



心Fabry病をめぐる

—— 中尾正一郎先生に聞く

ゲスト：中尾正一郎先生(県民健康プラザ鹿屋医療センター院長)

ホスト：磯部光章先生(東京医科歯科大学循環制御内科教授)

現在、鹿児島県の県民健康プラザ鹿屋医療センター院長を務められている中尾正一郎先生は臨床家としてそのキャリアをスタートさせました。その後心Fabry病を発見され、さらにその診療体系の構築という研究者として素晴らしい業績を築かれました。研究に取り組むことで自身の個性とスタイルを理解し、ご自分を再認識してきた先生は、現在は病院長として、誰かの真似ではなく自分自身の方法で、患者さんを一番に考え、深く理解をするために常に努力されています。

今回は中尾正一郎先生をゲストにお迎えし、臨床家、研究者両方の立場から貴重なお話を伺いました。



循環器専門の臨床家としてのスタート

磯部 従来のFabry病は現在古典的Fabry病と呼ばれている、全身症状を伴う遺伝性の疾患で、内科医が目にすることは比較的稀な疾患ではないかと思えます。中尾先生は心臓に局限した心Fabry病という概念(表1)を発見され、循環器領域に大きなインパクトを与えられました。本日はその発見にまつわるお話を伺いたと思います。

まず、循環器医を目指された動機からお聞かせください。

中尾 私の祖父と母が鹿児島県で開業医をしていました。そうした家庭環境で、知らず知らずに医師を目指していました。祖父は産婦人科、母は耳鼻科医でしたが、「ベン・ケーシー」というテレビ番組によって私は外科医に憧れていました。臨床研修時のローテーションで1年間外科系を回ったときに外科をサポートするオールラウンドな内科医になりたいと思い内科医を目指しました。

磯部 そして循環器専門を選ばれたわけですね。

中尾 学生時代にいろいろな内科を見ていくなかで、循環器が相対的にわかりやすく、理論的に興味があったので選びました。

磯部 入局された鹿児島大学の第一内科はどのような講座でしたか。

中尾 当時は金久卓也教授が中心となり、循環器領域に力を入れていました。幅広い臨床を目指し、かつ専門を取りなさいという方針でした。

磯部 そのころからご専門となる心筋症などの疾患に興味をお持ちだったのでしょうか。

中尾 まず一人前の循環器専門の医師になりたいと思って勉強していました。当時講師で、鹿児島大学元学長である田中弘允先生のメインテーマが心筋症で、その研究に従事させていただきました。

磯部 その後、鹿児島県内の臨床現場で研鑽を積まれたのですね。

中尾 卒業した後、研究を始めるまでの5年間はオールラウンドに臨床を経験しました。それがその



表 1 古典的Fabry病と心Fabry病との相違

	古典的Fabry病	心Fabry病
① 症状	全身(被角血管腫, 四肢末端痛, 低汗症, 角膜混濁, 腎臓, 心臓, 脳血管)	心臓
② 頻度	大変稀(頻度は明らかでない)	稀でない(左室肥大の3%)
③ 発症年齢	小児~青年	中高年
④ 酸素活性		
男性(hemizygote)	欠損	低下(数%~20数%)
女性(heterozygote)	低下~正常	低下~正常
⑤ 遺伝子異常	点変異(ミスセンス, ナンセンス) 欠失, 重複, スプライシング変異	点変異(ミスセンス) mRNAの低下

(中尾正一郎, ほか: 心Fabry病. Annual Review循環器 1998: 446-452より引用改変)

後の研究の基礎となりましたから、私にとって大事な経験でした。

留学のきっかけとその苦勞

磯部 昭和58年にボストンのハーバード大学に留学されていますが、その経緯をお聞かせください。

中尾 当時、東京大学や京都大学には留学のルートがありましたが、鹿児島大学第一内科には留学のルートがありませんでした。当時は日本循環器学会で研究を発表すれば一人前の研究者だという雰囲気があり、私もそれを目指しました。ところが、同級生で国内留学の東京大学から帰ってきた、鄭忠和先生(現：鹿児島大学教授)が「中尾君、世界があるよ」と教えてくれました。それがきっかけとなって米国心臓病学会(AHA)に演題の応募をしました。そのとき日本からの応募は8題ぐらいしか採用されなかったのですが、私たちの演題2題が通りました。当時は臨床心エコーの演題が多かったのですが、私の研究は実験的心エコーで結論がクリアだったので、通りやすかったのかもしれない。また、その発表を見て心エコーの大家である当時心臓血管研究所におられた藤井諄一先生が留学のための推薦状を書いてくださいました。

ハーバード大学医学部Beth Israel病院循環器科William Grossman先生の研究室に入りました。

Grossman先生は心臓カテーテル検査、血行動態の分野で有名で、世界中から留学生が来るGrossman先生の研究室に留学できたのは、藤井先生の推薦状のお陰でした。それに加え自分で研究デザインをつくってまとめた私の最初の研究が*Circulation*に載ったことも評価されたようです¹⁾。

磯部 昭和50年代に日本から*Circulation*に論文が掲載されることはほとんどなかったと思いますが、どのような研究をされたのでしょうか。

中尾 田中先生から、インでエコーを撮って心機能を測るという研究のアイデアをいただきました。しかし当時は今とは違い断層がなく、Mモードだけの時代ですから、超音波を当てて心室中隔は撮れますが、後壁が撮れない。いただいたアイデアが崩れて研究に行き詰まり、それから私は初めて真剣に勉強しました。大動脈弁閉鎖不全症に関する世界中の論文での臨床的疑問は何か。大動脈弁逆流(aortic regurgitation; AR)をつくる方法論などを並べて組み合わせたとこ、あるアイデアが出てきました。臨床的疑問として、「なぜ心室中隔に振動が認められる場合があるのか？」を採用し、心室中隔に振動が出るのは、逆流が心室中隔に当たるのが原因ではないかと仮説を立てました。それを解明するために、3つの弁尖をそれぞれ切り分けて、3方向に逆流する3種類のARを作りました。

その仮説は証明されましたが、その知見だけで



図1 第1回留学

- A: Harvard大学Beth Israel病院循環器科, William Grossman教授とBoston沖にBlue fish釣り。
B: Non-invasive Laboratoryのスタッフと指導医のPatricia C. Come准教授(右下)
C: Boston郊外の自然豊かなNeedhamに住む, 家族でキャンプに出発。

*Circulation*に載ったわけではありません。実験で逆流が僧帽弁前尖の方向に行くと、押されて僧帽弁が開かなくなることがわかりました。それまで教科書には、僧帽弁の開きが悪い原因として、低拍出量と僧帽弁狭窄症の2つが載っていました。ARの逆流が直接僧帽弁に当たると開けないという3つ目の原因が偶然明らかになったのです。このように予測していなかった新知見が加わったことで*Circulation*に載りました¹⁾。

磯部 留学中、Grossman先生のところでどんなお仕事をなさっていましたか。

中尾 仕事の前に英会話で苦労しました。Grossman先生から手紙が来て、急遽、留学直前の1カ月間、英会話の個人レッスンを受けました。Grossman先生のところには、当時東京大学第二内科の百村伸一先生、京都大学第三内科の松森昭先生がいらっしゃいました。両先生の英会話力はレベルが高く、その英語に慣れていたGrossman先生は私の英語を聞いてショックを受けられました。先生が私に冗談をおっしゃったのですが、私はわからなかった。それは先生にとってショックだったのでしょうか。今まで来た留学生は英語がある程度わかるのに、中尾は何もわからない。そこで「まず慣れなさい」といわれて、3

カ月間は病院には行っていましたが、仕事はしませんでした。

3カ月後に少しは英語がわかるようになっていました。そしてGrossman先生は「そろそろ慣れたでしょう」と私を呼び出し「ショウ、何をしたい？」とおっしゃいました。留学したらそのボスのいう通りにしろと周りから聞いていましたが、私は引き続き研究したいことがあったので、アイデアを3つ(背臥位から側臥位への体位変換による血行動態変化²⁾、体位による下大静脈の変化³⁾、大動脈弁尖障害と冠動脈血流低下⁴⁾)説明したところ「3つともしてよい」とおっしゃったのです。それを聞いた周りの留学生は「自分たちはいわれた通りやっているのに、なぜ中尾は好きなことができるのか」といっていました。私は先生がやれといった研究をしてもよいと思っていましたが、先生は私を一人前の研究者として認めてくれたのです(図1)。

磯部 3カ月間でGrossman先生の見方が変わったということでしょうか。

中尾 それはわかりません。3カ月、真面目にやっていたのですが、私をどう見ておられたのかはわかりません。

磯部 当時、私の同級生の出雲正剛先生がチーフレ

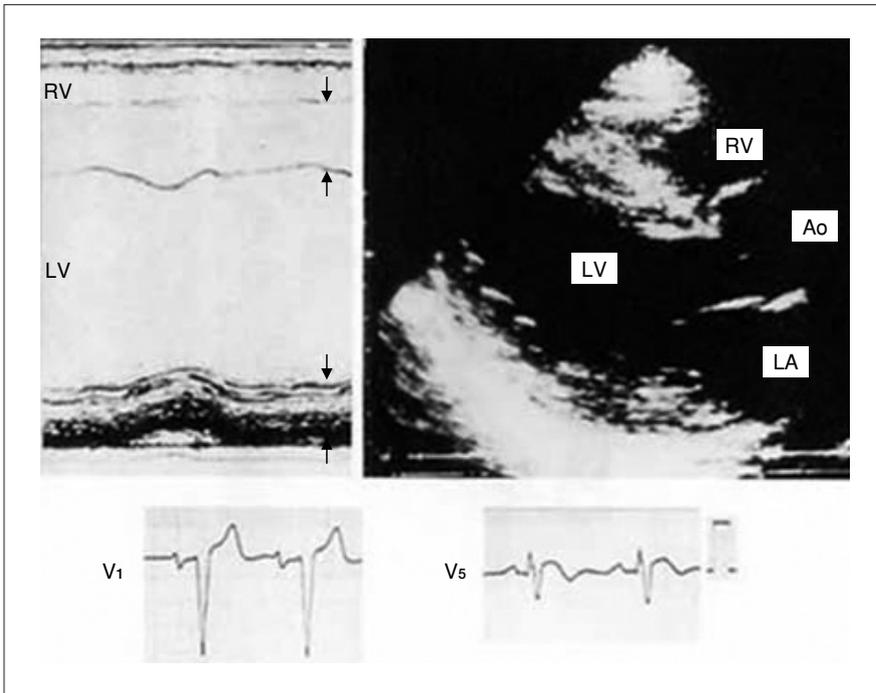


図 2
研究の発端となった最初の心Fabry病
(66歳, 男性)の心エコー・心電図
 肥大型心筋症として治療を受けていた。全周性の左室肥大(20mm)があるが、経過中収縮力が次第に低下し、左側胸部誘導(V5)でR波が減高してきた。

ジレントをしていたと思いますが。

中尾 出雲先生にもお会いしました。彼は英語が非常に流暢でした。驚いたのは、週に80時間研究していたことです。留学中は、松森昭先生、百村伸一先生のほか、大谷余志先生(東京大学第二内科)、磯山正玄先生(東北大学第一内科)にも大変お世話になり、家族ぐるみで楽しく過ごさせていただきました。

磯部 滞在が2年過ぎたころに日本に帰ってこられて、鹿児島大学の病院の助手として、臨床と研究の両方をおやりになっていたのでしょうか。

中尾 そうです。私の場合、一つ研究を行うと次の疑問が出てきます。それは臨床、実験の両方から出てきます。文部教官としての仕事と自分の研究を続けました。それは田中先生が「やりたいことをやってよい」と認めてくださったからできたことです。

.....
心Fabry病の発見と
反響を呼んだ論文発表まで

磯部 研究、臨床どちらにも携わり、やがて心Fabry

病の発見に結びついていくと思いますが、そうした研究を着想されたあたりからお話しいただけますでしょうか。

中尾 心筋症が田中先生のメインテーマの一つで、なかでも2次性心筋症をずっと研究されていたという基礎的な財産がまずありました。1991年、関連病院から肥大型心筋症の患者さんが紹介されてきました(図2)。その理由は、左室の収縮力が低下してきたことです。そこで心筋生検を行いました。鹿児島大学第一内科では他の大学と違って、心筋生検を行う場合、必ず、最初から電子顕微鏡写真まで撮るのがルーチンプロトコルになっていました。それを病理の吉田愛知先生にお渡したら、「心筋のなかの空胞化がひどい。これは今までみたことがない」といわれたのです。

磯部 空胞変性ですね(図3A)。

中尾 そうです。これはアルコールで何かが溶けたのだらうと思い電子顕微鏡で見たら、円い年輪状の蓄積物がありました(図3B, C)。そこで大きな電子顕微鏡の本を調べてみると、いろいろな種類の蓄積

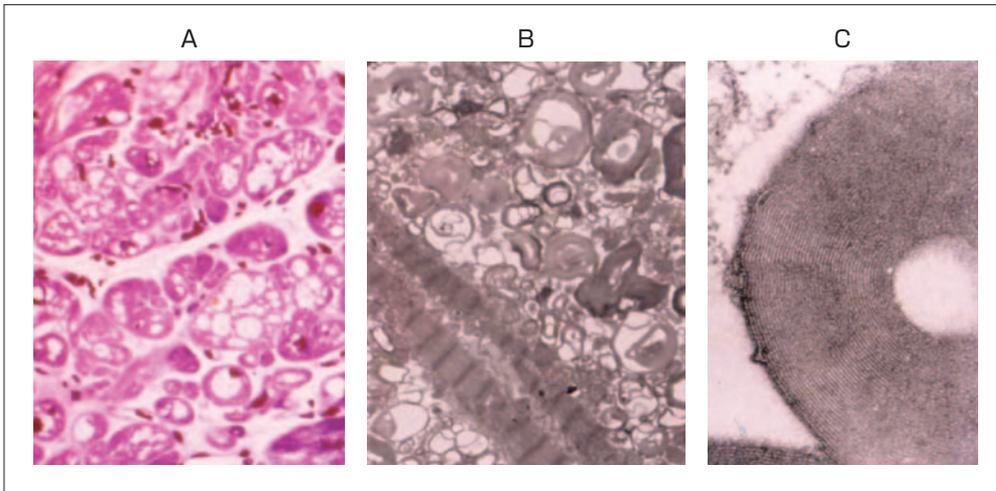


図 3
Fabry病の心筋生検標本

A：光顕像(HE染色)．心筋細胞内に著明な空胞変性様の所見あり．
B, C：電顕像．Fabry病に特徴的な年輪状の層状蓄積物(ceramide trihexoside；CTH)がリソソーム内に認められる．

病，代謝病がありましたが，3つほど似たような病気がありました．その一つがFabry病でした．そこでFabry病の専門家である都立駒込病院小児科の桜庭均先生に血液を送ったところ，すぐに「酵素活性が低下しています．Fabry病です」という返事が来ました．それが最初の1例です．

磯部 先生のお仕事のすばらしいところは，そうした病気があることを見つけられて，遺伝子診断，酵素診断，病理診断という診断の体系をつくられたところだと思います．そのあたりに発展した先生のアイデアを教えてくださいませんか．

中尾 調べますと，1991年の*New England Journal of Medicine*にFabry病の症状が主に心臓に現れている1例報告が米国マウントサイナイ大学病院臨床遺伝学Robert J. Desnick先生の研究室から報告されていました⁵⁾．ですから，世界で初めてというわけではなく，その他，偶然病理で見つかったという症例報告が2，3ありました．

私が初めて経験したその左室肥大型心筋症の1例も全身的なFabry病症状はなく心臓だけに出ていたのです．稀なケースで終わるはずだったのですが，その症例を久留米大学で行われた心筋生検研究会で発表しました．ところが驚いたことに200名もいない会場で，次々と「私も経験しました」と声があがったのです．その時に私は，ひょっとしたら稀ではないの

ではないか？ 左室肥大の中にFabry病が隠れているのではないかと思いました．それが診断の体系を明らかにしようと思ったきっかけです．

磯部 心筋生検研究会の会場の先生方の経験も，心臓だけに限局した症状だったのでしょうか．

中尾 いえ，違います．そのすべては，古典的Fabry病で心Fabry病ではなかったのですが，稀ではないかもしれないという仮説のスタートになりました．その当時は古典的Fabry病も，大人になってから発見されて診断されるのが半分以上でした．小児科医も見逃す場合があるのです．

磯部 先生はFabry病の臨床例を分子生物学を用いて遺伝子解析していますね．私も先生と同世代で，分子生物学を研究したのですが，それは自分のキャリアのなかでは大きなジャンプアップでした．病理や臨床を専門にしている医師が，あの当時，分子生物学で遺伝子を調べるのは大きな冒険だったのではないかと思います．先生はどうやって進んでいかれたのでしょうか．

中尾 研究を続けていくなかで，230例の左室肥大型心筋症の男性患者の約3%に心Fabry病があるという大発見をしました(図4，表2)．それを*New England Journal of Medicine*に投稿しました．するとディレクターから「これは掲載する価値はあるけれど，レビュアーの一人が遺伝子解析のデータまでつけない

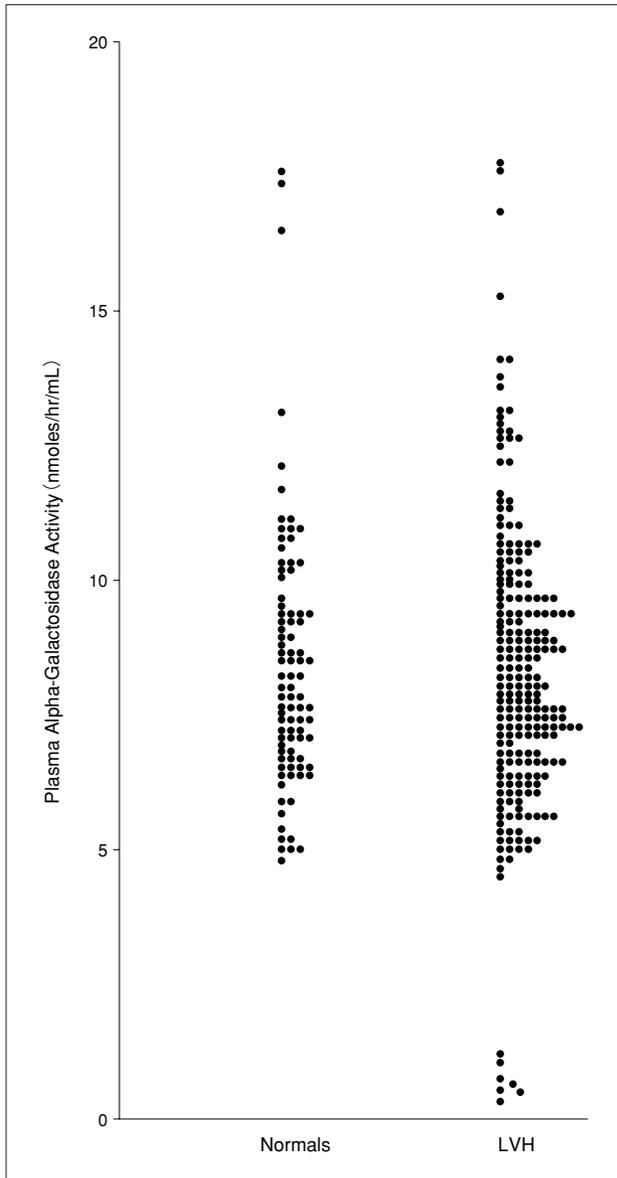


図4 正常男性89名と左室肥大を有する230名の男性患者の血漿 α -galactosidase活性値

正常者の値は4.78~17.59(8.42 \pm 2.44, 平均値 \pm 標準偏差)nmoles/hr/mL. Fabry病の7名の値は0.37~1.20 nmoles/hr/mL. 残りの左室肥大患者223名の値は4.53 nmoles/hr/mL以上であった.

(Nakao S, et al : New England Journal of Medicine 1995 ; 333 : 288-293より引用改変)

と認めないといっている」と返事が来ました。そこで私はこれだけでも十分に新知見ではないか、なぜそこまでする必要があるのかという手紙を書きました。

ところが、その後、お会いしたこともないニューヨークのマウントサイナイ大学病院臨床遺伝学のRobert J. Desnick先生から、「お前は素晴らしい発見をした。その遺伝子解析に協力したい」という手紙が来ました。なぜ知っているのだろうかと思い、レビュアーの手紙とDesnick先生の手紙を重ね合わせたら、字体が同じで、しかも行間も全く同じです。そこですぐにニューヨークのDesnick先生に会いに行き、「なぜ臨床データだけではいけないのですか」と直談判をしました。するとDesnick先生は「*New England Journal of Medicine*は完全なスタディでないためなのです。他の雑誌だったら、もちろんこの臨床データだけでよいでしょう」とおっしゃいました。それならば私もこれは遺伝子解析までつけないといけないと思いました。鹿兒島大学第一内科に遺伝子解析のできる人が一人もいなかったものですから、自分でDesnick先生のところに習いに行きましたが、46歳からの手習いでした(図5)。遺伝子解析の技術・方法は研究員から教えてもらいました。ちょうど日本大学小児科の堀之内健一先生が留学されており、分子生物学・分子遺伝学の基礎知識を每晚懇切丁寧に教えていただいたのが大変役に立ちました。私だけでなく、同時に、共同研究者の竹中俊宏先生が、都立駒込病院の桜庭均先生の元に国内留学し、分子生物学的方法(酵素発現実験: Northern Blot)を教えていただきました。

磯部 普通は分子生物学のテクニックをもって何か研究しようというところですが、先生はFabry病の臨床例の解析をするために分子生物学を勉強したわけですね。最初に論文を送ってから、アクセプトされるまでにどれくらい時間がかかりましたか。

中尾 結局、臨床データは完全で、あとは遺伝子解析の結果次第だということで、約2年かかりました。また鹿兒島大学には、 α -galactosidaseのプライマーがなかったため、Desnick先生に譲ってもらいました。日本にもプライマーはあったのですが、それを用いた遺伝子解析では1週間以上の時間がかかりましたので、最短3日でできる遺伝子解析のテクニッ

表 2 心Fabry病男性患者 7 名の臨床所見

症例	1	2	3	4	5	6	7
年齢	66	69	62	62	55	70	72
左室壁厚(mm) (中隔/後壁)	20/20	20/17	13/13	13/12	16/16	15/15	15/14
高血圧	-	-	-	○	-	-	-
脳血管障害	-	-	-	○	-	○	-
尿蛋白	-	-	-	○	-	-	-
被角血管腫	-	-	-	-	-	-	-
四肢痛	-	-	-	-	-	-	-
低汗症	-	-	-	-	-	-	-
角膜混濁	-	-	-	-	-	-	-

○：有り， -：無し

(Nakao S, et al : New England Journal of Medicine 1995 ; 333 : 288-293 より引用改変)



図 5
第 2 回留学

A：ニューヨークのマウントサイナイ大学医学部臨床遺伝学，Robert J. Desnick 教授夫妻(左 2 人)と夫婦(右 2 人)。

B：帰国後，鹿児島でFabry病遺伝子解析のシステムを構築するために，分子遺伝学と遺伝子解析技術の習得に努めた。46歳の循環器臨床医としてゼロからの勉強であった。

クを Desnick 先生のところで習いました。

磯部 それは先生の熱意と努力の賜物だと思います。酵素診断はどうされたのでしょうか。

中尾 当時酵素活性を測定するのに，検査会社に血液(白血球もしくはリンパ球)を送ると保険適応がなく自費で 2 万円かかりました。1 回 2 万円は高い。スクリーニングには簡便で経費の安い方法でなければいけないので，2～3 カ月かかりましたが方法論の開発をしました。よい方法はないかといろいろな論文を集めたら，白血球だけでなく血清や血漿でも測っていることがわかりました。白血球は採血後すぐ分離するため早く測る必要がありますが，血清や血漿であれば凍結しておいて，土日にゆっくり測れ

ます。しかしそのとき本当に血清や血漿でも同じなのだろうかと思ひ，血清と血漿でそれぞれ測定したら，血清では正しい値が得られないという結果が出ました。世界では血清で測定している人もいます。しかし，血清は分離までの間に細胞が壊れて，酵素が出てきて活性値が上がり不正確になります。いろいろ検定をした結果，血漿だったら分離までの時間にかかわらず安定した活性が得られることにたどり着きました。酵素活性の測定は，血漿でも白血球に劣らないくらいの精度があることから，血漿を使うようになりました。

磯部 先生の研究室のなかでそうしたシステムを確立されたわけですね。論文を発表されて，その後の

反響はいかがでしたか。

中尾 それまでに、いくつか研究が*Circulation*に掲載されました。最初に通ったとき¹⁾は、自室で大喜びしましたが、2回目、3回目とだんだん喜びが小さくなりました。*New England Journal of Medicine*からacceptedという連絡が来たとき⁶⁾には、やったという気持ちではなく、なぜだかわからないけれど、涙が出てきました。不思議な感覚でした。なぜ涙が出てきたのか今でもわかりませんが、こう感じました。「誰が気づいてもおかしくないものを偶然に自分が気がついた。これは神様が『中尾、お前がみんなに伝える役目があるんだぞ』といわれたのだろう」。Fabry病の研究でそのような気持ちになりました。

反響はいろいろなところからありました。酵素補充療法を開発しているボストンのケンブリッジにあるGenzymeという会社から「Fabry病患者は本当に多いのか？」という問い合わせがありました。当時、酵素補充療法を施行していたのは世界で一番症例が多いといわれていたゴーシェ病だけでした。その会社では次の酵素補充療法の対象疾患にあげていたのは、ポンペ病やニーマンピック病などであり、Fabry病はかなり下のほうにランクされていました。会社から何度も問合せがありましたが、Fabry病患者が多いと判断し、ゴーシェ病の次に酵素補充療法の対象に繰り上がったということです。また日本のいろいろなところから、自分が診ているのはFabry病なのかという問い合わせ、もう一つは診断をどうしたらよいかという問い合わせがありました。

磯部 先生のご発表は230例の左室肥大の男性患者さんで7例ですが、非常に高率に見つかるということで、驚きをもって論文を拝見しました。そして、自分が診ている左室肥大の患者さんのなかにもいるだろう、どう診断すればよいのかというのが素朴な疑問だったことを思い出します。

いろいろな問い合わせを受けるなかで、日本にかなりの患者さんがいることがわかったのでしょうか。

中尾 当時の心筋症研究班でも取り上げていただき、そこに協力していただいて心Fabry病が15例ぐ

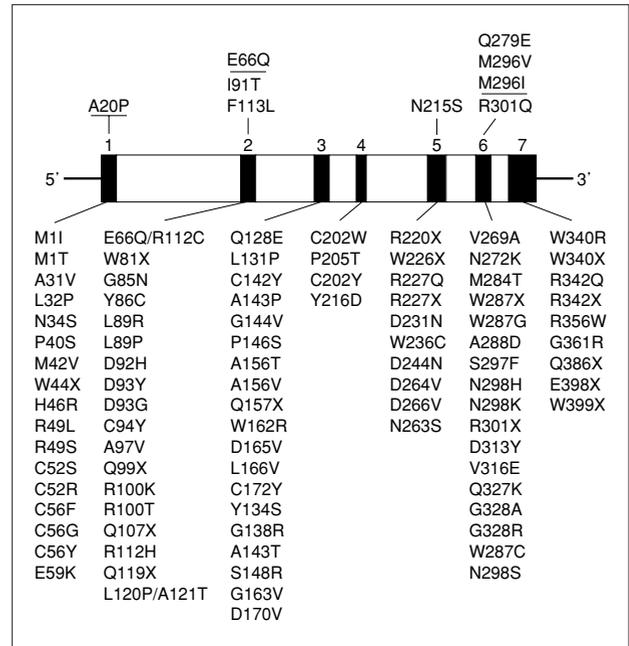


図 6 Fabry病の α -galactosidase遺伝子異常

特に点変異を示してある。 α -galactosidase遺伝子はX染色体の長腕(Xq22)に存在し、7個のエクソンからなり立つ。上段に心Fabry病の点変異9種類を、下段に古典的Fabry病の点変異を示してある。心Fabry病の点変異はすべてミスセンス変異であり、古典的Fabry病の変異とは異なっている。

(中尾正一郎, ほか: 心Fabry病. Annual Review循環器 1998: 446-452より引用)

らい集まりました。きちんとしたプロトコルをつくって調べたものではありませんから、頻度まではわかりませんが、患者さんはけっこういるのではないかと思います。

心Fabry病の遺伝子異常と 酵素補充療法の始動

磯部 遺伝子のお伺いしたいのですが、先生がmutationをたくさん発見されて、次々と発表されたことを記憶していますが、古典的Fabry病と心Fabry病で、遺伝子の異常に違いがあるのでしょうか。

中尾 結論からいうと古典的Fabry病と心Fabry病の遺伝子異常はタイプが異なっています(図6)。しかもFabry病の場合、splicingなどもあわせて遺伝子



異常が350種類ぐらいあります。Mutationも200種類ぐらい報告があります。ですから、他の疾患は狙い撃ちして、その遺伝子異常があるかないかだけ確認したらよいのですが、Fabry病はどこかに異常があるけれども、狙い撃ちができないのです。遺伝子異常の種類が多いFabry病とは対照的に、ゴーシェ病では遺伝子異常が3種類ぐらいに集中しています。それはユダヤ人の長い歴史のなかでつくられてきたものです。

今多くの関心を集めているのは、遺伝子異常(遺伝子型: genotype)と臨床像(表現型: phenotype)がどのくらい関係あるのかということです。それは臨床家も分子生物学を研究している先生も知りたいわけですね。結論をいいますと、遺伝子型で臨床型は完全には決定できません。なぜなら、古典的Fabry病ではすべての細胞で酵素活性がほとんどありません。ところが、臨床像で被角血管腫が全身の皮膚にできているかというのできていない。遺伝子異常があるのに、臨床像では一部は病気になっているけれども、他は肉眼的な症状は何もない。

磯部 分布に差があるということですね。

中尾 遺伝子異常だけでは臨床像は説明できないと思っています。ただ、診断には遺伝子解析は有用です。遺伝子異常が酵素活性低下の原因になっていることは間違いないのです。

磯部 Genotypeとphenotypeが必ずしも結びつかないとすると、古典的Fabry病と心Fabry病を分けているのはどこでしょうか。

中尾 まだ完全には解明されていません。現在、ある程度明らかなのは、両疾患の間に酵素活性に差があることです。酵素の構造の一番重要なところが遺伝子異常によってうまくつけれないと酵素活性がかなり低下する。しかし遺伝子異常の種類や部位により、酵素活性がある程度保てる場合もあります。遺伝子異常のなかでも、エクソンのこのあたりは重要な部分だという情報が少しずつ蓄積されてきています。

磯部 心Fabry病の場合は酵素活性が比較的保たれているということでしょうか。

中尾 遺伝子上は同じような変異であっても、心Fabry病の場合、結果的に酵素活性がある程度維持されているということです。

磯部 臨床的な観点から最初の疑問に戻りますが、左室肥大の患者さんは、機能が悪くなって私たちのところに来られる方もいますし、心壁の厚い方もいらっしゃいますね。そのなかで、ほんの数%の心Fabry病を見つけるのに、何かコツはあるのでしょうか。

中尾 今でも臨床像だけでこれはFabry病らしいと決めきれないですね。これはFabry病らしいと思って酵素測定検査を行うと正常だったり、これは違うと思うけれども念のため一応検査をしてみると心Fabry病の初期段階だったということがあります。結局 α -galactosidaseの活性を測ってみないとわからない。

磯部 壁が厚いということから、スクリーニングで血液の検査をするところから始まるということでしょうか。

中尾 その通りです。循環器科の外来患者さんには通常は20項目ぐらいの末梢血や生化学の検査をしますね。それはほとんど心臓の診断には役立っていません。それよりもヒット率が2~3%なら α -galactosidaseの活性を測ることを提案したいのです。測定費用は高いですが他の血液検査は一部やめても、 α -galactosidaseの測定を保険に入れたほうが、患者さんにとってはよいと思います。私たちもスクリーニングの酵素活性測定検査なしでは見つけることができません。

磯部 心Fabry病が見つかったとき、家族の検索を行ったことはありますか。

中尾 行ったことがあります。それは論文にしました⁷⁾。若いときは肥大がありませんが、X染色体の劣性遺伝形式に従って肥大する傾向があります。母親がFabry病だとわかった場合、男性・女性とも1/2の確率でFabry病になります。とくに男性の場合は肥大型心筋症で治療されている場合が多いです。第1例目の方も、弟さんは国立循環器病センターで肥大型心筋症として治療されていました。

磯部 デュシェンヌ型筋ジストロフィの子供の母親を調べてみると、心電図の異常あるいはエコーの異常があるという報告を見たことがあります。Fabry病でも男性患者の母親は心臓に異常のあることが多いと考えてよろしいですか。

中尾 それもケースバイケースで、女性(ヘテロ)でFabry病のキャリアですが、92歳ぐらいで全く何ともない人もいますし、伝導系に障害があり、心肥大があって、ペースメーカーを入れている人もいます。調べてみると女性で発病している人もいます。

磯部 女性の心Fabry病について先生の論文を拝見すると酵素活性が半分ぐらい欠損している症例で、女性でも心Fabry病があるといわれています⁷⁾。私自身も女性の肥大型心筋症で、先生にお願いして遺伝子診断していただいた症例がありますが、女性の診断については何か特別な方法はありますか。

中尾 男性Fabry病では全例活性値が低下していますが、女性Fabry病の場合、3分の1～2分の1の症例で酵素活性が正常とでます。理由は、女性Fabry病の場合、lyonizationの理論上、各組織の半分の細胞はFabry病ですが、残り半分は正常ですから、そこから正常な酵素が出ているため症例によって活性値が正常となるわけです。確定的な診断は遺伝子解析が必要だと思います。現在鹿児島大学心筋症病態制御講座の竹中俊宏先生が遺伝子治療の研究を行いながら遺伝子解析も行っています。

磯部 心Fabry病が見つかってでも現時点では治療ありませんので、家族の検索は積極的に勧めるようなことではないとお考えですか。

中尾 治療法は確立されつつあります。1998年までは対症療法でしたが、2004年4月から日本でも心Fabry病に対する酵素補充療法が始まり、鹿児島大学第一内科でも10例近く行われています。私の治療経験でも進行は抑えられているのではと思いますが、その成績をデータとして出すのはもう少し時間がかかります。古典的Fabry病に対する酵素補充療法⁸⁾は2001年からヨーロッパ、2003年からアメリカ、2004年から日本でも導入され、よくなっている、あるい

は進行が抑えられるという報告がありますので、家族の検索は重要だと思います。

磯部 先生の心Fabry病の発見が新しい治療法の開発につながったということですね。

Fabry病の研究を通して見た循環器疾患

中尾 私は循環器で心エコー、心臓カテーテルという流れに乗ってきた世代です。私が卒業した34年前、循環器科の診断は症状診断でしたから、効果的な治療ができませんでした。例えば心筋梗塞も病状診断みたいなもので、亜硝酸薬を使うとよくないなど、今とは全く逆のことがいわれていて、有効な治療ができませんでした。その後、循環器疾患名は、症状診断名から、形態および病態診断名になってきましたが、多くの場合そこで留まっています。弁が悪いから弁膜症、冠動脈が狭いから狭窄症、不整脈も心電図診断です。私が心Fabry病の研究をして感じたことは、新しい方法論である分子生物学的手法を導入しても、病態解明・機序解明が研究の主目標になると、結果として対症療法は進歩しても、根本療法にはなかなかたどり着かない、発症前に治療ができないということです。もちろん心臓の悪い人が対症療法の発展で助かってきた事実もありますが、今後は日本の循環器研究者の一部でもよいので病因診断の研究を行う道に進んでもらいたい⁹⁾。なぜなら私は偶然病因診断にたどり着きましたが、そこからなら、根本的な治療法の開発に進めるからです。異例中の異例だと思いますが、心Fabry病の論文が1995年⁶⁾に発表されてから6年という短期間でFabry病に対する酵素補充療法まで進んだのです。

磯部 遺伝子治療のほうはいかがですか。

中尾 動物実験はされていますが、遺伝子治療も乗り越えなければいけない問題が多くあります。遺伝子治療といっても酵素を出す細胞を患者さんの体内に入れるということは、ある意味で酵素補充療法になります。

磯部 日本で最初に行われた先天性アデノシンデア



図7 被角血管腫

古典的Fabry病に認められる角化した血管腫で、1～数mmの大きさであり、痛みや痒みの自覚症状がない。体幹部や外陰部に好発する。

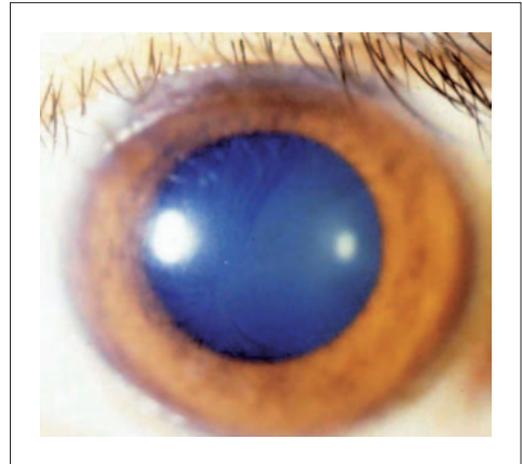


図8 角膜混濁

古典的Fabry病に特異的に認められる角膜の放射状の混濁で、ceramide trihexosideの蓄積による。視力に影響を与えないため自覚症状がなく、眼科で偶然指摘され、Fabry病の診断にいたることがある。

ミナーゼ欠損症の遺伝子治療がそういうかたちだったと思います。

中尾 遺伝子治療ができると今のように2週間に1回の酵素補充の点滴をする必要がなくなります。現時点では抗体ができてプレシヨックになったなど、使いにくいことがありますから、遺伝子治療も進んでいくのではないかと思います。

磯部 その後、先生は透析をされている腎不全の患者さんにもFabry病の方がいるのではないかという研究をされていますが、そのあたりをお話いただけますか。

中尾 共同研究者の児玉千早先生(児玉上前共立病院院長)の医学博士論文に発展しました。これは柳の下の2匹目のドジョウで、男性透析患者514名のなかで6名(1.2%)にFabry病の方がいました¹⁰⁾。しかし、実際はもっと大きな割合で、患者さんはFabry病と診断されずに透析を受けています。ある1人がFabry病と診断される、すると透析を受けているその兄弟の方もFabry病だったと芋づる式にどんどん増えます。透析患者で6名見つかりましたが、そのうち古典的Fabry病だった人は1名だけで、あとの5

名は腎臓と心臓の肥大だけの症状でした。これらの患者さんは透析の時点でも古典的Fabry病の症状はすべては揃っていません。もちろん透析前の治療もFabry病と診断されないまま受けています。その段階でFabry病と診断がついたら、酵素補充療法を施行し、その方もしくはその家系の方は透析を行わなくて済みます。腎不全を防ぐためにもスクリーニングは必要だと思います。

磯部 その6例の方は若くして透析を行っているのでしょうか。

中尾 30～60代までとばらばらです。1898年に初めてFabry先生が被角血管腫(angiokeratoma)(図7)の症例を発表されましたが、その後、角膜混濁(図8)、四肢末端痛、低汗症など多彩な症状がある全身疾患であることがわかり、腎不全や心不全で死亡する古典的Fabry病が知られてきました。ところが心Fabry病や透析Fabry病の研究を通して、臨床病型が多様であることがわかってきました。単に古典的Fabry病、心Fabry病、腎Fabry病と区切れません。その中間病型があって、区切りにくいのです。

磯部 私もそのあたりが疑問だったのですが、先



系をつくれるということは、若い医師の憧れだと思います。若い臨床の先生方にアドバイスがあったらお話いただけますか。

中尾 指導者にはいろいろなタイプの方がいます。ハーバード大学は、研究者を一人前に育てるよりは早くデータを出したいという雰囲気があります。一方で、私が自分で研究ができるようになったのは、当時の田中先生が私の研究をじっと我慢して見てくれた結果だと思います。そうでなければ1年たってもデータが出ない時点で、もうやめなさいといわれたはずですが。しかし田中先生はそうはいわなかった。私も若い先生と研究をするとき、若い先生が自分で悩んで自分で解決するまで、待つようにしていました。時間がかかって、データが出るのが遅くなるかもしれませんが、一人前の研究者になる芽をつぶしたくないと思っていました。

私は若いころ、まだ研究を始める前は、抄読会で *Circulation* を拝んで読んでいました。ハーバード大学ではこんなにすばらしい研究をしている。ところが、私の論文が *Circulation* に載って、妙な気分になりました。私は自分のデータを完全なデータではなく6割のデータだと感じていました。それで *Circulation* に採用されたので、これはそのまま100%信用してはいけない、と思いました。 *New England Journal of Medicine* に掲載が決まりましたが、それも完全な論文だと思っているわけではありません。研究するとわかるのは、一流ジャーナルの論文も拝んで読むよ

うなものではないということです。

結局研究者というのは教科書の1行をつくる人です。臨床家は教科書を読み切る力がほしい。しかし研究をしていないと、教科書を読み切れないために、そのとおり使うしかない。若い臨床家に伝えたいことは、たくさん教科書、論文を読んだとしても、臨床力があるということとは違うということです。ですから、大変でしょうが、教科書を読み切る力をつけるために、研究を経験してもらうのも一つの方策かなと思います。私の場合はそこまでしないと読めなかったということです。

磯部 先生の業績はハリソンの教科書に紹介されています。日本ではなかなかそういうことがないと思います。

中尾 先生にそこまで見ていただいているとは驚きました。世界中の人が読んでいるハリソン内科書1998年度版の循環器疾患の項目に心Fabry病の論文が引用されました。

磯部 それだけ心Fabry病はインパクトが大きかったということですね。

中尾 そう思います。研究で感じたことは、私はFabry病をこうしたデザインで発表しましたが、他の先生だったら他のデザインだったでしょう。研究はその人の個性やスタイルが出ます。ですから、研究は自分を再認識する機会になります。若い先生方はそうした時間を大切にしていきたいと思います。心Fabry病の論文は、数多くのデータ・新知見から成り立っていますが、その内容は、まず全身の臨床観察から始まり・基本的な循環器検査、生化学的な酵素診断、分子遺伝学的手法を用いた臨床から基礎までの総合的な医学研究である特徴があります。これらの多くの研究成果は、臨床から基礎までの数多くの先生方のご協力・ご尽力によるものです。一言でいうと、多くの共同研究者や協力者の合作です。この対談の場をお借りして、心から感謝申し上げます。また臨床・研究に心置きなく集中できたのは価値観を共有し、精神的にもサポートしてくれた妻・子供たち3名の家族の存在のお陰です。ありがとう。



磯部 これからのますますのご活躍を期待しております。 どうもありがとうございました。

文 献

- 1) Nakao S, Tanaka H, Tahara M, et al : A regurgitant jet and echocardiographic abnormalities in aortic regurgitation : an experimental study. *Circulation* 1983 ; **67** : 860-865
- 2) Nakao S, Come PC, Miller MJ, et al : Effects of supine and lateral positions on cardiac output and intracardiac pressures : An experimental study. *Circulation* 1986 ; **73** : 579-585
- 3) Nakao S, Come PC, McKay RG, Ransil BJ : Effects of positional changes on inferior vena caval size and dynamics and correlations with right-sided cardiac pressure. *American Journal of Cardiology* 1987 ; **59** : 125-132
- 4) Nakao S, Nagatomo T, Kiyonaga K, et al : Influence of localized aortic valve damage on coronary artery blood flow in acute aortic regurgitation : An experimental study. *Circulation* 1987 ; **76** : 201-207
- 5) von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al : An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *New England Journal of Medicine* 1991 ; **324** : 395-399
- 6) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al : An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *New England Journal of Medicine* 1995 ; **333** : 288-293
- 7) Yoshitama T, Nakao S, Takenaka T, et al : Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. *American Journal of Cardiology* 2001 ; **87** : 71-75
- 8) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al : Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *New England Journal of Medicine* 2001 ; **345** : 9-16
- 9) 中尾正一郎 : 心Fabry病. 日本内科学会創立100周年記念特集号, 循環器分野の100年. 日本内科学会雑誌 2002 ; 第91巻3号 : 82-85
- 10) Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al : Fabry disease : Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney International* 2003 ; **64** : 801-807
- 11) 中尾正一郎 : 公的病院の存在意義と役割 - 鹿屋医療センターにおける地域医療連携「2 か所主治医制」の試みとその成果 -. 鹿児島県内科医会報 2003 ; 第35号 : 14-22
- 12) 中尾正一郎, 楠生 亮 : 鹿児島県大隅地区における地域医療連携「鹿屋方式」. 全国自治体病院協議会雑誌 2006 ; 第45巻8号 : 10-16