

肺胞微石症

西岡 安彦¹、萩原 弘一²

1 徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

2 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

「抄録」

肺胞微石症に関する本邦の疫学は1960年代の立花らの全国調査以後行われておらず、最近の本邦における疫学の実態は十分には把握されていない。そこで本分科会では、最近の本症の実態を解明すべく平成26年度より全国疫学調査を行った。本症の診療経験の有無を問う一次アンケート調査にて、現在生存されている7症例を含む25症例が確認された。その後、二次アンケート調査にて12症例が病歴、画像等が入手可能であることを確認した。これらの症例について、現在最終症例調査が進行中であり、診療実態を参考に診療指針の作成する予定である。また、診断基準（案）については、学会ガイドラインで定められた診断基準は存在しないため下記の案を検討中である。

「研究の背景」

肺胞微石症は、びまん性に肺胞腔内にカルシウムを主成分とした層状年輪状の微石形成をきたす慢性進行性の稀な疾患である。1952年、本邦における第1例が報告され¹⁾、その後1960年代に大阪大学第三内科の立花らを中心に全国調査が行われた。その結果、109例が集積され、本症が常染色体劣性遺伝による遺伝性疾患であることや、特徴的な胸部X線像等の臨床所見が明らかとなった²⁾。立花らは、その後も多くの症例の追跡調査を行い、本症の長期予後が不良であることを明らかにしている²⁾。2006年に萩原ら及びCorutらにより本症の原因遺伝子SLC34A2が同定され、IIb型ナトリウム依存性リン運搬蛋白の機能欠失であることが解明された^{3,4)}。しかしながら、診断基準は確立されておらず、最近の本邦における疫学の実態についても十分には把握されていない。

「研究の目的」

本研究の目的は、全国調査を実施することにより最近の本症の実態解明と診療の手引きの作成を

行うこととした。

これまでに、全国の代表的施設（200床以上の病院）に肺胞微石症の診療経験の有無を問う一次アンケート調査を行い、現在生存されている7症例を含む25症例が確認されているため、今回はこれらの施設に対し、最終症例調査のためのデータ提供の可否について問う二次アンケート調査を行った。さらに、これらの症例の臨床所見をこれまでの症例とともに解析し、診療の手引きの作成を目指す予定である。

「対象と方法」

1. 二次アンケート調査

一次アンケート調査にて確認された現在もしくは過去の本症例数は25例であった。このうち、今後の調査協力不可能と回答された6症例および外国人症例1症例を除外した18症例（15施設）について、病歴、画像、病理像などの提供の可否について問う二次アンケート調査を行った。本調査は、「肺胞微石症症例に対する全国疫学調査（二次アンケート調査）」の課題で2015年11月30日に徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会より承

認を得た（課題番号:2445）。結果、12 症例（11 施設）において何らかの臨床情報が取得可能であることが判明した（表 1）。現在、これらの症例を対象に最終症例調査が進行中である。

2. 最終症例調査

「肺胞微石症症例に対する全国疫学調査（最終症例調査）」の課題で 2016 年 7 月 25 日に徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会より承認を得た（課題番号:2635）。内容は下記のとおりである。

表 1 肺胞微石症全国二次アンケート調査結果

	症例 No.	都道府県	診断方法	遺伝子診断	既知症例	症例調査
現在の症例	1	北海道	病理診断	不明	○	一部可能
	3	兵庫県	臨床診断	×	×	一部可能
	4	埼玉県	病理診断	○	○	一部可能
	5	大阪府	病理診断	○	○	可能
	6	鳥取県	病理診断	○	×	可能
	10	東京都	臨床診断	○	○	一部可能
過去の症例	2	静岡県	病理診断	×	×	一部可能
	7	鳥取県	病理診断	○	×	不可能
	8	東京都	病理診断	○	○	可能
	9	東京都	病理診断	○	○	可能
	11	三重県	病理診断	×	×	不可能
	12	三重県	臨床診断	×	×	不可能
	13	和歌山県	病理診断	×	×	不可能
	14	東京都	病理診断	不明	×	一部可能
	15	福岡県	臨床診断	×	×	不可能
	16	大阪府	病理診断	×	×	一部可能
	17	愛知県	病理診断	×	×	不明
	18	東京都	病理診断	×	×	不可能
	19	岐阜県	病理診断	×	×	可能

注) 症例 No. 18 は外国人症例のため除外

貴施設名・診療科名：

ご担当者名：

ご住所：(〒)

TEL:

FAX:

E-mail:

ご記入年月日： 年 月 日

貴施設・貴診療科で経験され、一次および二次アンケート調査で「症例調査協力可能」とご回答いただいた肺胞微石症の患者様について、可能な範囲でお答えください。

① 病歴について（該当する箇所に記入もしくは○で囲んでください）

現在生存中の症例ですか？ はい ・ いいえ ・ 不明

診断日（～頃でも可）： 年 月 日 ・ 不明

診断時年齢および性別： _____才 ・ 男 ・ 女

死亡日（該当例のみ）： 年 月 日 ・ 不明

同胞発生の有無： あり ・ なし ・ 不明

両親の血族結婚の有無： あり ・ なし ・ 不明

SLC34A2 遺伝子不活化変異の有無： あり ・ なし ・ 未検査 ・ 不明

② 画像について

診断時もしくはその時期に最も近い以下の画像の有無について、該当するものを○で囲んで頂き、「あり」の場合は画像を本調査票に同封して下さい。

胸部単純X線： あり ・ なし ・ その他

胸部CT： あり ・ なし ・ その他

「その他」場合は以下にコメントをお願いいたします。

[]

画像は、電子カルテ等よりコピーした CD-ROM、JPEG 画像（典型的と思われる部位のみでも可）、PowerPoint ファイル、PDF 等、紙媒体への印刷物以外であれば何でも結構です。フィルムの場合は個人情報の削除が困難なため、スキャンして頂いたものを電子媒体でお送り下さい。患者の氏名、生年月日、ID 番号等、個人を特定できる情報の削除をお願いいたします。

③ 病理組織画像もしくはプレパラートについて

組織診断症例ですか？

該当するものを○で囲んで頂き、続いて A もしくは B についてお答えください。

はい (A へ) ・ いいえ (B へ)

- A. 病理組織画像 (JPEG、PowerPoint ファイル、PDF 等) もしくは診断に使用したプレパラート (未染プレパラートやブロックでも可) の有無について○で囲んで頂き、「あり」の場合は、資料を本調査票に同封して下さい。プレパラートやブロックは後日返却いたします。個人情報の記載があれば削除をお願いいたします (貴院特有の標本番号は削除不要です)。(個人情報保護のため、可能な限り電子媒体での送付をご検討いただければ幸いです)

病理組織画像もしくはプレパラート (ブロック) : あり ・ なし ・ その他
「その他」場合は以下にコメントをお願いいたします。

- B. 気管支肺胞洗浄液中に微石が確認されましたか？ はい ・ いいえ ・ BF 未施行

④ 血液検査および呼吸機能検査について

以下の項目について、可能な範囲で結果の記載をお願いいたします。複数ある場合は、診断時に最も近い時期のものをご記載ください。

WBC / μ l, RBC $\times 10^4$ / μ l, Hb g/dl, Plt $\times 10^4$ / μ l,

BUN mg/dl, Cre mg/dl, CRP mg/dl, ESR mm/h,

Na mEq/l, K mEq/l, Cl mEq/l, Ca mg/dl,

P mg/dl, KL-6 U/l, SP-A ng/ml, SP-D ng/ml

動脈血液ガス (室内気吸入下 ・ O₂ 1 吸入下) :

pH , pO₂ mmHg, pCO₂ mmHg, HCO₃ , BE

呼吸機能検査 :

VC ml, %VC %, FEV1.0 ml, FEV1.0% %,

%D_{LCO} %

⑤ 以下の病態が組織学的にもしくは臨床的に除外できますか？

該当する箇所を○で囲んでください。

- | | | | |
|------------------------------|----|---|-----|
| ↳ 腎不全に伴い、高カルシウム血症を伴う異所性石灰化 | はい | ・ | いいえ |
| ↳ びまん性肺陰影を示す転移性肺腫瘍 | はい | ・ | いいえ |
| ↳ 悪性腫瘍に伴い肺胞壁に微石形成を示す転移性肺石灰化症 | はい | ・ | いいえ |

⑥ その他、特記事項がありましたら下記にご記入ください。

また、本研究の目的の一つとして、肺胞微石症診療の手引きの作成が挙げられており、現在診断基準の作成を進めております。現時点での診断基準案を添付いたしますので、先生方のご経験をもとに、案に対するご意見がございましたらご記入ください。

ご多忙のところ、ご協力いただき誠にありがとうございました。

3. 診療の手引き（案）の作成

今回のアンケート調査で得られた疫学情報、症例を参考に、現在診療の手引きを作成中である。診断基準については学会ガイドラインで定められたものは存在しないため、分科会メンバーにより、下記（案）を作成している。

(1) 診断基準

1 を満足し、かつ下記 2,3,4 項目中の 1 つ以上を満たす。

1. 典型的な胸部エックス線像、または胸部 CT 像を呈する。
2. 肺生検により肺胞内に層状、年輪状の微石形成を確認する。
または、気管支肺胞洗浄液中に微石そのものを確認する。
3. 同胞発生を確認する。両親や直系の先祖の血族結婚を確認する。

4. SLC34A2 遺伝子異常を確認する

(2) 除外すべき病態

下記の病態がないことを確認する。

1. 悪性腫瘍に伴い肺胞壁に微石形成を示す転移性肺石灰化症
2. 腎不全に伴い、高カルシウム血症を伴う、異所性石灰化
3. びまん性肺陰影を示す転移性肺腫瘍
(注) 典型的な画像所見
診断基準における典型的な画像所見とは、以下のような所見である。
 - a. 胸部エックス線での両肺野びまん性に密に分布する微細粒状の微石陰影
 - b. 胸部単純 CT での気管支血管束、小葉間隔壁に密な石灰化。末期には肺底部背側、胸膜下に濃厚な融合性石灰化

(2) 重症度分類

疾患としての重症度分類は存在しない。慢性呼吸不全を呈した場合、慢性呼吸不全の重症度分類を流用して重症度が決定されている。

「考察・結論」

肺胞微石症は希少疾患であり、最近の本邦における実態を解明することが本研究の目的である。現在、最終症例調査が進行中であり、2016 年度中に診療の手引きが作成される予定である。手引き内では、今回のアンケート調査によって明らかとなった本症の最近の疫学をはじめ、画像、病理所見のまとめを記載し、今回の調査で得られた典型症例の症例提示も盛り込む予定である。

最近、肺胞上皮における Npt2b 遺伝子欠損マウスの作製によるヒト肺胞微石症モデルマウスが報告されている⁵⁾。胸部画像所見はヒト肺胞微石症症例に酷似しており、病態解析や治療法開発への展開が期待される。

「研究協力者」

愛染橋病院内科 立花暉夫
近畿中央病院 上甲 剛

文献

1. 堂野前維摩郷ら. 日本における肺胞微石症、特にその臨床経過について. 日胸疾会誌 3:200, 1965.
2. 立花暉夫. 肺胞微石症. 呼吸器科 5:99-105, 2004.
3. Huqun et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. Am J Respir Crit Care Med. 175 (3) :263-8. 2007.
4. Corut A et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. Am J Hum Genet 79:650-656, 2006.
5. Saito A et al. Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the Npt2b sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment. Sci Transl Med 7:313ra181, 2015.