

16/34(47%)みとめられる。診断後の SPAP 経過中、これらの血清マーカーは病状により変動するが、なかでも KL-6 は活動性の指標になる。また APAP においては KL-6、CEA が疾患重症度と相関する¹⁾が、SPAP では明らかな相関はみられない。

診断時の肺機能検査では、SPAP は拡散能障害を主体に拘束性換気障害を呈する。23 例中 8 例(35%)に拘束性換気障害(%VC <80%)をみとめたが、閉塞性換気障害(FEV_{1.0%} <70%)を呈した症例はみられていない。

● 病理学的所見

SPAP の気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid : BALF)は、白濁した特徴的な外観を呈しており、BALF のサイトスピン標本では大型で核の偏在した泡沫状のマクロファージや単球様の小型マクロファージとリンパ球の増加をみとめ、好酸性の無構造物質として SF もみられる。また病理組織所見として肺胞腔内に好酸性の無構造物質 (PAS 陽性)として SF が充満している像なども APAP と同様である。しかし明らかに APAP と異なる所見は SF が充満している病変部周囲に組織障害がみられ胞隔など肺の正常構築の変化が明らかなこと (図 8) である。組織障害の変化は症例により様々で、線維化、器質化、出血、炎症細胞浸潤など呈している。これらの組織障害をみとめた領域周囲や内部に残された正常肺胞領域においてはⅡ型肺胞上皮細胞の過形成が目立つ所見もみられる。

診断、鑑別診断：

PAP の診断は肺胞を主体とした気腔内に HE 染色で好酸性、PAS 染色陽性の無構造物質 surfactant の貯留をみとめる病理学的所見による。そのため気管支鏡による気管支肺胞洗浄や経気管支肺生検、あるいは外科的肺生検が要求される。しかし SPAP においては基礎疾患の活動性、合併症の有無、そして全身状態の不良などから生検できず診断に苦慮する場合も少なくない。SPAP を確定診断するためには、より呼吸状態が安定した状況下で侵襲的検査による病理学的所見をえる必要がある。

SPAP は上述したように画像所見が多彩で基礎疾患の経過中、鑑別診断に挙げられず診断に難渋化する場合もある。SPAP40 例の確定診断方法を図 9 に示すが、10 例(25%)は気管支鏡検査にて確定診断に至らず胸腔鏡下肺生検を要している。また生前診断が困難で剖検所見にて SPAP が診断される症例もみられる。

鑑別診断としては胸部画像所見からは、心不全、肺胞出血、日和見感染 (サイトメガロウイルス肺炎、ニューモシスチス肺炎) が挙がる。そして基礎疾患に用いている薬剤による薬剤性肺障害や血液疾患や腫瘍性疾患では基礎疾患の悪化による腫瘍細胞の浸潤なども鑑別していかなければならない。

合併症、治療、予後：

● 合併症

SPAP 診断後の経過中に最も多い合併症は感染症である。基礎疾患に血液疾患がみられるため日和見感染症として *P. aeruginosa* や *Aspergillus spp.* の呼吸器感染症や敗血症が多い。また MSSA、MRSA や非結核性抗酸菌の感染症もみられる。これらの日和見感染症は呼吸不全や全身状態の悪化を導き予後不良となる重大な危険因子である。感染症以外には血液疾患による出血傾向から脳血管障害や肺胞出血などの臓器出血、また血液

疾患の移植治療後の GVHD による臓器障害を呈する症例もある。

● 治療

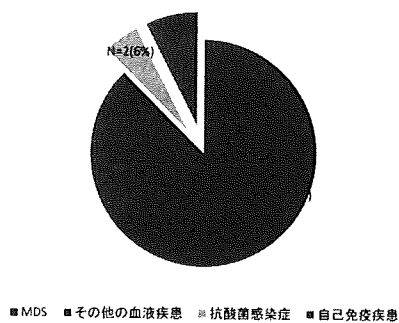
原因不明である PAP の治療は、肺胸腔内に貯留した SF を除去することを目的とした肺洗浄が施行される。SPAP でも同様、対症療法が主体で呼吸不全に対し酸素療法、高度な呼吸不全例に関して全身麻酔下で全肺洗浄が行われる。しかし SPAP における肺洗浄治療は一時的な酸素化能を改善するが安定した呼吸不全の改善は期待できず、逆に肺洗浄により感染症の合併や更なる呼吸不全の悪化する場合もある。(提示症例) 基礎疾患を有する SPAP では原疾患のコントロールを優先的に行うことが重要である³⁾¹²⁾。本邦でも MDS に対し移植治療を行った3例の SPAP は、移植後に SPAP が軽快している。

(提示症例) そのためには血液疾患の SPAP に対しては可能なかぎり移植治療を行えるように全身状態の管理をしていく必要がある。

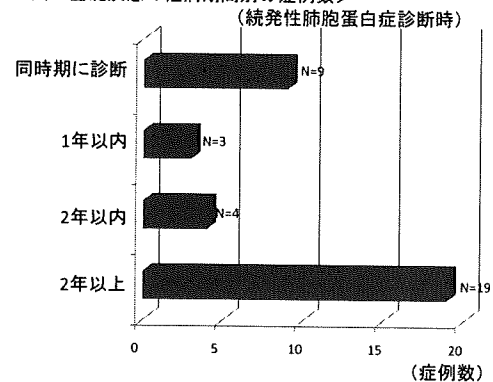
● 予後

2009年11月時点での SPAP 38例の生存曲線を図10に示す。SPAP の2年生存率は49%、5年生存率は35%と APAP に対し著しく予後不良である。この原因は基礎疾患の悪化、感染症の合併、全身状態不良による臓器障害、そして PAP 自体の増悪など SPAP ではさまざまな要因による。2年以上生存している SPAP 症例では、基礎疾患の悪化がなく、PAP 自体も無治療で軽快、不変のものが大部分である。また基礎疾患(血液疾患)に移植治療を施行し PAP が改善した症例でも移植後の感染症合併や GVHD による全身状態の悪化など基礎疾患自体のコントロールが難渋化してしまうこともある。

<図1: 基礎疾患別の症例数>

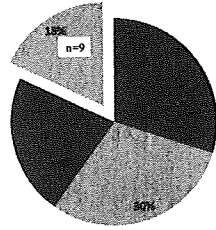


<図2: 基礎疾患の罹病期間別の症例数>

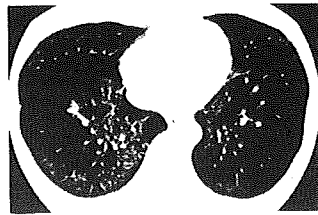


<図3: 診断時の臨床症状>

■ 呼吸困難 ■ 咳嗽 ■ 発熱 ■ 無症状



<図4: Patchy geographic pattern >



<図5: Diffuse pattern >

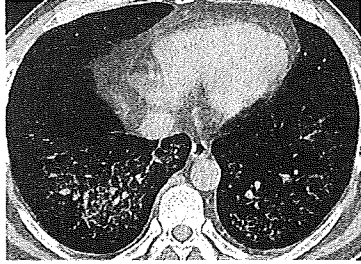


< Table 2 : Occurrence of various HRCT findings in 42 patients with PAP >

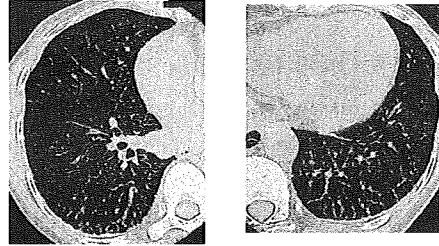
	Total n=42 (%)	Autoimmune PAP n=21 (%)	Secondary PAP n=21 (%)	p value
Appearance of GGO				
Patchy geographic pattern	20 (48)	15 (71)	5 (24)	0.002 §
Diffuse pattern	17 (40)	4 (19)	13 (62)	0.005 §
Mixed pattern	5 (12)	2 (10)	3 (14)	0.634
Subpleural sparing	22 (52)	15 (71)	7 (33)	0.013 §
Crazy paving appearance	18 (43)	15 (71)	3 (14)	0.001 §

§ p value < 0.05 on chi-square test

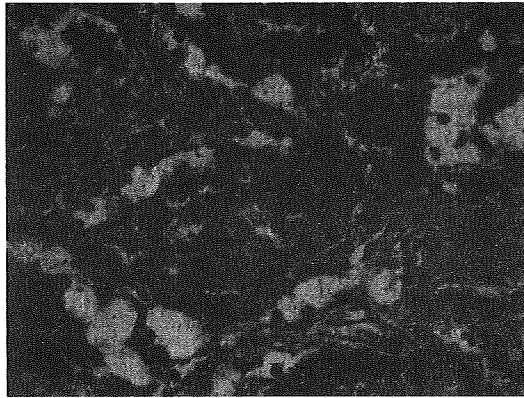
<図6: Subpleural sparing and crazy paving appearance >



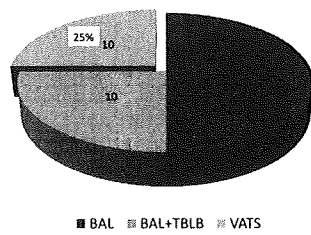
<図7: MDSに合併したSPAP(著明な小葉間隔壁の肥厚)>



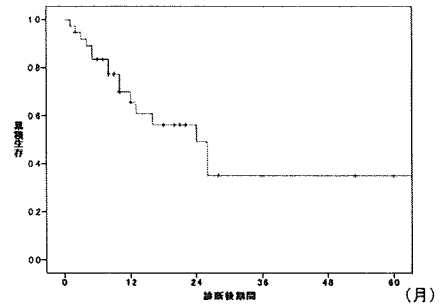
<図8: pathological findings in patient with SPAP >



<図9: SPAPの確定診断方法(n=40)>



<図10: SPAPの生存曲線(n=38)>



Reference

- 1) Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a Large Cohort of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Patients in Japan. *Am J Respir Crit Care Med.* 177(7):752-762, 2008.
- 2) Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common β chain expression. *J Clin Invest* 100:2211-2217, 1997.
- 3) Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, et al.: Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 788-794, 1994.
- 4) Shoji N, Ito Y, Kimura Y, et al.: Pulmonary alveolar proteinosis as a terminal complication in myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research* 1464: 1-5, 2001.
- 5) Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, et al.: Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology* 14: 305-308, 2009.
- 6) Xipell JM, Ham KN, Price CG, et al.: Acute silicoproteinosis. *Thorax* 32: 104-111, 1977.
- 7) Miller RR, Churg AM, Hutcheon M, et al.: Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 130: 312-315, 1984.
- 8) Keller CA, Frost A, Cagle PT, et al.: Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentrations of titanium. *Chest* 108: 277-280, 1995.
- 9) Littler WA, Kay JM, Hasleton PS, et al.: Busulphan lung. *Thorax* 24: 639-655, 1969.
- 10) J. Michael Holbert, Philip Costello, Wei Li, et al. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR* 176:1287-1294, 2001.
- 11) Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, et al.: Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 136:1348-1355, 2009.
- 12) Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, et al. Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. *Bone Marrow Transplantation* 38:581-582, 2006.

【続発性肺胞蛋白症の症例】

〔症例 1：MDS に伴って発症した呼吸不全を伴う重症続発性肺胞蛋白症で、2 回の全肺洗浄ののち同種骨髄移植を受け、さらに 1 回の全肺洗浄の上寛解に至った症例¹。〕

症例： 47 歳、男性。

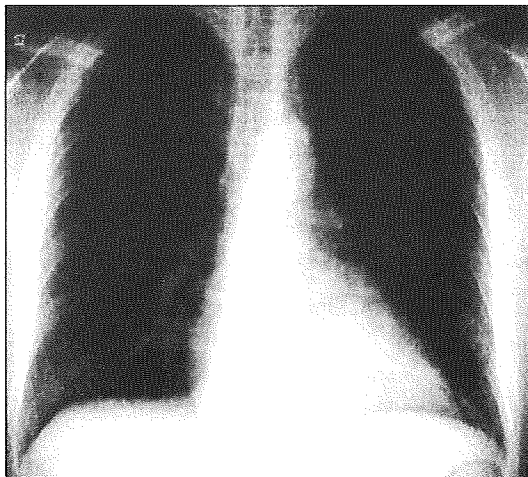
主訴： 呼吸困難

既往歴：慢性 B 型肝炎、 高血圧、 2 型糖尿病

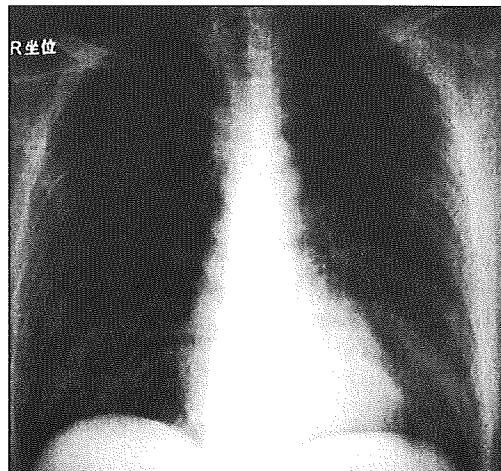
生活歴：喫煙 60 本/日×約 30 年

現病歴：2006 年 1 月に血小板減少進行をきっかけに骨髄異形成症候群(MDS-RA)と診断された。骨髄移植の適応と考えられたが、同胞には HLA 一致ドナーが存在せず、2007 年 2 月の全身スクリーニングで胸部レントゲンを含めて異常所見は認めず、非血縁ドナーより同種骨髄移植を施行することとなった。2007 年 5 月 15 日、同種骨髄移植目的で他院移植センターへ入院となったが、18 日午後より発熱・息切れを認め、胸部画像よりニューモシスチス肺炎が疑われ当院へ転院となった。(図 1、2)

図 1 胸部レントゲン

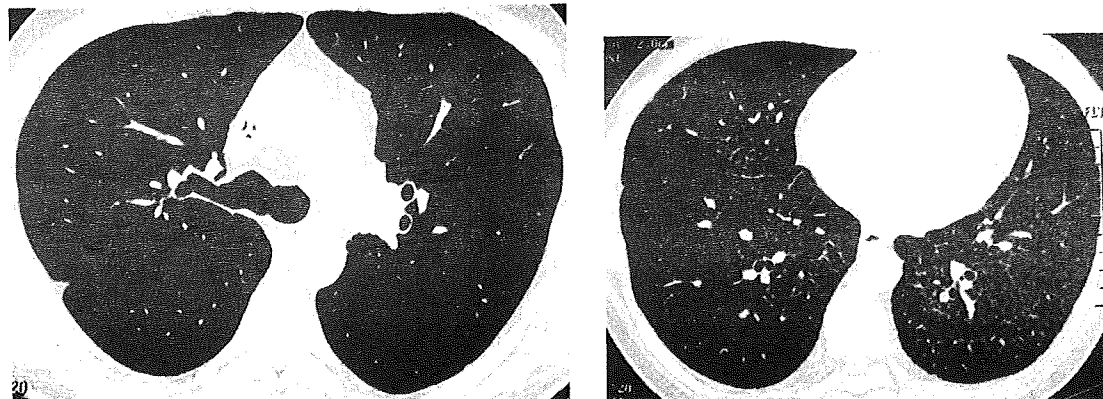


入院 3 ヶ月前骨髄移植スクリーニング時



当院入院時

図2 入院時胸部CT

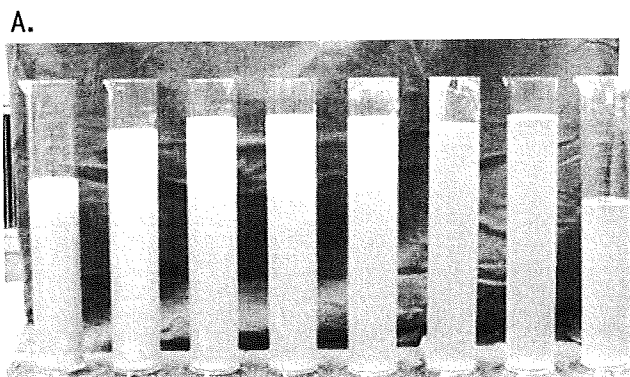


両肺びまん性のすりガラス状影を認める。下肺では Crazy-paving appearance を呈する。

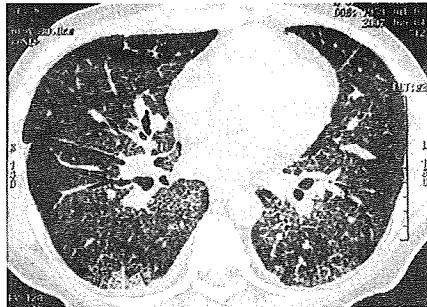
表1 入院時検査所見

表1		入院時検査所見			
【CBC】		【Biochemistry】	【Other】		
WBC	6400 / μ l	TP	6.6 g/dl	SP-A	62.7 ng/mL
RBC	505万 / μ l	Alb	3.6 g/dl	SP-D	200 ng/mL
HB	14.6 g /dl	T-bil	0.5 mg/dl	KL-6	3115 U/mL
Plt	3.0万 / μ l	AST	12 IU/l	CEA	11 ng/mL
Retic.	10 ‰	ALT	13 IU/l	CA19-9	9.6 U/mL
Blast	5 ‰	ALP	178 IU/l	CMV-DNA	<100
【Coagulation】		γ -GTP	34 IU/l	CMV anti.	陰性
APTT	27.9 sec.	LDH	260 IU/l	β -Dグルカン	<1.2 pg/mL
PT(act)	86.5 ‰	CPK	34 IU/l	【肺機能検査】	
Fib.	413 mg/dl	Amy	16 IU/l	VC	4.06 L
D-dimer	1.1 μ g/ml	BUN	20 mg/dl	%VC	91.2 ‰
【ABG】 Room Air		Cre	0.8 mg/dl	FVC	4.06 L
pH	7.483	Na	132 mEq/L	FEV1	3.41 L
pCO2	38.6 mmHg	K	4.6 mEq/L	FEV1%	83.9 ‰
pO2	56.0 mmHg	Cl	96 mEq/L	DLCO	7.25 ml/min/mmHg
BE	5.3 mmol/L	Ca	8.6 mg/dl	%DLCO	31.1 ‰
		CRP	10.0 mg/dl		

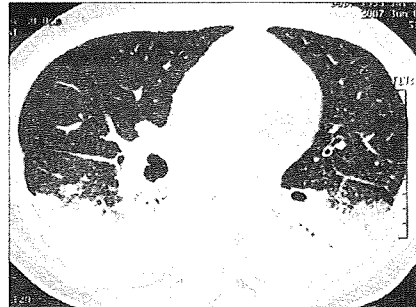
図3 全肺洗浄



B.



C.



- A: 第19病日、呼吸状態の改善を図るため全身麻酔下に全肺洗浄を施行。生理食塩水を用いて右肺を22L、左肺を15Lでそれぞれ洗浄した。回収液は乳濁色からしだいに淡い白色液に変化した。
- B: 洗浄前HRCT。
- C: 洗浄後HRCT。生食注入に伴う背側のコンソリデーションはその後次第に消失した。腹側のCrazy-paving appearanceは軽減している。

図4 血清マーカーの推移

呼吸不全の進行のため全肺洗浄を2回実施した後骨髄移植を施行。その後さらに一度全肺洗浄した後状態は安定化した。

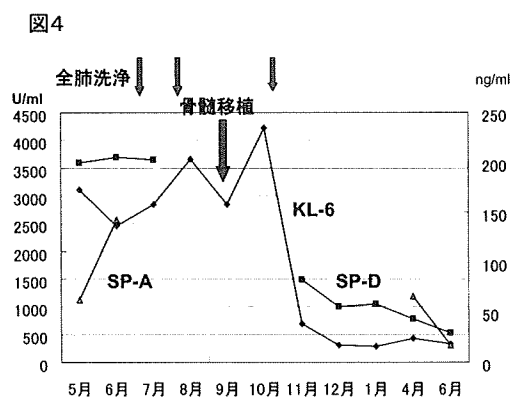
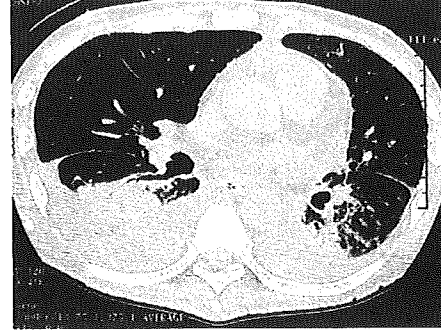


図5 骨髄移植後の胸部 HRCT



骨髄移植 2 ヶ月後

骨髄移植 5 ヶ月後

肺内すりガラス状影の消失が維持されている。

参考文献

- 1) Tabata S, Shimoji S, Murase S, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by severe pulmonary alveolar proteinosis. *Int J Hematol* 2009; 90:407-412.

[症例 2： ベーチェット病に合併した続発性肺胞蛋白症で全肺洗淨に反応せず呼吸不全で死亡した症例¹⁾]

症 例： 39 歳、女性。

主 訴： 湿性咳嗽、発熱

既往歴： 8 歳 血小板減少性紫斑病

28 歳 ベーチェット病

家族歴： 特記事項なし ペット飼育歴： なし

喫煙歴： 30 本/日 20 年間 飲酒歴： なし

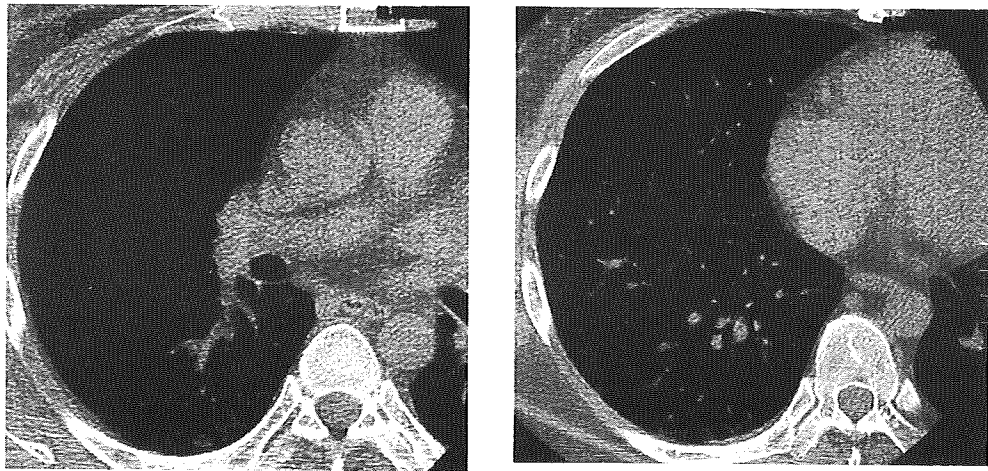
現病歴： 1994 年 回盲部穿孔にて近医で腸部分切除を施行され、Bechet's 病と診断された。(口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚病変、外陰部潰瘍、皮膚の針反応あり)、以後外来通院され Colchicine 1mg、Salazosulfapyridine 3g にて治療されていた。

1999 年 7/29~8/17 発熱、皮疹、大腸多発潰瘍形成にて入院となり、Prednisolone 20mg、Colchicine 2mg、Salazosulfapyridine 3g を開始されたが、以後も皮疹、微熱のコントロールに難渋し、2000 年 10 月、2001 年 5 月、皮疹・下痢・発熱の症状による増悪のため入院を繰り返した。

2004 年 6 月上旬より乾性咳嗽出現、徐々に労作時の咳嗽が増強した。2004 年 12 月 C T (図 1) で小葉間隔壁肥厚像あり。

2005 年 10 月 18 日湿性咳嗽がさらに増悪し、胸部異常陰影の増強 (図 2、3) もみとめ入院となった。

図 1 肺 HRCT (2004 年 12 月)



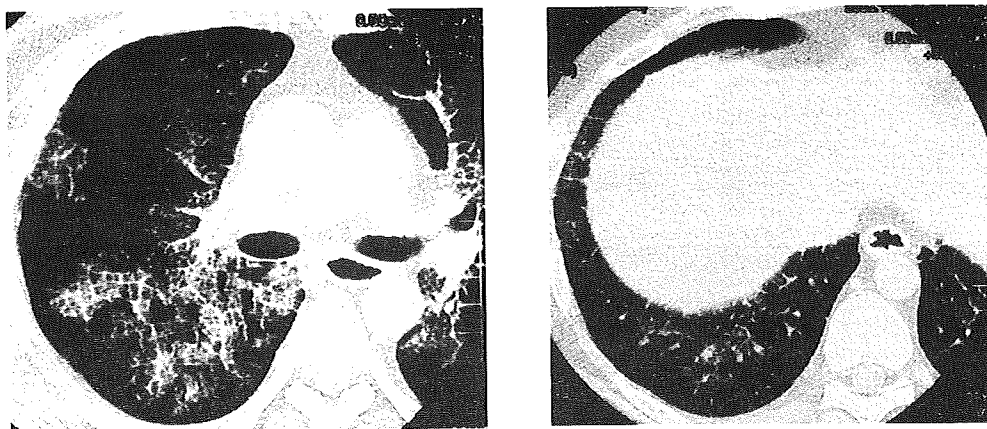
入院 10 ヶ月前の胸部 CT ですすでに小葉間隔壁肥厚像、すりガラス状陰影を認める。

図2 入院時胸部レントゲン写真 (2005年10月)



両肺にすりガラス状陰影を認める。

図3 肺 HRCT (2005年10月)



両下肺に GGO、Crazy-paving が明らかである。

入院時現症：意識清明、身長 159.7cm、体重 64kg、体温 36.5℃、血圧 124/80 mmHg、脈拍 130/min、眼瞼結膜 黄疸なし、貧血なし。甲状腺腫なし。顔面両頬部にざ瘡様湿疹あり。腹部には術後癒痕と一部潰瘍あり、ケロイドあり。下肢には茶褐色の色素沈着をみとめる。胸部聴診上、wheezes (-)、crackles (-)、cardiac murmur (-)、腹部 軟、肝脾腫なし。表在リンパ節触知せず。神経学的所見は特記事項なし

