

●症例報告●

長期管理を行った肺サーファクタント蛋白 C 遺伝子変異を有する 先天性肺胞蛋白症の 1 例

立石 格¹⁾・中野裕介²⁾・粟生耕太³⁾・佐近琢磨⁴⁾

キーワード：先天性肺胞蛋白症，肺サーファクタント蛋白 C，遺伝子変異，高頻度振動換気，
ハイドロキシクロロキン，肺移植

要 旨

9 年間にわたる管理を行った先天性肺胞蛋白症の男児例を経験した。患者は生直後から重篤な呼吸障害で発症し、肺サーファクタント蛋白 C (surfactant protein C : SP-C) の遺伝子異常 (Ser61Gly) による先天性肺胞蛋白症と診断した。高頻度振動換気を用いた呼吸管理とステロイド・ハイドロキシクロロキン (hydroxychloroquine : HCQ) の投与で救命でき、2 歳 9 か月で NICU を退院したが、ステロイドと HCQ からは離脱できなかった。8 歳以降は呼吸不全が増悪したため血縁者からの生体肺移植を計画したが、移植直前に病像は急速に増悪し、移植を行ったものの術後 4 か月で死亡した。先天性肺胞蛋白症は生後早期に発症する間質性肺疾患に分類される。SP-C 遺伝子異常による特発性間質性肺炎では HCQ が著効したとする報告もあるが、その作用機序は未だ明らかではなく無効例も存在する。今後、病態に関する理解が深まり、適切な内科的治療や移植に向けた術前管理について解明されていくことが望まれる。

I. はじめに

肺胞蛋白症は終末細気管支から肺胞腔内にサーファクタント由来物質が異常貯留する希少疾患である^{1,2)}。そのうち種々の遺伝子異常に由来するものが先天性肺胞蛋白症であり、その原因として、致死的な経過をたどる肺サーファクタント蛋白 B (surfactant protein B : SP-B) 遺伝子異常による SP-B 欠損症や、肺サーファクタント蛋白 C (surfactant protein C : SP-C) 遺伝子異常、ATP binding cassette protein A3 (ABCA3) 遺伝子異常、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte and macrophage colony-stimulating factor : GM-CSF) に対する受容体異常などが挙げられている³⁾。従来、生後早期から発症する肺胞蛋白症は極

めて予後不良な疾患であるとされてきたが、最近では急性期を救命できたとする報告^{4,5)}もみられる。

今回私たちは、生直後から呼吸障害を認め、先天性肺胞蛋白症と診断して高頻度振動換気 (high frequency oscillatory ventilation : HFOV) とステロイドで治療を開始し、さらに SP-C 遺伝子異常が判明したためにハイドロキシクロロキン (hydroxychloroquine : HCQ) の投与を併用して新生児期を救命し得たが、ステロイドと HCQ から離脱できず、9 歳の時に生体肺移植を行ったものの術後約 4 か月で死亡した症例を経験した。その臨床経過とともに、病態・急性期の治療・長期的な管理についての考察を加えて報告する。

II. 症 例

症 例：日齢 1 の男児。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：在胎 39 週 1 日、出生体重 3,755g で正常分娩にて出生した。母体の妊娠経過に異常なし。生後まも

1) 済生会横浜市東部病院 重心施設

2) 横浜市立大学医学部附属病院 小児循環器科

3) 大和市立病院 小児科

4) 藤沢市民病院 小児科

[受付日：2016 年 4 月 21 日 採択日：2017 年 2 月 24 日]

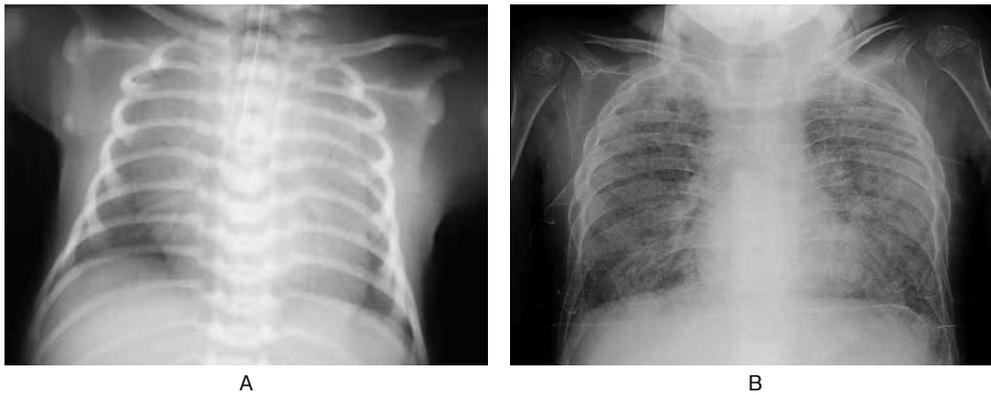


Fig. 1 Chest radiographs

A : Diffuse, ground glass appearance with air bronchograms on admission
 B : Progression of ground glass appearance with focal emphysematous regions at 8 years 11 months of age

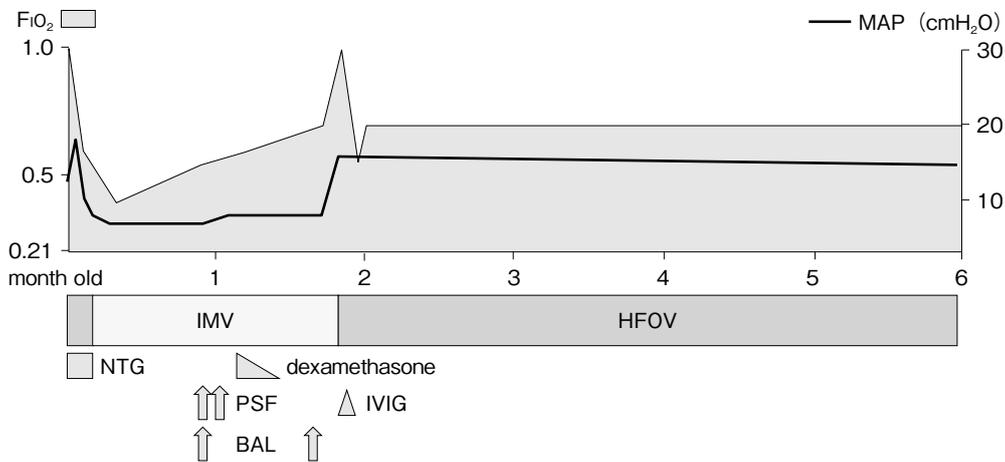


Fig. 2 Clinical course 1

MAP : mean airway pressure, IMV : intermittent mandatory ventilation,
 HFOV : high frequency oscillatory ventilation, NTG : nitroglycerin, PSF : pulmonary surfactant,
 IVIG : intravenous immunoglobulin, BAL : bronchoalveolar lavage

なくから呼吸障害が出現し増悪傾向となったため、日齢1にNICUへ入院となった。

入院時現症：全身チアノーゼを認め、 FiO_2 1.0でのmask & bagによる換気下で動脈血酸素飽和度 (SpO_2) は85%であった。呼吸数60/分と軽度の多呼吸があり、全肺野にcoarse cracklesを聴取した。血液検査では、静脈血液ガスで PCO_2 54.2mmHgと軽度の炭酸ガス貯留を呈していた。心臓超音波検査では心奇形なく、動脈管、卵円孔とも右左優位の短絡を認めた。胸部X線写真では、気管支透亮像を伴うび慢性的のすりガラス状陰影が認められた (Fig. 1A)。

生後6か月までの経過 (Fig. 2)：NICU入院後、気管挿管して間欠的強制換気 (intermittent mandatory ven-

tilation : IMV) で呼吸管理を開始した。入院時の胸部X線写真や心臓超音波検査の結果から何らかの肺疾患に新生児遷延性肺高血圧症を合併していると判断し、ニトログリセリンの投与を開始し、HFOVに切り替えたところ酸素化の改善が得られ、日齢6以降IMVに戻した。肺疾患としては新生児呼吸窮迫症候群やB群溶連菌による先天肺炎が鑑別に挙げられたが、臨床経過や血液検査などからどちらも否定的であった。酸素化は次第に再増悪し、胸部X線写真で肺野はすりガラス状で変化がみられないことから先天性肺胞蛋白症を強く疑い、人工肺サーファクタント投与、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL)、ガンマグロブリン投与を試みたが、いずれも無効であった。日齢28の胸部

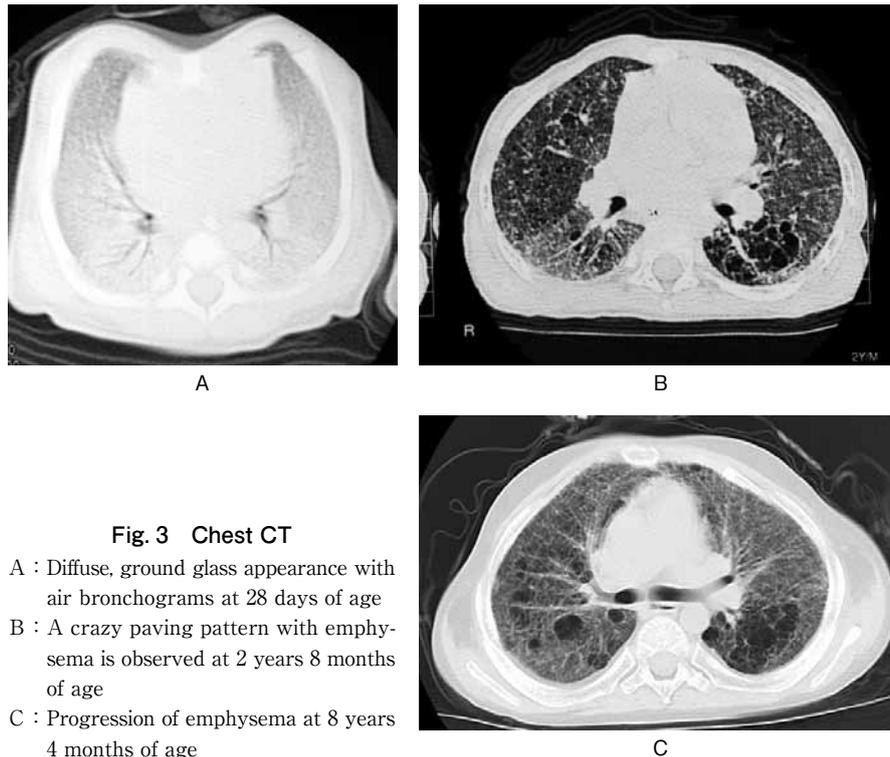


Fig. 3 Chest CT

- A : Diffuse, ground glass appearance with air bronchograms at 28 days of age
 B : A crazy paving pattern with emphysema is observed at 2 years 8 months of age
 C : Progression of emphysema at 8 years 4 months of age

CT (Fig. 3A) では両側肺野にび漫性の透過性低下と気管支透亮像を認め、診断確定のため気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) の解析を行った。外観は乳白色で鏡検上PAS陽性顆粒状物質を認め、BALF中の肺サーファクタント蛋白Aは増加しリン脂質成分比は0.35と低下しており、成熟SP-Bは陽性であった。以上よりSP-B欠損ではない先天性肺胞蛋白症と考え、SP-CとABCA3の遺伝子解析と抗GM-CSF抗体の検索を行った。SP-Cの遺伝子解析で、exon2において一塩基変異のヘテロ接合 (Ser61Gly) を認めた。ABCA3遺伝子解析では患児、父親ともにヘテロのアミノ酸変異 (A1362V) を認めたが、ABCA3はホモのアミノ酸変異で発症する劣性遺伝形式をとるとされており⁶⁾、SP-C遺伝子変異による先天性肺胞蛋白症と診断した。

日齢50にはIMVの換気条件を、 FiO_2 1.0、平均気道内圧 (mean airway pressure : MAP) $15\text{cmH}_2\text{O}$ まで上げなくては酸素化が維持できなくなり、日齢54にHFOVを再開した。HFOVにしてからは FiO_2 0.7前後、MAP $15\text{cmH}_2\text{O}$ 、ストロークボリューム15と高い呼吸器条件を要したものの、呼吸状態は増悪することなく経過したが、改善傾向もみられない状態が続いた。

生後6か月以降、NICU退院までの経過 (Fig. 4) : 8か月時に呼吸状態が悪化し、9か月にはMAP $23\text{cmH}_2\text{O}$ 、 FiO_2 0.9を要したが換気障害はなく、ストロークボリューム10以下で管理できた。ステロイドパルス療法を行って酸素化はやや改善したが、2週間前後の間隔で行った2回目、3回目のパルス療法では明らかな効果は得られなかった。プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 2mg/kg/日 による後療法と、HCQを 9mg/kg/日 で併用したところ、徐々にではあるものの酸素化は改善した。HFOVのストロークボリュームを低下させつつ酸素化をモニターしながらMAPを慎重に下げていくという呼吸器設定の調節を行い、1歳4か月で持続気道陽圧 $9\text{cmH}_2\text{O}$ の管理となった。1歳8か月には持続気道陽圧 $5\text{cmH}_2\text{O}$ 、 FiO_2 0.45~0.6まで下げられ、1歳9か月直前には人工呼吸器から離脱して、経鼻酸素 $1\sim 3\text{L/分}$ で $SpO_2 > 95\%$ を維持できた。PSLは 0.5mg/kg/日 まで漸減でき、経鼻酸素の流量が $2\sim 5\text{L/分}$ で安定したため、在宅酸素療法 (home oxygen therapy : HOT) を導入して2歳9か月でNICUを退院となった。退院前に行った胸部CT (Fig. 3B) では、crazy pavingパターンを認める部位と背側の気腫像が混在していた。経過中、SP-A、SP-D、KL-6は上昇を示したものの本

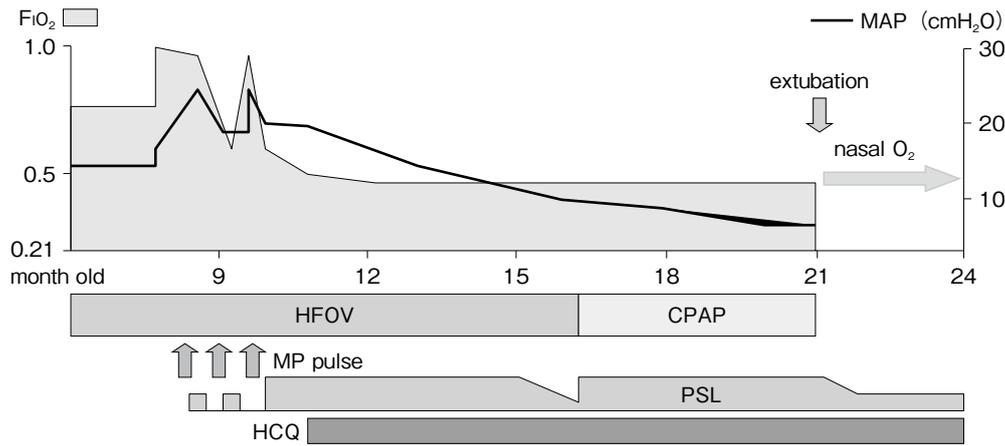


Fig. 4 Clinical course 2

CPAP : continuous positive airway pressure, MP : methylprednisolone, PSL : prednisolone, HCQ : hydroxychloroquine

症例においてはその推移は必ずしも病勢と一致せず、治療効果の評価に有用ではなかった。

NICU 退院後の経過：気道感染による増悪と、それに対するステロイドの増量で軽快が得られることを繰り返し、PSLを0.8～1.5mg/kg/日から減量できない状態が続いた。睡眠中は酸素2.5L/分で酸素化安定していたが、労作時は5L/分を要した。HCQは9mg/kg/日前後の投与量で継続した。しかし、8歳4か月時の胸部CTでは気腫像が増悪しており（Fig. 3C）、内科的治療の継続は困難と考え、京都大学医学部附属病院呼吸器外科に生体肺移植を依頼することとなった。8歳の時点で精神運動発達に異常はみられなかったが、PSLの副作用である低身長と骨粗しょう症が認められ、身長は4歳から90cm前後で伸びがみられず-8SDになっていた。眼科的にも定期的に検診を受けていたが、眼底や透光帯、眼圧に異常は認められなかった。

8歳8か月時にインフルエンザBに罹患してから酸素流量が増え、肺移植1か月前に当院へ入院して nasal high flow による管理を必要とした。X線写真では肺気腫像を伴うすりガラス状陰影の増悪を認めた（Fig. 1B）。PSLを増量したが酸素化の改善が得られないまま京大病院呼吸器外科に転院し、両側生体肺移植（祖父と母よりそれぞれ右中葉を移植）を行ったが、肺高血圧・気管支吻合部狭窄・出血・敗血症といった合併症から回復できず、膜型人工肺を用いた体外循環から離脱できないまま術後112日目に永眠した。

Ⅲ. 考 察

本症例が急性期を脱しHOT下に退院できたことは、ステロイドとHCQの併用がやや有効であったことと、長期間必要であった人工呼吸管理をIMVより肺損傷が少ないとされるHFOVで行ったことの2点によるものと思われる。

先天性肺胞蛋白症は肺移植以外に有効性が確立された治療法はなく、ステロイド投与、肺サーファクタント気管内投与、BALや対症療法を行うが多くの症例において予後不良である。低 γ グロブリン血症を合併した症例で γ グロブリン投与が有効であったとする報告⁵⁾はあるが、その作用機序は不明である。ステロイドは、その抗炎症作用により肺間質の慢性炎症を抑制するという点から特発性間質性肺炎の第1選択薬になっている⁷⁾ことと、クロロキンまたはHCQが特発性間質性肺炎やSP-C遺伝子異常を有する間質性肺炎に有効であったという報告^{8~12)}がみられることより、本症例ではNICU入院中から両者の併用を行った。1回目のパルス療法以外ステロイド投与の明らかな効果はみられなかったが、減量を試みると酸素化が悪化していたことから、全く無効であったとは言えないであろう。HCQは開始後徐々に酸素化が改善し呼吸器から離脱できたので有効であったと思われるが、ステロイドから離脱できるほどの効果は認められなかった。HCQは6～10mg/kg/日の投与量が推奨されており¹³⁾、本症例では8～9mg/kg/日で投与した。現在、HCQは6.5mg/

kg/日を超えない投与量で全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデスに対する有効性と安全性が確認され、両者を適応症として2015年9月から国内で販売されるようになってきている¹⁴⁾。

HCQの特発性間質性肺炎やSP-C遺伝子異常を有する間質性肺炎における作用機序は明らかにされていないが、さまざまな免疫反応を抑制することで炎症を制御して効果を発揮する可能性が示されてきた。また、HCQはpro SP-Cのペプチド切断を抑制することが分かっており、HCQの投与により変異SP-Cの生成・肺胞腔への分泌が抑制される可能性も示唆されている⁷⁾。SP-Cは肺胞II型上皮細胞で生成されるが、まずアミノ酸197個で分子量22,000ダルトンのSP-C前駆体pro SP-Cが産生され、このpro SP-Cは小胞体からゴルジ装置へと輸送され、多小胞体を経て層状体内にSP-Bやリン脂質と一緒に充てんされる。この間、C末端領域・N末端領域各2回ずつの切断を受け、最終的には35個のアミノ酸から成る成熟SP-Cとなり肺胞腔へ分泌される⁷⁾。Beersら¹⁵⁾は遺伝子変異によるpro SP-Cの細胞内での振る舞いは、アミノ酸の置換・欠失を受けた領域により、①94番目以降のアミノ酸領域に変異が起きた場合は、正常SP-C分泌の低下、②59～93番目のアミノ酸領域に変異が起きた場合は、肺サーファクタント再取り込みの阻害、③1～33番目のアミノ酸領域に変異が起きた場合は、SP-Cの小胞体内への蓄積、といった異常を生ずるとしている。このようにSP-Cは遺伝子変異が起こる領域により病態が異なるため、症例によってHCQの効果に違いがあるのかもしれない。実際、SP-Cの遺伝子変異を認める先天性肺胞蛋白症ながらHCQが無効であったとする報告もある⁴⁾。HCQは上記の②領域に相当するアミノ酸変異がある場合の肺サーファクタント再取り込み障害には効果が低いのかもし、本症例では62番目のアミノ酸変異があったため肺胞腔内にサーファクタント由来物質が貯留し、HCQの効果が得られにくい病態であった可能性はある。しかし、pro SP-Cの49番目のアミノ酸が置換されていた症例⁹⁾と45番目のアミノ酸が置換されていた症例の報告⁴⁾では、前者は月齢5の発症でHCQが著効し、後者は生後早期の発症でHCQは無効であった。どちらも成熟SP-Cになる24～58番目のアミノ酸領域の変異であるにも拘らず、HCQの治療効果が異なる。このことは、変異の起きる領域の違いのみで病態の多

様性を説明することはできない可能性を示唆している。発症時期によってもHCQの有効性は異なり、検索し得た範囲では、SP-C遺伝子異常のある肺疾患において生後早期から発症する症例にHCQが著効したという報告はない。

本症例のX線写真やCTの所見によると、日齢28にはび慢性すりガラス状陰影を呈していたが、生後2歳8か月には間質性肺炎の所見と気腫像が混在するものへと変化しており、間質性肺炎に人工換気による二次的な肺損傷が加わったためと思われる。比較検討ができないので断定的なことは言えないが、HFOVを用いたことで肺損傷を最小限に抑えられたと思われ、IMVで人工換気を継続していたら救命できなかった可能性が高い。高いMAPを要する場合は肺損傷を抑制する目的でHFOV装着を考慮すべきで、特に新生児ではその有用性が高いと思われる。ただし、脳うっ血のリスクを高める可能性も指摘されており、脳室内出血のリスクが高い早産児では注意が必要である。

HFOVの長期管理におけるその他の問題としては、人工呼吸管理中に児が寝返りやつかまり立ちまでできるようになっていたことが挙げられるが、経鼻挿管にして呼吸器回路と気管チューブの間に蛇管をつけるなどして対応可能で、啼泣などの不穏時のみに鎮静薬を投与することで管理できた。

IV. 結 語

SP-C遺伝子変異を有する先天性肺胞蛋白症の1例を経験した。PSLとHCQを併用したことと、HFOVによる呼吸管理により肺損傷を最小限に抑えられたことでNICUを退院できたが、8歳で増悪し、9歳で生体肺移植を行ったものの死亡した。今後、症例の蓄積によりその病態に対する理解が深まり、適切な内科的治療や移植する場合の術前管理について解明されていくことを望んで止まない。

〈謝辞〉

稿を終えるにあたり、生体肺移植により患者救命に尽力してくださった京都大学医学部附属病院呼吸器外科の青山晃博先生・伊達洋至先生、SP-C遺伝子解析をしていただいた東京医科大学呼吸器内科の瀬戸口靖弘先生・北海道大学病院周産母子センターの秋元琢真先生・長和俊先生、BALFの解析をしていただいた札幌医科大学医科学講座の黒木由夫先生、抗GM-CSF抗体の検査をしていただいた新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター中田光先生、ABCA3の遺伝子解析をしていただいた秋

田大学医学部の坂信宏先生に深謝いたします。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

HCQを本症例に投与するにあたり、院内倫理委員会の承認を得た。

参考文献

- 1) 元井奈都紀, 田中健之, 中田 光ほか: 成人発症のGM-CSF受容体 common β 鎖発現異常による先天性肺胞蛋白症の分子機序. 分子呼吸器病. 2011; 15: 106-10.
- 2) 平成 22 ~ 23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業肺胞蛋白症の難治化要因の解明, 診断, 治療, 管理の標準化と指針の確立研究班 肺胞蛋白症の診断, 治療, 管理の指針【I】肺胞蛋白症総論. 2012; 22-30.
- 3) 平成 22 ~ 23 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業肺胞蛋白症の難治化要因の解明, 診断, 治療, 管理の標準化と指針の確立研究班 肺胞蛋白症の診断, 治療, 管理の指針【II】肺胞蛋白症各論 (C) 先天性肺胞蛋白症および肺サーファクタント関連遺伝子変異由来の肺胞蛋白症. 2012; 113-7.
- 4) 小杉勇二郎, 市山正子, 長 和俊ほか: 肺サーファクタント蛋白 C 遺伝子異常による先天性肺胞蛋白症の 1 例. 日周産期・新生児会誌. 2013; 49: 1346-51.
- 5) 長 和俊: γ グロブリン投与による先天性肺胞蛋白症の治療. 分子呼吸器病. 2006; 10: 244-6.
- 6) Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, et al: ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. N Engl J Med. 2004; 350: 1296-303.
- 7) 後藤幹生: サーファクタントプロテイン C 遺伝子変異と乳児の特発性間質性肺炎について. 小児科臨床. 2005; 58: 2061-71.
- 8) Rosen DM, Waltz DA: Hydroxychloroquine and surfactant protein C deficiency. N Engl J Med. 2005; 352: 207-8.
- 9) 後藤幹生: SP-C 遺伝子変異を有しヒドロキシクロロキンが著効した特発性間質性肺炎の乳児例. 日誌. 2006; 110: 956-61.
- 10) 古賀一吉, 加野草平, 大塚純一ほか: クロロキンが有効であった特発性間質性肺炎の 1 例. 日小呼誌. 1998; 9: 4-10.
- 11) 山本 剛, 松本一郎, 小田嶋博ほか: 特発性間質性肺炎に著効したクロロキン療法の経験. 日小呼誌. 2003; 14: 16-22.
- 12) 小久保雅代, 坂田 宏, 丸山静男ほか: クロロキンが著効した特発性間質性肺炎の 6 歳男児例. 日誌. 2004; 108: 1421-6.
- 13) Balasubramanyan N, Murphy A, O'Sullivan J, et al: Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. Pediatr Pulmonol. 1997; 23: 55-61.
- 14) 古川福実, 衛藤 光, 山本一彦ほか: ヒドロキシクロロキン適正使用の手引き. 日本皮会誌. 2015; 125: 2049-60.
- 15) Beers MF, Mulugeta S: Surfactant protein C biosynthesis and its emerging role in conformational lung disease. Annu Rev Physiol. 2005; 67: 663-96.

A case of congenital alveolar proteinosis with a surfactant protein C gene mutation managed over a long term period

Itaru TATEISHI¹⁾, Yusuke NAKANO²⁾, Kota AO³⁾, Takuma SAKON⁴⁾

¹⁾ Institute of Severely Disabled Children, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital

²⁾ Yokohama City University, Pediatric Cardiology

³⁾ Department of Pediatrics, Yamato Municipal Hospital

⁴⁾ Department of Pediatrics, Fujisawa City Hospital

Corresponding author : Itaru TATEISHI

Institute of Severely Disabled Children, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital
3-6-1 Simosueyoshi, Tsurumi-ku, Yokohama City, Kanagawa, 230-0012, Japan

Key words : congenital alveolar proteinosis, pulmonary surfactant protein C, genetic mutation, high frequency oscillatory ventilation, hydroxychloroquine, lung transplant

Abstract

We herein report a male infant with congenital pulmonary alveolar proteinosis (CPAP), who had been treated for nine years. He developed severe respiratory distress in the early neonatal period and was diagnosed with CPAP caused by a surfactant protein C (SP-C) gene mutation which resulted in the substitution of glycine for serine. He was treated with high frequency oscillatory ventilation, steroids, and hydroxychloroquine (HCQ). After discharge from the NICU, the patient continued to require steroids and HCQ. Although we planned to perform a living-related lung transplant when he was eight years old, his respiratory condition rapidly deteriorated. In a rescue attempt, we urgently performed the lung transplant, but the patient died four months after the operation.

We believe that CPAP can be categorized as an interstitial lung disease among newborns. Previous reports have indicated that HCQ is effective in treating interstitial lung disease due to SP-C deficiency. However, the findings are conflicting, and other reports have stated that HCQ has no effect on the disease. Details regarding the mechanism of HCQ's involvement in interstitial lung disease are unknown. We hope that an adequate medical treatment methodology for CPAP will be established in the future.

Received April 21, 2016

Accepted February 24, 2017