

Fabry 病の心病変に対する酵素補充療法の効果： 男女間での臨床経過の比較

藤原 優子¹ 大橋 十也^{1,2} 小林 正久¹
井田 博幸^{1,2} 衛藤 義勝^{1,2}

¹東京慈恵会医科大学小児科学講座

²東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所遺伝子治療研究部

(受付 平成 19 年 8 月 25 日)

THE CARDIAC EFFECTS OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY FOR FABRY DISEASE: COMPARISON OF CLINICAL COURSE BETWEEN FEMALE AND MALE PATIENTS

Masako FUJIWARA¹, Toya OHASHI^{1,2}, Masahisa KOBAYASHI¹,
Hiroyuki IDA^{1,2}, and Yoshikatsu ETO^{1,2}

¹*Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine*

²*Department of Gene Therapy, Institute of DNA Medicine, The Jikei University School of Medicine*

Background: Fabry disease is a rare, X-linked recessive lysosomal storage disease caused by deficient activity of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase. The resultant progressive accumulation of the enzyme's substrates in tissue causes profound clinical consequences, such as kidney failure, heart disease, and cerebrovascular disease. Of these clinical symptoms, cardiac involvement most significantly affects prognosis. Enzyme replacement therapy can reportedly prevent such clinical events. Objective: The object of this study is comparing the efficacy of enzyme replacement therapy for cardiac involvement of Fabry disease between female and male patients. Methods: Forty-two patients with Fabry disease (14 female and 28 male) were enrolled in this study. All patients received intravenous infusions of agalsidase beta (1 mg/kg every 2 weeks). The primary end point was the time to the first cardiac event (new arrhythmia, new ST-T change, development of left ventricular hypertrophy, worsening of mitral regurgitation or aortic regurgitation, or thickening of ventricular wall as judged by electrocardiography and echocardiography). The cumulative incidence of cardiac events was analyzed retrospectively with the Kaplan-Meier method. The statistical significance was evaluated with the Log-rank test. Results: No difference between male and female patients was found in the cumulative incidence of newly developed arrhythmias or atrioventricular conduction disturbance ($p=0.0598$), newly developed ST-T change ($p=0.9793$), newly developed left ventricular hypertrophy ($p=0.5071$), newly developed or worsening myocardial hypertrophy ($p=0.9860$), worsening mitral regurgitation ($p=0.6071$), or worsening aortic regurgitation ($p=0.2990$). Conclusions: Our study suggests that there is no difference in the clinical course of enzyme replacement therapy for cardiac lesions between male and female patients.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2007; 122: 295-304)

Key words: Fabry disease, enzyme replacement therapy, arrhythmia, left ventricular hypertrophy, mitral regurgitation, aortic regurgitation

I. 緒 言

Fabry 病 (Fabry disease; 以下 FD) は α -galactosidase の欠損により、低汗症、四肢痛、腎病変、心病変、脳血管病変を呈する X 連鎖性劣性の遺伝性疾患である¹⁾。本症の基本病態は進行性にグロボトリアオシルセラミド (GL-3) をはじめとする糖脂質が血管内皮細胞、平滑筋細胞、神経節細胞に沈着し^{2)~4)}、細胞の機能不全を引き起こすこととされている。様々な FD 症状の中でも、腎病変、心病変⁵⁾⁶⁾、脳血管病変は本症の予後を大きく左右する。本症は X 連鎖性劣性の疾患であるため Hemizygotte の男性では著明な酵素の低下を認め重篤な症状を呈する。一方、Heterozygotte の女性は、X 染色体の賦活化の偏りにより症状を呈することがある。また一般的に男性より軽症であるとされていた^{7)~11)}。しかし最近、Mehta ら¹²⁾ および Deegan ら¹³⁾ の 300 例以上の大規模コホートを対象とした検討では男女で重症度に差がないと結論しており、今まで考えられていた以上に女性において心病変を含め様々な症状を呈することが分かってきた。

一方、本症に対する治療は最近まで対症療法のみであったが、最近、根本治療として酵素補充療法 (Enzyme replacement therapy; 以下 ERT) が開発された^{14)~16)}。本邦においても 2004 年 4 月、および 2007 年 2 月にそれぞれ 2 つの酵素製剤 (agalsidase beta, agalsidase alpha) が承認され、ERT が可能となり¹⁷⁾¹⁸⁾、我々の施設でも 50 例以上の FD 患者に ERT を行ってきた。

