

- ビタミン B12、血清葉酸
完全血球算定で異常がみられた場合。

1.4.3 骨髄像

GD 1 型の一般的な臨床所見の一つが、血小板減少や汎血球減少を伴う様々な重症度の脾腫である。これらの症例を検証するのに、骨髄像や他の検査が用いられ、ゴーシェ細胞の存在を立証することで診断に導く。しかしながら、ゴーシェ細胞の存在だけでは不十分で、酵素の確認が必須となる。GD が治療開始時から疑われる場合や、グルコセレブシダーゼ活性の欠損により診断が立証されている場合は骨髄像は適応されない。

— 肝生検が実施される症例

肝硬変が疑われる場合、肝生検が適応される。

— グルコセレブシダーゼ遺伝子 (GBA 遺伝子) の分析

患者におけるホモ接合体またはヘテロ接合体状態の N370S (または 1226G) 変異の存在は、神経障害のリスク (2 型または 3 型) を除外するが、骨および内臓の障害の重症度は予測できない。N370S/N370S ホモ接合体性の患者の中には、長期間無症状のままの患者もいる。L444P (または 1448C) 変異のホモ接合体患者は、神経疾患を発症するリスクが非常に高い。D409H 変異によるホモ接合体患者は特徴的な心臓弁障害がある。2 つのヌル変異をもつ患者は、酵素活性の完全欠損 (RecNcil, 84GG) により、周産期以降は生きられない (生存不適合胎児型)。GBA 遺伝子の分析は、遺伝子型と表現型の相関を立証するために、全ての患者に対して実施しなければならない。特に小児に対して、神経症状を発症するリスクがあるかを見定めるために実施する必要がある。

1.4.4 画像

— 肝臓-脾臓の画像

臨床所見の確認と拡張のため、また実質性の病変 (結節、梗塞後遺症) および GD に頻発する胆石の検出のために実施される。

- 形態学的検査の選択、優先度が高い順に：
 - 超音波検査；
 - MRI：最も正確な検査；
 - CT-SCAN：MRI の禁忌がある場合に実施される。

— 骨造影

骨の初期評価は以下の全ての検査を含む：

- 放射線検査
 - 骨盤；脊柱；大腿骨；脛骨；上腕骨。
 - 骨年齢の判定 (基準値は以下を用いて決められる：年齢に従い、左手首と手の前後像、または肘の前後像と側面像)
- 放射線写真は、頻度の高い順に以下を示す
 - 変形 (大腿骨の下肢障害の再形成：症例の 80% に三角フラスコ変形) ；
 - 骨梗塞の後遺症 (骨硬化症)
 - 無菌性骨壊死：大腿骨頭と上腕頭、大腿骨顆、脛骨プラトー、およびまれに足 (距骨、踵骨)、顎；

- 溶解性病変；
- 皮質の菲薄化；
- 脊髄圧迫、骨折；
- 骨髄炎（非常にまれなケース）；
- 骨壊死を合併する変形性関節症；
- プロテアーゼまたはその合併症（漏れ、摩耗、感染症）。

●テクネチウム 99m による骨のスキュン

これは非特異的ではあるが、症例によっては補完的な画像を必要とする非定型病変の拡大を特定および評価する。

●脊柱、大腿骨、骨盤、および脛骨の MRI

以下の目的で使用される：

- 正常な骨髄シグナルを変更するゴーシェ細胞による骨の浸潤の度合いを数値化する（T1 および T2 加重ハイポシグナルの画像）；
- 病変の拡大およびそれが新しいもの（新しい梗塞による浮腫）かどうかを評価する；
- 様々なスコアが文献に用いられる：一般的にはレファレンス・センターでの臨床研究に使われる。いずれの方法を用いたとしても、放射線科医は骨の浸潤の度合いを数値化する必要がある。小児においては、赤色骨髄の黄色骨髄への生理学的な変換は浸潤に間違われる可能性があるため、解釈には専門家の助言が求められる。

●骨の CT スキュン

骨髄の変化を見定めるのに有効ではないため、GD においては通常適応されない。例外として特定の状況（MRI が不可能—GD により薄くなった可能性のある皮質骨の可視化）で使用される。

●骨ミネラル濃度の評価

GD における骨ミネラル濃度（BMD）の評価、そして骨粗鬆症、骨減少、骨の脆弱症および骨折のリスクとの相関関係は現在研究中である。

この検査の目的は、骨減少と骨粗鬆症の程度を見極めることである。（骨減少は、腰椎および／または臀部上端で推測され、若年青年では平均以下の標準偏差 1 から 2.5 の間で測定される BMD により特徴付けられる：この偏差は T スコアと呼ばれ骨粗鬆症は T スコア ≤ 2.5 とされる）

— 神経兆候を示す患者（2型および3型）

- 可能な場合には、眼球運動を電気眼球図記録法により検査する。これにより臨床検査のみでは見つけられない、眼球の衝動性運動の低下を発見できる；
- 眼科検査（検眼鏡検査）；
- 聴力図
- 聴性誘発反応（脳幹を調査するため）；
- 脳の MRI 検査；
- 脳波図；
- 神経心理検査。

— 心臓または肺徴候のある患者

- 安静時心電図；
- 胸部 X 線写真および／または CT スキュン；

- ドップラー心エコー検査；
- 拡散障害検査を伴う肺機能検査；
- 間質性肺症候群の場合の肺胞洗浄。

一 男女カップルの管理

● 遺伝カウンセリング相談

臨床遺伝通院時に実施される必要がある。GD 患者の家族への遺伝カウンセリング相談の目的は：

- 家系図をたどりながら祖先、兄弟姉妹および子孫の GD 患者、グルコセレブロシダーゼ活性の減少を調べ、初発症例から有効な情報が得られた場合に遺伝子型判定を行う。酵素分析自体はヘテロ接合体保因者の有効な診断には結びつかない。
- 妊娠の可能性のあるカップルに、病気をホモ接合体型に遺伝させる可能性とその結果による潜在的な臨床的帰結の説明。配偶者の GD 検査は血縁関係またはアシュケナージ出身者の場合においてのみ有効である。

● 出生前診断

GD 2 型もしくは 3 型（現在は治療不能の型）の小児、または胎児発病の型（2.3.4 参照）がいたカップルに対して出生前診断が推奨される。遺伝カウンセリング通院の中で計画される。一族の初発症例および両親の検査が、出生前診断に先立って行われる。

以下の手順で実施される：

- トロホブラスト正検（無月経 10 週から 12 週）を用いた胎児細胞の遺伝子型の判定、または初発症例の突然変異が前もって判明している場合は、羊水穿刺（無月経 15 週から 16 週）。
- 初発症例の遺伝子研究において突然変異が特定されない場合、トロホブラスト細胞または羊膜細胞のグルコセレブロシダーゼ活性の分析を実施する。

2. 臨床管理

全ての GD 患者は被保険者自己負担金の支払いが免除される。

ゴーシェ病治療評価委員会（CETC）は、難しい症例の治療管理についての学際的評価を実施している（Appendix 4）。

2.1 目的

- GD による合併症が起こらないように治療を進める必要のある患者を特定すること；
- 特異的治療法を選択すること；
- 必要な投薬量を判断すること；
- 追加使用の可能性のある非特異的治療を評価すること。

2.2 専門家の関与

GD 患者の治療管理は多くの専門分野に跨るため、レファレンス・センターに所属する病院勤務医により調整される。

管理は以下により確保される：

- GD レファレンス・センターおよびその関連するネットワーク；
- 関与の高い専門医：小児科医、内科医、血液専門医、リウマチ専門医、神経科医および胃腸科専門医；
- かかりつけの医師；

- 臨床像により意見を求められるその他の専門家。

一 自己管理教育および生活スタイルの調整

自己管理教育は、患者（およびその周りの人々）の病気とその治療への理解、医療への関与、自身の病状を管理し、通常生活へ戻れるように可能な限り励ますことを支援するためのあらゆる活動を含む（自覚を促すこと、情報、訓練、心理的、または社会的な支援）。

患者を一人の人間として捉え、彼／彼女の個人的な計画、GD の経験そして知識を考慮する必要がある。

自己管理教育を通じて、患者およびその近親者双方が提供された情報への理解を深められるようにしなくてはならない。

この情報は以下を考慮する：

- GD とその症状、治療が必要となる前兆を明確にして、症状の変化または悪化が見られた場合、医師にかかる必要性；
- 処方されている治療およびその治療により起こり得る副作用；
- 定期検査または合併症の検査とその結果のスケジューリング。

自己管理教育は具体的に以下に焦点をあてる必要がある：

- 病気の理解：患者本人および小児患者の保護者に GD の明確な説明を提供する。在宅点滴の手順説明：看護スタッフとの連絡、点滴器具、点滴の間の第三者の立ち会いの必要性、副作用がみられた場合の処置法、家庭で出た医療廃棄物（注射器、針）の処理、医療スタッフおよび補助的な医療スタッフにより記録される患者の医療記録；
- 自宅で治療を行う際には、患者は彼／彼女の自宅の一番近隣の病院で治療薬を入手しなければならない。薬瓶の保管にはコールドチェーンが配慮される必要がある。
- 休暇旅行や出張（研修コース、学業）がある場合は、現地で酵素補充療法を実施するために数週間もしくは数ヶ月前から準備する必要がある；
- 出血性の合併症および骨合併症を避けられるように、可能性があるときは妊娠を予測する必要がある；
- 病気の遺伝伝達様式を説明をするために、遺伝カウンセリングが体系的に提案されなくてはならない；
- 患者が脾臓摘出手術を受けている場合、予防接種日誌（細菌感染の予防）；
- コンプライアンス：点滴を数年継続した後、点滴治療や経過観察の外来に遅刻したり、忘れてしまう患者が出てくる。治療コンプライアンスを再確立するために、心理療法支援を行ってもよい。
- ミグルスタット治療のための食事に関する教育；
- 看護婦向けの ERT 点滴の手順のトレーニング。イミグルセラゼの溶解は、患者が来院し点滴を受ける時にのみ行う；
- かかりつけ医間で患者の治療記録を正確に更新するよう調整を促す。

一 患者会の役割

レファレンス・センター、組織のウェブサイトおよび Orphanet は、医療提供者と患者に患者会の存在を知らせる必要がある。

患者会は患者同士、患者会および介護者の間で協力を促すことによって、患者の総括的な管理を改善することに貢献する。

2.3 薬物治療

ALD ガイドラインは、この病気に適応される全ての医薬品を列挙せず、薬効分類について言及している。それぞれの医薬品は製造承認の枠組みの範囲内でのみ使用される。特別な理由によりこれが

当てはまらない場合、一般的には、製造承認に認められた状況以外で薬物が処方される場合、処方をした医師の責任となるため、患者に対してこのことをはっきりと説明しなければならない。

2.3.1 GD の特異的治療薬

— 一般的な考察

特異的治療薬は全ての GD 患者に対して有効ではない。特異的 GD 治療は、一度開始されると一般的に一生涯投与が継続される。

GD の合併症によっては不可逆的な病変を引き起こすことがある：線維状脾腫、二次性変形性関節症、骨壊死、脊柱圧迫に起因する変形、肝線維症、肺線維症。これらの後遺症は不可逆性であり、特異的治療でも改善しない。そのため、病変が起こる前に治療を開始する必要がある。

現在 GD には 2 つの特異的治療がある

- 標準治療の酵素補充療法 (ERT) ；
- 二次療法 of 基質減少療法 (SRT)。グルコシルセラミドの蓄積を減らすために用いられる。経口投与で行うこの治療の有効性は、病気の後期に証明され、ERT の有効性より低い。副作用の頻度も高い。この治療法の長期有効性および副作用の発症については現在評価段階にある。

— GD の特異的療法の適応

GD 治療は全て、指定されたレファレンス・センターの専門家による学際的会議において、正当性を認められて制定される必要がある。

以下の基準のうち 1 つ以上が現れている (重症型) 場合に特異的療法が適応される：

- 血小板 $\leq 60,000/\text{mm}^3$ または重症な出血症状；
- 症候性貧血、ヘモグロビン $\leq 8\text{g/dL}$ ；
- 輸血の必要性；
- 痛みを伴う肝腫大および/または脾腫、または機能的症状を伴う腹部膨満感；
- 症候性骨疾患：骨痛 (いわゆる bone crisis)、骨壊死、病的骨折、骨融解、人工関節；骨粗鬆症 (BMD 基準は小児には妥当ではない) ；
- 進行性の脳障害により悪化していく眼球運動失行、運動失調、および癲癇の特徴的な神経兆候を伴う GD 3 型；
- GD 肺障害 (間質性肺炎、線維症、他の全ての原因を検討した後で PH) ；
- GD に関連した他の臓器 (心臓、腎臓) の病変 (全ての原因を検討した後で) ；
- 小児： 上記の兆候を 1 つでも伴う GD、成長面での遅延、思春期の遅れまたは 3 型を発症させやすい遺伝子型を持つ無症状型 (参照：予後支援)。

特異的療法は GD 2 型には効果がないため適応されない。

以下の全ての基準を兼ね備える場合、特異的療法は適応されない (乏症候性タイプ)：

- 3 回の測定で血小板 $> 80,000/\text{mm}^3$ (女性のヘモグロビン $> 10.5\text{g/dl}$ および男性のヘモグロビン $> 11.5\text{g/dl}$) ；
- 機能症状を伴わない中等度の肝脾腫大症；
- 正常な肝臓、心臓および肺機能；
- 骨損傷が中等度の骨減少と三角フラスコ変形に限定される；
- 生活への支障がない；
- 病気の急速な進行がみられない；
- 無症状の小児に 3 型を発症させる遺伝子型がみられない場合 (参照：予後支援)。

特異的治療を受けない患者に対し、定期的な臨床モニタリングおよび臨床検査の実施が必要。

上記の2つのカテゴリーに分類されない患者の治療内容は、指定のレファレンス・センターの専門家による学際的な議論のにより決定される。

— いずれの特異的治療法を提案するか？

GD 1型および3型の症状を示す患者への第一選択療法はイミグルセラゼ。

ミグルスタットは第二選択療法にのみ用いられ、その使用は以下の理由で酵素治療が不可能な患者に制限されている：

- 患者による酵素補充療法の拒否（点滴の拒否）；
- イミグルセラゼへの深刻な過敏症のため、安全な再投与が不可能。

ミグルスタットは製造承認（MA）されていないが、以下の状況で現在臨床試験段階で研究されている：

- 病状が安定した患者へのイミグルセラゼ治療の代替として；
- 神経系の合併症を伴う患者（GD 3型）に対して。

以下の状況ではレファレンス・センターにおいて、管理を個別に議論する必要がある：

- サポシン欠損という非常に珍しい症状で、酵素補充療法が用いられない場合；
- イミグルセラゼに加え、継続する骨痛発作がみられる場合；
- パーキンソン病および GD 1型の関連性がある場合（GD 1型の錐体外路症候群の稀な症例）。

— 結果

補充療法（イミグルセラゼ）では、3ヶ月から6ヶ月後に臨床的改善が見られる： 無力症、腹痛、骨痛の危機の改善もしくは消失。

脾腫や肝腫大の改善は1から2年の治療継続の後に現れ、3年から4年間は安定し続ける。ある程度の肝脾腫大症は、特に成人において存続する可能性がある。

骨異常の放射性反応は療法を3年から4年継続した後に現れる。特定の臓器へのゴーシェ細胞の浸潤は数ヶ月から数年で消退する。門脈圧亢進症および肺高血圧は ERT によりほとんど改善されない。

治療の中断は臨床兆候の再発につながり、その場合、検査値の悪化が先行することが多い。

基質減少療法（ミグルスタット）は肝臓および脾臓の容積を減少させる。しかしながら、血液パラメーターに対する効果は低く、改善が見られるのも遅い。

— 治療目標

- 貧血： ヘモグロビン数値を女性および小児では11g/dLを越えるまで、男性では12g/dLを越えるまで増やす（一般的には12から24ヶ月の治療の後に達成される）；
- 血小板減少症： 血小板数は $>100,000/mm^3$ まで増やす（専門家の意見）；
- 肝脾腫大症： 肝臓と脾臓の容積を減らしそれを維持する（通常の高さに戻すことは必ずしも可能ではない）。肝腫大の及ぼす影響を抑え（腹部膨満）、肝線維症への進行と脾機能亢進症の合併症を防ぐ；
- 骨疾患： 骨痛を止めるまたは和らげる。骨痛（いわゆる bone crisis）、骨壊死および病的骨折を防ぐ。骨ミネラル濃度を上昇させる。MRI で発見された骨湿潤を減らす；
- 肺障害： 間質性肺炎および PH を防ぐまたは減らす；
- 無力症を排除して、通常の学校および社会生活を取り戻す；
- 小児の成長や思春期の遅れを回復する；
- 3型の神経疾患： GD 3型が疑われる変異のある患者の神経障害の発症を遅らせる。GD 3型患者の神経症状の進行を遅らせる；

- 生物学的指標： キトトリオシダーゼを1年で少なくとも30%減らす。他の指標も減らす（治療を開始して比較的早く正常な酸性ホスファターゼ（TRAP）数値に回復する一方で、酵素やフェリチンを変質させるアンジオテンシンの数値は下降し、正常値へは緩やかに回復もしくは全く回復しない）。
- 血液学的パラメーターおよび骨痛（いわゆる bone crisis）は、一般的に1年から2年後に改善し、他の反応の修正には3年から5年かかる。

一 投与量

● イミグルセラゼ：

- 一般的に推奨される重症型の成人および小児のイミグルセラゼの投与開始量は、60 U/kg/15日。重症型以外では、特に骨疾患を伴わない血液学的型（c）投与開始量は、おおよそ30から45 U/kg/15日；
- 純粋な血液学的タイプにおいては、ある海外チームは投与量15 U/kg/週を提唱している。これはフランスの製造承認で特定されている量と一致しない。
- GD3型の投与量は60 U/kg/15日。神経障害を伴うGD3型患者が、60 U/kg/15日の適切な治療下においても悪化を続ける場合、120 U/kg/15日まで増量することができる；

● ミグルスタット：

- GD1型患者の治療では投与量は1日3回（tree times daily: TID）100 mg；
- 腎機能が低下している患者に対しては投与量を減少する。

一 投与量の調節

- 小児および重症型の成人に対しては、治療目標が達成され、更に患者の状態が一年以上安定している場合には、イミグルセラゼの投与量は45 U/kg/15日にまで減少させることができる。当初目標を達成した患者の投与量を減少させることも可能だが、その場合30 U/kg/15日以下にしてはならない。投与量調節が行われた後、3ヶ月ごとのモニタリングを1年間続けなくてはならない（臨床検査および検査マーカーを含む）。
- 純粋な血液学的タイプでは（骨毒性または神経学的なリスクがない場合）、1年間の症状安定の後、投与量を30もしくは15 U/kg/15日にまで減らすことが可能である。
- 疾患が安定した後、患者の生活の質を改善するために、点滴の間隔を21日間まで延長できる（投与量の変更はしない）ものの、病状の安定を評価するために徹底した臨床モニタリングおよび生化学的モニタリングは継続する必要がある。GD3型では神経症状または血液症状の悪化に伴い、投与量を120 U/kg/15日まで増量できる。

一 イミグルセラゼ： 酵素補充療法（ERT）

イミグルセラゼの医薬品の製品概要は欧州医薬品庁のウェブサイトで閲覧可能：

<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Imiglucerase/H-157-PI-en.pdf>³。

● 投与方法

イミグルセラゼは一般的に末梢静脈内への注入により投与される。末梢静脈アクセスが困難な場合、中心静脈ルート（埋め込み型ポート）から投与される。

● 望ましくない効果

治療は通常忍容性が良好であるが、以下が起こる可能性もある：

- 重篤ではない全身症状（下痢、腹痛、気が遠くなる感覚）；
- 重篤な兆候：皮膚反応（蕁麻疹、血管性浮腫、掻痒、発疹）、呼吸困難および例外的なケースではアナフィラキシーショック。これらの兆候は主に治療の開始時に起こるため、最初の2年間は病院での投与が必要となる。

注入時間は投与量に合わせる必要があり、最初は60U/kgに対して2時間から3時間。副作用が見られない場合、注入速度は1時間30分まで早めることも可能。

注入時に深刻ではない副作用が起きた場合：

- 注入速度を遅くする、または症状が消えるまで注入を一時中断する；
- 抗ヒスタミン剤および／またはコルチコステロイドを投与する。

過敏性を示唆する副作用が起きた場合、注入を中断して適切な治療を行う。急性発症の後、抗イミグルセラゼ IgG 抗体の検査を実施する必要がある。

軽度または中等度の急性過敏症反応の既往患者は、後続反応を防ぐために注入の1時間から24時間前に抗ヒスタミン剤および／またはコルチコステロイドを経口投与または静脈内投与して予備治療を行う必要がある。

アルグルセラゼに対して抗体または過敏性症状を引き起こした患者には、イミグルセラゼ投与は慎重に行う。1996年以来、精製ヒト酵素はフランスでは使用されていない。

● 禁忌：

活性物質および／または賦形剤への命にかかわるような過敏性反応は、生涯に渡るイミグルセラゼ投与の禁忌である。

● 妊娠：

イミグルセラゼを使用した動物による生殖研究は実施されていない。イミグルセラゼを妊婦に投与した場合に胎児に害を及ぼすか、または生殖機能に影響するかは不明である。妊婦がイミグルセラゼの投与を必要としていると断定でき、母親と胎児の双方に対して慎重なリスクベネフィット分析を実施した場合に限り、イミグルセラゼを投与すべきである。

● 在宅治療：

以下の場合可能である：

- 自らの病状と管理手順を良く理解している、在宅治療を希望する患者；
- 医療機関での治療が2年経過し、かつ6ヶ月ごとの経過観察を継続している患者；
- 緊急時に対処（センター15へ連絡）が可能な第三者がいる場合。
- 治療記録（注入の日付、トレーサビリティ ラベル、介入事項）の更新（Appendix 5：トレーサビリティフォーム）。

過敏症を示唆する副作用の経験のある患者には、在宅で点滴を行う間アドレナリンセットを使用できるようにする必要がある。

患者と注入時に立ち会う第三者には、過敏症を示唆する兆候（蕁麻疹、血管性浮腫、掻痒、発疹、呼吸苦等）が現れたときに、注入を中断して医師に連絡を取るよう指導する必要がある。

— ミグルスタット： 基質減少療法（SRT）

ミグルスタットの医薬品の製品概要は欧州医薬品庁のウェブサイトで閲覧可能：
<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/miglustat/H-435-PI-en.pdf>⁴。

この経口治療は、酵素補充療法（ERT）が不可能な GD 1 型患者の二次療法として用いられる（以下参照）。

● 望ましくない効果

- 胃腸障害、特に 80% 以上の症例で下痢。通常は軽度から中等度で治療は継続され、トランジット重合調整剤および食事指導（特にグルコシダーゼおよびジサッカリダーゼの腸内酵素抑制）により調整される。下痢が起きた場合、患者の年齢に応じて微量元素およびビタミンの必要摂取量を考慮しながら、ジサッカリダーゼ（スクロース、ラクトース）および／または複合糖質の摂取を制限するため、食事療法士が食事指導を行う；
- 体重減少（6 から 7%）が 60% の症例にみられる。その後体重は増加し、通常は初期体重まで戻る傾向にある。体重は監視する必要がある。
- 主に感覚性の末梢神経障害。末梢神経障害が起きる可能性から、認可後安全性監視プログラムが設けられた。具体的に以下を含む： 慎重な神経検査、治療開始前の筋電図（EMG）、治療中の定期的な神経評価および疑わしい兆候が現れた場合の EMG。末梢神経障害が起きた場合、リスク便益比の慎重な再評価が実施される必要があり、場合によりミグルスタット治療を中断する必要がある；
- 震えが 30% の症例に報告されている： この症状は通常治療開始時の一時的なものであるが、一時的に用量を減らすか治療を一時中断する必要がある；
- 認知障害が報告されているため、全ての患者に対し、開始時の神経学的評価とモニタリングが推奨される；
- 立ちくらみ、頭痛、脚の痙攣および視力障害が高頻度で報告されている。

● 禁忌

活性物質および／または賦形剤への過敏性反応。

● 生殖、妊娠および授乳：

動物実験における催奇形性から、ミグルスタットを用いた治療を受けている男女はともに有効な避妊法を使用しなくてはならない。ミグルスタットは妊婦および授乳中の女性に使用してはならない。動物実験において精子形成異常が証明されたため、子供を望む男性患者はミグルスタットを中断して、さらにその後 3 ヶ月間は精度の高い避妊法を継続する必要がある。

● 使用上の注意：

- 末梢神経障害を示唆する兆候はミグルスタットの処方前に検出されなくてはならない（臨床検査および EMG）；
- 重度の腎臓機能障害のある患者（ $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以下のクレアチンクリアランス）にミグルスタットを使用しない；
- 腎臓機能障害およびクレアチンクリアランス $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 以上、または肝臓機能障害のある患者にはミグルスタットは注意をもって使用する必要がある。このような患者に対して推奨用量を定めるのに十分なデータがない；
- ミグルスタットの使用が推奨されない；

- 小児と青年期；
- 避妊具の使用を拒否する患者；
- 18歳以下または70歳以上、または肝機能障害のある患者に関するデータが存在しない。

一 特定の状況

● 新生児または幼児

2ヶ月未満でGDが発見された場合、1型および3型の症状を示す場合のみ特異的治療法が適応される。合併症を伴わない中等度の脾腫の患者にはモニタリングのみが行われる。予後の決定には遺伝子研究が有効である。

● GD 2型

特異的治療法は2型に相応する初期の神経症状（脳幹毒性：無呼吸、ジストニー発作、嚥下障害、動眼障害）がある場合のみ適応される。くも膜下腔投与法を含む補充療法は神経学的な結果には効果がなく、平均余命の改善もみられなかった。管理は進行性の神経疾患を持つ乳児と同様に行われる。

● 妊娠

GDの女性患者の妊娠管理は、妊娠によるGD兆候の悪化が予想されるため、可能な限り早く開始する必要がある：

- 血小板減少症および凝固障害の悪化は、分娩後出血や硬膜外麻酔の禁忌もたらす可能性がある；
- 骨痛（いわゆる bone crisis）の開始；
- 股関節の無菌性骨壊死が起きた場合および人工股関節の場合、帝王切開が必要となる可能性がある；
- ビスフォスフォネートは妊娠期間中は禁忌である。

症状の少ない女性には、これらの合併症の発症を防ぐため、血小板数が100,000/mm³以下の状態で妊娠前にERTを適応する可能性がある。

ERTを受けている患者は、妊娠を希望する場合は医師に相談する必要がある。ERTは特別なケースを除いて、妊娠期間中は推奨されない。

治療の手順およびリスク便益比について、患者とそのパートナーを含め議論する必要がある。

妊娠期間中の治療についての専門家の意見は、治療の中断はGDを悪化させ、またERTを受けている妊婦が合併症なく出産に至ったという事実を考慮に入れて合意に達した：

- 受胎までは治療は継続すべき；
- 毎回、投与前に妊娠検査を行う；
- 検査が陽性の場合、妊娠初期（第一期）の3カ月間は注入を中断し、生化学的または臨床的指標が悪化した場合のみ、患者とパートナーの了承の後、第二期または第三期に治療を再開する。

妊娠および出産には総合的な管理が必要となる：リウマチ専門医、内科医、血液専門家、産科医、麻酔医、凝固の専門家。

2.3.2 非特異的投薬治療

— レベル1、2および3の鎮痛薬

慢性骨痛および骨痛（いわゆる bone crisis）の治療にはクラス3の鎮痛薬が必要となる。

— 経口ビスホスフォネート

この治療は成人に対して、脊柱圧迫および骨粗鬆症が起きた場合に特異的治療法と合わせて適応される。治療の後、骨ミネラル濃度が上昇する。骨折のリスクの減少に関してのデータは存在しない。

— てんかんが起きた場合は抗てんかん薬

— 予防的抗生剤治療

- プロテーゼを埋込む前；
- 小児の脾臓摘出術時。

— 治癒的抗生物質療法

- 骨髄炎発症時；
- 併発感染。

— 肺炎球菌ワクチン

可能ならば脾臓摘出術の前に、その後、脾臓摘出患者は5年ごとに接種。

2.4 その他の非外科的治療

— 骨髄移植

GD3型の幼児に対してこの治療法の有効性は議論の余地がある。骨髄移植は効果的ではあるものの、酵素補充療法がより良いリスク便益比であるためGD1型では適応されない。

— 物理療法およびリハビリテーション

— 理学療法

— 状況に応じて：

- 聴覚および視覚の矯正； 視能矯正（視覚運動性疾患のリハビリテーション）；
- トロホプラスト正検；
- 必要な場合、羊水穿刺；
- 双方のパートナーが決定した場合、医学的人工流産（GD2型）；
- 多数の障害が発症した場合。
- 日常生活での対応（自宅、車内）、適切な機関（障害者支援機関、専門センター）からの援助の下で、医療器具の処方（松葉杖、コルセット、成形椅子、日中および／または夜間の添え木、整形外科用靴、歩行器、手動または電動車椅子、褥瘡予防低反発マットレス、医療用ベッド、家庭用酸素、吸引装置、中心静脈アクセス装置、ベッドサイド用または携帯式末梢または中心静脈点滴キット、経鼻胃チューブまたは胃瘻チューブ）が必要となる。

2.5 外科治療

2.5.1 脾臓摘出術

- 理論上、酵素補充療法の導入により現在 GD では以下の特別な症例を除いては脾臓摘出術は適応されない： 持続性の重度の血小板減少症を伴い、適切に管理された ERT に適応できない（一般的に大量の結節性および線維状の脾腫に関連する）。
- 脾臓摘出患者には感染症にかかる危険性（被嚢性の微生物）を知らせ（脾摘患者カード）、肺炎球菌感染症の予防接種を5年ごとに受ける必要がある（推奨される免疫化スケジュール）。小児： 一次免疫は Prevenar®を用い、追加免疫は PNEUMO 23®。このワクチン接種は脾臓摘出術の15日前に実施されるのが望ましい。脾臓摘出術が計画されていない場合、反応が不明確および弱い場合でもワクチン接種を実施すべきである。
- 小児から青年期まではオラシリン治療が行われる。大人では脾臓摘出術の後、2年間行われる。

2.5.2 形成手術

- 下肢の無菌性の骨壊死の場合、松葉杖による体重負荷からの保護；
- 無菌性の骨壊死の場合、固定化および骨接合術の可能性；
- ギプス包帯；
- 骨折の骨接合術；
- プロテーゼー関節固定術；
- コルセット

緊急時以外では、患者の生化学的パラメーターを改善した後に手術を行う（総血球数－凝集価）。

3. 経過観察

3.1 目的

最初のベースライン評価と比較して、様々な病変の相対評価を行うこと。

3.1.1 未治療の患者に対して：

- 転帰を決定する（以前に確認された病変の進行および未確認の病変のスクリーニング）；
- 治療の必要性の再評価。

3.1.2 治療実施患者に対して：

- 転帰を決定する（以前に確認された病変の進行もしくは退行、および未確認の病変のスクリーニング）；
- 治療の全ての副作用を検出；
- 投与量の見直し；
- 治療コンプライアンスの評価：
 - 患者の病気に対する理解度の向上を評価する；
 - 治療のいかなる変更（在宅治療、海外滞在、妊娠の可能性、避妊法）に関しても話し合う；
 - 全ての併存疾患の発症の検出；
 - GD が心理面や家族、社会活動に及ぼす影響の評価。

3.2 専門家の関与

患者を管理し経過観察を確保するレファレンス・センターの医師および／または専門家： 小児科医、内科医、血液専門医、リウマチ専門医、神経学科医、胃腸科専門医。

その他の専門家（参照：Ⅱ.2）は上記の医師からの要請があった場合のみ介入する。

クリニカルパスにおいて必要な通院は、最初の評価および臨床経過による：

- かかりつけの医師；
- リソソーム蓄積症または代謝性疾患レファレンス・センター、特に幼少期から成人期への経過時は多くの専門分野に跨っての通院；
- 専門分野への通院：
 - 小児科： 18歳まで；
 - 血液専門科： 特に進行性の血液症状が現れた場合；
 - 内科；
 - 神経学科： 体系的にGD3型患者が神経学的兆候が現れた後；
 - リウマチ専門科： いかなる種類の骨病変が現れた場合、骨粗鬆症の管理のため；
 - 消化器病学—肝臓専門科： 肝線維症、肝細胞機能不全、門脈圧亢進症、C型またはB型肝炎の合併症が現れた場合；
 - 婦人科； 特に避妊による（経口避妊薬）婦人科出血が現れた場合、および妊娠期間中；
 - 産科： 妊娠した場合；
 - 手術：
 - 整形外科： 骨折、無菌性骨壊死、またはプロテーゼの埋込み；
 - 内蔵の手術（脾臓摘出術、GD患者には胆石が頻繁に起きるため胆嚢摘出術）；
 - 顎顔面外科手術（顎の珍しい病変、歯の出血）；
 - 心臓科： 肺高血圧症（PH）の検出；
 - 皮膚科： 紫斑病、皮膚の色素沈着；
 - 呼吸器科： PHおよび間質性肺疾患が現れた場合；
- 物理療法およびリハビリテーション；
- 放射線科： ベースライン評価および経過観察のため。

3.3 通院のリズムと内容

3.3.1 臨床検査

臨床経過観察評価は最初の評価で実施したものと同じである。通院の頻度は臨床的進行に応じて調整される。

一般的に臨床検査は以下のように実施される：

- 未治療患者： 病状の悪化が見られない場合は半年ごと；
- 治療中の患者：
 - 治療開始時は3ヶ月ごと；
 - 治療目標に達している時は6ヶ月ごと；
 - 投薬量に変更があった後。

GD3型の特異的神経学的経過観察：

- 神経学的検査： 最初の1年は3カ月ごとに、以後は6ヶ月ごとに；
- 眼球運動の検査： 6ヶ月ごとに；

- 眼科検診： 年に1回；
- 聴力検査： 年に1回。

神経学的病変が発症しやすい型の経過観察（参照：GBA 遺伝子の分析）：神経科への年に1回の定期的通院。

3.3.2 臨床関連領域の検査

一 研究機関による検査

- 完全血球算定および血小板算定

完全血球算定および血小板算定は以下のように実施される：

- 未治療患者： 6ヶ月から12ヶ月ごと；
- 治療中の患者：
 - 治療開始時は3ヶ月ごと；
 - 治療目標に達している時は6ヶ月から12ヶ月ごと；
 - 投与量に変更があった後。

- 凝固状態

血液凝固検査は以下のように実施される：

- 未治療患者： 12ヶ月ごと；
- 治療中の患者、基礎調査で異常がみられた場合：
 - 治療開始時は正常値に回復するまでは3ヶ月ごと；
 - 正常値では12ヶ月ごと；
 - 投与量に変更があった後。

- C反応性タンパク（CRP）

感染症、骨髄腫または併発疾患が疑われる場合。

- 総タンパク量

- 血清タンパク質の電気泳動

総タンパク質および血清タンパク質の電気泳動の分析は以下のように実施される：

- 未治療患者： 12ヶ月から24ヶ月ごと（特例を除く）；
- 治療中の患者：
 - 治療開始前評価で異常が見られなかった場合は12ヶ月から24ヶ月ごと；
 - 高ガンマグロブリン血の場合は12ヶ月ごと；
 - MGUS型単クローン性高ガンマグロブリン血症の場合は6ヶ月ごと；

- 以下を含む肝機能検査：

- 遊離型と結合型ビリルビン；
- トランスアミナーゼ（ASAT-ALAT）；
- アルカリ性ホスファターゼ；
- ガンマ GT もしくは小児は5'ヌクレオチダーゼ

これらの検査は以下のように実施される：

- 未治療患者： 6ヶ月から12ヶ月ごと；
- 治療中の患者：
 - 治療開始時は3ヶ月ごと；
 - 治療目標に達している時は6ヶ月から12ヶ月ごと；
 - 投薬量に変更があった後。

●リンおよびカルシウム状態

年に1回

●GD 生体指標：

キトトリオンダーゼー酒石酸塩耐性の酸性ホスファターゼ（TRAP）ーアンジオテンシン変換酵素ー血清フェリチン

- 特異的治療を受けていない患者： 年に1回の測定
- 治療開始後1年間： 3カ月ごとに測定。

その後： 通常の生体指標に十分な臨床的改善がみられた場合：

- キトトリオンダーゼの年に1回の調査が望ましい；
- 臨床的改善が十分でない場合、3カ月ごと。

投与量に変更があった後、または特定の臨床兆候が見られた場合（測定を実施している研究機関への連絡も必要）、追加測定の実施が必要。

●骨髄像：

進行性血液症状がみられた場合。

●抗イミグルセラゼ抗体の測定：

- 治療の最初の18カ月間は6ヶ月ごと、その後は停止；
- 免疫アレルギー反応が見られた場合；
- 治療の有効性が十分ではない場合（中和抗体の非常に稀なケース）。

— 画像

●肝臓-脾臓の画像

指示：肝臓および脾臓の寸法と形態の変化の測定および判定（可能なら肝体積の判定）、可能な場合はベースライン評価時と同じ評価を行う。

肝臓-脾臓の画像は以下のように実施される：

- 未治療患者： 12ヶ月から24ヶ月ごと；
- 治療中の患者：
 - 肝臓および脾臓の体積が安定するまで6ヶ月ごと；
 - その後12ヶ月から24カ月ごと；
 - 投薬量に変更があった6ヶ月後。

●骨造影

- 脊柱、大腿骨、骨盤および脛骨のMRI：

- 未治療患者： 12ヶ月から24カ月ごと；
- 治療中の患者：
 - 浸潤の退縮を分析するため、2年間は6ヶ月ごと；
 - 安定の後、MRIを2年から3年の間隔で実施する。
 - 全ての症例において：骨に関する全ての併発疾患に対して追加のMRIを行う。
- 放射線検査
 - 未治療患者： 骨への併発疾患が見られる場合のみ；
 - 治療中の患者：
 - 骨壊死を合併している変形性関節症に対して年に一度、痛みや歩行能力の減退または変形がみられる場合は、プロテゼの妥当性を確定するために年に一度より短い間隔で放射線検査を行う；
 - プロテゼの監視；
 - 骨髄腫（頭蓋骨-脊柱-上腕骨-大腿骨-骨盤）または形質細胞腫が疑われる場合、骨格の放射線検査を行う。
- 骨のCTスキャン

骨の髄質を診断できないため、GDでは適応としない。しかしながら、骨折後の皮質骨の厚さを計測するのに使用される場合がある。
- 骨ミネラル濃度（BMD）の評価
 - 毎年または2年ごと。
 - 小児においては、赤色骨髄から黄色骨髄への生理学的な変換が浸潤と間違われる可能性があるため、解釈には専門家の助言が求められる。

● 神経学的造影

脳のMRI： 臨床的に必要な場合のみ。

● 他の神経学的評価：

- 脳波図： てんかんが見られる場合のみ；
- 神経心理検査： 臨床的進行が見られる場合、2年ごとに1回。
- ミグルスタットを投与している患者：
 - 認知機能の評価；
 - 臨床的に必要な場合、EMG。

● 肺および／または心機能検査

- PHのリスクが高まっている脾臓摘出患者： PHを検出するためのドップラー心エコー検査を毎年実施；
- 肺線維症がみられる場合：
 - 安静時心電図： 心室肥大、リズムまたは伝導障害、虚血の検査；
 - 胸部X線写真および／もしくはCTスキャン；間質性肺症候群、肺線維症、肺動脈の肥大、心肥大の検査；
 - 拡散障害を発見する呼吸機能検査： 拘束性症候群、酸素拡散障害。

Appendix 1. 本ゴーシェ病 PNDS の作成協力者のリスト

- Dr Emmanuel Corbillon – Project leader – ALD department - conventional agreements
- Dr Nadia Belmatoug: Internal Medicine - Beaujon Hospital – Clichy, coordinator of the Lysosomal Storage Disease Reference Centre and the Gaucher Treatment Evaluation Committee
- Professor Thierry Billette: Paediatric Neurology – Trousseau Hospital - Paris
- Dr Christian Rose: Blood Diseases - Claude Huriet Hospital - Lille
- Dr Pierre Kaminsky: Orphan Disease Unit - Brabois University Hospital – Nancy
- Dr Frédéric Sedel: Federation for Diseases of the Nervous System - Pitié Salpêtrière Hospital Group - Paris
- Dr Catherine Caillaud: Genetics Laboratory - Cochin Hospital - Paris
- Dr Roselyne Froissard: Pediatric Biochemistry – Debrousse Hospital – Lyon
- Dr Nathalie Guffon: Metabolic Diseases – Edouard Herriot Hospital – Lyon
- Dr Christian Lavigne: Internal Medicine – Angers University Hospital
- Dr Adrien Kettaneh: Internal Medicine - St Antoine University Hospital - Paris
- Dr Christine Broissand: Pharmacy - Necker Hospital - Paris
- Dr Jérôme Stirnemann: Internal Medicine - Jean Verdier University Hospital - Bondy
- Dr Irène Maire: Pediatric Biochemistry - Debrousse Hospital – Lyon
- Professor François Feillet: Department of Infantile Medicine – Children’s Hospital, Brabois University Hospital Vandoeuvre les Nancy
- Dr Danièle Bouniol: French National Medical Office for Hereditary Metabolic Diseases
- Dr Francis Gaspari: French National Medical Office for Hereditary Metabolic Diseases
- Dr Murielle Jousselein: Afssaps – Saint Denis
- Dr Cornet: GP – Paris
- Dr Aïda Jolivet: CNAMTS consultant doctor
- Dr Philippe Perez: RSI consultant doctor
- Delphine Genevaz: Association for the Fight against Lysosomal Storage Diseases

Appendix 2. 参考文献

主要参考文献

Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-- macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324(21):1464-70.

Belmatoug N, Guffon N, Stirnemann J, Caillaud C, Vanier MT, Sedel F, et al. Pregnancy in Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. 7th European Working Group on GAUCHER Disease 2006. <<http://www.ewggd.co.uk/EWGGD%20Abstracts.pdf>> [consulté le 23-10-2006].

Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3635-68.

Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Blik J, de Meulemeester TM, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem* 1998;273(40):25680-5.

Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. ii. evidence of an enzymatic deficiency in gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;18:221-5.

Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004;144(1):112-20.

Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyjel M, Ronfani L, et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(5):723-32.

Cox TM, Aerts JM, Andria G, Beck M, Belmatoug N, Bembi B, et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(6):513-26.

Dechelotte P. Type 1 Gaucher's disease in the adult. Nutritional management during initiation of treatment with miglustat. *Presse Med* 2004;33(7):494-6.

Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Samueloff A, Zimran A, et al. Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):435-41.

Froissart R. Biomarqueurs actuels et futurs de la GD . *Rev Med Interne* 2006;27 Suppl 1:S22-S25.

Lebel E, Dweck A, Foldes AJ, Golowa Y , Itzchaki M, Zimran A, et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher

二次参考文献

Abrahamov A, Elstein D, Gross- Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995;346(8981):1000-3.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Synthèse des textes réglementaires concernant l'utilisation thérapeutique des transfusions de produits sanguins labiles. Paris: ANAES; 1997.

Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001;138(4):539-47.

Amsallem D, Rodriguez D, Vanier MT, Khayat N, Millat G, disease. *J Bone Miner Metab* 2004;22(6):597-601.

Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A* 2003;120(3):338-44.

Stirnemann J, Caubel I, Kettaneh A, Fain O, Belmatoug N. Epidemiologic, clinical, biological and therapeutic aspects of Gaucher disease. *Presse Med* 2003;32(11):503-11.

Campanello M. Third case of Gaucher disease with sap-C deficiency and Évaluation of a 12 months' therapy by miglustat. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(suppl1):-152.

Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):67-75.

Chabas A, Cormand B, Grinberg D, Burguera JM, Balcells S, Merino JL, et al. Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *J Med Genet* 1995;32(9):740-2.

Costello R, O'callaghan T, Sebahoun G. Gaucher disease and multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(7):1365-8.

de Fost M, vom DS, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Haussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36(1):53-8.

Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JM, et al. Clinical Évaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35(2):259-67.

De Fost M, Aerts JM, Groener JE, Mass A, Akkerman EM, Wiersma MG, Hollak CE. 1Low frequent maintenance therapy with imiglucerase in adult type 1 Gaucher disease: a prospective randomized trial.)

Hematologica; 2007 (92);215-221

Elstein D, Abrahamov A, Dweck A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher disease: pediatric concerns. *Paediatr Drugs* 2002;4(7):417-26.

Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (miglustat, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(6):757- 66.

Erikson A, Forsberg H, Nilsson M, Astrom M, Mansson JE. Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatr* 2006;95(3):312-7.

Erikson A, Johansson K, Mansson JE, Svennerholm L. Enzyme replacement therapy of infantile Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1993;24(4):237- 8.

Finkelstein R, Nachum Z, Reissman P, Reiss ND, Besser M, Trajber I, et al. Anaerobic osteomyelitis in patients with Gaucher's disease. *Clin Infect Dis* 1992;15(5):771-3.

Fleshner PR, Aufses AH, Jr., Grabowski GA, Elias R. A 27- year experience with splenectomy for Gaucher's disease. *Am J Surg* 1991;161(1):69-75.

Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol* 1999;61(2):103-6.

Giona F, Palumbo G, Amendola A, Santoro C, Mazzuconi MG. Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy (ERT). *J Thromb Haemost* 2006;4(8):1831-3.

Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):58-66.

Hollak C, Maas M, Akkerman E, den Heeten A, Aerts H. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the Évaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27(6):1005-12.

Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, van Oers MH. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol* 1997;96(3):470-6.

Krasnewich D, Dietrich K, Bauer L, Ginns EI, Sidransky E, Hill S. Splenectomy in Gaucher disease: new management dilemmas [letter]. *Blood* 1998;91(8):3085-7.

Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology* 2003;229(2):554-61.

Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Poll R. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inherit Metab Dis* 2000;23(1):77-82.

Miller SP, Zirzow GC, Doppelt SH, Brady RO, Barton NW. Analysis of the lipids of normal and Gaucher bone marrow. *J Lab Clin Med* 1996;127(4):353-8.

Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab* 2002;77(1-2):91-8.

Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993;82(2):408-16.

Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996;11(11):1801-7.

Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther* 2005;27(8):1215-27.