

グロ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

ファブリー病のスクリーニングにおける問題として、 α -ガラクトシダーゼ (α -Gal) 活性の測定だけでは、被検者が不要なサンプリングや遺伝子検査を受ける場合があることが考えられる。実際、これまでに報告された男性透析患者を対象とした本疾患のスクリーニング研究においても、初回サンプリングでは絞り切れずに再度のサンプリングが行われ、さらにそうした症例の多くで遺伝子変異が認められなかったということが散見される。最終的に遺伝子変異が検出されず、ファブリー病が否定されることは本人にとっては朗報となり得るが、それまでの過程では少なからずストレスが負荷されていると思われる。そこで我々は、被検者にとってストレスとなる不要なサンプリング・遺伝子検査を生じないスクリーニングを目指して検討を行った。

対象は新潟県内の51透析施設のうち31施設における男性透析患者1,453名(県内全体2,905名の約50%に相当)で、すでにファブリー病と診断されている患者は除外した。対象者の基本属性は平均年齢 66.1 ± 12.0 歳、透析開始時年齢 57.7 ± 15.5 歳、透析期間 8.5 ± 8.4 年であった。一次検査である血漿 α -Gal活性測定で4 nmol/時/mL以下の低値を示したのは47名であった。これら47名に対して二次検査として血漿lyso-Gb3を測定した結果、3名(0.2%)でlyso-Gb3が検出され、その全例で α -Gal遺伝子(GLA)の変異が同定された。これら3名は他44名に比べて透析開始時年齢(39.1 ± 17.1 歳 vs 66.1 ± 12.6 歳, $p=0.0296$)と α -Gal活性(2.2 ± 0.8 nmol/時/mL vs 3.4 ± 0.6 nmol/時/mL, $p=0.0173$)が有意に低かった。Lyso-Gb3の有無による α -Gal活性の分布を図に示す。Lyso-Gb3が検出され

た3名のうち1例(症例1)はナンセンス変異(p.Y173X)でlyso-Gb3が高く、酵素補充療法(ERT)を開始している。残る2名はE66Qアミノ酸置換(E66Q)であった(表)。

症例1の姉にもlyso-Gb3が検出され(6.9 nM)、p.Y173X変異が同定されたため家系調査を行ったところ、その次女、長男および次男で同変異が認められた。それぞれ α -Gal活性が低く、lyso-Gb3が検出されたが、 α -Gal活性が低いほどlyso-Gb3が高かった。

現在、活性低値でありながらlyso-Gb3が検出されなかった44例に関して、ファブリー病か否かを検討するために遺伝子検査を進めており、現在29例の解析が終了した。そのうち6例で変異が認められ、全例がp.E66Qであった。GLA変異は、ファブリー病を起こす変異(Class1変異)とファブリー病を起こさない変異(Class2変異)に分けられる。p.E66Qに関しては、我々が行ったCOS-7発現実験では α -Gal活性が正常の約50%であること、また機能的多型との報告もあることからClass 2に分類されると思われる。

GLA変異とlyso-Gb3の関係はまだ完全には解明されていないが、我々の検討ではlyso-Gb3の感度は100%、特異度は93.5%であった。また、スクリーニングにおいてはlyso-Gb3が検出された症例ではClass 1とClass 2の変異が認められ、lyso-Gb3が検出されなかった症例にはClass 2変異のみが認められた。以上から、血漿 α -Gal活性とlyso-Gb3の組み合わせは新しいスクリーニング方法として提言できると考える。

図 血漿 α -Gal活性値とlyso-Gb3の関係

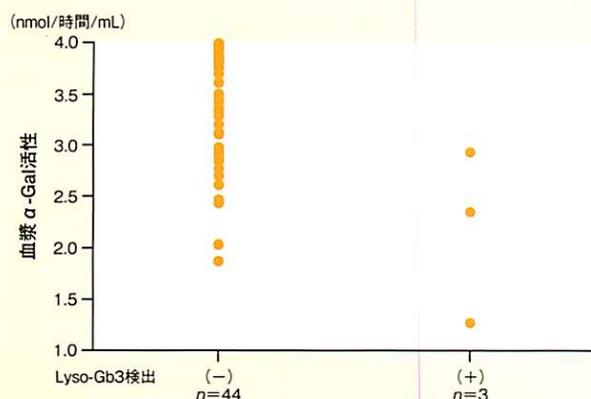


表 α -ガラクトシダーゼ遺伝子(GLA)変異患者の特徴

	症例1	症例2	症例3
年齢(歳)	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/時間/mL	1.3	2.9	2.3
血漿lyso-Gb3, nM	128	3.1	1.9
GLA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重症度スコア	32	30	30
酵素補充療法開始	はい	いいえ	いいえ