

ファブリー病における腎障害

—診断と治療—

原田孝司

桜町病院

key words : ファブリー病, α ガラクトシダーゼ, ライソゾーム病, 酵素補充療法

要 旨

ファブリー病は遺伝性疾患であり, α -galactosidase 活性の低下により, 全身組織の細胞のライソゾームに糖脂質の蓄積をきたし, 組織障害をもたらすライソゾーム病の一種である. 臨床的には古典型, 亜型およびヘテロ接合体女性に分けられる. 亜型は心型ファブリー病と腎型ファブリー病に分けられる. 初期症状には四肢疼痛, 発汗減少, 被角血管腫, などがあるが, 後期には腎臓, 心臓, 中枢神経系の障害による重症臓器不全をきたし死亡する. 最近, 濾紙血を用いたスクリーニングがなされるようになり, 原因不明の透析患者の中になんかのファブリー病患者がいることが明らかになった.

α ガラクトシダーゼ A の遺伝子組み換え製剤であるガルシダーゼ β (遺伝子組み換え) 静注用凍結乾燥製剤 (ファブラザイム®) が保険採用され, 治療に用いられるようになり, その臨床効果が認められている. したがって, 早期発見および早期治療によって患者の生命予後を改善することが期待できることより, この疾患の診断および治療に関して理解しておくことが必要である.

はじめに

最近, ファブリー病の診断が可能になってから, 原因がはっきりしないまま透析導入になった症例の中に, 原因疾患として α ガラクトシダーゼ活性の低下によ

り発症するファブリー病が含まれていることが注目されるようになってきた. しかしながら, その頻度に関しては十分な検討がなされていないのが現状である. さらに, α ガラクトシダーゼの酵素補充療法が行われるようになってきたことから, ファブリー病の早期発見, 早期治療により, 腎不全への進展を避けることができる可能性があり, ファブリー病の腎障害を理解しておくことは, 腎臓病専門医として必要なことであると考ええる. そこでファブリー病の腎障害について解説し, その治療について考察する.

1 ファブリー病の病因

ファブリー病とは, α ガラクトシダーゼ A (α -GALA) 酵素活性の低下により, グロボトリアオシルセラミド (GL-3) などの糖脂質の加水分解が滞り, 全身組織の細胞のライソゾームに糖脂質の蓄積をきたし, 組織障害をもたらすライソゾーム病の一種である. 特に血管内皮細胞, 神経細胞, 心筋細胞, 腎細胞などに病的蓄積をきたすと, 細胞機能不全, 組織リモデリング, 組織線維化, 組織虚血などを惹起し, 臨床症状が発現する. 初期症状は, 小児期に生じる四肢疼痛, 発汗減少, 被角血管腫, などがあり, 後期には腎臓, 心臓, 中枢神経系の障害をきたす. 最後に重症臓器不全をきたし, 50 歳代までに死亡することが多いと考えられている.

2 ファブリー病の分類

ファブリー病は表 1, 2¹⁾ のように, 古典型, 亜型お

表1 ファブリー病の診断

	古典型	亜型	ヘテロ接合体女性
症状	心症状 腎症状 神経症状 皮膚症状 眼症状 耳症状 消化器症状	心型ファブリー病（心障害，特に左室肥大） 腎型ファブリー病（腎機能障害）	個体により症状の有無，重症度はさまざまである
推定的診断	被角血管腫/角膜混濁 蛋白尿，ファブリー病の家族歴	ファブリー病の家族歴	被角血管腫/角膜混濁 蛋白尿，ファブリー病の家族歴
酵素診断	α -GAL A 活性（GL-3 の測定）	α -GAL A 活性（GL-3 の測定）	α -GAL A 活性（GL-3 の測定） α -GAL A 遺伝子変異の検索

(文献1より引用)

表2 特定疾患治療研究事業におけるライソゾーム病の診断基準

1. 酵素活性の著しい低下または病因蛋白の欠損/機能異常が，生化学的検査により，または該当遺伝子に病因となる異常が遺伝子検査により確認されること。
2. 生検組織検査で蓄積物質が生化学的検査または形態学的検査により確認されること。
3. 尿中で中間代謝物質の増加が生化学的検査により確認されること。
1を満し，ライソゾーム病による症状を有するとみとめられるものを特定疾患治療の対象とする。
2,3の所見を確定診断のための参考とする。

(文献1より引用)

よびヘテロ接合体女性に分けられる。古典型の主症状は，臓器や組織に大量のGL-3の蓄積をきたすため，心症状，腎症状，神経症状，皮膚症状，眼症状，耳症状および消化器症状を呈する。亜型は，ファブリー病の特徴を示さない左室肥大を主とした心臓に局限した症状を呈する心型ファブリー病と，腎機能障害を示す腎型ファブリー病に分けられる。これらは多くが中年期以降に発症する。

ファブリー病の遺伝形式はX連鎖劣性遺伝形式であり，保因者女性から生まれる男性の1/2は発症し，患者男子から生まれる女性は全員保因者となる。保因者女性の細胞内では一対のX染色体の一方がランダムに不活化されていると考えられ，その比率が異なることにより臨床症状の有無および重症度が異なり，ヘテロ接合体となる。 α -GAL A 活性は，低値を示すものから正常を示すものまで多彩である。

ファブリー病の責任遺伝子である α -GAL A 遺伝子は，X染色体長腕上のXq 22,1の位置にある。ファブリー病のGALの変異は現在までに500種類以上が報告されている。

3 ファブリー病の診断

ファブリー病の診断は，通常，血漿および白血球の α -GAL 酵素活性によって行う。そのほか尿中のGL-3の排泄量を測定したり，病理組織学的GL-3の沈着の確認や遺伝子解析にて遺伝子異常を確認する。

男性患者で古典型の場合は，血漿や白血球の α -GAL + A 活性の低下を確認し，より確実にするには，尿中のGL-3の排泄増加を確認することにより診断は容易である。しかし，ヘテロ接合体女性患者では診断が困難なことが少なくない。家族歴からファブリー病のヘテロ接合体が疑われる場合は遺伝子変異の検索を行う。『ファブリー病診断治療ハンドブック 2009』¹⁾では，車軸状の角膜混濁，小児期より若年期の四肢痛，尿中のGALの排泄増加のうち一つでもある場合は，遺伝子変異が同定できなくともヘテロ接合体と診断してよいことになっている。心および腎機能障害や脳および心血管障害など，非特異的臨床症状は診断の参考となる。

4 ファブリー病の腎障害

ファブリー病の腎障害の臨床症状（表3）は，尿所見では蛋白尿，血尿，尿中GL-3が認められる。また

表3 ファブリー病の腎症状

1. 尿所見	蛋白尿, 血尿, 尿中空胞化上皮細胞, 尿中 GL-3 を検出
2. 臨床症状	思春期: 微量アルブミン尿, 尿濃縮能の低下 30 歳代: GFR の低下, 顕性蛋白尿 40~50 歳代: 末期腎不全
3. 腎病理組織	光学顕微鏡: 糸球体上皮細胞の腫大と胞体空胞化 電子顕微鏡: 糸球体上皮細胞, 内皮細胞などの渦巻き状 (ミエリン状) 封入体を認める. 蛍光抗体法: 通常陰性, ときに C3 IgM のメサンギウム領域への沈着

尿沈査中に空胞化した脱落上皮細胞を認める (oval fat body). 脱落上皮細胞の 70% は尿細管上皮細胞で, 封入体は PAS や papanicolaou 染色で染まる.

思春期に微量アルブミンの出現と尿濃縮能の低下が出現し, 口渇, 多飲, 夜間尿がみられる. その後, 組織への GL-3 の沈着が進むと, 30 歳代で顕性蛋白尿が出現し, 腎機能低下をきたし, 40~50 代では末期腎不全となる. 血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超えた症例は, 腎機能低下速度は GFR で平均 12.2 ml/min/年で, 糖尿病性腎症と同程度であると考えられている.

ファブリー病の腎病理組織像は, 腎臓を構成する細胞に GL-3 の沈着が起こり, 細胞機能障害および組織障害が起こることである. 光学顕微鏡では, 特に糸球体上皮細胞の腫大と胞体空胞化がみられる. 空胞内には Asule II, Sudan black B, Toluidine blue 染色に染まる顆粒状沈着物がみられる. また尿細管間質障害が見られる. 電子顕微鏡では, 糸球体上皮細胞や内皮細胞に渦巻き状 (ミエリン状), あるいはシマウマ皮紋状 (ゼブラ小体) 封入体である沈着物が見られる. 蛍光抗体法では通常陰性である. C3 や IgM のメサンギウム領域への非特異的沈着を認めることがある^{2,3)}.

5 透析患者におけるファブリー病の頻度

これまでの疫学調査で, ファブリー病は約 4 万人に 1 人と推定されている. しかしながら, 日本透析医学会の統計調査によると, 透析患者の原疾患は先天性代謝疾患に分類されている症例が 0.1% であるが, 原疾患が不明な症例が約 7% あり, この中にはファブリー病の古典型と亜型の腎型およびヘテロ接合体女性が存在していると考えられる⁴⁾. 透析患者の α -GALA 活性のスクリーニングでは, 透析患者の 0.1~1.2% がファ

ブリー病であったとの報告がある⁵⁻¹¹⁾.

6 ファブリー病の治療

—酵素補充療法

ファブリー病の治療に対して酵素補充療法が 2004 年に承認された. 補充する酵素にはアガルシダーゼ α と β の酵素製剤があるが, 現在日本で使用されているのはアガルシダーゼ β (遺伝子組み換え) 静注用凍結乾燥製剤 (ファブラザイム[®]) である. これは α ガラクシダーゼ A の遺伝子組み換え製剤で, その糖鎖構造により, 細胞膜の糖鎖レセプターを介して細胞内からライソゾームに取り込まれ, ライソゾーム内に蓄積した糖脂質 (GL-3) を分解する.

使用方法は, 通常, 1 回につき体重 1 kg あたり 1 mg を隔週, 点滴静脈注射する. 副作用を避けるために初回速度は 0.25 mg/分 (15 mg/時) とする. その後 0.5 mg/分を超えない速度で投与する. 臨床試験では組織検査にて GL-3 の除去効果がみられており, 腎毛細血管内皮細胞の GL-3 の低下がみられている. また血漿中の GL-3 の除去効果がみられている¹²⁾. 薬物動態は, 血中濃度から $T_{1/2}$ は初回投与で 96.7 分, 投与 11 回目で 142.6 分である.

副作用としては, infusion associated reaction として悪寒, 発熱, 悪心, 高血圧, 嘔吐, 潮紅, 錯感覚, 疲労, 四肢痛, 頭痛, そう痒症, 低血圧, 頻脈, 動悸, 徐脈, 呼吸困難, 喘鳴, 咳, 鼻炎, 発疹, 倦怠感, 流涙, 腹痛などが報告されている. その他, 好酸球増多症などがある. 保険承認されているが薬価が非常に高く, 対象となる患者が増えたときに医療経済上の問題が生じる可能性がある.

7 腎障害における治療効果

腎障害をきたしているファブリー病に対する酵素補充療法の臨床効果としては, ARB 使用中の腎症を有するファブリー病患者の腎機能低下を, 酵素補充療法にて低下速度を抑制することができた報告がある¹³⁾. また ARB や ACE との併用で蛋白尿抑制効果が認められている. ヘテロ型ファブリー病患者に使用した報告もある¹⁴⁾.

透析患者についても酵素補充療法が左室肥大を抑制し, また疼痛や消化器症状の改善に効果があったとの報告がある¹⁵⁾. なお, 透析によっても酵素活性は低下

しないので、通常と同じように使用できる^{16, 17)}。透析患者における酵素補充療法の意義としては、腎臓が廃絶しているため、他の臓器障害としての心機能障害や脳血管障害に対して生命予後を改善することが期待できると考えられる。しかし、まだ十分なエビデンスはない。腎移植例にも酵素補充療法が施行されており、移植後の経過が良好であったという報告がある^{18, 19)}。

おわりに

ファブリー病は、診断が困難だったことから腎障害の原因として見逃されていた可能性がある。最近、濾紙血によるスクリーニングが用いられるようになってから、容易に発見がなされるようになったことは、この疾患を早期に発見し、早期に治療を開始できることから大変意義があると考えられる。また酵素補充療法の恩恵を受けることができるようになったことは、腎障害を有する患者にとって末期腎不全への進行を抑制でき、また透析に至った患者に対しても、その他の臓器障害の進展を抑制することにより、生命予後を改善できる可能性が考えられる。

文 献

- 1) 衛藤義勝, 下城文武, 鄭 秀和, 他: ファブリー病診断治療ハンドブック 2009: 日本ファブリー病フォーラム世話人会監修, 株式会社 A・M・S, 2009.
- 2) 成田一衛, 下城文武: Fabry 病の診断と治療. 日透医誌, 21: 102-106, 2006.
- 3) 斎藤喬雄: Fabry 病における腎病変の特徴. 透析会誌, 39: 165-167, 2006.
- 4) 草野英二: 透析患者のファブリー病スクリーニング. 臨牀透析, 24: 96-100, 2008.
- 5) Porsch DB, Nunes AC, Milani V, et al.: Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and Clinical report. *Ren fail*, 30: 825-830, 2008.
- 6) Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, et al.: Significance of screening for Fabry disease among hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*, 9: 228-232, 2005. Fervenza FC, Torra R, Warnock DG: Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. *Biologics: Target & Therapy*, 2(4): 1-22, 2008.
- 7) Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, et al.: Identification of Fabry disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 64: 281-287, 2005.
- 8) Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, et al.: Result of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 15: 1323-1329, 2004.
- 9) 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.
- 10) Leinthost GE, Hollak CE, Korevaar JC, et al.: Alfa galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*, 18: 1581-1584, 2003.
- 11) 田中元子, 伊藤和子, 松下和孝, 他: 血液透析患者における α -galactosidase A 活性スクリーニングの意義. 透析会誌, 39: 170-171, 2006.
- 12) Fervenza FC, Torra R, Warnock DG, et al.: Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. *Biologics: Target & Therapy*, 2(4): 1-22, 2008.
- 13) Feriozzi S, Schwarting AM, Sunder-Plassmann G, et al.: Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *Am J Nephrol*, 29: 361, 2009.
- 14) 渋谷裕子, 奥 奈美, 鈴木快友, 他: ヘテロ型ファブリー病の 2 症例. 日腎会誌, 48: 421-427, 2006.
- 15) Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, et al.: Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis*, 46: 120-127, 2005.
- 16) Kosch M, Koch HG, Oliveria JP, et al.: Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int*, 66: 1279-1282, 2004.
- 17) Pastores GM, Boyd E, Crandell K, et al.: Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 22: 1920-1925, 2007.
- 18) 石川 暢, 柴崎跡也, 伊藤政典, 他: α -galactosidase A の酵素補充療法を開始後に腎移植を施行した Fabry 病の 1 例. 透析会誌, 39: 1163-1166, 2006.
- 19) Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al.: Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 1623-1635, 2008.