

# 剖検結果から呼吸管理の重要性を 再認識させられた 2 型 Gaucher 病の 1 例

京都第二赤十字病院 小児科  
宇野 浩史    長村 敏生    大前 禎毅  
長谷川雅文    清沢 伸幸

京都第二赤十字病院 病理部  
山野 剛    桂 奏

**要旨：**症例は 4 か月時に後弓反張，肝脾腫，体重増加不良で発症した 2 型 Gaucher 病の男児である。生後 6 か月時にミルクの大量誤嚥から窒息を起こし，人工呼吸管理と人工サーファクタント投与でいったん呼吸状態が改善したため抜管したが，その後もミルク誤嚥を繰り返したため 7 か月時に気管切開術を施行した。9 か月頃からけいれんと無呼吸発作を頻発して入院となり，10 か月時に本症の診断が確定したが，酵素補充療法開始直前に呼吸不全のため死亡した。同日の病理解剖の結果，肺では肺胞内にかなり多数の Gaucher 細胞を認めたのに対し，脳の Gaucher 細胞は散見される程度で，大脳皮質全層で大部分の神経細胞が脱落していたが，脳幹部の脱落はなく部位差がみられた。本症例の肺病理所見は誤嚥性肺炎の反復に伴う肺胞腔への Gaucher 細胞の浸潤を示唆すると考えられ，2 型 Gaucher 病では病初期より積極的な呼吸管理を行って誤嚥を予防することが重要と思われた。

**Key words：**2 型 Gaucher 病，乳児，病理解剖，誤嚥，呼吸管理

## はじめに

Gaucher 病は lysosome に局在する glucocerebrosidase 欠損のため，糖脂質である glucocerebroside が網内系細胞を中心に多量に蓄積する先天性脂質代謝異常症である。本症では肝脾腫が共

通して認められるが，他の症状は多彩であるため，発症年齢，臨床症状，経過をもとに 1～3 型に分類<sup>1～4)</sup>される（表 1）。中でも 2 型 Gaucher 病は乳児期早期に発症して肝脾腫と著明な神経症状を呈し，1～2 歳で肺炎などを合併して死亡する予後不良な疾患で，わが国では諸外国と比べて神

表 1 Gaucher 病の臨床分類（1 型～3 型）

	1 型：慢性非神経型 （成人型）	2 型：急性神経型 （乳児型）	3 型：亜急性神経型 （若年型）
発症年齢	小児～成人	乳児	小児
肝脾腫	＋～＋＋＋	＋	＋＋＋
骨病変	＋～＋＋＋	－	＋＋＋
中枢神経症状	－	＋＋＋	＋＋
その他	肝脾腫，骨症状の程度や自然歴には個人差が大きい	発育不全と喉頭攣縮による喘鳴を認め，神経変性が急性に進行して呼吸障害のため死亡する	神経症状は幼児期以降に出現し，重症度は 1 型，2 型の中間
死亡年齢	6～80 歳	<2 歳	20～40 歳
遺伝形式	常染色体劣性遺伝（民族差があり，ドイツ・ポーランド系ユダヤ人に多い）		
世界全体からみた頻度割合 （患者数：5,000～10,000 人）	92%	1%	7%
日本国内の頻度割合 （患者数：100 人）	50%	20%	30%

経症状を伴う2型および3型の割合が高いとされている<sup>5)</sup>。

我々は前報<sup>6)</sup>において、著明な後弓反張、肝脾腫、体重増加不良を主訴に生後4か月で入院となり、酵素補充療法開始直前の11か月時に呼吸不全のため死亡した2型 Gaucher 病男児の臨床経過について報告した。本例は死亡当日両親の同意を得て病理解剖が施行されたため、本稿ではその剖検結果を報告するとともに、本症における呼吸管理の重要性について考察した。

### 臨 床 経 過 (図1)

本症例の検査結果および臨床経過の詳細は前報<sup>6)</sup>で述べた通りであるが、生後4か月時に後弓反張、体重増加不良、肝脾腫を認めて入院となり、経口哺乳困難のため経鼻経管栄養を開始した。その後体重増加が認められるようになったため、外来で経過観察されていた。しかし、生後5か月でミルクの大量誤嚥に伴う窒息のため救急搬入され、気管挿管後に人工サーファクタントを補充して人工呼吸管理を開始した。4日目には抜管したが、その3日後には再び窒息状態となって再挿管され、11日目には抜管したものの13日目には再度気管挿管が必要となったため、生後7か月時(入院30日目)に気管切開術が施行された。以後の呼吸状態は安定し、夜間酸素投与を継続していた。しかし、9か月頃からけいれんと無呼吸発作が頻発して緊急入院したが、呼吸困難は急速に進行していった。一方、入院中に  $\beta$ glucosidase 活性の低下(0.8 nmol/mg protein/h: 正常範囲 4.1-9.7)が確認されて、生後10か月で診断が確定した。直ちに酵素補充療法を行う予定であったが、遺伝子組換え製剤イミグルセラゼ(商品名セレ

ザイム)投与開始直前(生後11か月)に呼吸不全のため死亡した。

### 剖 検 所 見

#### 病理肉眼所見

肺は全葉で含気量の一様な低下を認めた(図2)。大脳はほぼ全域で脳溝が拡大し、皮質が萎縮

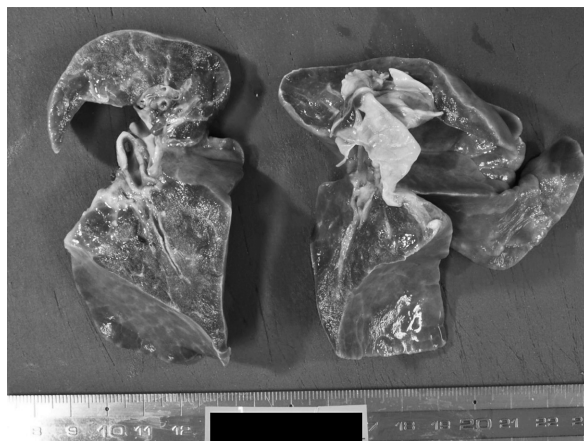


図2 両側肺の剖面像  
含気量が一様に減少していた。

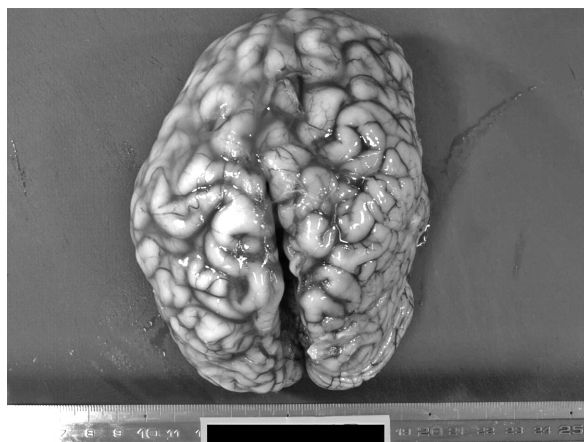


図3 脳の肉眼像  
大脳のほぼ全域で脳溝が拡大し、皮質の萎縮を認めた。

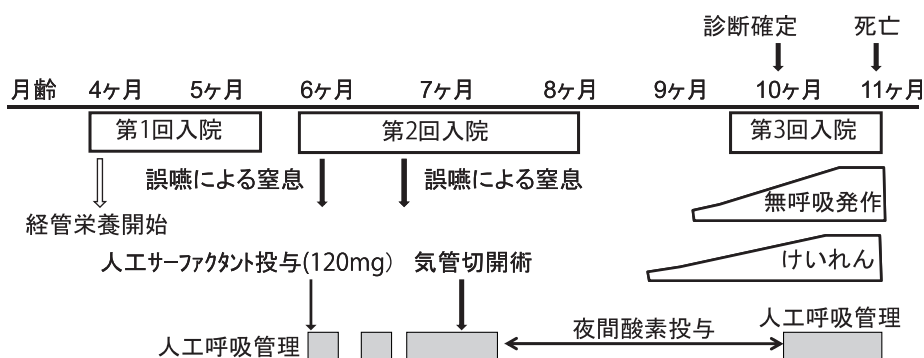


図1 本症例の臨床経過

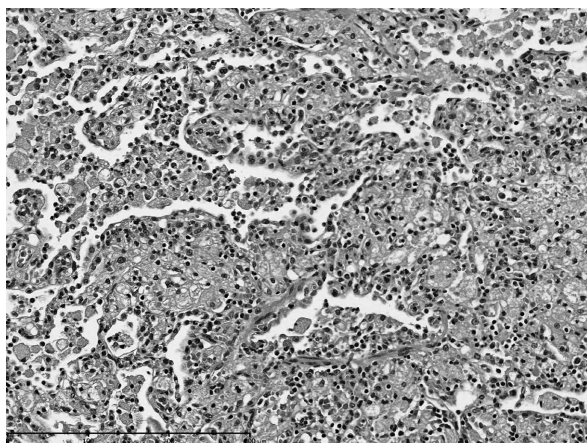


図 4 肺の中拡大像

両肺の全域で肺胞を充満する様に多数の Gaucher 細胞を認めた。

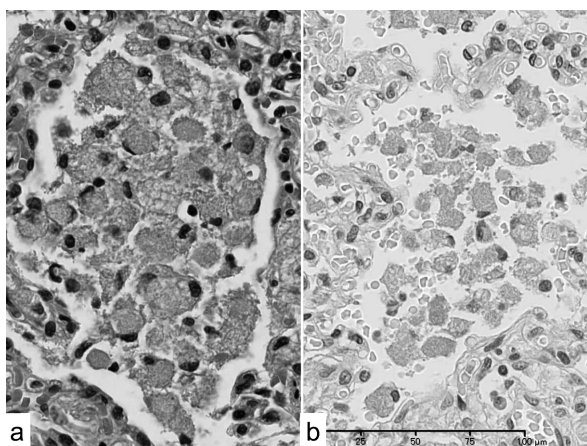


図 5 肺胞の強拡大像

a: 淡明で不規則な網状構造を示す胞体と偏在性の小型円形核を持つ大型細胞が増生していた。  
b: 大型細胞は PAS 染色で陽性を呈した。

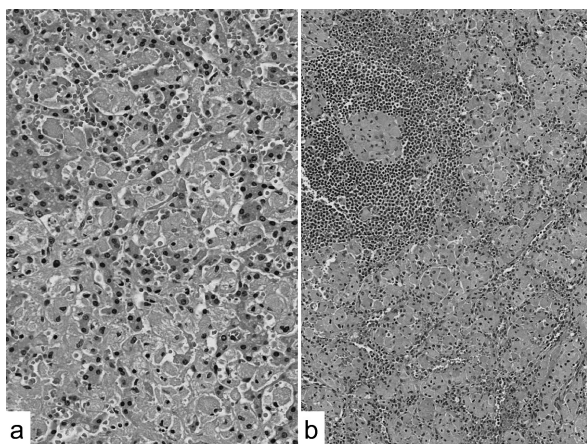


図 6 肝臓の中拡大像と脾臓の弱拡大像

a: 類洞内に多数の Gaucher 細胞が出現し、肝細胞索が萎縮していた。  
b: 赤脾髄を中心に Gaucher 細胞がびまん性に出現していた。

していた (図 3)。肝臓は重量 343 g, 脾臓は重量 100 g で、ともに腫大が顕著であった。なお、心臓および腎臓には明らかな異常を認めなかった。

#### 病理組織所見

Gaucher 細胞は肺、肝臓、脾臓以外に、大脳、視床下部、骨髄、リンパ節、胸腺、副腎、尿管および膀胱でも認められた。肺では肺葉全体に、多数の Gaucher 細胞が肺胞腔を充満する様に出現しており (図 4)、呼吸不全が直接死因と考えられた。Gaucher 細胞は淡明で不規則な網状構造を示す PAS 反応陽性の豊かな胞体を有し、核は小型類円形で多くが偏在していた (図 5)。

肝臓では類洞内に多数の Gaucher 細胞を認め、肝細胞索は萎縮していた (図 6 a)。脾臓では赤脾髄を中心にびまん性に Gaucher 細胞が出現していた (図 6 b)。

大脳では皮質の全層で大部分の神経細胞が脱落していた (図 7)。Gaucher 細胞は神経細胞の脱落領域とは異なり、第 3 層以深の小血管周囲 (図 8) や脳実質 (図 9) に散見されるにすぎなかった。脳幹部では Gaucher 細胞を認めるものの神経細胞は比較的保たれていた (図 10)。神経細胞の胞体内に異常物質の蓄積は確認できなかった。

#### 考 察

2 型 Gaucher 病の病理解剖所見の特徴として、肝、脾、骨髄、リンパ節などの網内系臓器に多数の Gaucher 細胞の浸潤を認めることが指摘されている<sup>7,8)</sup>。そして、この Gaucher 細胞の浸潤が肝脾腫、脾機能亢進症状 (汎血球減少)、骨痛、骨折、無腐性壊死などの臨床症状を発現させる原因であると考えられている<sup>2)</sup>。一方、乳児早期から著明な中枢神経症状が出現する本症において、神経症状の発現機序に関する脳病理所見に基づいた詳細な考察は現状では見当たらず、glucocerebroside の蓄積も明らかにされていない<sup>1)</sup>。新谷ら<sup>7)</sup>は 3 か月男児の本症剖検例を報告しているが、脳組織所見については大脳皮質 (後頭葉やや優位)、基底核など脳実質内への Gaucher 細胞の浸潤は著明ではなく、グリオーシスとグリア細胞の腫大と変性を認めたと述べているにすぎない。

本症例でも脳の Gaucher 細胞は大脳皮質血管周囲に散在するものの実質への浸潤は軽度であっ

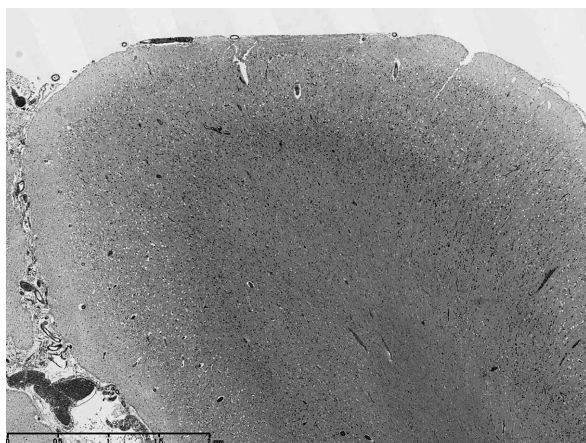


図7 大脳皮質の弱拡大像  
全層で大部分の神経細胞が脱落していた。

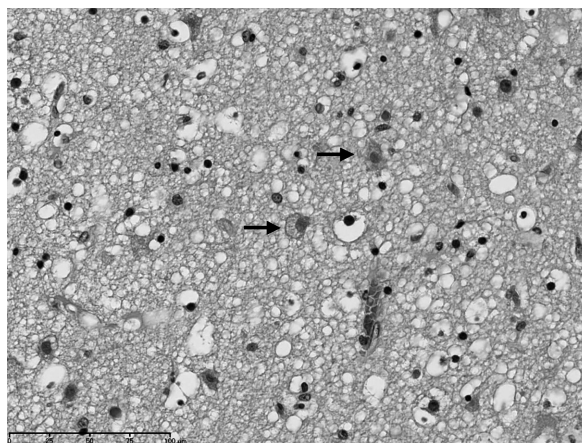


図9 大脳皮質第3層以深の強拡大像  
Gaucher 細胞 (→) が神経細胞の脱落した脳実質内に散在していた。

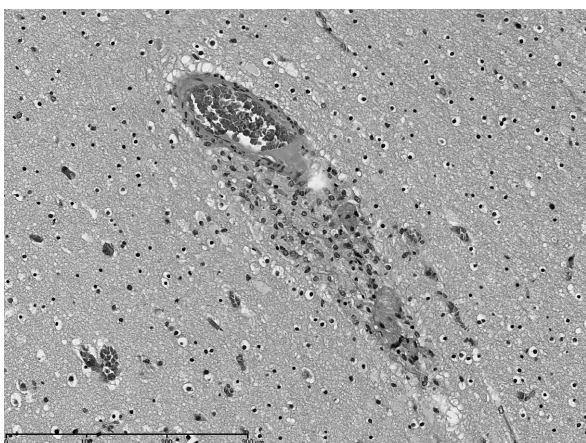


図8 大脳皮質第3層以深の中拡大像  
血管周囲に Gaucher 細胞が出現していた。

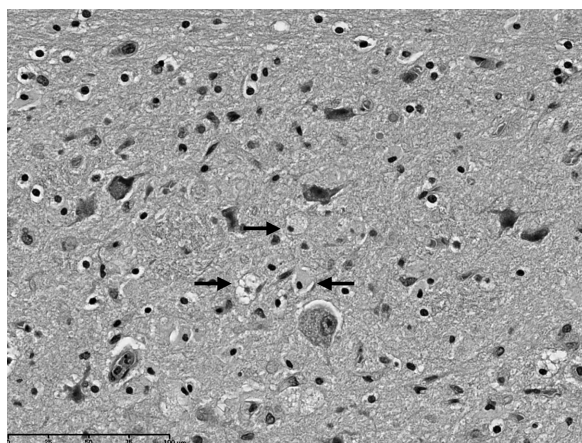


図10 脳幹部の強拡大像  
Gaucher 細胞 (→) は出現していたものの神経細胞は比較的保たれていた。

た。さらに、大脳皮質全層で大部分の神経細胞が脱落していたが、脳幹部では神経細胞の脱落像は認められなかった。この神経細胞脱落の部位差については以下のような仮説が考えられた。即ち、Gaucher 病患児は胎児期には母体由来の酵素の働きによって体内代謝が正常に行われているが、出生後は酵素欠損による代謝障害が急速に惹起されると考えられ、出生時にはほぼ完成している脳幹部では出生後の代謝障害の影響を受けにくく、出生後の発育が著しい脳では代謝障害の影響を強く受けて大量の神経細胞が脱落したと推測された。

難治性けいれん、球麻痺が進行する経過中に呼吸障害のため2歳頃までに死亡する2型 Gaucher 病では肺の病理所見に関してもこれまであまり注目されてこなかった。実際、新谷ら<sup>7)</sup>の報告では「肺には肺胞腔への好中球と泡沫細胞の浸潤など

誤嚥性肺炎の像が認められ、出血を伴っていた」との記載を認めるのみで、浜崎ら<sup>8)</sup>の報告でも「肺組織の一部に Gaucher 細胞の増生あるいは集簇がみられた」という記述にとどまっている。これに対して、本症例では両側肺胞腔の Gaucher 細胞の浸潤が著明で、誤嚥性肺炎の頻回反復に伴って肺炎により傷害を受けた細胞や浸潤した血球由来の glucocerebroside を肺胞マクロファージが貪食した結果、Gaucher 細胞が肺胞腔を満たすようになった可能性が示唆された。さらに、反復性誤嚥による続発性低酸素障害が本症の中枢神経症状をより一層増悪させた可能性も否定できないと考えられた。

Gaucher 病における酵素補充療法は1型の場合に標準的な治療として確立されているが、酵素分子量が大きいいため血液脳関門を通過せず、神経症

状を伴う 2 型および 3 型に対する効果は不十分とされている<sup>5)</sup>。さらに、2 型 Gaucher 病では酵素補充療法を用いても中枢神経症状のみならず肺所見の改善にはつながらないとの報告もみられる<sup>9, 10)</sup>。一方、著明な中枢神経症状が早期から出現する 2 型 Gaucher 病では中枢性に不安定な呼吸状態を呈しやすい上に、けいれんや嚥下困難による誤嚥が必発であるため、多量の粘稠な分泌物による気道閉塞は予後を左右する重要な risk factor であるとされている<sup>11)</sup>。本症例でも生後 5 か月頃より呼吸障害が持続し、誤嚥による窒息が 2 回みられたため生後 7 か月時に気管切開術を実施したが、その後も誤嚥による窒息のエピソードは頻回に反復しており、気管切開が未実施ならもっと早期に死亡していた可能性が高いと推測された。以上より、2 型 Gaucher 病では観血的呼吸管理を早めに考慮し<sup>11)</sup>、病初期から積極的な呼吸管理により誤嚥を予防することが不可欠であり、それは神経症状の増悪を防止する意味でも重要と考えられた。

本稿の内容の一部は第 53 回日本小児神経学会（横浜）において発表した。

## 参 考 文 献

1) Beutler E, Grabowski GA, Gaucher Disease. In: Ac-

river CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8<sup>th</sup> ed, Vol 3 ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3635-3668.

- 2) 田原卓浩. 小児疾患診療のための病態生理 2 型 Gaucher 病. 小児内科 2003; **35**(増刊): 472-477.
- 3) 井田博幸. Gaucher 病. 小児診療 2006; **69**: 541-543.
- 4) 田原卓浩. Gaucher 病. 小児内科 2006; **38**: 159-160.
- 5) 坪井一哉. 本邦における Gaucher 病の病態・診断・治療の現状. 血液フロンティア 2007; **17**: 78-86.
- 6) 宇野浩史, 長村敏生, 大前禎毅, 他. 著明な後弓反張と体重増加不良, 肝脾腫を主訴とした Gaucher 病 2 型の 1 乳児例. 京都第二赤十字病医誌 2009; **30**: 79-85.
- 7) 新谷尚久, 住田 亮, 横井 透, 他. 乳児型 Gaucher 病の 1 例. 小児臨 1993; **46**: 2285-2290.
- 8) 浜崎 豊, 中川嘉洋, 北條博厚. 幼児型 Gaucher 病の 1 剖検例. J. Karyopathology 1984; **21**: 35-40.
- 9) Takahashi T, Yasuda Y, Sato W, et al. Enzyme Therapy in Gaucher Disease Type 2: An Autopsy Case. Tohoku J Exp Med 1998; **186**: 143-149.
- 10) Bove KE, Daugherty C, Grabowski GA. Pathological findings in Gaucher Disease type 2 patients following enzyme therapy. Hum Pathol 1995; **26**: 1040-1045.
- 11) 福田光成, 手塚優子, 岡本健太郎, 他. 2 型 Gaucher 病の呼吸管理. 日小児呼吸器会誌 2004; **15**: 52.

## An autopsy case of type II Gaucher disease in whom the importance of respiratory control was confirmed

Department of Pediatrics, Kyoto Second Red Cross Hospital

Hiroshi Uno, Toshio Osamura, Tadaki Omae,  
Masafumi Hasegawa, Nobuyuki Kiyosawa

Department of Clinical Pathology, Kyoto Second Red Cross Hospital

Takeshi Yamano, Kanade Katsura

### Abstract

A boy of type II Gaucher disease was first admitted to our hospital at the age of 4 months, accompanied with opisthotonus, hepatosplenomegaly and unfavorable weight gain. At the age of 6 months, massive milk aspiration-related suffocation occurred. Artificial respiratory control and artificial surfactant administration transiently improved the respiratory state, and extubation was performed. However, subsequently, milk aspiration was repeated, and tracheotomy was performed at the age of 7 months. From 9 months of age, seizure and apnea attack was observed frequently, he was definitively diagnosed with this disease at the age of 10 months. However, he died of respiratory failure immediately before the start of enzymatic substitution therapy. Autopsy on the same day revealed a large number of Gaucher cells in the pulmonary alveolus, whereas Gaucher cells were slightly scattered in the brain. In all layers of the cerebral cortex, most neurons had exfoliated. However, there was no decudation in the brainstem. The pathological findings of the lung suggested that repeated aspiration pneumonia has brought on the infiltration of Gaucher cells in the alveolar cavity. In patients with type II Gaucher disease, it may be important to prevent aspiration by starting active respiratory control in the early phase.

**Key words :** Type II Gaucher disease, infant, autopsy, aspiration, respiratory control