担も大きいことから、現段階では他の治療法が選択できる場合には安易に内ステント術を行わず、内ステント術以外の選択が困難な例に限って施行するべきであると思われる。

3. おわりに

気管・気管支軟化症はその管理に苦慮することの多い疾患である。ここに述べた治療法はどれも一長一短があり、長期的予後を含めた今後の検討が重要と思われる。

文 献

- 1) Holinger LD, Lusk RP, Green CG : Pediatric Laryngology and Bronchoesophagology. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, p 187-196
 - 2) 長谷川久弥, 竹内 豊 : 気管支ファイバースコープによる新生児呼吸器疾患の診断と治療. 周産期医学 23(4) : 585-591, 1993
 - 3) 長谷川久弥 : 気道病変の管理. 日本未熟児新生児学会雑誌 7(1) : 125-130, 1995
 - 4) 長谷川久弥 : 気管支ファイバースコープ診断. 周産期医学 25 : 増刊号, 687-694, 1995
 - 5) 長谷川久弥 : 気道病変とその対策. Neonatal Care. 11(3) : 205-213, 1998
 - 6) 長谷川久弥 : 気管支ファイバースコープ. 周産期医学 28(4) : 509-517, 1998
 - 7) 木村 健, 津川 力, 松本陽一, ほか : 気管軟化症 : 大動脈胸骨固定術による外科治療. 小児外科 17 : 939, 1985
-