原 著

リハビリテーションにてめまいの改善をみとめた

Fabry 病の 1 症例

小口 智啓¹⁾²⁾・福岡 久邦¹⁾・塚田 景大¹⁾・小林 克彦¹⁾³⁾

工 穰¹⁾・宇佐美真一¹⁾

A case in which vestibular rehabilitation was efficacious
in Fabry disease with dizziness

Tomohiro Oguchi¹⁾²⁾, Hisakuni Fukuoka¹⁾, Keita Tsukada¹⁾, Katsuhiko Kobayashi¹⁾³⁾,

Yutaka Takumi¹⁾, Shin-ichi Usami¹⁾

¹⁾*Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine*

²⁾*Department of Otorhinolaryngology, Nagano Matsushiro General Hospital*

³⁾*Kobayashi E. N. T Clinic*

Fabry disease is an X-linked recessive disorder involving progressive lysosomal deposition of globotriaosylceramide (GL-3) in cells caused by a deficient activity of the enzyme α -galactosidase A (α -Gal A). Hearing loss, tinnitus, and dizziness are common symptoms in Fabry disease. We present herein on a case of Fabry disease in a 56-year-old man with bilateral hearing loss, tinnitus, and dizziness during walking. Rehabilitation therapy for adaptation of the vestibulo-ocular system was performed for dizziness during walking. The patient was examined by questioning, use of the visual analogue scale (VAS), and computerized dynamic posturography (Equitest). After 4 months of rehabilitation, VAS score and Equitest results improved. Rehabilitation therapy for adaptation of the vestibulo-ocular system may be effective for Fabry disease dizziness.

Key words: Fabry disease, dizziness, vestibular rehabilitation, Equitest

はじめに

Fabry 病は α ガラクトシダーゼ (α -Gal A) の酵素活性の低下と全身の細胞のグロボトリアオシ

ルセラミド (GL-3) の進行性のライソゾーム蓄積によって引き起こされる疾患である。遺伝性疾患であり、X 連鎖劣性遺伝形式をとることが知られている¹⁾。

Fabry 病の患者において高頻度に難聴、耳鳴り、めまいを伴うことがヨーロッパにおける多施設調査にて報告されており²⁾、本邦においても

¹⁾ 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座

²⁾ 長野松代総合病院耳鼻咽喉科

³⁾ 小林耳鼻咽喉科医院

Fabry 病に難聴、めまいを併発した症例が報告されている^{3)~5)}。

今回我々は、聴覚障害、平衡機能障害を呈した Fabry 病患者において、リハビリテーションによる平衡機能の改善を認め、またダイナミック平衡機能測定装置 (Equitest) による動的平衡機能評価によってその経時的な変化を他覚的に確認することができた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：56歳男性

主訴：難聴，耳鳴，めまい（動揺感）

既往歴：38歳時より検診にて尿蛋白を指摘されていたが放置されていた。40歳時下腿浮腫などを主訴に近医総合病院を受診，腎生検などが行われた。腎症状，皮角血管腫など皮膚病変，心肥大など心病変がみとめられ古典的 Fabry 病と診断された。47歳時から酵素補充療法が行われている。また47歳時に左膝靱帯損傷・半月損傷にて手術されている。

家族歴：娘も Fabry 病と診断されている。

現病歴：30歳頃より両側難聴，耳鳴があった。49歳時にめまいを自覚し近医総合病院脳神経外科を受診，経過観察されていた。その後歩行中のふらつきを強く自覚し再度近医受診，精査加療目的に2010年9月当科を紹介され受診した。以下当科での検査所見を要約する。

1) 鼓膜所見：正常

2) 標準純音聴力検査：平均聴力（4分法）：左右とも高音漸減型の感音難聴であり，右 40 dB，左 61 dB であった。

3) 自発眼振：左向き水平回旋混合性の自発性眼振を認めた。頻度は不規則であるが，電気眼振図検査 (ENG) において約36回/min，緩徐相速度は $33^{\circ}/\text{sec}$ であった。

4) カロリックテスト：自発眼振の緩徐相速度 $33^{\circ}/\text{sec}$ を加減して評価した。右冷水 20°C 刺激では有意な眼振を認めず，左冷水 20°C 刺激では緩徐相速度 $10^{\circ}/\text{sec}$ であった。

5) 追跡眼球運動検査 (ETT)：正弦波，最大角度 30° ， 0.3 Hz で行った。自発眼振が superimpose していたが，円滑であった。

6) 視運動眼振検査 (OKP)：縞模様，最大角速度 $120^{\circ}/\text{sec}$ ，角加速度 $4^{\circ}/\text{sec}^2$ にて加點方向は CW，CCW で行った。自発眼振が superim-

図1 前庭代償を目的に，視覚-前庭矛盾刺激の促進を目的に行われる訓練法。A: $\times 1$ （1倍）パラダイム，B: $\times 2$ （2倍）パラダイム。（文献6，7より引用）

pose していたが，解発良好であった。

7) 前庭誘発筋電位 (VEMP)：右側の反応消失，左側は正常であった。

8) 重心動揺検査：特に問題所見を認めず，総軌跡長は60秒間の測定にて開眼で 84.35 mm ，閉眼で 119.82 mm ，面積ロンベルグ率は1.30であった。左右中心は右に傾いていた。

9) 画像検査：MRI，MRA，SPECT，3D-SRT，3D-SSPでは，著明な異常所見は認められなかった。

上記検査所見からは，難聴は感音難聴，平衡機能は末梢性の障害が考えられた。

リハビリテーション手法および動的平衡機能評価

リハビリテーション手法として，前庭代償の促進を目的に Tusa らが考案した視覚-前庭矛盾刺激を用いた訓練法（水平・垂直）を患者に行わせ

図2 Equitest, Sensory Organization Test (Equilibrium Score) と VAS score の変遷
 2010年10月では条件1, 4, 5で異常値を認めた(矢頭)。2010年12月では条件6で異常値を認めた(矢頭)。2011年2月では異常値を認めず, VAS scoreと共に経時的改善を認めた。(グラフ背後の濃灰色は正常値。正常値より数値が低ければ異常値となる)

た⁶⁾⁷⁾ (図1)。

動的平衡機能評価は, NeuroCom 社製 Equitest の Sensory Organization Test (SOT) を用いた。SOTは視刺激装置および起立台の設定により6条件の検査が行われ評価が行われる。条件1 (condition 1) は開眼で視刺激装置, 起立台ともに固定されており開眼直立, 条件2 (condition 2) は閉眼で視刺激装置, 起立台ともに固定されており閉眼直立, 条件3 (condition 3) は開眼で視刺激装置が被験者の前後動揺に同期して傾斜, 起立台は固定, 条件4 (condition 4) は開眼で視刺激装置は固定されており, 起立台が被験者の前後動揺に同期して前後傾斜, 条件5 (condition 5) は閉眼で視刺激装置は固定されており, 起立台が被験者の前後動揺に同期して前後傾斜, 条件6 (condition 6) は開眼で視刺激装置が被験者の前後動揺に同期して傾斜, 起立台も被験者の動揺に同期して前後傾斜するものである。それぞれ20秒間の検査を3回行った。

経過

Fabry 病に対する酵素補充療法は近医総合病院にて定期的に行われており, 当科ではリハビリテーションの指導および日常生活についての問診, Visual Analogue Scale (VAS) を用いた自覚的な受診時の評価 (100点満点に換算), Equitest を用いた動的平衡機能評価を行った。Equitest 結果を図2に示す。

初回 (2010年10月) の問診では通常歩行においてふらつきが強く, なるべく壁や手すりを用いることで歩行していた。院内歩行時も壁や手すりを

常に触りながら歩行しており, 階段の歩行を嫌いエレベーターでの階移動であった。歩行時や頭を動かしたときに注視対象物が揺れて見えるという訴えはなく, Jumbling 現象は認められなかった。VASでは20点の部位を指しており日常生活における障害は強いものと推測された。Equitestでは条件1, 4, 5で異常値を認めた。前庭代償の促進を目的にリハビリテーションを指導し, 自宅で毎日朝晩行うこととした。

2回目 (2010年12月) の問診では通常歩行がやや楽になっており, 院内歩行時では壁や手すりから離れて歩行ができ, 階段の歩行も手すりを触りながらできるようになっていた。VASでは50点の部位を指しており, 日常生活での改善を示していた。Equitestでは条件6で異常値を認めた。リハビリテーションが適切に行われているか確認し指導を行った。

3回目 (2011年2月) の問診では通常歩行ができるようになり, 趣味のスキーもできていた。院内歩行時でもほぼ通常の歩行ができており, 壁や手すりを触らずに歩行ができていた。VASでは60点の部位を指しており, 日常生活上ふらつきがほぼ無くなっている事を示していた。Equitestでは異常値を認めなくなっていた。リハビリテーションは適切に行われており, 日常生活上の問題が消失しているもリハビリテーションを継続することを指導した。その後現在に至るまで再燃は認められない。

考 察

Fabry 病は X 連鎖劣性遺伝形式をとる代謝異常疾患であり、ライソゾーム加水分解酵素の 1 つである α ガラクトシダーゼ A (α -Gal A) の活性欠損や活性低下により発症するスフィンゴ糖脂質代謝異常症である。本症ではライソゾーム内で α -Gal A によって代謝されるべきグロボトリアオシルセラミド (GL-3) のようなスフィンゴ糖脂質が細胞内に蓄積する結果様々な症状を呈する¹⁾⁸⁾。症状は、四肢疼痛、角膜障害、胃腸障害、腎障害など多岐にわたる疾患である。その病形は重症の古典型から腎不全は伴うものの特徴的な皮膚病変や四肢の痛みを伴わない腎変異型、さらにより軽症の心変異型まで多様である。高頻度に聴覚障害、平衡機能障害といった内耳障害を伴うことが報告されており、2006 年の Hegemann らの研究が、Fabry 病患者の 56% に難聴、耳鳴り、めまいのいずれかの症状が出現していることを報告している²⁾。Schachern らは Fabry 病患者の側頭骨病理組織において、スフィンゴ糖脂質の血管条と神経節細胞への蓄積、半規管の線維化と前庭神経節の変性を報告しており、GL-3 等が血管条や有毛細胞、神経細胞などに徐々に蓄積していくことで機能低下や変性などが起こり、内耳障害が起こることが考えられている²⁾⁹⁾¹⁰⁾。

診断は α -Gal A の酵素活性を測定することでできる。本邦での発生率は 4 万人に 1 人と推定されており、現在約 400 人が Fabry 病と診断されている¹¹⁾。根本的な治療法は現時点では確立されておらず、治療は酵素補充療法（遺伝子組換えヒト α ガラクトシダーゼ A）にて疾患の進行を防ぐことで行われている。

本症例は腎生検などにより古典型 Fabry 病と診断されて酵素補充療法が行われていたが、歩行時のふらつきが強いため、精査加療を目的として当院紹介となった。聴覚障害は感音難聴、平衡機能障害は末梢性と考えられた。重心動揺検査での左右中心が右に傾いているのは、過去の膝手術により左足が長くなっているためと考えられた。聴覚障害は左側が優位に、前庭障害は右側が優位に障害されており、障害程度の乖離が認められている。過去の報告では、一側が優位に障害されている症例、左右の障害程度に乖離が見られる症例共に報告されており、蝸牛障害と前庭障害の原因と

なる部位が異なることによって起こるものと考えられた²⁾¹²⁾。

患者は歩行時の動揺感の改善を希望しており、リハビリテーションを用いた加療を行うこととなった。患者の訴えが歩行中の動揺であることから、頭部運動中の固視を維持する必要があると思われた。頭部運動中の固視を維持するには活動性眼球運動など視覚入力によるもの、体性感覚入力、頸性眼反射などでは不十分で、前庭-眼反射のみがこれに対応可能であるとされている。そのためリハビリテーション手法として、前庭代償の促進を目的に Tusa らが考案した視覚-前庭矛盾刺激を用いた訓練法（垂直・水平）を患者に指導した⁶⁾⁷⁾。また歩行時など体動時の動揺感であることから動的平衡機能を評価するため Equitest を用いた。

Equitest とは、視覚、体性感覚の入力を、視刺激装置、起立台を被験者の前後動揺に同期して前後に傾斜することで誤認識させ、視覚・前庭・体性感覚のバランス維持能力を評価することができる。条件 1 では視覚、前庭、体性感覚全て用いており、条件 2 では視覚遮断、条件 3 では視覚の誤認識、条件 4 では体性感覚の誤認識、条件 5 では視覚遮断と体性感覚の誤認識、条件 6 では視覚と体性感覚の誤認識をさせることで評価を行っている。初回に行った Equitest の結果では条件 1、4、5 に異常値を認め、体性感覚は保たれているものの視覚、前庭のバランス維持能力が低下していると判断することができる。リハビリテーションを行うことで前庭代償が促進され、その後の検査結果の改善が得られたと考える。

本症例ではリハビリテーションを行うことにより患者の自覚的な症状が軽快し VAS スコアも改善しており、Equitest でも改善の過程を他覚的にとらえることができた。Fabry 病に併発する平衡機能障害に対してリハビリテーションが有効であり、その評価に Equitest が有用であると考えられた。

ま と め

1) 聴覚障害・平衡障害を併発した古典的 Fabry 病の 1 例を経験した。

2) 平衡障害は末梢性のものと考えられ、リハビリテーションにより自覚的、他覚的改善を認

め、Fabry 病に併発する平衡障害に対してリハビリテーションが有効である可能性が考えられた。

3) 平衡障害に対するリハビリテーションの他覚的評価として Equitest が有用であると考えられた。

文 献

- 1) Fabry H: Angiokeratoma corporis diffusum – Fabry disease: historical review from the original description to the introduction of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl* 91: 3–5, 2002
- 2) Hegemann S, Hajioff D, Conti G, et al.: Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 36: 654–662, 2006
- 3) 吉川智子, 工藤貴之, 池田勝久: 感音性難聴及び平衡機能障害を呈する Fabry 病の 1 症例. *Audiol Jpn* 44: 135–141, 2004
- 4) 山本浩志, 坪井一哉, 伊藤 太: ファブリー病患者における加齢と聴力障害との関係. *交通医* 64: 120–125, 2010
- 5) 渡辺 智, 中川尚志, 中条恭子, 他: めまいを生じた Fabry 病の 2 例. *耳鼻と臨* 49: 300–304, 2003
- 6) Tusa RJ, Herdman SJ: Vertigo and Disequilibrium. In: *Current therapy in neurologic disease*, 4 th edition. pp 8–14, Mosby-Year Book, St. Louis, 1993
- 7) 春日井滋, 犬飼賢也, 肥塚 泉: めまいリハビリテーション効果・客観的評価装置の試作. *耳鼻展望* 48: 242–245, 2005
- 8) Zarate YA, Hopkin RJ: Fabry's disease. *Lancet* 372: 1427–1435, 2008
- 9) Schachern PA, Shea DA, Paparella MM, et al.: Otologic histopathology of Fabry's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 359–363, 1989
- 10) Hajioff D, Hegemann S, Conti G, et al.: Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 36: 663–667, 2006
- 11) 衛藤義勝, 下條文武, 鄭 忠和, 他: ファブリー病診断治療ハンドブック 2009 第 1 版. 1–40 頁, 株式会社 AMS, 東京, 2009
- 12) Sergi B, Conti G, Paludetti G: Interdisciplinary Study Group On Fabry Disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 30: 87–93, 2010

利益相反ないし利益衝突について
「利益相反に該当する事項はありません。」