

## ●症 例

## 難治性気胸を繰り返した Hermansky-Pudlak syndrome の 1 例

切士 紗織 出雲 雄大 長岡 深雪  
 多賀谷悦子 玉置 淳 永井 厚志

要旨：症例は 59 歳，男性．小児期より出血傾向と白皮症があり 55 歳時に間質性肺炎を指摘され東京女子医科大学病院呼吸器内科を紹介受診．57 歳時よりステロイドによる治療を開始，その後 4 回気胸による入退院を繰り返し，第 5 回入院時に出血傾向，白皮症および肺病変から Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) と診断した．HPS は眼皮膚色素脱出症，血小板二次凝集抑制に起因する出血傾向，網内系細胞へのセロイド様リポフスチンの沈着を 3 徴とする症候群で，本邦ではこれまで約 100 例の報告がある．気胸を繰り返した症例は 2 例しか報告がなく，貴重な症例と考えられた．

キーワード：Hermansky-Pudlak syndrome, 難治性気胸, 白皮症, 血小板二次凝集異常  
 Hermansky-Pudlak syndrome, Intractable pneumothorax, Oculocutaneous albinism,  
 Storage pool deficiency

## 緒 言

Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) は，全身のチロシナーゼ陽性メラニン色素脱出による眼皮膚色素脱出症，血小板二次凝集抑制に起因する出血傾向，網内系細胞へのセロイド様リポフスチンの沈着を 3 徴とする症候群である<sup>1)2)</sup>．本邦では 1983 年以降約 100 例の報告があるが，間質性肺炎・肺線維症を合併したものがほぼ半数を占めている．今回我々は難治性気胸を繰り返した HPS の症例を経験した．我々が検索しえた範囲では難治性気胸を呈した HPS の報告は 2 例しかなく，貴重な症例と考えられ文献の考察を加え報告する．

## 症 例

症例：59 歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：51 歳，冠攣縮性狭心症．55 歳，肺炎，間質性肺炎，肺気腫．

家族歴：父，気管支喘息

生活歴：喫煙，20 本/日×35 年(50 歳時に禁煙)．飲酒，焼酎 500 ml/日．職業，元理学療法士．

現病歴：小児期より鼻出血を繰り返していた．2006

年 12 月，胸部 X 線写真にて間質性陰影を指摘された．徐々に咳嗽および間質性陰影の増強を認め，2008 年 1 月よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 5 mg/日の内服を開始したが咳嗽は持続し，KL-6 は 500 ng/ml 台から 800 ng/ml 台へ上昇したため同年 7 月より PSL 10 mg/日へ増量した．2008 年 11 月上旬，右気胸を発症し東京女子医科大学第一内科に第 1 回入院，胸腔ドレナージでは再膨張が得られず，胸部 CT にて多発 bulla を認めため，東京女子医科大学呼吸器外科にて胸腔鏡下に右 S6 の 3 cm 大の bulla と上中葉間の bulla を切除し，第 19 病日 OK432 5 KE にて胸膜癒着術を施行し退院した．

2009 年 3 月，労作時呼吸困難が増強し在宅酸素療法を導入 (安静時 1 L/分，労作時 2 L/分) 下 (第 2 回入院)．2009 年 10 月，咳嗽後に呼吸困難が出現し，右気胸の診断にて第 3 回入院となった．トロッカーカテーテルを挿入，-15 cmH<sub>2</sub>O 持続吸引では改善せず，-40 cmH<sub>2</sub>O にて持続吸引したところ右肺は再膨張し，OK432 10 KE にて胸膜癒着術を施行し退院となった．

12 月下旬，しゃがみこんだときに咳き込み，呼吸困難が出現したため救急車を要請，搬送中に心肺停止となり心肺蘇生を行い約 5 分で蘇生し，近医に搬送された．左気胸の診断にてトロッカーカテーテルを挿入し虚脱は改善，呼吸状態も安定したため同日抜管され当科に転院，第 4 回入院となった．

転院時は左肺尖部に軽度の虚脱を認めるのみで呼吸状態は安定しており，第 2 病日には non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) から離脱，その後は徐々に低酸素血症の改善を認めた．トロッカーカテーテルは

連絡先：切士 紗織

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学第一内科

(E-mail: kirishi@chi.twmu.ac.jp)

(Received 21 Jun 2011/Accepted 26 Sep 2011)

-10 cmH<sub>2</sub>Oにて持続吸引し、第12病日には air leakage は消失、再虚脱を認めなかったため、胸膜癒着は行わずにトロッカーカテーテルを抜去した。しかし、その3日後（第15病日）より38°C台の発熱と、胸部X線写真にて両下肺野の透過性低下、CRP 21.98 mg/dl と炎症反応の上昇を認め胸膜炎が疑われ、タゾバクタム/ピペラシリン(tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC) 4.5 g 1日3回投与を開始した。第22病日夜間に呼吸困難が出現、胸部X線写真にて左気胸の再発が確認された。再びトロッカーカテーテルを挿入し脱気したが酸素化の改善は

乏しく、同日2本目のトロッカーカテーテルを挿入した。その後酸素化は改善したが、左下肺の虚脱は残存し翌日3本目のトロッカーカテーテルを挿入した。その後自覚症状は改善し、SpO<sub>2</sub> 99%（リザーバマスク5L/分）で安定した。トロッカーカテーテルは3本ともに-30 cmH<sub>2</sub>Oで持続吸引を継続したが、左下肺の虚脱は改善せず、air leakage も持続した。

第30病日に施行した胸部CTでは両側肺に bulla が多発しており、左肺の虚脱を認めた。残存肺にも網状陰影が著明で、1年前のCTと比較すると特に右肺の bulla が著明に拡大しており、陽圧換気によって進行したものと考えられた。全身麻酔下での外科手術は困難と判断され、局所麻酔下での胸腔鏡下癒着目的に第30病日他院に転院となった。同院にて2度の胸腔鏡検査を施行、下葉に瘦孔のある bulla が確認されボルヒールによる癒着が試みられたが部分癒着となり、加療の継続を目的に2月上旬当科に転院、第5回入院となった。

入院時現症：身長169.5 cm、体重47.1 kg、BMI 16 kg/m<sup>2</sup>と痩せ型。意識清明で血圧124/89 mmHg、体温36.6°C、脈拍数114/分、NIPPV（CPAP 5 cmH<sub>2</sub>O、FiO<sub>2</sub> 0.45）下でSpO<sub>2</sub> 99%と保たれていたが、呼吸回数は40回/分と頻呼吸であった。皮膚は薄桃色で毛髪は茶色であった。胸部聴診にて左呼吸音は減弱していたが肺尖部まで聴取可能で、右背側にて fine crackles を聴取した。ばち状指があり、これ以外には腹部、四肢には明らかな異常所見を認めなかった。

入院時検査所見（Table 1）：白血球10,980/μL、CRP 8.62 mg/dl と炎症反応の上昇を認めた。凝固系検査ではDダイマーが4.40 μg/ml と上昇していたが前回入院時も9~13 μg/ml で経過していた。

胸部X線写真（Fig. 1a）：左肺は虚脱、右肺は不整に

Table 1 Laboratory findings on admission

WBC	10,980/μl	LTP	6.0 g/dl
Neut	78.70%	Albumin	3.2 g/dl
Lymph	9.90%	T-bil	0.4 mg/dl
Mono	5.60%	AST	15 U/L
Eos	5.30%	ALT	12 U/L
Baso	0.50%	LD	259 U/L
RBC	4.82 × 10 <sup>6</sup> /μl	ALP	301 U/L
Hb	14.0 g/dl	CK	27 U/L
Ht	44.30%	BUN	15.5 mg/dl
Plt	20.0 × 10 <sup>4</sup> /μl	Cr	0.86 mg/dl
		UA	2.6 mg/dl
PT	10.7 s	Na	142 mEq/L
PT-INR	0.88	K	4.7 mEq/L
APTT	29.1 s	Cl	100 mEq/L
FIB	519 mg/dl	Ca	8.7 mg/dl
D-dimer	4.40 μg/ml	CRP	8.62 mg/dl
		Glu	79 mg/dl
		HDL-Chol	55 mg/dl
		TG1	18 mg/dl
		KL-6	587 U/ml

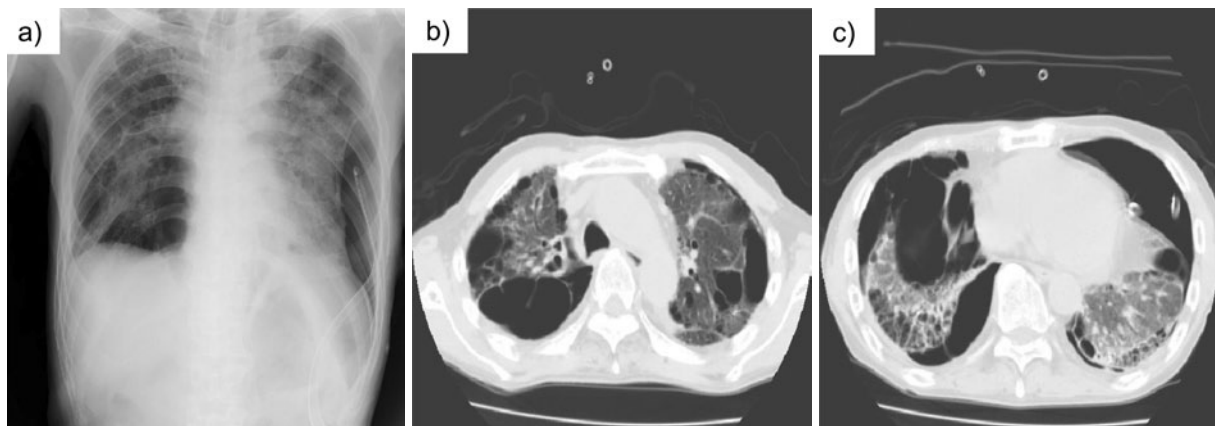


Fig. 1 (a) Chest X-ray on admission, showing a left pneumothorax and adhesion of the right lung for irregularity. (b, c) Chest computed tomography on admission, showing multiple bulla and ground-glass appearance in both lung fields and a left pneumothorax.

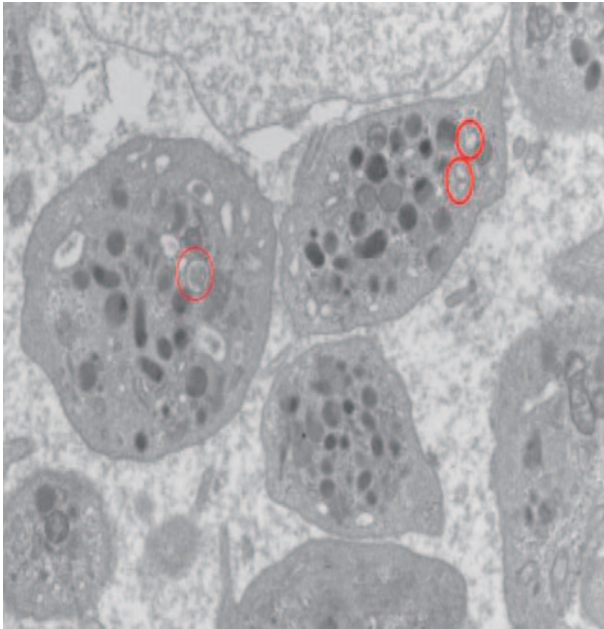


Fig. 2 Platelet cell on electron microscope, showing granulars like an empty sack (circle).

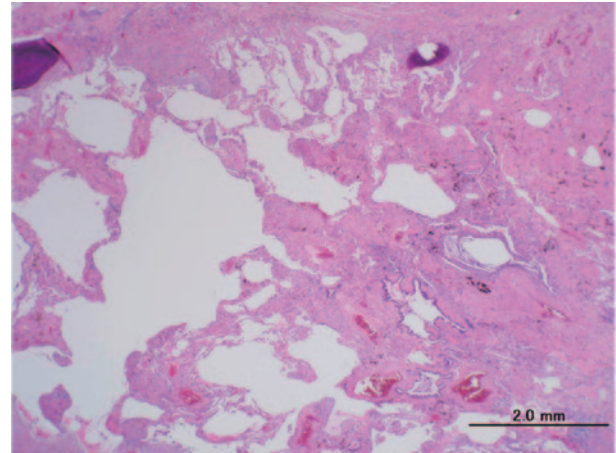


Fig. 3 Microscopic findings of usual interstitial pneumonia (UIP). Histologically there was pleura-based fibrosis associated with muscle tissue proliferation, structural remodeling, and microscopic honeycombing.

Table 2 Platelet aggregation test: The response to collagen was normal, but those to epinephrine and adenosine diphosphate (ADP) were attenuated

Drug	ADP	ADP	ADP	ADP	ADP	ADP
Concentration of reagent ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	20.0
Maximum aggregation rate (%)	14	28	38	50	65	71
Appearance time (h : min)	0 : 29	0 : 36	0 : 56	1 : 21	3 : 59	5 : 14
Aggregation 5 min (%)	4	6	8	40	64	68
Slope ( $^{\circ}$ )	39	72	79	80	81	80
Drug	Collagen	Collagen	Collagen	Epinephrine	Epinephrine	Epinephrine
Concentration of reagent ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.5	1.0	5.0	1.0	5.0	10.0
Maximum aggregation rate (%)	16	40	72	17	22	75
Appearance time (h : min)	1 : 53	2 : 03	4 : 27	2 : 21	3 : 32	5 : 35
Aggregation 5 min (%)	6	30	71	16	20	72
Slope ( $^{\circ}$ )	61	76	82	54	58	68

癒着している。

胸部 CT 写真 (Fig. 1b, c) : 両側に多発する bulla および左気胸を認める。残存肺にすりガラス影がみられる。

入院後経過 : 入院後 3 本の胸腔ドレナージにて持続吸引を行ったが肺の再膨張は得られず、徐々に呼吸状態の悪化を認め、2 月 11 日死亡した。鼻出血や皮下出血を呈することが多く、白皮症を認めること、両親が血族結婚であることから、HPS の可能性を考えた。毛根のチロシナーゼ活性は陽性で、血小板を電顕で観察したところ、empty sack like に濃染顆粒の減少および欠落像を認めた (Fig. 2)。血小板凝集能を確認すると、エピネフリン (epinephrine) およびアデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate : ADP) で凝集能が低下していた

(Table 2)。

骨髄検査は患者本人の同意が得られず、肺生検は呼吸状態不良のために施行できなかった。2008 年に気胸を起こした際の bulla 切除の病理検体では bulla を伴う肺気腫様の部分もあるが、肺胞壁の線維性肥厚や、一部間質の線維化や細気管支の軽度の拡張を示す通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : UIP) パターンの所見も呈していた (Fig. 3)。増生している肺胞上皮においては泡沫状の胞体を有し、surfactant apoprotein A の免疫染色陽性の II 型肺胞上皮が目立った。肺胞腔内には CD68 陽性の組織球が集簇する部分もあり、組織球の胞体内には PAS 反応陽性物質が含まれていたものの HE 染色では褐色色素ははっきりしなかった。病理解剖

は家族の同意が得られなかったため行わなかったが、白皮症、出血傾向、肺病変の存在から HPS に矛盾しないものと考えられた。なお現時点では患者本人以外の肉親（兄弟、子供）には HPS を疑う症状を呈しているものはいない。

## 考 察

HPS は 1959 年に Hermansky と Pudlak によって、眼皮膚色素脱出症に、血小板二次凝集抑制に起因する出血傾向と、骨髓に異常な色素沈着を有する網内系細胞を認める 2 症例が、報告された<sup>1)</sup>。その後、全身のチロシキナーゼ陽性メラニン色素脱失と、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を認め、組織局所網内系細胞でのライソゾーム活性低下に基づいたセロイド様リポフスチンの組織沈着をあわせもつ、常染色体劣性遺伝の症候群であることがわかった。症状としてはメラニン色素の貯蔵障害による眼皮膚色素脱出症、濃染顆粒内容物の欠損による血小板機能異常に基づく出血傾向、ライソゾーム活性の異常により網内系細胞内で分解されるべき老廃物の沈着に起因した肺線維症や肉芽腫性大腸炎、腎炎、心筋障害などがみられる<sup>2)</sup>。

本症例では前述のように白皮症と出血傾向、間質性肺炎の存在から、HPS の可能性を疑い、呼吸不全が進行性であったため全身状態をみながら可能な限りの検索を行った。血小板凝集能はコラーゲンと ADP において二次凝集の低下を認め、毛髪チロシキナーゼ活性は陽性であった。bulla 切除の際の肺の病理では、組織球の胞体内には PAS 反応陽性物質が含まれていたものの HE 染色では褐色色素ははっきりせず、セロイドの確定には至らなかった。また 1996 年以降日本人を含む非ブエルトリコ症例においても HPS-1 遺伝子が同定され、さらには HPS-2 遺伝子の同定も可能となってきた<sup>3)</sup>、本症例においては患者家族の同意が得られず、検索できなかった。

HPS は現時点では有効な治療法が確立されておらず、血小板機能障害に対しては 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) や血小板輸血を行い、肺線維症に対してはコルチコステロイド (corticosteroid) やシクロホスファミド (cyclophosphamide)、アザチオプリン (azathioprine) などの免疫抑制剤が使用されてきたが、近年はピルフェニドン (pirfenidone) の有効性が注目されている<sup>3,4)</sup>。Gahl らは 21 例の HPS 患者の線維化肺に pirfenidone を使用し、FVC が 50% 以上の症例において pirfenidone が FVC、FEV<sub>1</sub>、TLC の悪化を抑制したと報告している<sup>5)</sup>。また本邦においては特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) の患者 107 例

で前向き二重盲検試験を行い、同様に肺機能の悪化を抑制したとの報告がある<sup>6)</sup>。

本邦では、我々が検索しえた限り 1983 年以降 96 例の HPS の報告があるが、間質性肺炎・肺線維症を合併したものはほぼ半数の 47 例であった。HPS における間質性肺炎像は、IPF と比較すると下肺野だけでなく上中肺野にも病変がみられ、肺の容積減少は軽度で進行とともに上肺野に bulla を形成しやすくなる傾向があるといわれており<sup>7)</sup>、本症例においても上葉に bulla が多発していた。胸腔鏡検査では瘻孔を認め、ボルヒール散布にて癒着は不完全で、徐々に治療困難となった。また HPS で難治性気胸を呈した症例はこれまで 2 例の報告があるのみで<sup>8,9)</sup>、本症例もまれな症例と考えられた。HPS において、どのような機序によって肺の bulla が形成され気胸に至るかはいまだ不明であり、今後のメカニズムの解明が期待される。

謝辞：本稿を執筆するにあたり、井上記念病院病理科 山崎家春先生、東京女子医科大学第一病理学教室 山本智子先生に深謝申し上げます。

## 引用文献

- 1) Hermansky F, Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: Report of two cases with histochemical studies. *Blood* 1959; 14: 162-9.
- 2) 半田 誠. Hermansky-Pudlak 症候群. *血栓止血誌* 2001; 12: 223-230.
- 3) 貫和敏博. 間質性肺炎の病態と治療への展望. *日呼吸会誌* 2004; 42: 3-10.
- 4) Pierson D, Ionescu D, Qing G, et al. Pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome. *Respiration* 2006; 73: 382-95.
- 5) Gahl W, Brantly M, Troendle J, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 234-42.
- 6) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7.
- 7) 岡野昌彦, 佐藤篤彦, 千田金吾, 他. Hermansky-Pudlak 症候群における間質性肺炎の検討. *日本胸部疾患学会誌* 1991; 29: 1596-602.
- 8) 金子文彦, 坂巻文雄, 鈴木秀和, 他. 自然気胸をくり返した Hermansky-Pudlak 症候群の一例. *日本内科学会関東地方会抄録集* 1994; 5: 124.
- 9) 久保田益豆, 大久保博史, 山田剛司, 他. Hermansky-Pudlak Syndrome (HPS) に発症した難治性気胸の 1 例. *広島医学* 2007; 60: 477.

**Abstract****A case of Hermansky-Pudlak syndrome with repeated intractable pneumothorax**

Saori Kirishi, Takehiro Izumo, Miyuki Nagaoka, Etsuko Tagaya, Jun Tamaoki and Atsushi Nagai.

First Department of Medicine, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

A 59-year-old man had suffered from oculocutaneous albinism along with a bleeding disorder since childhood, and he was diagnosed with interstitial lung disease at the age of 55. He was referred to this hospital for consultation. Steroid treatment was initiated at the age of 57. Subsequently, the patient was in and out of the hospital 4 times with pneumothorax, and upon his fifth admission to the hospital he was diagnosed with Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) as a result of his bleeding disorder, oculocutaneous albinism, and pulmonary disease. HPS is a disease involving the triad of oculocutaneous albinism, a bleeding disorder caused by secondary inhibition of platelet aggregation and deposition of ceroid-like lipofuscin to reticuloendothelial cells, with approximately 100 cases having been reported in Japan. Of these, only 2 cases have been reported as having repeated pneumothorax, and so this was believed to be a rare case.