

症 例 報 告

著明なグリコーゲン沈着を肝に認めた慢性肉芽腫症の一例

千 田 理 絵 西 亦 繁 雄 志 村 優
縣 一 志 河 島 尚 志

東京医科大学小児科学分野

【要旨】 慢性肉芽腫症はNADPH oxidaseを形成する分子の異常により発症する。乳幼児期より重症細菌・真菌感染症を反復し、諸臓器に肉芽腫形成を伴う原発性免疫不全症候群の一疾患である。今回、肝障害を認めたgp91^{phox}欠損型慢性肉芽腫症の症例において、病理組織学的に肝にグリコーゲンの沈着が目立ち、病態との関連が示唆されたので報告する。

はじめに

慢性肉芽腫症はNADPH oxidaseを形成する分子の異常により、活性酸素産生が障害されることで、乳幼児期より重症細菌・真菌感染症を反復し、諸臓器に肉芽腫を伴うという特徴を持つ原発性免疫不全症候群の一疾患である。病型は欠損する酵素複合体により分類されており、本邦ではgp91^{phox}分子の欠損の頻度が最も高い。gp91^{phox}分子はCYBBやNOX2とも呼ばれている。今回、肝障害を認めたgp91^{phox}欠損型慢性肉芽腫症の症例において、肝に特徴的な病理所見を示し、病態との関連が示唆されたので報告する。

症 例

症例は1ヶ月の男児で、主訴は皮疹、発熱、咳嗽である。

現病歴は、40週0日、2,636gにて正常分娩にて出生、日齢2日で皮疹を認めたが、自然に軽快した。生後1ヶ月頃に発熱、咳嗽、全身に散在する膿痂疹

を認めた。胸部レントゲンで右上肺野、左肺野に浸潤影を認め、肺炎の診断で前医に入院となり抗菌薬治療が行われた。しかし、酸素化の増悪を認め、CT検査を行ったところ、両側肺野に多数の腫瘤影を認めた。真菌性肺炎が考えられ、原疾患として原発性免疫不全が疑われたため、当院に転院搬送となった。

家族歴では、母は特発性血小板減少症/偽性血小板減少症疑いと橋本病があった。

入院時所見：体温36.6°C、血圧104 mmHg、脈拍144/bpm、呼吸数56回/分、SpO₂ 100% (O₂ 5L 50% インスピロン)。呼吸音清、心音清であった。腹部平坦軟、肋骨弓下に肝臓を3 cm 触知、脾臓触知なし。皮膚初見、顔面に脂漏性皮膚炎、体幹に角化性丘疹と膿痂疹が多数散在していた (Fig. 1)。

血液検査では、白血球、CRPの増加を認めたが、リンパ球数の低下や免疫グロブリンの低下は認められなかった。トランスアミナーゼが上昇しており肝機能障害を認めた。また、各種細菌検査では、アスペルギルス抗原が陽性であった。

平成30年5月29日受付、平成31年2月14日受理

キーワード：アスペルギルス感染症、CYBB、G6PD、グリコーゲン、NADPH

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学小児科学分野 千田理絵)

TEL：03-3342-6111 FAX：03-3345-1437 E-mail：rie.chida@outlook.jp

胸部レントゲンでは、両肺に浸潤影、右上葉に結節影、右房の境界不明瞭化を認めた。胸部CTでは、両側に結節影と浸潤影を認めた。

入院後経過：血液検査の結果と合わせ侵襲性肺



Fig. 1 入院時の皮膚所見。体幹に角化性丘疹と膿痂疹が散在していた。

アスペルギルス症の診断となった。好中球数は保たれていること、アスペルギルス症を発症していることから、食細胞異常を疑い好中球機能検査を行ったところ、好中球殺菌能、活性酸素産生能が著明に低下していた。また、その後に行った gp91phox 発現解析では、顆粒球、B細胞とも0%であった。さらに、遺伝子検査では *CYBB* のナンセンス変異を認め、gp91^{phox} 欠損型慢性肉芽腫症の確定診断となった。

従来の慢性肉芽腫症の治療と同様に、抗真菌薬、ST合剤投与、IFN- γ 注射を開始した。肝障害は増悪と軽快を繰り返し、ALTやALPの上昇を認め、肝細胞障害と胆汁うっ滞の混合型の異常を認めていた。超音波にて肝臓内に肉芽腫性病変はなかった。腹部CTにて肝臓のCT値が高値であった。薬物性肝障害の可能性を考え、内服変更や投与の中止を行ったが改善は認められなかった (Fig. 2)。肝障害が遷延した薬剤性肝炎やアスペルギルス症の肝臓への波及などの病変を疑い、生後3ヵ月 (第50病日) 時に肝生検を行った。

組織学的には肝組織には、HE染色では、門脈域周囲や小葉内に軽度のリンパ球や好中球浸潤を認め、AZAN染色では門脈域に線維性の軽度拡大を認め慢性肝炎に矛盾しない所見であった。さらに、肝細胞の胞体にはPAS染色で顆粒状に陽性、D-PAS

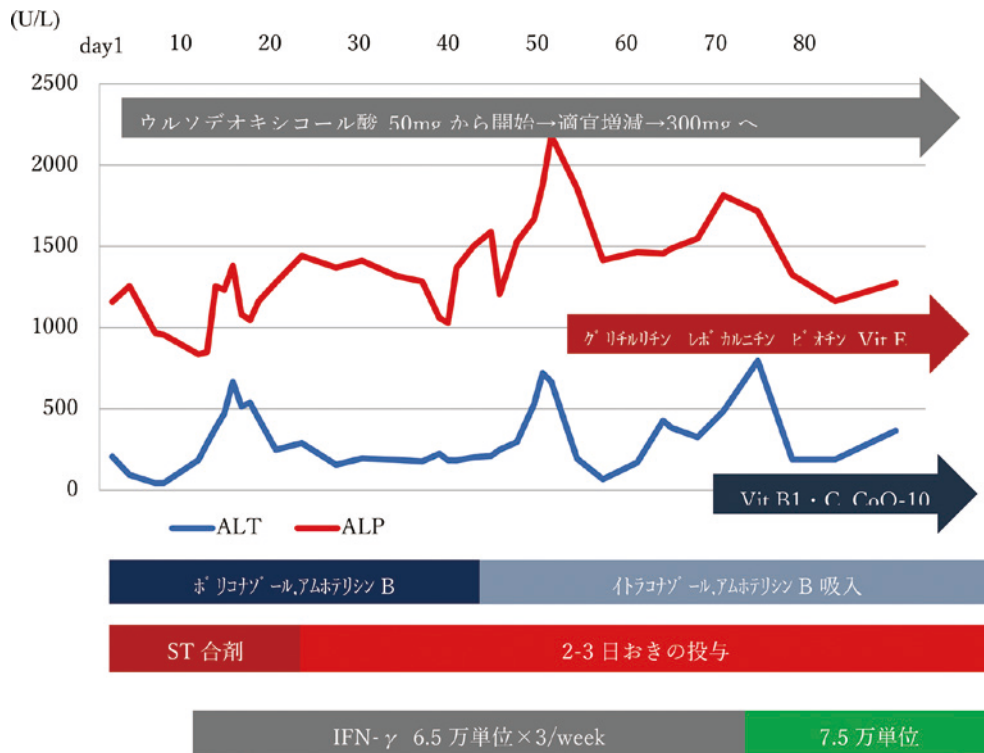


Fig. 2 肝障害と治療経過

陰性であり、グリコーゲンの沈着と判断した (Fig. 3)。糖原病が鑑別疾患として挙げられるグリコーゲンの代謝異常が推察された。

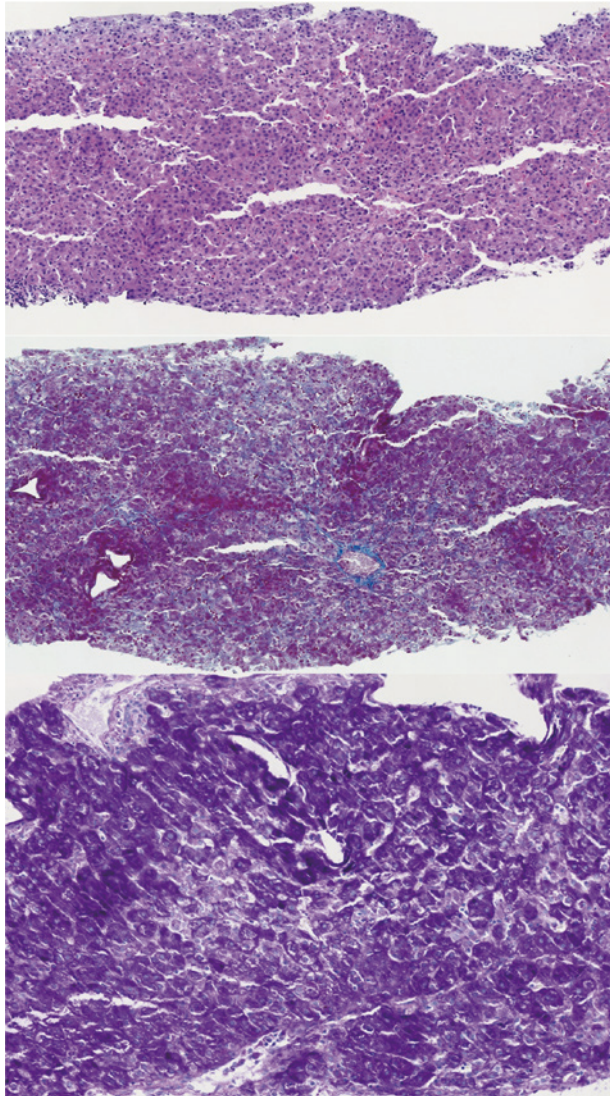


Fig. 3 肝臓の病理組織学的所見。上段：HE染色、中段：Azan染色、下段：PAS染色。

そのため、ミトコンドリアレスキューや肝庇護薬の投与を行い、低血糖などに注意し経過観察を行ったが、経過中に低血糖は認めなかった。その後は、ALTの上昇は1歳まで遷延したのちに自然軽快をした。

2歳時に慢性肉芽腫症性腸炎に罹患し、他院にて造血幹細胞移植を行ったが、移植後早期に肺炎ならびに肝障害のコントロールができず、移植 day60 に死亡した。

考 察

慢性肉芽腫症患者の生存期間の延長に伴い、合併症による臓器障害のコントロールが重要となってきている。慢性肉芽腫症の肝病変に関する報告は文献的には数少ないが、Movahediらは57例の慢性肉芽腫を経過観察し、42.1%に消化器症状を訴え、5例(8.8%)に肝炎を、4例(7.0%)に肝膿瘍を認めたとしている¹⁾。また、Winkelsteinらは、異なる施設の368例の内、98例に肝膿瘍を認めたとしている²⁾等、肝膿瘍に関する報告が多く、感染による肝障害と薬剤性肝障害の報告が散見される。また、慢性肉芽腫症患者の多くが、肝酵素の上昇は3ヶ月以内で正常化するとされている。Table 1に慢性肉芽腫症、本症例の被疑薬による薬剤性肝炎でよく見られる所見³⁾と、本症例の肝臓理所見をまとめた。

また、慢性肉芽腫の病理像の特徴として、顆粒をもつマクロファージが各臓器に認めるとされ、特に肝のsinusoidや直腸粘膜に多いとされる⁴⁾。慢性肉芽腫症の剖検例で、権田らはリンパ節、脾臓、小腸と同様に肝臓の細胞質に黄褐色の小顆粒を認め、メラニン、ヘモジデリンなどは陰性で、リポフスチン相当の脂質顆粒含有組織球が認められたと報告して

Table 1 慢性肉芽腫症、本症例の被偽薬による薬物性肝障害、本症例の肝病理所見

	慢性肉芽腫症	薬物性肝障害 (ST合剤、インターフェロン)	本症例
炎症	小葉・門脈域	門脈域・肝実質	門脈域
血管障害	中心静脈・門脈の閉塞、狭小化	×	中心静脈の拡大
肝膿瘍	○	×	×
肉芽	○	○	×
胆管の狭小化	○	×	×
胆管炎	○	×	×
肝硬変・架橋形成	○	×	門脈域周囲の一部線維性拡大
胆汁うっ滞	—	○	×
グリコーゲン沈着	不明	×	○

いる⁵⁾。それ以外でも、慢性肉芽腫症では、組織球における顆粒の存在が特徴とされている⁶⁾。この顆粒の成分はセロイドやリポフスチンなどが鑑別に挙げられており、代謝異常による二次的産物と推定されている。過去の報告でグリコーゲンの沈着について検討を行った報告はないが、同様に慢性肉芽腫症の病態からくる代謝系の影響と考えられる。

一般的なグリコーゲン沈着症例の報告では、糖原病に加えて高血糖やインスリン治療が原因として挙げられている⁷⁾が、本症例では経過中に高血糖はみられず、インスリン治療もなされていない。一般に、細胞外刺激に対する NADPH oxidase の正常の反応では、オキシダントによりグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼが活性化し、ペントースリン酸回路の流量が増加する⁸⁾。結果、NADPH が供給され NADPH oxidase により活性酸素が産生される。慢性肉芽腫症は NADPH oxidase の酵素複合体を形成する分子の異常がある。このため、NADPH 需要の増加やグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼの活性化に伴いペントースリン酸経路の流量は増加するにも関わらず、NADPH が還元されないため NADPH/NADP 比は増大する。そのためグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼを抑制し、すでに肝臓内に取り込まれているグルコース 6 リン酸がグリコーゲンに変換されたのではないかと推察される。

糖原病の肝型においては、肝細胞へのグリコーゲンの沈着が肝障害の原因となる⁹⁾¹⁰⁾。本症例では、慢性肉芽腫症の病態に関連し、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼが抑制され、グリコーゲンの沈着が増加したことが肝障害遷延の原因の一因になったのではないかと考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Farhoudi A, Pourpak Z, Moin M, Gharagozlou M, Mansouri D, Arshi S, Atarod L, Mirsaied Ghazi B, Shahnavaaz N, Babaei Jandaghi A, Abolmaali K, Mahmoudi M, Bazargan N, Ahmadi Afshar A, Nabavi M : Gastrointestinal manifestations of patients with chronic granulomatous disease. *Iran J Allergy Asthma Immunol* **3**(2) : 83-87, 2004
- 2) Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Ochs H, Quie P, Buckley RH, Foster CB, Chanock SJ, Dickler H : Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* **79**(3) : 155-169, 2000
- 3) Ramachandran R, et al : Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol* **63** : 1126, 2010
- 4) Levine S, Smith VV, Malone M, Sebire NJ : Histopathological features of chronic granulomatous disease (CGD) in childhood. *Histopathology* **47**(5) : 508-516, 2005
- 5) 権田秀雄、野田康信、大石尚史、谷川吉政、吉田憲生、吉田光伸、山本景三、水野裕文、西村 豊、水藤秀明：生検で慢性肉芽腫症と診断された1剖検例。感染症学雑誌 **71** (7) : 668-671, 1997
- 6) Hussain N, et al : Hepatic Abnormalities in Patients with Chronic Granulomatous Disease. *Hepatology* **45** : 675-683, 2007
- 7) 植木 賢、前田佳子、三村憲一、岡本欣也、松永佳子、川上万里、法正恵子、岡野淳一、前田直人、孝田雅彦、村脇義和、周防武昭：グリコーゲン沈着により肝腫大を来したインスリン依存型糖尿病の1例。肝臓 **45**(3) : 153-159, 2004
- 8) Bedard K, Krause KH : The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases : physiology and pathology. *Physiol Rev* **87** : 245-313, 2007
- 9) Hicks J, Wartchow E, Mierau G. : Glycogen storage diseases : a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastructural Pathology* **35**(5) ; 183-196, 2011
- 10) 河野典夫：グリコーゲン病における肝病変。肝胆膵 **24**(3) : 385-393, 1992

Chronic granulomatous disease accompanied by glycogen storage in liver

Rie CHIDA, Shigeo NISHIMATA, Masaru SHIMURA,
Kazushi AGATA, Hisashi KAWASHIMA

Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

Abstract

Chronic granulomatous disease is a form of hereditary congenital immunodeficiency characterized by severe bacterial and fungal infection and granuloma in several tissues due to dysfunction of NADPH oxidase. Here, we present a rare case of this disease accompanied by serious glycogen storage in the liver, which may have been correlated with its pathophysiology.

〈Key words〉 : Aspergillus infection, CYBB, G6PD, glycogen, NADPH
