

ファブリー病の臨床的特徴および治療効果の検討

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

本研究では、ファブリー病患者における臨床所見の評価を行い、現時点での実態を把握することである。名古屋セントラル病院を受診されたファブリー病患者を対象とし、当院受診時より現在に至るまでを観察期間とし、既存の電子カルテから情報を収集した。調査項目は、性別、年齢分布などの基本属性に加え、発症時年齢分布、酵素活性、臨床所見などの調査項目を集計・解析した。

また、agalsidase alfa を使用した酵素補充療法の有効性に関する検討を行った。治療開始12ヶ月、24ヶ月の観察時に左室心筋重量の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。腎機能に関しては、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。agalsidase alfa で治療開始後、尿蛋白/X_{pe}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、APB(Angiotensin α Receptor Blocker)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。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

ファブリー病はリソゾーム水解酵素の1つである β -galactosidase 活性が正常値より不足あるいは欠損しているため、全身の血管壁、血管内皮系細胞、一部の神経系など多くの組織や体液中に globotriaosylceramide (GL-3)などの糖脂質が蓄積する糖脂質代謝異常症である。遺伝子座は X 染色体(Xq21.33-q22)で、遺伝形式は X 連鎖劣性遺伝である。ヘミ接合体の男性では四肢疼痛、被角血管腫、低汗症、角膜混濁、心・腎および脳血管障害などが出現し、ヘテロ接合体の女性では無症状のものから重症のものまで多様である。本疾患の推定発症率は、欧米男性において、およそ 4

万人に 1 人と報告されている。

酵素補充療法は 1998 年に米国で遺伝子組換えヒト β -galactosidase の第 1/2 相臨床試験が開始され、翌年には欧米で第 3 相臨床試験が開始となった。その後、2001 年には欧州で、2003 年には米国で承認され発売が開始された。本邦では 1999 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000 年に臨床試験が開始され、2004 年 1 月に承認、4 月に販売された。現在(2013 年 12 月)、本邦では推定で約 600 名の方が酵素補充療法を受けている。

本研究の目的は、ファブリー病患者における臨床所見の評価、および、酵素補充療法の有効性に

関する評価である。このことは、今後、古典型、ヘテロ型などなど各種の病態における治療の適応や開始時期を検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

B. 研究方法

1. 対象

名古屋セントラル病院を受診したファブリー病患者 58 名を対象とした。さらに、agalsidase alfa で酵素補充療法を 24 ヶ月以上施行している 37 症例を対象に、左室心筋肥大、腎障害に対する治療効果の検討を行った。

2. 方法

調査は、当院受診時より現在に至るまでを観察期間とし、既存のカルテから情報を収集した。調査項目は、性別、年齢分布などの基本属性に加え、発症時年齢分布、酵素活性、臨床所見などの調査項目を集計・解析した。

また、agalsidase alfa を使用した場合の酵素補充療法の左室心筋肥大や腎障害にたいする有効性に関する解析も行った。

(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」、文部科学省 厚生労働省の「疫学倫理指針(平成 16 年 12 月 28 日改訂)」に基づき、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。個人名および現住所は解析対象項目に含めていない。また、集計においても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

名古屋セントラル病院を受診されたファブリー

病患者 58 名について解析を行った。性別では、男性 28 名、女性 30 名であり、古典型 27 名、亜型 1 名、ヘテロ型 30 名であった。濾紙血法による α -galactosidase の酵素活性の結果は、男性 4.5 ± 6.1 Agal U (cut off 17.0 Agal U 未満)、女性 14.7 ± 7.7 Agal U (cut off 20.0 Agal U 未満)であった。年齢階級分布では男性は、30 歳代から 40 歳代に分布し、女性は、40 歳代から 50 歳代に多く分布していた。平均年齢は、古典型 30.9 ± 10.7 歳 (mean \pm SD)、ヘテロ型 50.5 ± 14.7 歳 (mean \pm SD)であった。発症年齢は、男性 11.7 ± 12.0 歳 (mean \pm SD)、女性 17.5 ± 14.7 歳 (mean \pm SD)であり、共に 20 歳未満で発症していたが、診断時年齢に関しては、男性 24.8 ± 14.4 歳 (mean \pm SD)、女性 40.0 ± 17.7 歳 (mean \pm SD)であり、明らかに女性の方が確定診断に至るまでに多くの時間を要した。

臨床所見として 発汗障害は、男性約 80%、女性約 10%、被角血管腫は、男性約 60%、女性約 10%、角膜混濁は、男女ともに約 80%であった。疼痛は、男性約 90%、女性約 40%、うつ症状は、男女ともに約 20%、消化器症状は、男性約 50%、女性約 10%であった。耳鳴りは、男性約 60%、女性約 30%、難聴は、男女ともに約 40%であった。

さらに、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症例を対象とし、左室心肥大および腎障害について解析を行った。心エコー検査で、LV mass の減少傾向が認められた。EF は維持され、IVSd および LVpww の減少を認めたことから、酵素補充療法により心筋に蓄積されていた代謝産物の減少が考えられた。心肥大あり群で有意に LV mass の減少が認められた。心肥大なし群では、治療開始後も心肥大は認められず、病状の悪化は認められなかった。

心電図では心肥大を示唆する RV5+SV1 で評価を行ったが、治療開始前と各観察時において有意な差は認められなかった。

また、腎機能障害についても同様に解析を行った。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、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、ファブリー病の左室心筋肥大や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。

D. 考察

ファブリー病に対する酵素補充療法は 1999 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2000 年に臨床試験が開始され、2004 年 4 月に承認、販売された。現在(2013 年 12 月)、本邦では 600 名以上の方が酵素補充療法を受けている一方、現在も診断に至っていない症例も多いと考えられている。腎不全患者 23 万人の約 0.3-0.5%がファブリー病であるとの報告や、左室肥大の患者においては、1-3%にファブリー病が認められると報告されており、実際の患者数は約 1000 人以上と推定されている。

古典型の男性においては社会で最も大きく活躍する 30 歳代で腎不全となり、40 歳代で心不全となることの多い疾患であるため、有効な治療法を開発することは、社会的にも重要なことと考えられる。現在、本疾患に対する酵素補充療法が開発され、その治療によって予後が改善されることが期待されている。しかし、疾患発症の頻度が稀であるとともに、早期においては特有の症状が乏し

いために診断が遅れ、しばしば不可逆性の腎障害や心機能障害を呈してから診断されている。本症の早期診断法を開発することは予後を改善する上で重要であり、ファブリー病のスクリーニング法の開発、それに伴い症状を呈する以前からの経過を含め治療の開始時期が極めて重要な課題であると考えられる。

また、ファブリー病に対する酵素補充療法は、2004 年 4 月に承認、販売され、約 10 年が経過したところである。今後も様々な臨床研究が必要であると考えられる。現段階では、生化学的または病理学的に腎臓、皮膚、心臓などで蓄積物質である globotriaosylceramide (GL-3)が減少すること、痛みが改善することが判明したにすぎない。腎機能の悪化をどれくらい抑えることができるのか、また、悪化した腎臓をどれくらい改善させることができるのかなどが重要な課題になると考えられ、同時に心臓および脳血管系におけるイベントへの予防効果も重要な課題である。また、適切な投与開始時期の決定も重要である。特にヘテロ型の女性においては、臨床像を全く示さない症例から、古典型の場合と同様に早期発症で重症例のものまで存在する。最近では、腎臓障害、心臓障害、脳血管障害を起こしたファブリー病ヘテロ接合体の症例が多数報告されるようになり、今後、診断や治療上で大きな問題になると考えられる。

E. 結語

本研究は、ファブリー病患者の基本属性、臨床所見および酵素補充療法の評価を行い、現時点でのファブリー病患者の実態を解析した。このことは、現在行われている治療法の安全性や有効性、治療の適応や開始時期などを検討するための必要な基礎的データになると考えられる。

F. 研究発表

1. 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-aifa. 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 該当なし