

12年間酵素補充療法を行った古典型ファブリー病 1 男性症例の治療成績

小林 真二^{1)*} 澤井 信邦²⁾

1) JA 長野厚生連小諸厚生総合病院小児科

2) 佐久市立国保浅間総合病院小児科

Twelve-year Outcome of Enzyme Replacement Therapy in a Male Case with Classical Fabry Disease

Shinji KOBAYASHI¹⁾ and Nobukuni SAWAI²⁾

1) *Department of Pediatrics, Komoro Kosei General Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Asama General Hospital*

The main clinical management for Fabry disease is enzyme replacement therapy (ERT) with genetically recombinant agalsidase- β . ERT for Japanese Fabry disease was started in 2004. This is a report of a classical Fabry patient treated with ERT for 12 years.

The patient is a 49-year-old Japanese male having a nonsense mutation (p. A227X) in the α -GAL gene. He had sweating abnormality (anhidrosis), mild vascular cutaneous lesions (angiokeratomas) and proteinuria in childhood, but no periodic crises of pain in the extremities. ERT was initiated at the age of 37 in 2004 with 1 mg/kg agalsidase-beta for 2 weeks.

There have been no severe clinical cardiac, cerebrovascular or renal events throughout. Echocardiography shows mild hypertrophic change of interventricular septum (10.5 mm at baseline, 13.0 mm at the end of follow-up), but normal left-ventricular thickness and volume. Brain MRI and MR angiography show normal white matter and cerebral arteries. However, gradual deterioration of renal function has occurred during these 12 years. He had stage 1 CKD at the baseline. The urine protein-to-creatinine ratio (UP/Cr), and the estimated glomerular filtration rate calculated from creatinine (eGFRcre) were 0.41 and 121.3 ml/min per 1.73m² before ERT, and 0.74 and 52.0 ml/min per 1.73m² recently. The slope for eGFRcre is -3.65 ml/min per 1.73m² per year, which is a faster rate than the rate of decline in a normal individual (approximately -1.00 ml/min per 1.73m² per year). In the most recent analysis the slope for eGFR calculated from cystatin C (eGFRcys) is -6.16 ml/min per 1.73m² per year, which seems to show more rapidly progressive kidney disease. With regard to other clinical features, right-ear hearing loss appeared at the age of 42 and angiokeratomas increased with age, but anhidrosis disappeared in the early stage of ERT.

This report indicates that, compared to the natural history of Fabry disease, ERT has the effect of delaying the onset of severe events such as cardiac and cerebrovascular disease and end-stage renal disease. However, the therapy has not been as highly effective as expected. *Shinshu Med J 64 : 357-364, 2016*

(Received for publication June 1, 2016 ; accepted in revised form July 29, 2016)

Key words : classical Fabry disease, enzyme replacing therapy, renal Function, eGFR

古典型ファブリー病, 酵素補充療法, 腎機能, 推算糸球体濾過量

* 別刷請求先: 小林 真二 〒384-8588
小諸市与良町3-2-31 小諸厚生総合病院小児科
E-mail: shkoba@komoro-kosei.com

replacement therapy ; ERT) がわが国でも適応されるようになり過去十数年にわたって ERT の効果が報告されてきた。今回筆者らは、幼少時より症状からファブリー病を疑われ2004年、 α -ガラクトシダーゼ (α -Gal A) 活性の低値と血漿グロボトリアオシセラミド (globotriaosylceramide ; GL-3あるいは Gb3) の高値および遺伝子診断から古典型ファブリー病と診断された当時37歳男性に対して ERT を行いその12年にわたる臨床症状の推移と治療成績について報告する。

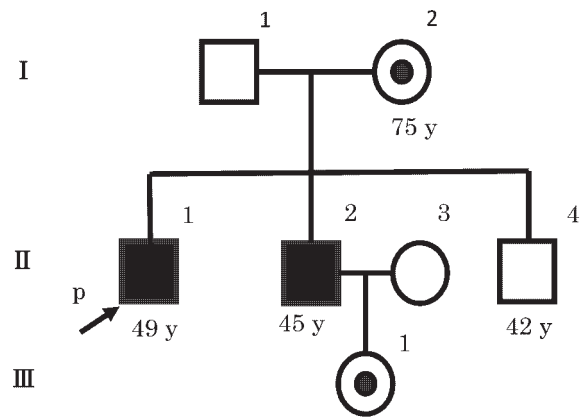
II 症 例

症例：49歳 男性 (II-1)。

家族歴：家系図 (図1) のII-2 に低汗症と周期的な四肢疼痛発作の症状を認めファブリー病の診断を受けていた。II-4 および I-2 に症状は無く、ともに α -Gal A 活性は正常である。また I-2 には現時点まで心臓疾患および脳血管障害等を認めていないが詳細な検査は行われていない。

現病歴：幼少時より低汗症を認める。四肢疼痛発作の経験は無く臍周囲に被角血管腫様皮疹が出現していたようである。17歳時、I-2 および II-1, II-2, II-4 全員に当時の技術にて血漿中性糖脂質 (dihexosylceramide, trihexosylceramide) を、薄膜クロマトグラフィー検査で検出し、同時に白血球と皮膚生検組織を電子顕微鏡にて検索した。その結果、血漿中性糖脂質の増加と白血球および皮膚組織中に異物沈着を認め、本人および II-2 にファブリー病が強く疑われた。2004年36歳時、ERT を開始するため再度精査を行った。その結果、血清 α -Gal A 活性値の正常人活性値対比 1% 弱の著しい低下と GL-3 値上昇を認め (表1) さらに DNA シークエンス法を用いた遺伝子解析にて *GLA* 遺伝子 exon5 の c.679 C>T (p.R227X) ナンセンス変異を確認し古典型ファブリー病と確定診断された。この結果をもとに2004年37歳8か月より遺伝子組換え α -Gal A (アガルシダーゼ β : algalisidase-beta) 1 mg/kg ; 2週間毎投与を開始した。なお ERT 開始直前の臨床症状は低汗症および軽度の被角血管腫の2症状を有し四肢疼痛発作、聴力視覚異常、神経症状等は認めなかった。

1 臨床症状の推移 (図2) : ERT 開始初期に、投与中の倦怠感の訴えがみられたが発熱、蕁麻疹などの酵素製剤による重度のアレルギー反応は現れず、現時点まで有害事象なく治療を継続中である。41歳過ぎ (ERT 3年経過) には発汗を経験するようになった。



2016年5月作成
情報提供 II-1

図1 家系図

41歳4カ月のとき突然の腹痛、下痢および下血の症状があり下部内視鏡検査および大腸病理組織像から潰瘍性大腸炎と診断された。その後寛解と再発を繰り返し発症後約1年半以降は潰瘍性大腸炎の症状を認めていない。46歳8か月時、めまいと右側耳鳴と難聴を訴えるようになり急性低音-高音障害型感音難聴の合併を認めた。その後耳鳴は続いているが難聴やめまいの自覚症状は改善している。

2 定時的血漿 GL-3 値および特異的抗アガルシダーゼ β -IgG 抗体価の推移 (図2) : 6か月毎に測定したアガルシダーゼ β 投与直前の血漿 GL-3 値はいずれも本治療開始前値を下回って推移した。また、特異的抗アガルシダーゼ β -IgG 抗体価は ERT 開始半年後に陽性に転じたが投与中の倦怠感を訴えるのみで、重大な薬剤反応は認めていない。また経過中抗体価が大きく上昇したときもあったが投与中の有害事象に変化はみられず合併症の進行もみられなかった。

3 腎合併症：小児期からタンパク尿の指摘を受けていた。経過中常にタンパク尿は (±) ~ (+) を示しており、尿タンパク量も大きな変化を認めていない (表1)。自覚症状では口渇、多飲、夜間尿等の尿濃縮能低下を示唆する症状は現れていないが、血清クレアチニンおよび血清シスタチン C を用いた推算糸球体濾過量 eGFRcre および eGFRcys の推移は緩徐な腎機能低下を示している (図2)。日本腎臓学会編の慢性腎臓病 CKD 診療ガイド2012¹⁾ による重症度分類によれば、治療当初 G1-A2 ステージに該当していたが48歳には G3a-A3 ステージに移行している。

4 心血管疾患：経過中不整脈、狭心症状、心不全症

表1 ERT前およびERT12年の検査所見

		正常値	37歳 (ERT前)	49歳 (ERT12年)
血清 α -Gal A活性	nmol/ml/2hr	正常人：10.26	0.33	—
GL-3	μ g/ml		12.7	5.5
WBC	/ μ l		4900	6200
RBC	$\times 10^6$ / μ l		470	501
Hgb	g/dl		15.3	15.9
TP	g/dl		6.3	6.2
AST	IU/l		19	25
ALT	IU/l		16	18
BUN	mg/dl		9.0	17.7
Cr	mg/dl		0.7	1.2
Na	mmol/l		141	141
K	mmol/l		3.9	4.4
Cl	mmol/l		106	105
CPK	IU/l		94	140
シスタチンC	m/l	0.59~1.03	—	1.4
BNP	pg/ml	0~18.4	—	31.4
eGFRcre	ml/min per1.73 m ²		121.3	52.0
eGFRsys	ml/min per1.73 m ²		—	52.7
尿タンパク			(+)	(+)
尿タンパク/Cr比	g/g.Cr	0.00~0.14	0.41	0.78
尿アルブミン/Cr比	mg/g.Cr	0.0~10.0	658.2	668.4
尿 β 2-MG	μ G/L		546.0	679.0
尿 β 2-MG・Cr換算	μ g/g.Cr	4.0~180.0	1083.3	1956.2
血尿			(-)	(-)

状の既往はない。心臓超音波検査では、治療前より軽度僧帽弁逆流（I~II/IV）を認め、45歳時には非対称性心室中隔肥大（ASH）を疑わせる変化を確認している。しかしながら、左心室肥大、左心室後壁の菲薄化は認めておらず、左心室壁運動および各機能は正常である（表2）（図3）。さらに、定期的心電図所見でも刺激伝導障害や不整脈等は出現していない。

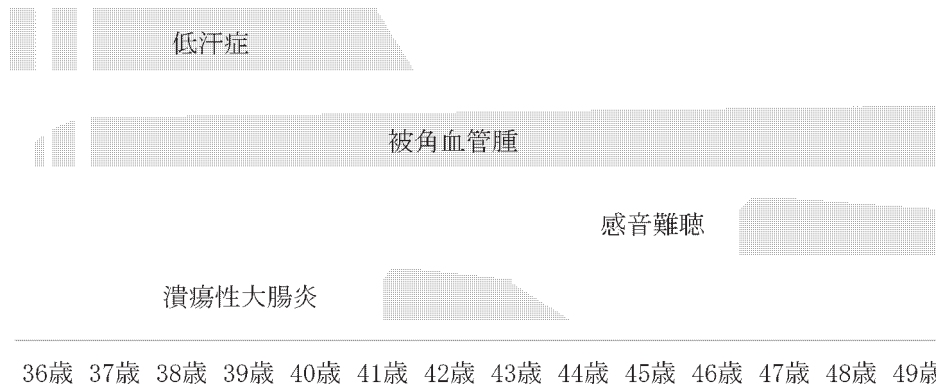
5 脳血管疾患：経過中脳血管疾患を疑う症状は経験していない。直近の脳核磁気共鳴画像；MRIおよび脳核磁気共鳴血管画像；MRI（MR angiography）でも脳白質病変や血管の狭小化等の画像異常はみられていない。

6 低汗症および神経症状：本人によれば、幼少時期から発汗の経験がなくERT開始3年経過したところから初めて発汗を体験することとなった。また、四肢疼痛発作や肢端感覚異常、激しい起立性低血圧や大腸過敏症などの自律神経性障害の訴えはない。

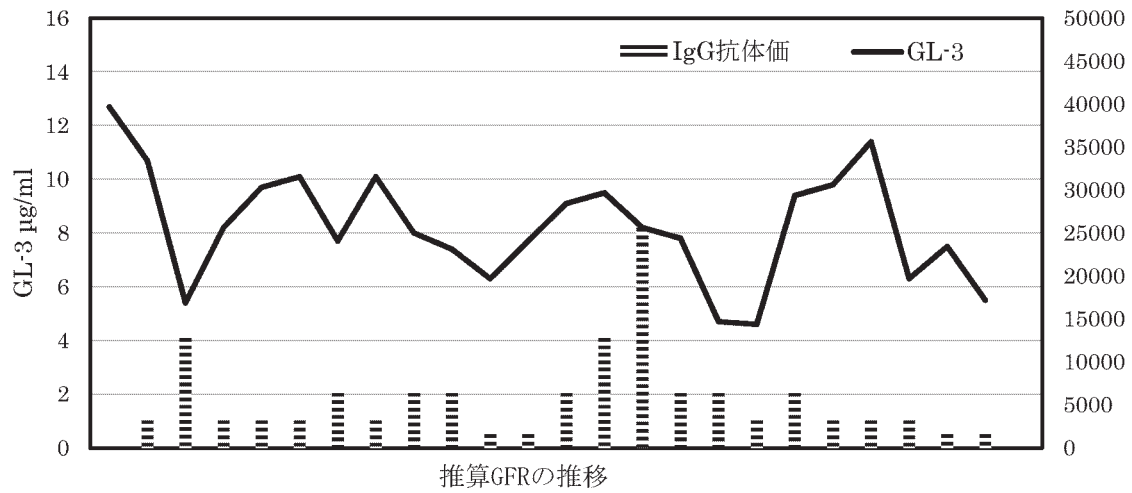
7 皮膚、眼、第8神経症状：本人によれば、青年期より大小混在した被角血管腫様皮疹が臍周囲を中心に散在していたとのことであるが年齢とともにその周囲に増加していると訴えている。経過中に確認できる範囲でも臍周囲から腹部にかけて被角血管腫が増加している。一方、ファブリー病では高頻度に角膜病変を認めるが²⁾、渦巻状角膜混濁および水晶体混濁、結膜血管病変および網膜血管病変等は眼科的精査では確認されていない。46歳8カ月時（ERT開始約9年）にめまいと耳鳴、難聴の訴えがあり聴力検査にて右側125-250 Hz および4000 Hz 域の急性低音-高音障害型感音難聴の診断を受けた。そののち3カ月ほどで低音域難聴は改善したものの高音域難聴は変化なく現在に至っている（図4）。

8 その他の臨床症状：41歳過ぎに発症した潰瘍性大腸炎とファブリー病の関係は不明である。ほかの消化器症状、呼吸器症状も関係を示唆される症状は認めて

臨床症状の推移



血漿GL-3および特異的IgG抗体価の推移



推算GFRの推移

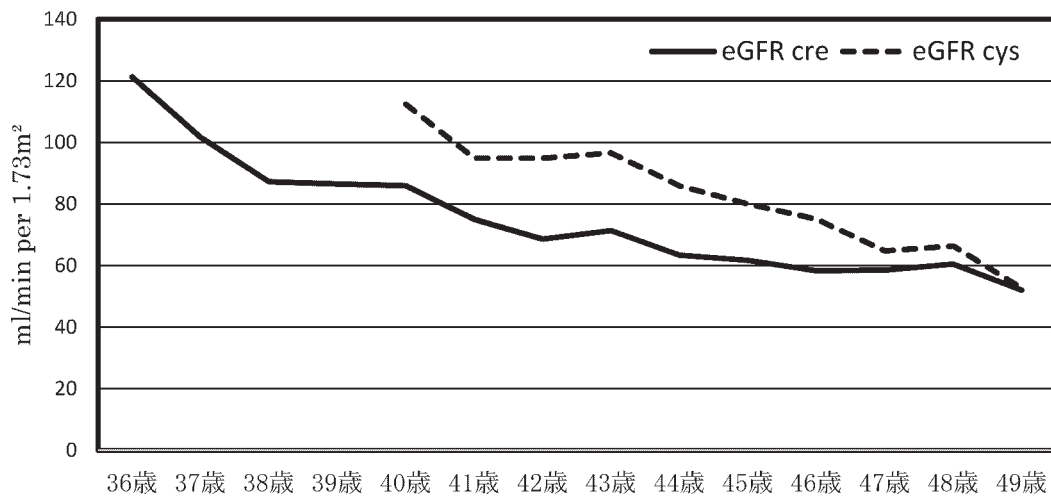
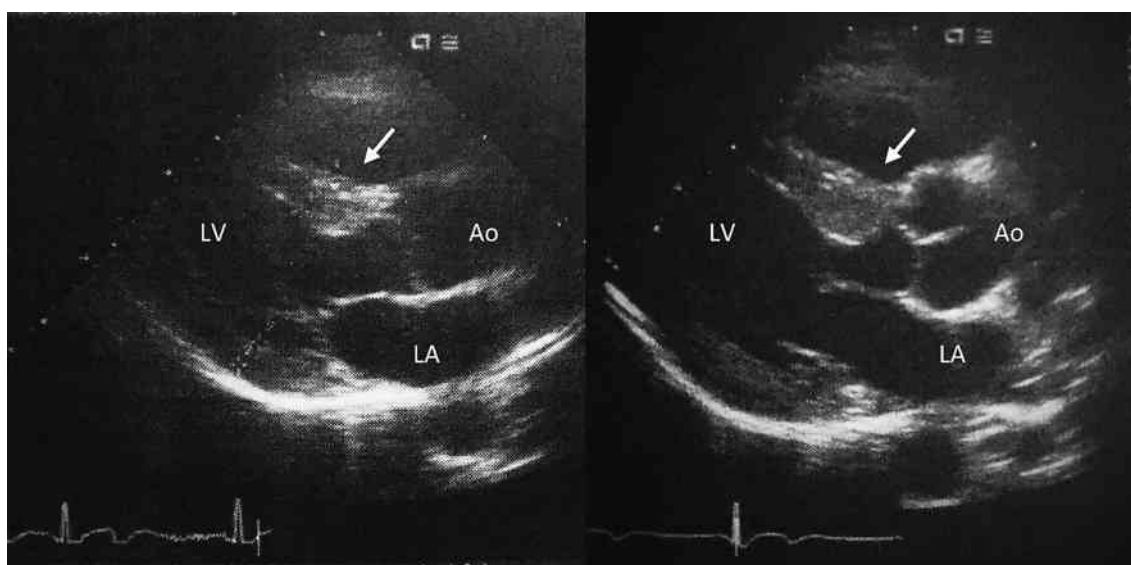


図2 臨床症状および各検査値の推移

古典型ファブリー病12年間の治療成績

表2 心機能および左心室壁厚さ

		40歳 (ERT3年経過)	45歳 (ERT8年経過)	49歳 (ERT12年経過)
EF	%	62.8	60.6	64.8
EDV	ml	116	104	123
ESV	ml	43.2	41	43.2
SV	ml	72.9	62.9	79.5
CO	l/min	3.43	3.3	4.37
拡張期左心室後壁厚	mm	10.3	10.8	10.5
最大心室中隔厚	mm	10.5	14.0	13.0



A : 45歳 (ERT8年経過)

B : 49歳 (ERT12年経過)

図3 心臓超音波検査 (長軸断面像)

心室中隔厚約13-14 mmの非対称性心室中隔肥大 (ASH) を疑わせる変化を認める (矢印)
ERT8-12年の経過において左室後壁厚および心室中隔厚に変化は認めない。

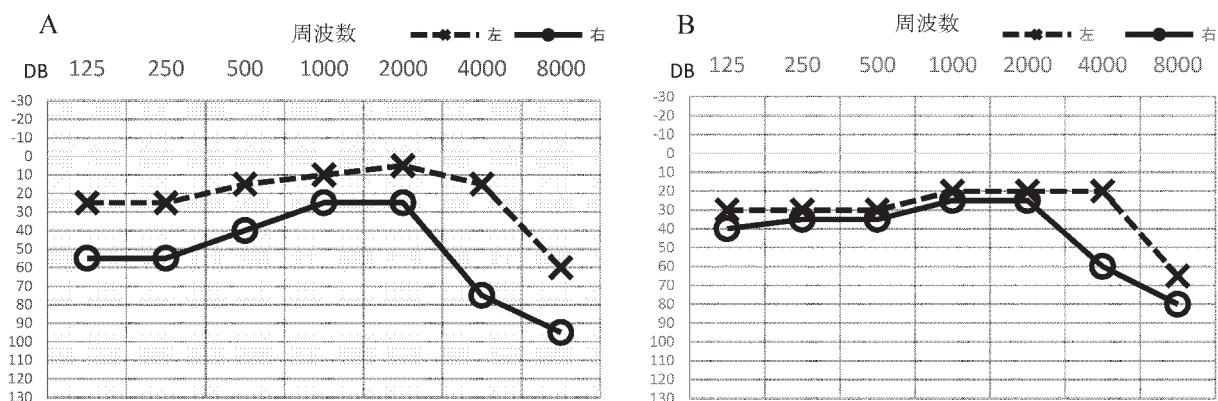


図4 聴力検査

A : 46歳, めまい耳鳴および難聴症状発症時

B : 49歳

いない。

III 考 察

ファブリー病は、ライソゾームに存在する α -Gal A 酵素活性の低下により³⁾GL-3などの非還元末端にガラクトースをもつ糖脂質が、血管内皮細胞、心筋細胞、神経節細胞をはじめとする全身の細胞に蓄積しその臓器の慢性的な障害を生じ関連する臨床症状を発する疾患である⁴⁾。ファブリー病の遺伝形式は、X連鎖性遺伝でありその責任遺伝子は、X染色体長腕Xq22.1にコードされた galactosidase alpha ; *GLA* 遺伝子である⁵⁾。本文は、性別、家族歴、臨床症状および α -Gal A 活性値、血清 GL-3値および遺伝子解析から古典型ファブリー病と診断され、37歳時より ERT を開始し12年経過した現在49歳男性の症状推移および治療成績の報告である。

古典型ファブリー病の予後はその合併症に依存し、主に心血管疾患、脳血管疾患そして腎疾患の重大3疾患に大きく関係する。MacDermotら⁶⁾は未治療のファブリー病男性の平均寿命を正常男子と比較した Kaplan-Meier生存率曲線において50%生存率年齢が50歳であり短命であると報告している。また、FOS ; Fabry Outcome Survey によれば2001年以前死因の1位は腎不全であったが⁷⁾、ERT経験患者を含めても2010年ごろまでの報告をみる限り平均寿命は50歳代(51.4~60.0歳)であり⁷⁻⁹⁾その死因の1位は心疾患(34~40%)に変化している⁷⁾。重大3疾患の平均発症年齢を調べると、Mehtaら⁷⁾は、腎疾患のうち末期腎不全(end stage kidney disease : ESKD)にいたる平均年齢を32.3歳、心血管疾患のうち左室肥大型を発症する平均年齢を28.7歳、脳血管疾患のうち脳卒中を発症する平均年齢を39.2歳と報告し、Waldekら⁸⁾もほぼ同様の報告をしている。本症例の年齢は50歳になろうとしているが現時点まで重大3疾患の症状はみられていない。

腎疾患の指標には尿タンパク量(尿タンパク-クレアチニン比 UP/Cr)とクレアチニンを用いた推算糸球体濾過量(eGFRcre)の推移が重要である。本症例は、ERT直前においてUP/Crが0.41と高値ではあったがeGFRcre値は121.3 ml/min per 1.73 m²と正常な値であった。しかしながらERT12年間のeGFRcre減少率は-3.65 ml/min per 1.73m² per yearと正常成人の自然減少率-1.0 ml/min per 1.73 m² per year¹⁰⁾に比較して高い値を示した。Christophら¹¹⁾は未治療

のファブリー病男性患者121名において尿タンパク-クレアチニン比 UP/Cr 1.5を超える患者のeGFRcre減少率平均値は-5.6 ml/min per 1.73m² per yearであり予後不良な経過をたどると報告している。同様にRaphaelら⁹⁾は未治療ファブリー病男性279名の平均eGFRcre減少率は-2.93 ml/min per 1.73m² per yearと報告している。これらの報告と比較しても本症例のeGFRcre減少率-3.65 ml/min per 1.73m² per yearという値は決して良好な値ではないと判断される。同様に血清シスタチンCを用いた推算糸球体濾過量eGFRcysの推移を測定できたERT開始3年(2007年)以降で算出してみると、同時に測定したeGFRcre値よりも良好な数値を示しているが直近の値は両者ともほぼ同じ値を示しており(図2)、その減少率は-6.16 ml/min per 1.73m² per yearとさらに悪い結果を示している。内因性物質であるシスタチンCは、より腎糸球体ろ過機能を正確に表している点を考慮すれば腎機能の低下は予想に反して進行が速いと思われる。この腎機能の変化は、ERT開始年齢が37歳と比較的遅くすでにある程度腎障害を呈していたためと推測される。さらに、酵素製剤に対して抗体が形成され活性に抑制がみられたのではないかと考えている。心血管疾患は、診断評価スケジュールに心電図、心臓超音波検査を用いて伝導障害、不整脈そして肥大型心筋症の発症を追跡することが重要である。特に心臓超音波検査では心肥大所見(左室後壁厚さおよび心室中隔厚さ)や左室内膜のエコー二重構造描出像¹²⁾、心機能などに注目することが大切である。本症例は経過中、不整脈や狭心痛などの症状は認めず超音波所見では左心室壁の肥大はみられないが軽度の心室中隔非対称性肥大が経過中に指摘された(図4)。BNP値は心不全の指標として重要であるが、本症例でも軽度上昇傾向を認めている。この上昇は心不全によるものではなく糸球体ろ過機能の低下によるものと考えている。脳血管疾患の早期発見には画像診断が重要になる。Fellgiebelら¹³⁾は早期脳血管病変の発見に脳MRI、MR angiographyが有効であると報告している。脳基底動脈の拡張を認める病変が早期に多いという報告であるが本症例では直近のMRIからは白質の変化を含め脳血管の変化は認めていない。

