4. 血液透析患者における α -galactosidase A 活性スクリーニングの意義

—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—

田中 元子^{*1} 伊藤 和子^{*1} 松下 和孝^{*1} 大橋 十也^{*2}
小林 正久^{*2} 衛藤 義勝^{*2} 野々口 博史^{*3} 富田 公夫^{*3}

松下会あけぼのクリニック腎臓内科^{*1}

東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部門^{*2}

熊本大学医学薬学研究部腎臓内科^{*3}

はじめに

Fabry 病は、 α -galactosidase A 遺伝子変異によって生じる X 連鎖劣性遺伝形式の先天代謝異常症である。古典型 Fabry 病では、幼少時より、被角血管腫、四肢末端痛、低汗症、角膜混濁などが認められ、その後、腎不全、心不全、脳血管障害を呈する。

しかし、男性患者の中には、軽度の臨床症状のみを示し、若干の α -galactosidase A 活性を持つ亜型 Fabry 病患者が存在し、これらのうち、腎病変のみを呈する亜型 Fabry 病も報告されている。さらに最近では、ヘテロ接合体の女性においても、心筋障害や腎障害の存在が明らかになりつつある。従って、特に腎病変のみを呈する亜型 Fabry 病症例では、正確な診断がなされないままに慢性腎不全へ進行し、血液透析導入となる症例があり、原疾患不明の透析患者の中に潜在している可能性がある。

これまで、男性血液透析患者における Fabry 病のスクリーニングについての報告はあるが、女性を含めて検討した報告は少ない。今回私たちは、血液透析患者における血漿中 α -galactosidase A 活性スクリーニングを行い、潜在的 Fabry 病の頻度およびその遺伝子変異ならびに臨床病型について検討した。

I. 透析患者における Fabry 病の頻度と臨床症状

熊本県下 9 施設で維持透析をうけている患者 696 例（男性 401 例、女性 295 例、平均年齢 65 ± 14 歳、平均透析期間 6.4 ± 5.6 年）を対象とした。対象患者の透析

導入時における原疾患診断名は、慢性糸球体腎炎 349 例、糖尿病性腎症 191 例、腎硬化症 47 例、多発性嚢胞腎 17 例、SLE 9 例、アミロイドーシス 9 例、逆流性腎症 7 例、その他 20 例、原疾患不明が 47 例であった。これらのうち、男性 3 例はすでに血漿中 α -galactosidase A 酵素活性および遺伝子解析の結果、Fabry 病と診断されていた。

これらの 696 例を対象とし、文書による informed consent 取得の上、透析開始前に、血漿中 α -galactosidase A 活性を測定した。さらに、血漿中 α -galactosidase A 活性測定の結果、健常人の測定結果より算出された測定閾値下限 6.4 以下を異常値とし、異常値を示した患者については、白血球中 α -galactosidase A 活性を測定した。

その結果、透析患者 696 例のうち 5 例（男性 4 例、女性 1 例）、全透析患者の 0.7% に α -galactosidase A の活性低下を認め、遺伝子解析により Fabry 病と診断した。すでに古典型 Fabry 病と診断されていた 3 例には典型的症状を認めたが、今回新たに診断された残りの 2 例には、軽度の左室肥大以外に腎外症状は認められなかった（表）。

II. 透析患者における α -galactosidase A 活性スクリーニングの意義

これまで、男性透析患者の α -galactosidase 活性を測定した報告では、私たちの報告を含め、0.7~1.2% に血漿中 α -galactosidase 活性の著明な低下が認められることが報告され、原疾患不明の血液透析患者の中に、従来まれであると考えられていた Fabry 病患者が

表 Characteristics of five patients with hemizygous and heterozygous Fabry disease

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
年齢；性別	43；男性	40；男性	44；男性	58；男性	47；女性
HD 導入時年齢	40	30	30	58	34
血漿中 α -galactosidase 活性	3.14	4.31	1.84	1.86	6.24
白血球中 α -galactosidase 活性				8.1	70
左室壁厚（心エコー上）					
中隔	18	10	NE	20	15
後壁	18	11	NE	17	15
心電図所見	ST 低下 房室ブロック	ST 上昇	正常	正常	正常
血圧（mmHg）	167/63	146/94	136/76	120/80	130/72
脳血管障害	（+）	（-）	（+）	（-）	（-）
被角血管腫	（+）	（+）	（+）	（-）	（-）
知覚異常	（+）	（+）	（+）	（-）	（-）
低汗症	（+）	（+）	（+）	（-）	（-）
角膜混濁	（+）	（-）	（+）	（-）	（-）

NE：not examined.

比較的多数存在することが示された。今回、私たちの検討では、男性透析患者のみならず女性透析患者においても、血漿中 α -galactosidase A 活性のスクリーニングにより、Fabry 病の確定診断へ導くことが可能であった。

男性患者における血漿中 α -galactosidase A 活性スクリーニングは、Fabry 病の診断法として最も簡便で有用であるが、女性 Fabry 病患者では、血漿中 α -galactosidase A 活性が正常の場合もあるため、 α -galactosidase A 活性スクリーニングのみでの診断は難しい。しかしながら、今回の結果より、女性透析患者における α -galactosidase A 活性の測定は、若年透析導入例、腎疾患の家族歴がある例、多臓器障害を認める例など、Fabry 病を疑わせる所見を認める症例に対しては、遺伝子診断も含め、積極的に行うべきであると考えられた。

2001 年、Fabry 病に対する治療薬として、遺伝子組換え α -galactosidase A が開発され、昨年より本邦でも使用可能となった。今回、新たに Fabry 病と診断された症例およびその家系者に対しては、すでに酵素補

充療法を開始している。透析施行中の Fabry 病患者における酵素補充療法の効果についての報告はまだなされていないが、本疾患においては、腎不全以外にも種々の臓器障害が出現するため、酵素補充療法により、その進行を予防できる可能性がある。

ま と め

以上より、慢性腎不全の原疾患として Fabry 病は鑑別すべき重要な疾患の一つと考えられ、血液透析患者における血漿中 α -galactosidase A 活性スクリーニングはその診断に有用であると考えられた。

文献

- 1) Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, Araki E, Itoh K, Matsushita K, Hara M, Kuwahara K, Nakano T, Yasumoto N, Nonoguchi H, Tomita K: Identification of Fabry disease by the screening of α -galactosidase A activity in male and female hemodialysis. Clin Nephrol 64: 281-287, 2005