

## ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の研究

分担研究者： 中村公俊（熊本大学大学院生命科学研究部小児科学分野 教授）

### 研究要旨

ファブリー病の診断には血液中や白血球のガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。本研究ではファブリー病の診断指針を策定し、早期診断の環境を整える。

### 研究協力者

三淵 浩 熊本大学医学部附属病院新生児学寄  
附講座 特任教授  
松本志郎 熊本大学医学部附属病院総合周産期  
母子医療センター 准教授  
百崎 謙 熊本大学医学部附属病院小児科 診  
療助手  
城戸 淳 熊本大学医学部附属病院小児科 診  
療助手  
遠藤文夫 くまもと江津湖療育医療センター  
総院長

### A．研究目的

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針を作成する。

### B．研究方法

これまで発表されている報告や成書を集約し、本疾患に関する情報を渉猟した。  
（倫理面への配慮）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

ファブリー病（Fabry Disease）の診断指針の診断指針

#### ．疾患概要

ファブリー病はライソゾーム内の加水分解酵素であるガラクトシダーゼ（ $\alpha$ -galactosidase, EC 3.2.1.22）の活性の低下によって、糖脂質が組織や体液中に蓄積し、心不全、腎不全、脳血管

障害など多彩な臨床症状を呈する遺伝性疾患である。その診断には血液中や白血球のガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。またヘテロ接合体の女性では、X染色体不活化の程度の違いによって、無症状から、心臓、腎臓などの単一臓器の障害、古典型と同様の複数の臓器にわたる障害までさまざまな病型を示すことに注意が必要である。

ろ紙血検体のガラクトシダーゼ活性測定による新生児スクリーニングの試みは、イタリア、台湾、日本などで行われており、男児における頻度は、約4,000～9,000人に1人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ30,000～40,000人に1人とされている。これまでのわが国での新生児スクリーニングでは、われわれが51万人の新生児検体を検査し、7名の古典型の患者を発見し、そのうち2名は治療が開始されている。また、すでに発症しているファブリー病患者を発見するためのハイリスクスクリーニングは、腎障害、心肥大、脳梗塞などの症状を呈する患者を対象に試みられている。ハイリスク患者におけるファブリー病の頻度は、0.2～5%と、報告によってさまざまである。これまでのわが国でのハイリスクスクリーニングでは、腎障害患者の0.2%、心障害患者の0.5%にファブリー病が発見され、痛みを主訴とする患者では約6%にファブリー病が発見されている。

ファブリー病の男性患者では、四肢末端の痛みや、被角血管腫と呼ばれる皮疹、低汗症や無汗症、角膜の混濁などが出現する。さらに尿蛋白などの腎臓機能低下、心肥大、不整脈などの心臓機能低下、脳梗塞などの脳血管障害が出現する。これらの症状は異なった時期に、または単独で現れることがある。また、消化器症状、自律神経障害、精神症状や聴覚障害がみられることがある。女性患者では、無症状から男性患者と同様の重篤な症状まで様々な重症度が存在し、臓器ごとに症状の程度が異なることが多い。

#### ・臨床病型

本症には古典型と遅発型の2つの病型がある。残存酵素活性の程度により分かれ、若年発症ほど症状は重症である。

古典型は四肢末端の痛みを含めた、上にあげたすべての症状が出現する事がある。

遅発型は腎症状や心症状など一部の症状に限られる。

ヘテロ接合体の女性では、無症状から、心臓、腎臓などの単一臓器の障害、古典型と同様の複数の臓器にわたる障害までさまざまな病型を示す。

#### ・診断基準

##### A. 主要臨床所見

1. 幼児期以降から出現し、運動や発熱により増強する四肢末端痛。
2. 幼児期以降から出現する発汗障害、または被角血管腫。
4. 思春期以降に発症する進行性の腎機能障害。
5. 成人期以降から出現する心障害(心肥大、不整脈、心臓弁膜症や虚血性心疾患)。
6. 成人期以降から出現する脳血管障害。

##### B. 診断の参考となる検査所見

1. 眼科診察で渦状角膜混濁を認める。
2. タンパク尿、あるいは進行性の腎機能障害を認める。
3. 心電図の異常、あるいは心エコーで心肥大所見を認める。
4. 頭部MRI検査で大脳白質病変や脳梗塞所見を認める。
5. 光学顕微鏡所見で空胞状変化を認める、または電子顕微鏡所見でゼブラボディを認める。

6. 血漿あるいは尿中に Gb3 あるいはグロボトリアオシルスフィンゴシン(lyso-Gb3)の蓄積を認める。

##### C. 診断の根拠となる検査

1. ろ紙血検体、白血球(リンパ球)培養線維芽細胞中の -ガラクトシダーゼA活性測定。
2. -ガラクトシダーゼAの遺伝子解析。

##### D. 確定診断

###### 男性患者

上記A.およびB.項目において、いずれか1つ以上の陽性所見を認め、C.項目の1で -ガラクトシダーゼA活性の著しい低下を認める場合。

###### 女性患者

上記A.およびB.項目において、いずれか1つ以上の陽性所見を認め、C.項目の2で病原性のある遺伝子変異を認める場合、あるいは家族歴から女性患者であることが明らかな場合。

##### 鑑別診断

- ・四肢末端痛：膠原病や肢端紅痛症など。
- ・被角血管腫：フコシドーシス、神崎病やガラクトシアリドーシスなど。
- ・進行性の腎障害、肥大型心筋症および若年性脳梗塞を発症する疾患。

##### V 消化器症状における検討

C Q E R Tは消化器症状に有効か？  
について検討をおこなった。

「酵素補充療法により、ファブリー病における腹痛、悪心・嘔吐、下痢の頻度・重症度が改善する。特に長期に酵素補充療法を行った場合に改善しやすい。また、小児において改善がより顕著である。」との推奨文を作成した。

##### D. 考察

診断の根拠となる培養繊維芽細胞内の酵素活性の測定や、ガラクトシダーゼ遺伝子変異検索が本邦では研究室へ依頼して行う検査であることが問題と思われる。

酵素補充療法のほかに基質合成阻害薬やシャペロン療法などの開発が進んでおり、これまでにまして早期診断の重要性が増している。

##### E. 結論

本診断基準を利用して、早期診断を行なわれる環境が整うようにする必要がある。

#### F . 健康危険情報

特になし。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mori H, Momosaki K, Kido J, Tamura H, Tanaka K, Matsumoto S, Nakamura K, Mitsubuchi H, Endo F, Iwai M Amelioration of Brain Damage by Glycine in Neonatal Rat Brain Following Hypoxia-Ischemia. *Pediatr Int.* 59:321-327 (2017)
2. Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F Citrulline administration for urea cycle disorders in Japan. *Pediatrics International* 59, 422-426 (2017). doi: 10.1111/ped.13163
3. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K\* Pulmonary artery hypertension in methylmalonic academia. *Hemodialysis International* 21:E25-E29 (2017)
4. Chinen Y\*, Nakamura S, Yoshida T, Maruyama H, Nakamura K A new mutation in newborn screening for Fabry disease evaluated by plasma globotriaosylsphingosine levels. *Human Genome Variation* 4: 17002. (2017)
5. Sekijima Y\*, Nagamatsu K, Nakamura K, Nakamura K, Hattori K, Ota M, Shimizu Y, Endo F, and Ikeda S Prevalence of Fabry Disease and GLA c.196G>C Variant in Japanese Stroke Patients. *J Hum Genet* 62:665-670 (2017)
6. Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K\* Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. *World J Hepatol.* 9:343-348 (2017)
7. Kishnani P\*, Hwu WL, Atherton A, Bodamer Olaf, Burton B, Day-Salvatore D, Giugliani R, Jones S, Kronn David, Nakamura K, Okuyama T, Scott C, Swoboda K Newborn Screening, Diagnosis, and Treatment for Pompe Disease Guidance Supplement. *Pediatrics* 140:supple 1 (2017)
8. Sakamoto E, Matsumoto S, Shimazu T, Yoshida S, Kuraoka S, Mitsubuchi H and Nakamura K A case of A case of treated Gaucher disease with progressive

neurological damage. *Med Sci Case Rep* 4:37-40 (2017)

9. Yoshida T, Kido J, Mitsubuchi H, Matsumoto S, Endo F and Nakamura K\* Clinical manifestations in two patients with pyruvate dehydrogenase deficiency and long-term survival. *Human Genome Variation Hum Genome Var.* 4, 17020 (2017) Published online 2017 Jun 1. doi: 10.1038/hgv.2017.20

10. Kido J, Matsumoto S, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Endo F and Nakamura K Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high risk patients with urea cycle disorders. *Pediatr Transplant.* 21 (2017) doi: 10.1111/petr.12987. Epub 2017 Jun 12.

11. Kido J, Inoue H, Suzuki Y, Tanaka M, Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Matsumoto S A significant difference in the blood carnitine values obtained by the enzymatic cycling and tandem mass spectrometry methods. *Clinical Laboratory* (in press)

12. Kido, J; Yoshida, T; Mitsubuchi, H; Matsumoto, S; Nakamura, K Impact of the 2016 Kumamoto Earthquake on a female patient with OTCD. *Pediatr International* (in press)

13. Hiramatsu M and Nakamura K Elosulfase alfa enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a non-ambulatory Japanese patient with Morquio A syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism Report* 2017 e-publication

14. Chong PF, Nakamura K and Kira R Mulberries in the urine: a tell-tale sign of Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (in press)

#### 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