

～ファブリー病を検出するためのマルベリー小体の有用性～

躍進する臨床検査～尿一般検査領域における更なる付加価値情報を再考する～

◎堀田 真希¹⁾国立大学法人 大阪大学医学部附属病院¹⁾

Fabry 病は、X 染色体連鎖性の遺伝形式をとる遺伝性疾患で、細胞内ライソゾーム酵素の一つである α -ガラクトシダーゼ A (α -Gal A) の著名な活性低下、欠損によりグロボトリアオシルセラミド (Gb3) が分解されずに皮膚、心血管系、眼、腎臓、脳神経などの全身の細胞内に蓄積する。このことにより、多臓器にわたる障害と、多彩な臨床症状を呈する疾患であるため、複数の診療科にわたることがある。

Fabry 病を診断するためには α -Gal A や Lyso-Gb3 の測定、遺伝子解析などを実施する。 α -Gal A の測定は、委託検査室にて測定可能な項目 (3880 点 D006-4 : ※測定には地方厚生局長等への届出が必要) であるが、X 染色体連鎖性疾患という特徴上、ヘテロ接合体女性の各細胞では、2 本ある X 染色体のうち 1 本がランダムに不活化されるため、個々の細胞では α -Gal A 活性は正常または欠損となり、正常な細胞の割合により α -Gal A 活性値が低値 (まれに欠損) もしくは正常と変化することが問題である。よって α -Gal A 活性値が正常の Fabry 病患者では、この方法では診断できない。また Lyso-Gb3 の測定や遺伝子解析では結果が報告されるまで、時間がかかることも問題である。

病態をスクリーニングする臨床検査として、重要なことは、①安価であること、②早く結果が出ること、③特異度が高いこと、と考える。そこで尿沈渣中に出現する尿中の「マルベリー小体」は、Fabry 病の患者尿中に出現する成分として様々な報告がされている。Fabry 病患者の腎生検における電子顕微鏡検査にて、糸球体上皮細胞内に myelin body、zebra body とよばれる年輪状、層状の構造物を認めることがファブリー病を診断する病理所見とされている。またこれらの所見は腎機能正常例でもみられるとされている。この myelin body、zebra body が何らかの理由により尿中に出現したものがマルベリー小体と考えられており、これを尿沈渣にて検出し報告することにより、ファブリー病のスクリーニング検査として利用できないかと考え検証を行った。

尿中マルベリー小体の特徴は、大きさは 5～15 μ m 程度で灰白色、透明の成分である。脂肪球に非常に類似しているが、脂肪球にはない特徴的な渦巻き状を呈している。マルベリー小体は今回の検討におい

て脂肪染色に染まらないが、わずかに染まるとの報告もある。いずれにしても脂肪球と同等の染色性は得られない。そして塩類との鑑別も重要である。マルベリー小体は酸にもアルカリにも溶解しないため、塩類や結晶類が析出している検体では、それらを溶解してから鏡検するのが望ましい。また Multese Cross に関してはかろうじて (+) であったが、脂肪球のように煌々と光るのではなく非常に暗いことに留意したい。

次に Fabry 病における尿中マルベリー小体の有用性について、Fabry 病鑑別のために尿中マルベリー小体検出の依頼があった 68 件を対象に検討した結果、Fabry 病における尿中マルベリー小体検出における感度、特異度はそれぞれ 82.4%、94.1% とスクリーニング検査として非常に優れていることがわかった。

しかし、尿沈渣ですべてのファブリー病をスクリーニングすることは非常に困難である。その理由として尿という検体の特性上、希釈、濃縮といった問題があるため、一度の検査でマルベリー小体を検出することができないこともある。疑わしいときは何度か実施する必要があると考える。また尿沈渣という検査の特性上、マルベリー小体のような出現数が少なく、非常に小さい成分は見逃しやすいため、確実に検出するためにターゲットを絞る必要がある。よって疑わしい場合には、医師からの「マルベリー小体検出」の依頼が必要不可欠であると考えられる。またこの疾患は疑われないと見つけられない病気であることを十分理解し、尿蛋白が陰性にもかかわらず脂肪球が出現している場合など、その脂肪球をしっかりと観察するなどを心掛ける必要がある。

尿沈渣検査におけるマルベリー小体の検出は、Fabry 病のスクリーニング検査として非常に簡便でとても有用であると考えられる。しかしマルベリー小体は、非常に特徴的な成分である反面、出現数が少ない事や、非常に小さい成分であること、また尿中には類似する成分が多数あることなどにより、検出することが難しく、見逃されている成分の一つと考える。これを検出するためには医師からの「マルベリー小体検出」という依頼が必須であり、この依頼によりターゲットを絞って鏡検することができるため、より検出力が向上するものと考えられる。