

希少・難病疾患であるファブリー病に おける在宅酵素補充療法へ向けての費用対効果の算出

慶應義塾大学病院 循環器内科／予防医療センター
専任講師 山川 裕之

(共同研究者)

国立成育医療研究センター・臨床検査部 統括部長 奥山 虎之
全国ファブリー病患者と家族の会（ふくろうの会） 会長 原田 久生

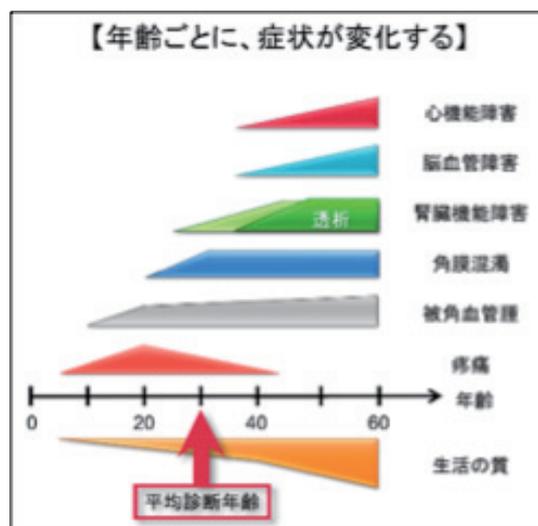
はじめに

ヒトの各細胞に存在するライソゾームは、リサイクル工場のような働きをしていて、糖脂質や糖蛋白質などをたくさんの酵素を用いて分解している。ライソゾームの酵素のうちの α -ガラクトシダーゼA (GLA) の酵素活性が欠損または不十分なことが原因で発症するのがファブリー病である。GLA 酵素の遺伝子変異により、酵素活性が低くなり、本来分解すべき糖脂質であるグロボトリアオシルセラミド (Gb3) が、脳・心臓・腎臓などの主要臓器を始め全身臓器に蓄積し、障害をひき起こす(図1)。ファブリー病は、厚生労働省で指定されている難病・希少疾患の一つであり10万人に1人に程度である。

ファブリー病の治療は、主には酵素補充療法 (ERT : Enzyme replacement therapy) であり、2週間に1度のペースで1時間～4時間程度かけて一生涯にわたり治療が行われている。しかも、この酵素補充療法は1回に200万円程度かかるため、2週間に1度、大学病院などの専門医療機関を受診する必要があり、ファブリー病の患者の居住地近くのかかりつけ医で酵素補充療法 (ERT) をすることは難しい。

2020年現在、日本でERT治療している人数は、わずか1,000人程度でしかない。ERTを行わないと古典型ファブリー病は50～60歳で死亡するが、ERTにより天寿を全うできる(男性では77.5歳)(図2)ため、ファブリー病の患者にとってERTは確かに有効ではある。しかし、ファブリー病の患者において酵素補充療法の治療効果による患者の高齢化が問題となる。厚生労働省が推進しているように、ファブリー病の患者でも高齢化に伴い、遠隔医療、かかり

図1 ファブリー病は、年齢により症状が多彩である



つけ医への連携、在宅医療の推進、地域包括ケアシステムの構築など必要となる。すなわち、長寿社会でのファブリー病の患者における酵素補充療法の新しいあり方を示す必要性があると考えられる。

現在、酵素補充療法は病院で行っている方が主

流であるが、ヨーロッパ諸国・アメリカ合衆国・カナダ・オーストラリアなどでは、在宅酵素補充療法（在宅ERT）を行っている。日本でも同様に、在宅ERTを行うことが、長寿社会でのファブリー病の患者における酵素補充療法が一つの解答であると考えられる。

ファブリー病だけではなく、2020年3月現在に認可されている酵素製剤としては、ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症（MPS：mps mucopolysaccharidosis）I型・II型・IV型・VI型の、8疾患11製剤が認可されている。これらのライソゾーム病に対しての在宅酵素補充療法の評価（図3）をする事が目的である。

