

# 肺胞微石症

西岡 安彦<sup>1</sup>、萩原 弘一<sup>2</sup>

1 徳島大学大学院ヘルスバイサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野

2 埼玉医科大学医学部呼吸器内科

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。本症の原因遺伝子 SLC34A2 が同定され、病態の理解が進んだものの、1960 年代の立花らの全国調査以後、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。そこで本症の実態解明と診療指針の作成を目的に全国調査を行うこととした。第一次全国調査のアンケートを作成し、徳島大学病院倫理委員会にて承認後、大学病院を含む 200 床以上の病院に対し送付した。アンケート結果の集計の後、個々の症例に関する第二次調査を行うとともに、診療実態を参考に診療指針の作成を検討したい。

## 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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3,4)</sup>。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指針の作成を行うこととした。まず、全国の代表的施設に一次アン

ケートを送付し、疫学調査を行う。さらに一次アンケートに基づき、個々の症例について二次調査を行い、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、診療指針の作成を目指す予定である。

## 対象と方法

### 1. 一次アンケート（スクリーニング）

平成 26 年度は、一次アンケートを行う。

#### 1) 研究の種類

後ろ向き症例集積疫学研究

#### 2) 調査方法

アンケート調査による症例スクリーニング

#### 3) 調査のアウトライン

疫学研究に関する倫理指針に従い、研究実施計画書を作成した。研究の対象は、全国の大学病院を含む 200 床以上の病院とし、一次アンケートは下記の内容とした。

貴施設名・診療科名：

ご担当者：

ご住所：(〒 )

TEL:

FAX:

E-mail:

ご記入年月日： 2014 年 月 日

貴施設・貴診療科で経験された肺胞微石症の患者様についてお答えください。

1. 病理学的に診断された肺胞微石症症例がございますか？

現在通院中または入院中 ( ) 人

過去に通院または入院していた ( ) 人

2. 病理診断はついていないが、臨床的に肺胞微石症と診断された症例がございますか？

現在通院中または入院中 ( ) 人

過去に通院または入院していた ( ) 人

3. 上記 1,2 で肺胞微石症の症例の経験がありと答えられた施設の先生にお尋ねいたします。

上記症例について肺胞微石症の責任遺伝子である SLC34A2 遺伝子の

検査を実施していますか？

いる いない (いずれかに○をお願いします)

4. 今後、厚生労働科学研究びまん性肺疾患調査研究班によるさらに詳細な全国調査を  
予定しておりますが、各症例の臨床情報に関する調査にご協力いただけますでしょうか？  
(貴施設倫理委員会に承諾をいただく必要がございますが、準備書類や同意書は当方にて準備いたします。)

協力できる 協力できない (いずれかに○をお願いします)

条件付きなら協力できる (具体的な条件を下記にお書きください)

[ ]

研究実施計画書を徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会に提出し、2014 年 11 月 28 日に承認を受けた  
(承認番号 :2127)。

12 月中旬までに、対象の病院宛にアンケートを送付した。

## 2. 診療指針（案）の作成

### ○ 概要

#### 1. 概要

肺胞微石症（Pulmonary alveolar microlithiasis; PAM: GenBank データベース OMIM265100）は、リン酸カルシウムを主成分とする肺胞内、層状、年輪状の特徴的な微石の出現を特徴とする常染色体劣性遺伝疾患であり、同胞発生、両親の血族結婚が高頻度である。微石は極めて緩徐に成長し、最終的には多くの肺胞を埋め尽くす。同時に肺胞壁には慢性炎症と線維化が生じる。小児期に健康診断などで偶然に撮影された胸部レントゲンにて発見される症例が多い。初期は無症状である。疾患は緩徐に進行するが、中年に至るまではほとんど症状の無い。患者は中年期以降慢性呼吸不全、肺性心にて死亡する。世界で 600 例、日本で 120 例が報告され、日本では世界最多の患者が報告されている。疾患原因は II 型肺胞上皮細胞に特異的に発現している IIb 型ナトリウム依存性リン運搬タンパクの機能欠損と考えられている。患者では同タンパクをコードする SLC34A2 遺伝子に異常があり、正常蛋白が合成されなくなっている。現在まで解析した全例でこの特徴的な遺伝子異常が認められている。

#### 2. 原因

II 型肺胞上皮細胞に特異的に発現している IIb 型ナトリウム依存性リン運搬タンパクの機能欠損と考えられている。

#### 3. 症状

初期は無症状である。疾患は緩徐に進行するが、中年に至るまではほとんど症状が無い。患者は中年期以降慢性呼吸不全、肺性心にて死亡する。

#### 4. 治療

確立された治療法は存在しない。世界では肺移植例もある。

#### 5. 予後

患者は中年期以降慢性呼吸不全、肺性心にて死亡する例が多い。

### ○要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

1954 年高橋義直が日本第一例報告以後 50 年間に 109 例が発見され、予後調査、剖検例調査結果から、患者は平均 50 歳で死亡することより、日本の患者数は 100 名程度と推定される。

#### 2. 発症の機構

不明（II 型肺胞上皮細胞特異的に発現する IIb 型ナトリウム依存性リン運搬タンパク SLC34A2 の機能欠損と考えられている）

#### 3. 効果的な治療方法

現時点で、肺移植以外に有効性が確立された治療法は存在しない。

#### 4. 長期の療養

呼吸不全症状が発症した後は、慢性呼吸不全として進行性の経過を辿るため、長期の療養が必要となる。

#### 5. 診断基準

学会ガイドラインで定められた診断基準は存在しない。作成中の診断基準案を示す。

##### (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

## 6. 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。2014 年度中に一次アンケート調査の集計を行い、二次アンケート調査の準備を進める予定である。二次調査により詳細な臨床情報の収集を予定しており、画像、病理、原因遺伝子の検索により、新たな知見が集積される可能性がある。2015 年度には、これらの臨床情報を検討し、診療指針案へのフィードバックや症例検討会の開催等も視野に活動を進めたい。

## 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.