

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。

表 1 肺胞蛋白症の重症度（DSS）分類

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

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	重症
V	

※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

『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。以下の手順で作成する。

- ・「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針」を MINDS 法によりエビデンスを評価、診療ガイドラインとしてアップデートする。
- ・各 PAP について、クリニカルクエスチョンを設定（PAP 班分担）
- ・クリニカルクエスチョンに対して文献検索（東邦大学）と文献レビュー（PAP 班分担）
- ・ガイドライン執筆（PAP 班分担）
- ・ガイドラインのレビュー（びまん班）
- ・日本語、英語版の作製

策定したクリニカルクエスチョンは以下の通り。

クリニカルクエスチョン
WLL は予後を改善するか？
rhGM-CSF 療法は有効か？
ステロイドは効果ないのか？
SPAP のファーストラインの治療は何？
SPAP の基礎疾患で予後は変わるのか？
治療はどうするのか？
遺伝子によって予後は変わるのか？
治療はどうするのか？
遺伝子によって予後は変わるのか？

D. 考察と結論

重症度と管理区分、認定基準について

もともと DSS2 から認めていただかるよう要望。しかしながら DSS3 からになった。PaO₂ の値で決定される重症度に疾患によって差がある（図 1）のは不公平ではないかと思われる。IIPs、PAP ももう 1 度補助の対象を上げるべきではないかと思われる。今後認定基準変更をおねがいでゆく。

呼吸器系難病の重症度と PaO ₂ の比較					
PaO ₂ (Torr)	50	60	70	80	90
IIPs	IV	III 6MDで90%未済でIV	II 6MDで90%未済でIII	I	
LAM	IV		III	II	I 1年以内の気胸、症状のあるリンパ脈管筋腫、リンパ浮腫等でIIとなる
PAP	V	IV	III	I、症状あればII 肺線維症、繰り返す感染症、先天性の場合1度上げる	

図 1 呼吸器系指定難病の重症度と PaO₂ の比較。

診療ガイドライン

分担し、『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』班にて作製を進め、『びまん性肺疾患に関する調査研究』班にて検証していただく。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito A, Nikolaidis NM, Amlal H, Uehara Y, Gardner JC, LaSance K, Pitstick LB, Bridges JP, Wikenheiser-Brokamp KA, McGraw DW, Woods JC, Sabbagh Y, Schiavi SC, Altinşik G, Jakopović M, Inoue Y, McCormack FX. Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the Npt2b sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment. *Sci Transl Med*. 2015 Nov 11;7(313):313ra181.
- 2) Arai T, Inoue Y, Akira M, Nakata K, Kitaichi M. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Pulmonary Aspergillosis. *Intern Med*. 2015;54(24):3177-80. doi: 10.2169/internalmedicine.54.5034. Epub 2015
- 3) Akasaka K, Tanaka T, Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Ichihata T, Yamaguchi E, Hirose M, Arai T, Nakano K, Nei T, Ishii H, Handa T, Inoue Y, Nakata K. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2015 Aug 12;15:88.
- 4) 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
- 5) Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Across Pre-specified Subgroups in INPULSIS®. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 22. [Epub ahead of print].
- 6) McCormack FX, Inoue Y. Lymphangiomyomatosis. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th Ed (Vol.2). Mason RJ, Brnse J, King TEJ, et al. Broaddus VC, Martin TR, et al ed.. Saunders Elsevier, p1243-1259, 2015
- 7) Gupta N, Meraj R, Tanase D, James LE, Seyama K, Lynch DA, Akira M, Meyer CA, Ruoss SJ, Burger CD, Young LR, Almoosa KF, Veeraraghavan S, Barker AF, Lee AS, Dilling DF, Inoue Y, Cudzilo CJ, Zafar MA, McCormack FX. Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):1196-9.
- 8) Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1382-92.
- 9) Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, Hirooka A, Tsuji T, Minomo S, Hayashi S, Inoue Y. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity?, *Eur Respir J*. 2015 Apr;45(4):1183-6.
- 10) Ogura T, Azuma A, Inoue Y, et al. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2015 Sep;53(5):232-41.
- 11) Tominaga J, (7人略), Inoue Y, et al. Diagnostic certainty of idiopathic pulmonary fibrosis/ usual interstitial pneumonia: The effect of the integrated clinico-radiological assessment. *Eur J Radiol*. 2015 Sep 1. pii: S0720-048X(15)30090-5.

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¹、萩原 弘一²

1 徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

2 自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学第一講座

肺胞微石症に関する本邦の疫学は1960年代の立花らの全国調査以後行われておらず、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。そこで平成26年度に徳島大学病院倫理委員会にて承認後、全国調査（第一次）を行った結果、現在生存されている6症例を含む25症例が確認された。その後、既知症例との照合を行い、最終的に新規症例と思われる症例は2症例であった。今後個々の症例に関する第二次調査を予定しており、診療実態を参考に診療指針の作成を検討する予定である。また、診断基準（案）については、学会ガイドラインで定められた診断基準は存在しないため下記の案を検討中である。

「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¹⁾、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²⁾。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²⁾。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^{3,4)}。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）

2014年11月28日に「肺胞微石症症例に対する全国疫学調査」に関する課題名で徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会より承認を得た（課題番号:2127）。その後アンケートを全国200床以上の病院、計1,824施設にアンケートを郵送した。2015年1月末日までに641施設より回答があった（回収率:35.14%）。アンケートの結果は、表1に示すように、13施設の16症例について2次調査が可能という回答であった。また、今回把握された症例は、関東、中部、近畿地区に集中していた（図1）。これらの症例の中には、現在の症例が6例あり、新規症例も含まれていた。現在、既知の症例との照合作業を行っており、2次アンケート調査を行う予定である。

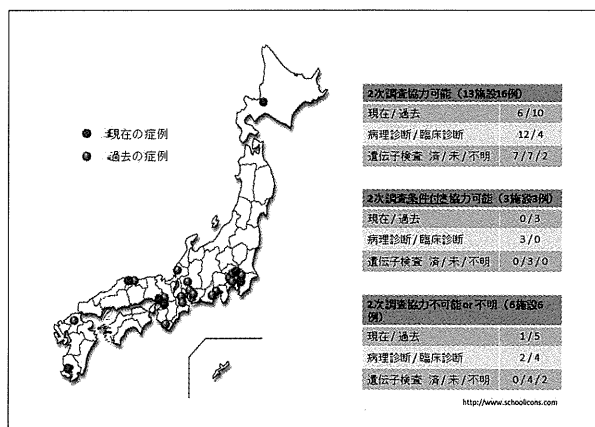


図1 1次アンケート結果による肺胞微石症症例の全国分布

表1 全国調査1次アンケートの結果

	症例数
2次調査協力可能 (13施設16例)	
現在の症例	6
過去の症例	10
2次調査は条件付き協力可能 (3施設3例)	
現在の症例	0
過去の症例	3
2次調査協力不可能 (6施設6例)	
現在の症例	1
過去の症例	5
計	25

2. 診療指針 (案) の作成

分科会メンバーにより、下記の診断基準 (案) を作成している。

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ている。上記一次アンケート結果を検討し、二次アンケートにより現在の症例の把握を行いたい。最近、肺胞上皮における Npt2b 遺伝子欠損マウスの作製によるヒト肺胞微石症モデルマウスが報告されている。胸部画像所見はヒト肺胞微石症症例に酷似しており、病態解析や治療法開発への展開が期待される。

「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.
- 5) Saito A et al. Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the Npt2b sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment. *Sci Transl Med* 7:313ra181, 2015.

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

難治性びまん性汎細気管支炎

慶長 直人、土方 美奈子

公益財団法人結核予防会 結核研究所

研究要旨

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis; DPB) は、1960 年代に疾患概念が確立された慢性炎症性肺疾患で、上下気道の好中球性炎症を主徴として、病理学的には、呼吸細気管支周囲の炎症性病変が特徴的である。アジア人に多く見られる疾患であることが知られている。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 の保有頻度が有意に高いことが複数の報告で確認されている。しかし、HLA-B54 の保有頻度が低い国々では HLA-B54 との関連は報告されていない。

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、有病率は著しく減少して、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。その後、全国調査は行われておらず、現在、日本の DPB の全体像は明らかでない。難治性の DPB の治療上の問題も残っている。そこで改めて全国約 1,000 施設の一次アンケート調査を実施した。今後、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する。また、わが国における有病率の低下に伴い、周辺アジア各国の状況について検討し、比較する試みもこれから重要と思われる。我々は、現在、ベトナムの国立病院との共同研究により、アジアの疾患としての DPB の特徴を再検討している。