図2 古典型ファブリー病は50～60歳で死亡するが、ERTにより天寿を全うできる（男性では77.5歳）

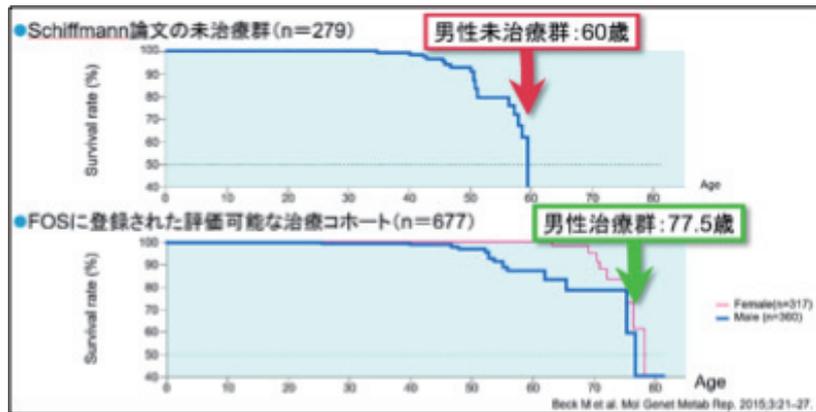


図3 日本で認可されている酵素製剤はライソゾーム病8疾患に対して11製剤が酵素製剤が存在している（2020年3月現在）

日本で認可されている酵素製剤は、ライソゾーム病8疾患に対し11製剤が存在している

	欠損酵素	一般名	商品名	容量	用法	認可
ゴーシェ病	GC	イミグルセラゼ	ゼレザイム	60単位/kg	隔週	1998
		ベラグルセラゼα	ビフリブ	60単位/kg	隔週	2014
ファブリー病	GLA	アガルシダーゼα	リフレガル	0.2mg/kg	隔週	2006
		アガルシダーゼβ	ファブラザイム	1.0mg/kg	隔週	2004
		アガルシダーゼβBS	アガルシダーゼベータBS	1.0mg/kg	隔週	2018
ムコ多糖症I（ハーラー）	IDUA	ラロニダーゼ	アウドラザイム	0.58mg/kg	毎週	2006
ムコ多糖症III（ハンター）	IDS	イデコルスルファーゼ	エラプレース	0.5mg/kg	毎週	2007
ムコ多糖症IV（モルキオ）	GALNS	エロスルファーゼα	ピミジム	2mg/kg	毎週	2015
ムコ多糖症VI（マロトラミー）	ASB	ガルスルファーゼ	ナグラザイム	1mg/kg	毎週	2008
ポンペ病	GAA	アルグルコシダーゼα	マイオザイム	20mg/kg	隔週	2007
酸性リパーゼ欠損症（LAL-D）	LAL	セベリパーゼα	カヌマ	1-2mg/kg	毎週	2016
低ホスファターゼ症（HPP）	ALP	アスホターゼα	ストレンジック皮下注	2mg/kg	週3回	2015

（ライソゾーム病は、青い囲み：8疾患、11製剤）

すなわち、本研究の目的は、日本4つの主なライソゾーム病の患者会に所属しているライソゾーム病の患者（ファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病、ムコ多糖症（MPS））に対して、日本における酵素補充療法の患者負担を調査し、在宅における酵素補充療法の必要性を明確にすることである。

結 果

2021年1月に、4つのライソゾーム病の患者団体（全国ファブリー病患者と家族の会、日本ゴーシェ病の会、日本ムコ多糖症患者家族の会、NPOポンベ病患者と家族の会）を主にライソゾーム病の患者と家族を対象にアンケート調査をおこなった（計194名）（図4）。また、現在の治療法では、酵素補充療法が、各患者団体で70～100%を占めていることが分かった（図5）。

図4 ライソゾーム病の患者4団体の男女比と日本での分布

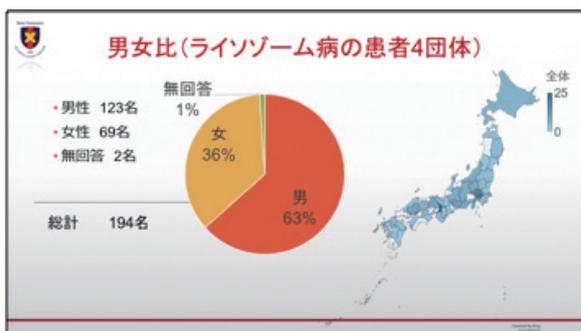
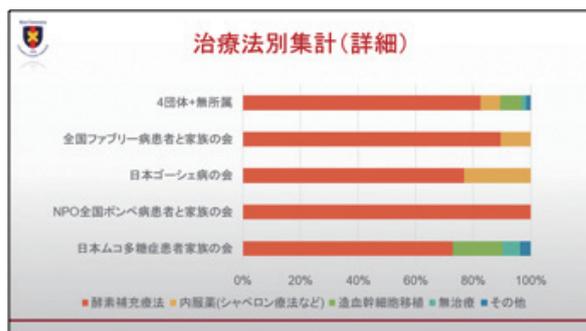
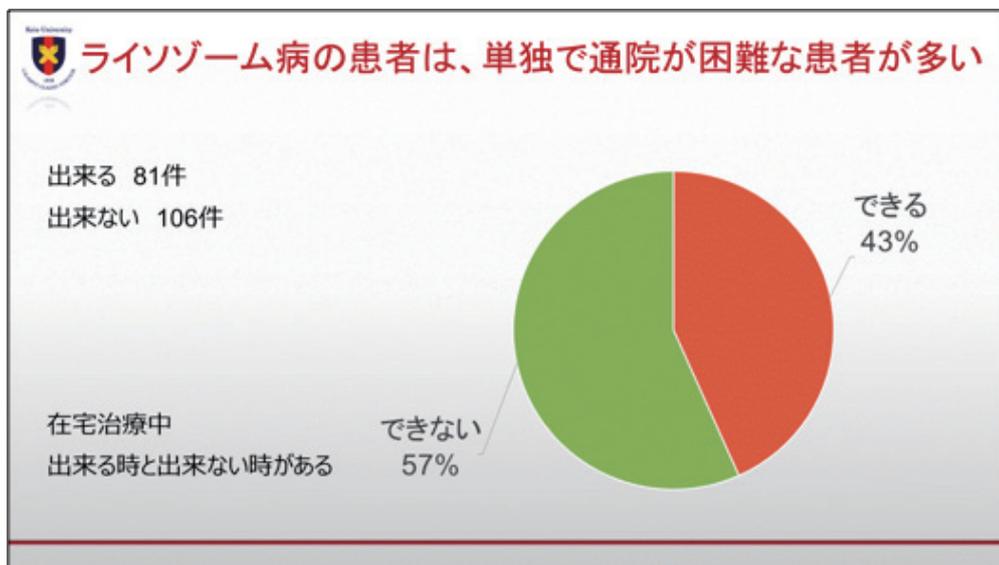


図5 ライソゾーム病の治療方法の分布



ライソゾーム病の患者の中で、家族の付き添いの必要な患者が57%を占めており、家族の解除の必要性があることが分かった（図6）。

図6 ライソゾーム病の患者4団体の男女比と日本での分布



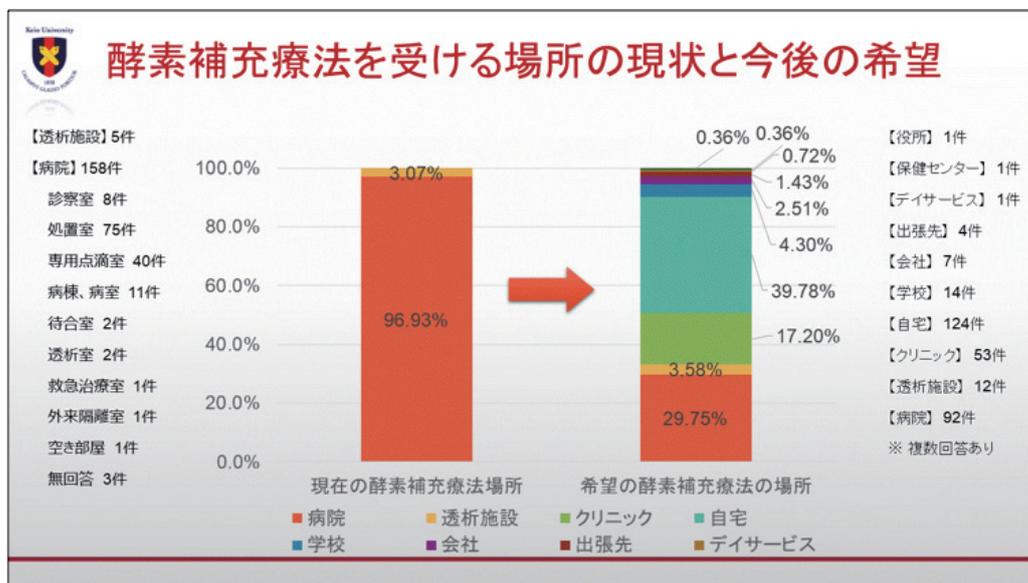
更に、酵素製剤によるが、ライソゾーム病の患者は、1週間もしくは2週間に1度の酵素製剤の遅漏をする場合に、片道40分程度の時間をかけて専門病院を受診し、在院時間246分を要していることがわかった（図7）。

図7 ライソゾーム病の患者4団体の外来診療の実態

	4つの患者団体の平均	全国ファブリー病患者と家族の会	日本ゴーシェ病の会	日本ムコ多糖症患者家族の会	NPOポンペ病患者と家族の会
片道の金額(円)	1094.1	1293.4	1155	954.1	881.6
自宅から病院までの片道の時間(分)	42	40	35	45	38.2
在院時間(分)	246	209	223	257	411
酵素補充療法の時間(分)	152	121	112	175	272

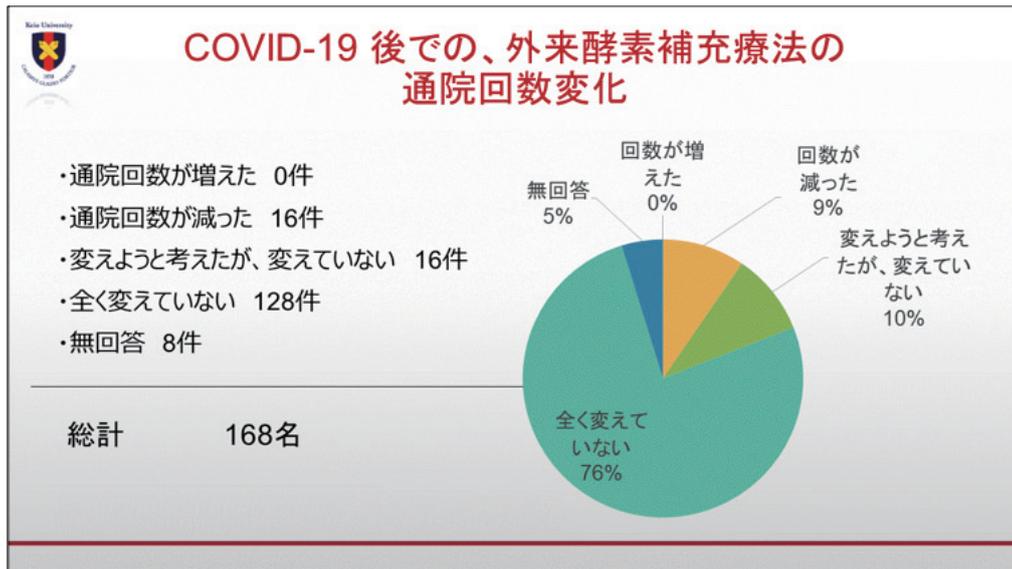
上記を踏まえて、日本においては患者の酵素補充療法の場所の希望は、専門病院以外の場所（自宅や、クリニック、学校、会社など）が67%である（図8）。患者自身や家族の負担を踏まえて、在宅及びかかりつけ医での酵素補充療法が望まれていることが分かった。

図8 酵素補充療法の今後の希望



また、COVID-19のパンデミック時代において、また9.5%の患者が外来通院を控えたいとの希望がある方がいっしょに、実際に約9.5%の患者が専門外来の受診を控えるようになった（図9）。図8も含めて患者自身や家族の負担を踏まえて、在宅及びかかりつけ医での酵素補充も必要の可能性が高い。

図9 酵素補充療法におけるCOVID-19後の外来酵素補充量の回数変化



考察

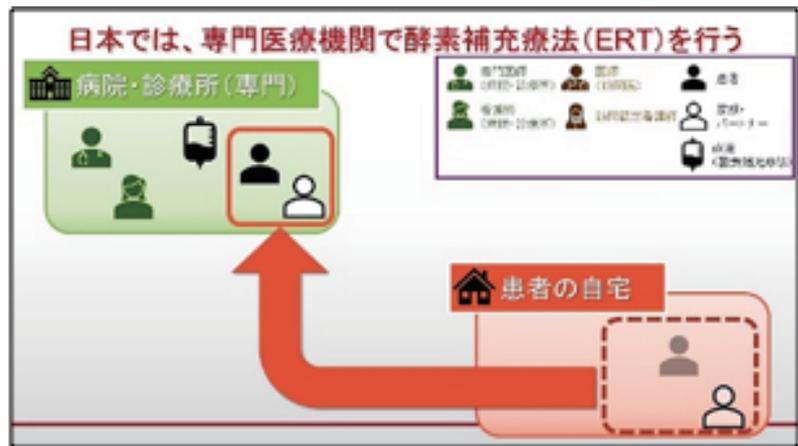
ファブリー病は、10万人に1人に程度しか存在しない、厚生労働省で指定されている難病・希少疾患の一つである。ファブリー病の治療は、主には酵素補充療法（ERT）であり、2週間に1度のペースで1時間～4時間程度かけて一生涯にわたり治療が行われている。ERT自体が1回に200

万円と非常に高価な薬剤である事、希少疾患であり専門性が非常に高い疾患である事があり、ファブリー病患者の居住地近くのかかりつけ医で安易にERTを行うことは困難である。よって、2週間に1度、大学病院などの専門医療機関を受診する必要がある（図10）。

他のライソゾームの疾患も（ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症（MPS）I型・II型・IV型・VI型）希少疾患（図11）であり、1週間～2週間に一度の酵素補充療法が必要である。

しかし、この頻回な受診を受診することは、ファブリー病だけでなく他のライソゾームの疾患（ポンペ病、ゴーシェ病、ムコ多糖症（MPS）I型・II型・IV型・VI型）の患者にとって以下の問題が挙げられる。（1）時間的な制限（平日の、通常業務の時間帯に受診が必要である）、（2）金銭面（ファブリー病を含めたライソゾーム病の患者は希少疾患であり、特定の大学病院にしか専門医がいないため、居住地を離れ大学病院までERTを行うため受診が必要）、（3）

図10 今までの日本では酵素補充療法（ERT）のためにを専門医療機関を2週間に1度の受診が必要となる



ERTによるファブリー病やライソゾーム病の患者患者の高齢化に伴いADLの低下による定期的受診の困難などが挙げられる。よって、上記のことからも、ファブリー病患者にとって在宅での酵素補充療法（在宅ERT）が望まれる（図12）。

本結果により、日本のライソゾーム病患者及び家族が、酵素補充療法で負担にかかっていることが明確となった。我々の働きにより、2021年3月に日本において、在宅医の指示で看護師が投与できるように認可された（図13）ことよって、在宅酵素補充療法が一層現実的になって来た。

図11 日本におけるライソゾーム病の潜在人数

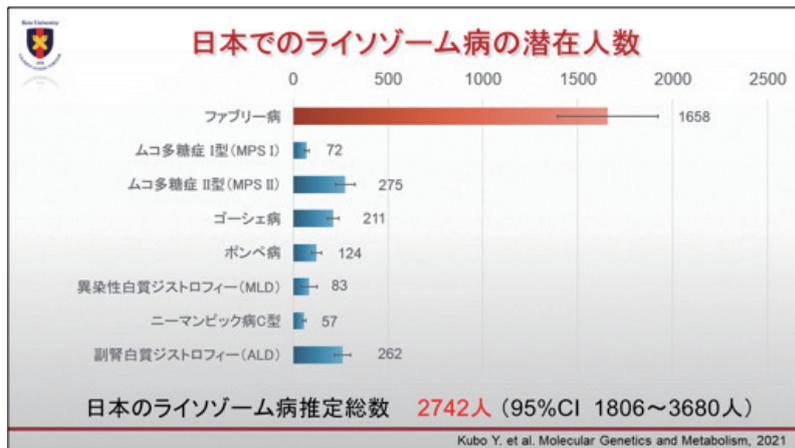


図12 新しいの日本での酵素補充療法（ERT）の在り方として、在宅ERTがある

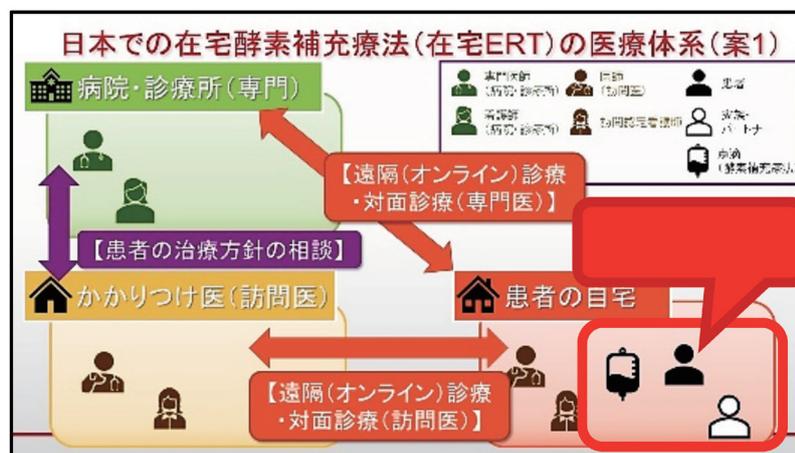


図13 ライソゾーム病の酵素補充療法が医師の指示のもとで看護師が酵素補充療法可能となった（2021年3月5日の官報より）



要 約

今回の研究では、2021年1月に、4つのライソゾーム病の患者団体経由でライソゾーム病の患者と家族を対象にアンケート調査をおこなった（計194名）。ライソゾーム病の患者の中で、家族の付き添いの必要な患者が57%を占めていた。さらに、片道40分程度の時間をかけて専門病院を受診し、在院時間246分を要していることがわかった。日本においては患者の酵素補充療法の場所の希望は、専門病院以外の場所（自宅や、クリニック、学校、会社など）が67%である。

また、我々の働きにより、2021年3月に日本において、在宅医の指示で看護師が投与できるように認可された。

ライソゾーム病の患者に対して、日本での在宅ERTが実現するようになれば、2020年の新型コロナウイルス(COVID-19)がパンデミックの状況であると、現状での2週間に1度の大学や診療所へのERTのための受診すること回避が可能となる。さらに、大地震やゲリラ豪雨などの大災害でも安全に在宅でERTが可能となる。さらに、患者への希望も実現できるため、この研究をすることは、ファブリー病患者をふくめライソゾーム病の患者にとって非常に意義深いものとなる

文 献

1. 山川裕之、【見逃していませんかその症状,疾患!-日常診療で見逃さないためのTips-】心筋症/心不全 胸痛を主訴に救急外来を受診した60歳代の男性が,心肥大を認めた症例、Heart View (1342-6591) 24巻12号 Page99-110、2020年
2. 山川裕之、心Fabry病「心筋症診療のフロントライン」特集 ファブリー病の心臓病病変の解説、循環器ジャーナル弊誌70巻1号、2022年