

研究課題：ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究
Gaucher 病Ⅰ型患者の骨病変に対する酵素製剤の効果についての検討

分担研究者： 渡邊順子（久留米大学 准教授）

研究要旨

約 20 年間にわたり酵素補充療法を受けた Gaucher 病Ⅰ型患者の骨病変について考察した。長期の酵素補充療法で一定の効果がみられていたものの、抗体の出現とともに骨痛の訴えがあった症例に対し、酵素製剤の変更を行った。その結果、骨病変に大きな変化は認めないものの、骨痛の減弱及び血清マーカーの改善をみた。酵素製剤に対する酵素出現時には、異なる酵素製剤への変更により治療効果が得られることが確認できた。

研究協力者

川口 巧 久留米大学内科・講師
福井香織 久留米大学小児科・助教

A．研究目的

Gaucher 病の治療において、特に神経症状を伴わないⅠ型患者においては、酵素補充療法は画期的な治療法として注目されている。一方で長期治療の経過中に骨痛などの骨症状の進行が少なからず認められる。酵素製剤の変更が治療効果に及ぼす影響について検討する。

B．研究方法

対象は摘脾術後の Gaucher 病Ⅰ型の 59 歳女性。1998 年からイミグルセラゼによる酵素補充療法を行っている。抗イミグルセラゼ抗体の出現に伴い、2015 年 7 月からベラグルセラゼに変更し、製剤の変更による治療効果を評価した。

C．研究結果

患者は1998年からイミグルセラゼによる酵素補充療法を継続中であった。2014年頃から血小板の低下が進行し

、2015年3月にはACE39.6 U/L、ACP48.5U/Lと上昇を認めた。2015年4月ごろから骨痛も認めるようになった。抗セレザイム抗体が陽性であることが2015年6月に確認されたため、同年7月からベラグルセラゼに変更した。その結果、5ヶ月後には骨の痛みはほぼ消失した。また、血小板の値は漸増しており、ACEの値は徐々に低下している。

D．考察

摘脾を受けた症例では、酵素補充療法の経過中にも骨症状が進行することが報告されている。本症例では約20年にわたり酵素補充療法を順調に継続してきたが、酵素製剤に対する抗体の出現により治療効果が低下すると同時に、摘脾によりGaucher細胞が網内系ではなく骨に有意に浸潤したと考えられる。異なる酵素製剤への変更は、血液マーカーおよび臨床症状ともに有効であることを示した。治療効果の減弱を認めた場合には、酵素製剤に対する抗体の測定を行うと同時に、血清マーカーおよび臨床症状の再評価を行うことが重要である。現在国内では複数の異なる酵素製剤および基質合成阻害剤が認可されており、治療の可能性が拡大して

いる。長期的に経過が良好な患者であっても、酵素製剤に対する抗体の産生や病状の進行によって効果が不十分であると判断された場合には、治療法の変更を検討すべきである。

E. 結論

長期の酵素製剤により順調な経過をたどる Gaucher 病 I 型患者において、酵素製剤に対する抗体産生により骨症状の増悪を認めた。異なる酵素製剤への変更は、症状および血清マーカーの改善に有効であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. Narita A, Shirai K, Itamura S, Matsuda A, Ishihara A, Matsushita K, Fukuda C, Kubota N, Takayama R, Shigematsu H, Hayashi A, Kumada T, Yuge K, Watanabe Y, Kosugi S, Nishida H, Kimura Y, Endo Y, Higaki K, Nanba E, Nishimura Y, Tamasaki A, Togawa M, Saito Y, Maegaki Y, Ohno K, Suzuki Y. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2016 ; 3: 3, 200-215.
2. Severe Acute Subdural Hemorrhages in a Patient with Glutaric Acidemia Type 1 under Recommended Treatment. Ishige M, Fuchigami T, Ogawa E, Usui H, Kohira R, Watanabe Y, Takahashi S. *Pediatric Neurosurgery*. 2016; 52: 1, 42-46.
3. 上原舞美, 山香修, 長井孝二郎, 森田敏夫, 渡邊順子, 今井徹朗, 中村篤雄, 高須修, 山下典雄, 坂本照夫. メープルシロップ尿症急性増悪に血液浄化

療法を施行した 2 症例. *日本急性血液浄化学会雑誌* 2016;7(2):134 ~ 137.

2. 学会発表

-国内学会-

1. 先天代謝異常症に対する血液浄化の経験 ~ 経管栄養の積極的併用の試み ~ Experience of HD/F in patients with inborn errors of metabolism: Effects of tube-feeding. 福井香織, 渡邊順子, 井上忠, 八戸由佳子, 江崎拓也, 岡田純一郎, 河野剛, 長井孝二郎, 田中征治, 山下裕史朗. 第 119 回日本小児科学会 2016.5.13-15(札幌市)
2. 肝機能異常と大量腹水を契機に先天性グリコシル化異常症の診断に至った乳児例. 江田慶輔, 高木祐吾, 吉塚梯子, 荒木潤一郎, 下村 豪, 弓削康太郎, 福井香織, 渡邊順子, 岡本伸彦, 水落建輝. 第 33 回日本小児肝臓研究会 2016.7.2-3 (岐阜市)
3. 手術時の低血糖を契機に診断にいたったシトリン欠損症の 2 歳女児例. 鈴谷由吏, 渡邊順子, 福井香織, 石井宏美, 田代恭子, 青木久美子, 芳野博臣, 菊池敦夫, 呉 繁夫, 猪口隆洋, 内村直尚, 第 43 回日本マス・スクリーニング学会. 2016.8-25-27 (札幌市)
4. オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症の出生前診断. 原田 なをみ, 福井香織, 斎藤伸道, 渡邊順子. 第 23 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 2016.9.24(長崎市)
5. AGC1 欠損症の兄弟例: 髄中有機酸の検討. 矢野正二, 才津浩智, バチキアンアーサー, モスリー キャサリン, プレム ステファン, 渡邊順子, 松本直

通. 第 58 会日本先天代謝異常学会
2016.10.27-29 (東京都)

6. 肝機能異常と大量腹水を契機に先天性グリコシル化異常症の診断に至った乳児例. 江田慶輔, 高木祐吾, 吉塚梯子, 荒木潤一郎, 下村 豪, 弓削康太郎, 福井香織, 渡邊順子, 岡本伸彦, 水落建輝. 第 58 会日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 (東京都)
7. 手術時の低血糖を契機に診断に至ったシトリン欠損症の 2 歳女児例. 鈴谷由吏, 渡邊順子, 福井香織, 石井宏美, 田代恭子, 青木久美子, 芳野博臣, 菊池敦生, 呉 繁夫, 猪口隆洋. A 2-year-old female with citrin deficiency presented with hypoglycemia during surgery. 第 58 会日本先天代謝異常学会 2016.10.27-29 (東京都)

-国際学会-

8. Watanabe Y, Fukui K, Harada N, Tashiro K, Tajima G, Yorifuji T, Shigematsu Y, Maeda Y, Nakajima Y, Inokuchi T, Uchimura N. A long term follow-up study of 8 individuals with asymptomatic propionic academia. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG) 2016.4.3-7 (Kyoto, Japan)
9. Watanabe Y, Fukui K, Harada N, Tashiro K, Inokuchi T, Yano S, Yamashita Y. Two sibling cases of aspartate-glutamate carrier 2 (Citrin) deficiency: Does diet affect diagnosis? Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2016.9.6-9.9 (Roma)

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し