重大3疾患以外の合併疾患に目を向けると、唯一症状として改善したのは発汗である。発汗の改善は報告でも多く、ERT早期に改善する傾向にある¹⁴⁾¹⁵⁾。また、小児期から認められた被角血管腫は年齢とともに

多くなる傾向である。被角血管腫に対する ERT 効果の報告は極めて少なく、その効果を論じた報告¹⁵⁾もあるが本症例では改善なく症状の増大を認めている。さらに、46歳時に右側高音障害型感音難聴を発症した。Eefje ら¹⁶⁾は、ERT 開始以前に聴力障害をみとめる古典型ファブリー病では聴力低下の進行を抑えることが難しいが聴力異常を認めない例では ERT の効果が望まれると報告している。本症例では ERT 前の聴力データを取得されていないため判断が難しいが、ERT 経過中に第 8 神経症状を発症する経緯をとった。直近の聴力検査は改善したが可逆的な突発性難聴や加齢性の聴力障害の可能性も示唆されファブリー病に関係した障害なのか判断が難しい。

異形バリエーションを含め近年約400以上の GAL 遺伝子変異が報告されているが遺伝型—表現型関連については十分に明らかにされてない。同じ遺伝子変異でも古典型と異形バリエーションの双方に検出される報告もあり¹⁷⁾非常に複雑である。本症例は X 染色体長腕 (Xq22.1) GLA 遺伝子 exon5 に c.679 C > T (p.R227X) ナンセンス変異をもつファブリー病であるが、同変異は最初に1993年 Chrisrine ら¹⁸⁾が報告されており日本人の報告は文献上ない。この227変異はホットスポットのひとつで¹⁷⁾¹⁸⁾、 α -Gal A 活性は非常に低値を示しいずれも表現型は古典型である¹⁹⁾。それゆえ本症例も典型的な古典型ファブリー病の経過をたどると予想される。

一方、治療効果の指標として ERT 開始より血漿 GL-3 値を追跡している (図 2)。しかしながら、GL-3 は健常人にも存在するため血漿 GL-3 値の推移だけでは治療効果を正確に判断することは難しいと考えられ、Schiffmann ら²⁰⁾は ERT における尿中、血漿中の GL-3

値は腎合併症および心合併症の予測には不十分であるとも述べている。本症例の GL-3 値は治療前に比較して下回る値を得ているもののこれだけでは今後の予測や酵素活性を正確に反映しているか疑問が残る。近年 GL-3 に代わる指標として、健常人では検出が著しく少ない、GL-3 の脂肪酸部分が脱落したグロボトリアシルスフィンゴシン (lyso-Gb3)²¹⁾が異形バリエーションをふくむファブリー病の診断や治療効果の指標として非常に有用である報告²²⁾が多くみられる。本症例は lyso-Gb3 の測定追跡を行っていないが今後の治療効果判断の指標として期待したい。

以上、わずか 1 例の症例であるが、12年という長期にわたる ERT 期間の治療経過を考察すると、古典型ファブリー病の自然歴と比較しても心臓、腎臓、脳血管などの重大臨床イベント発症を遅らせ、クオリティーオブライフを保つ生存期間の延長をとっても期待される。

IV 結 語

古典型ファブリー病 1 患者への ERT12年間の治療成績について報告した。古典型ファブリー病の自然歴を考慮すれば ERT は心、腎、脳血管などの重大臨床イベント発症までの時間を十分に延長させる期待が感じられた。心血管疾患においては、非対称性心室中隔肥大 (ASH) を疑わせる変化が認められたもののその悪化はみられず、心筋障害の進行を遅らせる効果を感じた。脳血管疾患についても症状および画像上の変化はみられない。しかしながら、腎合併症に関しては腎機能低下を遅らせる成果は認められたものの生涯にわたって end stage kidney disease : ESKD を回避する期待は疑問として残った。

文 献

- 1) 日本腎臓学会 (編) : CKD 診療ガイド 2012, 東京医学社, 2012
- 2) Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A : Ophthalmological manifestations of Fabry disease : a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. Clin Experiment Ophthalmol 33 : 164-168, 2005
- 3) Kint JA : Fabry's disease : alpha-galactosidase deficiency. Science 167 : 1268-1269, 1970
- 4) Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L : Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 276 : 1163-1167, 1967
- 5) 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 alpha-galactosidase gene. J Clin Invest 83 : 1390-1399, 1989
- 6) MacDermot KD, Holmes A, Miners AH : Anderson-Fabry disease : clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 38 : 750-760, 2001

- 7) Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, Sunder-Plassmann G : Natural course of Fabry disease : changing pattern of causes of death in FOS-Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 46 : 548-552, 2009
- 8) Waldek S, Patel MR, Bankiazemi M, Lemay R, Lee P : Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease : findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 11 : 790-796, 2009
- 9) Raphael S, David GW, Maryam Banikazemi, Jan B, Gabor EL, Seymour P, Seven AS, William RW, Robert JD : Fabry disease : progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 24 : 2102-2111, 2009
- 10) Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS : Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Eng J Med* 354 : 2473-2483, 2006
- 11) Christoph W, Joa~o PO, Alberto O, Michael M, Dominique PG, Gabor EL, Andreas LS, La'szlo' M, Renzo M, Bruno C, Bojan V, Roberta L, Dana B-J, Stephen W, David GW : Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease : natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 : 2220-2228, 2010
- 12) Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, Russo MA, Frustaci A : Fabry's disease cardiomyopathy : echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 47 : 1663-1671, 2006
- 13) Fellgiebel A, Keller I, Marin D, Muller MJ, Schermuly I, Yakushev I, Albrecht J, Bellhauser H, Kinateder M, Beck M, Stoeter P : Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology* 72 : 63-68, 2009
- 14) Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, Khurana RK, Brady RO : Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 28 : 703-710, 2003
- 15) Furujo M, Kubo T, Kobayashi T, Ohashi T : Enzyme replacement therapy in two Japanese siblings with Fabry disease, and its effectiveness on angiokeratoma and neuropathic pain. *Mol Genet Metab* 110 : 405-410, 2013
- 16) Eefje BS, Bouwien ES, Marieke Biegstraaten AD, Carla EMH, Gabor EL : Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 38 : 351-358, 2015
- 17) Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, AstrinKH, Eng CM, Desnick RJ : Fabry disease : twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Investig Med* 48 : 227-235, 2000
- 18) Christine ME, Lois AR, Dana JN, Kenneth HA, Robert JD : Nature and Frequency of Mutations in the α -Galactosidase A Gene That Cause Fabry Disease. *Am J Hum Genet* S3 : 1186-1197, 1993
- 19) Lukas J, Giese AK, Markoff A, Grittner U, Kolodny E, Mascher H, Lackner KJ, Meyer W, Wree P, Saviouk V, Rolfs A : Functional characterisation of alpha-galactosidase A mutations as a basis for a new classification system in Fabry disease. *Plos Genet* 9 : e1003632, 2013
- 20) Schiffmann R, Ries M, Blankenship D, Nicholls K, Mehta A, Clarke JTR, Steiner RD, Beck M, Barshop BA, Rhead W, West M, Martin R, Amato D, Nair N, Huertas P : Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa. *Genet Med* 15 : 983-989, 2013
- 21) Johannes MA, Johanna EG, Sijmen K, Wilma ED-K, Anneke S, Roelof O, Cindy vR, Mina M, Frits AW, Gabor EL, Anouk CV, Saskia MR, Josanne C-B, Pentti S, Rolf GB, Carla EH, Roscoe OB, Ben JP : Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Nalt Acad Sci USA* 105 : 2812-2817, 2008
- 22) Markus N, Arndt R, Stefan S, Bart B, Frank Breuing, MB, Georg E, Christoph W, Frank W : Gene mutations versus clinically relevant phenotypes Lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Cir Cardiovasc Genet* 7 : 8-16, 2014

(H 28. 6. 1 受稿 ; H 28. 7. 29 受理)