

慢性腎不全を呈した Fabry 病の 1 例

鈴木透理 藤野智弥 菅澤正明 小原康伸
外山勝英 佐藤武夫 安田 隆 杉山 誠
前波輝彦 大和田 滋 石田尚志

A case of Fabry's disease with chronic renal failure

Tori SUZUKI, Tomoya FUJINO, Masaaki SUGASAWA, Yasunobu KOHARA,
Katsuhide TOYAMA, Takeo SATO, Takashi YASUDA, Makoto SUGIYAMA,
Teruhiko MAEBA, Shigeru OWADA, and Masashi ISHIDA

The First Department of Internal Medicine, St. Marianna University
School of Medicine, Kanagawa, Japan

Fabry's disease is a genetic disorder caused by the absence of α -galactosidase (α -Gal), the gene of which is carried on the long arm of the X chromosome. This enzymatic defect leads to an accumulation of glycosphingolipids in the plasma and lysosomes of endothelial, perithelial, and smooth muscle cells, especially involving those of the cardiovascular, renal and cerebrovascular systems. We report one male case of Fabry's disease with renal deterioration. A 36-year-old man who was a classic case with acroparesthesia, angiokeratoma, and hypohidrosis from 10 years of age, was diagnosed to be a hemizygote of Fabry's disease at 27 years as a result of severe decreased α -Gal activity of his peripheral white blood cells. This patient was found to have a point mutation of a G to A transition in exon 1. In May, 1989, he was reported to have proteinuria with normal renal function and admitted to our hospital due to renal deterioration in September, 1993. Laboratory examinations revealed a serum urea nitrogen of 65 mg/dl and creatinine value of 6.9 mg/dl. Urinary protein excretion was 3.9 g/day and urinary sugar was negative. On the renal biopsy specimens, light microscopic examinations revealed multiple sclerosing and collapptic lesions in glomeruli without severe tubulo-interstitial damage, but with stenotic change of the small arteries and arterioles. Electron microscopic examinations revealed a large number of electron dense deposits in the tubulus. We diagnosed this case as Fabry's disease with chronic renal failure, however the pathogenesis of this renal progressive deterioration remained obscure. In this case, degenerative changes in the renal vessels due to Fabry's disease may be associated with rapid deterioration in renal function.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 448-453.

Key words: Fabry's disease, point mutation, chronic renal failure

はじめに

Fabry 病は α -galactosidase (α -Gal) の遺伝子欠損により生じる伴性劣性遺伝形式をとるスフィンゴ糖脂質代謝異常症である。本酵素の欠損により非還元末端に $\alpha 1 \rightarrow 4$ ないしは $\alpha 1 \rightarrow 3$ の α 位でガラクトースが結合した糖脂質が組織に沈着する。グロボシドの分解産物である

globotriasosylceramide (Gb_3) や galabiosylceramide (Ga_2) が体液、組織、特に血管内皮、平滑筋、神経節細胞を中心に蓄積するとされる^{1~3)}。本症は、その臨床像から典型的な経過を示す重症型(古典型)と軽症で心症状を中心とした軽症型(亜型)に大別される。古典型を示すヘミ接合体の男性例では学童期より四肢の疼痛、知覚異常、皮膚の被角血管腫にて発症し、角膜混濁、白内障、無汗症を生じる^{1~3)}。

本症は X 染色体性のため女性はヘテロ接合体となり、臨床的には無症状から重症までさまざまな症例を示す^{1~3)}。また、年齢とともに腎障害の進行を認め、腎不全、心不全、脳血管系疾患が死因となる^{1~3)}。腎の病理組織像については多くの検討がなされているが、腎病変の進展については必ずしも明確でない⁴⁾。今回、30 歳代の男性で腎機能低下をきたした Fabry 病の 1 例を報告する。

症 例

患者：36 歳、男性

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：患者は 10 歳頃より被角血管腫、発汗減少、四肢の疼痛および角膜混濁などの臨床症状が認められていた。27 歳時、患者の母が急性心膜炎で某院入院時に心筋肥厚の精査で、Fabry 病、heterozygote(白血球 α -Gal 活性が正常平均値の約 1/5 程度)と診断され加療された。この時、患者自身も精査を受け、白血球 α -Gal 活性の著しい低下を認め、Fabry 病、hemizygote と診断された。平成 1 年 5 月、健診にて蛋白尿を指摘されたが、血液検査では WBC 6,500/ μ l, RBC 486 × 10⁴/ μ l, Hb 14.4 g/dl, Ht 43.6 %, Plts 26.8 × 10⁴/ μ l, 尿素窒素 11 mg/dl, クレアチニン 0.8 mg/dl, 尿酸 5.7 mg/dl と腎機能を含め正常範囲にあり、多尿や夜間頻尿もみられていなかった。その後、患者は時々下腿の浮腫に気付いていたが放置していた。平成 5 年 9 月頃より、下腿浮腫が増悪、他院にて急速な腎機能障害の進展を指摘され、同年 9 月 14 日当院入院となった。

入院時現症：意識清明。身長 165 cm, 体重 49 kg, 体温 37.2°C, 血圧 150/80 mmHg, 脈拍 80/分(整), 呼吸 24/分。四肢、頸部を中心に暗赤色の皮疹を認める。眼瞼結膜軽度貧血(+)、眼球結膜黄疸(-)。胸腹部に異常を認めず、下腿に浮腫(+)。神経学的所見には特記すべきことなし。

家族歴：患者の母は Fabry 病にて昭和 60 年より他院にて加療中である。父、患者兄弟、妻、長男の α -Gal 活性値は正常範囲内であった。なお、患者母方の兄弟の α -Gal 値は測定されていないが、現在、全員健康である。

入院時検査成績(Table 1)：末梢血では正色素性、正球性貧血、血沈亢進を認めた。生化学的検査では、尿素窒素 65 mg/dl, クレアチニン 6.9 mg/dl, 尿酸 5.5 mg/dl と腎障害を認め、総蛋白も 6.5 g/dl と軽度低下を示した。尿検査では、蛋白尿量 3.9 g/日で潜血(±), 糖(-)であった。免疫学的検査では血清 IgG 値の低下以外は問題なく、腹部超音波検査では両側の皮膚境界部はやや不明瞭であった。

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Chemistry	
pH	7.0	TP	6.5 g/dl
O. b.	(±)	Alb	65.4 %
Protein	3.9 g/day	γ -glob	14.1 %
Glucose	(-)	GOT	9 IU//
Sediments		GPT	10 IU//
RBC	0-1/HPF	LDH	415 IU//
WBC	0-1/HPF	LAP	29 IU//
NAG	5 IU/l	γ GTP	8 IU//
C. B. C.		ChE	7.8 IU//
WBC	7,400/ μ l	T-cho	171 mg/dl
RBC	289 × 10 ⁴ / μ l	TG	167 mg/dl
Hb	9.3 g/dl	UN	65 mg/dl
Ht	26.7 %	Cr	6.9 mg/dl
Plt	20.5 × 10 ⁴ / μ l	UA	9.4 mg/dl
ESR	30 mm/hr	Na	142 mEq//
Serology		K	4.6 mEq//
CRP	< 0.5 mg/dl	Cl	101 mEq//
ASO	< × 160	Ca	7.9 mg/dl
ANA	(-)	Pi	6.0 mg/dl
CH ₅₀	38.5 U/ml	Mg	2.7 mg/dl
HbsAg	(-)	Fe	52 μ g/dl
HCV	(-)	TIBC	245 μ g/dl
IgG	919 mg/dl	FBS	91 mg/dl
IgA	105 mg/dl		
IgM	74 mg/dl		

が、腎表面は平滑で萎縮は認められなかった。また、発汗テストでは全身の著しい発汗の減少を示した。

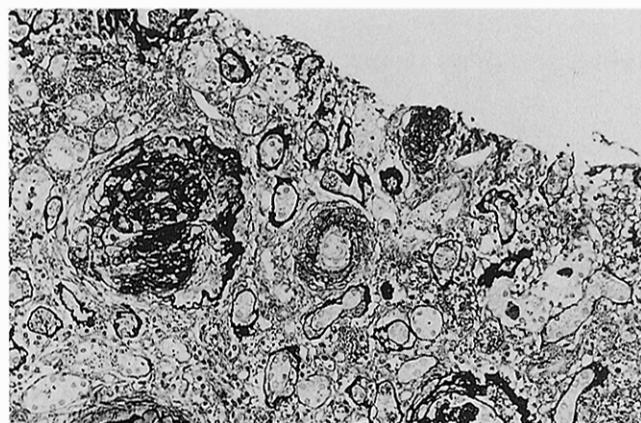
腎病理組織所見：腎機能低下の原因検索のため超音波ガイド下に経皮的腎生検を施行。光顕切片には 20 個の糸球体が観察され、17 個の糸球体は硬化、虚脱化に陥っていた。尿細管も萎縮を示し、尿細管間質障害は約 70 % みられ、さらに、小・細動脈の内膜、中膜の肥厚や中膜平滑筋細胞の変性による内腔の狭小化も認められた(Fig. 1, 2)。

一方、残存した糸球体では、明らかな沈着物を認めない微小変化や分節状にメサンギウム細胞の増殖を示し、上皮細胞が腫大、空胞化し、honey comb 様を呈していた(Fig. 3)。また、硬化した糸球体には広範な PAS 染色陽性の構造物もみられた(Fig. 4)。電子顕微鏡では、尿細管に高電子密度の沈着物を多数認め(Fig. 5)，いわゆる zebra-like structure が観察された(Fig. 6)。

臨床経過：第 20 病日に行った腎生検で、荒廃した腎組織状態が明らかにならため、保存的治療にて経過観察していく。第 35 病日の検査で、RBC 253 × 10⁴/ μ l, Hb 7.6 g/dl, Ht 22.9 % と貧血の進行、尿素窒素 77 mg/dl, クレアチニン

**Fig. 1.**

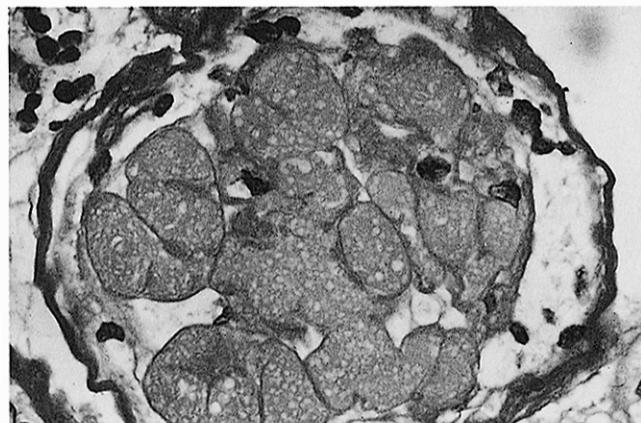
Light micrograph shows diffuse glomerular sclerosis and collapse without tubulo-interstitial damage but stenotic change of small arteries and arterioles. (PAS stain, $\times 100$)

**Fig. 2.**

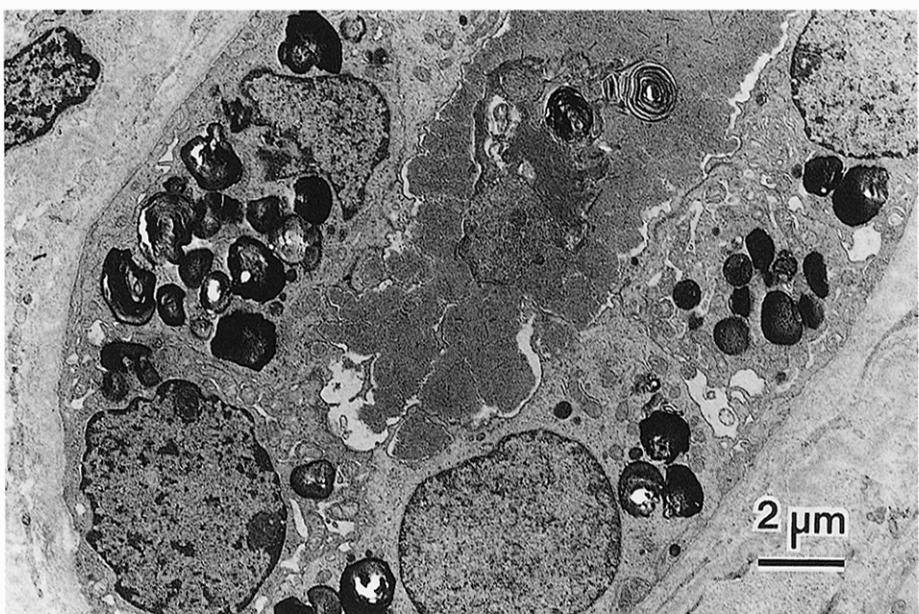
Light micrograph shows marked degenerative changes of the vessel with severe swelling of the intima in the small arteries. (PAM stain, $\times 200$)

**Fig. 3.**

Light micrograph shows vacuolar degeneration of visceral epithelial cell "honey comb appearance". (PAM stain, $\times 400$)

**Fig. 4.**

Light micrograph shows increase of PAS stained substance in the sclerotic glomeruli. (PAS stain, $\times 200$)

**Fig. 5.**

Electron micrograph shows prominently a lot of electron dense deposits in tubulus. ($\times 5,500$)

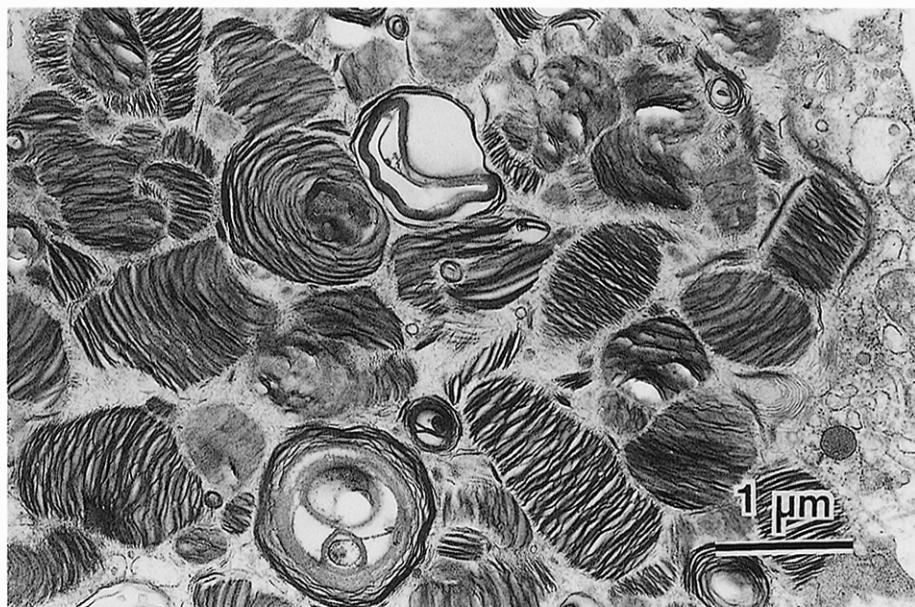


Fig. 6.

Electron micrograph in the electron dense deposits in tubulus shows so-called zebra bodies. ($\times 38,000$)

10.0 mg/dl と腎機能障害の増悪が認められ、尿毒症症状も出現したため血液透析療法を導入した。その後は心血管系の合併症もみられず週3回の維持血液透析療法に移行し、全身状態が安定したため第66病日に退院となった。

考 察

Fabry病はリソゾーム内に局在する加水分解酵素の一つである α -Galの活性低下により、糖脂質であるGb₃およびGb₂を中心とする中性スフィンゴ糖脂質が蓄積するX-linked recessiveの遺伝病で、およそ、40,000人に1人の割合で発症するとされている^{1~3)}。糖脂質の蓄積部位の中心は血管内皮細胞、平滑筋細胞、心筋、腎組織、汗腺、自律神経系の神経節細胞や角膜に著しい^{1,2)}。 α -Galは生体内で糖脂質や糖蛋白中の非還元末端に α 1→4または α 1→3結合しているgalactose残基を加水分解する。 α -Galの活性低下により生体内基質であるGb₃、次いでGa₂、さらにB型物質およびB1 glycosphingolipidsが体液、内臓臓器のリソゾームに蓄積する。

典型的な経過をとる古典型Fabry病では、通常、学童期に発作的な手足の痛み、知覚異常で発症し、皮膚病変として低汗症や被角血管腫、眼病変として角膜混濁、白内障が加わる。年齢とともに40~50歳代になると手足の痛みは軽減するが、心、腎、血管に糖脂質の蓄積が進み、心不全、腎不全、心筋梗塞、脳血管系障害を生じる^{1~3)}。さらに、ヘテロ接合体の女性発症例の存在、典型的な経過はと

らず、壮年期以降に心筋症が主として生じる亜系Fabry病の存在なども報告されている^{1,2)}。

一般に、Fabry病の診断は上記の臨床症状や家族歴をもとに、血漿、白血球、培養リンパ球あるいは培養皮膚線維芽細胞など各種生体材料の α -Gal活性値の欠損の有無により確定診断がなされる^{1~3)}。本症でも27歳時に白血球 α -Gal活性値の著減が示され、古典的Fabry病と診断されている。

さらに、近年では α -Gal遺伝子の塩基配列が決定され、Fabry病家系での遺伝子レベルでの病態解明が急速に進んでいる^{1,3,5)}。 α -Galをコードする遺伝子はX染色体の長腕Xq 21, 33→Xq 22の領域に存在する。 α -Gal遺伝子は約12 kbのサイズをもち、92~291 bpの長さの7つのエキソンと200 bp~3.7 kbの長さの6個のインtronから構成されている¹⁾。本症の病因となる遺伝子変異は非常に多彩である。古典的Fabry病では、比較的大きな遺伝子の部分欠損(partial deletion)や挿入(insertion)によるもの^{1,3,5~8)}、数塩基の小さい欠失や挿入によるもの、mRNAのプロセシング異常(スプライシング変異)^{1,3,5,9)}、数塩基の小さい欠失や挿入によるもの^{1,3,5,8)}、および、点突然変異として、ナンセンス変異やミスセンス変異などの異常が認められている^{1,3,5,8,10)}。この点突然変異によるアミノ酸置換はFabry病の遺伝子異常のなかでも最も多いとされている^{1,3,5)}。本症例でもFabry病診断後32歳時に遺伝子解析が施行され、 α -Gal cDNAの塩基配列上のエキソンI内でコドン44の部分がTGGからTAGへ変化し、本来アミノ酸Trpが

コードされる部分に新しい翻訳停止コドンが生じ、mRNA から酵素蛋白への翻訳が途中で停止するナンセンス変異症例として桜庭らにより報告されている¹⁰⁾。特にこの変異はエキソン 6 の 5' 端から中央部の領域に集中しており、この領域の蛋白構造が機能と関連している可能性も示唆されている¹¹⁾。

本症例は、古典的 Fabry 病の経過としては比較的典型的であるが、32 歳時に蛋白尿の出現を認めてから約 4 年 4 カ月の経過で末期腎不全に陥った。一般に、Fabry 病の腎障害は、30 歳時頃より徐々に進行し 40 歳代で末期腎不全に陥ることが多いことから、本症の腎障害の進展はこれまでの報告より若干早いと考えられる。32 歳から 4 年 4 カ月の比較的短期間に腎障害が進行した理由について考えると、原疾患以外に高血圧をはじめとする腎障害を増悪させるような要因は明らかでなく結論を得ることはできないが、その原因については興味がもたれる。

一般に、Fabry 病の腎病変の経過は初期には遠位尿細管・集合管への糖脂質の沈着により腎濃縮力の低下、一部の症例で尿細管アシドーシスがみられるとしているが^{1,4,11)}、実際、腎機能低下が生じる以前で捉えられる機会は極めて少なく、腎機能障害の経時的变化や要因についてはいま明確でない。また、Fabry 病の腎病理組織所見は、比較的早期から糸球体上皮細胞を中心に尿細管・内皮細胞の腫大や空胞を生じ、特に、糸球体上皮細胞の泡状空胞化は、いわゆる “honey comb” 様を呈する^{1,4,11,12,13)}。この上皮細胞の空胞化は糖脂質の蓄積によると考えられている。また、これらの変化は尿細管では、遠位曲尿細管やヘンレのループが主体で、近位尿細管では少ないとしている^{1,4,11,12,13)}。さらに、傍尿細管毛細血管内皮細胞、小～中等度サイズの動脈系内皮細胞や平滑筋細胞内にも糖脂質沈着がみられる^{1,4,11,12,13)}。本症例でも、上皮細胞の空胞状変化が認められているが、これら上皮細胞の沈着の上皮機能や糸球体構造に対する影響は現在のところ不明である⁸⁾。

松原らは、Fabry 病の経過中に急速な腎機能低下を示した 40 歳前後の男性 2 症例の腎生検組織で、小・細動脈を中心に、中膜平滑筋細胞の著しい変性と、内膜下および中膜での硝子様物質の沈着を伴った硬化性変化を認め、著明な内膜の肥厚のため内腔が消失した小・細動脈を多数観察し、血管病変の重要性を指摘している⁴⁾。また、血管病変による虚血も腎機能の急速な低下の一因となるとの報告もみられる¹⁴⁾。さらに、血管病変が進行性に、広範囲に進展する場合、動脈系へのフィブリノイド沈着の存在や筋細胞の強度の壊死が関与しているとの報告¹¹⁾、びまん性の間質内の

線維化や多量の糖脂質の蓄積する例が急速な腎機能低下に相關するとの指摘などもみられる^{15,16)}。本症例でも、細動脈・小動脈の内膜や中膜の肥厚による著明な内腔の狭小化が認められていたが、残存した糸球体に半月形形成は認められず、臨床的にも急速進行性糸球体腎炎とは異なる病像と考えられ、前述の報告と同様に腎機能の進展に血管病変の関与が窺われた。

Fabry 病における腎病変の進展機序については十分には解明されておらず、遺伝子解析を含めた詳細な検討が待たれる。また、治療法についても酵素補充療法や腎移植などが試みられているが確立しているわけではない。急速な腎機能低下には血管障害の面からの研究、治療も必要と思われる。今後、綿密な症例の蓄積とともに、遺伝子治療をはじめとする根本的な治療の確立が望まれる。

謝 辞

稿を終えるあたり、本症例の検討をご指導を賜りました東京都臨床医学総合研究所臨床遺伝研究部門 桜庭 均博士に深謝致します。

本論文の要旨は第 24 回日本腎臓学会東部学術大会において発表した。

文 献

1. Desnick RJ, Ioannou TA, Eng CM. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed, New York: MacGraw-Hill, 1995: 2741-2784.
2. Douek KA, Benett WM, Fabry's disease and Nail-Patella Syndrome. In: Schrier RW, Gottschalk CW (eds) *Disease of the kidney*. Boston: Little Brown, 1993: 193-610.
3. 奥宮敏可, 高田智世, 佐々木匡秀, 桜庭 均. 遺伝性糖脂質代謝異常症の遺伝子診断および発症機序の解析—ファブリー病(α ガラクトシダーゼ欠損症)を中心として—. *Jpn J Clin Pathol* 1997; 45: 127-135.
4. 松原光伸, 田熊淑男, 斎藤喬雄, 吉永 鑑, 古山 隆, 坂口 弘. Fabry 病 4 症例の臨床組織学的検討. *日腎会誌* 1990; 32: 237-243.
5. 桜庭 均: Fabry 病の分子病理と DNA 診断. *小児内科* 1991; 23: 1703-1708.
6. Bernstein HS, Bishop DF, Astrin KH, Kornreich R, Eng CM, Sakuraba H, Desnick RJ, Fabry disease: Six gene rearrangements and an exonic point mutation in the α -galactosidase gene. *J Clin Invest* 1989; 83: 1390-1399.
7. 石田尚志. 遺伝子解析と腎疾患. *日内会誌* 1993; 82: 143-148.
8. 澤田 啓, 木村正人, 菱田 明: Fabry 病の遺伝子異常. *腎と透析* 1997; 42: 351-356.

9. Yokoi T, Shinoda K, Ohno I, Kato K, Miyawaki T, Taniguchi N. A 3'splice site consensus sequence mutation in the intron 3 of the α -galactosidase A gene in a patient with Fabry disease. *Jpn J Human Genet* 1991; 36: 245-250.
10. Sakuraba H, Oshima A, Fukuhara Y, Shimmoto M, Nagao Y, David FB, Robert JD, Suzuki Y. Identification of point mutations in the α -galactosidase A gene in classical and atypical hemizygotes with Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 784-789.
11. Burkholder PM, Updike SJ, Ware RA, Reese OG. Clinicopathologic, enzymatic, and genetic features in a case of Fabry's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 17-25.
12. Gubler MC, Lenoir G, Grunfeld JP, Ullmann A, Droz D, Habib R. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry disease. *Kidney Int* 1978; 13: 223-235.
13. Pabico RC, Atanacio BC, McKenna BA, Pamukcoglu T, Yodaiken R. Renal pathologic lesions and functional alterations in man with Fabry's disease. *Am J Med* 1973; 55: 415-425.
14. Sirvent AE, Antolin EA, Teruel CA, Ledesma JMR, Gonzalez C, Reyes A. Fabry's disease presenting with oligoanuric end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1503-1505.
15. Hiraizumi Y, Kanoh M, Shigematsu H, Yamashina M, Kondo T. A case of Fabry's disease with granulomatous interstitial nephritis. *Jpn J Nephrol* 1995; 37: 655-661.
16. Sheth KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. *Am J Kidney Dis* 1983; 11: 651-654.