

ファブリー病の診療ガイドライン作成のための予備調査

- 疼痛および QOL -

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。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、ファブリー病の診療ガイドラインの作成にあたり疼痛および QOL(Quality of Life; 生活の質)の事前臨床調査を行い、これらの解析結果をもとに、今後、ファブリー病の診療ガイドラインの作成を行ってゆく。

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。遺伝形式は X 連鎖劣性遺伝形式であり、ヘテロ接合体(heterozygote)の女性(ヘテロ型)では無症状な症例から、心不全に至るほどの重篤な症例まで、その臨床経過は多彩となるのが近年になり報告され始めている。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、ファブリー病の診療ガイドラインを作成するための疼痛および QOL(Quality of Life; 生活の質)に関連した臨床学的予備調査を行う。

B. 研究方法

1. 対象

2.1 対象

当院を受診した未治療のファブリー病患者で、agalsidase alfa を承認された用法用量(1回に体重1kgあたり0.2mgを隔週、点滴静注する)にてERTを行った34症例(男性患者14例:平均年齢27.3歳、女性患者20例:平均年齢43.8歳)を対象とした(Table1)。観察期間(治療期間)は、平均51.7ヶ月(11ヶ月から75ヶ月)であった。なお、

E66Q アミノ酸置換症例は本研究から除外した。

2.2 方法

ERT 開始前をベースライン(BL)として、簡易疼痛調査用紙(Brief Pain Inventory (Short Form): BPI)を用いた疼痛の評価⁶⁾、および EQ-5D を用いた QOL の評価を行い ERT の有効性を検討した。

(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」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。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。また、治療ガイドライン作成のための事前の調査研究であり、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

1. 疼痛

神経系に及ぼす影響を「痛くない」を 0 ユニット、「これ以上の痛みは考えられない」を 10 ユニットとする BPI スコアにて評価した。BL で最大の痛みが 3.0 ユニット以上の 15 例(男性 6 例、女性 9 例)では、痛みの平均は 4.9 ユニット(BL)から 2.1 ユニット(60 ヶ月)に改善し、BL で 3.0 ユニット未満の他の 19 例では、安定し維持していた。BL で平均の痛みが 1.0 ユニット以上の 16 例(男性 8 例、女性 8 例)では、痛みの平均は 2.8 ユニット(BL)から 1.6 ユニット(60 ヶ月)に改善し、BL で 1.0 ユニット未満の 18 例は安定し維持していた。

2. QOL

QOL に及ぼす影響を、「完全な健康」を 1、

「死亡」を 0 とする一次元の効用値に換算する EQ-5D スコアにて評価した。効用値は、0.865(BL)から 0.7982(60 ヶ月)と安定し維持していた。また、「想像できる最も良い健康状態」を 100、「最も悪い健康状態」を 0 とする EQ-VAS スコアは、74.21(BL)から 79.78(60 ヶ月)と同様に安定し維持していた。

D. 考察

今回、未治療のファブリー病 34 症例に対して agalsidase alfa を用いた ERT を行った。ファブリー病に対する ERT は、欧州で 2001 年に承認され、わが国においても、2004 年に承認された。心臓における ERT の有効性は、心筋に蓄積した Gb-3 の減少、左室心筋重量の減少、刺激伝導系の改善などに加え、心筋に線維化が生じる前の早期から治療を開始することの重要性が報告されている。また、腎臓における有効性は、腎組織内の Gb-3 の減少、腎機能低下の抑制などに加え、腎機能低下が明らかになる前の早期から開始することの重要性も報告されている。疼痛および QOL に対しては、ERT により疼痛の改善が得られ、QOL は安定し維持していた。

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、ファブリー病に対する診療ガイドラインの作成が重要であると考えられる。

E. 結語

今回、ファブリー病の診療ガイドラインの作成のための前段階として、疼痛および QOL に関する基礎的な調査研究を行った。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。今後、これらの解析をもとにファブリー病の診療ガイドラインの作成を予定している。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

坪井一哉. 日本における酵素補充療法 ゴーシェ病. 小児科 2016; 57(3): 227-34.

2. 学会発表

坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美, 曾村富士, 栗本幸英. ファブリー病における酵素補充療法の有効性. 第 70 回日交通医学会総会; 2016 June 11st-12nd; 名古屋.

坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美, 羽賀智明. ファブリー病 53 例の頭部画像所見の検討. 第 21 回日本ライソゾーム病研究会; 2016 September 30th - October 1st; 東京.

坪井一哉, 山本浩志. ファブリー病 53 例における脳血管障害と臨床症状との関連性. 第 58 回日本先天代謝異常学会総会; 2016 October 27th-29th; 東京

坪井一哉. 血液内科におけるゴーシェ病の診断と治療. 第 4 回 Network Hematology Cancer; 2016 November 18th; 京都.

坪井一哉. ファブリー病に対する ERT の治療経過. 第 10 回ファブリー病シンポジウム; 2016 March 12th; 東京.

坪井一哉. ゴーシェ病とファブリー病 ~基礎知識と発見のコツ~. 第 10 回千葉県酵素補充療法研究会; 2016 September 23rd; 千葉.

坪井一哉. Imiglucerase から veraglucerase alfa に切り替えたゴーシェ病 型の 1 例. Case Conference 2016; 2016 December 3rd; 東京.

坪井一哉. 血液疾患に潜在するゴーシェ病. 第 78 回日本血液学会学術集会; 2016 October 14th; 横浜.

坪井一哉. ファブリー病の早期治療の重要性. Genetics Course for Non-Geneticists in Japan; 2016 March 25th; 東京.

坪井一哉. ファブリー病に対する酵素補充療法の有効性. 第 105 回東海臨床遺伝・代謝懇話会; 2016 June 28th; 名古屋.

坪井一哉. ファブリー病の診断から治療まで. 第 121 回日本循環器学会・近畿地方会; 2016 July 16th; 京都.

坪井一哉. ゴーシェ病の基礎知識と発見のコツ. 第 387 回日本血液同好会; 2016 July 13rd; 東京.

後藤裕美, 坪井一哉, 山本浩志, 羽賀智明. ファブリー病 45 例の高感度トロポニン I と心症状の検討. 第 21 回日本ライソゾーム病研究会; 2016 September 30th - October 1st; 東

京.

羽賀智明, 坪井一哉, 山本浩志, 後藤裕美.
ファブリー病における 201TLCI と 123I-BMIPP
を用いた安静時心筋 SPECT の特徴. 第 21
回日本ライソゾーム病研究会; 2016 September
30th - October 1st; 東京.

Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Clinical
observation of 53 treatment naïve Fabry
patients. SSIEM 2016 Annual Symposium
2016 September 6th-9th Rome, Italy.

Tsuboi K. Clinical observation of 13 patients
with Fabry disease switched from agalsidase
beta to agalsidase alfa. Asian Fabry
Masterclass; 2016 September 24th-25th; Seoul,
Korea.

Tsuboi K. Clinical observation of 13 patients
with Fabry disease switched from agalsidase
beta to agalsidase alfa. Fabry symposium in
Korea; 2016 April 16th; Seoul, Korea.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし