

### 30 酵素補充療法を開始したファブリー病の一例

健康保険岡谷塩嶺病院 翠川隆、柳沢一男、福島政夫、赤津サトミ、池田範子、  
今井弘子、深沢圭子、竹村孝之、大久保通明、小沢美枝子、河西美和、竹内馨

#### 【緒言】

ファブリー病は、1898年、ドイツ人皮膚科医 Fabry およびイギリス人皮膚科医 Anderson により、“angiokeratoma corporis diffusum (びまん性体幹被角血管腫)”として、それぞれ報告された。その後、皮膚だけではなく全身の臓器障害を伴う遺伝疾患であることが明らかとなった<sup>1)</sup>。その病因は、細胞内のリソソームに存在する加水分解酵素の  $\alpha$  ガラクトシダーゼ A ( $\alpha$  GAL) が先天的に活性欠損または低下していることにあり、この酵素が分解する糖脂質、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。このような、リソソームに存在する酵素欠損に伴う先天的蓄積病はリソソーム病と呼ばれ<sup>2)</sup>、ファブリー病の他、ゴーシェ病やポンペ病などが含まれる<sup>3)</sup>。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歳で四肢末端痛を発症し、その後、進行性に脳血管障害、肥大型心筋症、腎障害などをきたす。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>。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<sup>4)</sup>。しかし、1990年、米国でゴーシェ病の酵素補充療法が臨床応用され<sup>8)</sup>、1998年、日本でもゴーシェ病治療

薬が認可・保険収載された。さらに、ファブリー病についても、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  $\alpha$  GAL である agalsidase beta (ファブラザイム<sup>®</sup> 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<sup>9)</sup>、2004年4月、日本でも薬価収載、販売開始された。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。投与対象はファブリー病患者で、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。しかし、患者体内には  $\alpha$  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<sup>10)</sup>。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、副作用対策を講じて7月2日から投与を開始した。

#### 【症例】

52歳、男性。岡谷市在住。会社員。家族は妻 (49歳、主婦)、息子 (23歳、大学生)、娘 (19歳、大学生) で、いずれも今のところ健康。<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、血液透析。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・

翠川 隆 健康保険岡谷塩嶺病院  
〒394-8588 岡谷市内山4769番地 0266-22-3595

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146/96mmHg 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、BUN 133mg/dl, Cr 11.8mg/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 $\alpha$ 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（表1）。今回、（財）東京都予防協会に依頼し、尿中に排泄される蓄積物質のGL3を測定した（表2）。健常者の平均が $0.2\mu\text{g}/\text{mgCr}$ であるのに対し、S.H.さんは、26.82と著明に高値。S.H.さんの娘さんも測定した結果、1.18とやや高い値で、保因者と考えられた。

今回、ファブラザイム投与にあたって、副作用出現頻度が高いこと、また、投与経験がないことから、我々の施設での投与に慎重な意見も出た。しかし、本人の投与希望が強いことと、地域医療に貢献すべきと考え、以下のインフォームドコンセントを行ない、副作用対策を講じて投与することに決定した。

<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、ゆっくり点滴静注する。

<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。

<副作用時の対応>なるべく対応するが100%はできない。

以上の内容を家族および妹さんに説明したところ、妻は、S.H.さんが、植物状態になりうることに難

色を示したが、最終的に本人の意志を尊重することによって、投与を了承。また、息子さんは、医師の勧めで投与するものと思われていたが、あくまでもS.H.さんの意志で投与することを説明した。このように、なるべく多くの親族に説明することが重要と思われた。

副作用対策として、

1. 本人、家族にインフォームドコンセント実施。
2. ファブラザイム投与日は夜間透析から平日昼間透析に変更。
3. 透析、病棟スタッフに救急蘇生法講義。
4. 疾患、患者、治療薬剤、副作用について、医局会、勉強会で周知。
5. 副作用のチェックリスト作成し投与時に記録。
6. tranilast（リザベン<sup>®</sup>以下リザベン）300mg/day予防内服。
7. ファブラザイム投与日朝、mequitazine（ゼスラン<sup>®</sup>以下ゼスラン）3mg内服。
8. 副作用のチェックリストを作成しファブラザイム投与時に記録。

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。なお、生検などの組織診は、臓器障害が進行していると考えられること、生検にあたって、ある程度の危険が伴うこと、本人が、入院により会社を休みたくなく、まず早期のファブラザイム投与を希望していること、から行わないこととした。また、ジェンザイム社による、ファブラザイム点滴静注の有効性および安全性の検討のため患者登録し、薬剤投与前に、血漿中GL3濃度と抗agalsidase beta IgG抗体検査のため採血を行って、7月2日からファブラザイム投与を開始した。特に自覚症状なく投与継続していたが、8月3日の血液検査でアルカリフォスファターゼ値が、1472IU/lと上昇。トランスアミナーゼもAST(GOT) 77,ALT(GPT) 150IU/lと上昇した（図1）。腹部超音波検査、ウイルス肝炎検査は異常なかったが、血中好酸球数が $323/\text{mm}^3$ から $741/\text{mm}^3$ へと増加していたため、薬剤性肝障害と診断。リザベン内服を中止し、stronger neo-minophagen C（強ミノC<sup>®</sup>以下強ミノC）40mlの透析後静注を開始した。

その後、異常値は徐々に改善したが、8月13日、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。その日は経過観察目的で入院。翌朝の血液検査ではIgEが596(<256)IU/mlと増加していた。また、シャント閉塞しており、後日PTAにて再開通した。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(表3)。

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。その後のファブラザイム投与では、軽い悪寒と発熱が散発的に出現するのみで、ソル・コーテフの投与は行っていない。

#### [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、十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年代にはいり、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製も行われ、ヒト $\alpha$ 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<sup>9)</sup>。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。ゴーシェ病治療薬imiglucerase (セレザイム<sup>®</sup>)では、日本における臨床試験および市販後の安全性定期報告によると、投与症例54例中、14例(25.9%)に副作用が認められ、その主なものは、嘔気・嘔吐、蕁麻疹、発疹、白血球増多が各2例(3.7%)であり、海外も含めると、2365例中、9.8%に副作用が認められ、過敏症を示唆するのは4.4%、その他の副作用は5.4%であった。過敏症が出現した症例のうち5例が、掻痒感、潮紅、蕁麻疹、血管浮腫、胸部不快感、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、チアノーゼが出現し、アナフィラキシー様反応として報告されている。ゴーシェ病では、酵素補充療法を受けた1112例中、酵素製剤に対する抗体発症率は12.8%と比較的少なく、副作用も重篤なものは少ないため、酵素投与前に抗ヒスタミン剤投与は不要といわれている<sup>9)</sup>。一方、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<sup>9)</sup>、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。このような副作用出現率の違いは、疾患の違いのほか、残存酵素活性が、一般にゴーシェ病では20~30%残存しているのに対し、ファブリー病では、ほとんどないことが影響していると考えられている<sup>9)</sup>。本例もファブラザイム投与4回目で、皮膚膨隆疹が出現し、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が、消退する膨隆疹、気道違和感、薬剤再投与により即時的に過敏症状が再現性をもって出現したこと、血中IgEの増加から、即時型(IgE依存型)アレルギーの関与も疑われ、臨床的には、軽いアナフィラキシー様反応であったとも考えられた。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、十分な副作用対策を講じて投与しなければならない。また、本例のように、肝機能障害などの臓器障害や、血栓形成にも注意が必要であるが、肝機能障害が

検査成績

WBC 5500 /mm3	Na 136 mEq/l
RBC 281 × 104 /mm3	K 4.3 mEq/l
Hb 9.8 g/dl	Cl 105 mEq/l
Hct 28.6%	Ca 6.3 mg/dl
Pt 20.2 × 104 /mm3	P 5.1 mg/dl
TP 6.3 mg/dl	Glu 101 mg/dl
Alb 3.3 mg/dl	HbA1c 6.0 %
AST(GOT) 18 IU/l	CRP 0.45
ALT(GPT) 13 IU/l	ANA (-)
ALP 384 IU/l	
(正常値 105~345)	1998/2
	WBC α galactosidase A
BUN 133 mg/dl	2.9 nmol/ml
Cr 11.8 mg/dl	(正常値 49.8~116.4)

表1 検査成績

尿中総GL3種の測定平均値

	Hemizygous male		Heterozygous female		異常率
	有病状態 クレアチニンクリアランス ≥30	無病状態	有病状態	無病状態	
n	7	3	2	7	1,140
mean	15.8	11.3	2.2	0.9	0.8
SD	10.18	14.84	3.03	0.55	0.72
min-max	7.7~37.3	1.7~28.4	0.07~4.4	0.3~1.7	0.08~1.08

患者氏名	採尿日	検査項目	検査値
S.H.	2004/08/13	尿中総GL3	26.82 (μg/mgCr)
		尿中 α-galactosidaseA タンパク	6.36 (ng/mgCr)
		尿タンパク(定性)	2+
S.H.(母)	2004/08/13	尿中総GL3	1.18 (μg/mgCr)
		尿中 α-galactosidaseA タンパク	14.78 (ng/mgCr)
		尿タンパク(定性)	-

(注)東京医科大学医学部  
代謝病検査センター  
小児代謝学研究室

表2 尿中総GL 3値

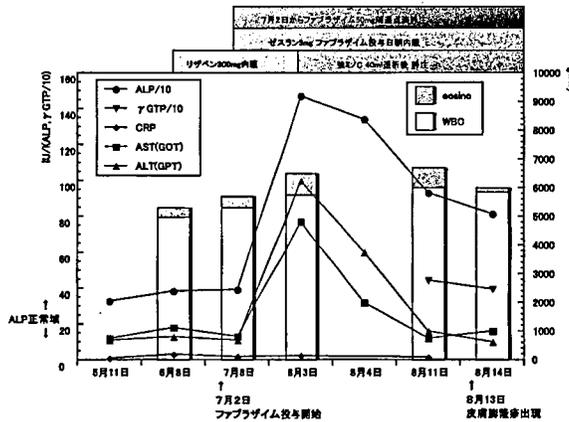


図1 経過表

**SIRIL** DLST検査報告書 **0827** 1 ケビコード  
397 77 39702 49544

カルテNo 00-30-34-4 男性 健康保険 岡谷塩嶺病院 殿  
 採取日 08月27日 材料 全血 提出医師 〇〇〇 先生  
 受付日 16年08月27日 受付No 321248 科名  
 報告日 16年09月06日 検査No OLLA0126 病棟 トナリ  
 発病日 月 日 その他

薬 剤 名	測定値(cpm)	S.I.(%)	判 定		コメント
			陰 性	陽 性	
ファブライム	1771	507		***	
セブレン	491	140	***		
リザベン	441	126	***		
CONTROL	349				

表3 DLST 結果

アナフィラキシー様症状に先行していることから、肝機能異常が、より重篤な副作用出現の予測因子であるとも考えられた。一般に、酵素補充療法では、投与4,5回目で副作用が出現することが多く、本例も投与4回目で副作用が出現したが、その後、徐々に副作用が軽減するといわれている<sup>9)</sup>。その理由は免疫学的寛容とされているが、中和抗体は確認されておらず<sup>9)</sup>、調節性Tリンパ球の増加や、補体結合によるIgG抗体の減少が推測されている<sup>11)</sup>。本症例においても副作用が出現しなくなった理由も、上記の機序によるものと考えられた。また、過敏反応に対しては、本例の経験から、抗アレルギー剤の予防内服と発疹発生時のステロイド剤投与は、今のところ有効と思われる。一方、ファブラザイム投与により血漿中のGL3濃度は低下するが、本例のようにファブリー病の臓器障害が進行した症例では、臨床的治療効果判定が難しい。ジェンザイム社により、ファブラザイム点滴静注の有効性および安全性の検討のため、六ヶ月ごとに血漿中GL3濃度と抗agalactosidase beta IgG抗体検査のため採血が予定されており、その結果も参考になると考えられる。また、自覚症状や心エコーなどの非侵襲検査の経過を観察し、心・血管イベントの発生など生命予後の改善効果のみ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に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<sup>12)</sup>。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。

- 1) Kotanko P et al: Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15:1323-1329,2004
- 2) 中尾正一郎 他:Fabry病は稀な疾患か?左室肥大を有する男性患者におけるFabry病のスクリーニングとその臨床像について.厚生省特定疾患 特発性心筋症調査研究班 平成5年度研究報告集 65-68,1994
- 3) 特発性心筋症に関する調査研究班:難病の診断と治療指針.疾病対策研究会編、六法出版社 463-8: 2001
- 4) Nakao S et al : Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 64:801-7,2003
- 5) Mary HB et al : Natural history of Fabry renal disease. *Medicine* 81: 122-38,2002
- 6) Kouich U et al: Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol* 4:49-51,2000
- 7) 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
- 8) 衛藤能勝 他:小児科診療 66(8): 151-160,2003
- 9) 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
- 10) Desnick RJ et al: Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder. *Ann Intern Med* 138:338-346,2003
- 11) Kemper C et al: Activation of human CD4+ cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype. *Nature* 421(6921):388-92,2003
- 12) 衛藤義勝:ファブリー病.ブレン出版、東京、2004