PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY AND TYMPANIC MUSCLE REFLEX

KEIZO MASUDA, M. D.

Hara National Sanatorium, Hiroshima

YASUO HARADA, M. D.

Department of Otolaryngology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

- 1) Patients with Duchenne type of progressive muscular dystrophy were tested by audiometer and the reflex of tympanic muscles was measured with an impedance audiometer. The pathological changes of the tympanic muscles were examined by HE staining.
- 2) Duchenne type patients' audiograms showed a slight hearing loss in low tones, but there was none in the controls. We found this tendency increasingly in the older patients.
- 3) The latency and the time to reach the top in the middle ear muscle reflex did not differ very much between Duchenne type and the controls, but after the sound reflex ceased, the time to return to the basal line prolonged in the Duchenne type. This tendency increased as the patients were older.
- 4) The morphological changes in the tympanic muscles of Duchenne type patients were not so severe as compared with other parts of skeleton muscles.
- 5) Discussions were made on the above mentioned results in relation to the tympanic muscles and low tone hearing loss. It is a conclusion that the test of the tympanic muscle reflex in the patients with progressive muscular dystrophy can be a new method to determine the progressiveness of muscular dystrophy.

A82—0175—22522

進行性筋ジストロフィー症と耳小骨筋反射

国立療養所原病院

升田慶三

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

原田康夫

緒言

耳小骨筋は音響性の刺激により反射性に収縮する中耳腔内に存在する横紋筋で、鼓膜張筋と鐙骨筋より成るが、その生理学的意義に関しては古くから論争の続いている所である。

従って、進行性筋ジストロフィー症（以下D. M. P. と略す）の患者における耳小骨筋反射の検討は、この問題の解決に一つのヒントを与え得るのではないかと考え

た。更に、D. M. P. という疾病の本態の解明に、その患者の全身横紋筋の生理学的、病理学的な検討が数多くなされている。しかし乍ら比較的検索の容易な近位筋においては、早期より、ジストロフィー病変の進行が著明でその検討に難渋する。

これに反し、遠位筋とくに頭蓋周辺の小筋群は、末期迄、比較的よく筋線維が保たれている。これら小筋群の機能の変化を生理学的に検討することは意義深いと考え

るが、特に耳小骨筋においては、その音響性反射の発生は、患者の意志にかかわりなく起り、全く他覚的にその変化を追求出来る点に注目した。

そこで著者らは、国立療養所原病院入院中の D. M. P. 患者につき、オージオメータによる聴力検査を施行したところ、過去に中耳疾患なく、聴力障害を訴えない患者にはほぼ同年齢の対照児に比し、低音部のみ聴力の軽度の損失を示す者が多かった。

著者らはこの事実を、中耳伝音機構の中、D. M. P. 患者の場合に侵されると考えられる耳小骨筋との関連において追求して見た。

更に、D. M. P. 剖検例において、耳小骨筋を病理組織学的に検索したのでこれらの所見を併せて報告する。

実験方法

対象患者は国立療養所原病院入院中の D. M. P.

Duchenne 型患者の中、中耳疾患の既往のない者45名を選んだ。正常対照例としては、耳科的に異常のない当院入院中の一般慢性小児疾患者および勤務職員をこれにあてた。

1) 聴力検査はトリオ、オージオメーターモデル AS 19 を用い、トリオ聴力検査室モデル MS206 防音室内において施行した。

D. M. P. 患者は自力で押しボタンを押すのが困難なものが多いため、介助者がボタンを握り、患者は指で介助者の手に触れ、同時に介助者がボタンを押して信号を送ると云う方法をとった。対照例はすべて、通常の方法によった。全員気導および骨導検査を施行した。

2) 耳小骨筋反射は、インピーダンス法¹⁾により、Grason-Statdler 社製 1720 B オートアドミタンスメーターを用いた。刺激音としては、最高 90dB のオージオメータによる純音を用いた。

はじめに片耳に刺激音を与え、耳小骨筋反射の出現する最小の刺激音で閾値を測定し、次にこれより 10dB 強い音でこの反射を起させ、紙送り式レコーダーに描記した。

刺激音は 500Hz, 1kHz, 2kHz, 4kHz を用い、それぞれについて、はじめ10秒間、ついで3秒間の休息をおいて3秒間宛の刺激を10回加え、10秒休息後、最後に10秒間の刺激を加えて片耳の検査を終り、ついで反対耳にも同様の検査を行った。

描記した耳小骨筋反射のパターンは図1のごとくで、刺激開始より反射の出現迄の潜時、反射出現より振幅が

図1 耳小骨筋反射の正常パターン

最高に達する迄の時間、刺激の反復による反射パターンの変化、刺激終了より耳小骨筋が完全にはじめの位置に復する迄の時間を測定した。

3) 耳小骨筋の病理組織学的検索

D. M. P. Duchenne 型剖検例4例、先天型1例 計5例について開頭、脳摘出後、頭蓋底錐体部に電気鋸を入れ、側頭骨錐体部を外耳、中耳腔を含めて摘出し、直ちに10%ホルマリンに固定後、鐙骨筋および鼓膜張筋を摘出し、標本を作製した。

成績

I D. M. P. Duchenne 型聴力検査成績

表1のごとく、縦軸に聴力損出の程度、横軸に周波数を取り、各々の周波数における聴力損失を示した者の人数を楕円内に記入した。

250Hz, 500Hz における 15db 以上の聴力損失を示す者の数は、D. M. P. 45名中、250Hz で、両耳14名、右だけ3名、左だけ10名、500Hz で両耳4名、右耳4名、左耳6名で、これに対し、正常対照例は12名中、250Hz で左耳1名、500Hz では0名と明かに D. M. P. 群に低音域における聴力損失者が多い。

この変化の出現の年齢別の分布では、表2の如く、年齢の上昇と共に、250Hz, 500Hz の聴力損失者の出現が増加する。

II D. M. P. Duchenne 型耳小骨筋反射

耳小骨筋反射の出現は、D. M. P. Duchenne 型において、右耳で 1kHz, 90db 以内で、D. M. P. 45名中42名 93.3% と高率に検出し得たが、他の周波数では、その出現にはかなりのばらつきが見られた。

今回は、両耳の 1kHz における耳小骨筋反射の記録につき、年齢別に3群に分けて検討した。

第1群は8～12歳迄 15名、第2群は13～16歳迄 15

表 1 D. M. P. Duchenne 型患者の聴力

右 耳								
db \ Hz	125	250	0.5k	1k	2k	4k	8k	
- 5	5	9	16	14	14	13	20	
0	6	13	11	13	20	15	15	
+ 5	8	10	14	13	9	13	5	
+10	10	1	4	3	0	3	1	
+15	7	7		1	2	1	3	
+20	3			1			1	
+25	6							
+30								

左 耳								
db \ Hz	125	250	0.5k	1k	2k	4k	8k	
- 5	5	11	13	12	20	13	20	
0	6	12	17	14	11	16	11	
+ 5	9	9	10	10	11	11	8	
+10	4	5	1	5	1	1	0	
+15	10	6	4	3	2	3	2	
+20	5	1		1		1	0	
+25	6	1					2	
+30							2	

表 2 D. M. P. 患者の年齢と聴力

右 耳			
例 数	年 齢	125Hz	150db以上↓
Control	12	15～25歳	0
D.M.P. 軽 症	14	12歳以下	2
中等症	14	13～16歳	0
重 症	14	16～24歳	9

左 耳			
例 数	年 齢	125Hz	150db以上↓
Control	12	15～25歳	1
D.M.P. 軽 症	14	12歳以下	3
中等症	14	13～16歳	4
重 症	14	16～24歳	11

名, 第3群は17～25歳迄16名とした。D. M. P. Duchenne 型の横紋筋の変性消失の程度は進行性であり, 臨床症状からして, 大体年齢に比例して変化を示すと考

表 3 D. M. P. 患者の耳小骨筋反射パターンの変化
右耳

	1 kHz	T ₁ msec	T ₂ msec	T ₃ msec
Control	12	347.2	384.4	496.4
D.M.P. 軽 症	14	387.2	378.8	594.0
中等症	14	322.0	388.8	601.2
重 症	15	357.6	394.8	988.8

左耳

	1 kHz	T ₁ msec	T ₂ msec	T ₃ msec
Control	10	354.4	388.4	470.0
D.M.P. 軽 症	13	354.4	347.2	530.6
中等症	13	322.0	396.8	587.6
重 症	11	357.6	346.4	1141.2

えられるため, 第1群は軽症群に当り, 第2群は中等症群, 第3群は重症群と考えてよいであろう。

表3は夫々第1群(軽症群), 第2群(中等症群), 第3群(重症群)の各耳における潜時T₁, 反射がはじまってから, 最高に達する迄の時間T₂, 刺激が終ってから耳小骨がはじめの位置に復する迄の時間T₃の各群における平均値である。

T₁, T₂では各群の間に特に著明な変化は見られないが, T₃では, 第3群において, 第1群より時間の延長が明らかに認められる。第2群は両者の中間の値を示した。

耳小骨筋の疲労による反射振幅の変化については, 今回は刺激の反復が少なかったためか, 各群間に著明な差異を認めなかった。

III D. M. P. 耳小骨筋の病理組織学的検索

今回検索し得た D. M. P. Duchenne 型4例, 先天性1例の耳小骨筋の病理組織学的所見を通覧すると, Dechenne 型においては, 鑑骨筋, 鼓膜張筋共に他の部位の骨格筋と同様, 筋線維の大小不同, 変性消失, 筋鞘核の増加と中心移動, 結合組織および脂肪組織の増加を認める。しかし乍ら, その程度は各症例により差があり, 筋線維も殆んど正常に近い所見を示す軽度のものから, 筋線維の大半が変性, 消失したもの迄ある。特に鑑骨筋では, 筋線維の数および大きさも, 鼓膜張筋に比し小さいが病理組織学的所見では, 病変の程度は大体平行している。各症例間でもかなりの差が認められる先天性においては, Duchenne 型と同様の所見を認めるが, その病

図 2 呈示した症例の鏡骨筋
筋線維の変性消失と結合織の増加はかなり著明で、残存した筋線維は肥大を示すものがある。

図 3 正常者の鏡骨筋
他の部位の骨格筋線維に比し小径で筋線維の数も少い。

図 4 呈示した症例の鼓膜張筋
鏡骨筋と同様の筋線維の大小不同、変性消失と結合織ならびに脂肪組織の増加が著明である。

IV 症 例

D. M. P. Duchenne 型で聴力検査、耳小骨筋の検索後死亡、剖検した症例を呈示する。

高○敏○ 16歳 男子

両親に血族結婚なし。母方叔父が D. M. P. で死亡した。同胞なし。妊娠および分娩に特記すべき事なし。処女歩行1歳6月、3歳頃家人により、動揺性歩行、歩行が遅い、転倒し易い、飛び上がりができない等の歩行異常が気付かれている。7歳 広大小児科にて D. M. P. の診断を受け、直ちに国立療養所原病院筋ジストロフィー症病棟に入院している。

入院時体格、栄養共中等度、皮膚正常、眼科、耳鼻科的に異常所見なし、心肺腹部に特記することなし。腱反射は両下肢共消失、上肢は減退、病的反射なし。歩行は可能であるが脊柱の前弯、足関節の拘縮を認め、腓腹筋の仮性肥大あり、筋萎縮は腰、臀部、下腿に著明、血清 C. P. K 515、筋電図にて、筋原性のパターンを示す。

入院後歩行障害は漸次進行し、9歳歩行不能となり、以後車椅子生活となる。

筋萎縮はその後全身骨格筋に著明となり、脊柱の側弯、胸廓の変形等も進行し、これに心筋のジストロフィーによる病変が加わり、心肺機能不全のため死亡した。

16歳の時施行した聴力検査では、右耳 125Hz で +5db, 250Hz で +15db, 左耳 125Hz で +25db, 250Hz で +25db と低音部の聴力低下を認めた (図 5)。

耳小骨筋反射の所見では、1kHz の刺激で右耳 T_1 456msec, T_2 448msec, T_3 880msec で、左耳 T_1 360msec, T_2 380msec, T_3 860msec で正常者平均に比し両耳共 T_3 の延長を認める (図 6)。

病理学的所見では、全身骨格筋とくに近位筋に著明な筋線維の消失と共に、心筋においても、心筋線維の脱落と線維化が、とくに左室に著明に認められた。

耳小骨筋では図 2, 4, の如くで、他の 3 例の Duchenne 型に比し、変化は強かった。

考 按

耳小骨筋反射の聴覚における意義については、耳小骨筋の発見以来、数多くの研究者の主題であったが、未だ決定的な結論はない。

耳小骨筋の機能については、Intensity control theory, Frequency selection theory, Labrynthine pressure theory, Fixation theory 等があるが、現在では Protection theory をも含めた Intensity control theory が

変の程度はより軽度のようなのである。

図 2 は次に呈示した症例の鏡骨筋、図 3 は正常者のもの、図 4 は症例の鼓膜張筋である。

図 5

図 6 D. M. P. 症例の耳小骨筋反射

一般的に支持されている。

耳小骨筋は中耳腔に存在する人体最小の構紋筋で、鼓膜張筋、鐙骨筋の2筋よりなる。

これら両筋が機能上それぞれどのような役割を担うかについてもまた多くの議論のある所である。今回はその点には立ち入らず、D. M. P. 患者の特異な聴力低下とその意義及び耳小骨筋反射につき論じたい。

D. M. P. は遺伝性、家族性の疾患で、近位筋から発症、進行性に全身横紋筋の変性消失に至る疾患で、特に Duchenne 型は幼児期に発病し、その進行は速く、20歳迄に約80%が死亡する悪性の経過をとるものである。

著者らの剖検11例による全身横紋筋の検索では、筋線維の変性消失による残存筋実質は、四肢近位筋で5~30%と最も高度、頭部、横隔膜、肋間筋で、50~70%、手指、足部の筋で50~80%、舌筋、食道の横紋筋では75~90%と最も軽かった³⁾。

D. M. P. において、発病初期から、耳小骨筋にも dystrophic な侵襲は当然考えられる所であるが、D. M. P. 剖検例における耳小骨筋の病理組織学的所見からは、末期においても、他の骨格筋に比し、その病変が極めて軽度であることを知り得た。

D. M. P. Duchenne 型患者の聴力検査及び耳小骨筋反射の検索は、生理的状态で、中耳伝音系の中で、耳小骨筋のみ選択的に侵された状況での検査であり、これ迄多数の研究者が行った実験動物に外科的操作を加えたもの、あるいは手術時麻酔下の人体においてなされた検査とは異った意義があると考えられる。

はじめに中耳疾患の既往のない、知能の正常な Duchenne 型 D. M. P. 患者の気導聴力において、低音域の聴力損失を示すものの比率が、正常健康者に比し、高い事実について考えると、一般に低音域の聴力損失は、検査時の種々外的条件が考えられ、その断定には慎重を要する所であるが、今回著者らの行った検査では、Duchenne 型患者と対照者とを同時に、同じ条件で検査を行ったものであり、同年齢の対照正常者にはこのような結果を示さなかったことから意義があるとした。

更にこの低音域の聴力損失は Duchenne 型患者の中でも、耳小骨筋の変化がより著明と考えられる高齢者群において、その発現の比率の高いことに注目した。

G. Liden⁴⁾ は Stapedectomy の患者が騒音下で会話音の弁別能力の低下することを知り、鐙骨筋には、その収縮により低音の蝸牛への伝達を低下させ、高音の聴力を高めると考えている。

Simmon & Beatly⁵⁾ は鐙骨筋の収縮により生ずる amplitude modulation が音の分析又は注意の維持を助けるのではないかと推察している。

Smith & Roger⁶⁾ らは精神生理学的な実験で、耳小骨筋の収縮は低周波数の音響の聴覚閾値を上昇させると報告している。

著者らは、D. M. P. Duchenne 型の聴力検査の結果から、耳小骨筋には、聞きとり難い程微弱な低音を、その収縮によってよりよく聞き分ける作用があると推察した。

生物界における耳小骨筋の存在意義を考えるならば、聴覚のもつ鋭敏性からして、過大音響から内耳を保護する必要は当然考えられ⁷⁾、これ迄の耳小骨筋反射の実験もその点を強調しているものが多い。人類出現期の自然界におけるこのような過大音響は、火山の爆発、落雷等比較的稀な現象であり、むしろ初期の人類にとり必要なことは、自然の環境で外敵から身を守り、獲物の存在を速やかに察知することであり、極めて微弱な音響にも注意を集中する必要から、耳小骨筋が耳介と共にこの目的で重要な働きをなすことは肯ける所である。

次に D. M. P. Duchenne 型における耳小骨筋の機能的変化は当然耳小骨筋反射の変化として測定し得る筈であり、この目的のために、著者らはインピーダンス法を用いて、耳小骨筋反射を検索した。

この検査に際して、患者らが身体的に衰憊した状態にある者が多いため、音響刺激として最高 90db 迄の純音を使用し、耳小骨筋の疲労による影響を見るための反復刺激に制限を加えざるを得なかった。

Duchenne 型においては、年齢が進むと共に耳小骨筋の dystrophic な変化も進行するものとの推測から、耳小骨筋反射の成績を年齢別に、軽、中等、重症の3群に分けて検討した。

潜伏期、刺激がはじまってから反射の振幅が最高に達する迄の時間では、予想に反し、正常群、各年齢群の間に著明な変化はなかったが刺激が終ってから耳小骨筋が弛緩した状態に復する迄の時間では、重症群に著明な延長が認められた。この意義については、dystrophic な変化を起している横紋筋の一般的な病態生理学的特性にもとづくものであろうと解釈している。

Duchenne 型においても、耳小骨筋反射が正常者と殆んど変わらず、平均 75db 音響刺激で出現する事実は耳小骨筋の病理組織学的所見からも明らかなごとく、その変化が他の部位の横紋筋に比し、極めて軽いことによるも

ので、機能の低下として我々が予想した長時間の音響負荷による易疲労性の確認は、今回の実験での負荷の程度では、重症群において軽度の疲労による変化が推測されずに留まった。

最後に Duchenne 型 D. M. P. の耳小骨筋反射の臨床的応用の可能性について言及したい。

日常臨床において、D. M. P. 患者の筋力の消長を知るために、筋力テスト、握力、歩行能力、四肢の挙上持続時間等が検査されているが、これらは精神的な影響を受け易く、純粹に客観的なデーターとなり難い面がある。これに反し、耳小骨筋反射の際の刺激が終ってから、耳小骨筋が旧の状態に復する迄の時間の変化を用いるならば、本人の意志にかかわりなく、この筋の機能の変化を推測し得る筈である。

この値は、将来 D. M. P. に対し有効な薬剤が開発された場合、その薬物の効果判定の手段としても、筋生検、筋電図検査と共に使用し得る可能性がある。

参 考 文 献

- 1) Metz O: Studies on the contraction of the tympanic muscles as indicated by changes in the impedance of the ear. Acta Oto-laryngol. 39; 397-405, 1951.
- 2) 中田将風: 音響性耳小骨筋反射に関する研究 日耳鼻 71; 34-47, 1978.
- 3) 升田隆三: 筋ジストロフィー患者の病理組織学的研究 広島医学雑誌掲載予定
- 4) Liden G et al.: Significance of the stapedius reflex for the understanding speech. Acta Oto-laryngol. Suppl. 188; 275-279, 1963.
- 5) Simmons F B et al.: Theory of middle ear muscle function at moderate sound level. Science 138, 590, 1962.
- 6) Smith H D: Audiometric effect of voluntary contraction at the tensor tympanic muscle. Arch Otolaryngol. 38; 369, 1943.
- 7) Reger S N: Effect of middle ear muscle action on certain psychophysical measurements. Ann. Otol. 69; 1179, 1960.
- 8) Cancura W: Der Einfluss der Binnenohrmuskulatur auf die Schallübertragung im Mittelohr. Monatschr Ohrenheilk laryng Rhinol 104; 3, 1970,

(原稿受付 昭和53. 8. 26日)

別刷請求先 〒734 広島市霞 1-2-3

広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室 原田 康夫