

12 持続する心機能低下の精査でFabry 病の診断となった維持透析患者に対し、酵素補充療法を施行した1例

松本市立病院腎臓内科¹⁾ 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター²⁾

南澤朋美、本郷茜、高橋京子、赤穂伸二¹⁾ 中村勝哉²⁾

【背景】

Fabry 病は α ガラクトシダーゼ (GL) 活性低下によるグロボトリアオシルセラミド (GL-3) の蓄積により皮膚、血管、心臓、腎臓、眼、耳など様々な臓器障害を来す先天性代謝異常症である。X連鎖劣性遺伝形式をとり、遺伝子変異により幼少期から重度な臨床症状を示す古典型、中年期以降に心臓や腎臓に限局した症状を示す遅発型など臨床所見は多様である¹⁾。根治的治療としての酵素補充療法 (ERT) は、腎/心予後・生命予後の改善効果が認められている²⁾。臓器障害が進行する前の早期治療開始で、より効果が得られることがわかっており³⁾進行後では不可逆的で効果が乏しい報告が散見される。今回、左室駆出率 (LVEF) の低下した心不全 (HFrEF) の精査でFabry 病の診断となった長期透析患者に対し ERT を施行し、効果を認めたため、文献的考察を含め報告する。

【症例】

患者：78 歳男性

主訴：呼吸困難

既往歴：58 歳 甲状腺機能低下症

家族歴：腎不全・心不全・Fabry 病の家族歴なし。

内服歴：サクビトリルバルサルタン 200 mg、ビソプロロールフマル酸 1.25 mg、レボチロキシン 50 μ g、炭酸ランタン 1000 mg、アルファカルシドール 0.25 μ g。

現病歴：X-33 年に、健診で蛋白尿と Cr 1.58 mg/dl の腎機能悪化を指摘された。他院の腎生検で非特

異的糸球体腎炎の診断となり、腎保護療法が開始されたが慢性腎不全が進行した。X-26 年に透析導入となり、以降当院で維持透析となった。X-10 年に心不全症状が続き、精査で重症大動脈弁狭窄症の診断となり、生体弁による弁置換術が施行された。X-7 年に弁機能不全が判明し生体弁で再置換術が施行された。以降透析経過は安定し、心機能も LVEF 50-60%と安定していた。X 年 Y-5 月に心不全症状と急激な心機能低下 (LVEF 28%) を認めた。心保護目的にビソプロロールフマル酸 2.5 mg、サクビトリルバルサルタン 200 mg を開始し、DW (基礎体重) を 4 ヶ月で 4kg 下げたが、改善を認めず X 年 Y 月精査の方針とした。

身体所見：身長 168 cm、体重 (DW) 61.6 kg、体温 36.4 度、血圧 106/68 mmHg、脈拍 54/分、呼吸数 20/分、SpO₂：95% (室内気)。

結膜貧血なし、呼吸音が右肺で低下、心音整・雑音なし、両下腿に軽度浮腫あり、被角血管腫なし。眼科診察にて角膜混濁の指摘なし。

血液検査 (表 1)：BNP 6010 pg/ml と上昇あり。

その他は透析患者として特記事項なし。甲状腺機能はレボチロキシン内服で安定している。

心電図：72 回/分、洞調律、完全右脚ブロックを認める。PR 短縮はなし。左室肥大所見はなし。胸部 X 線：心胸郭比 (CTR) 56.7%、右肺に胸水貯留あり。

心臓超音波：LVEF 37.1%、全周性の壁運動低下あり、左室心筋重量係数 (LVMI) 131 g/m²、三尖弁逆流圧較差 (TRPG) 50 mmHg。弁機能異常なし。

診断・治療経過：右心カテーテルで肺動脈楔入圧

問合せ先：南澤朋美 〒390-1401 松本市波田 4417-180

松本市立病院 (TEL 0263-37-3588)

〈血算〉		T-Bil	0.9 mg/dl	Na	138 mmol/l	〈内分泌〉	
WBC	6340 / μ l	ALP	147 U/l	K	3.9 mmol/l	BNP	6010 pg/ml
RBC	355 万/ μ l	AST	15 U/l	Cl	102 mmol/l	iPTH	148 pg/ml
Hb	11.2 g/dl	ALT	8 U/l	Ca	9.6 mg/dl	T3	2.4 pg/ml
MCV	96.6 fl	LD	174 U/l	P	5.1 mg/dl	T4	1.5 ng/dl
PLT	13 万/ μ l	γ GT	52 U/l	Fe	69 μ g/dl	TSH	6.3 mIU/l
〈生化学〉		BUN	35.1 mg/dl	TIBC	249 μ g/dl		
ALB	3.9 g/dl	CRE	9 mg/dl	Ferittin	103 ng/ml		

表 1: 精査開始時の血液検査

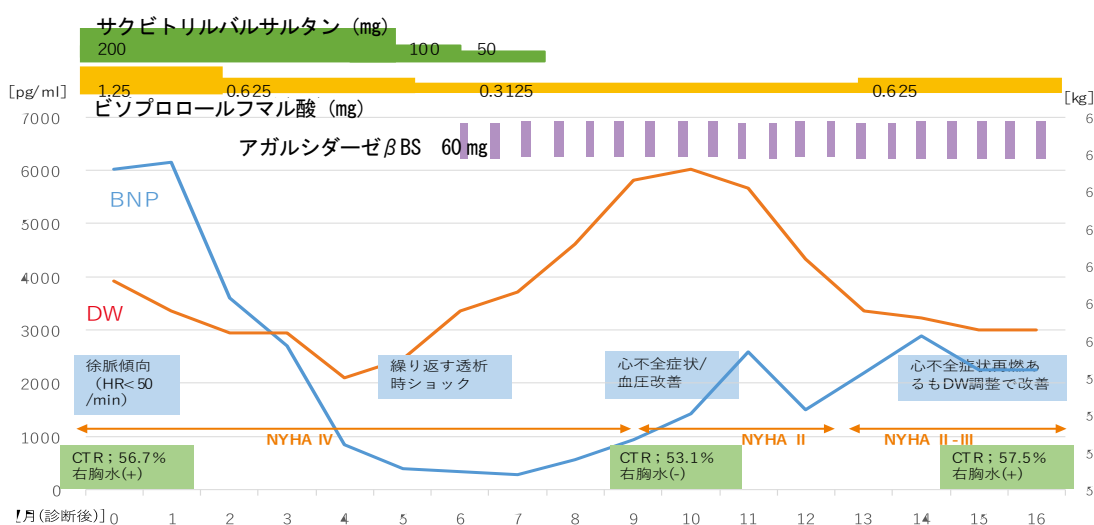


図 1: 診断からの経過

27 mmHg、平均肺動脈圧 34 mmHg、平均右心房圧 16 mmHg、心拍出量/心係数 3.3/1.9 と心内圧高値と低心拍出を認め、心不全病期でステージ D (アメリカ心臓病学会) であった。冠動脈造影では有意な狭窄なく、心筋症が疑われた。高齢でリスクが高く、心筋生検は施行されなかった。二次性心筋症の精査で、白血球中 α GLA 活性が 0.5 nmol/mg protein/h (正常値: 49.8~116.4, カットオフ: 男性<5.0、女性<7.0) と低値で、Fabry 病の診断となった。なお、トランスサイレチン型 (ATTR) 家族性アミロイドーシスも鑑別に TTR 解析を施行したがバリエーションを認めず否定的だった。A 病院遺伝子診療部で、遺伝子検査 (検体: 末梢血由来ゲノム DNA、解析方法: クリニカルシーケンス、

対象遺伝子: GLA) で、ミスセンスバリエーション

(NM-000169.2:c.335G>A, p.Arg112His) が判明した。これは Fabry 病における主要な遺伝子変異の一つで、臨床的特徴として、遅発型で症状は比較的軽度とされる⁴⁾。本例も幼少期に特徴的な所見がなく、臓器障害が心臓・腎臓に局限しており遅発型の経過であった。以上より、心筋生検は施行されていないが、HFrEF の原因として、Fabry 病の影響を考えた。ERT は臓器障害が末期で、効果が乏しいと考え開始しなかった。透析条件を前希釈オンライン血液透析濾過から前希釈オンライン併用間歇補充型血液透析濾過へ変更し、DW 調整と心保護薬による内服加療を継続した。DW を診断後 4 ヶ月 (month 4) までに 59.0 kg へ下げ、検

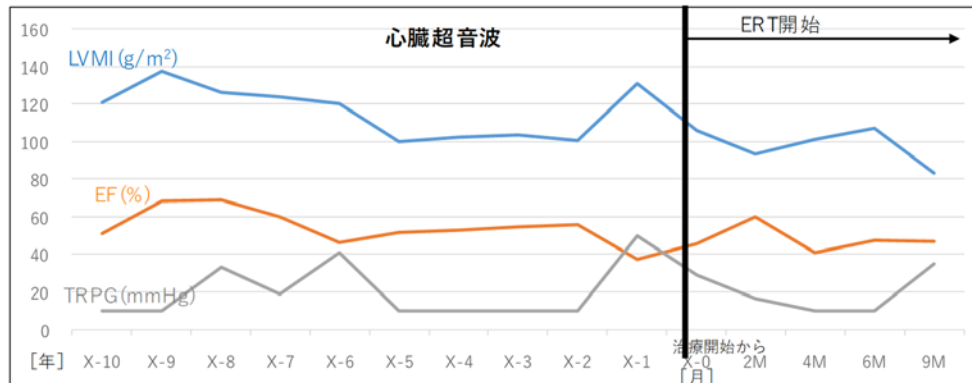


図2：心臓超音波の経時的変化

査上BNPは281 pg/mlまで低下したが、呼吸困難と倦怠感は改善せず、また透析困難症を認めるようになった。透析中のノルアドレナリン使用が必要となり、DWを上げざるを得ず、month 6にはDWを60.8 kgまで上げたが透析困難症は更に悪化した。非透析時も70/40 mmHg台の低血圧が続き、それによる頻回な失神や日常生活動作の低下を認め、サクビトリルバルサルタンも中止した。また、month 1より40/分台の徐脈が続きmonth 6にはビソプロロールフマル酸を0.3125 mgまで減量した。透析条件の変更、心保護薬、DW調整では心不全のコントロールが困難で、ERTに踏み切る方針とした。month 7より2週毎のアガルシダーゼβBS 60 mg (1 mg/kg)の投与を開始した。非透析日に投与を開始し、副作用や投与中の血圧変動を認めず安全に投与できたため、month 9より透析中の投与に変更した。month 10より自宅血圧、透析中の血圧が100-130/50-80 mmHg台で安定するようになり、透析中の昇圧剤も不要となった。心不全症状は治療開始前NYHA IVであったがmonth 10までにNYHA IIに改善した。month 12に心不全が再燃したが、以前のような透析困難症は認めずDWの調整で対応し、month 16にかけて改善傾向である(図1)。体内のGL-3蓄積を反映する血漿lyso-Gb3濃度は、開始前2.1 nmol/l(非

Fabry病の基準値; 0.53 ± 0.09)と基準より高値だったが、month 9、month 14は感度以下であった。胸部X線は、診断時CTR 56.7%と拡大あり肺鬱血と右胸水貯留も認めていたが、month 10ではCTR 53.1%に改善し、肺鬱血や胸水も消失した。心臓超音波では、LVEFは治療開始時～開始後9ヶ月はおおむね45%以上で推移した。左室肥大の指標となるLVMIは治療開始時106 g/m²、開始後9ヶ月では83.3 g/m²であった。TRPGは治療開始時50 mmHgだったが、開始後2～9ヶ月は正常範囲である(図2)。心電図は治療開始前後で変化を認めなかった。

患者家族に行ったFabry病の検査では、娘と、その息子に同じ遺伝子変異を認めた。2人とも臓器障害進行前の無症状の段階で、治療(シャペロン療法)を開始することができた(図3)。

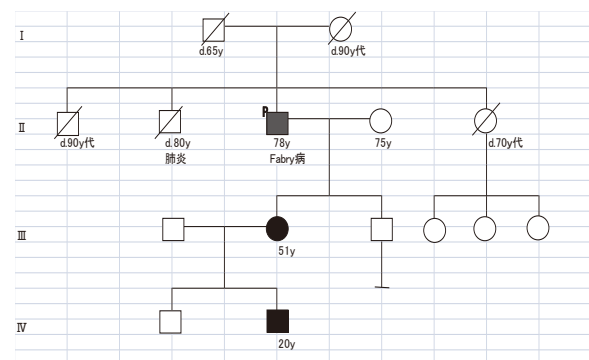


図3：本患者の家系図

【考察】

透析患者の Fabry 病における ERT は、長期的な心予後、生命予後について大規模な研究結果は乏しく、不可逆的な臓器障害の回復は難しい。しかし特徴的な疼痛などの症状の改善や、心肥大の進行を遅らせる報告もあり⁵⁾透析患者においても ERT は効果が期待できる可能性がある。そのため、当初は保存的加療のみで経過観察の方針としたが、症状が増悪したため ERT を開始し、開始後 3 ヶ月より前述のように、透析困難症、低血圧、心不全症状の改善を認めた。心保護薬の継続や DW 調整が困難であった状況において臨床的な改善を認めており、ERT の効果が大きいと考える。客観的な治療反応性の指標としては FASTEX⁶⁾、血漿 lyso-Gb3 濃度⁷⁾ が有用とされる。特に lyso-Gb3 濃度は経時的推移により治療抗体の出現の有無も推測することができる。本例は治療開始後 2 ヶ月で速やかに感度以下となり、その後も再上昇を認めていない。また FASTEX の cardiac system score に準じて、心臓超音波、NYHA 分類で評価を行った。10 年前から現在までの LVMI、LVEF の推移をみると、治療開始後の LVMI は改善を認め、また LVEF は悪化せず推移している (図 2)。また NYHA 分類は前述のように治療開始後 3 ヶ月で改善を認めている。既報にない、長期透析歴がある患者への ERT 施行で、臓器障害が進んだ状態での治療開始であったが、臨床症状の改善及び、更なる臓器障害の抑制が得られていると考える。

Fabry 病は、心筋細胞に GL-3 が蓄積することにより左室肥大を発症し、組織学的には心筋細胞の空胞変性と線維化が進行し、心不全に至る。ERT により心筋に蓄積した GL-3 の減少、LVMI の減少が報告されている⁸⁾。一方で、透析患者においては、高血圧や骨ミネラル代謝異常による心肥大、動脈硬化進行による心筋虚血、弁膜症合併などの心臓自体の障害に加え、体液異常、貧血、慢性炎

症、尿毒症など様々な要素が関与し心不全に至る (透析心)⁹⁾。本例は弁膜症手術歴がある長期透析例であり、透析心の影響も十分考えられ、どの程度 Fabry 病が影響しているか判断しがたい状況だった。しかしこのような症例においても、ERT の有用性は大きいと考える。なお、透析患者に対する ERT は限外濾過に伴い血液が濃縮され、 α GLA 濃度が高値となるため透析中の投与がより効果的とされている¹⁰⁾。本例も、非透析時の投与において問題ないことを確認し、速やかに透析中の投与に切り替え継続している。また動物実験においてアガルシダーゼ β BS は、アガルシダーゼ β 、 α と比較しリソソームのシャトル輸送に関わるカチオン非依存性マンノース-6 リン酸受容体への親和性が高く、心臓・腎臓における α GLA 活性上昇及び、Gb3 濃度の低下がより得られたとの報告がある¹¹⁾。アガルシダーゼ β BS は ERT の中で最も有効性が高い可能性があり、本例の薬剤選択は適切だったと考える。

慢性透析患者の死因割合は、2021 年まで心不全が最多であり¹²⁾、透析患者の予後改善において心不全管理は非常に重要である。上記に加え透析患者の Fabry 病においては、無治療で 5 年生存率 41%と予後不良¹³⁾であり、少しでも早期の診断、治療が望ましい。また本人の診断が、家族の早期診断、治療にもつながる。以上より、本例のように、若年で透析導入となった患者、または腎不全の原疾患がはっきりしない患者、心肥大・心不全を合併している患者など、少しでも疑わしい透析患者には、積極的な Fabry 病の評価を検討すべきと考える。

著者の利益相反 (conflict of interest:COI) 開示：本論文に関連して特に申告なし。

【参考文献】

- 1) 澤井摂, 桑原聡. Fabry 病の酵素補充療法と今後の治療の展望. 自律神経. 58:216-221, 2021.

- 2) Beck M, Hushes D, Kampmann C et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry outcome survey analysis. *Mol Genet Metab Rep.* 3:21-27, 2015.
- 3) Germain DP, Charrow J, Desnick R J et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 52:353-358, 2015.
- 4) Sakuraba H, Tsukimura T, Togawa T et al. Fabry disease in a Japanese population-molecular and biochemical characteristics. *Mol Genet Metab Rep.* 17:73-79, 2018.
- 5) Migani R, Feriozzi S, Schaefer RM et al. Dialysis and Transplantation in Fabry Disease: Indications for Enzyme Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5:379-385, 2010.
- 6) Mignani R, Pieruzzi F, Berri F et al. Fabry STabilization indEX (FASTEx) :an innovative tool for the assessment of clinical stabilization in Fabry disease. *Clin Kidney J.* 9:739-747, 2016.
- 7) Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol.* 22:843-849, 2018.
- 8) 金子洋子、楊川堯基、林苑子ら. 心肥大を呈した Fabry 病維持透析患者の 1 剖検例. *日内会誌.* 108:999-1006, 2019.
- 9) Hirata H, Nitta K, Inaba M et al. JSDT Guidelines for CVD in HD Patients (Chapter 3:Heart Failure) . *The Apher Dial.* 16:399-402, 2012.
- 10) Kosch.M, Koch HG, Oliveira JP et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 66:1279-1282, 2004.
- 11) Tsukimura T, Shiga T, Togawa T et al. Comparative study on incorporation of three recombinant human α -galactosidase A drugs (agalsidases) into cultured fibroblasts and organs/tissues of Fabry mice. *Mol Genet Metab Rep.* 40:101118, 2024.
- 12) 花房規男、阿部雅紀、常喜信彦ら. 我が国の慢性透析療法の現況 (2022 年 12 月 31 日現在) . *透析会誌.* 56 :473-536, 2023.
- 13) Nagata A, Nasu M, Kaida Y et al. Screening of Fabry disease in patients with chronic kidney disease in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 37:115-125, 2022.