

50

の典型例で学ぶ

小児の腎泌尿器疾患

編集

Kazunari Kaneko

金子 一成

関西医科大学小児科学教室 教授



診断と治療社

13

Fabry 病

■ 症例 ■ 45 歳, 男

■ 主訴 ■ なし

■ 家族歴 ■ 母 75 歳, 慢性心不全, 兄 47 歳, 肥大型心筋症, ペースメーカー埋め込み術後, 尿蛋白陽性, いとこ 42 歳 (父の兄弟と母の姉妹の間の子ども) 末期腎不全にて血液透析中.

■ 既往歴 ■ 39 歳, 肥大型心筋症. 42 歳, 洞不全症候群にて DDD 型ペースメーカー埋め込み術.

■ 臨床経過 ■ 幼少期に手足の先が痛くなることがあった. 運動会や遠足などの前や, 何らかのストレスを感じるようなときに, とくに強い痛みを自覚した. また, 小学校の高学年頃から夏場でも汗があまり出ずに体がほてっているような感じを自覚していた. 中学生頃からは, 手足の痛みはあまり感じなくなり, 現在は体調が悪いと思うときにたまに出現する程度である. 2005 年 4 月に受けた健康診断で心肥大, 尿蛋白陽性を指摘された. 心エコーでは肥大型心筋症, 僧帽弁閉鎖不全症, 肺動脈弁閉鎖不全と診断された. 2008 年 2 月頃から時々頭がボーッとして意識が遠のくような感覚を自覚するようになった. ホルター心電図を行ったところ, 最大洞停止時間 6 秒で, 症状も認めることからペースメーカーの適応と診断され DDD 型ペース

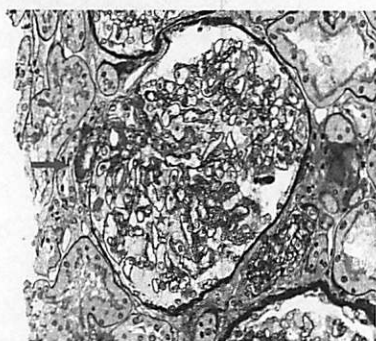


図 1 腎生検光顕像 (PAS 染色)
細動脈の硝子化 (→) や糸球体上皮細胞の泡沫状変性 (★) がびまん性に認められる.

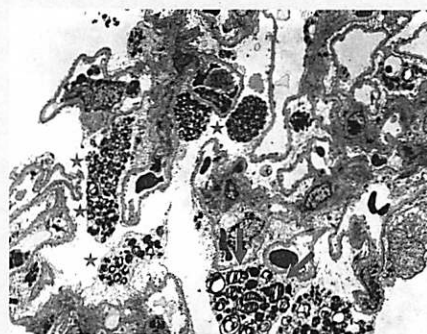


図 2 腎生検電顕像
上皮細胞内にミエロイド小体 (★) やゼブラ小体 (→) が認められる. 内皮細胞内やメサンギウム領域にもミエロイド小体を認める.

メーカーが埋め込まれた。以後定期的に外来通院していたが、尿蛋白が持続的に陽性（試験紙法で1+）であり、精査のために腎臓内科へ紹介された。身長 164.2 cm、体重 52.2 kg、血圧 130/65 mmHg、下腿に浮腫や紫斑などはみられなかったが、腹部に被角血管腫を認め、さらに角膜に渦巻き状の沈着物を認めた。とくに継続して内服している薬剤はなかった。心肥大や心刺激伝導系の異常を有すること、被角血管腫や角膜の渦巻き状混濁の所見から Fabry 病が疑われた。家族を含めた遺伝子カウンセリングを行い、血漿 α ガラクトシダーゼ活性 (α -Gal A) は 45pmol/mL/時と正常の 10%未満の値であり、遺伝子検索の結果、 α -Gal A 遺伝子の変異が証明され Fabry 病と確定診断された。蛋白尿の原因検索のために行った経皮的腎生検（図 1, 2）では、光学顕微鏡で、糸球体上皮細胞、尿細管の空胞変性をみとめ、電子顕微鏡では層板小体やゼブラ小体が観察された。したがって尿蛋白は Fabry 病による腎障害が原因と考えられた。入院時点での腎機能は、血清クレアチニン 0.87 mg/dL、24 時間クレアチンクリアランス (Ccr) 62.6 mL/分と軽度低下を認めており、ほかの臓器病変も有していることからヒト組み替え α -Gal A 製剤であるアガルシダーゼベータを用いた酵素補充療法を開始した。家族についても病歴から Fabry 病である可能性が疑われたため、遺伝子カウンセリングを行い同意が得られた方々に対して、遺伝子検索を行った。その結果、母親、兄、いとこに同様の遺伝子異常が認められ Fabry 病と診断され、本例同様に酵素補充療法が開始された。

