

## 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

### ファブリー病ヘテロ型の臨床的特徴（総括）

分担研究者： 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  $\alpha$  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た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、ファブリー病ヘテロ型の臨床的特徴および剖検例を含めた病理学的検討を行った。このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理的シャペロン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  $\alpha$  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た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治療薬は、酵素補充療法として、agalsidase alfa、agalsidase beta、agalsidase beta BSの3製剤、および、薬理的シャペロン療法として Migalastat の1製剤が市販されている。

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型61症例の臨床的特徴の検討、および、ヘテロ型2症例

の剖検所見の病理学的検討を行った。

このことは、現在行われている酵素補充療法や薬理的シャペロン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。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。

## 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、酵素補充療法や薬理的シャペロン療法を導入する前の女性患者(ヘテロ型)61例を対象とした。なお、E66Q遺伝子変異の症例は、対象外とした。また、対象の中で治療経過中に病状が悪化し死亡した2例に対し剖検を行った。

#### 2.2 方法

ヘテロ型61症例を当院初診時の年齢をもとに群(29歳以下:18例)、群(30-49歳:16例)、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BUN、血清クレアチニン、eGFRを用い、また、心機能として高感度トロポニンI、BNP、CTR(心胸郭比)、心室中隔厚(LVSd)、左室後壁厚(LVpwd)、駆出率(EF)を使用した。

各症例の角膜混濁や四肢疼痛、難聴・耳鳴りなどの臨床所見は、診療記録よりレトロスペクティブに情報を収集し、臨床的特徴の評価を行った。

また、治療経過中に病状が悪化し死亡した2症例(症例1:65歳、症例2:75歳)に対

し剖検を行い、病理学的検討を行った。

### (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、本研究のための特定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

### 心機能について

BNP値や高感度トロポニンI値、左室後壁厚や心室中隔厚、左室心筋重量は、加齢に伴い著明に増加を認めた。駆出率は加齢に伴う3群間に大きな差はなく概ね50%を維持していた。

胸痛は、I群およびII群では少なかったが、加齢に伴いIII群で高頻度に認めた。

### 腎機能について

血清クレアチニン、血清 $\beta_2$ -MG値は加齢に伴い軽度増加し、eGFRは著明に減少を認めたeGFRが60mL/min/m<sup>2</sup>未満の中等度の腎機能低下はI群とII群ではほとんど認めなかったが、III群では24例中15例に認めた。

### 角膜混濁について

角膜混濁は、加齢との関連性は少なかったが、特徴として3群全てに高頻度に認めた。

### 四肢疼痛について

四肢疼痛は、加齢との関連性は少なかったが、特徴として3群全てに認めた。

### 難聴・耳鳴りについて

難聴・耳鳴りは、若年者のI群では少なか

ったが、加齢に伴い II 群および III 群で高頻度に認めた。

#### D. 考察

##### 心機能障害

BNP 値や高感度トロポニン I 値は、加齢に伴い著明に増加を認めた。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。本研究にて、BNP 値や高感度トロポニン I 値は、加齢に伴い著明に増加しており、心不全や心筋障害の進行を認めた。これらは一般成人女性の加齢性変化とは異なり、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。

心臓超音波検査で 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。心胸郭比の増加も慢性心不全の悪化に加え代謝産物の蓄積による壁肥厚による心肥大と考えられた。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。

剖検による肉眼所見では、心臓は高度に肥大し、両心房の高度な拡張を認めた。右

心系は右房の拡大が高度で、右室の拡大はほとんど見られなかった。左房は高度に拡張し、心室壁は軽度肥厚を認め左室腔は拡張し、心筋は後壁、中隔を中心に高度な白色調病変に置換され、心筋線維の残存は側壁、前壁に見られたが、ほとんどは白色調の霜降り状病変に置換されていた。組織学的に心筋細胞の空胞変性及び散在性微小線維化病巣を呈していた。電子顕微鏡所見で心筋線維の間に大小多数の集合性 リソソーム が見られ、これにより心筋線維の離解を起こしたと考えられた。

##### 腎機能障害

血清クレアチニン値は、加齢に伴い軽度上昇を認めた。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/m<sup>2</sup> を下回る中等度の腎機能障害は、治療経過中に I 群ではほとんど認められなかったものの、群では 2-3 例、III 群では明らかに腎機能低下を認めた。また、血清クレアチニン値、eGFR の変化および NAG や β2-MG などの所見より、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。

剖検による肉眼所見では、腎臓は軽度萎縮状であり、組織学的には、一部の糸球体に硬化性病変や泡沫状病変を認め、電顕所見で糸球体上皮細胞のりソソーム内に大小多数の高電子密度の myelin figure が認められた。

## 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、ファブリー病ヘテロ型の臨床的特徴および剖検例を含めた組織学的検討を行った。臨床的特徴として加齢に伴い心機能低下や腎機能低下を認め、一部の症例では重症化していた。また、剖検所見ではファブリー病心筋症を背景とする多臓器不全が考えられ、治療開始前より重篤な心肥大・慢性心不全を伴っていた。ヘテロ型であっても臓器不全をきたす前に、適切に治療の検討を行う必要が考えられた。このことは、現在行われている酵素補充療法の適応や薬理学的シャペロン療法の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た。

## 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. ファブリー病. 神経治療 9: 288-292, 2018
- 4) 坪井一哉, 神崎保. ファブリー病の皮膚病変. BRAIN and NERVE 74(4): 354-359, 2019
- 5) 坪井一哉. 脳神経内科 91(2): 233-240, 2019

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし