

症 例 報 告

漢方治療で感染や症状をコントロールできた
原発性線毛運動不全症の一例

長谷川 里 奈¹⁾ 及 川 哲 郎²⁾ 河 島 尚 志¹⁾
山 中 岳¹⁾

¹⁾東京医科大学小児科・思春期科学分野

²⁾東京医科大学病院総合診療科・漢方医学センター

【要旨】 原発性線毛運動不全症（PCD）とは線毛に関連する遺伝子バリエーションによって起こる疾患であり慢性咳嗽や滲出性中耳炎を引き起こす。根治治療はなく気道クリアランスの改善と呼吸器感染の予防により肺機能を維持することが重要となっており対症療法が主とされているが呼吸器感染症を繰り返し肺機能が低下する症例もある。

今回、咳嗽や鼻汁を繰り返した小児 PCD 例に対して麻杏甘石湯、清肺湯の漢方療法で感染や症状のコントロールができた症例を経験したため報告する。12 歳、男児の PCD 症例。PCD の確定診断以前より気道感染のコントロールに難渋していた。麻杏甘石湯、清肺湯エキスによる治療を併用したところ、開始から 2 か月以降、上記諸症状が安定化した。PCD に対する根治的治療がない中、標準治療に漢方治療を併用したことが有用であったと考えられる一例を経験した。

はじめに

原発性線毛運動不全症（Primary ciliary dyskinesia : PCD）とは線毛に関連する遺伝子バリエーションによって起こる先天性疾患であり 40 以上の原因遺伝子が明らかになっている。症状は慢性咳嗽、副鼻腔炎、滲出性中耳炎など小児でよく起こりうる症状であるため診断が難しく、診断がつくまでに医師の診察を平均約 50 回受け、診断時の平均年齢は 10.9 歳であるという報告もある¹⁾。発症頻度は 2 万人の出生に 1 人といわれているが本邦では内臓逆位のない例の報告が少なく²⁾³⁾、正確な発症率は不明である。また、診断ができたとしても根治治療はなく胸

部の理学療法で気道浄化に努めたり細菌感染時に抗菌薬投与を行ったり、ワクチン接種で感染を起こさないようにする等、対症療法が主とされている⁴⁾。

今回、小児期に診断した PCD に対して漢方治療で感染や症状のコントロールができた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：12 歳、男児

主訴：咳嗽、喀痰、鼻汁

出生歴：在胎週数 41 週 6 日、出生体重 3,658 g。
胎便吸引症候群の診断で当院 NICU 入院歴あり

既往歴：複数回の肺炎、滲出性中耳炎（4 歳時に

令和 4 年 8 月 1 日受付、令和 5 年 3 月 28 日受理

キーワード：原発性線毛運動不全症、麻杏甘石湯、清肺湯、漢方治療、Kartagener 症候群
（連絡先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学小児科・思春期科学分野）
TEL : 03-3342-6111 内線 63977、FAX : 03-3344-0643、E-mail : rinadesu1211@yahoo.co.jp

両鼓室チューブ挿入術施行)、*Clostridioides difficile* (*C.difficile*) 関連腸炎 (5 歳時)

家族歴：特記事項なし

現病歴：3 歳から滲出性中耳炎を頻回に認めるようになり抗菌薬内服を開始した。4 歳時に両側鼓室チューブ挿入術を施行したが症状の改善はなく、抗菌薬内服を継続していた。複数回の肺炎罹患や頻回の抗菌薬内服を必要とする難治性中耳炎から PCD を疑い精査を行った。鼻粘膜の電子顕微鏡検査 (図 1) ではダイニンを認めず遺伝子検査ではエクソーム解析を行い PCD の原因遺伝子となっている OFD1 の遺伝子変異を認め、12 歳時に PCD の診断に至った。

診断後、咳嗽や痰、鼻汁に対して対症療法を行っていたが症状の改善がなく、12 歳時から漢方治療が開始となった。

現 症：身長 146 cm (-0.85SD)、体重 42 kg (-0.33SD)、胸部呼吸音にラ音、wheeze を聴取、腹部は平坦軟で腸蠕動音は正常。

漢方医学的所見：舌は薄白苔、脈やや沈、腹力はやや実、左胸脇苦満

血液検査所見：白血球数は 9,700/ μ L (好中球 62.0%)、CRP 0.37 mg/dL と軽度の炎症反応上昇を

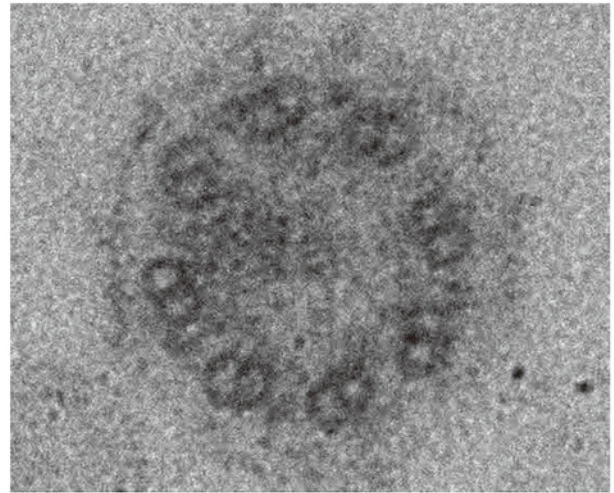


図 1 Electron microscopy analysis of the nasal mucosa of the patient. The outer dynein arms are lacking in the patient.

認めた。一般生化学検査で肝機能・腎機能異常は認めず、電解質異常や凝固異常も認めなかった。

画像検査所見：胸部 X 線では右下肺野に無気肺、浸潤影を認め胸部 CT では両側肺野に粒状影、気管支拡張を認め右中葉の無気肺を認めた。また副鼻腔 CT では慢性副鼻腔炎の所見を認めた。

治療経過 (図 2)：咳嗽の改善を図るため 12 歳時より麻杏甘石湯 7.5 g/日を開始した。内服開始後よ

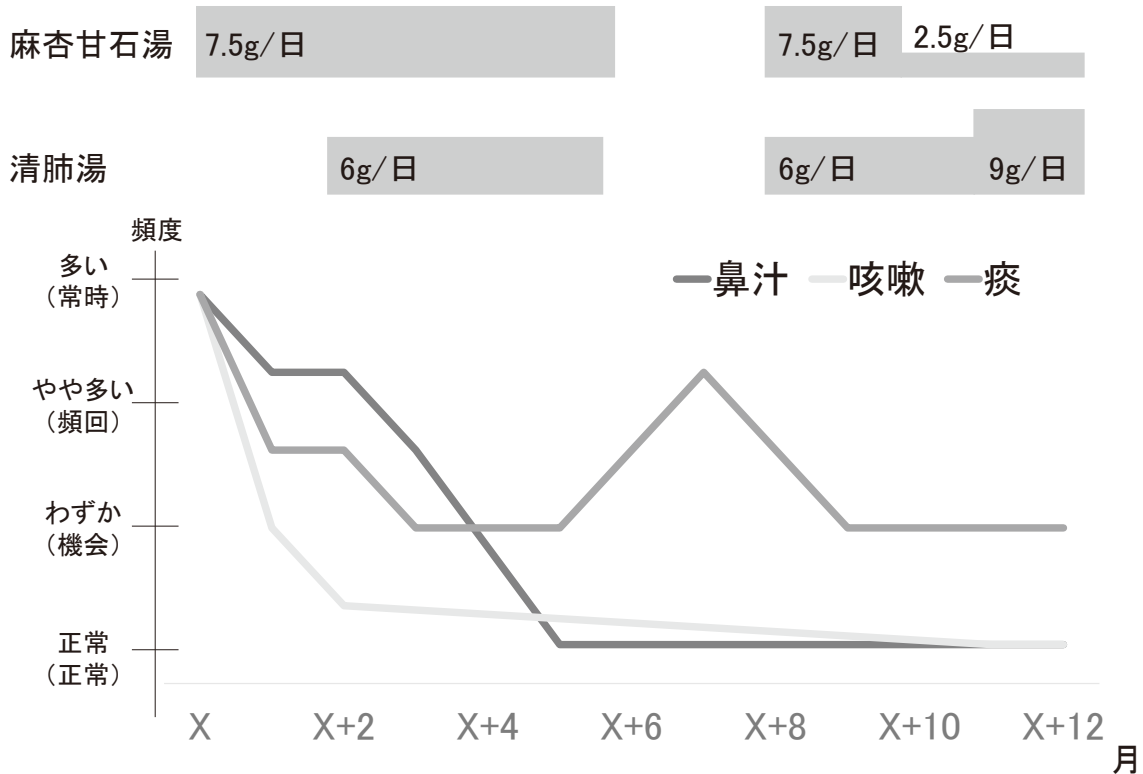


図 2 治療経過

り咳嗽は減り1ヶ月後にはわずかになった。聴診上も wheeze は消失した。さらに2か月後より清肺湯6g/日を追加し、その後より黄色の鼻汁はほとんど消失した。内服開始後も痰はわずかに認めるものの減少傾向で痰は切りやすくなった。内服コンプライアンス不良で内服をしていなかった時期（加療開始7か月後）は痰を頻回に認めるようになったが内服を再開し改善した。服用開始10か月後からは麻杏甘石湯を2.5g/日（朝1回）に減量するとともに、去痰効果の増強を図るため清肺湯を9g/日に増やして現在も内服を継続している。漢方療法を完遂するにあたり体重や症状をみながら内服量を調整し肝障害や偽アルドステロン症を起こしていないか確認目的のため定期的に血液検査を行った。漢方治療開始後の血液検査で炎症反応陰性化を確認でき胸部CTでは左舌区の浸潤影がわずかに目立つようになったものの右中葉は含気が得られ無気肺の部分が縮小し、若干の改善が得られた。

考察：線毛は大きく、運動線毛と一次線毛にわかれ一次線毛はさらに胎児期のノードにある回転する線毛と動かない一次線毛に分けることができる⁶⁾。運動線毛は周辺微小管に加えて2本の中心微小管をもち、脳、気道、生殖器に認める。一次線毛は中心微小管を欠く9+0の構造で、動かない一次線毛はダイニンを欠き、腎臓の尿細管、胆管、膝管、骨、軟骨、眼、内耳など様々な部位にありいろいろな情報を受け取り伝達する。また、ノードにある一次線毛はダイニンを持ち、回転して胎生期に心臓が左寄りに形成され、また臓器の左右の非対称が形成される。そのためPCD患者は内臓逆位を認める例もある。

臨床症状（表1）として、新生児期・小児期までは気道症状や中耳炎、副鼻腔炎等が多いが成人になると不妊症や子宮外妊娠を認めることもある。PCDの精査を行うべきか予知する目的でPICADARスコア⁷⁾（表2）というものがある。慢性湿性咳嗽を認める患児が7つの質問からPCDらしさを確かめるものである。6点以上あれば精査を進める価値があると考えられている。

診断基準は、Gene Reviews⁸⁾によるものではPCDに特徴的な臨床症状に加え、透過型電子顕微鏡による線毛の構造異常あるいはPCDと関連があるとされる遺伝子のバリエーションを認めることがあげられている。PCDの国際登録の基準⁹⁾では特徴的な臨床

表1

	症状
新生児期 (満期産出生が多い)	①鼻漏・鼻閉 ②呼吸不全や肺炎 ③新生児呼吸窮迫で数日-数週間の酸素投与が必要
小児期	①慢性咳嗽 ②肺病変：気管支拡張症（56%） ③鼻・副鼻腔病変：慢性副鼻腔炎 前頭洞・蝶形洞の未発達 ④滲出性中耳炎
青年あるいは成人期	①肺病変：気管支拡張症（全例） ②不妊症、子宮外妊娠
その他	①内臓全逆位（50%）、heterotaxy（6%） ②漏斗胸（10%） ③脊柱側弯（5-10%） ④先天性心疾患

竹内万彦：原発性線毛運動不全症の診断と治療は？
JOHNS：33, 1473-1478, 2017

表2

幼少期から毎日のように湿性咳嗽がありますか？	はい—次の質問へ いいえ—ここで終わり	
①早産でしたか、満期産でしたか？	満期産	2
②新生児期に多呼吸、咳嗽、肺炎などがありましたか？	はい	2
③NICUに入りましたか？	はい	2
④内臓逆位か臓器の位置異常がありますか？	はい	4
⑤先天性心疾患がありますか？	はい	2
⑥1年を通して持続する鼻炎がありますか？	はい	1
⑦滲出性中耳炎、難聴、鼓膜穿孔のどれかがありますか？	はい	1

症状に加え、高頻度ビデオ顕微鏡解析、透過型電子顕微鏡検査、免疫組織学的顕微鏡検査、鼻腔NO低値、遺伝子解析による両アレルに病的バリエーション、のうち少なくとも2つの方法でPCDに特異的な所見がある患児をPCD確実例としている。

PCDに対する根治治療はないため、気道クリアランスの改善と呼吸器感染の予防により正常な肺機能を維持することが重要となり毎日胸部の理学療法にて気道浄化を促進し、運動することで肺機能や喀痰排泄能を向上させることや感染予防としてワクチン接種を適切に行うことがガイドラインで挙げられている⁴⁾。

本症例はPCD診断前に難治の滲出性中耳炎に対して抗菌薬投与を継続した結果C.difficile関連腸炎を引き起こした経緯もあるため、長期間の抗菌薬投与は避けたい症例であり今回、感染コントロールを行うため漢方薬内服を開始した。

PCDに対する漢方治療に関しては菊島らや山口による有効であった漢方治療の報告がある^{10,11)}。しかしこれらは小青竜湯や中医学に基づく煎じ薬による治療の報告であり、PCDに対して麻杏甘石湯や清肺湯が有効であったという報告はみられなかった。

麻杏甘石湯は麻黄を含んでおり、麻黄に含まれるエフェドリンが気管支拡張作用を示し喘息のような強い咳に用いられる漢方薬である。また、清肺湯は去痰を目的として呼吸器疾患に用いられる漢方薬である。本症例においても、漢方医学的な「証」を考慮するというより咳嗽や喀痰、気道感染症等に対して対症的にこれらの漢方薬を用いたが、それまでコントロールに難渋していた上記諸症状の安定化が得られ有効と考えられた。

麻杏甘石湯単剤のエビデンスはないが清肺湯は誤嚥性肺炎に有用であったという報告や¹²⁾ COPD患者の呼吸症状を改善したという報告¹³⁾がある。清肺湯は通常去痰薬にはみられない、肺上皮細胞膜の水透過性を用量依存的に亢進させ喀痰の粘弾性を低下させる作用¹⁴⁾や気道線毛運動の振幅と周波数を増加させ¹⁵⁾線毛運動の促進作用を有しているという報告がある。他にも肺サーファクタントの分泌促進作用や甘草による抗炎症作用も期待でき¹⁴⁾これらが清肺湯の湿性咳嗽に対する作用と考えられている。PCDは線毛運動の障害があり呼吸器感染を引き起こしやすいため、気道クリアランス効果を有する清肺湯が感染コントロールに有効であることが示唆された。

結語：漢方薬治療で感染や症状のコントロールができたPCDの一例を経験した。本疾患では呼吸器感染を予防し肺機能を維持することが重要である。そのため、麻杏甘石湯の気管支拡張作用や清肺湯の去痰作用により症状やPCD反復感染を抑制できる可能性があり、漢方薬の治療はPCDの治療の選択肢の一つになりえることが示唆された。

今後も本症例の経過を追うとともにPCDに対する漢方治療例の集積が望まれる。

Limitation

気管支拡張症を合併している症例では全身性の炎症反応を示すという報告がある¹⁶⁾。本症例では漢方治療を開始する前に黄色の鼻汁や咳嗽、また血液検査上で軽度炎症反応上昇を認めていた。漢方治療開始後に症状や炎症反応の改善を認めたが今回の症状が感染に伴うものかどうかは検査上、証明できなかった。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Sommer JU, Schafer K, Omran H, Olbrich H, Wallmeier J, Blum A, Hormann K, Stuck BA: A. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic comorbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **268**: 383-388, 2011
- 2) Kano G, Tsuji H, Takeuchi K, Nakatani K, Ikejiri M, Ogawa S, Kubo H, Nagao M, Fujisawa T: Whole-exome sequencing identification of novel DNAH5 mutations in a young patient with primary dyskinesia. *Mol Med Rep* **14**: 5077-5083, 2016
- 3) Takeuchi K, Kitano M, Kiyotoshi H, Ikegami K, Ogawa S, Ikejiri M, Nagao M, Fujisawa T, Nakatani K: A targeted next-generation sequencing panel reveals novel mutations in Japanese patients with primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* **46**: 585-591, 2018
- 4) Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW: Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* **51**: 115-132, 2016
- 5) Zuzanna B-B, Rabiasz A, Dabrowski M, Pogorzelski A, Wojda A, Dmenska H, Grzela K, Sroczynski J, Witt M, Zietkiewicz E: Truncating mutations in exons 20 and 21 of OFD1 can cause primary ciliary dyskinesia without associated syndromic symptoms. *J Med Genet* **56**: 769-777, 2019
- 6) 竹内万彦: 原発性線毛運動不全症 診断のヒント. *小児耳鼻咽喉科* **38**: 245-252, 2017
- 7) Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, Goutaki M, Harris A, Packham S, Walker WT, Lucas JS: PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* **47**: 1103-1112, 2016
- 8) Zariwala MA, Knowles MR, Leigh MW: Primary

- Ciliary Dyskinesia. In : Pagon RA, Bird TD, Dalon CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-2020. 2007 Jan 24 [updated 2019 Dec 5]
- 9) Behan L, Dunn Galvin A, Rubbo B, Masfield S, Copeland F, Manion M, Rindlisbacher B, Redfern B, Lucas JS : Diagnosing primary ciliary dyskinesia : an international patient perspective. *Eur Respir J* **48** : 1096-1107, 2016
- 10) 菊島一仁、他 : 漢方製剤が有効であった Kartagener 症候群の 2 症例。耳鼻臨床 **89** : 27-28, 1996
- 11) 山口英明 : 漢方煎剤治療が奏功した kartagener 症候群の 1 例。日本小児東洋医学会誌 **18** : 29-32, 2002
- 12) 萬谷直樹、笠原裕司、新谷卓弘、嶋田豊、伊藤隆、寺澤捷年 : 脳血管障害に伴う再燃性誤嚥性肺炎に清肺湯が有効であった 2 例。日本東洋医学雑誌 **51** : 269-277, 2000
- 13) 加藤士郎、松田俊哉、中嶋貴秀、金子昇、岩崎鋼 : 慢性閉塞性肺疾患における禁煙と清肺湯併用の臨床的意義。漢方と最新治療 **14** : 260-265, 2005
- 14) 磯濱洋一郎 : 清肺湯の湿性咳嗽に対する作用。漢方医薬学雑誌 **24** : 86, 2016
- 15) 小木曾遥香、池内優紀子、角谷昌子、細木誠之、中張隆司、丸中良典 : 清肺湯による気道線毛運動活性化機構 **22** : 102-105, 2018
- 16) Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Dowling RB, Cole PJ, Wilson R : Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* **12** : 820-824, 1998

A case of primary ciliary dyskinesia with persistent infection successfully treated with Kampo medicine, makyokansekitto and seihaito

Rina HASEGAWA¹⁾, Tetsuro OIKAWA²⁾, Hisashi KAWASHIMA¹⁾, Gaku YAMANAKA¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tokyo Medical University

²⁾Department of General Medicine and Primary Care, Center for Kampo Medicine, Tokyo Medical University Hospital

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a genetic ciliopathy which causes chronic cough, sinusitis and otitis media with effusion. Improving air clearance and preventing infection is important for PCD to maintain lung function. Because there is no curative treatment, mainly symptomatic treatment such as chest physiotherapy and vaccination is conducted, however, there are cases of decreased lung function.

We report a 12-year-old Japanese boy with PCD with persistent infection who was successfully treated with Kampo medicine, makyokansekitto and seihaito. He had been having intractable cough, sputum and nasal discharge along with persistent infection before definitive diagnosis of PCD. Two months after starting seihaito and makyokansekitto, his symptoms much improved and his condition became stable. It is effective to take Kampo medicines with modern medical standard treatment though there is no curative treatment for PCD.

〈Key words〉 : Primary ciliary dyskinesia, Makyokansekitto, Seihaito, Kampo medicine, Kartagener syndrome
