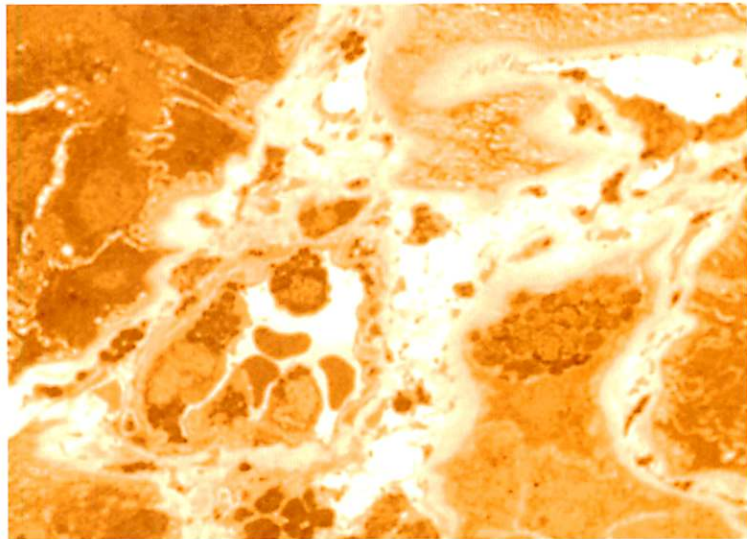


# ファブリー病診断治療ハンドブック 2012

Fabry's Disease Diagnosis  
and Management Handbook for Japanese 2012



# はじめに

ファブリー病はライソゾーム病の中でも比較的発症頻度の高い疾患であり、また小児期から成人期にわたり小児科、腎臓内科、循環器内科、神経内科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科など各科にまたがる診療が必要な疾患であります。しかしながら、その診断および治療において、いまだに解明できていない点が多く残っております。

3年前に、わが国のファブリー病患者さんの日常診療に携わっている先生方やその他の医療関係者の方々のために役立つよう、「ファブリー病診断治療ハンドブック 2009」を作成いたしました。その後、新たに診断された患者さん、ならびに新しく治療を開始した患者さんが加わり、わが国での治療患者数が増加したことから、ファブリー病の病態像や酵素補充療法による治療効果について少しずつ解明されてまいりました。それに伴って、さらなる解明や解決が求められる点も多々生じてきました。例えば、より多くの患者さんが診断されることによって、家族が遺伝的な悩みに直面することになり、新たな悩みや家族間の問題を抱えることは容易に想像できます。今回、当ハンドブックを改訂するに当たり、遺伝カウンセリングについての内容も付け加え、またさらに新しい情報については適宜追加、修正しております。

この「ファブリー病診断治療ハンドブック 2012」が広く活用されることにより、ファブリー病の診療に当たられている医療関係者の皆様、ひいては、ファブリー病の患者さん方の役に立つことを祈念いたします。

2012年2月

監修代表 衛藤義勝（東京慈恵会医科大学遺伝病研究講座）

## 監修（日本ファブリー病フォーラム世話人）

東京慈恵会医科大学 遺伝病研究講座	衛藤義勝
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 循環器・呼吸器・代謝内科学	鄭 忠和
東京大学医学部附属病院 神経内科	辻 省次
新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科	成田一衛

## 作成委員（日本ファブリー病フォーラム役員幹事, 50 音順）

東京慈恵会医科大学附属病院 小児科	井田博幸
東京慈恵会医科大学 DNA医学研究所 遺伝子治療研究部	大橋十也
東京大学医学部附属病院 神経内科	後藤 順
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心筋症病態制御講座	竹中俊宏
新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎医学医療センター	丸山弘樹

## 執筆者（50 音順）

東京慈恵会医科大学 DNA医学研究所 遺伝子治療研究部	大橋十也
国立成育医療研究センター ライソゾーム病センター	奥山虎之
大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学教室	金田眞理
東京慈恵会医科大学附属病院 小児科	小林正久
東京慈恵会医科大学附属病院 眼科	後藤 聡
東京大学医学部附属病院 神経内科	後藤 順
東京慈恵会医科大学附属病院 耳鼻咽喉科	櫻井結華
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心筋症病態制御講座	竹中俊宏
新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病内科	成田一衛

# 目次

<b>ファブリー病の総論</b> .....	4	<b>対症療法</b> .....	33
ファブリー病とは.....	4	心症状.....	33
ファブリー病の分類.....	5	腎症状.....	33
ファブリー病の疫学データ.....	5	疼痛発作・肢端感覚異常.....	33
ファブリー病の遺伝形式.....	5	脳血管症状.....	33
ファブリー病の遺伝子異常.....	6	皮膚症状.....	34
<b>ファブリー病の診断チャート</b> .....	7	耳症状.....	34
<b>症状</b> .....	9	眼症状.....	34
心症状.....	9	今後の課題.....	34
腎症状.....	11	<b>Case Study</b> .....	35
神経症状.....	13	心臓.....	35
皮膚症状.....	16	腎臓.....	37
眼症状.....	17	発汗低下とうつ熱.....	38
耳症状.....	18	皮膚.....	39
消化器症状.....	19	難聴.....	39
ヘテロ接合体.....	19	<b>ファブリー病患者の評価スケジュール(案)</b> .....	40
<b>遺伝カウンセリング</b> .....	22	<b>引用文献一覧</b> .....	41
<b>診断方法</b> .....	23	<b>関連協力施設およびホームページ</b> .....	44
<b>スクリーニング</b> .....	24	関連協力施設.....	44
<b>治療</b> .....	26	関連ホームページ.....	45
酵素補充療法の開始時期.....	26		
酵素補充療法の副作用.....	29		
酵素補充療法の臓器別効果.....	31		
コンプライアンスの向上のために.....	32		



# ファブリー病の総論

## ファブリー病とは

ファブリー病は、ライソゾームにある $\alpha$ -ガラクトシダーゼ ( $\alpha$ -Gal) の欠損により、グロボトリアオシルセラミド (GL-3) やガラビオシルセラミド (GL-2) , 血液型B型糖脂質など非還元末端にガラクトースをもつ糖脂質が、血管内皮細胞, 心筋細胞, 神経節細胞をはじめとするさまざまな細胞に蓄積し、腎臓や心臓を中心とする各臓器に関連するさまざまな臨床症状を呈する疾患である。

ファブリー病は1898年に、ドイツの皮膚科医であるファブリー<sup>1)</sup>と、やはり英国の皮膚科医であるアンダーソン<sup>2)</sup>によって初めて報告された。1963年にSweeley<sup>3)</sup>らにより蓄積物質が明らかにされ、1966年にBrady<sup>4)</sup>らにより欠損酵素が明らかにされた。1986年にBishop<sup>5)</sup>, 1987年に辻ら<sup>6)</sup>によりcDNAの塩基配列が明らかにされた。

血管の内皮細胞に上記の糖脂質が蓄積し、細胞が膨大するので、その結果として血管の狭小化が起き、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、網膜中心動脈閉塞など虚血性の疾患が発症する。腎臓においては尿細管上皮、糸球体の内皮細胞、上皮細胞に蓄積するため、蛋白尿、腎機能不全などを発症する。心臓では心筋細胞、弁膜、刺激伝導系に蓄積するため、心肥大、弁膜症、刺激伝導障害、不整脈などを呈する。また神経節細胞に蓄積するため、四肢疼痛、異常感覚を呈する。その他の症状としては皮膚の被角血管腫がある。これは圧迫によって消退しないため紫斑と間違われることが多い。汗腺へも糖脂質が蓄積するため低汗症になる。角膜混濁も多く認められる症状であり、診断意義は高いが、視力に影響を及ぼすことはない。消化器症状も多く認められ、下痢、腹痛を呈する。耳鼻科的症状も高頻度に認められ、耳鳴、めまい、難聴などを呈する。その他には、慢性咳嗽、下肢の浮腫、慢性頭痛なども認められる。小児期では、四肢疼痛、低汗症が主な症状であり、心臓、腎臓などの臓器障害を呈することはまれである。成人するに従って、腎臓、心臓などの臓器障害が出現する。

$\alpha$ -ガラクトシダーゼ遺伝子 (*GLA*) はX染色体に存在するため、本症はX連鎖性劣性の遺伝形式で遺伝する。しかしながら、男性に比べて軽症ではあるが、女性にも症状が出現するため、最近では劣性という言葉は不適切であるという意見もある。



ファブリー博士  
(Johannes Fabry)  
1860 - 1930



アンダーソン博士  
(William Anderson)  
1842-1900

Reproduced from [http://www.sifap.de/3\\_about\\_MF/index.php](http://www.sifap.de/3_about_MF/index.php) with permission.



## ファブリー病の分類

男性の場合、ファブリー病の典型的な症状を呈する古典型と、比較的臓器特異的な症状を呈する亜型（心型、腎型）に分類される。女性ではこのような分類はしない。

当ハンドブックでは、以下のように用語を定義する。

- ◆ヘミ接合体：ファブリー病の病変変異をX染色体にもつファブリー病男性を示す。
- ◆ヘテロ接合体：ファブリー病の病変変異をX染色体上にもつ保因者の女性。発症の有無に関係なく、保因者全体を示す。
- ◆症候性ヘテロ接合体：上記ヘテロ接合体のうち、なんらかのファブリー病の症状を発症している女性を示す。

## ファブリー病の疫学データ

発症頻度は以前、男性40,000人（欧米）<sup>7)</sup>～出生117,000人（豪州）<sup>8)</sup>に1人と報告されていたが、最近イタリアと台湾で新生児を対象にスクリーニングを行ったところ、出生男児でそれぞれ、3,100人に1人、1,250人に1人と高頻度で見つかった。ただこれは $\alpha$ -Galの活性が低い児がその頻度で存在したということであり、これらの児がファブリー病を発症するか否かは不明である。いずれにせよ以前考えられていた頻度よりは高いと考えられる。腎不全・心疾患・脳虚血性疾患などを対象にした、いわゆるハイリスクスクリーニングでも、ファブリー病が1%弱から数%いるという報告が多い。現在までの報告をp.24～25に示す。

## ファブリー病の遺伝形式

ファブリー病の遺伝形式は、X連鎖劣性遺伝である。X連鎖劣性遺伝性疾患とは、X染色体上の特定の遺伝子の異常に起因する疾患である。劣性遺伝なので、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る。ヘテロ接合体の子どもは、女兒の場合は50%がヘテロ接合体、男児の場合は50%がヘミ接合体（患者）となる（図1）。ファブリー病の場合、血友病やハンター症候群などの他のX連鎖劣性遺伝性疾患とは異なり、ヘテロ接合体でも発症する割合が高い。その理由は、Lyonの仮説で説明される。すなわち、女性の個々の細胞においては、2本のX染色体のうち1本が不活性化されると考えられる。ヘテロ接合体で、変異アレルを有するX染色体が不活性化される割合が高ければ正常者に近くなり、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の症状が出現することになる（図2）。症候性ヘテロ接合体では、個々の臓器で変異アレルの不活性化される割合が異なることが推測され、非典型的な臨床症状を有する原因にもなっている。

図1 X連鎖劣性遺伝

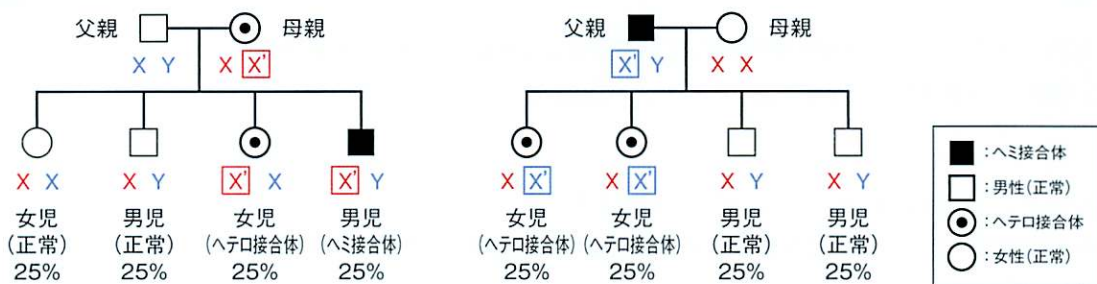
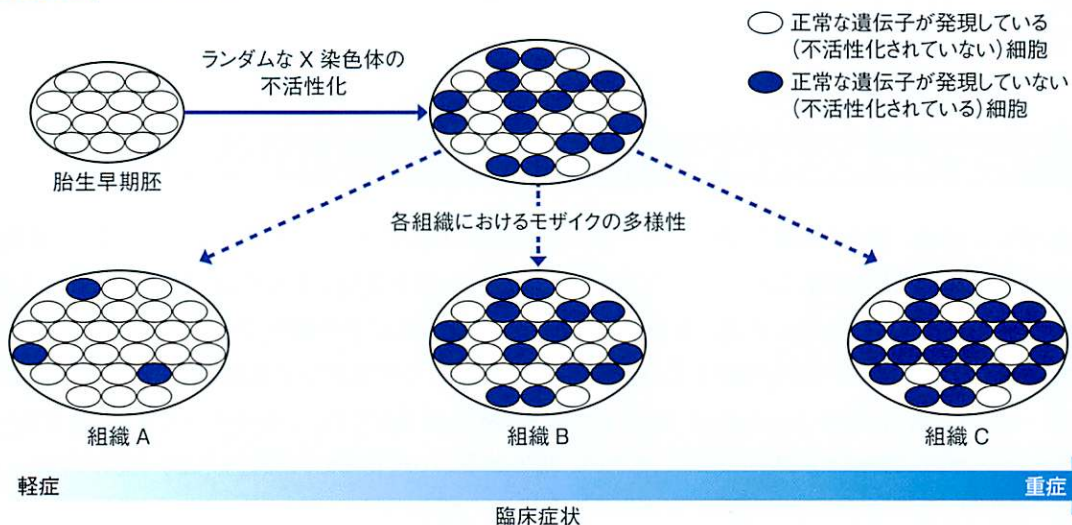


図2 Lyonの仮説

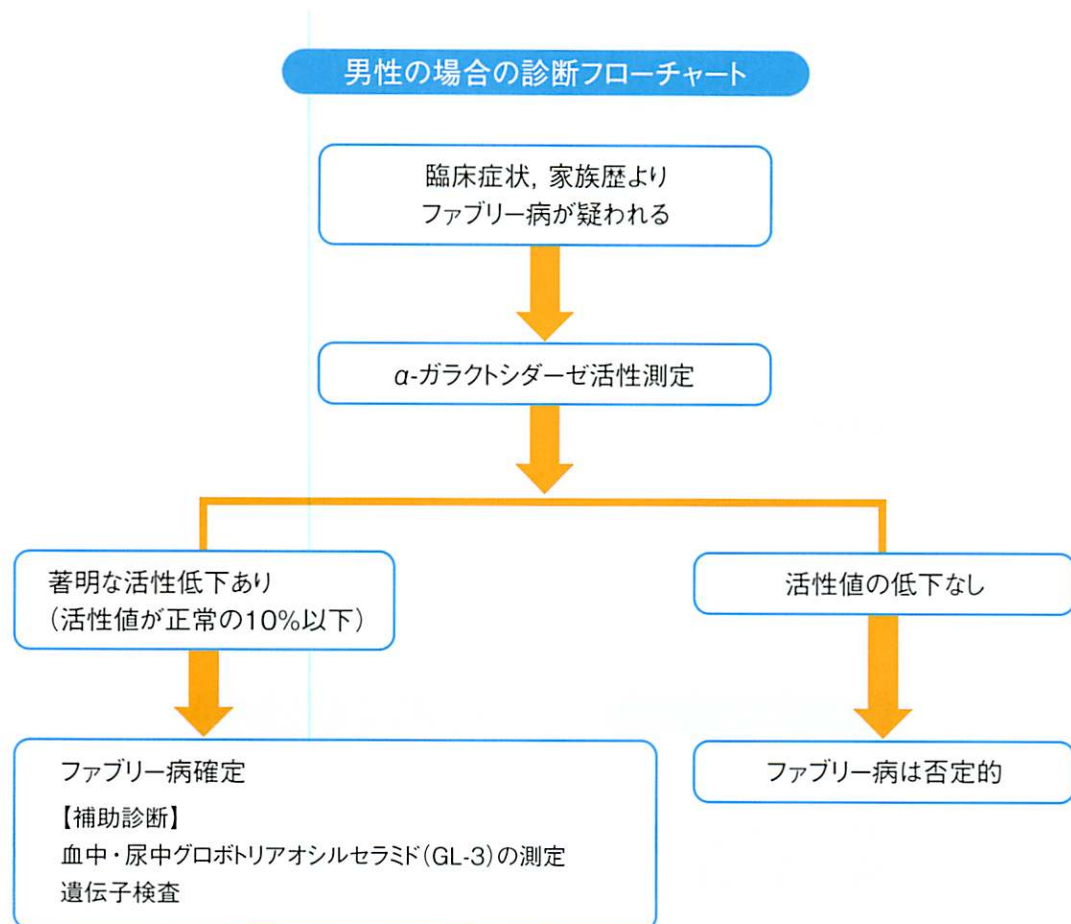


## ファブリー病の遺伝子異常

ファブリー病の責任遺伝子は、X染色体長腕Xq22.1にコードされたGLA遺伝子である<sup>9)</sup>。GLA遺伝子は、全長約13 kbで、7個のエキソンと6個のイントロンから構成されている。GLA遺伝子変異によってもたらされるα-Galの酵素活性低下がファブリー病の原因であり、これまでに、ファブリー病患者で600以上の遺伝子変異が報告されている。変異の種類は、ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失、遺伝子挿入、スプライシング変異、大小さまざまな組換えなど多様である。報告されている変異の多くが一つの家系に固有な変異であることに加え、ファブリー病の病態も多様であることから、遺伝子型と表現型の関連性は十分に解明されていない。なお、GLA遺伝子には、臨床上の問題を生じないと考えられる多型も複数報告されており、GLA遺伝子のreference sequence と異なる配列が見つかった場合には、それが病変変異か多型かを慎重に判断することが求められる。

# ファブリー病の診断チャート

## ■ 男性



## ■ 女性

女性で症状を呈する例を症候性ヘテロ接合体と呼ぶが、この確定診断は遺伝子検査が唯一の方法である。しかし現実には家系や臨床症状より総合的に判断しなくてはならない場合が多い。女性の場合は診断が非常に複雑で、フローチャートにすることが困難である。以下に、家族歴よりファブリー病を疑われた場合の対処法につき典型的な例を挙げる。

### 1. 父親がファブリー病患者の場合 (パターン1)

父親がファブリー病 (ヘミ接合体) の場合は、その女兒はファブリー病のヘテロ接合体であることは確実である (obligate carrier)。しかし、症候性か否かはケースバイケースである。

ちなみに、男性から男性への遺伝はない。

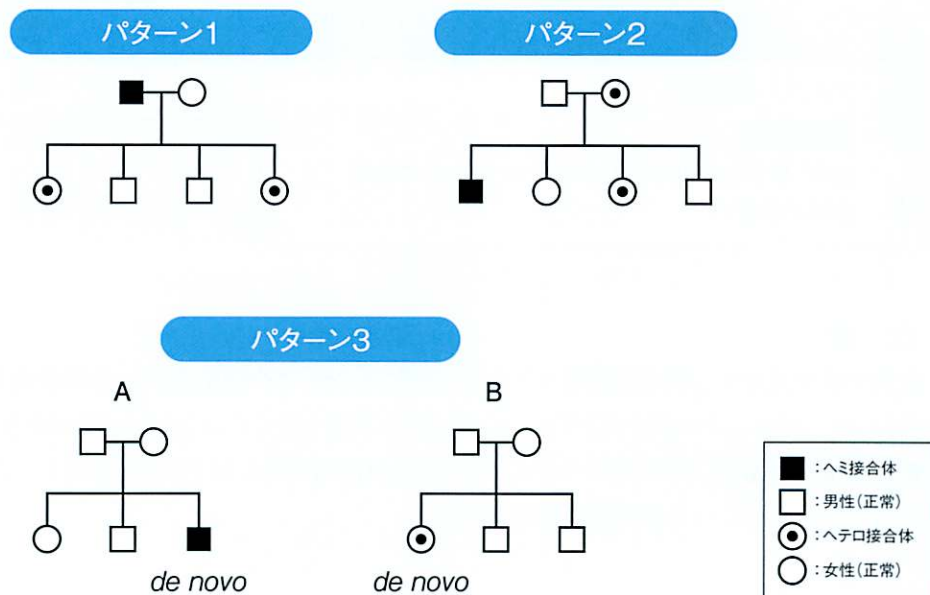


## 2. 母親が症候性ヘテロ接合体の場合 (パターン2)

母親がヘテロ接合体の場合、その女兒は50%の確率でファブリー病のヘテロ接合体である。ヘテロ接合体か否かは遺伝子検査などで確定する。遺伝子検査によって診断が見つからない場合は、ファブリー病特有の症状があるかどうか、酵素活性、組織・尿・血漿中などでのGL-3の蓄積の有無などで総合的に診断する。四肢疼痛、低汗症、角膜混濁、被角血管腫などはファブリー病に比較的特異的であり、診断価値がある。心肥大、蛋白尿などは非特異的で、それだけでは診断が困難である。ただし、ヘテロ接合体であっても酵素活性が低下していない場合や、GL-3の蓄積が証明できない場合などがあるので注意が必要である。また、報告のないミスセンス変異などは、真の病因変異かどうかを発現実験などで確認する必要がある。

## 3. 児がファブリー病の場合 (パターン3)

少数であるが、*de novo*変異が発生する。すなわち父親がファブリー病でない場合にファブリー病の男児をもったからといって、母親がファブリー病のヘテロ接合体とは限らない (A)。また、女兒がファブリー病で、父親のファブリー病が否定されている場合も母親がヘテロ接合体とは限らない (B)。



# 症 状

## 心症状

### ●症 状

ファブリー病では、心筋細胞にスフィンゴ糖脂質が蓄積し(写真1)、左室肥大または右室肥大を認め、心障害を呈する。スフィンゴ糖脂質の蓄積は刺激伝導系の細胞にも生じ<sup>10)</sup>、さまざまな心電図異常や不整脈が観察される<sup>11)</sup>。心障害が軽度である若年時には、心症状を認めないことが多い。しかし、病期の進行とともに心障害の増悪を認め、心不全症状や不整脈による症状が出現する。

ファブリー病は、循環器領域では心肥大を生じる心筋疾患として位置づけられており、「原因が明らかな心筋疾患あるいは全身疾患に伴う心筋疾患」と定義される特定心筋症(二次性心筋症)の一つとして分類されている<sup>12)</sup>。

古典型ファブリー病では多臓器障害を認めるのに対し、左室肥大を主とした心障害を主徴とし他の臓器障害を欠く亜型ファブリー病が存在し、「心ファブリー病」と呼ばれている。本症は、臨床的に肥大型心筋症と診断された患者や原因不明の左室肥大と診断された患者の中に、人種を越えて比較的高い頻度で存在することが報告されている<sup>13)-16)</sup>。

### ●経 過

#### 1. 病初期

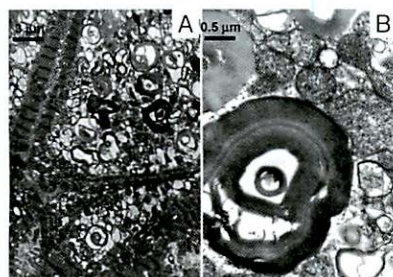
ファブリー病では、心臓の細胞へのスフィンゴ糖脂質の蓄積は進行性である。心障害は、病期により異なった像を呈し、病初期には進行性の左室肥大を認める。左室肥大の様式は、通常は対称性であるが(写真2)、非対称性中隔肥大や左室流出路狭窄を認めることもある<sup>17)-19)</sup>。右室肥大を伴うことも多い。

この時期の病態は肥大型心筋症に類似し、左室拡張能障害を認める。本症の心障害の早期診断には、組織ドプラー法が有用であることが報告されている<sup>20)</sup>。

#### 2. 病期の進行に伴う変化

病期の進行に伴い、左室肥大の退縮や左室後側壁基部に局限した非薄化が生じるとともに、左室壁

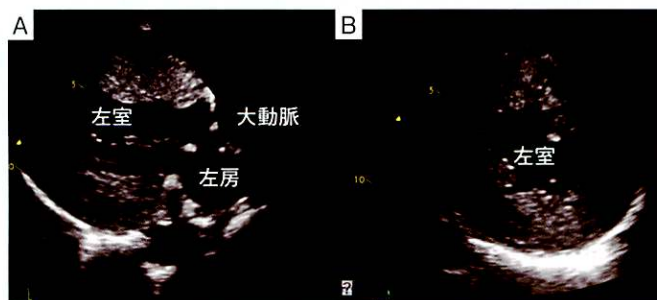
写真1 心筋病理電顕所見



心筋細胞の細胞質に、年輪状封入体の蓄積が観察される。

A: 弱拡大所見, B: 強拡大所見

写真2 ファブリー病(心ファブリー病)男性患者の心エコー図所見



A: 傍胸骨長軸像, B: 短軸像

著明な対称性左室肥大(心室中隔壁厚28 mm, 左室後壁壁厚26 mm)を認める。左室壁運動は正常で、左室内径短縮率41%と良好であった。



運動の限局性またはびまん性低下が出現し、左室収縮能障害が顕著となる<sup>21)</sup>。菲薄化した部位は、心筋細胞の脱落および線維化が著明である(写真3)。心筋の線維化が、左室肥大の退縮、左室後側壁基部の菲薄化、左室機能障害に強く関与しているものと考えられる。

この時期の病態は、拡張相肥大型心筋症に類似する。左室機能障害は次第に増悪し、左室や左房の拡大、機能性僧帽弁閉鎖不全や三尖弁閉鎖不全を来し左心不全、右心不全を発症、心不全死に至る<sup>22)</sup>。また、進行性に増悪する刺激伝導障害や多彩な不整脈を認め、致死性不整脈を発症する症例も多い。なお、ヘテロ接合体においては、左室肥大を認めないにもかかわらず、心筋の線維化や左室機能障害が確認される例が存在することが報告されている<sup>23)</sup>。

スフィンゴ糖脂質が弁の構成細胞に蓄積して生じる弁膜症や、冠動脈平滑筋細胞や血管内皮細胞、心筋内毛細血管内皮細胞に蓄積して生じる虚血性心疾患を認めることもある<sup>24), 25)</sup>。

●臨床検査所見

表を参照。

●鑑別診断

臨床的に肥大型心筋症と診断された患者や原因不明の左室肥大と診断された患者においては、本症の鑑別がきわめて重要である。

写真3 心不全で死亡したファブリー病(心ファブリー病)男性患者の心臓病理所見

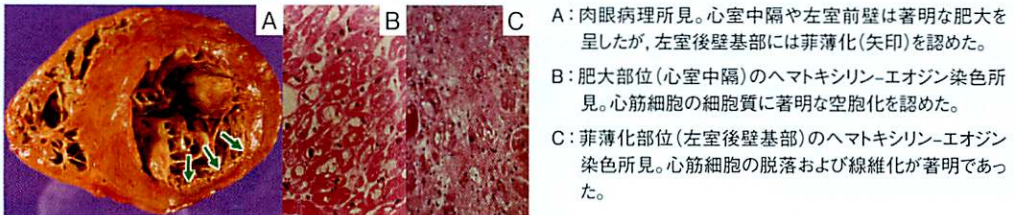


表 臨床検査所見

心電図	<ul style="list-style-type: none"> <li>左室側高電位：異常Q波、QSパターン、ST-T変化、陰性T波など</li> <li>刺激伝導障害：洞徐脈、洞機能不全、PQ短縮、房室ブロック、心室内伝導障害など</li> <li>不整脈：心房細動、上室性期外収縮、心室性期外収縮、心室頻拍など</li> </ul>	
心エコー図	初期	<ul style="list-style-type: none"> <li>左室肥大。肥大の程度は、13 mm程度の軽度なものと20 mmを超える高度なものまでさまざまである。対称性肥大が多い。右室肥大を認めることもある。</li> <li>左室拡張能障害。左室収縮能は保たれていることが多い。</li> <li>組織ドプラー法による評価が心障害の早期検出に有用。</li> </ul>
	進行期	<ul style="list-style-type: none"> <li>左室肥大の退縮、左室後側壁基部に限局した菲薄化</li> <li>左室収縮能障害の出現、増悪</li> <li>僧帽弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全</li> <li>左心系、右心系の拡大</li> <li>左心不全、右心不全所見</li> </ul>
ガドリニウム造影MRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>左室後側壁基部に、心筋線維化の指標とされる心筋遅延造影部位を強く認める<sup>26)</sup></li> </ul>	
冠動脈造影	<ul style="list-style-type: none"> <li>冠動脈狭窄、閉塞</li> </ul>	



