

Fabry 病の診断と治療

成田一衛 下条文武

新潟大学医歯学総合病院 第二内科

key words : Fabry 病, 腎不全, 酵素補充療法

要 旨

Fabry 病は先天的な α GAL (α -galactosidase) 活性低下が原因であり, GL-3 (globotriaosylceramide) が全身に蓄積して, 腎不全, 心不全, 脳血管障害などが発症する. X 染色体連鎖性遺伝のため, 男性へミ接合体で重症になるが, 女性でも臓器不全を発症することがある. また, 腎ファブリーや心ファブリーなどの亜型の頻度は決して低くないことも明らかになってきた. 近年酵素補充療法が可能となり, 有効性が証明された. 透析症例においても適応があり, 本疾患も念頭に入れる必要がある.

はじめに

Fabry (ファブリー) 病は, α ガラクトシダーゼ (α GAL, EC 3.2.1.22) の欠損により, その基質である糖脂質や糖蛋白が全身性・進行性に蓄積する疾患である^{1, 2)}. 最近まで根治療法はなく, GL-3 蓄積の進行を抑止することはできなかった. 実験的に, 精製した α GAL を投与すると症状が改善することが報告されていたが³⁾, 大量の α GAL を精製する技術はなく, したがって, 特にへミ接合体患者では, 心不全, 腎不全, 脳血管疾患などの致死的な病態の若年発症を予防することは, 事実上不可能であった.

稀な疾患であると同時に, 有効な治療法がないため, 小児先天代謝異常の領域以外では, 従来はあまり注目

を浴びることが少なかった.

しかし近年, 遺伝子組み換え技術の進歩により, 大量に α GAL を調整することが可能となった. そして, ファブラザイムTM (FabrazymeTM, Agalsidase bata) による酵素補充療法 (enzyme replacement therapy; ERT) の臨床的効果が確認され⁴⁾, 本邦でも 2004 年 4 月に薬価収載され, 臨床応用が開始されている. しかも, Fabry 病の典型的な症状を呈する古典型以外に, 腎ファブリー (renal variant) あるいは心ファブリー (cardiac variant) と呼ばれる亜型が報告され, 本疾患の頻度はけっして稀ではないということが認識され, 注目を浴びている.

一方, ERT の適応については, 未解決の問題を孕んでいると筆者は考えている.

本稿では, Fabry 病の病態と症状, 診断, ならびに治療について概説し, ERT の適応について考察したい.

1 病 態

Fabry 病はリソソーム (lysosome) に存在する加水分解酵素の一つ, α GAL の活性低下により, 本来この酵素で分解される糖複合体が, 全身の組織や体液中に蓄積して, 多彩な症状を呈する疾患である. α GAL は X 染色体長腕上の遺伝子 *GLA* によりコードされる糖蛋白であり, ほとんどの臓器に高発現している. この酵素の主な生体内基質は, globotriaosylceramide

(GL-3) などのスフィンゴ糖脂質で、細胞膜の構成成分として広く存在する。リソソームにおいて、GL-3 (化学構造: Gal α 1 \rightarrow 4 Gal β 1 \rightarrow 4 Gal β 1 \rightarrow 1' Ceramide) の非還元末端に α 結合したガラクトース分子の加水分解が低下し、GL-3 が蓄積することになる。

多くの細胞・組織において過剰に GL-3 の蓄積が生じ、細胞の機能が障害される結果、多彩な症状を呈する。

2 臨床症状

主な障害臓器と臨床症状を表 1 にあげた。

全身の血管で、血管内腔の狭小化や、逆に血管壁抵抗が弱い部分の拡張が起こり、血管が脆弱化する。皮膚にみられるアンギオケラトーマや毛細血管拡張はこのためであり、やがては脳血管や冠動脈の障害も起こ

表 1 Fabry 病における主な障害臓器と臨床症状

障害臓器	臨床症状
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, 尿細管機能異常 (尿糖, アミノ酸尿, 尿細管性アシドーシス), 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 (アンギオケラトーマ), 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

表 2 古典型と亜型 (腎ファブリー, 心ファブリー) の特徴

	古典型	腎ファブリー	心ファブリー
発症年齢	4~8 歳	>25 歳	>40 歳
平均死亡年齢	41 歳	?	—
被角血管腫	++	±	—
四肢末端痛	++	±	—
発汗異常	++	±	—
角膜混濁	++	±	—
循環器障害	虚血性心疾患	左室肥大	左室肥大
脳血管疾患	TIA/脳梗塞	?	—
腎障害	腎不全	腎不全	蛋白尿
α GAL 活性	<1%	<5%	<10%

α GAL: α ガラクトシダーゼ, TIA: 一過性脳虚血発作 (Desnick RJ, et al.: Clinical Nephrology, 57; 1-8, 2002 より改変引用)

る。腎臓では糸球体上皮細胞, メサンギウム細胞, および近位尿細管細胞の障害により, 蛋白尿と近位尿細管機能異常が生じ, 腎不全に至る。心臓では上記の冠動脈疾患のほか, 心筋細胞, 心臓弁膜の線維芽細胞や刺激伝導系の細胞の障害により, 左室肥大, 僧帽弁閉鎖不全や種々の不整脈を生じ, 進行すれば心不全や冠不全に至る。

Fabry 病は X 染色体性の遺伝形式をとるため, 一般にヘミ接合体男性患者に強い症状が発現する。典型的な臨床症状と経過を呈する症例を古典的 Fabry と呼び, 腎不全あるいは心肥大・心不全のみが現れる症例を亜型としている。表 2 にそれぞれの病型の特徴をまとめた。

Nakao らの報告によれば, 左室肥大患者の約 3% が心ファブリーであった⁵⁾。また近年, 腎不全患者の約 1% は腎ファブリーであったとも報告されている⁶⁾。つまり, 後述する ERT の対象となりうる Fabry 病患者の数は, 従来の報告 (男性 4 万人に 1 人) よりもはるかに多い可能性がある。しかも, ヘミ接合体男性患者のみでなく, 女性患者 (ヘテロ接合体) でも, 時に臓器不全を発症することも明らかになってきた。

3 診 断

まずなによりも, 原因不明の腎不全や肥大型心筋症をみた場合, Fabry 病の可能性を念頭に置くことが重要である。原因が明らかでない症例に対しては, 詳細な家族歴の聴取, 血漿や白血球中 α GAL 活性測定, さらに疑わしい場合は遺伝子解析も試みるべきである。しかし, α GAL 活性のレベルと臨床所見には明らかな相関はない。おそらく, 血漿レベルと組織内での α GAL 活性には乖離があること, 女性ヘテロ接合体では組織細胞ごとに不活性化される X 染色体が異なること (ライオニゼーション), GL-3 蓄積に対する反応の個体差などが, その原因であると考えられている。

典型的な四肢末端の疼痛や皮膚の血管角被腫, 角膜の渦巻き状混濁などがあれば参考になるが, 必ずしも認められるわけではない。主な症状が腎臓のみに現れる, いわゆる腎ファブリーでは, 蛋白尿を認め, 腎生検で糸球体上皮細胞, メサンギウム細胞, 尿細管上皮細胞および血管内皮細胞に空胞を認め, 脂肪染色で脂質 (GL-3) の沈着を確認できる (図 1)。

