

気管支拡張症

～肺非結核性抗酸菌症の診療経験を中心に～

座長

松瀬 厚人先生

東邦大学医療センター
大橋病院呼吸器内科 教授



演者

朝倉 崇徳先生

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



サマリー

- 欧米を中心に、気管支拡張症が疾患概念として改めて注目されている。その背景には、英国や米国で高齢女性を中心に有病率が増えていることが挙げられ、欧米では大規模な気管支拡張症の症例レジストリ研究も開始されている。
- 気管支拡張症の原因は、地域によって異なる。欧州には、感染後、免疫不全、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) が多い。一方、我が国では報告が限られるものの特異性が多く、次いで副鼻腔気管支症候群、肺非結核性抗酸菌 (肺NTM) 症、感染後が報告されている。
- 1990年代に入ると、CT撮影により肺NTM症の80%以上で気管支拡張病変を有することが報告されるようになった。それ以前から米国を中心に肺NTM症の増加が報告されており、その診断のための喀痰塗抹・培養検査の過程でNTMが一定数確認されていた。
- 我が国では現在、女性を中心に肺NTM症の増加が指摘されている。肺NTM症を含め、多彩な慢性呼吸器疾患と気管支拡張症の関連を明らかにするためには、さまざまな領域の専門医が協働・連携して研究を進めることが重要である。

気管支拡張症 (bronchiectasis : BE) は、1800年代初頭にフランス人の医師、R. Laennecによって初めて報告されました。しかしその後の研究で、BEは特定の疾患ではなく、多様な病態を含む疾患群と理解されるようになりました(図1)。

Coleらは1986年、BE発症関連因子を複数挙げています¹⁾。例えば、気道粘液の線毛クリアランスの異常であれば、嚢胞

性線維症 (CF) や原発性線毛機能不全症 (PCD) が考えられてきました。また、CFについてはクロライドチャンネルの異常も推察されています。

さらに、免疫不全や自己免疫性疾患、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA) でもBEの発症頻度は比較的高く、薬物、喫煙、誤嚥などの外的刺激も背景因子に挙げられています。2017年の欧

州呼吸器学会 (ERS) ガイドライン²⁾でも、BEは慢性の呼吸器症状と画像上の気管支拡張像を特徴とする慢性呼吸器疾患と定義されており、背景疾患が多岐にわたることを示唆する表現になっています。

そうした中、2000年から2020年にかけて欧米を中心にBEの有病率が男女ともに上昇し、特に高齢女性で増えていることが報告されています³⁾。このため欧米ではBEに対する関心が高まっており、ERSが主導する2万人規模の観察研究EMBARCや、米国18施設によるBEと非結核性抗酸菌症 (NTM) のレジストリなどが立ち上げられ、BEのマネジメントに関する先のERSガイドラインも公表されました。

気管支拡張症の診断には 咳、痰に加え画像診断を用いる

BEの診断については、その根拠を咳、痰、増悪の既往のうち2つ以上と、CTの画像上での気管支径拡大所見の両方とするコンセンサスが公表されています^{2,4)}。実際にBEの症状では、月から年単位での咳や痰の持続が最も一般的です。また2017年のカナダの医学誌には、BEの症状の1つに「繰り返す呼吸器感染症」が挙

げられており、これも増悪の既往に一致する表現と考えられます⁵⁾。咳や痰という症状が非特異的であることを踏まえれば、画像所見を併せて診断するという考え方は適切です。

BEの画像診断では、気管支内腔径と肺動脈径の比(B/A比)を用います。B/A比が1を超えるとBEと診断されますが、65歳以上ではそのリスクが高まります。中には1以上でも無症状の場合があるので、高齢者では特に注意が必要です。また、肺の末梢から1cmぐらいのところに通常は見えない気管が見えることがあります。血管に沿った気管支拡張病変がリング様

に見えることから「signet-ring sign」と呼ばれ、これもBEを疑わせる所見です。さらに、気管支拡張所見が上葉に見られる場合はABPAやCF、あるいは結核感染後が、中下葉がメインであれば特発性、NTM、PCD、誤嚥、結核以外の感染後、免疫不全がそれぞれ考えられます⁶⁾。

BEの診断では重症度の判定も大切です。その基準として「Bronchiectasis severity index」が広く知られています。これは年齢、BMI、%1秒量FEV₁(%)、入院歴、増悪回数、mMRC呼吸困難指数(呼吸困難の重症度スケール)、緑膿菌感染、そのほかの病原体感染、肺病変の9項目

を点数化して判定するもので、点数が高いほど死亡、入院、増悪のリスクが高いことが示唆されています⁷⁾。

また、スペインのBEクリニック7施設の共同研究では、緑膿菌感染、mMRC呼吸困難指数、%1秒量、年齢、病変の広がり5項目を点数化して重症度の影響を検討し、重症と判定された患者の2割弱がBE発症5年後までに死亡することが報告されています⁸⁾。さらに、英国、アイルランド、ベルギー、イタリアの国際共同研究では、転移性腫瘍と血液腫瘍がBEの予後に強く関連することが確認されています⁹⁾。

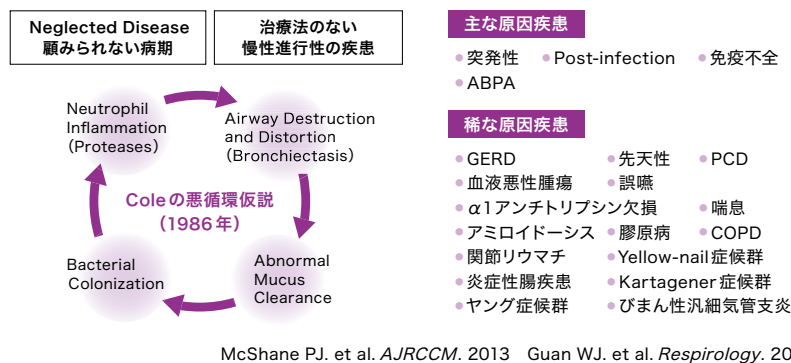
以上の結果は、我々の日常臨床における印象と変わらないように思われます。高齢、痩身、強い息切れ、増悪回数、肺機能の低下、緑膿菌感染、画像での病変、それらに加えて悪性腫瘍があれば、より予後が悪くなると考えてよいでしょう。

増悪回数が増えるほど
より増悪が増え予後不良に

BEの臨床像の大きな特徴として、気管支拡張症そのものの増悪を繰り返すことが挙げられます。2017年に海外でまとめられたエキスパートコンセンサスでは、①咳、②喀痰の量/粘度、③膿性喀痰、④呼吸困難・運動耐容能、⑤全身倦怠感、⑥喀血——の6項目のうち、48時間以内に3つ以上の症状が悪化し、治療の変更が必要になった状態を増悪と定義しています¹⁰⁾。Chalmersらの2018年の報告では、増悪回数が増えれば増えるほど、増悪が増えて予後が悪くなることも示唆されており、この報告では急性増悪の背景因子に緑膿菌、インフルエンザ菌、肺機能の低下、重症の画像所見、COPDが挙げられています¹¹⁾。

BEの急性増悪の治療では微生物に応じた適切な抗菌薬や、吸入気管支拡張薬の投与が基本になり、2017年のERSガイ

図1 気管支拡張症は様々な背景からなる呼吸器疾患群である



Reprinted with permission of the American Thoracic Society. Copyright © 2022 American Thoracic Society. All rights reserved. Cite: Author(s)/Year/Title/Journal title/Volume/Pages. The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine is an official journal of the American Thoracic Society. The authors, editors, and The American Thoracic Society are not responsible for errors or omissions in translations.

図2 気管支拡張症の治療戦略

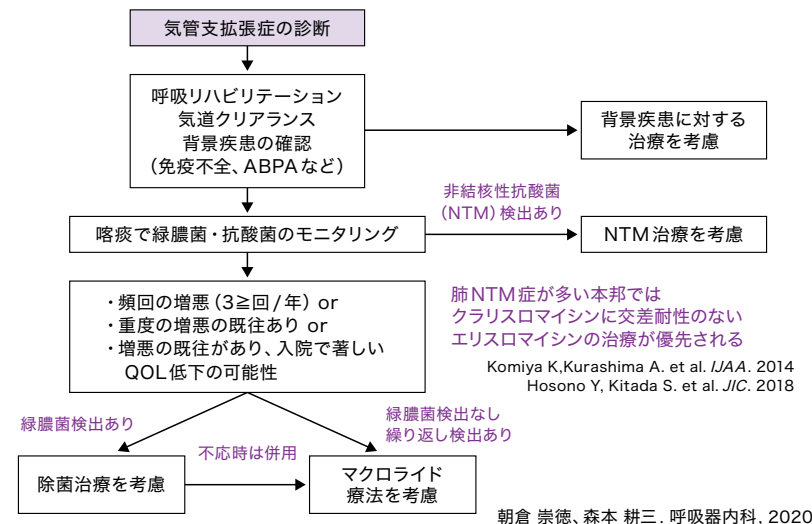
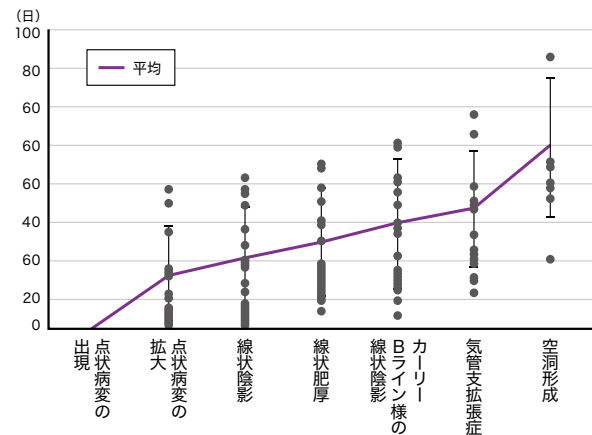
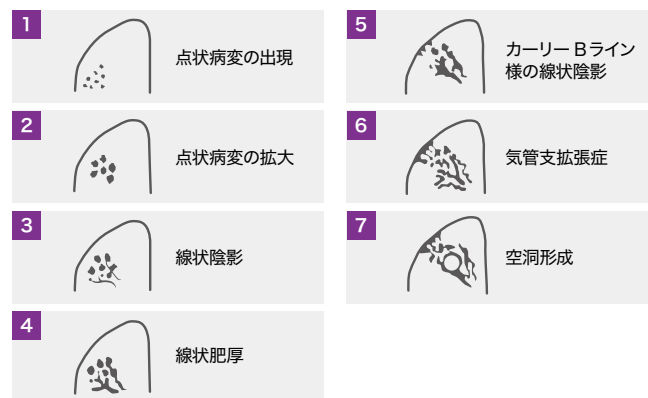


図3 肺NTM症は気管支拡張症と密接に関連する



Kurashima A. Kekkaku. 2004.

ドラインでは、抗菌薬を投与する際は病原学的検査をした上で、抗菌薬を10～14日間投与することが推奨されています²⁾。それでも、重症例では増悪を繰り返すことが先のChalmersらの検討でも示唆されているため、この悪循環を断ち切ることが何より重要になります。また我が国では、BEの背景疾患の1つである肺NTM症が諸外国に比べて多いため、常に念頭に置く必要があります。

なお、BEに対する手術の推奨度はそれほど高くありませんが、薬物療法への反応が低く、増悪が繰り返される患者で病変が限局される場合は推奨されています。さらに、慢性的な湿性咳嗽例や喀痰喀出困難例では、呼吸リハビリテーションおよび気道クリアランスなどの理学療法が強く推奨されています。

BEの治療戦略は欧米の大規模研究などで現在も検討されていますが、BEの背景疾患は多彩であることから、適切な治療を行うためにもその診断と重症度の判定が重要になります。重症例では増悪が繰り返され、それがさらなる重症化を促し、QOL(生活の質)の低下のみならず予後不良につながります。ぜひ適切な手順でBEの診断を行い、増悪の悪循環を断ち切る治療を考えていただきたいと思います(図2)。

BEの背景疾患は地域による違いが大きい

ここまでBEの背景疾患は多彩であることを述べてきましたが、それらは地域によって大きな違いがあることが知られています。

例えば欧州では、肺NTM症の絶対数がそもそも少ないため、肺NTM症とBEの関連が論じられることはほとんどありませんでした。実際、欧州の10のデータベースに蓄積された18歳以上のBEの病因を解析した2017年の報告では、特発性が29%で最も多く、COPDが15%、感染後が14%で続きますが、NTMの検出率は5%未満にとどまっています¹²⁾。

肺NTM症の病型は、肺尖部に空洞を作る線維空洞型(FC型)とBEを主病変とする結節・気管支拡張型(NB型)に大別されます。FC型は陳旧性結核やCOPDなどで組織が破壊された肺に見られ、男性に多いとされています。一方、NB型は基礎疾患がなく、やせ型の中老年女性に多いと考えられています。米国ではRosenzweigらの報告などから、肺NTM症では男性のFC型が多いと考えられていたわけですが、1989年に基礎疾患のない20を超える発症例が女性を中心に報告

され、その後NB型が増えつつあることが示唆されました¹³⁾。

我が国でも近年、NB型の肺NTM症がかなり増えていると報告されています¹⁴⁾。複十字病院の奥村昌夫先生らも、1980年代までは男性のFC型が主流だったのに対し、1990年代後半から女性のNB型が非常に多くなっていることを報告しています¹⁵⁾。それを裏付けるように、1995～2001年に静岡県内4施設でまとめた肺MAC症のデータでは、全体の64%が女性で占められていました¹⁶⁾。なお、典型的なFC型とともに、NB型でも空洞を認める集団では、空洞を認めないNB型に比べて予後が悪い一方で、肺NTM症の再燃や再感染はNB型に多いと考えられています¹⁷⁾。

肺NTM症とBEの関連を示唆する論文は多い

1990年代に入ると、MooreらがCT撮影により肺NTM症の80%以上で気管支拡張病変を認めることを報告し、そうした病変は肺NTM症発症後に結節を認めた部位に出現するため、経時的に起こり得る可能性を示唆しました¹⁸⁾。同じ頃、Hartmanらもthin section CT(TS-CT)

画像を用いた検討で、悪性腫瘍や免疫異常などの基礎疾患がない肺NTM症では、すべて結節陰影と気管支拡張病変が観察され、NB型の特徴に当たることを報告しました¹⁹⁾。

複十字病院の倉島篤行先生も、肺NTM症のほとんどを占める肺 *Mycobacterium avium* complex 症 (肺MAC症) の自然経過を検討し、先のMooreらの報告と同様に、小結節病変に始まり、陰影を生じ、やがて気管支拡張病変が出現することを報告しています²⁰⁾ (図3)。しかし、まだ肺NTM症が直接気管支拡張症の進展自体に関与しているのか、bystanderとしての検出を見ているのかは議論があり、最近の総説では「closely associated」といった記載に留まっています。

現在、国内12施設で肺NTM症とBEを登録する症例レジストリ研究「Japanese Nontuberculous Mycobacteriosis-Bronchiectasis Registry」が進行中です。BE903例の中間解析では、78.5%に肺NTM症の既往を含めて診断歴があることが確認されています。この研究では、肺NTM症を有するとBEの重症度も高い

ことが示唆されており、やはり肺NTM症と気管支拡張病変が濃厚に関連している可能性が推察されます。

肺NTM症と気管支拡張病変との関連については、未だ議論があるところです。現時点ではBEが肺NTM症の原因なのか結果なのか、依然としてよく分からないのが実情です。ただそれでも、我が国では肺NTM症による死亡数が増加しています²¹⁾。また複十字病院の森本耕三先生によれば、医中誌における肺NTM症の報告数が、2000年以降はBEより際立って増えているとのこと。肺NTM症は呼吸器領域の医師にとって、今や常に念頭に置くべき疾患になってきたと言えます。

患者集団が拡大している日本が肺NTM症の研究の鍵を握る

米国では1970年代から、我が国では1990年代から肺NTM症の報告が増加し、病型の主流もFC型からNB型に移行していることはすでに述べた通りです。一方、欧州では患者数が少ないとはいえ、男

性の喫煙者が多くを占め、COPDの有病率も高いとされています²²⁾。つまり、欧州では男性のFC型が多いと考えられ、それは1980～90年代の日本に近い状況と推察されます。

だとすれば欧州でも、今後は現在の米国や日本のように、NB型が急増する可能性があります。そうした肺NTM症の世界のトレンドを予想するとともに、本日のテーマの1つに取り上げたBEとの関連を明らかにするためには、既に患者集団が拡大している日本における研究が大きな鍵を握ると思われる。

複十字病院の倉島篤行先生、慶應義塾大学の長谷川直樹先生や南宮湖先生を中心に、私たちはNPO法人「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)」を立ち上げ、BEを含めた肺NTM症の研究を開始しています。肺NTM症の研究では、これまででも多くの施設の先生方にご協力をいただけてきました。今後は肺NTM症の専門家に限らず、喘息やCOPDを専門とする先生方とともに包括的なBEの研究体制が整えられ、さらに拡充されることを願っています。

座長のこぼれ——松瀬 厚人先生

10年以上前は、NTMは結核の空洞に定着するものなどと言われ、結局のところ肺NTM症とは何なのか分かっていませんでした。本日の朝倉先生のご講演でも、欧米と日本で集積されたデータが異なることや、病態に違いが見られることなどが示され、肺NTM症の研究が、実に難しいテーマであることが改めて分かりました。加えて、肺NTM症感染と気管支拡張病変はどちらが原因でどちらが結果なのかまだ分からないのお話もあり、未知の部分が依然として多い領域なのだと思います。

ただ、肺NTM症の経過中に気管支拡張病変が出現するという認識にはコンセンサスがあるようですので、そこから病態の詳細な解明に道が開かれるのかもしれない。今後も診断の精度を深め、増悪予防や菌の陰性化を目指す新たな治療法を、われわれ臨床医が協力して考える必要があると思います。われわれにできることはまだいろいろあるはず。皆さんと力を合わせて、さらなる研究を進めていきたいと思います。

参考文献

- 1) Cole PJ. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986; 147: 6-15.
- 2) Polverino E. et al. *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1700629.
- 3) Quint JK. et al. *Eur Respir J.* 2016; 47(1): 186-193.
- 4) Weycker D. et al. *Chron Respir Dis.* 2017; 14(4): 377-384.
- 5) Smith MP. *CMAJ.* 2017; 189(24): E828-E835.
- 6) Pakzad A. et al. *Clin Chest Med.* 2022; 43(1): 47-60.
- 7) Chalmers JD. et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(5): 576-585.
- 8) Garcia M. et al. *Eur Respir J.* 2014; 43(5): 1357-1367.
- 9) McDonnell MJ. et al. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(12): 969-979.
- 10) Hill AT. et al. *Eur Respir J.* 2017; 49(6): 1700051.
- 11) Chalmers JD. et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(11): 1410-1420.
- 12) Araujo D. et al. *Eur Respir J.* 2017; 50(6): 1701289.
- 13) Prince DS. et al. *N Engl J Med.* 1989; 321(13): 863-868.
- 14) Furuichi K. et al. *Respir Med.* 2019; 152: 74-80.
- 15) Okumura M. et al. *Intern Med.* 2008; 47(16): 1465-1472.
- 16) Kuroishi S. et al. *Eur Respir J.* 2008; 32: 147-152.
- 17) Koh WJ. et al. *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1602503.
- 18) Moore EH. *Radiology.* 1993; 187(3): 777-782.
- 19) Hartman TE. et al. *Radiology.* 1993; 187(3): 787-790.
- 20) Kurashima A. *Kekkaku.* 2004; 79(12): 737-741.
- 21) Morimoto K. et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(1): 1-8.
- 22) Prevots DR. et al. *Clin Chest Med.* 2015; 36(1): 13-34.