

日時 2012年6月22日～24日 会場 京王プラザホテル札幌

第57回(社)日本透析医学会学術集会・総会 ファブリー病関連演題報告集

# 治療可能な希少疾患：ファブリー病

## ランチョンセミナー

### 治療可能な希少疾患：ファブリー病

司会 医療法人社団腎誠会 さっぽろ内科・腎臓内科クリニック  
深澤 佐和子 先生

#### 新規遺伝子変異を認めたファブリー病の一家系

旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野  
中川 直樹 先生

#### ファブリー病の診断と治療～心ファブリー病患者の診療経験から～

留萌市立病院 循環器内科  
高橋 文彦 先生

#### 透析患者にはファブリー病が潜在している

自治医科大学 腎臓内科  
草野 英二 先生

## シンポジウム

### 希少疾患ファブリー病の診断と治療に関する最近の知見

司会 琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部  
井関 邦敏 先生

自治医科大学 腎臓内科  
草野 英二 先生

#### 多彩な病態と診断

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 腎・膠原病内科  
成田 一衛 先生

#### 血清 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ酵素活性を用いた ファブリー病スクリーニングとE66Q変異における機能解析

東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部  
土井 研人 先生

#### グロボトリアオシルスフィンゴシンによる 男性透析患者におけるファブリー病のスクリーニング

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 腎医学医療センター  
丸山 弘樹 先生

#### ファブリー病の遺伝子変異：本邦透析患者における特徴

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 慢性腎臓病対策・腎不全治療学  
杉山 斉 先生

#### 透析患者におけるファブリー病：ERTの意義を考える

琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部  
井関 邦敏 先生

#### 分子設計に基づくファブリー病新規治療戦略

明治薬科大学 分析化学教室/臨床遺伝学講座  
櫻庭 均 先生

## ディスカッション



# 希少疾患ファブリー病の診断と治療に関する最近の知見



司会  
琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部  
井関 邦敏 先生



司会  
自治医科大学 腎臓内科  
草野 英二 先生

## 多彩な病態と診断



新潟大学大学院 歯学総合研究科  
腎・膠原病内科  
成田 一衛 先生

ファブリー病はX染色体連鎖性の先天性疾患であり、糖脂質のグロボトリアオシルセラミド (GL-3) を分解する酵素 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ ( $\alpha$ -Gal) の欠損、あるいはその活性が障害されることにより、全身のさまざまな臓器にGL-3が蓄積する結果、多彩な症状を呈することが知られている(表)。中でも、腎臓にGL-3が蓄積すると、蛋白尿や血尿、腎不全などの症状が発現する。米国の統計によると、ファブリー病の46%が家族歴から診断されており、腎臓内科での診断は19%を占める。

GL-3は代謝回転が遅い細胞に集中して沈着するという特徴がある。腎臓の病理所見では糸球体上皮細胞(足細胞)の空胞変性が特徴的で、電子顕微鏡では糸球体上皮細胞や内皮細胞内にオスミウムに好染する同心円状のミエリン様構造、あるいは縞状構造が認められる。こうした変化は細胞発生の当初から生じると考えられるが、一般的には10代で尿濃縮力低下(多飲・多尿)がみられ、20歳頃に尿蛋白が出現し始める。その後、徐々に腎機能が低下し、53歳以前に50%の症例が腎不全になるとされている(図)。

ファブリー病はX染色体性疾患であるため、以前は男性のみで発症し、女性は無症候性キャリアであると考えられていたが、現在はヘテロ接合体女性でも透析患者が確認されており、酵素補充療法(ERT)を受けている患者の中でも女性が一定の割合を占めている。また、Kobayashiら

による検討(2008)では、日本人では遺伝子変異をもつ女性の86%に何らかの症状を認めたことから、キャリアではなく、ヘテロ接合体患者という認識が必要である。

腎機能が正常のヘテロ接合体女性に腎生検を行ったところ、尿蛋白を認めない時期からすでにGL-3の沈着を認めたことが報告されている(Valbuena, 2008)。ただし、ファブリー病の女性は男性よりも予後が良好である。

我々が経験した54歳のヘテロ接合体女性は、無治療でも腎障害は15年間にわたってほとんど進行しなかった一方で、同じ家系のヘミ接合体男性は、40歳時点でERTを開始したが、4年後には間質の線維化が進行した。このように同じ家系内でも予後が異なる原因は明確ではないが、最近の報告では、尿蛋白排泄率と足突起間隔、上皮細胞の細胞質中GL-3の封入体面積が相関することから、上皮細胞障害が重要であることが指摘されている(Najafian, 2011)。

以上のように、ファブリー病の臨床症状は多彩であり、同じ家系内でも、また性別によっても障害臓器や発症時期、進行性に幅があり、治療に対する反応性にも個人差がある。そのため、ファブリー病の診断では家族歴を含めた総合的な判断が必要とされる。スクリーニングも酵素活性だけでは難しく、遺伝子診断を行っても10%程度は原因遺伝子を発見できない。今後、 $\alpha$ -Galに関連する他の補酵素の異常などが明らかになる可能性もある。

表 ファブリー病の主な臓器障害と症状

脳血管	脳血管障害(脳虚血, 梗塞, 出血)
腎臓	蛋白尿, 血尿, 脂肪尿, 尿管機能異常(尿糖, アミノ酸尿, 尿管管性アシドーシス), 腎不全
心臓	左室肥大, 心弁膜症(僧帽弁閉鎖不全など), 不整脈(PR間隔の短縮, Wenckebach調律, WPW症候群, AVブロックなど), 冠動脈障害(心筋虚血, 心筋梗塞など)
神経系	四肢の疼痛, 知覚障害
眼	角膜混濁, 白内障, 眼球結膜や網膜の血管障害
耳	難聴, めまい
皮膚	被角血管腫(アンギオケラトマ), 毛細血管拡張, 低汗症
消化器	腹痛, 下痢, 便秘, 嘔気, アカラジア
リンパ系	リンパ浮腫
呼吸器	気道閉塞, 呼吸困難

図 ファブリー病における腎機能障害の進行

