

慢性気道感染症と排痰

～気管支拡張症と肺NTM症を中心に～



座長
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
森本 耕三 先生



演者
北里大学薬学部
臨床医学(生体制御学) 講師/
北里大学北里研究所病院
呼吸器内科 医長
朝倉 崇徳 先生



演者
結核予防会複十字病院
リハビリテーション科 科長
髻谷 満 先生

SUMMARY

- 気管支拡張症は様々な背景疾患からなり、増悪を繰り返しながら進行する疾患群である。
- 本邦における気管支拡張症は、しばしば肺非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: 肺NTM症)が関与し、肺NTM症治療後の気管支拡張症、特に緑膿菌感染を伴う例で増悪を繰り返す症例がある。
- マクロライド系抗菌薬投与の前に、まずは気道クリアランス療法を徹底すべきである。
- 分泌物による呼吸困難感の軽減や、感染予防、肺機能の改善、健康関連QOLの改善などが期待できる気道クリアランス療法は、全ての喀痰症状を有する患者への第一選択となり得る。
- 排痰指導用のパンフレットや動画を用いながら、外来でも排痰指導を積極的に行っていくことが望まれる。

気管支拡張症・肺NTM症における慢性下気道感染

北里大学薬学部 臨床医学(生体制御学) 講師/北里大学北里研究所病院 呼吸器内科 医長 朝倉 崇徳 先生

気管支拡張症は 増悪を繰り返しながら進行

近年、欧米を中心に気管支拡張症が呼吸器疾患の1つとして注目されています。PubMedの“Bronchiectasis”の検索ヒット数は2000年以降上昇し、EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration)をはじめとする大規模レジストリによる研究も盛んに行われるようになりました。また2017年にはERS (欧州呼吸器学会)が、2018年にはBTS (英国胸部疾患学会)が管理ガイドラインを発表するなど^{1,2)}、気管支拡張症は今や喘息や慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性肺炎などと並ぶ重要な研究分野となっています。

気管支拡張症は多様な病態を含む呼吸器疾患群で、咳や痰の症状や増悪の既往という慢性進行性の呼吸器症状および

高分解能CT上の気管支拡張像を示します³⁾。気管支内径と伴行する肺動脈径の比 (broncho-arterial ratio: B/A比)が1を超えることや²⁾、signet ring signと呼ばれるリング状の陰影が特徴です。

気管支拡張症は増悪を繰り返しながら進行し、それに伴い生存率が低下していくことが大きな問題です。増悪の定義は、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つ以上の悪化が48時間以上継続し、治療変更を余儀なくされる状態です⁴⁾。増悪には緑膿菌やインフルエンザ菌の感染、低い1秒量 (FEV₁)、画像上で重度の気管支拡張像、COPDの併存などが関与します⁵⁾。増悪を繰り返す負の連鎖 (vicious cycle)は、気道内の異物や細菌に対する好中球性の炎症反応が気管支拡張症の原因と

なる組織損傷を引き起こし、粘液線毛クリアランスの異常と細菌のさらなる定着を助長することが原因と考えられています⁶⁾。

肺MAC症治療後の 気管支拡張症は緑膿菌も関与

肺NTM症と気管支拡張症は関連することが知られており、肺NTM症の進展に伴い気管支拡張症が出現することが報告されています⁷⁾。全エクソーム解析により、肺NTM症は粘液線毛クリアランスや結合組織の異常などの宿主因子と細菌因子、環境因子が相互に作用して進展することが報告されています (図1)⁸⁾。現時点では、肺NTM症と気管支拡張症の発症はどちらが先かという議論があり、「ニワトリとタマゴ」の関係として表現されることが多いです。

肺NTM症の大部分を占める肺MAC

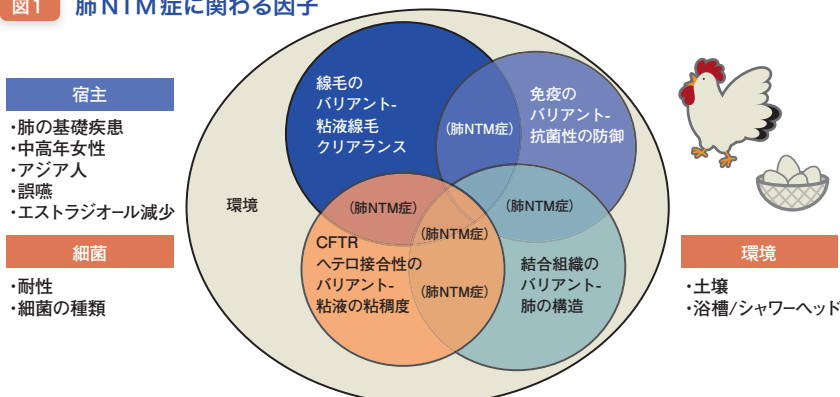
(*Mycobacterium avium* complex) 症の経過については、診断後4~6割程度の患者が治療を要し、それ以外の安定した患者のうち3~5割程度が治療せずに培養転換を達成します。一方、治療を要した患者は治療後5~6割が培養転換を達成するものの、そのうち3~5割程度は再発・再燃することも分かっています(図2)⁹⁻¹⁹⁾。これらの患者は難治性の患者と同様、マクロライド系抗菌薬耐性やアスペルギルス感染症、緑膿菌感染症、肺NTM症後の気管支拡張症、気胸、咯血など重篤な合併症を来し、より難治性の呼吸不全を起こす可能性があるため、十分な経過観察が必要です。

肺MAC症において重複感染する一般細菌は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)や緑膿菌、アスペルギルス属菌などが多く、これらとの重複感染をもたらすリスク因子にはCOPDや*Mycobacterium intracellulare*感染などが挙げられます²⁰⁾。また、肺MAC症の治療後に緑膿菌感染が増えるとの報告があり、肺MAC症治療後の気管支拡張症との関連が示唆されています²⁰⁾。さらに私たちは、緑膿菌感染が肺MAC症患者の健康関連QOLを低下させ、気管支拡張症の重症化に関与することを報告しています²¹⁾。

マクロライド系抗菌薬投与の前に気道クリアランス療法の徹底を

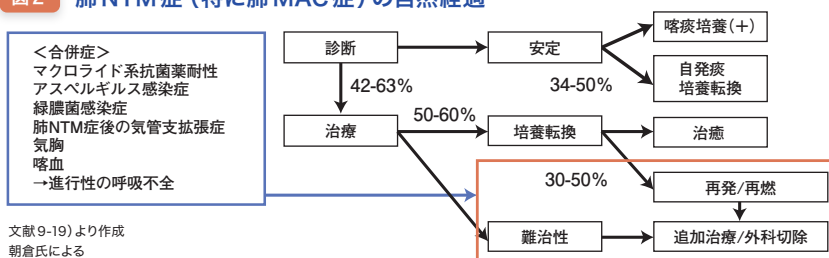
EMBARCのレジストリ研究で気管支拡張症患者1万6963例の分離菌を調査したところ、緑膿菌の頻度が25.1%で最も高かったことが明らかになっています²²⁾。緑膿菌は気管支拡張症患者の死亡や入院、増悪回数を有意に増加させることがメタ解析により示されていますが²³⁾、新たに検出された緑膿菌の除菌治療のベネフィットについてはエビデンスが乏しいのが現状です。ERSの気管支拡張症ガイドラインでは、緑膿菌に対してキノロン系の経口抗菌薬、β-ラクタム系やアミノグリコシド系の静注抗菌薬、吸入抗菌薬を使用するプロトコルが提唱されていますが¹⁾、本邦では吸入抗菌薬が使用できないため、経口薬や静注抗菌薬を使用するのが現実的です。

図1 肺NTM症に関わる因子



Adapted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2023 American Thoracic Society. All rights reserved. Cite: Szymanski EP, et al. 2015; Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection, A Multisystem, Multigenic Disease/American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine/192/6/618-628. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society. Readers are encouraged to read the entire article for the correct context at [https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201502-0387OC]. The authors, editors, and the American Thoracic Society are not responsible for errors or omissions in adaptations. The authors, editors, and the American Thoracic Society are not responsible for errors or omissions in translations.
CFTR: 囊胞性線維症膜コダクタンス制御因子
Szymanski EP, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192 (5): 618-628. より改変

図2 肺NTM症(特に肺MAC症)の自然経過



文献9-19)より作成
朝倉氏による

年3回以上の増悪を来す患者については、ERSガイドラインではマクロライド系抗菌薬の使用が提唱されています¹⁾。本邦でも気管支拡張症の増悪予防にマクロライド系抗菌薬がよく用いられており、その有用性は様々な臨床試験で報告されています²⁴⁻²⁶⁾。しかし、一部の患者ではエリスロマイシンの長期投与により呼吸器細菌叢における緑膿菌の比率が増加するという報告もあり²⁷⁾、増悪歴がない気管支拡張症患者への予防投与には慎重さが求められます。欧米では、緑膿菌に対する抗菌薬治療を行う前に、まずは排痰を中心とした気道クリアランスを図ることが重要とされています^{1,2)}。本邦においてもマクロライド系抗菌薬投与の前に、気道クリアランス療法の実施をさらに普及させていくべきです。

近年は、細菌叢解析による気管支拡張症研究が盛んに行われるようになり、細菌叢の多様性消失が疾患の進行や肺機能の悪化、増悪頻度の増加につながる可能性が示唆されています²⁸⁻³⁰⁾。今後はこの細菌叢解析を基に、ヒトとモデルマウスを合わせたトランスレーショナルリサーチによるpathobiont(共生病原菌)の探索研究が進むことが期待されます。

参考文献

- 1) Polverino E, et al. *Eur Respir J*. 2017; 50 (3): 1700629.
- 2) Hill AT, et al. *Thorax*. 2019; 74 (Suppl 1): 1-69.
- 3) Aliberti S, et al. *Lancet Respir Med*. 2022; 10 (3): 298-306.
- 4) Hill AT, et al. *Eur Respir J*. 2017; 49 (6): 1700051.
- 5) Chalmers JD, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197 (11): 1410-1420.
- 6) McShane PJ, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (6): 647-656.
- 7) Kurashima A. *Kekkaku*. 2004; 79 (12): 737-741.
- 8) Szymanski EP, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192 (5): 618-628.
- 9) Koh WJ, et al. *Chest*. 2012; 142 (6): 1482-1488.
- 10) Boyle DP, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191 (11): 1310-1317.
- 11) Hwang JA, et al. *Eur Respir J*. 2017; 49 (3): 1600537.
- 12) Moon SM, et al. *Respir Med*. 2019; 151: 1-7.
- 13) Kwon BS, et al. *Respir Med*. 2019; 150: 45-50.
- 14) Kwak N, et al. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (7): 1077-1084.
- 15) Diel R, et al. *Chest*. 2018; 153 (4): 888-921.
- 16) Lee BY, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (6): 2972-2977.
- 17) Koh WJ, et al. *Eur Respir J*. 2017; 50 (3): 1602503.
- 18) Wallace Jr RJ, et al. *Chest*. 2014; 146 (2): 276-282.
- 19) Kitada S, et al. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16 (5): 660-664.
- 20) Fujita K, et al. *BMJ Open Respir Res*. 2014; 1 (1): e000050.
- 21) Kamata H, et al. *BMC Pulm Med*. 2017; 17 (1):198.
- 22) Chalmers JD, et al. *Lancet Respir Med*. 2023; S2213-2600 (23)00093-0.
- 23) Finch S, et al. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12 (11): 1602-1611.
- 24) Wong C, et al. *Lancet*. 2012; 380 (9842): 660-667.
- 25) Altenburg J, et al. *JAMA*. 2013; 309 (12): 1251-1259.
- 26) Serisier DJ, et al. *JAMA*. 2013; 309 (12): 1260-1267.
- 27) Rogers GB, et al. *Lancet Respir Med*. 2014; 2 (12): 988-996.
- 28) Tunney MM, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187 (10): 1118-1126.
- 29) Lee SH, et al. *J Clin Med*. 2018; 7 (11): 429.
- 30) Cox MJ, et al. *PLoS One*. 2017; 12 (2): e0170622.

呼吸器疾患における気道クリアランスの重要性 – 気管支拡張症と肺NTM症を中心に –

結核予防会複十字病院 リハビリテーション科 科長 髻谷 満 先生

気道クリアランス療法は
全ての喀痰症状を有する患者への
第一選択

当院は日本の呼吸リハビリテーション発祥の地とされていますが、当院で呼吸リハビリテーションを行った疾患のうち最も多いのは肺NTM症で、その処方数は2021年4月～2022年3月で189件でした。同期間における入院中の処方率も気管支拡張症で81.8%、肺NTM症で68.6%でした。

肺NTM症と気管支拡張症は咳と痰が共通の臨床症状です。2017年のERSの気管支拡張症ガイドラインは、慢性的な咳がある患者や痰の咯出が困難な患者には排痰法（気道クリアランス療法）を提案し、運動能力が低下している患者には呼吸リハビリテーションによる運動を推奨しています¹⁾。2018年のBTSの気管支拡張症ガイドラインは、気道クリアランス療法と呼吸リハビリテーションを治療開始初期のStep 1から実施するとしており、全ての患者への第一選択治療に位置付けています（図1）²⁾。

ところが、気管支拡張症患者の大規模レジストリであるEMBARCによると、定期的に気道クリアランス療法が実施されている割合は45%にとどまり、その順守率の低さが指摘されています^{3,4)}。気道クリアランス

療法を行うことで、分泌物による呼吸困難感の軽減や、感染予防、肺機能の改善、健康関連QOLの改善などが期待できます。また、痰が貯留すると気道抵抗が増大し、吸入薬が肺の奥深くまで届かなくなる恐れがあるため、吸入前に行うことで、吸入薬の効果を十分に得られる可能性があります。

私たちは肺NTM症患者を対象に前向き観察研究を行い、薬物療法に呼吸リハビリテーションを併用した場合の有効性を発表しました⁵⁾。特に、慢性の咳や痰の症状や空洞病変がある患者群では健康関連QOLや運動能力の向上が認められたため、このような患者では積極的に呼吸リハビリテーションを実施すべきです。

国内では
「排痰の指導方法や
依頼先が分からない」の声

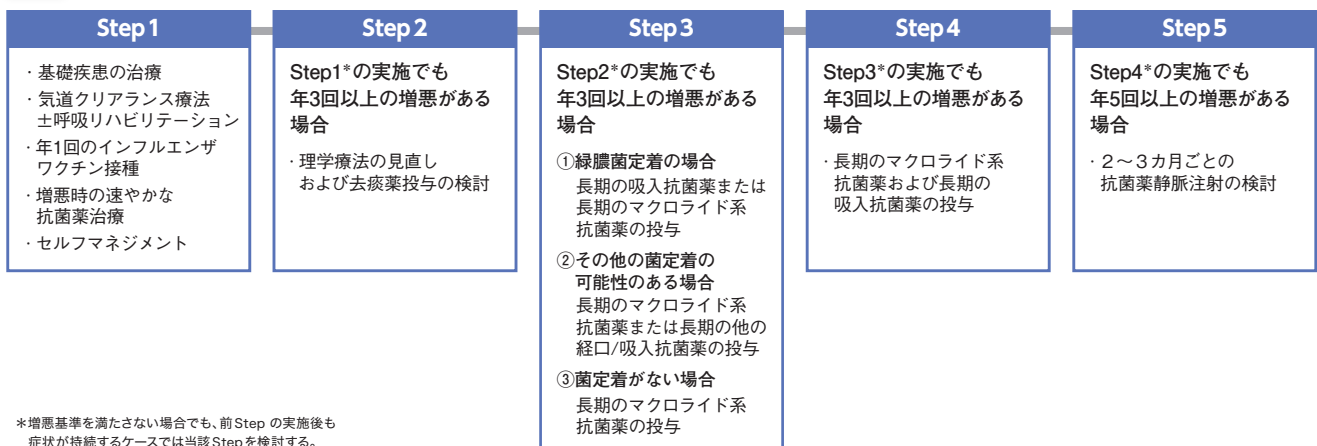
私たちが指導しているスタンダードな排痰法は自己排痰法で、「深呼吸→ハフイング→咳」という手順で実施します。深呼吸を3～5回行って気道内へ十分に空気を通し、痰を動かす準備をします。次に、声門を開いた状態で強く速く息を吐き出すハフイングを行い、最後に咳をして痰を咯出します。

他施設の呼吸リハビリテーションの実情を調査すべく私たちは、呼吸器疾患を専門

としない施設の理学療法士171名にアンケート調査（2023年5～6月）を行いました。その結果、「日々の診療で排痰指導を行っているか」の質問に44.4%が「ほとんど行っていない」「一度もない」と答えました。その理由は「対象疾患の患者がいない」「排痰の指導方法が分からない」「対象疾患の患者がいても医師からの処方がない」などでした。当院の外来看護師と患者やその家族にも排痰指導の実際について尋ねたところ、外来看護師からは排痰指導の時間と人材、教材の不足が指摘され、患者・家族からは「排痰や呼吸に対するリハビリテーションがあること自体を知らなかった」「どこに資料があるのか分からない」との意見が出されました。

長崎市医師会会員へのアンケート調査でも「呼吸リハビリテーションをどこで実施しているのか分からない」「どのように依頼したらいいか分からない」などの声が挙がっており、呼吸リハビリテーションが可能な依頼先の把握に苦慮している実態も明らかになっています。この状況は、全国のリハビリテーション料の年間単位数集計調査（2020年4月～2021年3月）からも示唆され、呼吸リハビリテーションは運動器や脳血管疾患に対するリハビリテーションの1割

図1 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



Reproduced from *Thorax*, Hill AT, et al., 74, 1-69, copyright 2019 with permission from BMJ Publishing Group Ltd. Hill AT, et al. *Thorax*. 2019; 74 (Suppl 1): 1-69.

