

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  
ファブリー病の診療ガイドライン作成に関する研究  
研究分担者 小林正久（東京慈恵会医科大学小児科准教授）

研究要旨

昨年度作成したファブリー病の診療ガイドライン草案（ファブリー病診療ガイドライン 2019）を日本先天代謝異常学会へ提出し、査読をうけた上で、修正・改訂を行った。現在、日本先天代謝異常学会の承認を得るために、パブリックコメントの募集、関係する他学会からの評価の手続きを進めている状態である。

A．研究目的

酵素補充療法が開発され、ファブリー病は治療可能な先天代謝異常症の一つである。ファブリー病の酵素補充療法が承認され 10 年以上が経過し、エビデンスが集積されている。このような背景の中で、わが国での標準的な治療方針を確立することが本研究の目的である。

B．研究方法

本年度は、昨年度に作成したファブリー病診療ガイドライン草案（ファブリー病診療ガイドライン 2019）を日本先天代謝異常学会へ提出し査読を受け、指摘事項に対する修正、および一部改訂を行った。

C．研究結果

ファブリー病診療ガイドライン草案に対する査読での内容修正について大きな指摘事項は、

酵素補充療法製剤に新たにアガルシダーゼベータ BS が追加となったこと

ファブリー病診断フローチャートに、ファブリー病女性ヘテロ症例で病原性遺伝子変異が同定できなかった場合の対応について追記するべきとの指摘

各クリニカルクエスション（CQ）の解説文において、推奨文に対して肯定的なエビデンスと否定的なエビデンスが混在しており、内容を整理すべきであるとの指摘（CQ1、CQ2、CQ7-1）

ファブリー病の腎障害に対する腎移植は腎機能を改善できるが、腎移植後、酵素補充療法を併用することによって腎機能障害の進行を抑制できるのか、それとも酵素補充療法の併用なくとも腎機能障害の進行を抑制できるのかを明記するべきとの指摘の 4 つであった。その 4 点については、

アガルシダーゼベータ BS（バイオシミラー製剤）を追記した。

女性ヘテロ症例で病原性遺伝子変異を同定できなかった場合の診断については、家族歴、血中グロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb3）の高値、病理検体でのグロボトリアオシルセラミド（Gb3）の蓄積等の所見を参考に総合的に診断する必要があることを診断フローチャートに追記した。

CQ1、CQ2、CQ7-1 の解説文について、推奨文に対して否定的なエビデンスの研究対象がバイアス多く信頼性が乏しいことを追記した。

ファブリー病に腎障害に対する腎移植の効果についてのエビデンスとなった報告では、対象症例の多くは補充療法開発前の症例であり、酵素補充療法実施の有無に関わらず腎移植が効果的であることを明記した。

以上の通り修正した。また、妊娠中のファブリー病女性ヘテロ患者に対する酵素補充療法の継続は重要な問題であり、その安全性について追記改訂した。

D．考察

ファブリー病は、稀少疾患であるために、エビデンスレベルの高いランダム化比較臨床試験は少なく、ほとんどが酵素補充療法の知見の報告であった。対症療法については、観察研究のみで、エビデンスの高い研究はなかった。そのため、エビデンスレベルの高い推奨部を作成できた CQ は限られ、エビデンスのない CQ の推奨文はエキスパートオピニオンとなった。

今後、さらに質の高い診療ガイドラインとするために、定期的（3 - 5 年毎）改訂を行っていくことが必要である。

## E . 結論

ファブリー病診療ガイドラインの草案(ファブリー病診療ガイドライン 2019)について、日本先天代謝異常学会の査読を受け、修正および一部改訂を行った。

現在、日本先天代謝異常学会の承認をえた診療ガイドライン(ファブリー病診療ガイドライン 2020)の公表へ向け、パブリックコメントの募集、関係する他学会からの評価の手続きを進めている状態である。2020 年内に日本先天代謝異常学会公認のファブリー病診療ガイドラインを公表・出版する予定である。

## F . 健康危険情報

### G . 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Kono Y, Wakabayashi T, **Kobayashi M**, Ohashi T, Eto Y, Ida H, Iguchi Y. Characteristics of cerebral microbleeds in patients with Fabry disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25: 1320-1325

2) Higuchi T, **Kobayashi M**, Ogata J, Kaneshiro E, Shimada Y, Kobayashi H, Eto Y, Maeda S, Ohtake A, Ida H, Ohashi T. Identification of cryptic novel -galactosidase A gene mutations: abnormal mRNA splicing and large deletions. J Inherit Metab Dis Rep. 2016; 30: 53-72

3) **Kobayashi M**, Ohashi T, Kaneshiro E, Higuchi T, Ida H. Mutation spectrum of -galactosidase A gene in Japanese patients with Fabry disease. J Hum Genet. 2019; 64: 695-699

4) Hongo K, Ito K, Date T, Anan I, Inoue Y, Morimoto S, Ogawa K, Kawai M, Kobayashi H, **Kobayashi M**, Ida H, Ohashi T, Taniguchi I, Yoshimura M, Eto Y. The beneficial effects of long-term enzyme replacement

therapy on cardiac involvement in Japanese Fabry patients. Mol Genet Metab. 2018; 142: 143-151

5) Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Eto Y, Shibata T, Yoshimura M, Hongo K. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. J Cardiol. 2020; 75: 27-33

### 2. 学会発表

1) 小林正久. ファブリー病診療ガイドラインの概要. 第 61 回日本先天代謝異常学会. 2019.10.24-26, 秋田キャッスルホテル

## 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