A. 研究目的

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、111 報ある (平成 27 年 11 月現在) 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ある。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、「びまん性汎細気管支炎の全国調査」を企画した。

DPB では、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、好中球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く検出されるが、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。HLA-B54 の保有頻度の少ない集団では、この関連は認められず、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ている。

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⁶⁾。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。

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いまだに見いだされていない。

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。そこで、このたび、最近の状況を把握すべく、改めて全国調査を行い、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ことを目的に、アンケート調査を行った。

すなわち、厚生労働科学研究 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の研究の一環として、難治性気道疾患分科会 (以下、分科会) より、DPB の全国調査を実施すること

により、我が国における本疾患の実態、診断、治療上の問題点について検討した。

また、わが国における有病率の低下に伴い、周辺アジア各国の状況について検討し、比較する試みも重要と思われるため、我々は、現在、ベトナムの国立病院との共同研究を実施している。

B. 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んにより、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た。

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予定である。

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、今後、分科会で協議、検討する予定である。

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こととした。

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) を対象とした。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た。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。

ベトナム副鼻腔気管支症候群調査研究

ベトナムハノイ市にある国立バックマイ病院の呼吸器センターと耳鼻咽喉科との共同研究により、耳鼻咽喉科では、慢性鼻副鼻腔炎と診断され、なおかつ喀痰排出のある患者約 100 名、および呼吸器センターでは、慢性下気道炎症のため受診し、慢性鼻副鼻腔炎の合併する、約 100 名に研究参加をお願いし、臨床疫学情報の取得、採血を行い、アレルギー、炎症に関わる血液検査、共同研究用の血液検体の保存を実施し、呼吸器科にて、聴診、喀痰の細菌学的検査、胸部 CT、呼吸機能検査を実施し、異常がある場合、さらに血液酸素濃度、寒冷凝集素価、リウマチ因子の測定を実施した。

C. 結果

一次アンケートの発送と回収を実施した。

一次アンケートにて回収した主な情報

- 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
- 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)
- 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

以上である。

アンケート結果

日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS):894 施設の集計結果は以下の通りである。有回答施設は、北海道から沖縄まで、合計 313 施設(35.0% 地方別に 22.7%-47.1%)であった。

平成 26 年 1 年間に受診した、DPB 確実例は 391 例、ほぼ確実例は 265 例、可能性ありは、326 例であった。二次調査協力可能施設は 106 施設であった。

診断手引き、治療指針の改訂の必要性については、改訂しなくてよい(30.0%)、どちらともいえない(36.7%)、改訂すべきとしたのは、14.7%にすぎなかった。いずれの施設での DPB 頻度が減少している印象を持っていた(表 1)。

表 1 JRS_894 施設より

JRS_894施設より					
二次協力について					
Count	可	不可	無回答		
Row %	106	181	26		313
	33.87	57.83	8.31		
診断手引治療指針					
Count	どちらともいえない	改訂しなくてよい	改訂すべき	無回答	利用していない
Row %	115	94	46	27	31
	36.74	30.03	14.70	8.63	9.90

現行の手引き、指針に関するコメントとして認められたのは、追加すべき鑑別診断として、主に、関節リウマチに伴う細気管支炎、非結核性抗酸菌症、HTLV-1 関連疾患が上げられた。

診断の手引きに用いられている判定項目に関するコメントとしては、HLA-B54 の扱いをどのようにするのか、寒冷凝集素価の検査測定が不便であること、早期軽症例では、CT 上特徴的な粒状病変が見られるにも関わらず、必須項目に上げられる臨床症状が十分に顕在化しておらず、確定しづらいことがあげられた。肺生検病理の扱いや喀痰、気管支肺胞洗浄中の好中球の増加について、

どのように参考項目として入れるのが妥当かという点が問われていた。

治療については、特にクラリスロマイシンの扱いが、問題とされた。

ベトナム副鼻腔気管支症候群

201 例の症例について検討中である。この中には、単純な慢性鼻副鼻腔炎のみの症例、気管支炎、細気管支炎を明らかに伴う症例、慢性鼻副鼻腔炎にそれ以外の呼吸器疾患（気管支喘息、COPD、結核後遺症など）が合併した例もみられた。現在、集計中である（図 1）。

