

I-cell 病 (ムコリピドーシス II 型) の 1 例

¹東京女子医科大学医学部小児科学 (主任: 大澤眞木子教授)²にしむらこどもクリニック³東京都予防医学協会ニシムラ ツトム ナガキ シゲル オオワダ ミサオ オオサワ マキコ
西村 敏^{1,2}・永木 茂¹・大和田 操³・大澤眞木子¹

(受理 平成24年11月28日)

A Case of I-Cell Disease (Mucopolipidosis II)

Tsutomu NISHIMURA^{1,2}, Shigeru NAGAKI¹, Misao OWADA³ and Makiko OSAWA¹¹Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Nishimura Children's Clinic³Tokyo Health Service Association

Inclusion cell (I-cell) disease, also known as mucopolipidosis II, resembles Hurler disease, except for the mucopolysacchariduria. I-cell disease is a progressive inborn error of metabolism caused by deficient activity of *N*-acetylglucosamine-1-phosphotransferase, which leads to a failure in the internalization of enzymes into lysosomes. In I-cell disease, many lysosomal enzymes are transported outside the cell instead of being correctly targeted into the lysosomes, and the lysosomes are then filled with undigested substrates, that is, inclusions, leading to the name I-cell disease. We report the case of a 2-month-old female infant with coarse facies, gingival hyperplasia, and dysostosis multiplex. Her urine did not show excess excretion of mucopolysaccharides. Cytoplasmic inclusions were observed in her skin fibroblasts, and the marked increase in the activity of 2 lysosomal enzymes β -hexosaminidase and β -glucuronidase in the serum confirmed the diagnosis of I-cell disease.

Key Words: I-cell disease, mucopolipidosis II, inclusion bodies, lysosomal enzymes

緒 言

I-cell 病 (ムコリピドーシス II 型) は, 1967 年に初めて報告¹⁾された. Hurler 病様の症状を示すが, 尿中ムコ多糖の増加が認められず, 皮膚線維芽細胞中に多くの封入体 (inclusion body) が認められたことから I-cell 病と名付けられた. 特異な顔貌, 多発性骨形成不全や精神運動発達遅滞などを呈する常染色体劣性遺伝性の疾患である. *N*-acetylglucosamine-1-phosphate transferase の活性欠損のため, ライソゾーム酵素のリン酸化が障害され, ライソゾームへの転送ができず, 細胞内に停滞し, 細胞外へ分泌されるので, 患者の血清や尿中で種々のライソゾーム酵素活性が上昇する. また, 細胞内では分解されない基質がライソゾームに蓄積するため inclusion body が形成されるとともにさまざまな症状を発現

するとされる^{2)~4)}. 近年, 遺伝子診断もできるようになった⁴⁾⁵⁾が, 本疾患に特異的な治療はなく進行性の予後不良な疾患である.

今回我々は, 高アルカリフォスファターゼ (ALP) 血症を伴った I-cell 病の 1 女児例を経験したため若干の文献的考察と最近の知見を含め報告する.

症 例

患者: 2 ヶ月, 女児.

主訴: 特異顔貌, 哺乳困難, 喘鳴, 体重増加不良.

家族歴: 父 34 歳, 母 32 歳. 同胞なく, 血族結婚ではない. 母に流産・死産の既往もない.

既往歴: 妊娠中: 子宮筋腫合併, 尿糖陽性以外特記すべきことなし. 分娩時: 妊娠 37 週 0 日, 前期破水, 骨盤位のため緊急帝王切開にて出生. 身長 45.3 cm, 体重 2,134g, 頭囲 30.5cm, Apgar score 1 分後

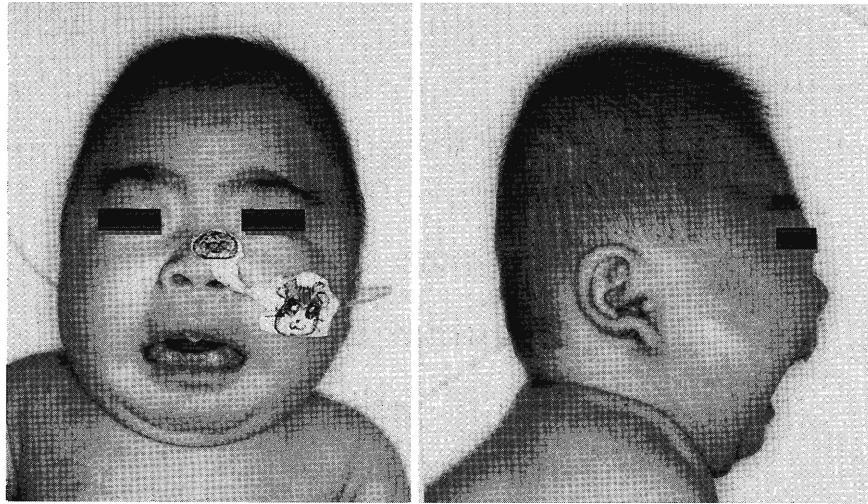


Fig. 1 Photographs of the patient at 3 months, showing microcephaly, short neck, low-set eyes, hair and skin hypopigmentation, coarse facial features, and gingival hyperplasia.

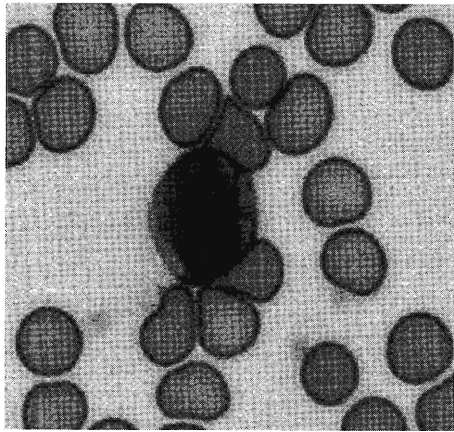


Fig. 2 Photomicrograph of a blood film, showing a lymphocyte with many vacuole-like inclusions.

6点、5分後9点。出生直後は血糖値も保たれており、補液もせず、経口摂取可能で日齢17体重2,326gと体重増加を確認され退院した。

現病歴：生後1ヵ月より哺乳力微弱、喘鳴認め他院通院。2ヵ月時、哺乳困難増悪し紹介入院となった。

現症：身長55.0cm(-0.84SD)、体重4,462g(-1.06SD)、頭囲34.7cm+(-2.35SD)、皮膚は白く、厚ぼったく硬い。頭髪は淡黄茶褐色で薄い。小頭、尖頭頭蓋、耳介低位、眼球突出、鼻柱平坦、歯肉腫脹、短頸を認めた(Fig. 1)。心肺所見では、脈の不整や心雑音はないが喉頭軟化症による喘鳴を認めた。肝脾腫も認めなかったが、股関節の開排制限を軽度認めた。眼科領域では、眼圧正常、角膜混濁なし、虹彩紋理菲薄、両視神経乳頭蒼白、網膜中心動静脈の狭小化、左外斜視を認めた。発達に関しては、DQ=83(4

ヵ月時；津守稲毛式発達テスト)であった。

検査所見：血液学的検査では赤血球数、白血球数、白血球分画に異常は見られないが、末梢血塗沫標本でリンパ球の空胞化を認めた(Fig. 2)。血液生化学検査では、肝機能、腎機能、電解質は正常範囲内であったが、ALPは3,975IU/L(430~800)と高値を示した。再検でも3,222IU/Lと高値を示し、分画は、肝型12%、骨型73%、小腸型0%、小腸型バリエーション0%、ピリアリー型0%、高分子小腸型0%、高分子ALP1:10%、高分子ALP2:5%と骨型優位であった。Caは9.6mg/dl(8.4~10.2)、Pは6.3mg/dl(5.5~7.4)と正常範囲内、intact PTHは75pg/ml(10~60)と正常上限からやや高値を示した程度で副甲状腺機能亢進症を示唆するような異常高値は示さなかった(Table 1, 2)。甲状腺ホルモンは正常範囲内であった。風疹、単純ヘルペス、サイトメガロウイルスのIgMは陰性、トキソプラズマ抗体価も陰性で胎内感染は否定的であった。免疫グロブリン、補体価は正常範囲内であった。

染色体は正常女性型であった。検尿、尿中有機酸・アミノ酸分析には異常なかったが、尿中NAG(N-acetyl-β-glucosaminidase)は28.8U/L(平均値1ヵ月 2.0 ± 1.9 , 6ヵ月 $1.4 \pm 1.4^{\text{D}}$)と高値を示した。尿中ムコ多糖テストはトルイジンブルー染色法で陰性であった。

レントゲン検査では、肋骨のオール状骨膜反応、T12, L2, 3, におけるくちばし様変化、腸骨体低形成、指骨先端先細りの弾丸様変化などを認めた(Fig. 3)。

心臓、腎臓ともに超音波検査で有意な器質的な疾患や合併奇形を認めなかった。頭部CTおよびMRI

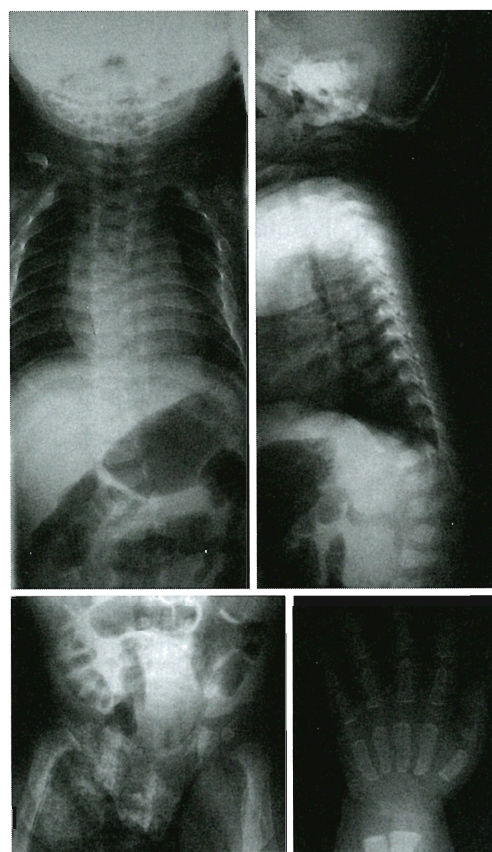
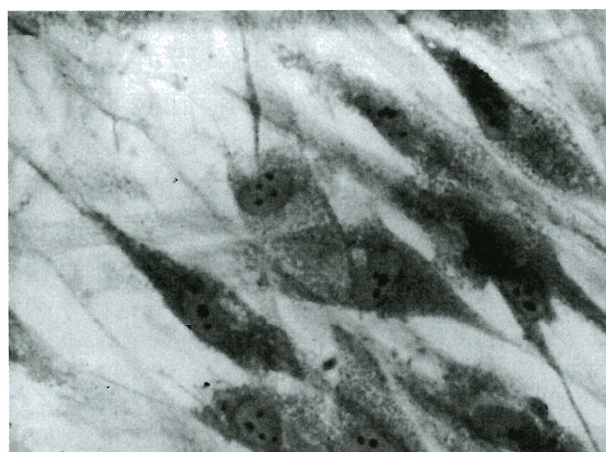
Table 1 Laboratory data on admission

<u>Urinalysis:</u>			
Sp: 1.009, pH: 7.5, prot (-), OB (+/-), glu (-), keton (-)			
<u>Blood cell counts:</u>			
WBC:	12.1 × 10 ³ /μl	Seg:	28.5 %
RBC:	3.43 × 10 ⁵ /μl	Eos:	0.5 %
Hb:	9.9 g/dl	Baso:	1.5 %
Ht:	30.3 %	Mono:	5.5 %
PLT:	55.5 × 10 ⁴ /μl	Lymph:	62.5 %
		Aty-Lymph:	1.5 %
<u>Serum chemistry:</u>			
TP:	5.6 g/dl	BUN:	12.0 mg/dl
Alb:	4.2 g/dl	Cre:	0.25 mg/dl
T-bil:	0.5 mg/dl	UA:	2.6 mg/dl
AST:	37 IU/L	Na:	139 mEq/L
ALT:	21 IU/L	K:	5.6 mEq/L
LD:	609 IU/L	Cl:	104 mEq/L
ALP:	3,975 IU/L	Ca:	9.6 mg/dl
γGTP:	26 IU/L	P:	6.3 mg/dl
CRP:	0.1 mg/dl	BS:	102 mg/dl
Cu:	80 μg/dl	NH ₃ :	78 μg/dl
<u>Thyroid function:</u>		<u>Parathyroid function:</u>	
TSH:	7.27 μU/ml	intact PTH:	75 pg/ml
FT ₃ :	4.97 pg/ml		
FT ₄ :	1.22 ng/dl		

Table 2 Lysosomal enzyme activities and other special measurements

Karyotype	46 XX	
Urinary NAG (U/L)	28.8	1M: 2.0 ± 1.9, 6M: 1.4 ± 1.4 ⁷⁾
Urinary mucopolisacride paper test (-)		
Lysosomal enzyme activities	Patient	Control
Serum (nmol/ml/h)		
β-hexosaminidase	22,770	1,223
β-glucuronidase	720	20
acid phosphatase	126	86
Urine (nmol/ml/h)		
β-hexosaminidase	528	47
β-glucuronidase	183	37
acid phosphatase	4.8	5.5

では、髄鞘化は月齢相当だが、軽度脳萎縮と冠状縫合の早期癒合傾向を認めた。腹部CTでは異常を認めなかった。脳波所見では、突発性異常波を認めず、基礎波も月齢相当であった。皮膚線維芽細胞には inclusion body を多数認めた (Fig. 4)。白血球 β-galactosidase 56.9 nmole/mg protein/h (37.0~230.1) であった。

**Fig. 3** Skeletal radiographs showing features of dysostosis multiplex: oar-shaped ribs with periosteal reaction, anterior beaking, vertebral wedging (T12, L2, L3), pelvic dysplasia, and bullet-shaped phalanges.**Fig. 4** Skin fibroblasts showing dense inclusions throughout the cytoplasm. Giemsa stain (magnification ×400).

ライソゾームの酵素活性 (Table 2) は、β-Hexosamidase, β-glucuronidase は血清、尿中いずれも高値を示した。acid phosphatase 活性は血清、尿中ともに増加していなかった。

経 過

臨床症状, 画像所見から I-cell 病を疑い, 皮膚線維芽細胞に inclusion body を多数認めた. I-cell 病では, 血清, 尿中ともにライソゾームの酵素活性は, β -hexosaminidase および β -glucuronidase の増加が著明となり, acid phosphatase は増加しないとされる²³⁾. 本症例では, β -hexosaminidase 活性は, 血清で 18.6 倍, 尿中 で 11.2 倍 と 著 増 し た. β -glucuronidase 活性は, 血清で 36 倍, 尿中で 4.9 倍と著増したが, acid phosphatase 活性は血清, 尿中ともに増加していなかった (Table 2). 以上より I-cell 病 (ムコリピドーシス II 型) と診断した.

哺乳困難に対しては注入療法を施行し, 体重増加良好となった. 喉頭軟化症も体重増加とともに徐々に軽快した. 同時に入院時認められた喘鳴や睡眠時無呼吸発作も著明に改善した. 約 1 ヶ月半あまり入院し, 4 ヶ月時に身長 59.6cm (-1.36SD), 体重 5,910 g (-0.86SD), 頭囲 37.5cm (-2.21SD) で退院, 外来通院となった.

その後も主として呼吸器感染症に罹患すると入院退院を繰り返していたが, 6 歳 7 ヶ月時に RS ウィルス感染症による急性肺炎から急性呼吸不全となり永眠した.

考 察

ムコリピドーシスは, 精神運動発達遅滞や多発性骨形成不全などの Hurler 病と類似した臨床症状を呈する常染色体劣性遺伝性の疾患である. 現在, ムコリピドーシスは, ムコリピドーシス IIalpha/beta 型 (I-cell disease, MIM252500, 原因遺伝子は GNPTAB, 臨床症状は重篤), ムコリピドーシス IIIalpha/beta 型 (pseudo-Hurler polydystrophy, MIM 252600, 原因遺伝子は GNPTAB, 臨床症状は比較的軽微), ムコリピドーシス IIIgamma 型 (MIM 252605, 原因遺伝子は GNPTG, 臨床症状は比較的軽微) の 3 つに分類されている²⁾.

I-cell 病は, 日本人に比較的多いとされる疾患であるが, 患者数は 1981 年の全国調査では 27 名, 2001 年は 21 名であった⁸⁾. 両調査ともムコリピドーシス III 型も含む患者数なので II 型の I-cell 病はさらに少ないことになる. したがって稀有な疾患と考えられる. 東京女子医科大学病院小児科でも 2 例目⁹⁾であり, 一部の専門施設以外の一般病院などでは経験することが少ない疾患の 1 つである. 特徴的である顔貌 (Fig. 1) は, 本症例でもそうであったが新生児期にははっきりせず乳幼児期にはっきりしてくる. 多

発性骨形成不全 (Fig. 3), 精神運動発達遅滞などを認め, Hurler 病などのムコ多糖症, GM₁-ガングリオシドーシス I 型などとの鑑別が必要となってくる.

臨床的には I-cell 病で認められる歯肉の増殖 (Fig. 1) は, 特徴的で鑑別に有用とされる⁹⁾. Hurler 病をはじめとするムコ多糖症は, 皮膚の色も浅黒く肝脾腫を認めることが多いが, I-cell 病では皮膚の色は白く, 髪も淡黄茶褐色で薄い⁹⁾. 尿中にムコ多糖の排泄増加の有無で鑑別できる. GM₁-ガングリオシドーシス I 型とは, 眼底に cherry-red spot を認めないこと, 白血球 β -galactosidase が正常範囲内であることから鑑別した. 以上より I-cell 病を疑い, 血清, 尿中ライソゾーム酵素活性の高値, 皮膚線維芽細胞中の inclusion body を認めれば確定となるが, 最近では遺伝子診断も可能となっている⁴⁵⁾.

本症例では, 検査所見で ALP の高値と尿中 NAG の高値が認められた. 血清 ALP の高値については, 乳幼児ではウィルス感染時などに一過性に高値を認め, 2~4 週間で 1,000IU/L 未満になる乳幼児一過性高 ALP 血症¹⁰⁾という病態があるが, 本症例は, 1 ヶ月半の入院中も ALP は 3,975~3,214IU/L と常に高値を示した. その後も 1 歳 1 ヶ月時 2,807IU/L (肝型: 17%, 骨型: 78%, ビリアリー型: 5%), 1 歳 2 ヶ月時 2,345IU/L, 1 歳 5 ヶ月時 2,341IU/L, 2 歳 1 ヶ月時 1,688IU/L, 3 歳 4 ヶ月時 1,208IU/L, 5 歳 1 ヶ月時 1,303IU/L と徐々に低下してきたものの 1,000IU/L 以上の高値を示していた. I-cell 病の中には, 本症例のように Ca, P, intact PTH は高値ではなく ALP が異常高値を示す症例も報告⁶⁾されており, 骨代謝回転の亢進が示唆され, 明らかなくる病様変化や PTH 値の上昇が認められなかったことから, 骨吸収亢進は, 破骨細胞から骨基質へのリソゾーム酵素の漏出に関連するとされている. 本症例の高 ALP 血症も同様の機序が考えられる.

尿中 NAG が 28.8U/L と高値であったが NAG がリソゾーム酵素であることを考えれば理解しやすい. また一般病院でも簡単にできる検査でもあるので I-cell 病を疑った際には施行すべき検査の一つと考える.

本疾患には特異的な治療はなく, 対症療法となるが, その最も予後に関わる呼吸器感染症や呼吸循環障害に対する管理がよくなったため 10 年生存率は 55%¹¹⁾とされている. 依然として予後の厳しい疾患であることには変わりはない. 近年, 骨髄移植が症状の進行を緩徐にさせたという報告¹²⁾や, 新しい酵

素補充療法が効果のある可能性が示唆され¹³⁾¹⁴⁾, 今後の治療法の開発, 確立が期待されるところである.

結 語

1. I-cell 病の 1 女児例を報告した.
2. 原疾患によると考えられる高 ALP 血症, 尿中 NAG 高値を認めた.
3. 本疾患には特異的な治療がなく, 予後の厳しい疾患であるが, 近年, 骨髄移植や新しい酵素補充療法の効果の可能性が報告され, 今後の治療法の開発, 確立が期待される.

謝 辞

線維芽細胞の標本を作製して頂いた前当科臨床検査技師の金子由美子氏に深謝致します.

文 献

- 1) Leroy JG, Demars RI: Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human fibroblasts. *Science* **157**: 804-806, 1967
- 2) 大和田操: 小児疾患診療のための病態生理 ムコリピドーシス II 型・III 型. *小児内科* **28**: 410-415, 1996
- 3) 酒井規夫: 小児疾患診療のための病態生理 先天性代謝異常症 ムコリピドーシス II・III 型. *小児内科* **35**: 494-497, 2003
- 4) 大友孝信, 酒井規夫: 小児疾患診療のための病態生理 先天性代謝異常症 ムコリピドーシス II・III 型. *小児内科* **41**: 475-478, 2009
- 5) Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T et al: Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet* **54**: 145-151, 2009
- 6) Otomo T, Yamamoto T, Fujikawa Y et al: Elevated Bone Turnover in an Infantile Patient with Mucopolipidosis II: No Association with Hyperparathyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol* **20**: 7-12, 2011
- 7) 小坂橋靖, 山口義也: 新生児・乳児期の尿細管蛋白の検討: β_2 -MG, β_2 -MG/Cr, NAG, NAG/Cr の正常値設定の試み. 「小児腎疾患の進行阻止と長期管理のシステム化に関する研究: 厚生省心身障害研究報告書」, pp136-139, 厚生省, 東京 (1989)
- 8) 大和田操: ライソゾーム病の疫学, 自然歴および出生前診断に関する研究—3 年間のまとめ—. 「ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する調査研究: 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業」, pp31-37 (2004)
- 9) 竹重博子, 山口規容子, 福山幸夫ほか: 毛髪・皮膚の低色素沈着を伴った I-cell 病の 1 例. *東女医大誌* **51**: 1262-1267, 1981
- 10) 水野恵介, 阿部祥子, 西尾信博ほか: 乳幼児一過性高アルカリフォスファターゼ血症の 10 例. *静岡済生会総合病医誌* **15**: 43-48, 1999
- 11) 高柳正樹: アイセル病, ムコリピドーシス III 型の自然歴について. 「ライソゾーム病 (ファブリー病含む) に関する調査研究: 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業」, pp37-38 (2009)
- 12) 渡邊順子, 矢部普正, 加藤俊一ほか: 骨髄移植を受けた I-cell 病患者の長期予後. *日先天代謝異常会誌* **27**: 208, 2011
- 13) 大友孝信, 檜垣克美, 難波栄二ほか: ムコリピドーシス II 型・III 型に対する新しい治療法の開発 全ライソゾーム酵素補充療法の確立. *日先天代謝異常会誌* **27**: 210, 2011
- 14) 大友孝信, 檜垣克美, 難波栄二ほか: ムコリピドーシス II 型・III 型に対する新しい治療法の開発 酵素補充療法による治療効果. *日先天代謝異常会誌* **27**: 211, 2011