

## 臨床報告

Gaucher 病III型の1例  
—発症から痙攣重積状態で死亡するまでの  
7年間の臨床経過について—

東京女子医科大学第二病院 小児科

ワダ エミコ フジマキ コイズミ マリコ ミハラ アキラ  
和田 恵美子・藤巻 わかえ・小泉 真理子・三原 章  
ツカダ カズコ ゴトウ ケイコ タムラ コ  
塚田 和子・後藤 佳子・田村 まり子  
ホンジョウ ミチエ タタラ カツノリ キグチ トミエ  
本城 美智恵・多田 羅勝義・木口 富恵  
ヒラバヤシ マキコ ハシモト セツコ クサカワ サンジ  
平林 万紀子・橋本 節子・草川 三治

掖済会病院小児科

ハガ 賀 ヨシ ヨシ  
芳 賀 淑 子  
高知県立中央病院小児科  
シオ グ ヤス オ  
塩 田 康 夫

(受付 昭和62年6月26日)

## はじめに

Gaucher 病は1882年 Gaucher<sup>1)</sup>により成人例が報告され、1965年 Brady<sup>2)</sup>により、glucocerebrosidase の欠損の結果、発症することが酵素学的に証明された。そのために、glucocerebrosidase が、主に細網内皮系に蓄積し、臨床的には肝脾腫と脾機能亢進症を主徴として、3つの病型に分類されている。すなわち神経症状がなく、慢性の経過をとる Type I (Adult form)、乳児期早期に発症し、神経症状が著明で急激な経過をとる Type II (Infantile form) および比較的徐々に発症し神経症状の発現も緩徐な Type III (Juvenile form) である。III型はI、IIに比し希で、運動障害、知

能低下、痙攣、脳波異常などの神経症状がみとめられるが、II型に比べ進行が緩徐で、神経症状は乳児期以後に発現することが多い。今回著者らは、4歳の時、腹部膨満のために発見され、11歳の時、痙攣重積状態で死亡した Gaucher 病III型の1例を経験したので、その臨床経過と剖検所見について報告する。

## 症 例

症例：4歳(昭和46.2.5生)、女児。

主訴：腹部膨満。

家族歴：父に蕁麻疹、父方祖父に気管支喘息、母方祖父胃癌のため死亡。両親は血族結婚なく、同胞は弟ひとり Gaucher 病の発症はない。

Emiko WADA, Wakae FUJIMAKI, Mariko KOIZUMI, Akira MIHARA, Kazuko TSUKADA, Keiko GOTO, Mariko TAMURA, Michie HONJO, Katsunori TATARA, Tomie KIGUCHI, Makiko HIRABAYASHI, Setsuko HASHIMOTO and Sanji KUSAKAWA [Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital], Yoshiko HAGA [Department of Pediatrics, Ekisai-kai Hospital], Yasuo SHIODA [Department of Pediatrics, Kochi Central Hospital]: A case of type III Gaucher's disease —About clinical course during seven years from onset to death with status epilepticus

既往歴：満期正常分娩，出生時体重3,050g，頸定4カ月，おすわり7カ月，一人立ち12カ月，歩行14カ月，言語18カ月であった。乳児期より呼吸器感染をくりかえしていたという。

現病歴：昭和50年1月(3歳11カ月)，祖母が腹部膨満に気づいたがそのままになっていた。5月初め，38～39℃の発熱，腹痛，嘔吐が出現したため近医を受診し，その時に腹部腫瘤を指摘され5月10日，紹介入院となった。

入院時現症：身長93cm，体重14kg。顔色不良，眼瞼浮腫状で，嗄声があり，喘鳴がみられた。頸部リンパ節は両側とも大豆大各1コずつ触知，胸郭は変形がありやや樽状であった。心音に異常なく，肺は喘鳴のみでラ音はなく，腹部は膨満し腹壁静脈怒張がみられ，肝3cm，脾を10.5cm触知した。

入院時検査所見(表1)：血沈1時間7mm，血色素9.2g/dl，赤血球 $348 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，ヘマトクリット27%，MCV 77.5fl，MCH 26.4pg，MCHC 34%で小球性低色素性貧血をしめし，白血球5,300/ $\text{mm}^3$ ，網状赤血球7%，血小板数は $6.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と減少していた。出血時間7分30秒，凝固時間10分30秒であった。血清鉄 $34 \mu\text{g}/\text{dl}$ ，不飽和鉄結合能 $43 \mu\text{g}/\text{dl}$ ともに低値であった。クームス試験は，直接，間接とも陰性。赤血球抵抗試験は，最小0.48%，最大抵抗0.38%であった。赤血球寿命( $T_{1/2}^{51}\text{Cr}$ )は19.8日と短縮していた。生化学検査では，総蛋白6.1g/dl， $\gamma$ -グロブリン19.0%と軽度増加，尿酸7.7mg/dlと軽度増加，GOT 47KU，GPT 17KU，LDH 225IU，ALP 25.1KA-Uと増加していた。総コレステロール112mg/dlであった。尿中VMA陰性， $\alpha$ -fetoproteinは陰性であった。骨髄検査で

表1 検査所見

Peripheral blood		Bone marrow		
Hb	9.2 g/dl		(S.50.5)	(S.51.10)
RBC	$348 \times 10^4 / \text{mm}^3$	N.C.C	$9.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$	$2.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$
Ht	27 %	Meg K	0 / $\text{mm}^3$	16 / $\text{mm}^3$
WBC	5300 / $\text{mm}^3$	ret.	26 %	5 %
Plt.	$6.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Pro. Ery. bl	0.8 %	0.8 %
MCV	77.5 fl	Ba. Ery. bl	1.2 %	1.2 %
MCH	26.5 pg	Polychr. Ery. bl	29.6 %	10 %
MCHC	34 %	Orthochr. Ery. bl	1.6 %	0.4 %
ret.	7 %	Myelo bl.	0.8 %	0.4 %
Biochemistry		Pro My.	0.4 %	1.2 %
T.P	6.1 g/dl	My.	7.6 %	9.6 %
Uric acid	7.7 mg/dl	Meta My.	16.4 %	11.2 %
GOT	47 KU	Band	11.2 %	17.2 %
GPT	17 KU	Seg.	3.2 %	1.6 %
LDH	225 IU	Lym.	24.8 %	40.8 %
ALP	25.1 KA-U	Gaucher's cell	(-)	2 %
T.C	112 mg/dl	M/E	1.19	3.32
Leucocyte lysosomal enzyme (n. mol/mg prot./hr)				
		(S.51.9)		(S.54.8)
$\alpha$ -Galactosidase		40.0		21.9
$\alpha$ -Glucosidase		20.6		23.4
$\beta$ -Galactosidase		104.8		62.5
$\beta$ -Glucosidase		<u>1.59</u> ↓		1.87
$\alpha$ -Fucosidase		82.5		97.7
$\alpha$ -Mannosidase		106.3		390
N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase		914		422
$\beta$ -glucuronidase		134.9		163
Acid phosphatase		<u>9945</u> ↑		4690



wave complex がみられたため、抗痙攣剤の投与を開始した。しかしその後、反復する鼻出血、進行する肝脾腫、貧血など hypersplenism がみられるようになった。9月には、肝5cm、脾は17cmとなった。骨髓穿刺を行い、このときはじめて典型的な大型で胞体が広く、不規則な網状構造や繊維状構造を示し、いわゆる縮緬皺様といわれるような封入体を有する Gaucher 細胞がみとめられた（この細胞は昭和56年9月、電顕を行い写真1に示すように Gaucher 細胞に特徴的といわれる封入体中の小管構造がみとめられた）。また、白血球中の lysosome 酵素活性を測定し、 $\beta$ -glucosidase 1.59 (1.91~6.95) と低下し、また acid phosphatase も9945 (1107~6721) と増加がみられ、Gaucher 病の確定診断を下した。10月には貧血は



写真1 骨髓中にみられた Gaucher 細胞の電顕写真  
Gaucher 細胞胞体内にみられた封入体中の多数の小管状構造を示す。

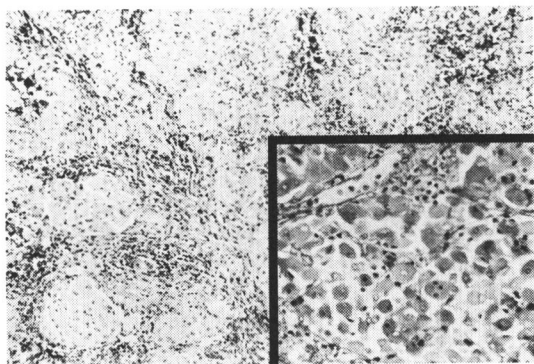


写真2 脾、HE 染色 ( $\times 10$ )  
枠内 同 PAS 染色 ( $\times 20$ )

進行し、11月には、さらに著明となったため、外科へ転科し、11月17日摘脾術を施行し、同時に肝生検も行った。

**摘出脾所見 (写真2)：**脾は重量1,000gと大きく、表面に白斑を認め、赤脾髄には Gaucher 細胞の高度の巣状増殖が認められた。この Gaucher 細胞は PAS 染色陽性、アルジャンブルー染色陰性、鉄染色陰性、シャルラッハ赤染色弱陽性の所見であった。

**肝生検所見 (写真3)：**類洞内およびグリソン鞘に Gaucher 細胞の増殖が認められた。摘脾によって血液所見は著明に改善した。しかし1カ月後の12月には季肋下肝6cmと腫大し、時々膝関節痛も訴えるようになった。痙攣は抗痙攣剤によってコントロールされていたが、脳波では両側側頭部および右前頭部領域に spike を認め、脳波異常は広範囲にみられるようになった。また左右の痛みを時々訴え、右大腿部痛も訴えるようになった。昭和52年3月頃から左足の痛みと左内反足様の歩行をするようになり足の痛みは持続した。6月になり跛行で来院しレ線写真にて右大腿骨頸部骨折を確認した。

肝腫大は徐々に進行し、次第に臍部にまで達した。学校には時々行ったが、ほとんど能力的についていけず、特殊学級を勧められた。昭和53年2月になり左上腕痛を訴え、レ線写真にて左上腕骨の菲薄化がみられた。またこの頃より動作が緩慢となり、言語もゆっくりとなった。知能テスト (WISC) では、IQ (動作性65, 言語性56)、山下式

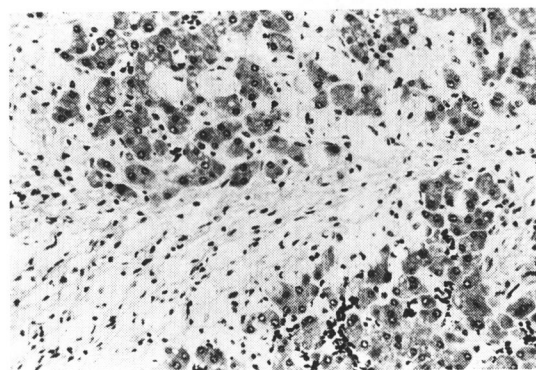


写真3 肝・マッソン染色 ( $\times 20$ )

乳幼児発達検査ではIQ 71であった。8月には痙攣が2回みられ、10月には左肩を痛がるようになった。昭和54年1月、食事中にボーッとなり茶碗を落したり、食べるのをやめたりするようになった。

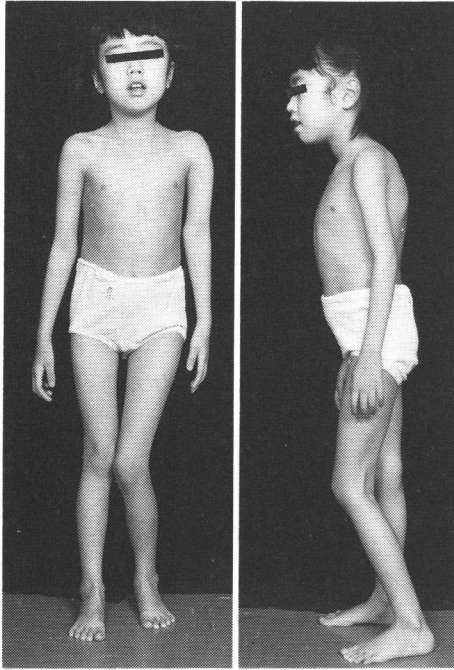


写真4 患児6歳 (S52, 6)  
樽状の胸と右大腿骨頸部骨折のため下肢長が異なる

またヨロヨロと倒れることがあった。この時の脳波は側頭部を中心に、ほぼ全域に high voltage spike & wave が広がり、連続すると不規則な spike & wave burst を形成し、脳波異常はさらに著明となった。昭和54年2月(発症から約3年)痙攣を時々おこすようになり、6月には nystagmus もあらわれた。時々、意識不明瞭となり、7月には、頭部がガクッと後へ倒れる後屈発作が頻発するようになった。また、ataxia があらわれ、痙攣が頻発するため入院した。10月には左上腕骨彎曲、骨皮質の菲薄化、大腿骨遠位端の Erlenmyer フラスコ状の変化があらわれた。11月になりさらに痙攣が頻発するようになり再度入院となった。入院時胸郭の変形は著明で樽状となり(写真4)、喘鳴が著明で、喀痰排出困難、さらに嚥下困難も訴えるようになった。入院後意識混濁の状態が続いたが、抗痙攣剤の増量などにより、意識清明となった。頭部CTでは異常はみとめなかった。知能検査はWISCでIQ 60またはそれ以下で正しく測定する事は不可能であった。眼球運動は左右ともやや鈍く、いわゆる slow eye movement がみられた。その後も意識状態は緩解と増悪をくりかえし、また、気管支炎や肺炎をくりかえし入院は長期化した。昭和55年4月、右大腿骨痛が出現したが骨折はなく、シーネ固定にて軽快した。

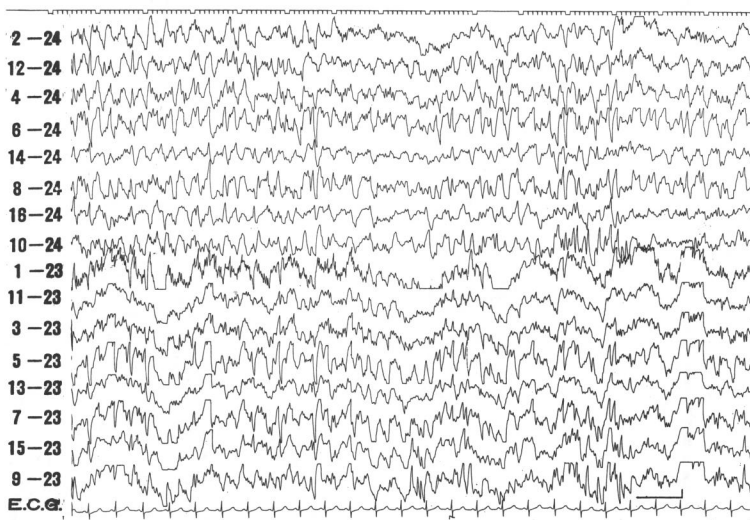


図2 脳波 (S56, 10)  
全域に spike or spike & wave をみとめる

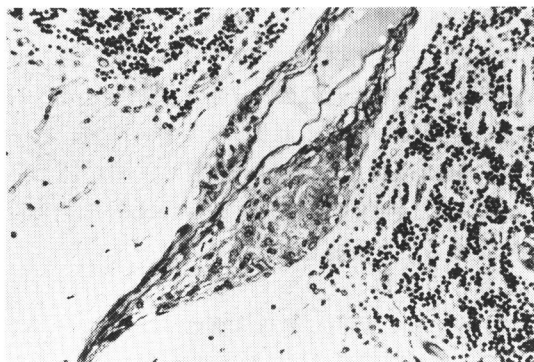


写真5 小脳, PAS染色 (×20)

昭和56年1月, 大腿骨右転子間骨折をおこし, 2月には右肩結節部剥離性骨折, 3月には右上腕骨骨折をおこし, 骨の異常が著しくなった。またこれまで眼底には異常は認められなかったが, 2月には右眼底に小点状白斑を多数認め, 3月に入り左眼底にも同様の白斑をみとめた。昭和56年6月, 痙攣回数は増加し, 7月には手指振戦を認めた。8月には嚥下困難のため流涎著明となり, 尿失禁もみられるようになった。9月頃になり嚥下困難のため経管栄養を開始した。また, 痙攣回数は増加し, 脳波では図2に示すようにほぼ全域に spike & wave が認められた。昭和57年1月末からは, ほとんど痙攣重積状態となり, 3月7日, 呼吸不全のため死亡した。

**剖検所見:** Gaucher細胞は全身リンパ節, 骨髄, 肝, 摘出脾, 脳実質内に著明に分布していた。骨髄に高度の Gaucher細胞の増殖がありそれと共に骨破壊による骨変形がみられた。脳実質内および小血管周囲には, Gaucher細胞増殖がみられ, その程度は, 小脳皮質(写真5) > 大脳基底膜 > 大脳皮質の順に多く, 白質には Gaucher細胞の増殖はほとんど認められなかった。また, 胸郭の変形に基づく肺の拡張不全と慢性気管支炎および吸引性肺炎が認められた。

### 考 察

本邦における Gaucher病の報告は, 小島, 高橋の報告<sup>3)</sup>に次いで, 平野ら<sup>4)</sup>の報告がある。1970年から1981年までの58例の型別は, 成人型34例, 乳児型15例, 若年型は5例で最も少なく, 分類不能

が4例であったと報告している。本症の診断は骨髄における Gaucher細胞によって疑われるが, Gaucher様細胞は急性リンパ性白血病や慢性骨髄白血病, 骨髄腫などでも観察されることがあるので glucocerebrosidase の欠乏を証明する必要がある。現在, 培養皮膚 fibroblast や白血球中の酵素分析, 肝, 脾における酵素分析, 蓄積脂質の分析などが行われている。また, 胎児診断には, 羊水細胞中の酵素分析<sup>5)</sup>が行われている。検査所見としては, アンジオテンシン転換酵素が本疾患では高値を示し, 他の sphingolipidosis との鑑別に有用との報告<sup>6,7)</sup>がある。また, acid phosphatase の増加や, 非特異的ではあるが, ferritin の増加<sup>8)</sup>が報告されている。

電顕的には gaucher細胞内の蓄積封入体の中に, 貪食された赤血球や血小板から派生したとされる<sup>9,10)</sup>, 小管構造があって<sup>11)</sup>特徴的といわれており, 本症例でも確認されている。本疾患の治療はこれまで摘脾術, 臓器移植(骨髄移植, 脾移植, 腎移植), 酵素補充療法(enzyme replacement therapy)が試みられている。Gaucher病III型における臓器移植についての報告は, Rapoportらの骨髄移植<sup>12)</sup>, Grothの脾移植<sup>13)</sup>, 腎移植<sup>14)</sup>などがある。しかし脾移植の症例はGVHDのため3カ月で死亡し, 腎移植の例は移植後, 肝 glucocerebroside 含量が明らかに低下したが感染で死亡しており, 腎, 脾移植に批判的な意見もある。骨髄移植について最近では, Rapoportらが8歳のIII型の児に行っており, 移植後274日まで骨髄に Gaucher細胞が残っていたが, その後血漿中の glucocerebroside も正常になったと報告している。

この症例はその後, 敗血症のため死亡しているが, ステージが進まない前に行えば, 有力な治療法になる可能性がある。また Bradyら<sup>15)</sup>はIII型とI型の患児にヒト胎盤から抽出, 精製した酵素を経静脈的に注入し, 注入後肝および赤血球中の glucocerebroside 含量が劇的に低下したという。本症例は脾機能亢進症のために摘脾をおこない, 血液所見の著明な改善が認められた。しかし摘脾後は肝腫大と骨変化, 神経症状が著明に進行した。

図1にみる通りまず肝腫大がすすみ、次いで骨変化、神経症状の順に症状が進行した。すなわち、関節痛は摘脾後1カ月で現れ、左足痛は4カ月後から訴えるようになり、7カ月後には右大腿骨頸部骨折をおこした。また、脳波異常は1カ月後頃からspikeの範囲が広がり、2年2カ月後には、ほぼ全域に広がり痙攣を起こすようになった。Gaucher病の摘脾については意見が分かれるところであるが、脾機能亢進症が著明な時には行わざるをえないであろう。摘脾後の骨変化については、中尾ら<sup>16)</sup>も、早いもので0.5カ月、ほとんどの症例で、1年から2年の間に骨変化がみられているという。摘脾後の神経症状については、Blomの詳細な報告<sup>17)</sup>があり、Type IIIの22症例について検討し、明らかに摘脾を行った症例に神経症状が進み、脳波の異常も非摘脾群の60%が正常であるのに比べ、摘脾群では正常例はわずか10%にすぎなかったと述べている。また、本症例のその他の症状については全経過を通して常に、喘鳴がきかれ呼吸器感染を繰り返していたこと、眼科的には、斜視、視力低下、眼球運動異常がみられ、眼底には白斑がみられたことである。この白斑について、上野らも同様の報告<sup>18)</sup>をしておりGaucher細胞であることを確認している。

このようにGaucher細胞の浸潤は細網内皮系を中心として多臓器に及び、いろいろな症状を呈しているが、慢性の経過をとるType Iに比べ、II, IIIは予後は不良で、神経症状の強いType IIは勿論、Type IIIにおいてもまた、決定的な治療法はない。今後、骨髄移植などが早期に行われれば成績が期待できるのではないかと思われる。

### 結 語

4歳の時、腹部腫瘤で発見され、骨髄穿刺および摘出脾、肝生検にてGaucher細胞をみとめたこと、このGaucher細胞の封入体中には電顕的に小管構造が確認されたこと、白血球の $\beta$ -glucosidaseの活性低下に加え、acid phosphataseの増加がみられたことよりGaucher病と診断した。さらに、発症がおそく神経症状の発現も緩徐で、知能の低下および退行がみられたことからType IIIと診断した。本症例は、脾機能亢進症の

ため摘脾術をおこなった。摘脾後、血液所見は急速に改善したが、骨病変および神経症状が進行し、発症から7年の経過の後、痙攣重積状態となり11歳で死亡した。剖検により、肝、脾、骨髄、リンパ節、脳に著明なGaucher細胞の浸潤が認められ、骨変化、神経症状の発現がGaucher細胞の浸潤によることが確認された。

稿を終えるにあたり、電顕写真について御教示いただきました第一病理学豊田智里助教授に深謝いたします。

### 文 献

- 1) **Gaucher PGE**: Del'epithelioma primitif de la rate. These, Paris (1882)
- 2) **Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D**: Metabolism of glucocerebrosides. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 18: 221-225, 1965
- 3) 小島 瑞, 高橋 潔: 先天性網内系疾患. pp144-164, 文光堂, 東京 (1974)
- 4) 平野正美, 井野晶夫, 松井俊和ほか: Gaucher病の2家系3症例, および本邦報告例 (1970-1981)の文献的考察. *臨床血液* 25: 7, 1116-1126, 1984
- 5) 大和田操: 先天性代謝異常症—マスキリーニングと出生前診断を中心に. *小児内科* 11: 1799-1810, 1979
- 6) 百々秀心, 飯泉 守, 半井 潔ほか: 血清アンギオテンシン変換酵素活性の高値を示したGaucher病の2例. *小児科臨床* 36: 1365-1368, 1983
- 7) **Lieberman J, Beutler E**: Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 294: 1442-1444, 1976
- 8) **Morgan MAM, Hoffbrand AV, Laulicht M et al**: Serum ferritin concentration in Gaucher's disease. *Br Med J* 286: 1864, 1983
- 9) 今井 大, 山口昭彦, 小島 瑞: Gaucher細胞の電子顕微鏡学的研究. *日網会誌* 11: 45-55, 1971
- 10) 内藤 真, 北條 洋, 高橋 潔ほか: 右頸骨腫瘍を形成し、高脂血症を伴った成人型Gaucher病の1例. *日網会誌* 23: 151-174, 1983
- 11) 富田浩一, 衛藤光明, 高橋 潔ほか: 成人型Gaucher病の同胞発生例: 病理学的, 電顕的, 生化学的検討. *日網会誌* 23: 45-54, 1983
- 12) **Rappeport J, Ginn EI**: Bone-Marrow transplantation in severe Gaucher's disease. *N Eng J Med* 311: 84-88, 1984
- 13) **Groth CG, Hagenfeldt L, Dreborg S et al**: Splenic transplantation in a case of Gaucher's disease. *Lancet* 1: 1260-1264, 1971

- 14) **Groth CG, Collste H, Dreborg S et al:** Attempt at enzyme replacement in Gaucher disease by renal transplantation. *Birth Defects* 16 : 475-490, 1980
  - 15) **Brady RO, Pentchev PG, Gal AE et al:** Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 291 : 989-993, 1974
  - 16) 中尾照逸, 吉田静夫, 韓 憲男ほか: Gaucher 病に対する摘脾術の経験および本邦における統計的観察. *小兒外科* 10 : 1247-1252, 1978
  - 17) **Blom S, Erikson A:** Gaucher disease-Norrbotnian type. *Eur J Pediatr* 140 : 316-322, 1983
  - 18) 上野脩幸, 上野信也, 梶谷 喬ほか: 若年性 Gaucher 病の臨床的, ならびに病理組織学的研究. *日本眼科紀要* 28 : 225-232, 1977
-