

心肥大を伴ったヘテロ型ファブリー病 2 例の剖検所見

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 (GL-3：別名 Gb-3、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 連鎖性遺伝であり、通常、X 染色体を 1 本しか持たない男性で発症し、X 染色体を 2 本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は様々で、無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。今回、ファブリー病の診療ガイドラインの作成のための前段階として、当院にて治療を行ったファブリー病ヘテロ型 2 症例に対し剖検を行い、病理学的検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理的シャペロン療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

A. 研究目的

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 (GL-3：別名 Gb-3、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 連鎖性劣性遺伝であり、通常、X 染色体を 1 本しか持たない男性で発症し、X 染色体を 2 本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は様々で、無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。

ファブリー病に対する治療薬は、酵素補充療法として、agalsidase alfa と agalsidase beta、agalsidase beta BS の 3 製剤、および、薬理的シャペロン療法として Migalastat の 1 製剤が市販されている。

本研究では、ファブリー病の診療ガイドラインの作成のための前段階として、当院にて治療を行ったファブリー病ヘテロ型 2 症例に対し剖検を行い、病理学的検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理的シ

ャペロン療法の適応や治療開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。これらの解析結果をもとに、ファブリー病の診療ガイドラインの作成を行ってゆく。

B. 研究方法

1. 対象

当院にて治療を行ったファブリー病ヘテロ型 2 症例(症例 1：65 歳，症例 2：75 歳)に対し剖検を行い、病理学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、「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。剖検にあたり家族からの書面での同意を得て行い、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

症例 1

肉眼的所見では高度な心肥大（490g）を認め、左心室後壁基部にやや菲薄化、心内膜下に中心性帯状灰白色病変が認められた。組織学的には、

心筋細胞の空胞変性及び散在性微小線維化病巣を認めた。また、電子顕微鏡の所見で心筋繊維の間に大小多数の集合性 リソソーム がみられ、これにより心筋繊維の離解を起こしたと考えられた。

腎臓では皮質に軽度の萎縮がみられた。組織学的には一部の糸球体に硬化性病変や泡沫状病変を認め、電顕所見で糸球体上皮細胞のリソソーム内に大小多数の高電子密度の myelin figure を認めた。

肺動脈はアスペルギルス菌栓による肺塞栓を認め、肺うっ血・水腫を伴っていた。

肝臓に著明なうっ血の他に、小葉中心性出血を認めた。

病理解剖の結果、本例の直接死因はファブリー病心筋症、ファブリー病腎症を背景とする日和見感染症による多臓器不全と考えられた。

症例 2

心臓は高度に肥大し、両心房の高度な拡張を認めた。右心系は右房の拡大が高度で、右室の拡大はほとんど見られず、三尖弁後尖にはリード先端の癒着を認めた。左心系は肺静脈下にアペレーション後の線維化を軽度認めたが、病変は不明であった。僧帽弁、大動脈弁は著変を見ない。左房は高度に拡張し、心室壁は軽度肥厚を認め左室腔に拡張を認めた。心筋は後壁、中隔を中心に高度な白色調病変に霜降り状に置換され、心筋線維の残存は側壁、前壁に見られるが、ほとんどは霜降り状病変に置換されている。

腎臓は軽度萎縮状であるが、肉眼的には著変を見ない。組織学的には、糸球体係蹄に軽度の空胞状変化を認めるのみであった。

本例は、高齢発症の女性ファブリー病の一例で、血管内皮細胞、心筋細胞への糖脂質沈着が主体で、虚血性病変、心肥大を呈し、病理解剖の結果、本例の直接死因はファブリー病心筋症によ

るポンプ失調が原因と考えられた。

D. 考察

ファブリー病は X 染色体遺伝形式をとるが、ヘテロ接合体の女性にも発症することが知られている。女性のファブリー病患者は男性よりも多彩な症状を呈することが多く、発病が遅れる場合が多い。また、左室肥大を呈していないにも関わらず、心筋繊維化を認める症例も存在することが報告されている。ファブリー病の心病変は心筋、弁膜、刺激伝道系にグロボトリアオシルセラミド(Gb-3)が沈着することによって発症し、酵素補充療法により Gb-3 の沈着が改善すると報告されている。しかし、本症例では並行して生じる心筋の繊維化は改善せず、病状が進行すると、肥大型心筋症の拡張相に類似し、心筋の菲薄化を認め、本症例も同様の経過をたどったと考えられた。病理解剖にて心筋細胞質は淡明化し空胞状の変性がみられ、Gb-3 の免疫染色で陽性の沈着物を認めた。心筋の線維化の中に島状に残存した心筋もみられたため、非循環性の心筋線維化であったことが示された。また、血管内皮細胞にも糖脂質の沈着物を認め、血管の狭小化もみられた。以上より本症例は血管の狭小化、心筋の繊維化の両要因による心収縮機能障害、慢性心不全をきたし難治化したものと考えられた。

E. 結語

今回、女性ヘテロ型 2 例の剖検を行った。共に直接死因はファブリー病心筋症を背景とする多臓器不全が考えられた。それぞれ、2004 年(症例 1)および 2007 年(症例 2)より酵素補充療法(agalsidase beta)を開始したが、既に開始前より、高度な心肥大・慢性心不全を伴っていた。ヘテロ型であっても臓器不全をきたす前に、適切に治療の検討を行う必要が考えられた。

292, 2018

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Katsuta H, Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Correlations Between Serum Cholesterol and Vascular Lesions in Fabry Disease Patients. *Circ J.* 2018 Oct 3. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0378.

2) Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017 Jun 7;18(1):43. doi: 10.1186/s40360-017-0152-7.

3) 坪井一哉. Fabry 病. *神経治療* 9: 288-

4) 坪井一哉, 神崎保. ファブリー病の皮膚病変. *BRAIN and NERVE* 74(4): 354-359, 2019

5) 坪井一哉. *脳神経内科* 91(2): 233-240, 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし