

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 α -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

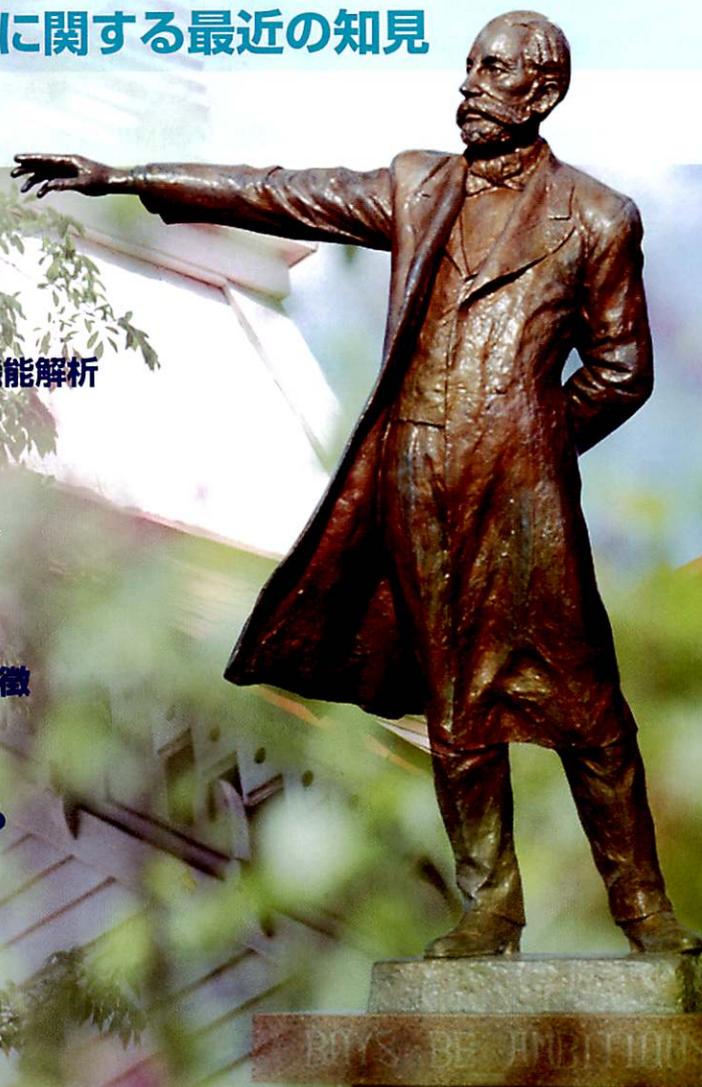
透析患者におけるファブリー病：ERTの意義を考える

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



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 医学部総合研究科
腎臓病医療センター

丸山 弘樹 先生

ファブリー病のスクリーニングにおいて、 α -ガラクトシダーゼ (α -Gal) 活性を測定するだけでは、不要なりサンプリングや遺伝子検査を受ける被検者が生じるという問題がある。リサンプリングや遺伝子検査は、被験者に余計な精神的ストレスを与えるため、できるだけ避けなければならない。

最近、グロボトリアオシルスフィンゴシン (lyso-Gb3) がファブリー病患者の血中で増加していることが明らかになり、これが診断のホールマークになると期待されている。現時点でファブリー病のスクリーニングに使用できる知識としては、本疾患がX染色体連鎖性遺伝性疾患で、 α -Gal遺伝子 (*GLA*) の変異が原因であること、 α -Gal活性が低いこと、血漿lyso-Gb3濃度が高いこと、ヘテロ接合体では α -Gal活性が正常な場合もあること、慢性腎臓病 (CKD) を呈することなどが挙げられる。

今回、我々は不要なりサンプリングや遺伝子検査を受ける被検者を生まないようなスクリーニングを目的とした研究を行った。対象は、新潟県内31施設における男性透析患者1,453例である。ファブリー病と診断済みの患者は除外した。一次検査として血漿 α -Gal活性を測定し、4 nmol/時/mL以下の症例は二次検査として、同じ血液サンプルを用いてlyso-Gb3を測定。lyso-Gb3が検出された症例には遺伝カウンセリングを実施し、同意を得たうえで三次検査として*GLA*解析を行った。

その結果、血漿 α -Gal活性が4 nmol/時/mL以下の症例は47例で、そのうち3例 (0.2%) に血漿lyso-Gb3が検出され、3例全例に*GLA*変異も認められた。この3例の特徴を表1に示す。*GLA*変異を有する3例は、血漿lyso-Gb3が検出されなかった44例に比べて、透析開始年齢 ($p=$

0.0296) および α -Gal活性 ($p=0.0173$) が有意に低かった。症例1はナンセンス変異で、lyso-Gb3濃度が極めて高く、 α -Gal活性は低かったため、酵素補充療法 (ERT) を開始している。残り2例はp.E66Qアミノ酸置換 (E66Q) を有し、lyso-Gb3濃度は低かった。また、症例1の家系調査では、姉がヘテロ接合体であり、その子どものうち遺伝子解析を受けた3人はいずれもヘテロ接合体あるいはヘミ接合体であった。

また、血漿 α -Gal活性値が4 nmol/時/mL以下だったがlyso-Gb3が検出されなかった44例のうち、29例において遺伝子解析が行われた。その結果、6例にE66Qが認められたが、 α -Gal活性値および透析導入時年齢は、遺伝子変異のない23例との間に有意差はなかった。

E66Q例は、正常*GLA*の約50%の α -Gal活性を示すことから、機能的多型であることが示唆され、Class 2変異 (非病的変異) に分類される。また、*GLA*変異陽性でlyso-Gb3が検出されなかった場合はlyso-Gb3がないか、検出限界以下のいずれかが考えられる。

以上のことを踏まえ、血漿 α -Gal活性とlyso-Gb3の組み合わせによる新しいスクリーニング方法を提言したい (表2)。すなわち、lyso-Gb3が検出された場合は変異があると考えられ、その中にはClass 1変異 (病的変異) が含まれている可能性がある。したがって、lyso-Gb3が検出された場合は、遺伝カウンセリングを行ってから遺伝子解析に進むのが得策だと思われる。一方、lyso-Gb3が検出されなかった場合は、ほとんどが変異陰性だと推察されるが、中にはE66QのようなClass 2変異が存在する可能性がある。ただし、Class 2変異はERTの対象にはならないと考えられる。

表1 *GLA*変異患者の特徴

	症例1	症例2	症例3
年齢	28	49	74
CKDの原因	ファブリー病	巣状糸球体硬化症	慢性糸球体腎炎
透析開始年齢 (歳)	27	30	58
血漿 α -Gal活性 (nmol/時/mL)	1.3	2.9	2.3
血漿lyso-Gb3 (nM)	128	3.1	1.9
<i>GLA</i> 変異			
ヌクレオチド変異	c.519C>A	c.196G>C	c.196G>C
アミノ酸変異	p.Y173X	p.E66Q	p.E66Q
Mainz Severity Score Index	32	30	30
酵素補充療法開始	はい	いいえ	いいえ

表2 血漿 α -Gal活性とlyso-Gb3の組み合わせによる新しいスクリーニング方法

- 1) lyso-Gb3検出 (+)
Class 1変異 (+) または Class 2変異 (+)
- 2) lyso-Gb3検出 (-)
変異 (-) または Class 2変異 (+)