

7 酵素補充療法を行っているファブリー病透析患者の1例 (続報)

～酵素製剤の効果と副作用対策～

健康保険岡谷塩嶺病院 ○翠川 隆、福島政夫、藤森千吹、竹村孝之、大久保通明、深沢圭子、河西美和、金田弘美、吉田真衣子、楠原めぐみ

I 緒言

ファブリー病 (Anderson-Fabry disease) は、細胞内のリソソームに存在する加水分解酵素の α ガラクトシダーゼA (α GAL) が先天的に活性欠損または低下し、この酵素が分解する前駆物質の糖脂質、主にグロボトリアオシルセラミド (GL3) が細胞内のリソソームに蓄積して、腎、脳血管、心などの臓器を進行性に障害するリソソーム蓄積病の一種であり、厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患にも指定されている。ファブリー病の遺伝形式はX連鎖性劣性遺伝で、一般に女性が保因者で男性に発症する。ファブリー病の臨床症状は、10～20歳で四肢末端痛や低・無汗症が出現し、外観では、しばしば、皮膚に被角血管腫、角膜には渦巻き様混濁が認められる。さらに、進行性に脳血管障害、肥大型心筋症、腎障害などの臓器障害をきたす。ファブリー病患者の腎障害の頻度は、約70～80%で、47歳までに50%の患者が、血液透析が必要となるような腎不全となる¹⁾。ファブリー病の頻度は、欧米では4万人に一人といわれているが²⁾、その病態から透析患者ではもっと高頻度で、鹿児島大学の調査では亜型も含めると透析患者514人中6名 (1.2%) がファブリー病であったと報告されている⁵⁾⁶⁾。その治療は、過去には、四肢疼痛や腎障害に対する対症療法のみであったため、55歳までに50%、60歳までに、そのほとんどが死亡するといわれていた¹⁾。しかし、1998年、組織に蓄積したGL3を分解、除去させるため、米国で遺伝子組み換えヒト α GAL である agalsidase beta (ファブラザイム[®] 以下ファブラザイム) がジェンザイム社 (Cambridge, MA) により開発され⁶⁾、2004年4月、日本でも薬価収載、販売開始された。対象疾患はファブリー病で、用法・用量は、1回体重あたり1mgを隔週、0.25mg/分以下の速度で点滴静注。薬価収載価格は1mgあたり約1万円と高価な薬剤である。効能・効果については、ファブラザイム投与により、組織中のGL3が有意に減少し、有意ではないが、疼痛の

軽減、体が軽くなった感じなどの効果があるとされている。病態から、まず腎不全に至っていない患者への投与が望ましいと考えられるが、透析患者でも投与適応であり、ファブラザイムは、透析で除去されないため透析中に点滴静注可能である⁷⁾。しかし、患者体内には α GAL 活性がほとんどないため、アレルギー反応が出現しやすく、副作用として悪寒、発熱が30%、倦怠、呼吸困難、鼻炎、血圧上昇が10%、等が出現するといわれている。このため、抗ヒスタミン剤の予防投与、さらに、アレルギー反応出現時には、ヒドロコルチゾン、解熱鎮痛剤、エピネフリンの投与が推奨されている⁸⁾。今回、岡谷塩嶺病院で維持透析を行っているファブリー病患者がファブラザイム投与を強く希望されたため、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤を前もって内服させ、2004年7月2日から投与を開始した。しかし、投与4回目の8月13日、悪寒、戦慄、血圧上昇、皮疹が出現。以後も投与2回に1回程度、過敏症状が出現。当初は副腎皮質ステロイド剤静注にて対応していたが、まず、内服薬の抗アレルギー剤を tranilast (リザベン[®] 以下リザベン) から pranlukast hydrate (オノン[®] 以下オノン) に変更。また、出現する症状が悪寒、戦慄であることに注目し、非ステロイド解熱鎮痛薬を内服投与。過敏反応のコントロールに成功し、安定して酵素補充療法を継続できるようになった。また、酵素補充療法により、心筋容積の減少効果が認められたため、ここに報告する。

II 症例

53歳、男性。岡谷市在住。会社員。家族は妻 (50歳、主婦)、息子 (24歳、会社員)、娘 (20歳、大学生) いずれも今のところ健康。

娘さんは、ファブリー病遺伝子の保因者の可能性あるため、東京都予防医学協会に依頼し尿中GL3をタンデム質量分析計にて測定。健常者が0.2 μ g/mgCrであるのに比べ1.18 μ g/mgCrとやや高い値で、保因者と考えられた。

<家族歴>父：40歳、脳出血で死去。兄：20歳、クモ膜下出血発症、ファブリー病と診断。38歳、慢性腎不全のため血液透析開始。41歳、突然死。

<現病歴>11歳：マラソン時に手掌・足底の痛みを自覚。20歳：新潟大学で、血液検査、神経・筋・腎生検でファブリー病と診断。47歳：信州大学で血液透析導入。48歳から岡谷塩嶺病院で維持透析中。

<現症>身長164cm 体重47kg 血圧146/96 mmHg 脈拍80/分、不整。

皮膚：全体に脂漏様であるが被角血管腫なし。眼：角膜軽度混濁あるも渦巻き様ではない。神経：特に麻痺や失調なし。肺：雑音なし。心：中等度の収縮期雑音聴取。腹部：軽度肝腫大あり。四肢：浮腫なし。

胸部 X-p：心胸郭比65%。ECG：心房細動、心拍数70回/分。

ABI（足首上腕血圧比）、baPWV（上腕足首脈波速度）：シャント前腕以外正常。

脳 MRI：多発性脳梗塞。心エコー：肥大型心筋症。

血液検査では、BUN133mg/dl、Cr11.8mg/dlと慢性腎不全で腎性貧血、高リン血症あり。また、1998年に白血球中の α ガラクトシダーゼ活性が測定され、2.9nmol/mlと、ごく低値だった。

今回、酵素補充療法を開始するにあたり、以下の内容を、本人、妻、息子、娘に説明した。

<目的>心・血管へのGL3の沈着を防ぐ。

<方法>2週間に一度、透析中に、ファブラザイム50mgを、3時間かけて点滴静注する。

<問題点>1.すでに病気が進行していると考えられるため、効果が不確実。

2. 1mgあたりの保険収載薬価が約1万円と高価。
3. 高頻度にアレルギー反応が出現する。ショック、脳虚血により麻痺をきたしたり、植物状態に成り得る。

副作用対策として、

1. tranilast（リザベン[®]以下リザベン）300mg/day 予防内服。

2. ファブラザイム投与日朝、mequitazine（ゼスラン[®]以下ゼスラン）3mg内服。

以上の対策を講じ、ファブラザイムを投与することとした。アレルギー反応予防薬は、比較的安価で眠気が少ないことからリザベンとゼスランを選択した。

経過：特に自覚症状なく投与継続していたが、ファブラザイム投与4回目の8月13日（図1）、透析中ファブラザイム投与し約3時間経過した時点で、軽い胸痛と、痰が喉に詰まる感を訴え、血圧が150→190/mmHgに上昇。まもなく、前腕や頸部に発赤を伴う蕁麻疹用の膨隆疹が出現した。このため強ミノCを40ml静注したが改善せず、ファブラザイム投与を一時中止し、hydrocortisone sodium

succinate（ソル・コーテフ[®]以下ソル・コーテフ）100mgを点滴静注したところ、自・他覚症状消失。その後ファブラザイムの投与速度を半分にして全量投与した。しかし、投与終了時、再び上記症状出現。結果的にチャレンジテスト様となり、同様にソル・コーテフ100mg点滴静注し軽快した。以上の副作用が出現したことをジェンザイム社の担当MRに報告。8月5日までに全国で129人中37人（28.7%）に中等度までの副作用が発現したとの情報を得た。また、遅延型（IgE非依存型）薬剤過敏症の検査として、（株）エスアールエルにて、薬剤によるリンパ球幼若化試験（DLST）を行ったところ、リザベン、ゼスランは陰性。ファブラザイムが陽性と判定された。さらに、ジェンザイム社でも血漿中の抗ファブラザイムIgG抗体をELISA法で測定。×3200～×6400と陽性であった（図2）。一方、IgE依存型過敏症については、過敏症発症時に採血し血

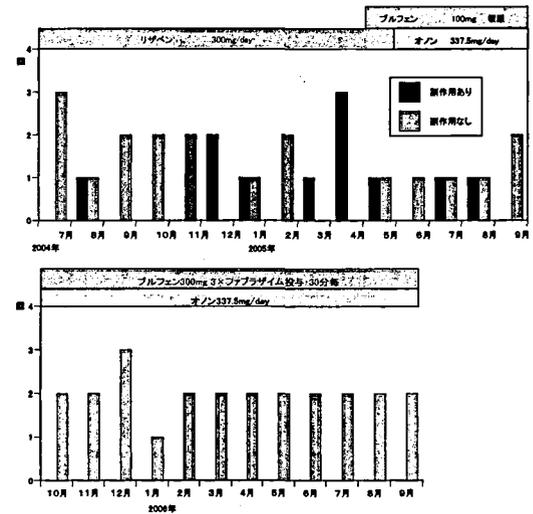


図1 経過表

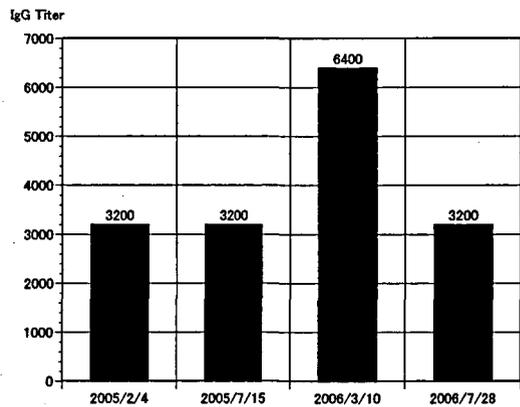


図2 抗ファブラザイム IgG 抗体価

漿中の抗ファブラザイム IgE 抗体を ELISA 法で測定。結果は陰性であった。また、マスト細胞顆粒内に豊富に含まれ IgE 依存型過敏症を反映する血清トリプターゼ活性も測定したが、正常範囲が $14.7 \mu\text{g/l}$ 未満に対し、 $12.8 \mu\text{g/l}$ と正常範囲内で、IgE 依存型過敏症については否定的と考えられた。

8月14日、ファブラザイム投与中止するかどうかについて御本人・奥さんと相談。本人の投与希望が強く、リザベン内服、ファブラザイムを 35mg に減量して投与することに決定した。その後の投与では、副作用がみられなかったため、 45mg まで増量し投与。第12回目 (2004.12.3) と第13回目投与の際、投与1時間30分後に、悪寒、顔面蒼白、口唇チアノーゼ、血圧上昇が出現。シャント血流も不良となったため、ソル・コーテフ 100mg 持続静注投与。投与後30分以内に、自・他覚症状軽快した。その後、4回は、過敏反応認めなかったが、第19回目投与 (2005.3.18) 時に再び過敏症状出現。このため、ソル・コーテフを予防静注しながらファブラザイム投与。しかし、やはり過敏症状出現した。このため、第24回 (2005.5.27) 投与時には、予防内服させていたリザベンを、より抗アレルギー作用が強いとされる⁹⁾オノンに変更 (図1経過表参照)。過敏症状は出現しなかった。ところが、次の第25回投与時には、再び過敏症状出現した。このように過敏症状のコントロール不能であったためファブラザイム投与中止も検討したが、過敏症状の自覚症状として悪寒・戦慄が出現することに着目。悪寒・戦慄時に非ステロイド解熱鎮痛薬である ibuprofen (ブルフェン[®] 以下ブルフェン) を投与した。当初、悪寒・戦慄出現時にブルフェン 100mg 内服させていたため、過敏症状抑制にはソル・コーテフ静注併用していたが、第31回投与時 (2005.9.9) からは、悪寒戦慄出現前、悪寒前兆時に 100mg 内服。その30分後に、もう 100mg 内服させたところ過敏症状は、ほとんどみられなくなり、第35回投与 (2005.11.4) からは、ファブラザイム投与30分後から、ブルフェンを30分毎、3回内服。悪寒戦慄とともに過敏症状は、全く認められなくなり、現在まで安定してファブラザイムを定期投与している。

効果：次に、その効果であるが、自覚症状としては投与初期から、「体が軽くなった感じがする」という感想が得られた。一方、他覚的には、尿中 GL3 は、ファブラザイム投与前が、 $26.82 \mu\text{g/mgCr}$ に対し、投与6ヶ月後には $5.43 \mu\text{g/mgCr}$ に低下 (図3)。血漿中の GL3 も、 $4.5 \sim 6.8 \mu\text{g/ml}$ と、健常者正常値の $7.03 \mu\text{g/ml}$ を下回っている (図4)。一方、慢性腎不全・血液透析患者のため、血清クレ

アチニン値には著変を認めなかったが、心エコー検査をファブラザイム投与前と投与1年6ヶ月後に実施。Penn convention formulaにより左心室質量 (LVmass index) を測定したところ、質量の減少が認められた (図5)。

III 考察

酵素補充療法は、不足している酵素を外部から補う治療法であり、ファブリー病の酵素補充療法は、1970年代、ヒトの胎盤や脾臓から精製した酵素の投与が試みられたが、充分な量の酵素を投与できず、臨床的改善をみるに至っていなかった。1990年代には、遺伝子工学的に精製酵素を産生できるようになって、1990年、米国でゴーシェ病の酵素補充療法が臨床応用された。ファブリー病に対する酵素精

