

# 三度の出産を経験した ヘテロ接合体ファブリー病の一例

嵯峨大介、山岸 剛  
さが医院

## Case Report: Fabry heterozygous female patient who has given birth three times

Daisuke Saga, Tsuyoshi Yamagishi  
Saga Clinic

### ＜緒言＞

ファブリー病はライソゾームの加水分解酵素である $\alpha$ ガラクトシダーゼの活性低下により、分解されるべき糖脂質グロボトリニアオシリセラミド(Gb3)が血管内皮細胞や心筋細胞、神経節細胞をはじめとする全身の組織や体液中に蓄積する疾患である<sup>1)</sup>。血管の内皮細胞にGb3が蓄積することにより血管の狭小化をきたし、脳梗塞や狭心症、心筋梗塞、網膜中心動脈閉塞などの虚血性疾患を発症する。腎臓の尿細管上皮や糸球体内皮・上皮細胞に蓄積して蛋白尿や腎機能障害を、心臓の心筋細胞や弁膜・刺激伝導路に蓄積して心肥大や弁膜症、不整脈を、神経節細胞に蓄積して四肢疼痛を呈することになる(表1)。 $\alpha$ ガラクトシダーゼ遺伝子はX染色体に存在するため、X染色体連鎖の遺伝形式をとる。正常アレルと変異アレルを有するヘテロ接合体の女性は保因者となり、Lyonの仮説で説明されるように、正常アレルを有するX染色体が不活性化される割合が高ければファブリー病症状が出現することになる。疼痛に対してジフェニルヒダントインやカルバマゼピンを、腎障害に対してレニン-アンギオテンシン系阻害薬が用いられてきた。伝導障害に対して抗不整脈薬が用いられるなど、これまで対症療法が中心であった。 $\alpha$ ガラクトシダーゼ酵素製剤が開発され、本邦では2004年4月にアガルシダーゼ $\beta$ が薬価収載され、酵素補充療法が開始され、2007年にはアガルシダーゼ $\alpha$ が承認された。ヘミ接合体の男性患者はもとより、ヘテロ接合体の女性患者でも適応が拡大されてきている。当院で酵素補充療法を行われているヘテロ接合体ファブリー病患者が三度の妊娠・出産を経験したので報告する。

表1 ファブリー病の障害臓器と臨床症状

障害臓器	臨床症状
中枢神経	脳血管障害
末梢神経	四肢の疼痛、知覚障害
心臓	左室肥大、弁膜症、不整脈、冠動脈障害
腎臓	腎血管障害、糸球体内皮細胞障害、尿細管間質障害
眼	渦巻き状角膜混濁、白内障
耳	聴力障害、耳鳴、めまい
皮膚	被角血管腫、発汗低下
消化器	腹痛、下痢、嘔吐

### 〈症例〉

患者：35歳 女性。

既往歴：6歳頃までてんかん発作あり。

現病歴：幼少時から発熱時の疼痛や汗のかきにくさを自覚していたが、日常生活に支障を来すことがなかったため放置していた。X年（23歳）、叔母がファブリー病と診断されたために、家系内の酵素活性を測定された際に（Gb3 7.2 μg/mL）ヘテロ接合体ファブリー病と診断された（図1）<sup>2)</sup>。同年12月20日から、新潟大学医歯学総合病院で酵素補充療法を開始された。

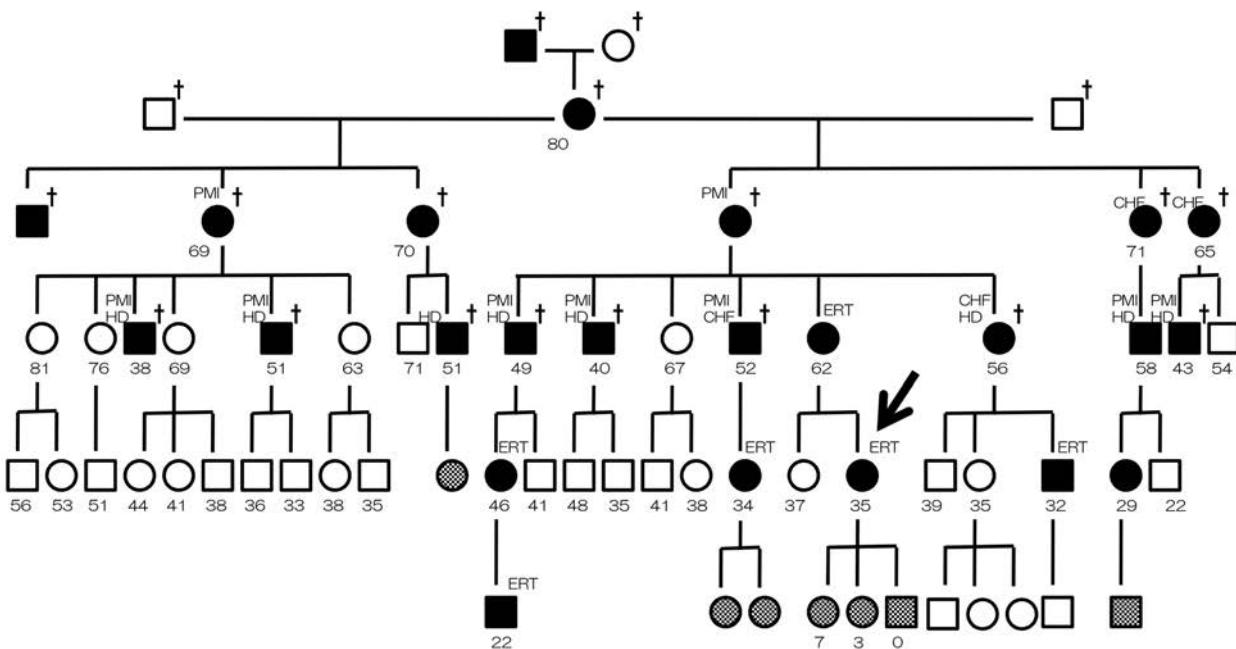


図 1 家系図

### 〈経過〉

酵素補充療法開始時からアガルシダーゼ  $\beta$  (1 mg/kg) を使用された。就職のために秋田に転居したX+1年3月から、秋田赤十字病院で酵素補充療法を継続された。アガルシダーゼ  $\beta$  の供給が困難となり、X+5年7月から、アガルシダーゼ  $\alpha$  (0.2g/kg) に切り替えられ、酵素補充療法を継続された。酵素変更前後の血漿Gb3濃度検査施設の違いから測定方法が異なり、Gb3とceramide trihexoside (CTH) で単純比較はできないが、おおむね変化なく経過した(図2)。X+7年4月から、当院で酵素補充を開始された。経過を通じて、心臓機能及び腎機能は良好に維持できていた。

X + 8年6月、職場で急に手足の痙攣が起り、立ち上がれなくなるというエピソードがあった。同日、同僚に連れて来院した。来院時、額に汗をかき、手足末梢の疼痛を認めた。安静にして、補液を行うことにより、症状は徐々に改善した。職場の空調に不具合があり、室内が高温になっていた状況に加えて、発汗調節が十分できないことが脱水状態を引き起こしたと考えた。

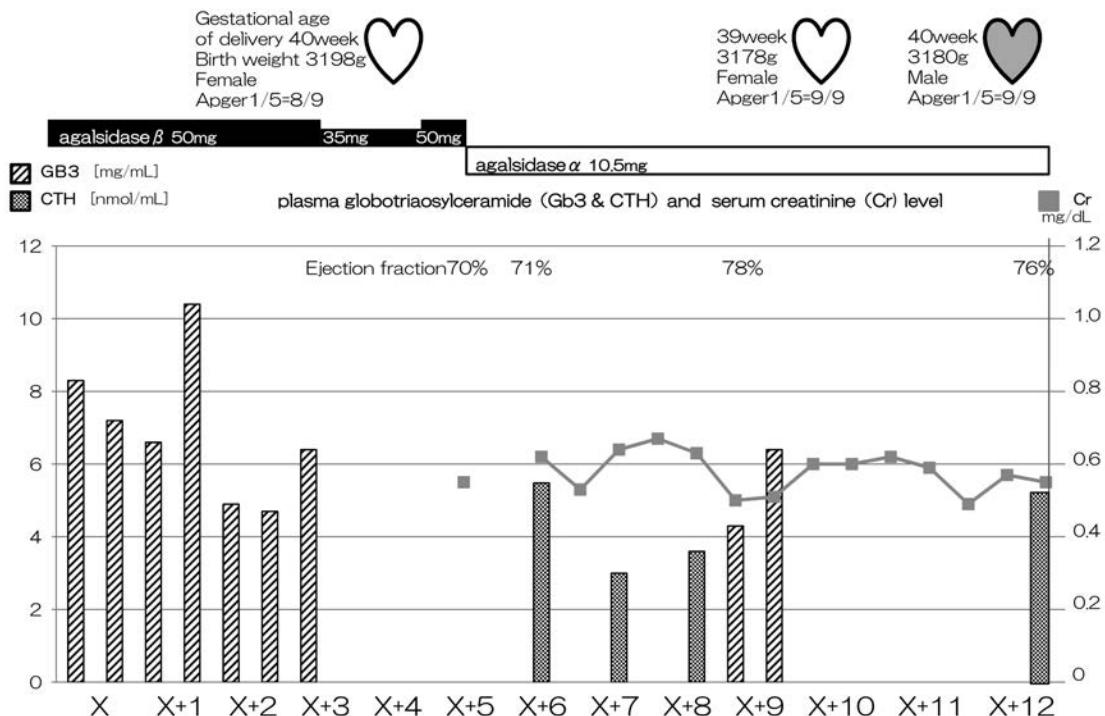


図2 治療経過と出産

X+4年6月に新潟大学医歯学総合病院で第1子（女性）を、X+9年5月に秋田赤十字病院で第2子（女性）を出産した。X+12年4月、同院で第3子（男性）を出産した。3回の妊娠に際して、酵素補充療法の中止は希望されず、補充療法継続下での出産を選択した。周産期の経過を含めて、副作用の出現はなかった。

### ＜考察＞

アガルシダーゼ $\alpha$ と $\beta$ の添付文書には「妊娠または妊娠している可能性がある婦人への酵素補充療法は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに投与すること。」と記載されており、現段階での妊娠中の酵素補充療法は積極的に推奨されていない。日本循環器学会は、ファブリー病を肥大型心筋症類似の病態を示す疾患に挙げており、妊娠に伴う循環動態の変化により生じる母体及び児へのリスクを十分に説明するとともに、病態に合わせた観察基準を作成するよう推奨している<sup>3)</sup>。また、妊娠中のファブリー病患者は健常者と比べると有意に高血圧となる頻度が高く、ファブリー病症状が増強する傾向にあるとされる<sup>4)</sup>。

ファブリー病の妊娠・出産に際して、酵素補充療法の有無がはっきりとした報告は9例ある（表2）<sup>5)6)7)8)9)10)11)12)</sup>。補充酵素の内訳はアガルシダーゼ $\alpha$ の使用が3例で、アガルシダーゼ $\beta$ の使用が6例であった。安全性が確立していないことを理由に、懷妊直後及び妊娠4週で酵素補充療法を中止した症例が2例あった(case 4とcase 9)。そのうち1例(case 9)で、疼痛症状増強のために、妊娠14週で酵素補充療法を再開している。7例が酵素補充療法を継続しながら出産に至っている。すべての症例で安全に出産したと報告されている。酵素補充療法下での出産での有害事象の報告はなかった。

表2 ファブリー病の酵素補充療法と妊娠・出産

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Present case		
Age at pregnancy	34	37	22	26	29	36	20	24	33	28	32	35
Age at diagnosis	15	30	13	25	28	12	20	21	30	23	23	23
Gene mutation	NA	L415P	C52A	L275F	L275F	C56X	G375E	R310X	A143T	T410P	T410P	T410P
Age at ERT	31	35	21	25	28	34	22	21	32	23	23	23
ERT	alpha	beta	beta	beta	beta	beta	alpha	beta	alpha	beta	alpha	alpha
under ERT	continue	continue	continue	start at 8wk	continue	break at 4wk	continue	continue	resume at 14wk	continue	continue	continue
Gestational age at delivery	37	38	38	40	40	38	40	NA	36	40	39	40
Birth weight	3010	3300	3120	3100	3400	2885	2734	NA	2790	3198	3178	3180
Apgar1	9	9	10	NA	NA	2	8	NA	9	8	9	9
Apgar5	10	10	10	NA	NA	9	9	NA	10	9	9	9
newborn sex	male	male	male	female	female	female	female	female	male	female	female	male
newborn mutation	NA	affected	unaffected	unaffected	unknown	unaffected	affected	affected	unaffected	unknown	unknown	unknown
proteinuria	0.45g/day	-	4.87g/day	0.40g/day	0.25g/day	-	0.3g/day	0.7g/day	+	-	-	-
neurological symptoms	joint stiffness	-	neuropathic pain	sense deficit	-	-	-	acro-paresthesia	burning pain	pain	pain	pain
skin lesion	-	angio-keratoma	hypohidrosis	-	angio-keratoma	-	-	-	angio-keratoma hypohidrosis	hypohidrosis	hypohidrosis	hypohidrosis
gastrointestinal symptoms	diarrhoea cramps	-	diarrhoea	-	-	diarrhoea cramps	-	-	-	-	-	-

NA: not available

ERT: enzyme replacement therapy

本症例のように同一症例で酵素補充療法を継続しながら複数回出産した報告はこれまでに確認できない。また、異なる補充酵素を使用して出産を経験した初めての報告になる。安全性を確保するためには、多くの症例の蓄積が必要になる。我々は経験を一つ一つ積み重ねて、エビデンスの構築を図っていく必要がある。

生まれてきた子供たちの発汗調節はうまくいっているようであるが、適切な時期に遺伝子カウンセリングを行い、最適な治療へと導いていければと考えている。

近頃、経口シャペロン療法薬が発売になり、適応症例では治療の幅が大きく広がった（本症例の遺伝子型はミガーラスタッフに対する反応性は期待できず残念ながら単独療法の適応ではなかった。）。ヘミ接合体の男性患者では小児期早期から尿中Gb3が増加していることにより、臓器への蓄積が始まっているとされる。四肢疼痛症状の初発時期が4～5歳であり、この時期が酵素補充療法の開始時期の目安とされる。治療開始時期の男児にとって、注射治療が内服治療で代替えできるメリットははかり知れない。これまでファブリー病治療に踏み切れなかった症例の治療開始時期を前倒しにすることが出来るかも知れない。また、アガルシダーゼβのバイオシミラー薬が発売になり、より多くのファブリー病患者が酵素補充療法を治療の選択肢に加えることができるようになり、高額になり続ける医療費の削減につながればと期待する。

### ＜結語＞

ファブリー病患者にとって酵素補充療法は欠かせない治療法となりつつある。妊娠・出産という人生の中でも非常に重要な時期に安全な治療法を提供することが、我々医療人の責務と考える。異なる補充酵素を使用しながら複数回の安全な出産を経験したことがアガルシダーゼの安全性を確保

---

するためのエビデンスになったと考える。エビデンスの蓄積が次世代のファブリー病患者の明るい未来につながることを期待する。

＜引用文献＞

- 1) Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al.: Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 276: 1163-7, 1967.
- 2) 成田一衛、丸山弘樹、下条文武：Fabry病の治療—酵素補充療法の適応について—、神経内科 62: 56-61、2005.
- 3) 丹羽公一郎、青見茂之、赤木禎治、他 日本循環器学会：心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン（2010年改訂版）.  
<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010niwa.h.pdf>
- 4) Homes A, Laney D, et al.: A Retrospective Survey Studying the Impact of Fabry Disease on Pregnancy. JIMD Report 384: 57-63, 2014.
- 5) Wendt S, Whybra C, Kampmann C, et al.: Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. J Inherit Metab Dis 28: 787-8, 2005.
- 6) Juan M. Politei: Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. J Obstet Gynaecol Res 36: 428-9, 2010
- 7) Dominique P. Germain, Patrick Bruneval, Thi-Chien Tran, et al.: Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. Euro J Med Gen 53: 111-2, 2010
- 8) Tasçi ES, Bicik Z: Safe and successful treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. Iran J Kid Dis 9: 406-8, 2015.
- 9) Parent E, Wax JR, Smith W, et al.: Fabry disease complicating pregnancy. J. Matern Fetal Neon Med 23: 1253-6, 2010.
- 10) Iwafuchi Y, Maruyama H, Morioka T, et al.: Enzyme replacement therapy in a patient of heterozygous Fabry disease: clinical and pathological evaluations by repeat kidney biopsy and a successful pregnancy. Clin Exp Nephrol 6: 210-4, 2017.
- 11) Bouwmann MG, Hollak CEM, Weerman MAB, et al.: Analysis of placental tissue in Fabry disease with and without enzyme replacement therapy. Placenta 31 : 344-6, 2010.
- 12) Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, et al.: Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol 144: 92-6, 2009.