

## 気管支拡張症

齋藤 好信

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Bronchiectasis

Yoshinobu Saito

Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

### Abstract

Bronchiectasis is defined as the irreversible dilatation of the bronchi and is characterized by chronic cough, sputum, and recurrent exacerbation due to airway infection. The mechanisms underlying the dilatation of the bronchi have been explained as follows: chronic infection causes airway inflammation and epithelial injury with mucociliary dysfunction, resulting in persistent airway infection and inflammation that lead to airway wall destruction and ectasia of the bronchi in a vicious cycle. Intriguingly, the pathogenesis of bronchiectasis with rheumatoid arthritis (RA) or inflammatory bowel disease (IBD) has been interpreted in terms of its autoimmune mechanisms in recent years. Bronchiectasis shows an abnormal increase in the size of the bronchi and is easily identified by computed tomography. However, the diagnosis requires further investigation, as the etiology of bronchiectasis is diverse, e.g. post-infectious, immunodeficiency, mucociliary dysfunction, bronchial obstruction, allergic bronchopulmonary aspergillosis, and inflammatory conditions, such as RA and IBD. Careful investigation of these etiologies may aid in a precise diagnosis and the patient's management. The care of patients with bronchiectasis involves physical therapies, pharmacological therapies, and, in some instances, surgical therapy. In the past quarter-century, significant achievements have been made in this field in the establishment of macrolide therapy for diffuse panbronchiolitis and its application to the other conditions with bronchiectasis; however, the treatment methods available for bronchiectasis are not yet satisfactory. Further clarification of the pathogenesis and development of effective therapeutic procedures are needed.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 72-80)

**Key words:** bronchiectasis, etiology, management

### はじめに

気管支拡張症は、解剖学的に気管支が異常に拡張した状態と定義される。胸部CTで気管支の内径と並走

する肺動脈径の比 (bronchoarterial ratio) が1を超えれば気管支拡張があると判断する (図1A)。高度に拡張し、一見すると嚢胞様の陰影を示すこともある (図1B)。拡張は不可逆的であり、慢性気道炎症、気道感染症を伴う。古くから気管支拡張症は呼吸器感染

Correspondence to Yoshinobu Saito, Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendai, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yo-saito@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)



図1 気管支拡張症の胸部 CT 画像

(A) 関節リウマチに合併した気管支拡張症. 壁が肥厚した気管支 (矢頭) は隣接する肺動脈 (矢印) の径より大きく, 拡張していることがわかる. (B) 原発性線毛機能不全症の気管支拡張. 嚢状拡張がびまん性にみられる.

症との関連があると指摘されているが, 感染により気道粘膜の線毛機能が損なわれ, 気道の病原性微生物や有害物質のクリアランスが低下し, 炎症カスケードによって気道の弾性組織・気管支軟骨・気道平滑筋が損傷を受けて気管支が拡張し, さらに拡張した気管支は感染防御能が低下し, 感染や気道損傷の悪循環が起きることで気管支拡張が進行するという仮説が受け入れられている<sup>1</sup>.

気管支拡張症は, 咳嗽, 喀痰を主症状とし, 時に血痰や咯血, 気道感染の増悪, 肺炎を併発する. また, 気管支拡張症は様々な疾患に合併することが知られており, 多様な病態に関連する. 診断は気管支の形態的变化を CT 画像で確認できれば容易に行えるが, 併存する疾患を含めた診断は治療方法を考えるうえで重要である. 気管支拡張症の背景疾患の病態, 診断と治療の最新の状況について概説する.

### 気管支拡張の原因疾患と病態

成人の気管支拡張症 8,608 例を対象とした系統的文献レビューによれば, 危険因子として, 原因不明が 44.8%, 感染後が 29.9%, 免疫不全が 5.0%, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) が 3.9%, 膠原病が 3.8%, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA) が 2.6% と報告されている<sup>2</sup>. 気管支拡張症を発症する病態は様々であり, 表 1 に気管支拡張を来す原因疾患を示す.

#### 1) 感染後

感染後の気管支拡張症は, インフルエンザウイル

ス, アデノウイルス, 麻疹ウイルスなどのウイルス性呼吸器感染症, 百日咳, 肺炎球菌, 黄色ブドウ球菌, 肺炎桿菌などの細菌感染症, さらに結核菌, 非結核性抗酸菌感染症などが知られている<sup>4</sup>. なかでも近年世界的に増加している *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症は気管支拡張症を伴うことが多く, 日常臨床で診る機会も多い.

#### 2) 免疫不全

抗体産生不全である分類不能型免疫不全症 (Common variable immunodeficiency; CVID) では 17~68%, X 連鎖無  $\gamma$  グロブリン血症では 7~24%, IgG サブクラス欠損症では 4~50% に気管支拡張症が見られる<sup>5,6</sup>. 免疫不全により反復する呼吸器感染が気管支拡張症を発症する要因となる.

#### 3) 先天性気管支壁異常

先天性気管・気管支壁異常による気管支拡張症として, Williams-Campbell 症候群や Mounier-Kuhn 症候群が知られ, どちらもきわめてまれな疾患である. Williams-Campbell 症候群は, 1960 年に Williams と Campbell によって報告された気管支軟骨欠損によって発症する気管支拡張症で, 典型的には第 4~6 次気管支の軟骨が欠損する<sup>7</sup>. 気管支拡張は両側に比較的均一に認められ, 呼気により虚脱する所見が特徴的である. Mounier-Kuhn 症候群は 1932 年に Mounier-Kuhn により報告された気管支の異常な拡張を来す疾患であり, 気道壁の弾性線維や気道平滑筋の減少・欠損が原因とされ, 男性に多い<sup>8</sup>. 気道の脆弱性があるため気管支憩室の合併や呼気時には気管気

表1 気管支拡張症の原因

感染後	ウイルス 細菌 結核 非結核性抗酸菌
免疫不全	分類不能型免疫不全症 (CVID) X連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症 免疫グロブリンクラススイッチ異常症 選択的IgA欠損症 特異抗体産生不全症 IgGサブクラス欠損症 続発性免疫不全 (悪性腫瘍, HIV感染)
先天性気管支壁異常	Williams-Campbell 症候群 Mounier-Kuhn 症候群
粘液線毛輸送系の障害	嚢胞性線維症 原発性線毛機能不全症 Young 症候群
炎症性疾患	関節リウマチ 全身性エリテマトーデス シェーグレン症候群 再発性多発性軟骨炎 炎症性腸疾患 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症
線維症 (牽引性気管支拡張)	特発性肺線維症 サルコイドーシス COPD 結核感染後の線維化
機械的閉塞	異物 腫瘍 外部からの圧迫
その他	吸引 胃食道逆流症 有毒物質吸入 $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症 Yellow nail 症候群 びまん性汎細気管支炎

(文献3より引用改変)

管支の虚脱が見られる。また、気道クリアランスが低下するため気道感染を反復する。

#### 4) 粘液線毛輸送系の障害

粘液線毛輸送系の障害が原因で発症する気管支拡張症の主なものは嚢胞性線維症と原発性線毛機能不全症である。

嚢胞性線維症は、気道、膵管、汗腺、消化管、胆道、輸精管などの上皮に存在するイオンチャネル cystic

fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) の遺伝子変異によって起こる遺伝性疾患である。CFTRの障害によりクロライドイオンおよび水の輸送が障害され、好中球由来のDNAなどにより気道分泌液は粘稠性が高く流動性が失われ、粘膜線毛輸送の障害から慢性気道感染、気管支拡張を来す。白人に多く、欧州は2,000~3,000人に1人、北米は3,500人に1人の割合で発症するが<sup>9)</sup>、日本人はきわめてまれである(100,000~350,000人に1人)<sup>10)</sup>。また、2,000

種以上の遺伝子変異が報告され、変異の種類によって表現型に差があることも指摘されている。欧州では58番目の phenylalanine の欠損 (p.Phe508del) が約70%と最も多い<sup>9</sup>。日本人では p.Phe508del の頻度は少なく、比較的頻度の高い変異はエクソン16~17bの欠損 (c.2908+1085\_3367+260del7201) と報告されている<sup>10,11</sup>。嚢胞性線維症は気道病変を主体とする呼吸器疾患のほか、慢性鼻炎・副鼻腔炎、膵臓、肝胆道系疾患を含む消化器疾患、不妊症、糖尿病など多臓器に障害がみられる。

原発性線毛機能不全症は、気道上皮細胞の線毛の超微形態異常 (ダイニン腕、微小管の異常・欠損など) による線毛運動障害が主因となり、本症による気管支拡張症と慢性副鼻腔炎および内臓逆位の3徴候がそろったものは Kartagener 症候群と呼ばれる。線毛運動異常による不妊症も特徴的である。常染色体劣性遺伝により発症するが、X連鎖遺伝を示した報告もある<sup>12,13</sup>。原因遺伝子はこれまでに39種報告されており、ダイニン外腕が欠損する DNAI1 と DNAH5 の変異が多い<sup>14</sup>。

Young 症候群は、気管支拡張症、慢性副鼻腔炎および特発性閉塞性無精子症を合併した症候群であり、粘液線毛輸送系の障害が原因とされる<sup>15</sup>。

### 5) 炎症性疾患

関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) などの膠原病、炎症性腸疾患、ABPA、再発性多発性軟骨炎などの炎症性疾患にはしばしば気管支拡張を合併する。気管支拡張症がよく見られる膠原病は RA とシェーグレン症候群である<sup>16</sup>。RA は気管支拡張症をはじめとする気道病変、間質性肺炎、肺気腫、COPD、胸膜炎、血管炎などの様々な呼吸器病変を合併する。これまでの研究報告から、RA とこれら呼吸器病変との関係は、先行する RA が原因で呼吸器病変を発症する機序と気管支拡張症などの慢性気道炎症が誘因となり RA を発症する機序の両面から論じられており<sup>17-19</sup>、気道病変にリウマチ因子や抗シトルリン化ペプチド抗体 (Anti-cyclic citrullinated peptide antibody ; ACPA) の関与が示唆されている点は興味深い。気管支拡張症を有する RA 患者ではリウマチ因子や抗 CCP 抗体が有意に高力価であり<sup>18</sup>、また罹病期間が長期の RA 患者では発症早期の患者よりも気道壁肥厚所見を有意に多く認め、気管支拡張所見も多い傾向にあった<sup>19</sup>。これらは RA 関連の自己免疫が強く、長期であることの結果として気管支拡張症を発症することを示唆する。逆に、気道病変が先行する RA 病態

についても報告が相次いでいる。関節炎のない RA 関連自己抗体陽性者は対照者 (年齢、性別、人種、喫煙歴をマッチさせた抗体陰性者) と比較して、高分解能 CT で気管支拡張を含む気道病変を有意に高頻度で認め、肺が RA 関連自己免疫の発生部位である可能性を指摘した<sup>20</sup>。さらに、関節炎のない RA 家族歴を有する、または ACPA 陽性の RA 発症リスクのある者 (at-risk subjects) と早期 RA 患者、健常者を対象とした研究で、喀痰中の RA 関連自己抗体が at-risk subjects、早期 RA 患者ともに検出され、at-risk subjects のうち、血清 ACPA 陰性の subset でも喀痰中の RA 関連自己抗体が検出されたこと、ならびに血清と比較して喀痰中の RA 関連自己抗体/総免疫グロブリン比が有意に高値であったことから、RA 発症早期において肺は自己抗体産生の場である可能性、RA 発症に肺が重要な役割を有することが示唆された<sup>21</sup>。さらに、最近の同研究グループの報告では、気道局所の炎症によって好中球から放出された DNA-ミエロペルオキシダーゼ複合体や DNA-好中球エラスターゼ複合体といった好中球細胞外トラップ (Neutrophil Extracellular Trap ; NETs) が喀痰中の抗 CCP 抗体産生に関係し、RA 発症を促しているのではないかと推測している<sup>22</sup>。

潰瘍性大腸炎やクローン病 (炎症性腸疾患) も慢性気管支炎、気管支拡張症、細気管支炎などの気道病変、気管支喘息、間質性肺炎、COPD、さらには炎症性腸疾患の治療薬によって誘発される呼吸器疾患 (薬剤性間質性肺炎、感染症) など、多彩な呼吸器病変を合併する。なかでも気管支拡張症は多くみられる合併症である<sup>23</sup>。腸管粘膜と気管支粘膜との間で何らかのクロストークが想定され、炎症が起きている腸管組織でプライミングされた好中球が肺で組織損傷をきたす機序、腸管組織でプライミングされたリンパ球の肺へのホーミング、腸内細菌叢のディスバイオシスの関与などの様々な機序が組み合わさって発症することが推定されている<sup>24</sup>。また、潰瘍性大腸炎、クローン病ともに、大腸切除術後に発症することがある<sup>25-28</sup>。発生学的に、腸管と気道は胎生期の原始腸管に由来し、免疫学的類似性があるため、大腸切除後に炎症の場が気道にシフトすること、術後にステロイド等の免疫抑制療法が中止されることによる炎症の再燃が惹起されることなどの機序が推定される<sup>25,27</sup>。

ABPA は、気管支喘息患者において、アスペルギルスに対するアレルギーにより気管支や肺に病変を形成し、中枢性気管支拡張と粘液栓、肺野に出現と消退を繰り返す浸潤影が特徴である。Aspergillus fumigatus

が最も多いが、その他の真菌でも発症することがあり、総称してアレルギー性気管支肺真菌症と呼ばれる。ABPAのHLA遺伝子型の研究から、HLA-DR2遺伝子(DRBI\*15:03, \*15:01)あるいはDR5遺伝子(DRBI\*11:04)が疾患感受性に関連し、HLA-DQ2は逆に疾患抵抗性に関わる<sup>29</sup>。IL-4受容体 $\alpha$ 鎖の遺伝子多型(ile75val)<sup>30</sup>、IL-10遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型(-1082GG遺伝子型)<sup>31</sup>、Surfactant protein A2の遺伝子多型(ala91pro, arg94arg)<sup>32</sup>などの関与も指摘されている。このような背景のもと、気道粘膜に腐生するアスペルギルスによりTh2リンパ球が活性化して惹起される好酸球性炎症およびアスペルギルスが産生するプロテアーゼによる上皮傷害とそれに続く炎症が気道障害の原因となり、気管支拡張を来すと考えられる。また、臨床的な特徴である粘液栓について、アスペルギルスと反応した好酸球がextracellular trap cell death (ETosis)と呼ばれる細胞死を起こし、高い粘稠性を有するクロマチン線維が放出されることが原因であると解明された<sup>33</sup>。

#### 6) 線維症(牽引性気管支拡張)

線維症に伴う気管支拡張は、気管支周囲の肺野領域の線維化による収縮機転がはたらき発生する牽引性気管支拡張である。肺線維症、サルコイドーシスの他、結核感染後の線維化や放射線照射後の線維化などでも認められる。

#### 7) 機械的閉塞

気管支異物、腫瘍などによる機械的閉塞によっても気管支拡張が発生する。気管支異物は誤って異物を吸引することが原因である。特に1~3歳の小児に多く、異物の種類はピーナッツなどの植物の種子が多い。吸引後の経過が月単位・年単位になると気管支拡張を合併するリスクが高い<sup>34</sup>。腫瘍による気管支拡張は、異物と同様に腫瘍が気管支を閉塞し気道分泌物の排出が阻害され、感染の反復や慢性化によって発生すると考えられている。

#### 8) その他

胃食道逆流症と気管支拡張との関連についての報告が散見される。胃酸の吸引による気道粘膜傷害が慢性炎症、気管支拡張を誘発するという機序が考えられる。傍証として、気管支拡張症のある非結核性抗酸菌症患者の検討において、胃食道逆流症がある患者の方がいない患者よりも気管支拡張病変のある肺葉数が多く<sup>35</sup>、肺疾患のない対照者と比較して、気管支拡張症、

COPD患者では有意に胃食道逆流症が多いこと<sup>36</sup>、胃食道逆流症の原因となる食道裂孔ヘルニアがある気管支拡張症の方が、拡張の程度がより重度である<sup>37</sup>、などの報告がある。

びまん性汎細気管支炎は、呼吸細気管支を病変の主座とし、病理学的には、リンパ球、形質細胞および組織球の浸潤を伴う呼吸細気管支の壁肥厚、および細気管支周囲組織へこれらの炎症性変化の波及が見られる。進行すると、細胞浸潤、リンパ濾胞の増殖、気管支壁および周囲に泡沫細胞が集簇し、呼吸細気管支が狭窄するとともに、二次的に近位の終末細気管支が拡張する<sup>38,39</sup>。また、高率に慢性副鼻腔炎を合併する。この疾患は日本人をはじめ東アジア人に集中し、白色人種には発症がきわめてまれであり、しばしば家族内発生がみられる。血清学的なHLA抗原の解析から、日本人のびまん性汎細気管支炎患者は健常者と比較してHLA-B54の保有率が有意に高く、疾患関連分子と考えられ<sup>40</sup>、遺伝子型の解析でもHLA-B\*54:01の保有率が有意に高いことが示された<sup>41</sup>。一方、韓国人ではHLA-B54ではなくHLA-A11の保有率が有意に高いことから<sup>42</sup>、第6染色体短腕のHLA-B遺伝子座とHLA-A遺伝子座との間に疾患感受性遺伝子が存在する可能性が示唆された。その後の研究で、HLA-B遺伝子座から300 kb テロメア側の200 kbの範囲内に存在すると推定され<sup>43</sup>、さらに疾患感受性に関連する新規遺伝子としてムチン様タンパクをコードするpanbronchiolitis-related mucin-like 1および2(PBMUCL1, PBMUCL2)が特定された<sup>44</sup>。遺伝子レベルで病因解明が進む一方、びまん性汎細気管支炎は近年患者数が減少しており、マクロライド療法の普及が要因と推測されている<sup>45</sup>。

Yellow nail症候群は、1964年にSammanらにより提唱された疾患概念で、黄色爪とリンパ浮腫を特徴とするまれな疾患である<sup>46</sup>。また、呼吸器疾患の合併もみられ、Yellow nail症候群41例をまとめた報告では、胸水が46%、気管支拡張症が44%、慢性副鼻腔炎が41%に認められている<sup>47</sup>。病因は不明であるが、リンパ管の環流異常が関与すると考えられている<sup>48,49</sup>。

## 診 断

気管支拡張症は、胸部CT画像で容易に診断できるが、様々な背景疾患・合併症が存在する場合や、経過中に関連する疾患を発症する場合もあるため、単なる形態的な診断に終わることなく関連疾患に留意しながら

ら診ていく必要がある。幼少期より慢性の気道症状がある場合には先天性あるいは遺伝性疾患を考慮するため、家族歴も含めた病歴の聴取は重要である。画像検査のほか、重症度を評価するうえで呼吸機能検査が有用であり、軽症例は正常値を示すが、進行とともに閉塞性換気障害、混合性換気障害を呈するようになる。また、多くは慢性気道感染症を有するため、喀痰検査で病原菌を検出することも重要である。

特殊な検査が必要になる疾患もある。嚢胞性線維症では汗中クロライドイオン濃度の測定と CFTR 遺伝子変異の検索、原発性線毛機能不全症は、鼻粘膜または気管支粘膜の線毛上皮細胞を採取し、高速ビデオ撮影による線毛運動異常ならびに電子顕微鏡による線毛形態異常の確認、DNAH5 や DNAI1 などの遺伝子変異の検索のほか、鼻腔内または呼気 NO 濃度が低値となることも参考となる<sup>50,51</sup>。ABPA は、Rosenberg の診断基準に従い、一次基準として①気管支喘息、②末梢血好酸球増多、③アスペルギルス抗原に対する即時型皮膚反応陽性、④アスペルギルス抗原に対する沈降抗体陽性、⑤血清 IgE 値上昇、⑥肺浸潤影の既往、⑦中枢性気管支拡張、すべて満たせば確実、6 項目満たす場合はほぼ確実であり、二次基準として、①喀痰からのアスペルギルスの反復検出、②褐色栓子の喀出、③アスペルギルス GM 抗原に対する Arthus 型反応（遅発性皮膚反応）も参考に診断する<sup>52</sup>。

## 治 療

治療は、症状軽減および急性増悪時の感染症治療が中心となる。

主な症状は喀痰であり、喀出を促す理学療法（体位ドレナージ、様々な呼吸法、咳嗽、呼気陽圧療法、高頻度胸壁振動法など）は、自覚症状や健康関連 QOL の改善効果がある<sup>53</sup>。

薬物療法では、去痰薬が汎用されている。去痰薬の有効性は客観的指標の設定が難しく、主に自覚症状（痰の出にくさ、喀痰が胸につかえている感じ）の改善度で評価される<sup>54-56</sup>。カルボシステインやフドステインなどは、杯細胞の過形成抑制、粘液修復作用、漿液性気道分泌亢進、気道炎症抑制作用などが、アンブロキシソールは、肺サーファクタントの分泌促進、気道液分泌促進、線毛運動亢進作用などの薬理作用を有する。

びまん性汎細気管支炎は、慢性進行性の予後不良な疾患であった。しかし、工藤らによるエリスロマイシン少量長期投与の有効性が報告され<sup>57</sup>、エリスロマイ

シンやクラリスロマイシンによるマクロライド療法の普及がこの疾患の予後を大きく改善した<sup>58</sup>。マクロライド療法の特徴は、ムチン分泌やクロライドイオンチャンネルを介した水分分泌抑制による気道粘膜の過剰分泌抑制作用<sup>59-61</sup>、好中球性炎症の抑制<sup>62,63</sup>、気道上皮の線毛運動亢進作用<sup>64</sup>、緑膿菌由来のロイコシジン、プロテアーゼ、エラスターゼなどの毒素やバイオフィルムの抑制<sup>65,66</sup>など、抗菌作用以外の様々な作用によって効果が得られる点にある。マクロライド療法は、嚢胞性線維症やそのほかの気管支拡張症に対しても応用され、増悪抑制効果が確認されている<sup>67-71</sup>。ただし、MAC 症を有する気管支拡張症へのクラリスロマイシン単独投与は耐性を誘導するため行ってはならない<sup>72</sup>。しかし、MAC 症でも気道炎症、気道分泌抑制目的にマクロライド療法を適用したい症例が存在するのも事実である。MAC 症にエリスロマイシンを長期投与した少数例の検討では、クラリスロマイシンの交叉耐性はみられないとする報告がある<sup>73</sup>。

炎症性腸疾患に合併する気道病変の治療は、吸入あるいは経口ステロイド投与が推奨される<sup>74</sup>。また、エリスロマイシンが潰瘍性大腸炎の気道病変に有効であったとする報告もある<sup>75</sup>。

嚢胞性線維症は、CFTR 蛋白の機能を改善する ivacaftor が海外で承認され、肺機能の改善が得られる<sup>76</sup>。しかし、p.Phe508del ホモ接合体を有する患者に ivacaftor 単独では効果がなく<sup>77</sup>、lumacaftor と ivacaftor との配合剤が開発された<sup>78</sup>。したがってこれらの薬剤は、遺伝子変異の種類を確認して適応を判断する必要がある。ivacaftor 投与によって気管支拡張が改善したとの報告があり、早期に治療することで気管支拡張症の発症、進行を遅らせることが可能かもしれない<sup>79</sup>。また、嚢胞性線維症は気道の水分分泌低下と好中球由来の DNA が極めて粘稠な気道分泌物を作る。これに対して、遺伝子組換えヒト DNA 分解酵素薬のドルナーゼアルファが有効であり<sup>80,81</sup>、わが国でも使えるようになった。ドルナーゼアルファは、嚢胞性線維症以外の気管支拡張症を対象とした臨床試験で増悪抑制をエンドポイントに検討されたが有効性は認められず、逆に増悪頻度を高くする可能性が示唆された<sup>82</sup>。ただしこの試験は活動性の ABPA を除外しており、ドルナーゼの作用機序を踏まえると、前述した好酸球由来のクロマチン線維が粘液栓を形成する ABPA には効果を検討する余地があると考えられる。ABPA の治療は一般的にステロイドを中心とし、抗真菌薬を併用する場合もある。

急性増悪時は、インフルエンザ菌、緑膿菌などが関

与することが多く、それらに対する抗菌薬投与で治療する。治療期間は2週間前後が一般的で、重症度や治療反応性、原因菌の状況に応じて個別に判断する<sup>83</sup>。

外科的治療も限られた症例に適応となり、気管支拡張病変が限局性で、症状が強く、増悪の頻度が高い症例では考慮される<sup>83</sup>。

以上のように、気管支拡張症は背景疾患・合併症によって治療方法が異なる場合がある。例えば、マクロライド療法は気道分泌を減少させ症状を改善する有用な薬剤であり、クラリスロマイシンが平成23年に「好中球性炎症性気道疾患」に対する使用が保険診療で認められ、気管支拡張症にもクラリスロマイシンが広く使用されるようになってはいるが、MAC症の合併例においてはクラリスロマイシン単独投与が耐性菌を誘導しうるためMAC症を併発していないか留意しながら使用するべきである。また、炎症性腸疾患に合併した気管支拡張症およびABPAではステロイドを積極的に使用する点は他の気管支拡張症と大きく異なる点である。形態学的診断は簡単であるが、背景疾患・合併症を意識して詳細な診断を行うことが適正な患者マネージメントに必要である。

#### 文 献

- Cole PJ: Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis* 1986; 147 suppl: 6–15.
- Gao YH, Guan WJ, Liu SX, et al.: Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology* 2016; 21: 1376–1383.
- Kim C, Kim DG: Bronchiectasis. *Tuberc Respir Dis* 2012; 73: 249–257.
- Chan ED, Iseman MD: Bronchiectasis. In Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 6<sup>th</sup> ed. (Broaddus VC, Mason RJ, Murray JF, Nadel JA, King TE, Ernst JD, Lazarus SC, Slutsky AS, eds), 2015; pp 853–876, Saunders, Philadelphia.
- Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, et al.: Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology* 2010; 15: 289–295.
- Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost M, et al.: Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 213–224.
- WILLIAMS H, CAMPBELL P: Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch Dis Child* 1960; 35: 182–191.
- Krustins E, Kravale Z, Buls A: Mounier-Kuhn syndrome or congenital tracheobronchomegaly: a literature review. *Respir Med* 2013; 107: 1822–1828.
- The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis (2004). [http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN\\_WB\\_04.02\\_report.pdf](http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04.02_report.pdf)
- 吉村邦彦, 安斎千恵子: わが国における嚢胞性線維症症例のCFTR遺伝子解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性肺疾患に関する調査研究. 平成23年度総合研究報告書 371–374.
- 石黒 洋, 中葦みゆき, 山本明子ほか: わが国のCystic fibrosis患者におけるCFTR遺伝子の解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性肺疾患に関する調査研究. 平成23年度総合研究報告書 367–370.
- Narayan D, Krishnan SN, Upender M, et al.: Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome). *J Med Genet* 1994; 31: 493–496.
- Olcese C, Patel MP, Shoemark A, et al.: X-linked primary ciliary dyskinesia due to mutations in the cytoplasmic axonemal dynein assembly factor PIH1D3. *Nat Commun* 2017; 8: 14279.
- Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell SD, Kim RH: Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017; 10: 67–74.
- 白杵二郎: Young症候群. *呼吸* 2013; 32: 944–947.
- Lynch DA: Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging* 2009; 24: 299–309.
- Chatzidionisy A, Catrina AI: The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 76–82.
- Mori S, Koga Y, Sugimoto M: Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012; 106: 1591–1599.
- Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M: Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1513–1521.
- Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al.: Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1756–1761.
- Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, et al.: Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2545–2554.
- Demoruelle MK, Harrall KK, Ho L, et al.: Anti-Citrullinated Protein Antibodies Are Associated With Neutrophil Extracellular Traps in the Sputum in Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1165–1175.
- Black H, Mendoza M, Murin S: Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007; 131: 524–532.
- Mateer SW, Maltby S, Marks E, et al.: Potential mechanisms regulating pulmonary pathology in inflammatory bowel disease. *J Leukoc Biol* 2015; 98: 727–737.
- Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJ, Turner D, Millis R, Seymour W: Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980; 35: 581–585.
- Eaton TE, Lambie N, Wells AU: Bronchiectasis following colectomy for Crohn's disease. *Thorax* 1998; 53: 529–531.
- Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, Shneerson JM: Clinical and radiological characteristics of lung

- disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 41-48.
28. 七海 香, 砂金秀章, 藤原高智ほか: 潰瘍性大腸炎の外科的治療後に広範な気管支拡張症, 細気管支炎を発症した2例. *気管支学* 2014; 36: 637-643.
  29. Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, et al: Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 723-729.
  30. Knutsen AP, Kariuki B, Consolino JD, Warriar MR: IL-4 alpha chain receptor (IL-4 Ralpha) polymorphisms in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Mol Allergy* 2006; 4: 3.
  31. Brouard J, Knauer N, Boelle P-Y, et al: Influence of interleukin-10 on airways colonization by *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis patients. *J Infect Dis* 2005; 191: 1988-1991.
  32. Saxena S, Madan T, Shah A, Muralidhar K, Sarma PU: Association of polymorphisms in the collagen region of SP-A2 with increased levels of total IgE antibodies and eosinophilia in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1001-1007.
  33. Muniz VS, Silva JC, Braga YAV, et al: Eosinophils release extracellular DNA traps in response to *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 21: pii: S0091-6749 (17) 31477-X.
  34. Gang W, Zhengxia P, Hongbo L, et al: Diagnosis and treatment of tracheobronchial foreign bodies in 1024 children. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 2004-2010.
  35. Koh WJ, Lee JH, Kwon YS, et al: Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2007; 131: 1825-1830.
  36. Lee AL, Button BM, Denehy L, et al: Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Respirology* 2014; 19: 211-217.
  37. McDonnell MJ, Ahmed M, Das J, et al: Hiatal hernias are correlated with increased severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology* 2015; 20: 749-757.
  38. 山中 晃, 斎木茂樹, 田村静夫ほか: 慢性気管支閉塞性疾患の問題点: とくにびまん性汎細気管支炎について. *内科* 1969; 23: 442-451.
  39. Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al: Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 1983; 83: 63-69.
  40. Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, Suzaki H, Takaku F: Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1459-1462.
  41. Keicho N, Tokunaga K, Nakata K, et al: Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 846-850.
  42. Park MH, Kim YW, Yoon HI, et al: Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Korean patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 526-529.
  43. Keicho N, Ohashi J, Tamiya G, et al: Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 501-507.
  44. Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, et al: Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Hum Genet* 2011; 129: 117-128.
  45. Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, et al: Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 19-25.
  46. Samman PD, White WF: The "yellow nail" syndrome. *Br J Dermatol* 1964; 76: 153-157.
  47. Maldonado F, Tazelaar HD, Wang CW, Ryu JH: Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008; 134: 375-381.
  48. Beer DJ, Pereira W Jr, Snider GL: Pleural effusion associated with primary lymphedema: a perspective on the yellow nail syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 595-599.
  49. Bull RH, Fenton DA, Mortimer PS: Lymphatic function in the yellow nail syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134: 307-312.
  50. Collins SA, Gove K, Walker W, Lucas JS: Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1589-1599.
  51. Boon M, Meyts I, Proesmans M, Vermeulen FL, Jorissen M, De Boeck K: Diagnostic accuracy of nitric oxide measurements to detect primary ciliary dyskinesia. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 477-485.
  52. Rosenberg M, Potterson R, Mintzer R, et al: Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-414.
  53. Lee AL, Burge AT, Holland AE: Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD008351.
  54. 伊藤和彦, 長野 準, 芳賀敏彦ほか: 慢性呼吸器疾患の喀痰喀出困難に対する S-carboxymethylcysteine (S-CMC) の臨床効果—塩酸メチルシステインおよびinactive placebo を対照とした二重盲検試験. *臨床と研究* 1980; 57: 1296-1309.
  55. 原沢道美, 長岡 滋, 滝島 任ほか: 慢性呼吸器疾患患者の喀痰喀出困難に対する NA872 (塩酸アンブロキシソール) 徐放剤の臨床効果—塩酸アンブロキシソール錠を対照とした多施設二重盲検群間比較試験. *Therapeutic Research* 1993; 14: 311-335.
  56. 長岡 滋, 瀧島 任, 長野 準ほか: SS320A の第 III 相二重盲検群間比較臨床試験成績. *臨床医薬* 2002; 18: 109-140.
  57. 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一ほか: びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績. *日本胸部疾患学会雑誌* 1987; 25: 632-642.
  58. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1829-1832.
  59. Goswami SK, Kivity S, Marom Z: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 72-78.
  60. Takahashi Y, Shimizu T, Sakakura Y: Effects of indomethacin, dexamethasone, and erythromycin on endotoxin-induced intraepithelial mucus production of rat nasal epithelium. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 683-687.
  61. Tamaoki J, Isono K, Sakai N, et al: Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial

- cells. *Eur Respir J* 1992; 5: 234-238.
62. Kadota J, Sakito O, Kohno S, et al.: A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 153-159.
63. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al.: Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 266-271.
64. Tamaoki J, Chiyotani A, Sakai N, Takeyama K, Takizawa T: Effect of erythromycin on ciliary motility in rabbit airway epithelium in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 173-178.
65. Kita E, Sawaki M, Oku D, et al.: Suppression of virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 273-284.
66. 武田博明, 大垣憲隆, 菊地直美ほか: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド作用の検討 緑膿菌 biofilm に対するクラリスロマイシンの影響. *感染症学雑誌* 1992; 66: 1454-1461.
67. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J: Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-216.
68. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP: Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006; 61: 895-902.
69. Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al.: Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 660-667.
70. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al.: Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1251-1259.
71. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al.: Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1260-1267.
72. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
73. Komiya K, Kurashima A, Ihi T, et al.: Long-term, low-dose erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease: a propensity score analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 131-135.
74. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al.: The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-254.
75. Sakamoto N, Ishimatsu Y, Koyama H, et al.: Bronchiolitis in a patient with ulcerative colitis treated with erythromycin. *Intern Med* 2014; 53: 875-877.
76. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al.: A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-1672.
77. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al.: Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012; 142: 718-724.
78. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al.: Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373: 220-231.
79. Hayes D Jr, Long FR, McCoy KS, Sheikh SI: Improvement in bronchiectasis on CT imaging in a pediatric patient with cystic fibrosis on ivacaftor therapy. *Respiration* 2014; 88: 345.
80. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al.: Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-642.
81. McCoy K, Hamilton S, Johnson C: Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest* 1996; 110: 889-895.
82. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB: Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998; 113: 1329-1334.
83. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al.: European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: pii: 1700629.

(受付: 2018年1月13日)

(受理: 2018年3月6日)