



Title	原因不明の乳児重症肺高血圧症における肺静脈の連結不良を伴う肺毛細管形成異常の割合に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	恩田, 哲雄
Description	配架番号 : 2601
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14484号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81888
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tetsuo_Onda_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学）

氏 名 恩田哲雄

学 位 論 文 題 名

原因不明の乳児重症肺高血圧症における肺静脈の連結不良を伴う肺毛細管形成異常の割合に関する研究

(Studies on the Ratio of Alveolar Capillary Dysplasia with Misalignment of Pulmonary Veins in Infants with Unexplained Severe Pulmonary Hypertension)

要旨

【背景と目的】

我々は、遺伝性間質性肺疾患(hereditary interstitial lung disease; HILD)の診断システム構築のため、全国から原因不明の呼吸障害症例を集積してきた。その中には、様々な病態・疾患が含まれており、呼吸障害に加え肺高血圧を呈する症例も多数含まれていた。

肺静脈の連結不良を伴う肺毛細管形成異常 (alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins, ACDMPV)は、肺胞と肺毛細血管の発生異常により、出生直後から重度の肺高血圧を伴う呼吸障害を呈する疾患であり、その主な責任遺伝子として Forkhead box F1 (FOXF1) をコードする FOXF1 が知られている。ACDMPV は多くの症例が早期新生児期に死亡するため、一般的には致死的と考えられている。しかし、少数ではあるが比較的軽症で経過する症例や、内科的な集中治療のち肺移植の施行を受けた長期生存例も報告されている。ACDMPV は画像検査や気管支肺胞洗浄液所見では特異的な所見に乏しく、その診断は、肺生検もしくは剖検による病理検査における肺静脈・肺動脈・気管支が並走する不正配列などの特徴的な所見によりなされる。しかし、出生直後から重症肺高血圧を呈する症例では全身状態が非常に不安定であるため、肺生検の実施が困難であり、生前には ACDMPV の診断がなされないことが多い。これらの症例に対し肺移植による生存の道を開くためには、肺生検以外による ACDMPV の診断手段が必要である。

先行研究として、我々が集積した呼吸障害症例のうち、肺の病理検査によりすでに ACDMPV の診断が確定している症例を対象に、FOXF1 のエキソン領域の解析に加えて、FOXF1 およびその上流域を含めた領域に対し multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) 法によるコピー数解析を行ったところ、90%の症例にいずれかの変異が同定された。これは海外からの報告ともほぼ一致した結果であった。

本研究の目的は、原因不明の乳児重症肺高血圧症に占める ACDMPV の割合を、遺伝子検査を用いて明らかにすることである。またその結果として、日本における ACDMPV の罹患率を推定することが可能になると考えられる。

【対象と方法】

全国から集積した新生児例を含む乳児呼吸障害症例のうち、臨床的に肺高血圧を有し、一酸化窒素吸入療法を要した、もしくは生後 1 週間以内の早期新生児期に死亡した症例を乳児重症肺高血圧症と定義した。乳児重症肺高血圧症のうち、感染症や新生児仮死、胎便吸引症候群など肺高血圧の原因が明らかである症例を研究対象から除外した。また、肺生検あるいは剖検により病理検査がなされている症例を除外した。原因不明の乳児重症肺高血圧症を対象として、末梢血の白血球から DNA を抽出し、第一に FOXF1 のエキソン領域について、Sanger 法または次世代シーケンサーを用いてシーケンス解析を行った。次に、シーケンス解析で責任変異を認めなかった症例に対して FOX1 およびその上流のエンハンサー領域

を含む範囲について MLPA 法によるコピー数解析を行った。

【結果】

2011 年 2 月から 2020 年 8 月までの期間に日本全国からのべ 203 症例の呼吸障害症例の相談を受けた。そのうち既存の原因で説明不可能な乳児重症肺高血圧症は 53 症例であった。そのうち 23 症例については病理検査がなされており、ACDMPV と診断された症例が 16 例、ACDMPV 以外が 7 症例であった。53 例の乳児重症肺高血圧症から 26 症例の病理診断症例を除いた 30 症例が本研究の対象となった。30 症例全てに対し FOXF1 のエキソン領域のシーケンス解析を行い、4 症例で責任変異を同定した。責任変異はフレームシフト変異が 2 症例、ミスセンス変異が 2 症例であった。エキソン領域に責任変異が同定されなかった 26 症例に対するコピー数解析の結果、5 症例で欠失が同定された。乳児重症肺高血圧症 53 症例のうち、病理検査による 16 症例と遺伝子検査による 9 症例の合計 25 症例が ACDMPV と診断された。過去の報告では、ACDMPV でありながら遺伝子変異が同定されない例が 10%程度存在することから、さらに 1 例程度が ACDMPV であると考えられる。

【考察】

原因不明の乳児重症肺高血圧症 30 症例のうち、遺伝子検査で 9 症例が ACDMPV の診断に至った。これは解析対象の約 1/3 である。これまでの ACDMPV の確定診断は病理検査によってなされ、本疾患の罹患率は外国では 100~200 万人に 1 人と報告されているが、実際にはもっと高いと考えられている。本疾患の罹患率が過小評価される原因としては、この疾患自体の認知度の低さ、新生児における剖検率の低さ、病変の分布が一樣でない場合に肺生検では採取した箇所によって診断が左右される可能性、肺以外の多発先天形態異常を有する症例では肺の病理学的検索がなされていない可能性が挙げられる。我々は 9 年間に全国の総合周産期母子医療センターの約半数から HILD に関する相談を受けた。残りの半分の施設には、症例がなかった可能性とともに HILD が十分に認知されていなかった可能性が考えられる。日本での年間出生数はおよそ 100 万人であり、ACDMPV 診断例が日本全国の半数あるいは全部の施設から集積した症例であると考え、9 年間でおよそ 450 万人あるいは 900 万人出生のうちから ACDMPV が 26 症例発生したことになり、ACDMPV の罹患率は 100 万出生に約 3~6 人と推定される。今回遺伝学的に ACDMPV と診断された 9 症例のうち、新生児期発症例は 7 症例、肺外合併症例は 6 症例で、これまでに病理診断で ACDMPV と診断された報告と比べどちらも高い割合であった。新生児期発症例や肺外合併症例が多い原因としては、新生児期発症の重症例では肺生検がより困難であることや、多発先天形態異常の症例では剖検が行われにくいという選択バイアスの可能性が考えられる。本研究では、遺伝子変異の内容と臨床症状または重症度との相関関係を認めなかった。

【結論】

今回我々は日本において長期間に渡り大きな規模で症例を集積することで、希少疾患である ACDMPV の罹患率の推定を初めて行うことができた。本研究によりこれまで推定されていたより ACDMPV の罹患率が高いことが示された。原因不明の乳児重症肺高血圧症では、発症時期や肺外合併症の有無にかかわらず、ACDMPV の可能性を考える必要があり、診断のために遺伝子検査は有用であると考えられた。