表 1 血液学的検査

Haematology		Coagulation		Biochemistry		Serology/other	
WCC	4.49 × 10 ⁹ /L	PT-INR	1.08	TP	78 g/L	CRP	35 mg/L
Neu	64%	APTT	28.4 s	Alb	44 g/L	ESR	15 mm/h
Eos	4%	Fib	3.3 g/L	LDH	546 IU/L	IgG	15.48 g/L
Baso	1%			GOT	46 IU/L	IgA	1.67 g/L
Mono	13%			GPT	59 IU/L	IgM	1.83 mg/L
Lym	18%			ALP	306 IU/L	ANA	—
RCC	4880 × 10 ⁶ /L			γ-GTP	64 IU/L	RF	31 IU/mL
Hb	147 g/L			T.Bil	4 mg/L	CEA	28.0 ng/mL
Hct	46.3%			BUN	72 mg/L	KL-6	4160 U/mL
PLT	582 × 10 ⁹ /L			Cr	7 mg/L	SP-A	238 ng/mL
				UA	73 mg/L	SP-D	118 ng/mL
				Na	144 mEq/L	Anti-GM-CSF Ab	—
				K	5.0 mEq/L	β-D glucan	—
				Cl	105 mEq/L	Aspergillus-Ag	—
				T-Chol	2.52 g/L	Ferritin	55 ng/mL
				TG	2.63 mg/L	HIV-Ab	—
				HDL-C	480 mg/L		
				FBS	1.17 g/L		
				HbA1c	5.8%		

BAL: 乳白色混濁液回収。BAL 中 SP-A: 36300 ng/ml、SP-D: 9900ng/ml。鏡検では大量の好酸性、PAS 陽性の無構造のリポ蛋白を認めた。細胞診陰性。結核菌 PCR、ニューモシスチス PCR いずれも陰性。

経過：上記検査結果よりベーチェット病に続発した肺胞蛋白症と診断された。入院後乾性咳嗽と労作時呼吸困難の増悪、低酸素血症の増強を認めたため、2週間後に右肺全肺洗浄を施行された。その後1ヵ月ごとに計2回左右の全肺洗浄が実施されたが病状の改善なく、呼吸不全で死亡された。全肺洗浄後のKL-6は改善を認めなかった。

参考文献

- 1) Uchiyama M, Nagao T, Hattori A et al. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology* 2009; 14: 305-308.

(富井啓介、石井晴之)

(C) 先天性肺胞蛋白症および
肺サーファクタント関連遺伝子変異由
来の肺胞蛋白症

【先天性肺胞蛋白症】

1. 概念

肺サーファクタント代謝に関連する遺伝子の先天性な異常が原因と考えられる肺胞蛋白症を先天性肺胞蛋白症性(congenital pulmonary alveolar proteinosis : CPAP)と呼ぶ。CPAPの多くは新生児期から乳児期早期に発症するため、従来は乳児肺胞蛋白症と呼ばれた。しかし、先天性な遺伝子異常によるPAPが成人期に発症する例がある。また、理論的には新生児期にも母体由来の移行抗体による同種免疫性のPAPが発生し得る。一方で、家族歴の存在などから遺伝子異常によるPAPと考えられるものの責任遺伝子が同定されていない症例もある。

2. 分類

CPAP は、II型肺胞上皮細胞に発現する遺伝子の異常によるCPAPと、肺胞マクロファージの成熟を規定する遺伝子の異常によるCPAPに大別される。前者はSP-B欠損症¹⁾、SP-C異常症²⁾、およびABCA3異常症³⁾であり、後者はGM-CSFレセプター異常症⁴⁾である。また、抗GM-CSF抗体高値がなく、生後早期の発症や家族内発症などから遺伝子異常が想定されるものの、責任遺伝子の同定に至っていない症例もある⁶⁾。

1) SP-B欠損症

II型肺胞上皮細胞内でpro SP-CがSP-Cに成熟するためにはSP-Bが必要であるため、SP-Bが欠損しているとSP-BとSP-Cの両方が欠乏する。肺サーファクタントが表面活性を発現するためには、少なくともSP-BかSP-Cのいずれかが必要であるため、SP-B欠損症患者は出生時から肺サーファクタント欠乏による呼吸窮迫症状を呈する。一方、SP-AとSP-Dはラメラ体とは独立してII型肺胞上皮細胞から分泌される。SP-B欠損症患者の肺胞内にはSP-Aが蓄積し、肺胞マクロファージが泡沫化する。SP-B欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。代SP-B欠損症の代表的な遺伝子異常である121ins2は欧米で報告されたCPAPの第一位原因であるが、本邦では未だ報告がない。

2) SP-C異常症

SP-C異常症は家族性間質性肺炎の原因となるが、SP-C異常症の一部はCPAPの病型をとる。SP-C異常症は常染色体性優性遺伝形式をとる。同一家系内の症例でも発症時期や病型に大きな差がみられることが知られている。

3) ABCA3異常症

ABCA3(ATP-binding cassette A3)はABCファミリーに属する脂質輸送蛋白であり、II型肺胞上皮細胞に特異的に発現し、肺サーファクタント脂質とSP-B、SP-Cのラメラ体への輸送を担当する。ABCA3の完全な欠損症では、ラメラ体が形成されず、出生時よりSP-B欠損症と同様の呼吸窮迫症状を呈する。しかし、ABCA3異常症には多くの病型があり、発症時期も出生時から成人までに分布する。ABCA3は常染色体性劣性遺伝形式をとる。

4) GM-CSFレセプター異常症

GM-CSFは肺胞マクロファージの成熟を規定する物質であり、GM-CSFおよびGM-CSFレセプター(-R)のノックアウト・マウスは肺胞マクロファージの機能低下を介してPAPを発症する。ヒトでも、GM-CSF-R α 鎖および β 鎖の異常によるCPAPが報告されている。GM-CSF-Rの α 鎖はX染色体の偽常染色体領域にコードされ、その異

常症は β 鎖の異常と同様に常染色体性劣性遺伝形式をとる。GM-CSF-Rの機能はSTAT-5のリン酸化を指標に評価することができる。

3. 診断

CPAPの「PAPとしての診断」の流れは他のPAPと同様である。まず、進行性の低酸素血症からPAPであることを疑い、画像診断結果からPAPと診断する。抗GM-CSF抗体値が高くないことから、免疫性のPAPを否定する。気管支肺胞洗浄が可能であれば、肺胞洗浄液中のSP-Bの有無を調べる。洗浄液中の肺胞マクロファージの形態が泡沫状であればII型肺胞上皮細胞側の異常である可能性が高く、小型で未分化であれば肺胞マクロファージ側の異常である可能性が高い。CPAPの原因として既知の遺伝子について遺伝子解析を行う。また、STAT-5のリン酸化からGM-CSF-Rの機能解析を行う。

4. 治療

現時点ではCPAPの遺伝子異常そのものに対する治療法は確立していない。II型肺胞細胞の異常によるCPAPに対しては肺移植が唯一の治療法である。また、肺胞マクロファージの成熟異常によるCPAPに対しては骨髄移植が有効である。低ガンマグロブリン血症を伴う肺胞マクロファージ異常症に対してはガンマグロブリン投与が有効であるが、その機序は未だ判明していない。

【文献】

- 1) Wert SE, Whitsett JA, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol.* 2(4), 2009, 253-74.
- 2) Whitsett, JA. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med* 347(26), 2002, 347, 2141-8.
- 3) Bullard JE, Wert SE, Noguee LM. ABCA3 deficiency: neonatal respiratory failure and interstitial lung disease. *Semin Perinatol.* 30(6), 2006, 327-34.
- 4) Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *Exp Med* 205(12), 2008, 2703-10.
- 5) Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J. Clin. Invest.* 100, 1997, 2211-2217.
- 6) Cho K, Nakata K, Ariga T, et al. Successful treatment of congenital pulmonary alveolar proteinosis with intravenous immunoglobulin G administration. *Respirology* 11, 2006, S74-77.

(長和俊)

【肺サーファクタント関連遺伝子変異由来の肺胞蛋白症】

〔はじめに〕

肺胞蛋白症の原因は、抗 GM-CSF 抗体や、GM-CSF 受容体遺伝子による肺胞マクロファージのサーファクタント処理能力低下に引き起こされることが明らかになってきている。また、一方でサーファクタント産生に関わる過程の異常で間質性肺炎や肺胞蛋白症が出現する。サーファクタントの 90% を占めるリン脂質合成系の異常はまだ明らかになっていないが、残り 10% を占める蛋白のうち SP-C、SP-B の遺伝子変異は、間質性肺炎や肺胞蛋白症を引き起こす。さらにサーファクタント合成のための脂質輸送やラメラ体構成に関わる ATP-binding cassette transporter A3(ABC-A3) 遺伝子変異においても間質性肺炎や肺胞蛋白症を引き起こす。現在この分野は報告も少なく十分なエビデンスの無い状況である。以下これまで家族性間質性肺炎や特発性小児間質性肺炎における SP-C 遺伝子や ABC-A3 遺伝子の変異を調べる過程で肺胞蛋白症の合併を経験したが、SP-C 遺伝子変異からみた肺胞蛋白症の出現頻度を検討した結果を以下に示す。

〔対象と方法〕

家族性間質性肺炎 23 症例、特発性間質性肺炎 57 症例について SP-C 遺伝子変異を末梢血白血球抽出 DNA を基に調べた。診断は、血清中 KL-6、SP-A、SP-D、胸部 CT 写真、可能な症例については BALF 中サーファクタント解析、VATS による肺組織の病理学的検索を行った。

本研究は東京医科大学倫理委員会の承認を基に各被験者、或いは被験者の両親の同意のもとに実施した。

〔結果と考察〕

家族性並びに特発性間質性肺炎症例より SP-C 遺伝子の 10 カ所の変異を明らかにし、なかでも 7 カ所については欧米で報告のない変異であった。変異の位置についても欧米では、SP-C 前駆蛋白の C-末側に集中しているが今回の本邦における研究では N-末側に集中していることは、民族差による可能性が考えられた。Table1 に示すように遺伝子変異の頻度は、家族性が多いが、特発性間質性肺炎における SP-C 遺伝子変異は、全例小児特に新生児間質性肺炎症例に認められた。間質性肺炎症例数と SP-C 遺伝子変異を伴った症例の年齢別分布をみると図 1 に示すように特発性間質性肺炎は、1 歳未満と 40 歳以上に二峰性の分布を示したが、家族性間質性肺炎においてはすべての年齢に分布していた。特発性間質性肺炎における遺伝子変異は 40 歳以上には認められず、全例 1 歳以下であった。これは、1 歳未満の特発性間質性肺炎の SP-C 遺伝子変異は、両親に変異はないことから受精卵の分割期前の早期に何らかの原因で起こった突然変異が発端となっていることが推測された。さらに病理学的、画像診断学的に小児症例では特発性間質性肺炎の剥離性間質性肺炎 (DIP) や非特異性間質性肺炎 (NSIP) パターンを呈し、加えて肺胞蛋白症を伴っている症例が多く認められた。このことは、成人発症の間質性肺炎で肺胞蛋白症を伴っている症例が希に存在することや肺胞蛋白症末期症例では肺線維症を呈することがあることを考え合わせるとサーファクタント分泌細胞である肺胞 II 型上皮細胞の機能異常に伴う肺胞蛋白症という病因論的カテゴリーも考える必要が出てくるのかもしれない。しかし、このためには多くの症例の蓄積が必要となってくるが、診断という面で新生児の場合、病理学的検査は、侵襲的で現実的ではなく血液学的マーカーや SP-C 等の遺伝子検査の確立が重要となってくる。

治療においては、肺胞 II 型上皮細胞の機能異常に由来することが確定すれば、細胞内の分子動態の是正をはかるような分子薬理的な方法の開発が期待される。

[結論]

新生児の肺胞蛋白症は、SP-C や ABC-A3 遺伝子変異により発症する肺胞 II 型上皮細胞の機能異常に由来することが推測される。

謝辞（症例紹介施設）

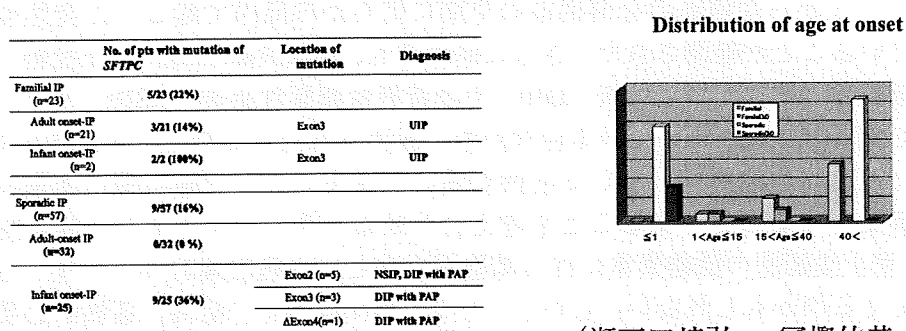
神奈川県立循環呼吸器センター、札幌医科大学第三内科、多摩南部病院内科、順天堂大学医学部呼吸器内科、坪井病院内科、日本医科大学 第四内科、広島大学大学院分子内科、岩手医科大学 NICU、東北大学医学部小児科、聖マリアンナ医科大学小児科、横浜市立大学小児科、磐田市立総合病院小児科、大阪大学医学部小児科、京都大学医学部小児科、岸和田市立病院小児科、信州大学医学部小児科、聖マリア病院母子総合医療センター 新生児科、西埼玉中央病院小児科、東北大学医学部小児科、姫路赤十字病院小児科、藤沢市民病院小児科、琉球大学医学部小児科。

参考文献

1. Noguee, L.M. Genetic mechanisms of surfactant deficiency. *Biol Neonate* 85:314-318, 2004
2. Whitsett, J.A., Wert, S.E., and Xu, Y. Genetic disorders of surfactant homeostasis. *Biol Neonate* 87:283-287, 2005.
3. 瀬戸口靖弘 間質性肺炎と SP-C 遺伝子異常 日本肺サーファクタント界面医学会雑誌 40:103-109, 2009.
4. Setoguchi Y., Tamaoki F, Nakai, M, Kono, Y The Frequency of Mutations in the Surfactant Protein C Gene (SFTPC) Is Much Higher in Pediatric Interstitial Lung Disease (PILD) Than Either Adult-Onset Familial or Sporadic Interstitial Pneumonia *Am J Crit Care Med* A2170 , 2009.

Figure legend

図 1 The proportion of patients with mutation in the SP-C gene



(瀬戸口靖弘、 富樫佑基、 久米聖子)

【111】 参考情報（関連ホームページ）

以下関連情報発信ホームページを示す。

- (1) 肺胞蛋白症研究班公式ホームページ（医療従事者用、一般用）

肺胞蛋白症専用情報（医療従事者向け） <http://www.pap-guide.jp/index.html>

肺胞蛋白症一般利用者向け情報サイト <http://www.pap-support.jp/>

- (2) 難病情報センター

<http://www.nanbyou.or.jp/>

- (3) Pulmonary alveolar proteinosis foundation (米国患者会)

<http://www.papfoundation.org/>

許可無く無断転用を禁ずる

肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針（案）

2010年3月31日 ver.3.3

監修 井上義一、中田光

平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班

（課題番号 H21-難治—一般-161）

研究代表者 井上義一

〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部

Phone: 072-252-3021、Fax: 072-252-3688

分担研究報告
