

【総 説】

ファブリー病における耳科症状

櫻 井 結 華

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

(受付 2021 年 12 月 17 日 / 受理 2022 年 1 月 24 日)

OTOLOGICAL MANIFESTATION OF FABRY DISEASE

Yuika SAKURAI

Department of Otorhinolaryngology, The Jikei University School of Medicine

Fabry disease is an inborn error of metabolism with an X-linked inheritance. It is caused by a deficiency of alpha-galactosidase A, a hydrolytic enzyme in the lysosome, resulting in the accumulation of glycolipids in tissues throughout the body. This accumulation causes damage to a variety of organs, including the ear. According to data from the Fabry Outcome Survey, the rates of symptoms in men and women with Fabry disease are: hearing loss, 45.7% and 23.4%; tinnitus, 33.4% and 30.1%, and vertigo, 32.2% and 29.8%. Because few studies of Fabry disease have involved the ear, whether enzyme replacement therapy can prevent these symptoms is unclear. Hopefully, more data will be collected to clarify how to prevent and treat symptoms of the ear.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2021;136:91-99)

Key words : Fabry disease, Hearing loss, vertigo, tinnitus, Enzyme replacement therapy

I. は じ め に

ファブリー病はライソゾーム病の一つで、先天性の脂質代謝異常である。ライソゾーム病は、ライソゾームの加水分解酵素が遺伝的に欠損していることで、それらの酵素が分解すべき脂質、ムコ多糖、タンパク質、糖質などがライソゾーム内に大量に蓄積し、臓器障害をきたす。ファブリー病では、グロボトリアオシルセラミド（以下Gb 3）の代謝をつかさどる α -ガラクトシダーゼA（以下GLA）遺伝子変異により、ライソゾームでのGLA酵素の欠損または活性低下を生じ、Gb 3などの分解できなかった糖脂質が主に血管内皮細胞、平滑筋細胞、神経節細胞、腎臓、肝臓、脾臓、心臓などに蓄積して臓器障害を起こす。ファブリー病には国際的なレジストリシステムが2つある。Fabry Outcome Survey（以下FOS）とFabry Registry

であり、これらのデータを利用しファブリー病の症状等が報告されている¹⁾²⁾。耳科領域でも蓄積した糖脂質の影響によると思われる症状がみられるが、ファブリー病診療に関わっている専門家以外にも広く周知されているとは言い難い。そこで、今回、ファブリー病における耳科症状について述べたいと思う。

II. ファブリー病概要

1. ファブリー病における全身の臨床症状

ファブリー病の臨床症状は多彩であり、多くの診療科をまたいでの診療が必要となる。診療に関わる医師が主な臨床症状を総合的に把握することが、ファブリー病の診断につながり、診療上も重要である。

代表的な症状は、疼痛、皮膚症状、眼症状、腎

症状、心症状、脳血管症状である。厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「ライソゾーム病（ファブリー病を含む）に関する調査研究」より、診断基準が示されている³⁾。

末梢神経障害として四肢の疼痛、四肢末端の異常感覚がみられる。疼痛は体温上昇や運動などで誘発され数日間持続することもある。特に小児期の四肢疼痛と激痛が特徴的である。痛みは4-5歳から見られ、思春期に強まる傾向にある。発熱時の焼けつくような痛みも特徴的であり、不登校の原因となることがある。皮膚症状は被殻血管腫と低汗症である。消化器症状として腹痛や下痢がみられる。眼症状でよく知られているのは渦状角膜混濁であり、ファブリー病に特徴的なもので診断的意義も高い。成人すると、心臓、腎臓、中枢神経の症状が出現する。心臓の症状としては心肥大、不整脈などがあり、生命予後に大きく影響する。腎臓障害は進行すると末期腎不全となり、やはり生命予後への影響が大きい。中枢神経の障害では脳虚血性障害を起こす。原因が特定できない脳血管障害症例で、比較的若い年齢層の症例の中には男性4.9%、女性2.4%の割合でファブリー病症例が含まれていたという報告があり⁴⁾、若年発症の脳血管障害で原因不明の場合には本疾患も念頭におく必要がある。

ファブリー病は、男性では臨床症状により古典型と遅発型に分類される。古典型は小児期から典型的な症状を呈する一方で、遅発型は一部の臓器に現れることが多く、発症も成人期から壮年期となる。遅発型の中でも心臓に症状が現局するものを心亜型、腎臓に症状が現局するものを腎亜型と呼ぶこともある。女性症例は女性ヘテロ接合体と呼び、古典型や遅発型には分類されない。

重症度分類には、マインツ重症度スコア指数(MSSI)⁵⁾とFabry disease severity scoring system(DS3)⁶⁾がある。FOSのシステムにある項目でもスコアが計算できるようにMSSIを少し改編したものがFOS-MSSIである⁷⁾。MSSIは4つのセクションと25のコンポーネントから成りスコアを付けるのにDS3よりも労力を要する。DS3は4つの臨床評価ドメインと1つの患者主訴による合計5つのドメインから成り、スコアを容易に付けられる。

予後は個人差が大きい、腎障害や心障害の程

度によるとされている¹⁾。

2. ファブリー病における組織障害

ファブリー病では、ほとんどの臓器と体液中に基質の蓄積がみられる。組織生検では、光学顕微鏡で空胞変性、電子顕微鏡ではゼブラ小体を認め、特に電子顕微鏡所見はファブリー病に特異的な所見として診断意義が高いとされる。ファブリー病の特徴でもある血管系の変化では、全身の血管内皮や血管周囲の平滑筋細胞への基質の蓄積による血管病変を認める。

3. ファブリー病における遺伝

ファブリー病は遺伝性疾患の一つである。欧米の2001年の発表では有病率は4万人に1人であった⁸⁾。遺伝形式はX連鎖性である。男性では全身の細胞で酵素活性低下を来す。女性はX染色体の不活化により、正常な酵素活性を持つ細胞と、酵素活性が低下した細胞とが混在する。そのため、女性のヘテロ接合体の患者では男性のホモ接合体の患者よりも症状が軽症であることが多い。

4. ファブリー病診療ガイドライン

ファブリー病診療ガイドライン2020⁹⁾が、日本先天性代謝異常学会から出版された。ファブリー病診療の問題点として、発症から診断までの期間が長いこと、男性患者と女性患者での診断法が異なること、治療開始時期が様々となってしまうことが挙げられている¹⁰⁾。このガイドラインはそれらの課題に関する方向性を明示しており、診療の助けとなる。

III. 耳科的 症 状

ファブリー病における耳科的症状は、生命予後との関連が低いこともあり、以前は他臓器の症状に比べて注目されることは少なかった。しかし、近年では、ファブリー病において耳科的症状が多くみられる事が専門家の間で広く認識されるようになった。FOSを始め、様々な報告からも耳科的症状の頻度の高さがわかるが、その一方で、病因に関しては、Sakuraiら¹¹⁾によるモデルマウスの内耳病理組織所見が示されているものの、その後

の報告が続かずに詳細不明な部分が多い。

ファブリー病の耳科的な症状の主なものは難聴、耳鳴、めまいである(Fig. 1)。FOSによると¹²⁾、難聴を自覚している割合は男性症例で45.7%、女性症例で23.4%であり、男性に多い。耳鳴は男性症例で33.4%、女性症例で30.1%であり、男女差は少ないと考えられる。めまい症状も男性症例32.2%、女性症例29.8%と、男女差が少ない。特徴的なのは一般と比べて急性難聴を起こしている割合が男女ともに一般的な割合より高いことである。耳科的症状を自覚し始める年齢は、男性が20代後半から30代前半、女性は30代前半から40代にかけてであり、女性の方がやや遅く発症する傾向にある¹²⁾(Fig. 2)。

1. ファブリー病における難聴について

1) 有病率

FOSの報告では、男性症例で45.7%、女性症例で23.4%が難聴を自覚している¹²⁾。Hegemannら¹³⁾は純音聴力検査を行った86例(男性39例、女性47例)について、酵素補充療法前に感音難聴を

呈した症例は男性の58%、女性の50%であり、男性の方が女性より重症であったこと、伝音難聴(2%)や混合性難聴(8%)の症例も存在したことを報告した。Germainら¹⁴⁾は22例の男性症例において、何らかの聴覚異常を54.5%に認めたと述べている。Sakuraiら¹⁵⁾も難聴を高い頻度で認めた報告をしている。

2) 聴力像

Figure 3に我々の施設における27症例の実際の周波数別閾値を示す¹⁵⁾。これらの症例は全例で感音難聴を呈していた。過去の報告でも難聴は主に感音難聴であり¹³⁾⁻¹⁵⁾、聴力型は様々であるとされている。FOSデータ¹³⁾では、オーディオグラムは水平型24%、高音漸減型12%、高音急墜型7%であった。加齢に伴う聴力障害は一般的な加齢変化と比較して早期に始まり、聴力レベルも悪化しやすい傾向にある¹⁶⁾。

小児に関する報告もある¹⁷⁾。543例の小児(1-18歳)のうち、純音聴力検査を施行し得た101例に関する報告で、自覚的に耳症状があるものは男子の40%、女子の26%に認め、純音聴

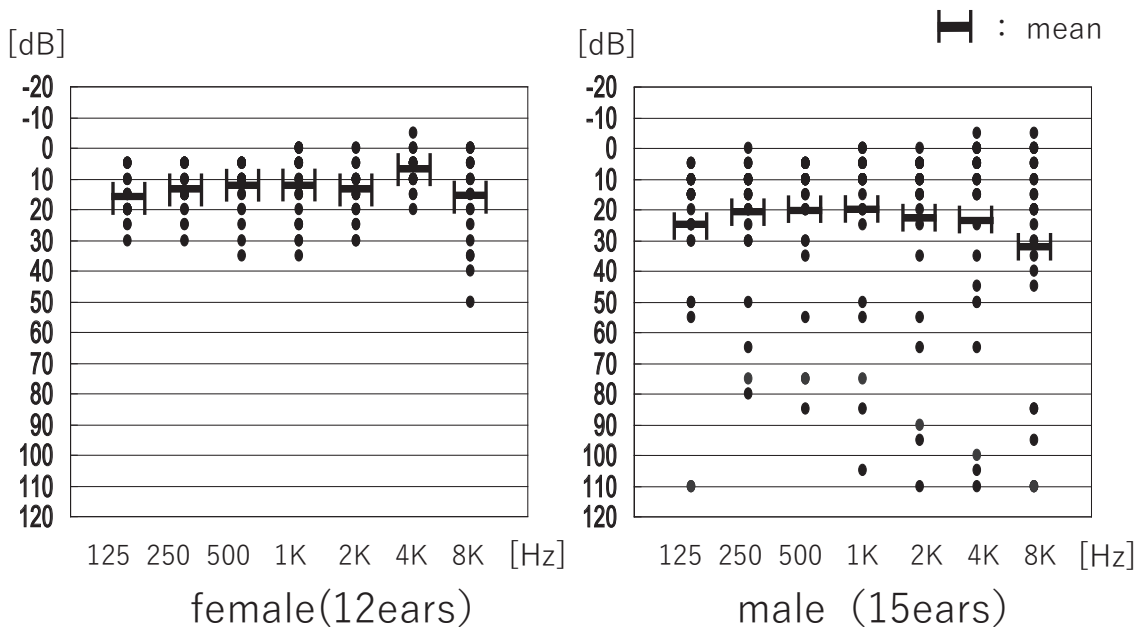
	Vertigo	Tinnitus	Sudden deafness	Hearing loss
male	32.2 %	33.4 %	7.4%	45.7 %
female	29.8 %	30.1 %	3.0%	23.4 %

Fig.1. Frequency of Otological Symptoms¹²⁾

	Vertigo	Tinnitus	Sudden deafness	Hearing loss
male	29.3 ± 14.6	28.7 ± 13.7	32.9 ± 12.6	33.0 ± 14.0
female	34.8 ± 17.9	30.6 ± 17.8	36.5 ± 20.0	40.7 ± 19.6

(mean age ± SD)

Fig.2. the age at first appearance¹²⁾

Fig.3. Frequency-specific thresholds for pure tone audiometry¹⁵⁾

力検査では19%に異常を認めていた。本邦では一般的な健康診断では、1 KHzと4 KHzだけをチェックするために、それ以外の周波数での聴力障害は健診では検出できない。聞き間違えが多い、雑音下での会話が成立しにくい、耳鳴がある、などの症状を認めたら聴力低下の可能性があるために耳鼻咽喉科で聴力測定を受けることが望ましい。特に小児では軽度の難聴であれば自らは症状に気づかないこともあるので、周囲が注意を向ける必要がある。

3) 聴力の急性増悪

ファブリー病の難聴の特徴の一つに、急性増悪が高率に起こるという事がある。FOSのデータの報告¹³⁾では、男性7.7%、女性3.4%という頻度で難聴の急性発症を認めている。他の報告¹⁵⁾では31.8%に急性増悪を認めたとあり、さらに22.7%が進行性難聴であったとしている。急性に聴力が悪化する疾患の代表である突発性難聴は、一般的には年間10万人あたり5-27人¹⁸⁾と稀な疾患であり、それと比較するとファブリー病における急性難聴の頻度の高さがわかる。

4) 内耳への糖脂質蓄積

ファブリー病における難聴発症の要因の一つとして、内耳に蓄積する糖脂質による直接的な聴覚

障害が想定されている¹¹⁾¹²⁾。

ファブリー病症例のヒト側頭骨病理所見の報告は1989年にSchachernら¹⁹⁾が行っている。以後、本疾患のヒト側頭骨病理の報告はない。この報告では、2例(48歳男性、59歳男性)の両側高音漸減型感音難聴を呈する症例の側頭骨病理所見について、中耳粘膜・乳突洞粘膜の繊維化を伴う肥厚、血管内皮細胞の空胞化変性、らせん神経節細胞の減少、血管条・らせん靱帯の委縮が見られた、と記載されている。また、難聴を起こす直接的原因はファブリー病の代謝産物である糖脂質の組織への沈着であり、間接的原因として血管障害による臓器障害が考えられると記されている。

モデル動物での検討もされており、2007年に行われたファブリー病のモデルマウスに関する報告²⁰⁾によると、蝸牛形態は正常であり、聴性脳幹反応(ABR)を用いた聴力検査で聴力障害は認めていない。2009年にSakuraiら¹¹⁾が行ったファブリー病モデルマウスに関する報告では、ABRでの聴力障害は認めなかったものの、電子顕微鏡所見では、血管条やらせん靱帯に糖脂質の沈着を認めた(Fig. 4)。これらの研究から、ファブリー病モデルマウスにおいて、内耳組織への糖脂質沈着を認めており、その沈着部位等がヒトにおける

病態を考察する上で参考となると考えられる。

5) 全身症状と難聴の関係

これまでの報告によると、腎障害と難聴は関連性が強いことが示唆されている¹⁴⁾¹⁵⁾²¹⁾。腎障害自体が聴力に影響を及ぼしている可能性と、腎障害が起こるほどにファブリー病が進行しているため聴力障害も進行している、という2通りの考え方ができる。高度の腎障害あるいは高度の心不全を

罹患しているファブリー病患者では、高音域の高度難聴を呈することが示されている²¹⁾。

6) 難聴への対症療法

3) で触れたが、ファブリー病では突発性難聴に似た急性感音難聴の症状をおこすことがあり、その発生率は一般と比べて高い¹³⁾¹⁴⁾。その原因は内耳およびその関連領域の血流障害によるものではないかと推測されている¹⁴⁾¹⁹⁾。治療は突発性難聴に準じて行われることが多く、ステロイド薬、末梢循環改善薬、血管拡張剤などが投与される。ステロイド薬に関しては、内服、点滴、局所投与(鼓室内投与)の3経路がある。

我々の施設で経験した症例を呈示する (Fig. 5)。急性に高度感音難聴を呈した症例であったが、突発性難聴に準じた治療を行ったところ聴力が部分的に回復した。Fabry病における急性感音難聴の対症療法に関して確立されたものは無いものの、一般的な急性感音難聴への治療を試みるべきであると思われる。

