

## ●症 例

## 60 歳代で発症した primary ciliary dyskinesia の 1 例

中本啓太郎<sup>a,b</sup> 高柳 昇<sup>a</sup> 河手絵理子<sup>a</sup>  
 太田 池恵<sup>a</sup> 柳澤 勉<sup>a</sup> 杉田 裕<sup>a</sup>

要旨：症例は 62 歳，女性。咳嗽，喀痰，胸部異常陰影の精査目的に来院した。来院時症状は消失していたが胸部 CT で気管支壁の肥厚や小葉中心性の粒状影，左下葉の結節を認めたため経過観察を行った。その後気管支炎や市中肺炎に罹患したことから，気道感染を繰り返す疾患の鑑別として原発性線毛機能不全症（primary ciliary dyskinesia：PCD）をあげ，気管支鏡を施行した。電子顕微鏡で線毛の構造異常を認め PCD と診断した。PCD は慢性上・下気道感染症などの症状を呈することが多いが，本症例のように症状が軽微なものもあるため，感冒と思われるような症例でも PCD を鑑別診断に考慮する必要がある。

キーワード：原発性線毛機能不全症，気道感染症，線毛

Primary ciliary dyskinesia, Respiratory tract infection, Cilia

## 緒 言

原発性線毛機能不全症（primary ciliary dyskinesia：PCD）は線毛の超微構造の異常に基づく機能不全症で，線毛機能障害によって幼小児期からの慢性上・下気道感染症や中耳炎，不妊症，色素性網膜炎などの多彩な症状を呈する<sup>1)</sup>。

今回我々は，初診時に症状が乏しく，その後の経過を追うことによって繰り返す気道症状を確認し，それを契機に診断した PCD を経験した。症状がきわめて乏しく，感冒と診断されていた症例のなかにも PCD が隠れている可能性がある。日常の呼吸器外来を行ううえで PCD を鑑別診断に考慮する症例と考え，報告する。

## 症 例

患者：62 歳，女性。

主訴：咳嗽，喀痰。

現病歴：2 週間前から咳嗽，喀痰が出現。近医で感冒薬を処方され，症状は改善傾向にあった。しかし，胸部 X 線撮影を施行したところ異常陰影を認めたことから，某年 7 月に当センターを受診した。

既往歴：小学校時にアデノイド手術。中学校時に鼻茸手術。気道感染を繰り返す病歴は認めない。

現症：意識清明，体温 36.3℃，脈拍 83/min，SpO<sub>2</sub> 96%（室内気），眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし，表在リンパ節触知せず，心音・呼吸音異常なし，腹部異常所見なし，下腿浮腫なし，神経学的異常所見なし。軽度の嗅覚異常あり。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，粉塵曝露歴なし。

家族歴：特記すべき事項なし。子どもは 2 人。

血液検査所見（表 1）：炎症反応の上昇はなく，寒冷凝集反応は上昇していた。免疫グロブリン値は正常で，HIV 抗体，HTLV-1 抗体は陰性であった。膠原病関連の自己抗体と血清学的指標はリウマトイド因子（RF）の軽度高値以外，検索しえた限りすべて陰性であった。

呼吸機能検査：VC 2.57 L (89.2%)，FEV<sub>1.0</sub> 1.72 (91.0%)，FEV<sub>1.0</sub>/FVC 70.2%，DLco 15.25 ml/min/mmHg (92.2%)，RV 1.69 L (138.5%)，RV/TLC 39.76%， $\dot{V}_{50}$  1.64 L/s， $\dot{V}_{25}$  0.29 L/s と残気量，残気率の上昇と末梢気道の閉塞所見を認めた。呼気 NO は測定しなかった。

画像所見：胸部 X 線写真（図 1）では両肺下肺野の粒状影や左下肺野の結節を認めた。胸部 CT（図 2）では両肺の粒状影や気管支壁の肥厚，左下葉の結節を認めた。上葉，中葉舌区の画像所見は乏しかった。また，副鼻腔 CT では両上顎洞，鼻腔，篩骨洞，前頭洞に慢性副鼻腔炎の所見を認めた。

経過：当センターの画像所見から，びまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis：DPB）およびその類似疾患の可能性を疑った。しかし，初診時には前医でみられ

連絡先：中本 啓太郎

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井 1696

<sup>a</sup>埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

<sup>b</sup>杏林大学医学部呼吸器内科

(E-mail: keichon2000@yahoo.co.jp)

(Received 4 Jun 2013/Accepted 8 Aug 2013)

表1 血液検査・呼吸機能検査

Hematology		Biochemistry		Immunochemistry	
WBC	5,700/ $\mu$ l	TP	7.7 g/dl	ANA	$\times 40$
Neutrophils	47.7%	Alb	4.2 g/dl	RF	21 IU/ml
Eosinophils	1.9%	T-bil	0.6 mg/dl	Anti-SS-A Ab	(-)
Basophils	0.4%	AST	34 IU/L	Anti-SS-B Ab	(-)
Monocytes	6.7%	ALT	27 IU/L	P-ANCA	$< 1.3$ U/ml
Lymphocytes	43.3%	LDH	214 IU/L	C-ANCA	$< 1.3$ U/ml
RBC	$427 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	11 mg/dl	HIV Ab	(-)
Hb	13.2 g/dl	Cr	0.6 mg/dl	HTLV-1 Ab	(-)
Ht	40.2%	Na	141 mEq/L		
Plt	$31.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	K	4.6 mEq/L	Cold agglutination	$\times 64$
		Cl	106 mEq/L		
		Serology		Pulmonary function test	
		CRP	0.10 mg/dl	VC	2.57 L
		IgG	1,135 mg/dl	%VC	89.2%
		IgA	313 mg/d	FEV1	1.72 L
		IgM	82 mg/dl	FEV1%	70.2%
		IgE	4 mg/dl	%DL <sub>co</sub>	92.2%



図1 初診時胸部X線写真. 両側下肺野に淡い粒状影, 左下肺野に小結節を認める.

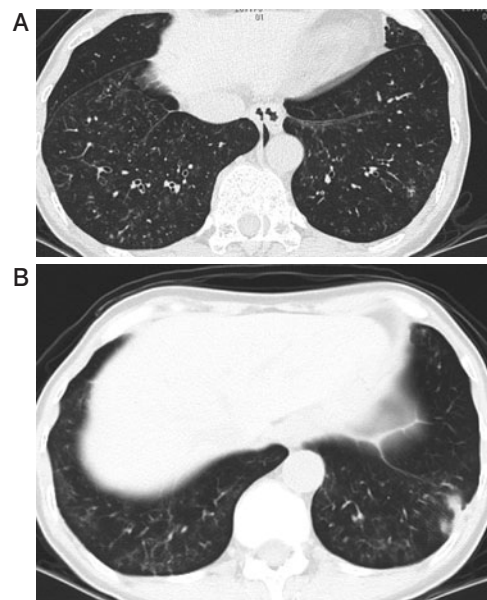


図2 初診時胸部CT. 両側下葉を中心に気管支壁の肥厚, 軽度の気管支拡張, 小葉中心性の粒状影を認める (A, B). 左下葉には結節を認める (B).

ていた症状が消失しており, DPBの診断基準と照らし合わせても診断には至らなかった. また, 全身状態も良かったことから侵襲的な処置を含む精査は患者が望まず, しばらくは画像のみの経過観察としていた. しかしその後も数回気管支炎を合併し, 翌年5月には軽症の市中肺炎に罹患した. この間の喀痰検査は施行した範囲内では有意な菌の検出は認めなかった. 1年間弱という短期間に複数回の下気道感染を合併したことから, 気道感染を繰り返す疾患の鑑別としてPCDを疑い, 同年7月に気管支鏡を行った. 可視範囲内に異常はなく, 右B9で気

管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL), 右B9で気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB), 右B6が底幹から分岐する部位と右B8とB9の分岐部に対し気管支生検を施行した. BALの回収率は16/150 mlで, 細胞数は $0.69 \times 10^3$ / $\mu$ l, 好中球54.6%と好中球優位であった. BALの細菌培養ならびに抗酸菌培養はいずれも有意菌は認めなかった. TBLBでは胞隔炎の所見はみられたが, 評価可能な十分な検体ではなかった. 気



図3 電子顕微鏡による線毛の超微構造検査. inner および outer dynein arms の欠損を認める.

管支生検検体の電子顕微鏡による超微構造検査(図3)では、線毛の1対の中心微小管と9対の周辺微小管の構造は保たれているものの、11本中10本でinnerまたはouter dynein armsの欠損を認めた。PCDではinner armsが7本以上、outer armsが4本以上欠損していることが多いといわれているが、11本中7本がこの基準を満たした。臨床所見などと合わせPCDと診断した。気管支鏡検査後からクラリスロマイシン(clarithromycin)200mg/日の内服を開始した。内服を開始してから約1年経過しているが、画像所見や呼吸機能検査所見では大きな変化を認めないものの、気管支炎の合併はなくなった。

## 考 察

PCDは線毛の超微構造の異常に基づく機能不全症で、その有病率は10,000人に1人と報告されている<sup>2)</sup>。また内臓逆位、慢性副鼻腔炎、気管支拡張症を3徴とするKartagener症候群はそのPCDの部分疾患として知られている<sup>3)</sup>。

線毛は気管・気管支・細気管支、鼻腔・副鼻腔、耳官、卵管、精子、網膜などに存在しているため、線毛の機能障害によって起こるPCDは慢性気管支炎、気管支拡張症、慢性鼻炎・副鼻腔炎、中耳炎、不妊、色素性網膜炎など多彩な症状を呈するとされる。また、PCDの画像所見としては過膨張所見や気管支壁の肥厚、無気肺、気管支拡張などがあげられ、気管支拡張については中下葉に多いと報告されている<sup>4)5)</sup>。

本症例は小中学校時にアデノイドと鼻茸の手術の既往があったが、埼玉県立循環器・呼吸器病センターを受診するまでは気道感染を繰り返すというエピソードはなく、当院初診時には症状は消失していた。一方、胸部CTで

両側下葉を中心とした気管支壁の肥厚と軽度の気管支拡張、小葉中心性の粒状影がみられた。また、左下葉には炎症性と思われる小結節がみられた。当初、副鼻腔炎の存在や寒冷凝集反応の上昇などからDPBをまず鑑別にあげた。DPBとPCDの鑑別は困難とされており、網谷らの報告でもDPBとして診断された患者のなかにPCDとしての特徴を備えた症例のあることを強く示唆している<sup>6)</sup>。しかし本症例は残気量の上昇はあるものの1秒率の低下や低酸素血症は認めず、症状の持続性がなかった。DPBの診断基準と照らし合わせたが、その診断には至らなかった。しかし、HIVの存在や免疫グロブリン欠損症などの免疫機能の低下する他疾患がないにもかかわらず、経過観察中に気管支炎や肺炎に罹患したことが、本疾患を疑う契機となった。

最終的には気管支鏡検査で気管支粘膜を採取し、得られた線毛を電子顕微鏡で精査した。電子顕微鏡像では、いわゆる1対の中心微小管と9対の周辺微小管の構造は保たれているものの、得られた線毛のうちの大多数にinnerもしくはouter dynein armの欠損がみられた。PCDの鑑別には嚢胞性線維症やYoung症候群が重要であるが、両者ともに線毛の超微形態が正常であることから否定的である。また喫煙や慢性気管支炎などが原因のいわゆる二次性の線毛異常も鑑別にあげられるが、二次性の場合には局所的かつ可逆的であるとされる<sup>7)</sup>。またsmoker/exsmokerの線毛検査では異常は40%以下であったという報告もある<sup>8)</sup>。本症例は非喫煙者でもあり、得られた線毛の大多数に構造異常が確認されたことよりPCDと診断した。PCDは常染色体劣性遺伝とされ、その原因遺伝子も解明されてきている<sup>9)</sup>。outer dynein armをコードするDNAH5やDNAI1などの欠損や変異が発症要因の一つとされているが、本症例では原因遺伝子の検討は行っていない。

PCDには幼少期から慢性気道感染症を繰り返し、著明な気管支拡張像を示す症例もあるが、本症例のように症状画像ともに軽微のものも存在する。そのうえ初診時には症状がほぼ消失しており、時間経過とともに気道症状が目立つようになった症例の報告は、我々が検索しえた限りなかった。これは線毛構造異常があったとしても、必ずしも同程度の線毛機能異常があるとはいえない可能性を示唆しているかもしれない。Stannardらは線毛打頻度(ciliary beat frequency)のカットオフ値を11Hz以下にした場合PCDの診断の感度と特異度はそれぞれ87.1%、77.2%と報告しているが<sup>10)</sup>、これはPCDと診断されても線毛打頻度の低下が乏しい症例も少なからず存在することも示している。一方で慢性感染症の存在も線毛打頻度に影響を与える因子と予想されるが、本症例では以前の慢性感染症のエピソードはなかった。本症例で

は残念ながら線毛機能検査は行っていないが、線毛の構造異常はあるが慢性感染症の存在など複数の線毛打頻度の低下となるような要因がなかったために線毛打頻度の低下が高度でなく、それがPCDに特徴的な症状や検査所見を乏しくさせた可能性がある。PCDは比較的にまれな疾患であるため線毛構造と線毛機能とを比較した大規模な報告はなく、今後の症例の集積が望まれる。気管支炎例や軽度の気管支拡張症と診断されている症例のなかにもPCDが隠れている可能性があり、今後診療するうえで十分に注意する必要がある。

なお、PCDの治療については、喀痰排出を促進させる理学療法や肺炎球菌ワクチン・インフルエンザワクチンの接種、急性気道感染を起こした際の抗菌薬の投与などが報告されている<sup>11)</sup>。また、限局した気管支拡張の部位に対して外科的治療を施行された報告もある<sup>12)</sup>が、確立された治療法はまだない。

本症例については、マクロライドの少量の投与を行った。DPBの治療において、マクロライド療法はその有用性が証明されている<sup>13)</sup>。PCDにおけるマクロライド療法の大規模の検討はまだ報告はないが、症例報告では近年散見されるようになった。Yoshiokaらは、少量のクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM) の投与により臨床症状や血液ガス所見、CT所見や呼吸機能の改善が認められたと報告している<sup>14)</sup>。当センターでも、以前経験したPCD 5症例のうち4症例がマクロライドの投与により症状の改善を認めたと報告した<sup>15)</sup>。本症例は、持続する症状自体は以前からみられないものの、マクロライドの内服以降は気管支炎を合併することがなくなったことより、一定の効果があったと考えた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

### 引用文献

- 1) Bush A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12: 982-8.
- 2) Afzelius BA, et al. Prevalence and genetics of im-

- 3) Kuehni CE, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010; 36: 1248-58.
- 4) Nadal HR, et al. The immotile cilia syndrome: radiological manifestations. *Radiology* 1985; 154: 651-5.
- 5) Kennedy MP, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1232-8.
- 6) 網谷良一, 他. Primary ciliary dyskinesia の臨床的並びに超微形態学的検討. *日胸疾患会誌* 1990; 28: 300-7.
- 7) Bertrand B, et al. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54: 309-16.
- 8) Verra F, et al. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 630-4.
- 9) Barbato A, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34: 1264-76.
- 10) Stannard WA, et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 307-14.
- 11) Bush A, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1136-40.
- 12) Smit HJ, et al. Is resection of bronchiectasis beneficial in patients with primary ciliary dyskinesia? *Chest* 1996; 109: 1541-4.
- 13) Kudoh S, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1829-32.
- 14) Yoshioka D, et al. Primary ciliary dyskinesia that responded to long-term, low-dose clarithromycin. *Intern Med* 2010; 49: 1437-40.
- 15) 石黒 卓, 他. Primary ciliary dyskinesia の1例 当院における過去4例の知見をふまえて. *日呼吸会誌* 2009; 47: 242-8.

**Abstract****A case of primary ciliary dyskinesia developed by a woman in her 60s**

Keitaro Nakamoto<sup>a,b</sup>, Noboru Takayanagi<sup>a</sup>, Eriko Kawate<sup>a</sup>, Chie Ota<sup>a</sup>,  
Tsutomu Yanagisawa<sup>a</sup> and Yutaka Sugita<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Kyorin University School of Medicine

A 62-year-old woman was referred to our hospital because of cough, sputum, and an abnormal chest X-ray. Chest CT showed thickening of the bronchial walls and bronchiectasis and centrilobular small nodular shadows. Her symptoms disappeared at her first hospital visit, but during follow-up, she sometimes suffered from lower respiratory tract infections. Electron microscopic examination of biopsies of her bronchial mucosa showed a defect of the inner and outer dynein arms of the cilia. We diagnosed her as having primary ciliary dyskinesia. Her symptoms improved after treatment with a low-dose macrolide. When patients with repeated pulmonary tract infections are examined, primary ciliary dyskinesia should be considered in the differential diagnoses.