

# 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。

## 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られる。

#### 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 \_\_\_\_\_）

閉塞性細気管支炎調査票

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

閉塞性細気管支炎調査票

症例番号 \_\_\_\_\_

**B. 患者背景について**

8. 移植（造血幹細胞移植、肺移植や心肺移植、腎臓移植、その他移植を含む）の有無について

 あり (8-1) なし (8-2)

8-1 移植ありの場合

8-1-1 移植の種類はなんですか。( \_\_\_\_\_ )

8-1-2 移植が必要となった基礎疾患名 ( \_\_\_\_\_ )

8-1-3 移植の前処置の内容

 放射線 (胸部への照射 あり なし) 抗癌剤 免疫抑制剤 その他

8-1-4 移植から閉塞性細気管支炎と診断されるまでの期間

移植後 \_\_\_\_\_ 日

8-2 移植なしの場合

8-2-1 基礎疾患の有無

 あり (疾患名: \_\_\_\_\_ ) なし

8-2-2 基礎疾患ありの場合

基礎疾患への治療内容:

8-2-3 基礎疾患なしの場合

常用薬物があればその名称 :

9. BO に対する治療の有無

 なし あり 免疫抑制剤 ステロイドホルモン 気管支拡張剤 その他: \_\_\_\_\_

症例番号 \_\_\_\_\_

10. 転帰

生存 (西暦 年 月 日現在)

死亡

10-1 死亡の直接原因 \_\_\_\_\_

10-2 病理解剖の有無

あり

なし

11. 臨床症状発現日から転帰までの日数 \_\_\_\_\_ 日

12. その他お気づきの点、ご意見などあれば、ご記入ください。