

## 呼吸器疾患分野

### 遺伝性間質性肺疾患

#### 1. 概要

遺伝性間質性肺疾患 (Hereditary interstitial lung disease: HILD) は、遺伝子変異が主因となって起こる稀な間質性肺疾患である。胸部 X 線写真あるいは CT 画像上のびまん性間質性陰影と呼吸障害を呈する。家族性間質性肺炎、先天性肺胞蛋白症および小児期発症の間質性肺炎を代表とする遺伝子異常に起因する疾患群であるが、成人になって発症するもの、新生児期から発症するものがある。責任遺伝子が明らかになっていないものも存在する。診断の際には、感染症、先天性心疾患、染色体異常を含む奇形症候群、呼吸器の形態異常、骨系統疾患、神経筋疾患、重症新生児仮死による新生児遷延性肺高血圧症、肺毛細血管の発生異常、早産や子宮内炎症に起因する慢性肺疾患などの疾患・病態を除外する。

#### 2. 疫学

HILD は、どのくらいに頻度で存在するのか不明であるが、極めてまれな疾患群である。先天性肺胞蛋白症は肺胞蛋白症の 1%程度を占める極めて希な疾患群である。後方視的検討の結果からは、日本における先天性肺胞蛋白症の罹患率は出生 10 万人あたり 0.07-0.09 人と推定された。現在、新生児・乳児期発症の遺伝性間質性肺疾患の前方視的サーベイランス事業および診断支援事業を展開中である。

#### 3. 原因

既知の原因としては、サーファクタント蛋白 (SP-) B 欠損症、SP-C 異常症、ATP 結合カセット輸送蛋白 A3 (ABCA3) 異常症、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 受容体の  $\alpha$  鎖および  $\beta$  鎖異常症、テロメア関連遺伝子、ヘルマンスキーパードラック遺伝子がある。低ガンマグロブリン血症をとまなう先天性肺胞蛋白症が報告されているが、責任遺伝子は同定されていない。また、造血系転写因子 GATA2 の異常のために単球減少、肺胞蛋白症および非結核性抗酸菌症をきたす MonoMac と呼ばれる疾患が報告されている。

#### 4. 症状

出生時から呼吸窮迫症状を呈する例、乳児期に発症し急速に呼吸不全に至る例、成人期まで無症状で経過する例など症状の幅が広い。SP-B 欠損症は出生時から呼吸窮迫症状を呈する。SP-C 異常症および ABCA3 異常症は先天性肺胞蛋白症の病態をとる場合と家族性間質性肺炎の病態をとる場合がある。GM-CSF 受容体異常症は先天性肺胞蛋白症の原因となるが、その発症時期は乳児期から成人期までの幅がある。II 型肺胞上皮細胞に発現する遺伝子の異常が原因で肺サーファクタントの分泌低下がある場合には、出生時に早産児と同様の呼吸窮迫症候群を発症する。

#### 5. 合併症

原因となる遺伝子異常により特有の合併症を示すことがある。責任遺伝子は同定されていないが、一部の先天性肺胞蛋白症は低ガンマグロブリン血症を合併する。MonoMac は非結核性抗酸菌症を合併する。

#### 6. 治療法

治療は既存の間質性肺炎に準じた治療が行われ、各遺伝子変異に応じた治療法の開発は、確立していない。予後については、生後すぐに致死的となるものから肺線維症と類似の慢性の経過をとるものまで様々である。

対症療法としては、酸素投与、人工換気が行われる。II 型肺胞上皮細胞に発現する遺伝子の異常に起因する疾患（SP-B 欠損症、SP-C 異常症、ABCA3 異常症）に対しては肺移植が有効である。一方、肺胞マクロファージに発現する遺伝子の異常に起因する疾患（GM-CSF 受容体異常症、GATA2 異常症）に対しては骨髄移植が有効である。SP-C 異常症に起因する間質性肺炎の一部に対しては、ステロイド剤あるいはクロロキン製剤が奏効することがある。

## 7. 研究班

難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、オスラー病）に関する調査研究班

# 遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）

## 1. 概要

遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）は、1. 鼻出血、2. 舌・口腔粘膜・指・鼻の末梢血管拡張、3. 内臓病変（胃腸末梢血管拡張、肺、肝、脳、脊髄動静脈奇形）、4. 家族歴（遺伝性）を特徴とする疾患である。キュラソー診断基準では、これら4つの特徴の中で3つ以上あれば「確実」、2つ以上で「可能性あり（疑い）」、1つ以下では「可能性は低い」、と診断する。

## 2. 疫学

従来、オスラー病は欧米に多い疾患であると考えられており、欧米の有病率は少なく見積もって10,000に1人程度であると報告されていた。しかし、近年、日本における大規模な遺伝疫学調査が行なわれ、日本における有病率もほぼ欧米に匹敵し、その遺伝疫学調査が行なわれた地域では有病率が5,000~8,000人に1人であった(Dakeishi, M, Shioya, T, et al. Hum Mut, 2002)。

## 3. 原因

常染色体優性遺伝により発症する。現在まで、責任遺伝子としては、ENG(Endoglin)、ACVRL1(ALK1)、SMAD4の3つが確認されている。最近、この3つ以外の責任遺伝子の存在がいくつか推定されているが、確定はされていない。臨床病型として、ENG異常によるものはHHT1、ACVRL1異常によるものはHHT2と分類され、HHT1では肺および脳動静脈奇形が、HHT2では肝動静脈奇形が多く併発することが知られている。

## 4. 症状

鼻出血、消化管出血、腹痛、口腔内出血、発熱、全身倦怠感、痙攣、頭痛など極めて多彩である。

## 5. 合併症

肺、脳、肝臓などの動静脈奇形が破裂すれば、時に致命的な転帰をとることがある。その他、重篤な合併症としては、脳膿瘍、敗血症などの感染症、その他に肝性脳症、消化管出血、粘膜出血などがある。

## 6. 治療法

肝臓以外の臓器に出現した血管奇形に対しては、まず、カテーテルを用いた血管塞栓術が第一選択の治療法として行なわれる、その次に実施される治療法としては、脳血管奇形に対しては外科的摘出、定位放射線療法などがある。鼻出血に対しては、圧迫法、レーザー焼灼療法、鼻粘膜皮膚置換術などが行なわれる。消化管に生じた出血に対して内視鏡的治療が行なわれ、最近ではアルゴンプラズマ凝固が多く行なわれている。

## 7. 研究班

難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、オスラー病）に関する調査研究班。

## 呼吸器系疾患分野

### 肺胞蛋白症

#### 1. 概要

肺胞蛋白症(PAP)は1958年Rosenらにより記載され、我が国では1960年岡らによって紹介された稀少肺疾患である。肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害により肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留を来す疾患の総称である。

#### 2. 疫学

PAPは自己免疫性PAP、続発性PAP、先天性PAP、未分類PAPに分類される。それぞれ頻度は90%、9%、1%以下と推定される。我が国の自己免疫性PAPの罹患率は0.5/1,000,000人、有病率は6人/1,000,000人であり、自己免疫性PAPは日本で約700~800人と推定される。続発性および先天性PAPの正確な罹患率は不明である。

#### 3. 原因

自己免疫性PAPでは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する中和自己抗体が存在し、肺胞マクロファージ、好中球の機能障害が病態に関与する。続発性PAPは骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等で認められる。先天性PAPとしてはsurfactant protein (SP)-B、SP-C、ATP-binding cassette A3 (ABCA3)遺伝子の異常やGM-CSFレセプターの遺伝子変異が報告されているが(遺伝性PAP)、遺伝子異常の証明されていないものも含む。

#### 4. 症状

自己免疫性PAPの男女比は2:1、診断時年齢の中央値は男女ともに51歳であった。症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。続発性ではPAPの呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。先天性は重篤な場合が多い。

#### 5. 合併症

自己免疫性PAP212名の調査では、6%に感染症(肺アスペルギルス症、非結核性抗酸菌症、肺結核、肺炎)、1.9%に悪性疾患、1.4%に自己免疫疾患、1.4%に肺線維症を合併していた。続発性PAPでは原疾患の合併症が加わる。

#### 6. 治療法

自己免疫性PAPには、洗浄療法(全肺洗浄あるいは区域洗浄)が行われる。試験的治療法としてGM-CSFの吸入療法が試みられる事がある(未承認薬)。続発性PAPでは基礎疾患の治療、洗浄療法が行われるが効果は不詳である。骨髄異形成症候群に伴う続発性PAPで移植治療にてPAPも改善したとの報告がある。先天性PAPは、対症療法等行うも予後は不良である。肺移植が実施され移植肺にPAPが再発したとの報告がある。ステロイドの効果は一般に期待されない。

## 7. 研究班

難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、オスラー病）に関する調査研究班。