

ヘテロ接合体ファブリー病 61 例の臨床的特徴の検討

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。主な症状として、四肢疼痛・角膜混濁・聴覚低下・被角血管腫・腎機能障害・心機能障害などがある。遺伝形式はX連鎖性劣性遺伝であり、通常、X染色体を1本しか持たない男性で発症し、X染色体を2本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は様々で、無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。

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、ヘテロ接合体ファブリー病の臨床的特徴の検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法の適応や治療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。

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連鎖性劣性遺伝であり、通常、X染色体を1本しか持たない男性で発症し、X染色体を2本有する女性はヘテロ型となり遺伝子学的には発症しにくいとされているが、実際は様々で、無症状の症例から心不全に至る重篤な症例まで臨床経過は多彩である。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ヘテロ接合体ファブリー病61例の臨床的特徴の検討を行い、これらの解析結果をもとに、診療ガイドラインの作成を行うべく。

B. 研究方法

1. 対象

2.1 対象

名古屋セントラル病院を受診したファブリー病患者で、酵素補充療法やシャペロン療

法の未治療の女性患者(ヘテロ型)51名を対象とした。なお、E66Q 遺伝子変異の症例は、対象外とした。

2.2 方法

ファブリー病ヘテロ型患者 61 症例を当院初診時の年齢をもとに I 群(29 歳以下 18 例)、II 群(30-49 歳 16 例)、III 群(50 歳以上 27 例)の 3 群に分類し、ヘテロ型における年齢と臨床症状との相関について検討した。評価項目は腎機能としては BUN、血清 Cre、eGFR を用い、また、心機能としては高感度トロポニン I、BNP、CTR(胸部単純 X 線)、LVsD、LVpD、LAD、EF (心臓超音波検査)を用いた。各症例の臨床所見は、診療記録よりレトロスペクティブに情報を収集した。

(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、本研究のための侵襲的検査などはなく、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

『角膜混濁や四肢疼痛』: 3 群間で高頻度に認められた。

『難聴・耳鳴り』: I 群では少なかったが、II/III 群で多く認められた。

『胸痛』: I/II 群では少なかったが、III 群で多く認められた。

『心機能』: BNP や高感度トロポニン I、左室後壁厚や心室中隔厚、左室心筋重量は、加

齢に伴い増加を認めた。駆出率は 3 群間に大きな差はなく概ね 50%を維持していた。

『腎機能』: 血清クレアチニン、血清 2-MG 値は軽度増加し、eGFR は減少を認めた eGFR が 60mL/min/m² 未満の中等度の腎機能低下は I/II 群ではほとんど認めなかったが、III 群では 24 例中 15 例に認められた。

D. 考察

腎機能障害

年齢の増加に伴い血清 Cre 値は軽度上昇を認めた。このことは一般的な加齢性変化による可能性も考えられたが、eGFR は加齢変化に比べ明らかに低下しておりファブリー病による腎機能障害が考えられた。eGFR が 60mL/min/m² を下回る中等度の腎機能低下は I 群ではほとんど認められなかったが、II 群から 2-3 例出現し、III 群では明らかに認められた。また、血清 Cre、eGFR の変化および NAG や 2-MG などの結果(not shown)を考えると、ファブリー病における腎機能障害は、尿細管障害に加え、主に糸球体への代謝産物の蓄積により生じていると考えられた。

心機能障害

年齢の増加に伴い心不全の進行や心筋障害を認めた。これらは一般成人女性の加齢性変化を超えた心機能の低下を認め、ファブリー病に伴う心機能障害や心筋障害が原因と考えられた。

BNP は心臓から分泌されるホルモンで、利尿作用、血管拡張作用、交感神経抑制、心肥大抑制などの作用があり心筋を保護するように働き、心臓への負荷の増加や心筋の肥大が起こるとその値は増加する。また、トロポニン I は心筋収縮を調整するタンパクで、トロポニン I は心

筋のみに存在し、心筋が壊死すると血中に流出するため、心筋特異的なバイオマーカーとして広く活用されている。

心臓超音波検査での LVSD や LVpwt、LAD も加齢とともに増加しており、ファブリー病による代謝産物の蓄積による壁肥厚が考えられた。心胸郭比の増加も代謝産物の蓄積による壁肥厚が考えられた。EF は3群間に大きな差はなく概ね 50%を超えていた。これらの所見より、ファブリー病における心機能低下は代謝産物の蓄積による心筋障害や壁肥厚が関与していると考えられた。

発症年齢

女性(ヘテロ型ファブリー病)の心機能障害や腎機能障害は、若年者では症状の出現率は低かったものの、加齢によりその頻度は増加が認められた。Fabry Outcome Survey (FOS)、Fabry Registry の研究においても、心合併症有病率が高かったとの報告がある。また、小林らの研究では日本人ヘテロ接合体において 86%で Fabry 病症状を認め、特に高齢ヘテロ接合体で心合併症の罹患率が高いことが示されている。

E. 結語

ヘテロ型(女性)は、加齢に伴い心機能低下や腎機能低下に陥る症例を認め、一部症例では重症化していた。若年群(I 群)では症状の出現率は低かったが、加齢によりその頻度は増加した。無症状であっても慎重な観察を行い、20 代を超えたころ(II/III 群)や症状が出現した際には酵素補充療法などを検討することが重要である。

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、ヘテロ接合体ファブ

リー病の臨床的特徴の検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法の適応や治療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。

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

- 1) Katsuta H, Tsuboi K, Yamamoto H, Goto H. Correlations Between Serum Cholesterol and Vascular Lesions in Fabry Disease Patients. *Circ J.* 2018 Oct 3. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0378.
- 2) 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. doi: 10.1186/s40360-017-0152-7.
- 3) 坪井一哉. Fabry 病. *神経治療.* 2018 vol38 No9: 288-92

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし