

炎)の出現に注意する。

## 再発性多発軟骨炎

relapsing polychondritis (RP)

鈴木 登 聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター長

### 病態と診断

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で、平均発症年齢は52.7歳、男女の罹患率はほぼ同等である。血中では軟骨組織構成成分に対する自己抗体や種々のケモカインの増加を認め、組織学的にも軟骨組織周囲への炎症細胞浸潤を認める。

初発症状として、約6割に耳介軟骨炎がみられ外耳介の疼痛・腫脹・発赤を認める。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、咳嗽、喘鳴、呼吸困難を呈し予後を左右する。大動脈病変、動脈瘤、心臓弁膜症、腎障害、神経障害、骨髄異形成症候群や白血病、血管炎を合併する場合はそれぞれに対応が求められる。胸部の3D-CT検査は気道病変の検出に有用である。

診断には、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項目のうち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割程度には死亡例もあり、呼吸不全と感染症が原因である。

### 治療指針

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。経口ステロイドが治療の中心だが、気道病変をもつ場合には免疫抑制薬の使用を考慮する必要がある。軽症例や関節炎に対しては非ステロイド系抗炎症薬を用いる。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(保険適用外、50-60%前後の奏効率)。

#### A 内科的治療

1. 軽症例 炎症が軽度で病変が耳介、鼻軟骨に病変が限局する場合は、以下の処方を行う。

**R 処方例** 下記1)、2)のいずれかを用いる。

1) ロキソニン錠 (60 mg) 3錠 分3 毎食後  
(保外) ⑤

2) ハイペン錠 (200 mg) 2錠 分2 朝・夕食後 (保外)

上記で不十分な場合は3)を用いる。

3) プレドニゾロン錠 (5 mg) 2-4錠 分1-2 朝・夕食後 (保外)

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には以下の処方を行う。

#### R 処方例

プレドニゾロン錠 (5 mg) 6-12錠 (初期量) 分2-3 食後 初期量を2-4週継続し、以降1-2週ごとに10%程度減量 (保外)

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以下の処方を行う。

#### R 処方例

ソル・メドロール注 1回1,000 mg 1日1回 5%ブドウ糖500 mLに混和して2時間程度で点滴静注 3日間連続 (保外)

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、免疫抑制薬を併用する。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には、早期からの免疫抑制薬の併用を考慮する。

**R 処方例** 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

1) リウマトレックスカプセル (2 mg) 2-4カプセル/週 分2 朝・夕食後 週に1-2日 (2日の場合は連続した2日間) (保外) ⑥

2) ネオーラルカプセル (50 mg) 2-4カプセル 分2 朝・夕食後 (保外) ⑤

3) エンドキサン錠 (50 mg) 1-2錠 分1-2 朝・夕食後 (保外)

#### B 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、末梢気道病変の虚脱を防ぐため二相式気道陽圧療法を施行する。心血管病変には外科的手術が必要になる。

#### 患者説明のポイント

- 十分な治療を行い、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る。
- 局所症状は長期にわたり寛解と再燃を繰り返し、その経過の中で多彩な症状が出現する可能性がある。
- 現病と治療薬により易感染状態にあるため、感染予防に留意する。

- ・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、局所の安静を保つ。

## 線維筋痛症と慢性疲労症候群

fibromyalgia (FM) and chronic fatigue syndrome (CFS)

松本美富士 藤田保健衛生大学教授・内科（七栗サナトリウム）

### 病態と診断

#### A 病態

線維筋痛症 (FM) および慢性疲労症候群 (CFS) とともに原因不明のリウマチ病態であり、多彩な身体、神経・精神症状を呈するが、他覚所見に乏しく、機能性身体疾患群 (functional somatic syndrome: FSS) に分類される疾患である。両疾患は FSS の特徴である相互の類似性、合併しやすさ、治療の共通性などがある。身体の広範な部位の慢性疼痛、あるいは慢性の激しい疲労のいずれが主症状であるかによって FM, CFS と分類される。

#### B 診断

いずれも特異的所見がないため、除外診断的要素が強い。種々の疾患が鑑別診断の対象となるが、これら疾患の基本病像や特徴的臨床所見・検査所見から、その疾患概念の認識があれば鑑別は比較的容易である。

1. FM 米国リウマチ学会 (1990 年) 分類基準が国際的に用いられており、本邦例での有用性も検証されている。3 か月以上にわたる身体の広範な部位の疼痛と解剖学的に定義化された身体の 18 か所のうち、11 か所以上に圧痛が存在すれば FM と診断される。FM のみで発症するものとリウマチ性疾患など既存の疾患に併発するものがある。

2. CFS 日本疲労学会の CFS 診断指針 (2008 年) が作成され、既存の疾患では説明できない激しい疲労・倦怠感が 6 か月以上存在し、多彩な身体、神経・精神症状と微熱、リンパ節腫脹、非滲出性咽頭炎などが認められれば CFS と診断される。

#### 治療方針

何よりも重要なことは本疾患の存在を医療側が認識して診療にあたることと、患者・周囲への疾患受容への教育である。多彩な症状を呈することから、過剰な検査の実施、対症療法の多量の薬物療法、過度の安静を指示しがちであるが、これらは有害である。FM では「線維筋痛症診療ガイドライン 2009」が作成されている。

原因不明のため根治療法はなく、治療の基本は症状の緩和である。EBM 的に有効性が確認されてい

るのは、FM では抗うつ薬、抗けいれん薬、認知行動療法 (CBT) と有酸素運動療法であり、CFS でも CBT, 有酸素運動療法が有効である。エビデンスはないが漢方製剤を用いることもある。疼痛に対して非ステロイド系抗炎症薬、麻薬性鎮痛薬は無効である。また、精神医学的側面が強い症例は精神科医・心療内科医の介入が必要である。

#### A 薬物療法

##### 1. 疲労・倦怠感に対して

**R 処方例** 下記のいずれか、または適宜組み合わせる。

- 1) ハイシー顆粒 (25%) 3-4 g (製剂量として) 分3 毎食後 (保外)
- 2) ノイキノロン錠 (10 mg) 3 錠 分3 毎食後 (保外)
- 3) メチコバル錠 (500 μg) 3 錠 分3 毎食後 (保外)

いずれも効果不十分なら適宜 1.5 倍量まで増量し、分服する。

##### 2. うつ症状, 不安症状, 睡眠障害に対して

**R 処方例** 下記のいずれかを用いるか、適宜組み合わせる。

- 1) トレドミン錠 (25 mg) 1 錠 分1 就寝前 副作用がなければ適宜 2-3 錠/日に増量, 分服 回
- 2) トリプタノール錠 (10 mg) 1 錠 分1 就寝前 副作用がなければ適宜 2-3 錠/日に増量, 分服 回
- 3) ワイパックス錠 (0.5 mg) 2 錠 分2 朝・夕食後 効果が十分でなければ, 適宜 3-4 錠/日に増量, 分服 回
- 4) レンドルミン錠 (0.25 mg) 1 錠 分1 就寝前

##### 3. 疼痛に対して

**R 処方例** 下記のいずれかを用いるか、適宜組み合わせる。抗うつ薬との併用も行う。

- 1) ノイロトロピン錠 (4 単位) 4 錠 分2 朝・夕食後 (保外) 適宜 6-8 錠/日に増量, 分服
- 2) ノイロトロピン注 (3.6 単位) 1 回 1-2 アンプル 1 日 1 回 静注 (保外)
- 3) ガバペン錠 (400 mg) 回 2 錠 分2 朝・夕食後 (保外) 適宜 3-6 錠/日に増量, 分服, またはリリカカプセル (75 mg) 2 カプセル 分2 朝・夕食後 (保外) 適宜 4-6 カプセル/日に増量, 分服

疼痛が激しい場合は、トラマール注 (100 mg) の筋注 (必要に応じて 4-5 時間ごとに反復) が有

# Assessing the Site of Maximal Obstruction in the Trachea Using Lateral Pressure Measurement during Bronchoscopy

Hiroki Nishine<sup>1</sup>, Takehiko Hiramoto<sup>1</sup>, Hirotaka Kida<sup>1</sup>, Shin Matsuoka<sup>2</sup>, Masamichi Mineshita<sup>1</sup>, Noriaki Kurimoto<sup>3</sup>, and Teruomi Miyazawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Respiratory and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Radiology, and <sup>3</sup>Division of Chest Surgery, Department of Surgery, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

**Rationale:** Lateral airway pressure can provide valuable physiological information during bronchoscopy.

**Objectives:** To evaluate tracheal obstruction during intervention.

**Methods:** To prospectively measure lateral airway pressure during bronchoscopy using a double-lumen catheter in 15 healthy subjects and 30 patients with tracheal obstruction. Pressure difference was used to evaluate the site of maximal obstruction. The angle between pressure recordings on either side of the stenosis was measured simultaneously (pressure–pressure curves) to assess the degree of tracheal obstruction.

**Measurements and Main Results:** In the experimental study, the angle of the pressure–pressure curve was unaffected by breathing maneuvers whereas the pressure difference was affected. In healthy subjects, no pressure difference between the carina and trachea was observed during tidal breathing, and the angle was close to 45°. In patients with tracheal obstruction, the dyspnea scale, pressure difference, and angle changed significantly beyond 50% obstruction ( $P < 0.0001$ ). After stenting, the pressure difference disappeared and the angle was close to 45°. The degree of tracheal obstruction was significantly correlated with the pressure difference ( $r = 0.83$ ,  $P < 0.0001$ ) and angle ( $r = -0.84$ ,  $P < 0.0001$ ). The cross-sectional area, dyspnea scale, pulmonary function tests, pressure difference, and the angle significantly improved after procedures ( $P < 0.0001$ ). Responder rates on the modified Medical Research Council Scale were 84.6% for obstructions above 80%, and 58.8% for obstructions between 50 and 80%.

**Conclusions:** The direct measurement of pressure difference and the angle of the pressure–pressure curve represent a new assessment modality for the success of interventional bronchoscopy. Measuring lateral airway pressure could estimate the need for additional procedures better than bronchoscopy alone.

Public trial registered at [umin.ac.jp](http://umin.ac.jp) (UMIN000002400).

**Keywords:** angle of pressure–pressure curve; dyspnea scale; pressure difference; site of maximal obstruction; stenting

In patients with severe malignant airway stenosis, interventional bronchoscopy is considered to be a method for maintaining airway patency (1). Patients referred for treatment of airway stenosis are typically asymptomatic until critical narrowing of the airway occurs. The degree of dyspnea depends on the degree of

(Received in original form April 19, 2011; accepted in final form September 29, 2011)

Supported by the Japan Society for the Promotion of Science and by Grants-in-Aid for Scientific Research (20590908).

**Author Contributions:** H.N. and T.M., study concept and design; T.H., acquisition of data; H.K. and S.M., analysis and interpretation of data; M.M., H.N., and N.K., preparation of manuscript. T.M. had complete access to all data in this study and takes full responsibility for its integrity and for the accuracy of data analysis.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Teruomi Miyazawa, M.D., Ph.D., St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugay Miyamae-ku, Kawasaki, 216-8511 Japan. E-mail: [miyazawat@marianna-u.ac.jp](mailto:miyazawat@marianna-u.ac.jp)

Am J Respir Crit Care Med Vol 185, Iss. 1, pp 24–33, Jan 1, 2012  
Copyright © 2012 by the American Thoracic Society  
Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.201104-0701OC on October 13, 2011  
Internet address: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)

## AT A GLANCE COMMENTARY

### Scientific Knowledge on the Subject

In interventional bronchoscopy the location of the flow-limiting segment is assessed by evaluating the flow–volume curve. However, to date, there is no quantitative examination for assessing the results of interventional bronchoscopy in real time.

### What This Study Adds to the Field

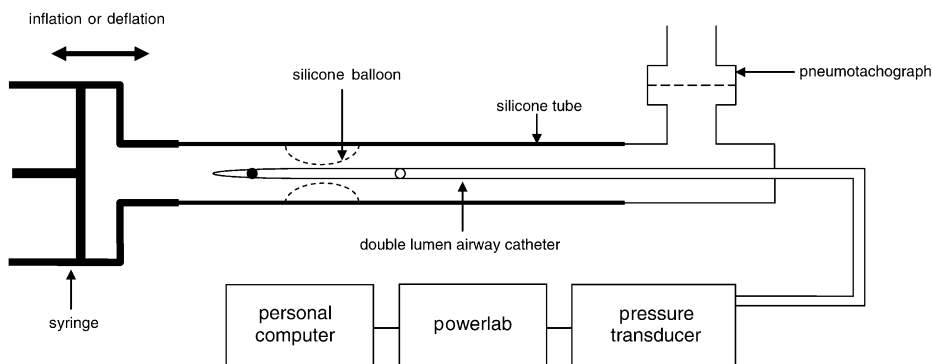
By measuring lateral airway pressure on each side of the stenosis and plotting the two pressures (pressure–pressure curves) during quiet breathing, the site of maximal obstruction and the degree of stenosis can be determined quantitatively. The results suggest that the pressure difference and the angle of the pressure–pressure curve may be used to estimate the outcome of interventional bronchoscopy.

airway obstruction and becomes severe when well over 70% of the tracheal lumen is obstructed (2). In our previous studies, placement of the stent at the flow-limiting segment (FLS) provided the greatest functional benefit to patients with central airway stenosis (3, 4).

Dynamic airway compression causes the formation of an FLS in the central airways during forced expiration. With the use of airway catheters in dogs (5–7) and in human subjects (8–10), the FLS could be located by measuring lateral airway pressure ( $P_{lat}$ ) during induced flow limitation generated by either an increase in pleural pressure or a decrease in downstream pressure.

Analysis of the flow–volume curve can be used to define the nature of the stenosis and to provide reliable information on the efficacy of stenting (4, 11–15). However, flow–volume curves cannot identify the precise location of the lesion where airway resistance increases, nor can it immediately define the outcome of stenting. Because assessment of the FLS requires forced expiratory vital capacity maneuvers, detecting flow limitation by measuring  $P_{lat}$  cannot be performed during bronchoscopy. We therefore proposed a simple and well-tolerated bronchoscope-guided technique using  $P_{lat}$  measurements to locate the site of maximal obstruction and to estimate the outcome of intervention.

The theory behind the measurement of  $P_{lat}$  is as follows. A double-lumen airway catheter capable of simultaneously measuring  $P_{lat}$  at two sites in the trachea can be used to assess tracheal obstruction. If the catheter is positioned so that the two holes are located on each side of a stenosis, then the two pressures plotted against each other (pressure–pressure [P–P] curve) will display a line with a slope less than 45° due to



**Figure 1.** Experimental model of tracheal stenosis. When the silicone tube was partially or completely obstructed by the balloon in the lumen, lateral pressure was measured simultaneously at *white* and *black* points. The catheter was connected to two identical pressure transducers and pressure was recorded on an instrumentation amplifier device.

resistance between the two points. If the two holes are located downstream or upstream from the stenosis, pressure between these sites will be in phase and if plotted against each other, will display a straight line with a slope of  $45^\circ$ .

The aim of this study is to assess the efficacy and feasibility of measuring  $P_{lat}$  simultaneously at two points to determine the site of maximal obstruction. To validate this method, we first built an experimental model to simulate a tracheal obstruction and to assess the characteristics of central airway mechanics, regardless of the type of breathing maneuver employed. Then, to test the clinical feasibility, we assessed  $P_{lat}$  and P-P curves in patients with tracheal obstruction during intervention. Some of these results have been previously reported in the form of abstracts (16, 17).

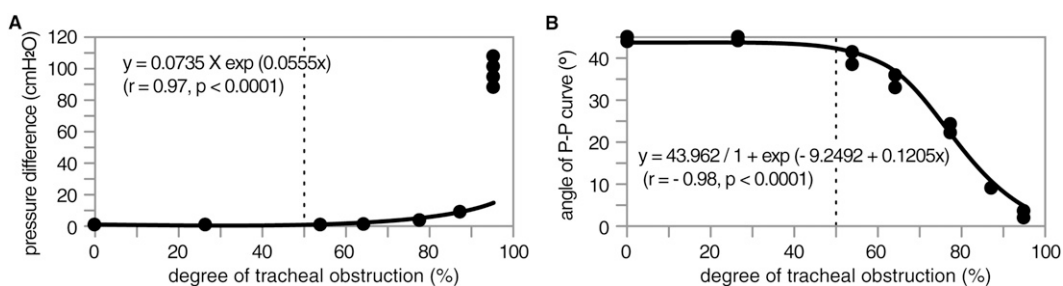
## METHODS

### Experimental Model Validation

A silicone tube was placed horizontally and could be partially or completely obstructed by inserting a silicone balloon into the lumen and inflating with a plastic syringe (Figure 1). The silicone tube was exposed to positive and negative driving pressure by inflating and deflating 100 ml regularly to emulate a regular respiratory cycle. Lateral airway pressure ( $P_{lat}$ ) was measured at two points during changes in the respiratory rate, flow, and volume. Flow was measured with a pneumotachograph (Lilly type; Chest Corp., Tokyo, Japan) on one side of the tube.

### Clinical Feasibility

Between August 2007 and July 2010, we performed a prospective study that was approved by the Research Ethics Committee at St. Marianna University School of Medicine (Kawasaki, Japan). Thirty patients with tracheal obstruction underwent  $P_{lat}$  measurement after meeting the following criteria: patients scored grade 2 or more on the modified Medical Research Council (MMRC) Scale and had a minimum of 50% obstruction on multidetector computed tomography (MDCT). We also investigated 15 healthy subjects.



**Figure 2.** Correlations among pressure difference, angle of pressure–pressure (P–P) curve, and degree of tracheal obstruction for the experimental model. Dotted line shows the threshold for 50% tracheal obstruction. (A) The pressure difference and (B) the angle of the P–P curves are significantly correlated with the degree of

tracheal obstruction ( $r = 0.97, P < 0.0001$  and  $r = -0.98, P < 0.0001$ , respectively). (A) The pressure difference increased above 50% obstruction. When the degree of obstruction decreased, the angle of the P–P curve increased toward  $45^\circ$ . (B) However, when the degree of obstruction was greater, the angle of the P–P curve was close to  $0^\circ$ .

**TABLE 1. VARIATION OF PRESSURE DIFFERENCE (CHANGING RESPIRATORY RATE, FLOW, AND VOLUME) IN THE EXPERIMENTAL MODEL**

Degree of Obstruction (%)	Respiratory Rate ( <i>breaths/min</i> )			<i>P</i> Value for Degree of Obstruction
	10	20	30	
0.0 ± 4.8	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	<0.0001
26.5 ± 2.0	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.01	
54.0 ± 1.9	0.23 ± 0.01	0.24 ± 0.02	0.26 ± 0.02	
64.2 ± 0.4	0.47 ± 0.03	0.59 ± 0.06	0.51 ± 0.08	
77.5 ± 0.7	1.47 ± 0.11	1.74 ± 0.11	1.92 ± 0.11	
87.2 ± 0.7	5.65 ± 0.80	6.49 ± 0.65	6.63 ± 0.41	
95.1 ± 0.1	15.39 ± 1.13	14.83 ± 0.22	14.15 ± 0.79	
<i>P</i> value for respiratory rate	0.6716			0.0001*

Degree of Obstruction (%)	Airflow ( <i>L/s</i> )			<i>P</i> Value for Degree of Obstruction
	1.0	1.5	2.0	
0.0 ± 4.8	0.14 ± 0.02	0.22 ± 0.07	0.59 ± 0.09	<0.0001
26.5 ± 2.0	0.16 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.49 ± 0.09	
54.0 ± 1.9	0.32 ± 0.04	0.63 ± 0.13	0.98 ± 0.14	
64.2 ± 0.4	0.55 ± 0.07	0.89 ± 0.09	1.47 ± 0.13	
77.5 ± 0.7	1.79 ± 0.22	2.79 ± 0.21	3.88 ± 0.25	
87.2 ± 0.7	5.72 ± 0.47	8.71 ± 0.55	15.86 ± 0.63	
95.1 ± 0.1	45.78 ± 2.93	96.29 ± 8.58	152.87 ± 9.72	
<i>P</i> value for airflow	<0.0001			<0.0001*

Degree of Obstruction (%)	Volume ( <i>ml</i> )			<i>P</i> Value for Degree of Obstruction
	50	100	150	
0.0 ± 4.8	0.03 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.21 ± 0.02	<0.0001
26.5 ± 2.0	0.04 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.24 ± 0.02	
54.0 ± 1.9	0.07 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.42 ± 0.08	
64.2 ± 0.4	0.12 ± 0.01	0.39 ± 0.03	0.73 ± 0.10	
77.5 ± 0.7	0.29 ± 0.03	0.87 ± 0.08	1.73 ± 0.07	
87.2 ± 0.7	0.52 ± 0.03	1.82 ± 0.12	3.46 ± 0.37	
95.1 ± 0.1	3.41 ± 0.42	10.80 ± 1.14	34.42 ± 1.21	
<i>P</i> value for volume	<0.0001			<0.0001*

Differences were assessed by two-way analysis of variance. Values are represented as means ± standard deviation.

\* *P* for interaction.

## RESULTS

### Experimental Model Validation

The degree of tracheal obstruction was significantly correlated with the pressure difference ( $r = 0.97$ ,  $P < 0.0001$ ) and the angle of the pressure–pressure (P–P) curve ( $r = -0.98$ ,  $P < 0.0001$ ) (Figure 2). When lateral airway pressure ( $P_{lat}$ ) was measured during changes in the respiratory rate (10, 20, and 30/min), flow (1.0, 1.5, and 2.0 L/s), and volume (50, 100, and 150 ml), there was no significant difference between the pressure difference and respiratory rate ( $P = 0.6716$ ). However, statistically significant differences were seen in the pressure difference for changes in flow ( $P < 0.0001$ ) and volume ( $P < 0.0001$ ) (Table 1). There was no significant difference between the angle of P–P curves and the type of breathing maneuver employed, such as respiratory rate ( $P = 0.8986$ ), flow ( $P = 0.9978$ ), and volume ( $P = 0.9995$ ). Statistically significant differences in the angle of the P–P curves for changes in the degree of tracheal obstruction were recognized ( $P < 0.0001$ ) (Table 2).

### Clinical Feasibility

Measurements for  $P_{lat}$  were taken in 15 healthy subjects and 30 patients with tracheal obstruction (Table 3).  $P_{lat}$  measurement required an additional 5 minutes of procedure time and no adverse events were noted as a result of this bronchoscopic approach.

In healthy subjects, there were no flow limitations (Table 3) or pressure differences between the carina and upper trachea ( $0.10 \pm 0.22$  cm H<sub>2</sub>O) during tidal breathing (Figure 3A). The

P–P curves were linear and the angle of the P–P curves was close to 45° ( $44.6 \pm 0.9^\circ$ ) (Figure 3B).

Characteristics of patients with tracheal obstruction are shown in Table 4. In all patients, clinical assessment, endoscopic examination, and pulmonary function before and immediately after interventional bronchoscopy showed improvements. Pulmonary function tests could not be performed on patients with poor performance status ( $n = 2$ ) and after tracheostomy ( $n = 2$ ). In pulmonary function tests, FVC, FEV<sub>1</sub>, and PEF increased significantly after procedures ( $P = 0.044$ ,  $P < 0.0001$ , and  $P < 0.0001$ , respectively) (Table 5). MMRC Scale scores improved after procedures ( $P < 0.0001$ ) (Table 5). Significant improvements for all patients were observed in the degree of tracheal obstruction ( $P < 0.0001$ ), the pressure difference ( $P < 0.0001$ ), and the angle of the P–P curve ( $P < 0.0001$ ) (Table 5). The proportion of responders to treatment was 70.0% for the modified Medical Research Council (MMRC) Scale, 50.0% for FVC, and 80.8% for FEV<sub>1</sub> (Table 5).

Correlations between the pressure difference and the degree of tracheal obstruction and between the angle of the P–P curve and the degree of tracheal obstruction are shown in Figure 4. We found that the degree of tracheal obstruction was significantly correlated with the pressure difference ( $r = 0.83$ ,  $P < 0.0001$ ) and the angle of the P–P curve ( $r = -0.84$ ,  $P < 0.0001$ ). Pressure differences increased significantly above 50% obstruction and increased dramatically above 70% obstruction (Figure 4A). If the cross-sectional area (CSA) was small, the angle of the P–P curve was close to 0°. However, after interventional bronchoscopy, the CSA increased and the angle of the P–P curve

**TABLE 2. VARIATION OF ANGLE OF PRESSURE–PRESSURE CURVES (CHANGING RESPIRATORY RATE, FLOW, AND VOLUME) IN THE EXPERIMENTAL MODEL**

Degree of Obstruction (%)	Respiratory Rate ( <i>breaths/min</i> )			<i>P</i> Value for Degree of Obstruction
	10	20	30	
0.0 ± 4.8	40.3 ± 1.4	41.3 ± 1.9	39.7 ± 1.4	<0.0001
26.5 ± 2.0	40.2 ± 2.0	40.1 ± 2.1	39.1 ± 1.1	
54.0 ± 1.9	40.3 ± 0.4	40.3 ± 0.8	40.2 ± 0.7	
64.2 ± 0.4	36.6 ± 1.1	36.1 ± 1.0	36.6 ± 1.2	
77.5 ± 0.7	25.9 ± 2.2	26.3 ± 2.0	26.5 ± 1.7	
87.2 ± 0.7	12.9 ± 1.6	12.9 ± 1.6	13.4 ± 1.0	
95.1 ± 0.1	4.3 ± 0.9	4.1 ± 0.8	3.9 ± 0.9	
<i>P</i> value for respiratory rate	0.8986			
Degree of Obstruction (%)	Airflow ( <i>L/sec</i> )			<i>P</i> Value for Degree of Obstruction
	1.0	1.5	2.0	
0.0 ± 4.8	41.7 ± 0.6	42.0 ± 0.6	42.1 ± 0.9	<0.0001
26.5 ± 2.0	42.8 ± 0.6	42.5 ± 0.7	42.4 ± 0.4	
54.0 ± 1.9	40.3 ± 0.7	40.0 ± 0.3	40.3 ± 0.7	
64.2 ± 0.4	36.2 ± 1.0	36.2 ± 0.8	35.9 ± 1.2	
77.5 ± 0.7	25.5 ± 1.3	25.6 ± 1.1	25.7 ± 0.7	
87.2 ± 0.7	12.1 ± 0.8	11.0 ± 0.3	10.8 ± 0.7	
95.1 ± 0.1	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.5	
<i>P</i> value for airflow	0.9978			
Degree of Obstruction (%)	Volume ( <i>ml</i> )			<i>P</i> Value for Degree of Obstruction
	50	100	150	
0.0 ± 4.8	43.9 ± 0.5	43.6 ± 0.7	43.3 ± 0.4	<0.001
26.5 ± 2.0	42.0 ± 1.0	42.4 ± 0.6	42.1 ± 0.4	
54.0 ± 1.9	40.8 ± 0.5	40.4 ± 0.7	40.5 ± 0.3	
64.2 ± 0.4	38.8 ± 0.5	38.5 ± 0.9	38.8 ± 0.9	
77.5 ± 0.7	32.2 ± 0.5	32.2 ± 1.3	31.8 ± 1.0	
87.2 ± 0.7	23.7 ± 0.9	23.1 ± 1.3	22.9 ± 1.2	
95.1 ± 0.1	6.3 ± 0.6	5.3 ± 0.3	4.5 ± 1.3	
<i>P</i> value for volume	0.9995			

Differences were assessed by two-way analysis of variance. Values are represented as means ± standard deviation.

\**P* for interaction.

was close to 45° (Figure 4B). Receiver operating characteristic analysis indicated that the optimal cutoff point for pressure difference and the angle of P–P curves was 50% for tracheal obstruction, with 85.7 and 86.1% sensitivity and 73.9 and 79.2% specificity, respectively.

The MMRC Scale was significantly correlated with the degree of tracheal obstruction ( $r = 0.76$ ,  $P < 0.0001$ ), the pressure difference ( $r = -0.65$ ,  $P < 0.0001$ ), the angle of the P–P curve ( $r = -0.68$ ,  $P < 0.0001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.54$ ,  $P < 0.0001$ ), and PEF ( $r = -0.72$ ,  $P < 0.0001$ ), but there was no significant correlation between the MMRC Scale and FVC ( $r = -0.09$ ,  $P = 0.508$ ) before and after intervention. Dyspnea significantly increased when the airway lumen was obstructed by more than 50% ( $P < 0.0001$ ). The mean degree of tracheal obstruction for each MMRC grade was as follows: 40.0% for grade 0, 55.9% for grade 1, 68.4% for grade 2, 71.4% for grade 3, and 80.1% for grade 4 ( $P$  for trend  $< 0.0001$ ). The relation between the baseline of the degree of tracheal obstruction and the change in MMRC ( $\Delta$ MMRC) is shown in Table 6. The clinical responder rate was 84.6% for obstructions above 80% and 58.8% for obstructions between 50 and 80%.

The pressure difference was significantly correlated with FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.45$ ,  $P < 0.0001$ ) and PEF ( $r = -0.62$ ,  $P < 0.0001$ ); however, there was no significant correlation between the pressure difference and FVC ( $r = -0.14$ ,  $P = 0.252$ ) (Table 7). The angle of the P–P curve was significantly correlated with FEV<sub>1</sub> ( $r = -0.44$ ,  $P = 0.0001$ ) and PEF ( $r = -0.53$ ,  $P < 0.0001$ ), whereas there was no significant correlation between the angle of the P–P curve and FVC ( $r = -0.09$ ,  $P = 0.443$ ) (Table 7).

Of the 30 patients with tracheal obstruction, 18 were fixed stenoses and 12 were variable stenoses. For patients with fixed stenosis, the P–P curve was linear and no significant change was observed in the angle of the P–P curve between inspiratory and

**TABLE 3. DEMOGRAPHICS AND PULMONARY BASELINE OF HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS WITH TRACHEAL OBSTRUCTION**

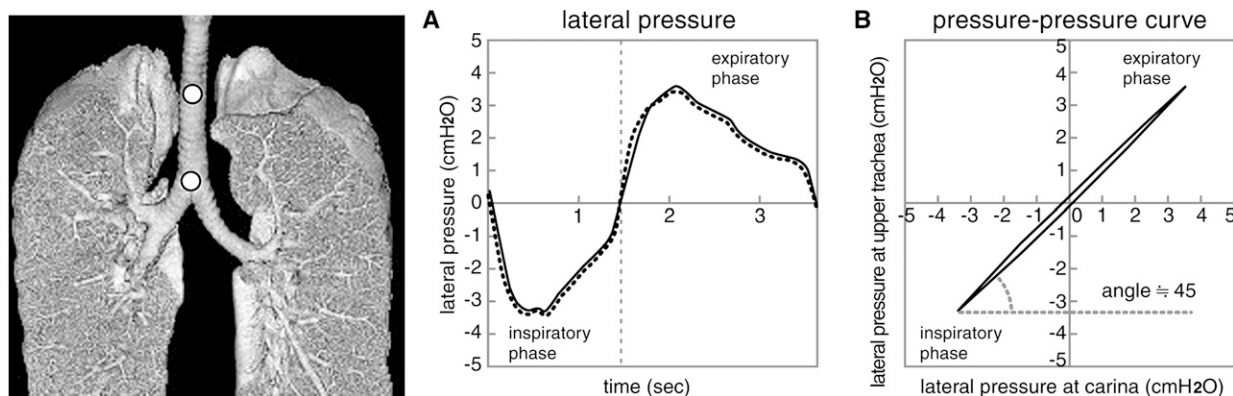
	Healthy Subjects ( <i>n</i> = 15)	Tracheal Obstruction ( <i>n</i> = 30)
Age, yr		
Mean ± SD	63.3 ± 13.4	59.6 ± 13.5
Range	26–84	35–81
Sex		
Male	10	21
Female	5	9
Height, cm	159.3 ± 10.0	161.2 ± 8.6
Body weight, kg	54.1 ± 10.5	52.4 ± 12.8
VC, L	3.1 ± 0.8	2.7 ± 1.0
VC, % predicted	103.3 ± 13.6	83.3 ± 23.8*
FVC, L	3.1 ± 0.8	2.6 ± 1.1
FEV <sub>1</sub> , L	2.4 ± 0.6	1.2 ± 0.5 <sup>†</sup>
FEV <sub>1</sub> , % predicted	101.5 ± 14.4	48.7 ± 19.3 <sup>†</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	75.7 ± 8.9	48.1 ± 19.6 <sup>†</sup>
PEF, L/s	7.3 ± 1.9	2.1 ± 0.8 <sup>†</sup>

Comparisons between control subjects and patients were performed by unpaired *t* tests for quantitative variables and Fisher exact tests for categorical variables.

Values are represented as means ± standard deviation.

\* $P < 0.01$ .

<sup>†</sup> $P < 0.0001$ .



**Figure 3.** Typical patterns of lateral airway pressure ( $P_{lat}$ ) measurements during tidal breathing in a healthy subject.  $P_{lat}$  is measured simultaneously at the white points (upper trachea and carina). (A) There are no pressure differences between the carina and upper trachea (black line, carina; dotted line, upper trachea). (B) The angle of the pressure–pressure (P–P) curve is defined as the angle between the peak inspiratory and expiratory pressure points and the baseline of the angle. The P–P curves are linear and the angle of the P–P curve is close to  $45^\circ$ .

expiratory phases ( $P = 0.653$ ). For patients with variable stenosis, the P–P curve appeared loop-shaped with a significant change in the angle of the P–P curve between inspiratory and expiratory phases ( $P = 0.039$ ). For variable extrathoracic stenosis, the angle of the P–P curve during inspiration was smaller than during expiration. On the other hand, for variable intrathoracic stenosis, the angle of the P–P curve during expiration was smaller than during inspiration.

In a patient with fixed extrathoracic stenosis due to exuberant granulation tissue, multidetector computed tomography (MDCT) showed a weblike stenosis at the endotracheal tube cuff site (Figure 5A). Endobronchial ultrasonography (EBUS) revealed no cartilaginous abnormalities. Before balloon dilation, a considerable pressure difference between the upper trachea and carina was noted (Figure 5C). After resection, using the tip of a rigid bronchoscope and balloon dilation, MDCT showed restored patency of the trachea (Figure 5B), and the pressure difference disappeared (Figure 5D). Before dilation the P–P curve was linear, and the angle of the P–P curve was small during inspiration and expiration (Figure 5E). After dilation, the angle of the P–P curve increased from  $0.5$  to  $38.2^\circ$  (Figure 5E) and the MMRC Scale grade decreased from 2 to 0.

In a patient with variable extrathoracic stenosis due to esophageal cancer, MDCT showed dynamic airway collapse caused by excessive bulging of the left airway wall covered with a titanium mesh after tracheoplasty (Figure 5F). EBUS showed the cartilage layer was absent between the 7 and 10 o'clock positions. Before stenting, there was a considerable pressure difference between the upper trachea and carina (Figure 5H). After

implantation of a self-expandable metallic stent, bronchoscopy confirmed that the trachea was patent and that the pressure difference disappeared (Figures 5G and 5I). Before stenting, the angle of the P–P curve during inspiration was smaller than during expiration, and the P–P curve appeared loop-shaped during the inspiratory phase (Figure 5J). After stenting, the angle of the P–P curve increased from  $14.7$  to  $43.8^\circ$  with a linear shape (Figure 5J), and the MMRC Scale grade decreased from 4 to 0.

In a patient with fixed intrathoracic stenosis due to choriocarcinoma, MDCT showed an extrinsic compression at the metastatic lymph nodes (Figure 6A). Before stenting, there was a considerable pressure difference between the upper trachea and carina (Figure 6C). After implantation of a self-expandable metallic stent, the trachea was clearly patent (Figure 6B) and the pressure difference disappeared (Figure 6D). Before stenting, the P–P curve was linear and the angle of the P–P curve was small during inspiration and expiration (Figure 6E). After stenting, the angle of the P–P curve increased from  $1.7$  to  $40.6^\circ$  (Figure 6E), and the MMRC Scale grade decreased from 2 to 0.

In a patient with variable intrathoracic stenosis due to colon cancer, MDCT showed compression from an extraluminal tumor on the right side (Figure 6F). EBUS showed that the cartilage layer was involved and interrupted around the tumor. Before stenting, a considerable pressure difference between the upper trachea and carina was noted (Figure 6H). After implantation of a self-expandable metallic stent, the trachea was patent (Figure 6G) and the pressure difference decreased (Figure 6I). Before stenting, the angle of the P–P curve during expiration was smaller than on inspiration and appeared loop-shaped (Figure 6J).

**TABLE 4. DIAGNOSIS, CLASSIFICATION, AND NUMBER OF TRACHEAL OBSTRUCTION CASES**

Diagnosis	Malignant			Benign	
	Endoluminal	Extrinsic	Mixed	Granulation	Malacia
Lung cancer		2	8		
Esophageal cancer		3	4		1
Thyroid cancer		1			
Colon cancer			1		
Laryngeal cancer		1			
Choriocarcinoma			1		
Adenoid cystic carcinoma	1		1		
Thymoma			1		
Tracheal tuberculosis				1	1
Postintubation tracheal stenosis				3	
Total	1	7	16	4	2
(Fixed/variable)	(0/1)	(2/5)	(13/3)	(3/1)	(0/2)

**TABLE 5. DYSPNEA SCORE, PULMONARY FUNCTION TESTS, DEGREE OF OBSTRUCTION, PRESSURE DIFFERENCE, AND ANGLE OF PRESSURE-PRESSURE CURVE IN PATIENTS WITH TRACHEAL OBSTRUCTION BEFORE AND AFTER INTERVENTIONAL BRONCHOSCOPY**

	Before	After	Responders
MMRC Scale	2.9 ± 1.0	0.9 ± 1.1*	21/30 (70%) <sup>†</sup>
VC, L	2.7 ± 1.1	2.9 ± 1.1	
VC, % predicted	83.3 ± 28.3	90.8 ± 28.0	
FVC, L	2.6 ± 1.1	2.9 ± 1.1 <sup>‡</sup>	13/26 (50.0%) <sup>§</sup>
FEV <sub>1</sub> , L	1.2 ± 0.6	2.0 ± 0.8*	21/26 (80.8%) <sup>  </sup>
FEV <sub>1</sub> , % predicted	48.7 ± 21.1	79.5 ± 27.2*	
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	48.1 ± 21.3	70.3 ± 20.0*	
PEF, L/s	2.1 ± 0.9	4.5 ± 1.8*	
Degree of tracheal obstruction, %	78.3 ± 9.2	44.7 ± 17.6*	
Pressure difference, cm H <sub>2</sub> O	29.5 ± 25.1	2.3 ± 2.5*	
Angle of pressure-pressure curve, degrees	10.9 ± 12.8	36.4 ± 8.0*	

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

Continuous variables before and after intervention were tested by Wilcoxon signed-rank test. Values are represented as means ± standard deviation.

\*  $P < 0.0001$ .

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

<sup>‡</sup>  $P < 0.05$ .

<sup>§</sup>  $\Delta$ FVC responder = increase in posttreatment forced vital capacity of 12% or greater and an absolute change of 200 ml or more.

<sup>||</sup>  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> responder = increase in posttreatment FEV<sub>1</sub> of 12% or greater and an absolute change of 200 ml or more.

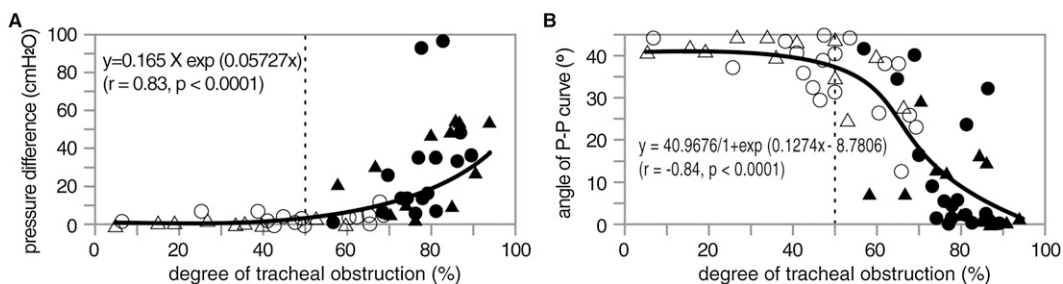
After stenting, the angle of the P-P curve increased from 0.6 to 27.9° and a linear shape was seen (Figure 6J). The MMRC Scale grade decreased from 2 to 0.

In a patient with variable intrathoracic stenosis due to tracheal tuberculosis, MDCT showed a severe saber-sheath type of tracheal malacia (Figure 7A). The cartilage was fractured at the 2 o'clock position and the submucosal layer of the membranous portion was thickened on EBUS. Before stenting, a pressure difference between the upper trachea and carina was noted (Figure 7B), and the angle of the P-P curve was small with a loop-shaped appearance (Figure 7C). The pressure difference during expiration was larger than during inspiration. The flow-volume curve showed a marked reduction of the expiratory flow with a plateau (Figure 7D), and negative expiratory pressure (NEP) measurements showed an expiratory flow limitation during tidal breathing (Figure 7E). After insertion of a silicone Y stent, tracheal patency was restored (Figure 7F). Pressure differences disappeared immediately after stent implantation (Figure 7G), and the angle of the P-P curve increased from 7.5 to 40.9° with a linear shape (Figure 7H). The flow-volume curve improved slightly but still showed flow limitation in the tidal range after stent placement (Figure 7I). The NEP measurements showed no expiratory flow limitation during tidal breathing after intervention (Figure 7J). The MMRC Scale grade decreased from 3 to 0.

This approach identified a need for additional treatment in three patients during interventional bronchoscopy. After initial stenting, bronchoscopy showed that the airway was patent; however, the angle of the P-P curve showed only a slight improvement. After subsequent treatments, the pressure difference and the angle of the P-P curve improved dramatically in these patients (Figure 8).

## DISCUSSION

To our knowledge, this is the first prospective investigation demonstrating the usefulness of pressure differences and pressure-pressure (P-P) curves to measure lateral airway pressures ( $P_{lat}$ ) on each side of a tracheal obstruction, using a dedicated double-lumen catheter during interventional bronchoscopy. Direct measurements of the pressure difference and the angle of the P-P curve are new assessment modalities for the success of interventional bronchoscopy in patients with tracheal obstruction. The degree of tracheal obstruction was significantly correlated with the pressure difference and the angle of the P-P curve. Furthermore, the MMRC Dyspnea Scale, the pressure difference, and the angle of the P-P curve showed significant changes beyond 50% obstruction. In this clinical study, preoperation measures by the baseline of the degree of tracheal obstruction could be used to predict the postoperation impact on



**Figure 4.** Scatter plot of pressure difference and the angle of the pressure-pressure (P-P) curve versus the degree of tracheal obstruction. *Solid circles*, before intervention; *open circles*, after intervention in cases with fixed stenosis. *Solid triangles*, before intervention; *open triangles*, after intervention in cases with variable stenosis.

*Dotted line* shows the threshold for 50% tracheal obstruction. (A) The pressure difference and (B) the angle of the P-P curves are significantly correlated with the degree of tracheal obstruction ( $r = 0.83$ ,  $P < 0.0001$  and  $r = -0.84$ ,  $P < 0.0001$ , respectively). (A) The pressure difference increased significantly above 50% obstruction and increased dramatically above 70% obstruction. (B) When the cross-sectional area was small, the angle of the P-P curve was close to 0°. After interventional bronchoscopy, the cross-sectional area increased and the angle of the P-P curve was close to 45°.



**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**

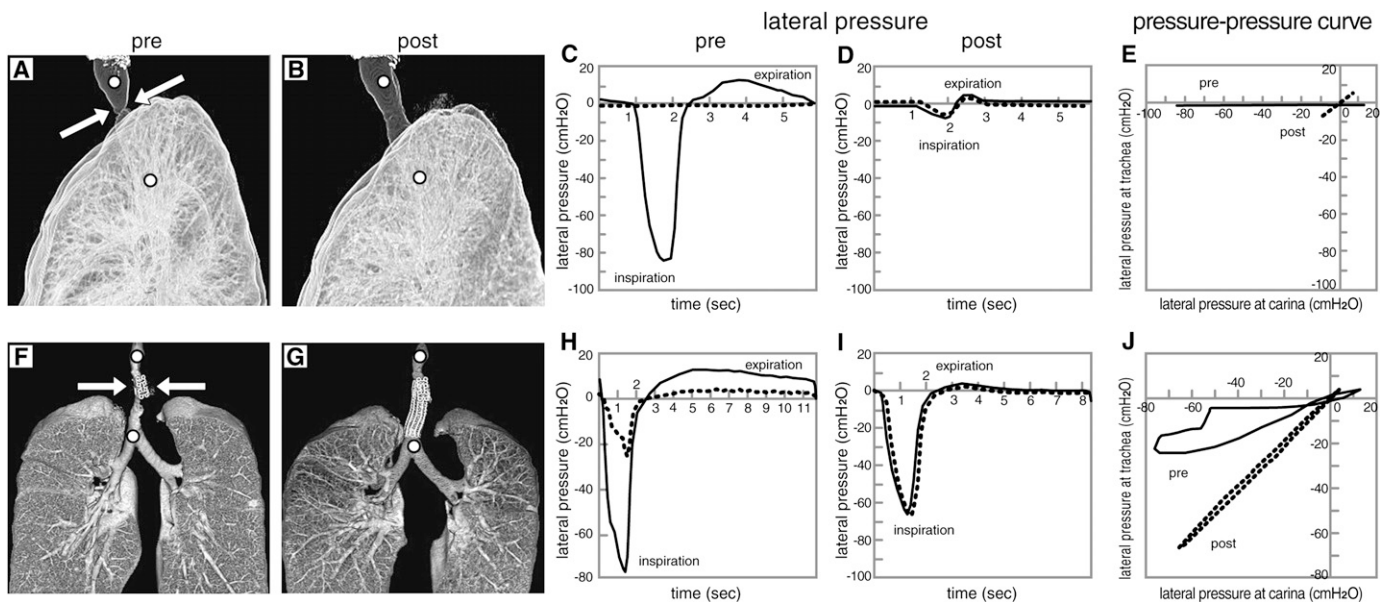
	Pressure Difference		Angle of P–P Curve	
	r Value	P Value	r Value	P Value
MMRC Scale	0.63	<0.0001	–0.65	<0.0001
VC	–0.14	0.2478	0.09	0.4572
VC, % predicted	–0.26	0.0296	0.25	0.0375
FVC	–0.14	0.2523	0.09	0.4429
FEV <sub>1</sub>	–0.45	<0.0001	0.44	0.0001
FEV <sub>1</sub> , % predicted	–0.50	<0.0001	0.43	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.

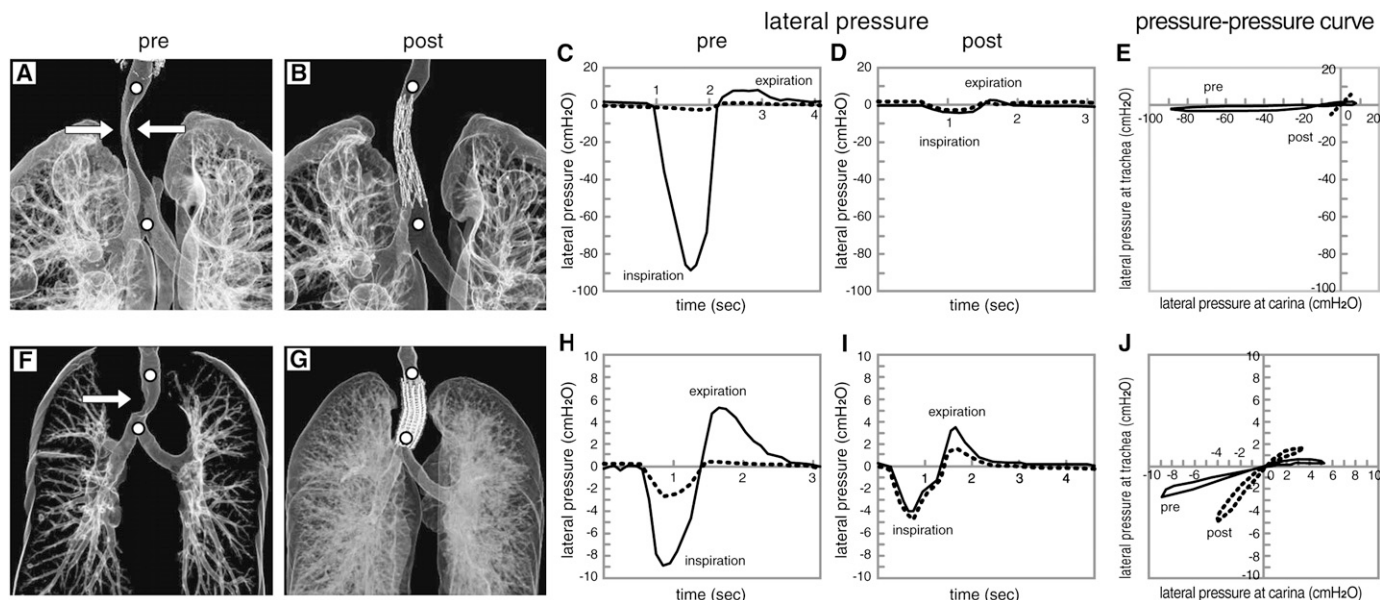
Correlations among pressure difference, angle of the P–P curve, and cross-sectional area were evaluated using the Spearman correlation coefficient.

### 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.



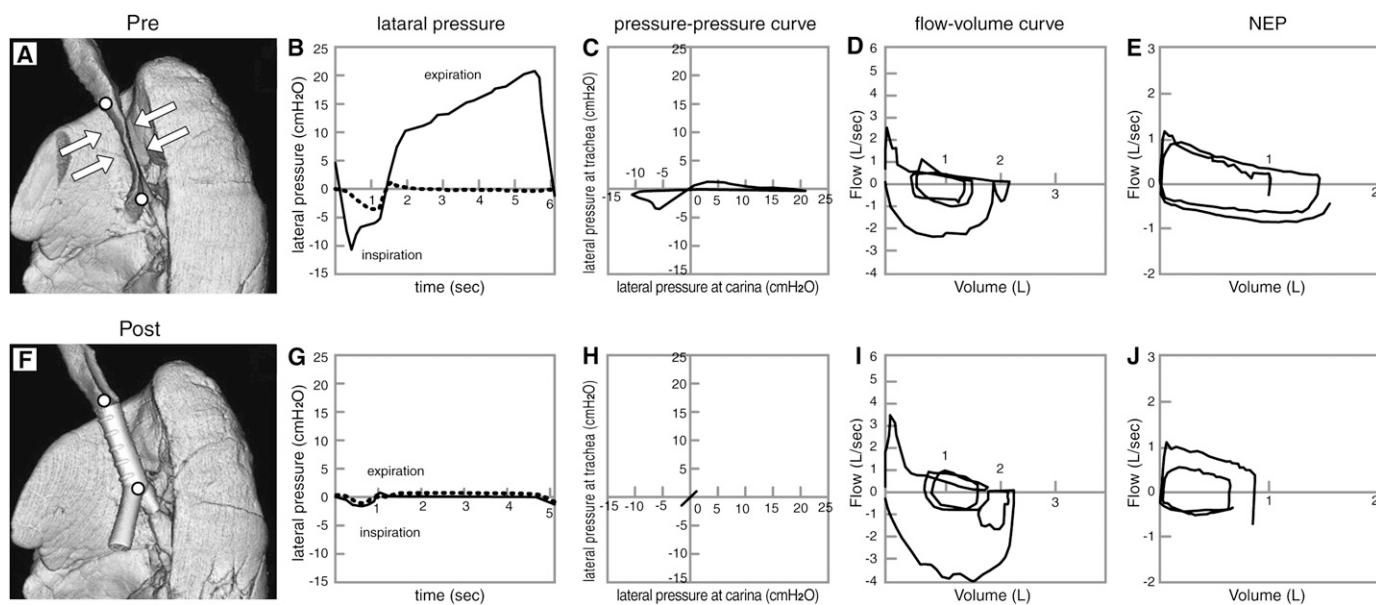
**Figure 6.** Patterns of lateral airway pressure ( $P_{lat}$ ) measurement before and after interventional bronchoscopy for intrathoracic tracheal obstruction. (A–E) Fixed intrathoracic stenosis due to choriocarcinoma. (F–J) Variable intrathoracic stenosis due to colon cancer. White arrows indicate 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.

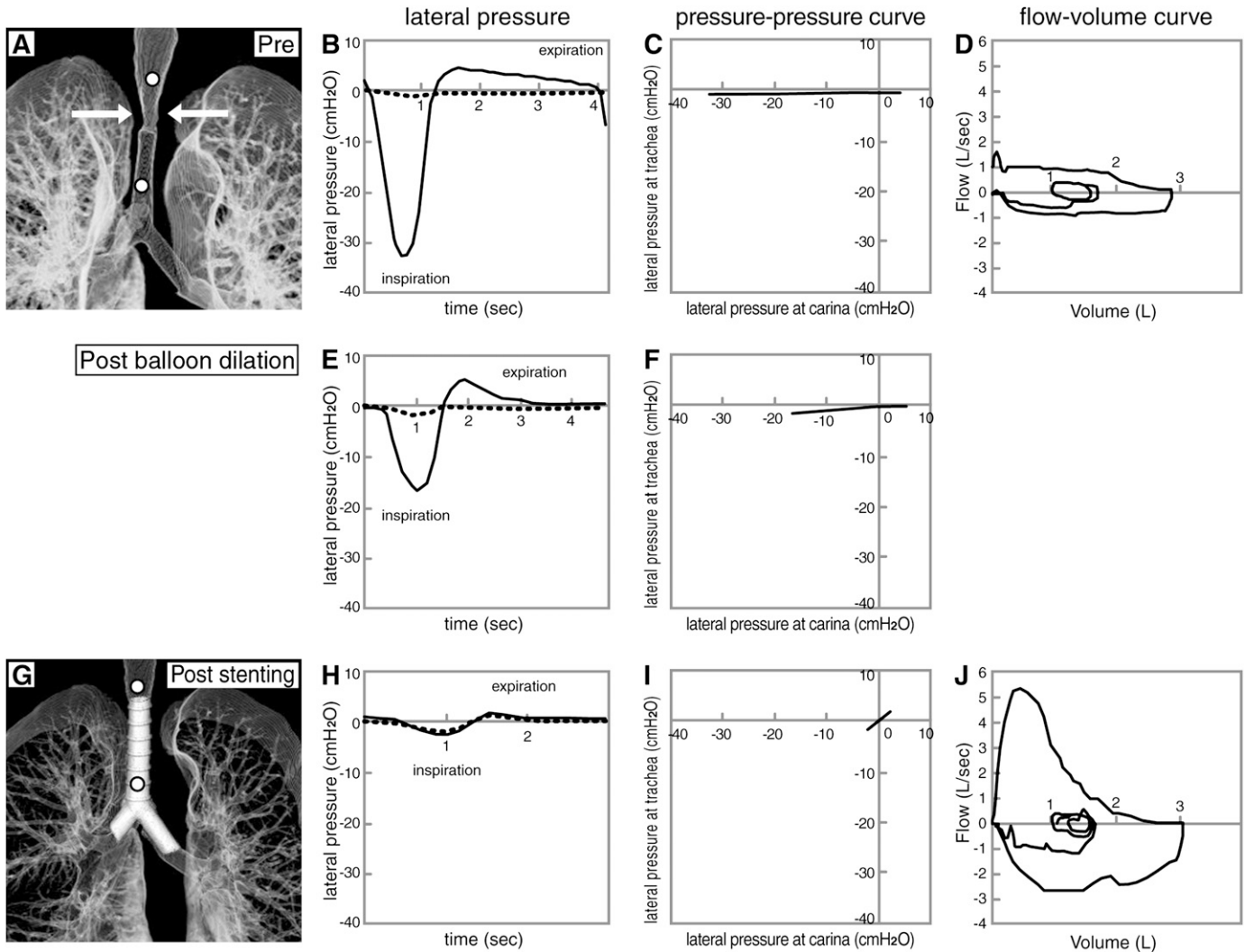
Wave-speed flow limitation during expiration is affected by the relationship between transmural pressure and the CSA of

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 ひろし 半田 寛	みねした まさみち 峯下 昌道	ふるや なおき 古屋 直樹	きだ ひろたか 木田 博隆
にしね ひろき 西根 広樹	いのうえ たけお 井上 健男	のぶやま せいいち 延山 誠一	みやざわ てるおみ 宮澤 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 (FEV 1.0: 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

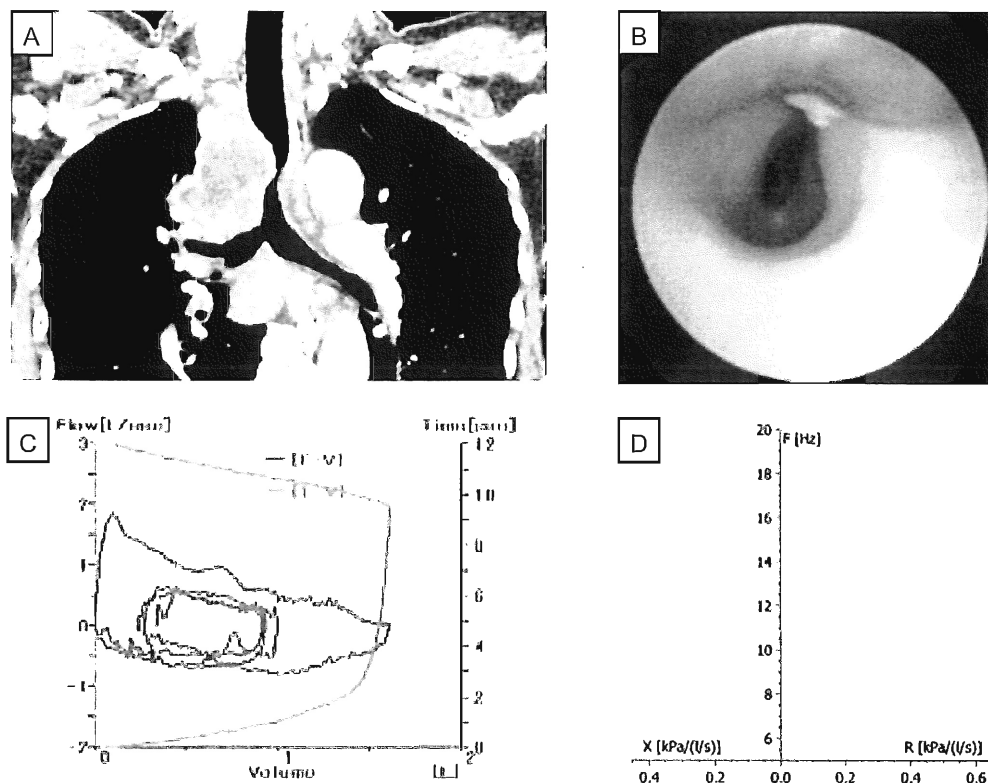


Fig. 1. CT and bronchoscopic findings show the tracheal narrowing due to mediastinal lymphadenopathy (A, B). Flow-volume curve shows a marked reduction of the expiratory flow with a plateau (C). IOS shows the increase in inspiratory resistance and the decrease in respiratory reactance (D).

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, FEV1.0: 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 FEV1.0 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

スともに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=-

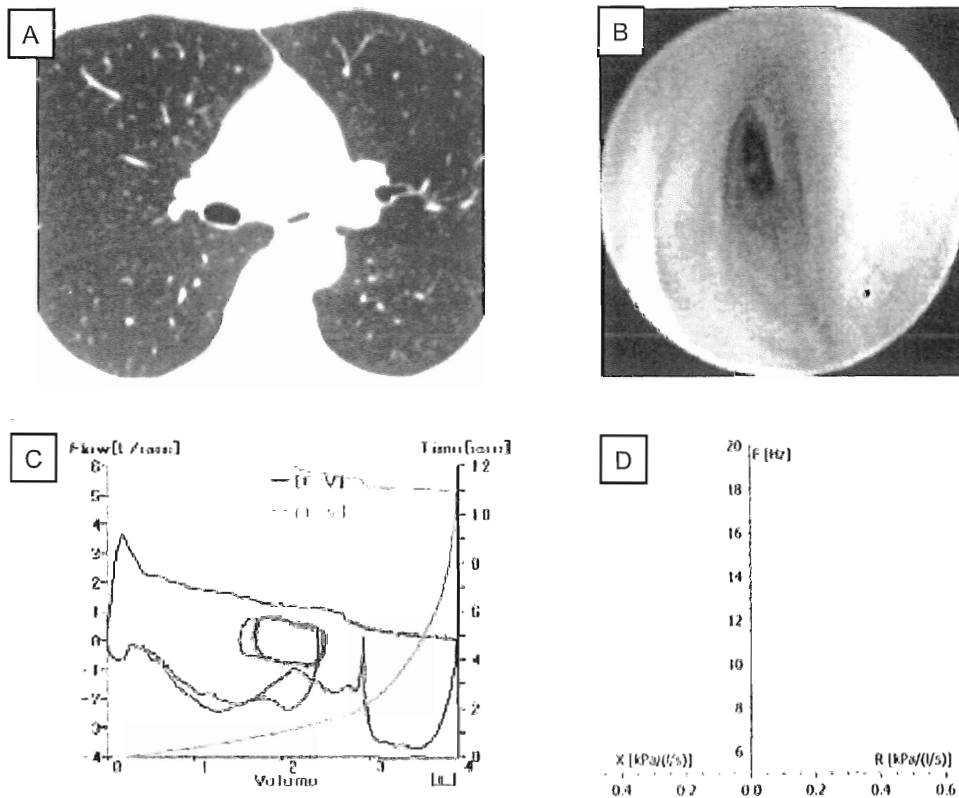


Fig. 2. CT and bronchoscopic findings show narrowing of the left main bronchi due to post bronchial tuberculosis (A, B). Flow-volume curve shows decreased flow with choking (C). IOS shows R 20 displays a similar increase to R 5, and respiratory reactance is within normal range (D).

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

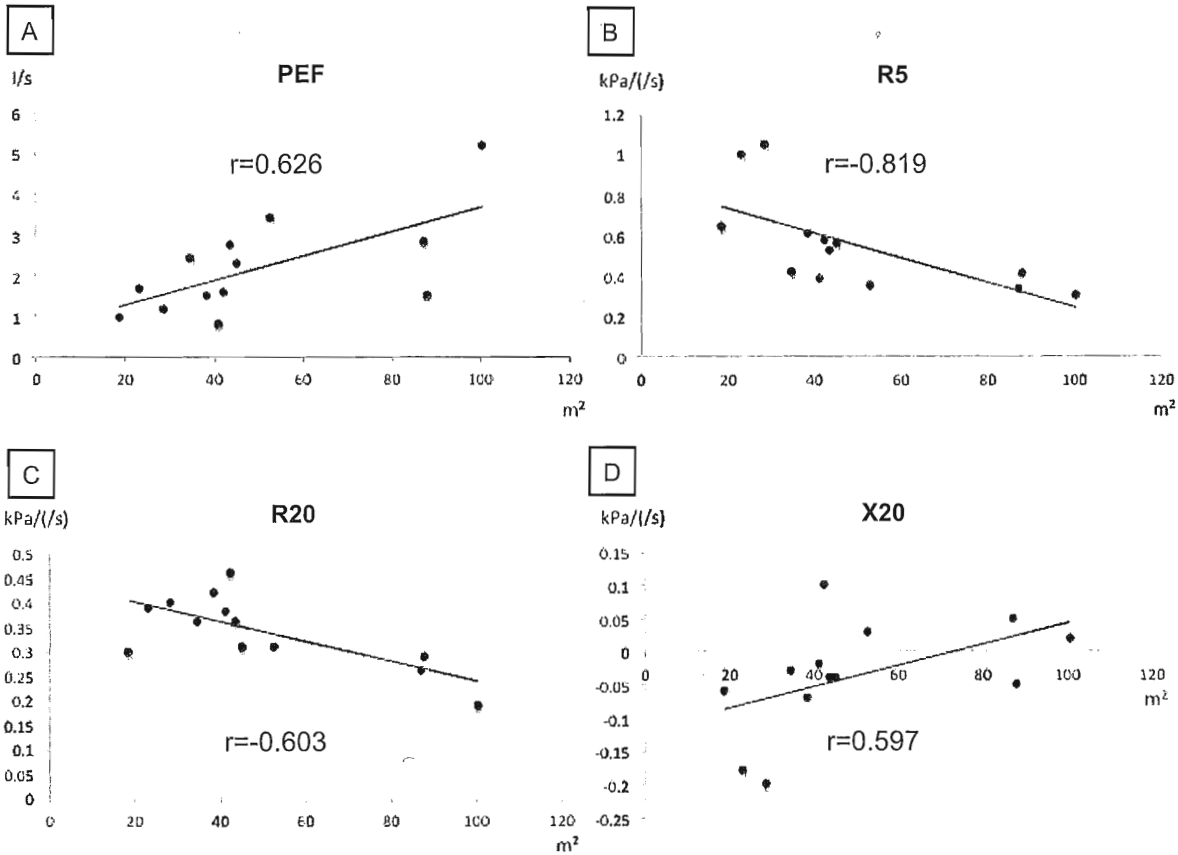


Fig. 3. Correlation between the cross sectional area of the narrowing airway segment in CT and PEF (A), R5 (B), R20 (C) and X20 (D).

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。

#### 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。さらに骨髄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

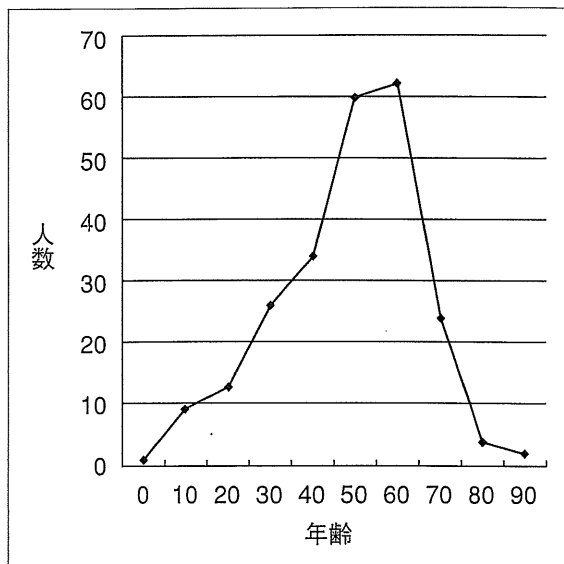


図1 全国調査に基づく再発性多発軟骨炎の発症年齢

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嚔声、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ご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はない。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

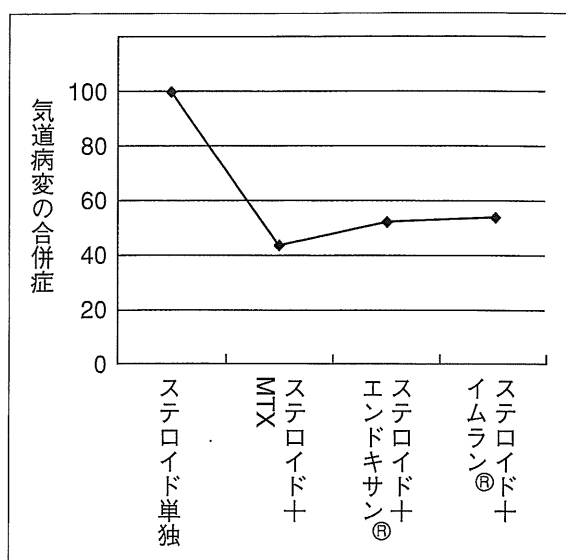


図2 治療法による気道病変合併率の差異

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®4~8 mg/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

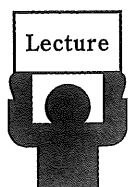
2010年度行った疫学調査の結果から、上記に述べたように日本での臨床像の一部が明らかにされた。しかし、その病態、治療法ことに重症気道病変を持つ患者への対応など明らかにしなければならぬ課題も多い。さらに再発性多発軟骨炎患者では複数の診療科を受診する場合も多く、医療費も高額になることから、公的補助を受けられる手立ての確立が望まれている。

## 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) Buonomo 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)。

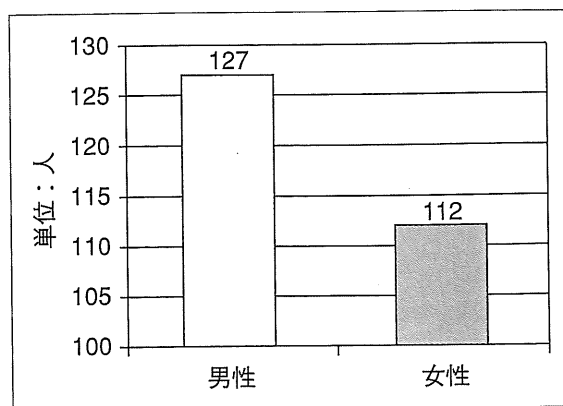


図1 RP患者の性別

### 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

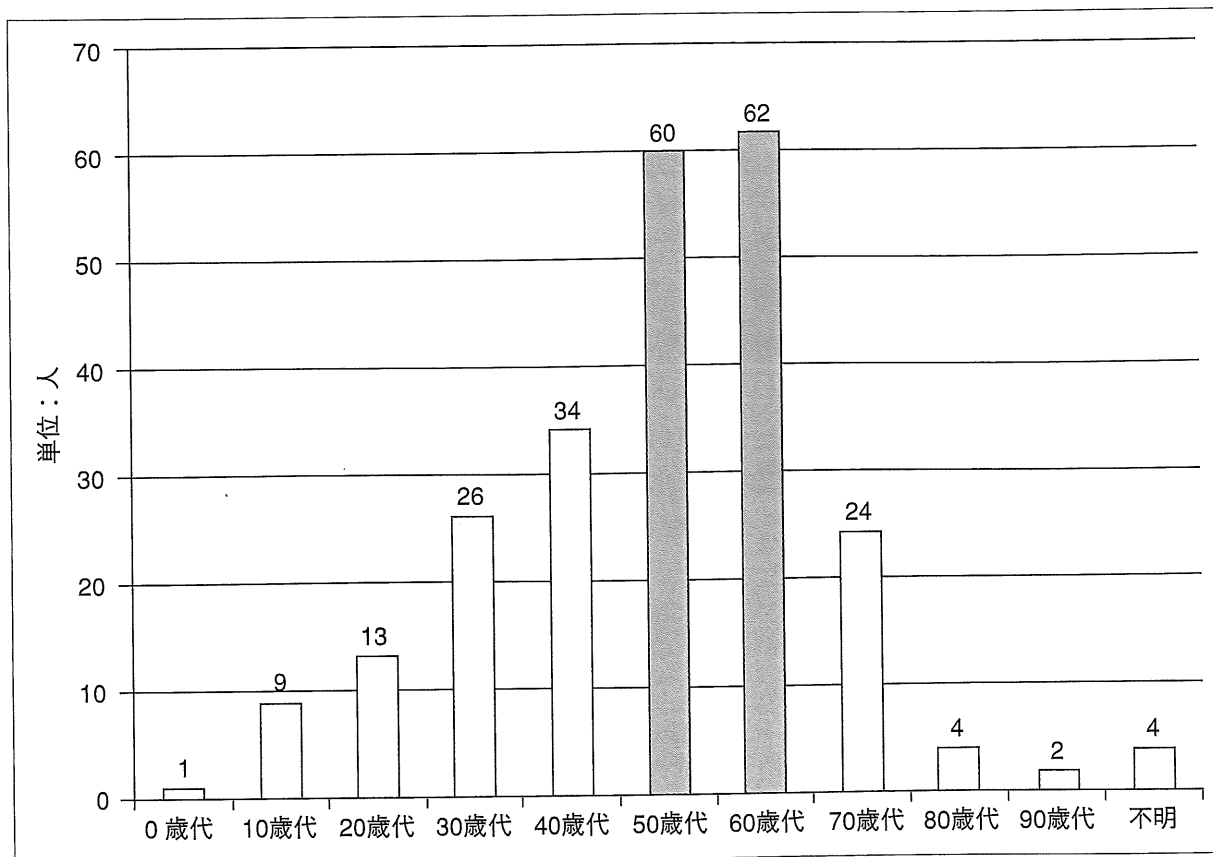


図2 RP患者の年齢の分布

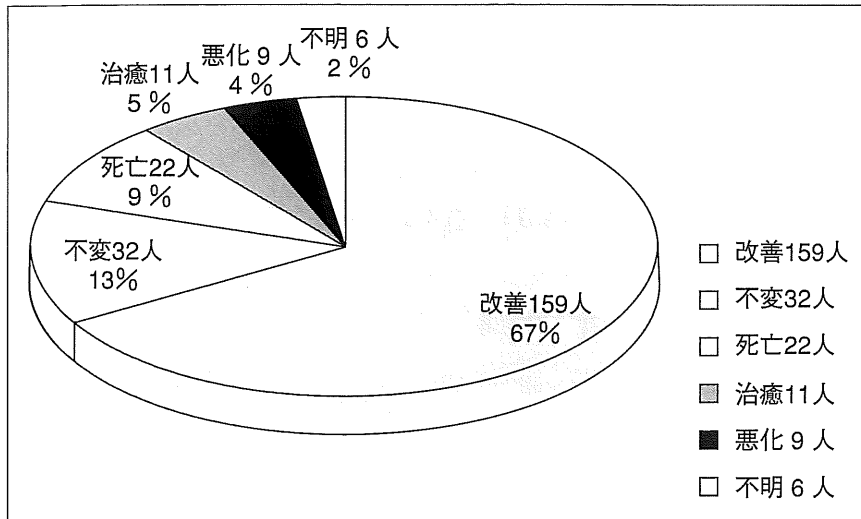


図3 RP患者の臨床経過

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.

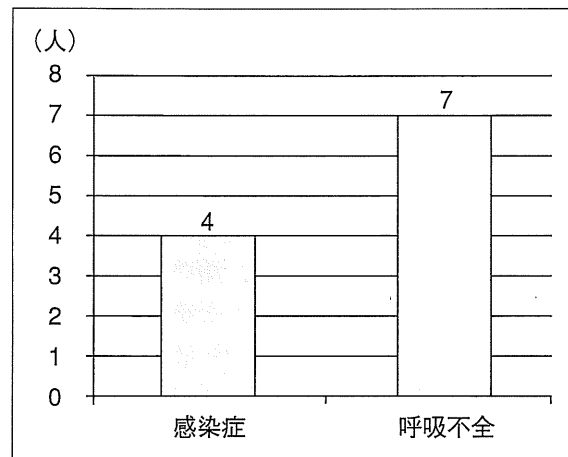


図4 RP患者の関連死亡原因

- 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.

\* \* \*