

EVIDENCE BASED MEDICINE

臨床に直結する

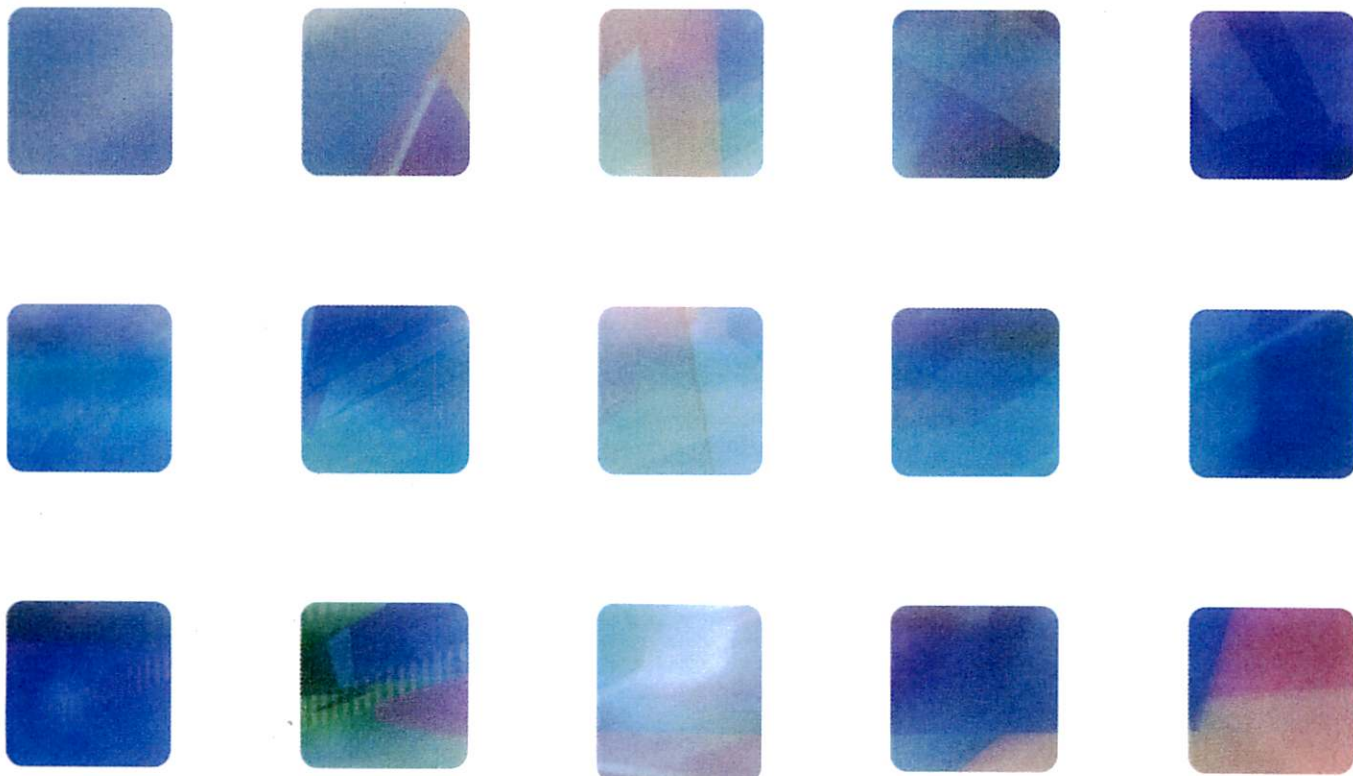
腎疾患治療の エビデンス

第2版

ベッドサイドですぐに役立つリファレンスブック

編集

小林正貴 南学正臣 吉村吾志夫
東京医科大学茨城医療センター教授 東京大学教授 昭和大学藤が丘病院教授



文光堂

Fabry病

酵素補充療法

吉田一浩・成田一衛

Fabry病に対する遺伝子組み換え α -galactosidaseは有効か？

Fabry病患者では、 α -Gal Aの遺伝子異常により、細胞内のライソゾームにおける α -Gal A活性が低下または欠損している。この結果、 α -Gal Aの主な基質であるグロボトリアオシルセラミド(Gb3)が進行性に蓄積し、さまざまな臨床症状をもたらすことが知られている。Fabry病の治療薬としてヒト遺伝子組み換え α -Gal A (agalsidase alfa, Replagal[®], agalsidase beta, Fabrazyme[®])が開発された。どちらの薬剤も、四肢末梢の疼痛軽減、治療薬投与前後の腎生検組織において、血

管内皮細胞中のGb3量が減少したことが証明された。一方、腎臓における主たるGb3の蓄積細胞である、糸球体上皮細胞や遠位尿細管では細胞中のGb3量に変化はみられなかった。腎機能低下抑制効果については、治験自体が小規模のこともあり有意差は得られなかったが、酵素補充療法を受けている群で、eGFR低下速度は軽減していた。今後、酵素補充療法により、腎合併症の進展抑制や神経系合併症の発症抑制、生命予後の改善などが疫学調査から明らかにされることを期待している。

Fabry病に対する酵素補充療法のrandomized controlled trial(RCT)

● Fabry病に対する酵素補充療法のrandomized controlled trial(RCT)(表1)

報告者	症例数	治療薬	投与量・投与間隔	観察期間	主要評価項目	有効性
①Schiffmann	26 (男性のみ)	agalsidase alpha	0.2mg/kg・ 2週に1回	24週	神経痛	神経痛軽減 腎の糸球体内皮細胞へのGb3蓄積軽減
②Eng	58 (女性2例を含む)	agalsidase beta	1mg/kg・ 2週に1回	20週	糸球体内皮細胞におけるGb3の蓄積が消失した例の割合	治療群の69%で糸球体内皮細胞へのGb3の蓄積が消失 皮膚や心臓の血管内皮細胞でもGb3の蓄積が減少
③Banikazemi	82	agalsidase beta	1mg/kg・ 2週に1回	35ヵ月	治療により、腎・脳・心血管系合併症と死亡の複合イベントの発症を遅延させることができるか	イベントの発症遅延効果を認めた特にeGFR > 55mL/min/1.73m ² の例で、治療の有益性が高い

①JAMA 2001 ; 285 : 2743 ②N Engl J Med 2001 ; 345 : 9 ③Ann Intern Med 2007 ; 146 : 77

NIHにおいて α -Gal A活性の測定によってFabry病と確定診断された26名のヘミ接合体を有する18歳以上の男性を対象として、二重盲検RCTが行われた。agalsidase alpha (治療群、

Replagal[®], 0.2mg/kg) とプラセボを用いて、それぞれ2週間に1回の頻度で合計12回(24週)の点滴治療が行われた。治療群では、有意に血清と尿中のGb3値が低下していた。主要評価項目であ

る、質問票を用いた神経痛の評価も治療群で有意に改善していた。この研究では治療前後に腎生検も実施され、治療群ではメサンギウム領域の拡大が是正され、血管内細胞のGb3も減少していた。しかし、腎臓内の他の細胞にみられるGb3は治療群においても治療前後に変化はみられなかった。酵素補充療法の腎機能に対する影響を調べる目的に、イヌリンクリアランスを比較すると、治療群が $6.2\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 低下したのに対して、プラセボ群では $19.5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 低下していた。しかし、両群間には統計学的な有意差は証明できなかった。加えて、酵素補充療法による蛋白尿減少効果も明らかではなかった。本研究では、酵素補充療法により神経痛の有意な改善は示せたが、腎保護作用については統計学的な優位性を示すことができなかった。次に、この試験に参加し酵素補充療法を受けているにもかかわらず持続的な腎機能低下が認められた11例に対して、酵素補充療法の頻度を1週に1回に増加させる検討を行った。酵素補充療法の頻度を増加させる直前のeGFR $54\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、GFR変化率 $-8.0\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{year}$ であったのに対して、治療頻度を増やして2年後に測定したGFR変化率は $-3.3\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{year}$ に改善していた。この腎機能保持作用が、酵素補充量を倍に増やした影響なのか、ACE阻害薬やARBなどの薬剤の影響なのかについては、コントロールとの比較を行っておらず確定的なことはいえない。

agalsidase betaを用いたRCTも報告されている。女性2名を含む58名のFabry病患者を対象として、agalsidase beta (治療群, Fabrazyme[®], $1.0\text{mg}/\text{kg}$)とプラセボを用いた多施設、二重盲検RCTが行われた。agalsidase betaとプラセボは2週に1回点滴静注され20週間観察した。その後すべての患者がagalsidase betaの投与を受ける延長試験も計画された。主要評価項目は腎臓の糸球体内皮細胞へのGb3沈着が消失した例の割合とした。治療群に割り付けられた29例のうち20例(69%)では、20週間の治療後の腎生検において、微小血管の血管内皮細胞にGb3の沈着は全く認めなかった。一方、プラセボが投与された29例では、すべての例(0%)において微小血管の血管

内皮細胞のGb3量には治療前後で全く変化がみられなかった。同様に、治療群では皮膚や心臓の微小血管の血管内皮細胞へのGb3の沈着も減少していた。一方で、神経痛に関しては治療群とプラセボ群の間に有意な差はみられなかった。治療による腎臓への影響を調査する目的に延長試験開始後6ヵ月の時点で腎生検を行った。二重盲検時にプラセボに割り付けられた例も実薬に割り付けられた例もともに、糸球体内皮細胞からの完全なGb3の除去が観察され、血管平滑筋やメサンギウム細胞、皮質間質細胞からも相当量のGb3が除去されていた。一方、糸球体上皮細胞や遠位尿管上皮細胞のGb3の除去はわずかにとどまっていた。この試験はさらに54ヵ月にわたって延長された。糸球体内皮細胞からの完全なGb3の除去はこの期間中維持されていた。54ヵ月の時点で多くの例の腎機能データは血清クレアチニン、eGFRともに維持されていた。しかしながら治療開始時に尿蛋白が多くかつ硬化糸球体に比率が多かった6例は進行性に腎機能が悪化していた。

Fabry病患者において、agalsidase betaによる治療が、腎・心血管・脳血管イベントと死亡の複合エンドポイントの発症を遅らせることができるかについて検討するために、9ヵ国41施設において82例の軽度から中等度の腎機能書害を有するFabry病患者を対象として、二重盲検RCTが行われた。agalsidase beta (治療群, $1\text{mg}/\text{kg}$)またはプラセボを2週に1回の頻度で点滴静注を行い、最大35ヵ月(中央値18.5ヵ月)観察した。プラセボ群に割り付けられた31例中13例(42%)と治療群に割り付けられた51例中14例(27%)にイベントが発生した。ベースラインの尿蛋白量で補正したintention-to-treat解析では、プラセボ群に比較して治療群において、初めてイベントが発生するまでの期間を遅らせられる傾向(ハザード比 0.47 [95% CI $0.21 \sim 1.03$]; $P = 0.06$)が明らかになった。プロトコルを遵守した例に症例を限定すると、プラセボ群と比べて治療群では有意にイベントが発生するまでの期間が遅延(ハザード比 0.39 [95% CI $0.16 \sim 0.93$]; $P = 0.034$)させられることが明らかになった。最も治療の恩恵を受けることができる群を解析したところ、ベースライ

ンの eGFR が $55\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上に保たれている群であることも明らかになった。

ヨーロッパを中心に Fabry 病の自然経過や酵素補充療法の効果などを検討するために The Fabry Outcome Survey (FOS) データベースが作成された。このデータベースを用いて agalsidase alpha による酵素補充療法を 1 年間または 2 年間継続することによる、腎機能、心臓サイズ、疼痛、QOL に及ぼす影響について調査した。データベースに登録された 545 例の Fabry 病患者のうち、314 人が酵素補充療法を受けていた。少なくとも 12 ヶ月治療を受けていた例が 188 例、少なくとも 2 年間治療を受けていたのが 92 例で、平

均治療期間は 17 ヶ月、最大治療期間は 56 ヶ月であった。agalsidase alpha を用いた治療によりベースラインで軽度から中等度の腎機能障害を有する患者の eGFR を一定に保っていること、心エコーで評価する心サイズもベースラインで若干心拡大を認めた例において減少していること、疼痛スコアおよび QOL の改善を認めることが明らかになった。これらの臨床所見の改善はヘミ接合体の男性患者とヘテロ接合体の女性患者でも同様に認められた。以上から、Fabry 病患者における酵素補充療法は患者の臨床所見を改善すること、さらには Fabry 病の自然経過を改善させる可能性があることが示された。

現時点における Fabry 病に対する酵素補充療法の考え方

- 現在使用可能な agalsidase alpha および agalsidase beta のどちらの薬剤を用いた酵素補充療法においても、腎糸球体内皮細胞への Gb3 の蓄積は抑制可能である (エビデンスレベル II)。腎機能悪化、脳・心血管系イベント発症および死亡を複合エンドポイントとした時、agalsidase beta を用いた酵素補充療法はイベントの発症を遅延させる。以上の事実から、酵素補充療法は、腎臓の血管内皮細胞への Gb3 の蓄積を抑制することを目的に、何らかの腎合併症を有するすべての Fabry 病患者に適用されるべきである。さらに、腎合併症が出てからなるべく早い段階から治療が開始されるべきである。今後、早期からの酵素補充療法による Fabry 病患者の生命予後改善効果が証明されることが期待される。

検印省略

臨床に直結する
腎疾患治療のエビデンス

定価 (本体 8,500円 + 税)

2003年 5月20日 第1版 第1刷発行
2012年 10月 7日 第2版 第1刷発行

編者 こばやし まさき なんがく まさおみ よしむら あしお
小林 正貴, 南学 正臣, 吉村 吾志夫
発行者 浅井 宏祐
発行所 株式会社 文光堂
〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7
TEL (03) 3813-5478 (営業)
(03) 3813-5411 (編集)

©小林正貴・南学正臣・吉村吾志夫, 2012

印刷・製本: 公和図書

乱丁, 落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-8306-2028-7

Printed in Japan

- ・本書の複製権・上映権・譲渡権・翻訳権・翻案権・送信にかかわる権利・電子メディア等で利用する権利は、株式会社文光堂が保有します。
- ・本書を無断で複製する行為 (コピー, スキャン, デジタルデータ化など) は、私的使用のための複製など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学, 病院, 企業などにおいて、業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、使用範囲が内部に限られるものであっても私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。
- ・**JCOPY** ((社) 出版者著作権管理機構 委託出版物)
本書を複製 (コピー) される場合は、そのつど事前に (社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。