

骨髄移植による先天代謝異常症治療の試み：

I-cell 病に対する骨髄移植の試み

研究協力者 多田 啓也

共同研究者 黒羽根郁夫 井上重夫 後藤洋一

加藤晴一 五十嵐 裕 成澤邦明

(東北大学医学部小児科)

1. はじめに

近年骨髄移植療法は手技、管理の向上に伴い、先天代謝性疾患の治療としても試みられるようになってきている¹⁾²⁾。特にムコ多糖⁴⁾⁵⁾⁷⁾や sphingolipid の蓄積症³⁾⁶⁾、つまり Phagocyte system defect に対して、種々の生化学的、臨床的改善効果があると報告されている。今回、われわれは8ヵ月の I-cell 病 (mucopolidosis 2型, N-アセチルグルコサミンリン酸転移酵素 (GlcNAc-1-PTase) 欠損⁸⁾) に対して骨髄移植を行い、GVH 反応なく、生化学的にも生着が確認され、また I-cell 病の生化学的異常の改善や一部の臨床的改善をみたので報告する。因みにこれまで、I-cell 病に対する骨髄移植の報告は文献上、未だ見当たらない。

2. 症 例

患児は、血族結婚でない両親から生まれた4番目の女児で、出生体重 2,854 g 満期産で周産期異常はなかった。しかし生下時より、ハーラー様顔貌、歯肉肥大に気付かれ、発育発達遅延が次第に明らかとなり、3ヵ月目より繰り返す閉塞性の無呼吸発作が見られたため、当科入院となった。入院時4ヵ月目で体重-3.4 SD、身長-2.3SD であり、関節拘縮、胸廓変形、腹壁離開に加え、下肢の筋緊縮亢進と発達遅滞がみられた。骨の Dysostosis multiplex、角膜混濁、肝腫に加え、末梢リンパ球の空胞化が20~30%に観察された。また心エコーにて心弁膜は正常だが、軽度の右室負荷が見られた。血清尿のライソゾーム酵素を Dentandt, Glaser の方法⁹⁾¹⁰⁾を一部変更して測定した所、10から60倍の高値を示した(表1)。尿中ムコ多糖排泄の増加はなかった。また培養線維芽細胞に phase-dense inclusion が多数観察された。I-cell 病の1次障害部位という GlcNAc-1-PTase 活性を、 α -methylmannoside を accepter とする Vanki の方法¹¹⁾を一部変更して測定した所、培養線維芽細胞や末梢リンパ球で欠損しており I-cell 病が確定された。両親や兄の末梢リンパ球の活性値は正常の1/2を示しヘテロと考えられた(表2)。8ヵ月目で左右心室負荷の増強や肝腫大、関節拘縮が進行した。現時点においては、進行性の心不全や反復する呼吸器感染症に対する対症療法のみ滞り、疾患が予後不良

表 1

Plasma acid hydrolases	I cell disease	Controls
β -galactosidase pH 4.5	6.78	0.40 \pm 0.11
pH 3.5	33.6	1.0 \pm 0.3
β -hexosaminidase	9,181	608.0 \pm 171.0
α -mannosidase	1,751	28.1 \pm 4.5
α -fucosidase	3,343	251.0 \pm 56.0
Arylsulfatase A	556	63.0 \pm 22.0
β -glucosidase	0.49	0.34 \pm 0.07
Acid phosphatase	1,262	309.0 \pm 128.0
Urine acid hydrolase		nmol/ml/hr
Arylsulfatase A	181.1	18.3 nmol/mg Cr/hr

表 2 GlcNAc phosphotransferase

	I cell disease	Sib	Parents	Controls
Lymphocyte	0	148.3	129.3, 131.2	227.0 \pm 23.6
Leukocyte				131.3 \pm 11.8
Fibroblast	0			60.3, 87.1
				(pmol/mg/hr)

であり、一方発達遅延あるもハーラー病程重症ではなく⁸⁾、肝、心、中枢神経系の実質細胞における変化が少ないこともあり¹²⁾、骨髄移植療法が考慮された。

3. 方法 骨髄移植療法について

腸管殺菌と無菌室の管理の基に、中心静脈ラインを確保した上で、busulfan と cyclophosphamide で前処置を行い¹⁾、GVHD 予防として cyclosporin A を用いた。また CMV 感染予防として、金沢大方式の CMV 高力価ガンマグロブリン継続投与を行った。HLA-A, B, C, DR-identical, MLC-negative で、GlcNAc-1-PTase 活性がヘテロ値の兄から、 4.8×10^8 /kg の骨髄が移植された。

4. 結果 生着について

移植後12日目に末梢T細胞中に染色体分析により患者の46 XX に対し46 XY のドナー細胞が10%確認され、chimerism の状態が形成され以後持続を見ている。移植後、GVH 反応は認められず、他の全身状態に著変をきたす合併症もみられなかった。また空胞化リンパ球も移植前の20~30%から5%以下へと減少している(図1)。

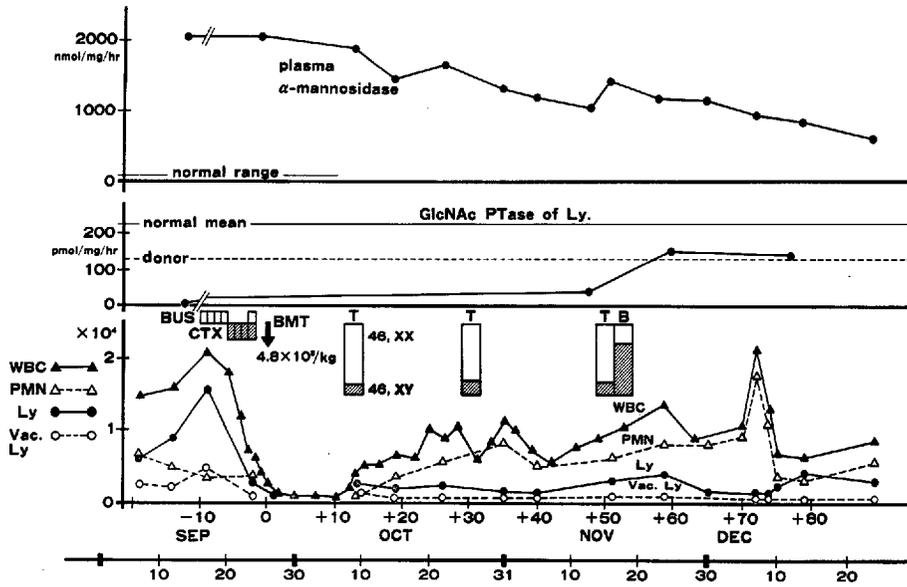


図1 Hematologic reconstitution after bone-marrow transplantation and serial activities of plasma α -mannosidase and lymphocyte N-acetylglucosaminylphosphotransferase (GlcNAc PTase). BUS denotes busulfan (4 mg per kilogram), CTX cyclophosphamide (50 mg per kilogram), and BMT bone-marrow transplantation.

5. 生化学的变化

末梢リンパ球の GlcNAc-1-PTase も48日目で41 pmol/mg/h と出現し、9週目で156pmol/mg/h とドナー値と等しく生化学的にも生着が確認され、88日目でも保持されている(表3)。またリンパ球のライソゾーム酵素、つまり α -neuraminidase, β -galactosidase, α -mannosidase も正常域以上の活性を示す時も見られており正常と同等になってきている(表3)。加えて、血清の α -mannosidase や NAc- β -glucosaminidase, α -fucosidase, β -galactosidase (pH 3.5), arylsulfatase A がかなりの高値ながらも確実に減少を示し、 α -mannosidase は70日目

表3 Serial Lymphocytic Determinations of Acid Hydrolase and PTase

	α -Neu	β -Gal	α -Man	GlcNAc PTase
	nmol/mg prot/hr			pmol/mg/hr
Controls	3.87 3.90 \pm 1.20	225.6 171.3 \pm 49.2	67.1 56.8 \pm 14.8	257.2 227.0 \pm 23.6
Donor (her sib)	3.02	148.3	75.0	148.3
1. I cell disease before BMT	1.62	59.7	12.0	0
2. 48 Days after BMT	2.09	74.9	132.1	41.5
3. 60 Days	6.28	183.7	71.9	156.5
4. 88 Days	3.39	181.9	74.8	143.7

Serial activities of plasma acid hydrolases

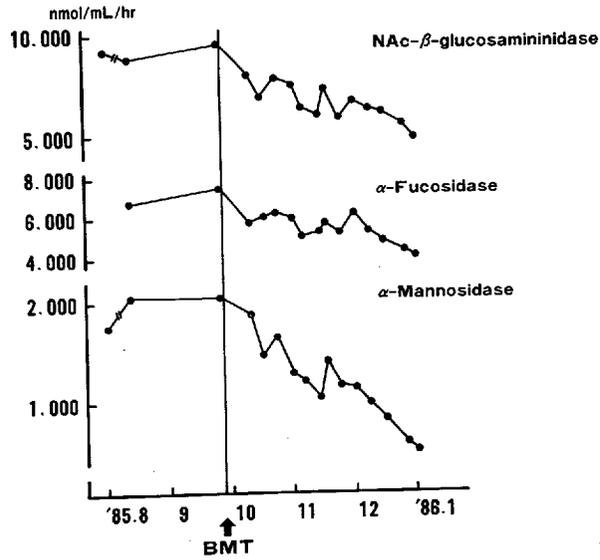


図2 Serial activities of plasma acid hydrolases

Serial activities of plasma acid hydrolases

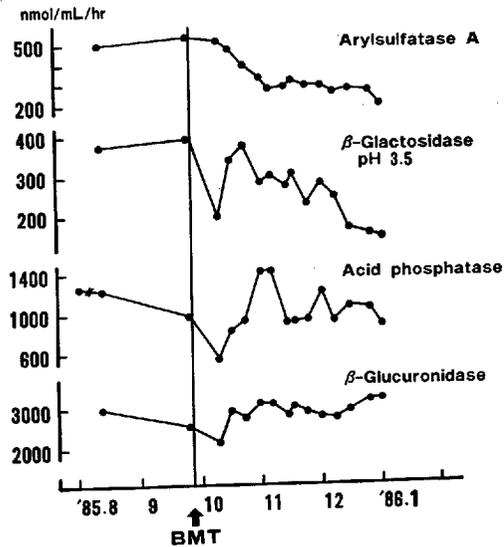


図3 Serial activities of plasma acid hydrolases

で前値の約 1/2 にまで低下しているのが確認された (図2, 3)。しかし一方で β -glucuronidase のように依然高値のまま続いているのも認められた。

6. 臨床的変化

臨床面では70日目、生後11ヵ月で、角膜混濁の進行なく、皮膚所見の改善や肝腫の減少がみられ、また気管切開や中心静脈栄養が大きく関与していると考えられるが、体重が -0.2 SDと改善している。左股関節の subluxation の自然回復も見られているが、他の dysostosis は著変はない。また結膜生検にて電顕上特徴的な membrane-bound fibrogranular materials を含む inclusion が多数見られ間質細胞への蓄積が依然として続いていることが窺われた。

7. 考 察

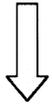
今回われわれは文献上初めて、I-cell 病 (GlcNAc-1-PTase 欠損症) に骨髄移植を行い生着し、生化学的にもドナー細胞との置換がみられ、高値を示していた血清ライソゾーム酵素の減少が確認された。リンパ球のライソゾーム酵素活性の上昇は、ドナー細胞との置換により起こると考えられるが、末梢リンパ球生着が20~30%にも拘らず活性がドナーレベルもしくはそれ以上に達している。ドナー細胞が生着し正常にリン酸化したライソゾーム酵素を分泌することで、I-cell 病患者の血液細胞に対しても持続的な供給が行われた可能性があり、加えて正常細胞の酵素活性の亢進が起った可能性もあると考えられる。以上に加え血清ライソゾーム酵素活性の低下に関しては未だまったく不明であるが、1つには血清ライソゾーム酵素が骨髄由来細胞から排泄されているとすれば、ドナー細胞と患者細胞との置換が進み患者細胞の減少を直接反映した産生減少と考えられる。また一方由来が血液細胞以外の間質系を含む細胞からとすれば、ドナー細胞自身や、それと患者細胞との関連で処理され、取込みの亢進が起ったと考えられる。また移植後の尿中への多量排泄は確認されなかった。しかしながら β -glucuronidase など移植後も減少しない物もあり、その差違がどこからくるのか不明であり、今後の課題となる。

以上のように骨髄由来細胞での生化学的変化に加え、血清や間質系を含めた他の種々の臓器で生化学的変化や組織変化を見ていくことにより I-cell 病の病態をより詳しく知る手掛りが得られると考えている。患児に関しては、今後発達を含めた臨床的観察や組織病理学上の検討を続けていく予定である。

文 献

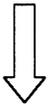
- 1) Hobbs, J.R. : Bone marrow transplantation for inborn errors. *Lancet.*, **ii** : 735~739, 1981.
- 2) Barranger, J.A. : Marrow transplantation in genetic disease. *N. Engl. J. Med.*, **311** : 1629~1630, 1984.
- 3) Rapperort, J.M. and Ginns, E.I. : Bone marrow transplantation in severe Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.*, **311** : : 84~88, 1984.
- 4) Krivit, W., Pierpont, M.E., Ayaz, K. et al. : Bone marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **311** : : 1606~1611, 1984.

- 5) Hobbs, J.R., Hugh-Jones, K., Barrett, A.J. et al. : Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet.*, **ii** : :709~712, 1981.
- 6) Bayaver, E., Ladisch, S., Feig, S.A. et al. : Bone-marrow transplatation for meta-chromatic leukodystrophy. *Lancet.*, **ii** : : 471~473, 1985.
- 7) Hugh-Jones, K., Hobbs, J.R. and Chambers, D. : Bone marrow transplantation in mucopolysaccharidoses. In : Barranger, J.A., Brady, RO, eds. *Molecular basis of lysosomal storage disorders* : Academic press, pp. 411~428, 1984.
- 8) Neufeld, E.F. and Mukusick, VA. : Disorders of lysosomal enzyme synthesis and localization : I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy. In : Stanbury, J.B. et al. eds. *The Metabolic basis of inherited disease*. 5th ed. New York : McGraw-Hill, pp. 778~787, 1983.
- 9) DenTandt, W.R. and Philippart, M. : Leory's I-cell disease : markedly increase activity of plasma acid hydrolases. *J. Lab. Clin. Med.*, **83** : 403~408, 1974.
- 10) Glaser, J.H. and Sly, W.S. : b-Glucuronidase deficiency mucopolysaccaridosis : methods for enzymatic diagnosis. *J. Lab. Clin. Med.*, **82** : 969~977, 1973.
- 11) Varki, A. and Reitman, M.L. : Demonstration of the heterozygous state for I-cell disease and psuudo-Hurler polydystrophy by assay of N-acetylglucosaminyl phosphotransferase in white blood cells and fibroblasts. *Am. J. Hum. Genet.*, **34** : 717~729, 1982.
- 12) Martin, J.J. : I-cell diseasea : a report of its pathology. *Acta Neuropath.*, **33** : 285~305, 1975.
- 13) Hickman, S. and Neufeld, E.F. : A hypothesis for I-cell disease : defective hydrolases that do not enter lysosomes. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **49** : 992~999, 1972.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1.はじめに

近年骨髄移植療法は手技,管理の向上に伴い,先天代謝性疾患の治療としても試みられるようになってきている。特にムコ多糖や sphingolipid の蓄積症,つまり Phagocyte system defect に対して,種々の生化学的,臨床的改善効果があると報告されている。今回,われわれは 8 ヶ月の I-cell 病(mucopolysaccharidosis 2 型,N-アセチルグルコサミンリン酸転移酵素(GlcNAc-1-PTase)欠損)に対して骨髄移植を行い,GVH 反応なく,生化学的にも生着が確認され,また I-cell 病の生化学的異常の改善や一部の臨床的改善をみたので報告する。因みにこれまで,II-cell 病に対する骨髄移植の報告は文献上,未だ見当たらない。