

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報年度終了報告書

ファブリー病の腎障害に対する酵素補充療法の検討

分担研究者：坪井 一哉(名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター・血液内科)

研究要旨

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3: 別名 Gb-3, CTH)などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。ファブリー病に対する酵素補充療法の治療薬は、agalsidase alfa と agalsidase beta の2つの製剤が認められ市販されている。本研究では、当院で治療を行った日本人ファブリー病37症例を対象とし、慢性腎臓病(CKD)の重症度分類に従い、A1, A2, A3の3群に分類し検討を行った。ARB(Angiotensin Receptor Blocker)の使用の有無についても検討を行った。

agalsidase alfa で治療開始後、尿蛋白/Cre 比の増加は抑えられ、症例によっては著明な減少が認められた。また、ARB を併用した症例を除外し再検討したが、同様に尿蛋白/Cre 比は減少傾向が認められた。agalsidase alfa による酵素補充療法は、ファブリー病の腎障害の改善もしくは進行を遅らせる可能性が示唆された。

A. 研究目的

ファブリー病は、ライソゾーム病の一病型であり、細胞内のリソソーム加水分解酵素である galactosidase 活性の低下により、細胞内リソソームに globotriaosylceramide (GL-3: 別名 Gb-3, CTH)などの糖脂質の蓄積を来す先天性代謝異常症である。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状が報告されている。ファブリー病に対する酵素補充療法の治療薬は、現在、agalsidase alfa と agalsidase beta の2つの製剤が認められ、共に欧州で10年前より市販されている。本研究では、当院で治療を行った日本人ファブリー病37症例を対象とし、慢性腎臓病(CKD)の重症度分類に従い、A1, A2, A3の3群に分類し検討を行った。また、ARB(Angiotensin Receptor Blocker)の使用の有無についても検討を行い、ファブリー病の腎障害に対する agalsidase alfa を使用した

場合の酵素補充療法の有効性に関する検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

当院受診したファブリー病患者のうち agalsidase alfa で酵素補充療法を24ヶ月以上施行している37症例を対象とした。

2. 方法

慢性腎臓病(CKD)の重症度分類に従い、A1, A2, A3の3群に分類(A1: 25名, A2: 4名, A3: 8名)し、6か月毎に eGFR、尿蛋白/Cre 比を測定し評価を行った。また、ARB(Angiotensin Receptor Blocker)の使用の有無についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」および厚生労働

省の「臨床試験に関する倫理指針」に基づき、名古屋市立大学および名古屋セントラル病院の倫理委員会の承認を得て行った。また、解析にあたり個人が特定できるような情報は使用していない。

C. 研究結果

agalsidase alfa で治療開始後、eGFR および尿蛋白/Cre 比の増加は抑えられた。一部の症例では減少傾向が認められた。また、ARB を併用した症例を除外し再検討したが、同様に尿蛋白/Cre 比は、横ばい、または減少傾向が認められた。本研究では観察期間が短く(36 ヶ月)、症例数も限られていたため今後も慎重な検討が必要であるが、酵素補充療法により、病状の悪化は認められなかった。

D. 考察

ファブリー病は酵素活性の低下により、多くの組織に Gb-3 が蓄積し、特に、腎臓では糸球体や尿細管の障害などを高頻度に呈し、病状は進行性である。ファブリー病に対する酵素補充療法は、欧州で 2001 年に承認され、本邦においても、2004 年に承認された。治療の有効性に関しては、心筋生検、腎生検により組織中内の GL-3 の蓄積の減少が報告されているが、報告例が少なく、定期的に行うには極めて侵襲性が高い。

本研究では、agalsidase alfa で治療開始後、尿蛋白/Cre 比の増加は抑えられ、症例によっては著明な減少が認められた。また、ARB による効果の可能性も考慮し、ARB を併用した症例を除外し再検討したが、同様に尿蛋白/Cre 比は減少傾向が認められ、ファブリー病に対する agalsidase alfa を使用した酵素補充療法の有効性が示唆された。

今回、症例数が限られていたこと、調査期間が3年間であったことなどから、今後も慎重な解析が必要であるものの、血液検査や尿検査による定期的な eGFR の算出や尿蛋白/Cre 比の測定は、治

療効果を評価する上で有用である可能性が示唆された。

E. 結語

agalsidase alfa による酵素補充療法は、ファブリー病の腎障害の改善もしくは進行を遅らせる可能性が示唆され、酵素補充療法の有効性が示唆された。なお、検討した症例数および評価項目が少ないことから、今後、更なる検討が必要と考えられる。

今度の検討課題

現在、ファブリー病患者の予後因子として各種サイトカイン(ICAM-1, VEGF など)に加え、腎機能の評価として尿中アルブミン、心機能の評価としてNT-Pro-BNP などに関しても解析中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 内富一仁, 村上敬之, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病の腎障害における agalsidase aifa の有効性. 第 67 回日交通医学会総会; 2013 June 8-9; 広島
- 2) 内富一仁, 村上敬之, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病の腎障害における agalsidase aifa の有効性. 第 67 回日交通医学会総会; 2013 June 8-9; 広島
- 3) 西山裕乃, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病における Lyso-Gb3 を用いた治療有効性の検討. 第 67 回日交通医学会総会; 2013 June 8-9; 広島
- 4) Yamamoto H, Tsuboi K, Togawa T. Componential analysis of the cerumen in patients with Fabry disease. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease and The 55th Annual Meeting of

The Japanese Society for Inherited Metabolic Disease; 2013 Nov 27-29; Chiba, Japan

- 5) Yamamoto H, Goto H, Tsuboi K. Histopathological findings of the nasal mucosa in 2 cosanguineous patients with Fabry disease. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism; 2013 September 3rd - 6th Barcelona, Spain.
- 6) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Clinical course and safety in 13 Fabry Disease patients who switched from agalsidase-beta to agalsidase-alfa. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism; 2013 September 3rd - 6th Barcelona, Spain
- 7) Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Switch from agalsidase beta to agalsidase alfa in 13 Fabry disease (FD) patients: Clinical course and safety. The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease and The 55th Annual Meeting of The Japanese Society for Inherited Metabolic Disease; 2013 Nov 27-29; Chiba, Japan
- 8) Tsuboi K. Wish with a silver wing. 15th Asia LSD Symposium; 2013 November 26th Chiba, Japan
- 9) Goto H, Tsuboi K, Yamamoto H. Abnormal heart rate variability and left ventricular hypertrophy in patients with Fabry disease. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism; 2013 September 3rd - 6th Barcelona, Spain
- 10) Goto H, Tsuboi K, Yamamoto H. Cardiac manifestations and enzyme replacement therapy of Fabry disease. 12th International Congress of Inborn Errors of Metabolism; 2013 September 3rd - 6th Barcelona, Spain

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし