

難治性びまん性汎細気管支炎

慶長 直人¹、土方 美奈子¹、森本 耕三²

1 公益財団法人結核予防会 結核研究所

2 公益財団法人結核予防会 複十字病院

研究要旨

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis ; 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。その後、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が、難治性の DPB の治療上の問題も残っている。日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) : 894 施設、上記を除く日本病院会 300 床以上の施設 (JHA) : 320 施設を対象に、一次調査を実施した。本年度、一次調査の結果、DPB 確実症例があり、調査協力可の回答をいただいた 86 施設にさらに、電子メールを利用した二次調査を依頼した。

A. 研究目的

近年、びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis ; DPB)」をタイトルに含む報告のうち、わが国からの報告は、半数、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 である。わが国の報告は 2007 年以降、年間 1 報程度となっている。

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。

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、日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) :894 施設、上記を除く日本病院会 300 床以上の施設 (JHA) :320 施設を対象に封書による一次アンケート調査を実施した。いずれかの時期に DPB 診断の判定が「確実」、「ほぼ確実」、「可能性あり」に該当し、なおかつ、平成 26 年 1 月より 12 月までの期間に貴施設を受診された（外来通院のみ、入院を含む）患者数、および、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、その他、難治例など）への協力の可否、DPB の診断の手引き、治療指針についての意見を得た。

一次アンケートにて回収した主な情報

1. 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

一次アンケート調査、DPB 確実症例があり、二次調査協力可の回答をいただいた 86 施設に電

子メールを用いて、症例調査表を送付した（表）。

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。

C. 結果

一次アンケート結果

日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) : 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%）。

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。二次調査協力可能施設は 86 施設。

いずれの施設においても、DPB 頻度が減少している印象を持っている。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。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。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が、臨床症状が十分に顕在化しておらず、確定しづらい。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、参考項目として入れるべきか。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ていた。

二次アンケート

上記、呼吸器疾患（DPB）の最新の実状把握と、過去の研究班にて作成された診断の手引き、治療指針（同封）改訂の必要性について判断する基礎資料とするため、すでに一次アンケート調査にご回答いただいた施設の中で、二次アンケート調査

にご協力いただけることを通知された担当者にエクセル（ドロップダウンリスト）形式の質問票を送付させていただきました。

一次調査（平成 26 年 1 月より 12 月までの期間に貴施設を受診され（外来通院のみ、入院を含む）にて、「DPB 確実」と判断された患者）に関しての二次調査とした。

改めて、倫理委員会に申請される御施設については、公益財団法人結核予防会結核研究所倫理委員会において提出、承認されました研究計画書と承認書を添付いたし、必要に応じて、迅速審査等の手続きに使用していただくこととした。

調査研究結果は、集計後、研究班報告書に、御施設名とともに掲載させていただくこととした。

平成 29 年 1 月末日を暫定的な期限とした。

表 二次アンケート症例調査表

コード	DPB 確実例について、C 列より症例順に記載ください。（選択式の項目は、各セのドロップダウンリストを活用してください。「不明」は「未施行」を含みます。）
0-1	匿名化ID:
1	患者特性
1-1	年齢(歳) 2014年(平成26年)12月31日の時点での:
1-2	性別(男性,女性)
1-3	身長(cm):
1-4	体重(kg):
1-5	喫煙歴(なし,あり,不明)
1-5-1	喫煙歴のある場合、1日の平均本数:
1-5-2	喫煙歴のある場合、年数:
2	自覚症状
2-1	持続性の咳(なし,あり,不明)
2-2	持続性の痰(なし,あり,不明)
2-3	労作時息切れ(なし,あり,不明)
3	気道系合併症または既往症
3-1	医療機関での診断による慢性鼻副鼻腔炎(なし,あり,不明)
3-1-1	ありの場合、慢性鼻副鼻腔炎発病時期: 歳時
3-2	その他
4-1	家族歴(慢性鼻副鼻腔炎ないし慢性下気道感染症の有無)
5-1	DPB 診断時期: 歳時
5-2	最終受診日(yyyy/mm/dd)
6	身体所見(診断時) 胸部聴診所見(ラ音)
6-1	連続性ラ音(なし,あり,不明)
6-2	断続性ラ音(なし,あり,不明)
7	診断時(治療開始前) 血液検査所見
7-1	寒冷凝集素価(×)
7-2	血清IgA値(mg/dl)
7-3	HLA-B54もしくはHLA-DRB1*B54:01保有(なし,あり,不明)
7-4	HLA-A型(例. HLA-A24およびHLA-A11)
7-5	HLA-B型(例. HLA-B54およびHLA-B7)
7-6	HLA-C型(例. HLA-C1のみ)
7-7	HITLV-1抗体保有(なし,あり,不明)
7-8	抗核抗体保有(なし,あり,不明)
7-9	その他(診断時血液検査所見につき)
8-1	診断時(治療開始前) 呼吸機能検査所見(なし,あり,不明)
8-1-1	VC(L)
8-1-2	%VC
8-1-3	FEV1.0(L)
8-1-4	%FEV1.0
8-1-5	FEV1.0/FVC(一秒率)%
8-1-6	RV(L)
8-1-7	RV/TLC(残気率)%
9-1	診断時(治療開始前、酸素非投与下) 動脈血ガス分析(なし,あり,不明)
9-1-1	pH
9-1-2	PaO2(Torr)
9-1-3	PaCO2(Torr)
9-2	経皮的動脈酸素飽和度 SpO2(%)
9-3	診断時(治療開始前) 6分間歩行試験(なし,あり,不明)
9-3-1	歩行距離(m)
9-3-2	最低SpO2(%)
10	診断時喀痰細菌学的検査
10-1	一般細菌検出(なし,あり,不明)
10-1-1	ありの場合、起炎菌(リストから)
10-1-2	その他の起炎菌(リストにないもの、複数種検出される場合など)
10-2	抗酸菌検出(なし,あり,不明)
10-2-1	ありの場合、起炎菌(2回以上検出、リストから)
10-2-2	その他の起炎菌(リストにないもの、複数種検出される場合など)
11	診断時画像検査
11-1	胸部X線所見/両側びまん性粒状影(なし,あり,不明)
11-2	胸部X線所見/肺過膨張所見(なし,あり,不明)
11-3	胸部CT所見/両側びまん性小葉中心性病変(なし,あり,不明)
12	診断時病理検査
12-1	経気管支肺生検実施(なし,あり,不明)
12-1-1	ありの場合、所見概略
12-2	胸腔鏡下肺生検等実施(なし,あり,不明)
12-2-1	ありの場合、所見概略
13-1	初回治療(なし,あり,不明)
13-1-1	ありの場合、マクロライド薬(種類)
13-1-2	ありの場合、マクロライド薬(1日投与量 mg)
13-1-3	ありの場合、マクロライド薬(期間 月数)
13-1-4	ありの場合、マクロライド薬(効果:主観的/客観的に)
13-1-5	ありの場合、その他の併用薬剤(マクロライド薬の変更を含む)
13-1-6	初回治療に関するコメント(あれば)
13-2	2回目以降の治療(なし,あり,不明)
13-2-1	2回目以降の治療に関するコメント(あれば)
13-3	最終受診日の時点で、在宅酸素療法(HOT)導入状況(なし,あり,不明)
13-4	DPB難治例と考えますか(はい,いいえ,不明)
13-4-1	DPB難治例をどのように定義されましたか
13-5	最終受診日の時点で、原病の治療継続中ですか(はい,いいえ,不明)
14-1	転帰(治療、軽快、不変、増悪、死亡、転院、不明)

D. 考察と結論

DPB が減少していることは各施設が認識しつつも、1 年間に受診した、DPB 確実例は 391 例、ほぼ確実例は 265 例存在することは、重視すべきことと思われた。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いないとのことであるが、難治性 DPB に関連して、重症度分類についてはさらに検討が必要である。これについては、厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会、平成 10 年度研究報告書をベースにして、マクロライド療法にもかかわらず、症状、所見、障害の程度によって、重症度基準を設けることが考えられる。

寒冷凝集素価の DPB における意義付けが不明で、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。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こと。

確実例、ほぼ確実例については、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、早期診断、早期治療が必要なにもかかわらず、対象から外れてしまうなど、検討する余地がある。

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必要である。

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、および二調査協力の意思を表明された 86 施設に、深く感謝いたします。

E. 研究発表

- 1) Nakauchi A, Wong JH, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yuliwulandari R, Mabuchi A, Liu X, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Miyagawa T, Keicho N, Tokunaga K. Identification of ITPA on chromosome 20 as a susceptibility gene for young-onset tuberculosis. *Hum Genome Var.* 2016;3:15067.
- 2) Hijikata M, Matsushita I, Le Hang NT, Thuong PH, Tam DB, Maeda S, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT, Keicho N. Influence of the polymorphism of the DUSP14 gene on the expression of immune-related genes and development of pulmonary tuberculosis. *Genes Immun.* 2016;17 (4) :207-12.
- 3) Yatagai Y, Hirota T, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Konno S, Makita H, Nishimura M, Hijikata M, Keicho N, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, Hizawa N. Variants near the HLA complex group 22 gene (HCG22) confer increased susceptibility to late-onset asthma in Japanese populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138 (1) :281-283.e13.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし