

びまん性汎細気管支炎様所見を呈した Primary Ciliary Dyskinesia の1例

京都大学胸部疾患研究所 第一内科

網谷 良一, 倉沢 卓也, 久世 文幸

同 病理

鈴木 康 弘

和歌山赤十字病院 呼吸器内科

西山 秀 樹

神戸中央市民病院 耳鼻咽喉科

高橋 晴 雄

(1988年8月29日受付)

要 旨

33歳, 女性, 保母. 13歳頃より咳嗽, 多量の膿性痰を生ずる. 慢性副鼻腔炎, 滲出性中耳炎, 不妊症を合併し, 上下気道の線毛の検索の結果, 気管線毛の運動能の欠除, 線毛正切横断面での内側 dynein arm の著しい欠損, 耳管粘膜移送能の著明な低下をみとめ, primary ciliary dyskinesia と診断した. 臨床症状, 胸部 X-P 所見, 肺機能検査所見はびまん性汎細気管支炎 (DPB) に合致しており, primary ciliary dyskinesia が DPB の病因の一つである可能性を示唆する症例である.

1. はじめに

本間, 山中らの提唱になるびまん性汎細気管支炎^{1,2)} (以下 DPB と略する) は予後不良の疾患として, 近年とくに関心の高まりをよび, 臨床像, 病理像に関しては次第に明確になってきている. しかしながら, その病因については未だ全く不明である. 今回我々は DPB に合致する臨床像を呈しながら, 上気道・下気道の粘液線毛輸送系の検索によって primary ciliary dys-

kinesia と診断した症例を経験した. DPB の病因の一つに primary ciliary dyskinesia も含まれる可能性を強く示唆する症例と考え報告する.

2. 症 例

患者: K.O. 33歳, 女性, 保母

主訴: 咳嗽, 喀痰 (膿性痰)

家族歴: 母親, 40歳時に肺結核.

既往歴: 6歳時より両側の慢性副鼻腔炎. 左右各2回の手術歴あり. 20歳時より両側滲出性中耳炎が持続. 既婚であるが妊娠歴無し. 不妊症に対する婦人科的検索では異常を指摘されていない.

喫煙歴: 20本/日 (19才~30才). 以後禁煙.

粉塵吸入歴: 無し.

現病歴: 6歳頃より鼻汁, 鼻閉が出現し, 慢性副鼻腔炎と診断された. 13歳頃より咳嗽, 喀痰も出現し, その後次第に喀痰量が増加した. 昭和59年初より労作時呼吸困難 (Hugh-Jones II°~III°) を自覚するようになり, 昭和59年2月当科外来を初診. 外来にて去痰剤, 気管支拡張剤, 症状増悪時には抗生物質等を投与され経過



図1 胸部X線写真(入院1カ月前)

表1 入院時検査成績

RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	510	Urinalysis	N.P.
Hb (g/dl)	14.6	ツベルクリン反応	一般診断用
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	37.2		(-)
WBC ($/\text{mm}^3$)	14200	EKG (%)	WNL
N. seg. (%)	72	%VC (%)	109.1
N. band (%)	9.5	FEV _{1.0} (%)	49.8
Lym. (%)	11.5	RV/TLC (%)	42.6
Eos. (%)	1	PaO ₂ (mmHg)	65.0
ESR (1°) (mm)	28	PaCO ₂ (mmHg)	41.7
CRP	+	Sputum Volume	50~80ml/日
RA	-		膿性
CHA	$\times 16$	Sputum Culture	H. influenzae(++)
MPCF	$\times 8$	線毛運動ビート数 (気管粘膜線毛)	immotile
T. Protein (g/dl)	6.4		
Alb. (%)	61.9	<u>耳管機能検査</u>	
α_1 -Glo. (%)	4.6	(換気能検査)	
α_2 -Glo. (%)	11.7		
β -Glo. (%)	8.4	i) 受動的通気度	正常
γ -Glo. (%)	13.3	ii) 陽圧・陰圧平衡能	正常
Ig-G (mg/dl)	1198		
Ig-A (mg/dl)	106	(排泄能検査)	
Ig-M (mg/dl)	103	インジゴカルミン液 を使用	左・右耳管とも 30分以上 scale out
Ig-E (IU/ml)	65		

観察されたが、昭和59年秋以降頻回に 38°C～39°C の発熱を繰り返した。昭和60年3月中旬より高熱 (39°C)、喀痰量の著増 (50～100ml/日) を呈したため3月28日当科入院となった。

入院時現症：身長 153.5 cm、体重 49.5 kg、血圧 142/94、脈拍 96/分、心音純、呼吸数 20/分。胸部全域で吸気時および呼気時に low-pitched rhonchi、下背部で吸気時に coarse crackles を聴取。両手指にごく軽度のバチ状指を認める。

胸部X線所見：図1は入院1カ月前のものであるが、両肺の過膨脹所見および両側中下肺野を中心として辺縁不明瞭な小粒状影の散布を認める。下肺野内側寄りには tram line もみとめられる。

入院時検査成績：主な検査成績を表1に示す。感染の急性増悪を示唆する白血球増多、CRP (+) は数日後には正常化した。1秒率49.8%、残気率42.6%と強い閉塞性換気障害を呈し、中等度の低酸素血症 (PaO₂ 65.0 mmHg) もみとめた。多量の喀痰はきわめて粘稠かつ膿性で、細菌学的検査では常に Hemophilus influenzae を検出している。以上の臨床症状、胸部X線所見、検査成績から臨床的に DPB と診断した。

しかしながら本症例では慢性の上下気道炎の他に不妊症を合併していること、下気道症状の発症もかなり若年時であることなどから、先天的な粘液線毛輸送系の障害を疑い、京大病院耳鼻咽喉科と共同で上下気道の粘液線毛系の機能

と超微形態学的検索を行なった。

気管粘膜上皮の線毛運動能：気管支鏡下に気管膜様部粘膜を擦過した細胞診用ブラシを Eagle-MEM 液を容れた Culture Plate (Falcon 3047) 中で震盪し線毛上皮を遊離させた後、位相差倒立顕微鏡で観察したところ、ごく一部に緩慢で微弱な動きを示す線毛をみとめるものの殆どどの線毛は動かなかった。同様の検索を時期をかえて2回行なったが、いずれにおいても線毛の運動能は殆ど認められなかった。なお当科では気管粘膜線毛の運動周波数測定を Yager³⁾ 等の方法に準じてルチーンに行なっているが、表2に示すように Kartagener 症候群4例と本症例以外では全例正常域内の運動周波数を示した。表2の DPB 10例の中には本症例は含まれていない。

気管分岐部粘膜線毛の透過型電顕所見：上記気管支鏡検査時に気管分岐部粘膜を生検用鉗子を用いて採取、型どおりに処理を行なった後、透過型電子顕微鏡によって1万～10万倍で線毛の正切横断面を観察した。図2は本症例の気管分岐部線毛の正切横断面を示すが正常対照例 (図3) と比べて明らかに、内側の dynein arm の著しい欠損をみとめる。因に正常の線毛運動を示した DPB 症例では図4の如く内外側の dynein arm の存在を確認した。

耳管機能検査成績：当科入院中に京大耳鼻咽喉科で耳管換気能並びに排泄能検査を行なった。その結果は表1に示すとおりであるが、換気能

表2 疾患別 Ciliary Beat Frequency (京大胸部研内科I)

疾患名	症例数	CBF (MEAN ± S.D. : beats/sec.)
気管支拡張症	9	11.7 ± 1.0
中葉舌区症候群	12	12.3 ± 1.3
びまん性汎細気管支炎	10	12.3 ± 0.9
COPD [慢性副鼻腔炎(-)]	5	11.5 ± 1.1
原発性肺癌 (中枢型)	9	13.0 ± 1.0
原発性肺癌 (末梢型)	5	12.3 ± 0.8
肺炎・肺化膿症	4	12.5 ± 1.5
肺抗酸菌症	8	12.5 ± 1.0
対照 (血痰, 肺良性腫瘍など)	12	11.7 ± 1.2
カルタゲナー症候群	4	3例: Immotile Cilia 1例: 9.7 ± 1.6

Cilia は全例で気管膜様部よりブラッシングにて採取

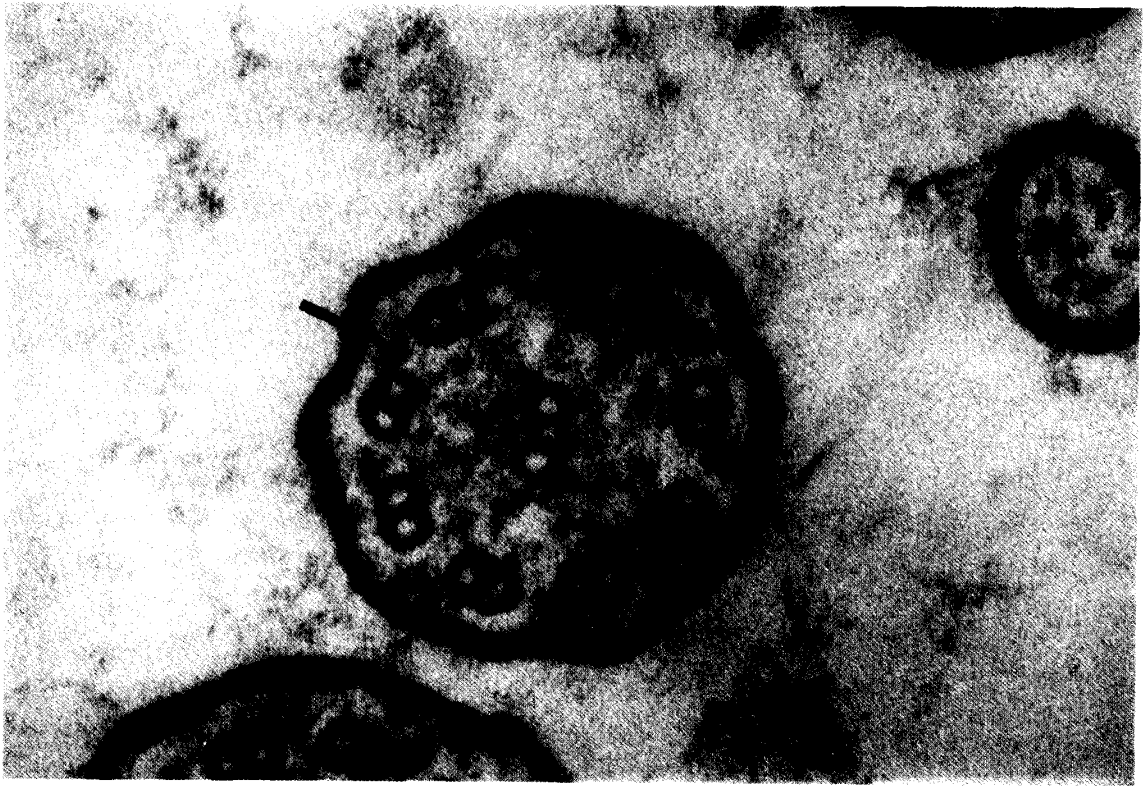


図2 本症例の線毛正切横断面. 9対の周辺微小管に付着する外側 dynein arm (矢印) は明瞭に認められるが, 内側 dynein arm は殆んどが欠損している.



図3 正常対照例の線毛正切横断面. 外側 (太い矢印), 内側 (細い矢印) と dynein arm は明瞭に認められる.



図4 正常の線毛運動を示した DPB 症例の線毛正切横断面. 外側 (太い矢印), 内側 (細い矢印) とともに dynein arm は認められる.

が正常にもかかわらずインジゴカルミンの鼓室から咽頭への排泄が全く見られないということは、本症例では耳管が開存していながら耳管粘膜の移送能が欠除又は著しく低下していることを示している。以上の結果から本症例は primary ciliary dyskinesia によって上下気道の慢性炎症と不妊症を生じたものと考えられる。

3. 考 察

Kartagener 症候群に代表される primary ciliary dyskinesia⁴⁾ (又は immotile cilia 症候群⁵⁾) は多量の膿性痰が持続するものの病変部位が比較的限局し予後も良好で天寿を全うできることが多いとされているが、C.M. Rossman⁶⁾ らの10例のまとめでは1秒量が1.5 L 以下の症例が4例含まれており必ずしも軽症例ばかりではない。Eliasson, Afzelius⁵⁾ らによれば内臓逆位を伴わない primary ciliary dyskinesia の症例も副鼻腔炎、気管支拡張症、内臓逆位の三徴候を合せもつ Kartagener 症候群とほぼ同数存在するはずであり、実際に C.M. Rossman⁶⁾ 等の

報告でも Immotile cilia 症候群10例中4例は内臓逆位を伴わない症例であった。本邦でも近藤ら⁷⁾、本間ら⁸⁾ が内臓逆位を伴わない Immotile Cilia Syndrome の症例を報告している。近藤らの症例では、右中葉・左下葉の気管支拡張の他に両側中下肺野にびまん性粒状影の散布を認め、肺機能検査で混合性換気障害と末梢気道の閉塞を示唆する所見を得るなど DPB と多くの点で臨床像が類似しており、今後鑑別診断上十分に注意をはらう必要があるとしている。又本間ら⁸⁾ の報告は地方会発表の抄録であるため詳細は不明であるが3例中2例が DPB であったと述べている。なお近藤、本間らの報告例の気道線毛の電顕観察では、全例内側 dynein arm の欠損を認めた。

我々の今回の報告例では病理組織学的検索は行なわれていないが、臨床症状、胸部X線所見、肺機能検査所見からは DPB を強く疑わせた。DPB が単一の独立した疾患として成立しうるか否か、又いかなる病理組織学的変化が DPB 固有のものであるのか等についてはまだまだ議

論のあるところであるが、少なくとも多量の膿性痰、労作時呼吸困難、胸部X線上のびまん性の粒状影と過膨脹、閉塞性換気障害と残気率の上昇、慢性副鼻腔炎や滲出性中耳炎などの慢性上気道炎の合併、インフルエンザ桿菌や緑膿菌の下気道での常在化などの所見を合わせ持つ症例は少なからず存在し、臨床的に診断する限り、これらの症例を更に細かく鑑別することはきわめて困難と考えられる。DPBを含めこのような症例の殆んどは病因が不明であるが、我々の今回の報告例は primary ciliary dyskinesia によっても DPB と全く区別のつかない病態を形成しうること示している。慢性気道疾患症例に対して気道線毛の運動能をルチーンに検索していけば今後更に多くの同様の症例が見出されるものと考えられる。一方 DPB の臨床病理学的な entity についての研究が更に進展し、disease entity が確立されれば、primary ciliary dyskinesia と DPB の病因との関係がより一層明らかになると思われる。

結語：びまん性汎細気管支炎の臨床診断基準を満たし、気管・気管支線毛の運動能および超微形態の検索によって primary ciliary dyskinesia と診断した症例を報告した。

本症例の線毛の検索は文部省科学研究費（課

題番号61770529）の援助によった。又本論文の要旨は第28回日本胸部疾患学会近畿地方会（S. 61年11月15日、大阪）にて報告した。

文 献

- 1) 山中 晃, 斉木茂樹, 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, 23: 442, 1969.
- 2) Homma, H., Yamanaka, A., Tanimoto, S. et al.: Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. Chest, 83: 63, 1983.
- 3) Yager, J., Chen, T./M., Dulfano, M.J.: Measurement of ciliary beats of human respiratory epithelium. Chest, 73: 627, 1978.
- 4) Andre, V. A.: "Immotile-cilia syndrome"? Amer. Rev. Res. Dis., 125: 269, 1982.
- 5) Eliasson, R., Mossberg, B., Camner, P. et al.: The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. New Engl. J. Med., 297: 1, 1977.
- 6) Rossman C. M., Forrest, J. B., Ruffin, R. E. et al.: Immotile cilia syndrome in persons with and without Kartagener's syndrome. Amer. Rev. Res. Dis., 121: 1011, 1980.
- 7) 近藤有好, 外山譲二, 来生 哲ほか：Immotile Cilia Syndrome の1症例。昭和57年度厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班報告書：94, 1983.
- 8) 本間光信, 三浦一樹, 杉山直幸ほか：Immotile cilia syndrome の3症例。日胸疾会誌, 23: 1214, 1985.

A CASE OF PRIMARY CILIARY DYSKINESIA SIMULATING
DIFFUSE PANBRONCHIOLITIS

Ryoichi AMITANI* et al.

A case of primary ciliary dyskinesia in which clinical, laboratory and radiological findings were compatible with diffuse panbronchiolitis (DPB) was reported. The patient was 33 year-old female. She had complained of a quantity of viscid purulent sputum and mild exertional dyspnea for 20 years. She had also suffered from chronic sinusitis and otitis media exudativa since her childhood as well as infertility. Chest X-ray film demonstrated overinflation and diffuse micronodular shadows in all lung fields and lung function tests revealed moderate obstructive impairment. Cilia from her tracheal mucosa were immotile and ultrastructural examination by transmission electron microscopy revealed the lack of inner dynein arms of cilia which was one of the specific findings to primary ciliary dyskinesia. Since this case satisfied the so-called clinical diagnostic criteria for DPB, the chronic inflammation in both upper and lower respiratory tracts was supposedly caused by primary ciliary dyskinesia and this case suggests that primary ciliary dyskinesia is one of the etiologic factors which can cause DPB.

(Authors')

*First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Kyoto