

Fabry病の1症例

小松田 敦、後藤博之、児玉隆仁、大谷 浩、涌井秀樹、
今井裕一、澤田賢一、小山雄太*
秋田大学医学部 第3内科、本間病院内科*

<はじめに>

Fabry病は、X染色体劣性遺伝による α -galactosidase A欠損より、細胞内にceramide trihexoside (CTH)が蓄積する代謝異常症である⁽¹⁻³⁾。臨床症状として、学童期から、四肢の疼痛やangiokeratomaが出現し、加齢に伴い心・腎障害が進行し、30~40歳代で腎・心・脳血管障害で死亡する。最近、遺伝子工学の発達により α -ガラクトシダーゼ製剤が開発された。現在、欧米からその有効性が報告され、今後Fabry病は治療可能な疾患となってきた^(2,3)。われわれは、本症の1家系を経験したので報告する。

<症 例>

症例：44歳男性。

主訴：蛋白尿の精査。

家族歴：母親；腎不全、心不全、脳梗塞あり、兄；Fabry病、CRF on CAPD。甥；Fabry病（図1）。

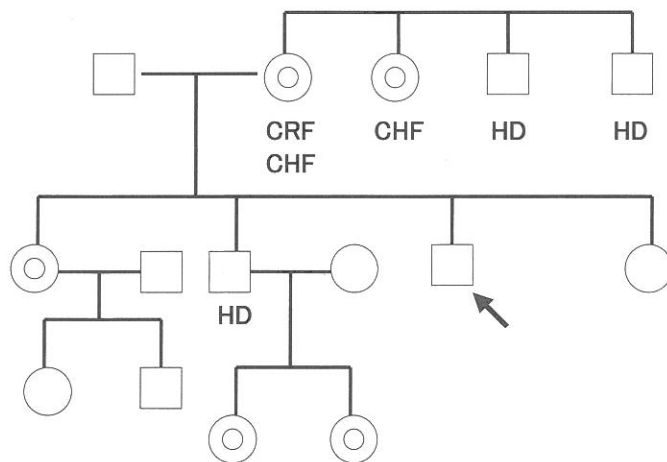


図1 家系図：矢印が本症例

現病歴：1999年尿蛋白の精査のため近医受診。幼少時より四肢疼痛や発汗低下を自覚しており、また家族歴からFabry病を疑われ、4月5日市立秋田総合病院に精査のため入院。

入院時現症：血圧：100/60、身長：160cm、体重：52.5kg。皮膚にangiokeratomasあり。眼科的には渦上角膜混濁あり。頭部、胸部、腹部：特記すべき事なし。四肢：浮腫なし。神経学的には四肢の疼痛あり。

入院時検査成績：検尿所見：蛋白0.6 g/day, 潜血(-)、腎機能：BUN 11mg/dl, Cr 0.8mg/dl, Ccr 106ml/min、白血球 α -galactosidase A活性：2.8 nmol/mgP/h (49.8-116.4) と低下。

胸部X線所見ではCTR55%と心拡大あり。心電図：左室肥大あり。心エコー：び慢性左室肥大あり。心機能正常。

腎生検：光顕ではび慢性に糸球体上皮細胞内に空胞・泡沫状変化を認め（図2）、電顕でも同部位に多数の層状・同心円状構造物がみられた（図3）。

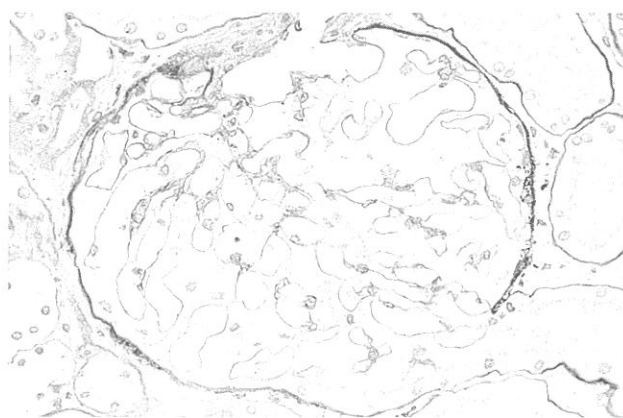


図2 腎生検光顕像 (HE,x400)

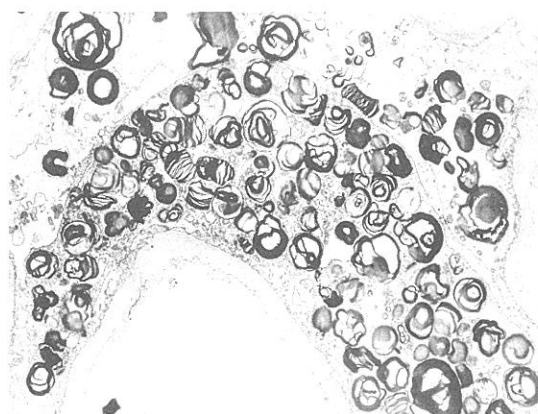


図3 腎生検電顕像

以上、臨床症状、 α -galactosidase Aの低下、特徴的な腎所見からFabry病と診断した。現在、本症例は α -galactosidase Aの補充療法を継続投与中で症状は改善してきている。

<考 察>

本症例は、健診で蛋白尿を指摘され、家族歴、臨床症状よりFabry病を疑われて、酵素学的・病理学的に診断が確定した、古典的Fabry病の一例であった。

典型的な経過をとる古典的Fabry病の発症頻度は4万人に1人と報告されている⁽⁴⁾。また、本例による腎不全の頻度は、欧米で約0.02%⁽¹⁾と報告されている。一方、近年、心肥大などの心症

状が主体で典型的な経過をとらない心型Fabry病と呼ばれる亜型が多く発見されてきており、本症の発症頻度は従来の推定よりも高くなる可能性がある⁽⁵⁾。本邦での正確な発症頻度や腎不全患者に占める本症の割合はいまだ不明であり、今後の検討が必要と思われる。

Fabry病の腎病変は、比較的早期から糸球体上皮細胞を中心に尿細管、血管内皮細胞の腫大や空胞が認められ、糸球体上皮細胞の泡沫状空胞化が特徴的である⁽⁶⁾。腎機能障害の経時的変化や要因に関してはいまだ不明である。実際、本症例でも典型的な病理像が得られたが、現在腎機能は保持されている。一方、本症例の兄はすでに末期腎不全のため透析療法（CAPD）を施行中である。したがって、遺伝的背景が同じ同胞間でも臨床経過が異なり、原疾患以外の高血圧をはじめとする腎障害増悪因子の検索や治療も重要と考えられる。

治療に関しては、従来は対症的治療が主体であったが、最近酵素補充療法が可能となり、欧米ではすでに臨床応用されてきている^(2,3)。Desnickら⁽²⁾は、Chinese hamster ovary細胞に α -galactosidase A遺伝子を導入してこの酵素を産生させ、これを29名の患者に投与した。その結果、腎臓、心臓、皮膚のCTH濃度や血漿中のCTH濃度が非投与群に比べて改善したことを報告した。一方B、Bradyら⁽³⁾は、ヒト培養皮膚線維芽細胞を用いて α -galactosidase Aを産生させ、これを14名に投与した。血漿中・尿中CTH濃度が低下し、疼痛も改善したと報告した。副作用として、強直や発熱などのアレルギー反応が認められたが、有効であったと結論している。今後、酵素の投与期間や長期投与成績が問題となるが、本邦でも酵素補充療法が認可される予定であり、今後の症例に発掘が重要と考えられる。

参 考 文 献

- 1) Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002 Jan;61(1):249-55
- 2) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001 Jul 5;345(1):9-16
- 3) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Jun 6;285(21):2743-9
- 4) 桜庭均. Fabry disease. 領域別症候群 33.日本臨床 661-662.
- 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* 1995; 333: 288-293
- 6) Sessa A, Meroni M, Maglio A, et al. Renal pathological changes Fabry disease. *J inherit Metab Dis* 24 (Suppl. 2): 66-70, 2001