徐々に進行する難聴や急性増悪から回復しなかった難聴に対しては、その障害程度に応じて補聴器の装用を勧める。平均聴力閾値が30 dBを超えると、聞き間違いや騒音下での聴取能低下など日常生活上の支障が出てくる。語音聴力検査等を追加し、補聴器相談を行っていく。両側の高度難聴を呈した場合には人工内耳の適応を検討する。

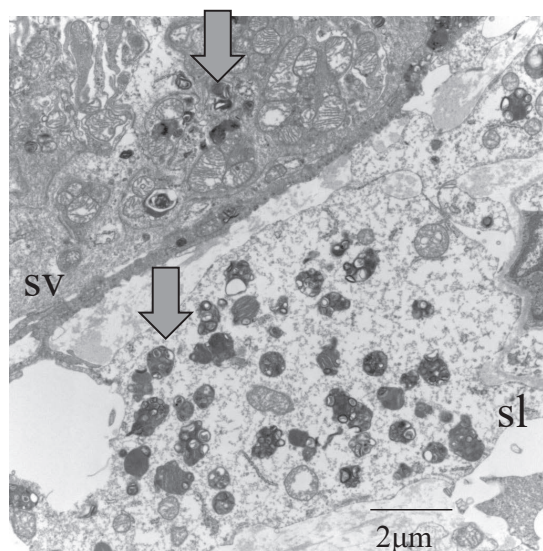


Fig.4. Transmission electron microscopic findings of α -galactosidase A deficient mice (46w)¹¹⁾
An alpha-galactosidase A deficient mouse (46 weeks) showed stratiform accumulation of Gb-3 in the stria vascularis (sv) and spiral ligament (sl) (\downarrow) ($\times 10,000$).

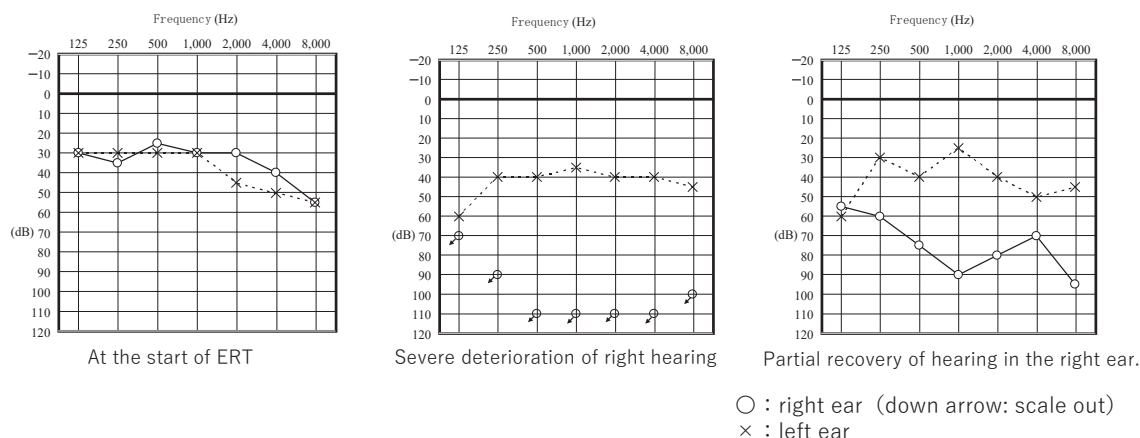


Fig.5. Presentation of a case
This case is a 43-year-old man with Fabry disease.
During ERT, a sudden hearing loss occurred in his right ear.
Partial recovery of hearing was observed after 3 months of treatment for sudden hearing loss.

2. ファブリー病における耳鳴について

1) 疫学的特徴

耳鳴りの頻度は、FOSの報告では成人ファブリー病患者において男性33.4%、女性30.1%であった¹²⁾。小児に関しては男子47%、女子40%で耳鳴の自覚があるという報告がある¹⁷⁾。

2) 病因

耳鳴の発症は一般的に難聴の有無と関連することが多いが、聴力が正常な例も存在する。鑑別疾患として他の耳疾患や聴神経腫瘍の合併などを除外する必要があるが、MRI等を実施する。耳鳴を日常的に自覚すると、心理的な苦痛や不眠などの原因となることがあり、患者自身にとって見過ごせない自覚症状である。ファブリー病では耳鳴の発生頻度が高いため、診療にあたる際には耳鳴の有無に関しても注意をはらうことが大切である。

3) 耳鳴とファブリー病の重症度の関連

小児のファブリー病患者では、耳鳴がない群よりも耳鳴がある群のほうがファブリー病の重症度が有意に高いことが報告されている¹⁷⁾。耳鳴診療の難しさとして、他覚的に耳鳴の存在や音量を測定する方法が無いことが挙げられる。聴覚検査の一環として耳鳴の周波数と音量を推測するピッチマッチ検査などがあるが、これも自覚的な検査である。耳鳴の重症度は、質問票（Tinnitus Handicap Inventory：THI）等に基づいて論じられているのが現状である。耳鳴については未だに研究が少ないため、今後の詳しい検討が期待される。

4) 耳鳴の対症療法

ファブリー病特有の耳鳴への治療法は無く、慢性耳鳴に対して行われている治療法を用いる。以下に、耳鳴の一般的な対症療法を紹介する。

認知行動療法はエビデンスが高く、耳鳴ガイドラインでも推奨されている²²⁾。しかし、本邦では専門家の不足等から耳鳴へ認知行動療法を行っている施設は限られている。海外では広く行われておりエビデンスレベルが高いことから今後の本邦での普及が期待される。

教育的カウンセリングは耳鳴に対する教育的あるいは説明的カウンセリングである²²⁾。患者に聞こえの仕組みや耳鳴発生のメカニズム、一般的な経過や可能な治療方法について説明をすることで患者の不安を除去し耳鳴による苦痛を和らげるこ

とを目的とするもので、これも海外ガイドラインで推奨されている。教育的カウンセリングは上記の事柄を説明できる医師であれば実施可能な治療法であるので、患者が耳鳴に苦痛を感じている場合には耳鼻咽喉科へ依頼して頂きたい。

音響療法は、補聴器から外部の音を増幅して入力することで聴覚中枢の過活動を制御し、背景雑音と耳鳴とのコントラストを弱めて耳鳴への意識を減少させる方法である²³⁾。難聴の有無によらず耳鳴の苦痛度によって適応を判断する。補聴器によりコミュニケーションが改善することも、ストレスが軽減され耳鳴苦痛の軽減につながる。補聴器からの外部音の入力だけでなく、近年の補聴器はほとんどが耳鳴治療機能を備えている。耳鳴治療器（sound generator）は、ノイズや音楽を補聴器から発して耳鳴への自覚的な意識を減少させ、耳鳴への順応を促すことを目的とした機器である。

TRT（Tinnitus Retraining Therapy）は、音響療法と教育的カウンセリングを組み合わせた方法で、我が国でも多くの施設で実施されている耳鳴の治療法である²²⁾。ファブリー病患者の慢性的な耳鳴に対してもトライしてみるべき治療法である。

外科的な治療法として、本邦では未承認であるが、欧米では片側に重度の難聴がある場合に、重度難聴側への人工内耳装用が行われている。耳鳴の軽減と語音聴取能の改善が報告されている²²⁾。

3. ファブリー病におけるめまいについて

1) 疫学的特徴

ファブリー病患者におけるめまいは、成人男性の32.2%、成人女性の29.8%にみられるとFOSで報告されている¹²⁾。しかし、本疾患における耳科的眩暈の詳細な報告は少なく、今後さらに検討をする必要があると思われる領域である。

2) 病因

本疾患におけるめまいについては、耳性、中枢性、心因性、自立神経症状、不整脈等に関連した症状など、様々な要因が関連する可能性があるため、症例数を重ねた研究が望まれる領域である。FOSの患者アンケート結果からは、ファブリー病患者におけるめまい症状の多くは起立性低血圧に伴うめまいと考えられ、前庭機能障害に起因する

めまいの有症率を決定するにはデータが不十分であると記されている¹²⁾。近年、ファブリー病患者に前庭機能検査を施行した結果、72%に半規管機能低下を示唆する所見が見られ、68%に耳石器の機能低下を示唆する所見が見られたという報告があった²⁴⁾。今後のさらなる研究によって、本疾患のめまい症状の詳細が明らかとなることが期待される。

4. 耳科症状と酵素補充療法

1) 酵素補充療法について

前述のように、ファブリー病はライソゾームに局在するGLAの機能不全・欠損によって、分解されるはずだったGb 3が全身の臓器に蓄積し、様々な臓器障害を呈する疾患である。これに対して、正常な酵素蛋白を補充することにより、蓄積による臓器障害の治療と予防を行うのが酵素補充療法 (Enzyme Replacement Therapy: 以下 ERT) である。ファブリー病ではアガルシダーゼ α とアガルシダーゼ β 製剤が認可されており、現在の治療の第一選択である。

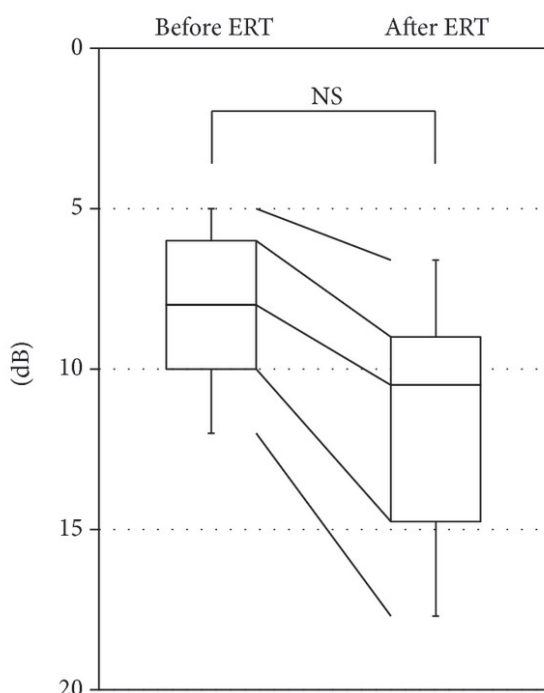


Fig.6. Comparison of Mean Hearing Threshold Before and After Enzyme Replacement Therapy²⁸⁾

2) 聴力に関する酵素補充療法の効果

聴力に関しての酵素補充療法の効果について、Hajioffら²⁵⁾は20耳中15耳をERT開始時から18-30ヵ月観察し、平均で5 dBの閾値改善が見られたと報告している。その後のFOSデータの報告では²⁶⁾ERT開始前後で純音聴力検査を受けた26例において、軽度-中等度難聴症例はERT開始12ヵ月後の聴力が4-7 dB改善し、一方、聴力正常例と高度難聴例では不変だったとあった。Sergiら²⁶⁾は20例 (男性11例, 女性9例) を25-73ヵ月フォローした結果を報告しており、結論として、ERT施行により聴力悪化はなかったとしている。近年ではGermainら²⁷⁾が10年間のERT下での重大な臨床イベントに関する検討を行っているが、聴力・耳鳴・めまいについての検討は行われなかった。ただし考察の部分で、聴覚障害などの生活の質に関わる症状についても今後検討されるべきである、という考えが述べられている。

我々は自施設における17症例34耳に関し、ERT開始前後の平均46.6ヵ月での純音聴力検査結果を比較検討した²⁸⁾(Fig. 6)。全例、ERT開始前の聴力は正常であった。統計学的には開始前後で有意差はなく、ERT施行中の難聴の進行はない結果となった。

以上より、ERT開始時に正常~軽度聴力障害であれば、聴力障害の出現を遅らせることや聴力障害を軽症化させる効果が期待できそうである。ただし、今までの報告では閾値改善は10 dB未満であり、さらなる検討が必要である。現在までの報告では統計学的に悪化はみられていないことから、ERTにより聴力障害の予防効果がある可能性が考えられる。一方で、ERT開始時既に高度難聴であった場合には、ERTを行っても聴力の改善は難しいということも示唆され、まずは発症や重症化を防ぐことが重要であると考えられる。

ERTが、ファブリー病における聴力障害、聴力の急性増悪、耳鳴やめまい症状に対して予防効果があるのか、今後の研究に期待したい。

IV. おわりに

ファブリー病における耳科症状について述べた。難聴、耳鳴、めまいは、生命予後への影響は

ないがQOLに関わる症状である。病態の理解と対応が重要であり，酵素補充療法等により耳科症状の発症が予防できるのかに関してもさらなる研究が望まれる分野である。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34: 236-42.
- Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30: 184-92.
- 小林正久, 小林博司, 大橋十也. ファブリー病・厚生労働省難治性疾患等政策研究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 編. ライソゾーム病・ペルオキシソーム病診断の手引き. 東京: 診断と治療社; 2015. p.54.
- Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005; 366: 1794-6.
- Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet*. 2004; 65: 299-307.
- Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, Beck M, Bichet DG, Brady RO, et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2010; 99: 283-90.
- Hughes DA, Ramaswami U, Barba Romero MÁ, Deegan P; FOS Investigators. Age adjusting severity scores for Anderson-Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2010; 101: 219-27.
- Desnick RJ, Iannou YA, Eng CM: alfa-Galactosidase A deficiency. Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet CL, Sly WS, et al. (eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. 2001: 3733-74.
- 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. 東京: 診断と治療社; 2021.
- 小林正久. ファブリー病診療ガイドライン 2020. 衛
- 藤義勝, 大橋十也 編. ファブリー病 UpDate 改訂第2版. 東京: 診断と治療社; 2021. p.171.
- Sakurai Y, Suzuki R, Yoshida R, Kojima H, Watanabe M, Manome Y, et al. Inner ear pathology of alpha-galactosidase A deficient mice, a model of Fabry disease. *Auris Nasus Larynx*. 2010; 37: 274-80.
- Keilmann A, Hegemann S, Conti G, Hajioff D. Chapter 25 Fabry disease and the ear. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hermann F, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
- Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36: 654-62.
- Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. 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.
- Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx*. 2009; 36: 627-32.
- Yazdanfard PD, Madsen CV, Nielsen LH, Rasmussen ÅK, Petersen JH, Seth A. et al. Significant hearing loss in Fabry disease: Study of the Danish nationwide cohort prior to treatment. *PLoS One*. 2019; 14: e0225071.
- Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U; FOS Investigators. : Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inher Metab Dis*. 2009; 32: 739.
- Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, , et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 161(1_suppl): S1-S45.
- Schachern PA, Shea DA, Paparella MM, Yoon TH. Otolologic histopathology of Fabry's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989; 98: 359-63.
- Noben-Trauth K, Neely H, Brady RO. Normal hearing in alpha-galactosidase A-deficient mice, the mouse model for Fabry disease. *Hear Res*. 2007; 234:10-4.
- Köping M, Shehata-Dieler W, Cebulla M, Rak K, Oder D, Müntze J, et al. Cardiac and renal dysfunction is associated with progressive hearing loss in patients with Fabry disease. *PLoS One*. 2017; 12: e0188103.
- 日本聴覚医学会. IV耳鳴の治療. 日本聴覚医学会 編. 耳鳴診療ガイドライン 2019年版. 東京: 金原出版; 2019. p.41-61.
- Köping M, Shehata-Dieler W, Schneider D, Cebulla M,

- Oder D, Müntze J, et al. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 137.
- 24) Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26: 787–94.
- 25) Hajioff D, Hegemann S, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 663–7.
- 26) Sergi B, Conti G, Paludetti G; Interdisciplinary Study Group On Fabry Disease. Inner ear involvement in Anderson–Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010; 30: 87–93.
- 27) Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015; 52: 353–8.
- 28) Komori M, Sakurai Y, Kojima H, Ohashi T, Moriyama H. Long-term effect of enzyme replacement therapy with fabry disease. *Int J Otolaryngol.* 2013; 2013: 282487.