

## ●症 例

## 家族性間質性肺炎の一家系

岡本 師<sup>1)</sup> 宮崎 泰成<sup>1)</sup> 根井雄一郎<sup>1)</sup> 玉岡 明洋<sup>1)</sup>  
 角 勇樹<sup>1)</sup> 武村 民子<sup>2)</sup> 稲瀬 直彦<sup>1)</sup>

要旨：症例(発端者)は71歳男性、非喫煙者。65歳時に慢性咳嗽で発症し特発性間質性肺炎と診断された。咳嗽と労作時呼吸困難が持続するため当科に入院となり、ステロイド療法を開始したが2カ月後に急性増悪により死亡した。家族歴に間質性肺炎を発端者を含め兄弟7人中4人に認め、発端者の息子3人も後に間質性肺炎と診断された。発症者は全例男性であり、6人に喫煙歴を認めた。診断時の平均年齢は発端者の世代で66.5歳であったのに対し、息子の世代では45.3歳と若年であった。胸部CT所見は世代により差があり、発端者の世代は胸膜下に牽引性気管支拡張や蜂巣肺を認めたが、息子の世代では小葉中心性粒状影や小葉内網状影を認めた。息子3人のサーファクタントプロテインC遺伝子に2カ所の一塩基多型を認めた。

キーワード：家族性間質性肺炎、一塩基多型、サーファクタントプロテイン

Familial interstitial pneumonia, Single nucleotide polymorphism, Surfactant protein

## 緒 言

間質性肺炎の原因は、関節リウマチや強皮症などの膠原病、薬剤や吸入抗原によるアレルギー反応、また、粉じん曝露や感染などがあり多様である。間質性肺炎の原因となる粉じんなどの曝露量は同じでもその発症は様々であることや、間質性肺炎の家族集積性を認めることから、遺伝因子がその発症に関与することが推定される。今回、7人の間質性肺炎を発症した稀な家系を経験したため、臨床情報をまとめ報告する。

## 症 例

症例1(発端者)：71歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難、乾性咳嗽。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴 (Fig. 1)：本例を発端者として、同世代(世代A)7人中4人に間質性肺炎を認めた。息子3人(世代B)のスクリーニングを行ったところ、無症状ではあったが胸部HRCTにて間質性変化を認めた。妻の家系にも2人の間質性肺炎が指摘されている(詳細不明)。また甥や姪の表現型は不明である。近親婚は明らかではない。

生活歴：喫煙・飲酒歴なし、羽毛布団使用歴なし。

鳥飼育歴：幼少期にカナリア、メジロ、鶯を10年間、40歳頃にカナリア、十姉妹を数年間飼育。

職業：教師(チョーク粉の吸入歴があったと考えられる)。

現病歴：1996年に乾性咳嗽が出現し近医を受診したところ特発性間質性肺炎と診断された。2002年に乾性咳嗽と労作時呼吸困難が徐々に悪化したため、精査加療目的に入院となった。

身体所見：身長158cm、体重62kg、血圧130/80mmHg、脈84/分・整、体温36.6℃。表在リンパ節の腫脹なし。両側下肺野にfine cracklesを聴取。ばち指なし。

入院時検査所見 (Table 1)：KL-6、SP-Dの高値を認め、抗核抗体以外の自己抗体は陰性であった。肺機能検査では肺活量と拡散能の低下を認めた。

胸部CT (Fig. 2)：両側下肺野背側優位に牽引性気管支拡張、すりガラス陰影を認めた。

入院後経過：間質性肺炎の原因として、膠原病は臨床経過、身体所見や血清学的所見より否定的であった。鳥飼育歴を認め、血清中の鳩糞に対する特異抗体IgGが陽性であったが、鳩血漿に対するリンパ球増殖試験は末梢血、気管支肺胞洗浄液ともに陰性であった。気管支鏡検査後にステロイド療法を開始したが、2カ月後に間質性肺炎の急性増悪をきたし死亡された。剖検の承諾が得られた。

剖検肺の病理所見：胸膜下の肺胞の虚脱と細気管支の拡張を認め、fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (fNSIP)と考えられた (Fig. 3A)。diffuse alveolar dam-

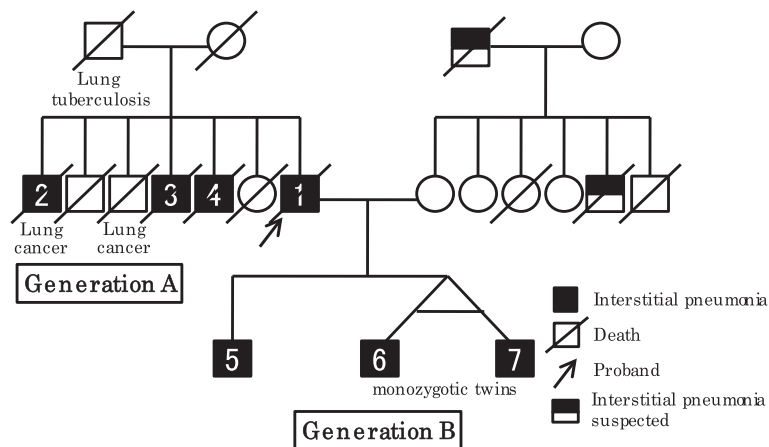


Fig. 1 Pedigree of a family with familial interstitial pneumonia. Cases 1 to 4 are defined as generation A and cases 5 to 7 are defined as generation B. Causes of death apart from interstitial pneumonia are shown below the symbols.

Table 1 Laboratory data on admission

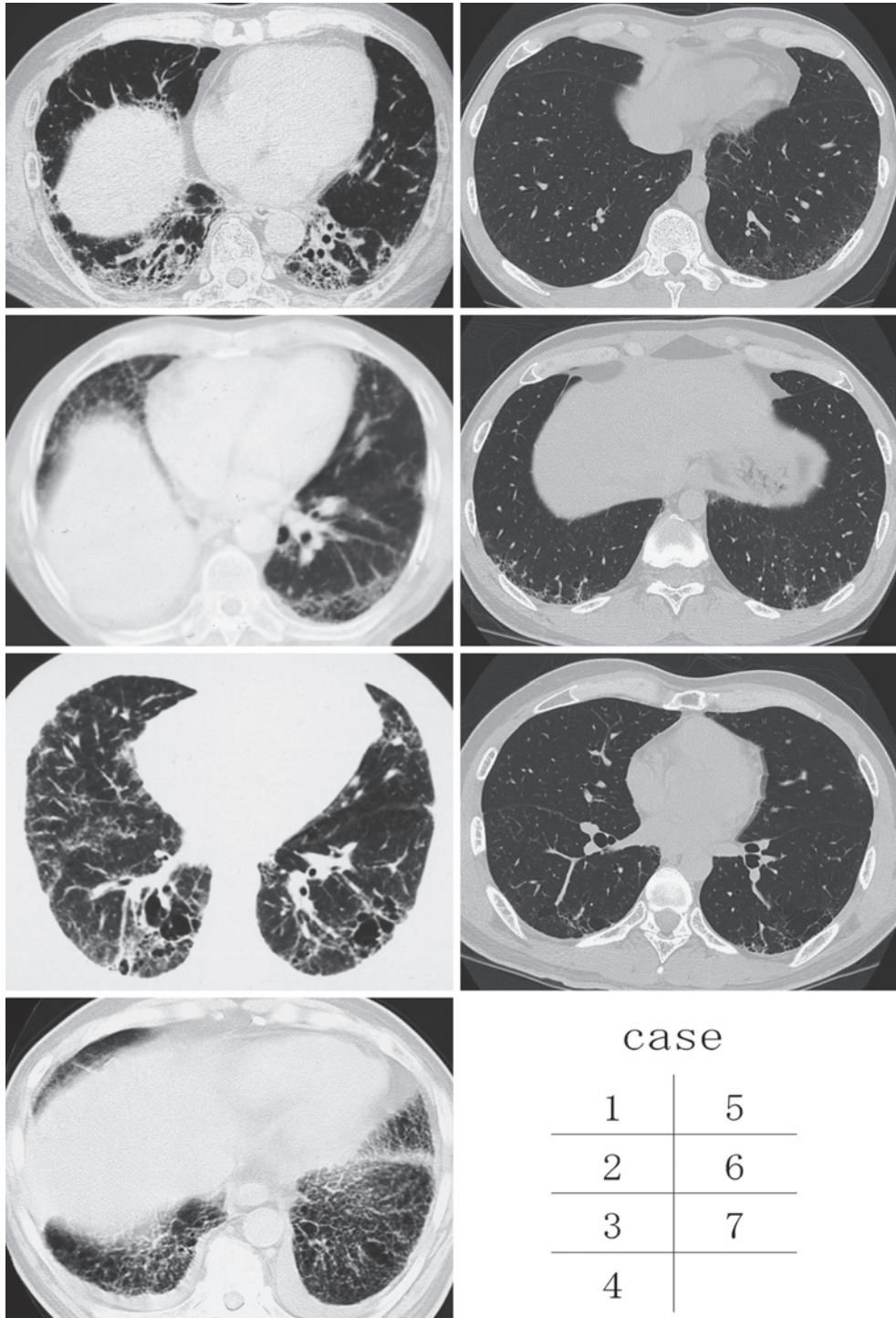
Hematology		Blood gas analysis (room air)	
WBC	6700/ $\mu$ l	pH	7.397
Hb	15.3 g/dl	PaCO <sub>2</sub>	43.3 Torr
Plt	$18.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	PaO <sub>2</sub>	95.0 Torr
Biochemistry		A-aDO <sub>2</sub>	
AST	22 U/l	0.88 Torr	
ALT	14 U/l	Pulmonary function test	
LDH	240 U/l	VC	1.73 L
BUN	14 mg/dl	%VC	55.3%
Cr	0.78 mg/dl	FEV <sub>1.0</sub>	1.40 L
Na	138 mEq/l	FEV <sub>1.0%</sub>	86.4%
K	4.4 mEq/l	DLco	7.76 ml/min/Torr
Serology		%DLco	51.5%
CRP	0.4 mg/dl	DLco/VA	3.417 ml/min/Torr/L
KL-6	727 U/ml	%DLco/VA	78.1%
SP-D	375 ng/ml	Bronchoalveolar lavage fluid (BALF)	
ANA	80 titer	Recovery rate	60.7%
RF	8 IU/ml	Total cell count	$5.38 \times 10^5$ /ml
Anti-SS-A Ab	<10 index	Macrophages	86.4%
Anti-SS-B Ab	<10 index	Lymphocytes	8.7%
MPO-ANCA	<10 EU	Neutrophils	4.3%
		Eosinophils	0.6%

ANA: antinuclear antibody, RF: rheumatoid factor, Ab: antibody

age (DAD) の併存もあり肺胞上皮細胞の剥離、腫大、再生異型が見られた (Fig. 3B). わずかに残る正常肺胞の肺胞上皮細胞には腫大や細胞質の泡沫状変化を認めなかった (Fig. 3C).

症例 1 から 7 の臨床情報を検討した (Table 2). 症例 1, 5, 6, 7 は当院に通院していたが、症例 2, 3, 4 は他院に特発性間質性肺炎として通院されており臨床情報が限られた。全例男性であり、喫煙歴を 6 人に認めた。世代 A の 4 人は 20 歳頃より異なる生活環境となり、また世代 B の 3 人についても症例 1 と 20 歳頃まで同居し

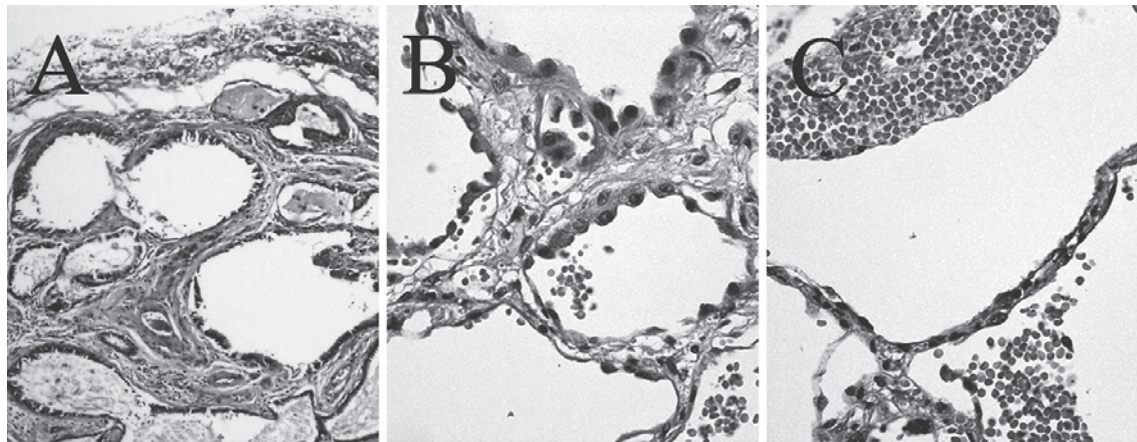
ておりその後は全く別の地域で生活した。世代 B の 3 人は症例 1 と同居していたころ (幼少時に) 鳥の飼育歴を認めた。症例 1 はチョーク粉の吸入歴が疑われるが、その他の症例では明らかな粉じん吸入歴およびアスベスト曝露歴を認めなかった。診断時の平均年齢は世代 A で 66.5 歳、世代 B では 45.3 歳であった。世代 A では咳や呼吸困難などの自覚症状を認めたが、世代 B では自覚症状はなかった。全例身体所見および血清学的検査上、膠原病の合併は明らかではなかった。胸部 CT 所見について、症例 1 では、牽引性気管支拡張、中枢側の気管支



**Fig. 2** Chest CT of cases 1 to 7. Cases 1 to 4 show traction bronchiectasis or honeycombing in the subpleural regions. In case 2, lobectomy of the right middle and lower lobes was performed due to lung cancer. Cases 5 to 7 show ground glass opacities and interlobular reticular shadows.

壁の肥厚および両側下葉主体の容量減少を認め、明らかな蜂巢肺を認めなかった。症例2では下葉優位の蜂巢肺を認めた。また、症例3では両側下葉に嚢胞形成および小葉間隔壁肥厚を認め、症例4では蜂巢肺および少量の両側胸水を認めた。世代Bでは小葉中心性粒状影、小

葉内網状影、すりガラス陰影、牽引性気管支拡張、気腫性変化を認めた (Fig. 3)。症例3についてはガリウムシンチグラフィで両肺に取り込みを認めたほか、経気管支肺生検が行われ肺胞領域の線維化を認めた。世代Bの3症例はいずれも画像所見は軽微であったが、SP-D



**Fig. 3** Autopsy specimen shows alveolar collapse in the subpleural regions and dilation of bronchioles (hematoxylin-eosin stain). Figure 3B shows cuboidal epithelial metaplasia of type II alveolar epithelium. A: a low-power field ( $\times 40$ ); B, C: high-power fields ( $\times 400$ ).

**Table 2** Characteristics of family members with interstitial pneumonia

Case	1	2	3	4	5	6	7
Gender	male	male	male	male	male	male	male
Age at diagnosis (years)	65	70	68	63	46	45	45
Age of death (years)	71	78	71	63	alive	alive	alive
Symptoms	cough	DOE	cough	DOE	-	-	-
Smoke	-	+	+	+	+	+	+
Brinkman index	0	N/A	2,400	2,660	1,440	600	600
Occupation	teacher	desk worker	officer	soldier	desk worker	desk worker	desk worker
PMH	-	LC, DM	CC, DM	AP	-	-	-
Clubbed fingers	-	N/A	-	+	+	+	+
KL-6 (U/ml)	727	N/A	N/A	N/A	273	460	502
SP-D (ng/ml)	375	N/A	N/A	N/A	108	267	360
SP-A (ng/ml)	N/A	N/A	N/A	N/A	54.2	71.7	83.2
Antinuclear antibody (titer)	40	N/A	20	80	80	80	80
Pulmonary function test							
%VC (%)	55.3	N/A	65.9	N/A	128.0	99.2	95.3
%DLco/VA (%)	78.1	N/A	86.7	N/A	54.5	50.9	56.5
BALF							
Recovery rate (%)	60.7	N/A	56.0	N/A	N/A	26.7	N/A
Total cell count ( $\times 10^5$ /ml)	5.38	N/A	2.29	N/A	N/A	3.03	N/A
Macrophage (%)	86.4	N/A	91.0	N/A	N/A	90.4	N/A
Lymphocytes (%)	8.7	N/A	4.0	N/A	N/A	7.0	N/A
CD4/8	N/A	N/A	2.6	N/A	N/A	1.64	N/A
CT findings							
Honeycombing	-	+	-	+	-	-	-
Traction bronchiectasis	+	-	+	+	+	+	+
Ground glass opacities	-	-	+	-	+	+	+
Cystic lesions	-	-	+	-	-	-	+
Emphysematous changes	-	+	+	-	+	+	+

PMH: past medical history, BALF: bronchoalveolar lavage fluid, DOE: dyspnea on exertion, LC: lung cancer, CC: colon cancer, AP: angina pectoris, DM: diabetes mellitus, N/A: not available

およびSP-Aの高値を認めた。世代Bの3人について、サーファクタントプロテインC (SP-C) 遺伝子をシー

クエンスした結果、いずれも exon 4 に N138T, exon 5 に N186S の 2 カ所の一塩基多型 (single nucleotide poly-



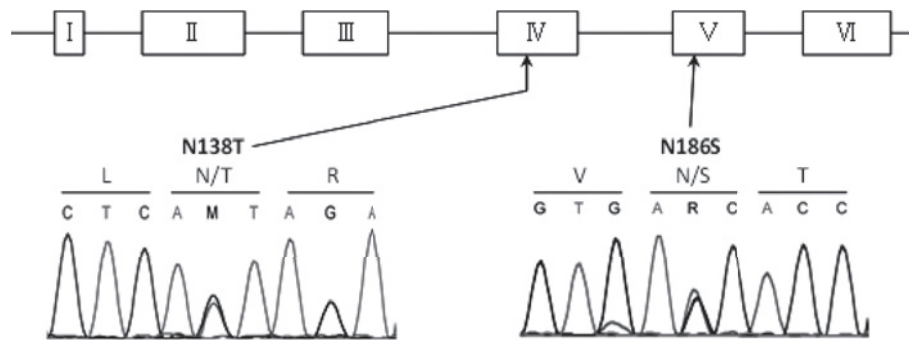


Fig. 4 The sequence data of surfactant protein C gene shows single nucleotide polymorphisms of N138T (A) and N186S (B) in exon 4 and 5 respectively. L; Leu, N; Asn, T; Thr, R; Arg, V; Val, S; Ser.

morphism : SNP) を認めた (Fig.4). 尚, 遺伝子解析に当たっては東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を受けており, 文書にて患者の同意を得た.

### 考 察

家族性間質性肺炎 (familial interstitial pneumonia : FIP) は原因が明らかでない間質性肺炎が1親等内に2人以上発症していることと定義されている. 特発性間質性肺炎の0.5~3.7%を占めると言われており<sup>12)</sup>, 我々も家族歴を持つ間質性肺炎患者をしばしば経験する. FIPの報告は1907年より始まり, 現在まで約150家系に上るが, 本家系のように間質性肺炎を多数発症した大家系の報告は少ない. FIPの臨床像について2000年に初めて英国より多数の家系の検討として報告された. FIP21家系, 57症例を解析し, 診断年齢が55.5歳であり, 孤発性間質性肺炎の67.4歳と比べ約10歳若かった<sup>1)</sup>. また, フィンランドにおいてFIPの診断年齢は61.9歳, 孤発性間質性肺炎では65.3歳とFIPのほうが若年であった<sup>2)</sup>. 若年発症となる分子生物学的な機序は明らかでないが, 世代Bのように無症状の段階で早期にスクリーニングされることも理由の一つかもしれない. 本家系では世代Bは世代Aと比べ診断年齢は約20歳若く同様の傾向であった.

間質性肺炎発症者では一人を除き喫煙歴を認めた. FIP18家系についてまとめた報告では間質性肺炎の発症に喫煙の関与を認めた<sup>3)</sup>. FIP111家系(罹患者309例, 非罹患者360例)を調査した大規模な検討では, FIPの発症には, 高齢, 男性, 喫煙歴が有意に関連し, 特に喫煙はオッズ比3.6と強い関連を示した<sup>4)</sup>. 肺障害に対する脆弱性が遺伝的に存在し, 喫煙などの吸入刺激をきっかけとして間質性肺炎を発症するのかもしれない.

本家系の世代Aと世代Bでは画像所見に差を認めた. 世代Aは牽引性気管支拡張や蜂巢肺, 中枢側の気管支壁肥厚を認めた. 非区域性分布を示す部位も多く, 身体所見上明らかな皮膚・関節所見などなく自己抗体は陰性

であったが, 膠原病肺を考慮すべき所見であった. 症例3については嚢胞性変化が見られ喫煙に伴う気腫性変化との鑑別が必要である. しかし, 肺活量および拡散能の低下を認めた他 (%VC 65.9%, %DLco 62.3%), 詳細な臨床情報が得られなかった. 世代Bは小葉中心性粒状影や小葉内網状影を認め, 各個人の生活環境は異なるが, 慢性過敏性肺炎も鑑別に入ると思われた. FIPの画像所見は孤発性間質性肺炎に類似しているという報告が多い. しかし, 西山らは孤発性間質性肺炎と比べFIPでは蜂巢肺が少なく, 分布は下葉優位である頻度が少なかったと述べている<sup>5)</sup>. その後進行とともに蜂巢肺を形成したことから, FIPにおいては早期病変を評価していたためであったのかもしれない. 症例5, 6, 7に関しても同様, 蜂巢肺へと進行していく可能性がある. CottinらはCombined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE)を提唱し, スパイロメトリーは正常であるが拡散能は低下していること, 肺高血圧症の合併が多いこと, また予後が不良であることを特徴としてあげている<sup>6)</sup>. 世代BのCT所見で気腫性変化を認め, 所見は軽度ではあるがCPFEの概念に当てはまると考える. 肺機能検査ではスパイロメトリーでは正常であり, 一方拡散能の低下を認めた (Table 2). 肺高血圧症については症例5のみ心エコーにて評価しており, 拡張型心筋症に加え肺高血圧症の合併を認めた. 症例3については肺機能検査上, 典型的ではなかった.

FIPの遺伝形式はまだ明らかではない. 常染色体劣性遺伝を示す報告は一編のみで<sup>7)</sup>, その他の報告は浸透度の低い常染色体優性遺伝の可能性を示している. 本家系について親子発症例があるため伴性遺伝は否定される. 常染色体劣性遺伝の否定は困難であるが, 表現型が多いことから常染色体優性遺伝の可能性が高いと考えられる. しかし, 世代Bの母親の家系にも間質性肺炎発症者がいることから, 両家系の遺伝的影響を受けておりその評価は難しい.

SP-C 遺伝子異常は家族性間質性肺炎の一部に認めら

れることが報告されている。新生児から小児の孤発性間質性肺炎においては SP-C 遺伝子変異と関連することが言われているが、成人発症の家族性間質性肺炎では SP-C 遺伝子の SNP との関連性が報告されている<sup>8)</sup>。間質性肺炎を起こす機序として、C 末端の BRICHOS domain の部分の変異を持った前駆 SP-C タンパクが細胞内で凝集し肺胞腔への分泌が障害されるだけでなく、小胞体に蓄積された前駆 SP-C タンパク自体が小胞体ストレスを誘導しアポトーシスを誘導すると考えられている<sup>9)</sup>。瀬戸口らは FIP21 例中 11 例に SP-C 遺伝子の missense mutation (N138T, N186S) を認め、特に N186S が特発性間質性肺炎 (IPF) 発症と関連すると報告した<sup>10)</sup>。本家系でも世代 B の 3 例について SP-C 遺伝子をシーケンスしたところ、N138T と N186S の SNP を認めた。National center for biotechnology information (NCBI) で検索すると、健常者においても N138T は 27.6%、N186S は 30.7% の頻度で認められるため、どの程度間質性肺炎発症に関与しているのかは不明である。

間質性肺炎の遺伝的背景については、マイクロアレイ解析、ゲノムワイド SNP 解析などの遺伝子解析技術により少しずつではあるが解明されつつある。Yang らは 16 症例の孤発性間質性肺炎と 10 症例の家族性間質性肺炎におけるマイクロアレイ解析を行い、69 の遺伝子発現 (ケモカイン群と細胞外基質、成長因子の遺伝子群) で FIP と孤発性間質性肺炎を区別できると報告した<sup>11)</sup>。また、フィンランド人 6 家系の連鎖解析により染色体 3 番、4 番、13 番において間質性肺炎との関連性が推測され、さらに染色体 4 番においてハプロタイプ解析から上皮細胞死とアポトーシスに関連した ELMOD2 という感受性遺伝子が明らかになった<sup>12)</sup>。Garcia らは 3 世代にわたり過敏性肺炎を含む様々な表現型の間質性肺炎を 11 例発症した大家系について連鎖解析を行い、10 番染色体に最大 logarithm of odds (LOD) score 3.22 を認め、サーファクタントタンパク A2 領域との関連性を見いだした<sup>13)</sup>。間質性肺炎は関連解析を行うために十分な症例数を得ることが困難であるため、本家系のような大家系における連鎖解析が、間質性肺炎の病態を解明する有力な手段となりえる。

今回、間質性肺炎を多数発症した大家系を経験した。同一家系であり遺伝的背景が類似していても、診断年齢および胸部 CT 所見などの表現型に差を認めたことは興味深い。

本論文の要旨は第 50 回日本呼吸器学会総会で発表した。

## 引用文献

1) Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the

United Kingdom. *Thorax* 2000; 55: 143—146.

- 2) Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338—342.
- 3) Rosas IO, Ren P, Avila NA, et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 698—705.
- 4) Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146—1152.
- 5) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: serial high-resolution computed tomography findings in 9 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 443—448.
- 6) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under-recognized entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586—593.
- 7) Tsukahara M, Kajii T. Interstitial pulmonary fibrosis in two sisters. Possible autosomal recessive inheritance. *Jinrui Idengaku Zasshi* 1983; 28: 263—267.
- 8) Setoguchi Y, Kono Y, Sugiyama S. Clinicopathophysiological consequences of novel mutations in the surfactant protein C gene (SFTPC) in Japanese patients with interstitial pneumonia. *ATS conference* 2008; A888.
- 9) Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1322—1328.
- 10) Setoguchi Y, Ikeda T, Fukuchi T. Clinical features and genetic analysis of surfactant protein C in adult-onset familial interstitial pneumonia. *Respirology* 2006; 11: S41—45.
- 11) Yang IV, Burch LH, Steele MP, et al. Gene expression profiling of familial and sporadic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 45—54.
- 12) Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 149—154.
- 13) Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 52—59.

**Abstract****Siblings with familial interstitial pneumonia**

Tsukasa Okamoto<sup>1)</sup>, Yasunari Miyazaki<sup>1)</sup>, Yuichiro Nei<sup>1)</sup>, Meiyo Tamaoka<sup>1)</sup>, Yuki Sumi<sup>1)</sup>,  
Tamiko Takemura<sup>2)</sup> and Naohiko Inase<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Integrated Pulmonology, Tokyo Medical and Dental University

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

The index case was a 71-year-old man with no smoking history. He was given a diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia at the age of 65. He was admitted to our hospital because of persistent cough and dyspnea on exertion. Two months after initiation of corticosteroid treatment he died of acute exacerbations of interstitial pneumonia. Among his family, four of seven brothers had interstitial pneumonia and all three sons of his were also found to have interstitial pneumonia, and of these seven patients six had a history of smoking. The average age at diagnosis of his generation was 66.5 and that of his son's generation was 45.3. In proband generation chest CT showed traction bronchiectasis or honeycombing in subpleural lesions. In addition, it revealed centrilobular micronodules and interlobular reticular shadow in the second generation. We found 2 single nucleotide polymorphisms of surfactant protein C gene in all children of the proband.