

病が進行すると、大きな門脈—肝静脈シャントが存在するようになる。

D. 考察

日本における肺動静脈奇形(pulmonary arteriovenous malformation: PAVM)の有病率に関する疫学的検討は、現在まで報告されていない。低線量 CT を用いた CT 検診において撮影されたフィルムを用いて PAVM の有病率を検討した。方法：2001 年から 2007 年の間に茨城県北部にある検診団体において、肺癌検診を低線量 CT により行なった初回受診の 21,235 人(平均年齢 60.6 歳)を対象とし後方視的に検討した。その結果、対象例中 PAVM が 8 例(男性 1 例、女性 7 例)に発見された。以上の合併率から、統計学的に、日本における PAVM の有病率は、38 対 10 万人(95%信頼区間：18-76 人)と推定された。PAVM の直径は平均 6.6mm であった。いずれの PAVM も単純 Xp 写真では確認できなかった。60 歳以上の女性の PAVM のサイズは若年女性に比較して大きい傾向にあった。この中で Curaçao 診断基準によるオスラー病は 2 例(25%)であり、一人の患者において脳膿瘍の既往がみられた。以上より、PAVM は従来考えられていたよりも有病率が高く、特に女性に多く認められることが示唆された。

オスラー病に合併する肝動静脈奇形に関する血管造影像、特に門脈—肝静脈シャントに関する報告は限られている。オスラー病患者 7 例(女性 3 例、男性 4 例、平均年齢 51 歳)に行なわれた腹部血管撮影所見を後方視的に検討した。その結果、対象とした 7 例全例に肝臓内末梢血管拡張像がみられ、6 例で肝動脈、肝静脈、門脈間のシャントが確認された。門脈—肝静脈シャントと肝動脈—門脈シャントが併存する 4 例では、門脈—肝静脈シャントのほうが大きかった。3 例では、門脈—肝静脈シャントは存在せず、このうち 2 例では、肝動脈—肝静脈シャントが

みられたが、残り 1 例では肝動脈—肝静脈シャントはみられなかった。肝動脈—門脈シャント患者の平均年齢(69 歳)は、これらのない患者の平均年齢(26 歳)よりも高齢であった。以上より、オスラー病における肝血管異常は、肝臓内末梢血管拡張像から肝動脈—肝静脈—門脈間の大シャント血管まで非常に多岐に渡る。オスラー病が進行すると、大きな門脈—肝静脈シャントが顕性化するようになると考えられた。

E. 結論

日本における PAVM の有病率は、38 対 10 万人(95%信頼区間：18-76 人)と推定され、PAVM は従来考えられていたよりも有病率が高く、特に女性に多く認められることが示唆された。

オスラー病における肝血管異常は、肝臓内末梢血管拡張像から肝動脈—肝静脈—門脈間の大シャント血管まで非常に多岐に渡る。オスラー病が進行すると、大きな門脈—肝静脈シャントが顕性化するようになる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 塩谷隆信, 佐竹將宏, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐藤一洋, 佐野正明, 橋本学, 伊藤宏. 家族性肺動静脈奇形を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病). 日本内科学会雑誌 99(10): 141-144, 2010.
2. Nakayama, M, Nawa, T, Chonan, T, Endo, K, Morioka, S, Bando, M, Wada, Y, Shioya, T, Sugiyama, Y, Fukai, S. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. Internal Medicine 51:

1677-681, 2012.

3. Sato, K, Watanabe, H, Sano, M, Shioya, T, Ito, H. Caput Medusae in the Mediastinum. *Am J Respir Crit Med* 186(8): 803, 2012.

4. Sato, K, Shioya, T, Asano, M, Okuda, Y, Miura, H, Sano, M, Iino, K, Kosaka, T, Watanabe, H, Hashimoto, M, Ito, H. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations: outcomes and long-term follow-up in 10 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Akita J Med* 40: 13-21. 2013.

5. 塩谷隆信. 肺動静脈瘻（肺動静脈奇形）. 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編集. 呼吸器疾患. 最新の治療. 013-2015. pp440-444, 南江堂, 東京, 2013.

6. 塩谷隆信. 肺動静脈瘻（肺動静脈奇形）. 北村諭, 巽浩一郎, 石井芳樹編集. 医学のあゆみ呼吸器疾患-states of arts- ver.6. 医歯薬出版社, 東京, pp304-307, 2013.

7. 塩谷隆信. 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）. 朝倉英策編集. 血栓止血学. 中外医学社, 東京, pp152-pp160, 2013.

8. 佐野正明, 塩谷隆信, 伊藤 宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 循環器内科. 74(1): 98-106, 2013.

2. 学会発表

A. 国際学会

1. Shioya, T, Satake, M, Dateishi, M, Hashimoto, M, Sato, K, Sano, M,

Sasaki, M, Koizumi, A. Diagnosis and genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia. 20th ERS Annual Congress, Barcelona, Spain, September 21, 2010.

2. *Eur Respir J* 36(Suppl 54); 859S, 2010.

3. Shioya, T, Satake, M, Hashimoto, Morita, R M, Sato, K, Sano, M, Sasaki, M, Koizumi, A.

4. Hereditary hemorrhagic telangiectasia complicated with pulmonary arteriovenous malformation. 21th ERS Annual Congress, Amsterdam, Netherland, September 25, 201. *Eur Respir J* 38(Suppl 55); 55S, 2011.

5. Shioya, T, Satake, M, Sano, M, Sato, K, Ryo, M, Hashimoto, M, Tamaki, A, Koizumi, A. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in Akita, Japan. 16th Congress of APSR, Shanghai, China, November 5, 2011. *Respirology* 16(Suppl 2); ONL-1073,A177, 2011.

6. Shioya, T, Satake, M, Kawagoshi, A, Tamaki, A, Morita, R, Sato, K, Sano, M, Hashimoto, M, Koizumi, A. Diagnosis and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated pulmonary arteriovenous malformation in Japan. 22th ERS Annual Congress, Vienna, Austria, September 4, 2012. *Eur Respir J* 39(Suppl 56); 733S, 2012.

7. Shioya, T, Satake, M, Takahashi, H, Kawagoshi, A, Sato, K, Sano, M, Hashimoto, M, Ito, H. Genetic and clinical epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with pulmonary arteriovenous pulmonary malformation. 2013 Annual Meeting American Thoracic Society, May 21, 2013, Philadelphia, PN, Am. J. Respir. Crit Care Med. (187:Suppl):A4522, 2013.
8. Shioya, T, Satake, M, Kawagoshi, A, Sato, K, Sano, M, Hashimoto, M, Koizumi, A et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with pulmonary arteriovenous malformations in Japan. 10th HHT Scientific Conference, June 12-15, Cork, Ireland. Hematology Reports 5(s1): 47, 2013.
3. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 平成 22 年 4 月 24 日 (土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p263, 2010.
4. 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田 亮, 三浦 肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤 宏. 肺動静脈奇形に対して塞栓術を行なった Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT)の効果の検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 平成 22 年 4 月 24 日 (土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p263, 2010.
5. 小高英達, 佐藤一洋, 守田 亮, 三浦肇, 高橋陽一郎, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 塩谷隆信, 伊藤 宏. 原発性気管支動脈蔓状血管腫の 2 症例. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会, 平成 22 年 4 月 24 日 (土), 国立京都国際会館, 京都. 日呼会誌, 48(増): p264, 2010.

B. 国内学会 全国学会

1. 塩谷隆信, 佐野正明, 藤一洋, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 橋本学, 小泉昭夫, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病:HHT) の診断規準・治療方法に関する検討. 第 107 回日本内科学会総会・講演会, 平成 22 年 4 月 9 日 (金), 東京国際フォーラム, 東京 日内会誌 99 (臨時増刊号):149, 2010
2. 塩谷隆信, 佐野正明, 佐藤一洋, 守田 亮, 小高英達, 三浦 肇, 橋本 学, 小泉昭夫, 伊藤 宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病:HHT) の診断規準・治療方法に関する検討.
6. 佐野正明, 塩谷隆信, 中野真理子, 守田亮, 小高英達, 三浦肇, 佐藤一洋, 小坂俊光, 渡邊博之, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) に合併する肺動静脈奇形(PAVM) に関する臨床疫学的検討. 第 108 回日本内科学会総会・講演会, 平成 23 年 4 月 15 日 (金), 東京国際フォーラム, 東京 日内会誌 100 (臨時増刊号):232, 2011
7. 中野真理子, 佐野正明, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐藤一洋, 伊藤宏, 塩谷隆信. 全国アンケート調査によるわが国の肺動静脈奇形(PAVM)と遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の実態調査について. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011 年 4 月 24 日, 東京国際フォーラム, 東京. 日呼会雑誌

49(増): p314, 2011.

8. 塩谷隆信, 浅野真理子, 奥田祐道, 守田亮, 三浦肇, 佐藤一洋, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)に合併する肺動静脈奇形に関する検討. 第110回日本内科学会総会・講演会, 平成25年4月13日(土), 東京国際フォーラム, 東京 日内会誌102(臨時増刊号):227, 2013
9. 塩谷隆信, 浅野真理子, 奥田祐道, 守田亮, 三浦肇, 佐藤一洋, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)からみた肺動静脈奇形. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013年4月19日, 東京国際フォーラム. 日呼会雑誌53(vol 2: 増): p162, 2013.
3. 高橋秀行, 寺田舞, 竹下斉史, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 飯野健二, 野掘潔, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 急速に肺動静脈奇形(PAVM)の増大をきたした遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の1例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市
4. 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 気管支蔓状血管腫の1症例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市

地方会

1. 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の診断規準と治療方法に対する検討. 第189回日本内科学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 福島学院大学駅前キャンパス, 福島市
2. 佐藤一洋, 塩谷隆信, 守田亮, 三浦肇, 小熊康教, 小高英達, 小山崇, 高橋陽一郎, 石田大, 寺田豊, 野掘潔, 飯野健二, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 橋本学. 当院で肺動静脈瘻を治療した Hereditary hemorrhagic telangiectasia(HHT)の9症例. 第89回日本呼吸器学会東北地方会, 平成21年9月12日(土), 日本呼吸器学会東北地方会, 福島市
5. 塩谷隆信, 佐藤一洋, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本学, 村田勝敬, 伊藤宏, 小泉昭夫. 遺伝性出血性末梢血管拡張症(オスラー病)の診断規準と治療方法に対する検討(第2報). 第191回日本内科学会東北地方会, 平成22年6月19日(土), 仙台国際センター, 仙台市
6. 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 伊藤宏, 塩谷隆信. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)患者の動静脈奇形に対する塞栓術の適応と治療効果の検討. 第192回日本内科学会東北地方会, 平成22年9月4日(土), 山形テルサ, 山形市
7. 塩谷隆信, 佐竹将宏, 佐藤一洋, 中野真理子, 守田亮, 三浦肇, 小高英達, 佐野正明, 橋本

学, 渡邊博之, 伊藤宏, 村田勝敬, 小泉昭夫.
遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) に合併する血管奇形(AVM)の診断と治療方法に対する検討. 第 192 回日本内科学会東北地方会, 平成 22 年 9 月 4 日 (土), 山形テルサ, 山形市

8. 奥田祐道, 佐藤一洋, 浅野真理子, 三浦肇, 小坂俊光, 佐野正明, 渡邊博之, 塩谷隆信, 伊藤宏. びまん性肺動静脈奇形(PAVM)に対して経カテーテルコイル塞栓術を施行した3例. 第 96 回日本呼吸器学会東北地方会, 平成 25 年 3 月 23 日 (土), 秋田市民交流プラザ ALVE, 秋田市.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

肺胞蛋白症の全肺洗浄方法の改良に関する研究

研究分担者 山口悦郎 愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科

研究要旨

肺胞蛋白症の全肺洗浄(WLL)に際して、濁度の測定は洗浄回数決定の目安となり、洗浄側上として、気管支内チューブのカフ圧を厳密に調整しつつ、その圧を超えないように注水圧を調節することが WLL の成功に結び付く。

A. 研究目的

肺胞蛋白症で呼吸不全の恐れがある際の標準的治療法は、全肺洗浄である。その方法のさらなる改良を検討することを目的とした。

B. 研究方法

濁度は SATO TU2016 を用いて、ホルマジン濁度 (NTU) を測定した。

WLL のための片肺換気は左主気管支内にチューブを挿入して実施した。その際同チューブのカフ圧を、Mallinckrodt 自動カフ圧コントローラーを用いて 30 cmH₂O に固定した。

(倫理面への配慮)

全肺洗浄は通常の治療の一環として実施した。

C. 研究結果

A) 濁度測定は、WLL の最中に、回収液が得られるたびに測定することが可能であった。洗浄 10 回までに、多くの回収液濁度は 200 NTU 未満となったが、その時点で洗浄を中止した例では、その後再洗浄が必要となる例が多かった。気管支肺胞洗浄液の濁度は約 50 NTU だったので、WLL の中止の目安として、濁度 100 NTU 未満、理想的には 50 NTU 程度が暫定的な目標

値と考えられた。

B) 60 歳代の女性患者で最初左 WLL の際には、右側臥位とし、手動カフ圧計で左主気管支チューブのカフ圧を測定して調節した。その結果、洗浄 13 回目で洗浄液の右肺への漏出を来し、低酸素血症の回復が困難であり、16 回目で中止となった。そこで次の右 WLL の際には、左側臥位としカフ圧コントローラーを使用した。さらに洗浄液の液面の高さも、30 cm を超えないよう洗浄器の高さを調節した。その結果、全 20 回の洗浄を通して低酸素血症や漏水はまったく生じなかった。その結果最終回収液の濁度も 100 NTU 未満となった

D. 考察

回収液の濁度の測定は、WLL を行いながら実施でき、有用である。但し洗浄終了の目安となる至適濁度の設定にはさらに検討が必要である。洗浄側を上にする WLL では特に洗浄液の漏出が器具される。それを防止するために、カフ圧の厳密は維持は極めて重要である。

E. 結論

濁度測定は、WLL に際して洗浄回数の決定に有用な判断情報となると考えられる。洗浄側上

とする WLL は、酸素化の点から明らかに有利であり、WLL の基本体位とすべきである。その際にはカフ圧の厳密なコントロールと、カフ圧に応じた洗浄圧(注水圧)の調整も必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi E, et al., A case of disseminated nontuberculous mycobacteriosis and cerebellar toxoplasmosis with autoantibody to interferon- γ . Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 30(4):312-6, 2013.

2. 学会発表

A. 国際学会

1. Takahashi A, et al., Levels of autoantibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in clinical course of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis (APAP). 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Nov 13, 2013, Yokohama.
2. Yamaguchi E, et al., Clinical and basic implication of anti-GM-CSF autoantibody. PAP Meeting, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Nov 14, 2013, Yokohama.

B. 国内学会

1. 濱中理恵、山口悦郎他. 3 度の全肺洗浄により呼吸不全が軽快した自己免疫性肺胞蛋白症の 1 例. 第 104 回日本呼吸器学会東海

地方会, 平成 25 年 11 月 17 日, 浜松

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝性間質性肺疾患/先天性間質性肺疾患（HILD）に関する研究

研究分担者 瀬戸口靖弘 東京医科大学内科学第一講座（呼吸器内科）教授

研究要旨

間質性肺炎、肺胞蛋白症などの間質性肺疾患において生後まもなく発症するもの、特定の遺伝子変異を有するもの、生物学的同一家系内に 2 人以上の発症者を有するものを遺伝性間質性肺疾患（HILD）と定義し、SP-C 遺伝子変異を中心に HILD 中の変異の頻度、臨床的特徴、変異の特徴、間質性肺疾患成立の機序、診断に有用な血清学的マーカーの探索を行い臨床に有用な複数の成果を挙げてきた。しかし、本邦に於ける有病率、発症率、治療法については、今後の課題である。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎は、特に有効な治療法も未だ開発されていない予後不良な呼吸器疾患である。特に特発性間質性肺炎は成人発症のものを指すことが多い。最近、欧米を中心として発症責任遺伝子の探索が行われ、特に生物学的同一家系内に 2 人以上の発症者を有する家族性間質性肺炎、新生児期間質性肺疾患において surfactant protein C (SP-C) 遺伝子や

ATP-binding cassette transporter

A3(ABC-A3) 遺伝子の変異が同定された。同様の遺伝子変異が本邦の成人、小児間質性肺疾患に存在するのか明らかにし、その頻度、変異の型、臨床的特徴、遺伝子変異と間質性肺疾患の成立機序、簡便な診断的マーカーの探索を行うことを初期の目的とし、この結果を基に本邦に於ける HILD の有病率、発症率、治療法開発への道筋をつけることを副次的目的とした。

B. 研究方法

対象：全国から解析のために集められた成人発症間質性肺炎 100 例(家族性間質性肺炎 30 例、

孤発性間質性肺炎 70 例)、小児発症間質性肺炎 45 例(家族性間質性肺炎 5 例 孤発性間質性肺炎 40 例)の臨床経過、画像データ、血液サンプルと比較対象としての健常者 50 名の血液サンプルを用いた。血液サンプルから DNA 抽出を行い SP-C 遺伝子と ABC-A3 遺伝子の Direct sequence を行った。本研究は、東京医科大学倫理委員会承認をうけ実施された（承認番号 1122）。

C. 本年度の成果と D. 考察

疫学：今回の研究では、成人発症間質性肺炎と小児発症間質性肺炎を含め 145 症例で実施した。小児発症或いは、家族性に集積する家族性間質性肺疾患を Hereditary interstitial lung disease (HILD) 遺伝性間質性肺疾患とすると成人発症家族性間質性肺炎 30 例と小児発症間質性肺炎 45 例の 75 例がこの定義に当てはまる。発症年齢は、成人発症間質性肺炎においては HILD（この場合家族性間質性肺炎）が non-HILD(孤発性間質性肺炎)にくらべ約 20 歳若い。小児発症間質性肺炎は、家族性間質性肺

炎と新生児期発症の孤発性間質性肺炎からなるため全例が HILD に当てはまる。発症年齢は、家族性間質性肺炎では、平均約 7 歳で、孤発性では、出生後 1 年以内であった。今回の研究では、本邦に於ける有病率、発症率の検討はできなかったが、現在準備中である。ちなみに英国に於ける家族性間質性肺炎は、特発性間質性肺炎の 0.02% である。

遺伝子変異：SP-C 遺伝子変異は、16 種類の変異を同定した。その中で 3 種類は、欧米でも報告であるものであったが、残り 13 種類は、本邦のみの新しい変異であった。SP-C 前駆蛋白の C 末から 100 塩基の領域、いわゆる BRICHOS ドメインにあたる領域の変異は 3 種類で 2 種類は家族性間質性肺炎に残り 1 種類は小児孤発性間質性肺炎で同定された。BRICHOS ドメイン以外の領域では、13 種類の変異が同定され、1 種類以外は全て小児孤発性間質性肺炎で同定された。以上から HILD では、75 症例中 24 症例 (32%) に遺伝子変異を認め、小児 HILD では、38% に、また成人 HILD では、23% に変異を認めた。ABC-A3 遺伝子変異は、成人 HILD では認めず、小児 HILD では、45 症例中 3 例で 1 例は SP-C 遺伝子変異も伴っていた。また、1 例は、父母からそれぞれ変異を受け継いだ composit タイプであり臨床的には重篤な経過をとっている。本研究から HILD の中で家族性のものは BRICHOS ドメインの変異で、それ以外の変異は、全例小児発症 HILD であった。以上のことから BRICHOS ドメインの変異は、生存が可能であるが BRICHOS ドメイン以外の領域の変異は、受精後の遺伝子の突然変異により生じている可能性が示唆された。

臨床的特徴

成人発症間質性肺疾患の診断時年齢は、特発性間質性肺炎と比較して 20 歳若く、SP-C 遺伝子変異による II 型上皮細胞機能異常が背景とな

っているものと考えられる。HILD の画像所見は、特発性間質性肺炎に比較して圧倒的に全肺葉に渡るびまん性陰影が特徴的な所見となっていることが明らかになった (92%)。KL-6, SP-D 等の血清マーカーは、成人発症 HILD では、SP-C 遺伝子変異の有無により有意な差は認められなかった。一方小児発症 HILD では、SP-C 遺伝子変異の有無により KL-6 は、差はなかったが、SP-D は、変異がある症例では、有意差をもって高値を示した。これは、小児期特に新生児は、II 型上皮細胞、細気管支の形成途中という背景もあり、HILD のような病的状態にあつては、KL-6 よりも SP-D が極めて高くなるものと考えられる。SP-C 遺伝子変異からみた臨床的特徴としては、SP-C 前駆蛋白 C 末側の BRICHOS ドメインの変異を示したものは、HILD の中でも家族性のみであった。一方、SP-C 前駆蛋白の N 末側とくに膜貫通部分の変異は、新生児 HILD に認めた。報告されているデータでは、欧米においては、C 末側の BRICHOS ドメインの変異が多い点が本邦のデータと異なる。これは、一つの可能性として人種的な相違が背景にあると考えられる。

診断

間質性肺疾患の中で家族性間質性肺炎 (Marshal の定義) があり、親子間の発症があれば HILD と考えられる。成人発症の場合、間質性肺疾患の診断も容易であるが、新生児の場合、画像的所見は特徴的な所見がなく、また組織所見を調べることも侵襲的であり困難である。本研究の結果からもわかるように孤発例がほとんどであるため遺伝子検査が必要となる。しかし、既知の責任遺伝子であれば同定が可能であるが、そうでない場合は、HILD であるかどうか判定することが不可能である。更に HILD の既知の責任遺伝子 (SP-B, SP-C, ABC-A3, HPS, telomere など) 以外のものについては、今後解

決しなければならない課題である。遺伝子検査は、本学を含め北海道大学で実施しているのが現状であり、これをひろく受け入れ解析できるシステム構築が課題である。

発症機序

これまで解析して得られた SP-C 遺伝子変異の中で Exon4 欠失、Y104H、I73T の SP-C 前駆蛋白を転写翻訳する変異 SP-C の cDNA を A549 細胞への遺伝子導入することによって Exon4 欠失、Y104H は、上皮細胞の EMT (epithelial mesenchymal transition) を誘導することを見いだした。これまで報告されてきている特発性間質性肺炎の発症機序に EMT が関わる知見と同様の機序が存在することが推測された。しかし、特発性間質性肺炎の場合の EMT は、周囲の炎症性細胞から産生分泌される TGF- β 1 により起こることが明らかになっているが、当該研究の変異 SP-C 遺伝子導入による EMT は、TGF- β 1 の関与によらないことが推測された。更に、I73T では、EMT は誘導されなかったため SP-C 前駆蛋白の BRICHOS ドメイン領域の変異では、上皮細胞の EMT が誘導されること、逆に BRICHOS 外の N 末側の変異では EMT と異なる機序で間質性肺炎が起こる可能性が示唆された。

治療と予防

薬物療法等がない状況では、呼吸不全の進行した HILD では、肺移植が根治的治療となり得、これまで 2 例の生体肺移植が実施され良好な経過をとっている。また、現在実施されている間質性肺炎の治療法がとられているが良好な効果は得られていない。今後、治療を考慮して機序の解明が重要である。更に、家族性間質性肺疾患の症例の経過から、禁煙、反復する感染症等の外的因子を避けることが進行の促進を遅らせる可能性があり間質性肺疾患の予防となること

が示唆された。

E. 結論

HILD の定義のたたき台を提唱した。提唱した定義を基に HILD の本邦に於ける有病率、発症率の検討は、現在進行中である。SP-C 遺伝子に加え ABC-A3、その他の遺伝子についても遺伝子解析が実施できるシステムの構築、HILD の発症機序の解明をすすめ HILD という遺伝子変異による疾患といえども治療や予防ができるように研究を進めることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. N Kuse, S Abe , Y Setoguchi, Familial interstitial pneumonia in an adolescent with surfactant protein C gene (Y104H) mutation. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 30:73-77, 2013
2. K Moriya, Y Setoguchi Pediatric Interstitial lung disease in an infant with novel compound heterozygous *ABCA3* gene mutations *Eur J Ped* 172:953-957, 2013
3. Kono Y, Tsushima K, Yamaguchi K, Kurita N, Soeda S, Fujiwara A, Sugiyama S, Togashi Y, Kasagi S, To M, To Y, Setoguchi Y. The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir Med.* 107:1094-1100, 2013
4. Yamaguchi K, Tsushima K, Kurita N, Fujiwara A, Soeda S, Yamaguchi A, Sugiyama S, Togashi Y, Kono Y, Kasagi S,

Setoguchi Y. Clinical characteristics classified by the serum KL-6 level in patients with organizing pneumonia. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 30: 43-51, 2013

2. 学会発表

1. Setoguchi Y. et al. Clinical Characteristics Of Interstitial Pneumonia With Mutation Of The Surfactant Protein C Gene. Am J Crit Care Med 185:A5176, 2012

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

洗淨肺を上にした側臥位で全肺洗淨法を行った自己免疫性肺胞症の2例

研究分担者 一和多俊男 東京医科大学八王子医療センター呼吸器内科

研究要旨

2011年に行った第一次全肺洗淨(WLL)アンケート調査では、洗淨肺を上にした側臥位でWLLを行った施設は32施設1施設のみであった。しかし、欧米ではWLL中の低酸素血症を軽減する目的で、洗淨肺を上にした側臥位でWLLを行っている。今回、自己免疫性肺胞症(autoimmune pulmonary alveolar proteinosis : aPAP)2症例に対して、欧米の報告と同様に洗淨肺を上にした側臥位でWLLを計4回施行した。WLL中のSpO₂は90%以上で推移して高度な低酸素血症は出現せず、また、換気肺への洗淨液のリークもなく、安全にWLLを施行することができた。

A. 研究目的

全身麻酔下全肺洗淨(whole lung lavage : WLL)は、肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis : PAP)に対する標準的治療法であり、1967年にRamirez¹⁾がmassive pulmonary lavage methodを報告し、1970年代にはWLL中の低酸素血症を防止するため、Rogersらはdegassingをせずに洗淨液を注入する方法²⁾とvolume controlled lavage method³⁾を報告した。

我々が2011年に行った第一次全肺洗淨(WLL)に関するアンケート調査(31施設が回答)では、WLLの体位は、18施設がRamirez¹⁾やRogersら^{2,3)}の方法に基づいて洗淨肺を下にした側臥位、11施設が仰臥位、1施設が洗淨肺を上にした側臥位、1施設がWLL中に随時体位を変換していた。

しかし、この10年間の欧米の論文^{4, 5)}ではWLL中の低酸素血症を軽減する目的で、洗淨肺を上にした側臥位でWLLが行われている。

今回、自己免疫性肺胞症(autoimmune

pulmonary alveolar proteinosis : aPAP)2例に対して、欧米の報告^{4, 5)}と同様に洗淨肺を上にした側臥位でWLLを計4回施行し、その安全性と洗淨効果について検討した。

B. 研究方法

対象は、東京八王子医療センター呼吸器内科においてWLLを施行したaPAP2症例とした。WLLは、洗淨肺を上にした側臥位で、Ramirez¹⁾が報告したmassive pulmonary lavage methodに準じた方法で施行した。

本検討は、aPAPの治療としてWLLを施行し、WLLで通常に行われているモニタリング結果をレトロスペクティブに検討したものであり、倫理的に問題ないと思われる。

症例1(66歳、男性)

主訴：労作時の息切れ

合併症：糖尿病

現病歴：2011年7月の健診で間質性陰影を指摘され、2012年5月、陰影が増悪したため某医療

表1 入院時検査所見

Blood Examination		GGA (room air)	
WBC (/ μ l)	4725	PH	7.459
Hb (g/dl)	15.5	PaCO ₂ (Torr)	35.7
Pl (/ μ l)	23.8	PaO ₂ (Torr)	51.2
AST (U/l)	34	PFTs	
LDH (U/l)	344	%VC (%)	97.3
FBS	102	FEV ₁ (%)	88.04
HbA1c (NGSP) (%)	6.6	%DLco (%)	75.8
CEA (ng/ml)	73.1	Heart Echo	
KL-6 (u/ml)	10696	EF (%)	74
SP-D (ng/ml)	283	LDVd (mm)	41
Anti GM-CSF Ab (ug/ml)	649	MR	nil

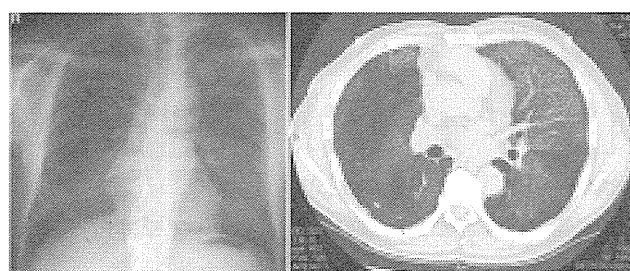


図1 入院時胸部レントゲンとCT

表2 入院時検査所見

Blood Examination		RSP (room air)	
WBC (/ μ l)	6940	PH	7.411
Hb (g/dl)	18.6	PaCO ₂ (Torr)	38.9
Pl (/ μ l)	39.4	PaO ₂ (Torr)	51.3
AST (U/l)	31	PFTs	
LDH (U/l)	503	%VC (%)	88.4
FBS	51	FEV ₁ (%)	75.0
HbA1c (NGSP) (%)	7.8	%DLco (%)	48.7
CEA (ng/ml)	31.5	Heart Echo	
KL-6 (u/ml)	9905	EF (%)	64.2
SP-D (ng/ml)	259.7	LDVd (mm)	51.7
Anti GM-CSF Ab (ug/ml)	111.26	MR	nil

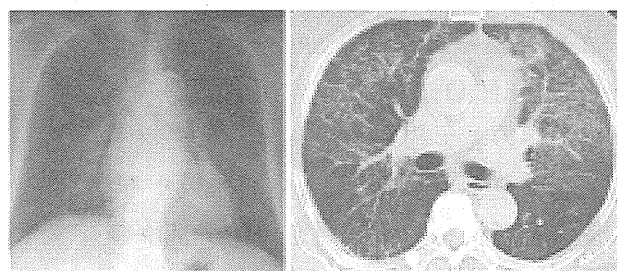


図2 入院時胸部レントゲンとCT

機関を受診し経過観察されていた。2013年6月、陰影がさらに増悪したため他医療機関へ紹介され、TBLBとVATSが施行され、抗GM-CSF抗体が陽性でaPAPと診断された。同医療機関においてBFSによる区域洗浄が施行されたが、咳嗽と呼吸困難が強いため継続出来ず、7月22日、WLL施行目的にて東京八王子医療センター呼吸器内科に紹介となる(表1)(図1)。

症例2(81歳、女性)

主訴：労作時の息切れ

合併症：糖尿病、高血圧症、僧帽弁閉鎖不全

現病歴：2013年4月頃から労作時の息切れが出現し、徐々に増悪した。7月11日、某医療機関を受診し、間質性肺炎との診断にて入院となり、直ちにPSL0.5mg/kgが投与されたが改善しなかった。7月18日、TBLBを施行し、抗GM-CSF抗体が陽性でaPAPと診断され、8月23日、WLL施行目的にて東京八王子医療センター呼

吸器内科に紹介となる(表2)(図2)。

C. 研究結果

1)WLL手順

洗浄肺を下にした側臥位で、Rogersら^{2,3)}が報告したdegassingを施行せずに洗浄液を注入する方法を用いてWLLを施行してきたが、今回のaPAP2症例に対しては、欧米の報告^{4,5)}を参考にして、下記の4点を変更しWLLを施行した。

- a)左肺から洗浄
- b)洗浄肺を上にした側臥位
- c)degassingの施行
- d)洗浄液の注入量を1Lに固定

症例1は左肺を15回、1週間後に右肺を20回、症例2は左肺を10回、1週間後に右肺を10回、次の手順でWLLを施行した。

①左側用ダブルルーメンチューブを挿管する。

右肺用チューブより構造的に固定が容易であ

るためチューブの位置がずれるリスクが小さく、洗浄液が換気肺にリークする可能性が低い。

- ②両側肺を 100% O₂ で換気する。
- ③動脈血液ガスと循環動態のモニタリングのため橈骨動脈にカテーテルを留置する。
- ④洗浄側肺を上にした側臥位にする。
- ⑤気管支鏡で気管チューブの位置を確認する。

側臥位にする際に気管チューブの位置がずれる可能性があるため、側臥位にした後に細径の気管支鏡で気管チューブの位置を確認する。

- ⑥カフを膨らませて洗浄側の気管チューブを 40～50cmH₂O で加圧し、換気肺側の気管チューブからのエアリークがないこと確認する。
- ⑦両側肺を 100%O₂ で 15 分間換気する。
- ⑧洗浄肺側気管チューブを 10 分間クランプする。(degassing)
- ⑨30cm の高さから 37℃に加温した生食 1L を 200～300ml/min の速度で注入する。

生食 1L では過剰注入の可能性は低いが、30cm の高さから注入すると過剰注入が防止できる。

⑩バイブレーション

バイブレーターで胸部と背部から洗浄中バイブレーションする。

⑪洗浄液の排液と注入

洗浄液の注入量と排液量を記録して、肺内に残存する生理食塩水量を把握しておく。2 回目以降は 1L から肺内に残存した生理食塩水量を引いた量を注入するが、生理食塩水を 1 側肺に満たすと 350ml/hr の速度で吸収されるため⁷⁾、注入する生理食塩水を適時増量する。洗浄は、排液が清明になるまで繰り返す。

⑫洗浄後の処置

洗浄液を十分に吸引後、両側肺を 100%O₂ 換気してからシングルルーメンチューブに交換する。

2)WLL 中の PaO₂ の変動 (表 3)

症例 1 は、左肺 (洗浄肺) を上にした側臥位で両側肺 100%O₂ 換気時の PaO₂ は 472 Torr で、

表3 WLL 方法と PaO₂ の変動

	Case 1 Lt	Case 1 Rt	Case 2 Lt	Case 2 Rt
1 左用ダブルルーメンチューブ				
2 洗浄肺を上にした側臥位				
3 BFSで位置を確認				
4 両側肺を100%O ₂ で換気(側臥位)	472	564	245	353
5 洗浄肺側チューブクランプ7分間	73.3	59.8	72.2	NE
6 37℃生食1L注入				
7 2分間バイブレーション				
8 可能限り排液				
9 生食注入(1L-肺内残存生食)				
5回目終了時	84.2	62.9	65.0	55.9
10回目終了時	93.5	63.3	71.9	61.8
15回目終了時	120	73.6		
20回目終了時		104		
10 両側肺を100%O ₂ で換気(仰臥位)	271	264	270	185

degassing すると 73.3 Torr に低下した。5、10、15 回洗浄終了時の PaO₂ は、84.2、93.5、120 Torr と徐々に増加し、仰臥位でシングルルーメンチューブに交換後の 100%O₂ 換気時の PaO₂ は 271Torr であった。

右肺 (洗浄肺) を上にした側臥位で両側肺 100%O₂ 換気時の PaO₂ は 562 Torr で、degassing すると 59.8 Torr に低下した。5、10、15、20 回洗浄終了時の PaO₂ は、62.8、63.3、73.6、104 Torr と徐々に増加し、仰臥位でシングルルーメンチューブに交換後の 100%O₂ 換気時の PaO₂ は 264 Torr であった。

症例 2 は、左肺 (洗浄肺) を上にした側臥位で両側肺 100%O₂ 換気時の PaO₂ は 245 Torr で、degassing すると 72.2 Torr に低下した。5、10 回洗浄終了時の PaO₂ は、65.0、71.9 Torr と徐々に増加し、仰臥位でシングルルーメンチューブに交換後の 100%O₂ 換気時の PaO₂ は 270 Torr であった。

右肺 (洗浄肺) を上にした側臥位で両側肺 100%O₂ 換気時の PaO₂ は 353 Torr で、degassing すると 55.9 Torr に低下した。5、10 回洗浄終了時の PaO₂ は、55.9、61.8 Torr と徐々に増加し、仰臥位でシングルルーメンチューブに交換後の 100%O₂ 換気時の PaO₂ は 185

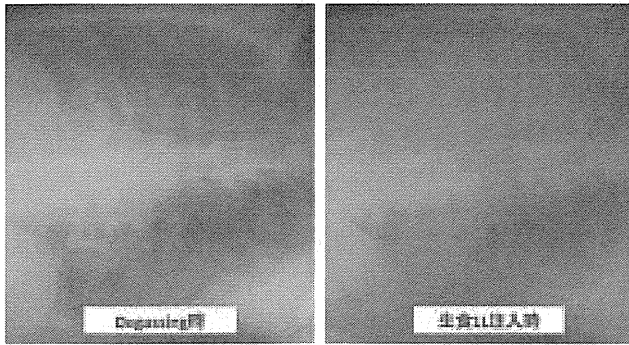


図3 degassing と生食 1L 注入時の胸部レントゲン(症例 1 左側臥位で右肺洗浄時)

Torr であった。

なお、症例 1、2 とも、洗浄前の右肺を下にした右側臥位で両側肺を 100%O₂ 換気した方が、洗浄後に左肺を下にした左側臥位で両側肺を 100%O₂ 換気した時よりも、PaO₂ は高値であった。

3) 気管チューブの位置の変動 (図 3)

症例 1 で右肺洗浄時(左側臥位)に degassing 時と洗浄液 1L 注入時に胸部レントゲンを撮影して気管の位置を確認したが、気管はほぼ正中に位置していた。

4) WLL の効果

症例 1、2 とも WLL 後、自覚症状と画像所見は著しく改善し、両者とも低酸素血症が改善して在宅酸素療法を中止した。

D. 考察

洗浄肺を上にした側臥位での WLL は、洗浄液の換気肺へのリークのリスクが高くなると考えて、Ramirez¹⁾ や Rogers ら^{2, 3)} の報告に従って洗浄肺を下にした側臥位で WLL を施行してきた⁶⁾。しかし、Beccaria ら⁴⁾ や Michaud ら⁵⁾ は換気肺を下にして血流を増加させることによって、WLL 中の低酸素血症の軽減を図っている(表 4)。

表 4 WLL 方法の比較

	Ramirez ¹⁾	Beccaria ⁴⁾	Michaud ⁵⁾
WLL 適応	1. 病状の悪化 2. 広範な病変 3. 患者の希望	1. A-aDO ₂ 上昇 2. A-aDO ₂ 低下	1. PaO ₂ < 60 Torr 2. A-aDO ₂ > 40 Torr 3. Heart Rate > 120 ~ 130
最初の洗浄肺	病変が高度な肺	左肺	未記載
気管チューブ	右ブロンコキヤス	左ブロンコキヤス	ブロンコキヤス
体位(側臥位)	洗浄肺を下	洗浄肺を上	洗浄肺を上
Degassing	—	+	+
注入液	37°C 生食	37°C 生食	37°C 生食
注入量	洗浄肺 FRC + VT	VT	LL
注入方法	30cm の高さから	未記載	未記載
洗浄回数	清明になるまで	清明になるまで	清明になるまで
パーカッション	WLL 中(5分)	WLL 中	注入時(4 ~ 5分)
呼吸機 WLL 再開	1 週間	同日 1 時間後	1 ~ 2 日後
ECMO 適応	PaO ₂ < 100 Torr (100%O ₂)	未記載	陰性不要

表 5 初回に左肺を下にした側臥位で WLL を行った症例との PaO₂ の比較

症例	側臥位		左側臥位
	66歳、男性	91歳、女性	69歳、男性
合併症(高脂血症以外)	DM	DM + 腎臓病	高脂血症
IL-6(U/ml)	10596	8505	24200
LDH(U/L)	344	508	663
WBC	87.3	88.8	103.5
%Dlco	70.8	48.7	52.9
PaO ₂			
PaO ₂ (RA)(Torr)	53.2	51.3	67.7
PaO ₂ (100%O ₂)(Torr)	404	383	311.7
PaO ₂ mini during WLL	71.1	58.8	57.5

従来の洗浄肺を下にした側臥位においても、換気肺に洗浄液がリークするリスクがあるため、次の様な対応をしてきた。

- 1) 気管支鏡で挿管チューブの位置を確認する。
- 2) カフを膨らませて洗浄側の挿管チューブを加圧して、換気肺側の挿管チューブからのエアリークがないことを確認する。
- 3) 過剰注入が防止するために 30cm の高さから生食を注入する。
- 4) 洗浄液の注入量と排液量を記録して、肺内に残存する生理食塩水量を把握する。

洗浄肺を上にした側臥位でも、上記と同様な対応をしたが、換気肺への洗浄液のリークを認めなかった。また、洗浄効率は低下するが、従来の WLL より注入する洗浄液量を少なくした。

洗浄肺を下にした側臥位での WLL では、洗浄液の注入量を洗浄肺の機能的残気量（両側の機能的残気量の右肺は 55%、左肺は 45%）+1 回換気量（約 500ml）としてきたが、多くの症例の注入量は 1L を超えていた。注入量が多いほど換気肺への洗浄液のリークのリスクが高くなると考えられるため、Michaud ら⁵⁾ の報告に準じて注入量を 1L とした。洗浄肺の機能的残気量+1 回換気量が 1L 以上であれば、過剰注入は生じないと考えられる。

