

ファブリー病の患者さんご家族の皆様へ

# ファブリー病の 理解のために

監修: **小林 正久** 先生

東京慈恵会医科大学 小児科学講座 准教授



# はじめに

ファブリー病は、ライソゾームという細胞内小器官の機能が悪いために起こる疾患で、指定難病、および小児慢性特定疾病（18歳未満の小児が対象）に指定されております。

医療の進歩により、現在では酵素補充療法というファブリー病に対する根本治療が開発され、保険診療として広く普及しております。しかし、酵素補充量の治療効果を十分に得るためには、病状が進行する前に治療を開始し、長期にわたって治療を続けることが重要になります。また、症状によっては酵素補充療法と併用して、その症状に合わせた治療が必要になることがあります。定期的に検査を受け、ご自身の病状を十分理解し、医師と相談したうえで自分に合った治療を受けることが重要です。

さらに、長い期間にわたって治療を続けていくためには、患者さんの心理的な不安をケアすることも大切です。そのためには、ご家族の皆さまの理解とサポートが不可欠となります。

この冊子は、患者さん、およびそのご家族の皆さまがファブリー病についての理解を深め、病気と上手に付き合えるようにまとめたものです。皆さんの日常生活が、より良いものとなるようにお役に立てれば幸いです。

東京慈恵会医科大学  
小児科学講座 准教授  
小林 正久

## 目次

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| はじめに                  | 2     |
| ファブリー病とは              | 3     |
| ファブリー病の症状             | 4     |
| ファブリー病の経過             | 5     |
| ファブリー病の分類             | 6     |
| ファブリー病の遺伝             | 7     |
| ファブリー病の診断             | 8     |
| 家族歴、遺伝カウンセリングについて     | 9     |
| ファブリー病の治療             | 10    |
| 対症療法について              | 11    |
| 酵素補充療法について／酵素補充療法の副作用 | 12-13 |
| 医療費助成制度               | 13    |
| 治療を続けていく上で大切なこと       | 14    |
| 監修医師からのメッセージ          | 15    |

# ファブリー病とは

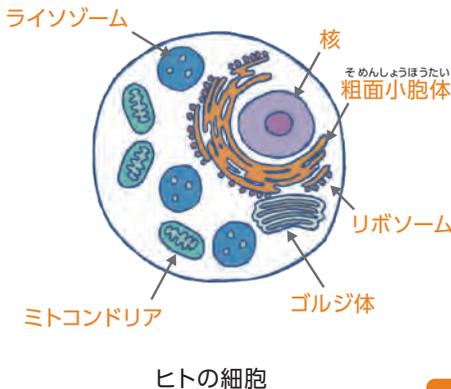
私たちの体の細胞では、生きるために必要な成分やエネルギーを毎日つくり出しています。一方で、いらなくなった物質は、細胞の中の「ライソゾーム」という小器官で分解され、再利用されます。

ライソゾーム内には、いらなくなった物質を分解するためにさまざまな「酵素」が存在します。生まれつきこの酵素の働き（活性）が弱い、あるいはないことが原因で、分解されるべき物質が細胞内にたまる病気をライソゾーム病と言います。

ファブリー病はライソゾーム病の一種で、ライソゾーム内の $\alpha$ -ガラクトシダーゼ ( $\alpha$ -Gal) という酵素の活性が低い、あるいはないことが原因で起こる疾患です。その結果、グロボトリアオシルセラミド (GL-3) という物質が分解されず、ライソゾーム内に蓄積していきます。そして、細胞がうまく働かなくなり、全身にさまざまな症状が現れます。

細胞の中にあるライソゾームで、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼという酵素の働きが低下していると…

GL-3という物質がライソゾームに徐々に蓄積していきます。



全身にさまざまな症状が出現します。

# ファブリー病の症状

ファブリー病では、GL-3という物質が、主に血管の内側にある細胞や心筋、神経の細胞などに蓄積します。

その結果、心臓や腎臓を中心としたさまざまな臓器に症状が現れるようになります。現れる症状の種類や時期、程度には個人差があります。

|   |                             |  |                        |
|---|-----------------------------|--|------------------------|
| <b>自律神経</b><br>  | 手足の痛み、汗をかかない・かきにくい、知覚異常など   | <b>心臓</b><br>   | 心肥大、不整脈、心不全など          |
| <b>腎臓</b><br>    | たんぱく尿、腎不全                   | <b>脳血管</b><br>  | 脳梗塞、脳出血                |
| <b>消化器</b><br>   | 腹痛、下痢など                     | <b>耳</b><br>    | めまい、難聴など               |
| <b>皮膚</b><br>    | 赤紫色の発疹(被角血管腫)→写真            | <b>眼</b><br>    | 角膜混濁など<br>※視力に影響はありません |
| <b>神経</b><br>   | 頭痛、めまい、片麻痺(どちらかの半身に生じる麻痺)など | <b>呼吸器</b><br> | せき、ぜんそく                |
| <b>その他</b><br> | うつなど                        |  |                        |



写真 被角血管腫<sup>1)</sup>

# ファブリー病の経過

ライソゾーム内のGL-3は年齢とともに少しずつ蓄積していき、やがて細胞の働きが悪くなり、全身に症状が出てきます。細胞の形や特徴は臓器によって少しずつ異なるため、症状は一度に出るのではなく、順番に出てくるのがファブリー病の特徴です。小児期や思春期では、手足の痛みや発汗障害、被角血管腫などが代表的な症状です。成人期以後は、心臓・腎臓・脳血管に症状が現れます。ただし個人差があり、その症状や程度は人によって違いがあります。気付かないうちに症状が進行している場合もあるので、治療だけではなく、定期的に全身を検査することも大切です。



小児・思春期から  
現れることの多い症状

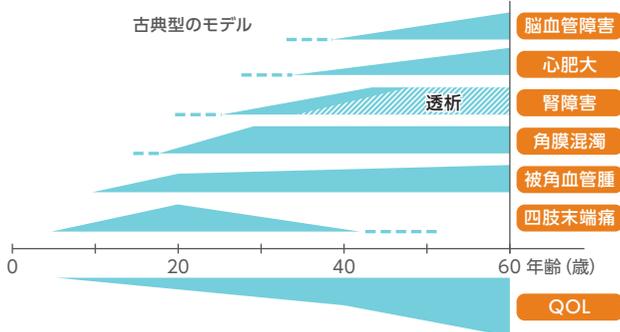
手足の痛み  
汗をかかない・かきにくい  
皮膚の赤紫色の発疹  
消化器症状（腹痛、下痢）  
疲労感、倦怠感  
眼の症状（角膜混濁）  
聴力低下、めまい など



成人期から  
現れることの多い症状

心臓の症状  
（心肥大、不整脈、心不全など）  
腎臓の症状  
（たんぱく尿、腎不全）  
脳血管の症状  
（脳梗塞、脳出血） など

## 古典型ファブリー病\*の進行モデル<sup>2)</sup>



### 初期症状(0～20歳)

- ・慢性的な末梢神経痛
- ・四肢末端痛
- ・胃腸障害: 腹痛、下痢等
- ・発汗低下傾向
- ・被角血管腫
- ・渦状角膜混濁

### 後期の重症な症状(20歳～)

- ・腎機能障害: 約10～15%
- ・心機能障害: 40歳以降に多い
- ・心肥大、不整脈
- ・脳血管障害: 40～50歳以降に脳卒中、一過性脳虚血発作
- ・眼科、耳鼻科、その他の全身管理

衛藤義勝ほか: ファブリー病UpDate 改訂第2版, 診断と治療社, 2021, p.5, 119

# ファブリー病の分類

$\alpha$ -Galをつくる遺伝子に変化があると、男性の場合はX染色体が1本のため、 $\alpha$ -Galの活性が大幅に低下します。一方、女性は、X染色体を2本もっており、変化のない遺伝子と変化のある遺伝子を1本ずつもっているため、 $\alpha$ -Galの活性は、大幅に低下しているものから正常値を示すものまで、人によってさまざまです。



変化のある  
遺伝子



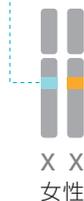
X Y  
男性

$\alpha$ -Galの活性が  
大幅に低下



変化のない  
遺伝子

変化のある  
遺伝子



X X  
女性

$\alpha$ -Galの活性は、大幅  
に低下しているものか  
ら正常値を示すものま  
で人によってさまざま

## 症状の現れ方

### 古典型

「ファブリー病の症状」(4ページ)で示した典型的なファブリー病の症状を発症します。多くの場合、小児期に手足の痛みや汗をかかない・かきにくいといった症状が見られます。

### 遅発型(亜型)

心臓、腎臓など特定の臓器に症状が発症します。古典型の患者さんに比べて $\alpha$ -Galの活性が高い患者さんが多いです。古典型で見られる手足の痛みや被角血管腫は多くの場合認められません。

## 症状の現れ方

女性は、以前は症状が現れないと考えられていましたが、最近の研究で多くの女性で何らかの症状が現れることがわかってきました<sup>3)</sup>。

一般的には男性より軽症ですが、無症状の場合から、腎不全、心不全のような症状が現れる場合まであり、人によってさまざまです。

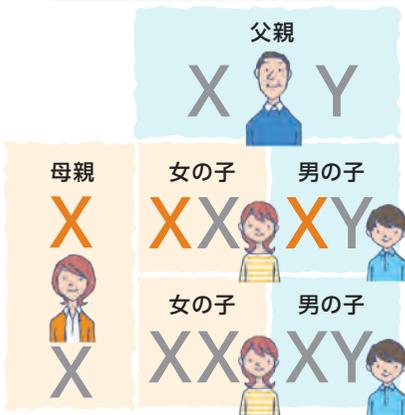
# ファブリー病の遺伝

ヒトの細胞の中には、「染色体」が46本あります。染色体には、体の設計図となる遺伝子がたくさん詰まっています。46本の染色体のうち、44本は男女共通で、残り2本は男性と女性で違ってきます。その2本は「性染色体」と呼ばれており、男性は「XY」、女性は「XX」という組み合わせを1対もっています。

ファブリー病は、 $\alpha$ -Galという酵素をつくる遺伝子の変化によって起こります。この遺伝子は性別を決めるX染色体上にあり、「X連鎖性遺伝」と呼ばれる形式で次の世代に伝わります。

X連鎖性遺伝の場合、遺伝子の変化の伝わり方が性別によって異なります。母親が「変化のある遺伝子」を1本もっている場合、子どもが男の子、女の子、どちらであっても、遺伝子の変化が伝わる確率は50%となります（下図左）。また、父親が「変化のある遺伝子」をもっている場合、男の子には伝わりませんが、女の子には必ず遺伝子の変化が伝わります（下図右）。

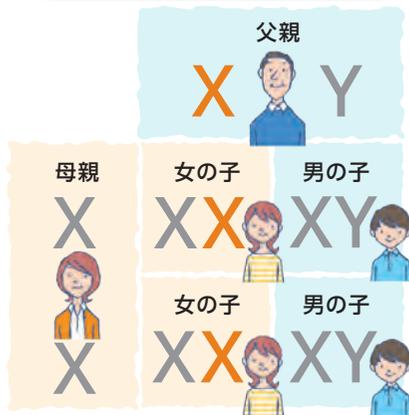
## 母親が変化のある遺伝子を1本もっている場合



X : 変化のある遺伝子

男の子と女の子の両方に、50%の確率で遺伝子の変化が伝わる可能性があります。

## 父親が変化のある遺伝子をもっている場合



X : 変化のある遺伝子

男の子には伝わりませんが、女の子には必ず遺伝子の変化が伝わります。

両親が変化のある遺伝子をもっていなくても、子どもに遺伝子の変化がある場合があります。

# ファブリー病の診断

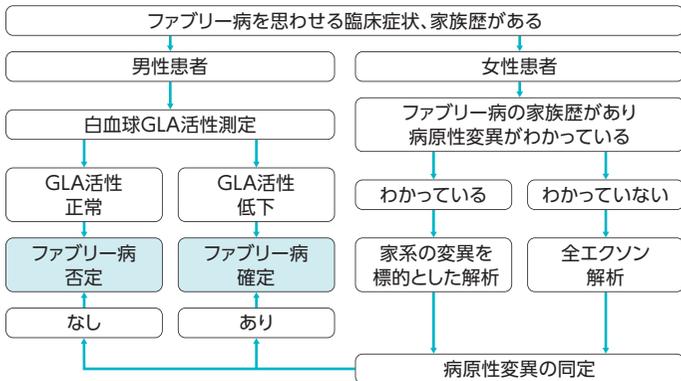
## 診断のための検査

1. 酵素の働き： $\alpha$ -Galの働き(活性)を調べます。働きが弱い場合、ファブリー病の可能性あります。血液の検査です。
2. 遺伝子の変化：遺伝子の変化があるかないかを調べます。変化がある場合、ファブリー病の可能性あります。血液の検査です。
3. 蓄積物質の量：細胞に蓄積している物質の量[GL-3やグロボトリアオシルスフィンゴシン(Lyso-Gb3)など]を調べます。物質の量が多い場合、ファブリー病の可能性あります。血液や尿の検査です。

## 診断の流れ<sup>4)</sup>

男性の場合、酵素の働き( $\alpha$ -Galの活性)を調べます。男性は、酵素の働きを調べることで、ほとんどの場合診断が可能です。

女性の場合は、酵素の働きだけでははっきりしないこともあるため、酵素の働きを調べるとともに、遺伝子の検査、その他の検査や家族歴\*などから、総合的に診断します。



\* ご家族やご親戚の医学的な状況のことを、家族歴と言います。

## 図3 ファブリー病診断のためのフローチャート

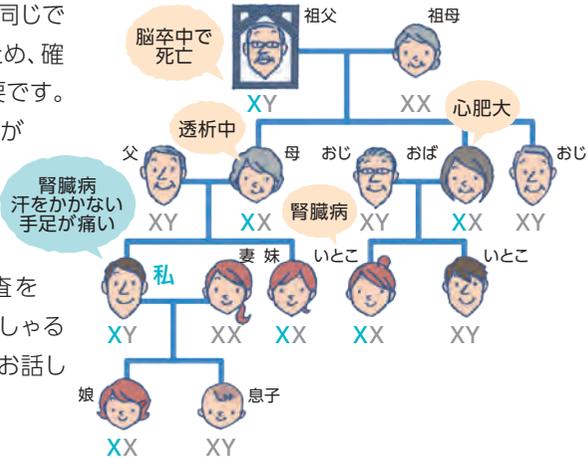
一般的な遺伝子解析法では遺伝子変異を同定できない家系が約5%存在するため、遺伝子変異が同定できない場合の女性ヘテロ患者の診断は、臨床症状と血中Lyso-Gb3の蓄積、尿中あるいは病理検体でのGb3の蓄積の証明などを合わせて総合的に診断する必要がある。

(Laney DA, et al: J Genet Couns. 2013; 22: 555-564. Figure 1より改変)

# 家族歴について

患者さんのご家族やご親戚は、同じ遺伝子の変化をもっている可能性があります。ファブリー病の場合、同じご家族で、同じ遺伝子の変化をもっている、出てくる症状は必ずしも同じではないと言われているため、確認のためには検査が必要です。

ファブリー病は、治療ができるため、早期診断が重要と言われています。ご家族やご親戚の状況を確認し、まだ検査を行っていない方がいらっしゃる場合には、検査についてお話ししてみましょう。



# 遺伝カウンセリングについて

ファブリー病をはじめとした遺伝性の病気は、それぞれの患者数が少ないこと、また患者さんだけでなくご家族やご親戚にも関わることなどから、正しい情報を集めて理解することや、病気を受け入れることが難しいこともあります。

遺伝カウンセリングでは、遺伝の専門家（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー）が、病気や遺伝について、わかりやすい説明を行います。また、心理的なサポートが行われたり、医療制度といった利用できる福祉サービスなどが説明されることもあります。

患者さんご本人だけでなく、パートナーやご家族の方も一緒にお話しすることができます。

遺伝やファブリー病について詳しく知りたい、ファブリー病についてゆっくり話をしたい、話を聞いて欲しいといった時には、遺伝カウンセリングも上手に利用してみましょう。



# ファブリー病の治療

ファブリー病の治療は、「酵素補充療法」、「シャペロン療法\*」、「対症療法」という方法があります。患者さんの症状や進行に合わせて、これらの治療法を組み合わせ合わせて行います。

## 酵素補充療法

不足している酵素 ( $\alpha$ -Gal) を点滴で補充し、蓄積した物質 (GL-3) を分解し、ファブリー病の進行を抑えます。

または

## シャペロン療法\*

酵素 ( $\alpha$ -Gal) を正常化させるお薬を服用し、酵素活性を上昇させることで、GL-3を分解し、ファブリー病の進行を抑えます。



## 対症療法

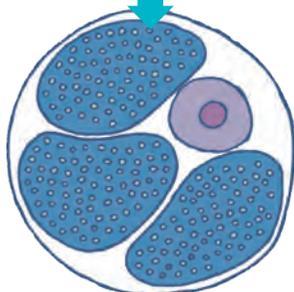
手足の痛みや、心臓の症状、腎臓の症状、脳卒中、聴力、腹痛・下痢など、それぞれ現れた症状を軽減させます。

### 酵素補充療法

または

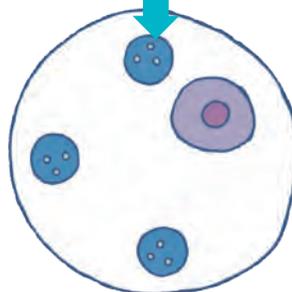
### シャペロン療法\*

GL-3が蓄積した  
ライゾソーム



ヒトの細胞

蓄積している  
GL-3を除去

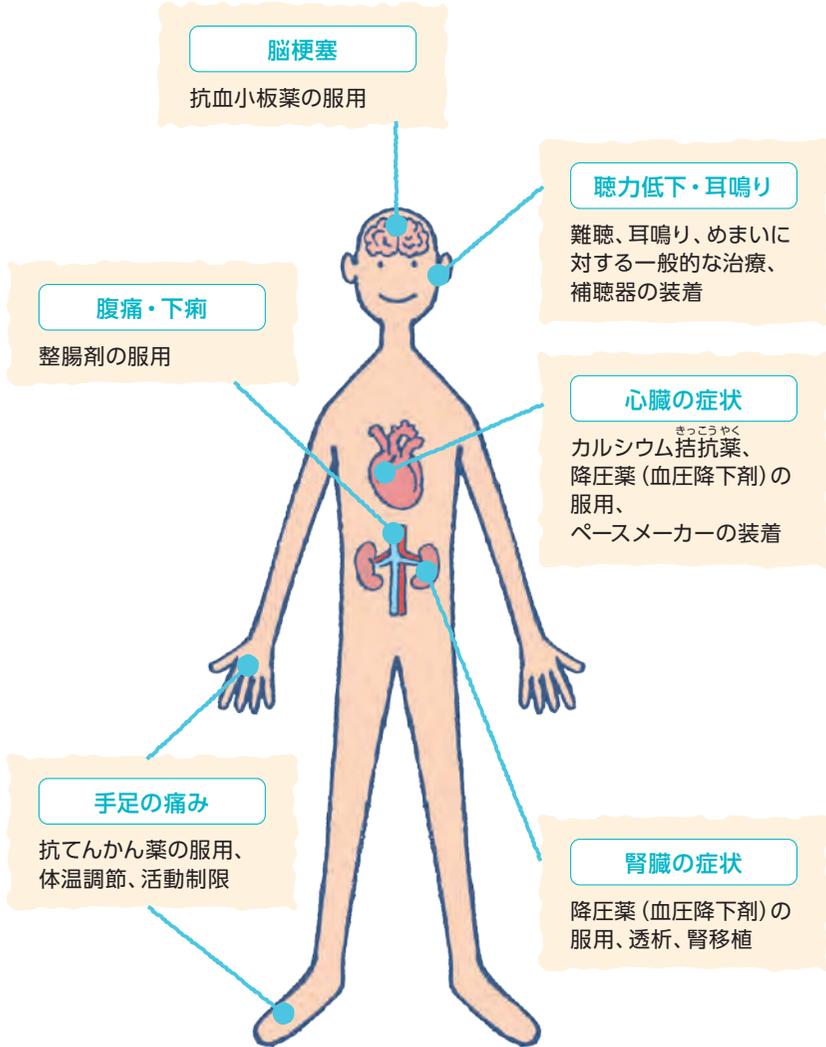


酵素補充療法またはシャペロン療法\*によりGL-3の分解が進み、ファブリー病の進行を抑えることができます。

※：特定の遺伝子の変化が認められる場合のみ使用可能

# 対症療法について

ファブリー病の対症療法には、以下のようなものがあります。



# 酵素補充療法について

## 開始時期

酵素補充療法をいつ始めるかは、患者さんの状態に応じて、医師が判断します。目安としては以下のように考えられています。

表1 わが国の酵素補充療法の開始基準<sup>4)</sup>

### 1 男性患者

- ・古典型：初発症状である四肢末端疼痛が発症した時から
- ・遅発型：タンパク尿(微量アルブミン尿)、糸球体濾過量(GFR)、心エコー、心電図、頭部MRIを定期的に(6~12か月毎)にフォローアップし、明らかな臓器障害を発症した場合

### 2 女性患者

- ・内服薬で痛みのコントロールがつかない場合
- ・タンパク尿(微量アルブミン尿)、GFR、心エコー、心電図、頭部MRIを定期的に(6~12か月毎)にフォローアップし、明らかな臓器障害を発症した場合

## 投与方法

患者さんの体重に合わせた必要量を、2週間毎に点滴で投与します。

投与した酵素は、時間が経つと体の中で分解されるため、定期的に継続して投与する必要があります。



## 投与は継続して行うことが重要です

酵素補充療法は、現れている症状を改善する可能性があります。が、短期間で効果が得られるものではありません。また、酵素補充療法の最も大きな目的は、心不全、腎不全、脳卒中などの病気の発症を抑えることにあります。そのため、長期間にわたり治療を継続することが重要です。

## 酵素補充療法の副作用

投与中や終了後の副作用に注意して下さい。ほとんどが投与に関連する過敏症状と言われるもので、自覚症状としては、ぞくぞくする寒気(悪寒)、体温が上がる(発熱)、だるくなる(倦怠)、息苦しくなる(呼吸困難)、鼻水・鼻づまり(鼻炎)などが多く見られます。

このような症状が出た場合は、医師または看護師にすぐに伝えて下さい。投与の速さをゆっくりにしたり、副作用治療のための薬剤を投与するなどして対応します。

酵素補充療法による副作用は、臨床試験の結果より治療開始直後に発生<sup>5)</sup>、通常は数回の投与後<sup>5)</sup>、時間の経過とともに減少する<sup>6)</sup>とされています。

治療を続けていくうちに、過敏症状が起こりにくくなる方もいらっしゃいます。



## 医療費助成制度

ファブリー病は「指定難病」、および18歳未満の小児を対象とした「小児慢性特定疾病」に指定されており、ファブリー病(ライソゾーム病)と診断された方は、医療費の助成を受けることができます。

医療費の助成を受けるためには、お住まいの自治体へ書類を申請し、「受給者証」あるいは「医療券」を交付してもらう必要があります。手続きの方法については、通院している病院にご相談下さい。

下記のウェブサイトにて、詳しい情報を確認することもできます。

難病情報センター

<http://www.nanbyou.or.jp/>

小児慢性特定疾病情報センター

<http://www.shouman.jp/>

ライソライフ(サノフィ株式会社)「知っておきたい社会保障制度」

<http://www.lysolife.jp/social/index.html>



# 治療を続けていく上で大切なこと

## 定期的な検査

酵素補充療法を始めた後も、定期的に全身を検査することが大切です。ファブリー病は進行性の病気なので、症状が進んでいないか、新たな症状が現れていないかなどを定期的にチェックし、可能な限り早く対症療法などの対応をするためです。



## 患者会への参加

ファブリー病で、同じような症状のある方、同じ悩みをもっている方は、経験的に役立つ対処法を知っていることがあります。また、同じファブリー病の方の話を聞いたり、自分の話を聞いてもらったりすることで、同じ悩みを共有することができます。

日本において、全国的な組織として活動している患者団体に「全国ファブリー病患者と家族の会」があります。この団体では、各地で定期的に病気や治療法についてのさまざまな勉強会を行っています。



一般社団法人 全国ファブリー病患者と家族の会 (別称 ふくろうの会)

<http://www.fabrynet.jp/>

## 監修医師からのメッセージ

ファブリー病は、気が付かないうちに少しずつ腎臓、心臓、脳などの重要な臓器の障害が進行します。それらの臓器への影響を最小限に抑えるためには、定期的に酵素補充療法を続けていく必要がありますが、ファブリー病の症状は、自覚症状に乏しく、治療効果を実感できないことがあるかも知れません。しかし、ご自身の健康状態が変わらない（病状が進行しない）ことが、ファブリー病の治療の目標であり、治療しなければ必ず病気が進行することを念頭に置いて治療を続けることが重要です。定期的な通院、点滴は大変ですが、日常生活に上手に取り込んで、治療を続けていけるようにしてください。場合によっては、ご家族、職場のご理解が必要になることがあるかも知れません。お困りのことがありましたら、医師、遺伝カウンセラー、医療ソーシャルワーカー等の医療スタッフにご相談ください。



### [引用文献]

- 1) Germain P. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010; 5: 30
- 2) 衛藤義勝ほか: ファブリー病UpDate 改訂第2版, 診断と治療社, 2021
- 3) Laney DA, et al: J Genet Couns. 2013; 22: 555-564.
- 4) 日本先天代謝異常学会編: ファブリー病診療ガイドライン2020, 診断と治療社, 2021
- 5) Mehta A, et al. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford PharmaGenesis 2006; Chapter 41.
- 6) Germain DP, et al. J Am Soc Nephrol. 2007; 18(5): 1547-57.

どんな病気かなどのお問い合わせはこちらから

## てとての窓口



フリーダイヤル



ここは つなぐ  
0120-558-279

[受付時間] 9:00～17:00 月～金<土日祝日・休業日を除く>



tetote@sanofi.com

メールでのお問い合わせは、返信にお時間を頂く場合もございます。

**免責事項:**

「てとての窓口」では、病気に関連する情報を可能な限りご提供いたしますが、ご期待に添えない場合もございます。また、「てとての窓口」は医療機関ではございません。法律で定められておりますので、診療や治療、薬剤の提供はいたしかねます。あしからずご了承お願いいたします。

**個人情報の取り扱い:**

「てとて」で取り扱う個人情報は、弊社の規定に従い厳重に管理いたします。また、「てとて」のサービス内のみで使用し、同意を得ることなく目的外の使用や第三者に提供することはありません。

### 診断・治療についてのお問い合わせ先

(施設名記入欄)