

# Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎分科会報告

海老名 雅仁<sup>1</sup>、桑野 和善<sup>2</sup>

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

昨年度までに第一次疫学調査として日本呼吸器学会 707 認定施設に向けてのアンケート調査を行い、471 施設（66.6%）からの回答を得た結果、年平均 2.5 人がこれらの専門施設を初診し、年間 8-15 人程度の患者が診療を受けていることが推測できた。ステロイドやピルフェニドンなどによる積極的な治療をする施設は 25% であり、アンケート時に診療を受けている患者 8 人のうち積極的な治療を受けている患者は 2 人（25%）、2 施設（25%）に留まっていた。その後今年度から HPS を含む症候型の眼皮膚白皮症が指定難病となり、肺線維症を呈する HPS は重症度認定を受けることが可能となった。この間国内外の研究報告の検討はもちろん、HPS 患者会や HPS 患者の診療に携わりながらボランティア的に遺伝子診断を続けてきた皮膚科臨床研究医の意見などを聞いてきた。その結果、HPS 関連間質性肺炎患者にはまだ 2 つの大きな問題点が残されていることが明らかになった。すなわち遺伝子診断の可否と実際の治療方針という、倫理的や技術的に解決が困難な問題である。それは家族性肺線維症患者の問題と同様で、遺伝子診断のための検体は折り合えず保存しておくにしても、実際の治療に関しては慢性進行性肺線維症というおおきな枠の中で解決していく必要がある。これらの目途がつけばガイドラインの策定は来年度まで可能である。

## A. 研究目的

平成 27 年 7 月 1 日施行の新規の難病として Hermansky-Pudlak 症候群を含む「眼皮膚白皮症」が指定されたことは朗報である。これで私たちの目的とする HPS 関連間質性肺炎の診断・治療のガイドライン策定による患者救済へ大きな前進となった。しかし、実際問題としてはガイドライン策定のための診断基準も治療法にも大きな問題を抱えている。昨年度の第一次疫学調査から浮かび上がってきたこれらの大きな問題に対する考察が本年度のまとめとなるとともに、ガイドライン策定のための最終確認とすることを試みた。

## B. 研究方法

最近までに報告された HPS 間質性肺炎の症例報告、および基礎的研究論文の確認と、HPS 患

者会や HPS の遺伝子診断を含めて専門的に臨床研究してきた皮膚科専門医の聞き取り調査などを通して、今後の HPS 関連間質性肺炎に関する診断と治療のガイドライン策定に向けての問題点を認知・確認した。

## C. 結果

### 1) HPS 関連間質性肺炎の報告

PubMed で検索してみると、1976 年の家族性の眼皮膚白皮症患者の肺線維症を新たな症候群としての報告<sup>1)</sup>以来 125 報の英文論文が検索された。1979 年に HPS 患者肺病変にセロイドの蓄積が指摘され<sup>2)</sup>、その肺胞洗浄液の解析が 1984 年<sup>3)</sup>に報告されている。その 1984 年に日本からの症例報告が 3 報<sup>4,6)</sup>国内の学会雑誌にあいついで出されて、肺組織や画像の特徴などは 1995 年ご

ろから総説なども盛んに報告されるようになり、2000 年ころからは肺病変と遺伝子異常の関連が次々と報告され<sup>7-18)</sup>、その病的な機能解析を介して病態理解が深められつつある。特に 2014 年に報告された Galectin3 の異常集積<sup>17)</sup> は、皮膚の線維芽細胞にも認められることから、今後診断や治療対象としても期待される。

## 2) 遺伝子異常の検索に関する諸問題

これらの研究報告の経過からも明らかのように、当初は皮膚や眼底の特徴的的症状に加えて血小板機能異常を満たすことが HPS としての診断基準となっていたことから、HPS 患者会の中には遺伝子診断を、研究主体の目的に過ぎず、患者自身には無意味なものとならざるが強い患者が少なくない。実際眼皮膚白皮症自体が常染色体劣性遺伝性疾患であることから遺伝子診断が抱える複雑な感情は理解できなくもない。しかし、米国の患者会はむしろ NIH を中心とした研究機関に積極的に協力し、病因となる遺伝子解析による病態解明が急速に推進されて原動力となっている。一方日本の現状では、これまで積極的に研究課題として HPS 患者の遺伝子異常の解析に取り組んできた皮膚科を中心とした研究機関も、研究費の関係からこれまでのようにボランティアのような遺伝子解析が不可能な状態となってきた。もともと遺伝子異常の検索は保険適応にもなっていないので、今後 HPS 関連間質性肺炎患者に呼吸器内科医が遭遇しても遺伝子異常の確認はできない可能性が高くなる。

## 3) 治療に関する諸問題

遺伝子異常を確認して HPS 関連間質性肺炎の確定診断を得たとしても、現状では効果的な治療の選択が高まるわけではない。特発性肺線維症に対する抗 pirfenidone も当初 HPS 関連間質性肺炎に対する抗線維化効果が期待されたが<sup>19)</sup>、長期的な治療経過の評価では、特発性肺線維症患者同様、軽症患者において増悪を軽減するなどの限定的な効果に留まることが示された<sup>20)</sup>。そのほかは両側肺移植による治療効果<sup>21)</sup>を除けばいまだ実験的な効果に留まる<sup>22,23)</sup>。また限定的ながらも米国で効果が示された pirfenidone も HPS に対し

て保険適応になってはいないことも、無治療で経過観察を選択せざるを得ないという HPS 患者会の意見も聞かれた。

## D. 考察

HPS が症候型の眼皮膚白皮症としての指定難病の診断基準が定まり、間質性肺炎を合併した場合にはさらに医療費助成の対象となる重症認定を受ける。つまり HPS 関連間質性肺炎の診断基準としては、間質性肺炎の診断が満たされればいいことになる。その際の間質性肺炎の診断基準としては特発性間質性肺炎の診断に準じればいいはずではあるが、HPS と診断された段階で血小板の機能異常による出血傾向が高じている可能性があることや、積極的な外科的肺生検による UIP 可否かの病理パターン診断の必要性は疑問がもたれることが予想される。すると IIP の 4 次の診断基準として私たちが長く活用してきた画像診断と肺機能検査による拘束性変化、安静時の動脈血中酸素濃度や 6 分間歩行における飽和酸素濃度の変化、および補助診断としての血清マーカー KL-6 や SP-D の上昇を見たすようなものが現実的ではないだろうか。この診断基準があってはじめて HPS 患者の間質性肺炎合併の検討が可能になるだろう。この際に将来の早期治療の可能性も考慮して早期段階の HPS 関連間質性肺炎の診断も含めておくべきであろう。間質性肺炎の重症度という観点は不要である。

大きなもう一つとしての治療指針としての治療薬の選択としては、米国で試みられていた pirfenidone に加えて、新規肺線維症剤であるニンテダニブ<sup>24)</sup> は、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) および線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) を標的として含んでいることから効果も期待されるであろう。また最近特発性肺線維症患者やブレオマイシンによる肺線維症マウスモデルにおいて治療対象として期待されたタクロリムス<sup>25)</sup> もまた現在の時点で処方可能な抗線維化薬として期待される。ただ、あまりに治療を必要とする患者の数が少なすぎることで効果判定を検討しうる治療試験はほとんど不可能である。

## E. 結論

今回の新規指定難病となった Hermansky-Pudlak 症候群の重症認定としての間質性肺炎の診断と治療のガイドライン策定に関する様々な問題点が明らかになるとともに、今できる現実的な策定を模索する必要がある。

## 参考文献

- 1) Davies BH, Tuddenham EG. Familial pulmonary fibrosis associated with oculocutaneous albinism and platelet function defect. A new syndrome. *Q J Med.* 1976 45:219-32.
- 2) Garay SM, et al. Hermansky-Pudlak syndrome. Pulmonary manifestations of a ceroid storage disorder. *Am J Med.* 1979 66:737-47
- 3) White DA, et al. Hermansky-pudlak syndrome and interstitial lung disease: report of a case with lavage findings. *Am Rev Respir Dis.* 1984 130:138-41.
- 4) Chijimatsu Y, et al. A case of interstitial pneumonia associated with Hermansky-Pudlak syndrome. *日本胸部疾患学会雑誌* 1984 22:708-12.
- 5) Nishimura K, et al. A case of Hermansky-Pudlak syndrome associated with diffuse interstitial pneumonia. *日本内科学会雑誌* 1984 73:1497-505.
- 6) Matsumoto S, et al. An autopsy case of Hermansky-Pudlak syndrome with diffuse interstitial pneumonia (Davies-Tuddenham syndrome)--marked ceroid-like granule deposition in the renal proximal tubular epithelia]. *日本胸部疾患学会雑誌* 1984 22:932-8.
- 7) Kretschmar D, et al. Defective pigment granule biogenesis and aberrant behavior caused by mutations in the *Drosophila* AP-3beta adaptor gene ruby. *Genetics.* 2000 155:213-23.
- 8) Hermos CR, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 1: gene organization, novel mutations, and clinical-molecular review of non-Puerto Rican cases. *Hum Mutat.* 2002 20:482.
- 9) Anderson PD, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 4 (HPS-4): clinical and molecular characteristics. *Hum Genet.* 2003 113:10-7.
- 10) Li W, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 7 (HPS-7) results from mutant dysbindin, a member of the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 (BLOC-1). *Nat Genet.* 2003 35:84-9.
- 11) Bachli EB, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 4 in a patient from Sri Lanka with pulmonary fibrosis. *Am J Med Genet A.* 2004 127A:201-7.
- 12) Huizing M, et al. Cellular, molecular and clinical characterization of patients with Hermansky-Pudlak syndrome type 5. *Traffic.* 2004 5:711-22.
- 13) Huizing M, et al. Clinical and cellular characterisation of Hermansky-Pudlak syndrome type 6. *J Med Genet.* 2009 46:803-10.
- 14) Mahavadi P, et al. Epithelial stress and apoptosis underlie Hermansky-Pudlak syndrome-associated interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 182:207-19.
- 15) Atochina-Vasserman EN, et al. Early alveolar epithelial dysfunction promotes lung inflammation in a mouse model of Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 184:449-58.
- 16) Gochuico BR, et al. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2, an adaptor protein-3 complex disease. *Mol Med.* 2012 18:56-64.
- 17) Cullinane AR, et al. Dysregulation of galectin-3. Implications for Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014 50:605-13.
- 18) Zhou Y, et al. Chitinase 3-like-1 and its receptors in Hermansky-Pudlak syndrome-associated lung disease. *J Clin Invest.* 2015 125:3178-92.

- 19) Gahl WA, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab.* 2002 76:234-42.
- 20) O'Brien K, et al. Pirfenidone for the treatment of Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. *Mol Genet Metab.* 2011 103:128-34.
- 21) Lederer DJ, et al. Successful bilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis associated with the Hermansky-Pudlak syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2005 24:1697-9.
- 22) Ikawa Y, et al. In vitro functional correction of Hermansky-Pudlak Syndrome type-1 by lentiviral-mediated gene transfer. *Mol Genet Metab.* 2015 114:62-5.
- 23) Ahuja S, et al. MAP1LC3B overexpression protects against Hermansky-Pudlak syndrome type - 1 induced defective autophagy in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015.
- 24) Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1079–1087
- 25) Staab-Weijnitz CA, et al. FK506-Binding Protein 10, a Potential Novel Drug Target for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 192:455-67.