

# 琉球大学学術リポジトリ

## [原著]慢性肉芽腫症の1家系例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学医学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大城, 隆, 平山, 清武, 屋良, 朝雄, 嘉陽, 宗俊, 臼井, 朋包, Ohshiro, Takashi, Hirayama, Kiyotake, Yara, Asao, Kayo, Munetoshi, Usui, Tomofusa メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016393">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016393</a>

# 慢性肉芽腫症の1家系例

琉球大学医学部小児科学教室

大城 隆 平山 清武 屋良 朝雄

琉球大学医学部整形外科教室

嘉陽 宗俊

広島大学医学部小児科学教室

臼井 朋包

## はじめに

慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease, 以下CGDと略) は、好中球の細胞内殺菌能障害のため、乳児期より反復する難治性の感染症を特徴とする疾患で、1957年Goodら<sup>1)</sup> およびLandingら<sup>2)</sup> によって報告された。本邦に於いては1970年、臼井ら<sup>3)</sup> の報告にはじまり、現在迄に約60例の報告がある。<sup>4)</sup>

私たちが最近、本症の1家系に遭遇したので、若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例：H. N. 11ヵ月，男児，昭和56年3月20日初診

主訴：反復する感染

家族歴：両親は近親結婚ではない。同胞3人中第3子。両親および姉2人は健康で血縁にも易感染性を思わせる者はいない。

既往歴：正常分娩。出生体重3500g。人工栄養で哺育し、麻疹や水痘の罹患はない。予防接種はポリオ生ワクチンのみ実施し、副反応を認めなかった。

現病歴：生後1ヵ月の頃から肛門周囲膿瘍が出現。細菌培養にてEscherichiae coli が検出さ

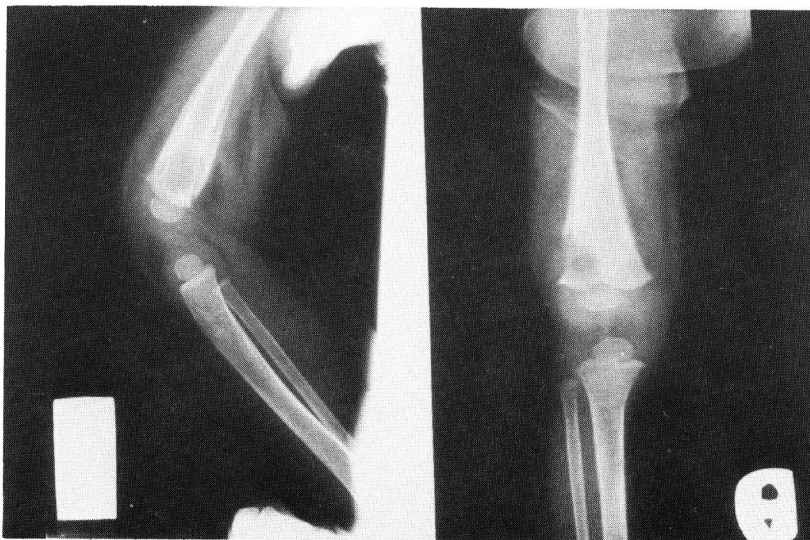


Fig. 1 Osteomyelitis of the distal end of the right femur

