

第56回日本小児保健学会 ランチョンセミナー

日常生活に隠れたアンダーソン・ファブリー病

～手足の痛みを訴える子, 暑さに弱い子はいませんか～

大橋 十也 (東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部, 同小児科)

はじめに

アンダーソン・ファブリー病(または単にファブリー病)は細胞内小器官であるライソゾームに存在する α ガラクトシダーゼAという酵素が遺伝的に欠損するため, その基質であるグロボトリアオシルセラミド (GL-3) を始めとする糖脂質が心臓, 腎臓, 血管の内皮細胞, 神経節細胞などに蓄積してさまざまな臨床症状を呈する疾患である。皮膚科医である英国のアンダーソン博士, やはり皮膚科医であるドイツのファブリー博士により1898年にほぼ同時に報告された。糖脂質の蓄積は進行性で小児期より成人期にかけてさまざまな症状が出現する。

遺 伝

本症の原因である α ガラクトシダーゼAの遺伝子はX染色体上に存在するため, X連鎖性劣性遺伝形式で遺伝する。しかしながら女性(ヘテロ接合)でも男性より軽度だが臨床症状が出現する場合が多い¹⁾。

頻 度

本症は以前, 5万人に1人程度の疾患と言われていたが, 最近, イタリア²⁾, 台湾³⁾などの新生児マススクリーニングの結果では男児における本症の頻度は前者で1,250人に後者で3,100人に一人の疾患とされている。また原因不明の肥大型心筋症の数%⁴⁾, 腎不全の1%程度に本症が認められるとの報告があり, 比較的頻度の高い疾患であることが明らかとなってきた。

る。

臨床症状

α ガラクトシダーゼAはさまざまな細胞, 組織に存在するため非常に多岐にわたった臨床症状を呈する。主なものを表に示す。

これらの症状がすべて一度に出そうわけではなく長い年月をかけて段々に症状が出そう。主な症状の進行モデルを図1に示す。

また本症の世界的登録システムである Fabry registry のデータによると各症状の発症年齢は図2のとおりである⁵⁾。

また小児期だけに限った臨床症状の頻度は図3のとおりである。これも Fabry registry よりのデータである⁶⁾。

診 断

本症の診断は男性と女性の場合, その判断が異なる。

男性の場合は白血球, 血清, 培養皮膚線維芽

表 ファブリー病の臨床症状

臓 器	臨床症状
中枢神経系	脳血管障害
耳	難聴, 耳鳴り, 眩暈,
目	角膜混濁, 網膜中心動脈閉塞症
肺	難治性の咳嗽
心臓	心肥大, 刺激伝導障害, 不整脈, 弁膜症,
	虚血性心疾患
腎臓	蛋白尿, 腎不全
消化器	腹痛, くりかえす下痢
末梢神経系	四肢疼痛
皮膚	低汗症, 血管腫
その他	くりかえす発熱

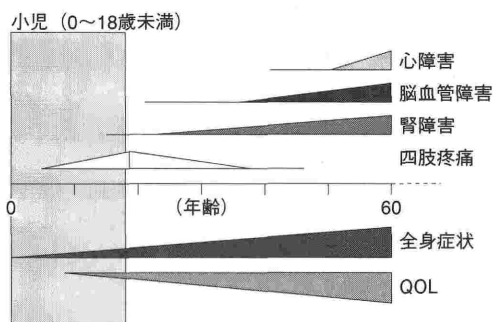


図1 進行モデル

四肢疼痛は年齢とともに消失するが心障害、脳血管障害、腎障害は年齢とともに進行し、それとともに全身症状は悪化し、QOLも低下する。

細胞を用いて酵素欠損を証明すればよい。遺伝子解析は必ずしも必要ないが、診断をより確実にすることができる。

女性の場合は家族歴がない場合は困難な場合も少なくない。酵素活性は正常と異常の中間的な値をとるが、正常値を示す場合も少なくない。結果的に遺伝子解析をすることにより診断を確定させるが10%程度には遺伝子変異が見つから

ない場合がある。その際は、臨床症状や家族歴などから判断する。生検組織や尿中での中間代謝物の蓄積の証明が診断の補助になる。また突然変異を起こした症例が数%程度存在し、患児の両親が遺伝子変異を必ずしも持っているとは限らないことに注意が必要。心肥大、蛋白尿、腎機能不全、脳血管障害は必ずしも本症の特徴的な症状ではない。四肢疼痛、角膜混濁、低汗症などは本症に比較的特徴的で診断に役立つ。

本症の治療

本症の治療は大きく分けて根本治療と対症治療に分けられる。

1) 根本治療

欠損している α ガラクトシダーゼAを点滴静注する。 α ガラクトシダーゼAはその糖鎖のマノースがリン酸化されており、そのリン酸化されたマノースが細胞膜表面上にあるマノース6リン酸受容体に結合後、細胞内に取り込まれる。取り込まれたあとはエンドゾームを介してライソゾームに局在し効果を発揮する。

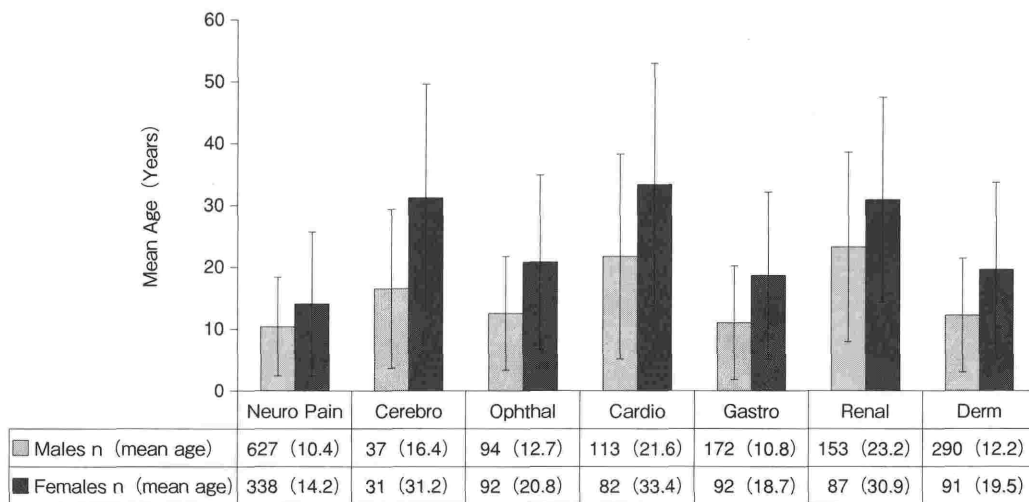


図2 男性と女性が症状を報告した時の平均年齢

Fabry Registry 登録患者（男性1,159例、女性1,077例）における臓器系ごとのファブリー病症状発症の年齢。Neuro Painは四肢疼痛、Cerebroは中枢神経障害、Ophthalは眼の障害、Cardioは心障害、Gastroは消化器の障害、Renalは腎障害、Dermは皮膚の症状。

エラーバーは標準偏差を表す。グラフ下のデータ表は、発症した各症状の年齢データが利用できた男性患者と女性患者の数、括弧内は症状を報告した時の平均年齢を表す。男性における脳血管症状発症時の平均年齢（16.4歳）が、実際のわれわれの臨床経験と異なることに注意。症状発症時の年齢に関する登録データは患者の記憶に基づいており、したがって慎重に解釈しなければならない。

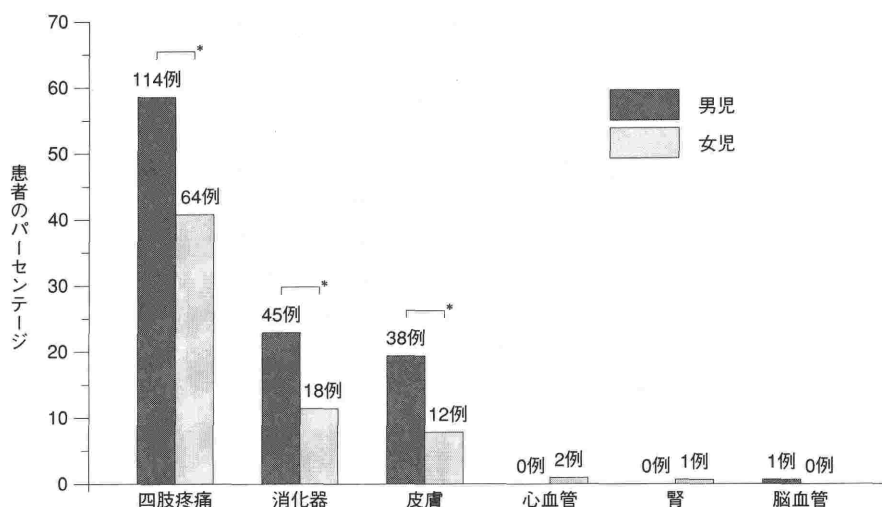


図3 小児期ファブリー病の症状

ファブリーレジストリー登録時の小児患者における主要臓器系のファブリー病の主な症状。データは登録時点で主要臓器系内に症状を報告した男性患者（194例）と女性患者（158例）のパーセンテージとして表している。

*フィッシャーの直接確率検定で $p < 0.05$ （これらの症状を報告した男女のパーセンテージの差）

小児期に多い症状は、四肢疼痛、腹痛、下痢などの消化器症状、低汗症などの皮膚症状である。低汗症のために鬱熱状態になり原因不明の発熱を繰り返す例も多い。

現在2つの製剤がある。1つはアガルシダーゼ α であり⁷⁾、もう1つはアガルシダーゼ β である^{8,9)}。前者はヒトの細胞で、後者はハムスターの卵巣細胞で作成されたヒト型の酵素である。大きな違いは投与量であり前者は0.2mg/kgを、後者は1mg/kgを2週に1回投与する。投与時間は前者が当然早い。どちらがより効果があるかは現在不明であるが、それらを比較する臨床試験が現在カナダで進行中である。

2) 対症療法

さまざまな症状に対して対症療法が行われる。小児期では主に四肢疼痛に対する治療が中心となる。

1. 四肢疼痛：第1選択薬はカルバマゼピンである。本剤は電位依存性 Na^+ チャネルを阻害して発作時の神経細胞の反復的な脱分極を抑制する。本剤が副作用などで使用できない時はガバペンチンが第2選択薬となる。本剤は Ca^{++} チャネル阻害である。その他、フェニトイン、ニューロトロピンなど効果があると報告されている。

2. 腎機能障害：他の腎疾患と同様にアンギオ

テンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬などが投与される。また蛋白制限食も行われる。末期腎不全に至った場合は透析、腎移植など。

3. 心臓障害：

- ① 初期の左室拡張機能障害： β 遮断薬、Ca拮抗薬、左室流出路狭窄に対してはシベンゾリンの投与や経皮的心室焼灼術が行われる。
- ② 左室収縮能障害：アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、 β 遮断薬、利尿薬などの投与。
- ③ 徐脈性不整脈：恒久的ペースメーカーの植え込み。
- ④ 心房細動：抗不整脈薬、抗凝固薬の投与。
- ⑤ 致死性不整脈：アミオダロンなどの抗不整脈薬の投与、植え込み型除細動器の使用。
- ⑥ 虚血性心疾患：冠動脈バイパス術。

4. 脳血管症状：抗血小板薬の投与。

5. 皮膚症状：必要によりレーザー療法。

6. 耳症状：急性感音性難聴は突発性難聴の治療に準ずる（ステロイド、循環改善薬など）。

7. 眼症状：

- ① 角膜混濁，白内障，結膜血管瘤：治療の必要なし。
- ② 網膜動脈閉塞：眼球マッサージ，前房穿刺，速効性硝酸薬内服，星状神経節ブロック，高圧酸素療法。
- ③ 網膜静脈閉塞：線溶療法，抗凝固療法。

ま と め

本症は以前考えられていたより多い疾患である。根本治療が開発された今，見逃してはならない疾患となっている。できる限り早期に発見し早期に治療することが肝要である。Fabry registry のデータによると発症は小児期にしているにもかかわらず診断は10年以上たった，成人期になっている⁵⁾。早期発見には小児医療に関わるものの責務は大きいと考えられる。

文 献

- 1) Kobayashi M, Ohashi T, Sakuma M, Ida H, Eto Y. Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008 Jan 21.
- 2) Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2006 Jul ; 79 (1) : 31-40.
- 3) Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum. Mutat.* 2009 Oct ; 30 (10) : 1397-1405.
- 4) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1995 Aug 3 ; 333 (5) : 288-293.
- 5) Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement : lessons from the Fabry Registry. *Mol. Genet. Metab.* 2008 Feb ; 93 (2) : 112-128.
- 6) Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr. Res.* 2008 Nov ; 64 (5) : 550-555.
- 7) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Jun 6 ; 285 (21) : 2743-2749.
- 8) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N. Engl. J. Med.* 2001 Jul 5 ; 345 (1) : 9-16.
- 9) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease : a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007 Jan 16 ; 146 (2) : 77-86.