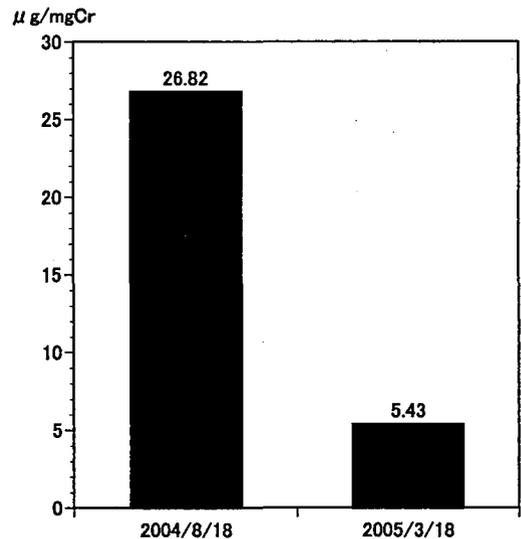


図3 尿中総 GL3 値

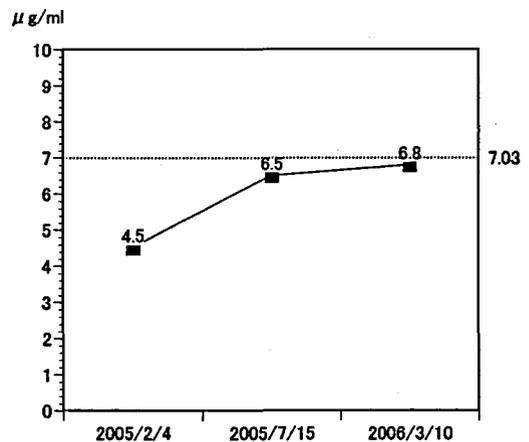


図4 血漿中 GL3 濃度

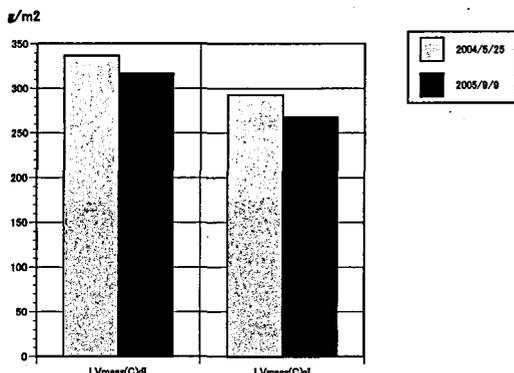


図5 左心室量 (d: diastole s: systole I: index)

製も行われ、ヒト α GAL の cDNA をチャイニーズハムスター卵巣細胞で発現させた酵素製剤がファブラザイムである。その臨床効果は、毛細血管内皮細胞の GL3 除去効果が、腎臓と皮膚では、95~100%、心臓で 67~82% とされている⁶⁾。一方、患者体内に投与された酵素製剤は、異物と認識されるため、多くの患者で酵素製剤に対する抗体が産生され、過敏反応が起こる。ファブリー病に対する酵素補充療法では、IgG 抗体産生率が 88% とも報告されており⁶⁾、ファブラザイムの国内臨床試験および海外での第 3 相臨床試験・継続試験での副作用出現率は、71 例中 48 例 (68%) と高率である。このためファブラザイム投与において、過敏反応を起りにくくするために、0.25~0.5mg/分という緩徐な点滴静注速度が推奨されている。ファブラザイムでは、約 2~3 時間の点滴静注時間を要し、適切なモニタリングも必要であるため、患者と医療機関が薬剤投与時間について調整する必要がある。しかし、ファブラザイムは血液透析で除去されないため透析中の投与が可能であり、約 3~4 時間の血液透析中にファブラザイムを投与することは、より緩徐に投与することとなり、副作用軽減が期待できる。また、透析時の除水により循環血液容量が減少することが、酵素活性のうえで、より有効とも考えられている⁷⁾。本症例では、会社員という仕事を持っているため、透析時以外にファブラザイム投与する時間の確保は困難であり、モニタリングも考慮して透析中の投与とした。海外の報告でも、透析時の酵素補充療法は時間の節約になるとされている⁷⁾。実際には、2007 年 5 月の時点で、日本で酵素補充療法を受けているファブリー病患者は 278 名。そのうち透析患者は 37 名で、その多くが、血液透析中に酵素補充療法を受けている。

次に、薬剤過敏症についてであるが、本例の過敏症は、DLST の結果から遅延型 (IgE 非依存型) アレルギーの関与が推測される。DLST は、しばし

ば、抗生物質や解熱鎮痛剤などで陽性となるが、陽性薬剤は一般に投与禁忌とする。ところが、本例では、投与禁忌薬剤を、あえて投与するわけで、患者さんと、よく相談するとともに、充分な副作用対策を講じて投与しなければならない。過敏反応に対しては、本例の経験から、ステロイド剤の静注と抗アレルギー剤の予防内服は一応有効。非ステロイド解熱鎮痛剤内服は有効で、その効果は用量依存性であった。発熱をきたす薬剤としては、インターフェロン製剤が有名で、発熱時には非ステロイド解熱鎮痛剤投与が推奨されている。インターフェロン製剤による発熱の原因は、インターフェロン自体の作用とされており、本例での悪寒・戦慄などの副作用もサイトカイン産生によるものと推測され、そのサイトカインが非ステロイド解熱鎮痛剤により抑制されたものと考えられる。ただし、その効果は用量依存性で、内服するタイミングや用量については、個々に検討する必要があると思われる。逆に、内服するタイミングが遅かったり、用量が少ない場合は、軽い悪寒が出現することがあり、免疫寛容により過敏反応が軽快したわけではないと考えられた。

一方、ステロイド剤については、ヨーロッパでは、酵素補充療法で過敏症が発現する症例に対し、5mg の経口ステロイド (dexamethasone) が投与されている¹⁰⁾。しかし、本例では、静注ステロイド剤を投与していても過敏症状が出現することもあり、自覚症状も悪寒が持続するため、患者自身も非ステロイド解熱鎮痛剤内服の方が良いとの感想を得ている。また、薬剤過敏自体がアレルギー反応であるため、気管支喘息などに有効なオノン投与も、ある程度効果があると考えられる。以上より、オノンの予防内服と、一定量以上のブルフェン内服は、ファブラザイムに対する過敏症状に対し、有効かつ効果的な治療法の一つであると思われる。実際に、本例は、試行的ながら過敏症状を克服でき、患者にとって有益であった。また、ファブリー病の酵素補充療法で過敏反応が出現して、治療に難渋している医師から依頼され、本症例についての情報提供したこともあり、今後のファブリー病に対する酵素補充療法の一助になれば幸いである。

一方、ファブラザイム投与の効果であるが、血漿、尿中の GL3 は、著明に低下した。また、自覚症状としても体が軽くなったという好印象が得られた。一方、臓器に対する効果として、心筋肥大の減少が認められた。過去の α GAL 製剤による酵素補充療法では、血清クレアチニン値の改善はみられないものの、組織中の GL3 沈着は減少し、特に心臓で著明に減少することが報告されている¹¹⁾¹²⁾。本例でも

心エコー上、心筋量の減少が認められ、心筋細胞内に沈着したGL3が減少したためと考えられた。ただし、心血管疾患の発症や生命予後の改善については、まだ不明であり、今後注意深く follow していきたいと考えている。

血液透析治療は、患者さんの生活の一部であり、地域と密接に関係している。ファブリー病と血液透析との関連から、今後、本例のように地域医療として、一般の医療施設、透析施設でも酵素補充療法を行う頻度が増加する可能性があり、副作用などに注意が必要と考えられる。ファブリー病の治療として、この酵素補充療法のほか、遺伝子治療が研究されているが、低導入効率や安全性が問題となり、未だ動物実験段階である¹³⁾。今後、酵素補充療法の改善とともに、さらに安全で確実な治療法の確立が望まれる。

IV 参考文献

- 1) Nakao S et al: Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 64: 801-7, 2003
- 2) Mary HB et al: Natural history of Fabry renal disease. *Medicine* 81: 122-38, 2002
- 3) Kouichi U et al: Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol* 4: 49-51, 2000
- 4) Karen L et al: A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 13 (4): 305-313, 2003
- 5) 衛藤義勝 他: 小児科診療 66(8): 151-160, 2003
- 6) Eng CM et al: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase a replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345 (1): 9-16, 2001
- 7) Kosch M et al: Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patient with Fabry disease. *Kidney Int* 66 (3): 1279-82, 2004
- 8) Desnick RJ et al: Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder. *Ann Intern Med* 138: 338-346, 2003
- 9) 「EBM に基づいた喘息治療ガイドライン」リウマチ・アレルギー情報センター
- 10) Linthorst GE et al: Enzyme therapy for Fabry disease: Neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 66: 1589-1595, 2004
- 11) Spinelli L et al: Enzyme replacement therapy with agalsidase β improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 66: 158-165, 2004
- 12) Weidemann F et al: Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Circulation* 108: 1299-1301, 2003
- 13) 衛藤義勝: ファブリー病ブレーン出版、東京、2004