

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（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講座 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。女性では遺伝子解析が診断に必要であるが、その適応を決めることは難しい。特徴的な症状から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 瀧 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 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 准教授  
城戸 淳 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 助教  
澤田貴彰 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 大学院生

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。九州地区において新生児スクリーニングを実施し、遺伝カウンセリングについても検討した。

（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599,711人の新生児検体を検査し、8名の古典型、31名の遅発型の男児を発見し、古典型の中の3名は治療が開始されている。ファブリー病の疾患頻度は、男児6,200人に1人と考えられる。古典型と遅発型の頻度は、ほぼ1:4であった。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。

#### ・遺伝カウンセリングに関する検討

具体的なファブリー病の遺伝カウンセリングの要点は以下となる。

##### 遺伝形式について

ファブリー病はX連鎖遺伝形式であり、男性患者の母親および娘は原則女性ヘテロ患者となり、息子はファブリー病を発症しない。女性ヘテロ患者の息子は50%の確率で男性患者、娘も50%の確率で女性ヘテロ患者となる。

家族歴のないde novo症例が存在するため、男性患者の母親が女性ヘテロ患者でない場合がある。

##### 男性患者の診断について

男性患者は、白血球等のGLA活性、およびGLA遺伝子解析によって診断される。

男性患者の場合、白血球等のGLA活性の低下によりファブリー病と診断できるが、機能的多型の鑑別のためにGLA遺伝子解析を行うことが推奨される。

##### 女性ヘテロ患者の診断について

女性ヘテロ患者は、同じGLA遺伝子変異を持つ男性患者に比して症状は軽く、発症および進行は遅いが、ほとんどの例が加齢とともに心肥大等のファブリー病に特異的な症状を発症する。そのため、女性ヘテロ患者を臨床症状から診断することは難しく、家族歴から疑われることが多い。

女性ヘテロ患者は、GLA遺伝子解析で病原性変異を同定することで診断される。一般的な遺伝子解析法(エクソンおよびエクソン近傍のイントロン配列のシーケンシング)でGLA遺伝子変異が同定できない例が約5%存在する。GLA遺伝子変異が同定できない場合、女性ヘテロ患者の診断は、家族歴、臨床症状、血中Lyso-Gb3、尿中あるいは病理検体でのGb3の蓄積の証明などを合わせて総合的に診断する必要がある。

##### 治療について

ファブリー病の治療法として、酵素補充療法、薬理学的シャペロン療法がわが国では保険適用とされている。薬理学的シャペロン療法を導入する際は

、GLA遺伝子解析を行い、有効性を評価する必要がある。

#### ・新生児スクリーニングに関する検討

わが国をはじめ、台湾、米国などにおいてファブリー病の新生児スクリーニング研究が行われており、ファブリー病患者の頻度は1,250~4,600人に1人とされて、それまで考えられていた(40,000人に1人)より高い頻度であったと報告されている。米国のいくつかの州ではファブリー病に対する新生児スクリーニングが行われている。そこでの課題として、1)スクリーニングされる対象に遅発例が含まれること、2)新生児期にはその後重篤な症状を発症するか不明であること、3)小児期に治療を開始し発症を予防できるというエビデンスがまだ十分でないこと、4)新生児期にファブリー病と診断し治療介入を行った際の利益を示した前向き研究がないことなどが上げられている。ファブリー病ではGLA酵素活性の測定が行われているように、生化学的な手法によるスクリーニングであるため、女性ヘテロ患者をもれなく発見することはできない。また、ファブリー病ではGLA酵素活性の測定結果から臨床病型を予測できないことがあるので、古典型とともに成人発症の遅発型も発見されることに留意する必要がある。遺伝子変異により男性患者の臨床病型をある程度予測することはできるが、同一の遺伝子変異を持つ同一家系内でも臨床的重症度に差がある場合がある。また、報告のない新規遺伝子変異が同定された場合には、その変異の病原性を判断できないことがあり、他の遺伝子疾患と同様に遺伝子解析の課題となっている。

わが国では、ファブリー病の新生児スクリーニングはルーチンとして行われていないが、いくつかの地域で同意が得られた症例に対してファブリー病の新生児スクリーニングが増えつつあり、有効性についてのエビデンスを蓄積している段階である。

#### 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

ファブリー病の拡大新生児スクリーニングが実施される地域が増えつつある。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 . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Watanabe S, Kido J, Ogata M, Nakamura K, Mizukami T Hyperglycemic hyperosmolar state in an adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019; 2019: 18-0131. doi: 10.1530/EDM-18-0131
2. Momosaki K, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Miyamoto T, Inoue T, Okumiya T, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, and Nakamura D Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. *J Hum Genet.* 2019 Aug;64(8):741-755. doi: 10.1038/s10038-019-0603-7.
3. Matsumoto S, Kido J, Sawada T, Endo F, Nakamura K Rhabdomyolysis in organic acidemia patients manifesting with metabolic decompensation. *Hemodial Int.* 2019 Sep 2. doi: 10.1111/hdi.12778.
4. *Intern Med J.* 2019 May;49(5):578-591. doi: 10.1111/imj.14156. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. Mehta A1, Kuter DJ2, Salek SS3, Belmatoug N4, Bembi B5, Bright J6, Vom Dahl S7, Deodato F8, Di Rocco M9, Göker-Alpan O10, Hughes DA1, Lukina EA11, Machaczka M12,13, Mengel E14, Nagral A15,16, Nakamura K17, Narita A18, Oliveri B19, Pastores G20, Pérez-López J21, Ramaswami U1, Schwartz IV22, Szer J23, Weinreb NJ24, Zimran A25,26
5. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H,

Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019 Sep;64(9):833-847. doi: 10.1038/s10038-019-0614-4. Epub 2019 May 20.

6. Suzuki Y, Kido J, Matsumoto S, Shimizu K, Nakamura K Associations among amino acid, lipid, and glucose metabolic profiles in childhood obesity. *BMC Pediatr.* 2019 Aug 6;19(1):273. doi: 10.1186/s12887-019-1647-8.

7. Newborn screening for Fabry disease in the western region of Japan.

Sawada T, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Momosaki K, Inoue T, Tajima G, Sawada H, Matsumoto S, Endo F, Hirose S, Nakamura K.

*Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jan 11;22:100562. doi: 10.1016/j.ymgmr. 2019.100562. eCollection 2020 Mar.

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし