

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(総括)

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

研究要旨

ファブリー病はライソソーム水解酵素の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(2017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。本研究は、ファブリー病の診療ガイドラインの作成のための予備調査である。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を対象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であり、診療ガイドライン作成において重要な役割を果たすと考えられる。

A. 研究目的

ファブリー病はライソソーム水解酵素の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(2017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、ファブリー病の診療ガイドライン作成のための予備調査を行うことである。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を対象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であり、診療ガイドライン作成において重要な役割を果たすと考えられる。

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

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 β -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

ファブリー病は細胞内の GLA 活性が基準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 Gb-3 などのスフィンゴ糖脂質が進行性に蓄積する先天性代謝異常症である。心臓では心筋細胞に蓄積し、左室肥大や左室拡張能障害を認め、刺激伝導系の細胞にも蓄積し、心電図では左

室側高電位、異常 Q 波。非特異的 ST-T 変化などの多彩な異常が認められる。腎臓では血管平滑筋および内皮細胞への蓄積を認め、血管障害、糸球体上皮細胞障害、尿管間質細胞障害が相互に影響し病状の進行が認められる。

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。

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、ファブリー病の治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

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 veraglugerace 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