

ファブリー病

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター長

大橋 十也

(聞き手 池脇克則)

ファブリー病についてご教示ください。

37歳・男性で、上記疾患診断のもと、基幹病院に定期的に通院中です。今般、職場健診の心電図検査でST上昇を認め、急性心筋梗塞も疑われましたが、心症状は認めておりません。

<大阪府開業医>

池脇 ファブリー病で心電図異常がある。確かにファブリー病で合併する臓器障害の中に心臓があるようです。まず、ファブリー病はライソゾーム病の中の一つですが、代謝マップの中のどのあたりの異常なのか教えてください。

大橋 基本的には α -ガラクトシダーゼAというライソゾームに存在する酵素が遺伝的に欠損します。基質は糖脂質の一つなのですが、ちょっとややこしい名前のグロボトリアオシルセラミド (GL-3) という糖がくっついた脂肪です。それが心筋細胞や血管内皮細胞、腎臓のpodocyte、全身の組織などにたまってきて、腎障害や心障害を呈する疾患です。遺伝子の病気なので、

当然遺伝性があるので、家族発症するののも一つの特徴だと思います。

池脇 GL-3がいろいろなところにたまってきて臓器障害を起こす病気なのですね。

実は私、前任地の東京慈恵会医科大学のときに先生にファブリー病を診断していただいたことがありました。その患者さんは、高齢の女性の方で、心肥大がある。ただ、胸が痛い、狭心症のような症状を訴えていて、念のためにと冠動脈造影で入院していただきました。冠動脈は正常だったのですが、心肥大があるということで生検をし、電子顕微鏡まで行いました。ライソゾームの中に特徴的な層状の封入体構造があって、ファブリー病疑いとなり、

大橋先生に診断していただきましたが、 α -ガラクトシダーゼAという遺伝子はX染色体です。X染色体でしたら通常は劣性遺伝なので、女性がかからないと思ったのですが、そうでもないのでしょうか。

大橋 正確に何%ぐらいの女性の方が発症するかはなかなか難しいのですが、ただ、家系の中で見てみると、ざっくりいって60~70%以上の女性の方は何らかのファブリーの症状を呈しています。劣性遺伝とはいうのですが、かなりの女性の方に発症しているのです。あまり劣性とは言わないほうが良いというぐらいです。男性の方に比べると軽症ではあるのですが、心症状がひどく、例えばペースメーカーを入れなければいけないような患者さんもいますし、透析になってしまうような患者さんもいるので、女性だから全く無症状だということはありません。

池脇 女性であれば本来だったら正常な遺伝子もお持ちなのだろうけれども、何らかの原因で、何かの障害がそこに起こって、結果的に酵素活性が低下するというようなことなのですね。

大橋 ちょっと複雑な話になってしまいかもしれませんが、X連鎖性の遺伝なので、どの細胞も、酵素活性は半分酵素活性があるわけではなく、全くない細胞と正常な細胞が混在している状態なのです。その割合は患者さんで違って、活性のない細胞がすごく

多い女性の患者さんもいるし、少ない女性の患者さんもいるので、それによって重症度が違ってくると思います。活性のない細胞のほうがかなり多くて、活性のある細胞は非常に少ないという患者さんの中にはほとんど男性と変わらないぐらいの症状を来す方もいます。

池脇 今回の症例では、37歳の男性で、すでにファブリー病と診断されているということです。ただ、ファブリー病の診断というのは、おそらく α -ガラクトシダーゼAの活性ですとか、あるいは蓄積するGL-3の尿中定量、そして最終的には遺伝子診断で確定ということですね。

大橋 男性の場合と女性の場合とで診断の方法が違って、男性の場合はほとんど活性がゼロぐらいになってしまうので、血液検査をして酵素を測れば診断がつきます。ただ、女性の場合はけっこう難しく、さっき言った全く酵素活性がない細胞と、ある細胞が混在しているので、活性を測ると、中途半端な真ん中ぐらいの値になって、ちょっと判断がつけづらいのです。だから、女性の場合には酵素活性を測るのはそれほど意味がなくて、直接、遺伝子異常があるかどうかを見るのが女性の診断の場合有用です。

池脇 診断に関しては、男性よりもむしろ女性のヘテロの患者さんが多いですね。

大橋 そうですね。女性の場合のヘテロの患者さんは遺伝子解析をしないと診断ができないので、男性に比べると難しいですね。

池脇 質問は、ファブリー病の男性で、職場の健診で心電図異常、ST上昇を認めたと。ST上昇ですから急性心筋梗塞を疑われたということです。ただ、おそらくこの患者さんは心肥大をお持ちなので、何らかのSTの変化はあるのですね。虚血なのかどうか。この情報だけで判断するのは難しいでしょうか。

大橋 上昇はあまり多くないのですが、STの下降とT波の陰転化はファブリー病ではよく見る所見です。教科書的には狭心症を起こすとか、心筋梗塞を起こすとか、coronaryの冠動脈疾患が多いといわれているので、先生がされたようにcoronaryの評価をしますが、経験上coronaryに病変がある人はあまりいません。無症状であれば何回か心電図を撮ってみて、あまり変化がないようであれば、急性心筋梗塞というよりは心筋障害から来るものと判断したほうがいいと思います。

池脇 私も、私の患者さんのSTが低下だったのか、上昇だったのか、はっきり覚えていませんが、心肥大でSTが上昇しているように見えることもある。おそらく職場の健診ですから、何も症状がないときの心電図となれば、虚血よりも心肥大を反映している。原

因不明の心肥大の患者さんを調べると、ファブリー病が見つかったという話を聞いたことがあるのですが、どうなのでしょう。

大橋 今はファブリー病は治療法があるので、積極的にスクリーニングをする場合が多いです。例えば、原因がわからない心肥大の患者さんの3%ぐらいがファブリー病だったという報告がありますし、原因不明の腎不全も1%ぐらいはファブリー病だという報告もあります。あとは新生児期にファブリー病を調べる研究も行われていて、それだと数千人に1人というような頻度ですから、例えば東京だと年間10万人ぐらい赤ちゃんが生まれるので、1万人に1人としても10人ぐらいのファブリー病の患者さんが東京で年間生まれていることになるのです。だから、思っていたよりは頻度が高い疾患だと思います。

池脇 2004年から遺伝子組み換え技術で補充療法が実際にできるようになりました。例えば心肥大の状況あるいは蛋白尿の状況で始めることによって病状の進行を遅らせることは可能なのではないでしょうか。

大橋 酵素補充療法は、完全に進行を止めることはなかなか難しいのですが、明らかに腎障害、心障害の進行を緩めることは証明されているので、全く治療がなかったころに比べると非常にファブリー病の患者さんの予後は

よくなってきていると思います。10年寿命を延ばしたというスタディもあります。あとは治療開始が遅くなると治療効果がよくないことから、なるべく早い段階で見つけてあげることが重要だと思います。

池脇 心肥大あるいは蛋白尿で原因

不明の場合には一応考えたほうがいいのかもかもしれませんね。

大橋 そうですね。酵素はコマーシャルレベルで測れるようになっているので、特に男性の場合は酵素を測ることで診断に近づけます。

池脇 ありがとうございます。