

ドン、サイクロスポリンなどで積極的な治療をしたと記載があったのは、16施設(26.2%)の計19症例(28.8%)。6施設(26.2%)の計19症例(28.8%)。現在も診療を継続しているのは8施設の8症例だが、積極的な治療の記載はこのうち2施設(25%)2症例(25%)のみであった。

### 考察

一次調査の結果から示されたことは、HPS関連間質性肺炎が呼吸器学会認定施設などの専門施設に紹介されてきた場合、HPSであることの診断はすでに確定していることが多い反面、実際にHPS自体による間質性肺炎を確定することが困難であることがあげられる。さらにその確定ができなくても保険適応が認められている有効な治療法が確定していないこともあって、無治療で経過観察をされている症例が多いことが確認された。

今後はHPS関連間質性肺炎症例経験回答をよせた認定施設を対象に、さらに詳細な臨床情報を各施設の倫理委員会の承認を得たうえで検討する。そのうえで今後のHPS関連間質性肺炎の診断法の確立のために、現在のIIPs診断に則した画像診断・組織診断の応用や血清バイオマーカーの有効性、診断基準にはなっていないHPS関連遺伝子診断の必要性や有効性の検討、さらに新しい診断法として皮膚線維芽細胞中Galectin-3などの異常蓄積などの可能性などを検討する必要がある。2002年にHPS関連間質性肺炎患者に対する肺線維化抑制効果が示されたピルフェニドン(10)に関しても、その後同じグループから早い段階から用いられた患者群でやや改善傾向を示したのみであった(11)。これは現在までに、いわゆる進行性肺線維症である特発性肺線維症や家族性肺線維症などと同様、HPS関連間質性肺炎に対する有効な治療指針は世界的にもまだ示されていないことと同じである。

現在のIIPsに則した治療の有効性の評価に加えて、変異遺伝子をもつ肺胞上皮・線維芽細胞や疾患モデルを用いた基礎データの集積、さらに幹細胞移植・骨髄移植の可能性など新しい治療の試みはありうるか検討を加えたい。

### 引用論文

1. Hermansky F, Pudlak P: Blood 14:162-9、1959.
2. Shotelersuk V, Gahl WA: Mol Genet Metab 1996; 85-96,1998.
3. 半田誠 血栓止血誌 12: 223-230, 2001
4. Brantly M, et al. Chest 2000; 117; 129-136、2000.
5. Anderson PD, et al. Hum. Genet. 2003; 113; 10-17.
6. Gochuico BR, et al. Mol. Med. 2012; 2012; 18-56-64.
7. Nakatani Y, et al. Virchows Arch 2002; 437: 304-313.
8. Young LR, et al. Am J Respir Crit Care Med 186; 1014-1024, 2012.
9. Cullinane AR, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 50; 605-613, 2014.
10. Gahl WA, et al. Mol. Genet. Metab. 76:234-242, 2002.
11. O'Brien K, et al. Mol Genet Metab. 103:128-34, 2011.

# 肺胞蛋白症の診断、認定基準と診療ガイドラインに向けた取り組み

井上 義一<sup>1</sup>、河野 修興<sup>2</sup>

1 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター

2 広島大学大学院医歯学総合研究科分子内科学

**【研究要旨】** 肺胞蛋白症（PAP）の診断基準は既に『肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班』班で作成し適宜改訂してきた。平成 26 年度は指定難病を目指して、重症度を設定し、認定基準を作成した。今後、平成 26～28 年度厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業、『肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服』と厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業『びまん性肺疾患に関する調査研究』肺胞たんぱく症部会が協力して指定難病認定と診療ガイドライン作製を目指す。

## A. 研究目的

肺胞蛋白症（PAP）の診断基準は既に『肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班』班で作成し適宜改訂してきた。PAP の指定難病承認に向けて、これまでの経緯を踏襲しながら、重症度、管理区分を作成し、認定基準を作製する。平成 28 年度までに診療ガイドライン作製を目指す。

協力のもと、平成 28 年度までに診療ガイドラインを作成し、『びまん性肺疾患に関する調査研究』および日本呼吸器学会で承認を得る。

（倫理面への配慮）今回の活動に関して倫理的に問題になることはない。

## B. 研究方法

- (1) 平成 22 年度、肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班（課題番号 H22 - 難治 - 一般 - 146）で作成した『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針』に基づき、重症度、管理区分、認定基準を作製し厚労省へ提出する。平成 27 年中に指定難病の指定を目指す。
- (2) 平成 26～28 年度厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業、『肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服』が主体となり、厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業『びまん性肺疾患に関する調査研究』肺胞たんぱく症部会の

## C. 研究結果

### 1) 重症度（DSS）分類（表 1）

以下の表 1 の通り設定した。本 DSS は既に自己免疫性 PAP の全国調査、臨床研究で応用され、有用性は証明され海外でも引用されている。（肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針。肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班。第 6.2 版。監修：井上義一、中田光。10 頁，2012、Respirology. 2006 11: S55-60, Am J Respir Crit Care Med 177: 752-762, 2008）

表 1 肺胞蛋白症の重症度 (DSS) 分類

重症度 (DSS)	症状	PaO <sub>2</sub>
1	無し	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
2	有り	PaO <sub>2</sub> ≥ 70 Torr
3	不問	70 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 60 Torr
4	不問	60 Torr > PaO <sub>2</sub> ≥ 50 Torr
5	不問	50 Torr > PaO <sub>2</sub>