今回は最初に左肺を洗浄したが、以前に左肺を下にした側臥位で WLL を行った症例と PaO₂ を比較検討した（表 5）。

患者背景が異なるため単純に比較することは出来ないが、WLL 前の大気下の PaO₂ は、右側臥位で左肺洗浄を施行した今回の 2 症例（51.2、51.3 Torr）は、左側臥位で左肺を洗浄した以前の症例（67.7 Torr）より低値であったが、WLL 中の最低 PaO₂ は、今回の 2 症例の方が高値であった。（73.3、59.8 vs 57.0 Torr）

両側肺 100%O₂ 換気時の PaO₂ は、右側臥位とした今回の 2 症例（404、383 Torr）は、左側臥位とした以前の症例（351.7 Torr）より高値であった。側臥位では重力の影響で下方の肺の血流が増加するが、右肺は左肺より肺気量が大きいため、右側臥位での PaO₂ が左側臥位より高値であったことが示唆された。病変に著しい左右差がない場合には、Beccaria ら⁴⁾ の報告のように、洗浄肺を上にした WLL を施行する時は、最初に左肺を洗浄した方が低酸素血症は軽減されると思われる。

洗浄肺を上にした側臥位での WLL は低酸素血症が軽減するが、degassing 時に気管チューブの位置がずれること懸念した。しかし、図 3 が示すように気管はほぼ正中に位置していた。洗浄肺を上にして degassing しても、重力により洗浄肺が下方に移動するために、気管はほぼ正中に位置することが示唆された。洗浄肺を下

にした側臥位で degassing すると、容積の減少とともに重力の影響で洗浄肺は下方に移動するため、気管は著しく偏位すると思われる。

E. 結論

洗浄肺を上にした側臥位での WLL は、WLL 中の低酸素血症が軽減し、換気肺への洗浄液のリークもなく安全に施行でき、十分な洗浄効果が得られた。

参考文献

1. Ramirez RJ. Pulmonary Alveolar Proteinosis, Treatment by massive bronchopulmonary lavage. Arch Intern Med 1967; 119: 147-156.
2. Rogers RM, Tatum KR. A "New" Approach to old problems. Med Clin North Amer 1970; 53: 755-771.
3. Rogers RM, Szindon JP, Shelburne J, et al. Hemodynamics response of the pulmonary circulation to bronchopulmonary lavage in man. New Engl J Med 1972; 286: 1230-1233.
4. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2004; 23:526-531
5. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. CHEST 2009; 136:1678-1681
6. 一和多俊男、時田心吾、相馬亮介、他.肺胞蛋白質症に対する片側全肺洗浄の経験と洗浄手順を選択するためのアルゴリズムについて 日本呼吸会誌 2009; 47:185-195.
7. Blenkarn GD, Lanning CF, Kylstra J, Anesthetic Management of Volume Controlled Unilateral Lung Lavage.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

A. 国際学会

1. T. Ichiwata, S. Oh-ishi, K. Uchida, Y. Inoue, T. Arai, H. Ishii, K. Nakata ; Surveillance of whole lung lavage for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan European Respiratory Society Annual Congress Barcelone (Spain) 2013 2013.9.7～9.11

B. 国内学会

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

転写因子Bach2の肺胞恒常性維持の役割とその欠損による肺胞蛋白症様病態

研究分担者 海老名雅仁 東北薬科大学 呼吸器センター

中村 敦^{1,3}、渋谷里紗¹、貫和敏博⁴、五十嵐和彦¹

- 1) 東北大学大学院医学系研究科生物化学分野、2) 東北薬科大学 呼吸器センター、
3) 仙台厚生病院 呼吸器内科、4) みやぎ県南中核病院

研究要旨

ヒト肺胞蛋白症は、主に GM-CSF 経路の異常に基づく肺胞マクロファージ(AM)の機能異常が原因である。我々は、Bach2 欠損マウスにおいて GM-CSF 経路が正常であるにも関わらず肺胞サーファクタントが肺胞に貯留し、肺胞蛋白症様の病態を示すことを発見した。Bach2 欠損 AM では脂質の取り込み能亢進と、コレステロール輸送・脂質代謝を司る遺伝子の発現変化を認め、これらが肺胞サーファクタントの異常貯留の原因と考えられる。また、Bach2 欠損 AM においては、Chemotaxis 関連遺伝子や M2 マクロファージ関連遺伝子の発現亢進が見られた。以上の結果より、Bach2 は AM の機能の成熟に必要であり、過剰な細胞遊走や M2 マクロファージへの分極を抑え、肺胞の恒常性を維持していると考えられる。さらに興味深いことに、Bach2 欠損マウスの肺病変は野生型マウスの骨髄を移植することにより改善した。このことから、Bach2 欠損マウスは、ヒトにおける血液疾患と肺胞蛋白症の関連を示唆するモデルマウスと言える。

A. 背景

肺胞蛋白症は、肺胞腔内に肺胞サーファクタントが異常に貯留する、稀ではあるが致死性疾患である。肺胞サーファクタントはコレステロールを主成分とする脂質と、SP-A、SP-B、SP-C、SP-D として知られる蛋白質で構成されている。SP-B、SP-Cは肺胞の虚脱を防いでおり、SP-A、SP-D は侵入微生物に対して自然免疫として働き、共に肺の恒常性維持のために機能している。肺胞サーファクタントはⅡ型肺胞上皮細胞で合成・分泌され、一部は再利用されるが、余剰分は肺胞マクロファージによって貪食・処理されることでその量が調整されている。

臨床的に、肺胞蛋白症は①自己免疫性、②

先天性、③続発性、3つのタイプに分類される。自己免疫性肺胞蛋白症は全体の 9 割を占め、GM-CSF (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor; 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子) に対する中和抗体が関与する。先天性肺胞蛋白症は僅かで、GM-CSF 受容体や SP-B、SP-C の遺伝子変異の関与が報告されている。続発性肺胞蛋白症は全体の 1 割を占め、骨髄異形成症候群や慢性骨髄性白血病などの血液腫瘍や薬剤性免疫抑制状態、珪粉や毒気の吸入時など、他の疾患に合併して発症する肺胞蛋白症である。これら肺胞蛋白症は、概して肺胞マクロファージの機能異常が原因であると考えられているが、未だに発症メカニズムは明らか

となっていない部分も多い。肺胞蛋白症の病態解明および治療には、肺胞マクロファージの機能および制御において、更なる解析が必要である。

Bach (BTB and CNC homology) 因子は、Maf K (musculoaponeurotic fibrosarcoma K) などの小 Maf と 2 量体を形成することで MARE (Maf recognition element; Maf 認識配列) に結合し、遺伝子発現を抑制する。Bach 因子には Bach1 と Bach2 があり、Bach1 はほぼ全ての種類の細胞に発現するのに対し、Bach2 は血液系細胞や神経細胞など限られた細胞のみに発現することが知られている。さらなる解析によって、Bach2 は B 細胞において、形質細胞分化を支配する Blimp-1 のプロモーターおよびイントロン領域に存在する MARE に結合し、転写を抑制することが明らかとなっている。Bach2 が Blimp-1 発現を抑制することで形質細胞分化 (Drive) を遅延 (Delay) させ、クラススイッチ DNA 組換えの実行による抗体の機能的な多様性 (Diversity) を引き出すシステム (Delay-Driven Diversity モデル) が提唱されている。このように、Bach2 は B 細胞および液性免疫に必須の因子であることが確立されてきたが、他の血球細胞での機能については不明な点が多い。

Bach2 遺伝子欠損マウスは、早期より努力性の呼吸を示し、1 年以内に死亡してしまうことが分かっていた。しかし、感染症の兆候は認めず、液性免疫不全による症状とは考え難い。

Bach2 遺伝子欠損マウスの肺では肺胞サーファクタントが貯留し、肺胞蛋白症が疑われた。仮説として、Bach2 は肺胞サーファクタント代謝を担う肺胞マクロファージの機能を調節していることが考えられた。これまで解明されてきた液性免疫での機能に加えて、Bach2 は肺の自然免疫に関わる機能にも重要な役割を果たしている可能性に着目した。

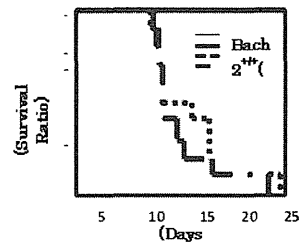


図1

B. 結果

1. Bach2 欠損マウスは肺胞蛋白症様の病態を示し、進行性の呼吸不全をきたす

Bach2 欠損マウスはメンデル比に則して出生するが、生後 16 週齢頃から次第に努力性の呼吸を示し体重も減少し始め、18 週齢頃から死亡し始める。体重差を野生型と比較したところ、Bach2 欠損マウスは雄、雌ともに 12 週齢までは野生型と同等の体重増加を示したが、12 週齢を過ぎた頃から体重減少する個体が出現し、早い個体では 18 週齢から呼吸不全で死亡した。そこで、野生型と Bach2 欠損マウスの肺を継時的に観察したところ、8 週齢では肉眼的に大きさに差は認めなかったが、成長に伴って肺は腫大し、炎症細胞の増加と好産生物質の貯留を認めた。肺胞洗浄液は白濁し、肺胞サーファクタントの貯留を示唆していた。野生型の肺胞洗浄液中の細胞殆どが肺胞マクロファージであったのに対し、Bach2 欠損マウスでは泡沫化したマクロファージと好中球、好酸球が増加していた。以上の結果より、Bach2 欠損マウスは肺胞蛋白症の特徴を呈しており、呼吸不全となり早期に死亡することが分かった (図1)。

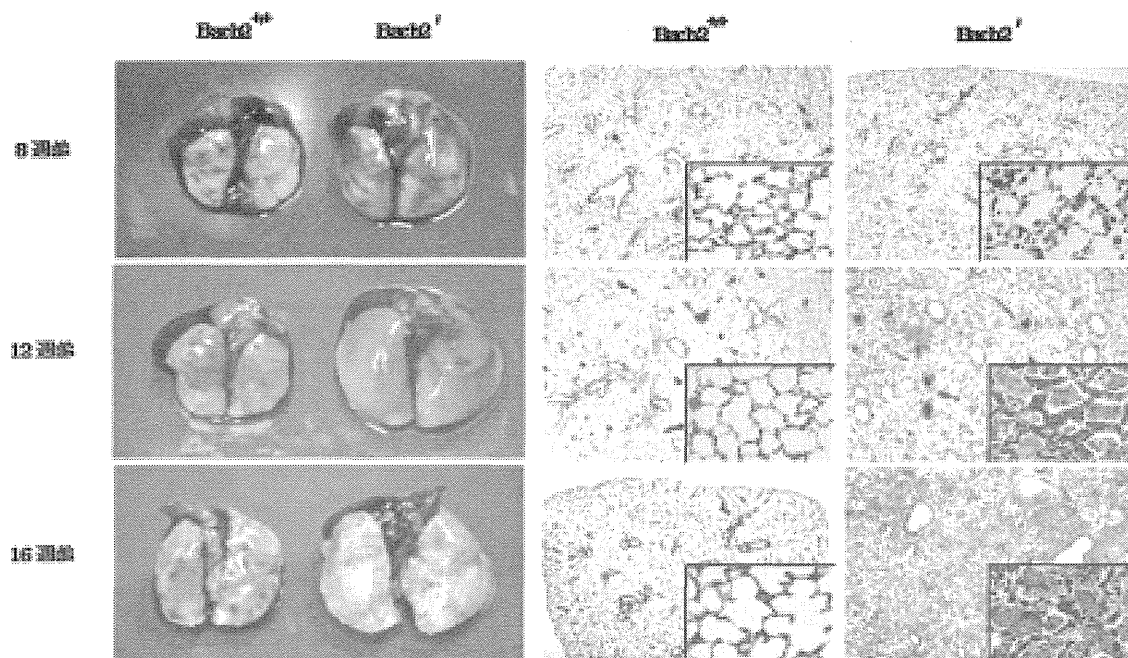


図2

2. Bach2 遺伝子欠損マウス肺では肺胞サーファクタントが貯留している

Bach2 欠損マウスが肺胞蛋白症を発症していることを確認するために、肺におけるサーファクタントプロテインの貯留や産生を調べた。

Bach2 欠損マウスの肺では SP-A、SP-D の mRNA 発現が上がっており、また、肺胞洗浄液中では SP-A、SP-C、SP-D が上昇していた。サーファクタントプロテインの免疫染色を行ったところ、野生型では II 型肺胞上皮細胞と肺胞壁でのみサーファクタントプロテインが染色されたのに対し、Bach2 欠損マウスでは肺胞内の貯留物や肺胞マクロファージ内が染色された。また、PAS 染色も陽性であった。以上より、Bach2 欠損マウスの肺胞内の貯留物はサーファクタントプロテインであり、Bach2 欠損マウスは肺胞蛋白症を発症していると結論付けた (図2)。

3. Bach2 欠損肺胞マクロファージは脂質代謝に異常を呈する

肺胞サーファクタントは II 型肺胞上皮細胞で

分泌され、肺胞マクロファージによって貪食されるため、これらの細胞における Bach2 の発現を調べた。II 型肺胞上皮細胞では、RT-PCR、免疫染色共に Bach2 の発現を確認できなかった。一方、肺胞マクロファージでは野生型でのみ Bach2 の発現を確認できた。

肺胞サーファクタントの主成分はリン脂質やコレステロールを含む脂質である。Bach2 欠損肺胞マクロファージではオイル・レッド・O 染色が陽性となり、試験管内の実験ではコレステロールの取り込みが亢進していた。Ppar γ 1、Lxr α などの脂質代謝に関連する遺伝子の発現が上昇している一方で、コレステロールの排出に関わる Abca1、Abcg1 の発現は低下していた。この結果は、Bach2 欠損肺胞マクロファージは脂質の代謝はできるものの、その後の正常な排出ができないことを示唆しており、形態が泡沫化していることと一致する。次に、サーファクタント脂質を構成する palmitoyl-palmitoleoyl PC (PC16:0/16:1), PC16:0/18:2, PC16:0/18:1 などの phosphatidylcholine (PC) の、肺胞マクロ