

# 平成 28 年度 Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎部会報告

海老名 雅仁<sup>1</sup>、桑野 和善<sup>2</sup>

1 東北医科薬科大学医学部 呼吸器内科

2 東京慈恵会医科大学 呼吸器内科

## 研究要旨

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なっている。平成 26 年度に日本呼吸器学会 707 認定施設の呼吸器内科代表者に向けての HPS 関連間質性肺炎に関する大規模な疫学調査を施行した結果 471 施設からの返答があり、そのうち 61 施設において過去 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判明した。当初の研究目的としてはこの疫学調査の結果に基づき、HPS 関連間質性肺炎の診断基準の策定による難病指定を申請することを目的としていたが、平成 27 年 7 月に HPS が「眼皮膚白皮症」の一部として難病指定を受け、かつ HPS 関連間質性肺炎が重症度を満たす条件となった。このことをふまえ、今年度は HPS 関連間質性肺炎の診断・治療の手引きを策定することを目的として検討をおこなった。

## A. 研究目的

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たうえで、診断・治療の手引きの策定を目的とした。

## B. 研究方法

国内外の HPS 関連間質性肺炎の発症機序の報告をとりまとめて紹介し、また国内から HPS 関連遺伝子異常を伴う症例報告を紹介するとともに、その疾患の特徴に基づいた診断の手引きを策定した。しかし治療に関しては、国内外においていまだに有効な治療法が確立されていたにことなどから、今後の検討課題として残されることになった。

## C. 研究結果

### 1. 病因と発症機序

肺線維症は、環境因子と遺伝因子がその発生に関わっており、肺線維芽細胞の集簇と細胞外基質の蓄積が特徴である。肺線維症に関わる遺伝疾患の中で、高率に肺線維化をきたす疾患が、Hermansky-Pudlak 症候群（HPS）である。HPS は、1959 年にチェコスロバキアの医師である Dr. Frantisek Hermansky と Dr. Paulus Padlak によって眼と皮膚の白皮症及び出血傾向を呈する 2 症例が初めて報告された<sup>1)</sup>。眼、皮膚、毛髪のチロシナーゼ陽性メラニン色素脱失症、血小板機能低下による出血傾向と組織網内系細胞におけるセロイド様物質の沈着を三大特徴とする、常染色体劣性遺伝疾患であり、約 70-80% に肺線維症を合併する。世界的な発症頻度は 50 ～ 100 万人に 1 人と稀であるが、プエルトリコでは、人口 1,800 人に 1 人と発症頻度が高く、21 人に 1 人がキャリアである。HSP-1 と HSP-3 が主なサブタイプである<sup>2)</sup>。

## 2. 臨床と病理

1976年にDaviesとTuddenhamがHPSと間質性肺炎(IP)との関連性を初めて報告している<sup>3)</sup>。HPSのなかで重症の間質性肺炎を呈するのはHPS-1, HPS-2とHPS-4である<sup>4)</sup>。特にHPS-1では約80%にIPが発症する<sup>5)</sup>。IPはHPSの約半数の死亡原因であり、予後を規定する重要なリスクである。特発性肺線維症(IPF)が通常50歳以上で発症するのに対して、HPS-IPは若く30-40歳台に発症する。女性の方が多く、男性の約2倍である<sup>6)</sup>。IPF、HPS-IP共に治療抵抗性である。IPFは約3年で半数が死亡するのに対して、HPS-IPの多くは診断から約10年間生存するため、予後はほぼ同等とされる<sup>4)</sup>。肺機能上、拘束性障害を呈するが、閉塞性障害を呈することもある。胸部エックス線写真では、IPFと異なり、上肺野、下肺野、胸膜直下、内側に比較的均等に網状影を呈する。胸部CTでもびまん性にすりガラス陰影、網状影、牽引性気管支拡張、蜂巣肺を認める。気腫性変化や嚢胞状変化も混在する<sup>7)</sup>。病理所見は、UIPの組織所見と類似しているが、肺泡マクロファージ主体の胞隔炎、セロイド様物質のマクロファージ内の沈着、ラメラ小体(giant lamellar body degeneration)を含む泡沫状に腫大・変性したII型肺胞上皮細胞を特徴とする<sup>8)</sup>。

## 3. 病因と病態

肺線維症の病態は、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis:IPF)を中心に解明が進んできた。肺線維症の病態は、侵襲による慢性炎症が継続するために線維化するという炎症中心の考えから、侵襲が損傷を引き起こし、遺伝因子が関連する異常な免疫や炎症のために不十分な修復が繰り返されることによって線維化が進展するという、損傷と修復の異常が病態の中心と考えられるようになった<sup>9)</sup>。損傷のトリガーは、ウイルス感染、喫煙、粉塵吸入、微量誤嚥、酸化ストレスなどの環境因子であるが、環境因子の曝露は非特異的であり、損傷を生じるか否かは個々の感受性による。環境と生体との相互作用において、ゲノム、エピゲノム(DNAメチル化、ヒストン修飾、

noncoding RNA)、および加齢に伴う様々な細胞機能低下の結果、表現型が決定する<sup>10)</sup>。

線維化の過程では、まずはじめに、損傷に対する感受性の高い細胞が、恒常性維持機構の破綻によって、細胞死に誘導される。IPFのII型上皮細胞には小胞体ストレスに特異的な蛋白の発現が認められ、caspaseをはじめとするアポトーシスシグナル伝達因子の発現亢進および活性化が認められる<sup>11-13)</sup>。活性酸素は、肺上皮細胞損傷・アポトーシスをはじめとして、上皮細胞や線維芽細胞の活性化、上皮細胞の細胞死や細胞老化に関与する。IPFと異なり、HPS-IPは、単一の遺伝子異常が原因で起こる肺線維症である。HPS自然発症マウスモデルを用いて病態解析が進み、IPFと類似した機序が関与するとともに、IPFの病態解明にも寄与している。

### a. HPS 遺伝子

HPSは10タイプ(HPS1-10)あり、それぞれ独自の遺伝子異常を有する。HSP-1が最も多く、HPS-2、HPS-4とともに、他のタイプより重症である<sup>4)</sup>。日本人の報告もHPS-1の報告がほとんどである。HPS遺伝子がコードするHPS蛋白は、その多くがリソソーム関連蛋白複合体(biogenesis of lysosome-related organelle complex; BLOCs)の構成蛋白である。BLOCsは、リソソーム関連細胞内小器官(lysosome-related organelles; LROs:メラノソーム、血小板濃染顆粒、アズール顆粒、II型肺胞上皮細胞に含まれるラメラ小体、サーファクタント蛋白(SP)など)において、small GTPasesを活性化し、膜蛋白輸送に関与している<sup>14)</sup>。HPS2は、adaptor protein-3(AP-3)のb-subunitをコードしており、AP3はエンドゾームからリソソーム膜蛋白質の細胞質領域に結合している<sup>15)</sup>。従って、HPSにおける遺伝子異常は、リソソームやLROsの形成・機能障害や細胞内蛋白輸送の障害をきたす。メラノサイトにおいては、メラノソームへのタンパク輸送が障害され、メラニン色素の合成、貯蔵障害が発生し、眼、皮膚色素脱出症をきたす。血小板においては、血小板濃染顆粒へのセロトニンやADP, ATPの輸送低下が生じ、

血小板放出異常症による出血傾向をきたす。また、全身臓器特に、骨髄、肝臓、脾臓などの網内系細胞にセロイド様物質が沈着し、肉芽腫性大腸炎や間質性腎炎、心筋症などをきたす<sup>16)</sup>。

#### b. 肺泡マクロファージの活性化

HPS-1 患者において、気管支肺泡洗浄液 (BALF) 中の細胞数や肺泡マクロファージ数は増加し、活性化した肺泡マクロファージからのサイトカイン産生 (MCP-1, MIP-1, GM-CSF, M-CSF) も増加しており、HSP-IP ではさらに増加する<sup>17)</sup>。活性化した上皮細胞からも産生される MCP-1 が肺泡マクロファージを集簇させ、肺泡マクロファージより産生される TGF- $\beta$  が肺上皮細胞のアポトーシスを誘導し、線維芽細胞の増殖と筋線維芽細胞への分化を促し、線維化を亢進すると考えられる。HPS-IP における線維化の機序の一つとして、リソソーム活性の異常や細胞内蛋白輸送の障害によって、肺泡マクロファージに蓄積したセロイド様物質や II 型肺泡上皮細胞内のサーファクタント分泌異常が局所での炎症の引き金を引き、持続的な肺泡マクロファージの活性化とサイトカイン産生、および線維芽細胞の集簇に至ると考えられる<sup>18, 19)</sup>。

HPS-1 や HPS-2 のマウスモデル (それぞれ *pale ear*, *pearl mice*) では、II 型肺泡上皮細胞より産生される S-nitrosylated SP-D や MCP-1 によって集簇した肺泡マクロファージによる胞隔炎を呈するが、加齢と共に肺気腫は生じるものの、肺線維化は生じない<sup>20, 21, 22)</sup>。これに対して、*HSP1/2 double mutant mice* では、産生が増加した S-nitrosylated SP-D や MCP-1 によって肺泡マクロファージが集簇し、胞隔炎はより高度となる。加齢に伴い肺泡マクロファージ優位の胞隔炎は、II 型肺泡上皮細胞のアポトーシスと線維芽細胞の集簇を伴って肺線維症に至る<sup>23)</sup>。細胞内蛋白輸送の障害によって、リソソーム機能異常をきたした肺泡上皮細胞由来のサイトカインによって肺泡マクロファージは活性化され、線維化の感受性が亢進した状態にあると考えられる。

#### c. II 型肺泡上皮細胞における小胞体ストレスとリソソームストレス

IPF において小胞体ストレスによるアポトーシスが注目されたのは、家族性肺線維症の 8-15% 程度に、サーファクタント関連遺伝子である *SFTPC*, *SFTPA2* の異常が認められたことがきっかけである<sup>24)</sup>。異常なサーファクタント蛋白が II 型肺泡上皮細胞に蓄積することによって小胞体ストレスが惹起され、細胞は *unfolded protein response (UPR)* と呼ばれる反応を起こす。サーファクタント遺伝子異常のない IPF でも小胞体ストレスが認められる<sup>25)</sup>。ストレスが解消されなければ、細胞は慢性のストレスを受けアポトーシス感受性が増す。

HPS-IP 患者の BALF 中の肺泡マクロファージや II 型肺泡上皮細胞内には巨大なラメラ小体が含有されており、細胞内蛋白輸送の障害に伴うリソソーム機能異常によって、異常たんぱくが蓄積し、小胞体ストレスやリソソームストレスによって II 型肺泡上皮細胞のアポトーシスが惹起され、肺線維化に関与すると考えられる。細胞内小胞輸送に関わる Rab38 が機能しなくなると、SP-B がリソソーム関連細胞内小器官であり、ラメラ小体中に増加し、分泌障害を生じることが報告されている<sup>26)</sup>。リソソームストレスによるアポトーシスには *cathepsin D* が関与し、小胞体ストレスによるアポトーシスには *ATF4*, *CHOP* が関与するが、これらの発現が II 型肺泡上皮細胞に認められる。

マウス肺上皮細胞への変異型 SP-C 遺伝子導入により変異型蛋白が蓄積し、小胞体ストレスを介するアポトーシスが惹起されるが、それだけでは線維化には至らない。ウイルス感染やプレオマイシン投与による“セカンドヒット”によって過剰なアポトーシスと肺線維化が生じる<sup>27)</sup>。同様に、*pale ear*, *pearl mice* では、II 型肺泡上皮細胞へのリン脂質貯留と、肺泡マクロファージによる胞隔炎を呈するが、肺気腫は生じるものの、肺線維化は生じない。しかし、シリカやプレオマイシン投与によって TGF- $\beta$  の産生亢進、II 型肺泡上皮細胞のアポトーシスを伴って肺線維症を生じる。



これらのマウスでは、BALF 中の SP-B や SP-C が減少しており、SP の分泌低下が認められる。SP-B や SP-C は、細胞内のラメラ小体に分泌されずに蓄積されている<sup>20,21)</sup>。これらのマウスでは、pro-SP-C の発現する細胞に cleaved caspase-3 や TUNEL 陽性細胞が認められる。また、HPS1/2 double knockout mice の II 型肺胞上皮細胞においては小胞体ストレスやリソソームストレスと II 型肺胞上皮細胞のアポトーシスや線維化との関連性が認められている<sup>23)</sup>。

肺線維症の病態には、凝固能亢進や、自然免疫、インフラマソーム、胎生期に活性化する Wnt-b-catenin や sonic hedgehog シグナル、線維芽細胞の起源など、まだまだ解明すべき課題が残されている。最近、肺線維症の病態における細胞老化やオートファジーの役割が注目されている。これらの機構は、小胞体ストレスと同様に、細胞内の恒常性維持機構である。最近の報告であるが、HPS-IP のマウスモデルにおいてオートファジーを亢進させることによって肺線維化が抑制されることが報告されている<sup>28)</sup>。線維化にかかわる siRNA も報告されており、エピゲノムの解析をはじめとして今後の研究成果が待たれる。

#### 4. 日本におけるヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎の疫学調査

平成 26 年度からの難治性疾患政策研究事業として開始された「びまん性肺疾患に関する調査研究」の希少難治性びまん性肺疾患分科会として、日本における初めての Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) 合併間質性肺炎に関する大規模な疫学調査に着手し、その結果を踏まえて HPS 合併間質性肺炎の診断および治療を検討することをもくろんだ。ちなみに難病法の施行の指定難病となっている「眼皮膚白皮症」(資料 1) が施行されたのは、この疫学調査後の平成 27 年 7 月 1 日からであり、ヘルマンスキーパドラック症候群の診断基準や重症度判定の情報の得られていない時期であった。

平成 26 年 9 月に日本呼吸器学会 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送付し、同年 12 月までにその結果をまとめた。アン

ケート内容としては希少疾患であることを考慮し、おおよそ 20 年間における診療実態を調査する内容とした。実際のアンケート内容を図 1 に示す。

Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎に関する疫学調査に関するアンケートの結果、日本呼吸器学会認定施設 707 施設のうち 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 症例の診療例があることがわかった<sup>29)</sup>。そのうち、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 2 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。

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<sup>29)</sup>。

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

まず、ご記入いただきました先生のお名前と御施設名をご記入お願いいたします。

お名前：

御施設名：

1. 貴施設におきまして現在HPS関連間質性間質性肺炎の患者様をご診療されていますか。

(① はい ② いいえ)

2. 1で①「はい」とお答えの先生方へおうかがいします。

ご診療されているおおよその期間（平成XX-年）と患者様の数, 治療の有無につきまして教えてください。

3. 貴施設におきまして最近20年間程度の間HPS関連間質性間質性肺炎の患者様を診療されたことがおありですか？ (① はい ② いいえ)

4. 3で①「はい」とお答えの先生方へおうかがいします

ご診療されていた患者様の数とそのおおよその診療期間（平成XX-年）, 治療の有無につきまして教えてください。

5. 1および3でどちらも②「いいえ」とお答えにあった先生方へおうかがいします。

現在の御施設以外で、HPS関連間質性間質性肺炎の患者様をご診療されたことはおありですか？ (① はい ② いいえ)

6. 5で①「はい」とお答えの先生方へおうかがいします。

ご診療されていた患者様の数とそのおおよその診療期間（平成 XX-年）, 治療の有無につきまして教えてください。差支えなければその医療機関を教えてくださいませんか。

図1 Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎に関する疫学調査に関するアンケート

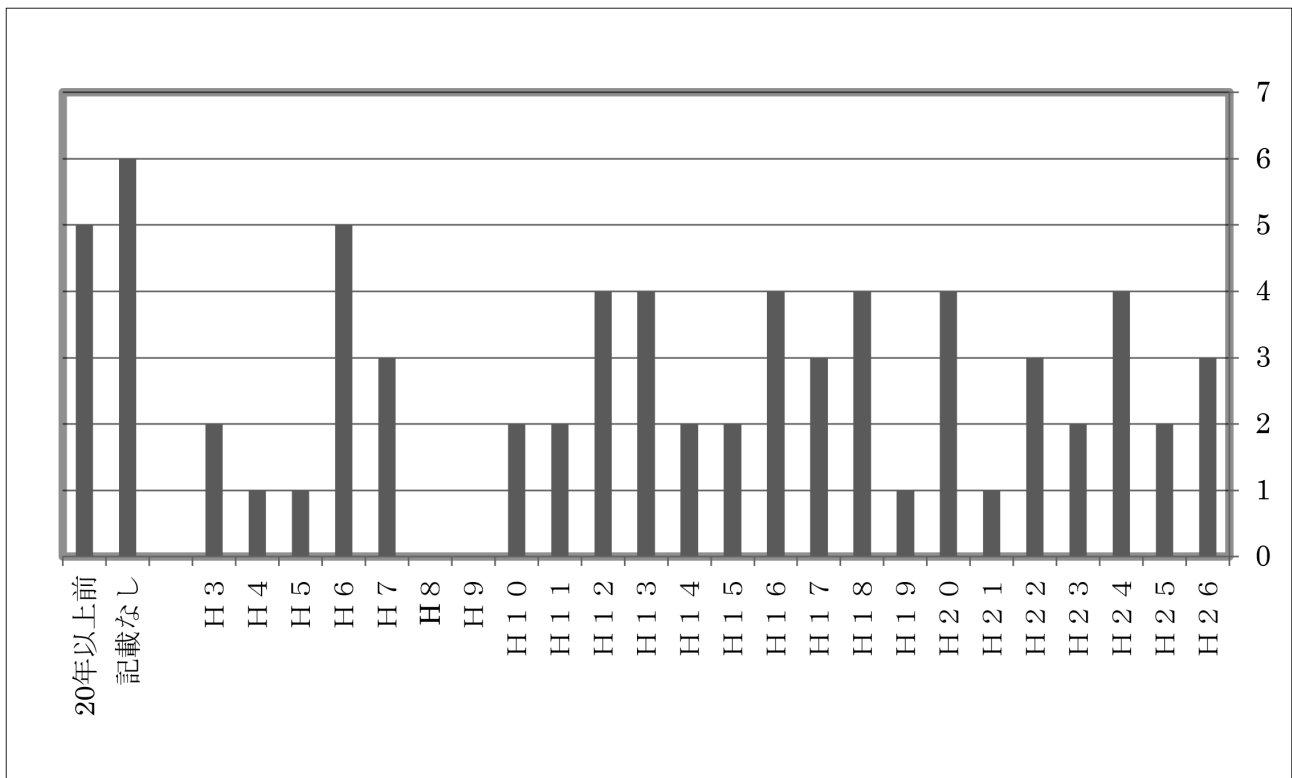


図2 一次調査で示された HPS 関連間質性肺炎患者の年別初診数<sup>29)</sup>

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<sup>30)</sup> についても、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えたのみであった<sup>31)</sup>。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ていく必要がある<sup>29)</sup>。

## 文献

- 1) Blood. 1959;14 (2) :162-9.
- 2) Int J Clin Exp Pathol. 2008;1 (6) :550-4.
- 3) J Med. 1976;45 (178) :219-32.
- 4) Ann Am Thorac Soc. 2016;13 (10) :1839-1846.
- 5) 呼吸 2010;29 (4) :412-416.
- 6) 病理と臨床 2006;24:913-920.
- 7) 呼吸器科 2009;15 (5) :429-433.
- 8) Virchows Arch. 2000;437 (3) :304-13
- 9) N Engl J Med. 2001;345 (7) :517-25.
- 10) Epigenomics. 2012;4 (2) :195-203. doi: 10.2217/epi.12.10.
- 11) Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012;302 (8) :L721-9.
- 12) J Clin Pathol. 2001;54 (2) :132-8.
- 13) Lab Invest. 2002;82 (12) :1695-706.
- 14) J Biol Chem. 2003;278 (22) :20332-7.
- 15) Pediatr Res. 2002;51 (2) :150-8.
- 16) 呼吸 2011;30 (4) :371-378.
- 17) Am J Respir Crit Care Med. 2009;180 (11) :1114-21. doi: 10.1164/rccm.200901-0023OC.
- 18) J Invest Dermatol. 2007;127 (2) :421-8.
- 19) Am J Respir Cell Mol Biol. 2005;33 (1) :14-21.
- 20) Am J Respir Cell Mol Biol. 2007;37 (1) :67-74.
- 21) Pathol Int. 2004;54 (5) :322-31.
- 22) Am J Respir Crit Care Med. 2011;184 (4) :449-58.
- 23) Am J Respir Crit Care Med. 2010;182 (2) :207-19.
- 24) Respirology. 2006;11 Suppl:S41-5
- 25) Am J Respir Crit Care Med. 2002;165 (9) :1322-8.
- 26) Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2010;298 (2) :L243-51. doi: 10.1152/ajplung.00242.2009
- 27) Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012;302 (8) :L721-9. doi: 10.1152/ajplung.00410.2011.
- 28) Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016 : L519-L531 DOI: 10.1152/ajplung.00213.2015
- 29) びまん性肺疾患に関する調査研究 平成 26 年度報告書 pp53-56,2015
- 30) Mol Genet Metab. 76:234-42, 2002.
- 31) Mol Genet Metab. 103:128-34, 2011.