

症 例 報 告

血管脆弱性を認めたⅡ型ゴーシェ病の1例

森 庸祐^{1, 2)}, 森 (山崎) 有子^{1, 2)}, 仲本なつ恵¹⁾, 脇田 傑¹⁾, 児玉浩子¹⁾,
柳川幸重¹⁾, 上井義之³⁾

帝京大学小児科¹⁾, 国際医療福祉大学附属熱海病院小児科²⁾, 帝京大学小児外科³⁾

A Case of Gaucher Disease Type II with Fragile Vascular Vessels

Yosuke Mori^{1, 2)}, Yuko (Yamazaki) Mori^{1, 2)}, Natsue Nakamoto¹⁾, Suguru Wakita¹⁾,
Hiroko Kodama¹⁾, Yukishige Yanagawa¹⁾, Yoshiyuki Kamii³⁾

Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine¹⁾

Department of Pediatrics, International University of Health and Welfare Atami Hospital²⁾

Department of Pediatrics Surgery, Teikyo University School of Medicine³⁾

Abstract Gaucher disease is a genetic disorder characterized by glucocerebrosidase deficiency and the accumulation of glucocerebroside in various tissues.

The patient was diagnosed as having Gaucher disease type II at the age of 12 months on the basis of her clinical features and laboratory findings, and subsequently treated with intravenous infusions of glucocerebrosidase. Although her hepatosplenomegaly was improved by the treatment, neurological degeneration was not. The maintenance of an intravenous route was necessary for parenteral nutrition and the administration of drugs. However, obstructions often occurred in the vessels that were being used for the infusions. Venograms of the patient's legs and arms revealed the obstruction of several vessels and the formation of collateral vessels, indicating the fragility of the vascular vessels. This fragility may have been caused by the accumulation of glucocerebroside in the vessels and the surrounding tissues, although these findings have not been previously reported in connection with Gaucher disease.

Keywords Gaucher disease, Venogram, Enzyme replacement therapy, fragile vascular vessels

緒 言

ゴーシェ病は、糖脂質グルコセレブロシドを分解するグルコセレブロシダーゼの遺伝的欠損により、グルコセレブロシドが分解されず、肝臓、脾臓、肺、骨髄など諸臓器に蓄積し、様々な症状を呈する先天性脂質代謝異常症である¹⁾。早期に発症し、中枢神経症状を主とするⅡ型は重症型であ

り、神経症状に対して酵素補充療法は無効といわれている²⁾。

我々は、様々な画像所見を認め、また血管脆弱性を示唆する所見を呈したⅡ型ゴーシェ病女児例を経験した。ゴーシェ病と血管脆弱性について記載した文献は、我々が検索した限りでは見当たらず、貴重な症例と考え報告する。

原稿受付日：2003年9月29日、最終受付日：2003年11月20日

別刷請求先：〒413-0012 静岡県熱海市東海岸町13-1 国際医療福祉大学附属熱海病院小児科

TEL：0557-81-9171 FAX：0557-83-6632 E-Mail：mori-y@iuhw.ac.jp

症 例

現在2歳6カ月の女児。生後4ヵ月頃より発達遅滞を認め、他院でフォローされていた。1歳0ヵ月時、呼吸停止を伴う痙攣を主訴に当院に搬入された。入院時、肝臓は右肋弓下鎖骨中線上6cm、脾臓は左肋弓下前腋下線上5cm触知と腫大し、肝機能障害、アンギオテンシン変換酵素(ACE)及び酸フォスファターゼ(ACP)高値から、ゴーシェ病が疑われ精査を行った(Table.1)。その結果、骨髓にゴーシェ細胞の存在を認め、またグルコセレブロシダーゼ活性が低下していたことから臨床症状とあわせ、Ⅱ型ゴーシェ病と診断した。現在、人工呼吸管理、経管栄養、難治性神経症状に対する対症療法及び酵素補充療法(イミグルセラゼ毎週投与)を行い入院加療中である。

画像所見

①腹部CT(Fig.1)：著明な肝臓及び脾臓の腫大を認めた。痙攣による体動が激しく、肝脾容積の測定は不可能であった。肝生検を行ったところ肝組織は、グルコセレブロシドの沈着したゴーシェ細胞が約30%に認められたが、基本構築は保たれており、線維化は認めなかった。

②頭部CT(Fig.2)：大脳は萎縮し、3ヵ月後のCTでは進行傾向だった。大脳の萎縮は、原疾患によるものか、繰り返す痙攣による低酸素血症の影響かは不明である。

③長管骨単純レントゲン(Fig.3)：入院経過中、右大腿骨近位骨幹部、右大腿骨頸上部、左上腕骨近位骨幹部と次々に骨折を生じ、ゴーシェ病の骨症状と考えられた。

④静脈造影(Fig.4~6)：本症例は、永続的に酵素補充療法が必要であること、難治性の痙攣に対し抗痙攣薬の持続投与が必要であることなどから、常に血管確保が必要な状態であった。しかし、中心静脈に留置した血管は次々と容易に閉塞した。Fig.4に左右上腕～鎖骨下静脈造影を示す。上腕静脈は途中で閉塞し側副血管の増生が顕著であった。右大腿静脈～下大静脈もカテーテル留置により閉塞(Fig.5a)した。その後、右大腿静脈の途中までを利用し留置カテーテルを挿入したところ数週間で、Fig.5bに示すように血管壁が粗雑

Table.1

【Cell Blood Count】		【Bone Marrow】
Hb	12.5 g/dl	Gaucher cells (+)
Plt	$12.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$	
【Blood Chemistry】		【Glucocerebrosidase activity】
AST	184 IU	10.5nmol/hr/mg protein/hr
ALT	34 IU	(12.8% of the control level)
LDH	1586 IU	
CK	1299 IU	【Gene analysis】
ACE	86.3 IU/l/37°C	L444P / ?
ACP	105.0 IU	

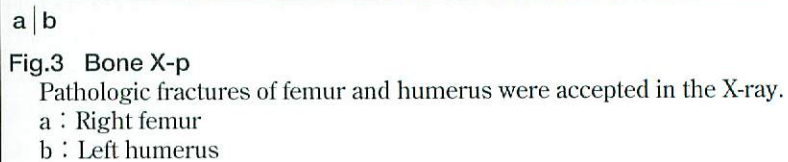
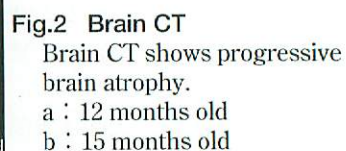
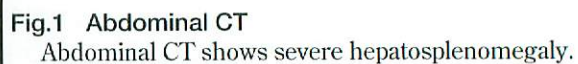
な状態となった。Fig.6に経時的左大腿静脈造影を示す。大腿静脈が閉塞し、側副血管が増生されていく過程が良くわかる。

考 察

Ⅱ型ゴーシェ病は無治療での寿命は2歳といわれている重症型で、現在日本で生存し治療されている症例は、自験例³⁾を含む数例程度⁴⁾にすぎない。また、同じⅡ型ゴーシェ病でも、症状の重症度に差が見られ、症状の詳細についても不明の点が多い。

骨症状は、骨髓にゴーシェ細胞が浸潤・蓄積することにより起こり⁵⁾、長管骨の病的骨折や大腿骨頭の無腐性壊死、脊椎圧迫骨折などが見られる。骨症状は一般にⅠ型、Ⅲ型に特徴的な症状と言われており^{1, 6)}、酵素補充療法により臨床所見、画像所見の改善が認められる⁷⁾。しかし、Ⅱ型は症状が重篤で、骨症状を発症する前に死亡することが多く、その結果、骨症状の報告が少ないと考えられる。本症例では認められており、病態からはⅡ型でも充分起こりえる合併症と推察された。本症例は3度目の骨折後、イミグルセラゼの増量投与とビスホスホネート系骨代謝改善薬であるアレンドロン酸ナトリウム水和物の投与を開始した。それ以後骨折は認めていない。

また、本症例で容易に血管が閉塞することから、その理由について検討した。IVHカテーテルの太さや材質に問題があるのではないかと考えたが、新生児・未熟児によく利用される28GのPIカテーテルの留置でも、血管の閉塞をきたした。投与薬剤との関係も検討したが、イミグルセラゼの投与時期には関係なく血管の閉塞を認めた。また、浸透



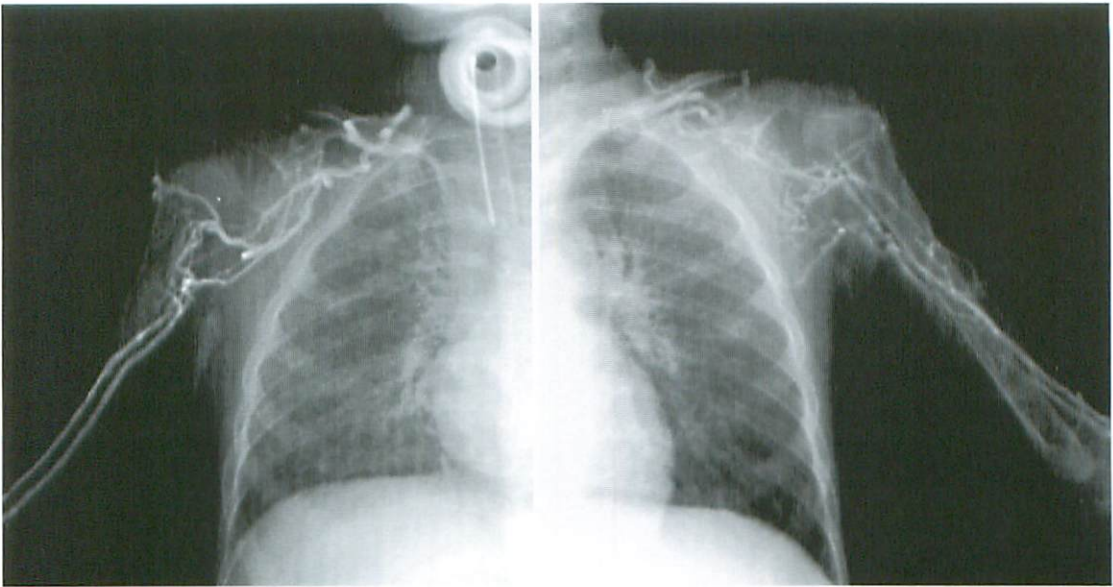
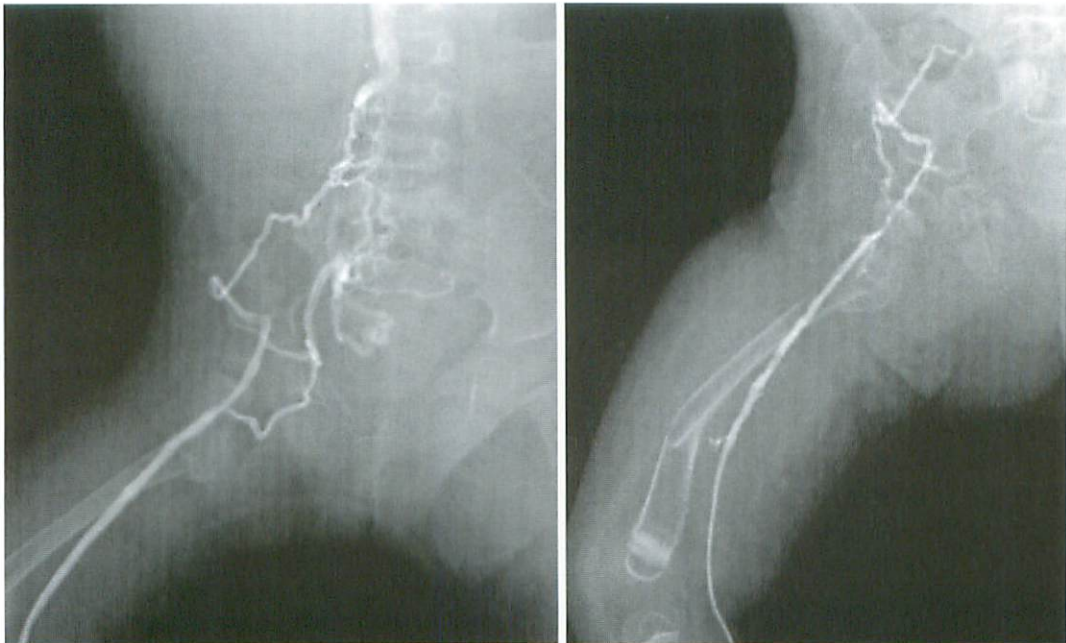


Fig.4 Venogram (Branchial veins~Subclavian vein) 21months old

Venograms of the arms reveals the obstruction of several vessels and the formation of collateral vessels.

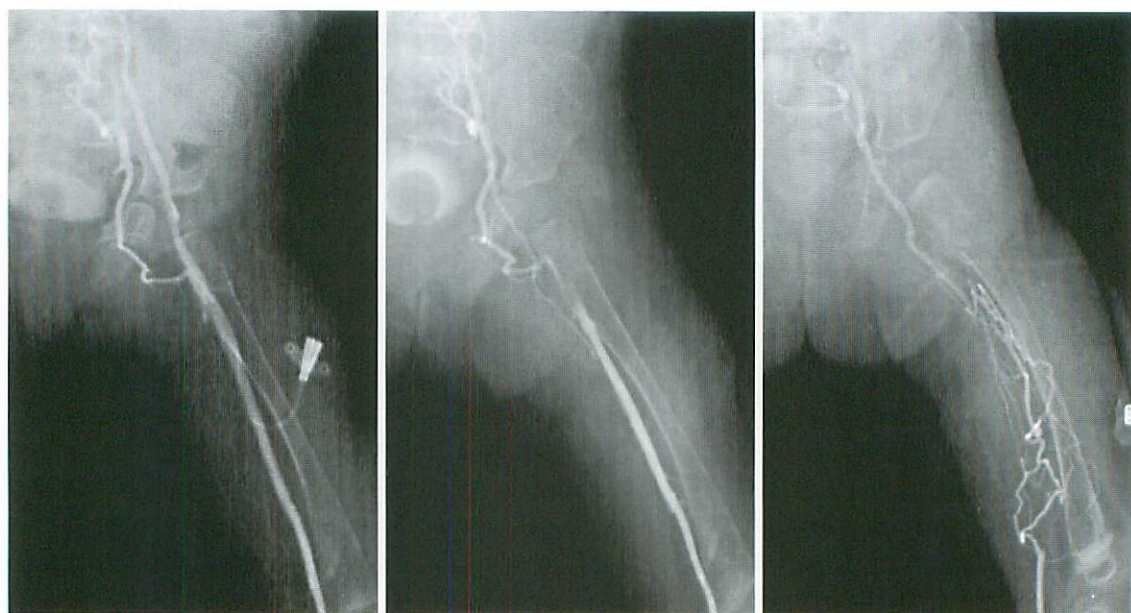


a : 21 months old

b : 24 months old

Fig.5 Venogram (Right femoral vein)

Venogram of the right femoral reveals the obstruction of several vessels and the formation of collateral vessels.



a : 21 months old

b : 23 months old

c : 24 months old

Fig.6 Venogram (Lift femoral vein)

Venogram of the left femoral reveals the obstruction of several vessels and the formation of collateral vessels.

圧の高い抗痙攣剤の持続投与や、高カロリー輸液が原因と考え、通常維持輸液のみにした時も同様に血管の閉塞を認めた。これらのことから、投与薬剤には関係なく、ゴーシェ病の血管自体に脆弱性の問題があるのではないかと考えられた。我々は、血管周囲組織にグルコセレブロシドが沈着し、血管強度が低下するため脆弱になるのではないかと推察している。今後、本症例の血管確保を静脈切開で行う際には、一部組織を採取し血管及び周囲組織の病理を検討する必要があると考えられた。

本論文の要旨は第39回日本小児放射線学会(2003年6月、東京)で発表した。

謝辞：遺伝子解析をはじめ多くの丁寧なアドバイスを下さり、本症例に携わっていただきました東京慈恵会医科大学小児科井田博幸先生に深謝申し上げます。

●文献

- 1) Beutler E, Grabowski GA : Gaucher disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease(8ed), Vol III, ED by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. New York, McGraw Hill, 2001, p3635-3668.
- 2) 井田博幸：先天代謝異常症に対する酵素補充療法の最近の進歩. 日本小児科学会雑誌 2002 ; 106 : 337-349.
- 3) 山崎有子, 森 庸祐, 志賀勝秋, 他：痙攣のコントロールに難渋するゴーシェ病Ⅱ型の女児例. 日本先天代謝異常学会雑誌 2002 ; 18 : 139.
- 4) 井田博幸, 伊東 建, 衛藤義勝：神経型Gaucher病の臨床症状, 遺伝子変異及び治療. 小児科 2000 ; 41 : 57-64.
- 5) Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, et al : Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease : Skeletal Responses to Macrophage-targeted Glucocerebrosidase. Pediatrics 1995 ; 96 : 629-637
- 6) 田原卓浩：Gaucher病. 小児内科 2003 ; 35 (増刊) : 472-477.
- 7) Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, et al : Gaucher disease : assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. Skeletal Radiol 1997 ; 26 : 687-696.