

●症 例

出産後に肺炎を反復し原発性線毛機能不全症が疑われた1例

松林 沙知^{a,b} 森野英里子^a 小林このみ^a
 飯倉 元保^a 泉 信有^a 杉山 温人^a

要旨：32歳女性。出産後から肺炎を繰り返すようになり受診した。来院時発熱，膿性痰あり，臨床症状，画像所見，微生物学的検査より *Moraxella catarrhalis* による肺炎と判断した。肺化膿症に準じて抗菌薬を長期投与し浸潤影の消失を確認したが，わずか6日後に同部位に肺炎を再燃し再入院となった。気管支粘膜の透過型電子顕微鏡検査で outer, inner dynein arms 双方の欠損や，微小管配列の異常など線毛構造異常を認め，原発性線毛機能不全症と診断した。出産後，児との接触が反復性肺炎の契機と考えられた。

キーワード：原発性線毛機能不全症，超微構造，(線毛の)運動腕，マクロライド

Primary ciliary dyskinesia (PCD), Ultrastructure, Dynein arm, Macrolide

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り¹⁾，慢性の気道感染症や不妊を合併することが知られている。今回繰り返す肺炎を主訴にPCDの診断に至った症例を経験したので報告する。

症 例

患者：32歳，女性。

主訴：発熱，喀痰。

現病歴：2経妊2経産。出生・成長に明らかな問題なく経過。幼少期より風邪が長引く印象があった。27歳時より年1～2回の肺炎を起こすようになった。不妊治療を一時的にしたがやめた後に自然妊娠し，29歳時に長男を出産，肺炎の頻度が増えた。31歳時に次男を出産。その後肺炎を繰り返し，抗菌薬投与を開始すると症状は改善するが，中止すると再び発熱し，膿性痰が出現した。肺炎は主に左肺下葉に起こったが右肺にも生じた。20XX年6月2日から子供が感冒様症状を認め，本人も膿性痰が増加した。7日に近医を受診し，左下葉に浸潤影を認め，繰り返す肺炎の精査のため当科を紹介受診した。

既往歴：小児期に中耳炎，帝王切開，子宮縫縮術。慢性副鼻腔炎の既往はない。

常用薬：カルボシステイン (carbocysteine)，アンブロキシソール (ambroxol)，フェキソフェナジン (fexofenadine)，モンテルカスト (montelukast)，ブデソニド・ホルモテロール (budesonide/formoterol)。

家族歴：母は台湾人，父は日本人。免疫不全の家族歴なし。母と妹 (2人のうち1人) に慢性的な咳や痰がみられたが，入院を要するような肺炎の既往はなし。その妹には副鼻腔炎あり。

アレルギー歴：なし。

職業：元看護師。

生活歴：喫煙歴なし。機会飲酒。

入院時現症・身体所見：体温36.8℃，経皮的動脈酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)，呼吸数18回/分。意識清明。胸部聴診上，左下肺野背側で coarse crackle を聴取した。

入院時血液検査所見：白血球数11,780/μL (好中球87.6%)，CRPは17.1mg/dLと上昇を認めた。免疫グロブリンや補体，好中球貪食能・殺菌能，CD4値に異常なく，自己抗体陰性，抗HIV抗体陰性，QuantiFERON陰性であった。

培養：喀痰 (Miller & Jones 分類でP2) からは *α-Streptococcus*，*γ-Streptococcus*，*Neisseria* sp. と口腔内常在菌のみを検出した。入院当日の抗菌薬投与前に採取した気道内吸引痰，気管支擦過，生検組織検体のすべてから *Moraxella catarrhalis* を検出した。放線菌や抗酸菌は検出されなかった。

画像所見：胸部単純X線写真では心陰影に重なる浸潤

連絡先：森野 英里子

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

^a 国立国際医療研究センター病院呼吸器内科

^b 東京慈恵会医科大学附属第三病院呼吸器内科

(E-mail: emorino@hosp.ncgm.go.jp)

(Received 7 Nov 2019/Accepted 24 Dec 2019)



図1 入院時胸部CT。(A) 両上葉付近。(B, C) 左下葉。気管支拡張, 気管支壁肥厚, 肺分画症, 気管支異物の所見はいずれも認めず。左S¹⁰領域に浸潤影を認める。

影, 胸部CT (図1) では左S¹⁰領域を中心に浸潤影を認めた。気管支拡張, 肺分画症, 気管支異物の所見はなく, 副鼻腔CTで副鼻腔炎の所見はなかった。

呼吸機能検査: スパイロメトリーでは, FVC 3.52L, %FVC 108.3%, FEV₁ 3.10L, FEV₁/FVC 88.1%と明らかな換気障害はなく, 呼気中一酸化窒素濃度は18ppbであった。サッカリンテスト (参考値) では下鼻甲介に置いたサッカリン粒の甘味を感じるまで50分を要した。

臨床経過: *M. catarrhalis*による肺炎に対し, アンピシリン・スルバクタム (ampicillin/sulbactam: ABPC/SBT) 3g 6時間ごとを開始し, 速やかに解熱, 喀痰は減少した。肺炎を繰り返していたことから, 肺化膿症に準じて点滴を2週間, その後アモキシシリン・クラブラン酸 (amoxicillin/clavulanate: AMPC/CVA) 500mg/125mg 1日3回内服に変更し, 薬疹のため約2週間後にセフトレキシム (ceftiofen pivoxil: CDTR-PI) 200mg 1日3回投与に変更, 計6週間の治療を行い, 胸部単純CTで陰影の消失を確認した。しかし, 抗菌薬終了6日後に再度発熱し, 前回と同部位に肺炎像が出現し, 再入院した。喀痰からは*M. catarrhalis*が検出され, 肺炎の再燃と判断した。セフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX) 2g 24時間ごと投与を開始したところ反応は良好であった。内腔およびPCD等の機能異常を評価するため, 再入院の第16病日に気管支鏡検査を実施した。

気管支鏡検査: 気管支粘膜は全体的に浮腫状であった。①今回, 前回の感染部位であった左B¹⁰a/b+cと, ②全く別の部位である左B^{1+2/3}から気管支粘膜生検を施行した。病理組織診断 (hematoxylin-eosin染色) では異常所見を認めなかった。電子顕微鏡による超微構造検査は (参考所見として正常線毛を図2Aに示す), ①左B¹⁰a/b+c (図2B) では線毛14本中1本で9+0 patternと微小管配列の異常があり, 5本でouter dynein arm (ODA), inner dynein arm (IDA) の完全欠損を認めた。②左B^{1+2/3} (図2C) でも, 線毛20本中10本には微小管配列の異常があ

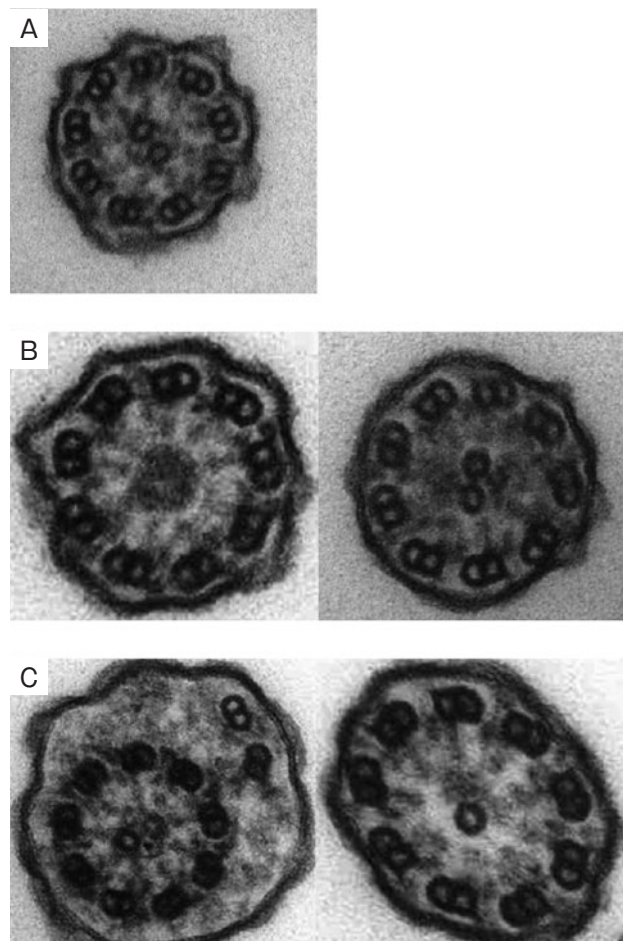


図2 気管支粘膜の電子顕微鏡による超微構造検査。(A) 正常線毛。(B) 左B¹⁰a/b+c. 9+0 patternと微小管配列の異常があり (左), outer dynein arm (ODA), inner dynein arm (IDA) の完全欠損を認める (左右とも)。(C) 左B^{1+2/3}. 微小管配列の異常を認め (左: dynein arms外側のouter doublet増加, 右: 9+1 pattern), ODA, IDAの双方の完全欠損を認める (右)。

り (9+0, 9+1, doublet→singleや増加), 5本でODA, IDAの双方の完全欠損を認めた。線毛構造異常が肺炎以

外の部位でも観察されたことに加え、有意な基礎疾患や免疫不全、肺気管支構造異常を認めないにもかかわらず適切な抗菌薬投与後わずか6日で同部位に肺炎が再燃した経過を考え合わせ、PCDと診断した。

診断後よりエリスロマイシン (erythromycin : EM) 200mg 1日2回の内服を開始した。その後約3年間、明らかな肺炎の再燃なく経過した。

考 察

PCDは、線毛の構造異常により慢性の気道感染症を合併する疾患である¹⁾。多くは新生児期に発症するが、成人診断例も報告があり、本症例は出産後の繰り返す肺炎を契機に診断された。PCDの画像所見には、過膨張所見や気管支壁肥厚、無気肺、気管支拡張などがある²⁾が、本症例ではそのいずれも認めず、浸潤影のみを呈していた。病勢が進行する前に診断できたと考える。

透過型電子顕微鏡による所見はPCDの診断において特異度が高いとされる。通常、線毛の構造は、2本の中心小管と9本の周辺小管を認める9+2構造が知られている。周辺小管には時計回り方向にdynein armが付着している。European Respiratory Societyによるガイドラインでは、PCDに合致する病歴を有する症例において、電子顕微鏡でODAの欠損、ODA/IDA双方の欠損、IDA欠損かつ微小管配列の異常のいずれかを認める場合に、線毛機能不全と診断してよい旨が記載されている³⁾。本症例はいずれの所見も観察された。本症例では複数の線毛構造異常所見が観察されており、感染等による二次性変化である可能性は否定できない。しかし、肺炎が落ち着いた時点で肺炎と関係のない気管支粘膜からも線毛構造異常が確認され、サッカリテストでも線毛機能低下を示唆する所見を得た。わが国では多彩な電子顕微鏡所見を呈する例が過去にも報告されており⁴⁾⁵⁾、複数の遺伝子変異を呈する例もみられた⁶⁾。線毛異常の原因となりうる喫煙歴はなかった。本症例では前医で吸入ステロイド薬や抗アレルギー薬が処方されていたが、症状の日内変動や喘鳴、閉塞性換気障害を認めず同薬剤を問題なく中止でき、気管支喘息ではないと判断した。他の基礎疾患も指摘できず、特異的な肺炎再燃の経過を加味してPCDの診断とした。

その他、診断に使用される方法としては、鼻腔内一酸化窒素濃度の測定、ビデオ顕微鏡を用いた線毛運動の観察、遺伝子検査等がある³⁾が、これらの検査は実施可能性の問題から本症例では実施できていない。

PCDは全身の線毛系器官の異常を生じるため、臨床像として慢性中耳炎、不妊症、子宮外妊娠、嗅覚異常などがみられることがある⁷⁾。卵管と気道の線毛は同じ構造をしているため、卵管の線毛機能不全により卵子や受精

卵の輸送に障害が起こるとされるが、女性不妊は61%とされ⁸⁾⁹⁾、PCD女性のなかにも自然妊娠し出産している患者がいる。線毛機能以外にも卵子や胚の輸送の役割を担う仕組みがあると考えられ、本症例でも、一時的な不妊治療のみで自然妊娠による出産を経験していた。

また、本症例では出産後に肺炎の頻度が明らかに増加した。PCDにおける気道感染の起病菌はインフルエンザ菌、ブドウ球菌などが主体で、成人になるにつれ緑膿菌、非結核性抗酸菌の割合が増加する¹⁰⁾。今回の起病菌であった*M. catarrhalis*は健康成人の保菌は1~10%と低いが乳児・幼児では28~100%と保菌頻度の高い菌であり¹¹⁾¹²⁾、菌株の遺伝子検索を通じた先行研究で、家族内での伝播も報告されている¹³⁾。本症例では児の保菌状況は確認できていないが、乳児・幼児との接触が反復する肺炎の原因になった可能性がある。

PCDに対する確立された治療法はなく、一般的に気管支拡張症に準じた治療を行う¹⁴⁾。マクロライドは気道粘液の分泌抑制、抗炎症、線毛運動亢進などの作用を持ち、PCDに対し呼吸機能、画像所見の改善を認めたとの報告もある¹⁵⁾。本症例では、エリスロマイシン投与により肺炎、下気道感染の再燃抑制効果を認め、その有効性が示唆された。

今回、出産後の繰り返す肺炎を契機に、PCDと考えられる成人の1例を経験した。

謝辞：線毛の電子顕微鏡検査所見をご教示いただいたPCL JAPAN病理・細胞診センター電子顕微鏡室 瀬野尾 章先生、病理所見をご教示いただいた当院病理診断科 猪狩 亨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申告なし。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Kennedy MP, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1232-8.
- 3) Lucas JS, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49. pii: 1601090.
- 4) 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.
- 5) 中本啓太郎, 他. 60歳代で発症した primary ciliary

- dyskinesiaの1例. 日呼吸会誌 2013 ; 2 : 841-5.
- 6) 細木興亜, 他. 喘息の診断を受けていた原発性線毛運動不全症の1例. アレルギー 2010 ; 59 : 847-54.
 - 7) O'Callaghan C, et al. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. Arch Dis Child 2010; 95: 51-2.
 - 8) Raidt J, et al. Ciliary function and motor protein composition of human fallopian tubes. Hum Reprod 2015; 30: 2871-80.
 - 9) Vanaken GJ, et al. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype-gene association. Eur Respir J 2017; 50. pii: 1700314.
 - 10) Noone PG, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 459-67.
 - 11) Vanechoutte M, et al. Respiratory tract carrier rates of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* in adults and children and interpretation of the isolation of *M. catarrhalis* from sputum. J Clin Microbiol 1990; 28: 2674-80.
 - 12) Ejlersten T, et al. *Branhamella catarrhalis* in children and adults. A study of prevalence, time of colonisation, and association with upper and lower respiratory tract infections. J Infect 1994; 29: 23-31.
 - 13) Masaki H, et al. A prospective study of intrafamilial transmission and antimicrobial susceptibility of *Moraxella catarrhalis*. Microbiol Immunol 2011; 55: 599-604.
 - 14) Frija-Masson J, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. Thorax 2017; 72: 154-60.
 - 15) 斉藤那由多, 他. 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. 日呼吸会誌 2015 ; 4 : 444-8.

Abstract

An adult case of primary ciliary dyskinesia with recurrent pneumonia beginning post partum

Sachi Matsubayashi^{a,b}, Eriko Morino^a, Konomi Kobayashi^a,
Motoyasu Iikura^a, Shinyu Izumi^a and Haruhito Sugiyama^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

^bDepartment of Respiratory Medicine, The Jikei University Daisan Hospital

A 32-year-old woman presented with recurrent pneumonia that had started 6 months after her delivery. She was admitted for evaluation of the cause and treatment of the pneumonia. She had no history of smoking or chronic sinusitis. The sputum culture tested positive for the pathogen *Moraxella catarrhalis*, which commonly colonizes the upper respiratory tracts of infants. She was administered antibiotics for a total of 4 weeks, mainly ampicillin/sulbactam 3g, four times a day. Consequently, the area of consolidation on the left lung completely disappeared. However, the shadow reappeared, only after 6 days after cessation of antibiotics. We could not find any deficiency in humoral immunity or cell-mediated immunity, nor any abnormality in the bronchopulmonary structures. Electron microscopic examination of multiple bronchial biopsy specimens obtained from within and outside the areas of consolidation revealed a defect in both the inner and outer dynein arms of the mucosal cilia and microtubular disarrangement. This led to the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Consequently, low-dose erythromycin (200mg twice daily) was started, after which pneumonia did not recur. Exposure to the newborn may have triggered the recurrent pneumonia.