臨床と検査
ー病態へのアプローチー（VOL.77）

ファブリー病
Fabry disease

はじめに

Fabry病は、1898年にドイツの皮膚科医Fabryおよび英国の皮膚科医Andersonによりそれぞれ別々に一例報告された。α-ガラクトシダーゼA（α-galactosidase A）遺伝子の異常に起因した先天性脂質代謝異常症の1つである。代謝されるべきスフィンゴ糖脂質がさまざまな組織・臓器に蓄積することによって、多彩な臨床症状を呈し、多臓器にわたって症状が認められるため、詳細な病歴・家族歴・症状の聴取が必要である。

疫学

日本において、熊本大学を中心とした新生児マススクリーニング研究からは、E66Q以外の遺伝子変異を認めた割合は8,000人に1人と報告されている。慢性透析患者約28万人の0.3～0.5%がFabry病と考えられ、決してまれな疾患ではない。

病因

全身の細胞のライソゾーム中に存在する加水分解酵素のひとつであるα-ガラクトシダーゼAをコードする遺伝子の異常に起因したα-ガラクトシダーゼA酵素活性の先天的欠損あるいは低下により、α-ガラクトシダーゼAの生体内基質であるグロボトリアオシルセラミド（Gb3）などのスフィンゴ糖脂質が細胞のライソゾームに進行性に蓄積し発症する。α-ガラクトシダーゼA遺伝子はX染色体上に存在するため、本症はX染色体連鎖劣勢遺伝の遺伝形式をとる。したがって女性保因者が母の場合、男児女児ともに50%の確率で変異遺伝子を引き継ぐことになり、男性患者が父の場合、女児は全例が変異遺伝子を持つ保因者となるが、男児には引き継がれない。遺伝子の変異は、現在までに500種以上報告されており、遺伝子欠失、遺伝子挿入、スプライシング異常、ナンセンス変異、ミスセンス変異など多様である。

臨床症状

臨床症状は進行性であり、多臓器症状を呈する。その臨床症状から「古典型」「心亜型」「腎亜型」に分けられる。「古典型」はFabry病の典型的な臨床症状と経過をとる。「心亜型」は、主に壮年期以降に心筋障害、特に肥大型心筋症を主徴として発現する。「腎亜型」は典型的な全身症状は認めず、腎不全を主徴として発現する。特に、ヘミ接合体である男性患者に重篤な症状が出る。一方、ヘテロ接合体である女性保因者では、無症状で経過するものから、ヘミ接合体と同様の重症例までが認められる。

◆Fabry病の主な臨床所見

1．皮膚症状：被角血管腫（angiokeratoma）を下腹部・腰背部・外陰部中心に認める　毛細血管拡張・低～無汗症
2．血管障害：脳血管障害（脳虚血・梗塞・出血）、冠動脈障害（狭心症・心筋梗塞）
3．神経・精神症状：小児期から出現する四肢末端の疼痛や異常知覚、抑うつ状態などの精神障害
4．眼症状：角膜混濁（cornea verticillata）、網膜血管障害による視力低下
5．腎症状：蛋白尿で発症し、腎機能障害が進展し、末期腎不全に至る
6．心症状：刺激伝導系への蓄積による不整脈・完全房室ブロック、左室肥大（拡張型心筋症）、心弁膜障害（僧帽弁閉鎖不全など）
7．消化器症状：慢性下痢、イレウス、便秘、アカラジアなど（消化管神経への細胞傷害性Tリンパ球（CTL）蓄積による）
8．耳症状：難聴

治療

α-ガラクトシダーゼA活性を改善させる根本的治療法は2001年まで存在せず、対症療法が行われてきた。近年、酵素補充療法による原因治療が可能となり、予後の改善に貢献している。対症療法としては、四肢の疼痛にフェニトインやカルバマゼピン、腎症にACE阻害薬やARB、腎不全に対しては透析療法や腎移植、心障害に強心薬、抗不整脈薬、ペースメーカー、脳血管障害に抗血小板薬を用いる。

酵素補充療法（enzyme replacement therapy：ERT）

EMT（emergency medical technician）の治療目標は、症状の軽減と臓器障害の進行予防にある。オーファンドラッグとして、アガルシダーゼα（リプレガル®）とアガルシダーゼβ（ファブラザイム®）の2製剤がある。重篤なアナフィラキシー反応の発現に十分に注意して投与する。重篤なinfusion reactionが発現した場合は投与を中止し、適切な処置をとる。

◆酵素補充療法(ERT)の適応基準

ERTの適応については、以下の基準が提唱されている。

《high priority》

（１）小児

①3ヵ月以上の治療に抵抗性の高度の四肢末端神経痛
②**持続性の微量アルブミン尿**
③**24時間蛋白尿：250mg/日以上**
④年齢補正LVM index:90percentile以上
⑤TIA(transient ischemic attack)/脳梗塞または
　MRI上白質病変の存在

（２）成人

①50歳以下の発症
②MRI上高度の心筋線維化を伴わない左室肥大
③**GFR30〜90mL/分**
④**24時間蛋白尿：0.3〜1.0g/日**
⑤高度の四肢末端神経痛
⑥脳血管障害

《intermediate priority 》

①繊維化を伴う左室肥大
②**GFR30mL/分未満の腎障害**
③50歳以上の高齢発症

《low priority》

①重篤な心疾患
②重篤な中枢神経障害
③多臓器障害
④推定生命予後:1年以内

※**太字ゴシック体**の部分は腎障害に関連する適応項目

◆Fabry病の診断・治療のアルゴリズム

Fabry 病の家族歴

Fabry 病を疑う症状（被角血管腫、四肢末端感覚異常など）

生化学 / 遺伝子　検索：男性
血中・尿中・ライソゾーム Gb3 測定
血中α- ガラクトシダーゼ A 活性測定
GLA 遺伝子解析

生化学 / 遺伝子　検索：女性
GLA 遺伝子解析
血中・尿中・ライソゾーム Gb3 測定

Fabry 病の診断所見：陽性→専門機関へ精査依頼

↓

専門機関での評価

↓

疼痛	**神経系**	**眼 / 耳**	**腎機能**	**心臓**	**消化器系**	**皮膚科**
QOL scales (BPI,VAS, SF-36® など)	脳 MRI 温度感受性テスト 筋電図	スリットランプ検査 聴力検査	検尿 (尿蛋白) 24 時間尿 超音波 腎生検	ECG エコー ホルター ECG 心機能評価	下痢 便秘 腹痛	被角血管腫 発汗異常 毛細血管拡張症

↓

ERT
対症療法

↓

フォローアップ

※細胞毒をもち、Fabry病の病態形成に重要と考えられるGb3のリゾ体（脱アシル化体）であるグロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb3）が新たな血中バイオマーカーとして注目されている。

おわりに

Fabry病の死因には心不全･腎不全が多く、そのほか感染症が挙げられる。長期予後の改善のためには、不整脈などに対する早期予防、心不全･腎不全に対する治療が重要となる。近年、本症に対する根本的治療法のひとつとして、遺伝子組換え技術を用いて作製された、ヒトα-ガラクトシダーゼA酵素蛋白を投与する酵素補充療法が開発され、日本では2004年から一般臨床での使用が可能となっている。この酵素補充療法の効果に関しては、各臓器に不可逆的な変化が生じる以前の早期に治療を開始することにより、臓器障害や症状の改善、増悪の抑制が可能であることがこれまでに報告されている。さらに、この酵素補充療法の他に、シャペロン療法や遺伝子治療の研究も行われており、今後の臨床応用が期待される。

参考文献：検査と技術 Vol.41（医学書院）
難病情報センター ホームページ