ERT 開始のガイドライン¹⁹⁾ では男性 hemizygotte は診断し次第、女性 heterozygotte は症状を呈したら ERT の開始を推奨しており、男性において積極的に ERT を開始すべきとしているが、男女でその ERT の効果を検討した報告はない。

そこで今回、東京慈恵会医科大学附属病院通院中の agalsidase beta (Fabrazyme, Genzyme 社) により ERT を行っている FD 患者を対象に心病変に対する ERT の効果を男女間で比較した。

II. 対象と方法

1) 対象患者

酵素測定、遺伝子解析、家族歴、尿中 GL-3 定性により診断を確定した FD 患者のうち、我々の施設で ERT を 11 週以上投与した 42 例を対象とした (Table 1)。性別は女性 14 人、男性 28 人である。女性は全例 heterozygotte あった。

2) ERT の実施方法

ERT の有効性・副作用についてのインフォームドコンセントを得た後、ガイドラインに従い¹⁹⁾、男性患者は診断が確定後ただちに、女性患者は症状が出現したのちに開始した。

ERT の実施方法は agalsidase beta (Fabrazyme, Genzyme 社) 1 mg/kg を 2 週おきに静脈内投与することとした。

agalsidase beta はチャイニーズハムスター卵巣細胞にヒト α -galactosidase cDNA 導入し大量発現した後、培養上清より精製したものである。agalsidase beta は細胞膜の糖鎖レセプターを介し、細胞内に取り込まれ、ライソゾームに局在し、ライソゾーム内の蓄積した GL-3 を分解するとされている。

3) 心病変の評価

心病変の評価は ERT 開始前 (以下ベースライン)、以後 12 カ月ごとに行い、不整脈・刺激伝導障害・ST-T 変化・左室肥大については標準 12 誘導心電図を用い、左室心筋肥厚、僧帽弁閉鎖不全 (mitral regurgitation: 以下 MR)、大動脈弁閉鎖不全 (aortic regurgitation: 以下 AR) については心エコー検査を用いて後方視野的に行った。心電図の評価は 41 例を、心エコーの評価は 42 例全例を対象とした。

心電図の ST 低下は J 点から 0.08 秒の点で測定し、J 型では 1 mm 以上、その他は 0.5 mm 以上の低下を異常所見とした。ST 上昇は J 点で測定し、1 mm 以上を異常所見とした。また T 波は I・II・III・aVF・V3-6 での陽性 T 波、それ以外の誘導は陰性 T 波を正常とし、あわせて年齢による変化を加味して、それ以外を異常所見とした。

ボルテージクライテリアでの左室肥大 (Left ventricular hypertrophy; 以下 LVH) 所見は

Table 1. Patients' characteristics at baseline

	sex	age at initiation of ERT (yo)	Mainz score	arrythmia	ST-T change	LVH	myocardial hypertrophy	MR	AR	renal function	follow-up (months)
1	F	19	0		-	-	-	-	-	good	20
2	F	22	0		-	-	-	trivial	-	good	23
3	F	32	0		-	-	-	-	-	good	23
4	F	38	1		-	-	-	-	-	good	29
5	F	40	9	PVC	+	+	-	trivial	mild	good	22
6	F	41	11		+	-	-	mild	-	good	12
7	F	47	11		+	+	-	trivial	trivial	good	42
8	F	49	15		+	+	+	mild	-	good	36
9	F	50	11		+	+	-	trivial	mild	CRI	34
10	F	54	12	PVC			+	-	-	good	20
11	F	56	8		+	+	+	-	-	good	22
12	F	57	11		+	-	+	trivial	-	good	30
13	F	61	11	II°AVB	+	+	+	-	-	good	10
14	F	66	15		+	+	+	trivial	-	good	20
15	M	5	0		-	-	-	-	-	good	24
16	M	5	0		-	-	-	-	-	good	22
17	M	12	7		-	+	-	trivial	-	good	28
18	M	15	1		-	-	-	mild	-	good	12
19	M	16	0		-	-	-	-	-	good	50
20	M	23	0	PVC	-	-	-	-	-	good	46
21	M	23	0		-	-	-	-	-	good	44
22	M	23	3		+	-	-	trivial	-	good	82
23	M	23	3		-	-	-	moderate	-	good	19
24	M	26	1		+	-	-	trivial	-	good	32
25	M	27	9		+	+	-	trivial	-	good	28
26	M	27	3		+	-	-	trivial	-	good	80
27	M	30	2		-	-	-	mild	-	good	80
28	M	30	15		+	+	+	mild	trivial	CRI	25
29	M	30	1		-	-	-	trivial	mild	good	36
30	M	33	1		-	-	-	trivial	-	good	63
31	M	33	3		+	+	-	mild	trivial	good	37
32	M	34	8		-	-	+	-	-	CRI	73
33	M	35	1		-	-	-	mild	-	CRI	82
34	M	35	1		-	-	-	-	-	good	33
35	M	38	11		+	+	+	mild	-	CRI	67
36	M	39	9		+	+	-	trivial	-	good	30
37	M	39	3		+	-	-	trivial	-	good	14
38	M	40	1		-	-	-	-	-	good	36
39	M	42	15		+	+	+	mild	-	ESRD	29
40	M	45	15		+	+	+	moderate	moderate	ESRD	21
41	M	58	15	Af	+	-	+	trivial	-	CRI	15
42	M	60	19	III°AVB	+	+	+	mild	-	good	42

M: male

F; female

PVC; paroxysmal ventricular contraction

Af; atrial fibrillation

AVB; atrioventricular block

MR; Mitral regurgitation

AR; Aortic regurgitation

CRI; chronic renal insufficiency (Cr>1.2 mg/dl)

ESRD; end stage renal disease (which patient needed renal transplantation, hemodialysis, or peritoneal dialysis)

RV5, 6 が 2.6 mV 以上とした。

心エコー検査での左室駆出率(left ventricular ejection fraction: 以下 LVEF)・拡張末期心室中隔壁厚・拡張末期左室後壁厚の計測は、左室短軸 M-mode を用いた。心室壁肥厚の定義は壁厚が 12 mm 以上を心室壁肥厚とした²⁰⁾。

MR は一般に心臓カテーテル検査での左室造影による僧帽弁逆流の程度により重症度を評価されている。Sellers 分類で 1 度は横隔膜付近の大動脈が造影されるころによく左房全体が造影される。2 度は左房全体が造影される頃に、造影剤が大動脈弓に達している。3 度は左房全体が造影される頃に、上行大動脈の中央に造影剤が達する。4 度は大動脈が造影される前に、左房全体が造影される。MR は左室造影の Sellers 分類に即した逆流ジェットの到達距離によって心エコー検査で半定量的評価を行い、左房を 4 分割し、軽症の順に trivial, mild, moderate, severe に分類した²⁰⁾。

AR の重症度は大動脈造影での Sellers 分類により判定される。1 度は大動脈造影でジェット流のみを認める。2 度はジェット流とともに左室全体がうすく造影される。3 度ではジェット流はなく、左室全体が濃く造影される。4 度は大動脈より左室のほうが濃く造影される。今回の検討で、AR は同様に大動脈造影による Sellers 分類に即した心エコー検査による半定量的評価を行い、軽症の順に到達距離が僧帽弁前尖までの 1 度を trivial, 乳頭筋手前の 2 度を mild, 左室内腔 2/3 までの 3 度を moderate, 心尖部まで達する 4 度を severe と分類した²⁰⁾。

4) 心イベントの定義

心電図のイベントの定義は新たな不整脈・刺激伝導異常の出現、ST-T 変化の出現・ST-T 変化を有する誘導部位の増加増悪、ボルテージクライ

テリアによる LVH の出現とした。心エコー検査でのイベントの定義は心室中隔壁厚または左室後壁厚いずれかが 12 mm 以上となる、あるいは肥厚がベースラインで認められた例は壁厚の 1 mm 以上の増大、MR, AR の段階の進行とした (Table 2)。

5) Mainz score²¹⁾ の評価

心病変に関する Mainz score とは、心エコー検査所見・心電図所見・ペースメーカー使用の有無をポイント化し、重症度を定量化する方法である。心病変全体の重症度判定としてベースラインの心病変に対する Mainz score を評価した。Mainz score はベースラインですでに重症である症例の増悪に関しては score の上昇がなく、進行度の評価には不向きである。

6) コンプライアンスの評価

コンプライアンスの評価として、1 カ月あたりの平均投与回数を男女で比較した。

7) 追跡率

2 例は経過中 ERT 継続拒否のため、その時点で追跡を中止した。追跡率は 95.2% であった。

8) 統計学的検討方法

心電図・心エコー検査での男女別イベントの累積発症率を Kaplan-Meier 法を用いて Log-rank test で検討した。ERT 開始年齢・コンプライアンスは Student's *t*-test で、Mainz score は Mann-Whitney test で男女間を比較検定した。いずれも $P < 0.05$ で有意差があると判定した。

なお本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認上、行った。

Table 2. Definition of the cardiac event

Electrocardiography	1	new arrhythmia or atrioventricular conduction disturbance
	2	development of ST-T change
	3	development of left ventricular hypertrophy judged by voltage criteria
echocardiography	1	development of myocardial hypertrophy (>12 mm) or more than 1 mm increment of myocardial wall in case which has myocardial hypertrophy at baseline
	2	progression of mitral regurgitation
	3	progression of aortic regurgitation

III. 結 果

1. ベースラインでの評価 (Table 1)

1) 心疾患の臨床的重症度

ERT 開始年齢は女性 45.1 ± 14.0 (平均±標準偏差) 歳, 男性 30.2 ± 13.2 (平均±標準偏差) 歳で女性の方が高齢であった ($p=0.0001$). しかし, Mainz score によりベースラインでの心疾患の重症度を評価すると女性 8.21 ± 5.40 (平均±標準偏差), 男性 5.25 ± 5.90 (平均±標準偏差) で男女間に差は認めなかった ($p=0.1257$).

2) 心電図

ベースラインでの不整脈・刺激伝導障害を女性 14 例中 3 例に, 男性 28 例中 3 例に認めた. 女性の不整脈・刺激伝導障害の内訳は心室性期外収縮 (paroxysmal ventricular contraction; 以下 PVC) が 2 例 (患者 5, 10), II 度房室ブロックを 1 例 (患者 13) であった. 男性の不整脈・刺激伝導障害の内訳は PVC が 1 例 (患者 20), 心房細動 (atrial fibrillation: 以下 Af) 1 例 (患者 41), III 度房室ブロック 1 例 (患者 42) であった. III 度房室ブロックを呈していた例ではベースライン時すでに恒久的ペースメーカーの挿入がされていた. ST-T 変化は女性で 13 例中 9 例に, 男性で 28 例中 13 例に認めた. ボルテージクライテリアによる LVH の所見は女性 13 例中 7 例で, 男性 28 例中 9 例で認めた.

3) 心エコー検査所見

ベースラインで心室中隔壁厚または左室後壁厚いずれかが 12 mm 以上の心室壁肥厚を認めた症例は女性 14 例中 6 例 (患者 8, 10, 11, 12, 13, 14), 男性 28 例中 7 例 (患者 28, 32, 35, 39, 40, 41, 42) であった.

ベースラインで MR を女性 14 例中 8 例 (患者 2, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14), 男性 28 例 20 例 (患者 17, 18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42) に認めた.

また, AR は女性 14 例中 3 例 (患者 5, 7, 9), 男性 28 例中 4 例 (患者 28, 29, 31, 40) に認めた.

4) 腎機能

今回の検討とは直接関係はないが, FD の重要な臨床症状であるため, 腎機能障害を評価した. 腎機能障害の定義は血清クレアチニン値が 1.2 mg/

dl 以上を異常とした. 女性では 14 例中 1 例に腎機能障害を認めたのみであったが, 男性では 28 例中 7 例に腎機能障害を認めた.

5) 観察期間

平均の観察期間は女性 24.5 カ月 (10-42 カ月), 男性 41.1 カ月 (12-82 カ月) であった.

2. 心電図イベントの累積発症率

1) 不整脈・刺激伝導障害 (Fig. 1)

累積発症率は長期にみると男性の方が高い傾向であったが, 統計学的には男女間で差がなかった ($p=0.0594$).

イベント発症例の詳細は女性ではベースラインで PVC を認めその後, 上室性期外収縮を認めた例 (患者 5), ベースライン時に II 度房室ブロックを認め, その後完全房室ブロックに移行しペースメーカーの植え込みを行った例 (患者 13), ベースラインでは不整脈・刺激伝導障害が認められなかったが, その後無症候性の QT 延長症候群に移行した例であった (患者 8).

一方, 男性でのイベント発症例の心電図はいずれもベースラインは全例洞調律であったが, その後 1 例は I 度房室ブロック (患者 26), 1 例は完全右脚ブロック (患者 33) の刺激伝導異常が出現し, 1 例は不整脈として Af (患者 37) が出現した.

ベースラインに認めた不整脈・刺激伝導障害が ERT 継続中に消失・頻度の減少した所見を改善と定義すると, 2 例で改善があった. 2 例とも男性で, 1 例はベースラインで認められた PVC が消失し

arrhythmia/atrioventricular conduction disturbance

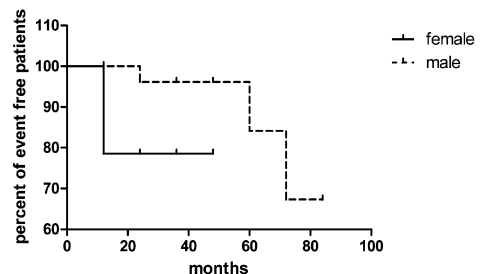


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of the cumulative incidence of clinical event regarding arrhythmia or atrioventricular conduction disturbance during ERT in male and female patients. There are no statistical differences between male and female patients ($p=0.0594$, Log-rank test).

(患者 20), 1 例は 50 歳時に III 度房室ブロックとなり恒久的ペースメーカー移植を行い, 60 歳で ERT を開始した症例で, ベースラインではすべてペースメーカーリズムであったが 45 回目投与よりペースメーカーリズムと一部に洞調律が混在するようになった (患者 42).

2) ST-T 変化 (Fig. 2)

累積発症率は, $p=0.9793$ で男女間に有意な差がなかった.

イベント発症した女性は 13 例中 2 例 (患者 1, 5) で, ERT 開始年齢が 19 歳, 40 歳と女性としては早期に ERT を開始した例であった. 男性は 28 例中 6 例にイベント発症をした (患者 23, 28, 29, 32, 35, 36).

ベースラインで認めた ST-T 変化の誘導部位が減少した例を ST-T 変化の改善と定義すると, 改善を 4 例 (患者 25, 27, 37, 41) に認めた. これら改善例は全て男性であった.

3) ボルテージクライテリアによる LVH の出現 (Fig. 3)

累積発症率は, $p=0.5071$ で男女間に有意な差がなかった. イベント発症例は男性の 1 例のみであった (患者 41).

3. 心エコー検査でのイベントの累積発症率

1) 心筋肥厚 (Fig. 4)

心筋肥厚のイベント発症の累積発症率は, $p=0.9860$ で男女間に差を認めなかった. 心筋肥厚のイベント発症した女性 14 例中 2 例 (患者 13, 14) で, いずれも 61 歳, 66 歳で ERT を開始した年長例であった. 男性は 28 例中 5 例でイベントが発症した (患者 28, 32, 35, 39, 42).

また, ベースラインで認めた心筋肥厚が 1 mm 以上減少したことを改善と定義すると, 女性 1 例 (患者 8), 男性 2 例 (患者 40, 41) で改善を認めた.

2) MR のイベント発症の累積発症率 (Fig. 5)

MR に関しても, $p=0.6071$ で, 男女間で累積発症率に差を認めなかった.

女性は 14 例中 3 例にイベント発症した. イベント発症の内訳は, ベースラインで MR を認めなかった 1 例 (患者 10) に trivial MR が出現, 1 例 (患者 13) に mild MR が出現, 1 例 (患者 5) はベースラインで trivial MR であったが mild MR に悪化した.

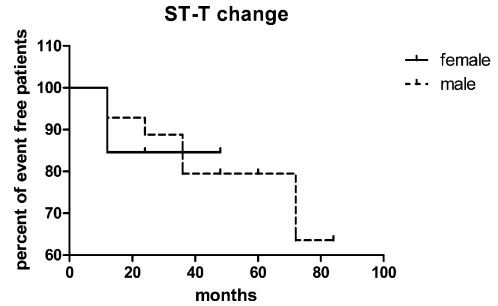


Fig. 2. Kaplan-Meier analysis of the cumulative incidence of clinical event regarding ST-T change during ERT in male and female patients. There are no statistical differences between male and female patients ($p=0.9793$, Log-rank test).

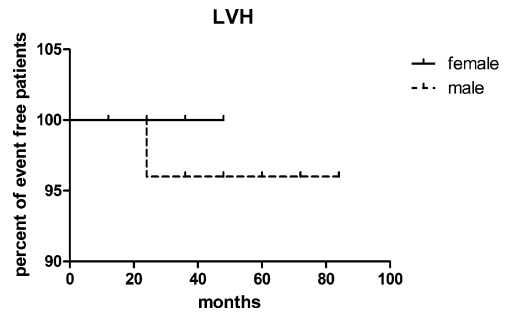


Fig. 3. Kaplan-Meier analysis of the cumulative incidence of clinical event regarding LVH during ERT in male and female patients. There are no statistical differences between male and female patients ($p=0.5071$, Log-rank test).

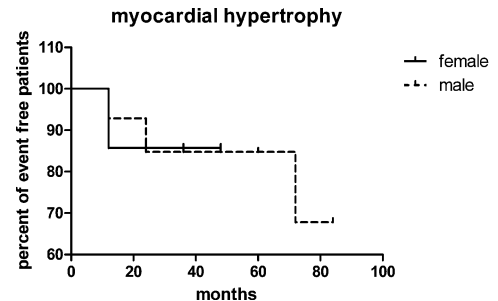


Fig. 4. Kaplan-Meier analysis of the cumulative incidence of clinical event regarding myocardial hypertrophy during ERT in male and female patients. There are no statistical differences between male and female patients ($p=0.9860$, Log-rank test).

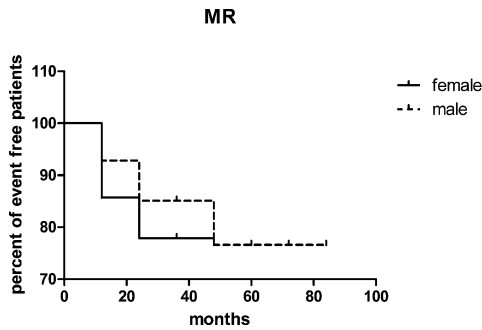


Fig. 5 Kaplan-Meier analysis of the cumulative incidence of clinical event regarding mitral regurgitation during ERT in male and female patients. There are no statistical differences between male and female patients ($p=0.6071$, Log-rank test).

男性は28例中5例でイベント発症した。イベント発症の内訳は、ベースラインでMRを認めなかった8例のうち3例(患者19, 34, 38)にtrivial MRが出現, 1例にmild MR(患者32)が出現した。さらにベースラインでtrivial MRであった1例(患者33)はmild MRに進行した。

MRの程度が1つ以上減少した場合をMRの改善と定義した。ベースラインでMRを認めた女性8例中3例(患者7, 8, 15)はMRを認めなくなり, 1例はベースラインであったmild MRがtrivial MRに改善(患者6)した。ベースラインでMRを認めた男性20例中5例でMRが改善し3例は消失(患者24, 27, 36), 2例はtrivial MRに軽快した(患者28, 39)。

3) ARのイベントの累積発症率 (Fig. 6)

ARについても, $p=0.2990$ で, 男女間で累積発症率に差を認めなかった。

女性では14例中, 1例(患者4)にイベント発症した。その内訳はベースラインでARを認めなかったが, trivial ARが出現した。

男性では28例中, 2例にイベント発症した。ベースラインでARが無かった2例で1例(患者34)にtrivial ARが, 1例(患者35)にmild ARが出現した。

ARの程度が1つ以上減少した場合を改善と定義した。改善を2例に認めた。何れも女性であり, ベースラインでtrivial ARの1例(患者7)とmild ARの1例(患者5)でARはその後消失し

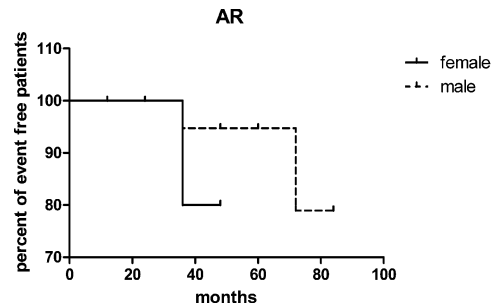


Fig. 6 Kaplan-Meier analysis of the cumulative incidence of clinical event regarding aortic regurgitation during ERT in male and female patients. There are no statistical differences between male and female patients ($p=0.2990$, Log-rank test).

た。

心エコー検査で評価したLVEFは経過中全例で60%以上に維持された。

4. コンプライアンスの評価

ERTの1か月あたりの平均投与回数は女性 1.93 ± 0.36 回/月, 男性 1.81 ± 0.28 回/月であった。両群でのコンプライアンスに関して有意差は認めなかった($p=0.2298$)。

IV. 考 察

FDに対するERTはそれまで根本的な治療のなかった本疾患にとり画期的な治療である。

ERTの有効性は腎臓の病理学的改善をエンドポイントとした臨床試験(agalsidase beta)¹⁶⁾, 痛みに対する効果をエンドポイントとした臨床試験(agalsidase alpha)¹⁴⁾によりその有効性と安全性が確認され, 2つの製剤が世界的には承認されている。本邦においても両製剤の臨床試験が行われやはりその有効性, 安全性が確認され2つの製剤が承認されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

本症の心病変としては心筋肥厚, 弁膜症, 乳頭筋肥大⁶⁾, 心電図でのPR間隔短縮と房室ブロック, 左室肥大を特徴とする。

agalsidase betaの心病変に対する報告は病理学的検討で心毛細血管内皮細胞におけるGL-3沈着が改善したことがまず報告された¹⁵⁾。臨床的効果に関しての心臓に関する報告としては症例報告であるがPR短縮が改善され, かつLVEFが改善した例の報告²²⁾がある。またWiedermannら²³⁾

