

## 小児期に診断された Fabry 病の 2 例

東京女子医科大学医学部小児科学

タミヤ サヤカ イトウ ヤスシ オグニ ヒロカズ  
田宮 さやか ・ 伊藤 康 ・ 小国 弘量  
ミゾグチ エリコ スミダ サワコ オオサワ マキコ  
溝口 枝里子 ・ 炭田 澤子 ・ 大澤 眞木子

(受理 平成24年12月18日)

## Two Patients with Fabry Disease Diagnosed in Childhood

Sayaka TAMIYA, Yasushi ITO, Hirokazu OGUNI,  
Eri MIZOGUCHI, Sawako SUMIDA and Makiko OSAWA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We report 2 patients with Fabry disease diagnosed in childhood. By the time the 2 patients visited our hospital, 3 years and 9 years, respectively, had passed since the development of symptoms. During this period, the patients' symptoms had been overlooked and they had been misdiagnosed with conditions such as an orthopedic disease, a psychogenic reaction, feigned illness, and arthralgia or myalgia accompanying infection. Although the symptoms of Fabry disease appear in childhood, this disease is diagnosed after adolescence in most cases. On the basis of our experience with these 2 patients, we have discussed the problems faced in childhood by individuals with Fabry disease. Patients who have undiagnosed and, therefore, untreated Fabry disease live with severe pain in childhood. Pain crises remarkably impair their quality of life (QOL) and may be connected with growth retardation; restrictions in daily life, including refusal for admission in schools; psychological distress; and depression. The awareness levels of pediatricians regarding this disease has a very significant impact on the patient's life, especially with respect to aspects such as QOL and prognosis. Therefore, it is important that pediatricians should not overlook or misdiagnose this treatable disease and that efforts be made to detect this disease early. According to the observation in our 2 patients, we think that confirmation of corneal opacity and angio keratomas and the presence of mulberry bodies in the urine would be useful for early detection of this disease.

**Key Words:** Fabry disease, childhood, pain crises, early detection, mulberry body

## 緒 言

Fabry 病は、ライソゾームに存在する加水分解酵素の一つである  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A) の欠損により、基質である globotriaosylceramide (GL3) などのスフィンゴ糖脂質が血漿中や多くの組織に進行性に蓄積する X 連鎖劣性遺伝形式の先天代謝異常症である<sup>1)</sup>。小児期早期からの四肢末端痛発作 (Fabry 痛)、慢性的な先端知覚異常、発汗低下、被角血管腫、角膜混濁などの症状がみられ、成人期に腎、脳血管、心血管障害が出現し、これらが 50 歳頃における死因となる。本症はこのような典型的な臨床経過を示す“古典型”と、成人期発症の不全型で

ある“心型”と“腎型”が存在し、臨床的に多様性が認められている。わが国では 2004 年より、酵素補充療法 (enzyme replacement therapy: ERT) が保険適応となり、酵素補充療法の成果が集積されてきており、予後の改善が期待されている。

今回、25 年前に低身長の原因疾患精査の過程で診断された症例<sup>2)</sup>、また agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>, Genzyme 社) 市販後に診断された 13 歳男子の 2 例の臨床像を紹介し、小児期 Fabry 病の問題点を検討した。

## 症 例

## 1. 症例 1

患者：13歳の男子<sup>2)</sup>。

主訴：低身長，足趾痛。

家族歴：血族結婚なし。同胞は健康な妹1人。母方叔父と叔母がそれぞれ42歳時に心疾患と脳出血で死亡した。

既往歴：発達歴は正常で，特記事項はなし。

現病歴：10歳頃より，夏の暑い時，発熱時，長時間入浴時，運動時などに足趾痛を訴えていた。両足趾の対称性圧迫感より始まり，次第に疼痛となり増強した。足趾に限局したジンジンという疼痛で，発赤・腫脹・熱感はなかった。疼痛の程度は軽度から泣き叫ぶほどの重度と様々で，持続時間は分単位から数日と一定しなかった。自然に消失することも，鎮痛剤，消炎酵素剤などの使用により収まることもあったが，確実ではなかった。同時期より発汗の低下，11歳頃より朝方に下痢を伴う腹痛を認めるようになった。13歳時に東京女子医科大学病院小児科を初診し，精査目的で入院した。

入院時現症：身長141.7cm (-1.8SD)，体重33.8kg (-1.7SD)と小柄であった。前胸部，臀部，左大腿部，陰囊に，毛細血管の走行に一致した，暗赤色で0.5~1mm径の被角血管腫が散在していた。眼科的検索では角膜上皮層内にびまん性淡褐色混濁（左眼では放射状）を認めた。

入院時検査所見：血液一般，生化学検査，尿一般検査は異常なく，尿蛋白も認めなかった。胸部X線，頭部CT，心電図，脳波，筋電図，神経伝導検査も異常なかった。皮膚生検が行われ，表皮乳頭層に拡張した毛細血管を認めたが，汗腺の萎縮は認めなかった。クレアチニンクリアランス，Fishburg濃縮試験も異常なかった。白血球 $\alpha$ -Gal A活性値は1.2nmols/mg protein/hr (対照の平均21.1 [n=58]；範囲13.0~49.6)，皮膚線維芽細胞 $\alpha$ -Gal A活性値は4.4nmols/mg protein/hr (対照の平均53.1 $\pm$ 5.8 [n=21]；範囲26.0~118.0)であった。

退院後経過：白血球および皮膚線維芽細胞 $\alpha$ -Gal A活性の著しい低下を認め，Fabry病と確定診断した。Carbamazepine (CBZ)の屯用にて疼痛は著しく軽減した。16歳時より時々，25歳からは持続性に蛋白尿 (定性1+) が出現した。33歳時に心電図，心エコー検査にて左室肥大の所見を認めた。36歳時に全身の軽微な浮腫に気づかれ，保険適応外に行われていた酵素補充療法目的に転院した。

## 2. 症例 2

患者：13歳の男子。

主訴：足趾痛。

家族歴：血族結婚なし。妹2人は健康である。父方伯母，その子ども2人に熱性けいれんの既往あり。父方祖父に脳梗塞の既往あり。

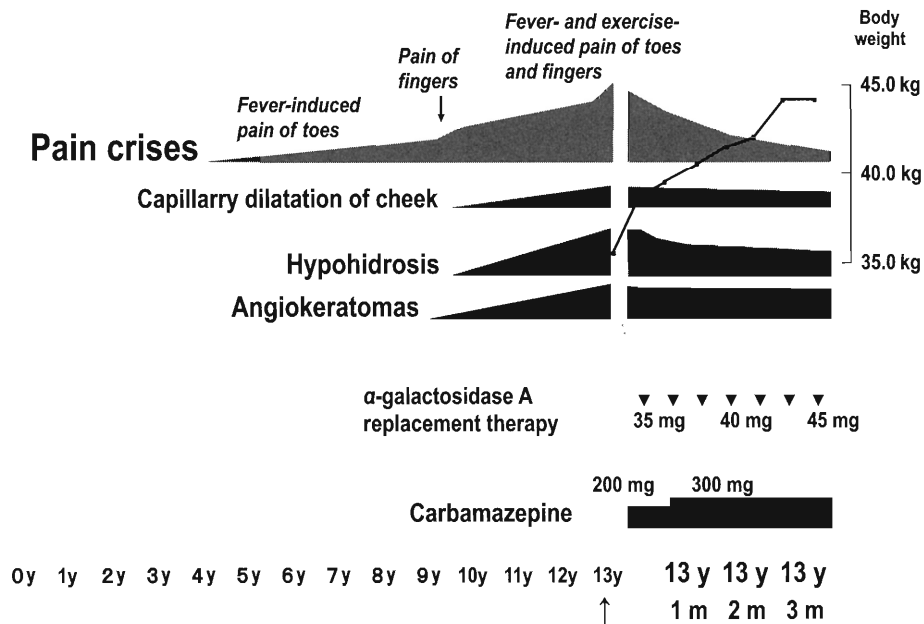
既往歴：発達歴は正常であった。乳児期よりアトピー性皮膚炎，その後気管支喘息，アレルギー性鼻炎，アレルギー性結膜炎を発症した。

現病歴：4~5歳頃より，足趾痛を訴えていた (Fig. 1)。ジンジン痺れるような左右対称性の疼痛で，時に拍動性であった。発赤・腫脹・熱感はなかった。疼痛の程度は軽度から泣き叫ぶほどの重度と様々で，持続は3~7日間 (平均3日間) であった。微熱も持続した。疼痛は，夏，暑さ，発熱，入浴，運動，疲労，ストレスで誘発され，排尿後にも一時的に増強した。9歳頃より手指痛も出現し，次第に増強した。9~10歳頃より発汗低下にも気づかれた。消化器症状は認めなかった。13歳時に当科を初診し，Fabry病が疑われ，外来通院を開始した。当院眼科にて両眼角膜上皮下にベージュ色の淡い混濁を指摘された。引き続き精査目的に入院した。

入院時現症：全身状態は良好であった。身長157cm (+0.32SD)，体重36.2kg (-1.01SD)，体格指数14.6とやせ型であった。皮膚は乾燥し，鼻根部・耳介に発汗を少し認める程度であった。毛細血管の走行に一致して暗赤色で0.5~1.5mm径の被角血管腫を陰囊に認めた (Fig. 2a)。

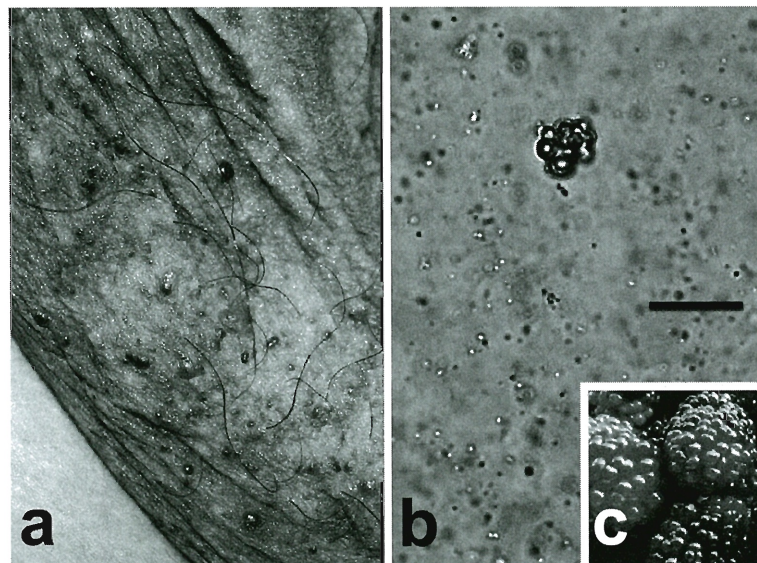
入院時検査所見：血液一般，生化学検査は異常なかった。総IgE 1,300と高値であった。尿一般検査で脂肪体を認め，スダンIII染色で黄染し，大小不同なく，層状構造を持つmulberry小体が同定された (Fig. 2b)。尿中有機酸アミノ酸分析は異常なし。頭部MRI・MRA，腹部MRI，腹部エコー，胸部X線，心エコー，心電図，脳波，視覚誘発電位，神経伝導検査は異常なかった。聴性脳幹反応で，両側I-V波の頂点間潜時の延長はなかったが，左耳刺激でI波の頂点潜時延長 (+3.8SD)，右耳刺激でIII，IV波の頂点潜時延長 (+2.6SD，+3.3SD) を認めた。純音聴力検査は異常なかった。尿中総GL3の測定値は4.3 $\mu$ g/mgCr (対照の平均0.2 $\pm$ 0.13 [n=1140]；範囲0.1~0.4) で，白血球 $\alpha$ -Gal A活性値は0.2nmols/mg protein/hr (正常下限6.4) であった。遺伝子検査は家族の希望がなく行われなかった。

退院後経過：尿中総GL3の高値と白血球 $\alpha$ -Gal A



**Fig. 1** Clinical course of patient 2

After therapy, he has been freed from severe pain and gained 10 kg weight in 3 months



**Fig. 2** Clinical findings useful for a diagnosis of Fabry disease

- a) Angiokeratomas on the scrotum of patient 2
- b) Mulberry body in urine of patient 2 (Sudan III stain); Fat body in Fabry disease shows layered structure and no difference in size, unlike other disease. Scale bar = 20  $\mu$ m.
- c) The fruit of a mulberry tree.

活性の著しい低下を認め、Fabry病と確定診断した。酵素補充療法とCBZの内服治療が開始され、Fabry痛は軽減し休息のみで軽快するようになった。Quality of life (QOL)は劇的に改善した。治療開始後3ヵ月間で、体重は35kgから45kgに10kg増加した(Fig. 1)。これまではひとたび疼痛が生まれ

ば1週間近く持続し、食欲もなくなっていた状態が改善されたことによると考えた。また、学校の欠席や遅刻の日数が激減し、今まで休みがちであった体育などの運動にも参加できるようになり、マラソン、競歩、ラグビーなどにも積極的に参加できるようになった。また、発汗は耳垂部、鼻根部のみにしか見

られなかったが、腋下、前額部、手掌、足底、背部にも新たに認めるようになった。

### 考 察

症例1は低身長を契機に、症例2は症例1の経験を基に、Fabry病と確定診断された。「ファブリー病/患者と家族の会」の協力のもと、小児期の体験をアンケート形式で調査した報告<sup>3)</sup>では、手足の発作性疼痛に対して、感冒に伴う関節・筋肉痛、成長痛、リウマチ熱、若年性特発性関節炎、心因反応、詐病などと診断されていた。Fabry痛は発熱や赤血球沈降速度の促進も伴っており誤診されやすいとの指摘があり、整形外科的疾患(骨折、骨端炎など)、多発性ニューロパチー(Guillain-Barré症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーなど)、Raynaud症候群、先端(皮膚)紅痛症なども鑑別する必要がある<sup>4)~6)</sup>。Fabry病における疼痛発作の発症年齢は、学童期前半がピークで、幼児期後半から学童期後半で全体の9割を占めている<sup>3)</sup>。疼痛発作の誘因として、発熱、気温上昇、激しい運動、感染症、入浴など体温上昇を伴うものが全体の73%を占め、その他には気温低下、天候不順、疲労、精神的ストレスなども認められる。

症例1における四肢末端痛は、本人の甘えが強いこと、能力が高い妹へのひがみがあること、父親が神経質という背景があり、また4歳頃に遺尿・遺糞が認められていたことより、精神的要因が強いとみなされていた。疼痛や、本症の症状である腹痛・下痢で学校に行けなかった際に、学校で体育の教師に叩かれたエピソードもあり、詐病と見なす者もいたようであった。症例2では整形外科的問題が疑われ、繰り返しレントゲン撮影などが行われていた。しかし最終的には、感冒にともなう筋肉痛、関節痛、そして心因反応と見なされ、当科を受診するまでは診断がつくことはなかった。発症は小児期でありながら、Fabry病と診断がつくのは思春期以降というのが現状である。小児期に誤診されたり、見逃されたりした結果、診断時の平均年齢が29歳という調査もある<sup>1)</sup>。診断がつかないFabry病の患児は、激痛に耐え小児期を過ごしている。疼痛のためにQOLが著しく損なわれ、身体の成長障害や、不登校などの日常生活制限にも結びついていくと考えられる。また精神的苦痛も強く、憂うつなど前向きになれない精神状態も問題となろう。著者らがかつて文献展望した38例中27例で小児期発症が確認できたが、初発症状は発汗低下(無汗も含む)や四肢疼痛であった<sup>2)</sup>。

また初発年齢は、発汗低下の方が早く、3歳から幼児期までに認められていることが多い。これに対し、疼痛は4歳で認めている例も1例あるが、大部分は小学校入学後である。発汗低下は注意深い保護者であれば気がつく徴候であるが、疼痛は主観的なものであり、幼児期早期から出現していても、患児がそれを異常なことと気がつかない場合もありうる。入浴嫌いの子どもなどでは体温上昇により疼痛が生じている可能性も考慮する必要もあろう。

Fabry病に対する酵素補充療法が、わが国では2004年に承認され、治療法が存在する疾患となった<sup>7)~9)</sup>。医療関係者、特に小児科医が本症を認識しているか否かが、QOLや生命予後などの患者の人生に大きく影響を与えるため、早期発見に更に努めなければならない<sup>10)</sup>。早期発見には、病気の周知とスクリーニング法の確立が必要である。また、体温上昇に伴う原因不明の四肢疼痛発作を呈する児において、眼科的検索による角膜混濁の確認<sup>11)</sup>と、尿中mulberry小体(スタンIII染色)(Fig.2b)の確認は早期診断に有用と考える。

### 結 論

小児期に診断がついたFabry病の2例を経験した。本症は小児期に発症するが、残念ながら思春期～成人以降に診断がつくことが多い。今回我々は、経験した2症例を通じてFabry病の小児期の問題点をまとめた。診断がつかないFabry病の患児は、激痛に耐え小児期を過ごしている。疼痛のためにQOLが著しく損なわれ、身体の成長障害や、不登校などの日常生活制限にも結びついていくと考えられる。また精神的苦痛も強く、憂うつなど前向きになれない精神状態も問題となろう。我々小児科医は、治療法の存在する本症を見逃してはならない。小児科医が本症を知っているか否かが、QOLや生命予後などの患者の人生に大きく影響を与えるため、早期発見に努めなければならない。

### 謝 辞

尿中mulberry小体の写真を提供してくださいました東京女子医科大学中央検査部一般検査科 横山 貴技師に深謝いたします。

本稿の要旨は、ファブリー病学術講演会(2005年、東京)で報告した。

### 文 献

- 1) Desnick RJ, Brady RO: Fabry disease in child-

- hood. *J Pediatr* **144**: S20-26, 2004
- 2) 炭田沢子, 大沢真木子, 福山幸夫: Fabry 病一症例報告と本邦 38 例の文献展望一. *臨遺伝研* **5**: 100-116, 1983
  - 3) 伊藤 康, 小国弘量, 大澤真木子: Fabry 病における疼痛発作の実態調査. *日小児会誌* **113**: 385, 2009
  - 4) Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Charria-Ortiz G et al: Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease. *J Pediatr* **147**: 102-105, 2005
  - 5) Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M et al: Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* **366**: 1794-1796, 2005
  - 6) Callegaro D, Kaimen-Maciel DR: Fabry's disease as a differential diagnosis of MS. *Int MS J* **13**: 27-30, 2006
  - 7) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd et al: Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *JAMA* **285**: 2743-2749, 2001
  - 8) Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE et al: A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* **68**: 711-722, 2001
  - 9) 衛藤義勝, 大橋十也, 宇都宮保典ほか: 日本人ファブリー病患者における酵素補充療法: 第 II 相オープン試験の結果. *小児診療* **66**: 1435-1444, 2003
  - 10) Banikazemi M, Bultas J, Waldek S et al: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* **146**: 77-86, 2007
  - 11) Sher N, Letson RD, Desnick RJ: The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* **97**: 671-676, 1979
-