

201128049B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立

平成 22～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 鈴木 登

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告	1
再発性多発性軟骨炎の診断と治療体系の確立	研究代表者 鈴木 登
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	7
III. 研究成果の刊行物・別刷	8
IV. 班員名簿	59

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立に関する研究

研究代表者 鈴木 登 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター，免疫学・病害動物学

研究要旨：再発性多発軟骨炎は軟骨の炎症を基盤として多彩な病態を呈する原因不明の希少性難治性炎症性疾患である。その診断・治療に難渋することも多い。

平成 22・23 年度にわたり実施した全国疫学調査を詳細に解析した結果に基づき、平成 23 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[課題名：再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立に関する研究]の計画にそって再発性多発軟骨炎治療研究チームを組織した。現在、治療薬（ステロイド剤、免疫抑制剤）の有効性を検証するための臨床試験を開始しており、再発性多発軟骨炎に対するステロイド+免疫抑制剤（具体的にはメトトレキサート）併用療法の有効性の評価するための症例の組入を行ってきた。

患者は日本に数百名程度しか存在しないため診断法や治療法を研究するには、患者を把握し臨床情報を収集するしくみが必要である。平成21年度の全国疫学調査に加えて、今回再発性多発軟骨炎の治療法の実態を知るべく全国の主要な医療機関に、治療法に関するアンケート調査を行なった。治療法について現在まで104症例のデータベースが出来上がった。今後、治療法の有効性に関する詳細な解析を行う。

現在再発性多発軟骨炎の臨床的な疾患活動性を評価するため、より有用な疾患活動性マーカーが必要とされている。再発性多発軟骨炎病変部では TREM-1 が発現しており、その shedding された細胞外部分である可溶性 TREM-1 は CRP よりも感度に優れた再発性多発軟骨炎の疾患活動性マーカーになる可能性が示唆された。ことに CRP、COMP、抗 typeII コラーゲン抗体は非活動性 RP 患者群よりも活動性 RP 患者群で高値を示す傾向はあるものの有意差を認めないのに対し、可溶性 TREM-1 は活動性 RP 患者群において有意に高値を示した。

再発性多発軟骨炎の呼吸器病変は予後規定因子であるため、その重症度を適切に評価することは重要である。安静呼吸で評価できる impulse oscillometry (IOS) を含む呼吸機能検査により再発性多発軟骨炎の固定性狭窄と可動性狭窄である気管支軟化症の評価が可能であった。さらに再発性多発軟骨炎で認められる air-trapping の CT による定量的評価は末梢気道性病変の評価に有用な biomarker であった。

フランスの ARNAUD 博士らとの国際共同研究に基づき、日本語版の再発性多発軟骨炎の疾患活動性評価票 (RPDAI) を作成した。この評価法を用いることで、治療の有効性をより客観的に評価することが可能になった。

今後、本邦の症例における RPDAI の有用性を評価する必要がある。

研究分担者：	清水 潤	聖マリアンナ医科大学
岡 寛	東京医科大学 八王子医療センター	難病治療研究センター
遊道和雄	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座
山野嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー 一内科学

宮澤輝臣	聖マリアンナ医科大学 呼吸器・感染症内科
肥塚 泉	聖マリアンナ医科大学 耳鼻咽喉科学
中島康雄	聖マリアンナ医科大学 放射線医学
研究協力者： 天野宏一	埼玉医科大学総合医療セン ターリウマチ・膠原病内科
大島久二	国立病院機構東京医療セン ター 膠原病内科
佐野 統	兵庫医科大学病院内科学 リウマチ膠原病科
末松栄一	国立病院機構九州医療セン ター 膠原病内科
武井正美	日本大学医学部内科学系 血液膠原病内科
外丸詩野	北海道大学大学院医学研究 科 分子病理学分野
船内正憲	近畿大学医学部 腎臓膠原病内科学
松元幸一郎	九州大学大学院医学研究院 附属胸部疾患研究施設
坂野章吾	愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科
三森経世	京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学

A. 研究目的

再発性多発性軟骨炎 (relapsing polychondritis: RP) は自己免疫異常によりムコ多糖類を含む全身の軟骨組織等を系統的に侵す原因不明の比較的稀な疾患である。臨床的

には、耳介軟骨炎、角膜炎、鞍鼻、気道病変、内耳障害など多彩な病態を呈し、その中でも気道病変が予後を左右する。

そこで (1) 本邦における再発性多発軟骨炎の臨床像および治療の実態を明らかにするため昨年度行った全国疫学調査の詳細な解析を行い、それに基づき現在の症例を蓄積して治療法に関するデータベース構築を行う。(2) 昨年度から開始したメトトレキサートの治療有効性を評価する前向き臨床試験の症例組入を進める (3) 治療有効性の判定と炎症病態の解明のために軟骨炎の病態を構築するサイトカインカスケードの解析を行う。と共に (4) 予後因子である気道病変の客観的な評価方法を確立することを目指した。

B. 研究方法

(1) これまでの全国疫学調査と同様に、今回全国の主要な医療機関にアンケートを行い、再発性多発軟骨炎の治療法とその有効性を評価することが可能なデータベースの構築を行う。

(2) 現在進行中の臨床試験は、再発性多発軟骨炎 239 症例の疫学調査解析から得られた①殆んどの再発性多発軟骨炎症例にステロイド治療歴がみられた②免疫抑制剤の中ではエンドキサン、メトトレキサート、シクロスポリン A の有効性が他の薬剤に比べ高かった③ステロイドのみで治療された症例は全例気道病変が進行して気管切開やステント挿入術が行われている事などから、ステロイドに加えて早期から免疫抑制剤等の併用療法が必要である事の知見に基づいてデザインされている。

これまでの疫学調査研究結果からはステロイド+免疫抑制剤併用療法による治療効果の詳細については明らかにできなかった。そこで、上述の当該研究組織の医療機関を受診し再発性多発軟骨炎と診断された患者 30 名を対象にして、前向きにステロイド剤と免疫抑制剤を用いた併用療法を 12 カ月間行い、臨床経過を追跡し薬物併用療法の有効性の解析を開始した。

(3) 同時に再発性多発軟骨炎特異的に上昇するサイトカインおよびケモカインをスクリーニングする目的で、Human Cytokine Array Kit

(R&D Systems)を用いて再発性多発軟骨炎患者血清および健常者血清中のサイトカイン、ケモカイン合わせて 36 種の生理活性物質を測定した。採血時の患者情報との比較検討を行なった。

対象患者

選択基準

本臨床研究は、聖マリアンナ医科大学病院および研究協力者の所属する本臨床試験参加医療機関を受診し、再発性多発軟骨炎と診断され薬物療法を要し、かつ下記の条件を全て満たす外来通院患者を対象とする

対象基準

1. 少なくとも 2 カ月に 1 回の外来再診が可能な患者で、初めて薬物療法を始める患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤またはステロイド剤のみで治療されてきた患者
2. 試験開始時は症状が安定しており、試験開始日から一カ月以内に再発性多発軟骨炎症状悪化のため通院が難しくなり入院や手術療法など治療計画の変更の可能性がないと予想される患者
3. プロトコールの目的と内容の説明を受けて、十分にその内容を理解し、文書にて同意がとれること

(倫理面への配慮)

本学の生命倫理委員会臨床試験部会において承認された（承認番号：第 1580 号および第 1625 号）。

提供された臨床情報は、連結不可能匿名化の方法によって整理番号が付与される。研究実施者は匿名化（番号化）された臨床情報のみを受け取るため、患者を特定できない。また、いかなる研究成果の公表においても個人名およびそれを想起させることのないように留意する。

試験の方法

本試験に用いる薬剤・用法用量について

本試験に用いる薬剤は副腎皮質ホルモン（ステロイド）製剤とメソトレキセート製剤である。試験開始日からステロイド剤（5～25 mg/日）とメソトレキセート製剤（2～8 mg/週）の併用療法を開始し、診察時に下記の評価項目を調べて、本試験開始前ならびに

試験開始時の成績と比較し、治療効果を分析する。

評価

- i) 現在症例の組み入れを行っており、本臨床試験の評価は次年度以降になる見込みである。
試験開始時、再診時（通常 2 ヶ月に一回の定期的外来再診日）、試験終了時（12 ヶ月目）、に下記の診察評価、検査を行う。
- ii) 主治医による診察時の他覚的臨床治療効果の評価
- iii) 血液生化学検査：再診診察時に病状および治療薬副作用の有無を検査するため通常施行している血液一般検査[末梢血液検査・血液生化学検査：C 反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）を含む]を行う際に、研究目的に約 10ml（状態に応じて減量）の採血を行い軟骨基質分解酵素 MMP-3 および炎症関連因子（IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、TREM-1、COMP および抗タイプ II コラーゲン抗体）の濃度を検査する。
- iv) 臨床症状の経過観察ならびに、診療上の必要に応じて撮影したレントゲン撮影または CT、MRI 画像診断を行う。
- v) 臨床症状緩和のため貯留した関節液を穿刺廃液した場合に、関節液中の痛みや炎症の原因物質の検査を行う。
- vi) 臨床経過を追跡し薬物併用療法の有効性を解析するため、本試験参加前の臨床経過と比較検討することがあり、この場合は軟骨炎を呈する組織・部位の臨床症状および血液一般検査[末梢血液検査・血液生化学検査：C 反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度を含む]のデータを本研究にもちいる。

C. 研究結果と考案

1. MTX を用いた臨床試験

希少疾患であることから、症例の組入には時間がかかっている。現在、再発性多発軟骨炎患者の参加同意を得て本臨床試験を施行するため、

患者フォローを行っている。

2. Cytokine Array kitを用いた炎症性サイトカインの網羅的解析

(1) Cytokine Array kitを用いて測定した結果、IL-1 β 、IL-2、IL-8、TNF α 、GM-CSF、CXCL12/SDF-1、CCL2/MCP-1、CCL4/MIP-1 β および可溶性TREM-1が健常者群と比較して活動性再発性多発軟骨炎患者の血清中において3倍以上の高値を示した。

(2) 健常者と比較して再発性多発軟骨炎患者において有意に高値を示した項目は可溶性TREM-1、IFN γ 、CCL4/MIP-1 β 、MMP-3、VEGF、CXCL10/IP-10の6項目であった。その中で、可溶性TREM-1がもっとも大きな差を示した。

(3) 現在再発性多発軟骨炎の臨床的な疾患活動性を評価するため、より有用な疾患活動性マーカーが必要とされている。再発性多発軟骨炎病変部ではTREM-1が発現しており、そのsheddingされた細胞外部分である可溶性TREM-1はCRPよりも感度に優れた再発性多発軟骨炎の疾患活動性マーカーになる可能性が示唆された。ことにCRP、COMP、抗typeIIコラーゲン抗体は非活動性RP患者群よりも活動性RP患者群で高値を示す傾向はあるものの有意差を認めないのに対し、sTREM-1は活動性RP患者群において有意に高値を示した。

3. フランスのARNAUD博士らとの国際共同研究に基づき、インターネットを使った議論と調査を経て英語版の再発性多発軟骨炎の疾患活動性評価票(RPDAI)を作成した。その後、筆頭著者らの了解を得て、翻訳したのち日本語版の疾患活動性評価票を作成した。

4. 再発性多発軟骨炎の呼吸器病変は予後規定因子であるため、その重症度を適切に評価することは重要である。安静呼吸で評価できるimpulse oscillometry (IOS)を含む呼吸機能検査により再発性多発軟骨炎の固定性狭窄と可動性狭窄である気管支軟化症の評価が可能であった。さらに再発性多発軟骨炎で認められるair-trappingのCTによる定量的評価は末梢気道性病変の評価に有用なbiomarkerであった。

D. 結論

- ①再発性多発軟骨炎に対する治療法の有効性を評価するためのアンケート調査を行い、患者データベースを構築した。現在まで104症例の治療法を集積した。今後このデータベースを解析し、それぞれの治療法の評価を行う。
- ②再発性多発軟骨炎に対するMTXを用いた臨床試験を全国の研究協力者とともに開始した。現在は症例の組み入れを行っている。
- ③血中可溶性TREM-1濃度が増加していた。再発性多発軟骨炎患者では病変部においてTREM-1を発現しており、そのsheddingされた細胞外部分である可溶性TREM-1はCRPよりも感度に優れた再発性多発軟骨炎の疾患活動性マーカーになる可能性が示唆された。
- ④本語版の疾患活動性評価票を作成した。その有用性を日本人症例で評価する必要がある。
- ⑤呼吸機能検査及び吸気時と呼気時の胸部CT撮影により、気道病変の早期からの把握が可能にあると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- ・岡寛、山野嘉久、遊道和男、鈴木登、須賀万智. 再発性多発軟骨炎の全国疫学調査 リウマチ科 2010. 44(3): 381-383.
- ・鈴木登、遊道和雄、岡寛、山野嘉久. 再発性多発軟骨炎. リウマチ科 2011. 5. 45(5): 510-514.
- ・鈴木登. 大学での基礎医学研究者の育成. Bio Clinica 2011. 26(1): 13.
- ・Sato T, Fujii R, Konomi K, Yagishita N, Aratani S, Araya N, Aono H, Yudoh K, Suzuki N, Moroe B, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T. Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synoviocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. Arthritis & Rheumatism 2011 in press
- ・Chiba S, Takada E, Tadokoro M, Taniguchi T, Kadoyama K, Takenokuchi M, Kato S, Suzuki N. Loss of Dopaminoreceptive

- Neuron Causes L-dopa Resistant Parkinsonism in Tauopathy. *Neurobiology of Aging* 2011 in press
- Suzuki N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Takada E, Hirotsu C, Suzuki T, Fujiwara N, Tadokoro M. Establishment of retinal progenitor cell clones by transfection with Pax6 gene of mouse induced pluripotent stem (iPS) cells. *Neuroscience Letters* in press
 - Nagisa Arimitsu, Jun Shimizu, Naruyoshi Fujiwara, Kenji Takai, Erika Takada, Yuji Ueda, Tomoko Suzuki, Noboru Suzuki. Role of SDF1/CXCR4 interaction in hemiplegic mouse model with neural cell transplantation. *International Journal of Medical Science* 2012 印刷中
2. 図書
- 鈴木登. 第I章②再発性多発軟骨炎. 膠原病ハンドブック. 全国膠原病友の会 2010. 84-88.
 - 鈴木登. 再発性多発軟骨炎. 今日の治療指針 2011. 医学書院 2010. 753-754.
 - 鈴木登. よくわかるリウマチ治療薬の選び方・使い方「第1章ステロイド」. 羊土社 2011.4. 12-32.
 - Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's Disease. *Current Research in Immunology* in press
 - Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Yoshikawa H, Kaneko F, Suzuki T, Suzuki N. Excessive CD4+ T cells co-expressing IL-17 and IFN γ in patients with Behcet's disease. *Clinical and Experimental Immunology* in press
 - 鈴木登. 在宅看護・介護のための難病ガイド 改訂第2版「原発性免疫不全症候群」. 日本医学出版(東京) 印刷中
 - 鈴木登. 在宅看護・介護のための難病ガイド 改訂第2版「特発性好酸球増多症候群」. 日本医学出版(東京) 印刷中
3. 学会発表
- 岡寛、遊道和雄、山野嘉久、清水 潤、須賀万智、尾崎承一. 我が国の再発性多発軟骨炎の臨床増と治療の実体に関する疫学調査～162症例の集計結果. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 兵庫 2010.4.
 - Yamano Y, Sato T, Tomaru U, Okazaki T, Nagafuchi H, Ozaki S, Shimizu J, Yudo K, Suzuki N. Increased expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with relapsing polychondritis. 第55回日本リウマチ学会 東京 2011.4.
 - Yoshioka T, Kurokawa MS, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Nagai K, Arito M, Okamoto K, Suzuki N, Kato T. Proteomic analysis of peripheral blood mononuclear from Behcet's disease. 第55回日本リウマチ学会 東京 2011.4.
 - 岡寛、山野嘉久、遊道和雄、清水 潤、鈴木登. 再発性多発軟骨炎31例の実態調査. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会: 東京 2011.4.
 - Yamano Y, Sato T, Araya N, Yagishita N, Shimizu Y, Ando H, Utsunomiya A, Izumo S, Jacobson S, Suzuki N. Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. The 15th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses will be held in Leuven Belgium 2011.6.
 - 鈴木登. 教育講演: 本邦における再発性多発軟骨炎の現状と課題. 第34回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 静岡 2011.6.
- F. 知的所有権の取得状況
- 1) 特許 出願中
特願 2010-126487
発明者: 山野嘉久、鈴木登、
出願年月日: 2010年6月2日、
再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット

日本語版再発性多発軟骨炎疾患活動性評価票

医師名 _____

評価日 _____

患者ID番号 _____

この評価票では再発性多発軟骨炎に基づく症状のみを、過去28日以内に認められた症状について評価する。

点数	全身症状	点数	皮膚・腎症状
2	<input type="checkbox"/> 発熱(38度以上)	3	<input type="checkbox"/> 紫斑
	リウマチ様症状	4	<input type="checkbox"/> 血尿
1	<input type="checkbox"/> 関節炎	6	<input type="checkbox"/> 蛋白尿
	軟骨炎	17	<input type="checkbox"/> 腎不全
3	<input type="checkbox"/> 胸骨柄軟骨炎		心血管症状
4	<input type="checkbox"/> 胸鎖軟骨炎	9	<input type="checkbox"/> 心膜炎
4	<input type="checkbox"/> 肋軟骨炎	16	<input type="checkbox"/> 大型そして/または中型血管障害
9	<input type="checkbox"/> 耳介軟骨炎(片側または両側)	17	<input type="checkbox"/> 心筋炎
9	<input type="checkbox"/> 鼻軟骨炎	18	<input type="checkbox"/> 急性大動脈弁または僧帽弁不全
	眼症状		神経症状
5	<input type="checkbox"/> 上強膜炎	12	<input type="checkbox"/> 運動または感覚運動神経障害
9	<input type="checkbox"/> 強膜炎	22	<input type="checkbox"/> 脳炎
9	<input type="checkbox"/> ぶどう膜炎		呼吸器症状
11	<input type="checkbox"/> 角膜潰瘍		呼吸器軟骨炎(喉頭、気管、気管支)
14	<input type="checkbox"/> 網膜血管炎	14	<input type="checkbox"/> 急性呼吸不全を伴わない
	生化学	24	<input type="checkbox"/> 急性呼吸不全を伴う
3	<input type="checkbox"/> CRP(2.0mg/dl以上)		その他の症状
	内耳機能障害		症状の詳細記
8	<input type="checkbox"/> 感音難聴		
12	<input type="checkbox"/> 前庭機能障害		
		<input type="checkbox"/>	総点数(RPDAIスコアー)

この患者の疾患活動性を医師としてあなたが判断してください

- 活動性なし
- くすぶりあるいは時々
- 弱い活動性
- 中等度の活動性
- 高度の活動性

この患者の活動性を下の線にしるしてください。

活動性全くなし 最強の活動性

Ⅱ. 研究成果の発表に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木登	再発性多発軟骨炎	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 私はこう治療している	医学書院	東京	2011	753-754

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
西根広樹、平本雄彦、木田博隆、松岡伸、峯下昌道、栗本典昭、宮澤輝臣	Assessing the site of maximal obstruction in the trachea using lateral pressure measurement during bronchoscopy.	Am J Respir Crit Care Med.	185 巻 1 号	23-33	2012
半田寛、峯下昌道、古屋直樹、木田博隆、西根広樹、井上健男、延山誠一、宮澤輝臣	中枢気道狭窄の評価における impulse oscillation system (IOS) の有用性の研究	聖マリアンナ医科大学雑誌	39 巻	113-121	2011
鈴木登	再発性多発軟骨炎	膠原病ハンドブック (SSK 膠原 増刊)	通巻 3804 号	84-88	2011
鈴木登、遊道和雄、岡寛、山野嘉久	再発性多発軟骨炎	リウマチ科	45 (5)	510-514	2011
岡寛、山野嘉久、遊道和男、鈴木登、須賀万智	再発性多発軟骨炎の全国疫学調査	リウマチ科	44 (3)	381-383	2010
鈴木登、尾崎承一、宮澤輝臣、肥塚泉、中島康雄、須賀万智、岡寛、山野嘉久、遊道和男	再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis) 診断・治療指針 (案) 2009 年度版	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立 平成 21 年度総括・分担研究報告書		38-47	2009
Sato T, Yamano Y, Ando H, Tomaru U, Shimizu Y, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, Suzuki N.	Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (sTREM-1) as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis.	Clinical and Experimental Rheumatology	投稿中		
Oka H., Yamano Y., Shimizu J., Yudoh K., Suzuki N	Nationwide Epidemiologic Study of Relapsing Polychondritis in Japan; results of 239 cases.	Inflammatory and Regeneration	投稿中		

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

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。

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) ハイベン錠 (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。

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) ④
- 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。

14
膠原病

・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 (製剤量として) 分3 毎食後 (保外)
- 2) ノイキノン錠 (10 mg) 3 錠 分3 毎食後 (保外)
- 3) メチコパール錠 (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 Nishine¹, Takehiko Hiramoto¹, Hirotaka Kida¹, Shin Matsuoka², Masamichi Mineshita¹, Noriaki Kurimoto³, and Teruomi Miyazawa¹

¹Division of Respiratory and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, ²Department of Radiology, and ³Division 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 (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 Sugao Miyamae-ku, Kawasaki, 216-8511 Japan. E-mail: 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

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

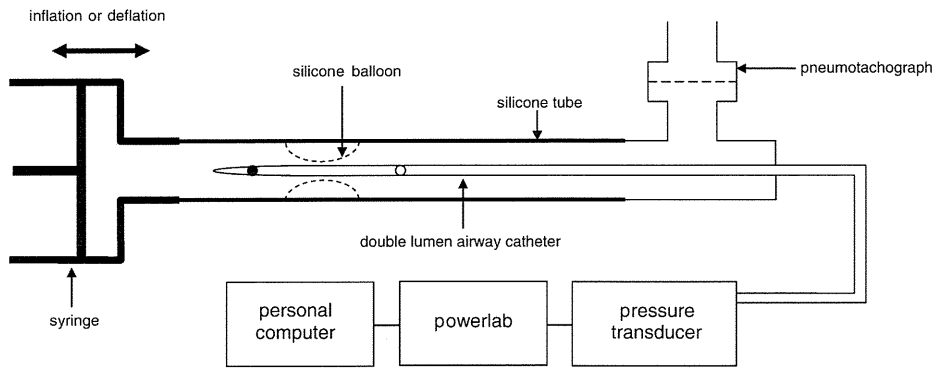


Figure 1. Experimental model of tracheal stenosis. When the silicone tube was partially or completely obstructed by the balloon in the lumen, lateral pressure was measured simultaneously at *white* and *black* points. The catheter was connected to two identical pressure transducers and pressure was recorded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

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.

MDCT was performed with a 64-detector row CT scanner (Aquilion-64; Toshiba Medical, Tokyo, Japan) as previously described (18, 19). The degree of tracheal obstruction was defined as $(CSA_{normal} - CSA_{actual}) / CSA_{normal}$ (CSA, cross-sectional area). Variable stenosis was defined as an additional narrowing of more than 50% of the CSA during expiration (20–22), and an additional narrowing of less than 50% during expiration suggested a fixed stenosis.

Lateral Airway Pressure Measurement

All patients were anesthetized by intravenous injection of propofol. After intubation with a rigid bronchoscope (EFER, La Ciotat, France), a double-lumen airway catheter (Fuji Systems, Tokyo, Japan) was inserted into the trachea during bronchoscopy. The catheter is constructed of nylon elastomer with two holes premanufactured into the side at 5-cm intervals, with an outer diameter of 1.7 mm. The catheter was connected to two identical pressure transducers (SCX01DN; Sontech, Munich, Germany). P_{lat} was measured simultaneously at two points during spontaneous breathing with light general anesthesia before and after intervention. The site of maximal obstruction was evaluated on the basis of the pressure difference between the proximal and distal sites of the stenosis. P_{lat} at the two points was plotted on an oscilloscope (pressure–pressure [P–P] curve). The angle of the P–P curve was defined as the angle between the peak inspiratory and expiratory pressure points and the baseline of the angle.

Statistical Analysis

All analyses were performed with SAS software (release 8.2; SAS Institute, Cary, NC). Correlations among pressure difference, the angle of the P–P curve, and the CSA were evaluated using the Spearman correlation coefficient. Responders were defined as any patient with an increase in FVC or FEV_1 exceeding 200 ml and 12% of the baseline value by pulmonary function test. Any patient with an improvement in MMRC Scale of two or more grades was considered to be a clinical responder. A receiver operating characteristic curve was used to evaluate the usefulness of the pressure difference and the angle of the P–P curves.

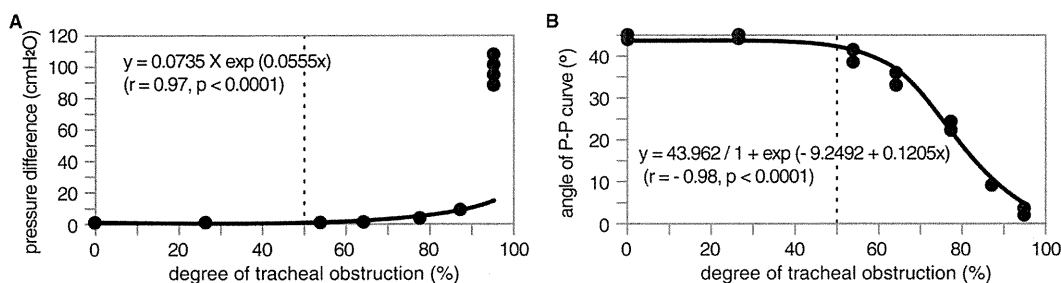


Figure 2. Correlations among pressure difference, angle of pressure–pressure (P–P) curve, and degree of tracheal obstruction for the experimental model. *Dotted line* shows the threshold for 50% tracheal obstruction. (A) The pressure difference and (B) the angle of the P–P curves are significantly correlated 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° . (B) However, when the degree of obstruction was greater, the angle of the P–P curve was close to 0° .

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

Degree of Obstruction (%)	Respiratory Rate (breaths/min)			P Value for Degree of Obstruction
	10	20	30	
0.0 ± 4.8	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	
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	<0.0001
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	
P value for respiratory rate	0.6716			0.0001*

Degree of Obstruction (%)	Airflow (L/s)			P 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	
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	<0.0001
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	
P value for airflow	<0.0001			<0.0001*

Degree of Obstruction (%)	Volume (ml)			P Value for Degree of Obstruction
	50	100	150	
0.0 ± 4.8	0.03 ± 0.001	0.11 ± 0.02	0.21 ± 0.02	
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	<0.0001
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	
P 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 ± 0.22 cm H₂O) 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, FEV₁, 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 FEV₁ (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 (L/sec)			<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 (ml)			<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 ($r = -0.68$, $P < 0.0001$), FEV₁ ($r = -0.54$, $P < 0.0001$), 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 (Δ 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 FEV₁ ($r = -0.45$, $P < 0.0001$) 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 FEV₁ ($r = -0.44$, $P = 0.0001$) 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 ₁ , L	2.4 ± 0.6	1.2 ± 0.5†
FEV ₁ , % predicted	101.5 ± 14.4	48.7 ± 19.3†
FEV ₁ /FVC, %	75.7 ± 8.9	48.1 ± 19.6†
PEF, L/s	7.3 ± 1.9	2.1 ± 0.8†

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.

* $P < 0.01$.

† $P < 0.0001$.

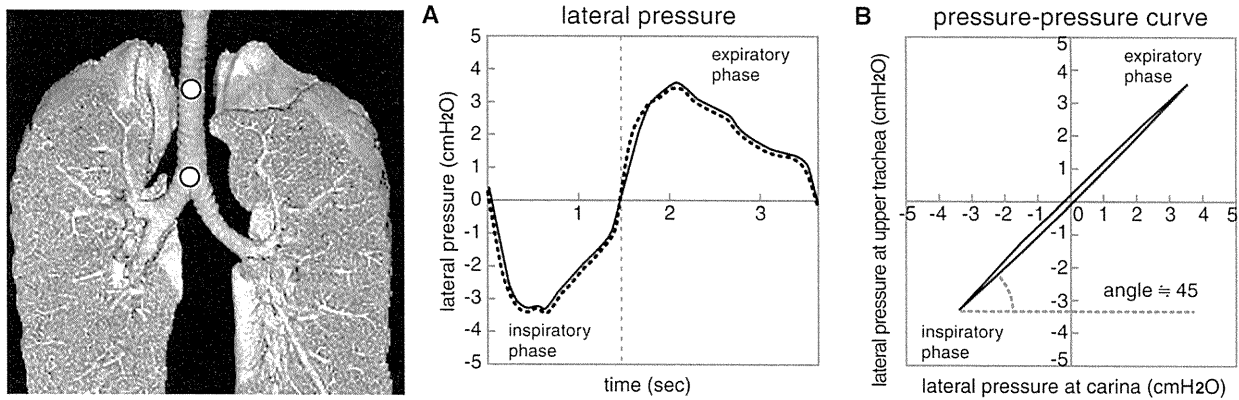


Figure 3. Typical patterns of lateral airway pressure (P_{lat}) measurements during tidal breathing in a healthy subject. P_{lat} is measured simultaneously at the white points (upper trachea and carina). (A) There are no pressure differences between the carina and upper trachea (black line, carina; 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° .

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° (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° 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° (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		
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%) [†]
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 [‡]	13/26 (50.0%) [§]
FEV ₁ , L	1.2 ± 0.6	2.0 ± 0.8*	21/26 (80.8%)
FEV ₁ , % predicted	48.7 ± 21.1	79.5 ± 27.2*	
FEV ₁ /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 ₂ 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.

* $P < 0.0001$.

[†] ΔMMRC responder = improvement in MMRC Scale grade by 2 or more.

[‡] $P < 0.05$.

[§] ΔFVC responder = increase in posttreatment forced vital capacity of 12% or greater and an absolute change of 200 ml or more.

^{||} ΔFEV₁ responder = increase in posttreatment FEV₁ 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

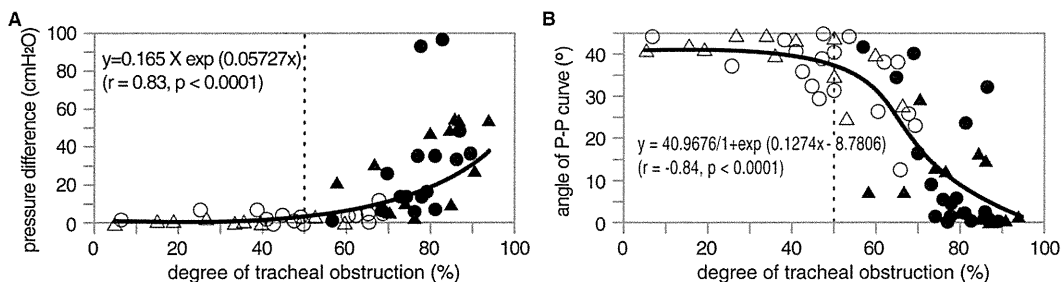


Figure 4. Scatter plot of pressure difference and the angle of the pressure-pressure (P-P) curve versus the degree of tracheal obstruction. *Solid circles*, before intervention; *open circles*, after intervention in cases with fixed stenosis. *Solid triangles*, before intervention; *open triangles*,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