

論 文 要 旨

Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry Disease: An electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study

心 Fabry 病の末期心電図、心エコー図および剖検所見

寺 口 博 幸

【序論および目的】

Fabry 病は、リソソーム加水分解酵素のひとつである α -galactosidase A 活性の欠損または低下により生ずる X 染色体劣性のスフィンゴ糖脂質代謝異常症であり、全身臓器細胞へのスフィンゴ糖脂質の進行性の蓄積により多臓器障害をきたす。著者らは、鹿児島県の左室肥大を有する男性患者の 3% に心障害、特に左室肥大のみを主症状とする非典型的な Fabry 病が存在することを報告し、「心 Fabry 病」という新たな疾患概念として提唱した。本研究の目的は、剖検を施行した 7 例の心 Fabry 病患者において心臓の末期臨床所見を評価し、剖検で得られた心臓および他臓器の病理学的所見を検討することである。

【対象および方法】

1992 年 3 月から 2005 年 8 月の間に当科で死亡した心 Fabry 病男性患者連続 9 例のうち、剖検を施行し得た 7 例を対象とした。心 Fabry 病の診断は、左室肥大を有し、血漿 α -galactosidase A 活性低値を認めるが、被角血管腫、四肢末端痛、低汗症、角膜混濁など典型的 Fabry 病の症状を認めないものとした。最終入院時に心電図、ホルター心電図、心エコー図を施行し、心臓の末期臨床所見を評価した。剖検にて心臓、腎臓、皮膚、肝臓、肺、脾臓、膵臓、副腎の病理学的検討を行った。

【結 果】

7 例の死亡時年齢は 63-83 歳であった。全例が心臓死であり、6 例は心不全死、残る 1 例は不整脈死であった。入院時心電図にて 4 例に房室および心室内伝導障害を認めた。残る 3 例のうち 1 例は洞機能不全症候群、2 例が完全房室ブロックの診断で恒久ペースメーカー植え込みを受けていた。ホルター心電図にて全例に非持続性心室頻拍を認めた。心エコー

図および剖検肉眼所見にて全例に左室肥大を認めたが、心電図で左室側高電位を呈する症例は1例のみであった。心不全死の6例では、心エコー図および剖検肉眼所見にて左室後壁基部に限局した菲薄化および左心系の拡大を認めた。全例に高度の左室収縮能障害を認めた。組織学的には、全例で心筋細胞内にヘマトキシリン-エオジン染色で著明な空胞化を認め、さらにトルイジンブルー染色では糖脂質の蓄積を認めた。しかし、冠動脈や心筋内毛細血管内皮細胞には蓄積を認めなかった。他臓器に関しても、著者らが検索した限りにおいて、ヘマトキシリン-エオジン染色で Fabry 病に特徴的な空胞化は認めなかった。

【結論および考察】

心 Fabry 病や Fabry 病では、これまでに不整脈を含む様々な心電図異常が報告されている。本研究の心 Fabry 病7例では、これまでに報告された洞機能不全症候群、房室伝導障害、心室内伝導障害、異常 Q 波に加え、心 Fabry 病では報告のない非持続性心室頻拍を全例に認めた。また、心エコー図上は全例に左室肥大が存在するにもかかわらず、心電図で左室側高電位を示す症例は1例のみと乖離を認めた。

Fabry 病では、造影 MRI を用いた評価により、左室後壁基部に線維化を示唆する所見を認める症例の存在が報告されている。著者らは最近心エコー図を用いた検討により、心 Fabry 病では病期の進行にともない左室後壁基部に限局した菲薄化が生じることを報告した。今回の研究により、心 Fabry 病末期における左室後壁基部の菲薄化所見が病理学的に確認された。また、この菲薄化は心筋細胞の脱落、著明な線維化によるものであることが初めて組織学的に示された。この機序については、今後の検討が必要と考えられた。心 Fabry 病ではこれまで、左室壁運動低下を認めた症例が2例報告されている。本研究では、全例で末期像を呈しており、高度の左室収縮能障害が存在した。

本研究の心 Fabry 病では、これまでの報告と同様に全例で心筋細胞へのスフィンゴ糖脂質の蓄積が確認された。心 Fabry 病では、典型的 Fabry 病とは異なり、冠動脈や心筋内毛細血管内皮細胞へのスフィンゴ糖脂質の蓄積を認めないことが報告されている。本研究の症例においても、これまでの報告と同様に、冠動脈や心筋内毛細血管内皮細胞へのスフィンゴ糖脂質の蓄積は認めなかった。さらに、著者らが検索した限りにおいて腎臓、皮膚、肝臓、肺、脾臓、副腎にもスフィンゴ糖脂質の蓄積を示唆する所見を認めず、心 Fabry 病の疾患概念の妥当性が病理学的に示されたものと考えられる。

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1457 号	氏名	寺口 博幸
審査委員	主査	川平 和美	
	副査	坂田 隆造	金蔵 拓郎

欧文タイトル **Terminal stage cardiac findings in patients with Cardiac Fabry's Disease: An electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study**

(和文タイトル) (心 Fabry 病の末期心電図、心エコー図および剖検所見)

Fabry 病は、リソソーム加水分解酵素のひとつである α -galactosidase A (α -gal A) の遺伝的欠損により生ずる X 染色体劣性のスフィンゴ糖脂質代謝異常症である。本症では α -gal A 活性欠損により、本酵素の基質であるスフィンゴ糖脂質が進行性に蓄積し、多臓器障害をきたす。典型的 Fabry 病男性患者では、若年より四肢末端痛、低汗症、被角血管腫、角膜混濁などを認め、40-50 歳代で腎不全、脳血管障害、心不全により死亡する。この様な多臓器障害を認める Fabry 病は稀な疾患と考えられている。これに対し著者らは、鹿児島県の左室肥大を有する男性患者の 3% に心障害、特に左室肥大のみを主症状とする非典型的な Fabry 病が存在することを報告し、「心 Fabry 病」という新たな疾患概念として提唱した。本研究の目的は、剖検を施行し得た 7 例の心 Fabry 病患者において心臓の末期臨床所見を評価し、剖検で得られた心臓および他臓器の病理学的所見を検討することである。

本研究の対象は、1992 年 3 月から 2005 年 8 月の間に⁽¹⁾当科で死亡した心 Fabry 病男性患者連続 9 例のうち剖検を施行し得た 7 例である。心 Fabry 病の診断基準は、左室肥大を有し、血漿 α -gal A 活性低値を認めるが、被角血管腫、四肢末端痛、低汗症、角膜混濁など典型的 Fabry 病で認める症状を欠くものとした。患者の最終入院時に心電図、ホルター心電図、心エコー図を施行し心臓の末期臨床所見を評価するとともに、剖検で心臓、腎臓、皮膚、肝臓、肺、脾臓、膵臓、副腎の評価を行った。

7 例の死亡時年齢は 63-83 歳で、全例が心臓死であり、6 例は心不全死、1 例は不整脈死であった。心電図で 4 例に房室および心室内伝導障害を認めた。残る 3 例のうち 1 例が洞機能不全症候群、2 例が完全房室ブロックの診断で恒久ペースメーカー植え込みを受けていた。ホルター心電図で全例に非持続性心室頻拍を認めた。心エコー図および剖検肉眼所見で全例に左室肥大を認めたが、心電図で左室側高電位を呈する症例は 1 例のみであった。心不全死の 6 例では、心エコー図および剖検肉眼所見で左室後壁基部に局限した菲薄化および左心系の拡大を認めた。全例に高度の左室収縮能障害を認めた。組織学的には、全例で心筋細胞内にヘマトキシリン-エオジン染色で著明な空胞化を認め、さらにトルイジンブルー染色では糖脂質の蓄積を認めた。しかし、冠動脈や心筋内毛細血管内皮細胞には蓄積を認めず、他臓器に関しても、検索した限りにおいて、ヘマトキシリン-エオジン染色で Fabry 病に特徴的な空胞化は確認されなかった。

以上より、心 Fabry 病末期には、心エコー図で左室後壁基部に局限した菲薄化を認め、この所見が病理学的に確認された。この菲薄化は、心筋細胞の脱落、著明な線維化によるものであることが初めて組織学的に示された。また、典型的 Fabry 病とは異なり、心 Fabry 病ではスフィンゴ糖脂質の蓄積は心筋細胞のみに認めることが確認され、心 Fabry 病の疾患概念の妥当性が病理学的に示された。さらに、心 Fabry 病末期には、刺激伝導障害と心室性不整脈を伴う高度の左室機能障害を認めることが明らかとなった。

本研究の結果は、心 Fabry 病末期の臨床所見の把握、本症の疾患概念の妥当性を明らかにしたことで意義深いものと考えられる。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 1457 号	氏名	寺口 博幸
審査委員	主査	川平 和美	
	副査	坂田 隆造	金蔵 拓郎

主査および副査の3名は、平成20年3月18日、学位請求者 寺口 博幸 君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

（質問1）不整脈死した症例7は、心不全死した他の6例と比較し臨床所見において相違がみられるが、この症例をどのように位置づけるか。

（回答）この症例は、診断時に既に心室性期外収縮が頻発しており、不整脈に対する初期治療が不十分であった可能性がある。初期の不整脈に対する治療が適切であればまだ余命が伸び、他の6例と同様の転帰をとったと推察される。

（質問2）各々の症例で左室壁厚の変化を経時的にとらえられているか。

（回答）6例全例が診断時には対称性の左室肥大を呈しており、病期の進行とともに左室後壁基部の菲薄化の出現を認めている。

（質問3）左房の拡大の原因は心房心筋内のスフィンゴ糖脂質の蓄積によるものと考えてよいか。

（回答）スフィンゴ糖脂質の蓄積のみが左房拡大の原因とは考えにくい。むしろ6例全例でみられた僧帽弁閉鎖不全も関与しているものとする。

（質問4）上室性期外収縮の原因は何か。

（回答）心 Fabry 病では左室心筋のみならず左房心筋にも同様の空胞化と線維化を認め、これが上室性期外収縮の原因になっていると推測される。

（質問5）右心壁にも蓄積がみられるのか。

（回答）右心壁にもスフィンゴ糖脂質の蓄積が認められる。

（質問6）心 Fabry 病患者において心臓のみに蓄積が見られるのはなぜか。

（回答）その点については未だに解明されていない。推論ではあるが、心臓以外の臓器では低下した酵素活性でも十分にスフィンゴ糖脂質が代謝できるが、心臓ではより高い活性が必要であることが考えられる。また、心筋細胞にはターンオーバーがないことも理由のひとつとして考えられる。

（質問7）7例中2例で酵素補充療法が施行されているが、その効果はどうだったのか。

（回答）2例の診断時における心筋生検でのスフィンゴ糖脂質の蓄積所見と剖検時の蓄積所見や心エコー図などの臨床所見では大きな変化は認めていない。しかしながら、予後を改善している印象はある。

（質問8）酵素補充療法以外の治療法は存在しないのか。

（回答）遺伝子治療の研究が行われているが、まだ実用化には至っていない。現時点では、酵素補充療法以外には心不全、致死性不整脈に対しての対症療法が行われている。

（質問9）心臓以外の病変がないことを確認するために、組織学的検索において各臓器の組織標本をどのくらい調べたのか。

（回答）臓器により差異はあるが、一臓器につき100切片程度の標本を作製し、評価を行った。

（質問10）低汗症、無汗症の評価はどのように行ったのか。

（回答）患者の主訴と客観的な視診のみで判定した。本来ならば、発汗試験等の検査を行う必要があったと考える。

（質問11）血漿α-galactosidase A 活性の正常値はどのように設定したのか。

（回答）健常者89名で血漿α-galactosidase A 活性を測定し、8.4~13.0 nmol/hr/ml を正常値とした。また、各症例のα-galactosidase A 活性測定時には必ず正常対照をおいて測定した。

(質問 1 2) 左室後壁基部に菲薄化・線維化が生じるのは何故か。また、他の疾患で見られることがあるか。

(回答) 何故菲薄化が左室後壁に限局して生じるか、現在のところ不明である。左室後壁基部以外の心筋層は 3 層で構成されているが、左室後壁基部は 2 層で構成されており、圧負荷・容量負荷に対して脆弱であることが理由のひとつとして考えられる。同様の所見は、Duchenne 型筋ジストロフィーでも認められるが、こちらは左室肥大を呈さないため、本症と鑑別可能と考えられる。

(質問 1 3) 典型的 Fabry 病と心 Fabry 病の心病変に違いは認められるか。

(回答) 双方ともに左室肥大を呈する点は同一である。しかしながら、典型的 Fabry 病では組織学的に血管内皮細胞に蓄積を認めるが、心 Fabry 病では蓄積を認めない点が大きく異なる。

(質問 1 4) 心 Fabry 病は心臓のみに病変をきたす、とのことであるが、 α -galactosidase A の受容体であるマンノース 6 リン酸受容体の各臓器における分布の検討は行っているか。

(回答) その点については、本研究では検討していない。

(質問 1 5) 心 Fabry 病の頻度に人種差を認めるか。また、心 Fabry 病に特異的な遺伝子異常は認められるか。

(回答) 人種差の有無については、今のところ不明である。遺伝子異常については、心 Fabry 病では遺伝子コード領域に異常を認めないにもかかわらず mRNA の減少を認めた症例が報告されている。

(質問 1 6) 死亡した 9 例中 7 例で剖検が得られているが、剖検率が高いのには何か理由はあるか。

(回答) 患者・医師間で良好な信頼関係が保たれたため、剖検の承諾がスムーズに得られたのではないかと考えている。

(質問 1 7) ホルター心電図で心電図異常を検出できた理由はあるか。

(回答) 突然死などのイベントが発生せず、心不全末期まで臨床経過が観察できたことによるものとする。

(質問 1 8) α -galactosidase A 活性の高低は予後に影響しないか。

(回答) 我々が評価しているのは血漿の α -galactosidase A 活性であり、血漿 α -galactosidase A と予後が相関する可能性は否定的と推測される。臓器における α -galactosidase A 活性が予後と相関するか否かについては不明であり、検討を要すると思われる。

(質問 1 9) 運動負荷量と発症、予後に何か関係があるか。

(回答) 各症例とも、心不全を発症してからの運動負荷は行っていない。心不全発症前に運動量が多かったと推察されるのは 2 例のみで、明らかな因果関係は認めない。

(質問 2 0) 刺激伝導障害が認められているが、刺激伝達系に蓄積は認めたのか。

(回答) 7 例のうち 2 例で洞結節と房室結節の組織学的評価を行い、蓄積を認めることを確認した。

(質問 2 1) 心 Fabry 病の診断方法には、酵素活性測定以外に方法があるか。また、診断がついた時点で全例に酵素補充療法を行うのか。

(回答) 心 Fabry 病では、心エコー図にて左室心内膜面の輝度が上昇し二層構造に見える "binary appearance" という所見を認めるという報告があるが、その所見をもって心 Fabry 病を診断可能か否かは不明である。今のところ、酵素活性測定が診断方法として信頼性が高いと考える。酵素補充療法に関しては、心機能が比較的保たれている早期に開始することが理想であるが、早期の患者にはほとんど自覚症状がないため、酵素補充療法に要する時間的な拘束を忌避する傾向にあり、実際には難しいのが現状である。

(質問 2 2) 心エコー図や肉眼所見で左室肥大がみられるのに対し、心電図上の左室側高電位がみられないのには何か理由があるのか。

(回答) 心 Fabry 病の左室肥大は心筋細胞内のスフィンゴ糖脂質の蓄積が原因と考えられ、心筋線維そのものの肥大はみられない。よって、心筋の起電力に変化はないものと推測され、左室高電位を認めなくても矛盾しないと思われる。

(質問 2 3) 遺伝子異常があるのに酵素活性が残存するのは何故か。また、発現する酵素タンパクの立体構造に違いがみられるのか。

(回答) 心 Fabry 病の場合、典型的 Fabry 病で認める欠失や挿入などの大きな遺伝子異常はみられず、ミスセンス変異がほとんどである。この変異によりもたらされる蛋白の構造変化が少なく、そのために酵素活性がある程度残存しているものと推測している。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程終了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。