



Plasma globotriaosylsphingosine level as a primary screening target for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山下, 哲史 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004117

博士（医学） 山下 哲史

論文題目

Plasma globotriaosylsphingosine level as a primary screening target for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy.

（左室肥大患者における Plasma globotriaosylsphingosine を使ったファブリー病の一次スクリーニング）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

ファブリー病（FD）は、 α -ガラクトシダーゼ（ α -GAL）A 遺伝子の異常により、リソソーム酵素である α -GAL 活性が部分的または完全に欠損することで発症する X 連鎖遺伝形式の先天代謝異常症であり、globotriaosylceramide (Gb3) が腎臓、中枢神経系、心臓など様々な臓器に蓄積し、各臓器の機能障害をきたす。病状が進行する前に酵素補充療法を施行することで生命予後の改善を認めるため、FD の早期発見が重要である。過去に行われた左室肥大症例を対象とした FD のスクリーニングを目的としたいくつかの研究では、陽性率が 0% から 12% とばらつきがあり、FD の正確な有病率はいまだ不明である。 α -GAL 活性の測定は、FD の診断法の 1 つであるが、健常者でも低値を示す事があり、非典型的な男性症例や女性ヘテロ接合体症例では、しばしば基準値を示す。近年、FD の診断法として Gb3 の脱アシル化体である globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) 値を用いることの有用性が議論されている。本研究では、左室肥大患者を対象とした FD のスクリーニング法として、 α -GAL 活性および lyso-Gb3 値を同時測定する事の有用性を検証した。

〔患者ならびに方法〕

本研究は、2014 年 4 月から 2016 年 9 月にかけて行われた前向き多施設共同研究（浜松医科大学医学部附属病院、磐田市立総合病院、遠州病院、菊川市立総合病院、市立御前崎総合病院、市立湖西病院、聖隷三方原病院、浜松赤十字病院、富士宮市立病院）である。対象は、15～79 歳の男女で経胸壁心エコー検査（TTE）にて心室間中隔壁厚（IVST）および／または左心室後壁厚（PWT）が 12 mm 以上、または心尖部を含めて 12 mm 以上の局所的な左室肥大を認めた症例であった。本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき浜松医科大学臨床研究倫理委員会承認の下で行った（研究番号 EG15-346）。患者情報として、四肢の痛み、発汗異常、脳梗塞、消化管疾患、腎疾患、心疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症の有無を取得し、脳梗塞、腎疾患、心疾患の家族歴を聴取した。腎機能障害を認めない患者に対しては心臓造影 MRI を実施し、遅延造影の有無を確認した。登録した全症例の血清 α -GAL 活性および血漿 lyso-Gb3 値を測定した。 α -GAL 活性 4.0 nmol/h/mL 以下の症例、lyso-Gb3 値 2.0 ng/mL 以上の症例あるいは α -GAL

活性 4.0 nmol/h/mL 以下および lyso-Gb3 値 2.0 ng/mL 以上の両者を満たす症例をスクリーニング陽性と定義し、陽性患者に対しては患者の同意を得た上で遺伝子解析を施行した。解析は、共同研究機関である新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センターで行った。

〔結果〕

2.5 年の調査期間中、スクリーニングの対象は 277 症例であった。対象症例の平均年齢は、 61.0 ± 12.9 歳であり、全症例の 22.4%、62 例が女性であった。左室肥大の指標である IVST および PWT は、それぞれ 14.4 ± 3.0 mm, 12.7 ± 2.2 mm であった。全症例の α -GAL 活性および lyso-Gb3 値の平均値は、それぞれ 7.8 ± 2.0 nmol/h/mL、 0.56 ± 1.26 ng/mL であり、 α -GAL 活性が基準値以下の症例は 4 例 (1.4%)、lyso-Gb3 値がカットオフ値以上の症例は 2 例 (0.7%) であった。最終的に 5 例、全症例の 1.8% がスクリーニング陽性であった。スクリーニング陽性症例は全例遺伝子解析を行い、3 例に α -GAL 遺伝子の変異を認めた。症例 1 (女性、 α -GAL 活性正常、lyso-Gb3 値上昇) では、通常の遺伝子解析で推定される変異を認めなかったが、エクソン解析でサイレント変異を認めた。症例 2 (男性、 α -GAL 活性低下、lyso-Gb3 値上昇) では FD に関連するとされる R112H 変異を認めた。症例 3 (男性、 α -GAL 活性低下、lyso-Gb3 値正常) と症例 4 (男性、 α -GAL 活性低下、lyso-Gb3 値正常) は良性多型として知られる E66Q 変異を認め、症例 5 (男性、 α -GAL 活性低下、lyso-Gb3 値正常) は明らかな変異を認めなかった。

〔考察〕

本研究では、左室肥大を有する日本人患者のコホートにおいて、FD スクリーニング法として α -GAL 活性と lyso-Gb3 値を同時測定する事の有用性を検討した。本研究結果から、lyso-Gb3 値の測定は、FD の確立した診断方法とされる α -GAL 活性測定のみでは発見されない女性ヘテロ接合体患者に対するスクリーニング法として、また、男性左室肥大患者のスクリーニング法としても有用であることが示唆された。症例 1 では、 α -GAL 活性は正常であったが、lyso-Gb3 値の上昇によってスクリーニング陽性となり、最終的に心筋生検によって FD と診断した。また、遺伝子解析ではサイレント変異であり、lyso-Gb3 値の測定が非常に有用な症例であった。症例 3、4、5 の 3 例は、 α -GAL 活性の低下でスクリーニング陽性と判定された一方で、lyso-Gb3 値の上昇を認めなかった。これらの症例は遺伝子解析で良性として知られる E66Q 変異または非病原性遺伝子プロモーター変異を示し、最終的に FD ではないと診断した。症例 2 は、 α -GAL 活性低下および lyso-Gb3 値上昇を認め、遺伝子解析は R112H 変異であったことから、FD の確定診断に至った。本研究の限界として、 α -GAL 以外の FD 関連遺伝子を調べることが出来なかった事、多くの症例で心筋生検を行っていない事、患者の同意が得られず家族歴を十分に聴取出来なかった事が挙げられる。今後は、FD の診断精度の向上を図るために α -GAL 活性や lyso-Gb3 値の測定だけではな

く、他の検査法を組み合わせた簡便で確実性の高い新しい FD スクリーニング法の可能性を検討する必要がある。

〔結論〕

本研究の結果、 α -GAL 活性と lyso-Gb3 値を同時に測定するスクリーニング法は、左室肥大を対象とした FD スクリーニング法として有用である可能性が示唆された。