

## ●症 例

マクロライドの有効性を強制オシレーション法で経過観察した  
原発性線毛機能不全症例

齊藤那由多<sup>a,b</sup> 飯倉 元保<sup>a</sup> 千野 遥<sup>a</sup>  
正木 晴奈<sup>a</sup> 放生 雅章<sup>a</sup> 杉山 温人<sup>a</sup>

要旨：症例は83歳，女性．慢性閉塞性肺疾患として近医通院中，肺炎で入院した．単純CTで気管支拡張，びまん性小葉中心性粒状影，副鼻腔炎を認め，肺炎改善後精査を行った．呼吸機能検査で混合性換気障害を呈し，気管支粘膜の超微構造検査で線毛構造異常を認め，原発性線毛機能不全症と診断した．クラリスロマイシンを投与し，症状，呼吸機能，画像所見は改善した．強制オシレーション法により，呼吸機能の治療経過を観察しえた．本症治療でのクラリスロマイシンの有効性，診断，治療評価における強制オシレーション法の有用性が示唆された．

キーワード：原発性線毛機能不全症，超微構造，マクロライド，強制オシレーション法

Primary ciliary dyskinesia, Ultrastructure, Macrolide, Forced oscillation technique

## 緒 言

原発性線毛機能不全症（primary ciliary dyskinesia：PCD）は，線毛の超微構造異常による線毛の機能不全症である<sup>1)</sup>．線毛運動異常により慢性の気道感染症を合併する．確立された治療法はなく，対症療法が中心となる<sup>2)</sup>一方，マクロライドの有効性に関する報告が散見される<sup>3)</sup>．

強制オシレーション法（forced oscillation technique：FOT）は安静換気で測定可能な呼吸機能検査法である<sup>4)</sup>．

今回，マクロライド投与により，症状，呼吸機能（スパイロメトリー，FOT）の改善を認めたPCDの1例を経験した．PCD治療でのマクロライドの有効性，病状，治療評価におけるFOTの有用性が示唆された貴重な症例と考えられ，報告する．

## 症 例

患者：83歳，女性．

主訴：発熱．

現病歴：慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pul-

monary disease：COPD）として近医通院中．発熱，湿性咳嗽を主訴に精査加療目的に紹介入院となった．

既往歴：肺炎．

常用薬：モンテルカスト（montelukast），テオフィリン（theophylline）．

アレルギー歴：なし．

家族歴：なし．妊娠/出産歴：なし．

喫煙歴：10本×42年（5ヶ月前より禁煙）．

入院時現症：体温37.7℃，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）97%（nasal canula O<sub>2</sub> 2L）．胸部聴診上，両肺野でwheezeを聴取した．

入院時血液検査所見（表1）：C反応性蛋白（CRP）は38.3mg/dlと上昇し，動脈血液ガス分析（室内気）では，PaO<sub>2</sub> 67.8mmHgと軽度低酸素血症を認めた．

画像所見：胸部X線写真では両肺野にびまん性の粒状影，右中肺野に区域性の浸潤影を認めた．胸部単純CT（図1）では，びまん性小葉中心性粒状影，気管支拡張，気管支壁肥厚を認め，右肺中葉に気管支に沿った浸潤影を認めた．気腫性変化はなかった．副鼻腔CTでは，右上顎洞炎を認めた．

臨床経過：細菌性肺炎の診断でセフトリアキソン（ceftriaxone）投与を開始し，症状，右肺中葉浸潤影は改善した．基礎疾患として，びまん性汎細気管支炎等を疑い，肺炎改善後に追加精査を施行した．

呼吸機能検査所見：スパイロメトリー（図2a）では，混合性換気障害を認めた．呼気一酸化窒素濃度の上昇やサルブタモール（salbutamol）による気道可逆性を認め

連絡先：齊藤 那由多

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

<sup>a</sup> 国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 現 東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科  
(E-mail: nayutasaito@jikei.ac.jp)

(Received 12 Feb 2015/Accepted 22 Jun 2015)

なかった。FOT (MostGraph-01, チェスト社) (図2b)では、呼吸抵抗R5は6.61/5.49 (呼気/吸気) (cmH<sub>2</sub>O/L/s)で、周波数依存性を認めた。リアクタンスX5は-6.08/-3.42 (呼気/吸気) (cmH<sub>2</sub>O/L/s)で、共振周波数 (resonant frequency: Fres) の増大、X5からFresまでの低周波数面積 (low frequency area: ALX) 拡大を認めた。

表1 検査所見

WBC	7,610/μl	CRP	38.3 mg/dl
Neu	73.1%	IgG	1,228.0 mg/dl
Lym	16.4%	IgA	181.0 mg/dl
Eosino	0.1%	IgM	17 mg/dl
RBC	388 × 10 <sup>4</sup> /μl	寒冷凝集反応	8倍
Hb	11.5 g/dl	抗SS-A抗体	陰性
Ht	34.5%	抗SS-B抗体	陰性
Plt	21.6 × 10 <sup>4</sup> /μl	HTLV-1抗体	陰性
AST	17 IU/L	HIV抗体	陰性
ALT	11 IU/L	BGA (室内気)	
LDH	178 IU/L	pH	7.446
UN	18.1 mg/dl	pCO <sub>2</sub>	32.7 mmHg
Cr	0.8 mg/dl	pO <sub>2</sub>	67.8 mmHg
Na	136 mmol/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.5 mmol/L
K	3.3 mmol/L	BE	-0.1 mmol/L
Cl	99 mmol/L	SaO <sub>2</sub>	94.3%

BGA: 動脈血液ガス分析。

気管支鏡検査: 気管支粘膜は、全周性に浮腫状であった。右B<sup>8,9</sup>気管支粘膜生検の病理組織診 (hematoxylin-eosin染色) では異常所見を認めず、電子顕微鏡による超微構造検査 (図3) では、線毛の微小管数は正常で9+2構造を認めた。Dynein armは、outer armの欠損はなかったが、inner armは観察した16本の線毛すべてで4~9本の欠損を認めた。以上から、PCDと診断した。

前医からの薬を中止し、クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) 200 mg, カルボシステイン (carbocysteine) 1,500 mgの投与を開始した。治療開始3ヶ月後には喀痰、喘鳴が減少し、びまん性粒状影、気管支壁肥厚は改善した。スパイロメトリーでは、肺活量、1秒量が改善した。FOTでは、呼気X5の低下と呼気ALXの増大が改善した。経過中にCAMを自己中断した際、症状の再増悪とともに呼気X5が低下し、呼気ALXは拡大したが、再開により症状、呼吸機能は改善した (図4)。

### 考 察

PCDは、線毛の超微形態的欠損に基づく線毛機能障害により慢性副鼻腔炎、慢性気管支炎などを生じる病態である<sup>5)</sup>。線毛には、中央に1対、辺縁に9対の微小管が存在するが、9対の周辺微小管に各々2本ずつ付着するdynein armの欠損や機能不全により、本症を生じる<sup>6)</sup>。線毛運動の低下により気道クリアランスの低下、喀痰貯留、慢性気道炎症を起こす。2万人に1人に発病して新

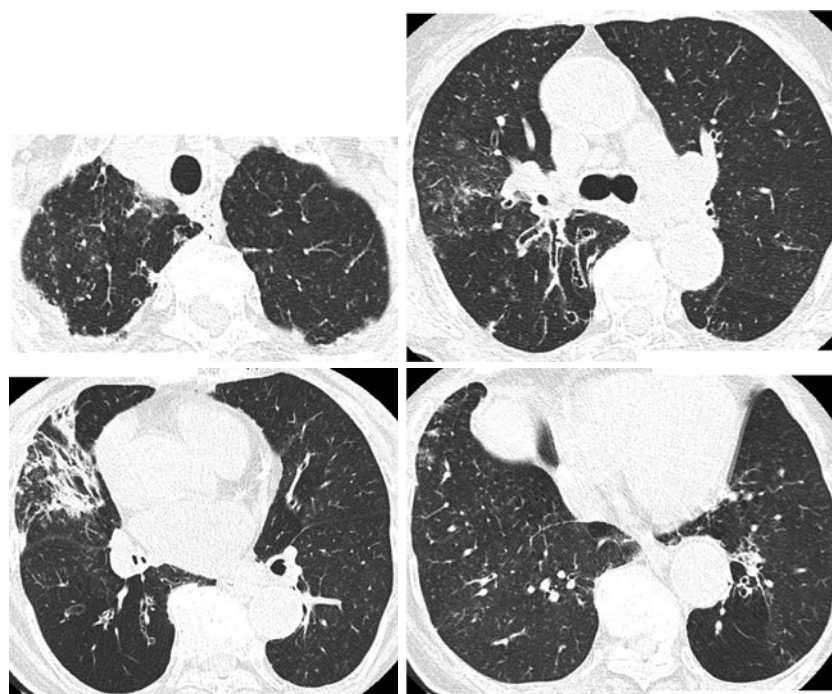
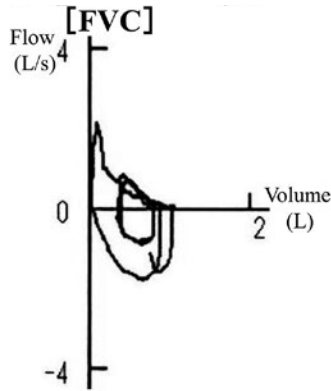


図1 胸部単純CT。びまん性小葉中心性粒状影、気管支拡張、気管支壁肥厚を認め、右肺中葉に気管支に沿った浸潤影を認めた。

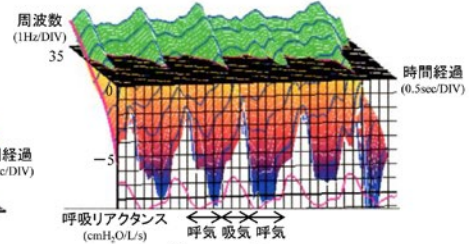
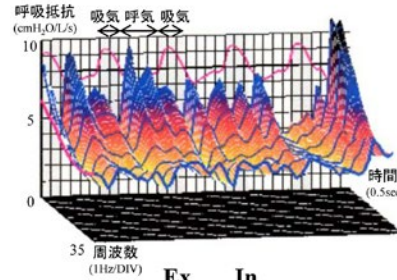
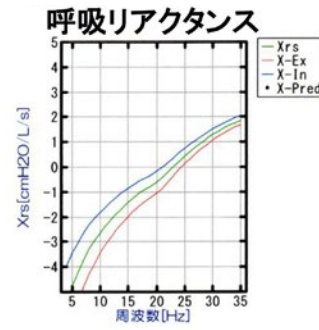
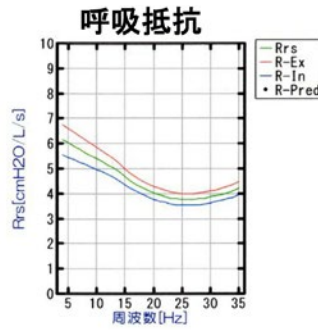
a. Spirometry



VC 1.17 L  
 %VC 61.6  
 FVC 1.06 L  
 %FVC 60.6  
 FEV<sub>1</sub> 0.64 L  
 %FEV<sub>1</sub> 48.5  
 FEV<sub>1</sub>/FVC 60.4 %

FeNO 21 ppb  
 可逆性試験(Salbutamol 吸入)  
 FEV<sub>1</sub> 0.72 → 0.71 (L) (pre/post)

b. Forced oscillation technique



	Ex	In	cmH <sub>2</sub> O/L/s		Ex	In	cmH <sub>2</sub> O/L/s
R5	6.61	5.49		X5	-6.08	-3.42	
R20	4.30	3.78		Fres	24.37	20.92	Hz
R5-R20	2.31	1.68		ALX	56.35	27.50	cmH <sub>2</sub> O/L/s

図2 呼吸機能検査 (%予測値) 所見. (a) スパイロメトリー. VC 1.17 L (61.6%), FEV<sub>1</sub> 0.64 L (48.5%) と混合性換気障害を認めた. 呼気一酸化窒素の上昇なく, 気道可逆性も認めなかった. (b) 強制オシレーション法. 呼吸抵抗に関しては, R5 が 6.61/5.49 (呼気/吸気) (cmH<sub>2</sub>O/L/s), R20 は 4.30/3.78 (呼気/吸気) (cmH<sub>2</sub>O/L/s) で, 周波数依存性を認めた. 呼吸リアクタンスに関しては, X5 が -6.08/-3.42 (呼気/吸気) (cmH<sub>2</sub>O/L/s) で, Fres の増大, ALX の拡大を認めた.



図3 気管支粘膜の電子顕微鏡による超微構造検査. 線毛の microtubules の数の異常はなく, 9+2 構造は保たれていた. dynein arm に関しては, outer arm の欠損は認めなかったが, inner arm は観察した 16 本の線毛すべてで 4~9 本の欠損を認めた.

生児期に発症し, 加齢に伴い換気障害は重度となる. 経過が緩徐で確定が困難なため本症は過小診断されている場合が多い<sup>27)</sup>. 本症例では肺炎を繰り返していたが, 喫煙歴があり, 喘鳴, 呼吸困難を繰り返したため, COPD として治療されていたと推察される. PCD での dynein arm の異常は, 完全欠損から機能不全と多岐にわたる.

高齢者も含めた PCD 例の 12% が本症例同様 inner arm のみの欠損 (欠損率 16.5~100%) とされる<sup>8)</sup>. 喫煙歴のある高齢者であるが, dynein arm の欠損が高率であり PCD と診断した. 各遺伝子型に対応する線毛構造の表現型による重症度の違いに関する研究もある<sup>9)</sup>. 本症例では, 線毛運動は直接観察しえなかったが, 構造異常は比較的軽度であり高齢発見で診断に至ったと考えられる.

びまん性汎細気管支炎におけるマクロライドの有効性が知られる<sup>10)</sup>. 気道の粘液分泌抑制, 抗炎症作用などが考えられる. 本症の部分症であるカルタゲナー症候群に対しては, マクロライドは無効と報告される<sup>11)</sup>一方, 呼吸機能, 画像所見の改善を認めたとの報告も散見される<sup>3)</sup>. マクロライド投与にてウサギの線毛運動が亢進したとの報告もある<sup>12)</sup>. 本症例では, CAM 投与にて喀痰の減少, 呼吸機能の改善を認め, マクロライドの有効性が示唆された.

呼吸器疾患の診断, 治療効果判定に呼吸機能の評価が重要である. FOT は主に閉塞性呼吸器疾患の診断, 管理に有用であり<sup>13)</sup>, 呼吸抵抗の上昇, 呼吸リアクタンスの



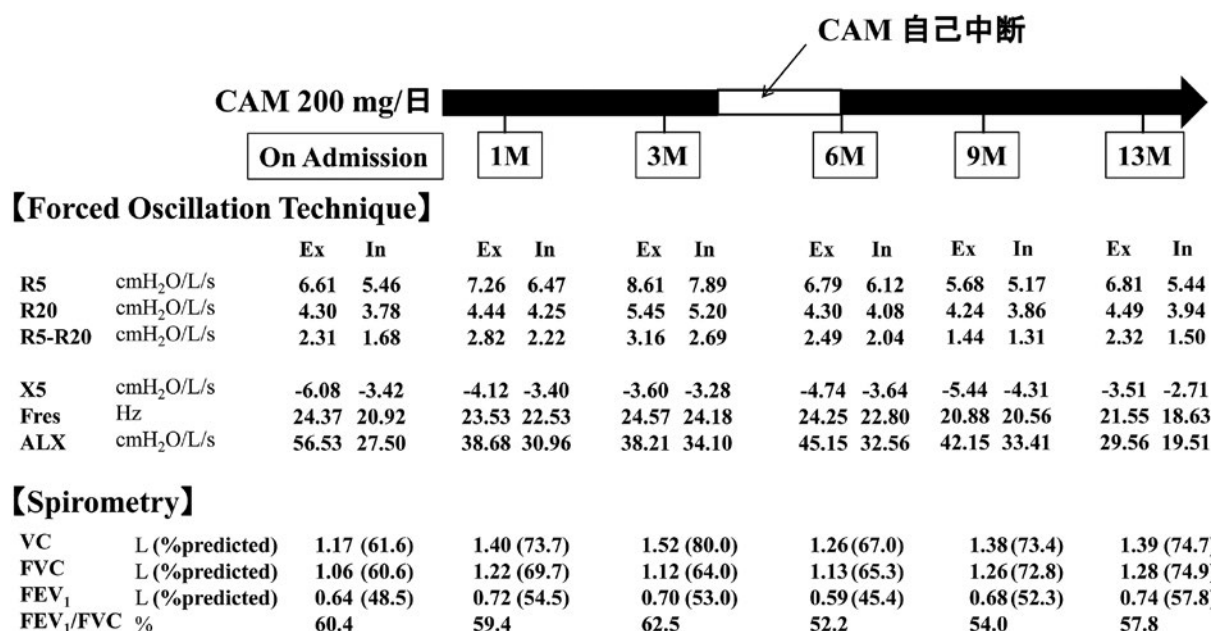


図4 呼吸機能の推移。

陰性側へのシフトを呈するとされる<sup>14)</sup>。最近、間質性肺炎<sup>13)</sup>や閉塞性細気管支炎症候群<sup>15)</sup>での有用性も報告されている。本症例では、呼吸抵抗は治療効果を反映せず、呼吸リアクタンス、特に呼気ALXが治療効果を反映した。呼吸抵抗は、気道抵抗を含む呼吸器系の粘性抵抗の総和であり、気管支径の4乗に比例する気道抵抗が最も大きく影響する。一方、呼吸リアクタンスは、呼吸器の弾性、気流流速を反映し、閉塞性換気障害のある肺疾患では、換気の不均等分布を反映する<sup>14)</sup>。CAM開始に伴い、粘液分泌抑制や喀痰排出促進により気道クリアランス、換気の不均等分布が改善し呼気リアクタンスが改善したと考えられた。禁煙やカルボシステインの効果も想定される。一方、本症例は長期喫煙に伴うCOPDも合併し、慢性の不可逆的な気道壁肥厚を有し、CAM治療でも気道狭窄は改善に乏しく、呼吸抵抗は高値のまま推移したと考えた。

FOTは生理的呼吸周期ごとの評価が可能で、抵抗、リアクタンス、流速などの要素からなる。本症のように、炎症の部位や程度が均一でない疾患の治療効果判定に有用な可能性がある。一方、体格などを考慮した基準値や改善の指標値がない、疾患ごとのパターンに一定の見解がないなどの課題があり、検討が望まれる。スパイロメトリーに加え、FOTが、本症例での呼吸機能の評価、治療効果の判定に有用であった。

謝辞：線毛の電子顕微鏡所見につきご教示いただいたPCL病理細胞診センター電子顕微鏡室瀬野尾 章先生に深謝いたします。

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) Veerman AJ, et al. Cilia: immotile, dyskinetic, dysfunctional. Lancet 1980; 2: 266.
- 2) Knowles MR, et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 913-22.
- 3) 伊藤昌之, 他. 塩酸クレンプテロールとアジスロマイシンが有効であった immotile-dyskinetic cilia syndrome の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 617-21.
- 4) Oostveen E, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. Eur Respir J 2003; 22: 1026-41.
- 5) Eliasson R, et al. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. N Engl J Med 1977; 297: 1-6.
- 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) Barbato A, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J 2009; 34: 1264-76.
- 8) Shoemark A, et al. Twenty-year review of quantita-

- tive transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Clin Pathol* 2012; 65: 267-71.
- 9) Davis SD, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Crit Care Med* 2015; 191: 316-24.
- 10) 工藤翔二, 他. 治療—とくにびまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン小量長期投与. *日気管食道会報* 1987; 38: 193-6.
- 11) Homma S, et al. Bronchiolitis in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1999; 14: 1332-9.
- 12) Tamaoki J, et al. Effect of erythromycin on ciliary motility in rabbit airway epithelium in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 173-8.
- 13) Sugiyama A, et al. Characteristics of inspiratory and expiratory reactance in interstitial lung disease. *Respir Med* 2013; 107: 875-82.
- 14) 黒澤 一. 広域周波オシレーション法. *医のあゆみ* 2013; 244: 951-6.
- 15) 北田順也, 他. BOSにおける Impulse Oscillometry を用いた呼吸機能評価. *Ther Res* 2013; 34: 753-4.

### Abstract

#### The effect of macrolide on primary ciliary dyskinesia assessed by forced oscillation technique

Nayuta Saito<sup>a,b</sup>, Motoyasu Iikura<sup>a</sup>, Haruka Chino<sup>a</sup>, Haruna Masaki<sup>a</sup>,  
Masayuki Hojo<sup>a</sup> and Haruhito Sugiyama<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

<sup>b</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

An 83-year-old woman, who was diagnosed as chronic obstructive lung disease for years, was admitted to our hospital for the treatment of pneumonia. Bronchiectasis, centrilobular small nodular shadows, and sinusitis were observed by head and chest computed tomography. Further examination was performed after treatment of pneumonia. Spirometric analysis showed combined ventilatory impairment. The electron microscopic examination of bronchial biopsy revealed defect of the inner dynein arm of the mucosal cilia, resulted in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (PCD). Her symptoms, pulmonary function, and chest X-ray shadows improved by treatment of low-dose clarithromycin. Her clinical course was assessed by spirometry and forced oscillation technique (FOT). This case implicated the efficacy of low-dose clarithromycin on treatment of PCD and usefulness of FOT on the assessment of the treatment of PCD.