

【投稿】

気管支拡張症revisited

－全身性炎症性疾患に見られる気管支拡張症

第3部：関節リウマチ、潰瘍性大腸炎などに合併する気管支拡張症

徳田 均*

*JCHO東京山手メディカルセンター呼吸器内科（〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1）

Bronchiectasis revisited (3)

Hitoshi Tokuda*

*Department of Respiratory Medicine, Tokyo Yamate Medical Center, Tokyo

要旨

関節リウマチ、潰瘍性大腸炎などの全身性炎症性疾患にはしばしば気管支拡張症、細気管支炎などの気道病変が合併する、その頻度はRAにおいて30%以上と言われる。これらは単に症状で患者を苦しめるのみならず、さまざまな感染症の母地となり患者の予後を不良ならしめる。また一部の例で閉塞性肺機能障害を起こしQOLを低下させる。RAや血管炎の一部では、持続する気道の炎症が末梢気道を破壊、拡張させ、蜂窩肺に類似した像を呈する。従来これらの疾患におけるUIPパターンの間質性肺炎とされてきたものの中にはこの機序による細気管支拡張が多数混じっている可能性があり、再検討が求められる。

Keywords : 気管支拡張症, 関節リウマチ, 潰瘍性大腸炎, /bronchiectasis, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) や炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) に気道病変、特に気管支拡張症 (bronchiectasis : BE) が合併することは以前より知られていたが、その頻度、成立機序、原疾患の経過に与える影響などについて詳細な検討が行われるようになったのは比較的近年の事に属する。疾患としては、RAに多く、次いでIBD、その中でも潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) 、以下頻度は下がるが血管炎、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) 、全身性エリトマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) 、全身性強皮症 (systemic sclerosis : SSc) などである。こ

れらは自己免疫疾患 (autoimmune diseases) との語で概括されてきたが、この名称は疾患によっては必ずしも適切とは言えない。各疾患において見出される自己抗体が病態形成に関与するとは限らず、UCでは自己抗体すら発見されていない。最近は免疫性炎症性疾患 (immune-mediated inflammatory disease : IMID) との名称も広く使われている。いずれも免疫システムの過度な働きによりさまざまな臓器に炎症が起こり、組織損壊を生じる疾患であるが、その中で何故、主病変部位 (関節、腸管) とは離れた気道にも病変が生じるのか、そしてその気道病変はその患者の経過、予後にいかなる意義を有するのか、本稿ではその視点から、現在までに集積されている知見を、RA、UC、

表1 HRCTを用いて調べたRA患者におけるBEの頻度（前向き研究）

筆者	国	n	平均年齢	RA罹病期間（年）	BEの頻度（有病率）（%）	文献
Perez T	France	50	57.8±1.5	14.4±1.3	30	Am J Resp Crit Care Med 1994
Cortet	France	68	58.8±10.6	12±9.2	31	Ann Rheum Dis 1997
Despauux	France	46	60.1（30-85）	10.1（1-32）	41	Rev Rhum Engl Ed 1998
Mori	日本	126	60.0±12.4	0 or 11.8±9.7 [§]	41	J Rheumatol 2008
Wilsher	New Zealand	60	54（26-76）	0.6（0-1）	35	Resp Med 2012

§65例で1年以内（表中で0と表記），61例で1年以上

血管炎の3疾患を中心に紹介したい。

関節リウマチ

RA患者に高率に気道病変が合併することは以前より知られていた。RA患者の肺をHRCTで精細に調べる研究は20年ほど前から始まっており，その多くが非常に高い率でのBEの合併を報告している¹⁾。しかしこのBE，そしてより末梢の気道病変を併せてのRAの気道病変の，RAという疾患の臨床経過における意義については，ようやく近年になって議論されるようになった²⁾。現在，RAのBEは，関節に主座は置きつつ全身性に展開するRAという免疫異常疾患の関節外病変であり，RA患者特有の過剰な免疫応答が気道において現れたもの，との理解が広まりつつある。またこれらはRA患者の予後に深刻な影響を及ぼすことについても，ようやく認識が深まりつつある。筆者は別にこの主題につき解説したので，詳細はそちらを参照されたい¹⁾²⁾。ここでは概略のみを説明する。

1. 疫学

近年行われた比較的大規模な前向き研究を

表1に示した。いずれも30～40%と非常に高い合併頻度を報告している。RA患者の3人に1人はBEを有するというこの数字はなかなか臨床家には受け入れ難いかも知れない。しかしRAのBEは自覚症状を訴えることが非常に少ないこと，またBEは胸部単純写真では検出されず，正確な診断はHRCTによるしかないことは国際的なコンセンサスとなっている³⁾。

2. 画像

RA患者のBEの多くは，両肺野，複数葉にまたがって分布するびまん性BEの像を呈する（図1a）。周囲に必ずしも肺の炎症性虚脱を伴うわけではなく，また壁の肥厚も比較的軽微な例が多く，単純X線写真では認識し難いのはおそらくこれらの理由による。末梢気道病変，すなわち細気管支炎も高頻度にみられる（図1b, c）。しばしば，主軸気管支のみならずその周囲に多数の拡張気管支，あるいは囊胞様所見を見ることがある（図2）。これらは分枝，あるいは反回枝にも炎症，拡張が起こっているためと解釈される。

3. 成り立ち

第1部で述べたように，一般にBEは，何ら

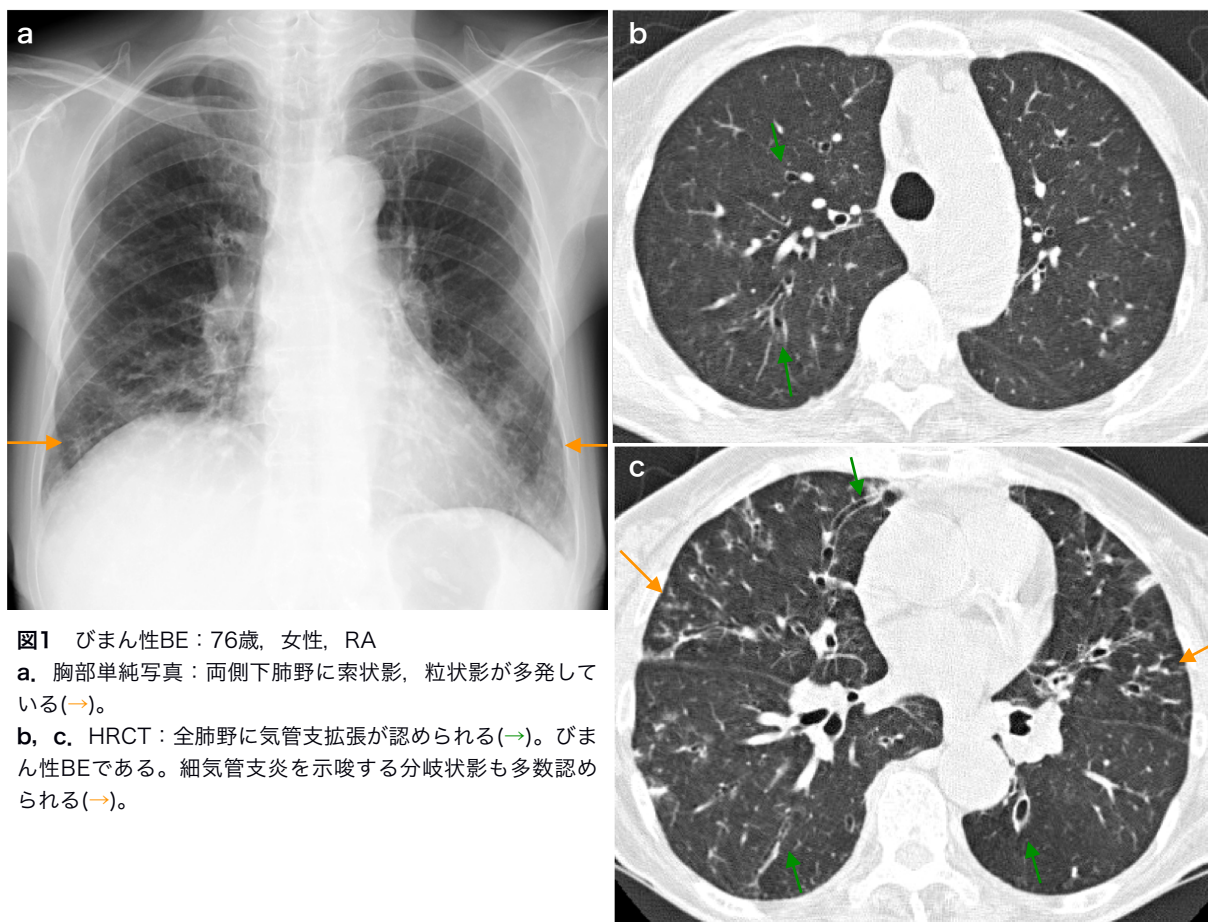


図1 びまん性BE：76歳，女性，RA

a. 胸部単純写真：両側下肺野に索状影，粒状影が多発している(→)。

b, c. HRCT：全肺野に気管支拡張が認められる(→)。びまん性BEである。細気管支炎を示唆する分岐状影も多数認められる(→)。

かの契機（多くは強い炎症）で気管支に脆弱部分が成立すると，そこに細菌の定着が起こり，それに対する過剰な免疫応答，炎症が持続し，気管支の構造改変が進行，さらに粘液の過剰分泌，クリアランス能の低下なども加わって細菌の定着が助長されそれが更に炎症を促進する，という悪性サイクルで説明される⁴⁾。しかしRAのBE患者では小児期の重い肺炎のエピソードなどは通常確認されず，さしたる呼吸器症状もないまま，CTにて発見されたときには広範なBEの像を呈している。そもそもBEにみられる緑膿菌，インフルエンザ菌などは最近のマイクロバイオーーム研究で健常人の下気道にも常在していることが明らかとなっており⁵⁾，なぜ一部の宿主，特にRAなどの宿主でこれに対する強い免疫応答が起こっ

てしまうのかについては，特別な説明が必要である。RAの患者に絞って気道炎症を実証的に検討した研究は乏しいが，近年，RA，およびBEにおいて，それぞれIL-17系の亢進が報告されており，病態的に共通点がみられる⁴⁾。また，最近のマイクロバイオーーム研究の進歩の中で，BEにおいて下気道のマイクロバイオーームの乱れが観察され，原因なのか結果なのかは未解決であるが，持続性炎症の成り立ちとの密接な関係が考察されている⁶⁾。また腸管のマイクロバイオーームの乱れ（dysbiosis）と気道の炎症との関連も議論されている。腸管のマイクロバイオーームの乱れはまたRAの発症とも関連するとの報告も相次いでいる。これらを踏まえ，Boytonらは，RAなどの全身性炎症性疾患におけるBEの成

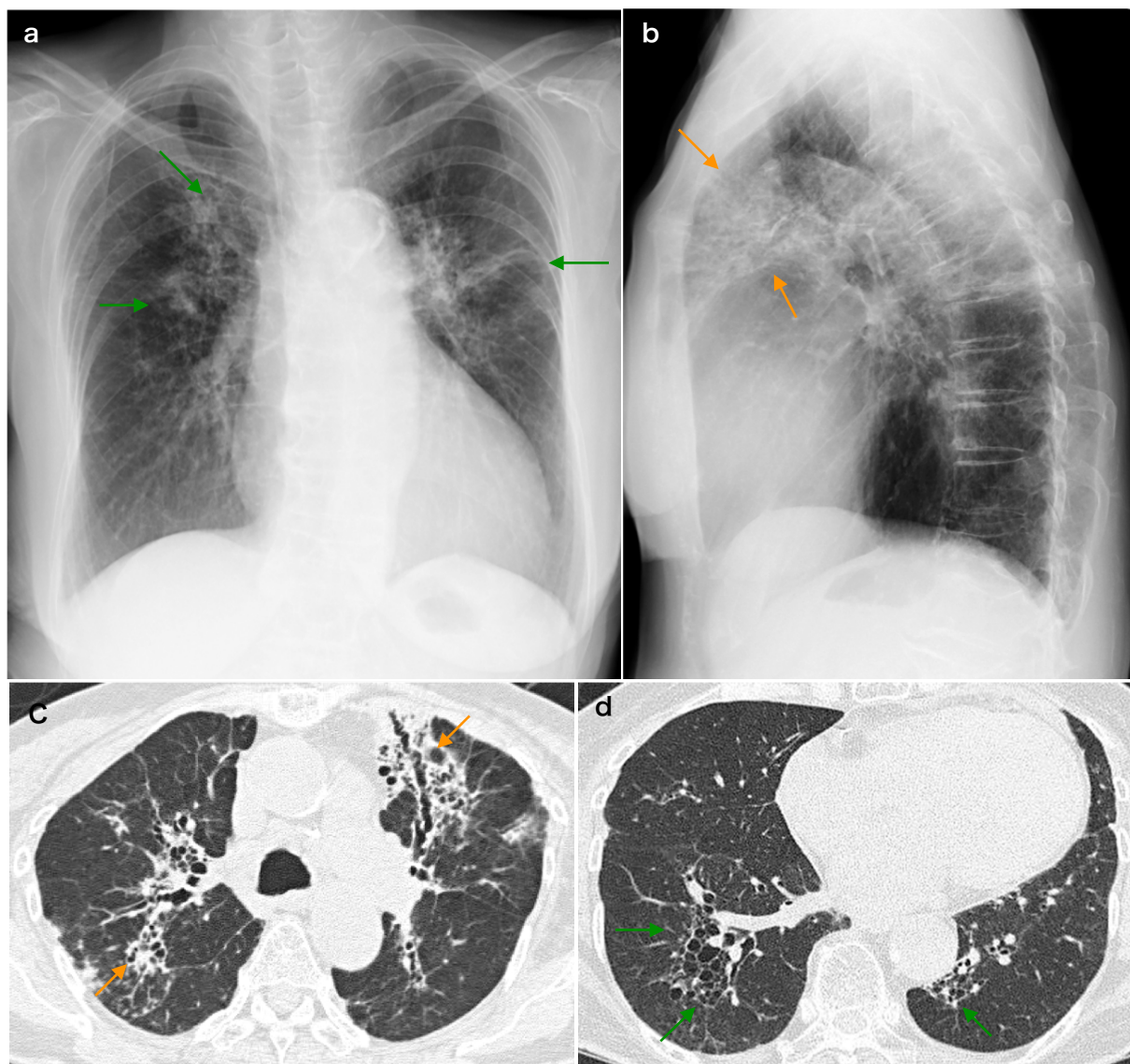


図2 著しい嚢胞形成を伴う気道病変：81歳，女性，RA

a, b. 胸部単純写真(正, 側)：両側肺門から放射状に浸潤影が広がる(→)。側面で区域性分布が確認できる(→)。

c, d. 主軸気管支の周囲の浸潤影中に透亮像が多発している(→)。一部では泡沫状にさえ見える(→)。全て拡張した気管支である。主軸枝からの分枝，反回枝も炎症性の拡張を起こしていると考えられる。

り立ちには，何らかの遺伝的素因の関与も認めつつ，気道あるいは腸管のマイクロバイオームの乱れが宿主の免疫応答の大きな乱れを起こし（dysregulation），IL-17を介した好中球性の炎症が持続するとの可能性に言及している⁴⁾。実証的な検討が待たれるところである。

一方，RAという疾患の発症にBEが関わる，すなわちRAの始原としてまずBE（を含

む慢性下気道感染症）を場とした免疫応答があり，その結果として抗CCP抗体などの自己抗体の形成がみられ，これがRAの発症につながるとの説が欧米でにわかに台頭し，注目が集まっている⁷⁾。非常に興味深い方向性で，今後の発展が期待される。私見では，RAに合併するBEの少なくとも一部はRA発症にはるかに先行しており（図3），病因論的に関わっている可能性はありうる。しかしそれは



図3 気管支拡張症が先行：55歳，男性，RA

4カ月前にRAと診断された。以前から健診の度に胸部に異常影ありと言われている。小児期より風邪をこじらせやすかった。少なくとも10年以上前からBEがあったと推定される。先行する慢性下気道がRAの発生に関与した可能性を示唆する症例。

ごく一部と考えている。

4. RA患者の生命予後におけるBEの意義

1) 細菌感染症の母地となり，不良な予後をもたらす

細菌性肺炎を発症したRA患者の80%以上にCTにて気管支拡張症などの基礎病変が見られるとの報告がある（図4）⁸⁾。RA患者は細菌性肺炎の罹患リスクが一般宿主の2倍とされるが⁹⁾，これはそのような事情が関わっているものと推察される。またBEを合併したRA患者の予後は極めて不良であり，死因は主に肺感染症とされる¹⁰⁾。これらはやはり気道病変の存在と関連しており，RA患者の不良な予後の一部はこれで説明される。

2) 非結核性抗酸菌症の母地となる

米国の大規模な疫学的研究でRA患者は一般人に比しNTM症の罹患リスクが2倍，そこに生物学的製剤が投与された場合10倍になるとされる¹¹⁾。わが国でも生物学的製剤投与下に異常に高い頻度でNTM症が発症し，問題となっている。これらの高い頻度は，RA患者における気道病変などの既存肺疾患がもたらしたものと推

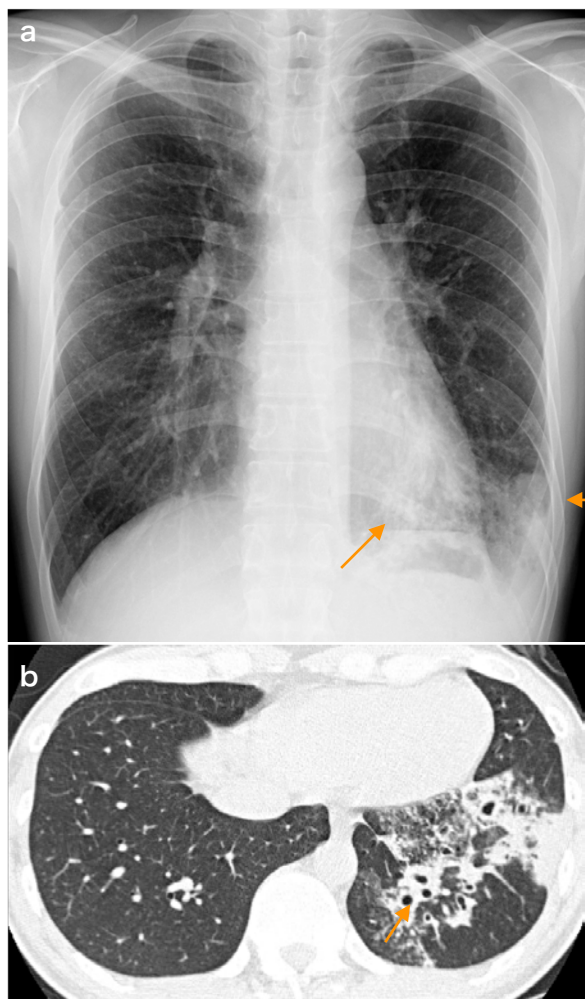


図4 RA患者に見られた左下葉の肺炎：42歳，男性

a. 高熱，咳，痰など，典型的な肺炎の症状で受診した。左下肺野に斑状の浸潤影がみられる（→）。

b. HRCT：浸潤影の中に拡張した気管支がみられる。RA患者の細菌性肺炎では非常に高率にその基礎疾患として気管支拡張症がみられる。

定される¹²⁾。予後であるが，MAC症に限るとわが国では死亡例は報告されていない。しかし治療困難な病態であり，死亡は長期間経過後に生じるので，注意は必要である。なお，生物学的製剤投与下に発症したMAC症は適切に対応すれば治療は困難ではないとの報告がある¹²⁾。

3) 閉塞性肺障害を起こし不良な予後をもたらす

一般宿主のBEにおいても進行すると末梢気道の閉塞が進行し重大な問題となることは，

第1部，第2部でも述べてきたが，RA患者においてこのパターンが特に強くみられることを初めて実証的に見出したのはNanniniらの研究である。信頼性に定評のあるRochester epidemiology projectの一つとして行われたpopulation basedかつ長期間の縦断的観察において，RA患者は一般人に比し，閉塞性肺疾患を生じやすいこと（ハザード比1.54），そしてひとたび発症した場合の死亡リスクは2倍である事が報告された¹³⁾。

5. 末梢性気管支拡張とRA関連の間質性肺炎（RA-ILD）（特にUIPパターン）

MTX，生物学的製剤などの新世代治療の導入により，RA患者の予後は改善しているが，これは主にこれら治療により関節外病変の減少をもたらしたものである。しかしRA-ILD（rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease）は例外で，今なお増加傾向にあり，大きな問題となっている¹⁴⁾。RA-ILDの中でUIPパターンを呈する例は予後不良であると言われてきたが，その理由は解明されておらず，そもそもRA-UIPの成立機序，過程についてもこれまでほとんど研究がなかった。われわれは肺炎を繰り返す中から気管支拡張症が新たに出現，その後も炎症のコントロールに難渋している内に胸膜に沿って蜂窩肺様構造を呈した1例を報告した¹⁵⁾。病理学的解析によれば，胸膜直下に多数形成された蜂窩肺を思わせる構造は，炎症により末梢気道（細気管支）及びその周囲の肺胞構造が破壊され形成されており，炎症性の成り立ちである事が確認された。このような機序は多くのRA-ILD（UIPパターン）の症例でHRCTの連続画像の綿密な解析や病理学的

検索で確認でき（図5），私見では，RA-UIPとされる症例の半数以上においてこのような炎症性の成り立ちが想定される（未発表データ）。

炎症性腸疾患（IBD）

IBDは近年激増しているが，これらは多臓器に病変を形成する全身性異常免疫疾患でもあり，その一つとして気道，肺病変も問題となっている¹⁶⁾。IBDの中ではUCに多くクローン病には少ない。IBDの気道病変に関しては海外では多くの報告が集積されているが¹⁷⁾，その頻度に関する信頼度の高い調査は行われていない。わが国では茂田が，炎症性腸疾患センターを有する総合病院からの報告として，入院歴のあるUC患者660例について胸部単純写真などの画像から後ろ向きの検討を行い，画像所見から気道病変（BEおよび細気管支炎）が疑われた例の頻度を2.1%，その中で呼吸器症状があるのは1.2%であったとしている¹⁸⁾。

気道病変の症状は，咳，痰，発熱，労作時息切れなどである。慢性副鼻腔炎の合併が多いこともRAと共通しており興味深い。気道病変の分布は，中枢は気管から末梢は細気管支まで，広がりも限局性のものからびまん性のものまでさまざまである。気管支鏡検査では気管支粘膜の著名な発赤および多量の濃性痰を認め，BALFの分析ではリンパ球もしくは好中球の増加がみられる。しかし細菌学的検査では有意な病因菌は検出されない。治療としては，ステロイド（経口，吸入）が有効とされるが，経口ステロイド，吸入ステロイド（inhaled corticosteroid：ICS）でも制御で

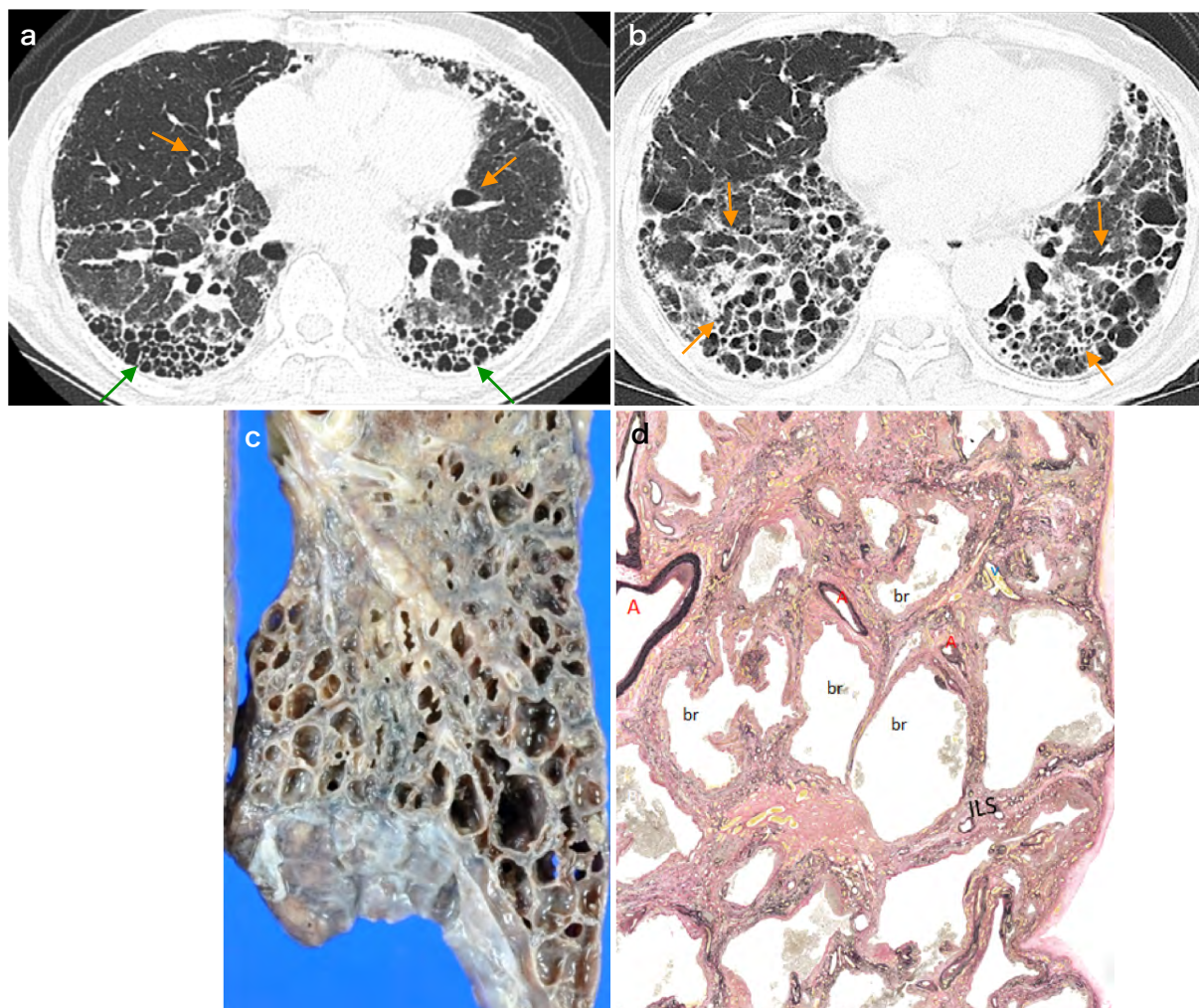


図5 一見蜂窩肺様の画像所見を呈したRA患者の肺病変：72歳，男性

a. HRCT：2年前RAを発症。主訴は咳，痰，労作時呼吸困難。両肺野の胸膜側に多数の嚢胞が密集，配列している(→)。現代のCT診断学ではUIPパターンのILDと判断される(実際10年前からIPFと診断されていた)。しかし中枢側の気管支も拡張している(→)。(国立国際医療研究センター呼吸器内科・泉信有先生ご提供)

b. 5mm厚スライス：病変の空間性連続性は厚切りの方が判断しやすい。このスライスを中心とした連続画像の解析で，密集した嚢胞はその多くが拡張した気管支である事が読み取れる(→)。

c, d. 剖検肺の病理所見：肺炎を繰り返し，3年の経過で肺炎と呼吸不全で死亡し，剖検が行われた。

c. マクロ病理像：下葉に多数の嚢胞が密集している。一見，IPFの蜂窩肺に似る。しかし胸膜面は平滑であることに注意。

d. 弱拡大病理所見：嚢胞は拡張した気管支，細気管支からなる。周囲肺と共に炎症性に破壊された結果であり，IPFの蜂窩肺とはまったく形成機序が異なる。

A：肺動脈，br：気管支，ILS：小葉間隔壁。(×4, EVG)
(泉信有先生，武村民子先生ご提供)

きず，免疫抑制薬タクロリムスによりようやく制御できた例も報告されている(図6)¹⁹⁾。

興味深いことに，気道病変はUCの治療としての大腸切除術後に発症することが多い。欧米の総説でもこの事実は強調されているが，その機序については謎が多い。

UCで大腸切除後も含め気道に炎症を起こす機序として，欧米では，腸管において活性化されたリンパ球の気道粘膜下リンパ装置へのホーミングなどが論じられており，これからの分野である²⁰⁾。

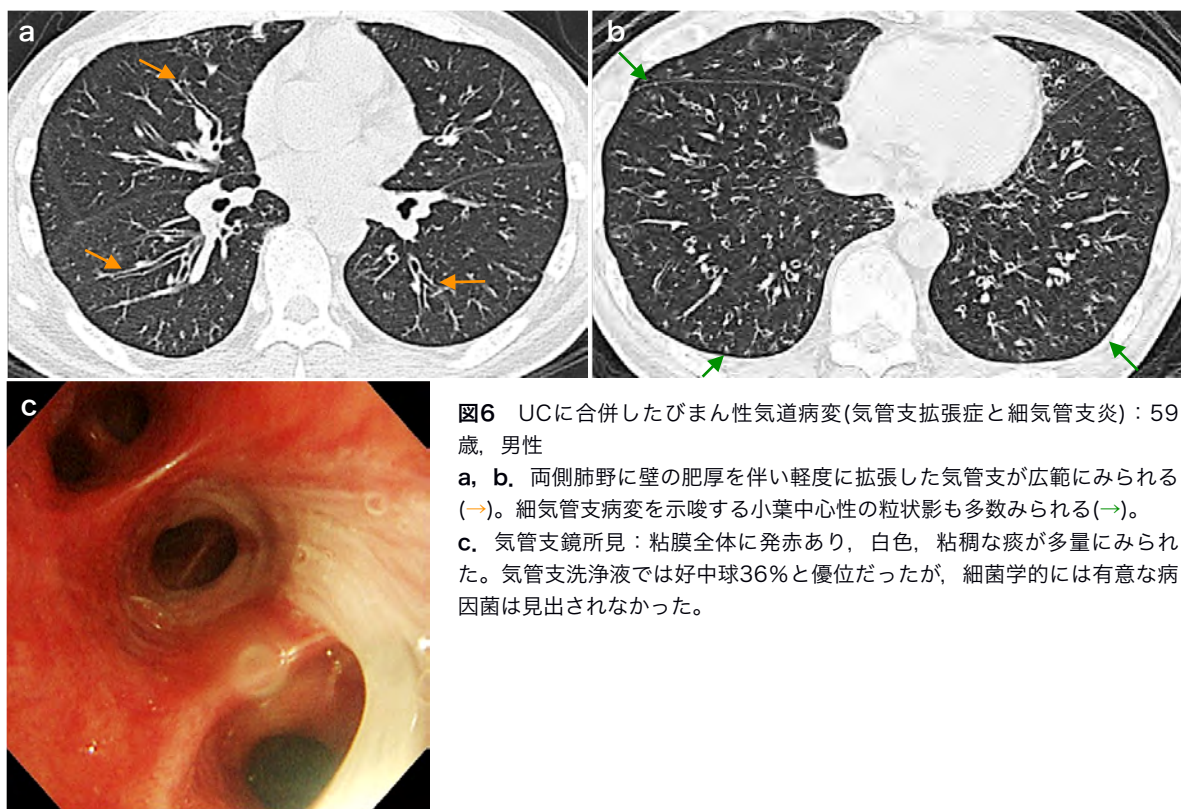


図6 UCに合併したびまん性気道病変(気管支拡張症と細気管支炎)：59歳、男性
a, b. 両側肺野に壁の肥厚を伴い軽度拡張した気管支が広範にみられる(→)。細気管支病変を示唆する小葉中心性の粒状影も多数みられる(→)。
c. 気管支鏡所見：粘膜全体に発赤あり、白色、粘稠な痰が多量にみられた。気管支洗浄液では好中球36%と優位だったが、細菌学的には有意な病原菌は見出されなかった。

血管炎

ANCA関連血管炎のうち、MPO-ANCA陽性例の肺病変は、UIPパターンを呈する間質性肺炎が多いとされてきた。しかしIPFと比較しつつ詳細に病理像を検討した武村らは、RA同様の細気管支病変がみられること、また胸膜下に配列する嚢胞（この所見を以て従来はUIPパターンとされてきた）の形成機序を検討した結果、小葉内気管支とその周囲肺胞の炎症性破壊が形成に寄与していることを明らかにした²¹⁾。RA同様、従来のHRCTではUIPとされてきた例の多くが、実は炎症性の成り立ちであることが示された意義は大きい。今後、自己免疫疾患に合併するUIP型間質性肺炎についてはその成立機序につき、詳細な見直しが必要となろう。

その他の膠原病

その他の自己免疫疾患として、RAと並んで気道疾患の多いことで知られるSSでは、507例を検討したスペインの研究で8%とされ、Koyamaらは日本で原発性SS60例の胸部CT画像を検討し38%で気管支拡張症を認めたと報告している²²⁾。強直性脊椎炎では303例のmeta-analysisで11%との頻度が報告されている²³⁾。SLEやSScについては母数の大きい信頼できる報告には乏しい。一方国内では、強直性脊椎炎、SLE、SScについては報告がない。しかしこれは単に検討が行われていないだけかもしれない、実際はRA、SSよりは頻度は低いが一定数存在する可能性がある。筆者もSLEに合併したびまん性BEの1例を経験している。

おわりに

RA, UCなどの全身性炎症性疾患におけるBEの合併は、その存在こそ以前より知られていたものの、その詳細な疫学、成立機序、患者予後における意義、治療法などはようやく本格的な研究が緒に就いたばかりである。この主題については、粘膜を介した微生物と宿主免疫装置の応答mucosal immune systemという新しい魅惑的な方法論が台頭してきており、その背景には新世代の遺伝子解析装置の広範な普及、応用がある。今後大いに発展が期待される分野である。

利益相反：なし。

文献

- 1) 徳田 均. 関節リウマチの気道病変 (第1回) これまでにわかってきたこと, 近年新たに見えてきたもの. 日胸. 2016; 75: 396-406.
- 2) 徳田 均. 関節リウマチの気道病変 (第2回) RA診療の場での意義, 対処方法. 日胸. 2016; 75: 528-37.
- 3) Wilczynska MM, et al. Coexistence of bronchiectasis and rheumatoid arthritis: revisited. *Respir Care*. 2013; 58: 694-701. DOI: 10.4187/respcare.01857
- 4) Boyton RJ, et al. Bronchiectasis: current concepts in pathogenesis, immunology, and microbiology. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2016; 523-54. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044344
- 5) Marsland BJ, et al. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14: 827-35. DOI: 10.1038/nri3769
- 6) Boyton RJ, et al. Immune mechanisms and the impact of the disrupted lung microbiome in chronic bacterial lung infection and bronchiectasis. *Clin Exp Immunol*. 2012; 171: 117-23. DOI: 10.1111/cei.12003
- 7) Demoruelle MK, et al. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis?. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 64-71. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000017
- 8) 高柳 昇, ほか. 関節リウマチに合併した肺感染症の検討. 日呼吸会誌. 2017; 45: 465-73.
- 9) Doran MF, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2287-93. DOI: 10.1002/art.10524
- 10) Swinson DR, et al. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Br J Rheumatol*. 1997; 36: 689-91. PMID: 9236680
- 11) Winthrop KL, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 37-42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200690
- 12) Mori S, et al. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 727-37. DOI: 10.1007/s10165-011-0577-6
- 13) Nannini C, et al. Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res*. 2013; 65: 1243-50. DOI: 10.1002/acr.21986
- 14) Olson AL, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 372-78. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
- 15) Sugitani N, et al. Progressive destructive bronchiolectasis followed by appearance of multiple pulmonary cystic lesions mimicking honeycombing in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2017. DOI: 10.1080/24725625.2017.1391966
- 16) Harbord M, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016; 10: 239-54. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
- 17) Black H, et al. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest*. 2007; 131: 524-32. DOI: 10.1378/chest.06-1074
- 18) 茂田光弘, ほか. 当院における潰瘍性大腸炎の気道病変合併症例の検討. *Ther Res*. 2017; 38: 693-94.

- 19)徳田均. 炎症性腸疾患と気道病変. *Ther Res.* 2017; 7: 700-2.
- 20)Samuelson DR, et al. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015; 6: 1085. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01085
- 21)武村民子, ほか. AAV関連肺疾患の病理像. *臨床画像.* 2017; 33: 1221-34.
- 22)Koyama M, et al. Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients. *J Thorac Imaging.* 2001; 16: 290-6. PMID: 11685094
- 23)El Maghraoui A, et al. Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Pulm Med.* 2012; 2012: 965956. DOI: 10.1155/2012/965956
- 24)Takemura T. Pathology of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. In: Gono T, et al, editors. *Lung diseases associated with rheumatoid arthritis.* Springer 2018: 91-116.

受付日2017年12月14日

掲載日2018年2月13日

© Hitoshi Tokuda. 本論文の複製権, 翻訳権, 上映権, 譲渡権, 貸与権, 公衆送信権 (送信可能化権を含む) は弊社に帰属し, それらの利用ならびに許諾等の管理は弊社が行います。