



ファブリー病について

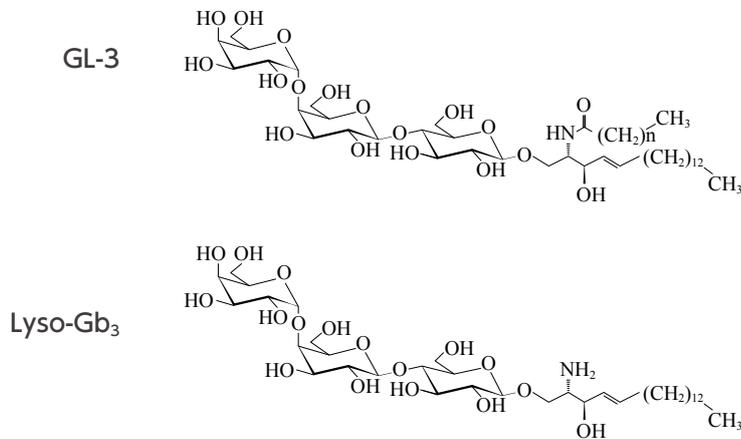
～原因・症状・診断・治療～

ファブリー病とは？

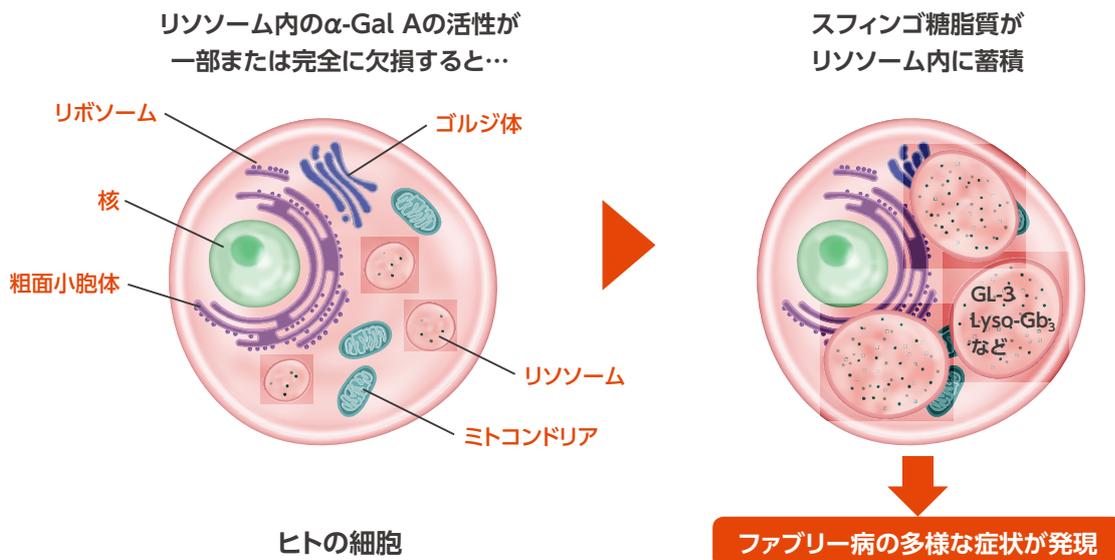
ファブリー病は遺伝性疾患です

ファブリー病はライソゾーム病の一種であり、男女ともに発症する可能性があるX連鎖性遺伝性の疾患です¹⁻³⁾。X染色体上にあるα-ガラクトシダーゼA遺伝子 (GLA遺伝子) の変異により、スフィンゴ糖脂質*の代謝に必要なリソゾーム酵素であるα-ガラクトシダーゼA (α-Gal A) の活性が一部または完全に欠損することで引き起こされます¹⁻³⁾。α-Gal Aの活性が低いとスフィンゴ糖脂質がリソゾーム内に蓄積し、その進行に伴い、神経因性疼痛 (肢端感覚異常)、皮膚疾患、眼科疾患、消化器症状、腎疾患、心疾患、脳血管疾患などを発症します¹⁻³⁾。

*グロボトリアオシルセラミド (GL-3)、グロボトリアオシルスフィンゴシン (Lyso-Gb₃) など。



スフィンゴ糖脂質 (GL-3およびLyso-Gb₃) の構造



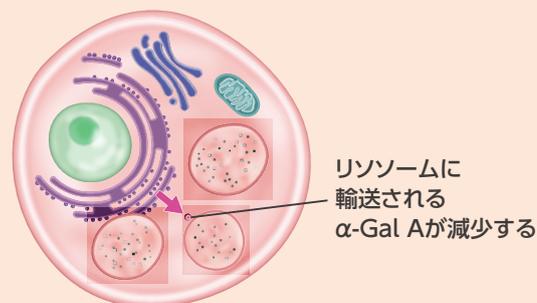
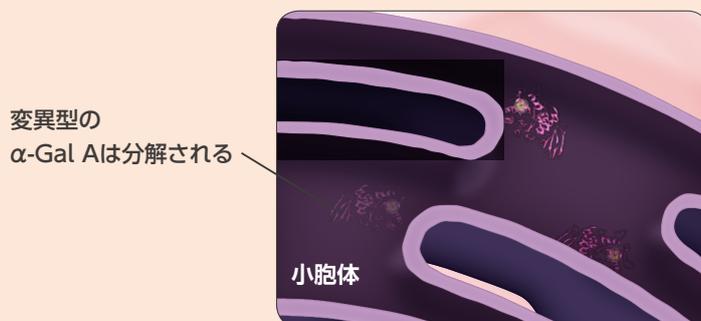
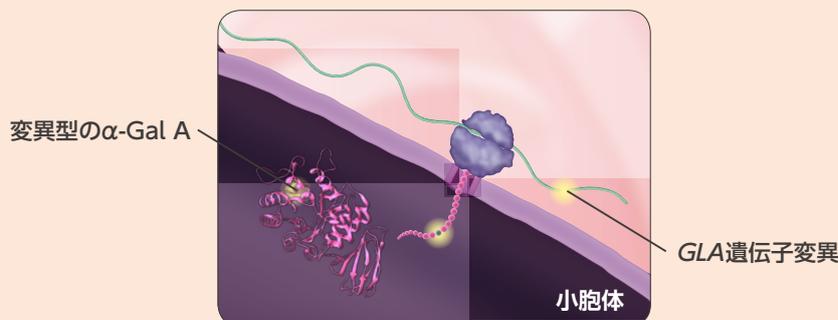
不安定な変異型の α -Gal Aは、 リソソームに輸送されずに分解されてしまいます

正常なGLA遺伝子から合成された α -Gal Aのポリペプチド鎖は、小胞体内で正常な立体構造に折りたたまれた後^{※1}、リソソームに輸送され、スフィンゴ糖脂質を分解します。

一方、変異型^{※2}の α -Gal Aは活性発現に必要な折りたたみが不完全なため、細胞内で立体構造が不安定になり、その多くはリソソームへ輸送されることなく速やかに分解されてしまいます^{4,5)}。その結果、リソソーム内の α -Gal A活性はほとんどまたは完全に欠損した状態になってしまいます。

※1 タンパク質が特定の立体構造に折りたたまれる現象をフォールディング(folding)という。

※2 ファブリー病の原因となる変異には、不完全な折りたたみの原因となる変異のほかに、GLA遺伝子の転写・翻訳自体がまったく行われないために α -Gal Aがまったく発現しなくなる変異など、さまざまな変異があります^{1,3)}。14ページもご参照ください。



GLA遺伝子に変異がある場合の α -Gal Aの合成とリソソームへの輸送

以前の推定より高い有病率が示唆されています

ファブリー病はまれな疾患ですがあらゆる人種で見られ、その有病率は、以前は男性40,000人に1人(欧米)～出生117,000人に1人(オーストラリア)と推定されていました^{1,6,7)}。しかし、近年行われた新生児を対象としたスクリーニングでは、より高い頻度でファブリー病患者が存在する可能性が示唆されています⁸⁻¹⁰⁾。

近年実施されたファブリー病に関連する疫学調査

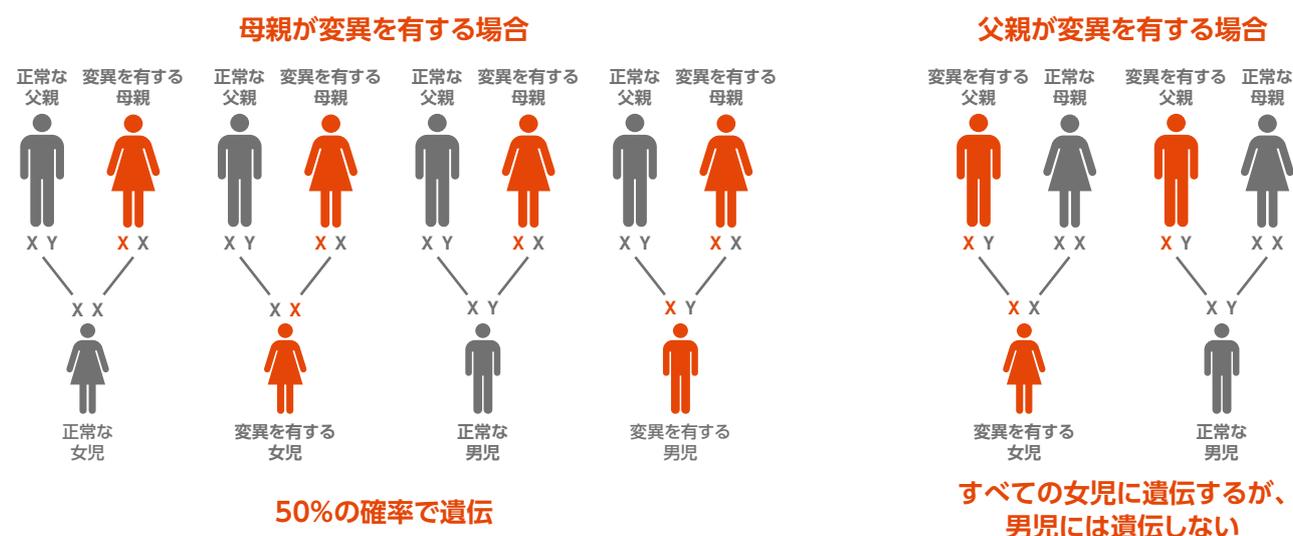
調査した国・地域	頻度
イタリア	出生男児における α -Gal A活性低値(正常値の平均の20%以下)の割合: 3,100人に1人 ⁸⁾ *
台湾	出生男児における α -Gal A活性低値の割合: 1,250人に1人 ⁹⁾ *
日本	新生児がファブリー病の原因となる突然変異を有する割合: 7,057人に1人 ¹⁰⁾

※ただし、これらの男児すべてがファブリー病を発症するとは限らない。

X連鎖性遺伝です

ファブリー病の遺伝形式はX連鎖性遺伝です¹⁻³⁾。母親がファブリー病の原因遺伝子をもつ場合は、男児、女児ともに50%の確率で遺伝します。一方で、父親がファブリー病患者である場合は、すべての女児に遺伝しますが、男児には遺伝しません²⁾。なお、まれに家系にファブリー病患者がいない場合でも*de novo*変異^{*}によって発症する例もあります(日本人ファブリー病患者の6.8%が*de novo*変異によるものという報告がある)¹¹⁾。

※親から受け継いだ変異ではなく、ある個体において新しく発生した変異のこと



ファブリー病におけるX連鎖性遺伝

Sivley MD. Optom Vis Sci. 2013; 90(2): e63-78. を参考に作成

古典型と遅発型に分類されます

ファブリー病は、男性患者については、典型的なファブリー病の症状を呈する古典型と、特定の臓器の症状にほぼ限局された遅発型(非定型、または亜型とも呼ばれています)に分類されます。遅発型はさらに心疾患が主に発現する心型と、腎疾患が主に発現する腎型に分類されます。

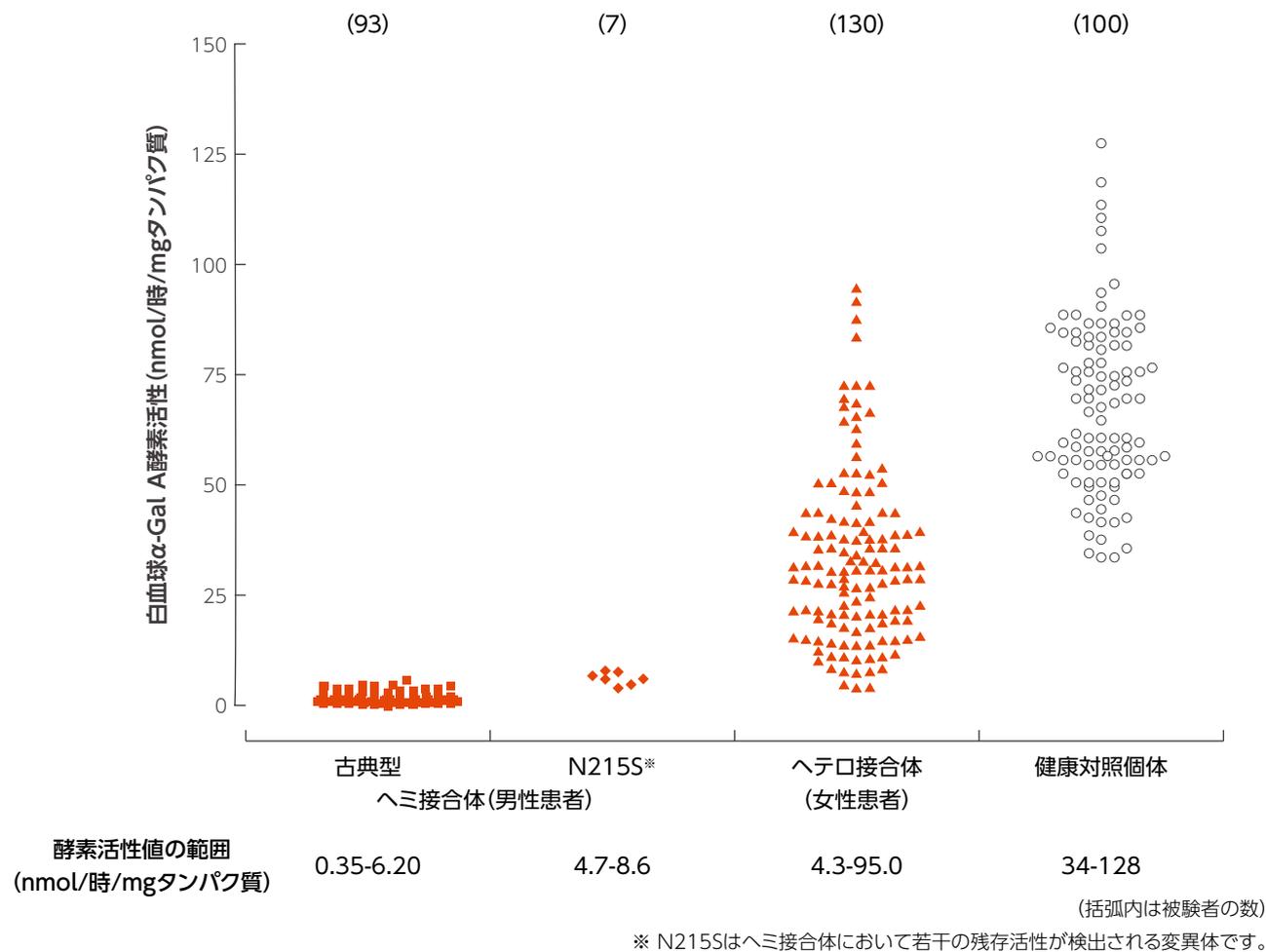
一方、女性患者については、まったく症状が現れない患者から、男性患者の古典型同様の症状がみられる患者までさまざまであり、何らかのファブリー病の症状を呈する女性患者は症候性ヘテロ接合体と呼ばれます。

ファブリー病の分類

患者の性別 (遺伝子型)	分類 (表現型)	特徴・主な症状
男性 (ヘミ接合体)	古典型 ^{2,3)}	α -Gal A活性を完全に喪失していることが多い。 早期(3~10歳)に発症するケースが多く、神経因性疼痛(肢端感覚異常)、乏汗症/多汗症、一過性脳虚血発作、脳卒中、被角血管腫、蛋白尿、心筋症、不整脈、聴覚/平衡感覚障害、消化管障害などの症状がみられる。腎臓、心臓、脳血管における重大な合併症は20歳以降に発症するケースが多い。
	遅発型 ^{1-3,12)}	α -Gal A活性が一部(正常レベルの2~20%)残存している。 40~60代での発症が多い。古典型同様に進行性で重度である。小児期に発症する症例もある。成人に発症する心型と腎型は古典型よりも有病率が高い。
	心型	【心型】心拡大、左室肥大、心筋症、非閉塞性肥大型心筋症、心筋梗塞などが発現する。
	腎型	【腎型】末期腎不全を主徴とする。
女性 (ヘテロ接合体)	症候性ヘテロ接合体 ^{1,3,12,13)} (症状がある場合)	α -Gal A活性は、ほぼ完全に喪失した状態からほぼ正常レベルまで、患者ごとにばらつきがある。 発症時期は男性よりも遅い(12歳前後)傾向があり、男性の場合よりも多様な経過を示す。 女性であってもGLA遺伝子変異の保因者に留まるわけではなく、男性の重症例と類似した症状を呈する症例から無症候性の症例まで多様である。

ヘテロ接合体(女性)では患者ごとに α -Gal Aの活性にばらつきがあります

ヘテロ接合体(女性)では細胞内の α -Gal A活性にばらつきがあることが報告されています¹⁴⁾。この結果は、ヘテロ接合体が無症状から古典型同様の症状を呈するものまで多様である理由を示しています。



白血球 α -Gal A活性¹⁴⁾

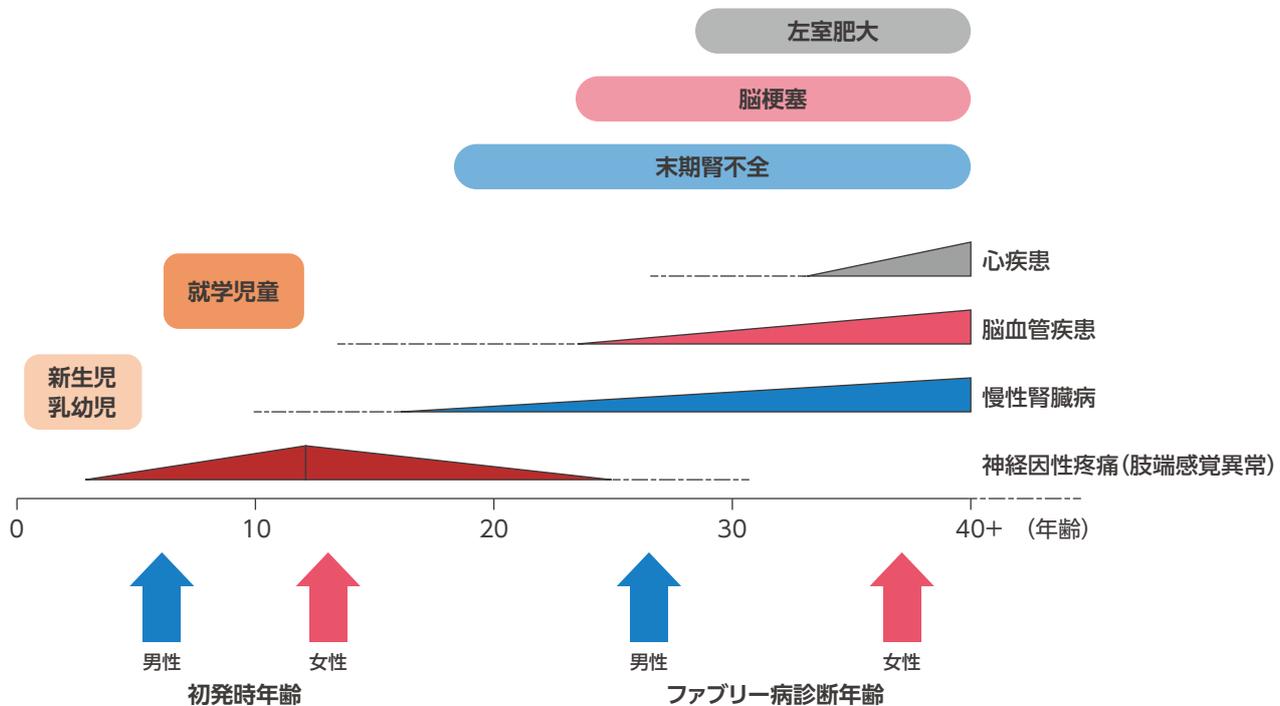
ファブリー病の臨床経過

臨床経過

ファブリー病の原因となるGLA遺伝子の変異は多種多様であり、また α -Gal Aはさまざまな細胞、組織に存在することから、ファブリー病は非常に多岐にわたった臨床症状を呈します。

神経因性疼痛(肢端感覚異常)は、10歳前後の小児期からみられるようになり、成人になるにつれて徐々に軽減し、出現しなくなります。一方、心障害、脳血管障害、腎障害は年齢とともに進行し、それとともに全身障害が悪化し、QOLも低下します^{15,16)}。

ファブリー病患者の寿命は、男性の場合20~25年、女性の場合10~15年程度短縮するとされています^{2,17)}。主な死因となる合併症は、心臓合併症(心疾患、心臓発作、不整脈)、腎臓合併症(腎不全)、脳血管合併症(脳卒中)の3つです^{1-3,17)}。

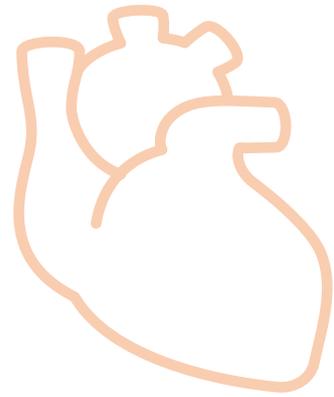


ファブリー病の症状の進行モデル¹²⁾

ファブリー病の主な症状

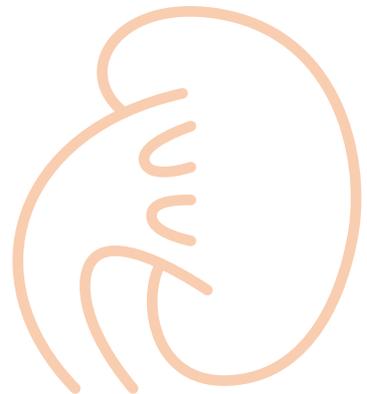
心臓

- 左室肥大、不整脈、狭心症、心筋虚血、呼吸困難¹⁻³⁾
 - 約40~60%の患者に発現、左室肥大が最も高頻度
- 不整脈・心拍異常¹⁾
- 拡張機能障害^{1,3)}
- 心筋虚血・心筋梗塞¹⁾
- 進行性の心筋線維症(間質性、置換性など)¹⁾
 - 置換性線維化は心機能を徐々に減弱させ、最終的にうつ血性心不全を引き起こし、患者の平均余命を著しく短縮する
- これらの合併症は、日常生活では、重度の胸痛、息切れ、疲労、失神として発現する場合がある¹⁷⁾



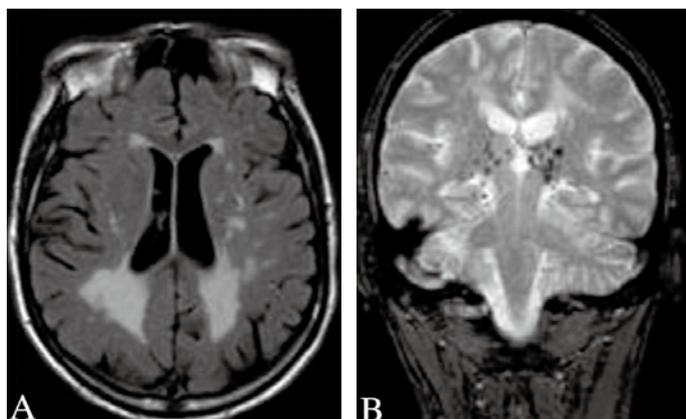
腎臓

- 初期症状
 - 微量アルブミン尿、蛋白尿(20~30代)¹⁾
- 加齢に伴ってみられる現象^{1,3)}
 - 蛋白尿の悪化
 - 尿細管における再吸収・分泌・排泄異常を伴う等張尿の排泄
- 徐々に進行し、障害されたネフロン数が一定数を超えると、腎機能低下の徴候がみられるようになる¹⁾
 - 糸球体濾過率(GFR)の低下
 - 高窒素血症(30~50代)
 - 線維化、硬化、尿細管萎縮は末期腎不全(ESRD、未治療ファブリー病患者における主な死亡の要因)の前兆
- 日常生活に影響を及ぼす可能性がある症状¹⁸⁾
 - 悪心、嘔吐、食欲不振、疲労・脱力、睡眠障害、尿量の変化、精神的鋭敏さの低下、筋攣縮・筋痙攣、しゃっくり、足部および足関節の腫脹、持続性の痒み、胸痛、息切れ、コントロール困難な高血圧



脳血管

- 多くの症例で脳血管病変によって引き起こされる深刻な障害が認められる¹⁾
- 多様な症状・徴候(軽度～重度)¹⁾
 - 頭痛
 - 回転性／浮動性めまい
 - 一過性脳虚血発作(TIA)
 - 虚血性脳卒中
 - 血管性認知症
- ファブリー病患者は一般人口よりも脳卒中の発生頻度が高い¹⁾



大脳白質の高信号域、ラクナ梗塞、微小脳出血¹⁾

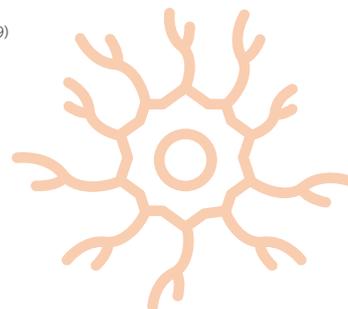
A. Fazekasスコアを有する53歳の男性患者の大脳半球における複数の白質病変を示すFluor-attenuated inversion recovery (FLAIR)

B. 同じ患者のラクナ梗塞および微小脳出血

Germain DP. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010; 5: 30. © 2010 Germain; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

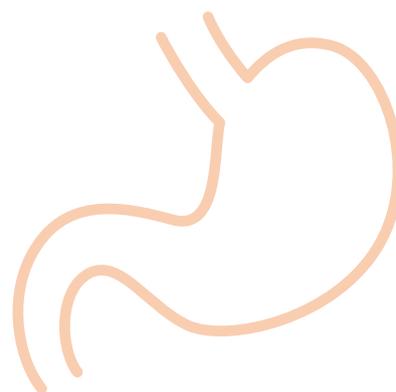
神経系

- 中枢神経系、末梢神経系、および自律神経系の障害^{2,3)}
- 神経因性疼痛(肢端感覚異常)は特徴的かつ通常最も早期に認められる症状^{2,19)}
 - 持続的な焼けつくようなびりびりとした異常感覚を手足に感じる
 - 小児期または思春期の男性患者の約75%、女性患者の約50%に発現
- 激しい疼痛発作(ファブリークリーゼ)^{2,19)}
 - 手掌・足底の強烈な灼熱痛
 - 発熱、運動、疲労、温度や湿度の急激な変化、ストレスが引き金となる
 - 視床下部調節不全に起因する発熱を伴い、
数時間～数日間にわたって持続する場合もある
- その他の症状^{2,19)}
 - 乏汗症および/または多汗症(エクリン腺および汗腺への脂質沈着に加えて、自律神経の変性も原因のひとつと考えられている)
 - 体温低下、疼痛および振動感覚(皮膚血流障害、血管運動反応性、小神経線維機能障害に起因)
 - 自律神経皮膚反応の低下(ヒスタミン注射、皮膚のひっかき、虫刺されなどに対する反応の低下)
 - 冷刺激に対する痛覚過敏(神経障害に伴う体温調節能の低下に起因)



消化器系

- 消化器系の症状・合併症は、発現頻度は高いものの、しばしば過小評価されがちである¹⁾
- 患者は腹痛または腹部膨満感(通常食後)、下痢、悪心、嘔吐を訴えることが多く、食事を控えがちとなり、体重減少の原因にもなりうる^{1,19)}



皮膚

- 被角血管腫^{1,2,20)}
 - 赤紫色、隆起性の皮膚病変
 - 皮膚の真皮層および表皮層内の毛細血管壁の脆弱化に伴って形成される
 - ファブリー病の最も顕著な早期症状である
 - 大きさはピンポイント～数mm
 - 臀部、鼠径部、臍部、大腿上部に形成
 - 口腔などの粘膜部にもみられる場合がある
 - 単独または塊状／集簇性に発現
 - 数と大きさは年齢とともに増加



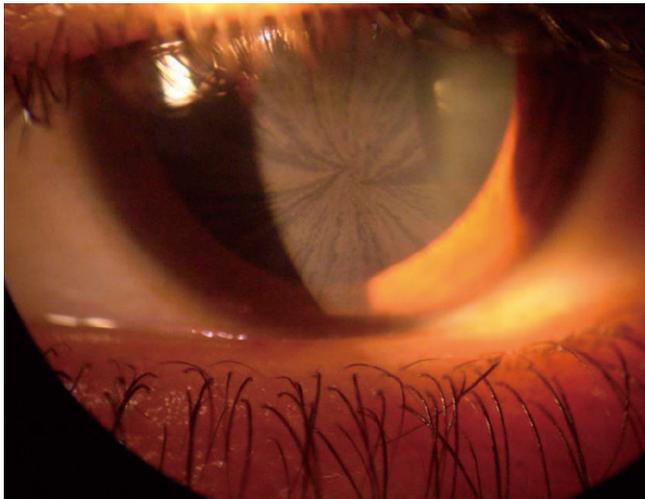
被角血管腫¹⁾

被角血管腫は、年齢とともに数およびサイズが増加し、単独またはクラスタで起こり得る、小さくて、隆起した、暗赤色の斑点である。

Germain DP. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010; 5: 30. © 2010 Germain; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

眼

- 角膜病変(渦巻き状角膜混濁)²⁾
 - 最も特徴的かつ発現頻度の高い病変
 - 単一の渦から黄褐色の封入体が放射状に伸長
 - 視覚に影響を及ぼすことはほとんどない
- 水晶体病変(白内障)^{2,3,19)}
 - 古典型のみ：水晶体前囊混濁または水晶体前囊下混濁
 - 男女とも：プロペラ状または自転車のスポーク状と表現される、水晶体の中央から放射状に広がる後囊下混濁（ファブリー白内障）
 - 主に20代の患者に発現、女性では比較的頻度が低いとされる
- 網膜病変(結膜血管および網膜血管の蛇行)^{1,2)}
 - 20～30代の患者にみられる
 - 視力低下を伴わない



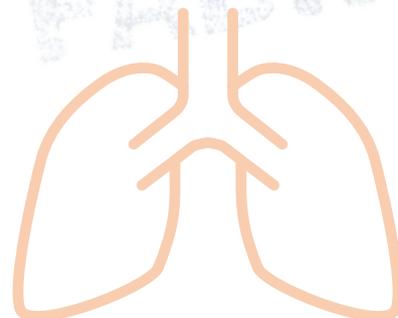
ファブリー病女性患者(ヘテロ接合体)の角膜¹⁾

上皮下の褐色の線は、いわゆる「渦巻き状角膜混濁 (cornea verticillata)」の典型的なパターンを示す。角膜混濁によって視力障害を生じることはない。

Germain DP. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010; 5: 30. © 2010 Germain; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

呼吸器系

- 呼吸困難、運動不耐性、慢性咳嗽、喘鳴として発現することが多い¹⁻³⁾
- 性別にかかわらず高頻度に発現¹⁻³⁾
- GL-3沈着による気道の硬化に起因する¹⁻³⁾
 - 女性患者の26%、男性患者の61%に気道閉塞がみられたとの報告がある
- 閉塞性・拘束性の肺疾患²⁾
 - 喫煙歴とは無関係に生じる場合が多い
 - リスクは年齢とともに上昇



その他の症状・合併症（耳、骨、血液）

- 耳
 - 聴覚異常と前庭異常は高頻度に認められ、難聴、耳鳴、回転性めまいを伴う場合もある¹⁾
 - 男性では難聴および突発難聴の発生頻度が高い^{1,3)}
 - 神経・血管障害と難聴との関連性が報告されている³⁾
 - 聴覚および前庭機能障害は、内耳の有毛細胞および蝸牛の神経細胞レベルの異常に起因すると考えられている^{2,3)}
 - α -Gal A活性が残存している症例では難聴が起こりにくい傾向があるとされている^{2,3)}
- 骨³⁾
 - 骨減少症、骨粗鬆症として発現
 - 約50%の患者が骨減少症を呈すると報告されている
 - 重度の骨粗鬆症により腰椎の特発性骨折をきたした症例が報告されている
- 血液^{1,2)}
 - 軽度の血球減少症（貧血など）が多くみられる（赤血球生存率の低下、全身性炎症、腎機能障害、心不全に起因）
 - 患者の80%超でC反応性蛋白の増加がみられ、そのうち67%が腎疾患を合併²⁾
 - ファブリー病と貧血の間の強い相関性を示唆している

ファブリー病の診断

症状の詳しい問診や家族歴の調査を行います

ファブリー病の診断プロセスは、身体診察と家族歴の聴取から始まります^{1,21)}。古典型ファブリー病では、初期症状は小児期からみられる場合が多いものの、非特異的な症状であるため、診断に至るまでに数年が経過してしまうことが多く、それまでに病態が進行して重症化し、臓器障害が起こってしまう場合もあります^{1,12,17)}。

ファブリー病の疑いが強まった場合は、 α -Gal A活性測定や遺伝子検査を実施します。

ファブリー病を疑うべき主な症状・徴候 (男女共通)^{1,17)}

- 肢端感覚異常
- 被角血管腫
- 発汗異常 (乏汗症、無汗症、多汗症)
- 高熱不耐性とそれに伴う運動不耐性
- 眼の角膜および水晶体の混濁
- 原因不明の脳卒中
- 原因不明の左室肥大
- 原因不明の腎不全

α -Gal A活性測定や遺伝子検査で確定診断します^{1,3,20,22,23)}

男性の場合は、白血球、血漿、線維芽細胞、またはDBS (Dried Blood Spot) を検体とした α -Gal A活性の測定による診断が確立されています。古典型ファブリー病の場合、 α -Gal A活性は正常値の1%以下、一方遅発型の場合、その活性は正常値の2~20%で、遺伝子検査も併用されます。

女性の場合は、 α -Gal A活性の測定では正常範囲内の値が示される場合もあるため、これのみで確定診断を行うことは困難です。確定診断の方法として遺伝子検査が確立されていますが、遺伝子検査で病的な変異がみつからない場合も本症を否定するものではないため、家族歴、臨床症状、 α -Gal A活性の測定、尿中GL-3や血漿中のLyso-Gb₃濃度の測定、遺伝子診断などから総合的に診断することになります。



男性患者

確定診断： α -Gal A活性が非常に低いまたは喪失していることを確認
または遺伝子診断



女性患者

確定診断：家族歴、臨床症状、 α -Gal A活性の測定、尿中GL-3や血漿中のLyso-Gb₃濃度の測定、遺伝子診断などから総合的に診断

男女で異なる確定診断のプロセス

変異にはさまざまな種類があります ～遺伝子検査でひろがる治療の選択肢～

これまでに多数のファブリー病の原因となるGLA遺伝子変異が特定されており、それらが本疾患の発症年齢、症状、病態進行パターンおよび重症度の多様性につながっていると考えられています^{2,3,24}。それらの遺伝子変異の大部分は、1塩基の変化または置換によりポリペプチド鎖上の1つのアミノ酸残基が置換されるミスセンス変異であり、異常なタンパク質(α -Gal A)の生成をもたらします^{25,26}。その他の変異としては、ナンセンス変異、スプライシング異常、および挿入(大規模・小規模)も報告されています^{1,3}。

ミスセンス変異の多くは、リソソームに輸送されずに分解されてしまう立体構造が不安定な α -Gal Aを生成させ^{13,14,25}、その結果、リソソーム内における α -Gal A活性はほとんどまたは完全に欠損した状態となり、ファブリー病の諸症状が発現します^{1,25}(2ページ参照)。これらのミスセンス変異が原因となっているファブリー病患者については、酵素の立体構造の安定化という新たな概念に基づく治療法による治療が可能です。この治療法は「薬理的シャペロン療法」(16ページ参照)と呼ばれています²⁵。

さまざまな変異^{1,3,25}

変異の種類	遺伝子上の変化	タンパク質(酵素)にみられる異常
ミスセンス変異(置換)	1塩基置換	1アミノ酸残基置換
ナンセンス変異	1塩基置換による停止コドンの生成	短いタンパク質の産生
スプライシング異常	mRNAスプライシングに異常を起こす変異	異常なタンパク質の産生
挿入/重複	3塩基の挿入	余分なアミノ酸残基の挿入
フレームシフト	1～2塩基の挿入/欠失	異常タンパク質/短いタンパク質の産生
欠失	3塩基の欠失	アミノ酸残基の欠失
大規模な遺伝子再構成	大規模な挿入、欠失、逆位、転座	融合タンパク質の産生

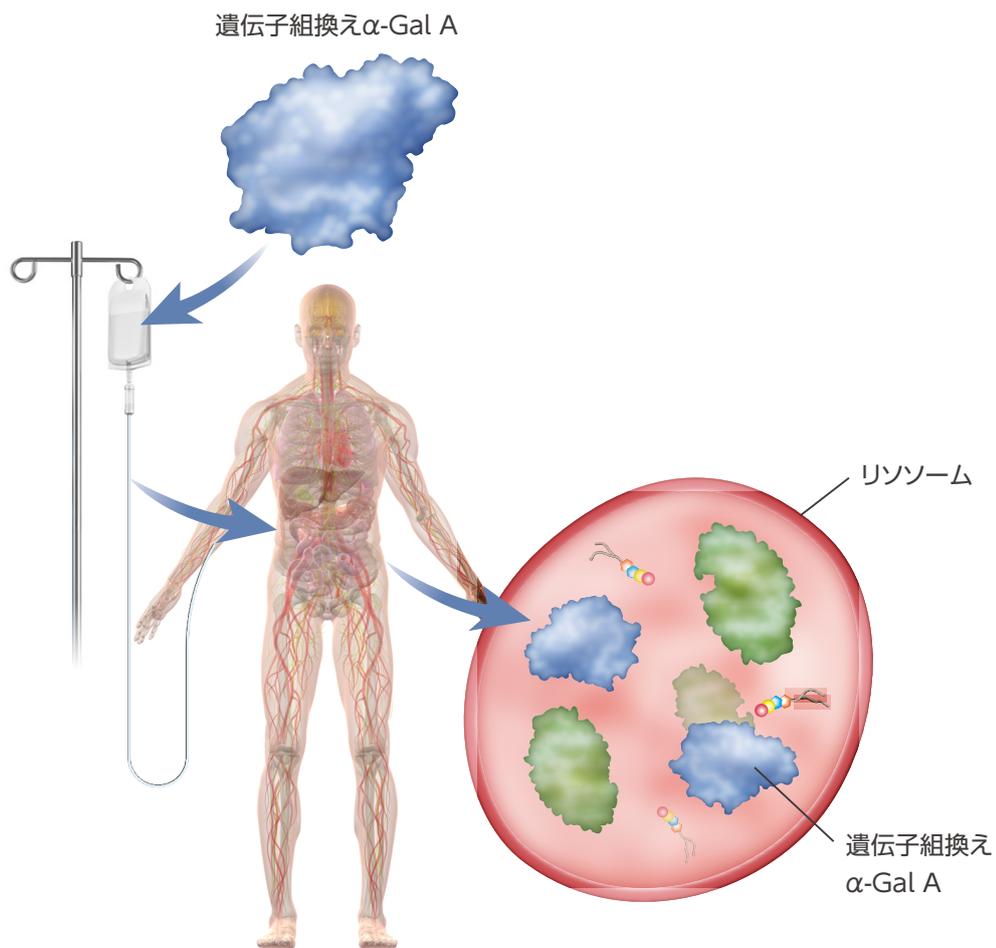
ファブリー病の治療

原因療法

a. 酵素補充療法

酵素補充療法 (enzyme replacement therapy, ERT) とは、特定の遺伝子の突然変異によって欠損または機能不全をきたしたリソソーム酵素を、体外から点滴静注などの方法で患者の体内に補充する治療法で、さまざまなライソゾーム病の治療に適用されています^{25,27,28}。血液中に投与された酵素は、その糖鎖の末端にあるマンノース-6-リン酸がさまざまな細胞の表面にあるマンノース-6-リン酸受容体と結合することでエンドサイトーシスの経路を介して細胞内に取り込まれ、リソソームまで輸送されます²⁷。

ファブリー病患者の細胞内 α -Gal A活性を増加させることができるERTは、2001年に欧州で初めて報告され、2015年の時点で、2種類の遺伝子組換え α -Gal A製剤が使用されています^{3,25,27}。



ファブリー病に対する酵素補充療法

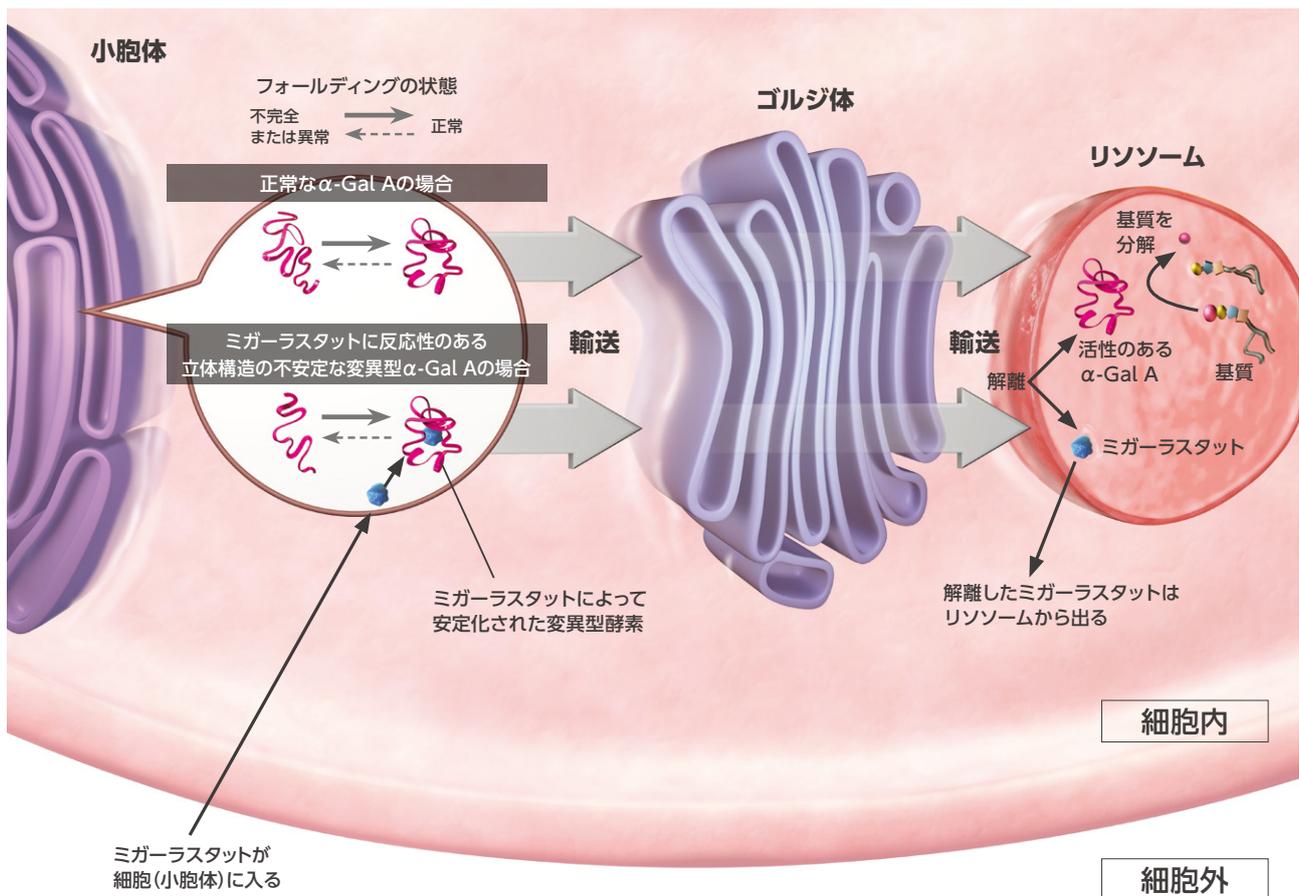
b. 薬理的シャペロン療法

ライソゾーム病において薬理的シャペロン^{*1}は、変異型酵素(タンパク質)に結合して立体構造を安定化させることで小胞体からリソソームへの酵素の正常な輸送を促進し、リソソーム内の酵素の基質分解を促進させると考えられています^{29,30}。

ライソゾーム病の多くはミスセンス変異が原因であると考えられることから^{25,26}、多くの症例に対して薬理的シャペロン療法が適用可能であると考えられています²⁷^{**2}。薬理的シャペロン療法は、ファブリー病のほか、ポンペ病などの他のライソゾーム病の治療法としても開発が進められています^{27,31}。

※1：ケミカルシャペロン(化学シャペロン)とも呼ばれる。

※2：遺伝子の変異によるタンパク質の立体構造の不安定化が原因となって引き起こされるものに限る。遺伝子の変異によってタンパク質の合成が行われないものや合成されたタンパク質の機能が失われているものは除く。



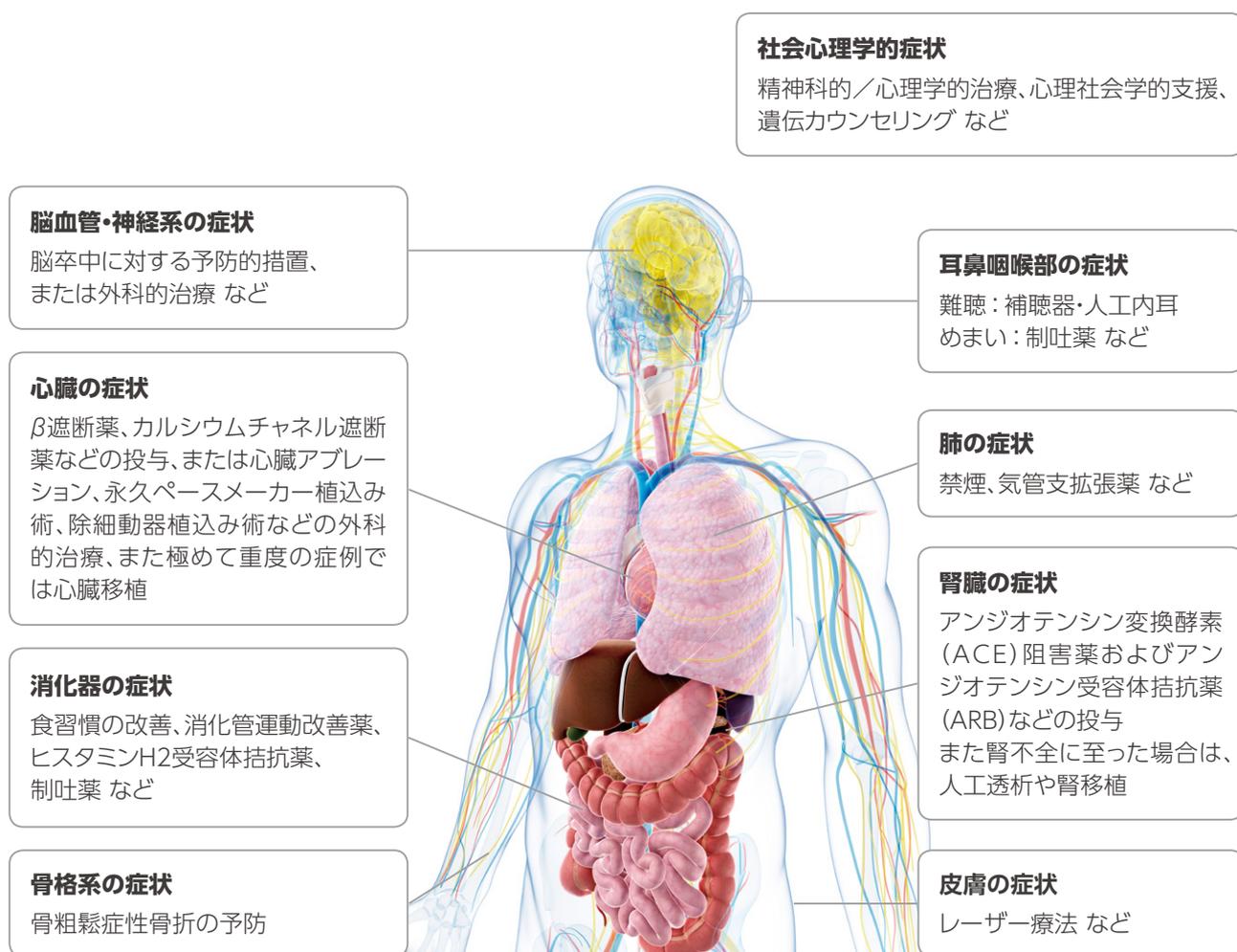
Suzuki Y. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2014; 90(5): 145-162. を参考に作成

ライソゾーム病における薬理的シャペロンの作用機序

対症療法／症状マネジメント

ファブリー病そのものの治療に加え、ファブリー病によって生じる組織・臓器障害に起因する諸症状の治療と管理も重要です。さまざまなガイドラインに、ファブリー病の諸症状の管理に関する推奨事項が記載されています^{17,32-34}。

ファブリー病患者では、心臓、腎臓、脳血管・神経系に加え、心理、肺、皮膚、骨格系、眼、耳、鼻、喉、また消化器症状においても、症状マネジメントと治療が必要となる場合があります^{33,35}。



ファブリー病の症状マネジメント

参考文献

- 1 Germain DP. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5: 30.
- 2 Sivley MD. Optom Vis Sci. 2013; 90(2): e63-78.
- 3 El-Abassi R, et al. J Neurol Sci. 2014; 344(1-2): 5-19.
- 4 Ishii S, et al. Biochem J. 2007; 406(2): 285-295.
- 5 Fan JQ, et al. Nat Med. 1999; 5(1): 112-115.
- 6 Desnick RJ, et al. α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CR, et al. eds. The metabolic and molecular basis of inherited diseases, 8th ed. McGraw-Hill Inc., New York, 2001; 3733-3774.
- 7 Meikle PJ, et al. JAMA. 1999; 281(3): 249-254.
- 8 Spada M, et al. Am J Hum Genet. 2006; 79(1): 31-40.
- 9 Hwu WL, et al. Hum Mutat. 2009; 30(10): 1397-1405.
- 10 Inoue T, et al. J Hum Genet. 2013; 58(8): 548-552.
- 11 Kobayashi M, et al. Mol Genet Metab Rep. 2014; 1: 283-287.
- 12 Kusano E, et al. Clin Exp Nephrol. 2014; 18(2): 269-273.
- 13 Deegan PB, et al. J Med Genet. 2006; 43(4): 347-352.
- 14 Winchester B, et al. Biochemical and genetic diagnosis of Fabry disease. In: Mehta A, et al. editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 18.
- 15 大橋 十也. 小児保健研究. 2010; 69(2): 261-264.
- 16 澤井 撰. BRAIN and NERVE. 2015; 67(9): 1099-1108.
- 17 Kes VB, et al. Acta Clin Croat. 2013; 52(3): 395-405.
- 18 Mayo Clinic Staff. Disease and conditions. Chronic kidney disease. January 30, 2015.
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-kidney-disease/symptoms-causes/syc-20354521>
2018年2月8日閲覧
- 19 衛藤義勝ほか 編. 「ファブリー病 UpDate」 診断と治療社 2013
- 20 Mahmud HM. Fabry's disease—a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. J Pak Med Assoc. 2014; 64(2): 189-194.
- 21 Nagueh SF. Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Circulation. 2014; 130(13): 1081-1090.
- 22 Laney DA, et al. J Genet Couns. 2013; 22(5): 555-564.
- 23 ファブリー病診断治療ハンドブック編集委員会 編. 「ファブリー病診断治療ハンドブック 2015」 イーエヌメディックス 2015
- 24 Genetics Home Reference. GLA gene <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/GLA>
2018年2月8日閲覧
- 25 Thomas AS, et al. Pediatr Endocrinol Rev. 2014; 12 Suppl 1: 88-101.
- 26 Stedman's Medical Dictionary. 28th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- 27 Kirkegaard T. Expert Opinion on Orphan Drugs. 2013; 1(5): 385-404.
- 28 Neufeld EF. Annu Rev Biochem. 2011; 80: 1-15.
- 29 Suzuki Y. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2014; 90(5): 145-162.
- 30 鈴木義之. 脳と発達. 2010; 42: 134-137.
- 31 Kishnani P, Tarnopolsky M, Byrne B, et al. A phase 2a study to investigate the effect of AT2220 (duvoglustat HCl) on the pharmacokinetics of acid α -glucosidase in subjects with Pompe disease. Presented at The World Symposium of Lysosomal Disorders Annual Meeting. Orlando FL: February 2013.
- 32 Beck M, Breunig F, Gas A, et al. Interdisciplinary Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Fabry Disease. AWMF Guidelines Register No. 030/134. September 2013.
https://www.centogene.com/fileadmin/pdf/Genetic_testing/Biochemical_testing_and_Biomarker/Publication_Interdisciplinary_guidelines_for_the_diagnosis_and_treatment_of_Fabry_disease.pdf
2018年2月8日閲覧
- 33 Eng CM, et al. Genet Med. 2006; 8(9): 539-548.
- 34 Hughes DA, Ramaswam U, Elliott P, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. March 24, 2015.
https://www.researchgate.net/publication/265541198_Guidelines_for_the_Diagnosis_and_Management_of_Anderson-Fabry_Disease
2018年2月8日閲覧
- 35 Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. Genet Med. 2010; 12(11): 713-720.

