

## 5-1 Fabry病

### 判読のポイント

#### ここを見逃すな！

遺伝性疾患であり，糸球体足細胞，尿細管上皮細胞，血管平滑筋細胞の空胞化が特徴である．特に糸球体足細胞に空胞化が観察されやすい．電顕で，細胞内のリソゾームにオスミウム好性の zebra body と呼ばれる独特の脂質（GL-3）の蓄積を認める．光顕のみの評価では，巣状糸球体硬化症やその他の糸球体腎炎と診断されていることもあるので注意を要する．

#### a. 光顕所見

##### 1) 低倍像での観察

###### i) PAS 染色

Fabry 病では，糸球体足細胞，尿細管上皮細胞および間質細胞，間質の血管平滑筋細胞などに脂質（GL-3）が蓄積するため，これによる組織上の変化を認める．

典型的な例では，糸球体は肥大し糸球体足細胞が特に腫大しているのが特徴である．間質では，Henle loop を中心とした尿細管上皮細胞の空胞変性が目立つ．近位尿細管はあまり障害を受けない．尿細管萎縮，間質の線維化も進行していることが多い．小動脈あるいは細動脈の硬化所見が顕著である（図 1：上段左）．軽症例では，最初に気づかれるのは糸球体足細胞の腫大である．

###### ii) PAM 染色

PAM 染色特有の所見はあまりない．PAM 陽性の脂質あるいは蛋白顆粒を多く含んだ間質細胞が観察されることがある．

###### iii) Masson-Trichrome 染色

Henle loop の空胞変性を確認するには，この染色が適している（図 1：上段右）．

###### iv) Elastica 染色

進行した動脈硬化所見として内腔狭窄が観察される．硬化動脈周囲の線維化が目立つようになる．

##### 2) 高倍像での観察

###### i) PAS 染色

糸球体足細胞，Bowman 嚢上皮細胞に腫大がみられる．進行した症例では，硬化糸球体が多くなるが，FSGS と類似した硬化病変がみられることもある．図 1（下段左）に，硝子様沈着物を有する硬化糸球体を示す．

###### ii) PAM 染色

腫大した糸球体足細胞内の空胞は PAM 陽性所見を示さない．

###### iii) Masson-Trichrome 染色

この染色で腫大した糸球体足細胞，Bowman 嚢上皮細胞がよくわかる．しかし，細胞内の脂質は陽性所見を示さない（図 1：下段右）．

###### iv) Elastica 染色

血管壁の平滑筋細胞は腫大，変性している．進行するにつれ動脈硬化所見は強くなり，内膜下，中膜平滑筋層の線維性肥厚が目立つ．弾性線維の融解，断裂も認められる（図 2：左）．



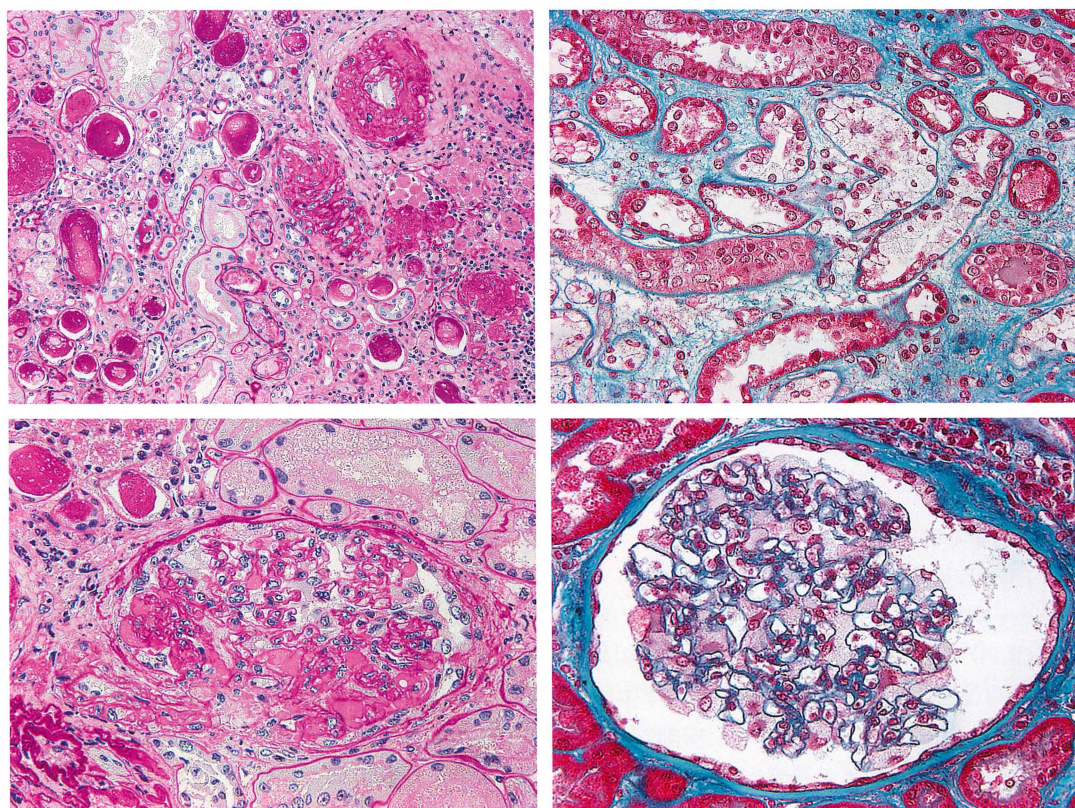


図1 光顕所見解説①

上段左：PAS 染色。顕著な小動脈の動脈硬化所見と間質の細胞浸潤（×200）。  
 上段右：Masson-Trichrome 染色。髓質で Henle loop の一部が空胞化している（×400）。  
 下段左：PAS 染色。硝子化硬化を含む糸球体。分節性硬化を呈する（×400）。  
 下段右：Masson-Trichrome 染色。糸球体の足細胞が腫大、空胞化している（×400）。

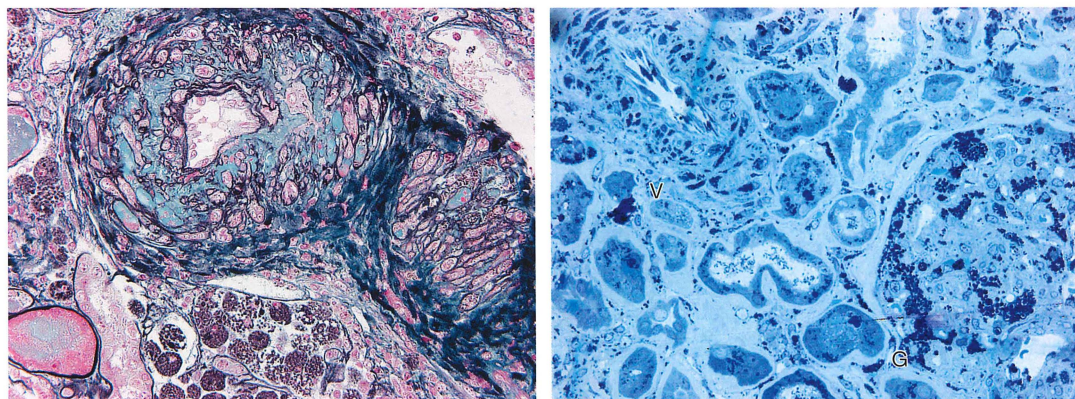


図2 光顕所見解説②

左：Elastic Masson-Trichrome 染色変法。小動脈の内膜と中膜の線維性肥厚（緑色部分）。平滑筋細胞は変性して形態が丸くなっている（×400）。  
 右：トルイジンブルー染色。右下の糸球体足細胞（G）と左上の小動脈（V）の平滑筋細胞にトルイジンブルー染色によく染まる（青色）顆粒が認められる。



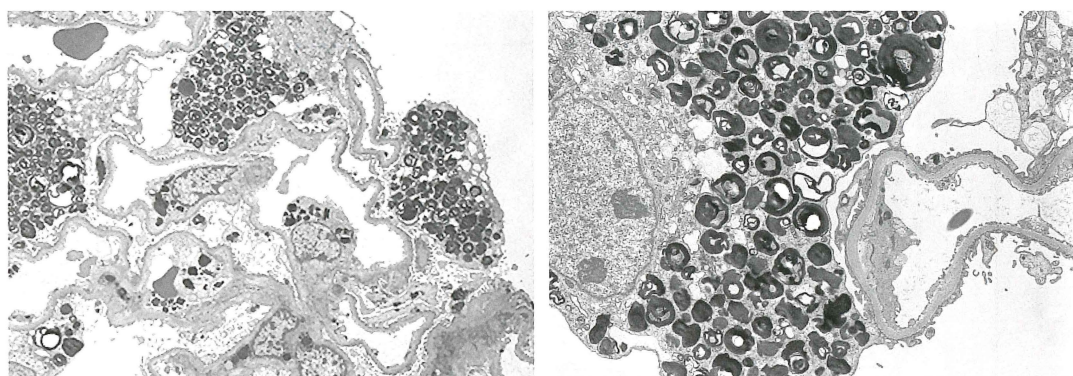


図3 電顕所見解説

左：糸球体足細胞内に多数のオスミウム好性に黒く染まる顆粒が多数認められる。よくみると頻度は少ないが内皮細胞内にも同様の顆粒が認められる（×2,000）。

右：糸球体足細胞内の zebra body と呼ばれる脂質沈着体（×5,000）。

#### v) 電顕エポソ切片のトルイジンブルー染色

この標本で確認すると、GL-3が蓄積している細胞内のリソソームが濃青色の顆粒としてよく認識できる。Fabry 病の診断に有用である（図2：右）。

#### b. 蛍光抗体法所見

Fabry 病に特有な蛍光抗体法の所見はなく、これにより診断の手掛かりとなることは少ない。硬化糸球体病変に非特異的に C3, IgM が沈着する。蓄積した GL-3 が自己蛍光を発するという報告もある。

#### c. 電顕所見

基本所見は、糸球体足細胞、Bowman 嚢上皮細胞、尿細管上皮細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞などに脂質（GL-3）の沈着が認められることである。また、GL-3 は、ライソゾーム内に存在し、オスミウム好性の層状同心円状の構造を呈し、これが zebra body と呼ばれる（図3）。糸球体足細胞に蓄積が早期から認められることが多い。

## 鑑別のポイント

Fabry 病は全身の臓器に障害を起こしうる疾患であり、その臨床症状は多彩である。そのため、それらの症状をきたすさまざまな疾患が鑑別として挙げられることとなる。表1に鑑別疾患を示す。

## 重症度判定

Fabry 病は Xq22-24 に原因遺伝子が存在し、X連鎖性劣性遺伝形式をとる。またこの疾患は、典型的な症状と経過をたどり症状の重篤な古典型のほかに、心 Fabry 病、腎 Fabry 病などの特定の臓器に特に症状をきたすタイプや、脳血管障害などその他の臓器に障害をきたす非典型的な亜型、女性患者はヘテロ型といくつかのタイプに分けられる。これらを表2にまとめた。