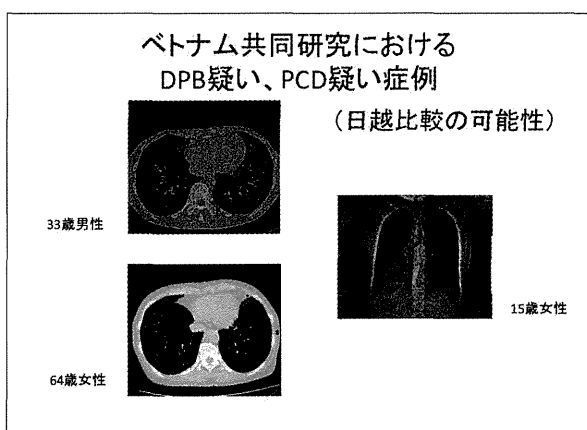


図 1 ベトナム共同研究における DPB 疑い、PCD 疑い症例

D. 考察と結論

今回のアンケート調査により、DPB が減少していることは各施設が認識しつつ、診療を継続していること、診断手引き、治療指針ともに、「改訂しなくてよい」、「どちらともいえない」を合わせると、約 2/3 の施設で、特段の不具合を感じておらず、今後の検討を行う上で注意すべきことと思われた。

追加すべき鑑別診断として、関節リウマチに伴う細気管支炎、非結核性抗酸菌症、HTLV-1 関連疾患は、手引きが作成された前後に、しばしば問題になってきた疾患群である。

診断手引きの判定項目に関しては、寒冷凝集素価の DPB における意義付けが、不明なままであることと、自動化しにくく、標準化しにくい手作業の検査であることなどがあげられる。HLA-B54 の意義についても、DPB の減少に伴い、

DPB の遺伝要因の検討が行いにくくなり、また主要感受性遺伝子を仮定しても、浸透率も低いことから、更なる検討が困難な状況にある。

もともと診断の手引きは、確実例、ほぼ確実例については、典型的で、中等症以上の症例を見いだすことを目的に作成されていると考えられるため、ごく軽症で、CT 上、びまん性小葉中心性粒状病変のみが観察される症例については、対象から外れてしまう点が問題であろう。

また、クラリスロマイシンについては、積極的な使用を推進する立場と、耐性誘導を避けるための保守的な使用にとどめる立場があり、マクロライドの非抗菌作用が、治療効果を規定しているのであれば、抗菌作用を持たず、病原体に耐性誘導をもたらさないマクロライド薬の開発が、この問題を根本から解決する可能性がある。

ベトナム副鼻腔気管支症候群の調査は、現在、CT 読影、臨床疫学情報の集計などを実施中であるが、画像上は、明らかに DPB の疑われる症例が散見され、また Kartagener 症候群と考えられる症例など、途上国における慢性気道感染症の問題を検討し、わが国の知見と対比することは、両国に裨益するものと思われる。

謝辞

一次アンケート調査にご協力いただいた、日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) : 合計 313 施設に、深い感謝の意を表したい。ベトナム共同研究については、バックマイ病院呼吸器センター ゴ・クイ・チョー先生、ファン・トゥ・フォン先生、耳鼻咽喉科 レ・コン・ディン先生、放射線科 ファム・ミン・トゥオン先生、NCGM-BMH 医学共同研究センター グエン・ティ・レ・ハン先生、結核予防会複十字病院森本耕三先生との共同研究であることを申し添える。

E. 研究発表

1. Yatagai Y, et al. Variants nearby the HLA complex group 22 gene confer increased susceptibility to late-onset asthma in Japanese populations. J Allergy Clin Immunol in press
(DPB 感受性候補領域の新規遺伝子に関する共同研究)
2. Jeong S, et al. Identification of a novel mucin Gene HCG22 associated with steroid-induced ocular hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:2737-48.
(DPB 感受性候補領域の新規遺伝子に関する共同研究)