や Spinelli²⁴⁾ は、それぞれ 9 例、16 例の FD 患者で ERT により、LV mass の減少を報告している。また Beer ら²⁵⁾ は MRI で心病変に対する ERT の効果を評価し、ベースラインで心筋膠原繊維増加のない群では左室心筋重量と左室拡張容量が減少したと報告している。

また、腎機能障害がある例の心病変への ERT 効果についての報告は、Pisari ら²⁶⁾ が透析施行中の 9 例について報告している。ERT により左室心筋重量の変化はないが、増加度は 6% から 3% に減少した。つまり、悪化傾向を減少させる効果があったとしている。

agalsidase alpha に関しては、QRS 間隔が ERT により改善したという報告や¹⁴⁾²⁶⁾、ベースラインで完全右脚ブロックが ERT により改善したという報告もある。

女性の ERT の効果の論文は Baehner ら²⁷⁾ の agalsidase alpha を用いた報告のみである。15 例の女性患者で、41 週の評価で LV mass が $148.1 \pm 10.17 \text{ g/m}^2$ より $122.5 \pm 9.43 \text{ g/m}^2$ と有意に低下したと報告している。

以上、FD の心病変に対する ERT の効果をまとめると、刺激伝導障害の改善、LVEF の改善、増大する左室肥大速度の低下など、本症の心病変に有効とする報告が数多く認められる。

一方、FD は X 連鎖性劣性遺伝病であるが X 染色体の不活化の偏りにより女性にも発症するが、心病変を含む症状は男性においてより発症頻度が高く、また重症度も高いとされていた^{17)–11)}。

しかし 2001 年の MacDermot らの 98 例の男性患者²⁸⁾ および 66 例の女性患者²⁹⁾ を対象とした検討では、男女それぞれ、胸痛・動悸を 56%、52.5% に、左室肥大を 88%、19% に、弁膜症を 29%、47.6% に発症し、女性の発症頻度も男性にかなり近いと報告している。最近の Mehta ら¹²⁾ の 366 例の男女患者を対象とした多数患者の解析結果でも、狭心症、不整脈、呼吸困難などの心症状の有病率は男女それぞれ 69%、65%、左室肥大はそれぞれ 40%、28% であり、男女とも相当数の患者が心症状を呈するとしている。また、女性 FD 患者 303 例を対象とした自然歴に関する検討¹³⁾ でも男性との比較はないが、胸痛 15%、動悸 20%、左室肥大 26% とやはり相当数の女性が心症状を

呈し、年齢とともに心・腎・神経症状が悪化するとしている。

以上、現在までの報告には ERT が FD の心病変に効果のあること、女性も男性と同程度の心病変を発症することが明らかになってきたが、男女間で ERT の効果を比較した報告はない。

また、一般的に FD に対する ERT は進行してしまった病変を改善させることは困難であり、将来起こりえる臨床イベントをどの程度予防できるかが重要な点である³⁰⁾。

そこで今回は当院で agalsidase beta の治療を行っている症例で男女間の心臓に関する臨床イベントの累積発症率を historical cohort 研究にて比較検討した。

今回の評価項目にした、心電図所見での新たな不整脈・刺激伝導障害の出現、新たな ST-T 変化の出現、ボルテジクライテリアによる LVH の出現および、心エコー所見では心筋壁厚の進行、MR の出現および進行、AR の出現および進行に関しては男女でその治療経過に差を認めなかった。よって心臓に対する ERT の治療経過は今回の評価項目に関しては、男女で差を認めないという結果であった。

本研究の問題点としてはサンプル数が少ないことがあげられる。交絡因子としては ERT 開始年齢、ベースラインにおける心病変の重症度、ERT のコンプライアンスなどが挙げられる。サンプル数が少ないことに関しては、本症は希少疾患であるため症例数を集めることは困難であるが、本邦で ERT を受けている FD 患者が 250 例程度であることを考えると 42 例は十分に本邦 FD の治療状況を反映できる症例数であると思われた。交絡因子として考えられるベースラインでの心病変の重症度に関しては、女性の方が有意に高齢であり病期が進行している可能性があるが、FD で広く使用されている Mainz Score²¹⁾ の心臓に限った項目の点数は男女間で差がなくベースラインにおける心臓病変の病期は男女間で差がないものと思われた。次に ERT のコンプライアンスであるが、1 カ月あたりの投与回数は男女間で差はみとめられなかった。以上より本研究により得られた結果は考えられる交絡因子の影響は少ないと思われた。

以上、今回の検討では、治療後の心病変の経過に男女間で差が認められなかった。これには次の2つの可能性がある。一つはもともと男性のほうが心病変の予後は悪いが治療によって女性と同等となった。これは男性の方が効果がより高いということになるが、もともと男性は女性と異なり酵素活性が完全に欠損しており、当然、GL-3の沈着も多いため男性の方が効きやすいとは考えにくい。2つ目として女性も男性と同様に心病変が進行し、かつ治療効果も男性と同様であったということが考えられる。いずれにせよ今回の検討では、プラセボコントロールがないので実際の効果について結論をだすことは今回の検討よりは困難である。既に製剤は市販されているため、本邦ではプラセボコントロールをおく研究は困難であるが、未治療 historical cohort との比較は可能であるかもしれない。現在、世界的な本症の登録システムの構築が進んでおり、未治療のFDの自然歴が明らかにされれば、その比較が可能となるであろう。その結果、男女間におけるERTの効果の差をより明確にできると考えている。

V. 結 語

心症状へのERTの効果は男女で経過に差がないことが明らかとなった。今後、historical cohort との比較などを行えばERT効果の男女差をより明らかにできるものと思われた。

稿を終えるにあたり、本研究にご協力いただきました東京慈恵医科大学附属病院生理機能検査室の諸兄に深謝いたします。

文 献

- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidase deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hills; 2001. p. 3733-74.
- Becker AE, Schoorl R, Balk AG, van der Heide RM. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Am J Cardiol 1975; 36: 829-35.
- Desnick RJ, Blieden LC, Sharp HL, Hofchire PJ, Moller JH. Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. Circulation 1976; 54: 818-25.
- Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. Am Heart J 1977; 93: 699-705.
- Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with fabry's disease. Am Heart J 2000; 139: 1101-8.
- Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. J Inherit Matab Dis 2001; 24(Suppl2): 75-83.
- Sakuraba H, Yanagawa Y, Igarashi T, Suzuki Y, Suzuki T, Watanabe K, et al. Cardiovascular manifestations in Fabry's disease. Clin Genet 1986; 29: 276-83.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. J Med Genet 2001; 38: 769-75.
- Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXXI, 1995: rare disease in renal replacement therapy in the ERA-EDTA registry. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 (Suppl 7): 4-20.
- Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. Kidney Int 2002; 61: 249-55.
- 藤原優子, 大橋十也, 衛藤義勝. Fabry 病の心血管病変に対する酵素補充療法の評価. 神経内科 2005; 62: 49-55.
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry outcome survey. Eur J Clin Invest 2004; 34: 236-42.
- Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero M-A, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry outcome survey. J Med Genet 2006; 43: 347-52.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin III HA, Howard A, Sabnis L, Moore D, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease.

- JAMA 2001; 85: 2743-9.
- 15) Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001; 61: 711-22.
 - 16) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.
 - 17) 衛藤義勝, 大橋十也, 宇都宮保典, 藤原優子, 水野愛子, 乾 幸治 ほか. 日本人ファブリー病患者における酵素補充療法: 第II相オープン試験の結果. *小児科診療* 2003; 8: 1435-44.
 - 18) 衛藤義勝, 大橋十也, 今井裕一, 厚東篤生, 松本義也, 宮武邦夫 ほか. ファブリー病患者に対する α -ガラクトシダーゼA補充療法の多施設臨床試験成績. *小児科臨床* 2003; 56: 133-43.
 - 19) Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338-46.
 - 20) 日本超音波検査学会 監修. 心臓超音波テキスト. 東京: 医歯薬出版; 2002. p.101-66.
 - 21) Beck M. The Mainz severity Score index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. *Acta Paediatr* 2006; 95 (Suppl): 43-6.
 - 22) Waldek S. PR interval and the response to enzyme replacement therapy for Fabry disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1186-7.
 - 23) Wiedermann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108: 1299-301.
 - 24) Spinelli L, Pisari A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase β improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 2004; 66: 158-65.
 - 25) Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppe S, Machann W, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1515-8.
 - 26) Pisari A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, Abbaterusso C, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 2006; 46: 120-7.
 - 27) Baehner F, Kampmann C, Whubra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: result of a phase IIIB study. *Inherit Metab Dis* 2003; 26: 617-27.
 - 28) MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750-60.
 - 29) MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 769-75.
 - 30) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77-86.