

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 自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学第一講座

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。そこで平成 26 年度に徳島大学病院倫理委員会にて承認後、全国調査（第一次）を行った結果、現在生存されている 6 症例を含む 25 症例が確認された。その後、既知症例との照合を行い、最終的に新規症例と思われる症例は 2 症例であった。今後個々の症例に関する第二次調査を予定しており、診療実態を参考に診療指針の作成を検討する予定である。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）

2014 年 11 月 28 日に「肺胞微石症症例に対する全国疫学調査」に関する課題名で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:2127）。その後アンケートを全国 200 床以上の病院、計 1,824 施設にアンケートを郵送した。2015 年 1 月末日までに 641 施設より回答があった（回収率:35.14%）。アンケートの結果は、表 1 に示すように、13 施設の 16 症例について 2 次調査が可能という回答であった。また、今回把握された症例は、関東、中部、近畿地区に集中していた（図 1）。これらの症例の中には、現在の症例が 6 例あり、新規症例も含まれていた。現在、既知の症例との照合作業を行っており、2 次アンケート調査を行う予定である。

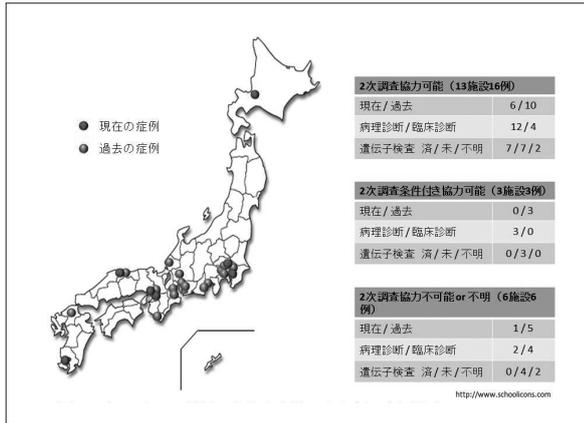


図1 1次アンケート結果による肺胞微石症症例の全国分布

表1 全国調査1次アンケートの結果

		症例数
2次調査協力可能（13施設16例）		
	現在の症例	6
	過去の症例	10
2次調査は条件付き協力可能（3施設3例）		
	現在の症例	0
	過去の症例	3
2次調査協力不可能（6施設6例）		
	現在の症例	1
	過去の症例	5
計		25

2. 診療指針（案）の作成

分科会メンバーにより、下記の診断基準（案）を作成している。

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ている。上記一次アンケート結果を検討し、二次アンケートにより現在の症例の把握を行いたい。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。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.