

# 閉塞性細気管支炎

長谷川 好規<sup>1</sup>、橋本 直純<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 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 13 例、未確定であった 1 例を確定し、合計 14 例の BO 症例を確定診断した。さらに症例の臨床情報、画像情報、および病理情報が集積され、最終的に 16 例の症例を集積することができた。本年度は、これらの結果をまとめ、『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』として発刊するに至った。これにより、閉塞性細気管支炎診療の質の向上に資することが期待される。

## 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た。

## 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。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

臨床情報と放射線画像と病理画像を検討することにより、BO の症例に至ったのは、16 例であっ

表 1 閉塞性細気管支炎の症例提示協力施設と医師

症例	基礎疾患	施設名	症例提示医師（敬称略）
1	シェーグレン症候群	神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科	和佐本 諭、馬場 智尚、小倉 高志
2	関節リウマチ	東京山手メディカルセンター	江本 範子、徳田 均
3	薬剤内服（アマメシバ）	神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科	馬場 智尚、小倉高志
4	臓器移植（腎）	新潟市民病院 呼吸器内科	穂苅 諭
5	悪性血液疾患（リンパ腫）	国立病院機構福岡病院 呼吸器科	西原 智恵、片平 雄之、野上 裕子
6	扁平苔癬	福島県立医科大学 呼吸器内科	二階堂 雄文、谷野 功典、棟方 充
7	臓器移植（骨髄）	大阪大学 呼吸器・免疫アレルギー内科学	玄山 宗到、井上 幸治、木島 貴志
8	関節リウマチ	神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科	中川 淳、富井 啓介
9	関節リウマチ	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	岡森 慧、橋本 成修、田口 善夫
10	シェーグレン症候群	名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科	表 紀仁、橋本 直純、長谷川 好規
11	臓器移植（骨髄）	大阪大学 呼吸器・免疫アレルギー内科学	玄山 宗到、井上 幸治、木島 貴志
12	薬剤内服（アマメシバ）	名古屋大学医学部附属病院 呼吸器内科	安藤 啓、橋本 直純、長谷川 好規
13	薬剤内服（アモキシシリン）	東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科	杉野 圭史、本間 栄
14	関節リウマチ	新潟市民病院 呼吸器内科	穂苅 諭
15	薬剤内服（アマメシバ）	神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科	馬場 智尚、小倉 高志
16	臓器移植（末梢血幹細胞）	神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科	馬場 智尚、小倉 高志

た（表 1）。

症例集の作成は、『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』の中で報告されることになった。その構成は、

- A. 閉塞性細気管支炎の背景と身体的特徴
  - B. 放射線画像
  - C. 病理学的特徴
  - D. 症例提示
- でまとめられた。

#### 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『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』を最終作成段階に至った。

#### 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  
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。

# 線毛不動症候群

長谷川 好規<sup>1</sup>、橋本 直純<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。本邦における PCD 患者会のあり方や必要性を検討するためにも、わが国の PCD の罹患率や患者数の把握が必要である。本年度は、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調査を土台に、びまん性肺疾患に関する調査研究班を中心として小児科、耳鼻科の専門家と共同で PCD の全国調査を実施した。その結果、96 名の確定診断例が報告された。今後は、一次調査結果をもとに詳細な二次調査が期待される。

## 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、医療機関に対してアンケートによる PCD 患者の実態調査を主目的とした一次調査を実施した。

## B. 研究方法

全国医療機関（呼吸器内科学会・耳鼻科学会・小児科学会の認定施設、関連施設および、それに準ずる施設、合計約 1,800 施設）を対象にアンケート調査を実施した（当院研究承認番号 :2016-0235）。

## C. 結果

- 1) 全国 1823 施設にアンケートを郵送して、平成 28 年 11 月 24 日時点で 438 施設から回答を得た（24.0%）。
- 2) その内、2 次調査への協力可能とする回答は 54 施設から得られた。
- 3) PCD の確定診断に至ったとする回答が得られたのは、40 施設であった。
- 4) PCD の確定診断に至った症例は、96 名であった。
  - 4-a) 現在通院されている症例は 61 名であった。
  - 4-b) 過去に診療した症例は 35 名であった。
- 5) 臨床的にカルタゲナー症候群を経験したとする回答が得られたのは 21 施設であった。

## D. 考察と結論

- 1) 医療機関に対して一次アンケート調査により PCD の実態報告が得られた。

- 2) 今後アンケート結果の解析によりどのような診断方法で PCD 診断が得られたかを分析する必要があった。
- 3) これらの症例提示の協力が得られる施設に対して、臨床情報、診断の実態を症例検討会を通じて明らかにすることが、本疾患の認識の普及の第一歩になると考えられた。
- 4) 本邦における PCD に対する統一した診断基準の確立を行なうことが必要であるという認識に至った。

3. 臨床的にカルタゲナー症候群と診断した症例はありますか。

現在 人（通院 人、入院 人）

過去 人

（死亡 人、他院紹介 人、不明 人）

4. 症例に関する 2 次調査にご協力いただけますか。

協力する

協力出来ない

#### 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

- 1) Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia:PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016, 51: 115-132

- 2) 線毛不動症候群に関する一次アンケート調査項目

1. 各種検査で確定診断に至った症例について

現在 人（通院 人、入院 人）

この中で内臓逆位（ 人）

過去 人

（死亡 人、他院紹介 人、不明 人）

この中で内臓逆位（ 人）

2. 1. の症例に対して診断の根拠となった検査

（複数回答可）

a. 遺伝子検査： 人；

b. 生検組織の電子顕微鏡検査： 人

c. 線毛運動検査： 人；

d. 鼻腔 NO 測定： 人

e. その他： 人（ ）