3. Fabry 病の心病変

—第 50 回日本透析医学会・第 48 回日本腎臓学会合同ワークショップより—

竹中 俊宏 鄭 忠 和

鹿児島大学医歯学総合研究科循環器・呼吸器・代謝内科学

Fabry 病は、リソソーム水解酵素のひとつである α -galactosidase A の遺伝的欠損により生ずるスフィンゴ糖脂質代謝異常症であり、X 染色体劣性の遺伝形式をとる¹⁾。本症では、 α -galactosidase A の遺伝子異常に起因した α -galactosidase A 活性低下により、本酵素の基質である globotriaosylceramide などのスフィンゴ糖脂質が全身の細胞のリソソームに進行性に蓄積し、多臓器障害を呈する。典型的 Fabry 病男性患者では、比較的若年から神経症状、皮膚症状、眼症状などを認め、加齢とともに腎障害、脳血管障害、心障害が出現し、40~50 歳代で死亡する。

これに対し、心障害のみを認め他の臓器障害を欠く非典型的 Fabry 病患者が左室肥大を有する日本人男性患者の 3.0%に見出されたことが報告され²⁾、「心 Fabry 病」という疾患概念が提唱された。その後、心 Fabry 病は、肥大型心筋症と診断されたイギリス人男性患者の 3.3%に検出され³⁾、さらに、遅発型肥大型心筋症と診断されたイタリア人女性患者の 12%に見出されたことが報告された⁴⁾。これらの結果から、心 Fabry 病は、原因不明の左室肥大を有する患者の中にこれまで考えられていたよりも高い頻度で、かつ人種の枠を越えて存在する可能性が推測されている。

われわれは、心 Fabry 病の心病変を検討するため、当施設で経験した男性患者連続 11 例を対象に、標準 12 誘導心電図、ホルター心電図、心エコー図、心臓カテーテル検査を行った。まず、心電図では、9 例が洞調律であったが、残る 2 例は恒久ペースメーカー調律であった。3 例に PQ 時間の延長を、7 例に QRS 時間の延長を認めた。また、4 例において $SV_1 + RV_5$ が 3.5 mV 以上の左室側高電位を示した。さらに、異常 Q 波を 4 例に認めた。ホルター心電図では、施行し得た 10 例全例に心室性期外収縮、1 例に発作性上室性頻拍を認めた。心エコー図では、11 例全例が左室肥大を呈し、2 例で左室後壁基部に局限した菲薄化を認めた。左室

内径短縮率は 6 例で低下していた。心臓カテーテル検査では、施行し得た 10 例中 9 例で左室拡張末期圧の上昇を認めた。左室駆出率は、左室造影を施行し得た 10 例中 8 例で低下していた。以上より、心 Fabry 病では房室伝導障害、心室内伝導障害、異常 Q 波、心室性期外収縮などの心電図異常を高頻度に認め、左室肥大、左室拡張能障害および左室収縮能障害が存在することが明らかとなった。

次に、心 Fabry 病男性患者 10 例を平均 7 年間 (3~14 年) 観察し、心電図の経時的変化を検討した。その結果、初回時 1 例のみであった房室ブロックが最終時には 6 例に増加し、PQ 時間は初回時平均 0.19 秒から最終時平均 0.22 秒と有意に延長していた。心室内伝導障害は初回時 6 例から最終時 9 例に増加し、QRS 時間は 0.13 秒から 0.17 秒へと有意に延長していた。一方、心電図上の左室肥大を示す左室側高電位は初回時 8 例に認めたが、最終時には全例で消失していた。ホルター心電図の経時的観察が可能であった 7 例において、初回時には 1 例も認めなかった心室頻拍が、最終時には 7 例全例で出現していた。以上より、心 Fabry 病では、病期の進行とともに房室伝導障害や心室内伝導障害、心室性期外収縮の増悪を認め、左室側高電位の減弱を認めることが明らかとなった。

また、6 例の心 Fabry 病男性患者において心エコー図の経時的変化を平均 7 年間 (3~12 年) 観察した。その結果、病期の進行とともに左室肥大の進行が退縮に転じ、左室後壁基部に局限した菲薄化の出現を認め、心ポンプ機能は低下することが示された。

さらに、当施設で死亡した心 Fabry 病患者のうち、剖検の得られた 5 例において病理学的検討を行った。5 例の死亡時年齢は平均 65 歳 (63~68 歳) で、死因は不整脈死 1 例、心不全死 4 例であった。心臓の肉眼病理所見では、全例で左室肥大を認め、心筋重量は平均 646 g (520~760 g) と著明に増加していた。心不全死

した4例全例において、左室後壁基部に局限した菲薄化を認めた。肥大した左室壁においては、光顕のヘマトキシリン-エオジン染色で心筋細胞の著明な空胞化を認めた。一方、菲薄化した左室後壁基部では、心筋細胞はほぼ消失し、高度の線維化を認めた。スフィンゴ糖脂質の蓄積は、冠動脈や心筋内細動脈の血管内皮細胞や平滑筋細胞では確認されず、典型的 Fabry 病での報告¹⁾とは異なっていた。また、皮膚、腎臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓においても、検索した限りにおいてスフィンゴ糖脂質の蓄積は認めなかった。

以上より、心 Fabry 病ではスフィンゴ糖脂質の蓄積は心筋細胞のみに認め、心 Fabry 病の疾患概念の妥当性が病理学的に確認された。

心 Fabry 病は、左室肥大を呈し、左室収縮能および左室拡張能障害、不整脈を含む心電図異常を示す。さらに、これらの心障害は進行性であることが明らかとなった。

文献

- 1) Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM: α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. In "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease" 8th ed, ed Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, p 3733-3774, McGraw-Hill, New York, 2001
- 2) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H, Tanaka H: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 333: 288-293, 1995
- 3) Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM: Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 105: 1407-1411, 2002
- 4) Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, Maseri A, Frustaci A: Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 110: 1047-1053, 2004