

●症 例

慢性腎不全に対して人工透析を行った肺胞微石症の1例

仁多 寅彦^a 富島 裕^a 堀之内秀仁^a 嶋崎久美子^b 瀧 史香^b
西村 直樹^a 宮澤 仁志^c 萩原 弘一^c 蝶名林直彦^a

要旨：症例は53歳，男性．両親がいとこ婚．健康診断で胸部単純写真の異常を指摘され画像所見より肺胞微石症と診断された．幼少時より健康診断にて胸部異常陰影を指摘されていたが無症状であった．小児期の健康診断時の胸部単純写真（6歳，13歳）でも肺胞微石症に特徴的な所見が確認できた．妹は無症状だが，胸部単純写真の所見は肺胞微石症に合致する所見を認めた．初診時に軽度の労作時呼吸困難を認めており，その後呼吸不全が進行し，54歳時に在宅酸素吸入，在宅人工呼吸管理を開始したが56歳時に呼吸不全のため死亡した．遺伝子検査にてSLC34A2の遺伝子変異が確認され，剖検にて肺胞内に層状構造からなる微石が確認された．高血圧症による腎機能障害のため54歳時より血液透析を開始し，55歳時より腹膜透析を行った．本症例は肺胞微石症患者に透析を施行した初めての報告であるが，透析は肺胞微石症の進行に影響を与えなかった．幼少時の画像を確認できた点も貴重であると考え，今回報告する．

キーワード：肺胞微石症，腹膜透析，SLC34A2

Pulmonary alveolar microlithiasis, Peritoneal dialysis, SLC34A2

諸 言

肺胞微石症 (pulmonary alveolar microlithiasis : PAM) は，主としてリン酸カルシウムからなる肺胞内微石を特徴とする常染色体劣性遺伝疾患で，幼少時より発症し呼吸障害が緩徐に進行する．海外で数百例，国内でも100例以上の報告例があり¹⁾²⁾，II型肺胞上皮細胞に発現する，リンの運搬蛋白をコードしていたSLC34A2が責任遺伝子として近年同定された³⁾⁴⁾．今回我々は，慢性腎不全に対して人工透析を行った肺胞微石症の1例を経験したので報告する．

症 例

患者：53歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：40歳頃より高血圧を指摘されていたが放置していた．53歳時に，高血圧症による腎硬化症のため慢性腎不全となり，高血圧症と腎不全の治療が開始された．

生活歴：喫煙歴なし，ペット飼育歴なし，住居は築10年のマンションの9階．

職業歴：ガスの配管修理工．

家族歴：両親がいとこ婚である．父が原因不明の呼吸不全で死亡している．50歳の妹は，自覚症状はないが胸部X線写真，胸部CT画像にてPAMに典型的な陰影を認めている (Fig. 1)．

現病歴：幼少時より胸部異常陰影を指摘されていた (6歳時，13歳時の胸部単純写真は現存している : Fig. 2)．50歳時に，自覚症状はなかったが職場の産業医の指示で胸部異常陰影の精査目的に大学病院を受診し，画像所見より肺胞微石症と診断された．2007年11月 (53歳時)，今後の経過観察と加療目的に聖路加国際病院呼吸器内科初診となった．

初診時現症：身長162cm，体重44kg，体温36℃，脈拍60回/min・整，呼吸数14回/min，血圧104/70mmHg，SpO₂ 96% (room air)．意識は清明で，結膜に貧血を認め，黄疸は認めなかった．表在リンパ節は触知しなかった．胸部の聴診では，心音は清で，呼吸音では両側背側で軽度のfine cracklesを聴取した．腹部の所見では，肝脾腫は認めなかった．四肢に浮腫はなかったが，ばち状指を認めた．チアノーゼは認めなかった．神経学的所見に異常を認めなかった．

初診時検査成績：血液検査ではHb 10.3g/dlの貧血を認めた．生化学ではCre 5.67mg/dl，BUN 80.8mg/dlの腎機能障害を認めた．Alb 3.3g/dl，Ca 8.4mg/dlであっ

連絡先：仁多 寅彦

〒104-8560 東京都中央区明石町9-1

^a 聖路加国際病院呼吸器内科

^b 同 腎臓内科

^c 埼玉医科大学呼吸器内科

(E-mail: jintato@luke.or.jp)

(Received 28 Sep 2011/Accepted 30 Nov 2011)

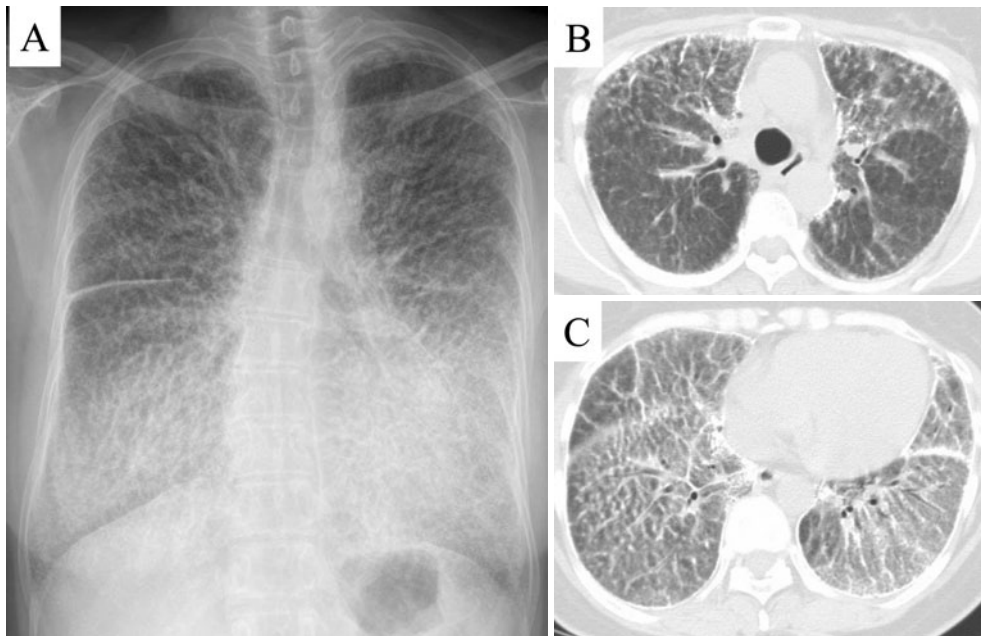


Fig. 1 (A) Chest X-ray and (B, C) chest CT of patient's younger sister. She had no symptoms. Chest X-ray and CT were showing typical findings of pulmonary alveolar microlithiasis (PAM).

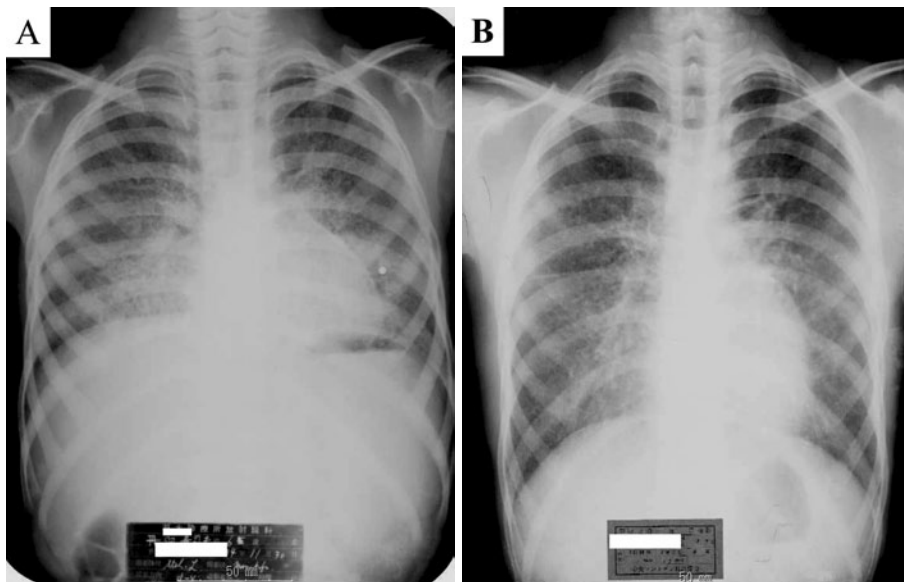


Fig. 2 (A) Chest X-ray obtained at 6 years of age and (B) at 13 years, showing bilateral diffuse ground-glass opacities and faint calcific densities.

た。室内気で測定した動脈血液ガス分析では、pH 7.378, PaO₂ 89.0 mmHg, PaCO₂ 36.5 mmHg, HCO₃⁻ 21.0 mmol/Lであった。末梢血からDNAを抽出し解析した結果、SLC34A2遺伝子のexon 1~10の欠失が確認された。心エコー検査では推定収縮期肺動脈圧 72 mmHgの肺高血圧を認めた。

初診時胸部単純写真 (Fig. 3) : 胸郭に比べて両肺の縮

小を認める。全肺野で肺野濃度上昇があり、びまん性に広がり網状影に重なる微細粒状石灰化陰影を認める。心陰影、横隔膜面は不鮮明である。左腹部に石灰化を認める。

初診時胸部CT (Fig. 4A~D) : 両肺で肺野条件で肺野全体のすりガラス影と気管支血管束、小葉間隔壁の不整な肥厚を認める。縦隔条件では胸膜下、小葉間隔壁、



Fig. 3 Chest X-ray on initial visit reveals diffuse, ground-glass opacifications in both lung fields and faint sandlike opacities at the lung bases that partially obscured cardiac and diaphragmatic silhouettes.

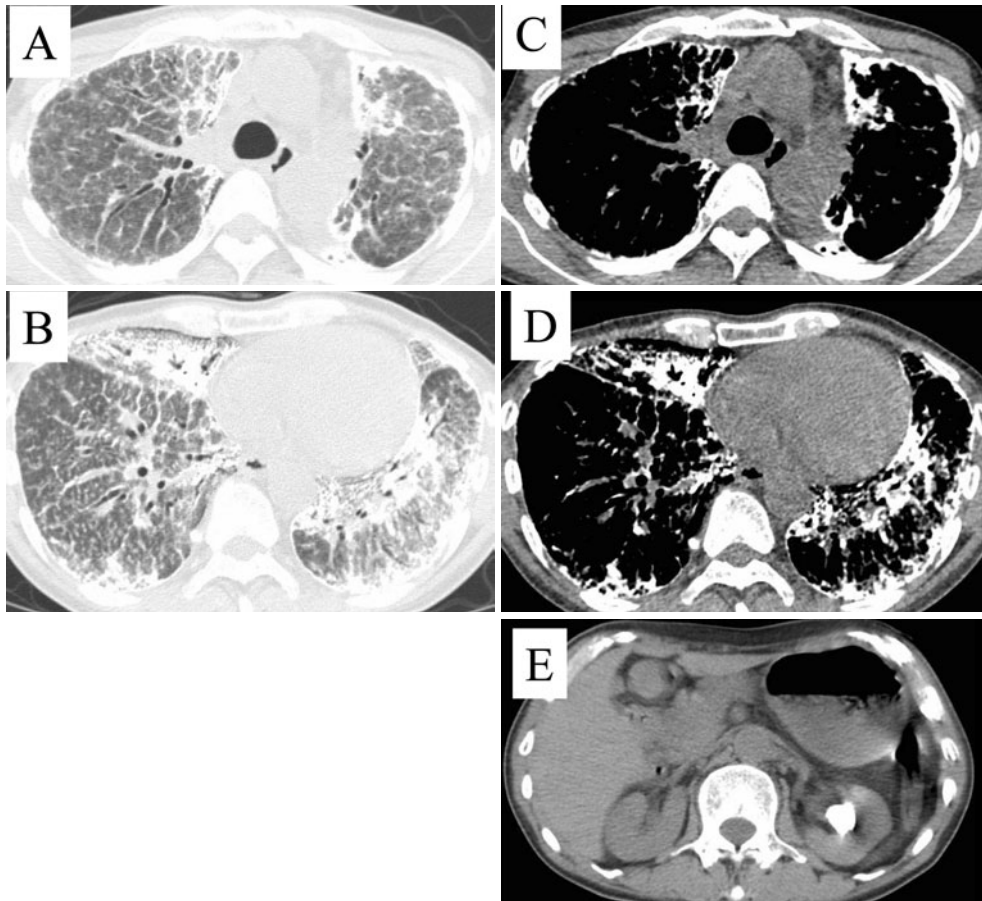


Fig. 4 (A-D) Chest CT scans on initial visit showed diffuse ground-glass opacities throughout both lungs with calcific densities. These densities were found along the bronchovascular bundle and in the dorsal parts of the lung. (E) Abdominal CT scan showed calculus and a slight degree of hydronephrosis in the left kidney.

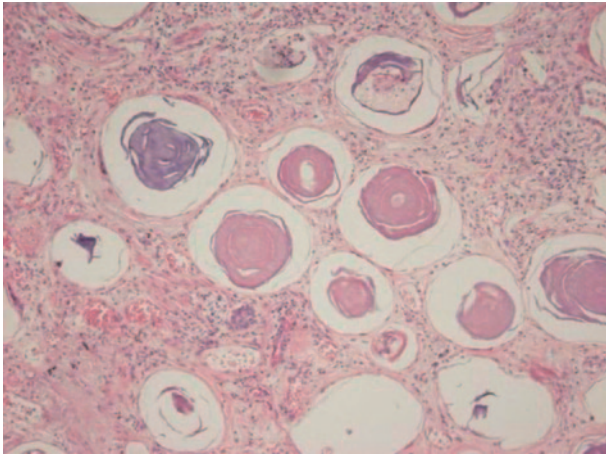


Fig. 5 Histopathological examination of lung autopsy showed multiple calcispherites in the alveoli.

気管支血管束に沿った石灰化を認め、石灰化は一部融合して肥厚している。胸膜の著明な石灰化を認める。

初診時腹部CT (Fig. 4E)：左腎盂に腎結石を認め、軽度の水腎症を認める。他に腹腔内臓器に石灰化を認めない。

受診後経過：2007年11月の初診時は、軽度の労作時呼吸困難を認めていた。肺高血圧症の治療には、換気血流不均等への影響を考慮してシルデナフィル (sildenafil) を選択したが、明らかな改善を認めなかった。2007年12月から2008年2月までプレドニゾロン (prednisolone) 投与を行ったが呼吸状態の改善は認めず、2008年10月より在宅酸素を導入し、2009年5月からは在宅人工呼吸器を併用した。呼吸不全のため2010年10月に死亡した。腎機能障害に関しては、2007年12月に左前腕にシャントを造設し血液透析を行っていたが、2008年12月に肺性心による右心不全の増悪があり、右心負荷の軽減のためシャントを閉鎖し腹膜透析となっていた。剖検では、両肺は軟骨様に硬く、左肺 920 g、右肺 1,350 g と著明に重量の増加を認めた。組織学的には全肺葉の肺胞腔内に、長径 100~300 μm の同心円状の層状構造を示す微石を認めた (Fig. 5)。微小結節周囲、肺胞壁、間質に線維化を認めたが肺胞の基本構築はほぼ保たれていた。肺小動脈壁の中膜の肥厚は目立たないが右室は壁肥厚を認めた。両腎は委縮した透析腎の状態で、慢性腎不全を示唆する所見であった。左腎結石を認めたが肺胞内の微石とは明らかに構造は異なるものであり、肺以外の臓器にリン酸カルシウムの沈着を示唆する所見は認めなかった。

考 察

肺胞微石症は、1918年に Harbitz により最初の報告がなされ³⁾、1933年に Pühr ら⁶⁾によって命名された常染

色体劣性遺伝疾患⁷⁾であり、以後、世界で500例以上、日本でも110例以上の報告がある¹²⁾。Castellana らの391例の報告⁸⁾によると、139例 (35.6%) が家族内発生であった。日本での症例の検討でも近親婚の頻度は高く、高率な水平伝播、近親婚家系への集積、男女同一の発生頻度など、常染色体劣性遺伝に合致した所見がみられる⁹⁾。本症例も両親がいとこ婚であり、妹も無症状ではあるがPAMに特徴的な画像所見を呈している (Fig. 1)。

近年、萩原らと Corut らの2つのグループによって、IIb型ナトリウム依存性リン運搬蛋白をコードしている SLC34A2 遺伝子の不活化変異が、PAM患者にみられることが報告され^{3,4)}、本疾患に特徴的な微石の発生機序についても解明が進んでいる。肺サーファクタントの主成分であるリン脂質は、II型肺胞上皮細胞によって吸収されると考えられている。IIb型ナトリウム依存性リン運搬蛋白はII型肺胞上皮細胞の表面に発現し、リンを細胞外から細胞内へと運搬する。PAMではこの蛋白の機能欠損の結果、肺胞内のリンイオン濃度が上昇し、局所でカルシウムと結合してリン酸カルシウムを主成分とする微石が生じると考えられている⁹⁾。

PAMは、胸部単純写真で吹雪様陰影・砂嵐様陰影、CT写真にて胸膜下・小葉間隔壁・気管支血管束に沿った石灰化、一部濃厚な融合性石灰化という特徴的な画像所見¹⁰⁾を呈し、報告例の多くは健康診断・家族健診などで発見され画像診断と家族歴により診断されている¹⁾。また、経気管支肺生検や外科的生検・剖検・気管支肺洗淨などで層状構造を有する特徴的な微石を確認することで病理学的診断を得ることができる。

立花らによる我が国のPAM 111例の検討では、病変は肺のみに観察され、透析を施行した例はなく¹¹⁾、海外でも透析を施行した報告はない。本症例の腎不全は高血圧症による腎硬化症が原因と考えられる。54歳時より血液透析を行っていたが、55歳時に肺性心による右心不全時に右心負荷の軽減のためシャントを閉鎖し腹膜透析となっている。人工透析開始後も緩徐ではあるが呼吸不全は進行しており、人工透析による微石症の改善は認められなかった。

現在のところPAMには確立した治療法はない。微石が物理的、化学的刺激により胞隔炎を引き起こし、その結果として生じる間質の線維化が直接の呼吸不全の原因と思われるため¹²⁾、胞隔炎の軽減を目的に本症例ではステロイド投与を一時期行ったが改善は認めなかった。PAMの本態はリンの代謝異常であることが解明されていることから、今後は肺胞内のリンイオン濃度低下をターゲットとして治療戦略をたてる必要があると思われる¹³⁾。また、海外ではPAMに対する肺移植の報告¹⁴⁾¹⁵⁾もあり、現在無症状の妹については今後の選択肢

の一つとなるかもしれない。

PAMは小児期に無症状でびまん性肺陰影で発見される例が多く、成人後に軽度の労作時の息切れが出現し、疾患の進行とともに中年以降に呼吸不全・右心不全となり、その長期予後は不良である¹⁾。本症例も53歳で軽度の労作時呼吸困難が出現し56歳で呼吸不全で死亡した。33年の経過後の呼吸不全死亡例が報告されているが¹⁶⁾、本症例は幼少時の画像が残存しており50年の経過を確認できた点は貴重であったと考えている。本症例は呼吸不全の出現後、在宅酸素療法を開始し呼吸不全の進行後は在宅人工呼吸器を併用した。呼吸管理の進歩により、PAM患者が、呼吸不全の出現、進行後も在宅で過ごせる時間は以前に比べて延長していると思われる。原因遺伝子が発見されたことにより病態の解明が進んでおり、今後根本的な治療法が開発されることが期待される。

本論文の要旨は、第185回日本呼吸器学会関東地方会(2009年7月、東京)にて発表した。

引用文献

- 1) Mariotta S, Ricci A, Papale M, et al: Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 173-81.
- 2) Tachibana T, Hayashi S, Jokoh T, et al. Diagnosis and management of pulmonary alveolar microlithiasis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18 (Suppl 1): 58.
- 3) Huqun, Izumi S, Miyazawa H, et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 263-8.
- 4) Corut A, Senyigit A, Ugur S, et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 650-6.
- 5) Harbitz F. Extensive calcification of the lungs as a distinct disease. *Arch Intern Med* 1918; 21: 139-46.
- 6) Pühr L. Mikrolithiasis alveolaris pulmonum. *Virchows Arch Path Anat* 1933; 290: 156-60.
- 7) Sosman MC, Dodd GD, Jones DW. The familial occurrence of pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Roentgenol* 1957; 77: 947-1012.
- 8) Castellana G, Gentile M, Castellana R, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical features, evolution of phenotype, and review of the literature. *Am J Med Genet* 2002; 111: 220-4.
- 9) 萩原弘一, 立花暉夫, 上甲 剛. 肺胞微石症. *日本臨牀* 2008; 12: 492-501.
- 10) Herbich TH, Wojnarovsky C, Wunderbaldinger P, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in children: Radiographic and high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 63-5.
- 11) 立花暉夫, 上甲 剛, 萩原弘一, 他. 日本の肺胞微石症, 経年的検討. *日呼吸会誌* 2008; 46 (増刊号): 269.
- 12) 萩原弘一. 肺胞微石症の成因と治療. *日胸臨* 2008; 67: 294-302.
- 13) 萩原弘一. びまん性肺疾患 診断と治療の進歩 最近の話題 肺胞微石症. *日内会誌* 2006; 95: 1036-41.
- 14) Stamatis G, Zerkowski HR, Doetsch N, et al. Sequential bilateral lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 972-5.
- 15) Edelman JD, Bavaria J, Kaiser JR, et al. Bilateral sequential lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis. *Chest* 1997; 112: 1140.
- 16) 石田 直, 松村栄久, 三宅淳史, 他. 33年の経過後呼吸不全を呈し気管支肺胞洗浄にて微石を証明した肺胞微石症の1例. *日胸疾患会誌* 1991; 29: 627-31.

Abstract**A case of pulmonary alveolar microlithiasis in which dialysis was performed for the concomitant renal disease**

Torahiko Jinta ^a, Yutaka Tomishima ^a, Hidehito Horinouchi ^a, Kumiko Shimazaki ^b, Fumika Taki ^b, Naoki Nishimura ^a, Hitoshi Miyazawa ^c, Koichi Hagiwara ^c and Naohiko Chohnabayashi ^a

^a Department of Respiratory Medicine, St. Luke's International Hospital

^b Department of Nephrology, St. Luke's International Hospital

^c Department of Respiratory Tract Medicine, Saitama Medical University

This is a case report of a 53-year-old male with pulmonary alveolar microlithiasis. He was diagnosed as having pulmonary alveolar microlithiasis at the age of 50 from a chest X-ray that was one of several occasionally taken at a health examination. Chest X-rays taken at the ages of 6 and 13 years were retrospectively confirmed to have characteristic findings of pulmonary alveolar microlithiasis. His asymptomatic sister demonstrated a chest X-ray characteristic to pulmonary alveolar microlithiasis. Mutation of *SLC34A2* gene was identified. He was referred to our hospital because of dyspnea on exertion and renal dysfunction. The latter was diagnosed 2 years ago and was caused by renal sclerosis resulting from hypertension. With the progression of both chronic respiratory failure and renal failure, he was put on a mechanical ventilation and peritoneal dialysis. Dialysis did not decelerate the progression of respiratory failure. To our best knowledge, this is the first case of pulmonary alveolar microlithiasis in which the effect of dialysis was evaluated.