すでに腎不全に進行した Fabry 病症例に対しても,

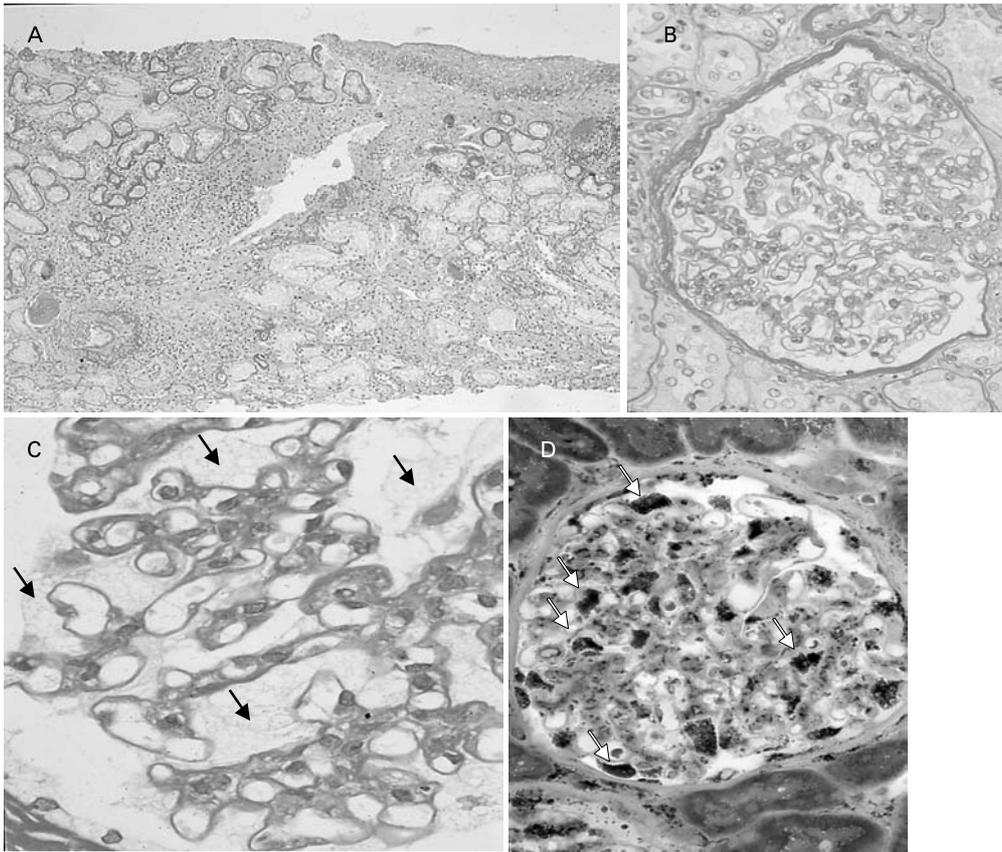


図1 Fabry病(50歳男性例)の腎生検所見

- A: 様々な程度の尿細管萎縮と間質への小円形細胞の浸潤 (PAS染色, $\times 25$)
 B: 軽度のメサンギウム細胞増殖 (PAS染色, $\times 100$)
 C: 糸球体たこ足細胞(上皮細胞)胞体内に多数の空胞化(矢印)を認める。(PAS染色, $\times 200$)
 D: 脂肪染色により糸球体たこ足細胞(上皮細胞)胞体内にトルイジンブルーに染まる物質の蓄積(矢印)を認める。(トルイジンブルー染色, $\times 100$)

診断を確定することは重要である。腎移植、透析症例でのERTの安全性は確認されているが、治療効果、つまり心血管疾患の発症や生命予後を改善させるというエビデンスは、今後の課題である。

腎不全や心不全の症例をスクリーニングするもう一つの重要な意義は、新たな家系を発見することにより、発症前に有効な治療を行うチャンスを得ることにある。

厚生労働省による医療費等助成認定基準では、本疾患はリソソーム病の中の一疾患として位置づけられており、その診断基準は下記の通りである。

- ① 酵素活性の低下が証明されていること
- ② 生検で蓄積物質が証明されること
- ③ 尿中に中間代謝産物がみとめられること

リソソーム病は一般に、上記①を満たし、かつ特有の症状を呈していれば認定される。②、③は参考所見となっている。ただし、Fabry病の場合は、女性ヘテロ接合体患者では酵素活性が低下していない症例も多

い。遺伝子解析でヘテロ接合体であることが証明されるか、もしくは家族歴等で本疾患が明らかな場合は認定される。

4 治療

Fabry病は各都道府県による難病医療費助成制度の対象疾患となっている。上記の診断基準を満たす場合は、保健所から配布される臨床個人調査票に記載し、各地方自治体に提出する。

治療法は、対症療法とERTがある。

1) 対症療法

疼痛に対しては、ジフェニルヒダントイン(フェニトイン)およびカルバマゼピンが有用であり、現在も広く使われている。腎障害に対してACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬、ARB(アンジオテンシンII受容体拮抗薬)が用いられる。伝導障害に対す

る抗不整脈薬のほか、消化器症状、中枢神経症状に対して、症状に合わせて薬物療法が行われる。

末期腎不全に対しては腎移植、血液透析を行う。

2) 酵素補充療法 (ERT)

ファブラザイム™による ERT は、すでに臨床第 III 相試験が終了し、組織中の GL-3 の低下、臨床症状の改善効果が証明され、安全性も問題がないことがわかっている。後述のいくつかの問題点は残っているが、今後 ERT の対象症例数が増加することが予想される。

血液透析症例に対しては、透析治療中にダイアライザー静脈側に持続静注することにより、非透析時における投与と α GAL 血中濃度に差がないことがわかっており、透析中に投与することが可能である。

3) 遺伝相談

実際の治療上、もう一点重要なこととして、精神的なケアがあげられる。ほかの遺伝性疾患でも言えることであるが、Fabry 病患者は自らの遺伝素因が次の世代に伝わることに對して、様々な深刻な問題を抱えていることが多い。特に本症は、診断が比較的容易で成長や発達はほぼ正常、しかも ERT により中年以降まで生命予後が改善したため、医療側はこの問題を軽視しがちである。Fabry 病について時間をかけて十分に理解してもらうことが、治療の前提であり、今後遺伝相談などの体制の充実が望まれる。

5 ERT の適応に関する問題点と考察

ERT は、すでにその臨床効果が証明され、2004 年 4 月の薬価収載以降、国内でも 200 例以上の症例に対して実施されている。

この ERT の標準的な方法は、2 週間に 1 度、1 回の治療あたり 4~5 時間（経過により 2 時間程度に短縮可能）を要する。しかも、体重 50 kg の症例に対して、推奨されている投与量（1 mg/kg/2 weeks）を使用する場合、年間約 2,900 万円と高価である。

日本人における Fabry 病の正確な頻度は不明であるが、ヘミ接合体の頻度を男性 10 万人に 1 人とすると⁷⁾、国内に約 600 人となり、すべての症例に対して ERT を行うには、少なくとも約 174 億円が毎年必要となる（男性 4 万人に 1 人という報告もあり、この数を採れば 1,500 人、435 億円になる）。

しかも、典型例以外の、いわゆる腎ファブリーや心ファブリーの頻度は、予想されていたよりも桁違いに多い可能性が指摘されている^{5, 6)}。そして、現在のところ、ほかの治療法が開発されない限り、この治療を一生継続することになる。

以上から、まず薬価自体が改められることを願っていることは当然であるが、そのほかに、今後の検討課題として下記の点があげられる。

1) 治療開始基準

ヘミ接合体に対しては、GL-3 沈着による臓器障害の発症・進行を抑制するには、できるだけ早期に ERT を開始することが推奨されている。しかし、何歳から ERT を開始するか、実際の判断は難しい。

もちろん、臓器障害が多発する家系内のヘミ接合体男児では、本人の理解と治療意欲を十分に得られた時点で、なるべく早期に治療を開始すべきであるが、同一の家系内でも、その臨床症状は多彩である。

一方、私共の経験では、ヘミ接合体男性でも、中年以降まで軽微な臓器障害にとどまる家系もある。ごく軽度な蛋白尿などの所見のみで、自覚症状がなく、しかもその家系内に明らかな心不全や腎不全の集積がなければ、定期的に経過を観察するのみでよいかもしれない。

ヘテロ接合体に至っては、症例毎の臓器障害の程度が大きく異なるため⁸⁾、個々の症例で適応を考えることになる。しかし、透析を受けている Fabry 病の 10% 以上は女性ヘテロ接合体であるという報告もある。臓器障害が早期に進行する傾向があれば、ERT をためらう理由はない。

現在のところ、ヘミ接合体でもヘテロ接合体でも、費用対効果を十分考慮して、各症例における臓器障害の正確な把握を行い、ERT の具体的な目的、意義を明確に示し、かつ本人の治療意欲を確認したうえで ERT の適応を決める以外にないと考えている。

2) 投与量・投与間隔・休薬に関する問題

現在のところ、標準的な投与量は、1 mg/kg 体重を 2 週間に 1 度とされており、この投与法の有効性、安全性はほぼ証明されている⁴⁾。3 年以上の長期にわたる経過も報告されている⁹⁾。

さて、臓器に沈着した GL-3 の除去という ERT の

本来の効果には、臓器間あるいは細胞間に差異があると考えられる。事実、静脈血中に投与された α GALは、容易に血管内皮細胞に到達するため、血管自体やその周囲に沈着したGL-3は容易に除去されるが、糸球体上皮細胞に沈着したGL-3の除去は困難であると報告されている¹⁰⁾。私共の経験でも、ERTにより心不全が改善傾向であるにもかかわらず尿蛋白は増加した症例があり、まさしく糸球体上皮細胞に沈着したGL-3の除去が不十分である可能性を示唆している。

これは、血中に投与された α GALは、糸球体基底膜を通過して上皮細胞に到達しにくいと考えられる。腎のほか、肺や心臓も組織学的改善度が得られにくいとされているが、果たして1 mg/kg/2 weekの投与量で良いのかどうか、十分な検討はなされていない。緩慢な改善度しか得られないこれらの臓器に対しては、より大量の酵素補充が必要なのかもしれない¹¹⁾。

投与間隔についても検討が必要と思われる。たとえば、血液透析症例は通常3回/週(1回3~5時間)の維持透析を受けるために通院する。したがって、費用の問題を無視できれば、もっと投与間隔を短くしてもQOLに影響することはなく、より治療効果を得られる可能性もある。

一方、十分な治療効果や組織学的改善が得られた症例において、ERTを同じ投与量・投与間隔で生涯にわたって継続することが、本当に必要かどうか不明である。症例によって個人差が大きいとはいえ、四肢末端の疼痛や無汗症などが出現するまでに、古典型でも少なくとも生後数年かかることや、臓器不全のほとんどは成人以降に起こることは事実である。したがって、十分な組織学的改善が得られていれば、減量あるいは投与間隔を延ばすことも可能なのではないか。この点についても検討が必要であろう。

おわりに

Fabry病に対するERTの臨床応用は、私たち臨床医と患者にとって、福音であることに間違いはない。今後、この治療法の恩恵を受ける症例をさらに増やす努力が必要である。そのためには、効率の良いスクリーニングと妥当なERT適応決定が重要である。さらに将来的には、遺伝子治療や内服薬によるシャペロン療法の開発も期待される^{12, 13)}。

文 献

- 1) Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al.: Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med*, 276; 1163-1167, 1967.
- 2) Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, et al.: Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med*, 81; 157-171, 1973.
- 3) Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, et al.: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *N Engl J Med*, 289; 9-14, 1973.
- 4) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al.: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A—replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*, 345; 9-16, 2001.
- 5) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al.: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*, 333; 288-293, 1995.
- 6) Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al.: Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*, 64; 801-807, 2003.
- 7) Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al.: Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*, 281; 249-254, 1999.
- 8) MacDermot KD, Holmes A, Miners AH: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*, 38; 769-775, 2001.
- 9) Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al.: Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*, 75; 65-74, 2004.
- 10) Siamopoulos KC: Fabry disease: kidney involvement and enzyme replacement therapy. *Kidney Int*, 65; 744-753, 2004.
- 11) Brady RO, Murray GJ, Moore DF, et al.: Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*, 24(Suppl 2); 18-24, discussion 11-12, 2001.
- 12) Ishii S, Yoshioka H, Mannen K, et al.: Transgenic mouse expressing human mutant alpha-galactosidase A in an endogenous enzyme deficient background: a biochemical animal model for studying active-site specific chaperone therapy for Fabry disease. *Biochim Biophys Acta*, 1690; 250-257, 2004.
- 13) Desnick RJ: Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inher Metab Dis*, 27; 385-410, 2004.