

【投稿】

気管支拡張症revisited —古くからの病気を新しい光の下で見直す 第1部：疾患概念，疫学，病態

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 (1)

Hitoshi Tokuda*

*Department of Respiratory Medicine, Tokyo Yamate Medical Center,
Japan Community Health Care Organization (JCHO), Tokyo

要旨

気管支拡張症は、欧米でもわが国でも、過去の感染に由来する、そして消えゆく疾患として忘れ去られようとしていた。しかし近年原因不明のびまん性気管支拡張症が増加傾向となり、その治療法も決定的なものがなく、予後は不良なことから、欧米では今改めて研究が始まり、ERSでは治療のガイドラインが作成されるなど大きな取り組みの潮流が生じようとしている。ここでこの古くて実は新しい疾患、気管支拡張症を、現代の診断学や免疫を中心とした病態学の進歩を紹介しつつ、見直してみたい。

Keywords: 気管支拡張症，病態，免疫，びまん性気管支拡張症，末梢気道病変 / bronchiectasis, pathogenesis, immunity, diffuse bronchiectasis, small airway disease

はじめに

気管支拡張症は、慢性下気道感染症に分類される疾患群であるが、近年その病像は大きく変貌してきており、欧米ではその成立機序、病態、治療法などについて活発な議論が展開されている^{1)~5)}。しかしわが国ではこの疾患群についての議論は最近ほとんど行われていない。これには慢性下気道感染症の1つ、わが国でその疾患概念の確立から病態、治療法まで大きな展開をみたびまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis: DPB)の新規発症が激減し、ここに集中していた国内の専門家の関心とエネルギーが行き場を失っているという事情もあろうかと推察される。

しかし診療の場を訪れる気管支拡張症の患者は確実に増えており、マクロライドを含む

既知の治療に不応で、咳、痰、呼吸困難などの症状に苦しむ患者も多い。これに対して、どう考え、どのように対処すべきか、問題は切実度を増している。

本稿では、この古くて新しい病気、気管支拡張症について、現在までにわかっている知識を整理し、病態についての最近の学説を紹介し、治療法についても、エビデンスに基づいて今何が言われているかに加え、筆者の臨床経験に基づき新しい治療の可能性をも考察したい。

第1部では、疾患概念、疫学、病態をまとめる。

気管支拡張症の概念

気管支拡張症(bronchiectasis: BE)とは、

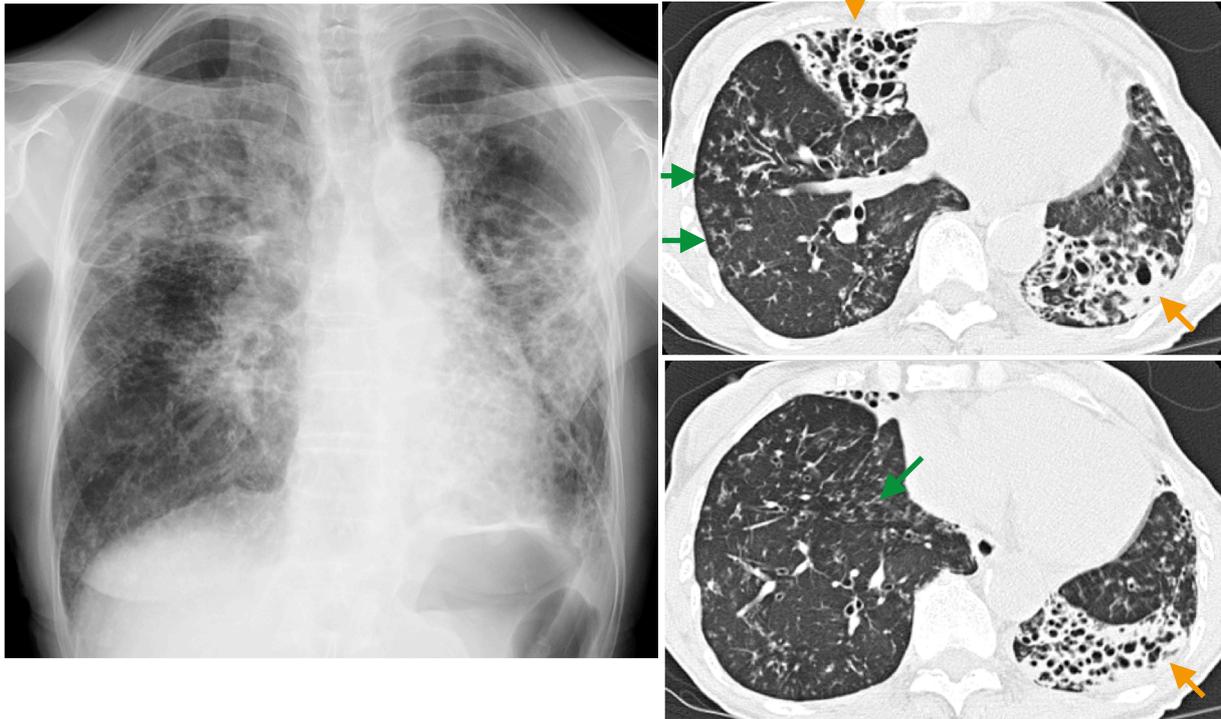


図1 びまん性気管支拡張症の典型例

a. 胸部単純写真：63歳，女性。結核や小児期の肺炎の既往はない。20年前から断続的に咳，痰に苦しんできた。両側肺野に多発性に区域性浸潤影がある。その中には多数の透亮像が認められる。左肺の収縮は著しく，縦隔は左に偏位している。
b, c. HRCT：右中葉，左下葉に高度の気管支拡張とその周囲肺の虚脱を見る（→）。両側肺野に小葉中心性の粒状影・分岐状影が見られ（→），細気管支炎の所見。

気管支（亜区域枝～小気管支）が持続性炎症の結果，径の拡張をきたす病態を指す呼称である¹⁾²⁾³⁾。拡張という形態学的変化に対して与えられる名称であり，単一の疾患ではなく，さまざまな疾患，病態の気管支における発現として理解されている。特定の基礎疾患が見出されない場合特発性と呼ぶが，現在これが約1/2を占め，臨床上の大きな問題となっている⁵⁾⁶⁾⁷⁾（図1）。

以前は重い肺感染後（結核，小児期の肺炎）に成立し，以後感染を繰り返しつつ徐々に悪化してゆく疾患と理解されていた。その治療も，去痰薬や理学療法による喀痰の排除，感染増悪時の対応などと，消極的なものであった。このようなBEは，抗菌薬の普及，小児への広範なワクチン接種などによりその頻度は

減少し，注目度も低下，BEは一時，先進工業国においてはorphan diseaseと呼ばれたこともある。しかし近年世界的に再び注目されているのは，頻度の増加とともに，これといった基礎疾患がなく，病変は広範で，咳，痰などの症状が制御困難，あるいは高度の閉塞性障害が進行する特発性，びまん性BEの増加，また関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA），潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）などの全身性炎症性疾患においても本症が多く見出され⁸⁾¹²⁾，その成立機序に特発性BEとの対比，関連において関心がもたれている，という事情がある。またその治療においても，工藤らにより提唱されDPBに高い有効性が示されたマクロライドの少量長期投与が¹³⁾，BEにおいても有効であるとのエビデンス

が徐々に蓄積されているが¹⁴⁾、マクロライド不応例も臨床の場では多く、治療はいまだ模索段階にあり、多くの研究が積み重ねられつつある。

BEの疫学

一般人口中のBEの頻度について調査した報告は少ない。Weyckerらは、2000年前後の3年間の米国の医療保険データを用いてBEとの診断名をもつ例を抽出し調査した。その頻度は若年者層で4.2、高齢者で272(いずれも人口10万対)であり、全米で11万人の患者が存在し、年間6億ドルの過剰支出をもたらしていると報告している⁸⁾。これは症状を有し、医療機関で診断された患者数であるが、胸部X線検診の普及したわが国では無症状例も含めた検討が行われている。岩田らは1992年からの2年間の静岡県の一地区の住民検診において、中葉症候群に限定しての頻度であるが、0.17%との数字を報告しており、人口10万対では170となる¹⁵⁾。関節リウマチについては、感度に優れたHRCTを用いた研究が数多くあり、おおよそ30~40%という非常に高い合併率が報告されている¹⁰⁾。その他の疾患、あるいは一般人口についてはHRCTを用いた調査は行われていない。

BEの原因

さまざまな疾患が基礎疾患として挙げられる。最近のオランダ、英国、日本の報告におけるこれらの頻度を表1に示す⁵⁾⁻⁷⁾。特に英国からの報告は、前向き、かつすべての因子についての綿密な検討を全例に行うなど、徹底したものである⁶⁾。先天性異常(原発性線毛機能不全/primary ciliary dyskinesia, 嚢胞性線維症/cystic fibrosis: CF, など)は1~8%, 先天性免疫不全は8%以下と、いずれも比較的まれなものである。RAその他の自己免疫疾患も3~5%とされるが、これは膠原病科との連携など施設の性格にもよるであろう。以前は主因の座を占めていた感染後は、大きく減少し、非結核性抗酸菌症(non-tuberculous mycobacteriosis: NTM症)を別に数えれば14~29%である。最も多いのは特発性であり、50%前後を占める。Kadowakiの報告は最近の日本国内の数値として貴重であるが⁷⁾、特発性のほかに副鼻腔気管支症候群(sino-bronchial syndrome: SBS)との1項を設けているが、海外のデータとの整合性のために、表1では原著者の許可を得て、筆者の考えで、SBSとの項からDPB以外のものを特発性に含めて算定した。SBSは後で述べるように症候群であり、疾患ではないとの考えに基づく。その結果はやはり特

副鼻腔気管支症候群(SBS)は、慢性副鼻腔炎と慢性下気道感染症(DPB, BE)の合併する病態を指す言葉で、何らかの病因的つながりが想定されるとしてわが国でしきりに取り上げられたが¹⁷⁾¹⁸⁾、欧米でもその名称こそ使わないもののこの両者が高率に合併するとの指摘は以前から多い¹⁶⁾¹⁶⁾。あるいはRAの気道病変についても、HayakawaはRA患者の気道病変(BE, 細気管支炎)に副鼻腔炎の合併率が高いことを指摘し、気道全体に炎症が発生、進行すると考察している¹⁹⁾。副鼻腔と下気道がさまざまな点で共通の特性を有することは確かだ、このSBSなる語は特別の疾患を指すというより、上気道、下気道併せ気道全体に過剰な炎症の起こりやすさがあることを示す語として用いられるのが適切と思われる。

表1 気管支拡張症の原因疾患とその頻度

機序	疾患	頻度 (%)		
		Pasteur (英) 2000	Altenburg (蘭) 2015	Kadowaki (日本) 2014
特発性		53	48	53※
慢性感染症	びまん性汎細気管支炎 (DPB)	1>	1>	7
感染症, その後遺症	結核の後遺症	29	17	14
	小児期の肺炎, ウィルス感染 (麻疹, 百日咳) の後遺症			18
	非結核性抗酸菌症	n.a.		
アレルギー	喘息, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	7	14	3
全身性炎症性疾患	関節リウマチ, シェーグレン症候群, 潰瘍性大腸炎	4	5	3
免疫不全	先天性免疫不全, HIVなど	8	7	0
先天性異常	Primary Ciliary Dyskinesia, Cystic Fibrosis, Williams Campbell症候群, など	8	4	1

※原著者の許諾を得て, 原著の「特発性」に, SBS (DPBは除外) を加えた。

発性が52%となった。

BEはまたその病変分布から, 一葉に限局する限局性と, 複数の葉に広がるびまん性とに分類されてきた。限局性BEは, 結核, 小児期の感染などの既往をもち, 全身的な素因は少なく, 外科的切除で治癒することもあり得る。一方びまん性BEは, 上記, 特発性にほぼ合致し, 副鼻腔炎の既往, 合併が多いなど, 何らかの素因の関与が疑われる例が多い¹⁾。

これらの大部分において, その基本的病態は気道における過剰な炎症であるとの認識が広く共有されている。これは特発性のみならず, ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) などの免疫低下宿主, CFなどの先天性異常においても共通することである²⁾³⁾⁴⁾。

臨床上の重要性, 予後

BEは慢性の咳, 痰で患者を苦しめ, また感染を繰り返すが, その不良な予後は必ずしもそれによるものではない。

BEは高率に末梢気道の変化を伴い, 肺機能検査で閉塞性機能障害を呈する, あるいは形態学的に細気管支炎を合併することは以前からしばしば指摘されてきた¹⁾³⁾²⁰⁾²¹⁾。Barkerはその総説で, Bronchiectasis is a disease of the bronchi and bronchioles と述べている¹⁾。それが不良な予後につながるとの報告も相次いでいる¹⁶⁾²²⁾。この合併は過剰な炎症は気道全体に起こる, との視座に立てば理解しやすい。

長期予後について綿密に調べた報告がいくつかある。King (オーストラリア) は101例 (うち84例が特発性) の成人BEについてコホー

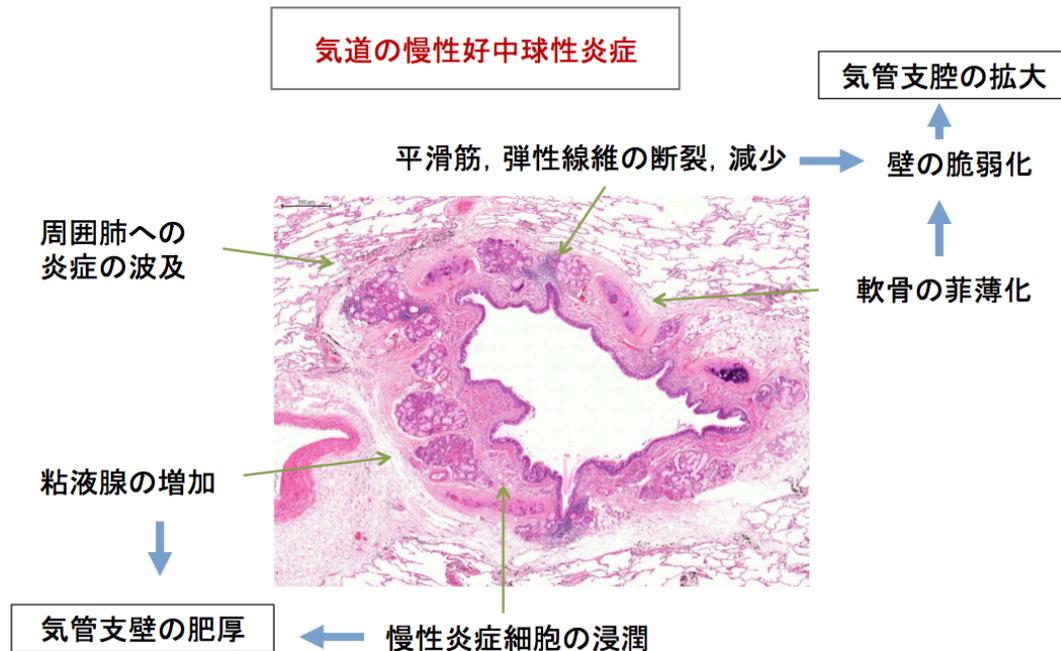


図2 病理から見た気管支拡張症の成立機序
(病理写真：武村民子先生ご提供)

ト研究を行い、肺機能などを評価しつつ平均8年追跡した。1秒量は着実に低下し、咳、痰、息切れなどの症状は持続、増悪した。死亡は11例、内6例の死因は進行する閉塞性肺機能障害であった¹⁶⁾。またLoebinger (英) は91例のBE症例を13年間フォローし、29.7%が死亡(その70%が呼吸器疾患)、死亡に関わる因子は拘束性、閉塞性障害、ガス交換障害、CT上の壁肥厚、緑膿菌感染、日常生活の活発度であったとしている²²⁾。持続性炎症、繰り返す急性増悪などにより、末梢気道閉塞あるいは肺組織の破壊が進行し、最終的に呼吸不全で死亡するパターンが多い。

病態 (形成機序)

すべてのBEに共通する病態として、気道における過剰な炎症との捉え方が定着している¹⁾⁻⁴⁾²³⁾²⁴⁾。古典的には、何らかの原因でひとたび気管支の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の結果持続性の炎症が起こり、気管支の構造保持組織である弾性線維、平滑筋、軟骨などが破壊され、構造改変が進行する、さらに粘液の過剰分泌、クリアランス能の低下(線毛運動の低下、気道マクロファージの機能低下)などが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に入る、と説明される³⁾⁴⁾ (図2)。

炎症の主役は好中球で、それをドライブするさまざまなサイトカイン(IL-8, TNF- α など)は、菌を認識したマクロファージ、気道の上皮細胞、Tリンパ球などから放出される。活性化された好中球はelastase, reactive oxygen, matrix metalloproteinases (MMPs)などを放出し、組織破壊を引き起こす²⁴⁾²⁵⁾ (図3)。

しかしこの理論では、最初の拡張がなぜ起こるのか説明できない。特発性BEにおいては

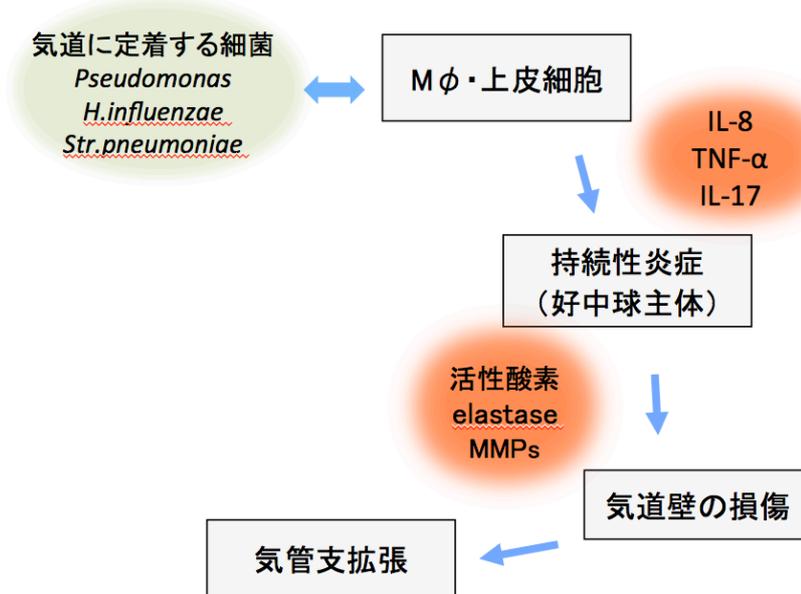


図3 最近の免疫学的研究から明らかになった気管支拡張症の病態
(文献²⁴⁾に基づき筆者が作成)

小児期の重い感染のエピソードなどは確認されず、咳、痰の症状に長期間苦しみ発見されたときはびまん性の広がりとなっている、また小児期より上気道感染のたびに咳、痰が長引く、また慢性副鼻腔炎の合併率が高いことなどから¹⁾⁶⁾¹⁶⁾、何らかの遺伝的素因をもった個体に環境因子などが加わり、気道において異常に亢進した免疫応答が持続性に起こると考えられるが²⁾⁴⁾、詳細は未解明である。

近年の新しい視野

BEにおける過剰免疫（サイトカインネットワークの発現）については近年急速に研究が進み、まったく新たな視野も展開されてきている。

気道のサイトカインの過剰は、必ずしも定着している細菌量とは関係しない。Angrillらは、安定期のBE 49例に気管支肺胞洗浄（broncho-alveolar lavage : BAL）を施行し、

炎症性サイトカインや炎症細胞を検討した報告で、菌の定着が見られないBEにおいて既に好中球やIL-8の増加が見られ、菌の定着、その菌量の増加とともにこれらの炎症に関わる因子は急増するとしている²⁵⁾。近年の最大のトピックスは、皮膚、腸管など外界に接する臓器における常在細菌叢としてのmicrobiomeの発見と、それがヒトのさまざまな慢性炎症性疾患の成り立ちに関わることが明らかになったことである。気道も例外ではない。新世代ゲノムシーケンサーの本格的な応用が始まり、人体のあらゆる部位のmicrobiomeが調査されつつある（Human Microbiome Project）。その中で下気道、肺についても研究が展開中で、最近まで下気道～肺は無菌であると信じられてきたが、喀痰、BAL液や切除肺を検体として最新の遺伝子解析技術を用い16sRNAなどを検索することにより、培養法では検出できなかったさまざまな菌（嫌気

性菌など)が存在すること, またこれらが気道粘膜を介して宿主と活発な免疫応答をもっていること (mucosal immunity), またそれら細菌叢の乱れ (dysbiosis) が, 宿主免疫の乱れ (dysregulation) を引き起こし, これが気道の慢性炎症性疾患 (BE, COPD, 気管支喘息) の成立に密接に関与していることが明らかにされつつある²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾。

今後これら慢性炎症性肺疾患の成り立ちを考えるうえで, このmicrobiome仮説は中心的な位置に上っていくことは確実である。このような進歩を踏まえ, Boytonらは, BEの炎症の発生, 持続には, いくつかの遺伝子の密接な関与を認めつつ, 肺のmicrobiomeの乱れ (感染, 炎症, 抗菌薬などによって引き起こされる) が宿主の免疫応答に大きな影響を与え, Th17系を介した好中球の動員を主としつつ, ほかに, NK細胞の活性化も加わり, 炎症がさらに強化される, との筋道を描いている²⁾。

このような研究はいまだ緒についたばかりで, 決定的な成果が上がっているわけではないが, 今後急速な進展が期待される。

利益相反: なし。

文献

- 1) Barker AF. Bronchiectasis. *N Eng J Med.* 2002; 346: 1383-93.
- 2) Boyton RJ, et al. Bronchiectasis: current concepts in pathogenesis, immunology, and microbiology. *Annu Rev Pathol.* 2016; 11: 523-54.
- 3) King P. Pathogenesis of bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12: 104-10.
- 4) Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med.* 2007; 28: 289-96.
- 5) Altenburg J, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital. *Neth J Med.* 2015; 73: 147-54.
- 6) Pasteur SM, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1277-84.
- 7) Kadowaki T, et al. An analysis of etiology, causal pathogens, imaging patterns, and treatment of Japanese patients with bronchiectasis. *Respir Investig.* 2015; 53: 37-44.
- 8) Weycker D, et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med.* 2005; 12: 205-9.
- 9) Wilczynska MM, et al. Coexistence of bronchiectasis and rheumatoid arthritis: revisited. *Respir Care.* 2013; 58: 694-701.
- 10) 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いたこと, 近年新たに見えてきたもの. *日胸.* 2016; 75: 396-406.
- 11) 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.
- 12) 徳田 均. 炎症性腸疾患と気道病変. *Ther Res.* 2017; 7: 700-2.
- 13) Kudoh S, et al. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med.* 2012; 33: 297-305.
- 14) Altenburg J, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *JAMA.* 2013; 309: 1251-9.
- 15) 岩田政敏, ほか. 中葉症候群: その頻度と成因から見た非定型抗酸菌症. *日胸疾会誌.* 1996; 34: 57-62.
- 16) King PT, et al. Outcome in adult bronchiectasis. *COPD.* 2005; 2: 27-34.
- 17) 日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン作成委員会, 編. 咳嗽に関するガイドライン第2版. 東京: 日本呼吸器学会, 2012:39-42.
- 18) 白杵二郎, ほか. 副鼻腔気管支症候群と気管支喘息の下気道病変の違い. *ENTONI.* 2012; 143: 5-11.
- 19) Hayakawa H, et al. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1531-6.
- 20) Whitwell F. A study of the pathology and

- pathogenesis of bronchiectasis. *Thorax*. 1952; 7: 213-39.
- 21)武村民子. 気管支拡張症の病理. *日胸*. 2012; 71(Suppl): 182-7.
- 22)Loebinger MR, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009; 34: 843-9.
- 23)Silva JA, et al. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. *Thorax*. 1989; 44: 668-73.
- 24)Fuschillo S, et al. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J*. 2008; 31: 396-406.
- 25)Angrill J, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1628-32.
- 26)Marsland BJ, et al. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14: 827-35.
- 27)Martin C, et al. Host-microbe interactions in distal airways: relevance to chronic airway diseases. *Eur Respir Rev*. 2015; 24: 78-91.
- 28)Hurst JR. Microbial dysbiosis in bronchiectasis. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 945-7.

受付日2017年9月27日

掲載日2017年11月22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。