

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究年度終了報告書

ファブリー病の診断指針の作成における臨床調査

分担研究者：坪井 一哉（名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科）

研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (Gb3：別名 GL3, CTH)などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。遺伝形式はX連鎖劣性遺伝形式であり、ヘテロ接合体(heterozygote)の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほど severe の重篤な症例まで、その臨床経過は多彩となるのが近年になり報告されている。今回、ファブリー病の診断指針の作成にあたり臨床所見の調査を行い、これらの所見をもとに診断指針の作成を行った。

A. 研究目的

ファブリー病の診断指針を作成する。

B. 研究方法

ファブリー病は、心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。また、ヘテロ接合体(heterozygote)の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほどの重篤な症例まで、その臨床経過は多彩となるのが近年になり報告されている。今回、ファブリー病の診断指針の作成にあたり基礎的な臨床所見の調査を行った。

(倫理面への配慮)

本調査は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働省の「臨床試験に関する倫理指針」に基づき、名古屋セントラル病院の倫理委員会の承認を得て行った。解析にあたり個人が特定できるような情報は使用していない。また、診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

酵素活性、発症時年齢、疼痛発作、被角血管腫、発汗障害、精神障害、脳血管障害、角膜混濁、耳鳴り、眩暈、下痢、狭心症、左室肥大、尿蛋白、腎不全などの臨床所見の調査を行った。酵素活性は、男性では低値であったが、女性では正常の症例も多く認められた。発症時年齢は、男性は学童期であったが、女性は様々であった。

角膜混濁は、男女ともに高頻度で認められたが、疼痛発作、被角血管腫、発汗障害は、男性症例に高頻度で認められた。女性の臨床所見は、無症状から、古典型の男性と同様に重篤な左室肥大、腎障害を伴う症例が認められ、多彩な症状が認められた。

D. 考察

ファブリー病の遺伝形式はX連鎖劣性遺伝形式であり、男性(古典型)の場合、年齢と共に臓器障害の一定の傾向が認められたが、ヘテロ接合体の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほどの重篤な症例まで、

その臨床経過は多彩であった。また、酵素活性も正常から低下まで様々であり、ヘテロ型の確定診断において遺伝子解析は重要な所見であると考えられた。今回、これらの所見をもとに診断指針の作成を行った。

#### E. 結語

ファブリー病の診断指針の作成における基礎的な臨床調査を行った。これらの結果をもとにファブリー病の診断指針の作成を行った。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表 なし

##### 2. 学会発表

- 1) 坪井一哉, 山本浩志, 太田敦子. ファブリー病に対する agalsidase beta を用いた酵素補充療法の有効性の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 総会; 2014; 仙台; 2014.
- 2) 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病に対する agalsidase alfa を用いた酵素補充療法の有効性の検討. 第 56 回日本先天代謝異常学会 総会; 2014; 仙台; 2014.
- 3) 山本浩志, 坪井一哉. 難聴とめまい症状を繰り返すファブリー病 2 症例の臨床経過. 第 56 回日本先天代謝異常学会 総会; 2014; 仙台; 2014.
- 4) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F. Evaluation of the efficacy of enzyme replacement therapy for impaired renal function in Fabry disease. SSIEM 2014 Annual Symposium 2014 September 2nd - 5th Innsbruck, Austria; 2014.
- 5) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F. Evaluation of the efficacy of enzyme replacement therapy for cardiac hypertrophy in Fabry disease. SSIEM

2014 Annual Symposium 2014 September 2nd - 5th Innsbruck, Austria; 2014.

- 6) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H, Somura F. Evaluation of therapeutic efficacy in Fabry disease using Lyso-Gb3 as an indicator. SSIEM 2014 Annual Symposium 2014 September 2nd - 5th Innsbruck, Austria; 2014.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし