

慈大

1999  
Jun. 11-2

## 呼吸器疾患研究会誌

Jikei Journal of Chest Diseases

第 43 回慈大呼吸器疾患研究会を終えて	佐藤哲夫	15
肺線維症における Epstein-Barr ウィルス抗体の上昇	今泉忠芳	16
肺の <i>Mycobacterium kansasii</i> 感染症の 画像所見について	氏田万寿夫ほか	19
わが国のびまん性汎細気管支炎患者における CFTR 遺伝子変異の解析	吉村邦彦ほか	21
術後 12 年目に肺転移をきたした骨巨細胞腫の 1 例	土屋昌史ほか	22
-----		
わが国で新しく見つかった CFTR 遺伝子変異 M152R および 1540del10 の複合ヘテロ接合体を呈した 嚢胞性線維症の 1 小児例	勝部敦史ほか	23
第 42 回研究会記録		25
投稿規定		26

共催：慈大呼吸器疾患研究会  
エーザイ株式会社

Jikei University Chest Diseases' Research Association





## 第 43 回慈大呼吸器疾患研究会を終えて

当番世話人・佐藤 哲夫  
(呼吸器・感染症内科)

本研究会は6月28日(月)午後6時より高木2号館南講堂で開催されました。当初、学内および学外より計8題の応募をいただきましたがランドマーククリニックの今泉先生が急用で、やむを得ず欠席され計7題の口演となりました。今泉先生には発表予定であった「肺線維症におけるEBウイルス抗体の上昇」という研究結果を本号に誌上発表していただいております。

一般演題Ⅰは児島章先生(内科第4講座/青戸病院)、一般演題Ⅱは中森祥隆先生(国家公務員共済組合連合会三宿病院)に座長をお願いし、基礎研究から内科系外科系の症例報告まで活発な討論がおこなわれました。一般演題Ⅰでは最初に放射線医学講座の氏田万寿夫先生が肺の *Mycobacterium kansasii* 感染症の画像診断所見について発表されました。非定型抗酸菌症の一つである本症は男性に圧倒的に多く、画像所見は結核と非常に類似するがいくつかの特徴があることを示され、胸部レントゲン写真を読影する上で非常に有益でした。折しも、厚生省から結核非常事態宣言が出され、医師の結核に対する認識不足や院内感染対策の見直しなどがマスコミに取り上げられ、われわれも十分に気をつけなければならないところであり、2席目は carbamazepine 投与後に発症し、びまん性粒状影を呈した肺好酸球増多症の一例を呼吸器・感染症内科の川村将仁先生が報告しました。一般的に使用されている薬剤服用中に咳、呼吸困難が出現し胸部レントゲン写真でびまん性散在性陰影を認めた症例で、これも日常臨床に直結する興味ある話題でありました。薬剤性肺障害に限らず、薬剤の副作用には十分に留意する必要性を改めて認識させられました。3席目は慈大DNA医学研究所遺伝子治療部門講師の吉村邦彦先

生で、わが国のびまん性汎細気管支炎患者におけるCFTR遺伝子変異の解析と題するものでした。嚢胞性線維症とDPBは共通した臨床像を示すため、DPB症例の遺伝子解析をおこなったところCFTR遺伝子異常が高率に存在しDPBの少なくとも一部はCFである可能性を示した格調高い発表でした。

後半の一般演題Ⅱは、まず内科第4/青戸病院の土屋昌史先生により術後12年目に肺転移をきたした骨巨細胞腫の一例が報告されました。術後長時間経てから再発したまれな症例ですが改めて悪性疾患の治療の難しさを考えさせられました。続いて三宿病院呼吸器科の清田康先生から慢性膿胸に発症した胸膜原発EBウイルス陽性リンパ腫の一例を提示していただきました。三宿病院呼吸器科の中森先生のグループにはいつも貴重な報告をいただいております。6席目は気管支鏡下肺生検にて診断した Benign Clear cell tumor の一例を富士市立中央病院内科の原洋一郎先生から口演いただきました。suger tumor とも呼ばれるまれな肺腫瘍で25例目の報告とのことでした。しかも気管支鏡により診断されたのは3例目という貴重な症例で鑑別疾患など活発な議論がありました。最後は外科学講座第1山下誠先生から巨大嚢胞に合併した小嚢胞壁から発見された微小肺癌の一例を報告していただきました。今後このような症例が増えるものと思われ、診療には慎重な読影が必要であると感じました。

このたび、世話人として新たにリハビリテーション科の宮野佐年教授、放射線医学の福田国彦教授、薬理学第1の堀誠治助教授、三宿病院呼吸器科中森祥隆部長らに加わっていただき心機一転、本誌もさらに編集を充実していきたいと考えております。各先生方のご協力をよろしくお願い申し上げます。

## 肺線維症における Epstein-Barr ウィルス抗体の上昇

今泉 忠芳

(ランドマーク・クリニック)

Epstein-Barr ウィルス (EB ウィルス) は、ヘルペスウィルスの一つで、ヒトの間に広く感染を生ずるが、多くの場合不顕性感染であり、潜伏感染となる。

しかし、Hodgkin リンパ腫<sup>1)</sup>、上咽頭癌<sup>2)</sup>、や、Sjögren 症候群<sup>3)</sup>のような疾患では、中年以後に発症する EB ウィルスの関与した疾患として知られている。

今回、肺線維症において EB ウィルス抗体を測定したところ、抗体の上昇が観察された。肺線維症も、中年以後に発症する EB ウィルスの関与した疾患であることが示唆された。

### 対象と方法

肺線維症<sup>4)</sup>15 例、肺線維化を伴った呼吸器疾患 (慢性気管支炎 3 例)、気管支拡張症 5 例、炎症後の線維化 2 例) 10 例、塵肺 4 例、急性気管支炎 11 例、肺炎 5 例、肺気腫 4 例、慢性肝炎 15 例、肝硬変 12 例、健常対照 Control 30 例、計 105 例を対照とした (Table 1)。

末梢血を採取、血清分離し検体 sample とした。

EB ウィルス抗体の測定を行なった<sup>5)</sup>。EB ウィルス抗体の上昇; EB・VCA・IgG: 640X, EB・VCA・IgM, EB・VCA・IgA, EB・ERDA・IgG, EB・EADR・IgA: 10×以上を上昇とした (Table 2)。

末梢血のヘモグラムについても観察を行なった。

### 結果

EB ウィルス抗体の上昇は肺線維症 (14/15: 93.3%)、線維化を伴った呼吸器疾患 (10/10: 100%)、塵肺 (0/4: 0%)、急性気管支炎 (0/11: 0%)、肺炎 (0/5: 0%)、肺気腫 (0/3: 0%)、慢性肝炎 (2/15: 13.3%)、肝硬変 (0/12: 0%)、対照 (0/30: 0%) にみられた (Table 3, 4)。

Table 1 Cases studied.

	n	Sex		Age	
		M	F	$\bar{x}$	$\sigma_{-1}$
Pulmonary fibrosis	15	9	6	73.8	15.9
Respiratory disease with focal fibrosis*	10	3	7	73.8	7.3
Pneumoconiosis	4	4		74.7	6.7
Bronchitis	11	5	6	58.4	23.0
Pneumonia	5	1	4	49.0	22.4
Lung emphysema	3	3		69.7	4.5
Chronic hepatitis	15	9	6	51.9	11.8
Liver cirrhosis	12	10	1	63.0	15.4
Control	33	12	21	48.5	17.2

\*Chronic bronchitis 3, Bronchiectasis 5, Fibrosis after inflammation 2

Table 2 EB virus antibody.

EB virus antibody	Titer (Elevation)
EB・VCA・IgG	640 × --
EB・VCA・IgM	10 × --
EB・VCA・IgA	10 × --
EB・EADR・IgG	10 × --
EB・EADR・IgA	10 × --

-- : higher level

Table 3 Elevation of EB virus antibody.

	n	Elevation of EB virus antibody
Pulmonary fibrosis	15	14 (93.3%)
Resp. disease with focal fibrosis	10	10 (100%)
Pneumoconiosis	4	
Bronchitis	11	
Pneumonia	5	
Chronic hepatitis	15	2 (13.3%)
Liver cirrhosis	12	
Control	33	

肺の線維化が広範にみられた例 (Diffuse) では EB・VCA・IgG の上昇 (5/8 : 62.5 %) がみられ、線維化が局所的な例 (Localized) では EB・ERDR・IgG の上昇 (6/7 : 85.7 %) がみられた (Table 5)。

肺線維症の末梢血白血球数は 4200 ~ 9600 cmm で正常範囲内にあった。ヘモグラムにおけるリンパ球の比率 (16 ~ 43 %) もほぼ正常範囲内であった (Table 6)。

### 考 察

肺線維症において EB ウィルス抗体の上昇がみられた。肺線維症において EB ウィルスの活性化が生じ、病態に関与していることが示唆された。

肺線維症以外の呼吸器疾患における線維化においても、EB ウィルス抗体の上昇例がみられた。このことは肺の線維化には EB ウィルスの働きが関与していることを示している。し

かし、炎症に伴う線維化では、炎症が治まり、病変が安定すると EB ウィルス抗体の上昇はみられない<sup>6)</sup> ので、肺線維症における EB ウィルスの関わりは他の呼吸器疾患における線維化よりも深いと思われる。また、塵肺における線維化では EB ウィルスの活性化はみられなかった。

生体の線維化すべてにも EB ウィルスは関与しているのではないと思われる。肝にみられる線維化、肝硬変では EB ウィルス抗体の上昇はみられなかった。

肺の線維化において病変が広範 (Diffuse) にわたる時、EB・VCA・IgG の上昇がみられた。一方、EB・EADR・IgG は病変の広がり局所的 (Localized) な場合にみられ、初期相の上昇と思われた。

EB ウィルス急性感染では末梢血白血球に変化がみられる<sup>7)</sup> が、肺線維症のような慢性感染では末梢血白血球に変化はみられなかった。

EB ウィルスは幼少時に感染し、B リンパ球<sup>7)</sup> が標的細胞である。EB ウィルスゲノムは B リンパ球に侵入<sup>8)</sup> し、生涯を通じて存続する。多

Table 4 Cases with EB virus antibody.

	Elevation of EB virus antibody				
	EB・VCA		EB・EADR		
	IgG	IgM	IgA	IgG	IgA
Pulmonary fibrosis					
58M			○		
86M	○				
84M	○	○			
73M	○		○	○	
81M	○			○	
82M					
68F	○				
76F				○	
64M				○	
34M				○	
74F				○	
84F		○			
74F		○			
78F		○			
79F				○	
Resp. dis. with focal fib.					
Chr. bronchitis				○	
77F				○	
79F	○			○	
82M				○	
Bronchiectasis					
60F	○	○	○		
78M	○				
70F				○	
67F				○	
65F				○	
Fib. after infl.				○	
82F				○	
78F				○	○

Table 5 Degree of the case in chest X-P (plain), and EB virus antibody.

Disease	n	Elevation	
		EB・VCA・IgG	EB・EADR・IgG
Diffuse	8	5 (62.5 %)	3
Localized	7	0	6 (87.5 %)

Table 6 Peripheral blood leucocytes.

	n	Leucocyte (n)	Lymphocyte (%)
Pulmonary fibrosis	15	3600 ~ 9600	17 ~ 43
Respiratory disease with focal fibrosis	10	4200 ~ 9200	16 ~ 37
Pneumoconiosis	4	3900 ~ 9500	21 ~ 38
Bronchitis	11	4400 ~ 9200	13 ~ 40
Pneumonia	5	4100 ~ 11200	14 ~ 42
Lung emphysema	3	7200 ~ 8800	24 ~ 37
Chronic bronchitis	15	3400 ~ 8500	30 ~ 62
Liver cirrhosis	12	3900 ~ 6200	18 ~ 50

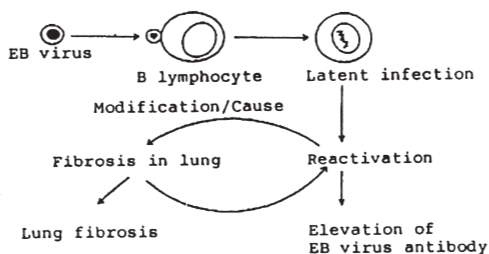


Fig. 1 A possible genesis of lung fibrosis with EB virus.

くの場合は無症状にて経過するが、ある場合には中年以後ウィルスゲノムの再活性化が生ずる。肺線維症もこのような例と思われる (Fig. 1)。

肺線維症におけるEBウィルスの関与がどのような形になっているのか、今後の問題と思われる。

## 文献

- 1) Weiss LM, Movahed AM, Wranke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkins disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 502.
- 2) Lung ML, Sham JST, Lam WP, Choy DTK. Analysis of Epstein-Barr virus in localized nasopharyngeal carcinoma tumors. *Cancer* 1993; 71: 1190-1192.
- 3) Saito I, Servenuis B, Compton T, Fox RI. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Exp Med* 1989; 169: 2191-2198.
- 4) 上田英雄, 武内重五郎編集. 内科学. 朝倉書店, 1980: 368-370.
- 5) Imai K. EB virus antibody (in Japanese). *Nippon Rinsyo* 1982; 40 (Rinjjizokango): 834-836.
- 6) Imaizumi T. unpublished observation.
- 7) Henle G, Henle W. The virus as the etiologic agent of infectious mononucleosis. In: Epstein MA, Achong BG, eds. *The Epstein-Barr virus*. Berlin, Heiderberg, New York: Springer-Verlag, 1979; 297-320.
- 8) Epstein MA, Achong BG. Introduction: discovery and general biology of virus. *ibid*, 1979; 1-22.

## EB Virus Antibody Elevation in Pulmonary Fibrosis

Tadayoshi IMAIZUMI

*Landmark Clinic, Minatomirai 2-2-1-1, Nishi-ku, Yokohama 220-8107*

### Abstract

1. EB virus antibody was elevated in pulmonary fibrosis.
2. EB virus antibody was also elevated in fibrosis after inflammation in lung.
3. EB·VCA·IgG was elevated in diffuse fibrosis. On the other hand, EB·EADR·IgG was elevated in localized fibrosis.
4. No change was observed in periferal luocytes.
5. EB virus reactivation was suggested in lung fivrosis.



## 肺の *Mycobacterium kansasii* 感染症の画像所見について

氏田万寿夫<sup>1)</sup>, 三角茂樹<sup>1)</sup>, 福田国彦<sup>1)</sup>, 多田信平<sup>1)</sup>,  
田井久量<sup>2)</sup>, 竹田 宏<sup>2)</sup>, 石井慎一<sup>2)</sup>  
(慈大 放射線医学講座<sup>1)</sup>, 同 内科学講座第4<sup>2)</sup>)

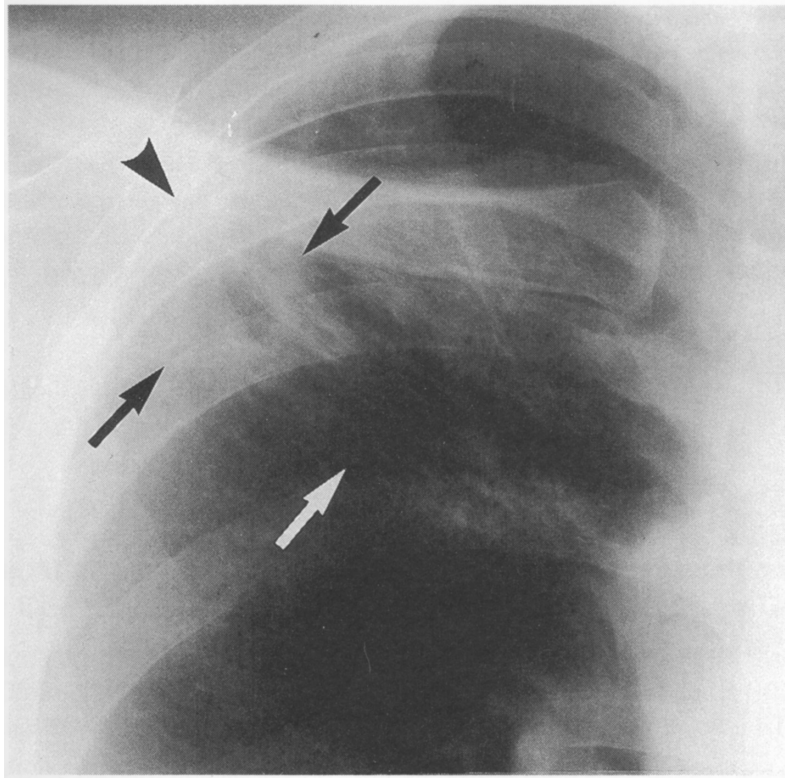
### 目的

肺 *Mycobacterium kansasii* 感染症の画像所見の検討した.

### 対象と方法

慈恵医大第三病院で1990～98年に喀痰から *M. kansasii* が証明され, 臨床的に感染症の治療が行なわれ, 初診時の胸部X線写真 (CXR) お

よびCTが得られた4名〔全例男性, 28～59 (平均45.5) 歳〕が対象である. 3名は検診を契機に発見され1名は数ヵ月にわたる咳を主訴に来院した. これら4名の治療開始前のCXRおよびCT所見を検討した. さらに空洞のCT所見について結核および *Mycobacterium avium complex* 感染症 (MAC 症) 患者各36名と比較した.



**Fig. 1** *M. kansasii* 感染症の一例 (48 歳男性): 右上葉に空洞を有する浸潤影 (黒矢印) を認める. 近接する胸膜の肥厚 (矢頭) を伴う. 病巣から肺門へむかう線状影 (白矢印) も認められる.

## 結 果

*M. kansasii* 症患者4例中3例で肺病巣は右S<sup>1</sup>, S<sup>2</sup>に限局しており, 1例では右S<sup>1</sup>, S<sup>2</sup>の他に右S<sup>6</sup>, 左S<sup>1+2</sup>とS<sup>5</sup>にも認められた. 右中葉と右下葉に異常所見はみられなかった. 全例に単発あるいは多発性の空洞がみられ, 両肺が侵された1例では右S<sup>1</sup>, S<sup>2</sup>, 左S<sup>1+2</sup>に多発性に認められた. 2例で多発結節を伴っていた. 平滑で薄壁の空洞は認められなかった. CXRで主病巣から肺門へ向かう線状影が3例で認められた. 主病巣に接する胸膜肥厚が2例にみられたが胸水やリンパ節腫大は認められなかった. *M. kansasii* 症と結核およびMAC症患者との比較

では各有空洞者における空洞数はそれぞれ平均3.5, 2.2, 1.6であり, 各空洞の大きさはそれぞれ3~21(平均11)mm, 2~65(17.6)mm, MAC症3~40(19.8)mmであり, *M. kansasii* 症の空洞は比較的多発性かつ小さい傾向がみられた.

## 結 論

*M. kansasii* 感染症の画像所見はS<sup>1</sup>, S<sup>2</sup>(右肺優位)を侵す空洞を特徴とし, 空洞は結核やMAC症に比べて多発性で小さい傾向にある(Fig. 1).

## Radiological Findings of Pulmonary *Mycobacterium kansasii* Infection.

Masuo UJITA<sup>1)</sup>, Shigeki MISUMI<sup>1)</sup>, Kunihiro FUKUDA<sup>1)</sup>, Shimpei TADA<sup>1)</sup>,  
Hisakazu TAI<sup>2)</sup>, Hiroshi TAKEDA<sup>2)</sup>, Shinichi ISHII<sup>2)</sup>

Department of Radiology<sup>1)</sup>, and Internal Medicine IV<sup>2)</sup>, Jikei University



## わが国のびまん性汎細気管支炎患者における CFTR 遺伝子変異の解析

吉村邦彦<sup>1)2)</sup>, 飯塚佐代子<sup>1)</sup>, 安齋千恵子<sup>1)</sup>, 多田浩子<sup>1)3)</sup>,  
諸川納早<sup>1)</sup>, 田辺 修<sup>1)2)</sup>, 清水 歩<sup>1)</sup>, 内田和宏<sup>1)</sup>,  
帆足茂久<sup>1)3)</sup>, 児島 章<sup>1)4)</sup>, 中田絃一郎<sup>5)</sup>, 衛藤義勝<sup>1)</sup>  
(慈大 DNA 医学研究所 遺伝子治療研究部門<sup>1)</sup>, 同 附属病院 呼  
吸器・感染症内科<sup>2)</sup>, 同 内科学講座第 4 / 第三病院<sup>3)</sup>, 同 内科  
学講座第 4 / 青戸病院<sup>4)</sup>, 国家公務員共済組合連合会 虎の門  
病院 呼吸器科<sup>5)</sup>)

### 目 的

びまん性汎細気管支炎 (DPB) の発症機序は未だ不明である。一方, cystic fibrosis (CF) は CFTR 遺伝子の突然変異に起因する遺伝性疾患であり, 難治性下気道病変など DPB と共通する臨床的特徴を呈するため, 今回 DPB の病態に CFTR 遺伝子異常が関与しているか否かを検討した。

### 方 法

DPB25 症例の末梢血細胞 DNA を用い, 同遺伝子の 27exon すべてを PCR-SSCP 解析した。また alternative splicing により exon 9 を欠く (exon 9<sup>-</sup>) mRNA 量を規定する intron 8 の polyT 配列, exon 10 の M470V 多型についても解析した。さらに患者の気道上皮細胞を擦過採取し, 気道での CFTR exon 9<sup>-</sup> mRNA の比率を求めた。

### 結果および結論

PCR-SSCP 解析により, 複数症例で異常バン

ドを認め, 変異解析の結果, 50 allele 中 6 allele に missense 変異を検出した。Intron 8 の poly T 配列では, 5 allele に 5T を認め, すべて heterozygote であった。これらを総合すると CFTR 遺伝子異常は DPB の 50 染色体中 11 allele (22%) に, また 25 症例のなかでは少なくとも一方の allele に異常のある症例は 9 例 (36%) に及び, 健常対照者に比し明らかに高率であった (ともに  $p < 0.05$ )。M470V 多型は DPB 患者で M30%, V70% であった。また, 気道上皮の CFTR mRNA のうち, exon 9<sup>-</sup> mRNA が全体の 50% 以上を占める症例が認められ, とくに一方に 5T allele を有する症例の exon 9<sup>-</sup> mRNA は 80% 近くまで達した。以上, DPB では CFTR 遺伝子異常を有意に高率に伴い, DPB の少なくとも一部は CF である可能性が示唆される。

## Close Association of Diffuse Panbronchiolitis with the Mutations of The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene

Kunihiko YOSHIMURA<sup>1)2)</sup>, Sayoko IIZUKA<sup>1)</sup>, Chieko ANZAI<sup>1)</sup>, Hiroko TADA<sup>1)3)</sup>,  
Nasa MOROKAWA<sup>1)</sup>, Osamu TANABE<sup>1)2)</sup>, Ayumu SHIMIZU<sup>1)</sup>, Kazuhiro UCHIDA<sup>1)</sup>,  
Shigehisa HOASHI<sup>1)3)</sup>, Akira KOJIMA<sup>1)4)</sup>, Kohichiro NAKATA<sup>5)</sup>, Yoshikatsu ETO<sup>1)</sup>

*Department of Gene Therapy, Institute of DNA Medicine<sup>1)</sup>, Department of Respiratory and Infectious Diseases<sup>2)</sup>, Department of Internal Medicine IV (Daisan Hospital)<sup>3)</sup>, Department of Internal Medicine IV (Aoto Hospital), Jikei University, Tokyo<sup>4)</sup>,  
Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital, Tokyo<sup>5)</sup>*

## 術後 12 年目に肺転移をきたした骨巨細胞腫の 1 例

土屋昌史<sup>1)</sup>, 四方千裕<sup>1)</sup>, 児島 章<sup>1)</sup>, 多田紀夫<sup>1)</sup>,  
遠藤泰彦<sup>2)</sup>, 牛込新一郎<sup>2)</sup>, 佐藤哲夫<sup>3)</sup>  
(慈大 内科学講座第 4 / 青戸病院<sup>1)</sup>, 同 病理学講座  
第 1<sup>2)</sup>, 同 呼吸器・感染症内科<sup>3)</sup>)

症例は 53 歳女性。近医にて胸部異常陰影を指摘され、1999 年 2 月 10 日当科受診。1987 年に右橈骨骨腫瘍の手術歴あり。身体所見および血液検査所見では、特に異常を認めなかった。

胸部 X 線にて左肺門部に腫瘤様陰影を認め、胸部 CT では左下葉 (S<sup>6</sup>) に 5 cm 大の腫瘤を認めた。腫瘤内部には点状の多発石灰化を認め、腫瘤は下行大動脈および左下肺静脈に接していた。気管支鏡検査を施行したところ、左 B<sup>6</sup> 入口部は浮腫状で発赤を伴い著明な狭窄をきたしていた。気管支鏡所見より腫瘍の浸潤が疑われたため、同部の気管支粘膜より生検を施行したところ、破骨細胞に類似した多核巨細胞 (osteoclast like giant cell) と単核の紡錘形細胞 (spindle shaped stromal cell) の浸潤を認めた。さらに既往の右橈骨腫瘍の手術標本を確認したところ骨巨細胞腫であったため、本症例は右橈骨原発骨巨細胞腫の肺転移と診断した。気管支粘膜生検で得られた組織における Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の発現を免疫組織染色にて検討したところ、腫瘍組織に MMP-9 の発現が認められた。また同様に P53

蛋白の発現についても検討したが本症例では発現は認められなかった。

骨巨細胞腫は一般的には比較的予後の良い腫瘍と考えられているが、一部に肺転移をきたす症例があることが知られている。Masui らは、47 例の骨巨細胞腫についてその予後因子を検討しているが、47 例中 3 例に術後肺転移が認められ、腫瘍組織における MMP-9 および P53 蛋白の発現を免疫組織染色法を用いて検討した結果、これらの発現は術後肺転移と有意な相関を認めたと報告している<sup>1)2)</sup>。

右橈骨巨細胞腫の術後 12 年を経過して肺転移を発見され、免疫組織染色法による検討にて腫瘍組織に MMP-9 の発現を認めた 1 症例を経験したため報告した。

### 文 献

- 1) Fumiaki Masui, Shinichiro Ushigome, Katsuyuki Fujii. Giant cell tumor of bone : An immunohistochemical comparative study. *Pathology International* 1998 ; 48 : 355-361.
- 2) Fumiaki Masui, Shinichiro Ushigome, Katsuyuki Fujii. Giant cell tumor of bone : A clinicopathologic study of prognostic factors. *Pathology International* 1998 ; 48 : 723-729.

## A Case of Pulmonary Metastasis from Giant Cell Tumor of Bone 12 years after Resection

Masahito TSUCHIYA<sup>1)</sup>, Chihiro SHIKATA<sup>1)</sup>, Akira KOJIMA<sup>1)</sup>, Norio TADA<sup>1)</sup>,  
Yasuhiko ENDO<sup>2)</sup>, Shinichiro USHIGOME<sup>2)</sup>, Tetsuo SATO<sup>3)</sup>

*Department of Internal Medicine IV, Aoto Hospital<sup>1)</sup>, Department of Pathology (I)<sup>2)</sup>,  
Department of Respiratory and Infectious Disease<sup>3)</sup>, Jikei University*

## わが国で新しく見つかった CFTR 遺伝子変異 M152R および 1540del10 の複合ヘテロ接合体を呈した嚢胞性線維症(cystic fibrosis)の 1 小児例

勝部敦史<sup>1)2)</sup>, 飯塚佐代子<sup>1)</sup>, 棚野晃秀<sup>3)</sup>, 連 利博<sup>3)</sup>, 諸川納早<sup>1)</sup>, 安斎千恵子<sup>1)</sup>, 清水 歩<sup>1)</sup>, 田辺 修<sup>1)4)</sup>, 内田和宏<sup>1)</sup>, 児島 章<sup>1)5)</sup>, 多田浩子<sup>1)6)</sup>, 帆茂茂久<sup>1)6)</sup>, 衛藤義勝<sup>1)</sup>, 吉村邦彦<sup>1)4)</sup>

(慈大 DNA 医学研究所 遺伝子治療研究部門<sup>1)</sup>, 同 医学部医学科 4 年生<sup>2)</sup>, 兵庫県立こども病院 外科<sup>3)</sup>, 慈大 呼吸器・感染症内科<sup>4)</sup>, 同 内科学講座第 4 / 青戸病院<sup>5)</sup>, 同 内科学講座第 4 / 第三病院<sup>6)</sup>)

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis, CF) は, cAMP 依存性の Cl<sup>-</sup> イオンチャネル CFTR をコードする遺伝子の変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である. 本症はコーカサス系白人種に好発するが, 東洋人における発症頻度は極めて低く, わが国では出生 35 万人あたり 1 人と推定され, 1951 年から現在まで文献上 120 余例の報告を見るにすぎない.

CF の責任遺伝子である CFTR は, 第 7 染色体長腕上に局在し, 27 の exon からなる. CF の原因となる CFTR 遺伝子の病的変異には最も頻度の高い  $\Delta$  F508 のほか, 800 種以上がこれまで報告されているが, わが国の CF 患者の遺伝子変異解析に関しては, 未だほとんど解析されていないのが現状である.

今回, 日本人を両親にもち典型的な臨床症状を呈した CF 患者において, 本人および家族の CFTR 遺伝子変異解析を行ない, これまでに報告のない新たな遺伝子変異を発見したので報告する.

症例は 1 歳の女兒, 家族歴に CF はなく, 血族結婚もない. 胎児期での腸管拡張, 生直後の胎便イレウス, 胆管や小腸粘膜の粘液貯留, 呼吸障害などの症状に加え, 膵外分泌機能低

下を示す生化学データより CF と診断された. その後の検査で, 汗中の Cl<sup>-</sup> イオン濃度が 126 meq/L と CF に特徴的な高値が確認された.

本症例の CFTR 遺伝子解析では, CFTR 遺伝子のすべての exon に対して PCR-SSCP 解析を行ない, SSCP ゲル上で異常バンドの認められた exon に直接塩基配列解析を行なった. その結果, exon4 において, cDNA の 587 番目の塩基 T → G 点突然変異により, 152 番目のアミノ酸 Met → Arg 変異 (M152R) が片方の allele に認められた. さらに exon10 において, cDNA の 1540 番目の塩基から 10 塩基の欠失 (1540del10) があり, フレームシフトにより, 引き続く 54 番目のアミノ酸でストップコドンを生じる変異がもう片方の allele に認められた. これらの CFTR 遺伝子変異 M152R および 1540del10 は, 世界でこれまでに報告のない新たな遺伝子変異であり, 患児の遺伝子型はこの 2 種類の変異の複合ヘテロ接合体であった.

さらに患児家族の遺伝子診断の結果, M152R が父親に, 1540del10 が母親に由来し, 姉も 1540del10 の健常キャリアであることが明らかとなった.

## **A Japanese Patient Compound Heterozygous for the Novel CFTR Gene Mutations M152R and 1540del10 Presents with Severe Phenotype of Cystic Fibrosis**

Atsushi KATSUBE<sup>1,2)</sup>, Sayoko IIZUKA<sup>1)</sup>, Akihide TANANO<sup>3)</sup>, Toshihiro MURAJI<sup>3)</sup>,  
Nasa MOROKAWA<sup>1)</sup>, Chieko ANZAI<sup>1)</sup>, Ayumu SHIMIZU<sup>1)</sup>, Osamu TANABE<sup>1,4)</sup>,  
Kazuhiro UCHIDA<sup>1)</sup>, Akira KOJIMA<sup>1,5)</sup>, Hiroko TADA<sup>1,6)</sup>, Shigehisa HOASHI<sup>1,6)</sup>,  
Yoshikatsu ETO<sup>1)</sup>, Kunihiko YOSHIMURA<sup>1,4)</sup>

*Department of Gene Therapy, Institute of DNA Medicine<sup>1)</sup>,  
and 4th Grade Student, Faculty of Medicine<sup>2)</sup>, Jikei University*

*Department of Surgery, Hyogo Prefectural Children's Hospital<sup>3)</sup>*

*Department of Respiratory and Infectious Diseases<sup>4)</sup>, Department of Internal Medicine IV (Aoto Hospital)<sup>5)</sup>,  
and Department of Internal Medicine IV (Daisan Hospital)<sup>6)</sup>, Jikei University*



## 第 43 回慈大呼吸器疾患研究会 記録

日 時 1999年6月28日(月) 18:00～20:00

会 場 東京慈恵会医科大学 高木2号館南講堂

開会の辞 (18:00～18:04)———佐藤哲夫(慈大内科学講座第4)

一般演題 I (18:04～19:00)———座長 児玉 章(慈大内科学講座第4/青戸病院)

- (1) 肺線維症における Epstein-Barr ウィルス抗体の上昇  
ランドマーク・クリニック ○今泉忠芳
- (2) 肺の *Mycobacterium kansasii* 感染症の画像所見について  
慈大放射線医学講座<sup>1)</sup> ○氏田万寿夫 三角茂樹 福田国彦  
多田信平  
慈大内科学講座第4/第三病院 田井久量 竹田 宏 石井慎一
- (3) Carbamazepine 投与後に発症し、びまん性粒状陰影を呈した肺好酸球増多症の1例  
慈大呼吸器・感染症内科 ○川村将仁 佐藤憲一 望月太一  
井上 寧 古田島 太 佐藤哲夫  
同 病理部 二村 聡
- (4) わが国のびまん性汎細気管支炎患者における CFTR 遺伝子変異の解析  
慈大 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部門<sup>1)</sup>  
同呼吸器・感染症内科<sup>2)</sup> ○吉村邦彦<sup>12)</sup> 飯塚佐代子<sup>1)</sup> 安斎千恵子<sup>1)</sup>  
同内科学講座第4/第三病院<sup>3)</sup> 多田浩子<sup>13)</sup> 諸川納早<sup>1)</sup> 田辺 修<sup>12)</sup>  
同内科学講座第4/青戸病院<sup>4)</sup> 清水 歩<sup>1)</sup> 内田和宏<sup>1)</sup> 帆足茂久<sup>13)</sup>  
国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器科<sup>5)</sup> 児島 章<sup>14)</sup> 中田紘一郎<sup>5)</sup> 衛藤義勝<sup>1)</sup>

一般演題 II (18:52～19:56)———座長 中森祥隆(国家公務員共済組合連合会三宿病院呼吸器科)

- (5) 術後12年目に肺転移をきたした骨巨細胞腫の1例  
慈大内科学講座第4/青戸病院 ○土屋昌史 四方千裕 児島 章  
多田紀夫  
同病院病理部 遠藤泰彦  
同病理学講座第1 牛込新一郎  
同呼吸器・感染症内科 佐藤哲夫
- (6) 慢性膿胸に発症した胸膜原発 EB ウィルス陽性リンパ腫の1例  
国家公務員共済組合連合会三宿病院呼吸器科 ○清田 康 庄田慎一 中森祥隆  
同胸部外科 千先康二  
自衛隊中央病院 病理 上野万里 松熊 晋
- (7) 気管支鏡下肺生検にて診断し得た Benign Clear cell tumor の1例  
富士市立中央病院 内科<sup>1)</sup> ○原 洋一郎<sup>1)</sup> 山口浩史<sup>1)</sup> 内田和宏<sup>1)</sup>  
同病理科<sup>2)</sup> 江島正顕<sup>1)</sup> 徳田忠昭<sup>2)</sup>
- (8) 巨大気腫性肺膿胞に合併した小膿胞壁から発見された微小肺癌の1例  
慈大外科学講座第1<sup>1)</sup> ○山下 誠<sup>1)</sup> 川野 勲<sup>1)</sup> 佐藤修二<sup>1)</sup>  
同病理学講座第1<sup>2)</sup> 秋葉直志<sup>1)</sup> 原田 徹<sup>3)</sup> 羽野 寛<sup>2)</sup>  
同病院病理部<sup>3)</sup> 河上牧夫<sup>3)</sup> 山崎洋次<sup>1)</sup>

閉会の辞 (19:56～20:00)———田井久量(慈大内科学講座第4/第三病院)

会 長 佐藤 哲夫  
当番世話人 佐竹 司

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社

---

慈大呼吸器疾患研究会

(◎印：編集委員長 ○印：編集委員)

- 顧問 谷本 普一 (谷本内科クリニック)  
桜井 健司 (聖路加国際病院)  
伊坪喜八郎 (前・慈大第三病院外科)  
貴島 政邑 (明治生命健康管理センター)  
岡野 弘 (総合健保多摩健康管理センター)  
牛込新一郎 (慈大病理学講座第1)  
天木 嘉清 (慈大麻酔科学講座)  
米本 恭三 (東京都立保健科学大学)  
飯倉 洋治 (昭和大学医学部小児科学講座)
- 会長 ○佐藤 哲夫 (慈大内科学講座第4)
- 副会長 ○田井 久量 (慈大内科学講座第4 / 第三病院)
- 世話人 宮野 佐年 (慈大リハビリテーション医学講座)  
徳田 忠昭 (富士市立中央病院臨床検査科)  
○久保 宏隆 (慈大外科学講座第2 / 柏病院)  
佐竹 司 (慈大麻酔科学講座 / 柏病院)  
○羽野 寛 (慈大病理学講座第1)  
島田 孝夫 (社会保険桜ヶ丘総合病院)  
中森 祥隆 (国家公務員共済組合連合会三宿病院呼吸器科)  
矢野 平一 (慈大柏病院総合内科)  
福田 国彦 (慈大放射線医学講座)  
堀 誠治 (慈大薬理学講座第1)  
◎秋葉 直志 (慈大外科学講座第1)  
増渕 正隆 (慈大外科学講座第1 / 第三病院)

---

事務局 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8  
東京慈恵会医科大学内科学講座第4 佐藤哲夫気付  
慈大呼吸器疾患研究会

編集室 〒222-0011 横浜市港北区菊名 3-3-12 Tel. & Fax. 045-401-4555  
ラボ企画 (村上昭夫)

---

慈大呼吸器疾患研究会誌 1999年6月30日発行◎

第11巻第2号

慈大呼吸器疾患研究会