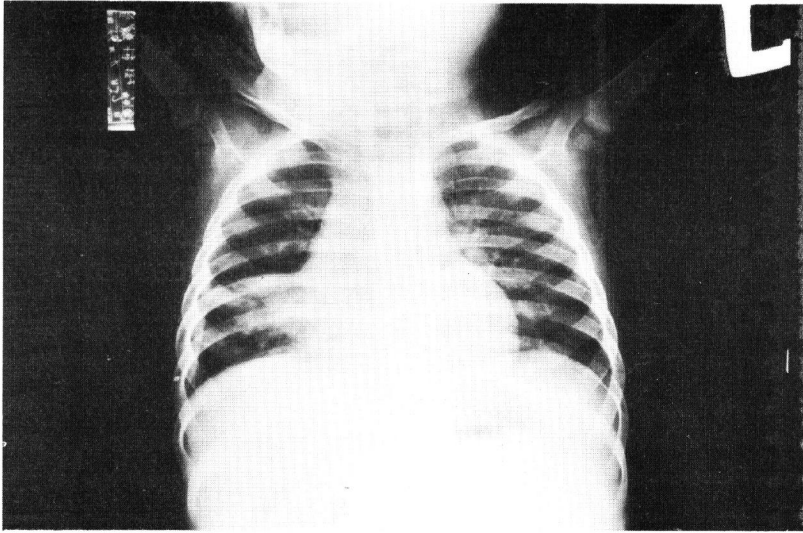


Fig. 2 Infiltration in right lower lung field on the chest x-ray

れた。生後2ヵ月目には、左頸部の化膿性リンパ節炎が続発。いずれも難治性で、近医で抗生

物質の投与や切開排膿を繰り返していた。生後8ヵ月、右大腿骨々髄炎(図1)、気管支肺炎(図2)に罹患し当科入院。生後10ヵ月、staphylococcus epidermidisによる全身の化膿性皮膚炎(図3)で再入院した。

入院時、栄養状態は良好で、発達は正常。理学的所見でも心、肺は清で、腹部でも肝脾腫は触知されなかった。特徴的なのは、左頸部および肛門周囲部の切開痕跡であり、初回入院時では、右大腿下郎の腫脹、熱感および運動時痛が認められた。

入院後経過：概要を図4に示した。理学的所見およびX線像より右大腿骨々髄炎と診断したが、発熱も軽度で症状も進行性でなかったため、骨髄搔爬術は施行せず、CMZ(100mg/kg/day)とGM(5mg/kg/day)併用で経過をみた。胸部では理学的に殆んど異常を認めなかったがX線像で、右肺下葉の異常陰影および、胸壁側に少量の胸水の貯留を認めた。この気管支肺炎像は3日目には消失した。再入院時の全身性膿皮症は、病巣部よりStaphylococcus epidermidis が検出されStaphylococcal scalded skin syndrome (SSSS), と診断し、MCI-PC(200mg/kg/day)点滴静注にて軽快した。骨髄炎はその後骨膜反応もみられ、病的破壊像の進行はなかったが、治療に抵抗していた感があり、やや慢性化の経



Fig. 3 Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)

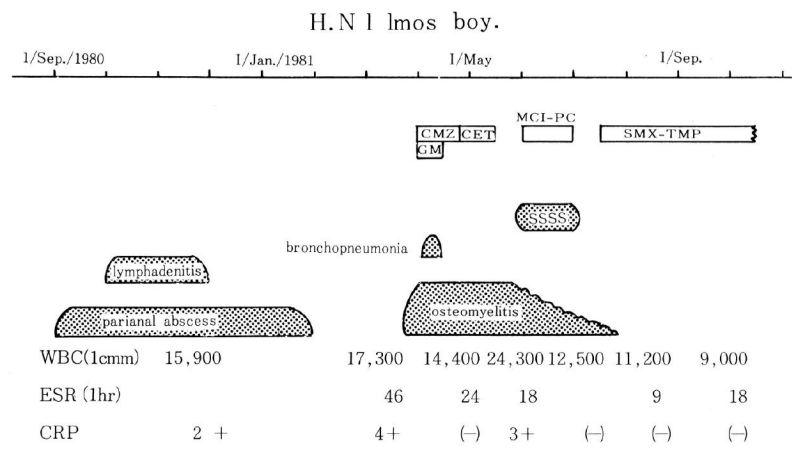


Fig. 4 Clinical course of the patient with CGD



Fig. 5 Two months after SMX-TMP treatment

過を示していた。しかし、SMX-TMP (40mg/kg/day) に変更してからは臨床症状および検査所見は改善し、1ヶ月後には全く治癒したと考えられた(図5)。

検査成績：表1に示すとおり末梢血液検査では貧血はなく、白血球増多、核左方移動を認め、赤沈1時間値46mmと中等度亢進し、CRP4(+)であった。骨髄像は正常でmaturation arrestはなかった。

血清生化学検査では、総蛋白、r-グロブリン、

IgG といずれも高値を示し肝機能も軽度障害されていた。

免疫学的検査では、T cell, B cellのsubpopulationは正常。C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub>の補体成分も特に低値ではなかった。

以上の成績から、液性および細胞性免疫以外の異常による易感染症が疑われ、NBT (nitro-blue tetrazolium) 色素還元能検査を行なったところ、患児の白血球はNBTを殆んど還元することができなかった(図6)。

Table 1. Laboratory findings

Blood examinations		Serological findings	
a. Peripheral blood		CRP	4 +
RBC	502 × 10 <sup>4</sup> /cmm	ASLO	20 ×
Hb.	11.1 g/dℓ	Paul-Bunnell	28 ×
Ht.	34%	Toxoplasma	40 ×
WBC	17300/cmm	HB-ag.& ab.	(-)
st.	10%		
seg.	29 "		
lym.	48 "	Immunological studies	
mon.	9 "	a. Immunoglobulin	
eos.	4 "	lgG	2200 mg/dℓ
b. Myelogram		lgA	194 "
normocellularity		lgM	200 "
maturation arrest (-)		lgD	2.7 "
		lgE	338 IU/ml
Blood chemistries		b. Lymphocyte Subpopulation	
T. P.	8.2 g/dℓ	E-rosette	55 %
alb.	46.7 %	EAC-rosette	40 %
α <sub>1</sub>	4.2 "	c. Complement	
α <sub>2</sub>	13.2 "	β <sub>1</sub> C/β <sub>1</sub> A GL	185 mg/dℓ
β	8.1 "	β <sub>1</sub> E GL	32.3 "
γ	27.4 "	β <sub>1</sub> F GL	1.82 "
BUN	7 mg/dℓ	C <sub>3</sub> -activator	38.4 "
Na	136 mEq/L	CH <sub>50</sub>	55 U/ml
K	4.3 "		
Cl	102 "		
GOT	112 KU		
GPT	144 KU		

Table 2. Neutrophil respiration, G-6-PD and Bactericidal activity at Hiroshima University School of Medicine.

Test	Polymorphonuclear Leukocytes				
	Patient	Mother	Father	Control	
NBT reduction*					
endotoxin (-)	0	14.0	ND	48.2	
endotoxin (+)	0	27.4	ND	91.1	
O <sub>2</sub> consumption**	0	0.77	7.36	5.13	
O <sub>2</sub> production***					
stimulating agent	OPZ	0.1	1.26	4.92	5.65
	PMA	0.1	2.93	16.1	16.1
	Con. A & Cyt. D	0.1	3.77	18.6	14.7
Chemiluminescence <sup>†</sup>	5.5	299.3	733.5	765.3	
G-6-PD <sup>++</sup>	8.5	ND	10.2	11.9	
Bactericidal activity					
Sta. aureus209P	0 (min.)	7.96 × 10 <sup>6</sup>	7.46 × 10 <sup>6</sup>	ND	6.86 × 10 <sup>6</sup>
	120 (min.)	2.49 × 10 <sup>6</sup>	2.12 × 10 <sup>6</sup>	ND	3.86 × 10 <sup>6</sup>
	120/0	31.3%	28.4%	ND	5.62%
Str. faecalis	0 (min.)	7.26 × 10 <sup>6</sup>	7.00 × 10 <sup>6</sup>	ND	7.01 × 10 <sup>6</sup>
	120 (min.)	1.06 × 10 <sup>6</sup>	6.74 × 10 <sup>4</sup>	ND	2.66 × 10 <sup>6</sup>
	120/0	1.43%	0.96%	ND	3.80%

NOTE : ND = not determined  
 \* Percentages of NBT-positive cells  
 \*\* n moles O<sub>2</sub>/min/10<sup>6</sup> PMN  
 \*\*\* Values expressed as reduction rate of ferricytochrome (n moles/min/10<sup>6</sup> cells) after stimulation of PMN by opsonized zymosan (2.5mg/ml), Phorbolmyristate acetate (40ng/ml), concanavalin-A (50μg/ml).  
<sup>†</sup> normal range (M ± SD) = 745.2 ± 26.7  
<sup>++</sup> μu/10<sup>6</sup> PMN

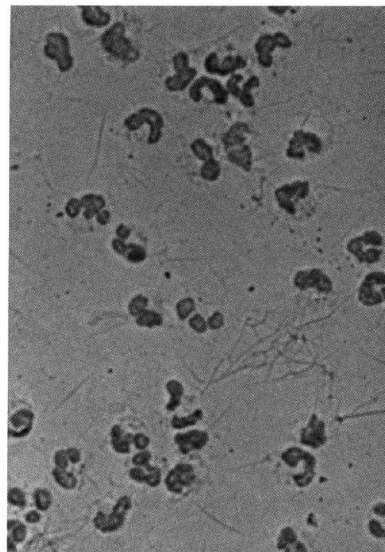
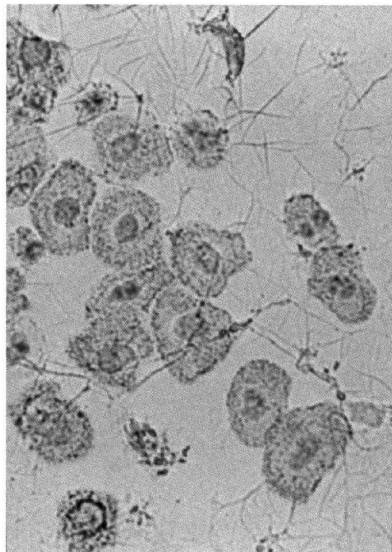


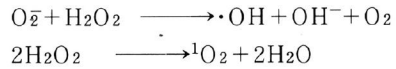
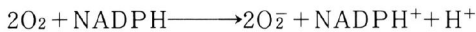
Fig. 6 Left — normal, Right — patient. Note the absence of formazan cells in the granulocytes from the patient with CGD.

さらに詳しい好中球機能検査は、白井らによって検索がなされ表2の結果を得た。患児は、NBT還元能、白血球内O<sub>2</sub>消費、O<sub>2</sub><sup>-</sup>産生、化学発光およびstaph. aureus 209Pに対する細胞内殺菌能は、いずれも著明な低値を示し、母親も対照に比して低値であった。父親と対照に差は認めなかった。以上の結果から、患児は伴性劣性遺伝のCGDであり、母親がその保因者であると診断した。

考 察

慢性肉芽腫症 (CGD) は、貧食細胞機能異常症 (dysphagocytosis) の代表的疾患であり、詳細は白井がすでに報告している<sup>5)6)</sup>。

本症の好中球は、走化能や貧食能は正常であるが貧食した細菌を殺菌できない。近年、細胞内殺菌機構の主役が「活性酸素」(O<sub>2</sub><sup>-</sup>: superoxide anion, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ·OH: hydroxyl radical, <sup>1</sup>O<sub>2</sub>: singlet oxygen) であることが知られるようになってきた。産生過程を単純化するとつぎのようになる。



正常好中球の貧食時には、貧食にひき続いて酸素消費の増加(respiratory burst), hexose monophosphate shunt (HMPs)を介するブドウ糖酸化の促進がみられ、消費される酸素はすべて、superoxide anion(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)となる。本症の好中球には、細胞膜に存在するNADPH oxidaseに異常があるため、O<sub>2</sub><sup>-</sup>は産出されずH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup>, <sup>1</sup>O<sub>2</sub>などの活性酸素も産出されない。但し、菌自身が活性酸素の一種類であるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を産出し、分解酵素であるcatalase 活性を欠く菌(肺炎双球菌や連鎖球菌など)は、本症でも正常に殺菌される。そのため、本症感染症の起炎菌は、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を産出せずcatalase 活性を持つ菌群(黄色ブドウ球菌や大腸菌など)が多い。

主な臨床症状は上記catalase 陽性菌や真菌症による全身諸臓器の反復性、難治性感染症であり、生後1年以内に発症するものが多い。リンパ節炎、肺炎、皮膚炎、肝脾腫などの頻度が高い。その他、口内炎、骨髄炎、心外膜炎、腹膜炎など多彩である<sup>7)</sup>。広大・小児科が検索し得た19症例の結果を表3に引用した。

Table 3 慢性肉芽腫症患者の臨床像(広大・小児科)

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	our case	
姓 名	NI	SK	KT	JT	YM	KN	MN	TT	YT	HO	FK	MS	IM	YI	CI	MT	CT	YO	HN	
年 齢 (歳) *	16	6	7	6	8	9	8	15	23	6	3	12	2	1	10	12	10	1ヶ月	11ヶ月	
性	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	F	F	F	M	M	
1歳までの感染発症	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	
リンパ節炎	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
皮 膚 炎	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	
肝 脾 腫 大	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
肺 炎	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	
肝 膿 瘍	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
好中球増大	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	
貧 血	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
赤 沈 亢 進	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
高γ-グロブリン血症	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	
SMX-TMP治療	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	

\* 1980年8月現在の年齢。 M: 男児, F: 女児。

検査所見としては、通常の感染症にみられる好中球増多による白血球増加、赤沈促進、CRP陽性、貧血、高 $\alpha_2$ -グロブリン血症などがある。液性および細胞性免疫能は正常である。

遺伝型式は、伴性劣性および常染色体性劣性の2つがあり、前者の頻度は後者の約7倍で男性のみにみられ、母親は保因者である。

本症が疑われた場合、確定診断には種々の好中球機能検査が必要である。その中でも、NBT還元能検査(Gifford法)(図7)は簡便で、数滴の血液で足り、NBT試薬さえあればどこの検査室でもできるすぐれた方法でスクリーニングにも適している。事実、本法の導入は、その後の本症の発見に非常に貢献した。

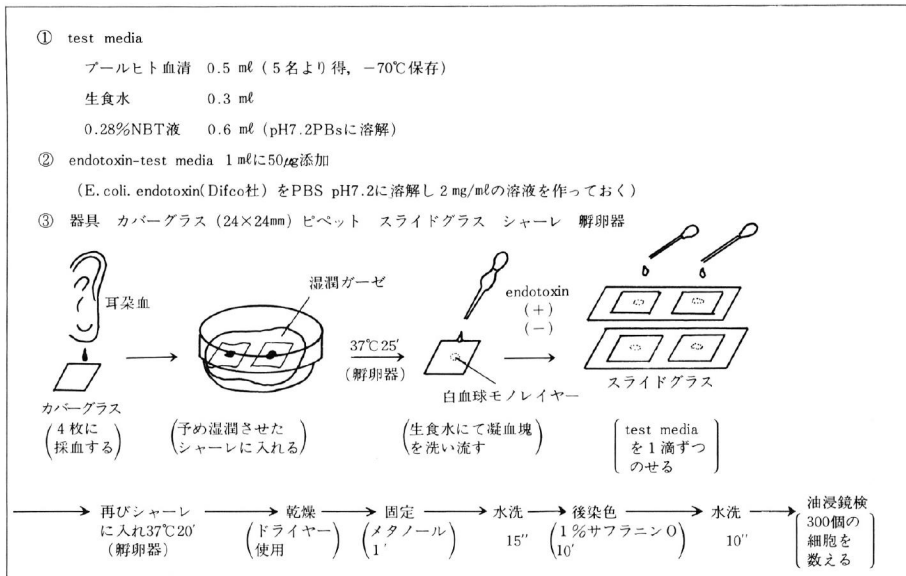


Fig. 7 The NBT reduction test by the procedure of Gifford (文献<sup>8)</sup>より引用)

治療法については、まだ特異的なものはないが、sulfamethoxazoleとTrimethoprimの合剤(一錠中SMX 400mgとTMP 80mgを含む)の40mg/kg/dayが有効であり<sup>9)</sup>、予後は著しく改善されている。その作用機序はまだ解明されていないが、TMPは多核白血球中で高濃度を示し、本剤の有効性を細胞内への良好な移行性にその一因を求めている<sup>10)</sup>

私たちの症例でも骨髄炎に対し強力な抗生剤投与にもかかわらず、病状は小康状態が続いてやや慢性化の傾向があったが、SMX-TMP投与開始にて運動時痛やX線像の著明な改善を認めた。

結 語

CGDの症例報告と、若干の文献的考察を行った。

私たちの症例は、沖縄県における最初の報告であるが、この疾患は「その目で見れば」それ程稀な疾患ではない。生後間もなくより始まる難治性感染症に遭遇した場合、必ず本症を念頭に置いて検索をすすめるべきであると考える。

(本論文の要旨は第34回九州小児科学会にて発表した。)

文 献

- 1) Berendes, H., Bridges, R.A., Good, R. A. : A fatal granulomatous of childhood. The clinical study of a new syndrome. Minnesota Med., 40 : 309-312, 1957.
- 2) Landing, B. H., Shirkey, H.S. : A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid

- histiocytes. *Pediatrics*, 20 : 431-435, 1957.
- 3) Usui, T., Shimizu, B., Toyota, S., Kobatake, H., Fujii, H., Amano, D., Ishii, T., Asano, S., Tsuji, T., : Studies of the pathogenesis of chronic granulomatous disease. Part 1. Case reports with several immunologic, cytochemical and metabolic studies on chronic granulomatous disease. *Ann. Pediatr. Jap.*, 17 : 53-67, 1971.
- 4) 早川 浩, 矢田純一, 小林 登: わが国における原発性免疫不全症候群の調査成績. *日小会誌* 83 : 1510-1528, 1979.
- 5) 白井朋包: 慢性肉芽腫症, *小児医学* 12 : 576-597, 1979.
- 6) 白井朋包: 好中球機能異常症. *新小児医学大系*, 第19巻B, *小児感染免疫学II*. 309-341, 1979.
- 7) Schmidt, W. F., Poncz, M., Russell, M. O., Schwartz, E. : Unusual manifestation of chronic granulomatous disease. *Am. J. Dis. Child.*, 135 : 376-377, 1981.
- 8) 松浦良二: 貧食細胞NBT還元テスト. *日本臨床* 37 : 2191-2195, 1979.
- 9) 天野大輔, 籠崎祐次, 新田康郎, 上田一博, 小林陽之助, 檜垣 毅, 白井朋包: Sulfamethoxazole-Trimethoprim(SMX-TMP)による慢性肉芽腫症の治療. *小児科臨床* 30 : 1543-1548, 1977.
- 10) 籠崎祐次: 慢性肉芽腫症の細菌感染におけるSulfamethoxazole-Trimethoprim(SMX-TMP) の作用機序について. *広島大学医学雑誌* 28 : 277-290, 1980.



## **One family with chronic granulomatous disease**

**Takashi OHSHIRO, Kiyotake HIRAYAMA, Asao YARA**

Department of Pediatrics, School of Medicine, University of the Ryukyus

**Munetoshi KAYO**

Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, University of the Ryukyus

**Tomofusa USUI**

Department of Pediatrics, Hiroshima University School of Medicine

Chronic granulomatous disease (CGD) is a hereditary disorder of phagocytes characterized by their defective microbicidal activity and is clinically manifested by recurrent and intractable bacterial infections.

Since it was first reported in 1957, about sixty cases of this disease have been reported in the literature of Japan.

Recently, we have encountered first case of CGD in Okinawa.

The patient is an 11-months-old boy. He is the third of three siblings and his two sisters as well as his parents are in good health.

Since newborn period, he has had recurrent purulent infection of the skin and cervical lymphnodes. He was first admitted to the our hospital at the age of 8 months with osteomyelitis and bronchopneumonia. Two months after discharge, he was re-admitted with Staphylococcal scalded skin syndrome(SSSS).

Laboratory studies at the our hospital, including bone marrow cytology, levels of immunoglobulins, complements and lymphocyte subpopulation, were all within normal limits. The most remarkable laboratory finding in this patient was the failure to reduce NBT in leukocytes, suggesting that he had bactericidal abnormality.

So, he was further evaluated for his immunologic state at the Hiroshima University School of Medicine, where he was made definitive diagnosis of an X-linked recessive type of CGD, and his mother was carrier.