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

閉塞性細気管支炎

長谷川 好規¹、橋本 直純²

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 講師

研究要旨

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。これまでに計4回のCPR検討会を実施し、15症例について詳細な検討を行った。病理学的に確定をしていた14症例の中で11例、未確定であった1例を確定し、合計12例のBO症例を確定診断した。症例の臨床情報、画像情報、および病理所見が集積され、症例集作成に向けて準備を開始した。

A. 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。確立された治療法はなく、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。

B. 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。

C. 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。

D. 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 関節リウマチにおける D-ペニシラミン内服による BO
- ③ アマメシバ摂取による家族発症 BO
- ④ リンパ腫治療中に発症した BO
- ⑤ 扁平苔癬に伴う細気管支炎
- ⑥ 脳死肺移植を施行した骨髄移植後 BO
- ⑦ 慢性関節リウマチの経過中に息切れが増強した例
- ⑧ 病理解剖にて確認しえた閉塞性細気管支炎
平成 27 年度に実施した第 4 回 BO 症例検討会で新たに 4 例の症例の最終診断を行った。
追加できた症例は以下である。
- ⑨ シェーグレン症候群に続発した閉塞性細気管支炎の一例
- ⑩ 生体肺移植を行った BO の一例
- ⑪ アマメシバ摂取に伴う閉塞性細気管支炎の一例
- ⑫ Steven-Jonson 症候群後に発症した BO の一例

7) 症例集作成の流れ

これら病理診断が行えた 12 例に対する症例集作成をおこなっていく。それによって閉塞性細気管支炎の臨床像を明確化して、必ずしも認知が十分なされていない本症例を世の中に広く認知してもらえる取り組みとする。

E. 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 4 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をおこなうこととする。

名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科
橋本 直純

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。

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

G. 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
国立病院機構 東京病院 臨床研究部
蛇澤 晶

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

線毛不動症候群

長谷川 好規¹、橋本 直純²

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 講師

研究要旨

線毛機能不全症候群 (PCD) は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。PCD の白人の有病率は、1 万から 3 万人に 1 人とされているが、本邦での有病率の疫学的調査はこれまでにないと思われる。発病の機構として、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝と考えられているが、本邦においてそれぞれの遺伝子がどのような頻度で見られるかの検討については報告されていない。また、日常で簡便に診断出来る診断基準はなく、効果的な治療方法も未確立である。このような背景のもとに、本疾患に関する研究、患者支援において先進的取り組みをしている米国の実情を調査した。米国 PCD 財団による研究支援と患者支援に参加した。PCD 財団は PCD 患者関係者を中心に主催されているが、研究と患者の橋渡し機能を主な目的としており、本疾患の市民への理解と啓発、診断・治療の推進に重要な役割をしている。我が国における PCD 患者会のあり方や必要性を検討する上でも参考となる組織である。今後、本邦における PCD の罹患率や患者数の把握が必要であり、PCD の全国調査が必要である。

A. 研究目的

PCD は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。本邦の疫学研究はなされていないが、白人の有病率が 1 万から 3 万人に 1 人とされることから、本邦では 1,000 ~ 3,000 人と推察される。発病の機構は、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝であり、多くの遺伝子が報告されているが、我が国においてどのような頻度で見られるかの検討はない。本年度は、研究、患者支援において先進的取り組みをしている米国の実情を調査する。

B. 研究方法

米国 PCD 財団 (PCD Foundation) による Scientific meeting に参加し、患者会の実情、PCD 研究の取り組みに関する情報を収集する。

C. 結果

- 1) 2015 年 8 月 26 ~ 28 日米国ミネアポリスにて「PCD on the Move. Advances in PCD Research, Diagnosis & Care」と題された Scientific Meeting が開催され、参加した。PCD Foundation は、米国ミネアポリス在住の女性 Michele Manion により 2001 年に患者グループとして設立された。Manion のお子さんが PCD と診断されるまでの家族の苦悩や治療による悩みから、PCD 患者や関係者の環境や診断・治療の現状を改善したいとの考えにより設立された。おもな目的は、患者中心の組織として、研究、診断・治療の開発のサポート、患者・医療者の教育・支援、市民啓発を掲げている。
- 2) 線毛機能や PCD 遺伝子研究における最新の基礎研究報告、診断のための on the job training, ガイドラインの整備について、研究者、医療スタッフ、患者、患者会のメンバーがともに

席を同じくして議論する体制が出来ている。

D. 考察と結論

- 1) 世界的には PCD に関する科学研究はかなり進歩しているが、我が国の研究者層は薄いと思われる。
- 2) 米国では小児科呼吸器内科医が中心となっており、今後の PCD の枠組み作りにおいて、小児科医との連携が必要である。
- 3) Scientific meeting に対する患者の意識の高さと理解がすばらしく、患者会のあり方のモデルとなる。
- 4) 我が国における PCD の罹患率や患者数の把握が必要であり、今後の全国調査研究が必要である。

E. 研究発表

特になし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

G. 参考資料

Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia:PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Sep29. doi: 10.1002/ppul.23304.

研究報告

III. 特発性間質性肺炎分科会報告

(1) 特発性肺線維症（IPF）

- ① IPF の治療ガイドラインの刊行部会
- ② IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会
- ③ IPF 重症度分類の策定部会
- ④ IPF 診断の標準化部会

IPF の治療ガイドラインの刊行部会

坂東 政司¹、吾妻安 良太²、杉野 圭史³、坂本 晋³、本間 栄³

1 自治医科大学 2 日本医科大学 3 東邦大学

本部会では、Minds の手法に基づいた EBM にコンセンサスを加えた実地医家および患者のための IPF 診療ガイドライン (GL) を当初刊行する予定であった。しかし 2011 年および 2015 年に作成された ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice guideline を遵守し、かつ日本の実情にあった診療 GL を作成すべきであるとの結論に至り、研究班主導による治療・管理に特化した GL を作成することにした。

これまでに治療に関する 14 のクリニカルクエスチョン (CQ) に対して、システマティックレビュー (SR) チームから文献検索の工程、SR の結果 (エビデンス・ファイル)、推奨案が提出され、11 月 15・29 日に GL 作成チームで構成される GL パネル会議を開催した。今後は GL 統括委員会にて GL の項目・内容を最終決定し、GL 作成委員が分担し GRADE 法に基づく推奨文および補足する説明文の執筆作業を開始する予定である。また、GL 作成における患者の参加に関しては、10 月 24 日に開催された間質性肺炎 / 肺線維症勉強会の参加者を対象に実施した GL に関するアンケート結果を反映させる予定である。今後は、評価委員会による原稿評価およびパブリックコメントに基づく原稿修正を行った上で、2016 年 12 月の刊行を目指す。

はじめに

特発性肺線維症 (IPF) は、一般的には慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な蜂巣肺形成をきたす予後不良な疾患である。IPF の標準的治療は依然確立されていないが、最近報告された臨床試験のエビデンスを踏まえ、新たな治療戦略としてピルフェニドンやニンテダニブなどの抗線維化薬がわが国でも製造・販売承認され、実地臨床において使用可能となっている。

わが国ではこれまでに IPF をはじめとする特発性間質性肺炎 (IIPs) の診療現場における意思決定を支援する文献として、日本呼吸器学会と厚生労働科学研究びまん性肺疾患に関する調査研究班との合同による「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」が 2004 年に刊行され、現在第 3 版の改訂作業中である¹⁾。一方、国際的には 2000 年に ATS/ERS から IPF 国際合意ステートメントが報告²⁾され、2011 年には ATS/ERS/JRS/ALAT エ

ビデンスに基づく特発性肺線維症 (IPF) の診断と管理ガイドライン (GL) が作成され³⁾、また 2015 年夏には ATS/ERS/JRS/ALAT IPF 治療に関する実臨床 (clinical practice) ガイドライン (2011 年ガイドラインの改訂版) が刊行された⁴⁾。2011 年のガイドラインでは作成時までに蓄積された臨床試験結果に基づくエビデンスが乏しかったため、推奨できる薬物療法はないと表記されていたが、2011 年以降に前述の新たな臨床試験結果が報告されたことから、ピルフェニドン、ニンテダニブ、経口 NAC・ステロイド・アザチオプリンの 3 剤併用療法、抗凝固薬、エンドセリン受容体拮抗薬などに関する推奨が変更・追加記述された。その中で、ピルフェニドンおよびニンテダニブは、治療を行うことを 2B で推奨 (弱い推奨 (conditional)、中程度の根拠に基づく) している。