## 腎症状

腎臓はファブリー病の代表的な標的臓器の一つで、腎臓を構成するあらゆる細胞に進行性にグロボトリアオシルセラミド (GL-3) の沈着が起こる。

### ●症 状

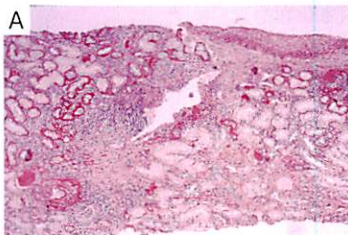
腎臓を構成するあらゆる細胞にGL-3の沈着が起こり、各細胞の機能障害と組織障害が進行する結果、形態学的には糸球体硬化、尿細管萎縮、間質の線維化を呈する。

### ●顕微鏡所見

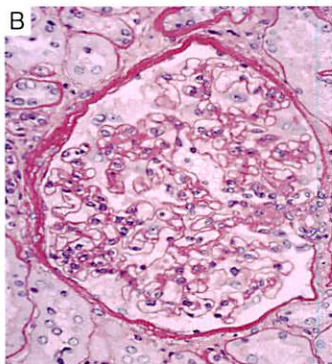
特徴的な所見として、光学顕微鏡では糸球体たこ足細胞の腫大と胞体空胞化がみられ、電子顕微鏡では沈着物（渦巻き状 [ミエリン状] あるいはゼブラ小体）が観察される。

- ◆光学顕微鏡：糸球体たこ足細胞の腫大と胞体空胞化が特徴的であるが、空胞は他の細胞にも認められる。空胞内には、脂質好性のアズールⅡ、スダンブラックB、トルイジンブルー染色、PAS染色などにより、顆粒状沈着物が染色される（写真1）。
- ◆電子顕微鏡：糸球体たこ足細胞、内皮細胞内などに、「ミエリン状」、あるいは「シマウマの皮紋状（ゼブラ小体）封入体」と表現される沈着物を多数認める（写真2）。
- ◆蛍光抗体顕微鏡：陰性、ときにC3、IgMの非特異的なメサンギウム領域への沈着を認める。

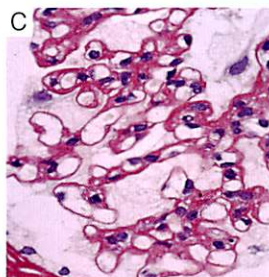
### 写真1 ファブリー病患者の腎生検光顕組織像（50歳代男性）



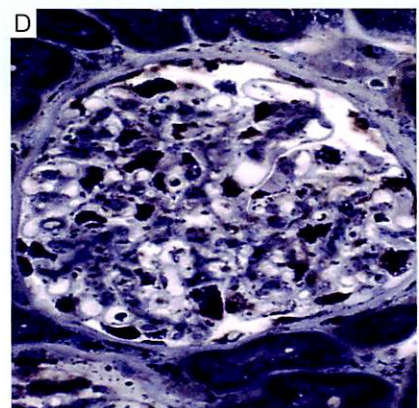
A：広汎に尿細管萎縮と間質の線維化を認める（PAS 染色，×25）



B：糸球体は軽度の細胞増殖とたこ足細胞の腫大を認める（PAS 染色，×100）



C：さらに拡大すると、糸球体たこ足細胞の著しい空胞化を認める（PAS 染色，×200）



D：空胞に相当する場所にトルイジンブルーに染まる物質の沈着が観察される（トルイジンブルー，×100）

●経 過

思春期に微量アルブミン尿と尿濃縮能の低下が出現する。腎組織へのGL-3沈着が進行するに従い、30歳代に糸球体ろ過率 (glomerular filtration rate: GFR) 低下と蛋白尿が明らかになることが多く、40～50歳代には末期腎不全に進行する。

- ◆ 思春期：微量アルブミン尿と、尿細管間質障害による尿濃縮能の低下を示唆する口渴・多飲、夜間尿が出現する。
- ◆ 30歳代：GFRの低下と蛋白尿が臨床的に明らかになることが多い。
- ◆ 40～50歳代：末期腎不全に進行する<sup>27)・28)</sup>。血清クレアチニン値が1.5 mg/dLを超えた症例では、腎機能低下の速度は、GFRで平均12.2 mL/分/年で、糖尿病性腎症にほぼ匹敵し、他の糸球体腎炎よりも大きいと言われている。
- ◆ 腎機能低下の進行因子：不明。

●尿所見 (表)

蛋白尿・血尿の他に、特殊検査として尿中GL-3 が生化学的に検出される。また、尿沈渣中に空胞化した脱落上皮細胞 (マルベリー細胞) を認め、これらは、大部分 (70%) が尿細管上皮細胞である。これらの細胞内の封入体は、Periodic Acid-schiff Stain (PAS染色) あるいはババニコロー染色などで染色される。

写真2 電子顕微鏡所見

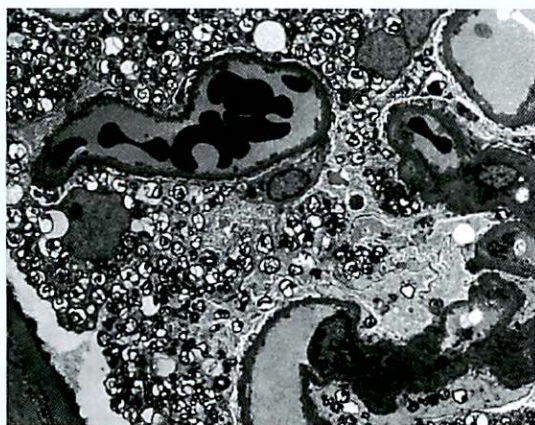


表 尿所見

- 蛋白尿・血尿
- 尿中GL-3 (生化学的)
- 尿沈渣中に空胞化した脱落上皮細胞 (マルベリー細胞)
- 脱落上皮細胞の約70%は尿細管上皮細胞
- 細胞内の封入体はPAS染色やババニコロー染色可能



## 神経症状

ファブリー病の神経症状は、症状の出現年齢順に、末梢神経障害による疼痛発作 (Fabry crisis)、肢端感覚異常 (acroparesthesia)、自律神経障害による発汗障害 (汗腺自体の障害も関与)、脳血管障害による中枢神経症状が代表的である。脳梗塞はファブリー病の死亡の直接原因となり得る。

### ■末梢神経障害・自律神経障害

#### ●疼痛発作

数分から数時間持続する、四肢に広がる激しい疼痛症状で、周期的に繰り返し認められ、間欠期には症状は消失する。2歳ごろより出現し、運動、発熱、暑い気候で誘発される。疼痛発作を引き起こすメカニズムは不明な点が多い。

#### ●肢端感覚異常

間欠的な疼痛発作とは別に、大半の患者は持続性の手足の灼熱感ないし疼きを訴え、これを肢端感覚異常と言う。毎日続くこともある。通常、午後の遅い時間帯に生じる。

#### ●発汗低下・無汗

6歳ごろより出現する。原因は脂質の蓄積による汗腺自体の障害と汗腺支配無髄神経線維の障害と考えられている (表1)。

#### ●自律神経障害

血圧調節機能の障害による血圧の易変動性、腸管運動不良に伴う便秘や下痢、涙や唾液産生の減少に伴う症状が認められる。ときに起立性の血圧低下や、対光反射の障害を認める場合がある。

#### ●病理所見

- ◆末梢神経：小径有髄線維、無髄線維の減少を認め (写真1)、大径有髄線維は比較的保たれる。血管内皮細胞、pericyte、平滑筋細胞、傍神経細胞、線維芽細胞に径1~2 $\mu$ mの特徴的な封入体 (ゼブラ小体) を認める。
- ◆自律神経系：自律神経節細胞、自律神経一次ニューロン、脳幹網様体、視索上核と室傍核、扁桃核、仙髄のOnuf核、後根神経節などに広範に脂質の沈着を認める。

表1 末梢神経障害の検査

末梢神経	電気生理学的検査方法として、通常、神経伝導検査 (nerve conduction study: NCS) が行われるが、ファブリー病で障害されやすい小径線維の評価はできないために、明らかな異常は検出されない。
発汗機能 (発汗テスト)	Sympathetic skin reflex (SSR)、定量的軸索反射性発汗試験 (quantitative sudomotor axon reflex test: QSART) がある。発汗障害の程度と範囲を把握することが可能である。SSR、QSARTともに交感神経遠心路の客観的評価法として非常に有用である。



## ■ 脳血管障害

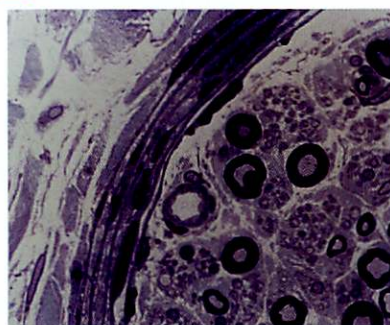
### ● 発症頻度

ヘミ接合体では、発症頻度が75%、発症年齢は平均32歳と報告され<sup>29)</sup>、症候性ヘテロ接合体でも認められる(表2)。

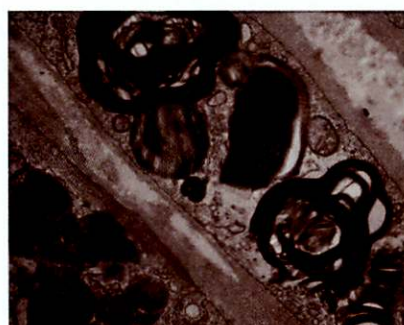
### ● 病態機序

血管の内皮細胞や平滑筋細胞へのスフィンゴ糖脂質沈着に伴う血管内腔の狭小化が、頭蓋内小動脈の進行性閉塞の原因となる。また、僧帽弁逸脱症、肥大性心筋症、若年性心筋梗塞の合併による心原性脳塞栓症も脳梗塞の原因となり、スフィンゴ糖脂質沈着に伴う血管壁肥厚と構造の破壊が血管の蛇行拡張に関与すると考えられている。そのほか、腎障害による二次性高血圧や糖尿病の合併頻度も高く、これらによる動脈硬化も血管障害の増悪因子となる。

写真1 腓腹神経生検



エボン包埋トルイジンブルー染色。横断面。小径有髄神経線維減少。



神経周膜にゼブラ小体を認める。

表2 脳血管障害の発症頻度など

ヘミ接合体 <sup>29)</sup>	発症頻度：75%、発症年齢：平均32歳
症候性ヘテロ接合体 <sup>29)</sup>	発症はヘミ接合体よりも通常10年以上遅れる
18歳から55歳までの潜因性脳卒中 (cryptogenic stroke) 症例 (721例) <sup>30)</sup>	男性の4.9%、女性の2.4%はファブリー病であった
画像上での白質病変の頻度	男性と女性ともに約3割に認めることが明らかになっており、無症候性の脳虚血性変化も多い

表3 脳血管障害の症状の特徴

- ・ファブリー病に固有の特徴はない
- ・発症しやすい症状
  - ①後方循環の動脈の障害：回転性めまい、構音障害、複視、失調、眼振、嘔気・嘔吐などが認められる
  - ②網膜中心動脈閉塞、網膜中心静脈閉塞
  - ③若年発症の血管障害性痴呆(認知症)
  - ④まれに拡張蛇行した頭蓋内動脈による圧迫症状群：第三脳室の水頭症や脳神経麻痺を起こす例や、頭蓋内出血例も報告されている

### ●症状の特徴

ファブリー病としての脳血管障害症状の特徴はない(表3)。

### ●脳MRI(写真2)

脳の核磁気共鳴画像(magnetic resonance image:MRI)ではさまざまな程度の梗塞巣を認める。白質病変は年齢に伴い増加し、症候性ヘテロ接合体でも同様に年齢に伴い増加する。

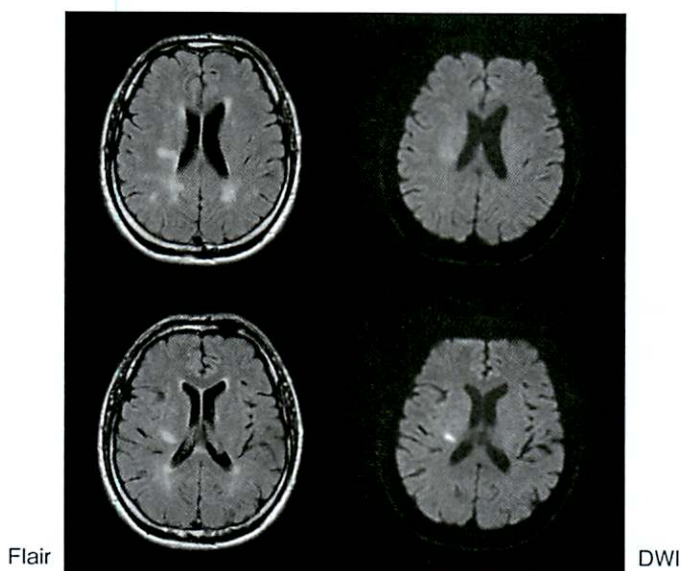
### ●脳MRA(写真3)

脳の核磁気共鳴血管画像(magnetic resonance angiography:MRA)では、椎骨脳底動脈、頸動脈(低頻度)で、血管の拡張・蛇行が、ヘミ接合体・症候性ヘテロ接合体において認められる。

### ●病理所見

脳血管の動脈および細動脈の内腔は狭小化し、血管内皮細胞内に脂質の蓄積を認める。

#### 写真2 脳MRI



ファブリー病男性患者

#### 写真3 脳MRA



頭蓋内の椎骨脳底動脈、内頸動脈の延長・拡張・蛇行が認められる

## 皮膚症状

びまん性体幹被角血管腫は、ファブリー病で最もよく知られている皮膚症状の一つである。また、ファブリー病では学童期頃から発汗低下がみられる。

### ■びまん性体幹被角血管腫

びまん性体幹被角血管腫は、他のライソゾーム蓄積症などでもみられ、本症に特異的ではない。ファブリー病以外の疾患では被角血管腫が陰囊によく認められるのに対し、ファブリー病の好発部位は体幹である。学童期から発生し、次第にその数は増し（数個～数十万個）、大きさも増す（0.1 mm～5 mm大）。ただし、数が少なく気がつかないことも多い。

#### ●経 過

初めは径0.1 mm大の点状赤色斑が出現し、いつまでも消失せず、血管腫の径が0.5 mm大以上になると、皮膚面よりドーム状に隆起し、角層が肥厚する（そのため「被角」と命名された）。

数十年が経過すると径1～5 mm大となる。発生してからの時間が経つほど大きくなるため、発生時期によって大きさが異なる。このため血管腫は大小が混在した状態になる。大出血はしないまでも、止血しづらくなるが、通常は圧迫のみで止血できる。

#### ●原 因

血管腫（血管拡張症）が発生する理由は不明であるが、血管壁を構成する血管内皮細胞や周皮細胞、真皮結合織を合成する線維芽細胞内にGL-3が蓄積し、細胞が死滅する。次いで細胞が再生されるが、この細胞も死滅する。これを繰り返している間に、真皮結合織の脆弱化が起これ、血管拡張に至ると考えられている。

#### ●鑑別診断

肘・膝や掌蹠に血管拡張がみられることもある。掌蹠では、オスラー病や全身性強皮症の血管拡張と酷似している。体幹部で血管腫が散在する場合は、ルビーポイント（老人性血管腫）と臨床的には酷似する。老人性血管腫も10歳代から発生することがあるので鑑別に注意が必要である。

陰囊被角血管腫が20歳以前から発生する。また、母斑性の限局した被角血管腫が若年者にみられるが、発症は生下時である。

### ■発汗低下

#### ●発症時期

発汗低下は学童期頃からみられる。ファブリー病の子どもの症状としては高頻度であり、重要である。

#### ●原 因

エクリン汗腺の汗の分泌部にはライソゾーム内にGL-3の蓄積が著明にみられ、それによる細胞の変性が目立つ。このために細胞の機能障害（発汗低下）が起これていると考えられる。また、自律神経の変性



による発汗低下の可能性もある(→p.13「神経症状」の項参照)。発汗テストで軸索反応の低下が認められる症例や、発汗増加を来す症例もあり、汗腺と自律神経両方の異常による可能性が考えられる。

### ●経過

歳月とともに発汗低下は進行する。ある程度以上の破壊が起こると、この変性は非可逆的になると考えられる。

発汗低下は、成人以後のQOLを低下させる。成人してからの職業(場)選択にも大きな制約要因となること(暑い所では働くことができない等)に留意すべきである。

## 眼症状

ファブリー病では、眼病変を比較的高頻度に合併する。眼病変で視力障害を生じることはまれであるが、重篤な眼合併症として若年者に起こる網膜中心動脈閉塞症がある。

### ■角膜病変(渦巻き状角膜混濁)

#### ●発症率

ヘミ接合体のほぼ100%、ヘテロ接合体の90%以上に、特徴的な灰白色状の渦巻き状角膜混濁(渦巻き状角膜症:cornea verticillata)を生じる。この角膜混濁は通常幼児期から生じており、ヘミ接合体では4歳までに、ヘテロ接合体では10歳頃までには生じていると報告されている<sup>31)</sup>(その他、海外文献で眼瞼浮腫が25%と高頻度に報告されている<sup>32)</sup>)。

#### ●所見

混濁は角膜上皮内または上皮直下に認められ、角膜の中央から下方にかけて強いことが多い。この混濁は細隙灯顕微鏡(スリットランプ)検査で観察できる(特に強膜散乱法)。

スリットランプ検査所見では、灰白色のパウダー状または点状の混濁が集簇して渦巻き状になっている。ボーマン膜や実質表層は正常である。角膜の $\alpha$ -ガラクトシダーゼ( $\alpha$ -Gal)活性は低下しており、このため涙液中のGL-3濃度が上昇する。角膜混濁によって視力障害を生じることはない。

#### ●混濁の原因

主に角膜上皮細胞、特に基底上皮細胞内への脂質の沈着と考えられている。また、基底膜とボーマン膜間への脂質沈着や基底膜の多重化等の関与も推察されている。

#### ●鑑別

クロロキン、フェノチアジン、アミオダロン、インドメタシンなどの長期服用者、タンジール病やメルカーソン・ローゼンタール症候群との鑑別が必要となることがある。

## ■ 水晶体病変

### ● 発症率

白内障はヘテロ・ヘミ接合体ともに約50%に認められる（後囊下混濁は男性で37%，女性で14%<sup>33)</sup>）。

### ● 所 見

- ◆ 水晶体前囊または水晶体前囊下混濁
- ◆ スポーク様の後囊下混濁: ファブリー白内障とも呼ばれる特徴的な所見を呈する。水晶体の中央から周辺部に向かって、混濁が放射状に広がった形状をとり、網膜反輝光にて観察できる（自転車のスポーク状）。

## ■ 結膜病変

結膜血管がソーセージ様に拡張・蛇行している所見が60%に認められる<sup>33)</sup>。スリットランプ検査で簡単に確認でき、頻度も角膜病変に次いで2番目に多い。ヘテロ接合体では13歳以下にみられることはないと言われている<sup>32)</sup>。

## ■ 網膜病変

網膜血管の拡張・蛇行がヘミ接合体の70%に、ヘテロ接合体の25%に認められる<sup>31)</sup>。網膜血管がソーセージ様に拡張し、症例によっては網膜静脈分枝閉塞症などを発症して眼底出血を来すことがある。眼底出血は、高血圧や腎不全患者に通常認められる網膜病変と検眼鏡的に鑑別することは難しい。網膜血管内皮細胞や血管平滑筋細胞のライソゾームにGL-3を含むスフィンゴ糖脂質が蓄積するために生じると考えられている。また、本疾患の重篤な眼合併症として、若年者に起こる網膜中心動脈閉塞症がある。

## 耳症状

ファブリー病の耳症状は主に難聴であり、めまいを来すこともある。

## ■ 難 聴

### ● 発症率

- ◆ 何らかの聴力異常は、ヘミ接合体の約40～55%（高音域に関しては78%との報告もある）<sup>34) -40)</sup>、ヘテロ接合体の約23%<sup>41)</sup>と報告されている。
- ◆ 18歳未満の小児（男女とも）でも40%<sup>42)</sup>に耳鳴や急性感音難聴などを含む聴力異常がみられたとの報告がある。

### ● 難聴の種類

- ◆ 感音難聴がほとんどであり、聴力型は高音障害型、低音障害型、水平型などさまざまな形式をとり得る。
- ◆ 臨床上難聴の自覚症状がない場合でも、全音域にわたり年齢変化に伴う聴力変化以上の閾値の上

昇を認めることが多い。

- ◆聴力の急性増悪が、一般的な発症率より高い率で見られる。

### ●難聴の原因

過去における2例のヒト側頭骨病理の報告<sup>43)</sup>では、代謝されなかったGL-3の内耳（主に血管条と考えられている）への蓄積が内耳障害を引き起こし、その結果、難聴を来すとされている。

### ■めまい

めまいは、脳血管症状の一部の可能性と内耳症状の可能性が考えられるが、報告が少なく、詳細は明らかでない。

## 消化器症状

消化器症状では、下痢と腹痛が最も多くみられる症状である。

### ■下痢・腹痛

#### ●発症率

- ◆MacDermontらの98例のファブリー病ヘミ接合体<sup>41)</sup>、および60例のヘテロ接合体<sup>35)</sup>を対象にした研究では、ヘミ接合体の69%、ヘテロ接合体の58.3%に消化器症状を認めた。
- ◆Fabry Outcome Survey (FOS) のデータ<sup>44)</sup>では、ヘミ接合体の55%、ヘテロ接合体の50%に消化器症状を認めた。
- ◆Fabry Registry<sup>45)</sup>ではヘミ接合体の19%、ヘテロ接合体の13%に消化器症状を認めた。
- ◆18歳以下の小児期でもFabry Registryとほぼ同様の頻度であった<sup>46)</sup>。
- ◆ファブリー病の早期の症状として重要であることが示唆され、酵素補充療法の効果があるという報告も散見される。

## ヘテロ接合体

ヘテロ接合体の臨床症状は、軽症のものからヘミ接合体と同様に重篤な症状を呈するものまで多様性に富む。そのため、ヘテロ接合体の白血球中の $\alpha$ -Gal残存酵素活性は低値を示すものから正常値をとるものまで多様性を認め、診断に苦慮することがあり、遺伝子検査が唯一の診断方法となる。以下に、3つの研究<sup>44)、45)、47)</sup>からヘミ接合体との比較を示す。

#### ●Fabry Outcome Survey(FOS)の研究<sup>44)</sup>

欧州を中心としたファブリー病患者データベース。欧州11カ国のファブリー病患者366例（男性201例、女性165例）において、

- ◆発症年齢：男性が平均10.9歳、女性が平均22.6歳



- ◆ 診断年齢：男性が平均24.6歳，女性が平均38.8歳
- ◆ 各臨床症状の年齢層別の有病率：四肢末端痛，心合併症は女性でも多く認められる症状であり，特に心合併症は高齢な女性において高率に認められ，重篤な合併症であることから，注意を要する（図1）。

● Fabry Registry<sup>45)</sup> の研究

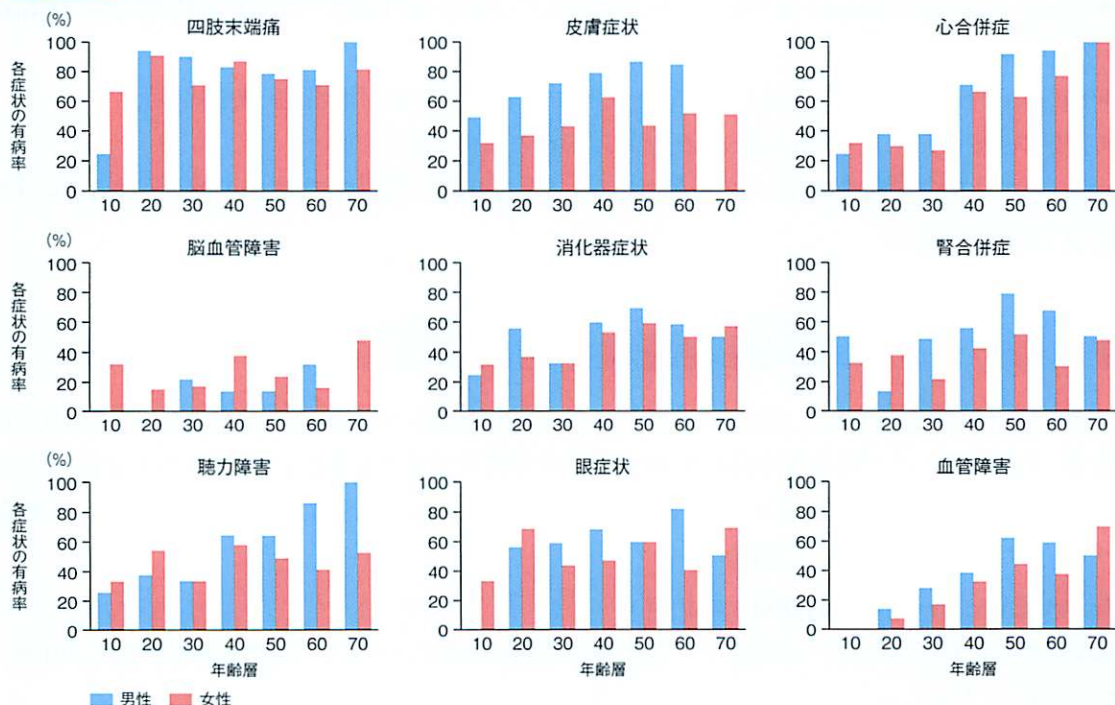
米国および豪州，欧州諸国を中心としたファブリー病患者データベース。34カ国のファブリー病患者1,765例（男性956例，女性809例）において，

- ◆ 発症年齢：男性が平均13.2歳，女性が平均19.1歳
- ◆ 診断年齢：男性が平均25.7歳，女性が平均32.2歳
- ◆ 腎合併症，心合併症，脳血管障害の有病率と発症年齢：末期腎不全については，男性に比して女性において有病率は低いが，発症年齢はほぼ同じであり，女性であっても重篤な経過で腎不全に至る例があることを示唆している。心合併症の有病率は女性でも高く，これはFOSの結果とも一致する。脳血管障害については，有病率，発症年齢とも男性と女性で大きな差はなく，女性でも男性と同様に発症し得ることを示唆している（表）。

● Kobayashiらの研究<sup>47)</sup>

日本人のヘテロ接合体の臨床症状についての研究で，その86%にファブリー病特有の症状を認めたと

図1 各臨床症状の有病率(FOS)



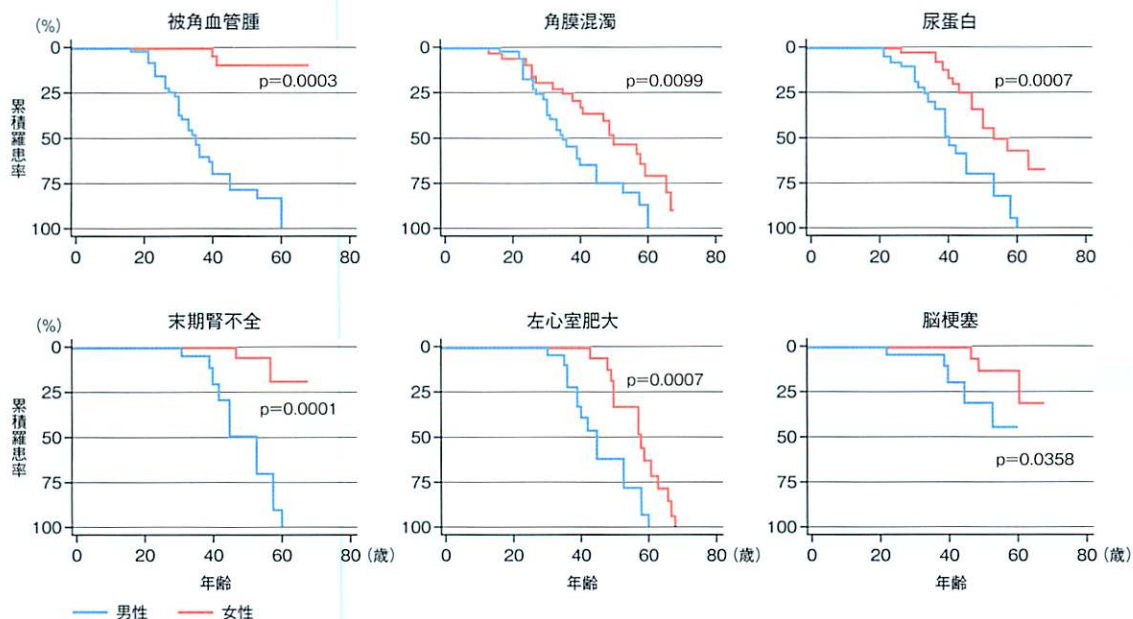
している。各症状の累積罹患率は、特に高齢のヘテロ接合体において心合併症の罹患率が高いことを強調している(図2)。

**表** Fabry Registryにおける腎合併症, 心合併症, 脳血管障害の有病率と発症年齢

		男性(n=910)	女性(n=775)
末期腎不全 <sup>a)</sup>	有病率 発症年齢(±SD)	13% 38.5歳(11)	2% 37.3歳(10)
心合併症 <sup>b)</sup>	有病率 発症年齢(±SD)	19% 39.0歳(12)	14% 47.6歳(13)
脳血管障害 <sup>c)</sup>	有病率 発症年齢(±SD)	7% 38.6歳(12)	5% 43.2歳(14)

<sup>a)</sup>透析あるいは腎移植, <sup>b)</sup>不整脈・出血性心疾患・うっ血性心不全例, <sup>c)</sup>脳梗塞例

**図2** 日本人ファブリー病患者の臨床症状の累積罹患率

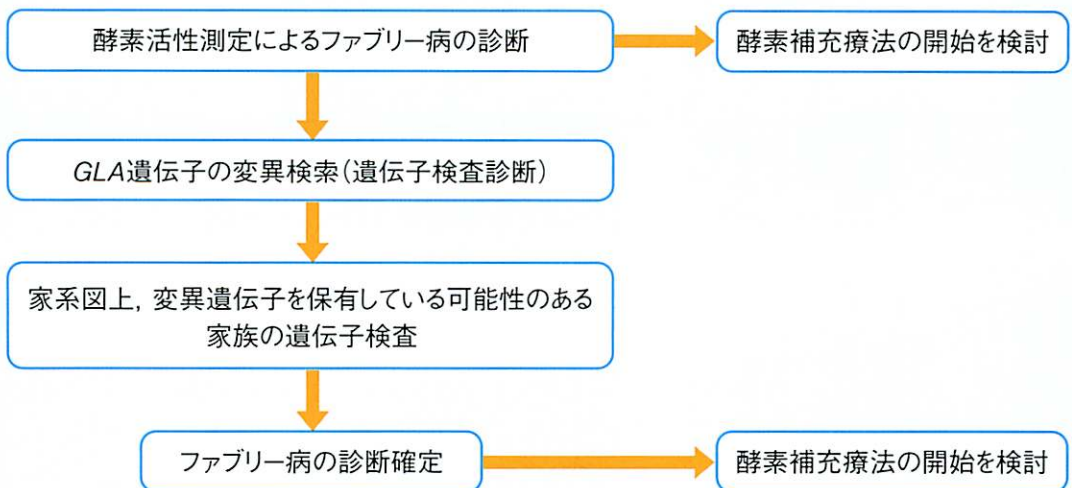


# 遺伝カウンセリング

ファブリー病と診断された家族内には、ファブリー病患者を疑わせる者が複数いる場合がある。それは、本疾患が、女性も罹患する確率が高いX連鎖劣性遺伝性疾患であり、さらに疾患を有する患者が男性でも女性でも子どもをもうけることが可能であるなど、ファブリー病の遺伝子変異が家族内に波及しやすい状況があるためである。従って、ファブリー病と診断された本人およびその家族に対しては、ファブリー病の診療経験が豊富な医師が中心となって適切な遺伝カウンセリングを提供する必要がある。家族で変異遺伝子を有する可能性のある人に対しては、ファブリー病の可能性を念頭におく。特に、女性の診断には、酵素診断だけでなく遺伝子診断が必要な場合が少なくない。ファブリー病の遺伝子変異はきわめて多彩であり、家系ごとに変異遺伝子の同定が必要となることを理解してもらい、同意を得たうえで検査を行う。家族内でファブリー病の症状を有する人や家系図上からファブリー病の変異遺伝子を有する可能性のある人に対しては、早期の酵素補充療法の必要性を十分に説明するとともに、酵素診断や遺伝子診断の機会を提供することを考慮する。なお、ファブリー病の遺伝学的検査および遺伝カウンセリングを行うに際しては、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」<sup>48)</sup>および日本小児科学会による「保険収載されたライソゾーム病5疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドライン」<sup>49)</sup>などを参照し、本疾患の特性を十分に理解している医師が主体となって遺伝カウンセリングを行う。

ヘテロ接合体については、自分の子どもの出生前診断についての相談を受ける場合もある。遺伝子変異が判明している家族では、出生前診断は、妊娠10~12週で行う絨毛生検や妊娠15週以後に羊水穿刺により得られた胎児由来の細胞の遺伝子解析でほぼ確実に診断可能である。しかし、本疾患が、胎児期からの治療を必要とする疾患ではないこと、酵素補充療法という確立した治療法が存在する疾患であることを考慮すると、罹患胎児の人工妊娠中絶を選択肢の一つとして出生前診断を行うことは慎重に考慮する必要がある。

図 ファブリー病の遺伝子検査の進め方





# 診断方法

## ■ ファブリー病の診断

確定診断は男性と女性で異なる。

### ● 男性の場合

血漿, 白血球, 培養皮膚線維芽細胞などの $\alpha$ -ガラクトシダーゼ ( $\alpha$ -Gal) の活性を測定することで診断は可能である。これは臨床検査受託会社エスアールエルやその他の研究施設で測定可能である (P.44参照)。グロボトリアオシルセラミド (GL-3) の蓄積・増加を, 尿などを用いて証明すれば診断はより確実になる。これは検査会社では実施していないので, 専門の研究機関に依頼することになる。研究機関については「厚生労働省難治性疾患克服事業ライソゾーム病 (ファブリー病を含む) に関する調査研究班」ホームページ (<http://www.japan-lsd-mhlw.jp/index.html>) に記載されている。遺伝子検査は必ずしも必要ではない。

### ● 女性の場合

発端者である場合, 非常に診断が困難である。酵素活性は正常と男性患者の中間値をとるが, 正常値をとることもまれではない。尿中GL-3の増加を証明できれば確定診断に近いが, 証明できなくても本症を否定するものではない。最終的には遺伝子検査より診断される (実施施設は前述の<http://www.japan-lsd-mhlw.jp/index.html>を参照)。遺伝子検査で遺伝子異常が見つければ確定診断となるが, 見つからなくてもやはり本症を否定するものではない。その場合, 家族歴, 臨床症状などより総合的に診断をすることになる。

### ● 診断のピットフォール

突然変異を起こした患者が存在する (*de novo*変異)。従って男児がファブリー病でも母親がヘテロ接合体とは限らない。また女児が症候性ヘテロ接合体であっても, その遺伝子変異を両親のいずれも持たない場合もある。*de novo*変異の頻度は, 10%弱である。

## ■ 検査法

### ● 酵素活性測定 (保険適応)

血漿, 白血球, 皮膚線維芽細胞の $\alpha$ -Gal活性 (4-methylumbelliferyl- $\alpha$ -galactopyranoside : 4-MU- $\alpha$ -D-Gal) を基質として測定。

### ● 基質蓄積の測定

血漿中, 尿中GL-3: タンデムマス (MS/MS) により測定。

### ● $\alpha$ -Galの遺伝子検査

## ■ 家族歴調査

発端者より同家系内の罹患疑い患者を推定することができるため, 患者および家族の同意を得られた場合, 家族歴の調査を実施する。

# スクリーニング

透析患者でのファブリー病スクリーニング結果報告一覧

報告者	報告論文	対象	新規発見数(率)
児玉ら (日本)	特発性心筋症調査研究班報告書 平成7年3月	透析男性 335人	4人(1.2%)
Utsumi K et al. (日本)	<i>Clin Exp Nephrol</i> 4: 49-51, 2000	血液/腹膜透析 男性440人 女性282人	男性2人(0.45%) 女性0人
Nakao S et al. (日本)	<i>Kidney Int</i> 64: 801-807, 2003	血液透析男性 514人	6人(1.2%)
Spada M et al. (イタリア)	<i>J Inherit Metab Dis</i> 26(Suppl 2): 145, 2003	透析男性 6,378人	16人(0.25%)
Linthorst GE et al. (オランダ)	<i>Nephrol Dial Transplant</i> 18:1581-1584, 2003	透析男性 508人	1人(0.2%)
Kotanko P et al. (オーストリア)	<i>J Am Soc Nephrol</i> 15:1323-1329, 2004	血液/腹膜透析 男性1,516人 女性964人	男性4人(0.26%) 女性0人
Tanaka M et al. (日本)	<i>Clin Nephrol</i> 64: 281-287, 2005	血液透析 男性401人 女性295人	男性3人(0.75%) 女性0人
Bekri S et al. (フランス)	<i>Nephron Clin Pract</i> 101: c33-c38, 2005	血液透析 男性59人 女性47人	男性1人(1.7%) 女性0人
Ichinose M et al. (日本)	<i>Clin Exp Nephrol</i> 9: 228-232, 2005	血液透析男性 450人	1人(0.2%)
Merta M et al. (チェコ)	<i>Nephrol Dial Transplant</i> 22:179-186, 2007	血液透析 男性1,521人 女性1,849人	男性3人(0.2%) 女性1人(0.05%)
Terryn W et al. (ベルギー)	<i>Nephrol Dial Transplant</i> 23: 294-300, 2008	血液透析 男性180人 女性742人	全体(0.3%) 男性1人(0.6%) 女性2人(0.3%)
Lv YL et al. (中国)	<i>Clin Gent</i> 76: 219-221, 2009	血液/腹膜透析 男性876人 女性786人	男性2人(0.23%) 女性0人(0%)
Fujii H et al. (日本)	<i>Am J Nephrol</i> 30: 527-535, 2009	血液透析 男性625人 女性399人	男性1人(0.16%) 女性2人(0.5%)
Gaspar P et al. (スペイン)	<i>BMC Med Genet</i> 11: 19, 2010	血液透析 男性543人 女性368人	全体 0.55% 男性3人(0.6%) 女性2人(0.5%)

心肥大患者でのファブリー病スクリーニング結果報告一覧

報告者	報告論文	対象	新規発見数(率)
中尾ら (日本)	特発性心筋症調査研究報告書 平成6年3月 <i>NEJM</i> 333: 288-293, 1995	左室肥大 男性230人	7人(3.0%)
Sachdev B et al. (英国)	<i>Circulation</i> 105: 1407-1411, 2002	肥大型心筋症 ①40歳以降診断79人 ②40歳未満診断74人	①5人(6.3%) ②1人(1.4%)
Chimenti C et al. (イタリア)	<i>Circulation</i> 110: 1047-1053, 2004	肥大型心筋症 女性34人	4人(12%)
Montserrat L et al. (スペイン)	<i>J Am Coll Cardiol</i> 50: 2399-2403, 2007	肥大型心筋症 男性328人 女性180人	男性3人(0.9%) 女性2人(1.1%)
Hagège A et al. (フランス)	<i>Heart</i> 97: 131-136, 2011	肥大型心筋症 (LVH $\geq$ 15 mm) 男性278人 女性114人	(全体1%) 男性4人(1.4%) 女性0人

その他ファブリー病スクリーニング結果報告一覧

報告者	報告論文	対象	新規発見数(率)
Rolfs A et al. (ドイツ)	<i>Lancet</i> 366: 1794-1796, 2005	脳梗塞 男性432人 女性289人	男性 21人(4.9%) 女性 7人(2.4%)
Spada M et al. (イタリア)	<i>Am J Hum Genet</i> 79: 31-40, 2006	新生児男児 37,104人	12人 (0.03%, 1/3,100) 古典型: 1/37,800 亜型: 1/3,400
Hwu WL et al. (台湾)	<i>Hum Mutat</i> 30: 1397-1405, 2009	新生児171,977人 男児90,288人 女児81,689人	男児 72人 (0.08%, 1/1,259) 古典型: 1/2,579 亜型: 1/1,390
Lin HY et al. (台湾)	<i>Circ Cardiovasc Genet</i> 2: 450-456, 2009	新生児男児 57,451人	42人 (0.07%, 1/1,368)
Brouns R et al. (ベルギー)	<i>Stroke</i> 41: 863-868, 2010	脳血管障害993人 男性545人 女性448人	男性19人(3.5%) 女性 9人(1.8%)



# 治療

## 酵素補充療法の開始時期

### ■ 男性の場合

ファブリー病の症状が一つでも出現したら治療を開始すべきと考える。実際に小児期早期より尿中グロボトリアオシルセラミド (GL-3) が増加していることより、臓器へのGL-3の蓄積は始まっていると思われる。初発症状は4～5歳からの四肢疼痛であることが多いので、およそこの時期が酵素補充療法 (ERT) 開始の目安となる。

### ■ 女性の場合

女性の場合、いつから治療を開始すべきかは、非常に難しい問題であり、現在のところ開始時期は明確ではないが、明らかな臓器障害を認める場合はERTを開始すべきと考える。年齢的に20歳ぐらいを目安に開始してもよいと思われる。患者本人が希望する場合は、より早期に開始しても問題はない。

### ■ ERT開始に関するガイドライン

参考までに、海外でのERT開始に関するガイドラインを以下に紹介する。

#### ● 英国のガイドライン

ERT開始の基準 (男性, 女性ともに)

一つ以上の大基準, または二つ以上の小基準に合えば開始

##### 《大基準》

- ◆ QOLを低下させるコントロール困難な疼痛
- ◆ 蛋白尿300 mg/日以上。腎生検によってGL-3の蓄積が確認されている
- ◆ 心機能不全を伴う, または伴わない心筋梗塞
- ◆ 左心室肥大
- ◆ 不整脈
- ◆ 臨床的に著明な脳神経症状

##### 《小基準》

- ◆ 中枢神経症状を伴わない脳MRI画像上の異常
- ◆ QOLを低下させる発作的なめまい
- ◆ 心室収縮障害
- ◆ 消化器症状 (腹痛, 嘔吐, 下痢, 便秘など)
- ◆ 日常生活に障害を及ぼす重度の疲労感
- ◆ 難聴

- ERTの適切な開始時期, またはERTの開始による効果を期待できる基準について, 説明できる臨床試験が行われていない。

- 男性の場合、症状が出現したら、できるだけ早期に治療を開始すべきである。ERT開始にあたり、病的変異を確認するべきと考えている。
- 女性の場合、病的変異の確認だけではERT開始の目安として十分ではないが、ERT開始の目安は、男性と同様である。

## ●豪州のガイドライン

### ERT開始の基準（男性の場合）

一つ以上の大基準、または二つ以上の小基準に合えば開始

#### 《大基準》

- ◆蛋白尿300 mg/日以上。腎生検の実施を推奨
- ◆アルブミン尿20  $\mu$ g/分異常、またはアルブミン/クレアチニン比が正常以上
- ◆腎移植歴
- ◆50歳未満での原因不明の脳梗塞の既往
- ◆脳発作と脳MRIの異常
- ◆高血圧を伴わない左室肥大
- ◆他の原因やMRI所見のない不整脈
- ◆コントロール困難な慢性疼痛

#### 《小基準》

- ◆他の原因がない、3回以上の一過性脳虚血発作（TIA）の既往
- ◆臨床症状や他の原因がない、脳MRIの異常所見
- ◆発作的な重度のめまい

### ERT開始の基準（女性の場合）

一つ以上の大基準、または二つ以上の小基準に合えば開始

#### 《大基準》

- ◆糸球体ろ過率（GFR）が70 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満、または6ヶ月以上で20%低下しており、次回測定したGFRが80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満。腎生検により他の原因が除外されていること
- ◆蛋白尿300 mg/日以上。腎生検の実施を推奨
- ◆50歳未満での原因不明の脳梗塞の既往
- ◆脳発作と脳MRIの異常
- ◆高血圧を伴わない左室肥大
- ◆コントロール困難な慢性疼痛

#### 《小基準》

- ◆他の原因がない、3回以上のTIAの既往
- ◆臨床症状や他の原因がない、脳MRIの異常所見
- ◆発作的な重度のめまい

●国際的ファブリー病専門医グループによる推奨開始時期<sup>50)</sup>

ファブリー病患者	ERT開始時期
成人男性(16歳以上)	ファブリー病と診断された時点で開始
男児	症状が悪化した時点で開始。または無症状でも10～13歳になった時点で検討
女性(全年齢)	要観察。症状があり、臓器障害へ進行するエビデンスがあった時点で開始



## 酵素補充療法の副作用

現在市販されている酵素補充療法製剤2種について、それぞれの添付文書（最新版）より副作用の項を抜粋する。

### ●アガルシダーゼ ベータ（ファブラザイム®）

2012年3月改訂（第6版）

#### 副作用

国内で行われた第2相試験では、13例中8例に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用はinfusion associated reactionと考えられる悪寒5例（38%）、発熱4例（31%）、倦怠感、呼吸困難、鼻炎、高血圧各2例（15%）であった。〔承認申請時〕

#### (1) 重大な副作用（頻度不明）

Infusion associated reaction (IAR; 本剤投与当日に発現する反応) : 悪寒、発熱、体温変動感、悪心、高血圧、嘔吐、潮紅、錯感覚（ファブリー痛）、疲労、疼痛（四肢痛）、頭痛、そう痒症、胸痛（胸部不快感）、低血圧、頻脈、動悸、徐脈、呼吸困難、喘鳴（咽喉絞扼感）、咳嗽、鼻炎、発疹、蕁麻疹、流涙増加、腹痛、筋痛、浮動性めまい、蒼白、酸素飽和度低下、浮腫等が報告されている。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合は、点滴速度を下げ、あるいは投与を一時中止し、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の投与を考慮すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

#### (2) その他の副作用

	頻度不明
血液およびリンパ系	好酸球増加症
心臓	頻脈、徐脈、動悸
眼	流涙増加
胃腸	悪心、嘔吐、腹痛
全身および投与局所様態	悪寒、疲労（倦怠感）、体温変動感、発熱、胸痛（胸部不快感）、末梢性浮腫
感染症および寄生虫症	胃腸炎
筋骨格系および結合組織	疼痛（四肢痛）、筋痛、背部痛
神経系	頭痛、錯感覚（ファブリー痛）
呼吸器、胸郭および縦郭	喘鳴（咽喉絞扼感）、呼吸困難、呼吸窮迫、鼻炎、咳嗽
皮膚および皮下組織	そう痒症、蕁麻疹、発疹
血管	高血圧、潮紅、低血圧

●アガルシダーゼ アルファ (リブレガル<sup>®</sup>)

2011年1月改訂 (第4版)

副作用

国内での臨床試験において、12例中10例に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱6例、悪寒及び倦怠感が各4例、四肢疼痛、熱感、CK (CPK) 上昇及び呼吸困難が各2例であった。(承認時)

外国での臨床試験において、65例中41例 (63%) に副作用が認められた。主な副作用は、潮紅14例 (22%)、悪寒12例 (18%)、発熱9例 (14%)、嘔気8例 (12%) 及び頭痛7例 (11%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状 (頻度不明)

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用<sup>(注)</sup>

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
皮膚	ざ瘡、紅斑性発疹、そう痒	発疹、網状皮斑、蕁麻疹、脱毛、皮膚乾燥、皮膚剥離
精神神経系	頭痛、めまい	振戦、眩暈、パニック発作、傾眠、不眠、情動変動
循環器		血圧上昇、動悸、頻脈
肝臓		AST (GOT) 上昇、LDH 上昇
泌尿器		腎機能異常、クレアチニンクリアランス低下、クレアチニン上昇
消化器	嘔気、腹痛、下痢	口渇、胃部不快感、嘔吐
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、肺うっ血、呼吸不全、低酸素血症
血液		好酸球増多
眼		結膜炎、流涙、瞬きが増える
その他	顔面潮紅(ほてり)、悪寒、発熱、疼痛(四肢疼痛、下肢痛等)、アレルギー反応、浮腫、背部痛、胸痛、熱不耐性、異常感覚(冷感、ビリビリ感)、疲労感、倦怠感、咽頭絞扼感	嘔声、神経痛、筋肉痛、味覚異常、インフルエンザ様症状、温度感覚変化、知覚不全、CK (CPK) 上昇、鼻炎、咽頭炎、喉頭炎、熱感、耳鳴、胸部圧迫感、胸部不快感、しびれ感、眼窩周囲浮腫、骨痛、嗅覚錯誤、いびき

(注) 頻度は国内臨床試験及び外国での臨床試験の集計結果による。

## 酵素補充療法の臓器別効果

### ■ 心 臓

ファブリー病の心病変に対するERTに関しては、心筋に線維化が生じる以前の早期から開始することの重要性が示されており<sup>51) . 52)</sup>、これまでにERTにより以下のような有用性が報告されている。

- ◆心臓に蓄積したGL-3は減少する<sup>53) . 54)</sup>。
- ◆心臓刺激伝導障害の改善を認める<sup>55)</sup>。
- ◆左室壁厚、左室心筋重量の減少を認める<sup>51) . 52) . 56) -64)</sup>。
- ◆左室機能障害の改善を認める<sup>51) . 52) . 54) . 56) . 57) . 59) . 62) . 63)</sup>。
- ◆左室機能障害の出現が抑制される<sup>63) . 65)</sup>。
- ◆心筋エネルギー代謝障害の改善を認める<sup>64)</sup>。

### ■ 腎 臓

- ◆ERTにより、腎臓に沈着したGL-3は除去される<sup>66)</sup>。
- ◆ERTにより腎機能の低下が抑制されるため、早期（腎機能低下が明らかになる前）にERTを開始すべきである<sup>67)</sup>。
- ◆ERTによる蛋白尿減少効果は明らかではない。
- ◆末期腎不全に至った症例でもERTを行うべきである。
- ◆腎移植患者にERTを行うことで、腎機能が保持され、四肢末端の疼痛の改善と心機能の改善を認める<sup>68)</sup>。

### ■ 神経症状

- ◆ERTにより疼痛の改善と鎮痛薬の減量を認める報告と、認めない報告が存在する。
- ◆定量的感覚検査に対するERTの治療効果は一定でなく、早期段階でERTを開始する必要性が指摘されている。
- ◆表皮内神経線維密度および温感レベルに対するERTの効果は十分ではない。
- ◆ERTにより発汗異常を改善する報告がある<sup>69)</sup>。
- ◆血管障害イベントに対するERTの予防効果は明らかでない。

### ■ 皮膚症状

幼小児期からERTを開始すれば、低（無）汗症の発症を予防できる可能性がある。学童～成人期でエクリン汗腺の破壊がまだそれほど進んでいない時期にERTが行われれば、低汗症であった患者が正常状態に戻ることも考えられる。



## ■ 耳症状

ERTによる難聴の発症や進行の予防は、現段階ではERT導入からの年月が短いため明らかでない。

## ■ 眼症状

網膜動静脈閉塞の発症予防においては、ERTが重要になることが期待される。

## コンプライアンスの向上のために

ファブリー病に対するERTは、短期間において患者自身実感できる効果が少ない。よって、効果を実感することができずにERTを中断してしまう患者が少なからずいる。一方、ERTを行えば中等度に進行してしまった患者でも、心、腎、脳血管などの重大な臨床イベント発症までの時間を有意に延長することが科学的に証明されているのも事実である。従ってERTを継続して行うことは患者にとっての利益が大きいと考える。

では、コンプライアンスを向上させるためにはどうしたらよいか。

- ◆ ERTを始める前に、始めたからと言ってすぐに現在の症状が改善するものではないことを十分説明することが重要である。過度の期待をもって現在の症状が改善するものと確信してERTを開始し、症状の改善が実感できない場合の患者の落胆は大きく、ERTを断念してしまう可能性がある。
- ◆ ERTを継続していれば臨床イベントの発症を遅らせる科学的データがあることを説明する。
- ◆ ERTを長期間中断することは、治療前の状態に戻ってしまう可能性が大きいことを説明する。
- ◆ 今後、シャペロン療法や遺伝子治療など、現在のように頻回に通院する必要のない治療法が開発されているため、そのような治療が可能になったときに少しでも良い状態であることが重要であり、そのためには、現時点ではERTが唯一の根本的治療法であることを説明する。
- ◆ 診療する医師側においては、臨床症状に目に見えた変化がない場合でも、医師のモチベーションを保つことが重要である。

2週に1回の投与は患者にとって負担である。自宅での治療、外来診療時間外の治療の受け入れなど、病院側の柔軟な対応や工夫が必要である。

# 対症療法

## 心症状

- ◆ 病初期～中期に認める左室拡張能障害（肥大型心筋症様病態）：肥大型心筋症の治療に準じ、 $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬などの投与。左室流出路狭窄には、 $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬の他に、シベンゾリンの投与や経皮的心室中隔焼灼術<sup>19), 70)</sup>。
- ◆ 末期に出現する左室収縮能障害（拡張相肥大型心筋症様病態）：心不全に対し、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）、 $\beta$ 遮断薬、利尿薬などの既存の薬物療法。薬物療法で十分な効果が得られない場合、和温療法、両心室ペーシングによる心室再同期療法などの非薬物療法や心臓移植<sup>11), 71), 72)</sup>。
- ◆ 徐脈性不整脈：恒久ペースメーカーの植え込み<sup>11)</sup>。
- ◆ 心房細動：抗凝固薬、抗不整脈薬の投与<sup>11)</sup>。
- ◆ 致死性不整脈（心室頻拍、心室細動など）：アミオダロンなどの抗不整脈薬の投与や植え込み型除細動器の使用<sup>11), 73)</sup>。
- ◆ 虚血性心疾患：冠動脈バイパス術<sup>74)</sup>。

## 腎症状

- ◆ 腎機能障害：他の腎疾患と同様に、ARBやACE阻害薬などの投与<sup>75)</sup>や蛋白制限食。
- ◆ 末期腎不全：血液透析、腹膜透析、腎移植のいずれかの腎代替療法。
- ◆ 腎移植：ファブリー病患者では、透析よりも腎移植を行うほうが予後が良好<sup>76)</sup>。

## 疼痛発作・肢端感覚異常

- ◆ 少量のフェニトインまたはカルバマゼピンのいずれかの単剤投与または併用が疼痛軽減または予防に有効。
- ◆ 麻薬以外の一般的な鎮痛薬は有効でない。

## 脳血管症状

- ◆ 脳血管障害：一般的な血管障害と同様（アスピリン、クロピドグレルなどの抗血小板薬投与）（参照：脳卒中合同ガイドライン委員会「脳卒中治療ガイドライン2009」<http://www.jsnt.gr.jp/guideline/nou.html>）。
- ◆ 僧帽弁逸脱症、肥大型心筋症、心筋梗塞合併例：抗凝固療法を考慮。
- ◆ 高血圧、高脂血症、糖尿病合併例：予防的治療が必要。

## 皮膚症状

- ◆びまん性体幹被角血管腫：必要によりレーザー治療。液体窒素療法は大きな期待がもてない。
- ◆低（無）汗症：生活指導（夏の屋外でのスポーツなど）や、成人になったときの職業の選択（暑い場所での仕事は避けるなど）の助言。

## 耳症状

- ◆急性感音難聴：突発性難聴の一般的な治療に準じる（ステロイドや循環改善薬の投与）。また、高度難聴症例には補助的手段として補聴器装用を勧める。

## 眼症状

- ◆渦巻き状角膜混濁、白内障、結膜血管瘤：特に治療は必要ない。
- ◆網膜動脈閉塞：視力障害の可能性が高いため、早急な治療が必要（早期に眼圧下降〔眼球マッサージや前房穿刺、点滴など〕や速効性硝酸薬内服にて眼底血流を改善、また星状神経節ブロックや高圧酸素療法なども可能であれば施行）。
- ◆網膜静脈閉塞（網膜中心静脈閉塞や網膜静脈分枝閉塞症など）：線溶療法や抗凝固療法が中心。

## 今後の課題

ファブリー病に酵素補充療法（ERT）という根本的治療法ができたことは非常に大きな進歩であるが、まだまだ十分な治療法とは言い難く、克服されるべき課題は多い。実際にERTを行っていても症状が進行してしまう例も少なくない。

現在のERTにはいくつかの問題点がある。現在の投与量・投与間隔は適切か。動物を用いた前臨床試験のデータをもとに用量・用法設定がなされているが、ヒトで再検討する必要はないか。また中和抗体発生も治療効果を阻害している可能性があり、それらに対する免疫寛容療法が必要になる可能性がある。これは投与時のアレルギー反応発現予防にもつながる。酵素製剤そのものの改善も必要であろう。現在の酵素製剤では、投与した量の大半が肝臓に取り込まれる。ファブリー病では肝臓は罹患臓器ではないので、標的組織（腎臓、心臓などを含むファブリー病の主な罹患臓器）に取り込まれやすい酵素製剤の開発、また免疫原性の少ない酵素製剤の開発も必要である。

ERTの欠点を補う、その他の治療法の開発も重要な課題である。それらには化学シャペロン、遺伝子治療などがある。それぞれ期待できる治療法であるので、研究の進展が待たれるところである。



# Case Study

## 心臓

【症 例】68歳, 男性

【主 訴】眼前暗黒感, 意識消失発作

【既往歴】特記事項なし

【家族歴】兄およびおじ(母親の兄と弟)が心不全死

【生活歴】職業: 農業。喫煙歴: なし。飲酒歴: 焼酎1合/日。

【現病歴】

生来健康であったが, 47歳時より健康診断で心電図異常を指摘されるようになった。しかし, 症状を認めないため放置していた。

64歳頃から労作時呼吸困難が出現, 近医でうっ血性心不全と診断され, A病院に入院となった。心臓カテーテル検査を含む検査の結果, 拡張相肥大型心筋症と診断され, 心不全に対する治療を主とした薬物療法が開始された。なお, この際, 心筋生検は未施行であった。

昨年10月になり眼前暗黒感, 意識消失発作が出現, 定期受診したA病院で高度房室ブロック(2:1房室ブロック, 心拍数 45回/分)が確認されたため, 精査加療目的で当科紹介入院となった。

【入院時現症】

身長 164.0 cm, 体重 72.0 kg, 脈拍 72回/分, 整, 血圧 118/68 mmHg

[胸部] 心音: 心尖部を最強点とする全収縮期雑音 (Levine II/VI) 聴取, III音聴取。呼吸音: 正常。

[腹部] 軟, 肝・腎・脾 触知せず。

[四肢] 下腿浮腫なし。末梢動脈触知良好。

被角血管腫なし。眼科的異常所見および神経学的異常所見なし。

【入院時検査成績】

① 血算: 正常

② 生化学: TP 6.6 g/dL, AST 33 IU/L, ALT 22 IU/L, CK 111 mg/dL, BUN 15.9 mg/dL, Cr 0.86 mg/dL, CCr 88.7 mL/分, Na 143 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 106 mEq/L, BNP 662 pg/mL (正常 19.5以下)。

③ 尿一般検査: 蛋白(-), RBC(-)。

④ 胸部単純X線: 心胸郭比 52.8%, 左第4弓突出, C-P angle sharp, 肺野 肺血管陰影増強・肺うっ血なし。

⑤ 心電図: 洞調律, 心拍数 72回/分, 左軸偏位, 完全右脚ブロック, I・aVLで陰性T波, V3-6でST低下。

⑥ 経胸壁心エコー図(写真): 左房径 43 mm, 左室拡張末期径 63 mm, 左室収縮末期径 54 mm, 心室中隔壁厚 16 mm, 左室後壁壁厚 16 mm, 左室後壁基部は壁厚 8 mm; 左室壁運動, 後壁は高度低下, その他の部位は中等度低下; 左室駆出率 39%, 左室内径短縮率 14.3%, E/A 0.61, DcT 217 msec, 左室Tei index 0.85, 右室Tei index 0.40; 弁, 僧帽弁閉鎖不全 II度, 三尖弁閉鎖不全 I~II度, 推定右室収縮期圧38 mmHg; 下大静脈 拡大なし。

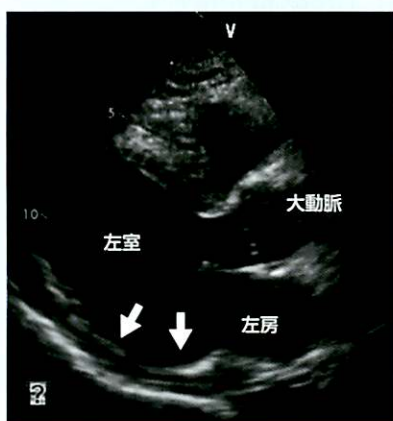
## 【入院後の経過】

当科入院後、房室ブロックに関し、モニター心電図監視下に経過を観察したところ、意識消失を伴う完全房室ブロックを認めた。さらに、心臓電気生理学的検査にてHVブロックが確認されたため、恒久ペースメーカー植え込みの適応と判断し、DDD型ペースメーカー植え込み術を施行した。なお、冠動脈造影は正常であった。

本症例の心障害の病因に関し、左室後壁基部の限局性菲薄化を伴う左室肥大、左室機能障害および房室伝導障害を認めたため、ファブリー病を疑診した。その鑑別目的で血漿 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ( $\alpha$ -Gal)活性を測定したところ、 $0.6 \text{ nmol/時/mL}$  (正常 $8.4 \pm 2.4 \text{ nmol/時/mL}$ )と低値であった。また、左室心内膜心筋生検でもファブリー病に特徴的な所見が確認された。さらに、遺伝子解析の結果、 $\alpha$ -Gal遺伝子(*GLA*遺伝子)変異が検出された。臨床症状として心障害を呈するものの、古典型ファブリー病で認める腎機能障害などの他の臓器障害を欠くことから、心ファブリー病と診断した。

本症例は、左室機能障害に起因したうっ血性心不全が初発症状で、その後、完全房室ブロックを併発した心ファブリー病であるが、当初は拡張相肥大型心筋症と診断されていた。心ファブリー病を含むファブリー病では根本的治療法の一つである酵素補充療法(ERT)が可能となり、早期に治療を開始することの重要性が報告されていることから、本症の早期診断は臨床的に大きな意義をもつと考えられる。

## 写真 本症例の心エコー図、傍胸骨長軸像



心室中隔は肥大(壁厚16 mm)を認めたが、左室後壁基部は壁厚8 mmと限局性に菲薄化(矢印)していた。左房・左室の拡大(左房径43 mm, 左室拡張末期径63 mm)を認め、左室壁運動は低下していた。



## 腎臓

【症 例】42歳, 男性

【主 訴】自覚症状なし

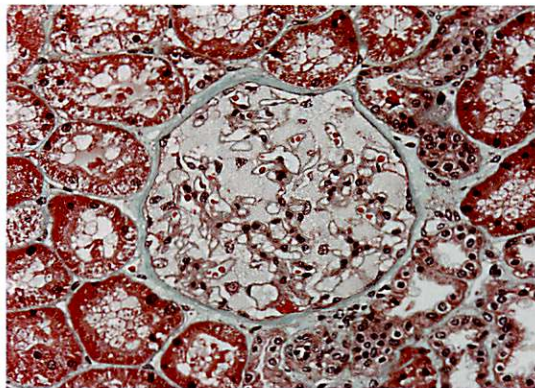
【既往歴】39歳時に肥大型心筋症, 42歳時に洞不全症候群でペースメーカー埋め込み術。

【家族歴】母 (73歳) が慢性心不全。兄 (47歳) が肥大型心筋症でペースメーカー埋め込み術後, 尿蛋白陽性。いとこ (父の兄弟と母の姉妹の間の子ども; 40歳) が末期腎不全で血液透析中。

【臨床経過】幼少期に手足の先が痛くなることがあった。特に運動会や遠足の前など, ストレスを感じるようなときに, 強い痛みを自覚した。小学校高学年頃から, 夏場でも汗があまり出ずに体がもたっているような感じを自覚していた。中学生頃からは, 手足の痛みはあまり感じなくなり, 現在は体調が悪いと思うときにたまに出現する程度。2005年4月に受けた健康診断で, 心肥大と尿蛋白陽性を指摘された。心臓超音波検査では肥大型心筋症, 僧帽弁閉鎖不全症, 肺動脈弁閉鎖不全と診断された。2008年2月頃から時々頭がボーとして意識が遠のくような感覚を自覚するようになった。ホルター心電図では最大洞停止時間6秒で, 症状も認めることからDDD型ペースメーカーが埋め込まれた。以後外来通院していたが, 尿蛋白が持続的に陽性 (試験紙法で1+) であり, 精査のために腎臓内科へ紹介された。

身長168 cm, 体重52.7 kg, 血圧130/65 mmHg, 下腿に浮腫や紫斑などはみられなかったが, 腹部に被角血管腫を認め, 角膜に渦巻き状の沈着物を認めた。内服薬はなかった。血清クレアチニン0.91 mg/dL, 24時間Ccr 56.6 mL/分と軽度腎機能低下を認めた。以上の経過と身体所見からファブリー病が疑われた。遺伝カウンセリングを行い, 血漿  $\alpha$ -Gal活性は42 pmol/mL/時と正常の10%未満であり, 遺伝子検査の結果, *GLA* 遺伝子の変異が証明されファブリー病と確定診断された。経皮的腎生検では, 光学顕微鏡で, 糸球体上皮細胞, 尿細管の空胞変性を認め (写真), 電子顕微鏡では層状構造やゼブラ小体が観察された。アガルシダーゼ ベータを用いたERTを開始した。家族についても遺伝子カウンセリングを行い, 同意が得られた方々に対して遺伝子検索を行った。その結果, 母親, 兄, いとこに同様の遺伝子異常が認められファブリー病と診断され, 本例同様にERTが開始された。

写真 42歳男性 腎生検像 マッソントリクローム染色 300倍





## 発汗低下とうつ熱

【症 例】28歳, 男性

【主 訴】発汗低下, うつ熱

【家族歴】母方祖父が腎不全で死亡(48歳), 母方おば(54歳)が46歳時に肥大型心筋症と診断された。

【現病歴】幼少時より, 汗をかきにくく, 夏に発熱しやすかった。11歳(小学校6年)の夏, 激しい運動後, 40℃の発熱, 足底・手掌の刺すような疼痛あり。1週間で軽快。

就職後, 夏場にスーツを着て外出すると, だるくなり, 体温が38℃まで上昇していることがあった。

28歳の夏(平均気温30℃を超える日が続いた), 上記のような状態が続くため, A大学病院を受診し, 精査加療目的に入院。

【現 症】①発汗低下, ②陰囊に被角血管腫

【検査所見】BUN 6.9 mg/dL, クレアチン 0.5 mg/dL, 心電図:左室肥大, 白血球 $\alpha$ -Gal活性:2.5 nmol/mgPr/時(正常[66.1 $\pm$ 18.8 nmol/mgPr/時]の3.8%), 発汗検査(カプセル換気法)

	左前腕部	左大腿部
温熱性発汗 発汗量(mg/cm <sup>2</sup> /分)	0.025(正常:0.131 $\pm$ 0.098)	0.022(正常:0.234 $\pm$ 0.114)
ニコチン負荷	無発汗	無発汗
ピロカルピン負荷	無発汗	無発汗

皮膚生検:汗腺細胞, 血管内皮, 神経周膜に脂質沈着(+)-ゼブラ小体(+).  
 腓腹神経生検:無髄神経線維, 小径有髄神経線維の減少。神経周膜にゼブラ小体(+).

## 皮膚

【症 例】25 歳, 男性

【経 過】幼少児期より, 運動時の四肢末端痛と発汗低下があり, 徐々に増悪。思春期頃より, 体幹部中心に自覚症状のない暗赤色小丘疹が出現し増加してきた。

【症 状】現時点では体幹部中心にほぼ全身に帽針頭大から粟粒大の暗赤色小丘疹の散在集簇を認めている(写真)。舌にも同様の粘膜疹が認められた。眼科的には両眼の放射状角膜混濁を認めている。

【家族歴】母親に心疾患があり, 母親の従兄弟が肥大型心筋症で死亡。祖父に発汗異常があり, 心臓病で死亡している。

【診 断】以上より, ファブリー病が疑われ血中 $\alpha$ -Gal活性値と尿中総グロボトリアオシルセラミド値の検査を施行し, それぞれ0.8 nmol/mg/時(49.8~116.4), 11.04 mg/mgCrで, ファブリー病の診断確定。遺伝子検査でも異常が確認できた。

### 写真 暗赤色小丘疹の散在集簇



## 難聴

【症 例】41歳, 男性

【経 過】6年前にERTを導入し, その時点で両側高音部に感音難聴を認めていた。合併症として腎機能障害があった。

1年前に突然のめまいと左難聴の自覚があり, 耳鼻科を受診した。初診時と比較して左低音部の感音難聴の進行を認めた。その半年後に左の聴力が全音域で悪化し, さらに半年後には再びめまいの出現とともに左聴力がさらに悪化した。その後の変動なく現在に至っている。

# ファブリー病患者の評価スケジュール (案)

臓器系	評価	推奨事項
全身	全身状態, 学校または職場の能力, 運動, うつ病, 不安, 薬物使用, 家系の最新情報, 身体成長	ベースライン(初回来院時), 6か月ごと
	完全な身体検査, SF-36®健康調査 またはPedsQL™測定モード	ベースライン, 6か月ごと
	遺伝カウンセリング	ベースライン, 新たな問題について6か月ごと
	遺伝子変異型	過去に決定されていない場合
腎臓	血中電解質, クレアチニン, BUN, 24時間尿またはスポット尿蛋白/クレアチニン, アルブミン/クレアチニン, ナトリウム, クレアチニン, および(オプション)GL-3	ベースライン CKDステージが1または2, かつ蛋白尿が>1g/日であれば, あるいはCKDステージが4であれば3か月ごと CKDステージが3であれば6か月ごと CKDステージが1または2, かつ蛋白尿が<1g/日であれば12か月ごと
	動悸, 狭心症	ベースライン, 6か月ごと
心臓	血圧, 調律	評価来院ごと
	十二誘導心電図(ECG), 心エコー図(2D, ドプラー法)	ベースライン, 35歳以下の患者は隔年, それ以上の患者は毎年
	ホルター心電図モニタリング, 30日間事象モニタリング	不整脈が疑われる場合, または動悸がある場合
	MRI, 心エコー図(ストレインレート法)	オプション
	冠動脈造影	狭心症の臨床症状がある場合
神経系	先端感覚異常, 疲労感, 発熱, 発汗, 暑さ/寒さへの不耐性, 関節痛, 卒中関連症状, 一過性脳虚血発作	ベースライン, 6か月ごと
	神経検査, 疼痛簡易質問票またはMcGill疼痛質問票	ベースライン, 6か月ごと
	造影剤なしの脳MRI	ベースライン, 一過性脳虚血発作または卒中事象の発症時, あるいは女性においては中枢神経関与を証明するため
	磁気共鳴動脈造影	大脳血管症が除外された場合
	冷/熱不耐性, 疼痛, 振動閾値, 発汗量, 神経節後の発汗促進機能, 皮膚表面の血流	利用可能な場合
	共存する卒中リスク因子: コレステロール(総コレステロール, LDL, HDL), 中性脂肪	年1回
眼	視力障害, 光感覚	ベースライン, 6か月ごと
	一般眼科検査(スリットランプ検査, 直接検眼鏡検査, 最高矯正視力, 視野)	ベースライン, 12か月ごと
	網膜機能低下検査(ERG, 色覚検査, 視覚誘発電位, 網膜動脈造影), 涙液分泌検査	臨床的に適用される場合
	咳, 労作性呼吸困難, 喘鳴, 運動不耐性	ベースライン, 6か月ごと
肺	肺活量(気管支拡張薬に対する反応を含む), トレッドミル運動検査, オキシメトリ, 胸部X線撮影	ベースライン, 2年ごと, 臨床的に適用される場合はそれより頻繁に行う
	食後の腹痛, 膨満感, 下痢, 悪心, 嘔吐, 早期満腹感, 体重増加が困難	ベースライン, 6か月ごと
消化管	内視鏡またはX線検査	治療に反して症状が持続または悪化する場合
	耳鳴, 聴覚喪失, めまい, くらくら感	ベースライン, 6か月ごと
耳鼻咽喉	オージオメトリ, ティンパノメトリ, 耳音響放射	ベースライン, その後年1回
	骨密度	ベースライン



# 引用文献一覽

- 1) Fabry J: Ein Beitrag Zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica Habrae). *Arch Dermatol Syph.* 1898; 43: 187-200.
- 2) Anderson W: A case of angiokeratoma. *Br J Dermatol.* 1898; 10: 113-117.
- 3) Sweeley CC et al. Fabry's disease Classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem.* 1963; 238: 3148-3150.
- 4) Brady RO et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med.* 1967; 276: 1163-1167.
- 5) Bishop DF et al. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83: 4859-4863.
- 6) Tsuji S et al. Signal sequence and DNA-mediated expression of human lysosomal alpha-galactosidase A. *Eur J Biochem.* 1987; 165: 275-280.
- 7) Desnick et al.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease, in Scriver CR, Beaudet CL, Sly WS, Valle D (Eds.): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2001, pp3733-3774.
- 8) Meikle PJ et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999; 281: 249-254.
- 9) Mehta A et al. GeneReviews: Fabry Disease. Last Update: March 10, 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/#fabry.molgen.TA>
- 10) Ikari Y et al. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J.* 1992; 68: 323-325.
- 11) Shah JS et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 842-846.
- 12) Richardson P et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 93: 841-842.
- 13) Nakao S et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995; 333: 288-293.
- 14) Sachdev B et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002; 105: 1407-1411.
- 15) Chimenti C et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110: 1047-1053.
- 16) Monserrat L et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2399-2403.
- 17) Colucci WS et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to Fabry's disease. *N Engl J Med.* 1982; 307: 926-928.
- 18) Magage S et al. Fabry disease: percutaneous transluminal septal myocardial ablation markedly improved symptomatic left ventricular hypertrophy and outflow tract obstruction in a classically affected male. *Echocardiography.* 2005; 22: 333-339.
- 19) Morimoto S et al. Relief of left ventricular outflow obstruction by cibenzoline in a patient with Fabry's disease: a case report. *Angiology.* 2006; 57: 241-245.
- 20) Pieroni M et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation.* 2003; 107: 1978-1984.
- 21) Kawano M et al. Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 261-263.
- 22) Takenaka T et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: An electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol.* 2008; 51: 50-59.
- 23) Niemann M et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011; 4: 592-601.
- 24) Fisher EA et al. Fabry disease: an unusual cause of severe coronary disease in a young man. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 221-223.
- 25) Chimenti C, et al. Coronary artery bypass grafting for Fabry's disease: veins more suitable than arteries? *Hum Pathol.* 2007; 38: 1864-1867.
- 26) Moon JCC et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease: evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J.* 2003; 24: 2151-2155.
- 27) Branton M et al. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 Suppl 2: S139-143.
- 28) Desnick RJ et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 338-346.
- 29) Mitsias P et al. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996; 40: 8-17.
- 30) Rolfs A et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005; 366(9499): 1794-1796.
- 31) Bajart AM et al. Corneal Manifestations of Metabolic Disease. Principles and Practice of Ophthalmology, W.B. Saunders Company, 766.
- 32) Sher N. The Ocular Manifestations in Fabry's Disease. *Arch Ophthalmol.* 1979; 97: 671-676.
- 33) Arffa RC. Grayson's Diseases of the Cornea. A Times Mirror Company, 553-555.
- 34) Conti G et al. Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediat.* Suppl 2003; 443: 33-37.



- 35) MacDermot KD et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001; 38: 750-760.
- 36) Hegemann S et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 654-662.
- 37) Germain DP et al. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet.* 2002; 3: 10.
- 38) Hajioff D et al. Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab.* 2003; Dis26: 787-794.(lb)
- 39) Hajioff D et al. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr. Suppl* 2003; 443: 28-30.(lb)
- 40) Hajioff D et al. Agalsidase alpha and hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 663-667.(III)
- 41) MacDermot KD et al. Anderson-Fabry disease:clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001; 38: 769-775.
- 42) Ramaswami U et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 86-92.
- 43) Schachern PA et al. Otologic and Histopathology of Fabry Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989; 98: 359-363.
- 44) Mehta A et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 236-242.
- 45) Eng CM et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 184-192.
- 46) Banikazemi M et al. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab.* 2005; 85: 255-259.
- 47) Kobayashi M et al. Clinical manifestations and natural history of Japanese heterozygous females with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2008; Jan 21. [Epub ahead of print]
- 48) 日本医学会:医療における遺伝学的検査・診断のガイドライン. 2011.
- 49) 日本先天代謝異常学会遺伝病的検査および遺伝カウンセリングに関するガイドライン委員会:保険収載されたライソゾーム病5疾患の遺伝病的検査および遺伝カウンセリングの実施に関するガイドライン. 日本小児科学会 113 : 789-790, 2009
- 50) Eng CM et al. Fabry Disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Met.* 2006; 8: 539-548.
- 51) Weidemann F et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009; 119: 524-529.
- 52) Koeppel S et al. MR-based analysis of regional cardiac function in relation to cellular integrity in Fabry disease. *Int J Cardiol.* 2011[Epub ahead of print]
- 53) Eng CM et al. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$  - galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001; 345: 9-16.
- 54) Waldek S. PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1186-1189.
- 55) Schiffmann R et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 2743-2749.
- 56) Weidemann F et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: A prospective strain rate imaging study. *Circulation.* 2003; 108: 1299-1301.
- 57) Spinelli L et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase  $\beta$  improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet.* 2004; 66: 158-165.
- 58) Beck M et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 838-844.
- 59) Beer M et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006; 67: 1515-1518.
- 60) Breunig F et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int.* 2006; 69: 1216-1221.
- 61) Hughes DA et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 2008; 94: 153-158.
- 62) Imbriaco M et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart.* 2009; 95: 1103-1107.
- 63) Mehta A et al. Fabry Outcome Survey investigators. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet.* 2009; 374: 1986-1996.
- 64) Machann W et al. Cardiac energy metabolism is disturbed in Fabry disease and improves with enzyme replacement therapy using recombinant human galactosidase A. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 278-283.
- 65) Zamorano J et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12: 671-677.

- 66) Thurberg BL et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int.* 2002; 62: 1933-1946.
- 67) Germain DP et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1547-1557.
- 68) Pisani A et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 120-127.
- 69) Schiffmann R et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr.* 2010; 156: 832-837.
- 70) Magage S et al. Fabry disease: percutaneous transluminal septal myocardial ablation markedly improved symptomatic left ventricular hypertrophy and outflow tract obstruction in a classically affected male. *Echocardiography.* 2005; 22: 333-339.
- 71) Miyata M et al. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. *J Cardiol.* 2008; 52: 79-85.
- 72) Cantor WJ et al. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol.* 1998; 14: 81-84.
- 73) Igawa O et al. Ventricular tachycardias and dilated cardiomyopathy caused by Fabry disease. *Pace.* 2005; 28: 1142-1143.
- 74) Chimenti C et al. Coronary artery bypass grafting for Fabry's disease: veins more suitable than arteries? *Hum Pathol.* 2007; 38: 1864-1867.
- 75) Tahir H et al. Antiproteinuric Therapy and Fabry Nephropathy: Sustained Reduction of Proteinuria in Patients Receiving Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase- $\beta$ . *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2609-2617.
- 76) Mignani R et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 1628-1635.



# 関連協力施設およびホームページ

## 関連協力施設

### ■ 酵素活性測定実施施設

- ◆ 東京慈恵会医科大学 DNA医学研究所 遺伝子治療研究部 大橋 十也 先生  
〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8  
TEL: 03-3433-1111 FAX: 03-3433-1230  
(依頼用紙を送付いたしますので、FAXにて事前にご連絡下さい)
- ◆ 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心筋症病態制御講座 竹中 俊宏 先生  
〒860-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1  
TEL: 099-275-5318 FAX: 099-265-8447  
(依頼用紙を送付いたしますので、FAXにて事前にご連絡下さい)
- ◆ (財)脳神経疾患研究所附属 総合南東北病院 衛藤 義勝 先生  
〒963-8563 福島県郡山市八山田七丁目115  
TEL: 024-925-5037 FAX: 024-925-5081  
(依頼用紙を送付いたしますので、事前にご連絡下さい)
- ◆ (株) エスアールエル 各営業所へ問い合わせ

### ■ 遺伝子検査実施施設

- ◆ 東京慈恵会医科大学 DNA医学研究所 遺伝子治療研究部 大橋 十也 先生  
〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8  
TEL: 03-3433-1111 FAX: 03-3433-1230  
(依頼用紙を送付いたしますので、FAXにて事前にご連絡下さい)
- ◆ 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 腎医学医療センター 丸山 弘樹 先生  
〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1-757  
TEL: 025-227-0436 FAX: 025-227-0437  
(事前にご連絡下さい)

## 関連ホームページ

### ■ 行政機関

- ◆ 厚生労働省難治性疾患克服事業 ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究班

<http://www.japan-lsd-mhlw.jp/index.html>

- ◆ 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/>

### ■ 患者会

ふくろうの会（ファブリー病 患者と家族の会） <http://www.fabrynet.jp/>

### ■ 製品情報

ジェンザイム・ジャパン（株） <http://www.genzyme.co.jp/>

## ファブリー病診断治療ハンドブック 2012

---

2012年3月1日 第1版 第1刷発行

監修 衛藤 義勝 鄭 忠和 辻 省次 成田 一衛  
(日本ファブリー病フォーラム世話人)

編集 ファブリー病診断治療ハンドブック編集委員会  
(日本ファブリー病フォーラム幹事)

発行所 株式会社メディアアート  
〒102-0074  
東京都千代田区九段南4-2-15 メディアスクエア  
電話 03-5215-1581 FAX 03-5215-1580

印刷 株式会社サンニチ印刷

---

©Yoshikatsu Eto, Chuwa Tei, Shoji Tsuji, Ichiei Narita  
ISBN978-4-901414-10-4 C3047 2012 Printed in Japan



ISBN978-4-901414-10-4 C3047

定価（本体 1,500 円+税）