

# 気管支拡張症

～マネージメントのコツと今後の展開～



座長

松本 久子 先生

近畿大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学 主任教授



演者

森本 耕三 先生

結核予防会複十字病院  
呼吸器センター 医長  
長崎大学大学院  
臨床抗酸菌症学分野 教授

## SUMMARY

サマリー

- 気管支拡張症の病態は、気道感染・気道炎症・気道破壊・粘液線毛クリアランスの異常という要因が相互に関連する vicious vortex であるという理解が有力になっている。
- 気管支拡張症を適切に治療するためには、肺非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: 肺NTM症) などの感染症や、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、膠原病、免疫不全、線毛機能不全症候群といった気管支拡張症の原因疾患を鑑別することが重要である。
- 日本では、1990年代半ばから女性の気管支拡張症の死亡率が増加している。この死亡率の増加は、肺NTM症による気管支拡張症の発症に関連すると推察される。
- 欧米のガイドラインでは、呼吸リハビリテーションが高いエビデンスレベルで推奨されている。呼吸リハビリテーションの中でも気道クリアランス療法 (ACT) は、呼吸困難感の軽減や肺機能改善、感染予防、生活の質 (QOL) の改善をもたらすため、日本でもさらに浸透させていくべきである。

### 座長のことば 松本 久子 先生

気管支拡張症は、少量のマクロライド系抗菌薬を投与する治療法の普及により減少傾向にありましたが、肺NTM症の増加、重症喘息やCOPD、関節リウマチへの生物学的製剤の使用などに伴い、患者数が再び増加しており、改めて取り組んでいかなければならない疾患です。欧米では気管支拡張症のガイドラインが作成され、注目を集めている一方、日本ではガイドラインがまだ作成されておらず、課題の1つとなっています。

演者の森本耕三先生は、これからの気管支拡張症治療をリードしてくださる方です。気管支拡張症の診療に携わる先生方には、この講演の内容をぜひ実地診療に活かしていただければ幸いです。

### 世界的に気管支拡張症への関心が高まっている

気管支拡張症の病名は、聴診器を発明したフランス人医師のルネ・ラエンネックにより、病理解剖等の研究を基に200年以

上前に定義されました。当時の彼の著書には、結核や肺炎などが気管支拡張症の主たる原因であることが記載されています。

米国では1900年代初頭以降、抗菌薬の開発などにより肺炎による死亡が減少しました。これに伴い、感染症後の気管支拡張症も減少し、希少疾患と捉えられ

るまでになりました。ところが、2000年頃から気管支拡張症に関する報告が欧米で増え始め、関心を集めるようになりました。その背景としてCT撮影頻度の増加と、Bronchiectasis and NTM Research Registryという米国のレジストリおよびEMBARCという欧州気管支拡張症レジス

トリが精力的に研究を進めている影響が指摘されています。

このような流れを反映して、現在の米国胸部学会 (ATS) と欧州呼吸器学会 (ERS) の学術集會では、喘息、COPD、間質性肺炎、がん等の主要疾患と並ぶ規模で気管支拡張症に関するセッションが設けられるようになってきました。また、先の2つのレジストリを主導する研究者の提唱で毎年7月1日が「世界気管支拡張症デー」と定められ、患者やその家族、さらにはまだ診断されていない人への支援を主な目的に様々な活動が行われています。

**気管支拡張症は様々な要因が相互に関連**

気管支拡張症は慢性の呼吸器疾患で、複数の原因があり、様々な疾患と関連します<sup>1)</sup>。その病態については、何らかの素因が先行して存在する状態で菌が感染し、好中球エラスターゼ等による気道破壊から粘液線毛クリアランスの低下が起こり、再び

菌が感染するという悪循環仮説 (vicious cycle hypothesis) が知られています<sup>2)</sup>。

しかし最近の研究では、このサイクルの一部をブロックしても悪循環が止まらないことが指摘され、様々な要因が相互に関連するvicious vortexという捉え方が広まっています (図1)<sup>3)</sup>。実際に、菌の感染がなくても気管支拡張が進行するケースや、菌がエラスターゼを誘導しなくても気道上皮障害を起こすケースが見られます。

気管支拡張症の病態をより詳細に見てみましょう。慢性の炎症が生じると、Naチャンネルの活性化や、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の異常によるClイオンの分泌低下が起こり、ムチンなどの分泌が増加して粘性の強い痰の増加につながり、線毛上皮細胞の損傷と気道クリアランスの低下が起こります<sup>4)</sup>。さらにプロテアーゼが好中球細胞外トラップ (NETs) や粘液弾性を増加させるため、患者は粘性痰の咯出に苦勞し、QOLが低下します<sup>4)</sup>。実際に気管支拡張症患者の痰は、原発性線毛機能不全症候群 (PCD) や嚢胞性線維症 (CF) などの

先天性疾患と同様に、ムチンの濃度が高いことが示されています<sup>5)</sup>。

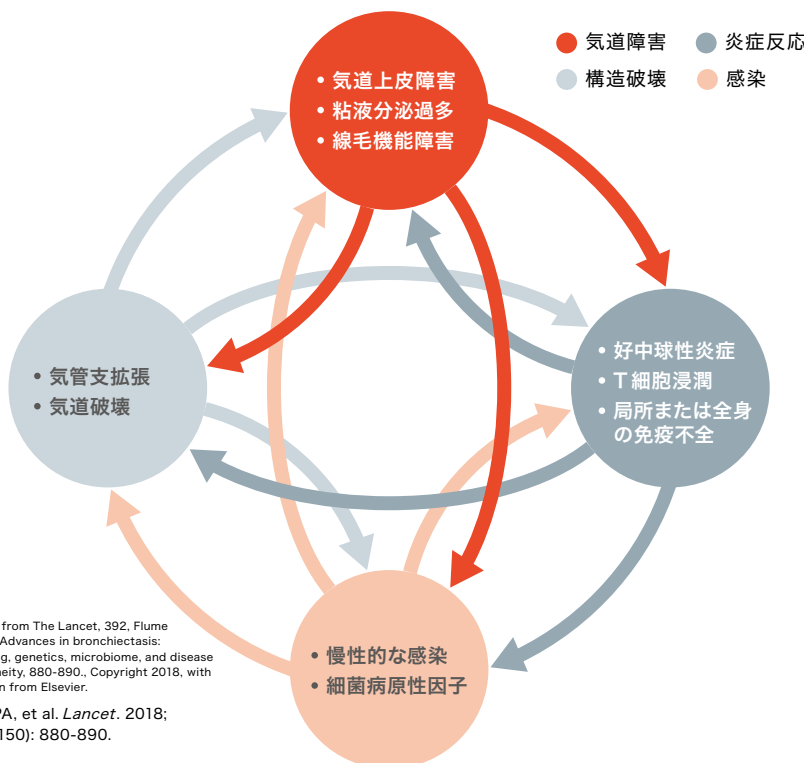
**気管支拡張症の原因はアルゴリズムで精査**

気管支拡張症の診断には、臨床的および放射線学的評価が必要です。画像診断では「気道の内径または外径とそれらに伴走する肺動脈径の比が1以上」「気管支のテーパリング (先細り) の消失」あるいは「胸膜下でも末梢気管支が顕在化」が条件となります<sup>1)</sup>。臨床症状については、1週間のうちほぼ毎日の咳と痰、および増悪の既往の2つ以上を満たすこととされています。増悪は、①咳、②喀痰の量および/または粘稠度、③膿性喀痰、④呼吸困難感および/または運動耐容能、⑤倦怠感、⑥血痰——のうち3つ以上が悪化する状態が48時間以上継続し、治療変更が必要な状態と定義されています<sup>6)</sup>。なお、画像上は気管支拡張を認めていても症状がないケースもあり、今後の研究課題となっています。

先述したように、気管支拡張症はその原因が多彩であるため、適切な治療を行うためには原因疾患の鑑別が重要です。気管支拡張症の原因のレビューによると、特異性が最も多く、2番目に肺感染症後、それにCOPD、膠原病、免疫不全などが続いていました<sup>7)</sup>。この結果のように特異性および感染後の診断が多いことが問題視されており、3番目以降に挙げられた潜在的な原因を除外しないまま、安易に特異性または感染後気管支拡張症と診断することは避けなければなりません。

鑑別には、図2に示したアルゴリズムが提案されており有用と考えています<sup>8,9)</sup>。まず胸部高分解能CT、血算・血液像の検査、喀痰培養、肺機能検査、膠原病の検査などを行います。これらの結果から、初めに膠原病、気道異物や先天性奇形などを鑑別します。これらに当てはまらなければ、次にPCD\*やCF、α1-アンチトリプシン欠乏

図1 気管支拡張症の病態：vicious vortex



Reprinted from The Lancet, 392, Flume PA, et al., Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity, 880-890., Copyright 2018, with permission from Elsevier.  
Flume PA, et al. Lancet. 2018; 392(10150): 880-890.

症などの特殊な病態を、続いてアレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) や肺NTM症、喘息などを鑑別します。残った症例の中で関連のある感染症の既往を確認し、ようやく最後に「特発性」が残ります。このアルゴリズムにより特発性の診断が42%から29%に減ったと報告されています<sup>9)</sup>。

※ 2023年に線毛機能不全症候群は指定難病に追加されることが正式決定した。また、診療の手引きが公表されている ([https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrh/62/1/62\\_1/\\_pdf-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrh/62/1/62_1/_pdf-char/ja))。

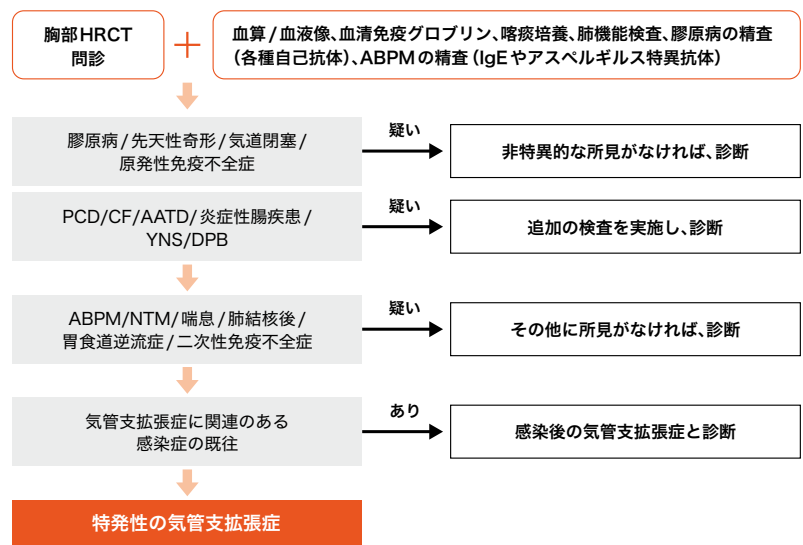
肺NTM症でも  
気管支拡張症としての  
検査や管理を実施すべき

我々は、日本における1970～2015年の肺NTM症と気管支拡張症の死亡率を調査しました (図3)<sup>10)</sup>。その結果、気管支拡張症の死亡率はやや減少したあと微増傾向にあります。45年にわたり目立った変化はありませんでした。そこで、死亡率を男女別に解析したところ、男性は減少しているのに対し女性は増加していることがわかりました。すなわち、男性の減少傾向が女性の増加傾向により相殺されていたため、気管支拡張症全体としては大きな変化が見られなかったのです。また、気管支拡張症の女性死亡率が増加へ転じるタイミングは、肺NTM症でも認められた女性死亡率の顕著な増加時期と重なっていました。このことから、女性の気管支拡張症の死亡率は、肺NTM症による気管支拡張症の発症に関連すると推察しました。

このように気管支拡張症の増加の一因として肺NTM症に関連する病態が考えられ、肺NTM症の治療経過中は他の菌による感染に注意すべきです。例えば、肺NTM症に対し多剤併用化学療法で菌陰性化したのに再び痰が増えるケースでは、緑膿菌感染が発覚し、増悪を繰り返すことも少なくありません。

肺MAC (*Mycobacterium avium* complex) 症患者の重複感染の状況を調査した報告

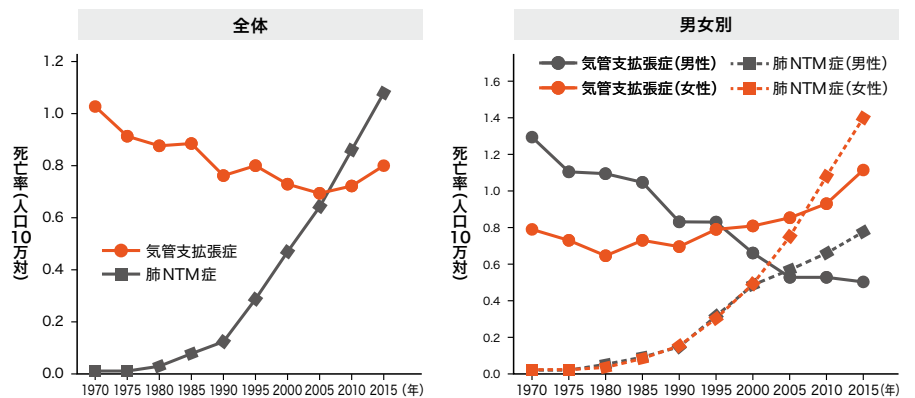
図2 気管支拡張症の原因を特定するためのアルゴリズム



(Aroujo D, et al: Eur Respir J 50: 1701289, 2017 を参考に作成)  
「森本耕三: 原因疾患と検査の進め方, 気管支拡張症 Up to Date (長谷川直樹, 森本耕三編), p. 36, 2022, 南江堂」より許諾を得て転載。

胸部HRCT: 胸部高分解能CT, ABPM: アレルギー性気管支肺真菌症, PCD: 原発性線毛機能不全症候群, CF: 嚢胞性線維症, AATD:  $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠乏症, YNS: 黄色爪症候群, DPB: びまん性汎細気管支炎, NTM: 非結核性抗酸菌症

図3 1970～2015年の気管支拡張症と肺NTM症の死亡率



Morimoto K, et al. ERJ Open Res. 2023; 9(1): 00424-2022.

によると、喀痰から検出された菌は黄色ブドウ球菌が最も多く、それに緑膿菌、アスペルギルス属菌が続くという結果でした<sup>11)</sup>。黄色ブドウ球菌は肺MAC症の治療中には減少するものの治療後に再び増え、一方で、緑膿菌とアスペルギルス属菌は治療開始後に増加する傾向が見られました。肺MAC症の治療を6カ月以上実施した後には重複感染を認めたケースでは、画像所見の改善が乏しいという報告もあります<sup>12)</sup>。

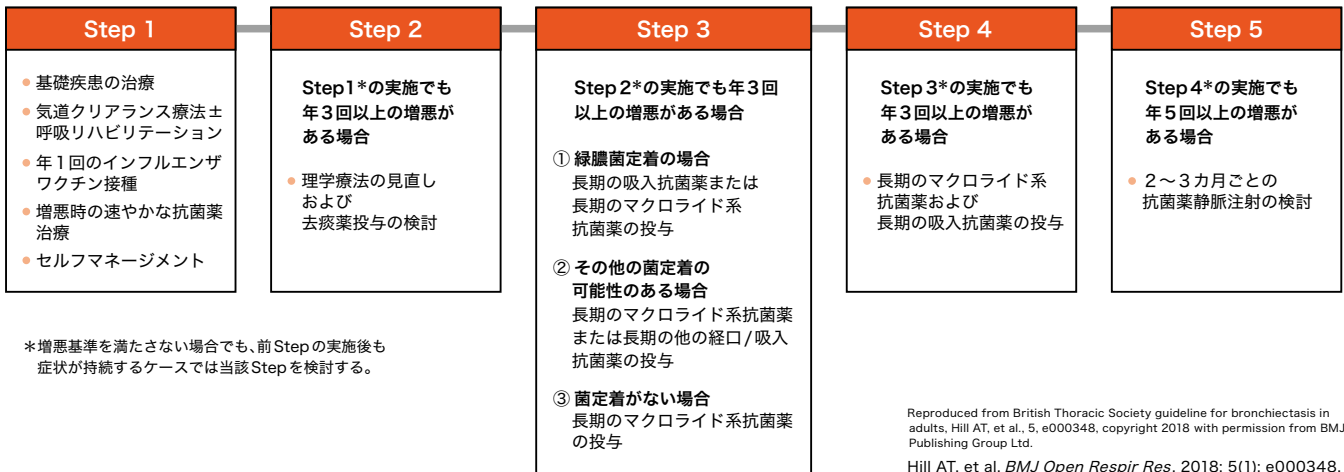
また、肺NTM症の治療中に限らず、診断時に既に一般細菌の定着を認めるケースもあります。我々の研究では、診断時に一般

細菌が定着した肺MAC症は、肺MAC症としての病勢が弱い一方、気管支拡張症としての病勢が強い傾向が見られました。肺NTM症の診断時にも、一般細菌の検出を想定した気管支拡張症としての検査や管理も実施すべきと言えます<sup>13)</sup>。

気道クリアランス療法を  
さらに浸透させるべき

ERSの気管支拡張症ガイドラインには、診断時の鑑別のための検査内容、長期の

図4 英国胸部疾患学会 (BTS) ガイドラインにおける気管支拡張症治療の5 Step



抗菌薬投与、急性増悪に対する14日間の抗菌薬投与、長時間作用型気管支拡張薬の使用など、気管支拡張症の診断や管理の指標となる項目が挙げられています。ほとんどのエビデンスレベルはLowまたはVery Lowですが、唯一、呼吸リハビリテーションがHighと評価されています<sup>14)</sup>。

また、英国胸部疾患学会(BTS)のガイドラインでも、呼吸リハビリテーションの指導およびその効果向上のための吸気筋トレーニングの併用が推奨されています<sup>15)</sup>。実際に、呼吸リハビリテーションが初回増悪までの期間を有意に延長することや、健康関連QOLや疲労感を有意に改善することが確認されており、呼吸リハビリテーションの有用性が裏付けられています<sup>16,17)</sup>。

気管支拡張症の治療目標は、増悪の抑制、QOLの改善、症状の改善、入院・死亡率の改善です。BTSのガイドラインでは、治療の流れがStep 1～5に分けられています(図4)<sup>15)</sup>。Step 1では基礎疾患の治療や気道クリアランス療法などを行います。増悪する場合はStep 2に移行し、理学療法の見直しや去痰薬の投与を実施します。それでも増悪する場合はStep 3で、菌の定着状況により長期の吸入抗菌薬や

マクロライド系抗菌薬の投与を行います。Step 4では吸入抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用、Step 5では2～3カ月ごとの抗菌薬の静脈注射を実施します。

欧米の医師の中には、Step 1～3の全てにおいて気道クリアランス療法が基本になると説く方もいます。海外の症例検討会でも、まず気道クリアランス療法の実施の有無の確認から始まるという状況になっています。

これまで日本の気管支拡張症の診療では、去痰薬とマクロライド系抗菌薬による治療が中心に行われてきました。これからは呼吸リハビリテーション、特に排痰といった気道クリアランス療法をさらに浸透させるべきです。気道クリアランス療法は、呼吸困難感の軽減、肺機能改善、感染予防、QOL改善をもたらします。私が患者さんを指導する際には、「痰の中には気道を破壊する物質が含まれているので、痰をしっかり出すことが非常に大切です」と伝えています<sup>18)</sup>。

気管支拡張症も肺NTM症も、呼吸器科医にとって診断・管理が容易な疾患ではありません。高齢患者が多く、合併症も多岐にわたり、咯血のリスクや栄養不足のリスクもあります。各専門医(膠原病、耳鼻科、

放射線科など)、呼吸理学療法士、看護師、薬剤師、医療ソーシャルワーカー、栄養士など多職種が連携して治療に取り組んでいくことが大切です。

#### 参考文献

- 1) Alberti S, et al. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(3): 298-306.
- 2) McShane PJ, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(6): 647-656.
- 3) Flume PA, et al. *Lancet.* 2018; 392(10150): 880-890.
- 4) McKelvey MC, et al. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9): 5018.
- 5) Boucher RC. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1941-1953.
- 6) Hill AT, et al. *Eur Respir J.* 2017; 49(6): 1700051.
- 7) Lonni S, et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12(12): 1764-1770.
- 8) 長谷川 直樹, 森本 耕三(編). 気管支拡張症 Up to Date. 南江堂, 東京, 2022.
- 9) Araújo D, et al. *Eur Respir J.* 2017; 50(6): 1701289.
- 10) Morimoto K, et al. *ERJ Open Res.* 2023; 9(1): 00424-2022.
- 11) Fujita K, et al. *BMJ Open Respir Res.* 2014; 1(1): e000050.
- 12) Urabe N, et al. *BMC Pulm Med.* 2022; 22(1): 157.
- 13) Ito M, et al. under review.
- 14) Chalmers JD, et al. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(9): 715-726.
- 15) Hill AT, et al. *BMJ Open Respir Res.* 2018; 5(1): e000348.
- 16) Lee AL, et al. *Respir Res.* 2014; 15(1): 44.
- 17) Araújo AS, et al. *Lung.* 2022; 200(3): 409-417.
- 18) 髭谷 満, 森本 耕三(監). 上手な痰の出し方/上手に痰を出して、より良い日常生活を!  
<https://www.fukujuji.org/wp-content/uploads/2023/04/fe4f8630c8f8b1a82e427f855a07191a.pdf>

排痰の  
解説動画は  
こちらから

