



CLOSE UP

気管支拡張症

vol.2

監修 松本 久子 先生

(近畿大学医学部 内科学教室
呼吸器・アレルギー内科 主任教授)

気管支拡張症の増悪と呼吸機能低下

気管支拡張症の増悪

- 気管支拡張症患者はしばしば増悪を経験しますが、これは一般に症状の増強または悪化と定義され、治療の変更につながる場合があります¹⁻³⁾
- 増悪は気管支拡張症の自然経過における主要な有害事象であり、その頻度および重症度にはばらつきがあります¹⁾
- 増悪についてはさまざまな定義が提案されており、2017年には海外で臨床試験での増悪のコンセンサス定義(図1)が発表されました¹⁻⁵⁾

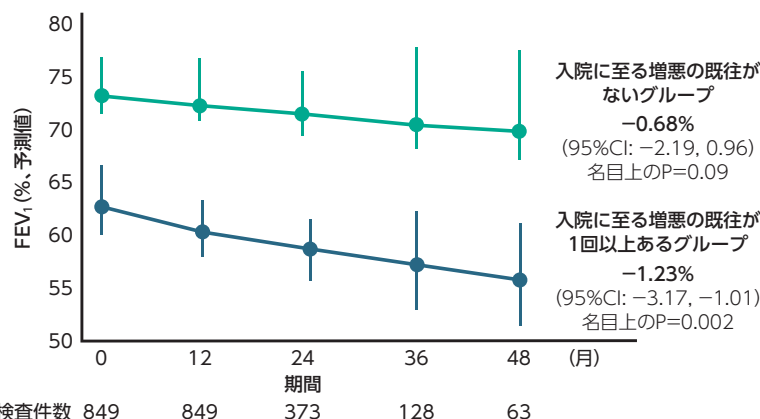
図1 臨床試験での増悪のコンセンサス定義⁵⁾

- 以下の主要な症状のうち3つ以上の悪化が48時間以上持続する場合
 - ・ 咳嗽
 - ・ 喀痰の量および/または粘度
 - ・ 喀痰の膿性度
 - ・ 息切れおよび/または運動耐容能
 - ・ 疲労および/または倦怠感
 - ・ 咯血
- 気管支拡張症治療の変更の必要性ありと臨床医が判断した場合

気管支拡張症の増悪と呼吸機能低下

- 気管支拡張症患者では経時的に呼吸機能低下がみられることが報告されています⁶⁻⁸⁾
- 増悪頻度の上昇は、より急速な呼吸機能低下と関連づけられています^{7,8)}
- スペインの研究で呼吸機能低下が大きかったのは、入院に至る増悪が認められた患者グループでした(図2)。また、入院に至らなかった患者グループでも呼吸機能が低下していました⁶⁾
- 慢性緑膿菌感染症も、呼吸機能のより大きな低下と関連することが示されています^{6,7)}

図2 経時的にみた平均FEV₁値(%、予測値)⁶⁾



気管支拡張症患者のFEV₁の低下率: 31.6mL/年⁶⁾

研究概要:

気管支拡張症における経時的な呼吸機能低下とその要因について分析することを目的とし、スペインの気管支拡張症レジストリ(RIBRON)に登録された気管支拡張症患者849例を対象として前向きな観察研究を実施した。FEV₁の減少率を主要アウトカムとし、線形混合効果モデルを用いて解析した。

1) Choi H, Chalmers JD. Ann Transl Med. 2023; 11: 25. 2) Pasteur MC, et al. Thorax. 2010; 65(suppl 1): i1-58. 3) Chalmers JD, et al. ERJ Open Res. 2016; 2: 00081-2015. 4) Amati F, et al. Eur Respir Rev. 2019; 28: 190055. 5) Hill AT, et al. Eur Respir J. 2017; 49: 1700051. 6) Martinez-Garcia MA, et al. Clin Microbiol Infect. 2021; 27: 428-434. 7) Martinez-Garcia MA, et al. Chest. 2007; 132: 1565-1572. 8) Lapinel N, et al. Poster presented at ATS 2023. May 19-24, 2023; Washington, DC (Sponsored by Insmed).

気管支拡張症における慢性感染症

慢性の気道感染症は気管支拡張症の増悪の要因となります^{1,2)}

気管支拡張症の病態生理

■ 気管支拡張症の病態生理の特徴として、4つの主要な誘因からなる悪循環(vicious cycle)が知られています^{3,4)}

- ① 慢性気道炎症
- ② 慢性気道感染症
- ③ 粘液線毛クリアランスの異常
- ④ 気道・肺の破壊

Cole博士が1986年に提唱したこの病態モデルでは、「細菌が気道内に定着することによる慢性感染→慢性感染に対する宿主防御機構としての好中球性炎症→好中球性炎症による粘液線毛クリアランスの低下→さらなる感染の悪化と好中球性炎症による気道壁の傷害→慢性感染のさらなる悪化」という悪循環を繰り返すことによって気管支拡張症の病態は進行するとされました⁵⁾

■ その後、この悪循環モデルの4項目は「その発生する順番が重要なのではなく、それぞれが相互に影響し合って気管支拡張症の病態を悪化させている」という病態のvicious vortexモデル(図3)が2018年に提唱されました⁵⁾

■ 気管支拡張症には複数の原因があり、さまざまな病態と関連する可能性があります³⁾

図3 気管支拡張症のvicious vortex⁴⁾



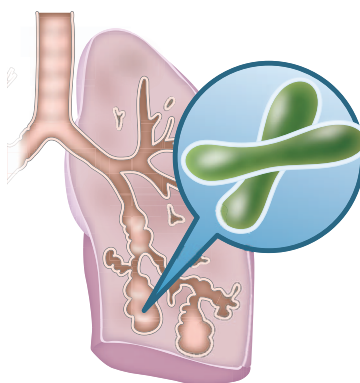
気管支拡張症における慢性感染症

■ 細菌、真菌またはウイルスによる慢性気道感染症(図4)は、気管支拡張症の発症と増悪に関連することが報告されています^{1,2,6)}

■ 約40%を占める原因不明の特発性を除けば、気管支拡張症の背景疾患として先行する感染症は最も頻度が高く、気管支拡張症の経過において重要な位置づけにある増悪を含め、気道系の微生物が重要な役割を果たしていると考えられています⁷⁾

■ 気管支拡張症では、粘液線毛クリアランスの異常により、気道内に喀痰が滞留して炎症が発生し、細菌が捕捉されて感染巣が形成されます³⁾

図4 気管支拡張症患者でよくみられる病原体



- ・インフルエンザ菌^{4,6,8-10)}
- ・緑膿菌^{4,6,8-10)}
- ・モラクセラ・カタラーリス^{4,6,8-10)}
- ・肺炎レンサ球菌^{4,6,8,10)}
- ・黄色ブドウ球菌^{4,6,8-10)}
- ・Mycobacterium avium complex^{4,6,8)}
- ・アスペルギルス種(ABPA)^{4,6,10)}
- ・カンジダ種^{4,10)}

1) Chalmers JD, et al. Eur Respir Rev. 2023; 32: 230015. 2) Solarat B, et al. Arch Bronconeumol. 2023; 59: 101-108.

3) Keir HR, Chalmers JD. Semin Respir Crit Care Med. 2021; 42: 499-512. 4) Flume PA, et al. Lancet. 2018; 392: 880-890. 5) 菊地利明. 日本内科学会雑誌. 2022; 111: 1874-1878.

6) Chalmers JD, et al. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 45. 7) 長谷川直樹. 呼吸器ジャーナル. 2024; 72: 172-173. 8) Aliberti S, et al. Eur Respir J. 2016; 47: 1113-1122.

9) Chalmers JD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 197: 1410-1420. 10) De la Rosa D, et al. PLoS One. 2017; 12: e0177931.



気管支拡張症における慢性気道炎症

好中球性の気道炎症は気管支拡張症の病態を進行させ、増悪リスクを上昇させます

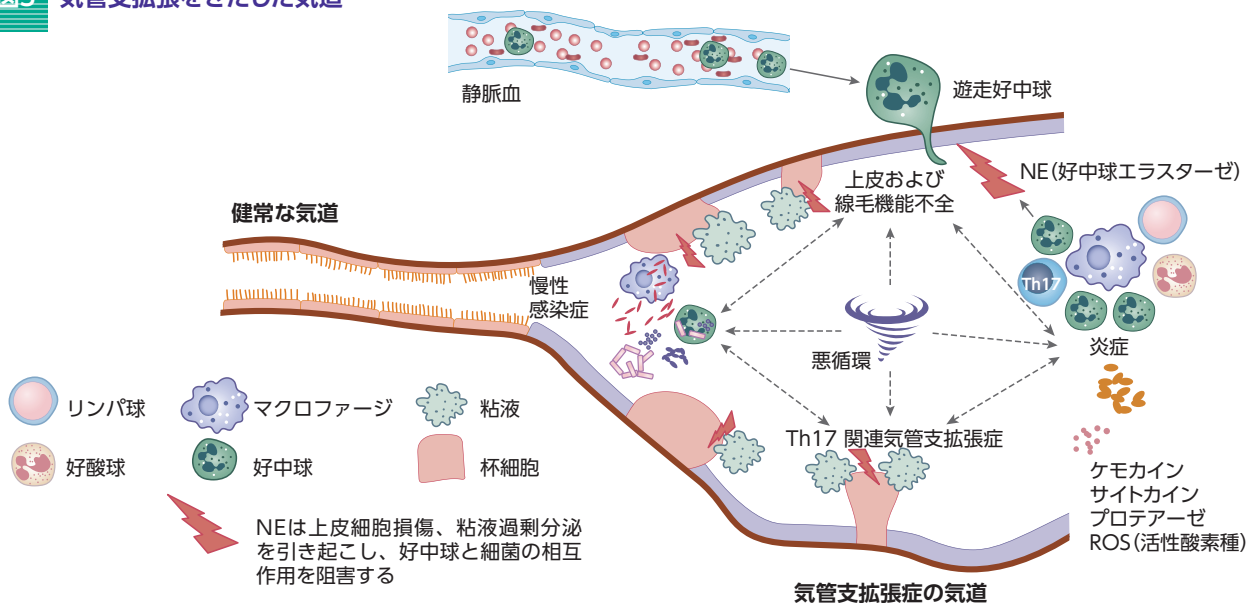
■ 持続性の気道感染は慢性好中球性気道炎および進行性の肺障害を引き起こします¹⁻⁴⁾

気管支拡張症患者の気道に広範に浸潤している主な炎症細胞^{5,6)}：好中球、好酸球、リンパ球、マクロファージ

■ 気管支拡張症における慢性気道炎症は主に好中球を介しており(図5)、疾患進行に重大な影響を与えます⁷⁾

マクロファージは通常、efferocytosisによって気道における好中球を制御していますが、気管支拡張症では好中球エラスターゼ(NE)の放出により、このプロセスが失われています⁶⁾

図5 気管支拡張をきたした気道⁸⁾



気管支拡張症で生じる制御不能な好中球性炎症

■ 気管支拡張症における好中球性炎症の亢進は、プロテアーゼとアンチプロテアーゼの不均衡(図6)から生じます⁹⁾

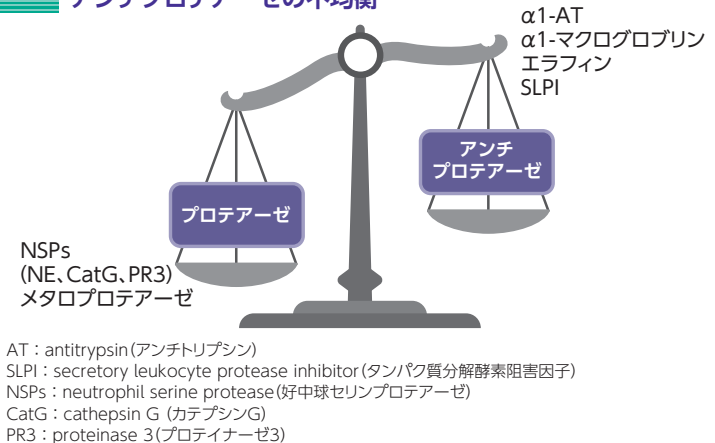
■ 好中球性炎症と関連する因子¹⁰⁾

- ・ 臨床的および放射線学的にみた疾患の程度
- ・ 将来における増悪リスクの増加
- ・ 呼吸機能低下

■ 制御不能な好中球性炎症を生ずる因子

- ・ 好中球エラスターゼなどのプロテアーゼを含む炎症性メディエーターの過剰放出¹¹⁾
- ・ 生存期間の延長とアポトーシスの遅延¹²⁾
- ・ 貪食作用の障害¹²⁾

図6 気管支拡張症におけるプロテアーゼとアンチプロテアーゼの不均衡



1) Polverino E, et al. Eur Respir J. 2017; 50: 1700629. 2) Dente FL, et al. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 642503. 3) Goeminne PC, et al. Respirology. 2014; 19: 203-210.
 4) King PT. Biomed Res Int. 2018; 2018: 6802637. 5) Keir HR, Chalmers JD. Semin Respir Crit Care Med. 2021; 42: 499-512. 6) Chalmers JD, et al. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 45.
 7) Giam YH, et al. Eur Respir J. 2021; 58: 2003157. 8) Solomon GM, Chan ED, Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022: chap 69.
 9) Polverino E, et al. Chest. 2017; 152: 249-262. 10) Chalmers JD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195: 1384-1393. 11) Gramegna A, et al. Eur Respir J. 2020; 2001702.
 12) Bedi P, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198: 880-890.



気管支拡張症の管理:集学的アプローチ

気管支拡張症の管理には、排痰指導などを含めた集学的アプローチが必要です

気管支拡張症の治療および管理の目標

■ 現時点では、気管支拡張症を適応とする既承認薬はありません¹⁾

■ 気管支拡張症の治療について、英国のガイドライン²⁾では、下記のように記載されています

- ・ 治療は、有益な効果と、有害事象を含む治療負担とのバランスによって決定される
- ・ すべての治療決定において、患者の選好および病歴を考慮すべきである

■ 気管支拡張症の治療目標として、ERSガイドライン³⁾では、「症状の軽減」「増悪の予防」「健康関連QoLの改善」「疾患進行の阻止」の4つを挙げ、多因子的かつ全体的なアプローチをとるべきとされています(図7)

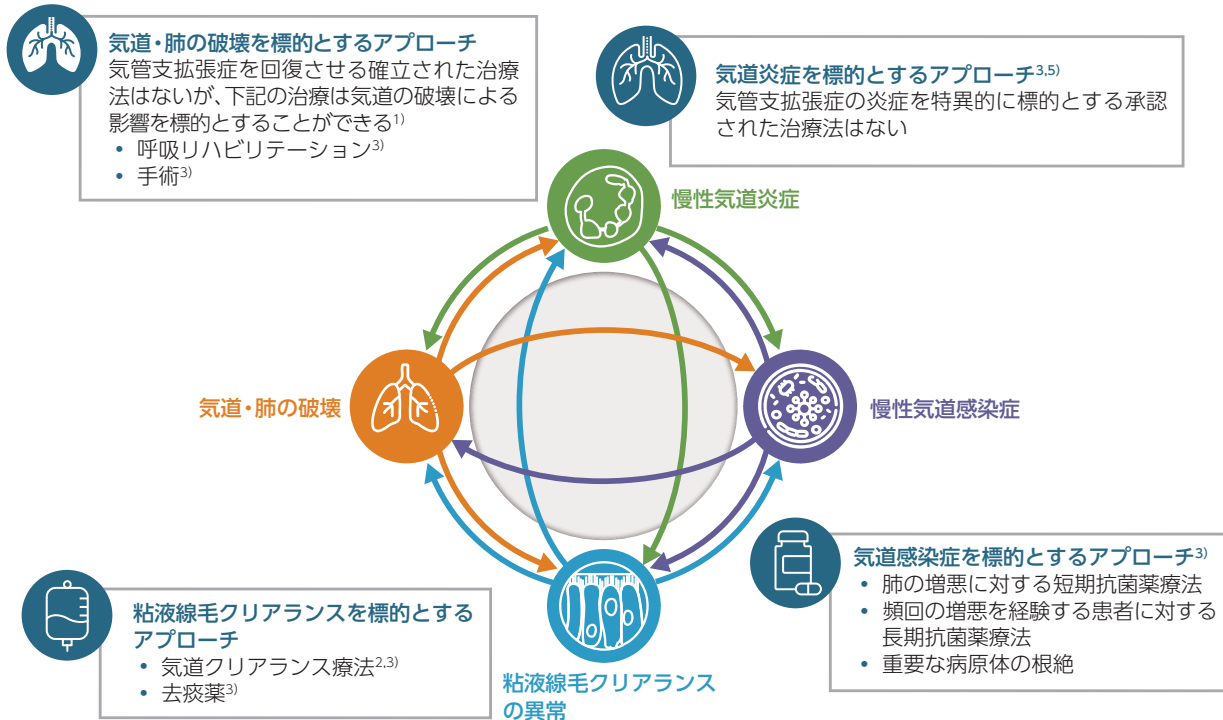
図7 気管支拡張症の治療目標³⁾



気管支拡張症を管理するための集学的アプローチ

■ 気管支拡張症では、基礎にある好中球性炎症を含む悪循環のすべての要素を標的とする集学的アプローチ(図8)が必要とされています^{1,4)}

図8 気管支拡張症への集学的アプローチ^{1-3,5)}



1) Keir HR, Chalmers JD. Semin Respir Crit Care Med. 2021; 42: 499-512. 2) Hill AT, et al. Thorax. 2019; 74(Suppl 1): 1-69.

3) Polverino E, et al. Eur Respir J. 2017; 50: 1700629. 4) Flume PA, et al. Lancet. 2018; 392: 880-890. 5) Chalmers JD, et al. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 45.