

**Dr. Christopher J. Richards** : 47 歳の女性が、増悪する咳嗽と気管支拡張症を伴う再発性の副鼻腔炎のため、当院の呼吸器科外来を受診した。

彼女は 20 歳代の半ばより、年に 2、3 回の副鼻腔感染症を伴う再発性の副鼻腔鬱血のエピソードがあり、複数の抗菌薬による治療が行われていた。彼女が 30 歳くらいの頃に他院の耳鼻咽喉科を受診した際、アレルギーが原因になっている可能性を指摘された。皮膚検査では、ホコリ、草、猫に対する環境アレルギーが明らかになった。血液検査では、牛乳、酵母、小麦、グルテン、ライ麦、卵白などの複数の食品に対するアレルギーが明らかになった。彼女の食事から牛乳、穀物、卵を取り除くと、副鼻腔の症状が約 5 年間軽減した。しかしながら、副鼻腔鬱血および副鼻腔感染症はその後数年で再発した。今回の受診の 3 年前より、持続する咳嗽が出現した。患者は 2 番目の病院を受診し、細菌性肺炎と診断され治療を受けた。その後、患者は鼻甲介切除術を伴う副鼻腔手術を受けるため、3 番目の病院に紹介された。

患者は今回の受診の約 6 ヶ月前に、黄白色の喀痰が毎日みられていることに気付いた。喀痰の量は増加し、時に緑色に見えることもあった。その 2 ヶ月後、患者は 2 番目の病院のかかりつけ医を受診した。胸部レントゲンでは、著明な気管支拡張を主に上・中肺野に認めた。

痰培養からは *Enterobacter cloacae*、*Serratia marcescens*、*Mycobacterium abscessus* が検出された。血算および腎機能・肝機能は正常であった。血清 IgE は正常範囲内であり (5IU/mL ; 基準値 0~158)、 $\alpha 1$  アンチトリプシン (146mg/dL ; 基準値 100~190) も同様に正常であった。抗好中球細胞質抗体は陰性であり、米国北東部で一般的な環境アレルゲンに対する RAST も陰性であった。呼吸機能検査では、1 秒量 (FEV<sub>1</sub>) が 2.22L (予測値の 80%)、努力性肺活量 (FVC) が 2.72L (予測値の 81%) であり、FVC に対する FEV<sub>1</sub> の比率は 82% であった。全肺気量は正常であったが、全肺気量に対する残気量の割合は 45% と上昇した (予測値 ; 35%)。一酸化炭素の拡散能は正常でした。プロピオン酸フルチカゾン吸入とレボフロキサシンの投与により、咳嗽は一時的に軽減した。その後 4 ヶ月間、患者が当院の呼吸器科を受診するまで、再発性の咳嗽と喀痰に対してレボフロキサシンが追加処方された。

呼吸器科外来での診察で、患者は軽度だが増悪する労作時呼吸困難と進行性の疲労感を訴えた。患者には持続性の副鼻腔鬱血と時折出現する頭痛があった。患者には、喘息、心不全症状、喀血、発熱、悪寒、寝汗、体重減少、筋肉痛、関節痛、発疹、胃腸症状の病歴はなかった。患者にはシックコンタクトはなく、結核への曝露もなかった。

患者には片頭痛の既往があった。彼女は、かなり昔に扁桃摘出術、3 年前に子宮ポリープ切除、4 年前に両側レーザー支援 in situ 角膜形成術、8 年前に乳房良性腫瘍摘出術を受けていた。彼女の薬にはプロピオン酸フルチカゾン吸入薬と市販のグアイフェネシン・フェニレフリンが含まれていた。薬剤に対するアレルギーはなかった。彼女は一度も喫煙したことがなく、飲酒や違法薬物を使用したことはなかった。彼女は婚約しており、子供はいなかった。彼女はマサチューセッツ州に住んでおり、カナダとカリブへの渡航歴があった。彼女はオフィスで働いており、業務面での曝露や、吸入による曝露はなかった。彼女はガーデニングを好んでいたが、動物への曝露はなかった。彼女の父親には前立腺癌、冠状動脈疾患、脳卒中の既往があり、また母親には冠状動脈疾患の既往があり、良性結節に対して甲状腺摘出術を受けていた。彼女の兄にはアレルギー性鼻炎の既往があり、妹は健康であった。

患者は意識清明で、表情は穏やかであった。呼吸数は 14 回/分、酸素飽和度は室内気で 99% であった。身長は 165 cm、体重は 64 kg、BMI (体重(kg)を身長(m)の 2 乗で割ったもの) は 23.5 であった。副鼻腔の叩打痛はなかった。聴診では右肺尖部に crackles を聴取した。ばち指はなく、その他の検査は正常であった。ラボデータの結果を Table 1 に示す。画像検査が行われた。

**Dr. Jad S. Husseini** : 胸部の正面および側面のレントゲンでは、上肺野と左下肺野の両方に「線路状」の陰影

が認められ、気管支拡張症に合致する所見であった。肺気量は正常であった。浸潤影は認めず、肺水腫、胸水貯留、縦隔リンパ節や肺門リンパ節の腫大を示唆する所見はなかった。(Fig. 1)

胸部造影 CT では、全肺葉で気管支拡張が認められたが、右上葉で最も重症であった。上葉の気管支に粘液栓が存在する領域があった。“tree-in-bud”像が散在しており、多数の散在性の充実性肺結節が認められ、それらは直径 1.5 cm までの大きさであった。肺水腫、胸水貯留、縦隔リンパ節や肺門リンパ節の腫大を示唆する所見はなかった。(Fig. 2)

**Dr. Richards** : 喀痰検査では、少数の多形核白血球とグラム陽性菌と併せて、3+から 4+の抗酸菌が検出された。診断のための検査が行われた。

## 鑑別診断

**Dr. James E. Mojica** : この 47 歳の女性は、複数の抗菌薬と吸入ステロイドによる治療にも関わらず、再発性の副鼻腔感染症と慢性咳嗽を呈した。成人後の大半の期間で副鼻腔の症状を認めていた事と、環境アレルギーの同定、副鼻腔症状の管理、食事制限にもかかわらず症状が持続し悪化し続けていた事は注目に値する。慢性咳嗽、喀痰産生、および再発性呼吸器感染症は気管支拡張症を示唆しており、それは胸部 CT で指摘された。

## 気管支拡張症

気管支拡張症とは何か、またこの患者はなぜ気管支拡張症であったのか。気管支拡張症は、気管支の不可逆的な損傷とそれによる拡張により特徴づけられる。全ての気管支拡張症の患者でみられる病態生理は、慢性炎症である。原因不明の特発性気管支拡張症の患者も存在するが、呼吸器感染症、免疫不全症候群、アレルギー、気道クリアランス障害を生じる疾患など、肺の慢性炎症や気管支拡張症の原因となる疾患に鑑別を絞ることとする。

## 呼吸器感染症

多くの肺感染症は気管支拡張症の発症を招く可能性があり、本症例で考慮する価値がある感染症も存在する。結核菌への感染は慢性感染症や炎症を生じ、気管支拡張症に至る場合がある。しかし、この患者は結核に曝露しておらず、発熱、体重減少、寝汗、その他の結核感染を示唆する病歴もない。喀痰検査では 3+から 4+の抗酸菌の検出が注目されたが、この所見は初期の喀痰培養で検出された *M. abscessus* のような非結核性抗酸菌と関連していたと思われる。非結核性抗酸菌の検出は、通常は気管支拡張症の結果であり、原因ではない。さらに、この患者には石灰化肉芽腫のような結核関連疾患の所見はなかった。百日咳菌による感染もまた、気管支拡張症の発症と関連している。百日咳の患者は、しばしば数ヶ月間続く激しい咳嗽を来す。このため、百日咳は昔から“100-day cough”と呼ばれてきた。この患者は小児期に百日咳に罹患していた可能性はあるが、おそらく病原体に対する予防接種を受けていた。百日咳に対する免疫は低下する場合はあるが、彼女は百日咳の診断に合致する感染徴候を訴えなかった。

気管支拡張症は、再発性肺炎の既往のある患者、特に慢性的な誤嚥のある患者に発症することがある。この患者は複数の抗菌薬で治療されたが、肺炎のエピソードは 1 度だけであった。さらに、病歴の中で何も言及されていないことから、慢性的な誤嚥を考慮することになるだろう。

## 免疫不全症候群

免疫不全症候群の患者は、気管支拡張症の発症リスクが高い。X連鎖無γグロブリン血症や分類不能型免疫不全症などの原発性免疫不全症候群は、正常な抗体産生を妨害する疾患であり、液性免疫不全や再発性感染症を引き起こす。X連鎖無γグロブリン血症では、B細胞産生が常染色体劣性に途絶し、血清抗体の産生を妨げられる。成人で最も頻度が高い原発性免疫不全症候群である分類不能型免疫不全症では、循環免疫グロブリンが低下する。

IgG 値が低い場合、さらなる評価が必要となる。IgG サブクラス、IgA、IgM、IgE 値が測定され、免疫応答についての検査が行われる。さらに、HIV 感染など免疫不全の二次的原因を除外するための検査を行うことがある。

## アレルギー

この症例では、真菌孢子に対するアレルギー反応も考えられる。*Aspergillus fumigatus* の吸入によって、好酸球増多および IgE 高値を特徴とする活発なアレルギー反応を引き起こす患者もいる。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症として知られる過敏症反応が生じる可能性があり、気管支拡張症の原因となる気管支炎症、粘液塞栓形成、そして気管支閉塞のサイクルに至る。

土壌や水中（シャワーやプールなど）での非結核性抗酸菌への曝露が一般的である。これらの病原体は結核菌より病原性が低いため、一般的に免疫低下や慢性肺疾患の患者に影響を及ぼす。この患者の喀痰が抗酸菌陽性であったことは、潜在的な肺疾患に関連した二次的な非結核性菌感染症を示唆しており、気管支拡張症の主な要因ではなかったと考えられる。

## 気道クリアランス障害の原因となる疾患

この患者は再発性の副鼻腔症状の既往があった。副鼻腔炎は、鼻および副鼻腔の炎症を特徴とし、これは鼻づまり、鼻閉感、鼻漏、臭いの喪失（嗅覚障害）、および顔面の圧痛をもたらす。患者の慢性副鼻腔炎の長い病歴から考えると、鑑別診断は気道クリアランス障害を引き起こす疾患にさらに狭めることができる。

嚢胞性線維症は、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子 (CFTR) をコードする CFTR 遺伝子の両方の対立遺伝子の突然変異によって生じる劣性遺伝性疾患である。CFTR 蛋白は、効率的な粘液輸送において重要な Cl チャネルを形成する。CFTR の変異は Na の吸収、塩化物の分泌、水の輸送を阻害し、気道に付着して細菌の除去を妨げる粘液を発生させる。

嚢胞性線維症の診断は、CFTR 機能障害の客観的所見とともに、疾患と合致する臨床徴候や症状の存在に基づいている。診断の標準化を目的としたガイドラインが最近更新された。汗の塩化物検査の結果は、診断の確定や除外に用いられ、CFTR 変異を同定する遺伝子検査などのさらなる検査を迅速に進めることができる。慢性副鼻腔炎、湿性咳嗽、および気管支拡張症の存在から考えると、本症例では嚢胞性線維症の診断を考慮しなければならない。もし嚢胞性線維症の診断でないとすると、次に疑わしい疾患は線毛運動の異常である。線毛とは毛髪状の器官で、一部の上皮細胞の表面に見られる。気管支内において、2本の微小管を中心に、縦方向に9本の微小管がそれを囲むように形成された構造によって線毛は運動が可能となっている。周辺の微小管はダイニンでできた腕を持っており、ATP をエネルギー源にスライドすることで運動する。線毛運動の異常はその周辺の微小管のダイニンの腕が短い、または欠損していることが原因となる。

原発性線毛機能不全症候群は常染色体劣性遺伝の疾患で、線毛運動の低下あるいは消失が特徴である。線毛運動異常は中耳炎、副鼻腔炎、肺炎などの感染症を繰り返す原因となりうる。気道クリアランスの低下に加え、男性では精子の運動性の低下、女性では卵管での線毛上皮の運動の低下によって生殖能力の問題も生じうる。この47歳の女性に子供がいないことも注目する価値がある。子供がいないことは彼女の意志による可能性もあり、診断とは関係ないかもしれない。嚢胞性線維症または原発性線毛運動機能不全症候群の女性患者は典型的には受精能には問題はないが、妊娠成立に至るのに困難があるかもしれない。最終的に、患者が未経産婦であることは鑑別診断を絞り込む手助けにはならない。原発性線毛機能不全症候群は内臓逆位の原因にもなりうる。ノード (node) と呼ばれる胚の原始線条の細胞にある線毛は「nodal flow」という線毛の流れを生じ、臓器の左右対称性をコントロールしている。ノードに存在する線毛の異常は右胸心、完全内臓逆位、内臓変位を引き起こす。しかしながら本症例では原発性線毛機能不全症候群の古典的三主張(気管支拡張症、慢性副鼻腔炎、完全内臓逆位症)を満たしてはいなかった。

本症例の慢性副鼻腔炎、気管支拡張症の既往歴によって鑑別診断を絞り込むことは可能だが、診断確定にはさらなる検査が必要である。

たとえば気道線毛については下鼻甲介の擦過診によって、光学顕微鏡または電子顕微鏡で検査することができる。専門機関においては非侵襲的な代用検査として、鼻腔の一酸化窒素濃度の計測によって線毛運動障害を検査することができる。鼻腔内一酸化窒素は副鼻腔の上皮細胞で産生され、上気道で高値を示す。測定値が低い場合は副鼻腔や肺の疾患が疑われ、極度に低値の患者では線毛運動障害が疑われる。しかしながら遺伝子検査が最も信頼できる診断方法と考えられる。疾患特異的な遺伝子配列の特定が嚢胞性肺疾患、肺線維症、気管支拡張症の診断に有用である。

要約すると本症例は正常体重の未経産婦。副鼻腔炎、肺感染を繰り返してきた患者で、気管支拡張症に罹患しており増悪する咳嗽、労作時呼吸困難、倦怠感、喀痰での皮結核性抗酸菌の増殖を併発していた。彼女の慢性副鼻腔炎、繰り返す下気道感染症の既往に基づいて、気管支拡張症の原因として気道クリアランスの低下を疑った。したがって鑑別診断としては嚢胞性線維症、原発性線毛機能不全症候群が最も考えられると判断した。嚢胞性線維症の評価に有用な汗塩化物テストを用いて診断確定を試みようとした。しかしながら成人では一部のタイプのCFTR遺伝子異常を持つ患者では、汗塩化物テストが偽陰性になる可能性がある。患者の食物アレルギーはCFTR遺伝子変異による消化器症状の可能性があり、嚢胞性線維症と原発性線毛機能不全症候群を区別する手助けとなりうる。最終的には肺疾患の遺伝子検査を進めることが最善の方法である。

## DR.JAMES の診断

嚢胞性線維症もしくは原発性線毛機能不全症候群

### 遺伝子検査

**Dr.Richards:**患者は上気道および下気道の感染症、ならびに胸部CTで重度の気管支拡張症を伴う進行性肺疾患の長い既往があり、これらの所見は嚢胞性線維症と一致していた。嚢胞性線維症は比較的若年で発症するが、現在認識されているCFTR遺伝子変異は2000個近くあり、それぞれが異なった程度の塩化物イオン輸送の低下をきたす。汗塩化物テストはよく使われる診断法である。塩化物濃度が1Lあたり60mmolを超える場合、嚢胞性線維症を強く疑う。この患者では汗塩化物テストでは1Lあたり40~45mmolの塩化物を検出した。この結果は部分的にCFTR機能と一致しており、診断確定には有用でなかった。診断確定のための次のステップはCFTR遺伝子変異を同定することである。CFTR遺伝子の全塩基配列の同定は可能ではあるが、複数のCFTR遺伝子の突然変異をそれぞれ検出する遺伝子検査も存在する。そのためもっとも一般的なCFTR遺伝子変異の検出は可能だが、診断確定はできない。この患者ではアミノ酸位置508のフェニルアラニンの欠失(Phe508del)と位置1152のアスパラギン酸からヒスチジンへの置換(D1152H)が明らかになった。これらの変異の同定により、嚢胞性線維症の診断の裏付けが得られた。CETR2のデータベースには、この変異に対してヘテロ接合体である患者が358人登録されている。これらの患者たちは比較的軽度の嚢胞線維症に関連している。

米国にはおよそ29000人の嚢胞性線維症の患者が存在し、毎年1000人の新規患者が見つかっている。嚢胞性線維症の治療としては機械的療法と薬物療法の組み合わせ(胸部理学療法、ヒト組み換えドルナーゼアルファ療法、高張食塩水の吸入)、腭機能不全患者における補酵素補充療法、栄養補助食品、抑制抗生物質療法(トブラマイシン吸入など)、肺機能増悪の早期発見などによる気道クリアランスの維持に焦点を当てている。専門機関における治療により、嚢胞性線維症の生存中央値は2000年の33.3年から2015年には41.7年に増加した。この患者は診断時から治療を厳守していたにもかかわらず、FEV<sub>1</sub>を測定すると肺機能は着実に低下していた。

肺機能低下の重要な原因としてはM.abscessus感染である。患者は嚢胞性線維症の診断を受けた後、この病院でM.abscessus感染の治療を受けた。彼女はリネゾリド、アミカシン、クラリスロマイシンを含む抗生剤治療を6か月行った。耳鳴りと重度の末梢神経障害の影響で治療は難航した。抗生剤治療を完遂したのち、数か月間は小康状態であったが、発熱、咳嗽に加え、胸部レントゲン検査で新たな浸潤影を指摘され、三つ目の病院を受診

することになった。バンコマイシン+ピペラシリン-タゾバクタムの治療が行われ、咳嗽は改善したが熱は下がらなかった。発熱改善ないためビデオ補助下胸腔鏡下生検が施行された。

**Dr.Lida P.Hariri:**生検組織の所見としては肉芽腫性炎症および化膿性壊死を伴う多巣性膿瘍であった。慢性および急性炎症、反応性扁平上皮化生、管腔内粘液栓を伴う多巣性嚢胞性気管支拡張症を認めた。リンパ球浸潤および肉芽腫を伴う高密度の線維化領域が気管支拡張症と関連して認められた。全体的に組織学的特徴は非定型抗酸菌感染を合併した気管支拡張症と最も一致している。これらの組織学的特徴は嚢胞性線維症にもよく合致している。*M.abcessus* は培養から再度同定されている。

**Dr.Richards:**生検の結果および培養での *M.abcessus* の同定に基づき、アミカシン、クラリスロマイシン、セフポドキシムを含む抗生物質による非結核性抗酸菌症の治療を再度受けることとなった。幸いなことに治療反応性は良好で *M.abcessus* 感染症に対する追加治療は以降必要としていない。最近になって患者は *CETR* 遺伝子変異に基づき、嚢胞性線維症の治療を開始した。*Phe508del* 変異によって起こる主な欠陥は *CFTR* タンパク質は合成されるが、折りたたまれていないことであり、*CFTR* タンパクが細胞表面に達しない。治療薬である *Lumacaftor* と *Tezacaftor* はそこを標的に作用する。患者は *Phe508del* 変異に加えて *D1152H* 変異もあり、そちらの変異はイオン輸送の低下をもたらすと考えられる。この種の突然変異はイオン輸送を部分的に回復させる治療薬である *Ivacaftor* の標的部位である。少なくとも一つの *G551D* 変異を有する患者を対象とした *Ivacaftor* の第1相試験では、予測 *FEV1* の割合の平均増加量はプラセボ群よりも 10.6 ポイント高く、投与後 48 週間の肺病変増悪の割合は 55%低かった。2017 年には *Ivacaftor* の適応が *D1152H* 変異にも拡大され、*D1152H* 変異を有する患者のうち予測 *FEV1* の平均増加はプラセボ群と比べて 2.4%高かった。2017 年の *EXPAND* 試験では *Phe508del* 変異ともう一つの最小機能変異(例 *D1152H*)がヘテロ接合である患者においてテザカフトール+イバカフトールによる治療とイバカフトール単独投与による治療を比較すると、単独投与群の予測 *FEV1* の平均増加が 4.7%に対し併用群では 6.7%と大幅に改善したことが分かった。ごく最近の第2相試験では *VX-659-ivacaftor* または *VX-445-tezacaftor-ivacaftor* のいずれかによる治療がさらに改善され、以前に *ivacaftor+tezacaftor* で治療を受けていた、*Phe508del* 変異ともう一つの最小機能変異を有する患者と比べると予測 *FEV1* の平均増加が 13%、*Phe508del-Phe508del* 変異を有する患者と比べると平均増加が 10%高くなった。

この患者は 2017 年から *ivacaftor* による治療を受けており喀痰の量は減少し、予測 *FEV1* の値は安定した。彼女は依然酸素投与を必要としているが、労作時呼吸困難は改善傾向であった。気道クリアランスの維持への慎重なアプローチと、夫による 1 日 2 回の献身的な打診療法により彼女は 2 年以上の間、抗生物質の静脈内投与を必要とする入院を経験していない。*M.abcessus* 感染の治療以来、再発はしていないが *MAC* 症には罹患しているため継続的に監視されている。彼女の経過は嚢胞性線維症関連糖尿病、高リン脂質抗体症候群、肺塞栓症、肺高血圧症によってさらに複雑化している。彼女は喀血を繰り返しているが、抗凝固療法、非結核性抗酸菌感染症、気管支拡張症悪化の存在下では喀血の原因を区別することは困難である。

### 解剖学的診断

***Phe508del* および *D1152H* 変異による嚢胞性線維症**