日腎会誌 2007；49(1)：19-24.

特集：腎臓学この一年の進歩

臨床腎臓学

金子佳賢　成田一衛　下条文武

はじめに

近年の臨床腎臓学の進歩には目覚ましいものがある。最近の1年間でも疫学的ならびに基礎的研究の成果に裏付けられた新しい知見のなかには注目に値するものが多い。本稿では，誌面の都合により，特に1）慢性腎臓病の概念の普及，2）新たな腎機能評価の指標，3）IgA腎症の発症機序と治療，4）腎機能低下例に対するレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の効果，5）NSIAD(nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis)の原因遺伝子，6）Fabry病の治療，を取り上げて概説する。

CKD(慢性腎臓病)

現在，わが国の透析患者は2005年末の時点で257,765人おり，2005年の1年間に36,063人が新しく維持透析に導入された。これは，前年より979人(2.8％)増加したことになる。すなわち，わが国の人口100万人当たりの透析患者は2,017.6人であり，年々直線的に増加し，いまや国民496.5人に1人が透析患者という高頻度で，医療経済にも深刻な影響を与えている。このような透析患者の増加の背景には，その予備軍が多数存在し，その実数が増加しているためと推測される。欧米においても同様の現象が起こっている。

この世界的な現況を捉えて，米国腎臓財団(National Kidney Foundation：NKF)は，chronic kidney disease (CKD)(日本腎臓学会では“慢性腎臓病”)という新しい概念を提唱した[1]。CKDは，増加する透析患者の予備軍となるばかりでなく，心血管事故や死亡への新たなリスクファクターであることも明らかにされている[2]。

NKFによるCKDの定義と病期分類は**表1**のごとくである。

CKDという新しい概念が提唱されるという国際的な動きを踏まえ，日本腎臓学会は平成16年11月の理事会において慢性腎臓病対策小委員会を設置し，まずわが国のCKDの疫学的研究とCKD対策の取り組みを開始した。平成17年6月に開催されたJapan Kidney Week(JKW)で委員会の活動内容が公表された。同委員会の予備的調査によると，血清クレアチニン値からの概算GFRによる腎機能低下者は欧米人よりも予想以上に多かった。すなわち，GFR　60 mL/min/1.73 m² 未満のいわゆる慢性腎臓病“CKD”は，アメリカでは人口の4％存在するのに比較して，わが国では20％を超えるという。GFR　50 mL/min/1.73 m² 未満に限ってみると約480万人で，4.6％存在することになる。いずれにしても，わが国においてもCKDは頻度が高く，common diseaseであり，社会の高齢化と糖尿病患者の増加などに密接に関連する疾患と言える。

CKDが心血管イベントのリスクとなることから，CKDの早期のstageから積極的な治療管理を標準化する意義は大きい。そのためには，関連する諸団体の協力のもとに立ち上げられた「CKD対策協議会」の活動により，国民病とも言えるCKD対策の確立を目指す必要がある。

CKDをめぐる新しい展開がアメリカを中心に世界的に進められるなかで，わが国の取り組みも注目されている。特に，日本人(アジア人)に適合した推算GFRを求める簡易式の開発などは早急に取り組むべき課題である。2005年10月には，わが国初のイヌリン試薬(イヌリード®)が製造承認，2006年6月に薬価収載されたことはタイムリーと言える。日本腎臓学会には，アジア諸国との連携を深めるとともに国際的CKD対策(国際腎臓病ガイドライン作成など)への貢献が期待される。

Clinical nephrology
新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科

表 1 慢性腎臓病(CKD)の定義と病期分類

CKDの定義：1）病理，画像診断，検尿異常で腎疾患の存在が明らかである。
2）GFR＜60 mL/min/1.73 m²
1），2）のいずれか，または両方が，3カ月間以上持続する。

病期	定義	GFR (mL/min/1.73 m²)	診療計画
	CKDリスクの増大	≧90	CKDスクリーニングの実施，CKDリスクの減少に努める。
1	腎症はあるが機能は正常または上昇	≧90	併発疾患の治療，CKD進展を遅延させる治療，CKDリスクを軽減する治療
2	GFR軽度低下	60～89	CKD進行を予測
3	GFR中等度低下	30～59	CKD合併症(貧血，血圧上昇，2次性副甲状腺機能亢進症など)の治療
4	GFR高度低下	15～29	透析または移植の準備
5	腎不全	＜15(あるいは透析)	透析または移植の導入

AHA Scientific Statement. Circulation 2003；108：2154-2169.
NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines. Am J Kidney Dis 2002；39(2 Suppl 1)：S 1-S 266.

新たな腎機能評価の指標

Shlipakらの The Cardiovascular Health Study により，新たな腎機能評価の指標となる血清cystatin C濃度が心血管系疾患による死亡率や心筋梗塞，狭心症発作のリスクを予測する因子となることが明らかにされた[3]。

cystatin Cは分子量13,000の蛋白質でcysteine protease inhibitorの一種であり，全身の細胞でユビキタスに産生される。血清cystatin C濃度は年齢，性別および筋肉量の影響を受けず，血中のcystatin Cは糸球体ですべて濾過され，近位尿細管細胞でそのほとんどが吸収され代謝される。よってcystatin Cは尿細管から血中に戻ることはなく，また尿細管からも分泌されないため，腎機能を評価する指標として注目されている[4]。以前から，腎機能が低下した高齢者では死亡のリスクが高まることが報告されていたが[2]，従来の腎機能の指標である血清クレアチニン濃度やModification of Diet in Renal Disease(MDRD)の公式から算出された推定糸球体濾過率(GFR)は，軽度に低下した腎機能を鋭敏に検出することができなかった。

Shlipakらは，血清クレアチニン値では反映されないような軽度の腎機能低下も血清cystatin C値にて評価できることから，外来通院可能な65歳以上の4,637人を対象に，血清cystatin Cの値で5群に分け，総死亡率，心血管系疾患による死亡率，心筋梗塞や狭心症発作の発症の有無に関して，追跡年数が中央値7.4年にわたるcohort studyを行った。その結果，血清cystatin C値が高ければ高いほど，総死亡率が高まることが明らかにされ，さらに血清cystatin C値が0.99 mg/L以下の群と1.29 mg/Lの群を比較した際に，心血管系疾患による死亡率，心筋梗塞および狭心症発作の発症率は血清cystatin C高値群で有意に高かった。これとは対照的に，血清クレアチニン値は総死亡率との関係ではJ shape型の関連を示し，心血管系疾患による死亡率，心筋梗塞および狭心症発作の発症率には有意な相関は認められなかった[3]。さらに，このThe Cardiovascular Health Studyにて，MDRDの公式で推定したGFRが60 mL/min/1.73 m²以上の，腎機能正常群と思われる65歳以上の高齢者4,663人を対象としたcohort studyにて，血清cystatin C値が1.0 mg/L以上の群では，血清cystatin Cが1.0 mg/L未満の群と比較して，4年後にGFR 60 mL/min/1.73 m²未満の腎機能低下に陥るリスクが4倍であることが明らかにされた[5]。これらの研究結果から，血清cystatin C値は血清クレアチニン値やGFRでは検出できない“preclinical”な腎機能異常を検出することが可能であり，将来の腎機能低下や心血管系合併症のリスクを予測する有効な手段としても期待される。

日本人を対象とした研究でも，2時間クレアチニンクリアランスと血清cyctatin C値の相関性が報告されている[6]。しかし一方，現時点では血清cyctatin C値の測定コストは高価であり，保険診療の範囲内で広く一般臨床に普及させるにはやや難があるとも言える。相澤らが報告した日本人のGFR推算式の比較検討では，24時間蓄尿法によるクレアチニンクリアランスと比較してCockcroft-Gaultの式が高い相関と正確度を示したほか，堀尾の式，6-vaiable MDRDの式もともに高い相関を示した[7]。また，

Levey らの Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration により，測定法の違いによる血清クレアチニン値の違いを補正するため，isotope-dilution mass spectrometry を用いて，各々の測定法で測定された血清クレアチニン値を標準化し，4-variable MDRD の推算式で導かれた GFR を，尿中^{125}I-iothalamate クリアランスで測定した GFR を基準に再評価する試みが行われ，GFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以下の場合には優れた相関を示すことが報告された[8]。採尿によるクリアランス検査を実施することなく簡便な GFR；腎機能評価法は血清 cystatin C をめぐって新たな話題が多い。

IgA 腎症の発症機序と治療

糸球体メサンギウム領域への免疫グロブリン A(IgA)沈着を特徴とする IgA 腎症は，本邦のみでなく Caucasian においても最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり，末期腎不全の主要な原疾患でもあることが報告された[9]。その発症には環境因子とともに何らかの遺伝的背景の関与が想定され，IgA 腎症の疾患感受性遺伝子や進行にかかわる遺伝的背景は部分的に明らかになってきたが，その詳細な全体像はいまだ不明である。2000 年に欧米 30 家系で報告された第 6 染色体上の責任遺伝子座 IGAN1 についても[10]，この領域に存在するはずの疾患感受性遺伝子の同定はいまだなされていない。この報告の共著者でもあるイタリアの Schena らを中心に IgA 腎症家系の集積と解析が進んでおり[11]，今後の成果に期待したい。本邦においては，筆者らも参加した多施設共同研究によるゲノムワイドな SNPs 解析により，複数の疾患感受性遺伝子がすでに明らかにされ，現在機能解析が進められている。また，ゲノムワイドなマイクロサテライトマーカーを利用した疾患感受性遺伝子のマッピングは，関節リウマチや糖尿病などで大きな成果をあげており，本症への応用が期待されるところである。

血清 IgA 分子のヒンジ部糖鎖不全は，IgA の自己凝集，代謝遅延，メサンギウム細胞・基質への高親和性などにつながることが知られており，IgA 腎症発症の根本的な原因に関連している可能性が指摘されている[12]。この IgA の糖鎖不全が遺伝的背景によるものかどうかは不明であった。興味深いことに，IgA と同様に O-glycation を受けるもう一つの免疫グロブリンである IgD には本症患者でも糖鎖不全が認められず，IgA 分子の糖鎖不全は後天的な原因によるものであることが示唆された[13]。IgA 分子も含め，生体内の多くの蛋白質の糖鎖修飾は，core 1β3-galactosyltransferase(C1β3Gal-T)によりヒンジ部のセリン-スレオニン残基にコア 1(T antigen)が形成されることに始まり，さらに他の糖鎖が付加される。最近 C1β3Gal-T の活性発現には Cosmc(Core 1β3-Gal-T specific molecular chaperone)と呼ばれるシャペロン分子が必須であることが示された[14]。これらの酵素およびシャペロン分子の遺伝子多型の有無ならびに IgA 腎症との関連，あるいは IgA 腎症におけるこれらの分子の免疫細胞，咽頭扁桃での遺伝子発現や活性については，興味あるところであるが今のところ不明である。

本症の治療については，本邦では咽頭扁桃摘出術とステロイドパルス療法が有効であるとの Hotta らの報告以来，多くの施設で確認され学会報告が相次いでいる。しかし，国際的エビデンスとして認知されているとは言えず[15]，十分な症例数と前向き研究による証明とともに，理論的な背景として発症・進行機序における扁桃の関与を証明することなどが今後の課題である。

腎機能低下症例におけるレニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の効果

これまで，糖尿病性あるいは非糖尿病性の軽度腎機能障害を有する患者において，アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)やアンジオテンシン受容体拮抗薬が腎障害の進行を遅らせる効果については，すでにいくつかの報告がなされてきた[16,17]。しかしこれまでの報告は，血清クレアチニン値が 3.0 mg/dL 以下の軽度から中等度腎機能低下症例に限られており，高度腎機能低下症例における RAS 阻害薬の有効性および安全性については不明であった。2006 年に Hou らは，腎障害が高度に進行した症例でも，ACE-I による治療が有効であることを大規模介入試験により明らかにした。対象は血清クレアチニン値 3.1～5.0 mg/dL の非糖尿病性の腎機能低下症例 224 人であり，benazepril 20 mg 内服群と placebo 群の 2 群に無作為に振り分け，血清クレアチニン値の倍化，末期腎不全あるいは死亡した時点を endpoint とし，平均 3.4 年の追跡調査を行った。その結果，endpoint に達した患者数は，placebo 群で 107 例中 65 例(61 %)であったのに対し，benazepril 投与群では 108 例中 44 例(41 %)に減少していた。さらに benazepril 投与群では，endpoint に達するリスクが placebo 群に比べ 43 %減少し，その効果は両群で収縮期血圧の違いを補正しても同等であった。また，benazepril 投

表 2 非糖尿病性腎機能低下症例における Benazepril の効果

	Endpoint 到達数	尿蛋白量減少率 (%)	GFR 減少率 (mL/min/1.73 m²/year)	有害事象			
				総死亡数	総心血管事故数	高カリウム血症	急激な腎機能低下
Benazepril 群	41%(44/108)	52	6.8	1	10	6	1
Placebo 群	61%(65/107)	20	8.8	0	16	5	1

Endpoint は，血清クレアチニン倍化，末期腎不全，あるいは死亡した時点の複合 endpoint

与群では蛋白尿の減少，腎機能低下速度の遅延といった効果も認められたが，高カリウム血症や急激な腎機能低下，あるいは心血管系疾患の発症などの有害事象の発生率は両群で同等であった(表 2)[18]。ACE-I は，腎機能低下症例において血清カリウム値やクレアチニン値の増加のリスクがあり，これまで血清クレアチニン 3.0 mg/dL 以上の腎機能低下症例を対象にした，レニン-アンジオテンシン系阻害薬を用いた大規模介入試験は行われていなかった。ところが，Hou らの結果から，高度腎機能低下症例に対しても新たなエビデンスが加えられることとなった。しかし，レニン-アンジオテンシン系阻害薬が単なる降圧効果以上の効果を持って腎保護に働いているかについては依然として結論が出ておらず[19]，今後更なる研究が必要である。

NSIAD の原因遺伝子

2005 年に Gitelman らは，低ナトリウム血症，低血清浸透圧，高ナトリウム尿症，高尿浸透圧など syndrome of inappropriate antidiuretic hormone(SIADH)様の病態を呈するにも関わらず，血中 arginine vasopressin(AVP)が検出感度以下である nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis(NSIAD)の 2 症例を報告した[20]。症例は生後 3 カ月および 2 カ月半の男児で，V2 vasopressin receptor (V2R)に gain-of-function mutation が同定された。V2R は腎集合管の上皮細胞基底膜側に発現し，AVP が結合することにより G 蛋白を介して細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させ，集合管腔側の水チャンネル aquaporin-2 の発現を増加させることにより，水を再吸収し抗利尿効果を発揮する。上記 2 症例ではそれぞれ V2R をコードする *AVPR2* の遺伝子配列の 770 番目の C が T に，または 771 番目の G が T に変異することにより，コドンに R137C あるいは R137L 変異を生じている。この変異により V2R が常に活性化され，SIADH 様の病態を呈することが明らかにされた。V2R 遺伝子は X 染色体上に存在しているため，それぞれの患児の母親の遺伝子も解析され，その結果，前者の母親は R137C の heterozygous であり，後者の母親は野生型の homozygous であった。野生型 homozygous の母親から生まれた患児には，自然発生的に遺伝子変異が生じたと考えられている。NSIAD の報告はいまのところこの 2 症例だけであり，正確な発生頻度は不明であるが，これまで SIADH 様の病態を呈しながら，AVP が測定感度以下で，水負荷や水制限に対する反応が不良な症例が 10〜20%に認められており[21]，これらの患者が同様に *AVPR2* 遺伝子の gain-of-function mutation を持っていた可能性もあるとされている。また，これとは逆に，*AVPR2* 遺伝子の R137H 変異により V2R が活性化されず，腎性尿崩症を呈する症例も報告されている[22]。稀少かも知れないが，わが国においても同様症例の存在が注目される。

Fabry 病のスクリーニングと治療

Fabry 病は，α-galactosidase(αGAL, EC 3.2.1.22)の欠損・活性低下により，その基質である糖脂質や糖蛋白が全身性・進行性に蓄積する X 染色体連鎖性遺伝性疾患である。最近まで本症における globotriaosylceramide(GL3)などの蓄積の進行を抑止する方法はなく，特にヘミ接合体患者では，心不全，腎不全，脳血管疾患などの致死的な病態の若年発症を予防することは不可能であった。稀な疾患(男性 4〜10 万人に 1 人と報告されている)であると同時に，有効な治療法がないため小児先天代謝異常の領域以外では注目を浴びることが少なく，従来は診断されないまま腎不全などの臓器不全に至る症例も多かった可能性が高い。

しかし近年，ファブラザイム™(Fabrazyme™, Agalsidase bata)による酵素補充療法(enzyme replacement therapy：ERT)の臨床効果が確認され，本邦でも臨床使用が開始されている(2004 年 4 月薬価収載)。一方，Fabry 病の典型的な症状を呈する古典型以外に，腎型(renal variant)あるいは心型(cardiac variant)と呼ばれる亜型や女性ヘテロ接合体でも臓器不全を発症することが報告され，本

疾患の頻度は決して稀ではないということがわかってきた。本邦でも男性透析患者の約1%が本症であったと報告され[23]，全国的な調査が行われつつある。

最近，透析症例に対するERTの有用性(安全性，QOLへの影響，心筋肥大に対する効果)が報告され[24,25]，透析患者におけるFabry病のスクリーニングは家系を発見するとともに，Fabry病による透析患者自身の生命予後の改善にも重要であることが確認された。本疾患に関しては，診断法や酵素補充療法の適応について診断・治療に関するガイドラインが欧米で発表されているが[26]，本邦でも小児科，腎臓内科，神経内科などの関連各学会の協力で作成中である。

おわりに

臨床腎臓学の分野における最近1年間に発表されたトピックスについて概説した。誌面の都合で触れることができなかったが，CKDの概念，Fabry病のほかにも，近年心-腎連関，あるいはメタボリックシンドロームなど全身疾患のなかの腎臓病という側面が一層浮き彫りになってきている。このような状況のなかで，われわれ腎臓専門医には他分野との協調と連携が求められるとともに，全身に視点を置きつつ腎臓病を診療するという基本姿勢がますます重要となっている。

文　献

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes(KDIGO). Kidney Int 2005 ; 67 : 2089-2100.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1296-1305.
3. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med 2005 ; 352 : 2049-2060.
4. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : 29-34.
5. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. Ann Intern Med 2006 ; 145 : 237-246.
6. Hayashi T, Nitta K, Uchida K, Honda K, Kobayashi H, Kawashima A, Yumura W, Nihei H. Clinical assessment of serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in patients with renal disease. Clin Exp Nephrol 2000 ; 4 : 133-136.
7. 相澤昌史，林　佳代，島岡哲太郎，山路研二，堀越　哲，富野康日己．日本人における糸球体濾過量(GFR)推算式の比較検討．日腎会誌 2006 ; 48 : 62-66.
8. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006 ; 145 : 247-254.
9. Nair R, Walker PD. Is IgA nephropathy the commonest primary glomerulopathy among young adults in the USA ? Kidney Int 2006 ; 69 : 1455-1458.
10. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM, Cooper K, Amoroso A, Viola BF, Battini G, Caridi G, Canova C, Farhi A, Subramanian V, Nelson-Williams C, Woodford S, Julian BA, Wyatt RJ, Lifton RP. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. Nat Genet 2000 ; 26 : 354-357.
11. Schena FP, Cerullo G, Torres DD, Scolari F, Foramitti M, Amoroso A, Pirulli D, Floege J, Mertens PR, Zerres K, Alexopoulos E, Kirmizis D, Zelante L, Bisceglia L, Ghiggeri GM, Frasca GM. The IgA nephropathy Biobank. An important starting point for the genetic dissection of a complex trait. BMC Nephrol 2005 ; 6 : 14.
12. Xu LX, Zhao MH. Aberrantly glycosylated serum IgA1 are closely associated with pathologic phenotypes of IgA nephropathy. Kidney Int 2005 ; 68 : 167-172.
13. Smith AC, de Wolff JF, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgD in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 1192-1199.
14. Ju T, Cummings RD. Protein glycosylation : chaperone mutation in Tn syndrome. Nature 2005 ; 437 : 1252.
15. Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. Kidney Int 2006 ; 69 : 1939-1944.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1456-1462.
17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001 ; 345 : 861-869.
18. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang

WR, Jiang JP, Liang M, Wang GB, Liu ZR, Geng RW. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. N Engl J Med 2006 ; 354 : 131-140.
19. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes : systematic review and meta-analysis. Lancet 2005 ; 366 : 2026-2033.
20. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, Lustig RH, Mathias RS, Portale AA, Miller WL, Gitelman SE. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2005 ; 352 : 1884-1890.
21. Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Ann Rev Med 1980 ; 31 : 315-327.
22. Morello JP, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Rev Physiol 2001 ; 63 : 607-630.
23. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez AL, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease : detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. Kidney Int 2003 ; 64 : 801-807.
24. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, Abbaterusso C, Pasquali S, Savoldi S, Comotti C, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis : effects on quality of life and organ involvement. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 120-127.
25. Banikazemi M, Desnick RJ. Does enzyme replacement therapy improve symptoms of Fabry disease in patients undergoing dialysis ? Nat Clin Pract Nephrol 2006 ; 2 : 72-73.
26. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. Fabry disease : Guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. Genet Med 2006 ; 8 : 539-548.