

比較

本研究では、SF-36 日本語版の各下位尺度得点について日本人の国民標準値をもとに、性別と年齢を調整した偏差得点およびサマリー・スコアを算出した。算出法に関しては、マニュアルに沿って得点を計算し、患者の年齢・性別と合致する国民標準値によって調整し各下位尺度の偏差得点を求めた。各下位尺度の得点は0-100 点に換算され、得点が高いほど主観的健康度・機能状態が優れていることを示している。この関数変換により、同年齢、同性別の国民得点は 50、標準偏差は 10 になり、各下位尺度を含め標準得点との比較を行った。その結果、全ての下位尺度得点は、国民標準値よりも低値を示していた。サマリー・スコアとしても、身体的健康度(PCS) および 精神的健康度(MCS)も国民標準値を下回る傾向が認められ、特に、身体的健康度に関しては著明な低下が認められた。

D. 考察

従来 of 疫学研究では、罹患率、合併症発生率、死亡率などが、その普遍性、定義の明確さ、個人・社会にとっての重要性などの理由から、広く一般に利用されてきた。

しかし、近年では、患者自身の主観的な評価指標を重要視することが大きな特徴であり、患者立脚型アウトカム(patient-based outcomes)と呼ばれ、医療の評価においても医療の受け手である患者の視点に立った健康関連 QOL が重要であると考えられるようになり、健康関連 QOL は、「医療アウトカム」の重要な指標と

して明確に位置付けされてきている。

さらに、健康関連 QOL は ADL と密接に関連しており、ADL を改善させることで QOL を向上させるだけではなく、高い QOL が ADL をさらに改善させるという相互の関連が指摘されている。つまり QOL の向上にとって ADL が極めて大きな要因であること考えられ、相互に密接に関連している可能性が考えられる。EBM(Evidence-Based Medicine)の 4 段階といわれる実践のステップのうち、最終段階にあたる「EBM を実際の患者に適用する」という最も重要な場面で、健康関連 QOL や ADL のようなエンドポイントが今後ますます重要になると考えられる。今回、ポンペ病における健康関連 QOL に関する臨床疫学的調査を開始した。結果として、全ての下位尺度得点は、それぞれが国民標準値よりも低値を示し、身体的健康度(PCS) および 精神的健康度(MCS)も国民標準値を下回る傾向が認められた。特に、PCS に関しては著明な低下が認められた。PCS の低下の要因としては、筋力低下や呼吸障害が重要な因子の一つとして考えられ、MCS の低下に関しては、病気や治療、結婚、遺伝など多くの不安を抱えていることが今回の調査で明らかになった。

ポンペ病は、稀少性疾患でもあるため一般診療で診られる疾患とは多くの点で異なっている。患者自身の症状の自覚、病名の告知、現在の病状や治療の説明、さらには遺伝性疾患であるための婚姻や家族(子供)に対する不安、情報の不足などが様々な不安をもたらしていると考えられた。

また、現在の医療制度に対しては、多くの方が不満を抱えていた。その一因として、治療薬が欧米で開発され、治療効果が徐々に報告されてきているにもかかわらず、本邦においては承認されていない事が考えられた。また、病状は一年前に比べ悪化し、その中で将来の医療制度に対しては多くの方が不安を抱えていた。海外における酵素補充療法の効果も一部に報告されてきており、早急に適切な治療法の導入が期待される。

E. 結論

今回、ポンペ病患者における健康関連 QOL 調査を行った。ポンペ病やゴーシェ病などのライソゾーム病は、個々の臨床症状や臓器障害を評価するだけでは不十分であり、患者自身による主観的な評価指標である QOL の評価が必要であると考えられた。今回、ポンペ病における QOL の解析であるが、今後、さらにファブリー病やムコ多糖症など他のライソゾーム病を含めた臨床疫学調査を予定している。ゴーシェ病は、調査票の集計が終了し、現在、解析中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

ファブリー病に対する酵素補充療法の検討 交通医学 59(3,4): 11-15, 2005

2. 学会発表

酵素補充療法を導入した Fabry 病 5 症例の検討 内科学会総会・講演会 2005 大阪

当院における酵素補充療法を導入した Fabry 病 8 症例の検討 第 48 回日本先天代謝異常学会総会 2005 熊本

ゴーシェ病患者における健康関連 QOL の全国調査 第 11 回ライソゾーム病研究会 2005 東京

Pompe 病患者における健康関連 QOL および基本的 ADL の全国調査 内科学会総会・講演会 2006 横浜

ゴーシェ病患者における健康関連 QOL の検討 交通医学会総会 2006 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

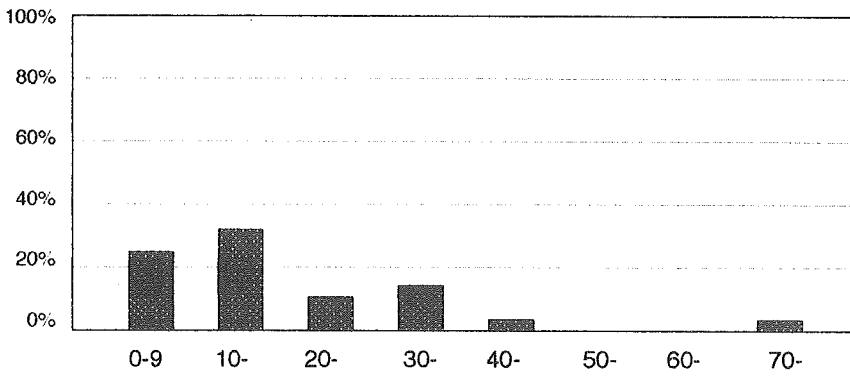
【参考文献】

1. 福原俊一、鈴嶋よしみ: 健康関連 QOL 尺度 SF-36v2 日本語版マニュアル. NPO 健康医療評価研究機構, 2004.
2. 福原俊一、鈴嶋よしみ: 健康プロファイル型尺度(SF-36 を中心に). 臨床のための QOL 評価ハンドブック, 医学書院, 2001

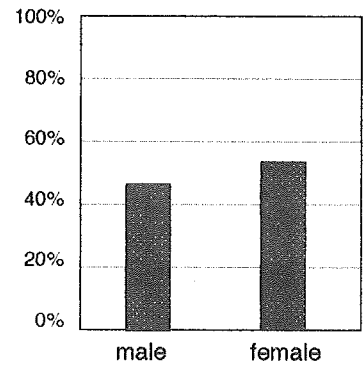
Fig 1

Patient Background

Age [n=23]



Gender [n=23]



Type of disease

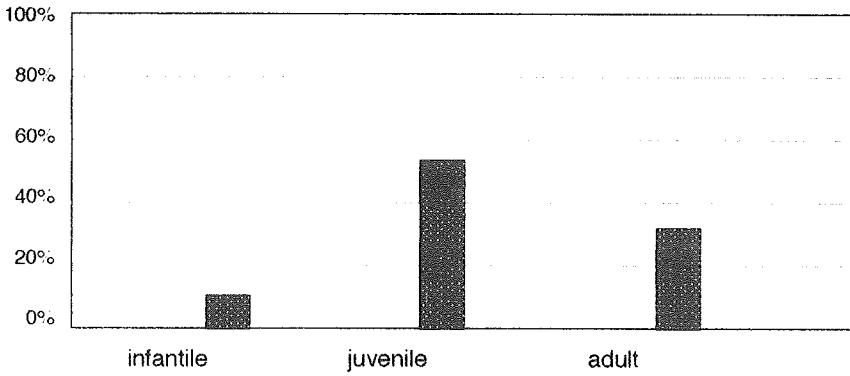
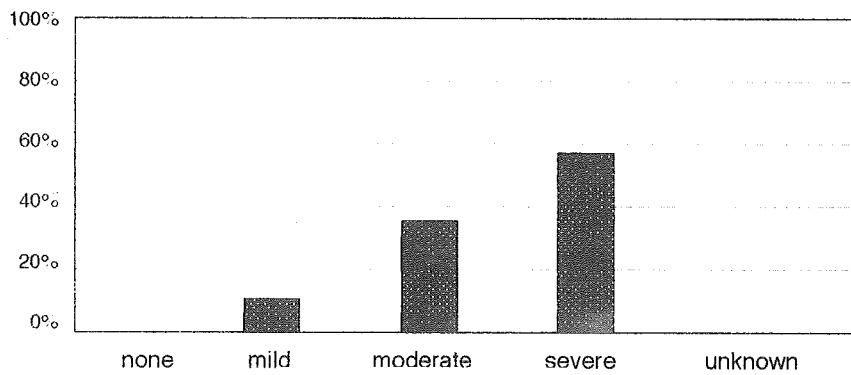


Fig 2

Muscle weakness

Muscle weakness [n=23]



Comparison with a year ago [n=22]

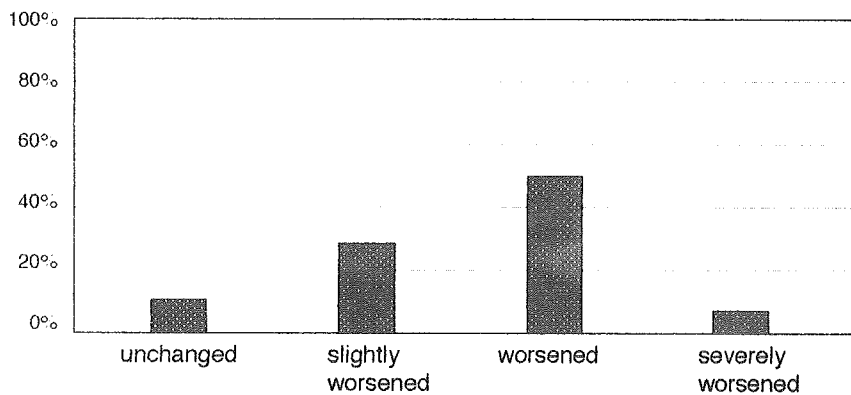
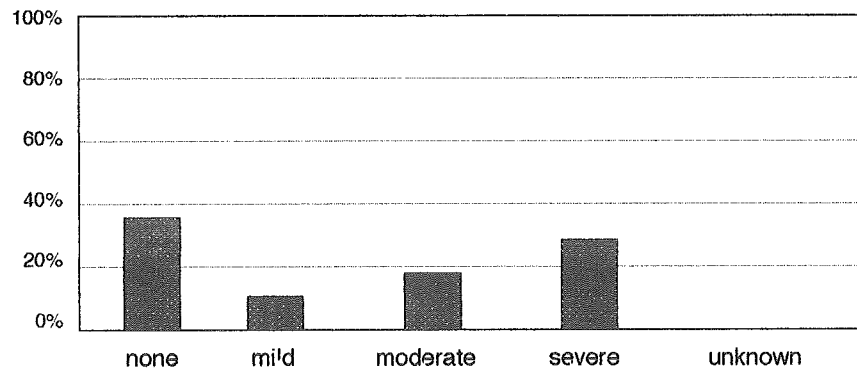


Fig 3

Respiratory insufficiency Respiratory insufficiency [n=23]



Comparison with a year ago [n=16]

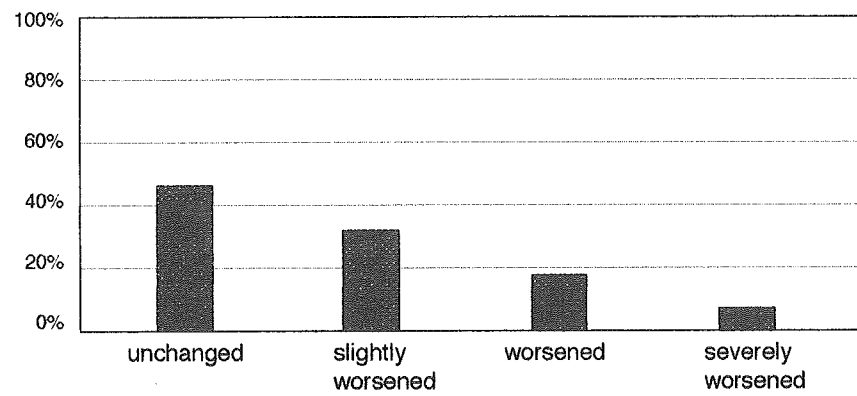
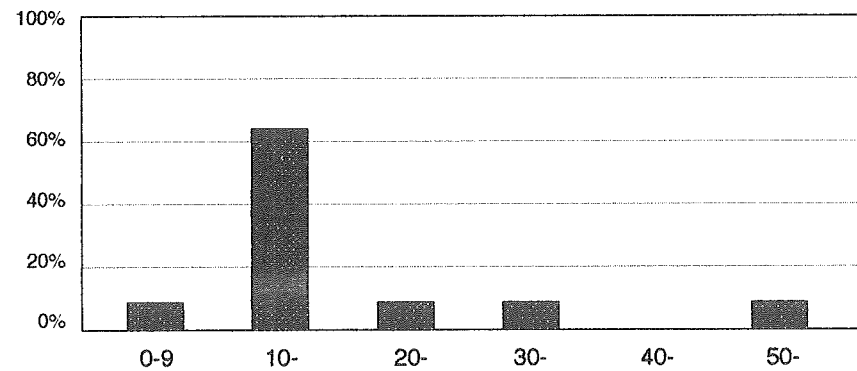


Fig 4

Oxygen home therapy When started at age ? [n=11]



Hours per day ?

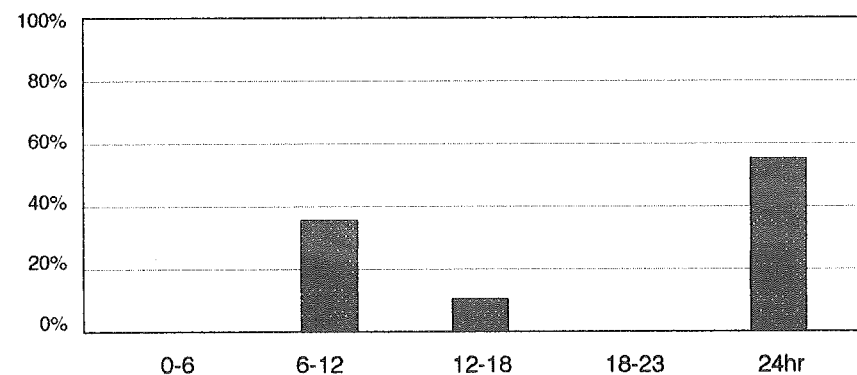
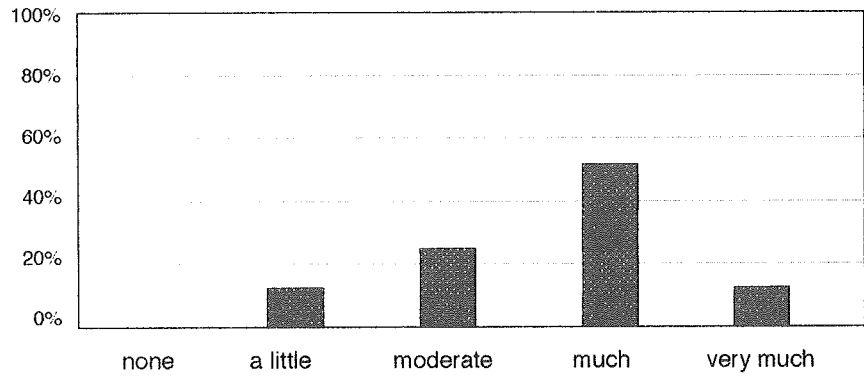
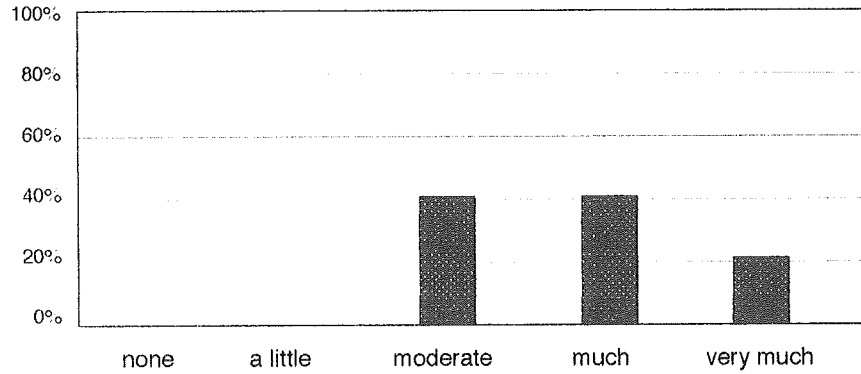


Fig 5

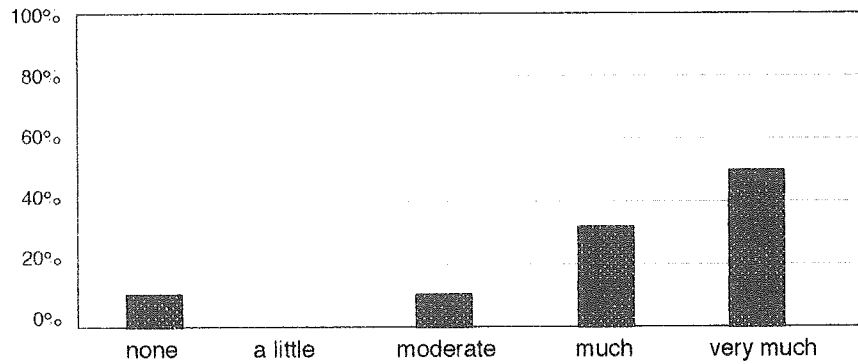
Students [n=8] Health related QOL
Any limits or burden (load) in school life due to disease ?



Occupied with a job [n=5]
Any limits or burden (load) in job due to disease ?



Concerns about ? [n=23]



Concerns about the therapy in future ?

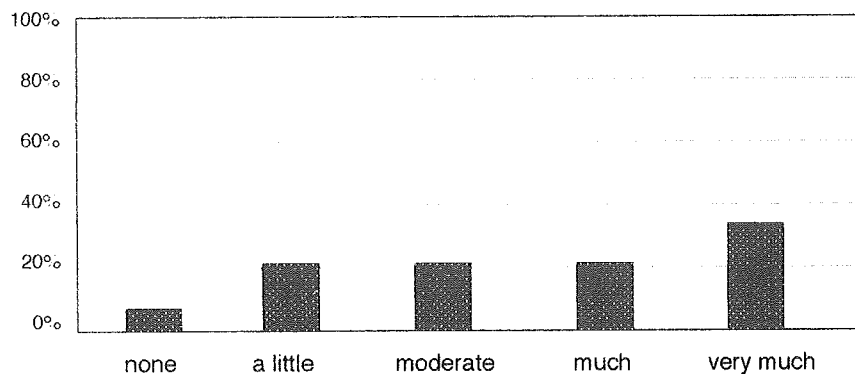
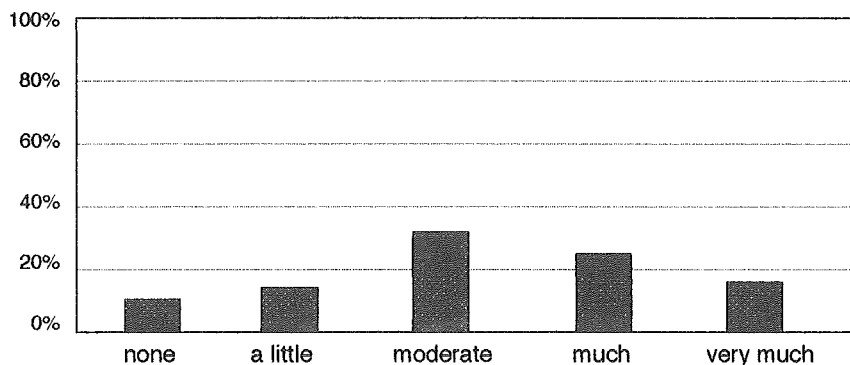


Fig 6

Health related QOL

Concerns about marriage or inheritance ?



Concerns about the future ?

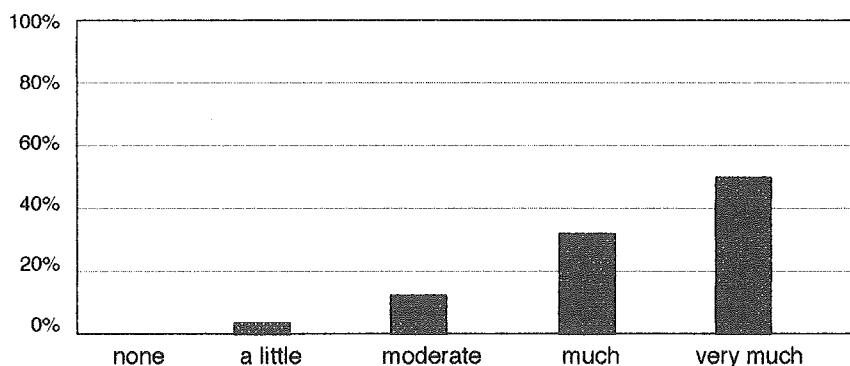
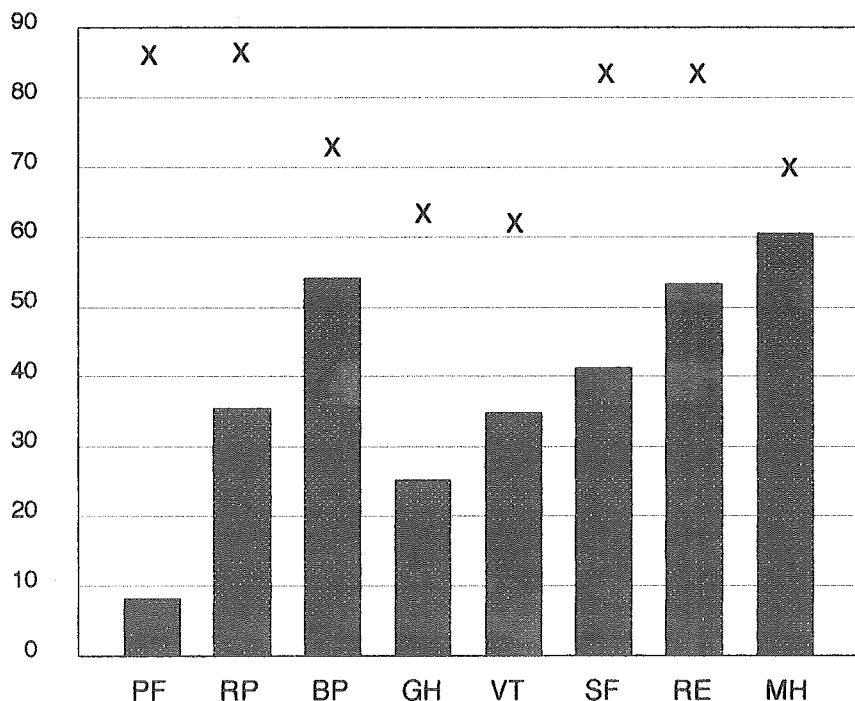


Fig 7

Collective data of basic QOL

good

Patient data



- PF : physical functioning
- RP : role-physical
- BP : bodily pain
- GH : general health perception
- VT : vitality
- SF : social functioning
- RE : role-emotional
- MH : mental health

bad

X National average level

Fig 8 Collective data of basic QOL
Scoring based on national standard level

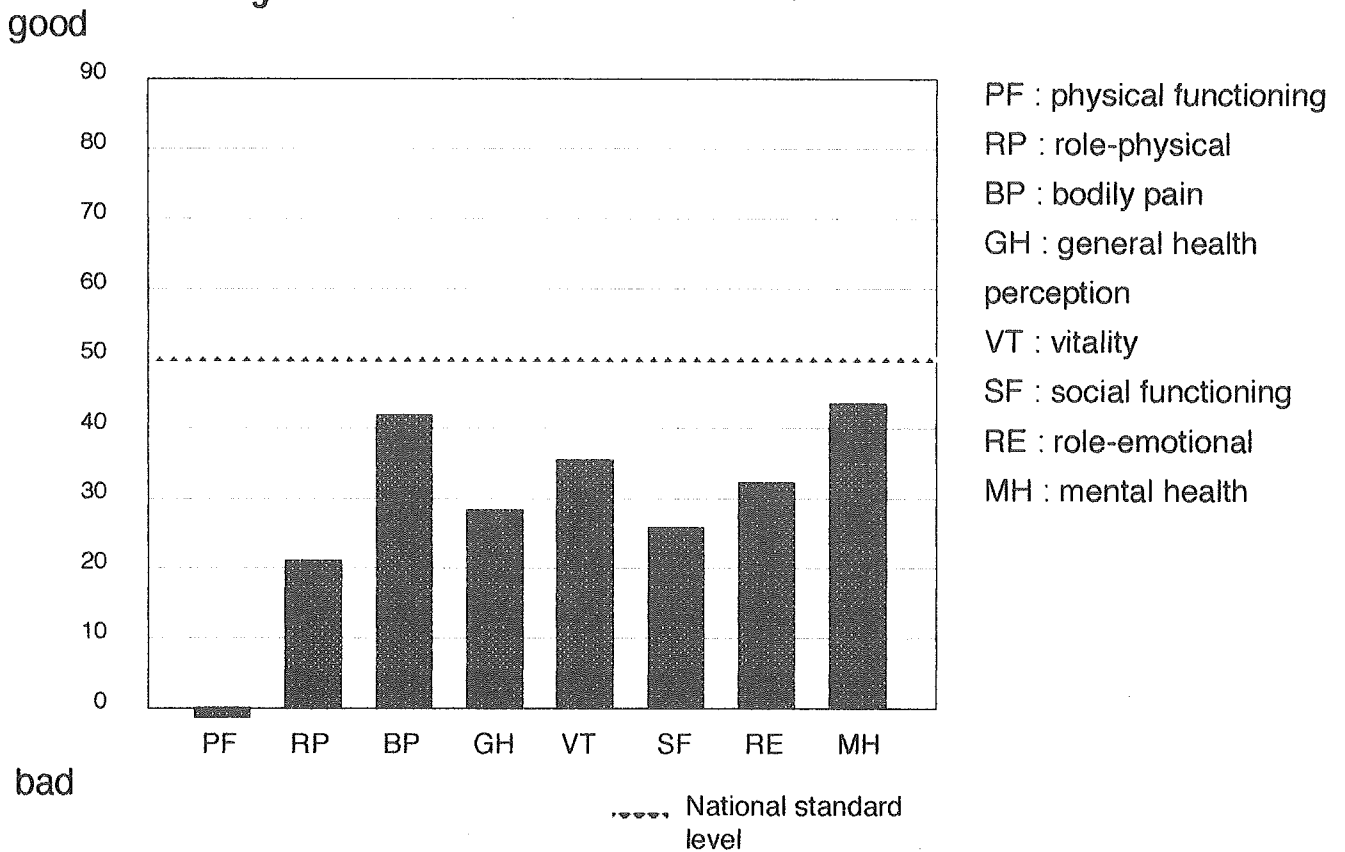


Fig 9 Physical and Mental Compartment Summary

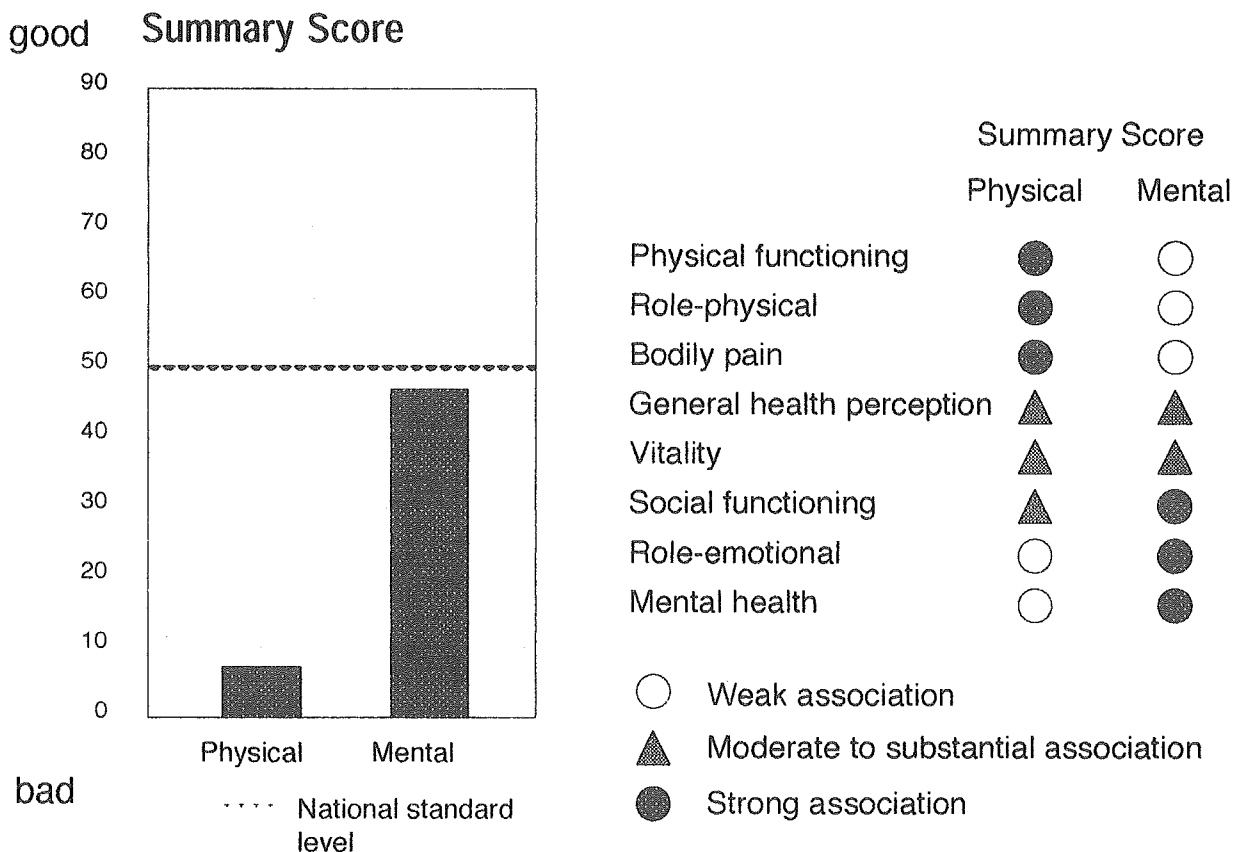


Fig 10

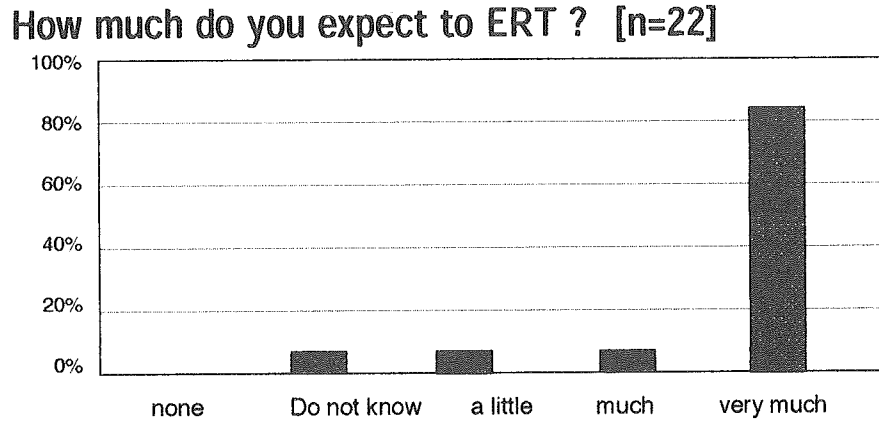
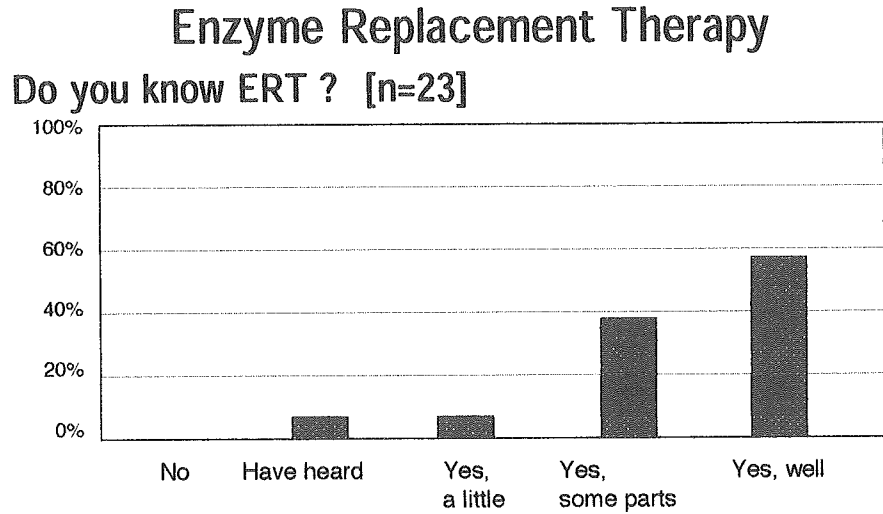
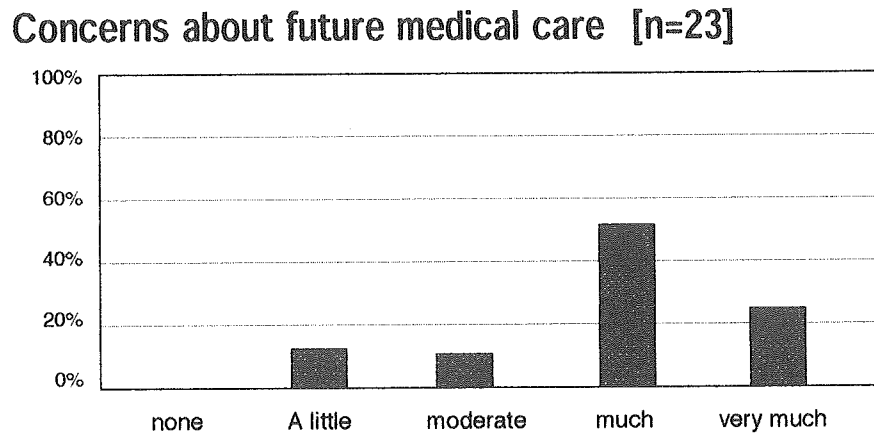
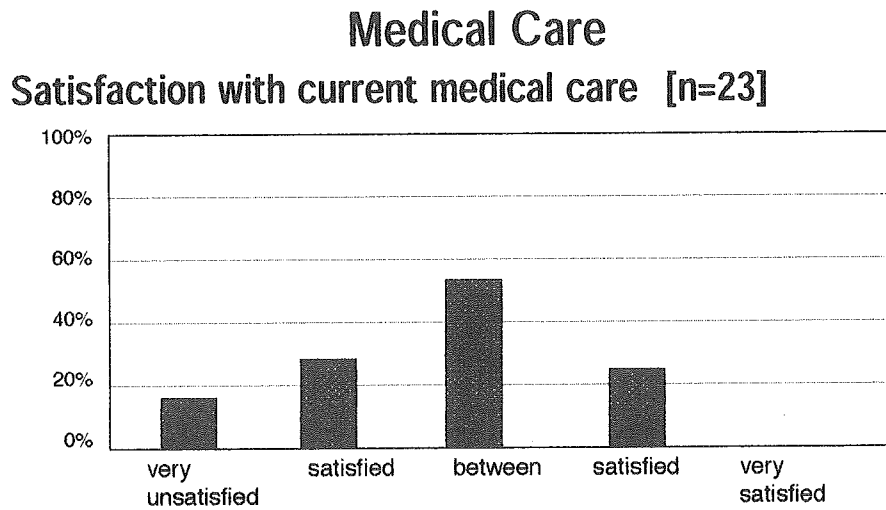


Fig 11



ライソゾーム病（ファブリー病含む）調査研究

分担研究者：田中あけみ（大阪市立大学・大学院医学研究科・発達小児医学・助教授）

研究要旨

ムコ多糖症の親の会の患者家族に対し、出生前診断の意識調査を行った。質問はアンケート形式で、父親、母親別々に同じ質問に答えてもらった。158 名に質問用紙を送り、90 名の回答を得た。出生前診断の認知度は、父親 39%、母親 59%であった。出生前診断を希望する人は、父親 56%、母親 63%であった。過去に出生前診断を受けた人では、父親では 100%の人が受けてよかったと思っていたが、母親では、2 名の人が「いいえ」と答えていた。もし、出生前診断ができなければどうするかという質問では、父親では、「避妊し、妊娠してしまったら人工流産する」が 14%、「避妊するが、妊娠してしまったら産む」が 23%、「避妊しない」が 48%で、避妊しないという人が最も多かったのに対し、母親では、それぞれ 27%、31%、30%と、どれも同じ割合であった。病型別では、I 型では父も母も病気の子どもを産みたくない人が多かったのに対し、II 型では少なかった。III 型では父は産んでもかまわないという人が多く、母は産みたくない人が多かった。母親の方が、父親より出生前診断に積極的であった。他方、出生前診断を行ったことについては、すべての父親はよかったと思っていたが、母親は複雑な心の反応を示していた。病型別では、病気の重症度と産みたくない意思とは関係がなかった。また、治療法の普及度とも関係がなかった。

A. 研究目的

効果的な治療法のない遺伝性の疾患に対し、両親の希望により出生前診断が選択されることがある。その選択は、効果的な治療法のあるなしで異なってくるものと推測される。

遺伝性難治性疾患のひとつである先天性ムコ多糖症は、ムコ多糖を分解する酵素が欠損するライソゾーム病であり、欠損酵素の違いや症状により多くの型がある。古くからは、骨髄移植が行われてき

たが、I 型、VI 型および II 型軽症型以外ではあまり効果がないとされる上、手技上の危険やドナーの確保の困難さから、適応とされる患者は一部である。近年、I 型、II 型の酵素補充療法が開発され、まもなく日本でも使用が出来るようになるものと期待されている。

今回、先天性ムコ多糖症の親の会の患者家族に対し、出生前診断の意識調査を行った。型別に結果をまとめることにより、臨床症状の違いや治療法の普及状況

によって意識の違いがあるかを検討した。さらに、父と母の違いも検討した。

B. 研究方法および対象

ムコ多糖症の親の会の患者家族に対し、出生前診断の意識調査を行った。質問はアンケート形式で、回答とともに郵送とした。父親、母親別々に同じ質問に答えてもらった。形式は、選択形式に自由記述を加えたものとした。

(倫理面への配慮) ムコ多糖親の会の事務局の許可を得て、事務局より質問用紙を送ってもらった。回答は無記名とした。

C. 研究結果

アンケートの回収率は 60% (90/158) で、内訳は、I 型 10%、II 型 51%、III 型 16%、IV 型 7%、VI 型 2%、ムコリピドーシス 14%であった。この割合は、ムコ多糖親の会会員の内訳とほぼ同じであった。6 家族で父が不在であった。

質問 1: 出生前診断を知っていましたか?

父では、はい 39%、いいえ 61%。母では、はい 59%、いいえ 41%。

質問 2: 出生前診断を受けたことがありますか? 受けてよかったと思いますか?

受けたことがあるのは 18 家族、受けてよかったと思ったのは、父では 14/14 名で全員がよかったと思っていたが、母では 16/18 名であった。良かったと思えなかった 2 名の母親は、ともに健常児を得ることが出来ていなかった。

質問 3: 妊娠したとき、出生前診断を受けたいと思いますか?

はいと答えたのは、父が 56%、母が 63% であり、理由としては「介護ができない」「子どもがかわいそう」「産むか産まないかの心構えが出来る」が挙げられていた。

質問 4: もし、出生前診断が出来ないとしたらどうしますか?

父では、(a)避妊し、妊娠してしまったら人工流産するが 14%、(b)避妊するが、妊娠してしまったら産むが 23%、(c)避妊しないが 48%、(d)分からない、無回答が 15%であったのに対し、母では、(a)が 27%、(b)が 31%、(c)が 30%、(d)が 12%であった。父は避妊しないという意見が多く、母は避妊するという意見が多かった。病型別では、I 型では父も母も病気の子どもを産みたくない人が多かったのに対し、II 型では少なかった。III 型では父は産んでもかまわないという人のほうが多く、母は産みたくない人のほうが多かった。III 型では父は産んでもかまわないという人が多く、母は産みたくない人が多かった。

D. 考察

母親の方が、父親より出生前診断に対する知識は多く、また、積極的で、病気の子どもを持つ不安がより強かった。しかし、一方では、人工流産に対する罪悪感母の方がより強く感じており、出生前診断をしたことについて 100%喜べない気持ちを持っていた。出生前診断が出来ない場合には、母親は避妊の選択をし、父親は避妊しないという選択をする傾向が強かった。母親は、病気を心配しながら妊娠を継続するストレスを強く感じており、また、患児の介護のストレスも母

親に強いことが原因と推定された。

病型別では、I型のほうがII型より産みたくないという人の割合が多く、重症度と産みたくない意思とは関係が無かった。さらに、I型は、骨髄移植の効果が最も良いとされている上、酵素製剤も最も早く認可される見込みであることから、治療法の普及とも関係が無いものと思われた。

E. 研究発表

(学会発表)

- 1) 田中あけみ、澤田 智、山野恒一 「ムコ多糖症親の会患者家族に対する出生前診断の意識調査」 第50回日本人類遺伝学会 (2005年9月、岡山)
- 2) 田中あけみ、澤田 智、山野恒一 「ムコ多糖症親の会患者家族に対する出生前診断の意識調査」 第48回日本先天代謝異常学会 (2005年11月、熊本)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

ライソゾーム病症例 2 例における在宅人工呼吸器治療の経験

（テイザックス病とゴーシェ病）

分担研究者 高柳正樹 千葉県こども病院小児救急総合診療科部長

研究要旨：ライソゾーム病は中枢神経系に重篤な合併症をきたすことが多く、長い経過中に呼吸障害をきたし人工呼吸器装着を余儀なくされることも多い。今回テイザックス病とゴーシェ病の各 1 症例において在宅での人工呼吸器治療 (HMV) を行ったので報告した。

当院で 2000 年 4 月より治療、管理しているがライソゾーム病症例 18 症例中 6 例に気道、呼吸機能の問題から気管切開を行っている。早期に死亡した 4 例を除けば 14 例中 6 例と高頻度である。これら症例は症状が進行していけば、いずれ在宅呼吸器治療管理が必要になっていくものと思われる。

HMV のほうが明らかに患者さん家族の介護の負担は減少し、患者さんの肺感染症の頻度も減少した。HMV を行うには公的な援助、および地域での援助体制の確立が不可欠であることを再確認した。

A. 研究目的

ライソゾーム病は中枢神経系に重篤な合併症をきたすことが多く、長い経過中に呼吸障害をきたし人工呼吸器装着を余儀なくされることも多い。今回テイザックス病とゴーシェ病の各 1 症例において在宅での人工呼吸器治療 (HMV) を行ったので報告する。

当院にて在宅人工呼吸器療法を受けている症例を検討し、ライソゾーム病における在宅人工呼吸器療法の特徴につき検討した。ライソゾーム病症例の気管切開の割合などを調査し、今後の人工呼吸器装着の必要性なども検討した。

これらの治療法の選択に当たっては、患者の保護者に十分な説明を行い了解を得て行った。

B. 症例

テイザックス病の症例は 4 歳 5 ヶ月時に

気管切開と喉頭気管分離術を行った。手術後抜管できず人工呼吸器管理となり、4 歳 7 ヶ月時在宅人工呼吸器管理となった。ゴーシェ病の症例は生後 10 ヶ月に気管切開を行った。1 歳 6 ヶ月時に人工呼吸器管理となり、1 歳 9 ヶ月時在宅人工呼吸器管理となった。

C. 研究結果

在宅人工呼吸器治療にむけて看護師を中心に患者の両親に十分な教育をし、院内での経験宿泊や併設の患者家族のための宿舎での宿泊などを行って準備を整えた。在宅人工呼吸器療法は大きな問題なく行われている。在宅人工呼吸器療法のほうが明らかに患者さん家族の介護の負担は減少し、患者さんの肺感染症の頻度も減少した。

当院では各種の疾患のため在宅での人工呼吸器管理を 17 例の症例に行っている。そ

の内訳を表2に示した。在宅治療開始年齢は最低が1歳最高では13歳である。現在年齢は最低2歳最高23歳である。ゴーシェ病の症例が最少年齢である。

当院で2000年4月より治療、管理しているがライソゾーム病症例18症例の気管切開の有無、在宅人工呼吸治療の有無、生死についてまとめたものを表1に示す。18症例中6例に気道、呼吸機能の問題から気管切開を行っている。早期に死亡した4例を除けば14例中6例と高頻度である。これら症例は症状が進行していけば、いずれ在宅人工呼吸器治療が必要になっていくものと思われる。

D. 考案

在宅人工呼吸器療法の適応は厳密には決められない。家族との相談により決定すべきものであると考えられた。

在宅人工呼吸器療法は症例を選べば患者

の呼吸器合併症を減らせるのみならず、介護者の負担の軽減を計ることができることが判明した。

在宅人工呼吸器療法を行うには公的な援助、および地域での援助体制の確立が不可欠であることを再確認した。

E. 結論

医療技術が発達した現在患者へのサポートを如何に行うかが問われている。今回経験した症例を基礎に、ライソゾーム病患者に対しての治療法についてさらに検討する必要があると思われた。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1

千葉県こども病院で治療管理しているライソゾーム病患者一覧(2000.4)

	症例数	気管切開例	在宅人工呼吸器	死亡例
Hurler D	1	0	0	1
Hunter D	5	1	0	1
I-cell D	4	1	0	2
Gaucher D	4	2	1	0
Tay-Sachs D	1	1	1	0
Ceroid lipofuscinosis	2	1	0	0
Salla D	1	0	0	0

表 2

千葉県こども病院の在宅呼吸器管理症例 17 例

性別	現在年齢	在宅開始年齢	病名	住所
男	10 歳	7 歳	筋ジストロフィー	鴨川市
男	6 歳	13 歳	ウェッドニッヒホフマン病	千葉市
女	7 歳	4 歳	ヌーナン症候群	千葉市
男	4 歳		リー脳症	八千代市
男	18 歳	6 歳	筋ジストロフィー	千葉市
女	17 歳	11 歳	巨頭症、呼吸不全、側弯	八千代市
女	10 歳	3 歳	ウェッドニッヒホフマン病	船橋市
男	12 歳	14 歳	先天性ミオパチー	多古町
男	6 歳	1 歳	ネマリンミオパチー	船橋市
女	10 歳	4 歳	気管狭窄	千葉市
男	21 歳	7 歳	重心	八街市
男	4 歳	2 歳	キアリ奇形 二分脊椎	千葉市
男	16 歳	3 歳	筋ジストロフィー	白井市
男	19 歳	7 歳	ペルオキシゾーム病	松尾町
男	2 歳	1 歳	ゴーシェ病	千葉市
女	4 歳	4 歳	テイザックス病	茨城県
男	3 歳	3 歳	頭蓋咽頭腫	
男	23 歳	13 歳	ウェッドニッヒホフマン病	館山市

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（分担）研究報告書

ライソゾーム病患者の心機能とQOL改善に資する研究

（分担）研究者 桜川宣男 東京小児療育病院 病院長
協力研究者 武井理子（東京小児療育病院）
佐々木征行（国立精神・神経センター武蔵病院）

研究要旨：ライソゾーム病患者の生活の質(Quaiity of life, QOL)の改善に資するための調査研究を行った。選択的脊髄後根遮断術 (selective dorsal rhizotomy, SDR) を施行された1例は、ADLが著名に改善した。また眼輪筋緊張亢進症に対してBotulinum toxin typeA (Botox) の筋注が緊張を和らげる効果が示した。本年度はj重症児施設に入所または通院している9例における心機能に焦点をしばって検討した。3人は呼吸器使用、3人は気管切開、2人は酸素療法。心電図、エコーグラム、胸部CTなどで検討したので報告した。

A. 研究目的

昨年度は、重症心身障害児施設に入院または通院しているライソゾーム患者 (LSD) のQOLについてアンケート様式による調査を行った。今年度は、心機能について調査し、またQOL改善に貢献する治療法について検討することを目的とする。

B. 研究方法

重症心身障害児施設に入院または外来に通院している患者9名について検討した。MPS 4例、MLD 2例、GLD 2例、CLN 1例である。

（倫理面への配慮）

対症患者の了解を得て行った。また昨年度の調査研究は大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

対症とした患者は10年から26年間の経過観察されている。年齢は11から30歳。ほぼ全員がベッド上生活であり、7人が経管栄養である。2人は刺激に無反応であり、4人は言語機能は失われている。3人は呼吸器使用、3人は気管切開、2人は酸素療法を受けている。心機能については基本的には良好である。MPSII型の2人は心弁疾患であり、1人は心室壁の肥厚である。MPS IIIA型は、僧房弁逸脱が認められた。

またQOLの改善に資する治療法が2人に施行されていた。22歳MLD患者には、SDR術が施行された。著大な側彎のため仰臥位がとれなかったが、座位がとれ、改造車椅子の使用も可能となった。

GLD (18歳、女兒) は、角膜炎、虹彩脱出、眼窩フレグモーネのために右眼球摘出された。そのごも眼輪筋の緊張亢進のため、義眼が脱出した。そこでBotoxの局所への筋注をおこなった。症状は著名に鎮静して落ち着いた。このように重症LSD患者の緊張亢進に対してSDR術やBotox筋注が有効例であった。

D. 考察

LSDは進行性の疾患であり、特に末期における合併症がQOLの悪化に問題となる。しかしSFR術やBotox筋注が有効例があり、考慮すべき方法である。MPS患者の心機能異常を検討した。

E. 結論

LSD患者についてQOL改善に資する研究を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表
武井理子、桜川宣男、衛藤義勝他：ライソゾーム病の診断フローチャート。「小児科」に連載予定。
2. 学会発表
椎木俊秀、桜川宣男、舟橋満寿子、鈴木康之：BiPAPが有効であったムコ多糖症II型睡眠時無呼吸症候群の1例。日本小児神経学会。平成17年5月、熊本。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
(分担研究報告)

分担研究課題：ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究

尿を用いた Fabry 病の無侵襲の早期診断法の評価
—ELISA 法による尿 α -ガラクトシダーゼ A 蛋白の測定およびタンデム
質量分析計による尿グロボトリアオシルセラミドの測定—

研究要旨

我々は、Fabry 病の無侵襲の早期診断法を開発するために、抗 α -ガラクトシダーゼ A (α -gal A) モノクローナル抗体を用いた ELISA 法によって尿 α -gal A 蛋白を測定すると共に、タンデム質量分析法によって尿グロボトリアオシルセラミド (GL-3) を測定して、両者の成績を比較検討した。古典型 Fabry 病のへミ接合体は何れの方法でも診断は可能であったが、ヘテロ接合体は両者を併用して診断するのが良いと思われた。心型および腎型異型 Fabry 病の診断においても両者を併用して診断するのが良いと思われるが、今後更に症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

分担研究者

北川照男（東京都予防医学協会理事長）

研究協力者

鈴木 健（東京都予防医学協会部長）

石毛信之（東京都予防医学協会主査）

大和田操（女子栄養大学大学院教授）

小林正史（東京慈恵会医科大学小児科）

大橋十也（東京慈恵会医科大学小児科
助教授）

衛藤義勝（東京慈恵会医科大学小児科
教授）

大浦敏博（東北大学医学部小児科
助教授）

小高秀雄（小高クリニック院長）

田中あけみ（大阪市立大学大学院教授）

研究目的

我々は、尿中の α -gal A 蛋白と GL-3 をそれぞれ ELISA 法およびタンデム質量分析計で測定する方法を開発し、

これらの二つの方法を用いた Fabry 病の無侵襲の早期診断法について検討した。即ち、古典型 Fabry 病、腎型・心型異型 Fabry 病患者および健常対照群、各々の尿 α -gal A 蛋白と GL-3 を測定し、その成績を比較検討して、本法が Fabry 病の早期診断法として有用か否かの評価を行なった。

対象および研究方法

対象は 432 名の健常対照群（小学生 179 名、中学生 136 名、高校生 136 名、成人 20 名の随時尿、Fabry 病へミ接合体 40 名（古典型 34 名、腎型 3 名、心型 3 名）、およびヘテロ接合体 29 名（古典型 25 名、腎型 1 名、心型 3 名）の酵素補充療法 (ERT) 開始前の随時尿を用いて、各々の検討を行った(表 1)。

尿 α -gal A 蛋白の測定は、米国ゾエガ
ム社から分与された抗ヒトモノクローナル抗体

および抗ヒトウサギポリクローナル抗体を組み合わせたサンドイッチ・ELISA 法により行った。尿 GL-3 の測定は、既に我々が報告したマルチ質量分析計を用いた直接法によって測定した。

倫理面への配慮

尿を採取する場合は、研究目的および用途について事前に文書によって説明し、被検者より承諾書(検査申込書)の提出を得てから研究を行った。

結果

1. 尿 α -gal A 蛋白の安定性

尿 α -gal A 蛋白の各温度での安定性について尿を採尿直後に 25°C および 4°C に保存し、それぞれ経時的にその量を測定した。その結果、3 例の健常成人の尿を 25°C に保存した場合の平均値は 1 日目で 84% (range:71-91%)、3 日目では 74% (range:58-84%) であり、日数が経過すると α -gal A 蛋白が減少するのが認められた。しかし、7 例の健常成人の尿を 4°C に保存した場合は 1 日目で平均 98% (range:89-103%)、3 日目では 73% (range:62-84%) であった(表 2)。これらの結果から採尿後直ちに 4°C に保存し、採尿した日か、少なくともその翌日に α -gal A 蛋白を測定した。しかし、採尿後速やかに測定できない場合は、尿を凍結して 7 日以内にこれを測定した。他方、同一検体で凍結融解を繰り返した場合、3 回目で約 30% の減少が認められたので、凍結融解を繰り返したものはこの検討には使用しなかった(表 3)。

2. 尿 α -gal A 蛋白と活性の相関

2 例の古典型 Fabry 病ヘミ接合体患者と 38 例の健常人における尿 α -gal A 蛋白測定値と活性測定値の間には正の

相関が認められ、ピアソン係数は 0.911 であった(図 1)。

3. 血清および尿における α -gal A 蛋白の相関

9 例の健常成人と 10 例の古典型 Fabry 病ヘミ接合体患者および 3 例の古典型ヘテロ接合体患者の血清と尿の α -gal A 蛋白と測定したところ、両者の値には正の相関が認められ、ピアソン係数は 0.758 であった(図 2)。

3. 前に述べたように健常人 432 例随時尿の GL-3 の測定結果は、 $0.08 \pm 0.06 \mu\text{g}/\text{mg Cr.}$ (range 0.01-0.57 $\mu\text{g}/\text{mg Cr.}$)、 α -gal A 蛋白は平均 $73.6 \pm 35.4 \text{ ng}/\text{mg Cr.}$ (range 2.2-240.2 $\text{ ng}/\text{mg Cr.}$) であり、これらのヒストグラムから得られた 95% タイル GL-3 の cut-off 値は $0.17 \mu\text{g}/\text{mg Cr.}$ 以上に、5% タイル α -gal A 蛋白の cut-off 値は $34.0 \text{ ng}/\text{mg Cr.}$ 以下に設定され、GL-3 が 95% 以上、 α -gal A 蛋白が 5% タイル以下の場合は再採尿を依頼した。

4. 34 例の古典型 Fabry 病ヘミ接合体患者の GL-3 および α -gal A 蛋白測定値は、それぞれ $12.72 \pm 11.29 \mu\text{g}/\text{mg Cr.}$ (range 0.81-52.25 $\mu\text{g}/\text{mg Cr.}$)、 $3.92 \pm 7.29 \text{ ng}/\text{mg Cr.}$ (range 0.00-28.26 $\text{ ng}/\text{mg Cr.}$) であり、両者とも正常対照群と比較して明らかな有意差 ($p < 0.001$) を認め、両者の何れを用いても古典型 Fabry 病ヘミ接合体患者の診断は可能であった。

25 例の古典型 Fabry 病ヘテロ接合体患者の GL-3 および α -gal A 蛋白測定値は、それぞれ $0.91 \pm 0.78 \mu\text{g}/\text{mg Cr.}$ (range 0.05-3.41 $\mu\text{g}/\text{mg Cr.}$)、 $19.83 \pm 17.20 \text{ ng}/\text{mg Cr.}$ (range 0.00-59.52 $\text{ ng}/\text{mg Cr.}$) であり、その平均値は対照群と比較してヘミ接合体患者と同様に有意差 ($p < 0.001$) が認められたが、25 例中 3 例の尿 GL-3 は 95% 以下であり、25

例中6例の尿 α -gal A 蛋白は5%タイル以上を示し、対照群と区別できなかつた。しかし、GL-3 および尿 α -gal A 蛋白、両者とも正常範囲にあったのは1例のみであり、両者を用いて診断するのが良いと思われた。

5. 3例の心型異型 Fabry 病ヘミ接合体患者のGL-3 および α -gal A 蛋白測定値は、それぞれ $5.0\mu\text{g}/\text{mgCr.}$ (range 0.15-7.71 $\mu\text{g}/\text{mgCr.}$)、 $5.0\text{ng}/\text{mg Cr.}$ (0.11-11.80 $\text{ng}/\text{mg Cr.}$)であり、 α -gal A 蛋白はすべての例で5%タイル以下を示し患者として診断が可能であったが、GL-3 では3例中1例に95%タイル以下の正常範囲のものが認められた。

また、3例の心型異型 Fabry 病ヘミ接合体患者のGL-3 および α -gal A 蛋白測定値は、それぞれ $0.70\mu\text{g}/\text{mgCr.}$ (range 0.31-1.47 $\mu\text{g}/\text{mgCr.}$)、 $8.40\text{ng}/\text{mg Cr.}$ (range 4.60-14.93 $\text{ng}/\text{mg Cr.}$)であり、何れの場合でも異常と診断することが可能であった。

6. 3例の腎型異型 Fabry 病ヘミ接合体患者のGL-3 および α -gal A 蛋白測定値は、それぞれ $1.98\mu\text{g}/\text{mg Cr.}$ (range 0.20-4.44 $\mu\text{g}/\text{mgCr.}$)、 $19.70\text{ng}/\text{mgCr.}$ (range 16.02-26.60 $\text{ng}/\text{mg Cr.}$)であり、何れの場合でも全例患者として診断が可能であった。しかし、84歳の腎型異型 Fabry ヘミ接合体患者のGL-3 および α -gal A 蛋白測定値は、それぞれ $0.09\mu\text{g}/\text{mg Cr.}$ および $46.85\text{ ng}/\text{mg Cr.}$ であり、両者ともに正常対照群と区別することができなかつた(図3,4)。

考察

尿をELISA法による尿 α -gal A 蛋白の測定とタンデム質量分析計による尿GL-3の測定を同時に行なうと、古典型の Fabry 病ヘミ接合体は100%発見す

ることが可能であり、古典型ヘテロ接合体も約95%の症例を発見できると思われ、Fabry 病の一次スクリーニング法として本法は有用と思われた。しかし、心型や腎型異型症の診断については、なお問題が残されており、例数を増やして今後更なる検討を行う予定である。

研究発表

1.論文発表

Kitagawa M, Ishige N, Suzuki K, T, Owada M, Ohashi T, Kobayashi M, et al. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide (GL-3) in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol. Genet. Metab.* 2005; 85: 196-202

2.学会発表

1) Kitagawa T, Owada M, Ishige N, Suzuki K, Ohashi T, Eto Y, et al. Pilot Study of mass-screening for Fabry's disease (FD) by measuring globotriaosylceramide (GL-3) in whole urine samples using tandem mass spectrometry (TMS). *Jap. J. Inherit. Metab. Dis.* 2003; 26(Suppl. 2): 157.

2) 石毛信之、鈴木 健、大和田操、大橋十也、北川照男、他.

Tandem 質量分析計を用いた尿中 Globotriaosylceramide(GL-3)測定による Fabry 病スクリーニング法の研究. *Jap. J. Soc. Mass-screening* 2005; Vol.15: 62

3) 鈴木 健、石毛信之、大和田操、大橋十也、北川照男、他. 尿を用いた Fabry 病の診断法の研究. *Jpa J Inherit. Metab. Dis.* 2005; 21(2): 69

表1. Characteristics of Fabry disease patient groups

Clinical phenotype	Classic type		Cardiac variant		Renal variant	
	Hemizygous	Heterozygous	Hemizygous	Heterozygous	Hemizygous	Heterozygous
No. of patients	34	25	3	3	3	1
Proteinuria (positive rate)	17/34	6/25	0/3	1/3	3/3	1/1
Age (years)						
Mean	37	49	27	57	47	84
Range	5-63	8-67	17-36	46-67	34-69	-

表2.保存条件による α -gal A の安定性 (1)

1.4°C保存 (%)

保存期間	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	平均 (range)
1日目	102	89	96	103	94	101	89	98 (89-103)
3日目	77	68	62	84	70	81	72	73 (62-84)
6日目	67	61	59	90	55	66	58	65 (55-90)

2.25°C保存 (%)

保存期間	No.1	No.2	No.3	平均 (range)
1日目	91	99	71	84 (71-91)
3日目	58	84	79	73 (58-84)
5日目	21	59	23	34 (21-59)
7日目	3	63	5	24 (3-63)

表3.保存条件による α -gal A の安定性 (2)

3. Freezing and thawing (凍結融解の繰り返し、%)

保存期間	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	平均 (range)
1回目	101	82	98	102	97	101	99	97 (82-102)
2回目	79	68	66	84	63	82	70	73 (63-84)
3回目	80	64	67	84	53	82	68	71 (53-84)

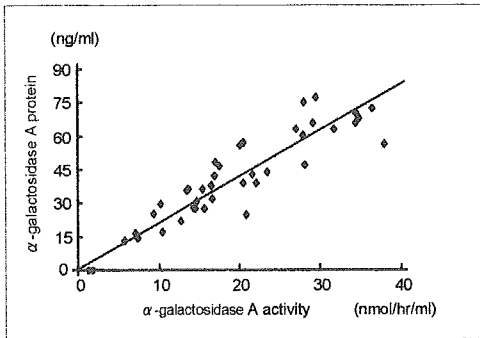


Fig.1 Correlation of α -galactosidase A protein and enzyme activity in urine from healthy controls and hemizygotes with classic Fabry disease

Alpha-galactosidase A (α -gal A) protein and enzyme activity in urine from 38 healthy controls (●) and 2 hemizygotes with classic Fabry disease (●) were measured. A significant correlation between α -gal A protein concentration and activity was observed (Pearson correlation, 0.991).

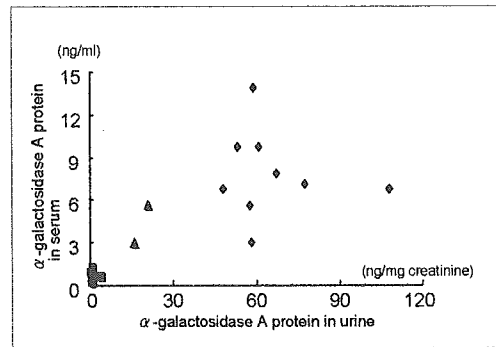


Fig. 2 Correlation of α -galactosidase A protein concentration in serum and urine from healthy controls, hemizygotes and heterozygotes with classic Fabry disease

Urine and serum were collected at same time from 9 healthy controls (●), 10 hemizygotes (■) and 3 heterozygotes (▲) with classic Fabry disease. Alpha-galactosidase A (α -gal A) protein was measured. A significant correlation between α -gal A protein in serum and urine was observed (Pearson correlation, 0.758).

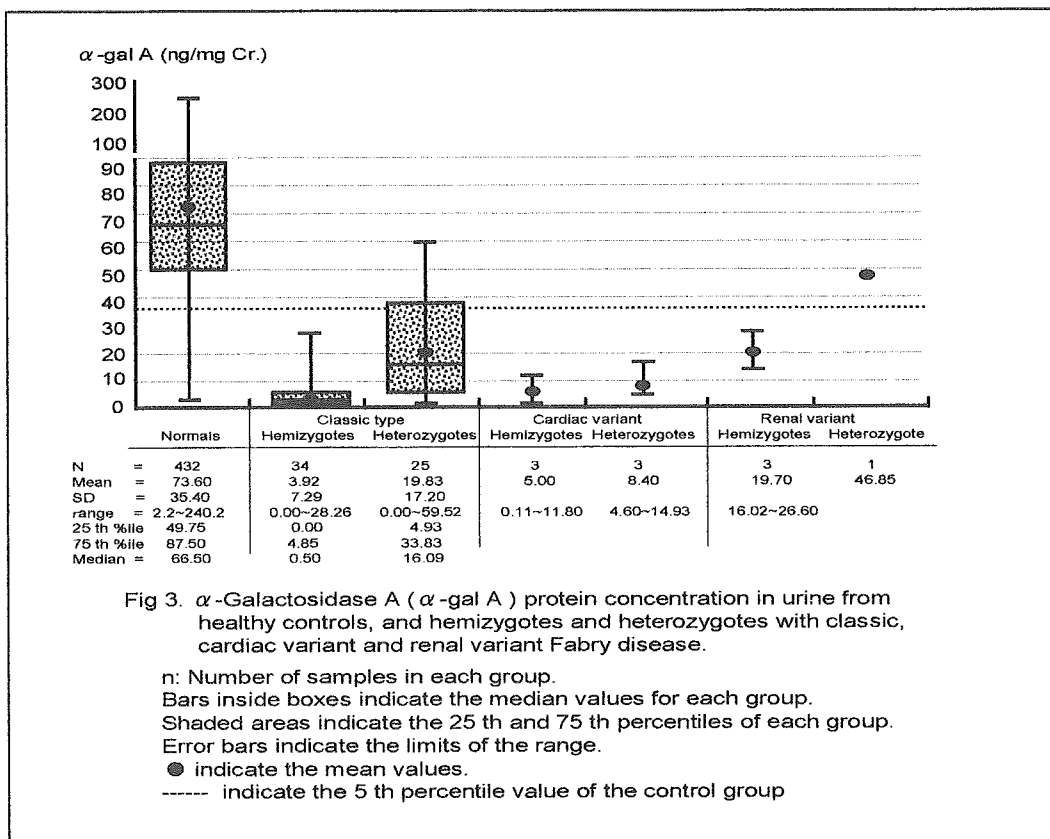


Fig 3. α -Galactosidase A (α -gal A) protein concentration in urine from healthy controls, and hemizygotes and heterozygotes with classic, cardiac variant and renal variant Fabry disease.

n: Number of samples in each group.
 Bars inside boxes indicate the median values for each group.
 Shaded areas indicate the 25 th and 75 th percentiles of each group.
 Error bars indicate the limits of the range.
 ● indicate the mean values.
 ----- indicate the 5 th percentile value of the control group