

●原 著

## 指定難病患者データを用いたわが国における 閉塞性細気管支炎の実態に関する調査

橋本 直純<sup>a</sup> 阪本 考司<sup>b</sup> 若原 恵子<sup>b</sup>

要旨：閉塞性細気管支炎（bronchiolitis obliterans：BO）は呼吸不全をきたす難治性呼吸器疾患であり、わが国で指定難病に登録された。本研究は指定難病患者データを解析することでBOの臨床的特徴と生活状況の実態を明らかにすることを目的とした。91例の臨床調査個人票の情報から15例の新規認定者と36例の更新認定者のデータを解析し、典型的な臨床的特徴とさまざまな行動制限や精神症状を伴う生活状況の実態が確認できた。特発性BOは希少疾患であり、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が必要と考えられた。

キーワード：閉塞性細気管支炎，指定難病，臨床調査個人票，呼吸機能検査，絞扼性細気管支炎  
Bronchiolitis obliterans (BO), Designated intractable disease, Clinical registry form,  
Respiratory function test, Constrictive bronchiolitis

### 緒 言

閉塞性細気管支炎（bronchiolitis obliterans：BO）は、特発性、あるいは、さまざま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、病理学的に“絞扼性細気管支炎（constrictive bronchiolitis）”が認められる疾患であり、呼吸不全により予後不良とされる<sup>1)2)</sup>。骨髄移植や心肺移植の医療技術が発達するなか、BO合併例が多く報告されたが<sup>3)</sup>、依然としてわが国において十分なBOのデータ集積に至らずBOに関するエビデンスは十分でない。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班（びまん班）でのBOに関する研究活動を通じてわが国におけるBOの認知度が高まった<sup>2)4)</sup>。

指定難病患者データは全国から広く集積されたリアルワールドデータであり、BOが指定難病として登録されて8年が経過しデータの蓄積がなされた。今回、わが国の指定難病患者データに登録された症例を解析して、わが国でのBO研究を推進するレジストリ構築に重要な基

盤情報を収集することとした。

### 研究対象と方法

指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの利用に関する申し出を行い、「指定難病患者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ガイドライン」等の規程に基づき、「指定難病データ（閉塞性細気管支炎）」の提供を受けた。本研究では2017年4月から2021年6月までに難病申請が行われた91例が解析可能であった。提供された情報は、記載年月日、行政記載欄（判定結果）、基本情報（生年月、性別、家族歴、発症年月、社会保障、生活状況）、診断基準に関する事項（A. 症状、B. 検査所見、C. 鑑別診断、診断のカテゴリー、症状の概要、経過、特記すべき事項など）、重症度分類に関する事項〔閉塞性細気管支炎症候群（bronchiolitis obliterans syndrome：BOS）の病期分類に基づく〕、人工呼吸器に関する事項、医療機関名、認定日であった。BOの診断カテゴリー（definite, probable）、重症度分類に用いるBOSの病期分類等は、難病情報センターの閉塞性細気管支炎の診断基準に基づいた<sup>5)</sup>。生活状況のカテゴリーは、臨床調査個人票の各選択項目を、軽い、中程度、重いと定めた。移動の程度では、1. 歩き回るのに問題はない（軽い）、2. いくらか問題がある（中程度）、3. 寝たきりである（重い）とした。身の回りの管理では、1. 洗面や着替えに問題はない（軽い）、2. いくらか問題がある（中程度）、3. 自分でできない（重い）とした。ふだんの活動では、1. 問題はない（軽い）、2. いくらか

連絡先：橋本 直純

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98

<sup>a</sup>藤田医科大学医学部呼吸器内科学

<sup>b</sup>名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科

(E-mail: naozumi.hashimoto@fujita-hu.ac.jp)

(Received 17 Mar 2023/Accepted 18 May 2023)

問題がある（中程度）、3. 行うことができない（重い）とした。痛み/不快感では、1. ない（軽い）、2. 中程度ある（中程度）、3. ひどい（重い）とした。不安/ふさぎ込みでは、1. 問題はない（軽い）、2. 中程度（中程度）、3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる（重い）とした。鑑別診断の評価として、びまん性汎細気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）、気管支喘息、間質性肺疾患、その他の原因・疾患に伴う閉塞性細気管支炎（肺移植や骨髄移植などの移植後発症、薬剤性、揮発性物質の吸入、膠原病、その他）の鑑別と除外の状況を確認した。

難病申請された症例からBOの臨床的特徴を評価するために、男女別数、発症から認定までの期間、患者生活状態（社会保障や生活の範囲など）、症状の実態、各種検査項目（画像所見、生理学的所見、病理所見など）、鑑別診断項目、登録医による診断カテゴリー、症状の概要、経過、特記すべき事項など、BOS重症度分類の分布実態、の項目を解析対象とした。

これらの情報を、(1) 全申請者の実態と臨床的特徴、(2) 新規申請認定者の臨床的特徴、(3) 認定者での新規申請者と更新申請者の臨床的特徴の差異、ならびに新規申請での認定者と不認定者の臨床的特徴の差異、の観点から解析を行った。

本研究は、名古屋大学生命倫理審査委員会（承認番号：2020-0199-3）、および、藤田医科大学倫理審査委員会（承認番号：HM22-487）にて承認された。

## 結 果

### 1. 全申請者の実態と臨床的特徴について

2017年4月から2021年6月までにBOに対する新規申請と更新申請の総数は91例であった。2017年は14例、2018年は30例、2019年は31例、2020年は12例、2021年は6月までで4例の申請があった。全申請者のなかで、新規申請者は53例で更新申請者は38例であった。男女別では男性40例で女性51例であり、発症年齢の中央値は40歳、発症から申請までにかかった期間の中央値は4年であった。BOに関連する家族歴は有が0例、無が75例、回答不明が10例であった。申請者の介護認定状況は、解析可能な85例のうち、要介護4例、要支援3例、無が78例であった。生活状況として、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動に関する制限の程度、痛み/不快感、不安/ふさぎ込みの状況が評価可能であった。「中程度」あるいは「重い」と感じる申請者の割合は、移動の程度で86%、身の回りの管理で58%、ふだんの活動で93%、痛み/不快感で61%、不安/ふさぎ込みで55%であった。

申請者91例の呼吸器症状の状況は、労作時呼吸困難有は99%であり、解析可能であった89例でmodified Medi-

cal Research Council (mMRC) のグレード3 (G3) 以上の割合は65%であった。咳嗽有が86%、喀痰有が68%であったことと併せて申請者に強い呼吸器症状があることが確認された。胸部単純X線写真と高分解能CTの画像所見、呼吸機能検査による生理学的所見、肺生検による病理所見の申請情報を評価した。胸部単純X線写真で「ほぼ正常かわずかな過膨張」の所見を示した割合は96%で、高分解能CTで「空気とらえこみ現象」の所見を示した割合は87%であった。呼吸機能検査で「閉塞性換気障害に該当」であった症例は99%で、申請時の%FEV<sub>1</sub>は平均40.5%であった。肺生検から得られた病理所見で「該当」の所見を示した割合は96%であった。解析可能であった90例の申請者での診断カテゴリーはdefiniteが30%で、probableが53%であった。解析可能であった90例の申請者での重症度は、BOS3の症例が79%であった。

全申請者のなかで病理所見がBOに合致する所見を認めた22症例のうち、21症例は認定を受けた。不認定であった1例は二次性BOであったと推察された。全申請者のなかでCT所見がBOに合致する所見を認めた70症例のうち、42症例は認定を受けた（60%）。BOに合致する所見を認めたが不認定であった症例の多くは、症状の概要、経過、特記すべき事項などの記載があり、二次性BOであったと推察された。

### 2. 新規申請認定者の臨床的特徴について

新規申請者のなかで認定者の特徴を評価した。新規申請者53例のうち認定者は15例で認定率は28.3%であった。男女別では男性5例で女性10例であり、発症年齢の中央値は49歳、発症から申請までにかかった期間の中央値は2年であった。BOに関連する家族歴がある認定者はいなかった。新規認定者の介護認定状況は、解析可能な14例のうち、要支援1例、無が13例であった。生活状況（図1）は、「中程度」あるいは「重い」と生活の制限を感じる新規認定者の割合は、移動の程度で93%、身の回りの管理で60%、ふだんの活動で93%、痛み/不快感で60%、不安/ふさぎ込みで60%であった。

新規認定者15例の呼吸器症状の状況（図2）は、労作時呼吸困難有は100%で、mMRC G3以上が74%を占めた。咳嗽有が100%、喀痰有が74%であったことと併せて新規認定者に強い呼吸器症状があることが確認された。検査所見では、胸部単純X線写真で「ほぼ正常かわずかな過膨張」の所見を示した割合は100%で、高分解能CTで「空気とらえこみ現象」の所見を示した割合は86.7%であった。呼吸機能27検査で「閉塞性換気障害あり」の所見を示した割合は100%に観察され、申請時の%FEV<sub>1</sub>は平均39.0%であった。肺生検がなされた新規認定者5例の病理所見ではすべて「該当」であった。診断カテゴ

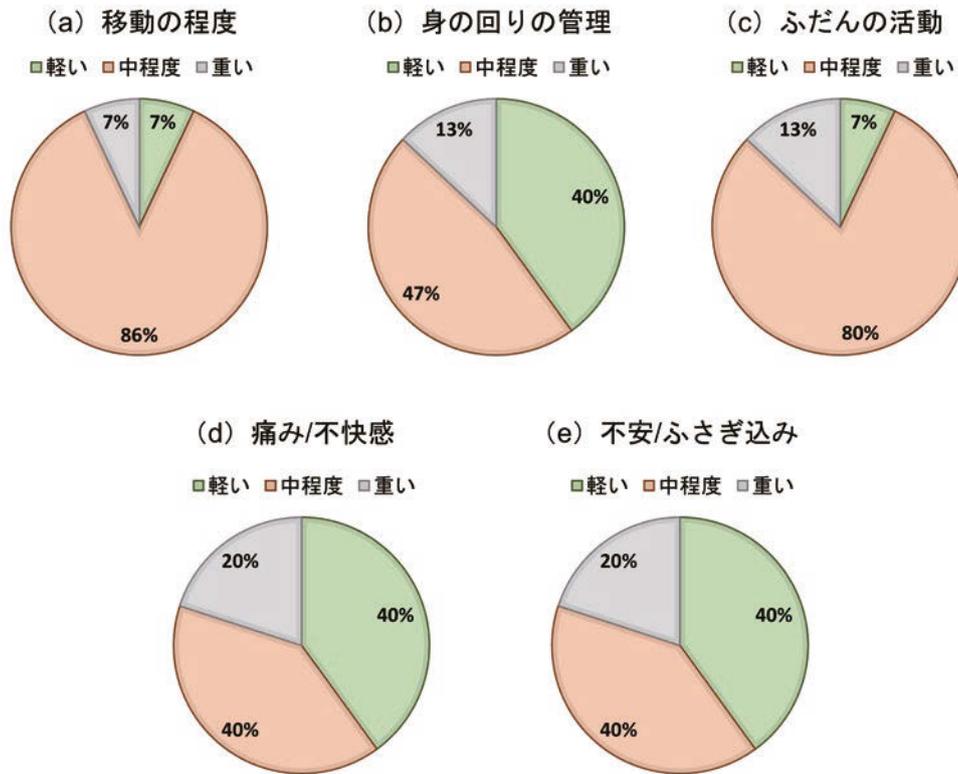


図1 新規申請認定者15例の生活状況。(a) 移動の程度, (b) 身の回りの管理, (c) ふだんの活動に関する制限の程度, (d) 痛み/不快感, (e) 不安/ふさぎ込みの状況。軽い, 中程度, 重いで評価した。

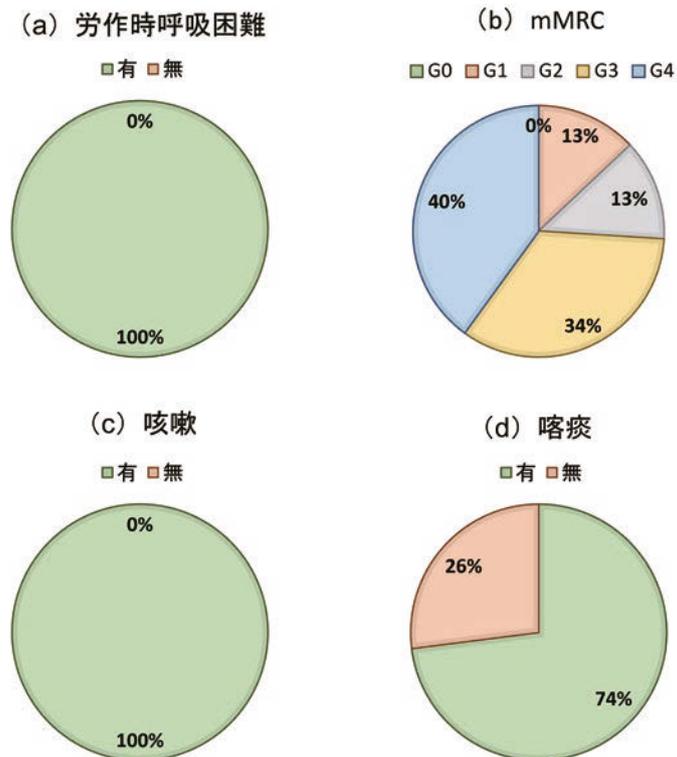


図2 新規申請認定者15例の症状の状況。(a) 労作時呼吸困難, (b) mMRC, (c) 咳嗽, (d) 喀痰。(a), (c), (d) は有と無で評価した。mMRCはG0~G4で評価した。

表1 認定者における新規申請者と更新申請者の臨床的特徴の差異について

	新規申請者 (15例)	更新申請者 (36例)
発症年齢 (中央値)	49	38
性別 (男性%)	33.3	41.7
家族歴 (無%)	86.7	93.5
労作時呼吸困難 (有%)	100	97.2
胸部単純X線写真 (該当%)	100	94.4
高分解能CT (該当%)	86.7	80.6
呼吸機能検査 (該当%)	100	94.4
%FEV <sub>1</sub> (平均%)	39.0	41.4
病理所見 (該当%)	33.3	41.7
診断カテゴリー Definite/probable	6/9	15/21
重症度 BOS 0/1/2/3 (数)	0/2/0/13	0/6/3/27

BOS : bronchiolitis obliterans syndrome.

表2 新規申請での認定者と不認定者の臨床的特徴の差異について

	認定者 (15例)	不認定者 (37例)
発症年齢 (中央値)	49	37
性別 (男性%)	33.3	48.6
家族歴 (無%)	86.7	81.1
労作時呼吸困難 (有%)	100	100
胸部単純X線写真 (該当%)	100	91.9
高分解能CT (該当%)	86.7	67.6
呼吸機能検査 (該当%)	100	89.2
%FEV <sub>1</sub> (平均%)	39.0	37.7
病理所見 (該当%)	33.3	2.7
診断カテゴリー Definite/probable	6/9	4/20
重症度 BOS 0/1/2/3 (数)	0/2/0/13	1/2/4/28

新規申請者で認定評価可能数は52例であった。不認定者の診断カテゴリーと重症度評価可能数は、それぞれ24例、35例であった。

りーはdefiniteが40%、probableが60%であり、その重症度は、BOS 3の症例が87%であった。

### 3. 認定者での新規申請者と更新申請者の臨床的特徴の差異について、ならびに、新規申請での認定者と不認定者の臨床的特徴の差異について

認定者内における新規申請者と更新申請者の間での臨床的特徴を比較した(表1)。発症年齢で偏りがみられるものの、臨床的特徴では大きな差異はなかった。病理所見で「該当」となった症例の割合は、新規申請者で33.3%であり更新申請者で41.7%であった。

新規申請者内での認定者と不認定者の臨床的差異を検討した(表2)。発症年齢と性別で偏りがみられるものの、

家族歴、症状、画像所見・呼吸機能検査所見で顕著な差がなかった。一方で、病理所見での「該当」の割合は認定者が33.3%で不認定者が2.7%であった。診断カテゴリーでdefiniteとなった症例は認定者で6例、不認定者で4例であり、probableとなった症例はそれぞれ9例と20例であった。重症度は認定者、不認定者ともにBOS 3の人数が多かった。

## 考 察

全国から広く集積された指定難病患者データはわが国でのBOの臨床像と生活状況を把握できるリアルワールドデータであり、本研究は特発性BOの臨床像と登録時の生活状況を明らかにしたわが国初の調査となった。

特定疾患治療研究事業（びまん性肺疾患に関する調査研究班：びまん班）の活動として、2003年から2004年にわが国初のBOに関する全国アンケート調査を実施し、2012年から2015年に全国から症例を集積し、複数の臨床医・画像診断医・病理医からなる多職種専門チームによって詳細な症例解析を実施した。新たな難病医療費助成制度のなかでBOが指定難病（告示番号228）に登録されるなか、2017年に当時びまん班代表の本間らにより「難治性びまん性肺疾患診療の手引き」が作成され<sup>4)</sup>、2021年にはこの英訳版がRespiratory Investigationに掲載された<sup>2)</sup>。これらの活動を通じてBOに関する認知度が高まるなか、臨床調査個人票の記載年月日に基づく申請数は2018年・2019年に年間30例を超えていたが、その後申請が減少していることが明らかとなった。本指定難病登録が特発性BOを対象とする一方、併存症（移植、血液悪性疾患、膠原病など）に伴うBOは原疾患を対象とした難病申請を行う必要があるなど、新たな難病医療費助成制度への理解が進んだことによるものと考えられた。

本解析では更新申請からの認定者の一部に新規申請者の更新申請が含まれることが考えられたが、身体所見の再評価が申請ごとになされていることより解析に含めた。また、発症年齢での偏りは、2017年以前の認定者に小児（15歳以下）が含まれていたことが一因と考えられた。新規申請からの認定者（15例）と更新申請からの認定者（36例）の臨床的特徴の比較評価から臨床的特徴で大きな差異がみられず、わが国における特発性BOの典型的な臨床的特徴を初めて明らかにすることができた（表1）。また、新規申請で認定を受けた対象者の情報から、日常生活のなかでさまざまな行動の制限を伴い、身体症状から生じる不快感と不安などの精神症状を伴っている状況を確認することができた。新規認定患者のなかで外科的肺生検など病理学的評価を行うことができた症例は33.3%であった。申請時の%FEV<sub>1</sub>は平均39.0%であったことから、診断時点での外科的肺生検はしばしば侵襲が大きく、病理所見を加えた難病申請へのハードルの一つになっていることが推察された。近年肺移植後の慢性肺拒絶反応の定期評価や検出に、呼吸機能検査以外に非侵襲的な検査手法である電子鼻を用いた探索的バイオマーカー研究の試みがなされているように<sup>6)</sup>、BOに対する非侵襲的で繰り返し行える診断・モニタリング、そして、病態解明を行える評価法の構築が望まれている。

また、本研究で新規申請者のなかで認定者と不認定者の臨床的特徴と生活状況を比較して、両者は同様の特徴と生活状況を有することが確認できた。併存症（移植、血液悪性疾患、膠原病など）に伴うBOは肺の病理所見を得ることが難しい場合が多く、呼吸機能検査で診断を行うBOSとして管理されることが多い<sup>7)</sup>が、筆者らは病

理所見の評価が可能であった併存症に伴う二次性BO症例に対する多職種合議の評価（multidisciplinary discussion：MDD）を行った<sup>2)4)</sup>。本研究では併存症に関する詳細な情報は得られなかったが、新規申請の不認定者の個人票で併存症（移植、血液悪性疾患、膠原病など）に伴うBOを示唆する記載が確認できたことから、二次性BOとして申請があったと推察された。

BOの「発症時」にマクロライドを含んだ治療を行うことによって進行予防をもたらしうる可能性が報告される<sup>8)</sup>一方、同種造血幹細胞移植患者に対しBOSの「予防」としてアジスロマイシン（azithromycin：AZM）投与を行うことにより原疾患の再発と死亡リスク増加を示すことが報告された<sup>9)</sup>。依然としてBO発症機序の解明に至らず、それに基づく標準治療を確立するエビデンスが十分蓄積されていない現状を克服する必要性が認識された。

難病克服という観点からBOのレジストリ構築を進めるために、本研究から示唆に富む情報を得た。本研究で特発性BOの臨床的特徴は併存症に伴う二次性BOの臨床的特徴と多くの点で一致しており、生活状況も同様であることが推察された。また、4年2ヶ月で15例がBOの新規認定を受けたことから、特発性BOは難病であるとともに希少疾患であることが改めて確認された。BOの病態解明に基づく有用な評価法と有効な治療候補を探究する研究基盤を構築するためには、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が必要と考えられた。

謝辞：閉塞性細気管支炎の指定難病に申請した研究対象者、臨床調査個人票の登録を行った担当医、「指定難病データ（閉塞性細気管支炎）」の管理および提供いただいた厚生労働省難病対策課の方々に感謝を申し上げる。なお、今回の難病等患者データを基に解析した本結果は、厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なる。

本研究課題の提案をいただいた厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん班班長の国立大学法人浜松医科大学内科学第二講座教授 須田隆文先生、また、閉塞性細気管支炎の学術的指導をいただいた独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター院長 長谷川好規先生、東邦大学医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座教授 本間 栄先生、藤田医科大学医学部呼吸器内科学講座教授 今泉和良先生に、誌面をお借りして心より御礼申し上げます。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) King TE Jr. Bronchiolitis obliterans. Lung 1989; 167:

- 69-93.
- 2) Homma S, et al. Intractable diffuse pulmonary diseases: manual for diagnosis and treatment. *Respir Investig* 2021; 59: 8-33.
  - 3) Cooper JD, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 713-6.
  - 4) 日本呼吸器学会監修, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班 難治性びまん性肺疾患 診療の手引き作成委員会編. 難治性びまん性肺疾患診療の手引き. 東京: 南江堂. 2017; 17-70.
  - 5) 難病情報センター. 閉塞性細気管支炎 (指定難病228). 概要・診断基準等 (厚生労働省作成). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4721> (accessed on August 1, 2023)
  - 6) Wijbenga N, et al. Diagnostic performance of electronic nose technology in chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2023; 42: 236-45.
  - 7) Meyer KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 1479-503.
  - 8) Williams KM, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 710-6.
  - 9) Bergeron A, et al. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the ALLOZITHRO randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 557-66.

### Abstract

#### Survey of the clinical characteristics and living conditions of patients with bronchiolitis obliterans using the data from Japan's national registry

Naozumi Hashimoto<sup>a</sup>, Koji Sakamoto<sup>b</sup> and Keiko Wakahara<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Fujita Health University

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Hospital

Bronchiolitis obliterans (BO) is an intractable lung disease that causes respiratory failure. Due to growing awareness of BO in Japan, it was registered as a designated intractable disease. The aim of this study was to determine the clinical characteristics and living conditions of patients with BO by analyzing Japan's national data on patients with designated intractable diseases. Through the combined data from 15 newly certified individuals and 36 re-certified individuals (selected from a total of 91 sets of data from individual clinical survey forms) we determined the typical clinical characteristics of BO. Idiopathic BO is a rare intractable lung disease. These data encourage us to construct a comprehensive registry for both idiopathic BO and secondary BO due to transplantation, hematologic malignancies, and collagen diseases.