

## ヘテロ型ファブリー病の2症例

渋谷 祐子 奥 奈美 鈴木 快文 五味 朋子

Two cases of heterozygous Fabry disease

Yuko SHIBUYA, Nami OKU, Yoshifumi SUZUKI, and Tomoko GOMI

Department of Nephrology, Kanto Medical Center NTT EC, Tokyo, Japan

### 要 旨

ファブリー病はX染色体性遺伝で、 $\alpha$ ガラクトシダーゼ( $\alpha$ -GAL)活性の低下により、セラミドトリヘキソシド(CTH)が臓器に沈着し種々の症状を起こす疾患である。ヘテロ型である女性ファブリー病患者は無症状、あるいは臓器障害が軽症のものから、ヘミ型男性ファブリーと同程度に臓器障害を有するものまで様々であるといわれている。われわれは、慢性腎不全、心肥大、脳梗塞など様々な症状を有したヘテロ型ファブリー病の2症例を経験し、 $\alpha$ -GAL酵素補充療法を施行したので報告する。

症例1は47歳女性。1977年4月(27歳)第2子妊娠26週前後で蛋白尿と浮腫が出現し、妊娠中毒症と診断された。産後も蛋白尿が持続したため、1990年に行った腎生検でゼブラ体を認め、ファブリー病と診断された。1998年心筋生検でも同様の所見が得られた。その後重症高血圧、腎機能低下を認め、診断確定13年後の2003年から $\alpha$ -GAL酵素補充療法を施行したが、2004年透析導入となった。

症例2は40歳女性。2003年3月に重症高血圧で受診。糖尿病、高脂血症、膠原病がないにもかかわらず、脳梗塞、心肥大、陳旧性心筋梗塞、腎不全の合併を認め、持続する四肢の痺れ感と疼痛、心疾患死の家族歴からファブリー病を疑い、皮膚生検により確定診断をした。2003年に酵素補充療法を開始し、その後腎機能悪化を認めていない。

ヘテロ型である女性ファブリー病患者は、これら2症例のように著しい臓器障害を示すものもあり、慢性腎不全の原因疾患として女性例においてもファブリー病を考慮する必要がある。また症例2に示したように、早期の $\alpha$ -GAL酵素補充療法は臓器障害の進行を抑制する効果があると考えられる。

We report two cases of heterozygous Fabry disease with severe organ damage. Case 1 was a 47-year-old woman. In April 1977, at the age of 27 years, she had proteinuria and edema around the 26th week of her second pregnancy and was diagnosed as toxicosis of pregnancy. She had proteinuria after the delivery. In 1990, a renal biopsy showed zebra bodies under electron microscopic findings, and the patient was diagnosed as Fabry disease. In 1998, a myocardial biopsy showed identical findings. The patient developed severe hypertension and decreased renal function, and  $\alpha$ -galactosidase enzyme replacement therapy was initiated. However, despite treatment, she was started on dialysis in 2004. Case 2 was a 40-year-old woman. In March 2003, the patient presented with severe hypertension. The patient had cerebral infarction, cardiac hypertrophy, old myocardial infarction and renal failure without diabetes mellitus, hyperlipidemia and collagen disease. The patient was diagnosed as Fabry disease from persistent numbness and pain in the four extremities, a family history of mortality due to heart disease, and skin biopsy findings. She is currently undergoing enzyme replacement therapy. It is generally known that female Fabry disease patients are asymptomatic or mildly symptomatic, as were the present two patients, but some can have marked organ disorders. Hence, even in female patients, it is necessary to consider Fabry disease as a

causative disease of chronic renal failure.

Jpn J Nephrol 2006 ; 48 : 421-427.

**Key words** : Fabry disease, heterozygote,  $\alpha$ -galactosidase, enzyme replacement therapy, chronic renal failure

## はじめに

ファブリー病はX染色体性遺伝で、 $\alpha$ ガラクトシダーゼ( $\alpha$ -GAL)活性の低下によりセラミドトリヘキソシド(CTH)が臓器に沈着し種々の症状が起こる疾患である。ヘテロ型である女性ファブリー病患者で、慢性腎不全、心肥大、陳旧性心筋梗塞、脳梗塞などの症状を有し、 $\alpha$ ガラクトシダーゼ酵素補充療法を施行したヘテロ型ファブリー病の2症例を報告する。

## 症 例

**症例1** : 47歳, 女性

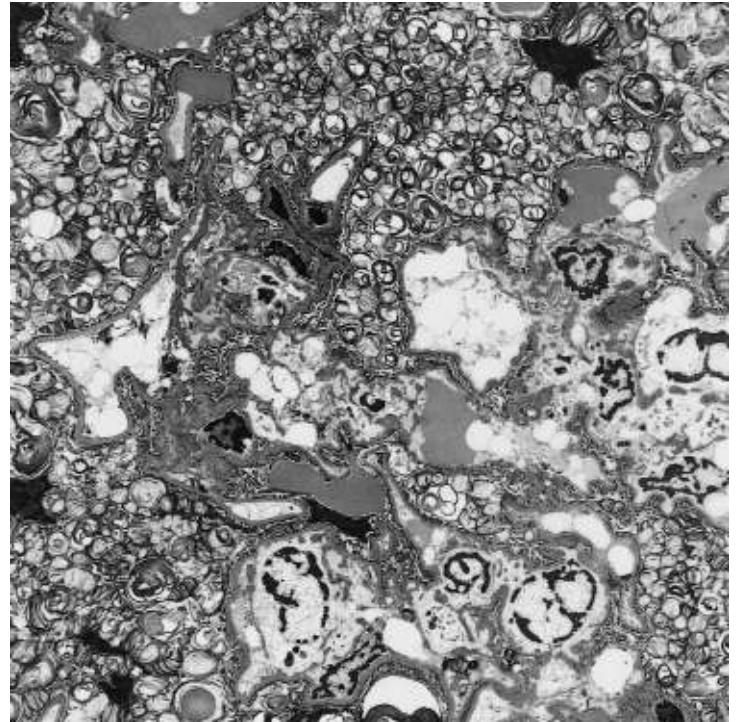
**主 訴** : 全身倦怠感

**既往歴** : 22歳妊娠中毒症, 23歳上顎洞炎

**家族歴** : 父:腎疾患, 心疾患で死亡, 長男;ファブリー病

**現病歴** : 1977年4月(27歳時)に第2子妊娠26週前後で蛋白尿と浮腫が出現し, 妊娠中毒症と診断されたが, 分娩後も蛋白尿と浮腫が持続した。1990年尿蛋白精査のため腎生検を施行し, 電顕所見でゼブラ体を認め(Fig. 1), ファブリー病と診断した。白血球中 $\alpha$ -GAL活性は53.7 nMOL/mgp/hと正常範囲内であったため遺伝子解析を行い, 373番目のアミノ酸がglycine(G)からserine(S)に変異したG373S変異のヘテロ型ファブリー病と判明した。高血圧に対して降圧療法, 食事療法などで経過を観察していた。

1998年6月頃より胸部圧迫感が出現したため, 心臓カテテル検査を施行した。冠動脈に有意な狭窄所見を認めず, 心筋生検で腎生検と同様に電顕所見でゼブラ体を認めた。2000年7月の血清クレアチニン(sCr)値は1.9 mg/dl, 尿素窒素(BUN)は25 mg/dl, クレアチニンクリアランス(Ccr)は46.0 ml/min, 2001年11月sCr 3.0 mg/dl, 2003年1月sCr 4.1 mg/dl, 4月sCr 6.1 mg/dl, 10月sCr 7.1 mg/dl, BUN 65.8 mg/dl, Ccr 9.7 ml/minと悪化を認め, 遺伝子組み換えファブリー病治療薬アガルシダーゼベータ35 mg/回/2週間の酵素補充療法<sup>1)</sup>を開始したが, 2004年4月にBUN 109.0 mg/dl, sCr 13.1 mg/dl, pH 7.31, HCO<sub>3</sub> 16.9 mEq/l, 全身倦怠感著明で2004年6月7日に



**Fig. 1.** Electron microscopy of renal biopsy of case 1 shows zebra bodies in epithelial cells.( $\times 1,500$ )

透析導入目的で入院となる。

**入院時現症** : 身長 156.5 cm, 体重 71.1 kg, 血圧 124/68, 脈拍 66/分, 体温 37.1°C, 意識 JCSI-1, 全身倦怠感, 嘔気あり, 眼瞼結膜に貧血を認める。角膜混濁なし, 胸部聴診上特記すべきことなし。浮腫なし。四肢疼痛なし, 脱力感あり

**検査所見** : 生化学検査は BUN 117.6 mg/dl, sCr 15.5 mg/dl と腎機能低下, Na 134 mEq/l, K 5.7 mEq/l, Ca 6.5 mg/dl, P 6.4 mg/dl と電解質異常, 血液検査では RBC  $233 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hb 7.3 g/dl, Ht 21.9% と貧血を認め, 血液ガス検査は pH 7.31, HCO<sub>3</sub> 18.6 mEq/l と代謝性アシドーシスを認めた。胸部 X 線写真で心胸比 48%, 心電図所見は II, III, aVF, V6 で陰性 T 波であった。

**入院後経過** : 全身倦怠感, 四肢脱力感, 食欲低下, 嘔気, 嘔吐などの尿毒症症状と電解質異常, 代謝性アシドーシスのため, 6月10日から血液浄化療法を開始した。6月15日に左前腕内シャント作製手術を施行, 7月4日に退院

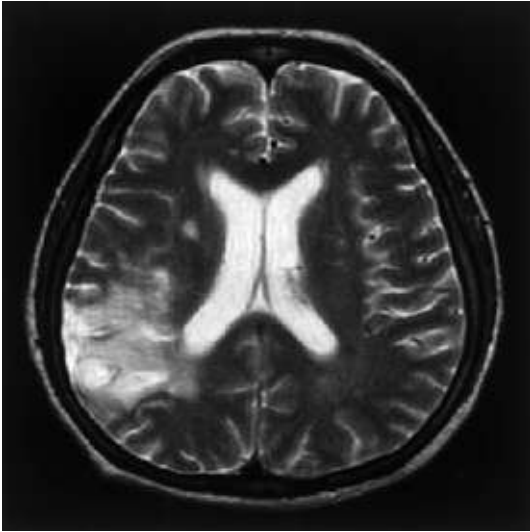


Fig. 2. Brain MRI (T2) of case 2 showing the right middle cerebral artery infarct

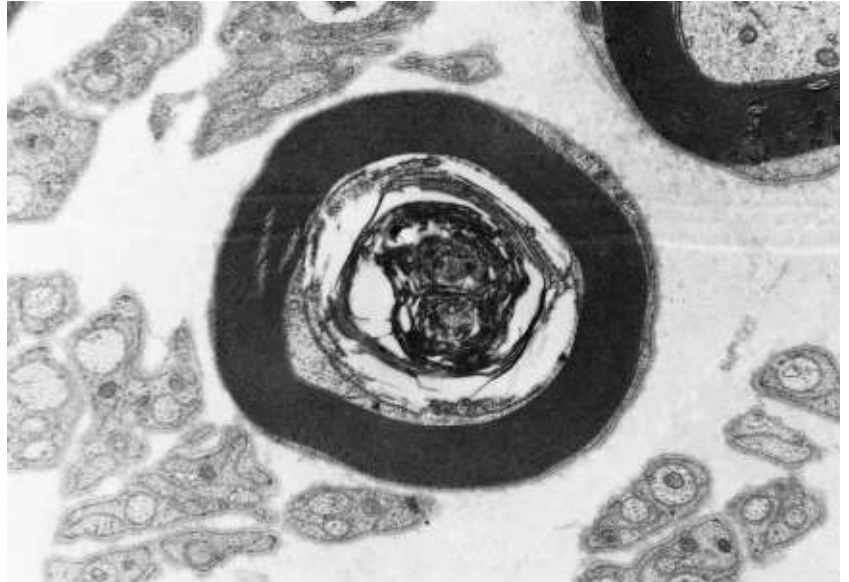


Fig. 3. Electron microscopy of skin biopsy of case 2 showing the lamellar ultrastructure of an axon (x13,360)

となった。透析導入後も酵素補充療法を2週間に1回、維持透析病院にて継続している。なお1991年に長男の腎生検と遺伝子解析も行った。このときのsCrは0.5 mg/dl, Ccr 151 ml/min, uprotein 0 mg/dayであったが、腎生検所見では電顕所見でゼブラ体を認め、遺伝子解析ではG373S変異でありファブリー病と診断した。

症例2：40歳，女性

主 訴：嘔気，嘔吐

既往歴：幼少時痙攣発作，16歳副鼻腔炎

家族歴：父；46歳時心疾患で突然死，母；糖尿病，高血圧，心筋梗塞，叔父；心疾患で突然死

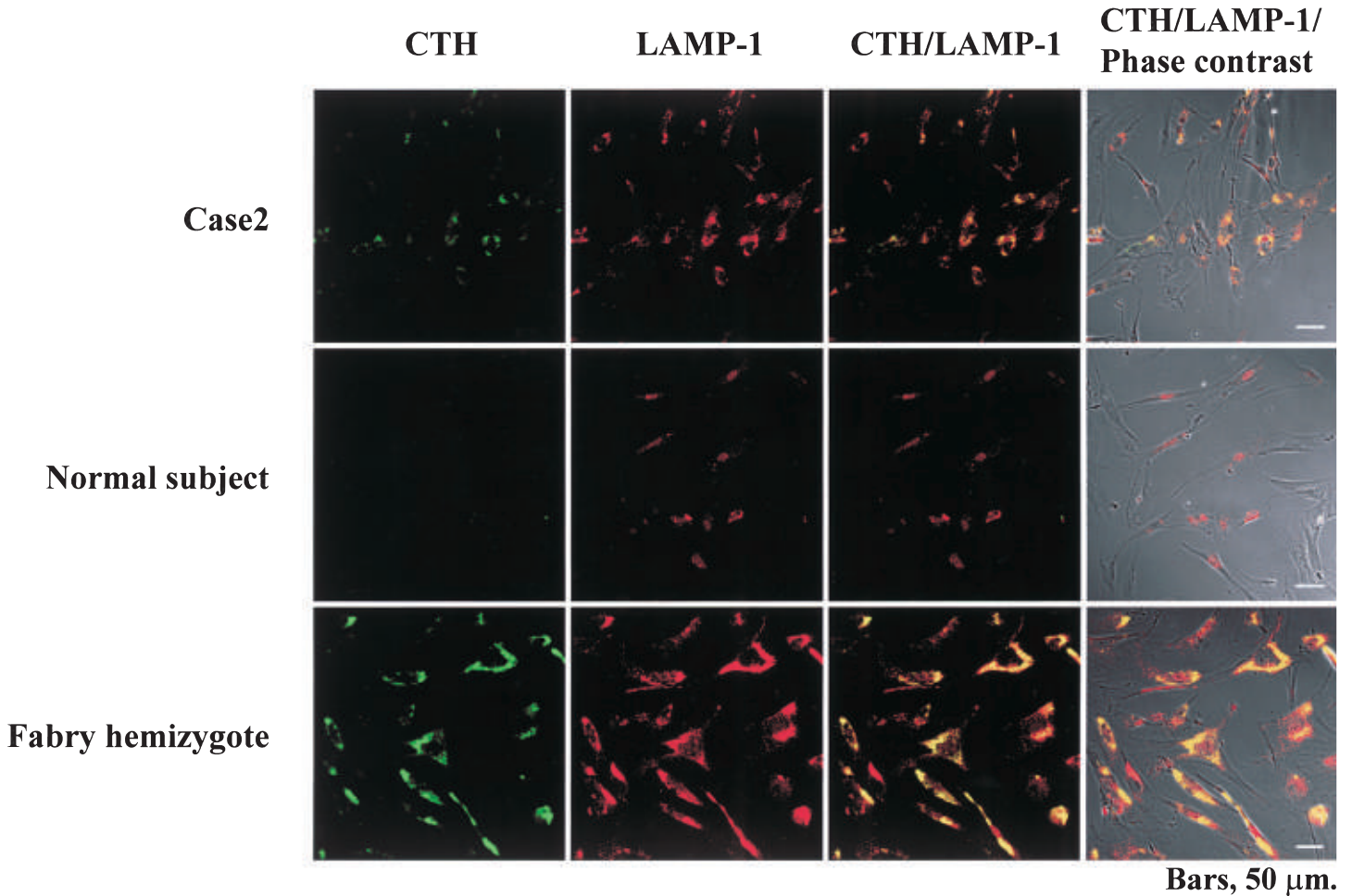
現病歴：1987年第2子出産時に高血圧を指摘されたが放置。2002年8月頃から視力低下を自覚し，12月に頭重感，構音障害が出現したが放置していた。2003年1月29日より嘔気，嘔吐が頻回となり，近医を受診し抗潰瘍薬が処方されたが無効であった。2003年2月3日当院消化器内科を受診し，227/141 mmHgの高血圧を指摘され当科入院となる。

入院時身体所見：身長158 cm，体重59.9 kg，体温35.9 °C，血圧217/128 mmHg，脈拍112/min 整。意識JCS I-1。眼瞼結膜に貧血を認める。黄疸，角膜混濁は認めない。胸部両肺野聴診上特記すべきことはないが，心尖部に収縮期雑音を聴取する。腹部血管雑音は聴取されない。下腿に浮腫を認める。眼底所見はScheie分類H3S3であった。

神経学的所見では深部腱反射は亢進し，左上肢バレー徴候と左下肢バビンスキー反射は陽性で，左握力の低下を認めた。四肢の痺れ感を認める。

入院時検査所見：生化学検査はBUN 64.8 mg/dl, sCr 2.8 mg/dl, Ca 8.9 mg/dl, P 5.1 mg/dl と腎機能低下，LDH 949 IU/l, AST 48 IU/l, ALT 58 IU/l と上昇，血液検査ではRBC  $309 \times 10^4/\mu\text{l}$ , Hb 7.1 g/dl, Ht 24.3%と貧血を認めた。尿蛋白量は1,087 mg/dayであった。ECGでは1度のAVブロックを認め，胸部X線写真では心胸郭比62%であった。脳MRIで右視床から頭頂葉にかけての梗塞，右中大脳動脈分枝閉塞を認めた(Fig. 2)。また心臓エコー検査(UCG)では中隔壁肥厚13 mm，後隔壁肥厚12 mmの左室肥大，左室拡大，左室前壁中隔から心尖部にかけての壁運動の低下を認めた。

入院後経過：40歳と若年で，糖尿病，高脂血症がないにもかかわらず重症高血圧，脳梗塞，心肥大，陳旧性心筋梗塞，慢性腎不全を認めたため全身性疾患を疑った。しかし，臨床所見と検査所見上は膠原病，血管炎のいずれも診断基準を満たさなかった。腎生検は拒否されたため，腎不全の原因は悪性高血圧による臓器障害と推測した。腎保護作用をかねてアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与により，収縮期血圧は110~120 mmHgに低下したが，血圧低下に対する不安感から，ヒステリー性失神発作を起こしたため継続投与が不可能であった。減塩とフロセミド60 mgのみの投与で収縮期血圧150~160 mmHgの降圧レベル



**Fig. 4. Immunostaining for CTH and LAMP-1 in cultured fibroblasts from case 2, a normal subject and a Fabry hemizygote**  
Case 2 staining exhibited a mosaic-like staining pattern. This staining pattern indicates that irregular accumulation of CTH was localized in the LAMP-1-positive area.

で、3月14日の検査結果はsCr 2.8 mg/dl, BUN 62.7 mg/dl, Ccr 21.7 ml/min でいったん退院とした。

**退院後経過：**外来経過観察中に四肢の疼痛、発汗低下などの身体所見や家族歴などから、ファブリー病を疑った。白血球中  $\alpha$ -GAL は 81.2 nMOL/mgp/h と正常範囲内であり、確定診断のため腎生検目的で2003年6月20日に再入院とした。入院後腎生検は再度拒否され、確定診断のため皮膚生検を7月2日に施行した。電顕所見で血管周皮細胞、線維芽細胞、神経細胞に層状構造物を認め(Fig. 3)、培養線維芽細胞を試料として、CTHに対する抗体とリソゾームのマーカであるリソゾーム関連膜蛋白質-1 (lysosome associated membrane protein-1) (LAMP-1) に対する抗体の蛍光二重染色を行った。既報<sup>2,3)</sup>のごとく、本症例患者と既知のファブリー病男性患者および健常対照由来の培養皮膚線維芽細胞を10%ウシ胎児血清と抗生物質

を加えたHamのF-10培地を用いて、37.5°C、5%炭酸ガスの環境下で培養した。Lab-Tekチャンバースライド(Nunc, Naperville, IL)を用いて培養した細胞を、氷結した2%パラホルムアルデヒド/リン酸緩衝生理食塩水(PBS), pH 7.4を用いて10分間固定し、5%ウシアルブミン/PBSで1時間ブロッキングした後、抗CTHモノクローナル抗体(IgGアイソタイプ, Kotani et al.)とLAMP-1に対するヤギ・ポリクローナル抗体(IgGアイソタイプ; Cruz Biochemistry, Santa Cruz, CA)を用いて、当該細胞と1時間反応させた後、PBSで洗浄し、100倍希釈した蛍光標識イソチオシアネート結合ヤギ抗マウスIgGF(ab')<sub>2</sub>抗体(Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)と100倍希釈したローダミン結合ロバ抗ヤギIgGF(ab')<sub>2</sub>抗体(Jackson ImmunoResearch)とを用いて1時間反応させた。染色された細胞をレーザー走査型共焦点イメージシステム

**Table. Heterozygous Fabry disease and renal dysfunction**

Author	year	case	renal dysfunction
Van LA	1996	1	on dialysis
Whybra C	2001	10/20	reduced GFR
Thadhani B	2002	5	on dialysis
Deegan PB	2006	36/303	renal dysfunction

(LSM510; Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)装着顕微鏡 (Axiovert 100 M; Carl Zeiss)で鏡検した。

その結果、本患者では抗CTH抗体と抗LAMP-1抗体との両者に対して陽性の細胞と、後者に対してのみ染色される細胞とが混在するモザイク様の染色パターンを示した (Fig. 4)。この結果は、本患者がリソゾームにCTHが蓄積した細胞と蓄積していない細胞をともに有することを意味し、本患者はファブリー病ヘテロ接合体であると診断した<sup>4,5)</sup>。本人と家族の同意を得て遺伝子解析を施行したが、遺伝子異常は認めなかった。2003年10月3日よりアガルシダーゼベータ 35 mg/回/2週間の酵素補充療法を開始した。尿蛋白は投与前の1,000 mg/dayから200 mg/dayと減少し、sCrは1.9 mg/dlと不変で、腎機能の悪化は3年間認めていない。

## 考 察

ファブリー病は、X染色体遺伝のリソゾーム病で、リソゾーム内の加水分解酵素の $\alpha$ -GAL活性が欠損あるいは低下しているため、CTHが血管内皮細胞に蓄積し、蓄積した臓器の機能が進行性に低下する疾患である。発生頻度は4~6万人に1人で、肥大型心筋症男性の3%、透析患者の1%を占めると報告されている<sup>6)</sup>。蓄積臓器は腎糸球体、心筋細胞、神経細胞、平滑筋細胞などで、臨床症状は、脳梗塞、左室肥大、血管皮膚病変、減汗症、角膜、水晶体混濁、四肢疼痛、蛋白尿、腎不全など様々である。

女性のヘテロ型ファブリー病は、無症状あるいは、加齢とともにいくつかの症状が出現するものが多いといわれていたが、稀に男性と同様の臨床経過を示す症例の報告がある<sup>7-9)</sup>。症状の程度が症例によって異なるのは、 $\alpha$ -GAL活性遺伝子が個々の細胞でランダムに不活化されるため (lyonization)と考えられている<sup>10)</sup>。検索し得た女性ヘテロ型ファブリー病での腎病変の報告は11報告で、腎機能低下を報告しているものは4報告であった (Table)<sup>9-12)</sup>。

腎機能障害の詳細についての報告は少なく、Whybraら<sup>9)</sup>

は20例中10例にGFRの低下を、Deeganら<sup>12)</sup>は303例中12%の腎機能低下を報告しているが、透析に至った症例の報告はVan LAら<sup>10)</sup>とThadhaniら<sup>11)</sup>のみで、わが国においては透析に至った症例報告は認められなかった。本稿に示したわれわれの2症例のヘテロ型ファブリー病は、症例1は心肥大と腎不全で透析導入となり、症例2は末梢神経障害、脳血管障害、陳旧性心筋梗塞、腎不全などの全身症状を示した。

確定診断は遺伝子解析といわれているが、症例1ではG373S変異を認めたが、症例2は変異を認めなかった。ファブリー病の遺伝子の変異の同定は、通常患者の検体からゲノムDNAを抽出し、その $\alpha$ -GAL遺伝子のイントロン/エクソン境界部を含む全エクソン領域をPCRで増幅し、その塩基配列を決定する方法によって行われている<sup>13)</sup>。多くのファブリー病患者ではこの方法で遺伝子変異が同定されるが、数%の患者では変異が認められないことが報告されている<sup>14)</sup>。なぜなら、この方法では $\alpha$ -GAL遺伝子の蛋白コード領域に関しては変異を網羅できるが、他の領域、例えば遺伝子調節領域などが解析できないことによると考えられている。心型ファブリー病の一部においては蛋白コード領域では変異が認められないにもかかわらず、 $\alpha$ -GAL mRNA量が著明に減少しているものがあり、これは転写調節領域に何らかの異常があるものと推測されている<sup>15)</sup>。前述したように、ファブリー病ヘテロ接合体では、1個の体細胞内に存在する2つのアレルのうち一方に $\alpha$ -GAL遺伝子欠失があると考えられ、現在のPCR/塩基配列決定法ではこのような場合遺伝子変異が同定されない。したがって、現在行われている遺伝子解析法のみではファブリー病ヘテロ接合体は同定されない可能性もあり、ファブリー病ヘテロ接合体の診断には本症例のように家族歴、症状、組織生検など総合的解析が必要であると考えられている。

酵素補充療法の効果は開始時の2症例の腎障害の程度が異なり、酵素補充療法の腎機能低下進展抑制効果に差を認めた。腎機能の推移をFig. 5, 6に呈示したが、症例1 (Fig. 5)は13年前のファブリー病の診断時には酵素補充療法は施行できず、2003年10月の酵素補充療法開始時にはsCr 7.1 mg/dl, BUN 65.8 mg/dl, Ccr 9.7 ml/minと末期腎不全状態であったため、腎機能の進行抑制には効果を認めず、酵素補充療法から8カ月で透析導入となった。これに対し症例2 (Fig. 6)は、腎機能がsCr 2.6 mg/dl, BUN 26.0 mg/dl, Ccr 21.7 ml/minで、酵素補充療法が開始されたため、3年後の現在も腎機能はsCr 1.9 mg/dl, BUN 29.3 mg/

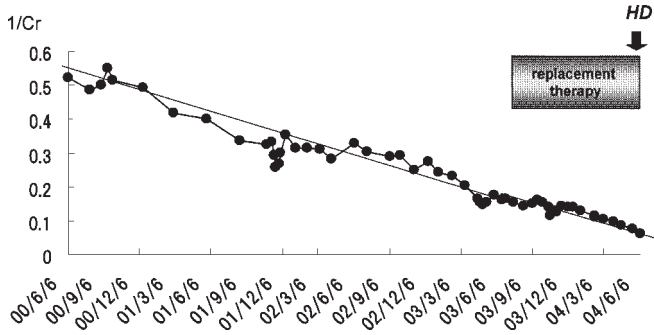


Fig. 5. Replacement therapy and reciprocal creatinine rate (1/Cr) of case 1

The slope of 1/Cr was not influenced by the enzyme replacement therapy.

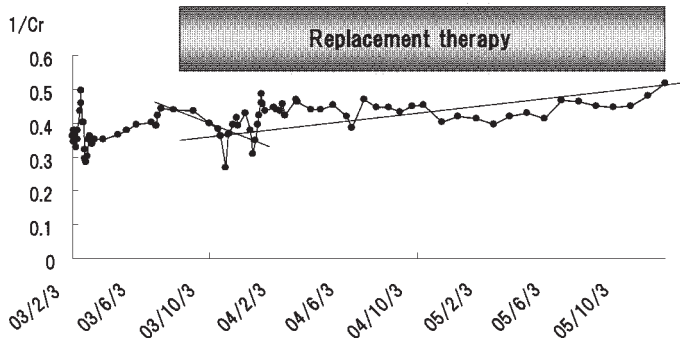


Fig. 6. Replacement therapy and reciprocal creatinine rate (1/Cr) of case 2

The slope of 1/Cr changed from negative to positive by the enzyme replacement therapy.

dI, Ccr 26 ml/min と腎機能の悪化を認めていない。初回の入院中に降圧剤内服後のヒステリー失神発作を起こし、以後降圧剤の内服を拒否したため、降圧による腎機能進行抑制効果は否定的であり、腎機能が保持されているのは、酵素補充療法開始後の尿蛋白量の減少を認めたことから、酵素補充療法の効果と推測される。これは、Thurbergらや河上らの  $\alpha$ -GAL 補充療法の前後での組織の CTH 沈着の比較で、組織への沈着が酵素補充療法により減少しているとの報告<sup>16-18)</sup> や、アガルシダーゼ  $\beta$  を添加したファブリー病ヒト線維芽細胞の培養では  $\alpha$ GAL の活性が上昇し、またファブリー病マウス腎臓は、アガルシダーゼ  $\beta$  投与により CTH の沈着が減少したという Sakuraba らの報告<sup>19)</sup> からも裏づけられると考える。

## 結 語

女性ファブリー病患者には本症例を含め、顕著な臓器障

害を有する症例もあり、慢性腎不全の原因疾患として女性例でもファブリー病を考慮する必要がある。確定診断には遺伝子診断が有用であるが、現在の遺伝子解析のみでは診断に至らない症例もあり、総合的診断が必要である。また、早期の酵素補充療法は臓器障害の進行を抑制する効果がある。

## 謝 辞

皮膚培養線維芽細胞を用いての確定診断を施行していただいた京都臨床医学総合研究所 桜庭均先生、小谷正晴先生(現 奥羽大学薬学部)、皮膚生検の電顕所見を施行していただいた鹿児島大学皮膚科 福重智子先生、神崎保先生に深謝致します。

## 文 献

- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and efficiency of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 9-16.
- Ohsawa M, Kotani M, Tajima Y, Tsuji D, Ishibashi Y, Kuroki A, Itoh K, Watabe K, Sango K, Yamanaka S, Sakuraba H. Establishment of immortalized Schwann cells from Sandhoff mice and corrective effect of recombinant human  $\beta$ -hexosaminidase A on the accumulated GM2 gangliosidase. *J Hum Genet* 2005 ; 50 : 460-467.
- Sakuraba H, Matsuzawa F, Aikawa S, Doi H, Kotani M, Lin H, Ohno K, Tanaka A, Yamada H, Uyama E. Molecular and structural studies of the GM2 gangliosidase O variant. *J Hum Genet* 2002 ; 47 : 176-183.
- 桜庭 均. Fabry 病ヘテロ接合体の臨床像とその診断. *小児科* 2003 ; 44 : 1803-1809.
- Kanekura T, Fukushige T, Kanda A, Tsuyama S, Murata F, Sakuraba H, Kanzaki T. Immunoelectron-microscopic detection of globotriaosylceramide accumulated in the skin of patients with Fabry disease. *Br J Dermatol* 2005 ; 153 : 544-548.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez AD, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease : Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of renal variant phenotype. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 801-807.
- Desnick RJ, Brandy R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry disease, an under-recognised multisystemic disorder : expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 338-346.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease : Clinical manifestations and impact of disease in a

- cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001 ; 38 : 769-775.
9. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davis J, Winchester B, Kriegsmann J, Bruhl K, Gal A, Bunge S, Beck M. Anderson-Fabry disease : Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001 ; 24 : 715-724.
  10. Van LA, Vanholder R, Madsen K, Praet M, Kint J, Paepe AD, Messiaen L, Lameire N, Hasholt L, Sorensen SA, Ringorir S. Novel frameshift mutation in heterozygous woman with Fabry disease and end stage renal failure. *Am J Nephrol* 1996 ; 16 : 352-357.
  11. Thadhani R, Wolf M, West LM, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT. Patients with disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 249-255.
  12. Deegan PB, Baehner AF, Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry outcome survey. *J Med Genet* 2006 ; 43 : 347-352.
  13. Takata T, Okumiya T, Hayashiba H, Shimmoto M, Kase R, Itho K, Utsumi K, Sakuraba H. Screening and detection of gene in Japanese patients with Fabry disease by non radioactive single stranded conformation polymorphism analysis. *Brain and Development* 1997 ; 19 : 111-116.
  14. Inagaki S, Migita M, Hayakawa M, Fujita A, Yoshida J, Ishizuka M, Kotani M, Sakuraba H, Shimada T, Murakami M, Fukunaga Y. An asymptomatic Heterozygous female with Fabry disease : Implications for enzyme replacement therapy. *J Nippon Med Sch* 2005 ; 72 : 387-390.
  15. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashiba H, Sakuraba H, Tanaka H. An atypical variant of Fabry disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 288-293.
  16. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Cordon RE, Collinns B, Desnick RJ, Callaghan MO. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002 ; 63 : 1933-1946.
  17. 河上牧夫, 岩渕 馨, 山田律子, 佐々木 学, 鷹橋浩幸, 清川貴子, 鈴木正章, 原田 徹, 衛藤義勝. Fabry 病の酵素置換療法の評価. *日病理会誌* 2005 ; 94 : 223.
  18. Thurberg BL, Byers HR, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE, Ocallaghan M. Monitoring the 3-year efficiency of enzyme replacement therapy in disease by repeated skin biopsies. *J Invest Dermatol* 2005 ; 122 : 900-908.
  19. Sakuraba H, Ohsawa M, Kawashima I, Tajima Y, Kotani M, Oshima T, Chiba Y, Takashiba M, Jigami Y, Fukushige T, Kanzaki T, Itoh K. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006 ; 51 : 180-188.