2) 患者管理区分 (表 2)

DSS の基づき管理区分を作成した。指定難病では患者の管理のため、I ~ V に分類した。無症状、PaO<sub>2</sub> ≥ 70 Torr を軽症とし、中等症、重症の管理区分を設定した (表 2)。

また、これまでの研究の結果、以下の状態は難治例と考えられる。これらの場合は DSS に 1 を加えて管理区分とする。

- (1) 明らかな肺線維症の合併
- (2) 反復、継続する感染症合併
- (3) 続発性 PAP の場合
- (4) 先天性 PAP の場合

管理区分 II 以上を認定 (医療費の補助) の対象とする案を厚労省に提出した。

表 2 管理区分

管理区分重症度	管理区分
I	軽症
II	中等症
III	
IV	
V	重症

※なお、軽症例でも、高額な医療を継続することが必要な者については、軽症高額該当として、医療費の補助の対象になる。

3) 診療ガイドライン作製方針

『肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針。』(肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班。第 6.2 版。監修：井上義一、中田光, 2012) を基本とし、MINDS 法に従い、文献レビューと指針のアップデートの準備を開始した。『肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服』班の成果に基づく診断と治療のコンセンサスを作成した。診療ガイドライン案を作成し、本研究班および日本呼吸器学会によるレビューを受け平成 28 年完成を目標とする。

D. 考察と結論

既に重症度、管理区分、認定基準は厚労省に提出し審議が予定されている。平成 27 年度中の指定難病指定を目指す、若干の修正がはいる事が予測される。これらの活動、研究を通して、診断、治療の標準化、新たな診断と治療法が開発される。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, Shigemitsu H, Culver DA, Gelfand J, Valeyre D, Sweiss N, Crouser E, Morgenthau AS, Lower EE, Azuma A, Ishihara M, Morimoto S, Tetsuo Yamaguchi T, Shijubo N, Grutters JC, Rosenbach M, Li HP, Rottoli P, Inoue Y, Prasse A, Baughman RP, Organ Assessment Instrument Investigators TW. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Apr 18;31(1):19-27
- 2) Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, Taniguchi H, Hansell DM, Nicholson AG, Le Maulf F, Stowasser S, Collard HR. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014 Jul;108(7):1023-30

- 3) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071-82.
- 4) Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichihata T, Tsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest*. 2014 Apr;145(4):729-37
- 5) Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2014 Mar;52(2):136-43.
- 6) Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2014 Feb;19(2):246-52
- 7) Kanazu M, Arai T, Sugimoto C, Kitaichi M, Akira M, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Inoue Y. An intractable case of Hermansky-Pudlak syndrome. *Intern Med*. 2014;53(22):2629-34
- 8) Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichihata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Jan 15;308(2):L105-17
- 9) Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol*. 2014 Nov;55(9):1050-5
- 10) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichihata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med*. 2014 Mar 5;14:37. doi: 10.1186/1471-2466-14-37.
- 11) Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods*. 2014 Jan 15;402(1-2):57-70
- 12) Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R, McCormack FX. Lymphatic manifestations of lymphangioliomyomatosis. *Lymphology*. 47(3), 106-117, 2014
- 13) Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, Yamazaki N, Arakawa H, Inoue Y, Ebina M, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Ishii T, Fukuoka M. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Science*. 105(12), 1584-1590, 2014
- 14) Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, Bando M, Abe S, Mochizuki Y, Chida K, Klüglic M, Fujimoto T, Okazaki K, Tadayasu Y, Sakamoto W, Sugiyama Y. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2015 (in print).

- 15) Nakatani T, Arai, T, Kitaichi, M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto c, Hirooka A, Tsuji T, Minomo S, Hayash S, Inoue Y. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? Eur Respir J, 2015 (In print)

2. 学会発表 省略

F 知的財産権の出願・登録状況

特記事項無し

# 肺胞微石症

西岡 安彦<sup>1</sup>、萩原 弘一<sup>2</sup>

1 徳島大学大学院ヘルスバイサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野

2 埼玉医科大学医学部呼吸器内科

肺胞微石症は、びまん性に肺胞腔内にカルシウムを主成分とした層状年輪状の微石形成をきたす慢性進行性の稀な疾患である。本症の原因遺伝子 SLC34A2 が同定され、病態の理解が進んだものの、1960年代の立花らの全国調査以後、最近の本邦における疫学の実態は十分には把握されていない。そこで本症の実態解明と診療指針の作成を目的に全国調査を行うこととした。第一次全国調査のアンケートを作成し、徳島大学病院倫理委員会にて承認後、大学病院を含む200床以上の病院に対し送付した。アンケート結果の集計の後、個々の症例に関する第二次調査を行うとともに、診療実態を参考に診療指針の作成を検討したい。

## 研究の背景

肺胞微石症は、びまん性に肺胞腔内にカルシウムを主成分とした層状年輪状の微石形成をきたす慢性進行性の稀な疾患である。1952年、本邦における第1例が報告され<sup>1)</sup>、その後1960年代に大阪大学第三内科の立花らを中心に全国調査が行われた。その結果、109例が集積され、本症が常染色体劣性遺伝による遺伝性疾患であることや、特徴的な胸部X線像等の臨床所見が明らかとなった<sup>2)</sup>。立花らは、その後も多くの症例の追跡調査を行い、本症の長期予後が不良であることを明らかにしている<sup>2)</sup>。2006年に萩原ら及びCorutらにより本症の原因遺伝子 SLC34A2 が同定され、IIb型ナトリウム依存性リン運搬蛋白の機能欠失であることが解明された<sup>3,4)</sup>。しかしながら、診断基準は確立されておらず、最近の本邦における疫学の実態についても十分には把握されていない。

## 研究の目的

本研究の目的は、全国調査を実施することにより最近の本症の実態解明と診療指針の作成を行うこととした。まず、全国の代表的施設に一次アン

ケートを送付し、疫学調査を行う。さらに一次アンケートに基づき、個々の症例について二次調査を行い、これらの症例の臨床所見をこれまでの症例とともに解析し、診療指針の作成を目指す予定である。

## 対象と方法

### 1. 一次アンケート（スクリーニング）

平成26年度は、一次アンケートを行う。

#### 1) 研究の種類

後ろ向き症例集積疫学研究

#### 2) 調査方法

アンケート調査による症例スクリーニング

#### 3) 調査のアウトライン

疫学研究に関する倫理指針に従い、研究実施計画書を作成した。研究の対象は、全国の大学病院を含む200床以上の病院とし、一次アンケートは下記の内容とした。



## 2. 診療指針（案）の作成

### ○ 概要

#### 1. 概要

肺胞微石症（Pulmonary alveolar microlithiasis; PAM: GenBank データベース OMIM265100）は、リン酸カルシウムを主成分とする肺胞内、層状、年輪状の特徴的な微石の出現を特徴とする常染色体劣性遺伝疾患であり、同胞発生、両親の血族結婚が高頻度である。微石は極めて緩徐に成長し、最終的には多くの肺胞を埋め尽くす。同時に肺胞壁には慢性炎症と線維化が生じる。小児期に健康診断などで偶然に撮影された胸部レントゲンにて発見される症例が多い。初期は無症状である。疾患は緩徐に進行するが、中年に至るまではほとんど症状の無い。患者は中年期以降慢性呼吸不全、肺性心にて死亡する。世界で 600 例、日本で 120 例が報告され、日本では世界最多の患者が報告されている。疾患原因は II 型肺胞上皮細胞に特異的に発現している IIb 型ナトリウム依存性リン運搬タンパクの機能欠損と考えられている。患者では同タンパクをコードする SLC34A2 遺伝子に異常があり、正常蛋白が合成されなくなっている。現在まで解析した全例でこの特徴的な遺伝子異常が認められている。

#### 2. 原因

II 型肺胞上皮細胞に特異的に発現している IIb 型ナトリウム依存性リン運搬タンパクの機能欠損と考えられている。

#### 3. 症状

初期は無症状である。疾患は緩徐に進行するが、中年に至るまではほとんど症状が無い。患者は中年期以降慢性呼吸不全、肺性心にて死亡する。

#### 4. 治療

確立された治療法は存在しない。世界では肺移植例もある。

#### 5. 予後

患者は中年期以降慢性呼吸不全、肺性心にて死亡する例が多い。

### ○要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

1954 年高橋義直が日本第一例報告以後 50 年間に 109 例が発見され、予後調査、剖検例調査結果から、患者は平均 50 歳で死亡することより、日本の患者数は 100 名程度と推定される。

#### 2. 発症の機構

不明（II 型肺胞上皮細胞特異的に発現する IIb 型ナトリウム依存性リン運搬タンパク SLC34A2 の機能欠損と考えられている）

#### 3. 効果的な治療方法

現時点で、肺移植以外に有効性が確立された治療法は存在しない。

#### 4. 長期の療養

呼吸不全症状が発症した後は、慢性呼吸不全として進行性の経過を辿るため、長期の療養が必要となる。

#### 5. 診断基準

学会ガイドラインで定められた診断基準は存在しない。作成中の診断基準案を示す。

##### (1) 診断基準

1 を満足し、かつ下記 2,3,4 項目中の 1 つ以上を満たす。

1. 典型的な胸部エックス線像、または胸部 CT 像を呈する
2. 肺生検により肺胞内に層状、年輪状の微石形成を確認する。  
または、気管支肺胞洗浄液中に微石そのものを確認する
3. 同胞発生を確認する。両親や直系の先祖の血族結婚を確認する。
4. SLC34A2 遺伝子異常を確認する。

##### (2) 除外すべき病態

下記の病態がないことを確認する。

1. 悪性腫瘍に伴い肺胞壁に微石形成を示す転移性肺石灰化症



2. 腎不全に伴い、高カルシウム血症を伴う、異所性石灰化

3. びまん性肺陰影を示す転移性肺腫瘍

(注) 典型的な画像所見

診断基準における典型的な画像所見とは、以下のような所見である。

a. 胸部エックス線での両肺野びまん性に密に分布する微細粒状の微石陰影

b. 胸部単純 CT での気管支血管束、小葉間隔壁に密な石灰化。末期には肺底部背側、胸膜下に濃厚な融合性石灰化

## 6. 重症度分類

疾患としての重症度分類は存在しない。慢性呼吸不全を呈した場合、慢性呼吸不全の重症度分類を流用して重症度が決定されている。

## 考察・結論

肺胞微石症は希少疾患であり、最近の本邦における実態を解明することが本研究の目的である。2014 年度中に一次アンケート調査の集計を行い、二次アンケート調査の準備を進める予定である。二次調査により詳細な臨床情報の収集を予定しており、画像、病理、原因遺伝子の検索により、新たな知見が集積される可能性がある。2015 年度には、これらの臨床情報を検討し、診療指針案へのフィードバックや症例検討会の開催等も視野に活動を進めたい。

## 研究協力者

愛染橋病院内科 立花暉夫

近畿中央病院 上甲 剛

## 文献

1. 堂野前維摩郷ら. 日本における肺胞微石症、特にその臨床経過について. 日胸疾会誌 3:200, 1965.
2. 立花暉夫. 肺胞微石症. 呼吸器科 5:99-105, 2004.
3. Huqun et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. Am J Respir Crit Care Med. 175 (3) :263-8. 2007.
4. Corut A et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. Am J Hum Genet 79:650-656, 2006.

# 研究報告

---

## II. 難治性気道疾患分科会報告

- ① 難治性びまん性汎細気管支炎
- ② 閉塞性細気管支炎
- ③ 線毛機能不全症候群

# びまん性汎細気管支炎 Diffuse Panbronchiolitis

慶長 直人、土方 美奈子

Naoto Keicho, Minako Hijikata

公益財団法人結核予防会 結核研究所

Department of Pathophysiology and Host Defense,

The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis Association

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis ; DPB) は、1960 年代に本間・山中らによりその疾患概念が確立された慢性炎症性肺疾患で、1983 年に初めて欧米誌に掲載されて以来、アジア人の呼吸器疾患として国際的に認知されてきた。最近、DPB の罹患率は著しく減少しており、栄養状態、衛生状態など外的な要因が発病に重要であると推測される一方で、日本の患者では白血球抗原である HLA-B54 の保有頻度が対象集団に比べて有意に高いことが複数の報告で確認されており、我々は HLA 関連遺伝子領域の重要性を報告してきた。DPB の臨床疫学調査については、厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班により、昭和 55 ～ 57 年度に、「びまん性細気管支炎全国症例第一次、二次調査」が実施されている。全国 1,259 医療機関への第一次アンケート調査では 1,237 症例の報告があり、第二次症例調査では 905 例が検討され、319 症例が臨床診断された。1980 年代に工藤らによるエリスロマイシン (マクロライド) 少量長期療法が体系化されて以来、近年、典型的な DPB の臨床所見を有する症例に遭遇することは少ない。全国調査はそれ以降行われておらず、現在、日本の DPB の全体像は明らかでない。そこで、このたび、改めて全国約 1,000 施設の一次アンケート調査を準備している。その結果を分科会にて協議し、必要とみなされれば二次調査へと進み、我が国における本疾患の実態、診断、治療上の問題点の有無を明らかにし、その結果により、DPB の診断、治療の手引きを更新すべきか否かについて検討を進めたい。

In the 1960s, diffuse panbronchiolitis (DPB) was proposed as a novel disease entity, by Homma and Yamanaka in Japan, and now it is known as a unique Asian disease internationally. In the 1980s, efficacy of low-dose, long-term erythromycin therapy for DPB was reported by Kudoh, and recently the prevalence of the disease appears to have decreased. Since then, a nationwide survey on DPB has not been conducted. This year, we are planning a new two-step survey to understand the current picture of DPB, by mailing a questionnaire initially to approximately 1000 medical institutes. After thorough discussion in the committee, the second step may be conducted to address diagnostic and therapeutic problems further for the purpose of better clinical practice. A possible renewal of these guidelines for DPB will also be discussed.

## 研究の背景

DPB は、主に慢性鼻副鼻腔炎の合併ないし既往が見られ、肺病変は広範囲に分布しており、呼吸細気管支領域のリンパ球とマクロファージの集積、慢性の細菌性気道感染、粘液過分泌、好中性炎症を特徴としている。典型的には多量の膿性痰があり、慢性下気道感染症の主要起炎菌は初診時にはインフルエンザ菌が多いが、次第に緑膿菌に置き換わる。DPB の発病要因はいまだ明らかでないが、最近、DPB の罹患率は著しく減少しており、栄養状態、衛生状態など外的な要因が発病に重要であると推測される。一方、日本の患者では白血球抗原である HLA-B54 の保有頻度が対象集団に比べて有意に高いことが複数の報告で確認されており、遺伝素因も発病に深く関与しているものと推測されている。一方、韓国人では異なる白血球抗原である HLA-A11 の保有頻度が高いことが報告されたため、我々は DPB の疾患感受性に関わる遺伝子は、ヒト第 6 染色体上の HLA-B 遺伝子座と HLA-A 遺伝子座の間に存在するのではないかという考えに基づき、その候補遺伝子領域をおよそ S 遺伝子から TFIID 遺伝子までの 200kb まで狭めて、新規 M 遺伝子をその領域内に同定した。その中には、DPB 患者に多く見られる遺伝子変異が認められるが、その意義についてはいまだ明らかでない。DPB の臨床疫学調査については、厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班により、昭和 55 (1980) ~ 57 (1982) 年度に、「びまん性細気管支炎全国症例第一次、二次調査」が実施されている。全国 1,259 医療機関への第一次アンケート調査では 1,237 症例の報告があり、第二次症例調査では 905 例が検討され、うち DPB と臨床診断されたのは 319 症例であった。その後、1980 年代に工藤らによってエリスロマイシン (マクロライド) 少量長期療法が体系化されてから、それまで致死性であった DPB の予後は著しく改善した。慢性気道炎症・感染病態に対するマクロライド療法の有効性は、欧米における嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) その他、さまざまな呼吸器疾患 (bronchiectasis, COPD, asthma, post-transplant obliterative bronchiolitis) に

おいて報告されているが、DPB ほどマクロライド療法が著効を示す疾患は見いだされていない。

## 研究の目的

近年、典型的な DPB の臨床所見を有する症例に遭遇することは少なくなり、全国調査はそれ以降行われておらず、現在、日本の DPB の全体像は明らかでない。2001 年より、Medline に報告されている、「びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis; DPB)」をタイトルに含む報告は、総説も入れて、103 報あるが、そのうち、日本からの報告が半数を占めており、中国、韓国からのものが 1/4、それ以外の海外の報告が残りの 1/4 を占める。日本からの報告は 2007 年以降、年間 1 報程度になっており、本疾患についての現状をつかみにくい状態に陥っている。特に中国からは、現在でもまとまった報告が散見されるが、実際は、2000 年代の症例の後方視的報告が多く、臨床的に新たな知見が得られているとは言い難い現状がある。そこで、我々は、現在の DPB の状況を把握すべく、2014 年度のびまん性汎細気管支炎の全国調査を企画した。とくに、重症例、マクロライド治療抵抗性を示す難治例も含め、最新の DPB の現状を明らかにする。我が国における本疾患の実態、診断、治療上の問題点の有無を明らかにし、その結果により、DPB の診断、治療の手引きを更新するべきか否かについて分科会にて協議、検討する。

## 研究方法

本調査は、アンケート調査による非介入の疫学観察研究である。

### 一次アンケート

全国医療機関 (呼吸器内科学会認定施設、関連施設および、それに準ずる病床数 300 床以上の施設 約 1,000 施設) への封書 (あるいはそれに準じる手段) による一次アンケート調査を実施し、症例の有無、症例数などに関するスクリーニング調査を行い、一次アンケート調査の結果いかににより、二次アンケート調査を実施する場合の研究協力の意思を問う。

## 二次アンケート

一次アンケート調査の解析結果を踏まえ、二次アンケート調査を実施すべきか否か、分科会で協議、検討し、合意が得られれば、一次アンケート調査で研究協力の意思が得られた施設に対して二次アンケートを依頼し、症例の詳細なデータを回収する。

### アンケートの回収と解析

一次アンケート調査は、結核研究所（事務局）にて回収、集計し、分科会で協議、検討する。その結果、二次アンケート調査、さらに個別に検討が必要な場合、守秘義務を負う医療関係者のみにより構成される専門家（臨床医・画像診断医・病理医など）による各症例の画像所見、病理所見等を含む詳細な症例の解析を考慮する。厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班「びまん性汎細気管支炎の診断の手引き」（平成10年12月12日改訂）に基づく臨床診断によってDPBが「確実」、「ほぼ確実」、「可能性あり」と判定される症例を対象とする。全国の医療機関（約1,000施設）に対して一次アンケートを送付し、診断時期に関わらず、平成26年1月より12月までの期間に、当該施設を受診（外来通院のみ、入院を含む）したDPBまたはその可能性がある症例（重複を除く）を対象とする。一定の期間内に回答を返送した施設について、分科会における協議の結果として実施される可能性のある、二次アンケートによる詳細なデータ収集に協力できるか否かを問う。一次アンケートで研究協力の意思が表示されなかった施設に、さらに詳細な調査を依頼することはない。

## 結果

倫理委員会における意見聴取を終了し、承認番号RIT/IRB 26-8を得たため、本年度中に一次アンケートの発送を計画している。

### 一次アンケートにて回収する主な情報

1. 平成26年1月より12月までの期間に、現行の「びまん性汎細気管支炎の診断の手引き」（平成10年改訂）に基づく臨床診断によってDPBであることが「確実」、「ほぼ確実」、「可

能性あり」と、それぞれ新規に判定された症例と、以前に診断されて期間内に受診歴がある（外来通院、入院を含む）患者数の一覧

2. 現行「びまん性汎細気管支炎の診断の手引き」に対する意見聴取（見直しの必要性など）
3. 一次アンケート調査の結果いかんにより、二次アンケート調査（患者背景、基礎疾患、診断・治療関連情報、身体所見、血液検査所見、血液ガス分析、喀痰所見・細菌学的検査所見、呼吸機能検査結果、画像所見、病理所見などの後ろ向き調査）が実施される場合、協力可能か不可か。二次アンケート調査に対する回答することについては、各施設倫理委員会により事前承認を得る。
4. 施設名、担当者（責任医師）名

### 二次アンケートにて回収する主な情報

（一次調査の結果、分科会での検討などにより、修正される可能性を有する）

1. 患者特性：年齢、性別、身長、体重、喫煙歴（本数×年数）
2. 自覚症状（慢性の咳、痰、息切れ）
3. 合併症または既往症  
慢性鼻副鼻腔炎（発病時期）  
その他
4. 家族歴（慢性気道感染症の有無）
5. 診断時期（平成26年に診断、あるいはそれ以前）と最終受診日
6. 身体所見（診断時）  
胸部聴診所見（ラ音）
7. 血液、血液生化学、免疫学的検査、（診断時）  
白血球数（白血球分画を含む）、CRP、寒冷凝集素価  
あれば、HLA型（HLA-B54もしくはHLA-DRB1 \* B54:01の有無）  
その他特記すべき検査所見（HTLV-1、抗核抗体など）
8. 呼吸機能検査、血液ガス、酸素飽和度（診断時）  
VC、%VC、FEV1.0、%FEV1.0、FEV1.0/FVC（一秒率）、RV、%RV、RV/TLC  
動脈血ガス分析、経皮酸素飽和度（SpO2）

あれば、6 分間歩行試験（歩行距離、最低 SpO<sub>2</sub>）

10. 喀痰細菌学的検査（診断時）
11. 画像検査（診断時）  
胸部レントゲン所見（びまん性粒状影の有無）  
胸部 HRCT 所見（両側びまん性小葉中心性病変の有無）
12. 病理検査（診断時）  
生検実施の有無と所見  
気管支鏡 / 胸腔鏡下肺生検等実施の有無と所見概略
13. 治療内容（初診時および経過中）  
マクロライド薬（種類、投与量、期間および効果）  
その他の薬剤  
マクロライド抵抗例、難治例の定義について
14. 転帰（治癒、軽快、不変、増悪、死亡、転院、不明）

#### 考察と結論

重症例、マクロライド治療抵抗性である難治例の状況の探索も含め、治療の実態の解析を行い、全国規模で、我が国における本疾患の現状を明らかにし、その結果により、診断の手引き、治療指針更新の必要性について判断するための基礎資料を作成することができる。

#### 研究発表

1. Jeong S, et al. Identification of a novel mucin Gene HCG22 associated with steroid-induced ocular hypertension. Investigative Ophthalmology & Visual Science. in press.  
(DPB 感受性候補領域の新規遺伝子に関する共同研究)

#### 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 閉塞性細気管支炎

## Constrictive bronchiolitis obliterans

長谷川 好規<sup>1</sup>、橋本 直純<sup>2</sup>Yoshinori Hasegawa<sup>1</sup>, Naozumi Hashimoto<sup>2</sup>

1 名古屋大学大学院医学研究科呼吸器内科 教授

2 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科病院 講師

Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

びまん性汎細気管支炎と閉塞性細気管支炎は、ともに細気管支領域を主病変として呼吸不全をきたす慢性のびまん性肺疾患である。本研究班では、疾患の実態と病態を解明し、治療と予防につながる科学的根拠を探索する事を目的としているが、症例が稀少疾患であること、確定診断が困難であることから、症例の蓄積が必要であることがこれまでの研究で明らかとなった。初年度は、これまでの全国調査研究に基づき、病理学的に確定診断された症例を中心に個別症例検討会のデータ集積を開始した。名古屋大学倫理委員会承認を基盤に、各施設での臨床情報収集の承認手続きを実施した。施設承認を得て、情報収集書を用いて得た患者情報が3施設、症例提示を行った施設承認を得た段階の施設が1施設、承認審議中の施設が1施設、現在承認計画書準備中の施設が7施設となった。今後、これらのデータ集積を基盤に、臨床診断の手引きとなる症例集作成に向けた取り組みを開始する予定である。

Bronchiolitis Obliterans (BO) is chronic diffuse lung diseases involving pathological lesions in bronchioles and often causes respiratory failure. This study has been aimed to determine the pathogenesis and explore the evidences, by which therapy and prevention for these diseases are developed. Nevertheless, the first and nation-wide survey for constrictive type of BO suggested that these are rare diseases and hard to diagnose. Therefore, our study group has recognized that it is necessary to collect these cases from the second-nation wide survey for constrictive type of BO. In the first year of this project, we started collecting clinical data, radiological images, and pathological information from the cases which had been pathologically diagnosed as BO and presented at case reviewing. The study was approved by the Institutional Review Board of Nagoya University Graduate School of Medicine and the approval process by the Institutional Review Board in each institute had started. As of December 13 2014, three institutes gave the clinical information after the approval of the study, and one institute gave the information of the approval, and one institute gave the information about the undergoing process of the approval. In seven institutes, the process has been preparing. As next step, we are scheduling to make the guidance booklet for the diagnosis of BO, based on the case collection.

## 研究の背景

閉塞性細気管支炎は、特発性もしくは様々な原因により、細気管支領域における包囲性狭窄や細気管支内腔の閉塞をきたす疾患である。最終的に細気管支の不可逆的閉塞をきたし呼吸不全となり、著しく日常生活を損なう疾患である。稀な疾患と考えられていたが、骨髄移植や心肺移植などの移植医療に伴う閉塞性細気管支炎の合併が報告され、新たに注目を集めている疾患である。病因は不明であり、診断は困難である。確立された治療はなく、予後不良の疾患である。以上の背景から、これまで世界的に見ても閉塞性細気管支炎症例を集積した研究は限られており、診断の手引きも存在しない。我が国においては、いち早く厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業：びまん性肺疾患調査研究班）において、2003 年～2004 年に我が国初のアンケート全国調査を実施した。また、厚生科学研究費補助金により原因探索のため動物モデルや細胞を用いた研究を推進してきた。しかし、病理組織においても診断が困難であること、疾患概念が呼吸器内科専門医においても普及していないことから、アンケート調査では、病態・診断基準を示すに足りる情報解析が出来なかった。このような背景において、閉塞性細気管支炎の診断の手引きとなる情報収集を目的として全国から症例を集積することが必要であり、さらに、診断の手引きとなる症例集積の必要性が望まれている。

## 研究の目的

本研究は閉塞性細気管支炎の全国調査研究を実施することにより、我が国における本疾患の病態ならびにその実態を明らかにし、今後の閉塞性細気管支炎の病態・治療研究構築のための症例集積集を作成することを目的とした。2012 年度より研究協力可能施設の症例を中心に、複数の臨床医・画像診断医・病理医からなるチームによる症例検討（CPR 検討会）を開始した。これまでに行った 12 症例について当院倫理委員会で承認を受けた研究計画を用いて計画承認を得て、詳細な患者情報フォーマットを作成して患者情報を連結可能

匿名化として情報収集を行うこととした。

## 対象と方法

### 1. 症例集積の手続き

#### 1) 研究の種類

後ろ向き症例集積疫学研究

#### 2) 調査方法

共通化臨床情報収集フォーマットを用いた患者情報集積

#### 3) 調査のアウトライン

(1) 疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省平成 14 年 6 月 17 日)に従って、倫理審査委員会の承認を得た(名古屋大学倫理委員会承認 2014 年 4 月 20 日 承認番号 1095-4)。

(2) 症例施設での倫理委員会の承認取得: 当施設で承認を得た研究計画を基に、症例提示を得た各施設での本研究計画への承認の協力依頼を行った。

### 2. 共通化臨床情報収集フォーマットを用いた患者情報集積

今回症例提示のあった施設に、共通化臨床情報収集フォーマットを用いて、患者情報を収集することにした。また、放射線画像については、DICOM フォーマットを用いて集積を行った。病理スライドについてもヴァーチャルスライド化を行い集積を行った。

## 結果

- 1) 症例集積に協力を得た施設での倫理委員会での承認取得を行った。
- 2) 施設での倫理委員会申請後承認を受けて、共通化臨床情報収集フォーマットを用いて患者情報の収集完了が 2 施設であった。
- 3) 施設での倫理委員会申請後承認を受けて、共通化臨床情報収集フォーマットを用いた患者情報の収集準備中が 1 施設であった。
- 4) 施設での倫理委員会申請後審議中が 2 施設であった。
- 5) 施設での倫理委員会への申請手続き準備中が 7 施設であった。



- 6) 2次症例調査研究に協力可能で病理による確定診断60例について個別症例検討会を開始した。これまでに3回開催され、12症例について詳細な検討を実施した。症例の内訳は以下の通りである。
- ① シェーグレン症候群に発症したBO
  - ② 特発性BOの症例に2回肺移植を行った症例
  - ③ 関節リウマチにおけるD-ペニシラミン内服によるBO
  - ④ 骨髄移植後のBOとPAPの合併例
  - ⑤ アマメシバ摂取による家族発症BO
  - ⑥ 関節リウマチ治療中に発症したBO
  - ⑦ リンパ腫治療中に発症したBO
  - ⑧ 骨髄移植後に発症したBO疑い例
  - ⑨ 扁平苔癬に伴う細気管支炎
  - ⑩ 脳死肺移植を施行した骨髄移植後BO
  - ⑪ 慢性関節リウマチの経過中に息切れが増強した例
  - ⑫ 病理解剖にて確認しえた閉塞性細気管支炎
- 7) 共通化臨床情報収集フォーマットを示す(表1)。

### 考察・結論

本研究班では、2004年に我が国初の閉塞性細気管支炎実態調査を全国調査として実施した。しかし、診断が困難であること、疾患概念が呼吸器内科専門医においてさえも普及していないことから、合計3回の個別症例検討会が行われた。症例集作成のために、共通化臨床情報収集フォーマットを用いて、患者情報を収集して臨床診断の手引きとなるように工夫を加えている。現在、各施設において当院で承認を得た研究計画を用いて、研究承認を得る手続きを順次行い、患者情報の集積を行っている。今後は、臨床情報やCT画像および肺血流シンチなど画像集積、病理スライドのヴァーチャルスライド化による収集を行い、症例解析集の作成と診断の手引きへの展開が必要であると考える。

### 研究発表

1. 阪本 考司、橋本 直純、長谷川 好規：【閉塞性気管支炎】、呼吸器内科、23; p32-37、科学評論社、東京、2013年
2. 橋本 直純、長谷川 好規：【閉塞性細気管支炎】、【別冊・医学のあゆみ呼吸器疾患ver.6】、p204-p206、医歯薬出版株式会社、東京、2013年
3. 橋本 直純、長谷川 好規：【閉塞性細気管支炎】、【呼吸器疾患診療最新ガイドライン】、p104-p107、総合医学社 東京、2014年
4. Aoyama D<sup>#</sup>, Hashimoto N<sup>#\*</sup>, Sakamoto K, Kohnoh T, Kusunose M, Kimura M, Ogata R, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y. Involvement of TGF  $\beta$  -induced phosphorylation of the PTEN C-terminus on TGF  $\beta$  -induced acquisition of malignant phenotypes in lung cancer cells. Plos One 8 (11) :e81133. 2013.
5. Hashimoto N, Matsuzaki A, Okada Y, Imai N, Iwano S, Wakai K, Imaizumi K, Yokoi K, Hasegawa Y. Clinical impact of prevalence and severity of COPD on the decision-making process for therapeutic management of lung cancer patients. BMC Pulm Med 14 (1) :14. doi: 10.1186/1471-2466-14-14. 2014.
6. Ogawa T, Imaizumi K, Hashimoto I, Shindo Y, Imai N, Uozu S, Shimokata T, Ito S, Hashimoto N, Sato M, Kondo M, Hasegawa Y. Prospective analysis of efficacy and safety of an individualized-midazolam-dosing protocol for sedation during prolonged bronchoscopy. Respir Investig. 52 (3) :153-9. 2014
7. Kitano M, Iwano S, Hashimoto N, Matsuo K, Hasegawa Y, Naganawa S. Lobar analysis of collapsibility indices to assess functional lung volumes in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Dec 9;9:1347-1356

知的財産権の出願・登録状況

特になし。

謝辞

症例を呈示していただいた全国の関係者にこの場をお借りして深く深謝いたします。

個別症例検討会（CPR 診断）メンバー

画像評価

公立学校共済組合近畿中央病院

放射線科

上甲 剛

埼玉医大国際医療センター

画像診断科

酒井文和

病理評価

日本医科大学病理学講座

解析人体病理学

寺崎泰弘

日本医科大学病理学講座

解析人体病理学

福田 悠

岡山医療センター

臨床検査科

山鳥一郎

臨床評価

自治医科大学医学部 内科学講座

呼吸器内科学部門

杉山幸比古

東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）

呼吸器内科

本間 栄

名古屋大学大学院医学系研究科

呼吸器内科

長谷川好規

東邦大学医療センター大森病院

呼吸器センター内科

杉野圭史

名古屋大学大学院医学系研究科

呼吸器内科

橋本直純

症例番号 \_\_\_\_\_

## 閉塞性細気管支炎（Bronchiolitis obliterance）個人調査票

厚生労働省・難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班

記入年月日 : 20\_\_年 \_\_月 \_\_日  
 郵便番号 : \_\_\_\_\_  
 住所 : \_\_\_\_\_  
 施設名・所属 : \_\_\_\_\_  
 記入者名 : \_\_\_\_\_

患者認識番号（匿名化番号） : \_\_\_\_\_

（今後追跡データと連結することができるように、貴施設への匿名化（記号化）番号を送ります（別紙）。（注）  
 連結可能匿名化：事務局では個人の特定はできませんが、貴施設では匿名化（記号化）番号にて患者情報に  
 アクセスできるよう同封の個人情報匿名化管理表に記録の上、保存をお願い致します。）

性別 : 男性 女性  
 生年月日 : 西暦\_\_\_\_\_年 \_\_月 \_\_日 生まれ  
 診断時年齢 : \_\_\_\_\_歳

本患者に関して他の医療施設との関係（疫学調査として重複を避けるため）：

1. 前医の有無
  - なし
  - あり（医療機関・科名 \_\_\_\_\_）
  
2. 併診の有無
  - なし
  - あり（医療機関・科名 \_\_\_\_\_）

症例番号 \_\_\_\_\_

A. 閉塞性細気管支炎の診断について

1. 病理診断

あり

なし

1-1 病理診断なしについてお尋ねします。

臨床的に閉塞性細気管支炎と考えられた根拠について

臨床像             呼吸機能検査             画像所見

その他：

2. 閉塞性細気管支炎診断の契機となった症状（初発症状）

咳 嗽             労作時呼吸困難（Hugh-Jones 分類 \_\_\_\_度）

画像所見             その他： \_\_\_\_\_

3. 臨床症状発現時の Chest X-P 所見をご記入ください。

異常なし

異常あり：所見

4. 臨床症状発現時の Chest CT 所見をご記入ください。

異常なし

異常あり：所見

5. 臨床症状発現時の呼吸機能検査（測定日時 \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_）

VC \_\_\_\_\_ L, %VC \_\_\_\_\_ %,

FEV1.0 \_\_\_\_\_ L, % FEV1.0 \_\_\_\_\_ %,

V 50 \_\_\_\_\_ L/sec, V25 \_\_\_\_\_ L/sec,

年齢 \_\_\_\_\_ 歳, 身長 \_\_\_\_\_ cm, 体重 \_\_\_\_\_ kg

6. 血液ガス検査

( \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ) ( \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ) ( \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ) ( \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ )

pH

PaO2

PaCO2

7. 肺換気・肺血流シンチグラム

肺血流シンチグラムの異常     あり             なし             未検

肺換気シンチグラムの異常     あり             なし             未検