

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

ファブリー病（Fabry Disease）のガイドライン作成に関する研究

研究分担者 小林博司（東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター准教授）

研究要旨

ファブリー病ガイドラインの作成に協力した。執筆・編集委員として参加。特に治療に対するCQとその回答について、酵素補充療法は消化器症状を改善するか などのCQに対する関連文献を集めて精読しPICOを作成 key wordを選出し、文献の二次スクリーニングに協力した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A．研究目的

ファブリー病診療のためのクリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、ガイドラインを作成する。

B．研究方法

これまでの報告や成書を集約し、本疾患に関する情報を検討しPICOを作成 key wordを選出し、文献の二次スクリーニングに協力した。

（倫理面への配慮）

診断基準作成につき倫理的問題はないと考える。

C．研究結果

ファブリー病診療のためのクリニカルクエスチョン（CQ）を設定

・疾患概要

ファブリー病はライソゾーム内の加水分解酵素である α ガラクトシダーゼ(α -galactosidase, EC 3.2.1.22)の活性の低下によって、糖脂質が組織や体液中に蓄積し、心不全、腎不全、脳血管障害など多彩な臨床症状を呈する遺伝性疾患である。その診断には血液中や白血球の α ガラクトシダーゼ酵素活性の測定や、遺伝子解析が用いられており、確定診断に有効である。特徴的な症状から臨床診断を進めることが困難であることが多いため、主治医がファブリー病を疑って確定診断を進めることが重要である。またヘテロ接合体の女性では、X染色体不活化の程度の違いによって、無症状から、心臓、腎臓など

の臓器障害、古典型と同様の複数の臓器にわたる障害までさまざまな病型を示すことに注意が必要である。

る紙血検体の α ガラクトシダーゼ活性測定による新生児スクリーニングの試みは、イタリア、台湾、日本などで行われており、男児における頻度は、約 4,000～9,000 人に 1 人と推定されている。また、古典型の頻度はおよそ 30,000～40,000 人に 1 人とされている。これまでのわが国での新生児スクリーニングでは、われわれが 47 万人の新生児検体を検査し、6 名の古典型の患者を発見し、そのうち 2 名は治療が開始されている。また、すでに発症しているファブリー病患者を発見するためのハイリスクスクリーニングは、腎障害、心肥大、脳梗塞などの症状を呈する患者を対象に試みられている。ハイリスク患者におけるファブリー病の頻度は、0.2～5%と、報告によってさまざまである。これまでのわが国でのハイリスクスクリーニングでは、腎障害患者の 0.2%、心障害患者の 0.5%にファブリー病が発見され、痛みを主訴とする患者では約 6%にファブリー病が発見されている。

ファブリー病の男性患者では、四肢末端の痛みや、被角血管腫と呼ばれる皮疹、低汗症や無汗症、角膜の混濁などが出現する。さらに尿蛋白などの腎臓機能低下、心肥大、不整脈などの心臓機能低下、脳梗塞などの脳血管障害が出現する。これらの症状は異なった時期に、または単独で現れることがある。また、消化器症状、自律神経障害、精神症状や聴覚障害がみられることがある。

女性患者では、無症状から男性患者と同様の重篤な症状まで様々な重症度が存在し、臓器ごと

に症状の程度が異なることが多い。

・臨床病型

本症には古典型と遅発型の2つの病型がある。残存酵素活性の程度により分かれ、若年発症ほど症状は重症である。

古典型は四肢末端の痛みを含めた、上にあげたすべての症状が出現する事がある。

遅発型は腎症状や心症状など一部の症状に限られる。

ヘテロ接合体の女性では、無症状から、心臓、腎臓などの単一臓器の障害、古典型と同様の複数の臓器にわたる障害までさまざまな病型を示す。

・診断基準

1) 主要臨床所見

幼児期以降から出現し、運動や発熱により増強する四肢末端痛。

幼児期以降から出現する発汗障害、または被角血管腫。

思春期以降に発症する進行性の腎機能障害。

成人期以降から出現する心障害（心肥大、

不整脈、心臓弁膜症や虚血性心疾患）

成人期以降から出現する脳血管障害。

2) 診断の参考となる検査所見

眼科診察で渦状角膜混濁を認める。

タンパク尿、あるいは進行性の腎機能障害を認める。

心電図の異常、あるいは心エコーで心肥大所見を認める。

頭部 MRI 検査で大脳白質病変や脳梗塞所見を認める。

光学顕微鏡所見で空胞状変化を認める、または電子顕微鏡所見でゼブラボディを認める。

血漿あるいは尿中に Gb3 あるいはグロボトリアオシルスフィンゴシン (lyso-Gb3) の蓄積を認める。

3) 診断の根拠となる検査

ろ紙血検体、白血球（リンパ球）、培養線維芽細胞中の α -ガラクトシダーゼ A 活性測定。 α -ガラクトシダーゼ A の遺伝子解析。

4) 確定診断

男性患者

上記1)および2)項目において、いずれか1つ以上の陽性所見を認め、3)項目の で α -ガラクトシダーゼ A 活性の著しい低下を認める場合。

女性患者

上記1)および2)項目において、いずれか1つ以上の陽性所見を認め、3)項目の で病原性のある遺伝子変異を認める場合、あるいは家族歴から女性患者であることが明らかな場合。

・鑑別診断

- ◆ 四肢末端痛：膠原病や肢端紅痛症など。
- ◆ 被角血管腫：フコシドーシス、神崎病やガラクトシアリドーシスなど。
- ◆ 進行性の腎障害、肥大型心筋症および若年性脳梗塞を発症する疾患。

V. 治療

1. 酵素補充療法

2. 対症療法

3. シャペロン療法

ここで治療に対する CQ を 1 ~ 13 まで設定し、プログラム委員による文献検討にて正確な答えを蓄積していく。

CQ1 酵素補充療法は QOL および生命予後を改善するか

CQ2 酵素補充療法は疼痛を改善するか

CQ3 酵素補充療法は被角血管腫および発汗障害を改善するか

CQ4 酵素補充療法は眼科的症状を改善するか

CQ5 酵素補充療法は消化器障害を改善するか

CQ6 酵素補充療法は循環器障害を改善するか

CQ7 酵素補充療法は腎障害を改善するか

CQ8 酵素補充療法は脳血管障害・精神障害を改善するか

CQ9 酵素補充療法は耳鼻科的障害を改善するか

CQ10 対症療法は疼痛を改善するか

CQ11 対症療法は循環器障害を改善するか

CQ12 対症療法は腎障害を改善するか

CQ13 対症療法は耳鼻科的障害を改善するか

* 今回我々は CQ5 を担当し文献検討を行った

D. 考察

酵素補充療法のほかに基質合成阻害薬やシャペロン療法などの開発が進んでおり、これまでにまして早期診断の重要性が増しており、適切なCQを設定して積み上げ、使いやすいガイドラインを作成することが肝要と思われた。

E．結論

本ガイドラインを利用して早期診断が適切に行われる環境を整える必要がある。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T. *Mol Genet Metab.* 2018 Feb;123(2):118-122.doi: 10.1016/j.ymgme.2017. 12.428. Epub 2017 Dec 13.

2) Metabolomic Profiling of Pompe Disease-Induced Pluripotent Stem

Cell-Derived Cardiomyocytes Reveals That Oxidative Stress Is Associated with Cardiac and Skeletal Muscle Pathology. Sato Y, Kobayashi H, Higuchi T, Shimada Y, Ida H, Ohashi T. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Jan;6(1):31-39. doi:10.5966/sctm.2015-0409. Epub 2016 Aug 18.

2. 学会発表

Gene Therapy and Gene Editing for Lysosomal Storage Diseases. Kobayashi H., Izuka S., Ariga M., Fukuda T., et al. 27th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy 2017. Okayama.

H．知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし