

# 慢性肉芽腫症の兄弟に発症した大腿骨頭壊死症

竹上靖彦、関泰輔、大澤郁介、牧田和也（名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科）

まれな伴性劣性遺伝である原発性免疫不全症の慢性肉芽腫症の兄弟においてそれぞれ HLA 非一致骨髓幹細胞移植を行った後に GVHD を発症し、その治療のためにステロイド投与を行ったところ、兄弟ともに大腿骨頭壊死症(ONFH)を発症した例を経験したため報告する

## 1. 研究目的

慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease; CGD)は好中球内に NADPH オキシダーゼをコードする遺伝子が欠損しているために、殺菌のための活性酸素を作ることができない原発性免疫不全症の一疾患である。国内の発生は 22 万人に 1 人。今までに約 230 例の報告がされている極めてまれな常染色体優性遺伝または伴性劣性遺伝性疾患である。出生後または幼少期からの反復性の感染症、肉芽腫、肉芽腫性腸炎などでその生命予後は不良であることが知られている。近年、治療法としては造血幹細胞移植のみと言われている。

また、大腿骨頭壊死症(ONFH)には ONFH 発生に関して、一卵性双生児の発生例や兄弟発生例の症例報告が散見されるがその遺伝因子の寄与を検討した研究報告はない。

今回我々は CGD 発症の男性の兄弟に対して、それぞれ HLA 非一致骨髓幹細胞移植を行った後に GVHD を発症し、その治療のためにステロイド投与を行ったところ、兄弟ともに大腿骨頭壊死症(ONFH)を発症した例を経験したため報告する

## 2. 研究方法

症例1と症例2の母親と姉が保因者。母方の祖父母はすでに死去。父親は健康で遺伝的疾患の背景を有さず。3 の研究結果に症例の詳細について記す。

## 3. 研究結果

(症例1)

29 歳男性。乳児期に肺炎を反復罹患。原発性免疫不全症を疑われ遺伝子診断の結果 gp91-phox の 209 番のヒスチジンがアルギニン変異を認めたため CGD と確定診断。25 歳アスペルギルス肺炎、27 歳脳膿瘍。27 歳時に HLA 不一致の姉から造血幹細胞移植を実施。移植後 GVHD を発症しステロイド最大 60mg にて治療開始。GVHD は寛解したものの 29 歳時に右股関節痛を発症。単純レントゲン写真、MRI にて右 Type C2/Stage 3a。左 Type C2/Stage 2 の ONFH を認めた。30 歳時に右人工股関節置換術を、31 歳時に左人工股関節全置換術を実施された。

(症例 2)

25 歳男性。乳児期に肺炎を反復。症例1と同様に原発性免疫不全症を疑われ遺伝子診断の結果 gp91-phox の 209 番のヒスチジンがアルギニン変異を認めたため CGD と診断。4 歳脳膿瘍、14 歳肝膿瘍に肺炎合併。その他化膿性リンパ節炎、肺炎にて多数の入院歴あり。21 歳時 HLA 不一致の母から造血幹細胞移植を実施するものの急性拒絶により生着が得られず。23 歳時に HLA 不一致血縁者より造血幹細胞移植を実施。ステロイド最大 80mg 投与され、プログラフ内服にて慢性 GVHD 発症したため 20mg/日での継続投与を受けていた。23 歳で右股関節痛を発症。右 Type C2/Stage 3b、左正常。25 才時に右人工股関節全置換術を実施された。

## 4. 考察

本研究において、まれな伴性劣性遺伝性疾患である慢性肉芽腫症の兄弟に発症した ONFH を報告した。

今までには、SLE を発症した一卵性双生児の姉妹にステロイド関連 ONFH が発生した例、一卵性双生児の兄弟に発生した狭義の ONFH 発生例。また、PAI-1 活性高値の家系における狭義の ONFH の発生例の報告があるものの、ONFH の家族内発生例は比較的稀である。

また、後天性免疫不全(HIV)患者における ONFH 発生率は 0.7–4.4%と報告されており、HIV 患者における ONFH 罹患率は健常人の 100 倍にもなるとする報告もあり、免疫不全患者において ONFH が起こりやすいことが知られている。この要因としては抗リン脂質抗体が HIV 感染患者では高値を示すことから HIV 患者では血管炎のような病態が恒常に起こっている可能性が示唆されており、このような血管炎から大腿骨頭の虚血性病変が惹起されるのではないかと推測されていが、現在までにはつきりとした機序は不明である。

ただし、幹細胞移植を行った小児の 4–44%で ONFH を発生することがあるとも言われており、造血幹細胞移植術後での ONFH 発生率は高いため今回も幹細胞移植を行った兄弟において偶然に発症した可能性がある。

## 5. 結論

まれな原発性免疫不全症の兄弟に発症した大腿骨頭壊死症を経験した。原発性免疫不全症での ONFH 発症例の報告はないが、造血幹細胞移植との関連について検討を要する

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## 7. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許の取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 8. 参考文献

- 1) Itoman M, Imai T : Aseptic necrosis of the femoral head supervening on systemic lupus erythematosus in identical twins--case report. Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi 1988; 62: 609–15.
- 2) Nobillot R, Le Parc JM, Benoit J, et al : Idiopathic osteonecrosis of the hip in twins. Ann Rheum Dis 1994; 53: 702.
- 3) Glueck CJ, Glueck HI, Welch M, et al : Familial idiopathic osteonecrosis mediated by familial hypofibrinolysis with high levels of plasminogen activator inhibitor. Thromb Haemost 1994; 71: 195–8
- 4) Matos, M. A., Alencar, R. W. D., & Matos, S. S. D. R. (2007). Avascular necrosis of the femoral head in HIV infected patients. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 11(1), 31–34.
- 5) Li, X., Brazauskas, R., Wang, Z., Al-Seraihy, A., Baker, K. S., Cahn, J. Y., ... & Kamble, R. T. (2014). Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 20(4), 587–592.