表 1 Fabry 病に類似した症状をきたす疾患

## 自己免疫疾患

関節リウマチ, SLE, Raynaud 症候群

## 皮膚疾患

先端紅痛症, Fordyce spots 被角血管腫, Mibeli 被角血管腫, 限局性被角血管腫

## 神経疾患

多発性硬化症, 原因不明の若年性脳卒中

## 循環器疾患

肥大型心筋症, 高血圧性心疾患

## 腎疾患

巣状糸球体硬化症, 原因不明の腎不全

## その他

リウマチ熱, ノイローゼ, 若年性関節炎, 成長痛, 若年性特発性関節炎

表 2 Fabry 病の分類

| 症状                 | 古典型   | 亜型        |           | ヘテロ |
|--------------------|-------|-----------|-----------|-----|
|                    |       | 心 Fabry 病 | 腎 Fabry 病 |     |
| 発症時期               | 4~8 歳 | >25 歳     | >40 歳     | 不明  |
| 被角血管腫              | +     | —         | ±         | —~+ |
| 四肢末端痛              | +     | —         | ±         | —~+ |
| 低・無汗症              | +     | —         | ±         | —~+ |
| 角膜・水晶体混濁           | +     | —         | ±         | —~+ |
| 心病変                | +     | +         | ±~+       | —~+ |
| 腎病変                | +     | ±         | +         | —~+ |
| 脳血管病変              | +     | —         | ±         | —~+ |
| $\alpha$ -Gal A 活性 | <1%   | 4~20%     | <5%       | 不明  |
| 平均死亡年齢             | 41 歳  | >60 歳     | >60 歳     | 不明  |

## 治療方針の立て方

以前は治療法のない疾患であったが、酵素補充療法 (enzyme replacement therapy : ERT) がわが国でも 2004 年より保険診療で可能となり、現在では一般的に行われている。現在は、2 種類の薬剤が使用可能となっている (表 3)。

わが国では学会レベルでのガイドラインは存在しないが、男性患者の場合は、可能な限り早く治療を開始したほうがよいと考えられている。ただ、小児の場合はさまざまな社会的要因があり、その開始時期決定は難しい。女性に関しては、治療開始時期にはさまざまな意見が出されているが、明らかな臓器障害が存在する場合は治療を開始すべきと考えられる。

その他の治療としては、各臓器症状に対する対症療法が中心となる。その各々の治療に関して表 4 にまとめた。

表3 Fabry 病の酵素補充療法治療薬

|             |                                      |                  |
|-------------|--------------------------------------|------------------|
| 一般名         | アガルシダーゼ $\beta$                      | アガルシダーゼ $\alpha$ |
| 商品名         | ファブラザイム                              | リプレガル            |
| 産生細胞        | チャイニーズハムスター卵巣細胞                      | ヒト線維芽細胞          |
| 投与量         | 1.0 mg/kg                            | 0.2 mg/kg        |
| 投与速度        | 初回 0.25 mg/min, 以後 $\leq 0.5$ mg/min | $\geq 40$ min    |
| 使用されている国・地域 | 日本, アメリカ, ヨーロッパ                      | 日本, ヨーロッパ        |

表4 Fabry 病における各臓器症状に対する対症療法

| 臓器  | 対症療法   |
|-----|--|
| 心臓  | 左室拡張能障害: $\beta$ 遮断薬, Ca 拮抗薬<br>左室流出路狭窄: シベンゾリン, 経皮的心室中隔焼灼術<br>左室拡張能障害: ACEI, ARB, $\beta$ 遮断薬, 心室再同期療法, 心移植<br>徐脈性不整脈: ペースメーカー留置<br>致死性不整脈: 植込み型徐細動器, アミオダロン<br>心房細動: ワルファリン, 抗不整脈薬 |
| 腎臓  | 腎機能障害: ACEI, ARB, 腹膜透析, 血液透析, 腎移植  |
| 脳血管 | 脳血管障害: アスピリン, クロピドグレル  |
| 神経  | 四肢末端痛: カルバマゼピン   |
| 皮膚  | 被角血管腫: アルゴンレーザー治療<br>低(無)汗症: 生活指導  |

## ■ 文献

- 1) Alroy J et al : Renal Pathology in Fabry Disease. J Am Soc Nephrol 13 (Suppl 2) : S134-138, 2002
- 2) 衛藤義勝ほか (監修) : ファブリー病診断治療ハンドブック 2012, メディアート, 2012
- 3) Eng CM et al : Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med 6 : 539-548, 2006