

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究年度終了報告書

ライソゾーム病の全国調査に向けての予備調査

- ファブリー病58症例の臨床的検討

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。酵素補充療法は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2004年に承認・販売された。現在（2011年12月）、本邦では推定で約400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を行い、現時点での実態を把握することである。調査方法は、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。このことは、現在行われている酵素補充療法の安全性や有効性、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。さらに、今後、本邦におけるライソゾーム病の全国調査を予定している。

A. 研究目的

ファブリー病はライ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

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（2016年1月）、本邦では推定で約700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を行い、現時点での実態を把握することである。このことは、現在行われている酵素補充療法の有効性、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されたファブリー病患者 58 名を対象とした。

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。

(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。

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 (2010 年 12 月)、本邦では 400 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を開発、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。

今回の調査では、単一施設におけるファブリー病患者の基本属性、臨床症状の解析を行ったが、これらの調査結果を基礎データとし、今後、全国的な臨床疫学調査を予定している。

E. 結論

本研究にてファブリー病患者58名の臨床所見の評価を行い、現時点での実態を解析した。このことは、現在行われている酵素補充療法の安全性や有効性、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。今回の調査では、単一施設におけるファブリー病患者の基本属性、臨床症状の解析を行ったが、これらの調査結果を基礎データとし、今後、全国的な臨床疫学調査を予定している。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1) 論文

1. 坪井一哉. 酵素補充療法が著効したゴーシェ病の1例. ゴーシェ病症例集 2015; (Medical Tribune): 2-5.
2. 坪井一哉. わが国におけるゴーシェ病の病態・診断・治療の現状. 血液フロンティア 2015; 25: 92-102.

2) 学会

1. 坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美. ファブリー病34症例に対する agalsidase alfa を用いた酵素補充療法の有効性および安全性の

- 検討. 交通医学; 2015. p. 28-38.
2. 坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美. ゴーシェ病の骨病変の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会; 2015 11 月 12 日-14 日; 大阪; 2015.
 3. 山本浩志, 坪井一哉, 後藤裕美. ファブリー病患者 68 名における聴覚・平行障害の検討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会; 2015 11 月 12 日-14 日; 大阪; 2015.
 4. 山本浩志, 坪井一哉. 聴覚・平行障害を呈したファブリー病 2 症例. 第 69 回日交通医学会総会; 2015 5 月 30 日-31 日; 大阪; 2015.
 5. 後藤裕美, 坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病患者 36 名における早期の心症状の検

- 討. 第 57 回日本先天代謝異常学会総会; 2015 11 月 12 日-14 日; 大阪; 2015.
6. Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with agalsidase beta for Fabry Disease. SSIEM 2015 Annual Symposium 2015 September 1st - 4th Lyon, France; 2015.
 7. Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with agalsidase alfa for Fabry Disease. SSIEM 2015 Annual Symposium 2015 September 1st - 4th Lyon, France; 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし