

Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎に関する疫学調査 (一次調査)

海老名 雅仁¹、桑野 和善²

1 東北薬科大学病院 呼吸器センター

2 東京慈恵会医科大学 呼吸器内科

Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) は、眼および皮膚の色素脱出症に血小板機能低下に基づく出血傾向を示す常染色体劣性の先天性疾患だが、成人になってから難治性の間質性肺炎・肺線維症をきたす患者のあることが臨床上大きな問題としてとらえられている。その重症症例はしばしば国内外の医学雑誌に報告されてきたものの日本国内における HPS 関連間質性肺炎・肺線維症患者の詳細な疫学調査はまだなされていない。そのため、幼少時に HPS との診断をなされていても、他の進行性肺線維症と同様に、併発している間質性肺炎の診断や治療が遅れている可能性や、また逆に、その重症度の分布や進行程度などの情報が少なすぎることで、HPS の患者・家族に長期間必要以上の不安感を感じさせる原因になっていることも懸念される。今回びまん班代表研究者本間教授のご指示により、日本において初めての HPS 関連間質性肺炎に関する大規模な疫学調査に着手し、その一次調査として日本呼吸器学会 707 認定施設の呼吸器内科代表者に向けてのアンケートを実施した。その結果 471 施設 (66.6%) からの返答があり、そのうち 61 施設 (12.3%) から過去 20 年間に 71 症例、うち重複と思われる 5 症例を除くと実際には 66 症例の診療経験例があることがわかった。このうちステロイドやピルフェニドンなどで積極的な治療をしたと記載があったのは、16 施設 (26.2%) の計 19 症例 (28.8%)。現在も診療を継続しているのは 8 施設の 8 症例だが、積極的な治療の記載はこのうち 2 施設 (25%) 2 症例 (25%) のみであった。今後はさらに詳細な臨床検討をすすめ、HPS 関連間質性肺炎に対する診断と治療指針の確立を試みる。

はじめに

Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) は、眼・皮膚色素脱出症に、血小板機能的低下に基づく出血傾向と、骨髄に異様な色素沈着物を有する網内系細胞を認める二人の患者を 1959 年に報告した Hermansky と Pudlak にちなんで命名された (1、2)。彼らの報告後、症例が集積され、全身のチロシナーゼ陽性メラニン色素脱出とセロトニンなどの血小板濃染顆粒内容物の欠損による血小板放出異常症に起因した出血傾向、そして必須ではないが、組織局所網内系細胞でのライソソーム酵素活性低下に基づいたセロイド様物質の沈着を

併せ持つ常染色体劣性の遺伝形式を有する一群の先天性疾患に対して、用いられるようになった (2、3)。臨床症状としては上記のように出血症状、眼・皮膚色素低下症、網内系細胞へのセロイド様沈着を 3 主徴とするが、成人になってから進行性の難治性肺線維症を発症することもよく知られている。特に相対分子量 80kd の膜蛋白である HPS 蛋白をコードする原因遺伝子 HPS-1 (4)、HPS-4 (5) の異常と APS 複合体としても知られる HPS-2 のサブタイプの遺伝子異常 (6) によることも知られている。2002 年には日本から HPS 肺線維症患者肺の II 型肺胞上皮細胞の形態異常

(giant lamellar body degeneration) が報告 (7) されたが、2012 年には HPS-1 と HPS-2 遺伝子異常を持つマウスにおける間質性肺炎は肺胞上皮細胞に異常があるものの自然発症はせず、プレオマイシン肺障害によってよりおこりやすくなることが実験的に示された (8)。このことは臨床においても、HPS 関連遺伝子異常があることが必ずしも肺線維症発症するわけではないこと、さらにほかの肺線維症発症関連遺伝子の存在も示唆される。また今年 3 月には HPS 関連間質性肺炎患者肺において肺胞上皮細胞および肺線維芽細胞の内部に、Galectin-3 の異常蓄積との関係が報告された (9)。これらの HPS 関連間質性肺炎患者の皮膚線維芽細胞にいても Galectin-3 の異常蓄積が認められることは、今後遺伝子異常を調べずとも皮膚生検が HPS 関連間質性肺炎の診断法となることや、逆に発現していない HPS-1 遺伝子を導入発現させることで Galectin-3 による病態が改善される可能性も期待される。

こうした最近の HPS およびその間質性肺炎の病態理解の進歩を踏まえつつ、日本における HPS 関連間質性肺炎の疫学調査に着手して現状

を把握し、さらに今後の診断・治療のガイドライン策定を目標とする。

方法と結果

日本における初めての Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) 関連間質性肺炎に関する大規模な疫学調査に着手し、その一次調査として日本呼吸器学会 707 認定施設の呼吸器内科代表者に向けてのアンケートを実施した。471 施設 (66.6%) からの返答があり、そのうち 61 施設 (13.0%) において過去 20 年間に 71 症例、うち重複と思われる 5 症例を除くと実際には 66 症例の診療経験例があることがわかった。初診時の記載がないものが 6 例、20 年以上前との記載しかないもの 5 例、計 11 症例を除いた 55 症例を初診時の年別にグラフにしたものを図 1 に示す。この結果から年に平均約 2.5 人の HPS 関連間質性肺炎患者が呼吸器学会認定施設を受診していることが示される。これらの患者が外来や治療を受ける期間はそれぞれであることが推定されるが、現在診療を継続しているのは 8 施設の 8 症例である。これまでの HPS 関連間質性肺炎患者にステロイドやピルフェニ

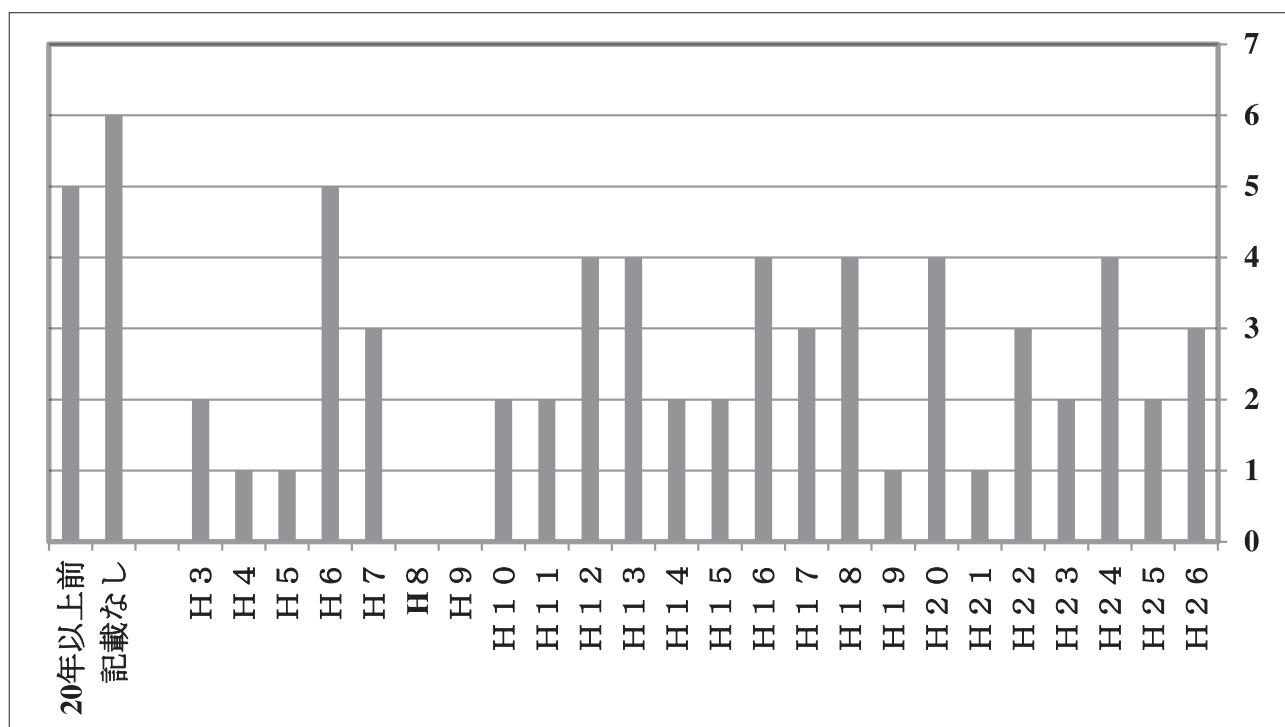


図 1 HPS 関連間質性肺炎患者の年別人数分布

ドン、サイクロスポリンなどで積極的な治療をしたと記載があったのは、16 施設 (26.2%) の計 19 症例 (28.8%)。6 施設 (26.2%) の計 19 症例 (28.8%)。現在も診療を継続しているのは 8 施設の 8 症例だが、積極的な治療の記載はこのうち 2 施設 (25%) 2 症例 (25%) のみであった。

考察

一次調査の結果から示されたことは、HPS 関連間質性肺炎が呼吸器学会認定施設などの専門施設に紹介されてきた場合、HPS であることの診断はすでに確定していることが多い反面、実際に HPS 自体による間質性肺炎を確定することが困難であることがあげられる。さらにその確定ができなくても保険適応が認められている有効な治療法が確定していないこともあって、無治療で経過観察をされている症例が多いことが確認された。

今後は HPS 関連間質性肺炎症例経験回答をよせた認定施設を対象に、さらに詳細な臨床情報を各施設の倫理委員会の承認を得たうえで検討する。そのうえで今後の HPS 関連間質性肺炎の診断法の確立のために、現在の IIPs 診断に則した画像診断・組織診断の応用や血清バイオマーカーの有効性、診断基準にはなっていない HPS 関連遺伝子診断の必要性や有効性の検討、さらに新しい診断法として皮膚線維芽細胞中 Galectin-3 などの異常蓄積などの可能性などを検討する必要がある。2002 年に HPS 関連間質性肺炎患者に対する肺線維化抑制効果が示されたピルフェニドン (10) に関しても、その後同じグループから早い段階から用いられた患者群でやや改善傾向を示したのみであった (11)。これは現在までに、いわゆる進行性肺線維症である特発性肺線維症や家族性肺線維症などと同様、HPS 関連間質性肺炎に対する有効な治療指針は世界的にもまだ示されていないことと同じである。

現在の IIPs に則した治療の有効性の評価に加えて、変異遺伝子をもつ肺胞上皮・線維芽細胞や疾患モデルを用いた基礎データの集積、さらに幹細胞移植・骨髄移植の可能性など新しい治療の試みはありうるか検討を加えたい。

引用論文

1. Hermansky F, Pudlak P: Blood 14:162-9, 1959.
2. Shotelersuk V, Gahl WA: Mol Genet Metab 1996; 85-96,1998.
3. 半田誠 血栓止血誌 12: 223-230, 2001
4. Brantly M, et al. Chest 2000; 117; 129-136, 2000.
5. Anderson PD, et al. Hum. Genet. 2003; 113; 10-17.
6. Gochuico BR, et al. Mol. Med. 2012; 2012; 18-56-64.
7. Nakatani Y, et al. Virchows Arch 2002; 437: 304-313.
8. Young LR, et al. Am J Respir Crit Care Med 186; 1014-1024, 2012.
9. Cullinane AR, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 50; 605-613, 2014.
10. Gahl WA, et al. Mol. Genet. Metab. 76:234-242, 2002.
11. O'Brien K, et al. Mol Genet Metab. 103:128-34, 2011.