

## ファブリー病の診療ガイドライン作成のための QOL に関する調査

研究分担者 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、ファブリー病の診療ガイドラインの作成を行ってゆく。

また、CQ (酵素補充療法は、QOL および生命予後を改善させるか?) を作成し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行う。

### 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こと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。

また、これらの解析結果をもとに、ファブリー病の診療ガイドラインの作成を行う。

Clinical Question1 (CQ1) (酵素補充療法は、QOL および生命予後を改善させるか?) を設定し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行う。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

##### 2.1 対象

QOL の調査は、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)を対象とする。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<sup>6)</sup>、およびEQ-5Dを用いたQOLの評価を行いERTの有効性を検討する。

また、これらQOLの予備調査の解析結果をもとに、ファブリー病の診療ガイドラインの作成を行う。

Clinical Question1 (CQ1) (酵素補充療法は、QOLおよび生命予後を改善させるか?)を作成し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行う。検索はコクランライブラリー(The Cochrane Library)、PubMedにて、Fabry disease、ERT: enzyme replacement therapy、QOL: Quality of life、ADL: activities of daily living、SF-36: MOS Short Form 36 - item Health Survey、

EQ-5D; EuroQol five dimensions questionnaire、Life prognosis (or prognosis)

、Long term effectiveness (or long term)、Outcome、Natural historyのキーワードを用い、検索期間は2016年から2017年10月とする。

### (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。

### 検索式

Clinical Question1 (CQ1)として、「酵素補充療法は、QOLおよび生命予後を改善させるか?」を作成し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行った。

文献はコクランライブラリーより 10 件、PubMed より 83 件を選択し抄録の査読を行い、一次スクリーニングとして 23 件を選択した。

さらに、二次スクリーニングとして 13 件を選択した。2017 年版での引用文献 1 件と併せて計 14 件を本解説に引用した。

#### 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。

ファブリー病診療ガイドラインの CQ1 として、『酵素補充療法は、QOL および生命予後を改善させるか?』を設定し、文献検索、エビデンスに基づくアウトカムの検討や推奨文の作成を行った。

健康関連 QOL を測定する尺度は、包括的尺度と疾患特異的尺度の 2 つに分類されている。ファブリー病に対する標準化された疾患特異的尺度は、まだ開発されていない。海外および国内の報告では包括的尺度として SF-36、EQ-5D などを使用し QOL の評価を行っている。

酵素補充療法による QOL の改善に関しては、海外や国内の報告例において有意差は得られていないが QOL の向上を認め、特に、SF-36 を使用した報告例では、身体的健康度 (PCS) の維持、精神的健康度 (MCH) の改善が報告されている。QOL の改善の要因として、8 つの尺度のうち全体的健康観 (General Health) の改善が一因として報告されている。

また、ファブリー病の生命予後に影響を及ぼす主な要因として、心臓、腎臓、脳血管などの重篤な臓器障害の関与が考えられる。これらの臓器障害に対する酵素補充療法の有効性に関しては、心機能や腎機能障害の改善・維持など様々な臨床効果が報告されており、さらに長期投与により生命予後の改善効果、重篤なイベント発生の抑制を示唆するデータも報告されている。しかし、すでに心機能障害や腎機能障害が進行していた症例では、その後も酵素補充療法の臨床効果が期待しにくい報告もあり、生命予後の改善において酵素補充療法のみではなく早期診断および早期治療が重要と考えられる。

#### 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。また、診療ガイドラインの CQ1 として、『酵素補充療法は、QOL および生命予後を改善させるか?』を設定し文献検索を行った。エビデンスの強さ:C、推奨の強さ:2 と考えられるが、アウトカムから得られるコメントとして酵素補充療法は、QOL の維持・改善を認め、生命予後の改

善が期待できるとした。今後、さらなる検討が必要であると考えられる。

#### 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

Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. BMC Pharmacol Toxicol. 2017 Jun 7; 18(1):43.

Tsuboi K, Yamamoto H, Somura F, Goto H. Successful management of enzyme replacement therapy in related fabry disease patients with severe adverse events by switching from agalsidase Beta (fabrazyme®) to agalsidase alfa (replagal ®). JIMD Rep. 2015; 15:105-11.

○Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-β to agalsidase-α. Genet Med. 2014 Oct; 16(10):766-72.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし