Gaucher病酵素補充療法の変更後，多発骨壊死をきたした 1 例

遠軽厚生病院内科

阿部真美 蓑口まどか 神保絢子

菊地陽子 千葉 篤 柴田 好

旭川医科大学第三内科

高後 裕

概要 Gaucher病に対する酵素補充療法（enzyme replacement therapy ; ERT）は有効な治療法であるが，最近，使用する酵素がヒト胎盤由来製剤から，遺伝子組み換え製剤に切り替えられた．今回，製剤の変更を契機に，多発骨壊死を来し，ビスフォスフォネート製剤の併用により症状が改善した成人Gaucher病患者を経験した．等用量の遺伝子組み換え製剤に切り替えて増悪が報告された症例は本例がはじめてで，それに対してビスフォスフォネートが有効であったため，貴重な臨床例と考えられる．

〔日内会誌 93：2421～2423，2004〕

Key words : Gaucher disease, enzyme replacement therapy, imiglucerase, pamidronate

症 例

患者：32 歳，男性，主訴：両股関節痛，右手関節痛，既往歴：6 歳時に脾摘，16 歳時てんかん発作あり，以後抗てんかん薬を処方されている．家族歴：姉がGaucher病で死亡，現病歴：1989 年からGaucher病の診断のもと，当院において肝機能異常の経過観察を行っていた．1997 年酵素補充療法導入目的で当科に入院となり，ヒト胎盤から抽出精製した薬剤であるアルグルセラーゼ（セラデース）60U/kgによる酵素補充療法を開始した．その結果，CTで計測した肝容積は 4,924cm³ から 2,109cm³ へと減少，血清ACP 値は 38.7IU/l から 11.2IU/l へ，血清ACE 値は 66.4 IU/l から 16.3IU/l へと速やかに改善し，それが維持されていた．97 年 3 月には，それまで使用可能であった胎盤由来製剤は使用中止となり，

遺伝子組み換え製剤であるイミグルセラーゼに変更して投与を継続した．図 1 に示すように，変更直後にはACE 値は急激に増加したが，その後低下傾向を示し，44.4IU/l と高値が持続した．この高値は，イミグルセラーゼが同用量では酵素補充が不十分な結果によるものと推測されたが，高価な薬剤で標準投与量を逸脱して増量することができず，また肝容積，ACE，ACP 値とも横ばい状態が続いたため，経過を観察していた．2003 年になり両肢関節痛と右手関節痛が出現，増悪傾向を示した（図 1）．現症（1997 年，酵素補充療法導入時）：右肋弓下に肝を 20cm 触知，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし．検査所見：WBC 10,800/μl（Neut 43.6%，Lymph 44.1%，At ly 0%），RBC 386×10⁴/μl，Hb 12.3g/dl，Ht 36.8%，Plt 22.6×10⁴/μl，PT%

〔平成 15 年 9 月 6 日 第 228 回北海道地方会推薦〕

Gaucher disease with multiple bone necrosis treated by enzyme replacement therapy and pamidronate.

Masami Abe, Madoka Minoguchi, Junko Jinbo, Yoko Kikuchi, Atsushi Chiba and Yoshimi Shibata : Department of Internal Medicine, Engaru Kohsei Hospital, Engaru.

Yutaka Kogo : Third department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa.

71%, APTT 34sec, TT% 104%, TP 7.8mg/dl, Alb 4.43mg/dl, AST 75IU/l, ALT 65IU/l, LDH 559IU/l, T-bil 0.3mg/dl, D-bil 0.1mg/dl, ALP 397IU/l, γ -GTP 152IU/dl, T-cho 152IU/l, TG 120IU/l, ChE 326IU/l, Fe 102 μ g/l, UIBC 358 μ g/l, CRP 0.4mg/l, 血清ACE (angiotensin converting enzyme) 66.4IU/l (8.3~21.4), 総酸性フォスファターゼ (ACP) 38.7IU/l (<14.4), グルコセレブロシダーゼ活性 1.5 (8.5 $\pm$ 1.1), 脳波(2001年10月)spike and wave.

臨床経過

てんかん発作の既往があり、他院(精神神経科)で抗てんかん薬の処方を受けている1型から3型へ移行した成人Gaucher病の患者である。経過中右手首に疼痛・発赤・腫脹・熱感が著明で、MRIを施行したところ図2に示すように右手根骨、右第1指、両大腿骨に骨壊死を認めた。腹部CTでは、肝にfat densityを示す領域を認めた。超音波ガイド下に経皮的肝生検を行った結果、Gaucher細胞の残存を確認した。骨症状軽減を期待しアレディア®(パミドロネート)30mg/2weekの併用を開始したところ、関節痛の消失が認められ、現在経過観察中である(図2)。

考察

Gaucher病ではグルコセレブロシダーゼ(以下Glc-Cdase)が欠損または活性が低下している。その結果、糖脂質であるグルコセレブロシド(以

下Glc-Cer)がマクロファージに取り込まれ分解されずマクロファージ内のライソソームに蓄積されマクロファージが膨化する。この膨化したマクロファージがGaucher細胞と言われる。Gaucher細胞が組織に蓄積し血流障害をおこすことが様々な症状の原因である。Glc-Cdaseを補充する治療であるERTにより蓄積したGlc-Cerを分解する。他の治療法としては骨髄幹細胞移植によりドナー由来の正常白血球産生を得ることで、Glc-Cdase点滴補充を必要としないケースがある。しかし、症状が完成する前の幼少期に施行されている報告があるだけで症状が完成した成人症例では移植の効果はあまり期待できないとされている¹⁾。比較的安全になっているとは言え、移植に伴うリスクを考慮するとERTを選択するのが妥当と考えられる。Gaucher細胞がACEを産生することから、ACE高値はGaucher細胞残存を示唆する。本症例では血清ACE値が高値であった。予想されたとおりGaucher細胞残存を確認し、理論上矛盾しない結果となった。この残存するGaucher細胞により骨の血流障害が生じ、骨壊死に至ったと考えられる。セレザイムに変更後、血清ACE値が再上昇し高値を維持している症例は本邦では本症例以外報告がない。ERTの中止で再増悪をきたした症例報告²⁾があるものの、本症例は休薬や投与中止もなく現在まで2週間に1度のERTを継続中³⁾である。本症例以外はセレザ

イム 60IU/kg/2weekの投与量で十分な効果が得られている。本症例では効果が弱いと考えられる。単に標準投与量では酵素量が不足という可能性もある。補充酵素量を増量することも考えられるが非常に高価な薬剤でもあり標準投与量をこえての治療は選択できなかった。ERTが臨床で使用される前、重度の骨症状を有する患者に 3-amino-(1-hydroxypropylidene)-1-bisphosphonate (APD) を投与し、全例で尿中hydroxyprolineが減少し、骨症状は劇的に改善、骨折をおこさなくなった⁴⁾と文献上報告があった。本症例ではアレディア®を併用することとした。これにより改善が得られないようならセレザイムの

増量投与に踏み切らざるを得ない。現在、本症例では新たな骨壊死は認めず、アレディア®併用が骨症状緩和に効果的であったと考えている。

文 献

- 1) 大橋十也：加水分解酵素異常症 Gaucher病。日本臨床 53 (12) : 2943-2946, 1995.
- 2) Toth J, et al: Rebound hepatosplenomegaly in type 1 Gaucher disease. Eur J haematol 70 (2) : 125-128, 2003.
- 3) Perez-Calvo, et al: Extended interval between enzyme therapy infusions for adult patients with Gaucher's disease type 1. J Postgrad Med 49 (2) : 127-131, 2003.
- 4) Grabowski GA, et al: Enzyme therapy of Gaucher disease : the first 5 years. Blood Reviews 12 : 115-133, 1998.