

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

閉塞性細気管支炎 部門報告

研究分担者 橋本 直純 藤田医科大学医学部 呼吸器内科学 教授

研究要旨：閉塞性細気管支炎は、細気管支領域を主病変として呼吸不全をきたす慢性的びまん性肺疾患である。本邦における BO の認知度が高まり、2015 年に指定難病(閉塞性細気管支炎：228)に登録された。本部門では、『指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する申出書』の解析から、特発性 BO と二次性 BO を対象とする臨床的特徴と生活実態を明らかにするレジストリ構築に必要な情報収集とレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）疫学調査分科会との共同研究で NDB による「閉塞性細気管支」の疫学調査による本邦の診療実態を把握することとした。

A. 研究目的

閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans; BO) は、特発性もしくは様々な原因により肺の細気管支領域に狭窄や内腔の閉塞が生じる疾患であり、呼吸不全が生じる。本邦において骨髄移植や心肺移植技術が発達するにつれて BO の合併が報告されてきたが、依然として本邦において十分な BO のデータ集積に至らず BO に関するエビデンスはきわめて乏しい現状にあった。特定疾患対策研究事業（びまん性肺疾患調査研究班）班による BO 研究活動によって本邦における BO の認知度が高まり、2015 年に指定難病(閉塞性細気管支炎：228)に登録された。指定難病患者データである『指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する申出書』の解析から、特発性 BO と二次性 BO を対象とする臨床的特徴と生活実態を明らかにするレジストリ構築が必要と考え、レジストリ構築に必要な情報収集を検討した。また、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）疫学調査分科会との共同研究で NDB によるレセプトベースでの「閉塞性細気管支」の疫学調査による本邦の診療実態を把握することが必要であると考えた。

B. 研究方法

当院通院中の 3 名の閉塞性細気管支炎症例に対して当施設に導入・臨床運用されている「立位 CT」をもちいた気流制限の画像評価を行い、従来の呼吸機能評価と指定難病申請内の質問項目による生活状況の実態評価との相関性を評価した。また、NDB 疫学調査分科会との共同研究で NDB による「閉塞性細気管支」の疫学調査による本邦の診療実態を把握した。

C. 結果

1) 藤田医科大学にて、「難治性呼吸器疾患のアウトカムを検出する新規低侵襲バイオマーカー探索研究」の施設承認を得た (HM22-413)。

2) 当院通院中の 3 名の閉塞性細気管支炎症例に対して当施設に導入・臨床運用されている「立位 CT」をもちいた気流制限の画像評価を行い、従来の評価方法である肺換気・血流シンチレーション検査を実施して、気流制限の部位の同定を行った。

3) 肺換気・血流シンチレーション検査によって、換気・血流マッチが代償された部位と立位 CT の吸気相・呼気相で撮影された、エアトラッピング像が一致することが観察された。

3) 2013 年 1 月～2019 年 12 月の NDB によるレセプトベースでの「閉塞性細気管支」の疫学調査から、以下のことが示された。

3-1) 6767 例で BO 新規病名登録が行われていた。

3-2) 1087 例が膠原病を罹患していた。

3-3) 705 例が関節リウマチ(10.4%)を 397 例がシェーグレン症候群(5.9%)を罹患していた。

3-4) 造血幹細胞移植実施数 15259 例と報告される中、148 例に新規登録実施がなされていた。

D. 考察と結論

びまん性肺疾患調査研究班による BO 研究の取り組みによって、BO の指定難病登録の際に適切な診断基準と重症度分類が定められた。2017 年：診療の手引き書として「難治性びまん性肺疾患診療の手引き」が作成された。2020 年：「難治性びまん性肺疾患診療の手引き」の英訳版が掲載され (Respir Investig. 2021 Jan;59(1):8-33.) BO の認知度が高まっている。こうした中、NDB から、膠原病や造血幹細胞移植実施例に、多くの閉塞性細気管支炎の病名が付与された症例がいることが、初めて確認された。一方で『指定難病データ

及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する申出書』の解析から得られた特発性閉塞性細気管支炎の登録者数が極めて限定的であり特発性 BO は希少疾患でありことから、実臨床における BO 症例は指定難病登録数から推察する罹患率よりも多いことが示唆された。特発性 BO の病態解明のために、特発性 BO と二次性 BO を対象とした包括的で疾患領域横断的なレジストリ構築を行えるための情報収集が必要になると考えられた。

BO に対するレセプト病名数と指定難病登録数との乖離には、現行での BO 診断の難しさがあると考えられた。BO の病理学的特徴である絞扼性細気管支炎はしばしば散在性に存在する。そのため閉塞機転を生じている病変を非侵襲的な方法で推定することで、病理生検での診断を促すことが期待される。また、BO の放射線画像所見は一見正常に見えるため、同じ閉塞性肺障害を伴う喫煙関連の慢性閉塞性肺疾患(COPD)・喘息などを閉塞性細気管支炎と診断することが多くなりうる。立位 CT はまだ普及の端緒にあるが、立位を保持したまま撮影ができることから、CT での吸気相・呼気相の撮影でエアトラッピングの部位を評価するなど、より負担の少ない検査として応用できる可能性がある。

以上、BO のより低侵襲な評価法を用いた BO の診断率を高める啓発活動と二次性 BO と特発性 BO のレジストリ構築への横断的な情報収集の必要性が認識された。

E. 研究発表

1. 「指定難病患者データを用いた本邦における閉塞性細気管支炎の実態に関する調査」
2023 年 日本呼吸器学会誌 2023, 12(5): 240-245.
2. 指定難病患者データを用いた本邦における閉塞性細気管支炎の実態に関する調査
2023 年 日本呼吸器学会学術講演会、シンポジウム発表 東京.

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし