原 著

神経耳科学的見地から長期間経過観察した Fabry 病の一例

吉田 友英¹⁾・山本 昌彦²⁾・鈴木 光也³⁾A case of Fabry disease followed up for a long time from a
neuro-otological point of viewTomoe Yoshida¹⁾, Masahiko Yamamoto²⁾, Mitsuya Suzuki³⁾¹⁾*Clinical Support Service Section Faculty of Medicine Toho University*²⁾*Toho University*³⁾*Department of Otorhinolaryngology School of Medicine Faculty of
Medicine Toho University*

Fabry disease is an X-linked recessive disorder characterized by 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 relatively common symptoms of Fabry disease.

We report a case of Fabry disease in a 43-year-old man who presented with bilateral hearing disturbance, vertigo, and dizziness. We had regular hearing tests for about 10 years.

Although the patient received enzyme replacement therapy, he developed deafness of sudden onset 3 years after the start of treatment.

The auditory deterioration improved with steroid treatment, the patient's systemic symptoms gradually worsened, and he died less than 10 years after the first treatment.

As in this case, enzyme replacement therapy exerts scarce effect on hearing in cases of Fabry disease. In the event of acute exacerbation of auditory symptoms, active steroid therapy should be administered.

Otorhinolaryngologists should include Fabry disease in the differential diagnosis in patients presenting with unexplained sensorineural hearing loss associated with renal failure.

Key words: Fabry disease, the enzyme α -galactosidase A, hearing loss, dizziness, enzyme replacement therapy

はじめに

Fabry 病は、 α ガラクトシダーゼ欠損により、血管の内皮細胞や平滑筋細胞をはじめ全身の細胞のラ

イソゾームにスフィンゴ糖脂質が蓄積することが主病態である国の指定難病の 1 つである。X 連鎖劣性遺伝形式で発症し、脂質の蓄積による血管障害を主体とした多彩な臨床症状を示すが、耳鼻咽喉科領域では難聴、めまい、ふらつき等が多く見られる。

今回、当科で約 10 年弱の定期的な聴力検査、さらには神経耳科学的検査を含めて経過観察を施行した

¹⁾ 東邦大学医学部臨床支援室

²⁾ 東邦大学

³⁾ 東邦大学耳鼻咽喉科学講座（佐倉）

図1 初診時の聴力検査

図2 急性増悪までの聴力変化

一例を経験したので、文献的考察をまじえて報告する。

症 例

初診時年齢43歳、男性

主訴：難聴

初診までの経過：

小児期より難聴はあったが、30歳を過ぎてから両側難聴が進行してきた。2000年頃よりさらに徐々に両耳の聞こえ（右>左）が悪化してきた。自分で集音器を購入して使用していたが、左耳装用でないと

効果がないと感じていた。

2005年、会社の検診で聴力検査を施行し、両耳難聴を指摘された。この頃に、寝た直後にぐらぐらするめまいを時々感じていた。しかし、一瞬でおさまるために気にすることもなく、医療機関への受診もしていなかった。難聴精査のために2010年に初診となった。

2006年の検診で心電図異常も指摘されており、2010年当科受診と同時に循環器内科にも受診した。受診の1か月前には、臥床した瞬間に回転性め

図3 重心動揺検査結果

図4 左急性感音難聴治療経過

まいを自覚した。安静にしていたら5～6秒間の持続でおさまったが、受診時には、めまいの自覚はなかった。2007年頃より重い荷物を持つときや、階段を昇ると息切れを自覚していた。

既往歴：小学生の頃に両側中耳炎。小児期より気管支喘息

家族歴：父は糖尿病，母は若い頃より難聴があり，脳梗塞で死亡，妹は気管支喘息

初診後の経過：初診時の聴力検査結果と語音聴力検査結果は図1に示すごとくであり，4分法で右76.3 dB，左63.8 dBの両側感音難聴があり，その後，経過観察となった。

心電図や心臓超音波検査より，肥大型心筋症の診断にて循環器内科で精査を行った。気管支喘息の加

療開始とともに，腎機能の悪化も指摘された。諸検査ののちに心筋生検，遺伝子解析で α ガラクトシダーゼ活性0%を認め，Fabry病古典型と診断された。

Fabry病と診断後，2週間ごとに α ガラクトシダーゼ製剤による酵素補充療法を計134回施行した。Fabry病確定診断後は定期的に聴力検査を施行した。

2011年定期的な聴力検査受診時にはめまいの自覚はなかった。2012年5月めまい出現，1日で軽快したが，腹部膨満感のため救急車で内科を受診した。2012年には右大腿骨骨頭壊死があり，人工関節骨頭置換術を施行した。また，同年に2度房室ブロック波形（モビッツⅡ型）があり，ペースメーカー植込み術を施行した。この頃からクラクラするめまい症状をたびたび自覚した。

2013年に左難聴の増悪を自覚した。2日後に受診した際の聴力検査までの経過を図2に示す。良聴耳の難聴の増悪であり，補聴器による会話も困難となり筆談となったため，入院しステロイド点滴加療を行った。難聴が増悪する約1か月前より，寝起きでの頭のふらつきを自覚していた。

入院中に，神経耳科学的検査を施行した。自記オーディオメトリーでは，ストロークの縮小がほぼ全周波数にみられ，TTS検査では両側Ⅱ型であった。また，SISI検査では，右耳1,000 Hzで95%，4,000 Hzで100%，左耳1,000 Hzで85%，4,000 Hzで

視標追跡検査

左・右視運動性眼振検査

図5 電気眼振図検査結果

図6 前庭誘発頸筋電位検査 (cVEMP) 結果

図7 イーという動作時

100%であった。重心動揺検査は図3に示すごとく、総軌跡長では開眼・閉眼とも、外周面積では閉眼で正常値を逸脱していた。パワーベクトル分析では、特に開眼にて高周波数帯域のパワーが大きくみられた。電気眼振図では、注視眼振検査・頭位眼振検査・頭位変換眼振検査で眼振は認めなかった。視標追跡検査・視運動性眼振検査(図5)では異常がみられなかったが、温度刺激検査では、最大緩徐相速度が冷風刺激(24℃)で右8°/s、左6°/s、温風刺激(46℃)で右5°/s、左7°/sであった。前庭誘発頸筋電位検査(cVEMP)の反応は、両側良好(図6)であった。退院1か月後にはやや軽快がみられ、会話が可能となった。聴力検査の経過を図4に示す。左急性感音難聴から半年後に左顔面神経麻痺が出現した。スコアは14/40点(図7)であった。この際には、めまいの自覚はなかった。左ベル麻痺と診断し再度入院し、抗ウイルス薬(バルトレックス1,000 mg/日を5日間)とステロイド漸減点滴

投与を行った。入院中には、頭位眼振、頭位変換眼振ともに認めなかった。治療2か月後には、顔面の動きに左右差は見られなくなった。

その後も、循環器内科で酵素補充療法を施行、呼吸器内科では時々気管支喘息の加療、耳鼻咽喉科でも定期的に経過観察を行った。経過中、左股関節痛、左大腿骨頭壊死が確認されたが、全身状態の悪化で手術はできなかった。また、胸椎多発圧迫骨折、多発脳梗塞も認められた。さらには、Fabry病による消化管症状が出現し、蠕動不全から便秘、下痢を繰り返し食事摂取困難もみられた。その後も何度か喘息、消化器症状のための全身状態不良で入院を繰り返した。

2015年には喘息様発作を期に急激に呼吸状態が悪

図8

化し、一時は人工呼吸管理となった。その後、同年に両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器 (CRT-D=Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator) 植え込み術を受け、しばらくは病状の劇的な改善が確認できた。しかし、腎機能は悪化し、2016年には透析を開始した。その後、何度か呼吸困難で救急搬送、入院加療を繰り返した。腎機能はさらに悪化し、うっ血性心不全も発症した。

2017年には補聴器をしても聞き取りが悪くなった。また、杖歩行も不可能になり車いすの生活となった。この時期にめまいはなかったが、温度刺激検査の経過を確認するために、電気眼振図を再検した。注視眼振検査・頭位眼振検査では右下頭位にてわずかに背地性眼振がみられた。頭位変換眼振検査で眼振は認めなかった。温度刺激検査では、最大緩徐相速度が冷風刺激 (24℃) で右 4°/s、左 7°/s、温風刺激 (46℃) で右 4°/s、左 3°/s であり、2016年とほぼ不変であった。2018年にはさらに難聴が増悪し、頭がふらつく状態が続いた。喘息発作も繰り返すようになり、息切れとめまいを自覚して、たびたび内科を受診していた。全身状態も徐々に悪化し、2019年に永眠となった。

経過中、全28回の聴力検査を施行した。その聴力の経年変化を図8に示す。

考 察

Fabry 病は、厚生労働省の指定難病19・ライソゾーム病の一つである。ライソゾーム病は、ライソゾーム内の酸性分解酵素の遺伝的欠損により、ライソゾーム内に大量の脂質あるいはムコ多糖などを蓄積し、肝臓・脾臓の腫大、骨変形、中枢神経障害など、種々な症状を呈する疾患群であり、現在60種の疾患が含まれている。その中の一つである Fabry 病は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血管内皮細胞 (血管内壁を構成している細胞) をはじめ、全身の細胞内に蓄積する結果、様々な症状を呈する¹⁾²⁾。

Fabry 病の遺伝形式は、X連鎖劣性遺伝であり、 α -Gal A 遺伝子の変異による酵素活性の低下が本疾患の原因となる。

患者頻度は、従来は4万人に1人とされていたが、日本での新生児スクリーニングでは4,500人に1人と多い疾患であることが明らかにされている³⁾。

男女差については、男性の予後のほうが深刻であ

り生命予後も悪いとされている。ヘテロ接合である女性の子供は明らかに良好とされている⁴⁾。

症状は多岐にわたり、診断が困難な場合がある。症状には、神経症状（先端感覚異常、疼痛発作、暑さ、寒さ、運動に対する不耐性、再発性の発熱、難聴、耳鳴）、皮膚症状（被角血管腫、発汗障害）、消化器症状（食後の腹痛、腹部膨満、嘔気、嘔吐、水様性下痢、早期満腹感など）、腎症状（腎不全、蛋白尿、尿細管での再吸収、分泌、排泄の変化）、脳血管障害（早期脳梗塞、脳血栓、一過性脳虚血、半身麻痺、めまい・ふらつき）、心症状（左心室肥大、心筋不全、弁異常、冠動脈異常、収縮異常、不整脈、刺激伝導異常）、眼症状（角膜混濁、結膜や網膜での血管障害、水晶体混濁）、精神症状（うつ病、疎外感、孤独感）などがある。臨床症状の発現時期は、小児期あるいは青年期が一般的とされているが、しばしば症状の誤認や見過ごされるケースがあるといわれている。また、腎不全、脳血管障害、心不全、難聴・耳鳴は成年期に現れやすい症状とされている。成人になってからようやく正しい診断が確定されることも多く、診断時にはすでに病状が進行しており、主要臓器の機能不全に至っていることがある。40歳代から50歳代での死亡が多く、死因は主に心血管疾患、脳血管障害、腎不全によると考えられている⁵⁾。まさしく、本症例もこの経過に該当する症例である。

Fabry 病の患者の聴覚、めまいの有病率は高いことが知られている。

Hegemann ら⁶⁾ は、2006年に Fabry 病の疫学調査を行った。Fabry 病566例にアンケート調査を行い、そのうちの316例、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と報告している。また、そのうち86例に純音聴力検査を施行し、74%に異常がみられた。また、本症例のように突然の聴力障害もしばしば起こると述べている。

また、Fabry 病と内耳の関係を検討したポルトガルの大規模なコホート研究⁷⁾ では、122例の患者のうち、聴力障害は患者の26.2%、23.0%は耳鳴を訴えていた。純音聴力検査で、症例の36.9%で感音難聴がみられた。Fabry 病患者は、正常な母集団と比較してすべての周波数で年齢調整された聴力閾値の悪化を示した。

さらに、1家族における12例の Fabry 病患者の耳科所見についての報告⁸⁾ もある。26例の家族のうち12例に変動や進行性難聴、めまいの症状がみられた。

Fabry 病の難聴発現原因として、Schachern ら⁹⁾ 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いる。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。

聴力障害の検査所見については、和田ら¹⁰⁾ が報告している。2例の報告であるが、いずれも SISI 検査、自記オーディオメトリーで内耳性難聴を示したと記載があった。本症例も SISI 検査、自記オーディオメトリー、TTS とともに同様な結果であり内耳性難聴を呈していた。

また、渡辺ら¹¹⁾ はめまいを生じた Fabry 病の2例の聴覚・前庭機能検査について報告した。

2例とも中枢異常を示唆する所見はなく、前庭誘発筋電位 (VEMP) は両側とも反応を認めたが、カロリックテストでは、両側か片側の CP があったとしている。また、難聴は感音難聴であり、諸検査より内耳性障害として診断されていた。めまい症例における両側の高度半規管麻痺については、吉川ら¹²⁾ の症例でも報告されている。本症例も、両側ともに最大緩徐相速度の低下がみられていた。前庭症状は強い回転性めまいではないことより、前庭障害が緩徐に進行していき、両側とも高度の半規管麻痺が起こったと考えられた。Fabry 病の内耳障害の原因である血管条とラセン神経節細胞にグリコスフィンゴリピドの蓄積が徐々に進行していることに一致する経過であると考えられた。

本症例の難聴の急性増悪については、緩徐な蓄積だけでは説明ができず、血管の閉塞などによる血流障害の可能性があると考えられる。

Sergi ら¹³⁾ は、Fabry 病の聴覚と前庭への関与と酵素補充療法の効果を評価した。研究対象は15から69歳の20人の患者であり、9人の患者（45%）に難聴・耳鳴などの聴覚症状がみられた。また、めまいは6人の患者（30%）にみられた。酵素補充療法中、聴覚機能はある程度悪化したが、統計分析では

有意な変化は観察されなかった。このため酵素補充療法が聴覚機能を安定させる可能性があることを示していると結論付けている。

Pichon ら¹⁴⁾ は、患者25例（13家族、7例の男性と18例の女性）の後ろ向き研究を行い、20例（80%、13例の女性と7例の男性）が耳科症状を訴えたとしている。聴覚検査では17例に感音難聴を示し、前庭検査では2例（女性1例、男性1例）に前庭機能障害を認めた。このうち、14例（56%；7例の女性、7例の男性）は、酵素補充療法を受けた。悪化は3例で観察されたのに対し、聴覚評価の改善や安定化は、7例で認められた。

また、Komori ら¹⁵⁾ は、Fabry 病の聴力に対する酵素補充療法の効果を判定した。その結果、長期間での聴力の有意な悪化は見られなかったとしている。しかし、突然の聴力悪化にはステロイド療法が有効であり、この際には迅速な治療が必要であると述べている。本症例も経過中、良聴耳の急性増悪を起こし、補聴器使用もできなくなったが、ステロイド療法により改善がみられた。このため、経過中の急性増悪には積極的にステロイド治療を行うべきと考えられた。

本症例は、約10年の経過観察を内科とともに起こない、定期的に聴力検査を施行した。その間酵素補充療法を定期的に施行していた。難聴は徐々に悪化し、さらに途中、良聴耳の難聴の急性増悪を起こしたが、ステロイド加療により軽快がみられた。

Fabry 病では難聴症状はめずらしいものではないが、その症状は多岐にわたる。臨床症状の発現時期は、小児期あるいは青年期が一般的とされているが、しばしば症状の誤認や見過ごされるケースがあるといわれている。

Fabry 病は複数の診療科による管理が必要であるので、耳鼻咽喉科医も積極的にかかわりをもつ必要がある。

原因不明の難聴で腎障害などの全身症状がある場合、本疾患も鑑別に挙げるべきである。

まとめ

長期間定期的に聴力検査を施行した Fabry 病の一例を経験したので報告した。定期的な酵素補充療法にもかかわらず、難聴の進行を認めた。経過中発症した急性感音難聴は、ステロイド全身投与で軽快

した。

原因不明の難聴で腎障害などの全身症状がある場合、本疾患も鑑別に挙げるべきである。

また、Fabry 病は、複数の診療科による管理が必要であり、耳鼻咽喉科医も経過観察に関わることの重要性が示唆された。

謝 辞

本論文の執筆にあたり、ご助力いただきました東邦大学医療センター佐倉病院循環器内科の川添理代先生に深謝いたします。

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) Zarate YA, Hopkin RJ: Fabry's disease. *Lancet* 372: 1427-1435, 2008
- 3) 衛藤義勝: Fabry 病の臨床: 最近の治療. *日内会誌* 98: 875-882, 2009
- 4) Pomar Blanco P, San Román Carbajo J, Martín Villares C et al.: [Otology manifestations of the Anderson-Fabry disease]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 57: 115-117, 2006
- 5) Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al.: Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 11: 790-796, 2009
- 6) Hegemann S, Hajioff D, Conti G, et al.: Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey 55. *Eur J Clin Invest* 36: 654-662, 2006
- 7) Rodrigues J, Azevedo O, Sousa N, et al.: Inner ear involvement in Fabry disease: Clinical and audiometric evaluation of a large cohort of patients followed in a reference centre. *Med Genet* 61: 341-347, 2018
- 8) Vibert D, Blaser B, Ozdoba C, et al.: Fabry's disease: otoneurologic findings in twelve members of one family 56. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115: 412-418, 2006

- 9) Schachern PA, Shea DA, Paparella MM, et al.: Otologic histopathology of Fabry's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 359-363, 1989
- 10) 和田匡史, 佐藤 斎, 壁谷雅之, 他: Fabry 病 2 症例の聴覚障害について. *Audiology Japan* 47: 263-267, 2004
- 11) 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* 49: 300-304, 2003
- 12) 吉川智子, 工藤貴之, 池田勝久: 感音性難聴および平衡機能障害を呈する Fabry 病の 1 症例. *Audiology Japan* 44: 135-141, 2001
- 13) Sergi B, Conti G, Paludetti G, et al.: Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol* 30: 87-93, 2010
- 14) Pichon M, Lidove O, Roudaire ML, et al.: Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of 25 patients. *Rev Med Interne* 33: 364-369, 2012
- 15) Komori M, Sakurai Y, Kojima H, et al.: Long-term effect of enzyme replacement therapy with fabry disease. *Int J Otolaryngol*. 282-248, 2013

利益相反に該当する事項はない。