

気管支拡張症(総説)NEJM, August 11,2022

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2022.9

付(ついたり):ラエネックの聴診器、那須与一、堀辰雄・風立ちぬ、印鑑、quorum sensing

Bronchiectasis—A Clinical Review(Review Article)

著者

Anne E. O’Donnel, M.D., Georgetown University Medical Center, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Washington, DC.

NEJM の 2022 年 8 月 11 日号に気管支拡張症の総説(Review Article)がありました。

外来ではよく出くわす疾患ですのでまとめてみました。最重要点は下記 15 です。

気管支拡張症(総説)NEJM, August 11,2022 最重要点

- ① 気管支拡張症は著明に増加。疾患認識、CT ↑、原因 ↑による。早期発見で予後改。
- ② 咳、痰、間欠増悪特徴、喫煙(-)多い。寝汗、疲労、体重 ↓。COPD、喘息と混同。CT 推奨。
- ③ 重症度マーカー: 1/3 に緑膿菌。Stenotrophomonas も重症化。ブドウ球菌はさほどでも。
- ④ 非結核性抗酸菌症は中・舌葉、CF は上葉、アレルギー性気管支肺アスペルギルスは中枢気管支。
- ⑤ Bronchiectasis Severity Index, Faced scale で死亡率予測。高齢、緑膿菌、痩せでリスク ↑。

- ⑥ 増悪因子に好中球 NETs 放出, neutrophil elastase。コロナロックダウン時、社会距離で増悪 ↓
- ⑦ CT で気管支/動脈径 ≥ 1.0 (signet ring sign), 粘液栓, tree in bud 等。菌特有パターンない。
- ⑧ COPD,喘息,GERD,リウマチ,IBD 確認。CBC,分画, IgA,IgM,IgG,IgE 測定,ワクチン反応チェック。
- ⑨ 原因:肺炎,COPD,喘息,GERD,リウマチ,IBD,免疫不全,線毛不全。線維症の牽引拡張は別物。
- ⑩ CF の 5%CFTR modulator 有効, アレルギー性アスペルギルスはステロイド+抗真菌,気道クリアランスも。

- ⑪ 早期発症:嚢胞性線維症, 原発性線毛運動不全, 気管気管支巨大症, α 1antitrypsin 欠損。
- ⑫ 高張生食ネブライザー,AZM500mg3/週 or250mg/日,GM,collistin ネブライザー,抗菌薬 14 日 iv。
- ⑬ 好中球阻止の brensocatib が phase 3。
- ⑭ 気管支拡張症の鑑別診断一覧
- ⑮ 気管支拡張症治療アルゴリズム一覧

1. 気管支拡張症は著明に増加。疾患認識、CT ↑、原因 ↑による。早期発見で予後改善。

「気管支拡張症は咳、喀痰と、気管支壁の異常肥厚と拡張を起こす疾患」ですが、1819 年に René Laënnec (ルネ ラエネック)が聴診と剖検に基づき発表、1922 年に気管支造影で確認されたのだそうです。なお Laënnec で e の上の二つの点はフランス語で tréma(トレマ)と言って母音字 e を単独で発音する約束記号です。だから laë は「レ」でなく「ラエ」です。naïve (ナイーブ)と同じことです。

そう言えば鹿児島で米国人が開聞岳 (Kaimondake) をケモンダケと発音していました。「Kaïmondake」と書いたほうが親切かもしれません。

ラエネックって何だか聞いたことがあるなあと調べてみたところなんと聴診器の発明者でした。彼が 1816 年に内腔がロート状の筒状聴診器を発明、stethoscope と名付けました。ギリシャ語で Stetos は胸、scopos は検査です。なんと rales, rhonchi, crepitanace, egophony は皆、彼の造語でした。また cirrhosis(肝硬変、ギリシャ語で黄色い)も彼の造語でした。

そう言えば産科で胎児心音を聞く時はトラウベと言ってまだこれを使っています。ラエネック以前は、医師は患者の胸に直接耳を当てて音を聞いていたのです。小生は、聴診器は 3M リットマンの電子聴診器を愛用しています。音を 24 倍まで増幅可能で、動脈弁閉鎖不全 (AR) で見逃しやすい拡張早期の灌水音も素晴らしく聞こえ重宝しています。長男が医師になったときもこれをプレゼントしました。

小生、研修医の時、結核病院を 2 ヶ月ローテしました。当時、まだ CT がなく、X 線断層撮影で、これが A3b, B3b や B6 などと追いかけた後、改めて単純 X 線に還元していく画像診断法は日本独特ですが、凄いと思いました。Felson の読影法とは全く違うのにも驚きました。

しかし肺の聴診は全く教わることはありませんでしたし呼吸器の先生方も当時たいして重きを置いておらず興味もなさそうでした。結局、肺聴診をちゃんと勉強することがありませんでしたが NEJM, Feb.20,2014 に「肺聴診の基本」が掲載され、小生にはとってもありがたい総説でした。下記、当西伊豆健育会病院 HP にまとめてあります。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h26/conference-26_06.pdf

肺聴診の基本、西伊豆健育会病院早朝カンファ

(Fundamentals of Lung Auscultation, Review Article, NEJM, Feb20, 2014)

気管支拡張症は過去 20 年間で著明に増加したのだそうです。米国 Medicare (65 歳以上を対象とする医療保障制度。低所得層を対象とする制度は Medicaid) で 2000 年から 2007 年の間に年間 8.7% 増加、2018 年に 701 例/10 万人の罹患率です。同等またはこれ以上の罹患率が英国、ドイツ、スペイン、シンガポール、中国で報告されています。中国では実に女性の 1.5%、男性の 1.1% にあります。中国の罹患率の高さに驚きます。

世界的増加の原因は、臨床的にこの疾患が認識されるようになったこと、CT 普及、その原因の増加によると思われる。

気管支拡張症は早期に発見すれば患者の ADL、予後改善につながりますが発症当初は COPD や喘息と混同されるのです。

まとめますと気管支拡張症は世界的に著明に増加しています。これは疾患が認識されるようになったこと、CT 検査の増加、原因の増加などによると思われる。

早期発見で予後が改善します。

2. 咳,痰,間欠増悪特徴,喫煙(-)多い. 寝汗,疲労,体重↓. COPD,喘息と混同. CT 推奨.

「風立ちぬ」の堀辰雄の詩にこんながあります。

僕の骨にとまってゐる 小鳥よ 肺結核よ
おまへが嘴で突つくから 僕の痰には血が混じる
おまへが羽ばたくと 僕は咳をする
おまへを眠らせるために 僕は吸入器をかけやう

なぜ結核が小鳥なのかよくわかりませんが、堀辰雄は長野県富士見町の旧富士見高原療養所(現富士見高原病院)に1935年(昭和10年)肺結核で矢野綾子と共に入院、綾子は結核で死亡します。吸入器ってこの頃からあったのですね。数年前、小生家内とこの病院内にある結核資料館を見学してきました。ここは平日しか見学できません。ここには横溝正史、竹久夢二、呉清源、岸田衿子も入院していました。

堀辰雄は文がとても美しいのです。「風立ちぬ」はこんな感じですよ。

そのとき不意に、何処からともなく風が立った。私達の頭の上では、木の葉の間からちらっと覗いている藍色が伸びたり縮んだりした。それと殆ど同時に草むらの中にぱったりと倒れる物音を私達は耳にした。それは私達がそこに置きっぱなしにしてあった絵が画架と共に倒れた音らしかった。すぐ立ち上って行こうとするお前を、私は、いまの一瞬の何物をも失うまいとするかのように無理に引き留めて、私のそばから離さないでいた。「風立ちぬ、いざ生きめやも」ふと口を衝いて出て来たそんな語句を私は私に靠(もた)れているお前の肩に手をかけながら、口の裡(うち)で繰り返していた。

この「風立ちぬ、いざ生きめやも」はもともとポール・ヴァレリー(Paul Valéry)の長編詩「海辺の墓地(Le Cimetière Marin)」の一節です。

Le vent se lève! Il faut tenter de vivre! L'air immense ouvre et referme mon livre.
(風が立った。生きなければならない! 広大無辺の風が私の本を開いては閉じる)

気管支拡張症は普通、慢性咳嗽と喀痰の症状があり間欠的増悪(intermittent exacerbations)があります。この増悪が特徴なのです。年3,4回増悪すると将来も増悪を繰り返しやすい5年死亡率も高くなります。増悪の定義は咳と喀痰量の増加、最低48時間持続、息切れや運動耐性低下(exercise intolerance)、疲労、倦怠(malaise)、最低48時間の喀血、医師が治療変更必要と判断した時などです。

最も信頼すべき表現型(phenotypes:外から観察できる形質、特徴)は頻回増悪者(frequent exacerbator)です。

多施設コホートで年3,4回増悪する患者が将来も増悪を繰り返す可能性が高く5年死亡率も高いのです。

しかし画像診断のみで症状のないこともあります。男性より女性に多く、へーと思ったのは多くは喫煙歴がないというのです。喀痰は少量から大量膿性と様々で間欠的に咯血を起こすこともあります。多くは全身症状、即ち寝汗、体重減少、疲労感があります。

まとめますと気管支拡張症で特徴的なのは喀痰を伴う咳と間欠的増悪です。寝汗、体重減少も起こし多くは喫煙歴がありません。気管支拡張症は早期に発見すれば患者のADL、予後改善につながりますが発症当初はCOPDや喘息と混同されます。CT推奨です。
患者自身はたいてい慢性気管支炎、副鼻腔炎などと思い込み抗菌薬、吸入ステロイド、気管支拡張剤を使用して診断が遅れますからCT撮影が重要です。

3. 重症度マーカー: 1/3 に緑膿菌。Stenotrophomonas も重症化。ブドウ球菌はさほどでも。

気管支拡張症で、もう一つ重症度のマーカーとなるのは緑膿菌(pseudomonas aeruginosa)慢性感染の存在だとのことです。

緑膿菌(pseudomonas aeruginosa)と言えば、小生以前からこのラテン語が気になっていました。なぜ pseudo(偽)が付いているのか、aeruginosa って何なのかが判らなかつたのです。そう言えば大船中央病院院長の須藤博先生が、米国の病院でしょっちゅう自分の名が呼ばれるのが気になっていたのですが、「pseudo」だったとのことです。須藤の苗字の由来を調べたところなんと栃木県「那須」の藤原氏のことでした。

那須と言えば以前、家族旅行で四国屋島を訪ねました。どうしても那須与一の現場を見たかったので。屋島の合戦では平家側から小舟の先の竿に日の丸の扇を立て美女が手招きします。義経が「射つべき仁はみかたに誰かある」と問うと「那須太郎資高が子に与一宗高こそ小兵で候へども手ききで候へ」との返事です。「証拠はいかに」と問うと「かけ鳥などをあらがうて、三つに二つは必ず射落とす者で候」と言うのです。

弓で飛ぶ鳥の3羽に2羽は落とすなんて、今でもそんなことができる人っているのでしょうか。小生、サッカーワールドカップでPK戦を見るたびにこの那須与一のシーンを思い出します。弱冠20歳の与一は赤い直垂(ひたたれ、相撲の行司の衣服)に萌黄威し(もえぎおどし、黄緑)の鎧で登場します。海に馬で10m(1段)程乗り入れますがそれでも扇まではまだ70mもあります。屋島の海岸には与一が祈ったという祈り岩と、馬に乗って立ったという平たい駒立岩が今もあります。

与一は日光権現、宇都宮の二荒山(ふたらさん、男体山の別称)神社、那須の湯泉大明神に「この矢はづさせ給うな」と必死に祈念します。失敗したら自害する覚悟です。そして鏑(かぶら)を取って2月の風がわずかに弱くなった時、「よっぴいてひゃうど」放ちます。鏑矢は浦響くほど長鳴りし、そして「あやまたず、ひいふつとぞ射きつたる」となります。このオノマトペ「ひゃう」や「ひいふつ」の臨場感！そして「沖には平家ふなばたをたたいて感じたり。陸(くが)には源氏籬(えびら、矢を入れる箱)をたたいてどよめきけり」でまさに現在の競技場の興奮と全く同じです。

平家物語は誠に美文で読んで楽しく数年ごとにまた読みたくなります。一方、鎌倉幕府の吾妻鏡を北条義時関連で読んでみましたが、ただの chrolnology (年代記) でちっとも面白くありません。やはり感情抜き文学は興味が持てません。

安徳天皇の母、建礼門院が壇ノ浦合戦後に髪を落とした京都長楽寺(知恩院の近く)で数年前、本物の平家琵琶のコンサートがあり那須与一を唄ってくれて「ひゃう」や「ひふつ」に小生痛く感動しました。建礼門院は、壇ノ浦で亡くなった我が子の、まだ移り香の残る衣服(直衣、のうし)を自ら仕立て直し幡(ばん、仏前に捧げる旗)としてお布施に納めました。これがなんと今でも残されており年 1 回程、本物を展示しますが、縫い目のひとつひとつに母の愛を感じ胸を打たれます。

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は 1894 年にドイツの植物学者 Walter Migula が作った菌名でした。彼は緑膿菌が nanoflagellate monas という菌にサイズと動きが似ていたのだから「pseudomonas」と名付けたのだそうです。aeruginosa は aerugo(銅のサビ)つまり緑でした。

P. aeruginosa 感染の有無は重症度、増悪頻度の鍵(key marker)です。緑膿菌感染があると死亡率、入院、増悪回数、QOL、肺機能悪化、画像所見すべて悪化します。

また Stenotrophomonas maltophilia 感染も悪化因子であるデータがあります。

Staphylococcus (ブドウ球菌) 感染は緑膿菌ほど悪化因子ではないそうです。

そう言えばアテネに行った時、市場でブドウに $\sigma \tau \alpha \phi \eta \lambda \omicron$ (staphylo) と書いてありました。

the Bronchiectasis Research Registry のデータでは 1/3 の患者は P. aeruginosa 陽性でした。その他は 12% Staphylococcus aureus、8% Haemophilus influenzae でした。

EMBARC (the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) の 1258 例のコホートデータでは 15% P. aeruginosa、中国広州では 30%でした。

頻度は少ないですがそれ以外に見られるのは Streptococcus pneumoniae, Stenotrophomonas maltophilia, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli, achromobacter species などがあります。

まとめますと、気管支拡張症の重症度のマーカーに緑膿菌(1/3 にあり)と Stenotrophomonas maltophilia 感染があります。ブドウ球菌はさほどでもありません。

4. 非結核性抗酸菌症は中・舌葉、CF は上葉、アレルギー性気管支肺アスペルギルスは中枢気管支。

米国とそれ以外の国々では気管支拡張症で mycobacterial infections は多いようです。

Bronchiectasis Research Registry で 患者の 50% で非結核性抗酸菌が他の細菌とともに見られ気管支拡張の原因となることが推測されています。

舌葉、中葉の気管支拡張は非結核性抗酸菌症に特有であり、上葉は cystic fibrosis に特徴的です。小生、今まで非結核性抗酸菌がなぜ中葉や舌葉に多いのかずっと不思議に思っていました。なお線維性嚢胞症では上葉に多いのです。Central bronchiectasis (末梢でなく近位気管支の拡張) は allergic bronchopulmonary aspergillosis に特徴的です。

調べてみたところ、非結核性抗酸菌が中葉、舌葉に多い理由として下記の仮説を唱える論文がありました。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940267/>

Can physics principles help explain why non-tuberculous mycobacterial lung disease is more severe in the right middle lobe and lingula?

Sangbong Choi, J Thorac Dis, 2019, Nov;11(11):4847-4854

右主気管支は25度の角度、左主気管支は45度の角度で分枝し右主気管支はより垂直に近いので菌は右主気管支に入りやすくなります。右上葉気管支は右主気管支の外側から右上方へ90度以上の角度で分枝します。粒子は重力で右主気管支の内側を辿りやすいので右上葉気管支には入りにくいというのです。また夜間腹臥位で寝ると前方の右中葉か左舌葉に入りやすくなります。小生も気が付くとうつ伏せで寝ていることが多いです。

そして中葉や舌葉気管支の分岐角度は下葉気管支より小さいので中葉へ入りやすいというのです。そして一旦、中葉、舌葉に菌が入り込むと中葉と舌葉気管支の開口は下葉気管支よりも小さく、特に気道壁が壊れている場合、分泌物を排出しにくく貯留しやすいのではというのです。また中葉、舌葉が一旦無気肺を起こすと冠状面に対する分岐角度が大きくなり分泌物が貯留しやすいと推測しています。また中葉、舌葉は心臓に接しており心臓の電気活動が分泌物を排出する繊毛活動に影響を与えるかもしれない等、ガッテン、ガッテンで興味深いものでした。

Nocardiaも時に検出されますがその臨床的意義は不明で、免疫不全＋気管支拡張でこれによる全身感染が稀に見られます。

真菌培養では aspergillus と candida が一番多いですが必ずしも気管支拡張の原因ではありません。しかし気管支拡張が Allergic bronchopulmonary aspergillosis で起こると aspergillus が検出され最近、東南アジアの気管支拡張の増悪因子として認識されました。

喘息や嚢胞性線維症患者の気道にアスペルギルスが定着しこれに対する抗体反応 (IgE, IgG) や細胞性免疫応答で喘息増悪、最終的に気管支拡張、線維症をおこします。

ウイルス感染が増悪を起こすこともあります。中国の119人で coronavirus, rhinovirus, influenza が最も多いウイルスでした。

まとめますと、非結核性抗酸菌症は中・舌葉に、嚢胞性線維症 (CF) は上葉に多く、アレルギー性気管支肺アスペルギルスは中枢気管支が好発部です。

5. Bronchiectasis Severity Index, Faced scale で死亡率予測。高齢、緑膿菌、痩せでリスク↑。

重症度分類には二つあり Bronchiectasis Severity Index と FACED scale (1秒率、年齢、慢性感染、変化の広がり、呼吸困難を指標とする) です。この計算により4年または5年死亡率が判ります。高齢、緑膿菌感染、痩せている (BMI < 18.5) と予後が途端に悪くなります。

こういった死亡率のような長期的予後を患者さんに教えてあげると突然コンプライアンス (通院、服薬遵守) が良くなります。高脂血症での ASCVD 予測や、骨粗鬆症の FRAX 等はできるだけ患者さんに伝えるようにしております。

【Bronchiectasis Severity Index】

下記総計 0-4 点: 軽症 (mild) で 4 年死亡率 0-5.3%

5-8 点: 中等症 (moderate)、4 年死亡率 4-11.3%

9 点以上: 重症 (severe)、4 年死亡率 9.9-29.2%

- FEV1% (1秒率) >80% 0 点
50-80% 1 点
30-49% 2 点
<3% 3 点
- 年齢 <50 歳 0 点
50-69 歳 2 点
70-79 歳 4 点
≥80 歳 6 点
- 慢性緑膿菌感染 なし 0 点
あり 3 点
- 感染肺葉数 3 未満 0 点
3 以上 1 点
- 呼吸困難スケール (mMRC: Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale
0: 激しい運動のみで呼吸困難 0 点
2: 同世代に比し呼吸困難で歩行遅い 2 点
3: 91m(100 ヤード)か数分歩行で休止 3 点
- 入院 あり 0 点
なし 5 点
- 年間悪化数 なし 0 点
1-2 回 0 点
≥3 回 2 点
- 他の細菌による定着 なし 0 点
あり 1 点
- BMI (body-mass index) <18.5 2 点
18.5-25 0 点
26-29 0 点
≥30 0 点

総計点数範囲 0-26 点

【FACED Scale】

- 下記総計 0-2 点:軽症(mild) 5年死亡率 3.7%
3-4 点:中等症(moderate) 5年死亡率 20.5%
5-7 点:重症(severe) 5年死亡率 48.5%
- FEV1 秒率 $\geq 50\%$ 0点
 $< 50\%$ 2点
 - 年齢 < 70 歳 0点
 ≥ 70 歳 2点
 - 慢性緑膿菌感染 なし 0点
あり 1点
 - 感染肺葉数 1-2 0点
>2 1点
 - 呼吸困難(mMRC : Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)
 - 0: 激しい運動のみで呼吸困難 0点
 - 1: 急いだり軽い坂で呼吸困難 1点
 - 2: 同世代より歩行遅い/マイペース歩行で休止 2点
 - 3: 91m(100ヤード)か数分歩行で休止 3点
 - 4: 外出不能か着替えて息切れ 4点

総計点数範囲 0-7 点

まとめますと、Bronchiectasis Severity Index, Faced scale で死亡率を予測できます。
特に 高齢、緑膿菌感染、痩せでリスクが高くなります。

6. 増悪因子に好中球 NETs 放出, neutrophil elastase. コロナロックダウン時, 社会距離で増悪↓.

気管支拡張症は多数の誘発因子によりますが最終的にはリモデリングと気管支拡張の悪循環に陥ります。呼吸器不全、炎症、構造的変化、感染を起こします。一旦変化が確立されると進行性となり局所、全身の宿主免疫を凌駕します。粘液繊毛輸送(mucociliary clearance)の障害を起こすと粘液貯留、気管支変化、易感染性を起こします。

増悪と肺機能低下を起こすもう一つの因子は好中球による炎症と neutrophil elastase です。
NETs(neutrophil extracellular traps)は歌舞伎で投げる蜘蛛の糸のように好中球から細胞外へ線維を伸ばし病原菌を拘束、無力化しますが疾患活動度の指標となります。
NETs は下記の動画のように黄色の好中球から青いネットが放出され赤い赤痢菌を絡め捕ります。

<https://www.youtube.com/watch?v=7tw5gXrkC3E>

Neutrophil Extracellular Traps (NETs) 動画(YouTube)

スコットランドの 433 例の気管支拡張症で喀痰中の neutrophil elastase 活性は Bronchiectasis Severity Index や dyspnea score と相関しました。しかし SRL 社で neutrophil elastase を計測できるか調べましたがありませんでした。

予備的研究 (preliminary study) では、血中 eosinophil 数増加は喘息が合併していない時、気管支拡張症増悪に寄与するそうです。

なお COVID-19 でロックダウン中、気管支拡張症の増悪は社会的距離の為に大幅に減りました。

まとめますと、増悪因子に好中球 NETs 放出と neutrophil elastase があります。

COVID-19 のロックダウンの社会距離で気管支拡張増悪が減少しました。

7. CT で気管支/動脈径 ≥ 1.0 (signet ring sign), 粘液栓, tree in bud 等. 菌特有パターンはない.

気管支拡張症の診断には患者は喀痰排出、増悪歴、1 mm 巾の high-resolution CT で気道内径または外径対気管支動脈径比が 1.0 以上、気道の tapering の消失、気道末梢で X線で見えるなどの条件が必要です。

ふつう気管支と伴走する肺動脈の径は同じですが気管支がこれより大きくなると丁度指輪のように見えるので signet ring sign と言います。Signet ring とは西欧では昔は指輪が印鑑になっていたのがこの名があります。

小生、香港や北京に行った時、自分の印鑑を作ってもらいました。長女の印鑑も作ってもらったのですが、名前が平仮名なので出来上がりを見たら小学生が芋版に書くような字になっていたのはがっかりしました。一度も使っていません。

台湾で印鑑を作ってもらった時は出来上がりが 2 日後だというので先払いしたところ、ひどく驚かれ、こんな客は初めてだと言われました。信頼されたのによほど感動したようで受け取りの時に、揮毫を描いた扇子のお土産まで頂きました。

Signet ring sign 以外の CT 所見は mucous plugging, tree in bud nodularity, nodules の wax and wane pattern があります。更に進行すると cystic changes, cavitation があります。

重要なのは CT 所見に特定の細菌特有パターンはないことです。

ただし舌葉、中葉の気管支拡張は非結核性抗酸菌症に特有であり、上葉は cystic fibrosis に特徴的です。Central bronchiectasis (末梢でなく近位気管支の拡張) は allergic bronchopulmonary aspergillosis に特徴的です。

まとめますと、CT で気管支/動脈径 ≥ 1.0 (signet ring sign), 粘液栓, tree in bud 等ありますが菌特有パターンはありません。

8. COPD,喘息,GERD,リウマチ,IBD 確認。CBC,分画, IgA,IgM,IgG,IgE 測定,ワクチン反応チェック。

全患者で合併症、既往歴(COPD、喘息、GERD、リウマチ疾患、炎症性腸疾患)をチェックします。
炎症性腸疾患 (IBD)で気管支拡張症を起こすことがあるなんて小生初めて知りました。
調べたところ Crohn よりもとくに潰瘍性大腸炎 (UC)で気管支拡張症の合併が多いそうです。
原因はわかりませんが、IgA 産生 Bcell、Tcell が腸管から肺に移行し細菌抗原に過剰反応するのではとも言われます。

検査は CBC と分画、IgG、IgM、IgG、IgE は全患者でチェックし免疫グロブリンが低下している時はワクチンに対する抗体反応をチェックします。

まとめますと、気管支拡張症では特に COPD,喘息,GERD,リウマチ,IBD を確認します。
検査は CBC と分画, IgA,IgM,IgG,IgE を測定し低値ならワクチン反応をチェックします。

9.原因:肺炎,COPD,喘息,GERD,リウマチ,IBD,免疫不全,線毛不全. 線維症の牽引拡張は別物.

気管支拡張症は喘息や COPD と合併することもあります。

2017 年の米国 Bronchiectasis Research Registry によると 1826 例中、68%に肺炎既往、20%COPD、29%喘息、47%GERD、8%リウマチ疾患、3%IBD、5%免疫不全 3% primary ciliary dyskinesia でした。

47%GERD というのには驚きます。

なお GERD は JAMA, Dec22/29, 2020 に総説がありました。

「GERD は重大問題なのであり胃炎,消化不良と混同するな！バレット食道で 1.73%癌化！定期内視鏡を」というのが驚きでした。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2022/conference_2022_15.pdf

(胃食道逆流症、GERD 総説、JAMA, Dec22/29, 2020、西伊豆健育会病院早朝カンファ)

一方、EMBARC (European Multicenter Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) によると気管支拡張症 1258 例で 60%で原因が明らかになり感染歴 20%、COPD15%、結合織疾患 10%、免疫不全 5.8%、喘息 3.3%でした。

気管支拡張症の 40%は原因不明なのです。

喘息患者の中で気管支拡張症は allergic bronchopulmonary aspergillosis で起こり気道は肥厚し気道は粘液で満たされます。

なお肺線維症で見られる牽引性気管支拡張 (traction bronchiectasis) は気管支が牽引 (pull open) されるために起こるもので気管支拡張症とは別物です。

まとめますと、気管支拡張症の原因は肺炎、COPD、喘息、GERD、リウマチ、IBD、免疫不全、線毛不全などがあります。肺線維症の牽引性気管支拡張(traction bronchiectasis)は別物です。

10. CF の 5%CFTR modulator 有効, アレルギー性アスペルギルスはステロイド+抗真菌, 気道クリアランスも。

気管支拡張症は原因が様々であり治療には全体的(holistic)かつ個人的(personalized)アプローチが必要です。また細菌データは定期的にモニターが必要になります。

嚢胞性線維症が原因の場合、その遺伝子をターゲットとした CFTR(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)modulator therapies が有効なのは、嚢胞性線維症患者の 5%に過ぎません。

Allergic bronchopulmonary aspergillosis の治療はステロイドと抗真菌薬となります。
気管支拡張症の原因として GERD(胃食道逆流症)があり、2017 年の米国 Bronchiectasis Research Registry で 1826 例中、47%に GERD があつたと言いますから、GERD と誤嚥の抑制が気管支拡張症のコントロールに役立つ可能性があります。

α 1-antitrypsin 欠損はその置換が有効か否かはデータ不足でよくわかりません。
慢性副鼻腔炎治療で気管支拡張症改善の可能性はありますが副鼻腔炎手術で増悪頻度は改善しませんでした。

気道クリアランス治療(Airway-clearance therapy)はガイドラインでは推奨されていますがエビデンスは弱いようです。

非薬物的な airway-clearance には呼吸テクニック、例えば喀痰を移動させるために呼気のスピードや深さをコントロールしたり、声門を開け側臥位でゆっくり呼吸、陽性呼気圧振動(positive-expiratory-pressure oscillating device), 高周波胸壁振動(high-frequency chest-wall oscillation)などがありいずれも容易に習得できます。

高周波胸壁振動は下記のように救命胴衣のようなものを着けて胸壁に振動を与えて喀痰排出を促すものです。バッテリーで外出できるものもあるようです。

<https://bronchiectasis.com.au/paediatrics/airway-clearance/high-frequency-chest-wall-oscillation>
(米国)

<https://minds.icqhc.or.jp/n/cq/D0002726>(国内)

11. 早期発症:嚢胞性線維症, 原発性線毛運動不全, 気管気管支巨大症, α 1antitrypsin 欠損

早期発症の気管支拡張症では遺伝疾患、例えば嚢胞性線維症(cystic fibrosis),原発性線毛運動不全症(primary ciliary dyskinesia), 気管気管支巨大症(Mounier-Kuhn syndrome) , alpha-1 antitrypsin 欠損などを考えます。

i) 嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis)

39 歳で死亡したシヨパンはなんと嚢胞性線維症 (CF) だったのではないかとされます。

また任天堂のモノポリーの作者 Bill Williams も CF で 37 歳で亡くなりました。

早期発症の気管支拡張症で男性不妊、膵炎、吸収不良 (malabsorption) があるときは嚢胞性線維症 (CF : cystic fibrosis) を考慮します。この場合、気管支拡張は特に上葉が多いようです。これは横隔膜が下にあるため下葉の分泌物は横隔膜の動きが大きいので排出されやすいのですが上葉は動きが小さいために排出されにくいからのようです。

<https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.12.8961?mobileUi=0>

(Upper Lobe- Predominant Diseases of the Lung, AJR, March2013, vol200, no3.)

日本では CF はごく稀ですが欧米では出生 3000 人に 1 人と頻度が高いのです。

下記は米国 Cystic Fibrosis Foundation のホームページです。

<https://www.cff.org/intro-cf/sweat-test>

(cystic fibrosis 協会のホームページ)

CF は日本国内では出生 60 万人に 1 人で 2014 年 10 月までに 95 症例、平均生存期間 20 年、稀な疾患ではあります。

CF 診断に一番信頼度の高いのが汗の Cl 濃度測定です。Cl 濃度が増加するのです。

- Cl 濃度 29 mmol/L (mEq/L) 以下 = 年齢に無関係に CF は否定。
- 30 - 59 mmol/L (mEq/L) = CF の可能性あるが追加検査必要。
- 60 mmol/L (mEq/L) 以上 = CF が疑わしい。

気管支壁の線毛の上に粘液がありここで異物をキャッチし線毛で粘液を体外に送り出します。

嚢胞性線維症ではこの粘液の Cl 濃度増加により粘度が増して送り出せなくなり粘液栓を形成するため易感染性となります。また膵管も粘度増加で詰まり消化酵素を十二指腸に送り出せなくなり膵酵素補給が必要となり、また糖尿病 (CF-related diabetes) も起こります。

CF の治療には最近 Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapies が出現しました。但しこれが有効なのは嚢胞性線維症患者の 5% に過ぎません。

CFTR 遺伝子によりできる蛋白を修正する CFTR modulator は下記 4 種類ありますが国内では手に入らぬようです。CFTR 蛋白は細胞内外の水と Cl の流れを制御します。

CF の遺伝子変異は 2000 以上あり、全員に有効なわけではありません。

遺伝子型によって薬剤を選択します。国内の遺伝子型は欧米とは異なるようです。

- Kalydeco® (ivacaftor)
- Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) 2 種合剤
- Symdeko® (tezacaftor/ivacaftor) 2 種合剤
- Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) 3 種合剤 (triple combo)

ii) 原発性線毛運動不全症 (Primary ciliary dyskinesia)

早期の気管支拡張症発症では繊毛運動にも注意します。Primary ciliary dyskinesia (PCD) です。特に新生児期の respiratory distress、中耳炎、副鼻腔炎、不妊のある時です。

https://www.jstage.jst.go.jp/article/shonijibi/38/3/38_245/_pdf

原発性線毛運動不全症—診断のヒント— 竹内万彦 小児耳 2017; 38 (3): 245-252

上記論文によると PCD には次のような特徴があるそうです。

- ① 慢性湿性咳嗽が PCD に最もよくみられる症状。
- ② PCD は早産の原因にはならない。
- ③ 新生児期に多呼吸, 咳嗽, 肺炎で NICU (新生児特定集中治療室) 管理が多い。
- ④ 内臓逆位やさまざまな臓器の位置異常がみられる。
- ⑤ 種々の先天性心疾患を合併しうる。
- ⑥ 様々な程度の鼻副鼻腔炎を認める。
- ⑦ 中耳病変は多様だが, 基本的には滲出性中耳炎である。

iii) 気管気管支巨大症 (Mounier-Kuhn syndrome、Tracheobronchiomegaly)

気管気管支巨大症(Mounier-Kuhn syndrome)はその名の通り気管、気管支が異常に太い遺伝疾患です。

vi) α -1 antitrypsin 欠損

また α -1 antitrypsin 欠損 (SRL で検査可能)も気管支拡張症の稀な原因です。

まとめますと、気管支拡張症の早期発症例では遺伝性疾患も考えます。嚢胞性線維症、原発性線毛運動不全、気管気管支巨大症、 α 1antitrypsin 欠損などです。嚢胞性線維症では CFTR modulator による遺伝子治療もあります。

12. 高張生食ネブライザー, AZM500mg3/週 or 250mg/日, GM, collistin ネブライザー, 抗菌薬 14 日 iv。

高張生食によるネブライザーは気管支拡張症に有用です。小研究で毎日の 7%高張生食によるネブライザーは肺機能、QOL に有効でした。

肺リハは 6 分歩行、QOL 改善に有効というオーストラリア、イタリアのスタディがあります。

吸入ステロイド、経口ステロイドは非結核性 mycobacteria を含む気道感染を悪化させる可能性があり注意が必要です。

全患者にルーチンのワクチン接種、栄養カウンセリングを推奨です。

重症の咯血には気管支動脈塞栓術を行うことがあります。

増悪が頻繁な場合、3つのRCTで macrolide 投与で増悪回数減少、次の増悪までの間隔が延長、QOLが改善しました。Macrolideなんて緑膿菌感受性は全くないのに、なんでこんなものが有効なんだい、と不思議に思ったのですが、そのメカニズムははっきりしませんが macrolide が P. aeruginosa の「quorum sensing」を阻止するとも言われます。

Quorum sensing (クオラムセンシング)とは一部真正細菌に見られる、自分と同種の菌の生息密度を感知してそれに応じて物質の産生をコントロールする機構です。菌がまるでイワシの大群のように細胞間でコミュニケーションをとり集団行動をとるのです。

ちょうど東京オリンピックの時、ドローンで空中に絵を描くようなのが quorum sensing です。周囲細胞で autoinducer で菌密度を知らせあいその密度がある閾値を超え、autoinducer が閾値を超えた時点で特定遺伝子発現をオンにして一気に集団行動を始めるのだそうです。Cell density dependent regulatory mechanism of micro-organism と言われます。

azithromycin 500 mg 週3回または 250 mg 毎日投与します。研究は1年間でしたが macrolides は一般的に安全で副作用も受容範囲と思えます。しかしその耐性、胃腸障害、心臓、聴覚障害に注意し、非結核性 mycobacterium の存在では macrolide 単独投与は避けます。

抗菌薬吸入は2000年以降、頻回増悪患者に行われるようになりました。これらの研究は cystic fibrosis 管理の長期成功例に倣ったものですが一般に期待外れ (disappointing) でした。Gentamicin と colistin の吸入効果は良好でしたが、tobramycin, aztreonam, ciprofloxacin は満足すべき結果を得られませんでした。細菌量が多い患者では有効かもしれません。the British Thoracic Society、the European Respiratory Society では緑膿菌感染で年3-4回増悪例で抗菌薬吸入を推奨しましたが現在、公的機関では承認されていません。長期の macrolides 投与や吸入抗菌薬は個々の患者の状態、禁忌、副作用などに鑑みて投与します。

気管支拡張が局在している患者では手術の選択肢もあります。
終末期患者では肺移植があります。

小研究で緑膿菌の初発例での撲滅は有効でした。Ceftazidime (国内モダシン 0.5g、1.0 g) 静注2週の後、トブラマイシン吸入3ヶ月で1年後55%が培養陰性でした。増悪では一般に抗菌薬全身投与が行われますがその期間は14日程です。

まとめますと、高張生食ネブライザーは有効です。AZM500mg3/週 or 250mg/日が増悪減に有効でその効果は quorum sensing と言われます。ネブライザーは GM, colistin が有効です。抗菌薬使用時は14日ほど静注です。

13. 好中球阻止の brensocatib が phase 3。

気管支拡張では好中球をターゲットとする治療が有効となるかもしれません。
最近 brensocatib が Phase 3 に入りました。これは経口 reversible inhibitor of dipeptidyl peptidase1 で、年 2-3 回の増悪のある場合に有効 (promising) かもしれません。
再増悪までの期間も延びました。

なお薬剤治験の phase は次のようなものです。

- Phase 1： 自由意志で治験への参加を表明した健康成人への投与
- Phase 2： 同意を得た少数例の患者を対象とした試験
- Phase 3： 大規模患者で実際治療に近い形での薬剤投与試験。

というわけで好中球阻止の brensocatib が Phase 3 に入っています。

14. 気管支拡張症の鑑別診断一覧

【気管支拡張症診断アルゴリズム】

i) 気道異常によるもの:

細菌/ウイルス/結核による肺炎後、腫瘍や異物による閉塞による。既往歴、以前の画像確認、限局性病変では気管支鏡を。

ii) 先天性疾患

- cystic fibrosis： 早期発症、副鼻腔炎、膵炎、吸収不良、男性不妊。

汗中 Cl 計測はもともと信頼性高い。 出生 48 時間以後可能でピロカルピンを皮膚に垂らし汗腺からの発汗を促して Cl 濃度計測。Cl 値が 29mmol/L 以下:CF ではない。

30-59mmol/L : CF の可能性あり。60mmol/l 以上:CF である。

治療:CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) modulator

<https://www.cff.org/intro-cf/sweat-test>

(cystic fibrosis 協会のホームページ)

- Primary ciliary dyskinesia(PCD)

早期発症、副鼻腔炎、男女不妊、新生児期 respiratory distress, 中耳炎、

内臓位置異常 (situs abnormalities)。鼻腔エアの nitric oxide(NO)計測は cystic fibrosis

で減少、PCD では極めて少ない。NO は繊毛運動に関わるらしい。

遺伝子検査、繊毛機能の検査

- Alpha-1 antitrypsin deficiency

肺気腫を起こす。Alpha-1 antitrypsin 計測と phenotyping。

iii) 遺伝性気管・気管支異常 : CT 所見

- Mounier-Kuhn
- Williams-Campbell
- Ehlers-Danlos syndromes

iv) 免疫不全: 副鼻腔炎、ワクチン効果不十分、

免疫グロブリンレベル、HIV 抗体・ウイルス量、ワクチン後の抗体価定量。

- Acquired immunodeficiency
- HIV
- Hematologic cancer

v) 自己免疫疾患

- RA : 関節こわばり、RF、抗 CCP
- Sjögren's syndrome : 嚥下困難
- Scleroderma : 逆流、抗核抗体
- Inflammatory bowel disease : 下痢、血便、腸生検

vi) 誤嚥:

頭頸部癌、放射線治療、神経疾患、食道疾患、GERD 等。検査は食道造影、食道 Ph

- 声帯疾患/機能異常
- 食道疾患

vii) Allergic bronchopulmonary aspergillosis

喘息症状、検査はアスペルギールス特異性 IgE, 皮膚テスト、IgE レベル

viii) COPD/喘息

症状は慢性の喀痰排出、検査は肺機能テスト、CT 造影

15. 気管支拡張症治療アルゴリズム一覧

【気管支拡張症治療のアルゴリズム】

<全患者に対して>

•患者教育: 基本的教育、CT 像説明、教育パンフ提供して診断・治療の選択肢を教える。

•一般ヘルスケア: ワクチン(肺炎球菌、インフルエンザ、COVID-19)、栄養指導、禁煙

理想体重、肺機能改善

•治療可能疾患の除外

気道閉塞: 気管支鏡、異物・腫瘍除去

嚢胞性線維症: CFTR modulators, 肺機能改善、

免疫グロブリン欠損: グロブリン投与による感染減

誤嚥: 誤嚥予防

食道機能不全: 誤嚥予防

Allergic bronchopulmonary aspergillosis : ステロイド全身投与、抗真菌薬

<個人治療、Targeted patients>

- 気道クリアランス: ネブライザー (oscillatory positive-expiratory-pressure devices), high-frequency chest-wall oscillation devices (下記), 肺リハ、高張食塩吸入

<https://bronchiectasis.com.au/paediatrics/airway-clearance/high-frequency-chest-wall-oscillation>

<https://minds.jcqh.or.jp/n/cq/D0002726> (国内)

救命胴衣のようなものを付けて胸壁に振動を与えて喀痰排出を促す。
バッテリーで外出できるものもある。

- 年3回以上増悪患者は抗菌薬内服

Azithromycin 500mg を週3回、または 250 mg 毎日。

増悪回数を減らす。耐性、胃腸障害、難聴、心電図変化、薬の相互作用に注意。

- 年3回以上増悪患者は抗菌薬のネブライザー

アミノグリコシド (tobramycin, gentamicin, amikacin)、fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin)、aztreonam (アザクタム)、colistin など

但し公的機関からは認められていない。その効果は多様。

- 細菌を緑膿菌など特異的に絞って治療。

抗菌薬静脈投与2週の後、抗菌薬ネブライザー3ヶ月など。6-12ヶ月撲滅

- 手術治療

変化の強い肺葉切除、肺移植。

<急性増悪>

- 感受性抗菌薬投与

それでは気管支拡張症(総説)NEJM, August 11, 2022 最重要点 15 の怒涛の反復です。

- ① 気管支拡張症は著明に増加。疾患認識、CT↑、原因↑による。早期発見で予後改。
- ② 咳、痰、間欠増悪特徴、喫煙(-)多い。寝汗、疲労、体重↓。COPD、喘息と混同。CT 推奨。
- ③ 重症度マーカー: 1/3 に緑膿菌。Stenotrophomonas も重症化。フトウ球菌はさほどでも。
- ④ 非結核性抗酸菌症は中・舌葉、CF は上葉、アレルギー性気管支肺アスペルギルスは中枢気管支。
- ⑤ Bronchiectasis Severity Index, Faced scale で死亡率予測。高齢、緑膿菌、痩せでリスク↑。
- ⑥ 増悪因子に好中球 NETs 放出, neutrophil elastase。コロナロックダウン時、社会距離で増悪↓
- ⑦ CT で気管支/動脈径 ≥ 1.0 (signet ring sign), 粘液栓, tree in bud 等。菌特有パターンない。
- ⑧ COPD, 喘息, GERD, リウマチ, IBD 確認。CBC, 分画, IgA, IgM, IgG, IgE 測定, ワクチン反応チェック。
- ⑨ 原因: 肺炎, COPD, 喘息, GERD, リウマチ, IBD, 免疫不全, 線毛不全。線維症の牽引拡張は別物。
- ⑩ CF の 5% CFTR modulator 有効, アレルギー性アスペルギルスはステロイド+抗真菌, 気道クリアランスも。

- ⑪ 早期発症:嚢胞性線維症, 原発性線毛運動不全, 気管気管支巨大症, α 1antitrypsin 欠損.
- ⑫ 高張生食ネブライザー,AZM500mg3/週 or250mg/日,GM,collistin ネブライザー,抗菌薬 14 日 iv.
- ⑬ 好中球阻止の brensocatib が phase 3.
- ⑭ 気管支拡張症の鑑別診断一覧
- ⑮ 気管支拡張症治療アルゴリズム一覧