

# 慢性腎臓病 (CKD) としての Fabry 腎症

成田一衛

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学 (第二内科)

<はじめに>

少なくとも筆者にとって、かつて Fabry 病は、希で治療法がない先天性疾患で、小児先天代謝異常の専門家が診るべき病気であり、したがってあまりなじみのない病気という認識であった。ところが、ファブラザイム (Agalsidase  $\beta$ ) による酵素補充療法 (Enzyme replacement therapy, ERT) が 2004 年 4 月に薬価収載され、にわかにこの疾患が注目を浴びるようになっている。それは、早期発見し適切な時期に治療すれば、腎不全、心不全、脳血管障害等の重篤な臓器障害を防ぐことができるかもしれないという、希望が出てきたことによる。

本稿では、この Fabry 病による腎障害すなわち Fabry 腎症を含めて、本疾患について概説する。

## 1 疾患の解説

Fabry 病はリソソーム (lysosome) の加水分解酵素の一つ、 $\alpha$  ガラクトシダーゼ ( $\alpha$  GAL, EC 3.2.1.22, ) 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<sup>1)</sup>。 $\alpha$  GAL をコードする遺伝子 GLA は X 染色体長腕上にあり、ほとんどの臓器に高発現している。この酵素の主な基質は、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生体内に広く存在する。したがって多くの細胞・組織において GL-3 の蓄積が生じ、多彩な症状を呈する<sup>2)</sup>。欠損した酵素を補う以外に根治療法はなく、特に男性ヘミ接合体患者では、ERT が行われない限り、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抑制することはできない<sup>3:4)</sup>。

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。心臓では冠動脈疾患の他、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、心不全や冠不全に至る。Fabry 病の主な症状を表 1 にまとめる。

表 1. ファブリー病における障害臓器と主な臨床症状

障害臓器	臨床症状
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
脳血管	脳血管障害 (脳虚血、梗塞、出血)
神経系	四肢の疼痛、知覚障害
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、WAW 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)
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	被股血管腫 (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

## 2 Fabry 病の頻度と亜型の存在

上記の典型的な症状と複数の臓器不全を呈する古典型以外に、近年腎型 (Renal variant) あるいは心型 (Cardiac variant) と呼ばれる亜型が報告され<sup>5-8)</sup>、Fabry 病の頻度は決して希ではないということが認識されている。Fabry 病は X 染色体性遺伝形式をとり、頻度は男性 4~5 万人に一人とされているが、左室肥大患者の約 3% が心 Fabry であり、腎不全患者の約 1% が腎 Fabry であったという報告もある。北西部イタリアで行われた研究では、連続 37,000 名の新生男児のうち、酵素活性低下と遺伝子診断により Fabry 病と確定診断された症例は 12 例 (3500~4000 人に一人) であった<sup>9)</sup>。つまり、従来考えられていた頻度の、少なくとも 10 倍以上の頻度ということになる。

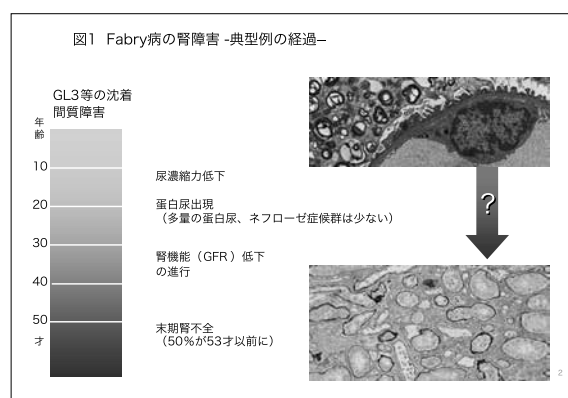
しかも、女性ヘテロ接合体患者でも臓器不全を呈することも知られるようになり<sup>10:11)</sup>、ERT の適応症例の数は当初の想定をはるかに上回る可能性が高い。

## 3 CKD としての Fabry 腎症

慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) は、増加し続ける慢性腎不全の基礎疾患としてはもちろんであるが、それ以上に、あらゆる心血管疾患の独立した重要なリスク因子であるという点で、近年重要性が認識されている。

Fabry 病患者において、GL3 蓄積の代表的なターゲット臓器は、腎臓である。古典型 Fabry 病症例の典型的な腎障害の進行を図 1 に示す。GL3 の細胞内蓄積は、胎児期から始まる。特に細胞の代謝・再生がない糸球体上皮細胞が顕著である。一般的に、10 歳代で尿細管間質障害による尿濃縮力の低下が出現するといわれている。症状としては多飲・多尿であるが、これを臨床的に検出することは困難なことが多い。20 歳前後で尿蛋白が陽性となるが、ネフローゼ症候群を呈することはまれである。その後、徐々に腎機能低下が進行し、53 歳以前に 50% が末期腎不全に至る。

まさに、この経過は CKD であり、しかも Fabry 病では腎臓以外の全身の血管内皮細胞、平滑筋細胞にも GL3 が蓄積することを考慮すれば、腎機能低下とともに心血管疾患のリスクの上昇は、他の疾患以上に急峻となることが理解できる。したがって、いかに本疾患の患者を早期発見し、ERT の適応を適切に判断するかが、患者の予後を決めるといっても過言ではない。



---

## 4 診断

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診断の第一歩である。その場合、詳細な家族歴の聴取とともに、血漿や白血球中  $\alpha$  GAL 活性測定を行い、疑わしい場合は遺伝子解析も試みるべきである。しかし、 $\alpha$  GAL 活性のレベルと臨床所見には明らかな相関はない。その原因は、血漿レベルと組織内での  $\alpha$  GAL 活性には乖離があること、女性ヘテロ接合体では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 蓄積に対する反応に個体差があることなどが考えられる。

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の臨床所見は参考になるが、必須ではない。腎臓では、蛋白尿を認め、腎生検で糸球体上皮細胞、メサングウム細胞、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 (GL3) の沈着を確認できる。

すでに腎不全に進行した Fabry 病症例に対しても、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 は安全であり、治療効果、つまり心血管疾患の発症抑制や生活の質の改善効果も期待されている。Fabry 病による腎不全や心不全症例をスクリーニングするもう一つの意義は、新規の家系を発見することにより、発端者の家系内の他のメンバー（患者）に対して、より早期に有効な治療を行う機会を得ることにある。

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、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、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。

## 5 治療

Fabry 病は厚生労働省による特定疾患治療対象疾患に指定されている。前述の診断基準を満たす場合は、保健所などの行政機関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。この手続きによる認定を経て、医療費の公費助成を受けることができる。治療法は対症療法と ERT に分けられる。

**A. 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他、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。

## B. 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（疼痛および臓器障害の進行抑制）が証明され、安全性も問題がないことが分かっている<sup>12-14</sup>。ERTの標準的な方法では、2週間に一度、一回あたり4～5時間をかけて、1 mg/kgを点滴静注する（経過により2時間程度に短縮可能）。

Fabry病に対する唯一の原因治療として、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 $\alpha$ GAL血中濃度に差がないことが分かっており、透析中に投与することが可能である<sup>15</sup>。

## C. 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。他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。

## 6 ERTの適応に関する問題点と考察

ERTの大きな問題点は、価格である。体重50 kgの症例に対して標準投与量を使用する場合、年間約2,900万円が必要である。他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。しかも、古典型以外の、いわゆる腎Fabryや心Fabryの頻度は、予想されていたよりも桁違いに多く、女性ヘテロ接合体もERTの適応として認識されつつある。

男性ヘミ接合体患者ではなるべく早期に、そして女性ヘテロ接合体患者では成人以降、すべての症例に対してERTを行うべきとする意見もある。たしかに、この基準で行えば、殆どのFabry病による臓器不全を防ぐことが可能となるかもしれない。しかし、限られた医療資源のなかで、許容される患者数かどうか不安もある。

以上から、薬価自体が改められるべきではあるが、より現実的な問題点、今後の検討課題として、治療開始基準の標準化という点が挙げられる。

ヘミ接合体に対しては、GL3沈着による臓器障害の発症・進行を抑制するために、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。

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可能性もある。

ヘテロ接合体に至っては、臓器障害の程度が症例によって大きく異なるため、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。

結局は、ヘミ接合体でもヘテロ接合体患者でも、各症例における臓器障害を正確に把握したうえで、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はないであろう。

#### <おわりに>

Fabry 病の患者とその診療に係わる私たちにとって、ERT の確立は大きな希望をもたらしている。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り、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。また、将来的には、頻回の点滴静注の必要のない遺伝子治療や、内服薬によるシャペロン療法の開発も期待される。

#### 参 考 文 献

- 1) Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967; 276: 1163-1167.
- 2) Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. J Mol Biol 2004; 337: 319-335.
- 3) Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med 2006; 8: 539-548.
- 4) Schiffmann R, Ries M. Fabry's disease--an important risk factor for stroke. Lancet 2005; 366: 1754-1756.
- 5) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995; 333: 288-293.
- 6) Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. Kidney Int 2002; 61: 249-255.
- 7) Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2008.

- 
- 8) Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, et al. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 228-232.
  - 9) Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 31-40.
  - 10) 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* 2001; 38: 769-775.
  - 11) Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112-128.
  - 12) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.
  - 13) Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1216-1221.
  - 14) Schiffmann R. Enzyme replacement in Fabry disease: the essence is in the kidney. *Ann Intern Med* 2007; 146: 142-144.
  - 15) Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 120-127.