以下の単位数であることが明らかとなりました。また、運動器に対するリハビリテーションの外来比率は39.9%であるのに対し、呼吸器では1.8%であり、外来で実施されているケースはわずかであることが示されました。

**外来で使用可能な
排痰指導用パンフレットと
動画を作成**

私たちはこのような状況に鑑み、外来で使用可能な排痰指導用のパンフレットと動画を作成しました。排痰の方法だけでなく、本セミナー座長の森本耕三先生監修で

疾患解説や痰の色の例も紹介しています。患者やその家族からも好評を得ており「痰の色を主治医に説明するときに、パンフレットのこの色に近い、と答えることができて助かった」との手紙をいただいています。外来での排痰指導は喀痰検査の際の排痰の手助けにもなるため、喀痰症状が自覚される前からの導入を検討していただきたいと思います。

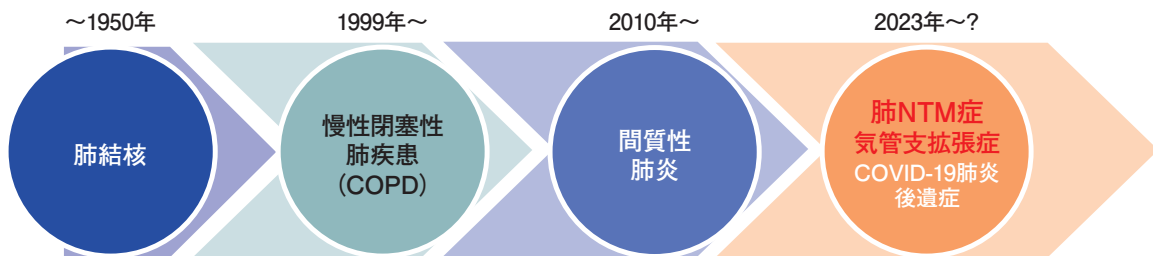
これまで、呼吸リハビリテーションは結核とCOPD、間質性肺炎を対象疾患としてきました(図2)。これからは世界的に増加している肺NTM症と気管支拡張症も対象にすべきです。これらの診療に携わる先生方

には、前述の排痰指導用パンフレットや動画を活用し、薬物療法に加えて排痰法の指導も日常診療で考慮していただきたいと思えます。私たち理学療法士も疾患の理解をさらに深め、他の職種に対する呼吸リハビリテーションの啓発や教育、人材育成の推進に努めていく必要があると考えています。

参考文献

- 1) Polverino E, et al. *Eur Respir J.* 2017; 50 (3): 1700629.
- 2) Hill AT, et al. *Thorax.* 2019; 74 (Suppl 1): 1-69.
- 3) O'Neill K, et al. *Respirology.* 2019; 24 (3): 227-237.
- 4) Herrero-Cortina B, et al. Abstract Book-2nd World Bronchiectasis Conference, Milan, 2017; D23 (100):57
- 5) Omatsu S, et al. *Respir Investig.* 2022; 60 (5): 674-683.

図2 呼吸リハビリテーションの対象疾患の推移



- ・これからの呼吸リハビリテーションで取り組んでいくべき対象疾患に肺NTM症、気管支拡張症、COVID-19肺炎(後遺症)が加わる
- ・薬物療法に加え、排痰法の指導、処方をご考慮いただきたい
- ・疾患に対する理解、他の職種に対する呼吸リハビリテーションの啓発、教育、人材育成の必要性

髙谷氏による

座長のことば

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)

欧米の気管支拡張症ガイドラインでは一にも二にも気道クリアランスが重要とされています。一方、本邦では痰の症状があれば去痰薬とマクロライド系抗菌薬を投与するという管理が一般的であり、気道クリアランス療法に関してはあまり積極的に行われてこなかった一面があると思います。今後はこのような薬剤の投与前に、気道クリアランス療法を徹底することが肝要です。全ての気管支拡張症治療の第一選択として気道クリアランス療法が実施されるよう多職種で協力して取り組んでいきましょう。

そのための一助として、右記のように外来で使用可能な排痰指導用のパンフレットと動画を作成しました。外来で大変役立つものと自負しておりますので、ぜひ一度、ご確認いただければと思います。

排痰指導用パンフレット・動画

- ・非結核性抗酸菌症・気管支拡張症研究コンソーシアム(NTM-JRC)
http://ntm-jrc.kenkyuukai.jp/information/information_detail.asp?id=136684
- ・結核予防会複十字病院
<https://www.fukujuji.org/rehabilitation/>



関連動画



気管支拡張症の解説動画はこちら



肺NTM症の解説動画はこちら