

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ににより、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）。

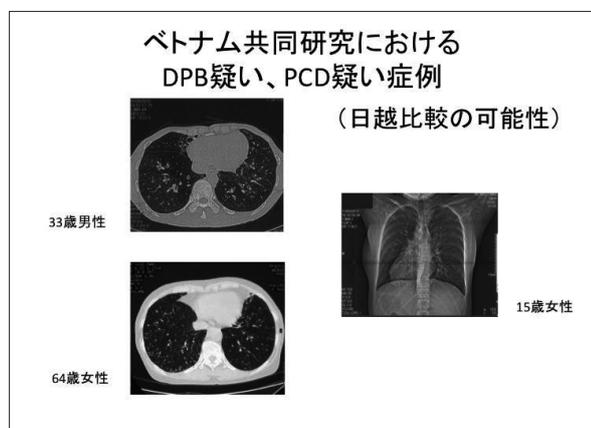


図 1 ベトナム共同研究における DPB 疑い、PCD 疑い症例

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