

●症 例

先天性角化不全症を背景に増悪した間質性肺炎の1剖検例

杉山 智子^a 河瀬 成穂^b 寺田 和樹^c
 山口 博樹^c 佐々木なおみ^d 堀田 尚克^b

要旨：52歳，男性。死亡4年前に腎機能障害のため当院を紹介受診した。低身長，精神発達遅滞，汎血球減少の進行あり，遺伝子検査で先天性角化不全症と診断された。死亡2年前に乾性咳嗽が出現し，画像検査で間質性肺炎が認められた。治療は希望されず経過観察中であつたが，急速な呼吸状態の悪化で永眠した。病理解剖では典型的なusual interstitial pneumoniaパターンとは異なる像が認められた。特発性肺線維症と診断された症例のなかに，本症例のように遺伝子異常を背景に持つ例が含まれている可能性が示唆された。

キーワード：先天性角化不全症，肺線維症，家族性間質性肺炎

Dyskeratosis congenita (DKC), Pulmonary fibrosis, Familial interstitial pneumonia

緒 言

先天性角化不全症 (dyskeratosis congenita : DKC) はテロメア長の短縮により造血不全や多臓器障害をきたす遺伝性疾患で^{1)~3)}，間質性肺炎を合併することがあり，家族性間質性肺炎の原因の一つとされる⁴⁾。我々は，DKCを背景に間質性肺炎の急性増悪をきたした症例を経験した。臨床経過，剖検所見ともに示唆に富む症例であり報告する。

症 例

患者：52歳，男性。

家族歴：兄は40歳時に悪性組織球症で死亡。父は大量出血で死亡し，他に出血傾向のある血縁者がいたが，病名は把握されていなかった。間質性肺炎を指摘された者はいない。

発育歴・生活歴：精神発達遅滞あり。非喫煙者。住環境に特記すべき問題なし。

現病歴：4年前 (48歳時)，1ヶ月続く下痢，食思不振を主訴に近医を受診した。血液検査で腎機能障害を指摘され，当院を紹介受診し，血液透析が開始された。その

際，胸部CTで両肺の網状影を指摘されていたが精査は行われず経過観察の方針となった。その後，汎血球減少が進行し，他院で遺伝子検査が行われ，DKCの不全型と診断された。2年前 (50歳時)，乾性咳嗽が出現し呼吸器内科を紹介受診した。

当科受診時身体所見：身長140cm，体重40kg，全身の皮膚に褐色調の色素沈着を認めた。ばち指や爪の変形はなく，口腔内に異常所見は認めなかった。胸部聴診でfine cracklesが聴取された。腹部異常なく神経学的所見も正常であった。

当科初診時血液検査所見 (表1)：汎血球減少が認められた。肝機能は異常なく，Cr，KL-6が上昇していた。リウマチ因子は陰性で，抗核抗体陰性，抗好中球細胞質抗体も陰性であった。その他の自己抗体は未検索であった。

当科初診時胸部単純X線写真：心拡大と，両肺野で透過性の低下を認めた。

当科初診時胸部high-resolution CT (HRCT) (図1)：両肺の胸膜直下に網状影，下葉には牽引性気管支拡張が認められ，ATS/ERS/JRS/ALAT国際診断ガイドライン⁵⁾におけるHRCTパターンではindeterminate for usual interstitial pneumonia (UIP)パターンであった。

初診後の経過：間質性肺炎と診断されたが精査は希望されず，経過観察の方針となった。死亡6日前，呼吸困難を主訴に救急搬送された。体温37.2℃，血圧150/100mmHg，SpO₂73% (O₂6L，マスク)，心拍数145回/分の頻拍で，呼吸数26回/分の頻呼吸が認められた。胸部HRCTでは両肺の広範なすりガラス影，網状影が認められた (図2)。間質性肺炎の急性増悪と判断され，メチルプレドニゾン (methylprednisolone) 500mg/日によるステロイドパ

連絡先：河瀬 成穂

〒737-8505 広島県呉市西中央2-3-28

^a 国家公務員共済組合連合会呉共済病院総合診療科

^b 同 呼吸器内科

^c 日本医科大学血液内科

^d 国家公務員共済組合連合会呉共済病院病理診断科
 (E-mail: s-kawase@kure-kyosai.jp)

(Received 3 May 2019/Accepted 25 Nov 2019)

表1 当科初診時血液検査所見

Blood cell count		BUN	63.1 mg/dL
WBC	1,890 / μ L	Cr	11.92 mg/dL
Neut	73.6 %	Na	135 mmol/L
Eos	2.1 %	K	2.8 mmol/L
Mono	8.3 %	Cl	106 mmol/L
Lym	15 %	Serology	
Baso	1 %	KL-6	2,290 U/mL
RBC	284×10^4 / μ L	RF	negative
Hb	8.4 g/dL	MPO-ANCA	negative
Plt	3.1×10^4 / μ L	PR3-ANCA	negative
Blood chemistry		ANA	negative
T-bil	1.1 mg/dL	Ferritin	4,645 ng/mL
AST	27 U/L		
ALT	9 U/L		
LDH	686 U/L		
CPK	126 U/L		
ALP	338 U/L		
γ -GTP	60 U/L		
Alb	2.52 g/dL		

ルス療法が行われた。感染症の合併も否定できなかったことから抗菌薬 [レボフロキサシン (levofloxacin: LVFX)] による治療も行われたが、呼吸状態が悪化し、逝去された。死亡の原因として間質性肺炎の急性増悪が疑われたが、基礎疾患としてDKCもあり、他の臓器の病状も含め、ご遺族の同意を得たうえで、病理解剖で評価することとなった。

剖検所見：両肺は、断面で正常肺胞構造を認めず、肺実質が硬化していた (図3a)。組織像では胸膜直下の間質の線維化が高度であった (図3b, e)。気管支枝内腔は大小不同、配列不整であった (図3c)。左下葉においては気管支枝内腔に好中球が充満しており感染症の合併が示唆された (図3d)。ただ、これらの所見は間質性肺炎急性増悪の終末像とも考えられる変化であり、いわゆる典型的なUIPパターンとは言えない組織像であった。

腎臓は右26g、左50gで、両側ともに実質が高度に萎縮し、腎門部組織の間隙を埋める補腔性脂肪組織が増加していた。組織学的には腎皮質では正常糸球体が消失し、全節性に硬化した糸球体が多数みられた。

骨髄は、赤芽球系細胞の一部で多核の出現など形態異常があり、顆粒球系細胞は成熟型の減少が認められた。軽度低形成性を呈しており、骨髄異形成症候群の所見であった。

考 察

DKCは発生頻度が100万人に1人の稀な遺伝性疾患であり、主に皮膚、爪、口腔粘膜に特徴的所見を呈する^{1)~3)}。テロメア長の維持機能障害でテロメア長が短縮し、造血

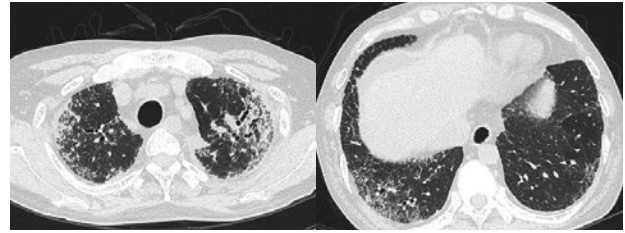


図1 当科初診時 (死亡2年前) の胸部high-resolution CT (HRCT)。両肺の胸膜直下に網状影が認められ、下葉には牽引性気管支拡張が認められた。



図2 死亡6日前、増悪時の胸部HRCT。両肺すりガラス影、浸潤影が拡大し、牽引性気管支拡張が顕著になっていた。

不全、小頭症、小脳失調、発育不全、骨粗鬆症、歯牙の異常、肺病変などさまざまな臓器障害をきたす。遺伝形式はX染色体連鎖劣性遺伝が約35%、常染色体優性遺伝が約15%、常染色体劣性遺伝が数%に認められるが、残りの約40%が不明である²⁾³⁾。DKCの責任遺伝子として*DKCI*、*TERC*、*TERT*、*NOPI0*、*NHP2*、*TINF2*、*TCAB1*、*RTELI*が同定されている⁶⁾。不全型DKCは、臨床的に再生不良性貧血や骨髄異形成症候群と診断されることが多い。また、家族性肺線維症が合併することもある⁷⁾。死因の多くは骨髄不全であり、60~70%を占める。また、約10~15%が肺線維症、約10%が骨髄異形成症候群や皮膚癌などの悪性疾患で亡くなる。本症例においては、汎血球減少を呈する骨髄不全、低身長、皮膚の色素沈着、精神発達遅滞等の症状が認められた。テロメア遺伝子異常に関しては、flow FISH法でテロメア長の短縮が認められた。ただ遺伝子変異については全exon解析が行われたが、前述の既知の責任遺伝子変異は認められなかった。1家系に2名以上の間質性肺炎が認められるものを家族性間質性肺炎と呼ぶ⁸⁾。家族性間質性肺炎の原因遺伝子としてはsurfactant protein C (*SP-C*) 遺伝子、ATP-binding cassette transporter A3 (*ABC-A3*) 遺伝子や、DKCで異常がみられるテロメア関連遺伝子がある⁴⁾。本症例では間質性肺炎の家族歴は明らかでなく、DKCに特徴的な所見を認める血縁者もいなかった。家族性間質性肺炎のCT画像に特徴的なパターンはないが、特発性間質性肺

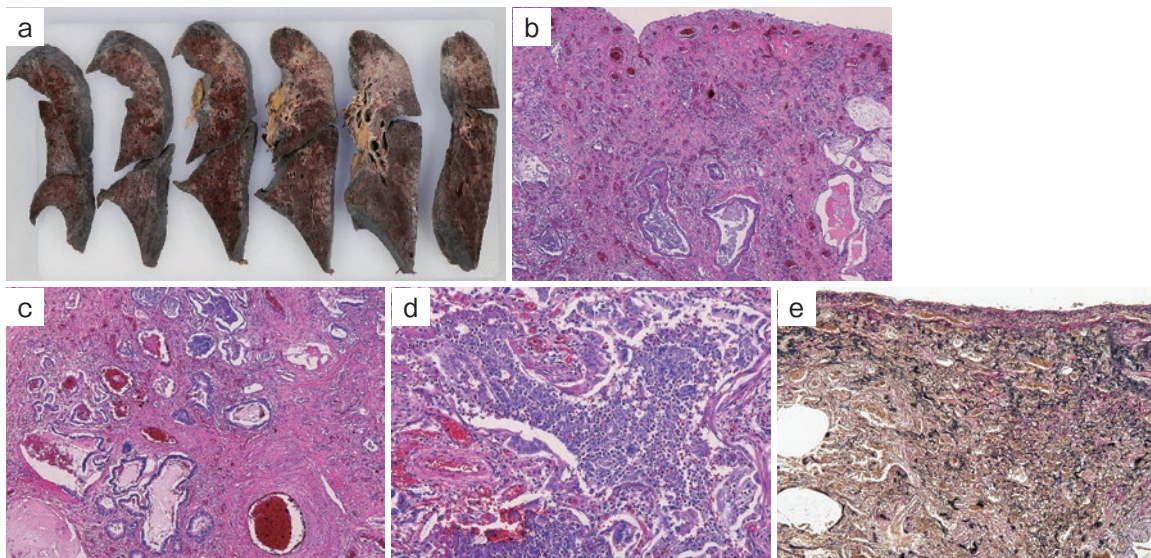


図3 剖検所見. (a) 左肺 (肉眼的所見): 剖面にて正常肺胞構造を認めず, 肺実質が硬化していた. (b) 肺 [左下葉, hematoxylin-eosin (HE) 染色, 弱拡大]: 胸膜直下の間質の線維化が高度であった. (c) 肺気管支 (左下葉, HE 染色, 弱拡大): 気管支枝内腔は大小不同, 配列不整であった. (d) 肺 (左下葉, HE 染色, 強拡大): 気管支枝内腔に好中球が充満しており, 一部扁平上皮化生がみられた. (e) 肺 (左下葉, Elastica van Gieson 染色, 弱拡大): 膠原線維の増生が認められた.

炎に類似するとされる^{9)~11)}. 本症例では当初は末梢側優位のすりガラス影, 終末期には全肺野に広がる網状影, 浸潤影がみられた. 当初の陰影は, 横断面では胸膜直下優位の分布を示すが, 頭尾方向では分布に偏りがない状況であり, 典型的な特発性肺線維症とは異なる画像所見であると思われた¹²⁾.

DKCにおける肺線維症は, テロメア長の短縮により, 細胞周期の速い肺胞上皮のアポトーシスが誘発され, リモデリングが起こることで線維病変が形成される. これは, 特発性肺線維症が, 慢性的な肺胞上皮の障害と繰り返し行われる修復により線維化が進行する過程と異なる. このような発生機序の違いから, DKCを背景とする本症例では, 典型的な特発性肺線維症とは異なる頭尾方向に均一な陰影を呈していた可能性が考えられた. DKCに合併した間質性肺炎の症例報告はわが国からもいくつかあるが, 遺伝子変異不明のもの⁹⁾¹¹⁾から *TERC*¹³⁾, *DKCI*¹⁴⁾, *TINF2*¹⁵⁾ など遺伝子変異が同定されたものもみられ, 画像パターンも典型的な UIPパターンや fibrotic nonspecific interstitial pneumoniaパターンなど多岐にわたっていた. 遺伝子変異の違いは病態の違いをもたらす可能性があると考えられた. 本症例は, 経過中に間質性肺炎についての精査を希望されず, 結果として対症的な酸素吸入や, 増悪時のステロイド治療が行われたのみであり, 今回の経過がDKCに合併した間質性肺炎に特徴的かどうかは判断が難しい状況であった. ただ, 特発性間質性肺炎と診断され, 治療されている症例のなかに, 本症例のような

遺伝子異常が背景にある可能性について念頭に置く必要があると考えられた.

DKCに対しては根本的治療がなく, 合併症に対する対症療法が中心となる²⁾³⁾. 骨髄不全に対する治療としては, 造血幹細胞移植が唯一の治療とされている. 間質性肺炎に対する治療についても特別な治療法は確立しておらず, 多くの場合, ステロイド治療など特発性間質性肺炎としての治療が応用されている状況である. 今後はさらなる病態の解析に基づいた新たな治療の確立が期待される.

DKCに合併した間質性肺炎の急性増悪で死亡した1例を経験した. 現在特発性間質性肺炎と診断されている症例のなかに, 本症例のような遺伝子異常が背景にある可能性を考慮する必要があると考えられた.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) Shimamura A, et al. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2010; 24: 101-22.
- 2) Walne AJ, et al. Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 2009; 145: 164-72.
- 3) Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J*

- Haematol 2000; 110: 768-79.
- 4) 瀬戸口靖弘. 間質性肺炎の発症要因にかかわる遺伝子. 最新医 2016 ; 71 : 1249-58.
 - 5) Raghu G, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: e44-68.
 - 6) Yamaguchi H, et al. Clinical and genetic features of dyskeratosis congenita, cryptic dyskeratosis congenita, and Hoyeraal-Hreidarsson syndrome in Japan. Int J Hematol 2015; 102: 544-52.
 - 7) Armanios MY, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2007; 356: 1317-26.
 - 8) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 2016 ; 1-3.
 - 9) Imokawa S, et al. Dyskeratosis congenita showing usual interstitial pneumonia. Intern Med 1994; 33: 226-30.
 - 10) Dvorak LA, et al. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita: report of 2 cases. Hum Pathol 2015; 46: 147-52.
 - 11) 中村祐太郎, 他. 急性間質性肺炎で死亡したDyskeratosis Congenitaの1剖検例. 日胸疾患会誌 1997 ; 35 : 985-90.
 - 12) Lee HY, et al. High-resolution CT scan findings in familial interstitial pneumonia do not conform to those of idiopathic interstitial pneumonia. Chest 2012; 142: 1577-83.
 - 13) Tachiwada T, et al. Fatal acute exacerbation of familial interstitial pneumonia complicated with dyskeratosis congenita after influenza virus B infection. Intern Med 2019; 58: 2683-7.
 - 14) Hisata S, et al. A novel missense mutation of DKC1 in dyskeratosis congenita with pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2013; 30: 221-5.
 - 15) Fukuhara A, et al. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita with TINF2 gene mutation. Eur Respir J 2013; 42: 1757-9.

Abstract

Acute exacerbation of interstitial pneumonia combined with dyskeratosis congenita: an autopsy case

Tomoko Sugiyama^a, Shigeo Kawase^b, Kazuki Terada^c, Hiroki Yamaguchi^c, Naomi Sasaki^d and Naokatsu Horita^b

^aDepartment of General Medicine, Kure Kyosai Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kure Kyosai Hospital

^cDepartment of Hematology, Nippon Medical School

^dDepartment of Pathology, Kure Kyosai Hospital

A 48-year-old man presented to our hospital because of diarrhea and severe renal dysfunction. Laboratory examination revealed pancytopenia, which deteriorated gradually. He was diagnosed with dyskeratosis congenita (DKC) by genetic screening. At the age of 50, the patient was referred to the Department of Respiratory Medicine because of repeated dry cough. Chest X ray and high-resolution computed tomography revealed bilateral pulmonary reticular shadows which indicated interstitial pneumonia; however, he refused further examination. At the age of 52, the interstitial pneumonia exacerbated rapidly, and he died of respiratory failure 6 days later. To elucidate the cause of death, autopsy was performed. The autopsy findings showed diffuse pulmonary fibrosis, probably due to the difference in mechanisms of fibrosis between idiopathic pulmonary fibrosis and DKC. Clinicians must bear in mind that some of the patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis may have genetic abnormalities, as in this case.