

Thesis

血液濾紙検査を用いた心肥大のない非弁膜症性心房細動例における
ファブリー病の診断

臨床医学研究系 内科学 循環器内科学

杉 佳紀

緒言: ファブリー病は、X染色体劣性遺伝の疾患でライソゾーム加水分解酵素である α -galactosidase Aの活性低下に基づく先天性糖脂質代謝異常症である。ファブリー病の心血管徴候は、心肥大、不整脈、弁膜症、虚血性心疾患など多彩であり、原疾患として診断されることが遅れがちとなる。本邦においても、原因不明の左室肥大もしくは肥大型心筋と診断されている症例におけるファブリー病の有病率、予後等に関して多くの研究が積み重ねられてきたが、不整脈の観点からの報告は少ない。今回は今まで数多く報告されている心肥大患者と心肥大のない非弁膜症性心房細動例におけるファブリー病の診断について比較した。

方法: 心電図もしくは24時間心電図において心房細動と診断された71例、心臓超音波で心肥大と診断した患者44例に対して、血液濾紙検査により α -galactosidase A酵素活性を測定した。心房細動は、非弁膜症性のものならば、発作性、持続性、慢性の全てを対象とした。 α -galactosidase A酵素活性を2回測定し、平均が低値(男性17 Agal/U以下、女性20 Agal/U以下)の例に対して遺伝子検査を施行した。

結果: 心房細動16例(22.5%)、心肥大8例(18.1%)で α -galactosidase A酵素活性低値と診断した。そのうち、心房細動の2例(2.8%)、心肥大の1例(2.3%)においてE66Qの遺伝子変異を認めた。

考察: 血液濾紙検査により、心肥大のない非弁膜症性心房細動例中にファブリー病と診断できる症例が存在した。心肥大のない非弁膜症性心房細動は、心ファブリー病の早期の心血管徴候の一つである可能性が示唆される。

緒言

ファブリー病は、X染色体劣性遺伝疾患で、ライソゾーム加水分解酵素である α -galactosidase Aの活性低下に基づく先天性糖脂質代謝異常症である¹⁾。本症では、進行性にグロボトリアオシルセラミド(GL-3)をはじめとする糖脂質が血管内皮細胞、平滑筋細胞、神経節細胞に沈着した結果引き起こされる細胞機能不全が原因となり、特有の臨床症状が引き起こされることが明らかにされている。

従来からの古典型ファブリー病の男性患者では、小児、思春期、および成人期初期に、四肢先端感覚異常、発汗減少症、角化血管腫、角膜混濁、胃腸障害、進行性の蛋白尿などを認める。成人期では心血管障害、腎機能障害、脳血管障害などを認めるようになる²⁻⁴⁾。男性患者では、個々の細胞にX染色体が1本しか存在しないため、その診断は臨床症状、臨床所見

および酵素診断などにより比較的容易に可能である。女性保因者では、個々の細胞にX染色体が2本存在し、その一方がランダムに不活化されるため、個々の細胞の α -galactosidase A活性は正常か欠損かのいずれかとなる。その結果、血漿や臓器組織の α -galactosidase A活性は著明な低値を示すものから正常域のものまで多様となり、酵素診断が困難なことが多い。また臨床症状や臨床所見も、男性患者と同様に重症なものから無症状のものまで多様であると報告されている⁵⁾。

ファブリー病の一部には、主に心臓のみが障害される「心型」や、腎臓障害が主な「腎型」がある。これらのファブリー病は、古典型ファブリー病と比較して発症時期が高齢であり、臨床徴候も軽度、非典型である。そのため、これらを古典型的ファブリー病と区別し、それぞれ心ファブリー病、腎ファブリー病と呼ぶ。心ファブリー病は、心肥大によって疑われ、遺伝子検査が施行され、確定診断に至る例が多い。そのため心肥大のない症例にはファブリー病は少ないと考

えられている。しかしながら、実際にそうなのだろうか。ファブリー病の心血管徴候は、左室肥大、不整脈、冠動脈疾患、弁膜症など多彩であり⁶⁻⁸⁾、特に、動悸や不整脈を認める症例が多い。不整脈が先行症状となるファブリー病があっても不思議ではないと思われる。本研究では、心肥大のない非弁膜症性心房細動患者におけるファブリー病の有無を検討し、心肥大のある患者と比較検討した。

方 法

対象患者

2007年4月から2009年9月までの期間に埼玉医科大学国際医療センター、または埼玉医科大学病院外来を受診した患者、または両病院に入院した患者で、12誘導心電図、24時間心電図検査により心房細動と診断され、心臓超音波上で心肥大、弁膜症のない非弁膜症性心房細動患者71例に対して前向き研究を行った。今までスクリーニングが多数報告されている心肥大患者44例を比較対象にすることで心房細動患者からの患者数、有病率などを検討した。インフォームドコンセントが得られた心房細動もしくは心肥大患者全てに対して血液濾紙を用いて α -galactosidase Aの酵素活性を測定した。

心房細動は、発作性心房細動、持続性心房細動、慢性心房細動全てを含むものとし、発作性心房細動は発症後7日未満で自然停止が見込まれる心房細動⁹⁾、持続性心房細動は発症後7日以上経過した心房細動、もしくは薬物的、電気的除細動可能なものと定義した。慢性心房細動は薬物的、電気的除細動を用いても洞調律に復帰できないものと定義した¹⁰⁾。心房細動群の除外基準は、71歳以上の高齢者、心不全の入院歴のある患者、弁膜症、心肥大、甲状腺疾患、血清クレアチニン2 mg/dlより高値の腎機能障害の患者とした。

心肥大は、心臓超音波のデータからの左室心筋重量係数が正常上限の男性51 g/m^{2.7}、女性48 g/m^{2.7}以上とし左室心筋重量係数は身長^{2.7}乗で求めた^{11,12)}。心肥大群の除外基準は、71歳以上の高齢者、心不全の入院歴のある患者、弁膜症、上室性、心室性の不整脈、血清クレアチニン2 mg/dlより高値の腎機能障害患者とした。本研究は、ヘルシンキ1975年の宣言を遵守し、当施設の治験審査委員会によって承認されている。

臨床検査

全ての患者で、既往歴を聴取し身体検査を施行した。心房細動群全ての患者に対し、心肥大群では39例(89%)の患者に対して安静時12誘導心電図を施行した。心肥大群の残りの5例は以前受診していた医療機関での心電図データを利用した。心電図はCardioStar FCP-7431(フクダ電子、東京、日本)を使用した。心電図は25 mm/秒で記録し、振幅1 mV/mm、フィルタを50-Hzと設定し、リズム、PR間隔、QRS

間隔、QTcを記録した。24時間心電図は心房細動群27例(38%)、心肥大群9例(20%)に施行し、FM-180(フクダ電子、東京、日本)を使用した。心臓超音波はSSD- α 10(ALOKA株式会社、東京、日本)を用いてMモード、2腔像、4腔像、ドップラーエコーを測定した。アメリカエコー学会ガイドラインの基準を用いて心室中隔厚(IVST)、心室後壁厚(PWT)、左房径(LAD)、左室拡張末期径(LVDd)、左室収縮末期径(LVDs)を計測した。左室駆出率(LVEF)はmodified Simpson法を用いて測定した¹³⁾。僧帽弁流入血流速度からE波(拡張早期波)とA波(心房収縮期波)、E/A比、E波の減速時間(deceleration time, DcT)、左室容性弛緩時間を測定した¹⁴⁾。左室心筋重量はDevereuxの式を用いて計測した¹⁵⁾。本研究では侵襲的検査である心臓カテテル検査、心筋生検などの検査は施行していない。

血液濾紙検査

心房細動群71例、心肥大群44例の患者に対して、血液濾紙検査を用いて α -galactosidase A酵素活性を測定した。末梢血を濾紙に滴下し、常温で血液を乾燥させ熊本大学付属病院小児科へ郵送し、検査した。McIlvaine Buffer(0.1 mol/L citrate, 0.2 mol/L NaH₂PO₄)を約36.8:63.2で混ぜ、pH 6.0に調整)40 μ Lを96穴型マイクロプレートに加え、血液濾紙から直径3 mmに打ち抜いた濾紙をbufferに加え常温で2時間血液を抽出した。抽出血液のうち30 μ Lを他の96穴型マイクロプレートに移し、100 μ Lの反応液(3.5 mmol/L 4-MU galactosylpyranoside, 100 mmol/L citrate, 200 mmol/L phosphate, 100 mmol/L N-acetylgalactosamine)を加えて24時間37°Cでインキュベートした。反応は150 μ L(300 mmol/L glycine, NaOH, pH 10.6)を添加して停止させ、蛍光波長450 nmの蛍光強度により α -galactosidase A酵素活性を測定した。酵素活性単位をAgal/Uと設定した。4-methylumbelliferyl-D-galactopyranoside/時間/disc 0.34 pmolと同等であった。この研究での推定の特異度、感度はほぼ100%と考えられた(Nakamura et al., in preparation)。

酵素活性のカットオフ値は、男性17 Agal/U、女性20 Agal/Uとした。これらのカットオフ値は、日本での透析患者からのファブリー病のスクリーニング試験の報告と同じものを用いた¹⁶⁾。酵素活性がカットオフ値よりも低い場合、血液濾紙検査を再度施行し、2度の酵素活性値の平均値がカットオフ値よりも低い例に遺伝子検査を施行した。

遺伝子解析

DNAを末梢血から分離し、全ての α -galactosidase Aのコード領域と隣接するイントロン領域の塩基配列を解析した^{17,18)}。

統計解析

統計解析は、SPSSソフトversion 15.0(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)を使用して施行した。P値が0.05

未満 ($P < 0.05$) の場合に有意とみなした。

結果

心房細動 71 人 (平均年齢 55.5 ± 11.9 歳, 範囲 18 – 70 歳), 心肥大 44 人 (平均年齢 51.8 ± 16.7 歳, 範囲 15 – 70 歳) の計 115 人に対して血液濾紙検査によるスクリーニング検査を施行した。臨床データと患者特徴を Table.1 に示す。心房細動では 39 人 (55%) が発作性心房細動患者, 9 人 (13%) が持続性心房細動患者, 23 人 (32%) が慢性心房細動患者であった。心房細動の最も多い自覚症状は動悸であり, 27 人 (38%) の患者がリズムコントロール目的にカテーテルアブレーションを施行されていた。心房細動群では, Vaughan-Williams 分類に基づいて, I a 群抗不整脈薬が 7 人 (10%), I b 群薬が 3 人 (4%), I c 群薬が 7 人 (10%), II 群薬が 17 人 (24%), III 群薬が 4 人 (6%), IV 群薬が 26 人 (37%) に処方されていた。心房細動群の中で最も使用されていた抗不整脈薬は bepridil hydrochloride であった。他の薬剤として, carvedilol 12 人 (17%), アンジオテンシン変換酵素阻害薬 12 人 (17%), アンジオテンシン II 受容体遮断薬 12 人 (17%), ジギタリス 10 人 (14%), ワルファリンカリウムを用いた抗凝固療法は 42 人 (60%) であった。

心肥大群での最も多い症状は呼吸困難であったが, 自覚症状はなく地域社会や企業での健康診断での心電図検査において, 心肥大が疑われている症例が多く認められた。心肥大群では以下の薬剤が処方されていた。Cibenzoline succinate 13 人 (30%), β 遮断薬 12 人 (27%), Ca 受容体拮抗薬 11 人 (25%), アンジオテンシン II 受容体遮断薬 9 人 (20%), carvedilol 8 人 (18%), アンジオテンシン変換酵素阻害薬 6 人 (14%),

ループ利尿薬 5 人 (12%), カリウム保持性利尿薬 5 人 (12%)。ペースメーカー治療は, 心房細動群では洞機能不全症候群により 7 人の患者に対して, 心肥大群では左室流出路勾配を減少させ症状を改善させる目的で 6 人の患者に対して行われていた。

心電図のデータは, 平均の QRS 幅, QTc は心房細動群よりも心肥大群で有意に延長を認めた (QRS : AF, 108 ± 21 ms ; LVH, 125 ± 33 ms ; QTc : AF, 428 ± 30 ms ; LVH, 460 ± 46 ms ; いずれも $P < 0.05$)。心臓超音波の結果を Table.2 に示す。

全ての患者の α -galactosidase A 酵素活性の分布図を Figure.1 に示す。血液濾紙検査での酵素活性の平均値は, 心房細動群が 21.9 ± 6.3 (範囲 10.5 – 48) Agal/U, 心肥大群が 21.7 ± 6.4 (範囲 10.8 – 39.2) Agal/U であった。カットオフ値 (男性 17 Agal/U, 女性 20 Agal/U) よりも酵素活性値が低く, 再検査を行った患者は心房細動群 16 人 (22.5%), 心肥大群 8 人 (18.1%) であった。2 回の酵素活性値の平均が低値であった患者は心房細動群 14 人 (20%), 心肥大群 6 人 (13.6%) であった。そのうち心房細動群 8 人 (11.3%), 心肥大群 6 人 (13.6%) の患者に対して末梢血の遺伝子解析を行った。残りの 6 人 (8.5%) では, 遺伝子解析の同意が得られなかった。

遺伝子解析を施行した患者のうち, 心房細動群 2 人 (2.8%), 心肥大群 1 人 (2.3%) において α -galactosidase A の E66Q 変異を認めた。3 人の患者の特徴を Table.3 に示す。これらの例では, 古典型ファブリー病の徴候はみられなかった。3 人それぞれの心電図, 心臓超音波の画像を Figure.2 – 4 に示した。3 名の患者間に親戚関係は認めず, 聴取できた範囲内の病歴では各症例の血縁者の中にもファブリー病と診断されているものは

Table 1. Baseline clinical characteristics

	AF (n=71)	LVH (n=44)
Age, years	55.5 ± 11.9	51.8 ± 16.7
Sex male	53 (75)	29 (66)
Blood pressure (mmHg)	$121 \pm 16 / 75 \pm 11$	$120 \pm 11 / 73 \pm 11$
Dyspnea	8 (11)	14 (32)
NYHA class I	60 (85)	34 (77)
II	10 (14)	9 (20)
III	1 (1)	1 (2)
Palpitations	36 (51)	5 (11)
Chest pain	3 (4)	4 (9)
Dizziness	1 (1)	3 (7)
No symptoms	13 (18)	11 (25)
Pacemaker Implantation	7 (10)	6 (14)

Values are means \pm SD or n (%). NYHA indicates New York Heart Associations

存在しなかった。これら3人の患者に心筋生検による精査を勧めたが、侵襲的検査の同意は得られなかった。

考 察

心肥大のない非弁膜症性心房細動患者例の中にファブリー病患者が疑われる2例が存在し、E66Qの遺伝子変異を確認することができた。従来の研究では心肥大

患者におけるファブリー病の有病率は1－6%と報告されている¹⁹⁻²¹⁾。本研究では症例数も少なく、症例の重症度などのバイアスがあったにも関わらず、本法によるスクリーニングにより心房細動患者の2.8%、心肥大患者の2.3%でE66Q変異を認めたことから、血液濾紙検査を用いることによって酵素活性値を測定しファブリー病のスクリーニングを行うことは、容易で

Table 2. Clinical data of patients

	AF (n=71)	LVH (n=44)
LAD (mm)	41.3 ± 10	41.9 ± 8.2
IVST (mm)	11 ± 1.4	19.6 ± 5.9
PWT (mm)	10.6 ± 1.7	13.2 ± 3.6
LVDd (mm)	47.3 ± 5	44.8 ± 9.9
LVDs (mm)	30.4 ± 5.5	27.9 ± 12.5
DCT (ms)	202.3 ± 36.3	220.8 ± 39.6
LVEF (%)	65.5 ± 9.9	68.6 ± 18.9
LVM index (g/m ^{2.7})	45.2 ± 6.5	87.5 ± 25.3

Values are expressed as mean ± SD.

LAD indicates left atrial diameter; IVST, interventricular septal thickness; PWT, posterior wall thickness; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVDs, left ventricular end-systolic diameter ; DCT, deceleration time; LVEF, left ventricular ejection function ; LVM, left ventricular mass.

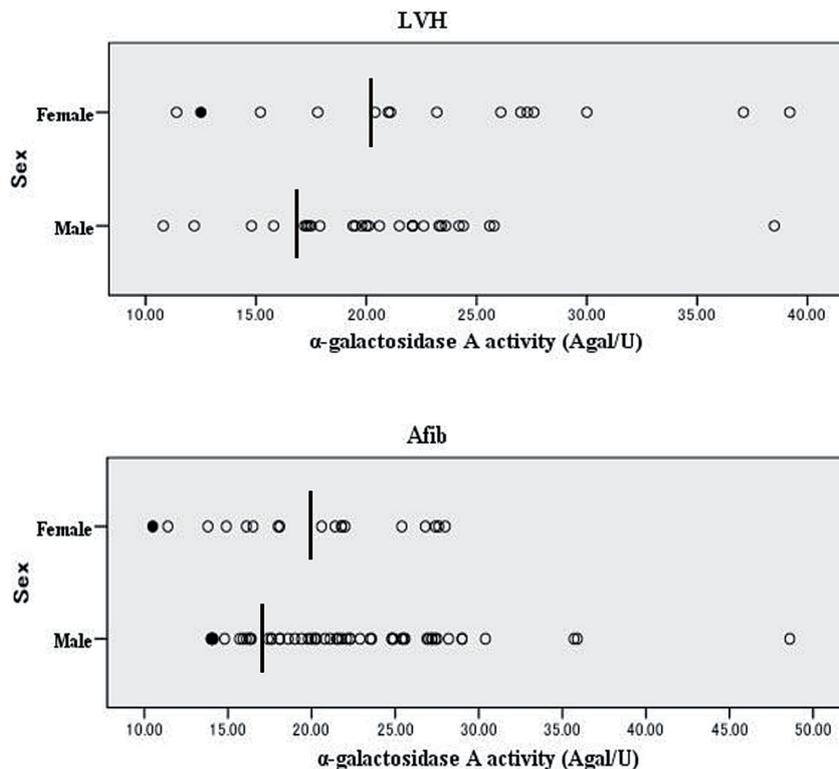


Fig. 1. α-galactosidase A activity of all patients. Black dots are AFD patients.

あり安価なアプローチの方法であると考える。

Shahらは、ファブリー病患者の中で3.9%に持続性心房細動、13.3%に発作性心房細動を認めたと報告しており、ファブリー病患者では不整脈は一般的に認められるものである⁷⁾。最近の研究では、心房細動のみを症状とする軽度のファブリー病の報告もある^{22, 23)}。これらの症例では、心房細動が先行症状となっているファブリー病の可能性が考えられる²⁴⁾。

ファブリー病の心房細動の発症には、多くの因子が影響していると考えられる。通常、心房細動は心臓だけでなく、甲状腺疾患等の非心臓疾患の合併症とし

て発症することがある。心臓性の場合には、心室の炎症、線維化、肥大による左房の障害が原因で発症すると考えているが、本研究では心房細動群の心臓超音波では、心肥大、左室収縮機能障害、拡張障害は認めなかった。最近、組織ドップラー心筋イメージングやMRIによる遅延造影検査にて左室壁の形態や左室機能などの無症候性の異常所見を識別することができると報告されている²⁵⁾。ファブリー病の不整脈の発症機序として、心筋内のリゾゾームにGL-3が蓄積することで電気的リモデリングが起これり、不整脈が生じるとする仮説があり、ファブリー病における心房細動の原因

Table 3. Characteristics of Patients with AFD

	AF		LVH
Case	1	2	3
Age (years)	67	49	45
Sex	male	female	female
IVST/PWT (mm)	12.0 / 11.0	12.6 / 12.4	20.7 / 9.2
LVEF (%)	83%	57%	72%
DCT (ms)	200	235	169
Serum Cr (mg/dl)	1.01	1.67	0.7
Albuminuria	—	—	—
α -galactosidase activity (Agal/U)	14.0	10.5	12.2
Stroke	embolic infarction	—	—
Angiokeratoma	—	—	—
Acroparesthesias	—	—	—
Hypohidrosis	—	—	—
Corneal opacities	—	—	—
Gene mutation	E66Q	E66Q	E66Q

IVST: interventricular septal thickness ; PWT: posterior wall thickness

LVEF indicates left ventricular ejection function; DCT :deceleration time

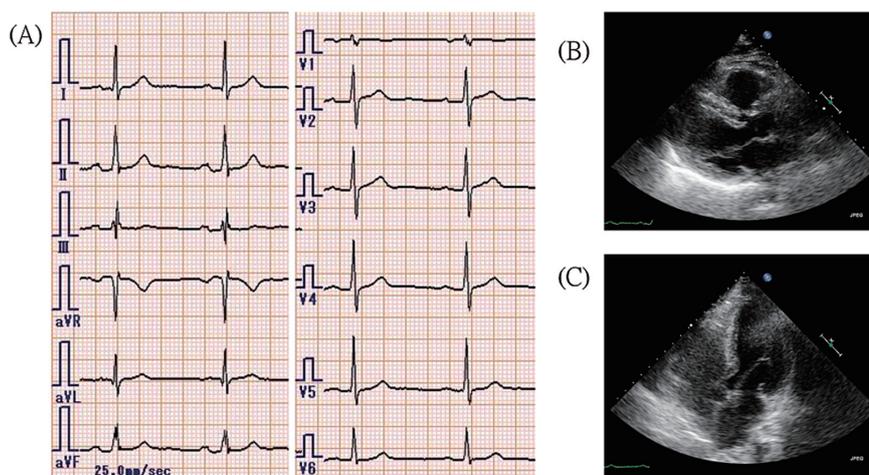


Fig. 2. Electrocardiogram and echocardiogram images from case.1. Panel(A) shows almost normal electrocardiogram. The image of echocardiograms in the parasternal long-axis view(B)and apical four-chamber view(C)don't show left ventricular hypertrophy.

に関しては、今後これらの検査により解明される可能性がある。非弁膜症性心房細動は頻度の高い疾患であり、発作性心房細動の中の45%では心臓に基礎疾患を認めない²⁶⁾。心臓疾患の素因がある患者でも、その他の不整脈を発症させる素因のない患者でも若年性や家族性に認める場合はファブリー病の可能性は考慮しなければならぬ。

本研究で認めたE66Q遺伝子は、日本人や韓国人などのアジアで認められることが多く、重篤な古典型ファブリー病症状を呈するものは少ない^{16, 18)}。最近Leeらは、正常韓国人の中に約1%のE66Q遺伝子変異を持つ例を認め、それらの患者白血球あるいは一過性に変異 α -galactosidase遺伝子を過剰発現させたCOS-7細胞では、 α -galactosidase A活性が52%残存していることを報告している²⁷⁾。ファブリー病では、今までに

500種類以上の α -galactosidase Aのミスセンス変異、ナンセンス変異、欠失、重複、スプライシング変異が報告されている。亜型ファブリー病で認められる変異は、ミスセンス変異が多く、それによって引き起こされるタンパク質構造変化も古典型よりも軽度と考えられるものが多い。

E66Q変異 α -galactosidase Aの残存活性には、変異部位のタンパク中の位置が関与していると考えられる。 α -galactosidase Aは構造上2つの領域から構成され、N末端側の領域は8個の β -シート構造が環状に配列し、さらにその外側を8個の α -ヘリックス構造が取り囲んだバレル構造をなしている。活性部位はその中心にあり、基質のガラクトース残基部位がポケットに入りこんで加水分解を受けると推測されている。表面に近い残基に変異が起きた時には酵

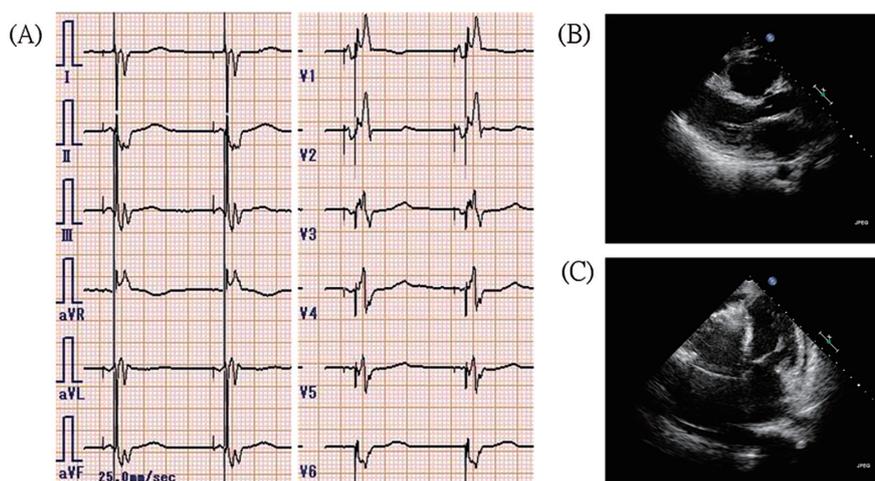


Fig. 3. Electrocardiogram and echocardiogram images from case.2. Panel(A) shows pacemaker rhythm. The image of echocardiograms in the parasternal long-axis view(B) and apical four-chamber view(C) show Left atrial enlargement with no left ventricular hypertrophy.

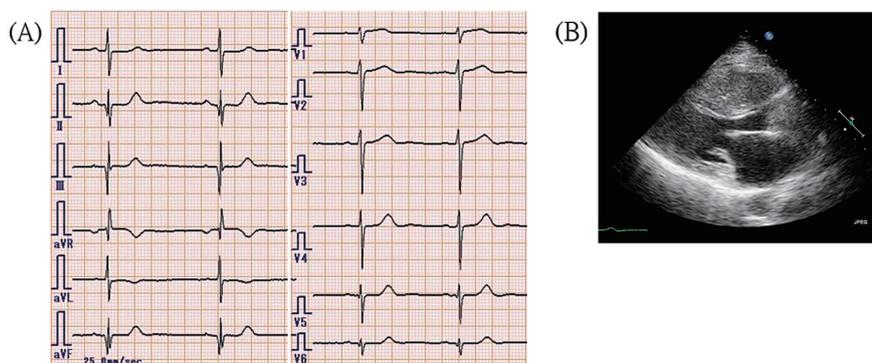


Fig. 4. Electrocardiogram and echocardiogram images from case.3. Panel(A) shows sinus rhythm with abnormal Q wave in II, III, aVF. The image of echocardiograms in the parasternal long-axis view(B) shows asymmetric septal hypertrophy.

素活性が残存すると想像される。E66Qは、多くの既報亜型ファブリー病における変異に比べて、変異が活性部位や2量体界面から離れた表面の部位に存在している。そのため、酵素活性が残存していると考えられる。E66Q変異が集団中に存在する1塩基多型(SNP)である可能性を示唆する報告はあるが、統一した結論は得られていない。たとえ多型であっても酵素活性が残存は低下しているために、GL-3の蓄積が起こる可能性はある。LeeらもE66Q変異患者は今後も長期的なかつ詳細な経過観察が必要であると主張している²⁷⁾。Coding regionに存在し、多型と言って良い頻度で存在する変異はE66Q以外にも、A20P, M72V, I91T, R112H, F113L, N215S, Q279E, M296I, M296V, R301Qなどがある。これらが原因と考えられるファブリー病は、従来の古典型とは異なり酵素活性が残存する亜型ファブリー病であると報告されている²⁸⁾。

本研究にはいくつか制限がある。当院は大学病院であるために重症度の高い患者が多い、また非弁膜症性心房細動患者でも27人(38%)がカテーテルアブレーションを施行されている患者であり、患者選択バイアスが存在する。また症例数が少ない。我々の研究でのスクリーニングの目的である成人発症の亜型の心ファブリー病は、従来の古典型と比較し比較的残存活性が残存しているため、本邦から報告されたスクリーニング研究と同様にカットオフ値を高く設定した¹⁶⁾。そのため、本研究で、血液濾紙検査で酵素活性が低くても遺伝子変異が認められない偽陽性例が存在したと考えられる。

今回我々は心肥大のない非弁膜症性心房細動患者71人中2人、心肥大患者44人から1名に、E66Q変異を持つファブリー病患者を診断できた。これらの結果から、非弁膜症性心房細動は遅発性のファブリー病の早期の心血管徴候の1つであることが示唆される。これらの患者では、酵素補充療法による早期治療を行うことで心筋障害を予防できる可能性がある。心房細動が遅発性のファブリー病の早期の心血管徴候であるか否かを実証するためには、長期間の詳細な経過観察研究が必要と考える。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導ご校閲を賜りました埼玉医科大学国際医療センター心臓内科学西村重敬教授、埼玉医科大学小児科学大竹明教授、血液濾紙検査、遺伝子検査を施行していただいた熊本大学大学院医学薬学研究部小児科学中村公俊先生、服部希世子先生、遠藤文夫教授の御厚意に深く感謝いたします。

この発表の一部は第58回心臓病学会、第1回アジア先天代謝異常学会に発表した。

文 献

- 1) Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967;276:1163-7.
- 2) Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol* 1969;24:95-110.
- 3) MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750-60.
- 4) 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;38:769-75.
- 5) Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1668-74.
- 6) Linhart A, Magage S, Palecek T, Bultas J. Cardiac involvement in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:15-20.
- 7) Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005;96:842-6.
- 8) Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228-35.
- 9) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-354.
- 10) Desnick RJ, Blieden LC, Sharp HL, Hofschire PJ, Moller JH. Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. Clinical, morphologic, and biochemical studies. *Circulation* 1976;54:818-25.

- 11) Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009;374:1986-96.
- 12) Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12-to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clinical therapeutics* 2009;31:1966-76.
- 13) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
- 14) Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.
- 15) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
- 16) Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata KI, et al. Prevalence and Cardiovascular Features of Japanese Hemodialysis Patients with Fabry Disease. *Am J Nephrol* 2009;30:527-35.
- 17) Nakamura K, Robertson M, Liu G, Dickie P, Nakamura K, Guo JQ, et al. Complete heart block and sudden death in mice overexpressing calreticulin. *J Clin Invest* 2001;107:1245-53.
- 18) Ishii S, Sakuraba H, Suzuki Y. Point mutations in the upstream region of the alpha-galactosidase A gene exon 6 in an atypical variant of Fabry disease. *Hum Genet* 1992;89:29-32.
- 19) Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288-93.
- 20) Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407-11.
- 21) Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1047-53.
- 22) Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79:31-40.
- 23) Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, Hermida-Prieto M, Garcia-Honrubia A, Perez I, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2399-403.
- 24) Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005;26:1221-7.
- 25) Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524-9.
- 26) Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-35.
- 27) Lee BH, Heo SH, Kim GH, Park JY, Kim WS, Kang DH, et al. Mutations of the GLA gene in Korean patients with Fabry disease and frequency of the E66Q allele as a functional variant in Korean newborns. *Journal of human genetics* 2010;55(8):512-7.
- 28) Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, et al. Mutant alpha-galactosidase A enzymes identified in Fabry disease patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. *The Biochemical journal* 2007;406(2):285-95.