疫学

Fabry 病 (Anderson-Fabry disease) は、特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されたライソゾーム病の 1 つである。性染色体連鎖性遺伝形式をとる先天性代謝異常疾患である。Fabry 病患者では、 α -Gal A の遺伝子異常により、細胞内のライソゾームにおける α -Gal A 活性が低下または欠損している。この結果、 α -Gal A のおもな基質であるグロボトリアオシルセラミド (GL-3) が進行性に蓄積し、さまざまな臨床症状をもたらすことが知られている。血管内皮細胞を中心としてさまざまな種類の細胞で GL-3 の蓄積がみられるが、その進行は、四肢末端の疼痛や発汗障害、腎機能障害、心血管障害などを引き起こす。400 種以上ともいわれる遺伝子変異が症状の発現部位や重症度に関係すると考えられている。

罹患率は 40,000 人に 1 人といわれ極めてまれな疾患と考えられてきたが、原因不明の男性心肥大患者の 3~5%、原因不明の男性透析患者の 0.1~1.0%、原因不明の脳卒中患者で男性では 4.9%、女性では 2.4%が Fabry 病であることが示されている。さらに、 α -Gal A 遺伝子のミスセンス変異やスプライシング変異によるものでは、酵素活性が比較的保たれるものがあり、50 代になり左室肥大や末期腎不全を発症させる晩期発症型の Fabry 病も認識されてきた。このような晩期に発症するタイプでは、4,600 人に 1 人の発症頻度であるとの報告もある。現状では Fabry 病の罹患率は、医師側の非常にまれな疾患であるという思い込みから正しく診断されていない可能性もあり低く見積もられていることは確かである。実際、Fabry Outcome Survey (FOS) に登録されている 366 名の患者では、初発症状の出現後、Fabry 病の確定診断までに、男性では平均 13.7 年、女性では 16.3 年の歳月を

要していたとの報告がある。

臨床所見

幼少期から青年期までにみられる症状としては、ストレス、高温・低温や運動によって悪化する四肢末梢の疼痛、毛細血管拡張や股間、殿部、臍周囲に認められる被角血管腫は特徴的な所見である。口唇の肥厚、団子鼻もみられることがある。角膜に渦巻き状の混濁を認めるが視力に影響を及ぼすことはない。多飲や多尿などの腎症状を呈したり、原因不明の腎不全を合併したりすることもある。ほかに非特異的な症状としては、体温調節障害、無汗症（または多汗症）、リンパ節腫脹、腹痛や下痢などといったものもみられる。

成人になってから明らかになる症状としては心臓と神経系の進行性障害である。心臓に現れる異常としては、求心性左室肥大、心不全、冠動脈疾患、大動脈弁や僧帽弁疾患、刺激伝導系の異常などがある。神経系に現れる異常としては一過性脳虚血発作や脳卒中のほか、失明など多岐にわたる脳神経症状を呈する。

男性患者（ヘミ接合体）の場合には、それぞれの臨床症状の発現時期はほぼ一定の傾向を示す。四肢疼痛などの神経症状は20代までに発現し、皮膚症状は30代までに、心臓障害は50代までに発症する。ミスセンス変異やスプライシング変異などの遺伝子変異を有する男性患者では、50代になってから、検診で心拡大や蛋白尿を指摘され確定診断に至る例もある。女性患者の臨床症状は全く症状のないものから、男性患者に認められるすべての症状を有する例もあり多岐にわたる。X染色体のランダムな不活化が関与していると考えられているが、実際には証明されていない。およそ90%の女性患者には何らかの症状があるといわれている。

腎合併症はほぼ半数のFabry病患者に認められる。尿濃縮力障害に起因する多飲や多尿などの症状が最も早く認められる。蛋白尿は成人期から認められる所見であるが、ネフローゼ症候

群のレベルまでに悪化する例は少ない。National Institutes of Health (NIH) からの報告によると蛋白尿が出現する時期は中央値が34歳であったが、14～55歳までの報告がみられた。酵素補充療法がなかった時代では、腎機能は経時的に悪化し、中には血液浄化療法が必要な例もみられた。慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) を血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上と定義した場合、48%の例が年齢中央値42歳でCKDを発症していた。この中でも、 α -Gal A 活性のもっとも低い群では、平均22歳でCKDを発症していた。全体の29%の例が年齢中央値47歳の時に末期腎不全に進行していた。CKDと診断されてから末期腎不全に進行するまでの期間は平均4年であった。腎機能悪化速度とCKDを発症した年齢の間には関連はみられなかった。

腎生検所見はFabry病に特徴的なものがあり、腎生検をきっかけに確定診断される例も少なくない。特徴的な糖脂質の沈着が腎臓のいたる部位に観察される。光学顕微鏡では、糸球体上皮細胞と遠位尿細管の空胞変性が特徴的である。電子顕微鏡では拡大したライソゾーム内にGL-3の沈着を観察することができる。沈着したGL-3は層状膜状の構造で、ミエロイド小体やゼブラ小体と呼ばれている。電子顕微鏡における層状膜状構造物の証明はFabry病の確定診断にとって非常に有益である。

診断

とくに四肢末梢の疼痛や被角血管腫、無汗症のようなFabry病を示唆する腎外病変を有する場合と同様に、尿濃縮力低下や蛋白尿、多発腎嚢胞などに原因不明の腎機能障害などを合併している男女がいた場合にはFabry病を疑って検索をすすめるべきである。さらにFabry病の家族歴がある場合には診断の一助となることがある。一連の精査の過程においては精神的なカウンセリング、しっかりと病気を理解してもらうための補助など、慎重な対応が望まれることは

言うまでもない。

病歴の聴取にあたっては、詳細な既往歴を聴取すべきである。四肢末梢の疼痛や熱不耐症(運動不耐症、運動したがるらない、夏場外に出たがるらない)、涙、唾液、汗の分泌量低下、下痢や、腹痛、被角血管腫、尿の泡立ちなどの症状やサイン、一過性脳虚血発作や脳卒中、心臓疾患についても初診時にしっかり記載すべきである。家族歴についても原因不明の神経疾患や伴性劣性遺伝形式が疑われる腎不全の親類などがいないかについて聴取する。NIHの調査では、家族歴の聴取から46%の例で診断に結びついたことが報告されている。身体所見の記述にあたってはFabry病で認められるすべての所見に対して注意を払うべきである。心電図では左室肥大所見の有無や刺激伝導系の異常がないかについて評価を行う。これらの情報からFabry病が強く疑われる場合には、確定診断のために血漿または白血球中の α -Gal A酵素活性測定を行う。活性が低下している男性やFabry病のキャリアーであると疑われる女性には遺伝子検査を行う。白血球中の α -Gal A酵素活性測定によるFabry病診断の特異度と感度は男性患者の場合にはほぼ100%であるが、女性のキャリアーの場合には50%未満に低下する。白血球中の α -Gal A酵素活性測定を行った場合、男性患者は約半数の症例で、酵素活性が測定感度以下である。残りの例においても正常の4%未満の活性しかない。女性キャリアーの場合には、酵素活性は正常な例から低下している例までである。 α -Gal A遺伝子の変異検索は、一般的には女性キャリアーの確定診断や非特異的な臨床経過を呈する症例、白血球中の α -Gal A酵素活性が保たれている症例などで行わなければならない。一方で、すべてのFabry病患者に対して遺伝子検索は行うべきであるとの考えもある。種々の変異などが明らかにされることで、合成シャペロンを用いた新たな治療法の開発に結びつけられる情報が蓄積される可能性があるためである。

治療

Fabry病の治療薬としてヒト組み替え α -Gal A(アガルシダーゼアルファ：リプラガル[®]、アガルシダーゼベータ：ファブラザイム[®])が2種類開発された。どちらの薬剤も、四肢末梢の疼痛軽減、治療薬投与前後の腎生検組織において、血管内皮細胞中のGL-3量が減少したことが証明された。一方、腎臓における主たるGL-3の蓄積細胞である、糸球体上皮細胞や遠位尿管では細胞中のGL-3量に変化はみられなかった。腎機能低下抑制効果については、治験自体が小規模のこともあり有意差は得られなかったが、酵素補充療法を受けている群で、eGFR(推算糸球体濾過量, estimated glomerular filtration rate)低下速度は軽減していた。今後、酵素補充療法により、腎合併症の進展抑制や神経系合併症の発症抑制、生命予後の改善などが疫学調査から明らかにされることを期待している。

小児のFabry病に対する治療介入

NIHが行ったアガルシダーゼアルファのFabry病の小児に対する安全性と有効性を検証した結果が報告されている。対象は男児19名、女児5名で平均年齢は12歳であった。アガルシダーゼアルファを0.2 mg/kgの容量で2週に1回静脈投与をこない6カ月間観察した。血漿GL-3は男児において有意に低下したが、女児に対しては前値が正常であったため差は認められなかった。eGFRは一定であった。四肢末梢の疼痛に関しては有意な軽減を認めることができなかったが、11例中6例において疼痛に対して服用している薬剤の中止や減量が可能であった。13例を対象に行った発汗試験においても、平均発汗量は増加していた。7例の患者に薬剤注入に伴う副作用が認められたが重篤なもののみはみられなかった。抗ヒスタミン薬の前投与などで問題なく治療継続が可能であった。1例

において9週目の時点で抗アガルシダーゼアルファ IgG 抗体の産生が確認されたが治療経過には影響を及ぼさず、17週の時点で消失を確認した。

アガルシダーゼベータを用いた試験の結果も報告されている。14例の男児と2例の女児に対してアガルシダーゼベータを1 mg/kg にて投与して治療効果を確認したものである。治療開始前に皮膚の毛細血管内皮細胞中の GL-3 が蓄積していることが確認された13例において、治療後には、すべての例で毛細血管内皮細胞中の GL-3 のレベルは低下した。食後の腹痛や嘔吐などの消化器系症状も有意に改善した。さらに体調不良から学校を欠席する頻度も有意に減少した。1例で薬剤注入時のアレルギー反

応が認められアガルシダーゼベータに対する IgE 抗体が検出された以外は、治療に関連する副作用は軽微であった。2004年以降、男児であれば Fabry 病と診断された時点から、女児の場合には何らかの血管系合併症の発現が認められた後から日本でも酵素補充療法が可能になり、これらの治療を受けた例の生命予後が以前と比較して改善することが望まれる。さらに、Fabry 病と診断された女児に対する治療介入を男児と同じく早める試みも同時になされるべき課題である。

新潟大学医歯学総合病院第二内科
飯野則昭, 河野恵美子, 成田一衛

- ・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社診断と治療社が保有します。
- ・**JCOPY**（社）出版者著作権管理機構 委託出版物）
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、（社）出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

てんけいれい まな しょうに じんひじょうきしっかん
50の典型例で学ぶ小児の腎泌尿器疾患

ISBN978-4-7878-1859-1

2011年6月10日 初版第1刷発行

編集者 金子 一成
 発行者 藤実 彰一
 発行所 株式会社 診断と治療社
 〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4階
 03-3580-2750（編集部） TEL 03-3580-2770（営業部）
 FAX 03-3580-2776
 E-mail: hen@shindan.co.jp（編集）
 eigyobu@shindan.co.jp（営業）
 URL: <http://www.shindan.co.jp/>
 振替 00170-9-30203
 表紙デザイン ジェイアイ
 印刷・製本 三報社印刷株式会社

©Kazunari Kaneko, 2011. Printed in Japan
 落丁・乱丁本はお取り替えいたします。

【検印省略】