Laurence-Moon-Biedl 症候群の神経耳科学的検討

浜の町病院耳鼻咽喉科

村 塚 幸 穂

九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：上村卓也教授）

西 平 修，井 上 裕 章，小 宗 静 男

NEURO-OTOLOGICAL STUDY OF LAURENCE-MOON-BIEDL SYNDROME

YUKIO MURATSUKA, M.D.

Department of Otolaryngology, Hamanomachi Hospital, Fukuoka

OSAMU NISHIHARA, M.D., HIROAKI INOUE, M.D and SHIZUO KOMUNE, M.D.

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

Two siblings of Laurence-Moon-Biedl (L-M-B) syndrome with nystagmus and/or sensorineural hearing loss were reported. One sibling had a slight hearing impairment as well as gaze and rebound nystagmus. The auditory brainstem responses (ABR) showed increased latencies of wave V on both ears. The optokinetic nystagmus (OKN) was limited toward the both horizontal sides. Nystagmus was superimposed on the eye tracking movement. Ocular hypermetria was observed, with bilateral weakness of caloric responses and even a failure of visual fixation suppression. Another sibling had a left-beating spontaneous nystagmus. The latencies of wave V of ABR were prolonged in both ears. The leftward OKN was limited and bilateral saccadic pursuits observed on eye tracking test. These results suggest that cerebellar or brain-stem lesions may be involved in L-M-B syndrome.

Key words: Laurence-Moon-Biedl 症候群, 感音難聴, 眼振,
小脳・脳幹障害

A94-0022-20502

1. はじめに

Laurence-Moon-Biedl 症候群（以下、L-M-B 症候群と略す）は、肥満、網膜色素変性症、知能低下、生殖器發育不全、多指（趾）症、および遺伝性または家族内発生の 6 主徴を有する比較的まれな疾患であり、常染色体性劣性遺伝によると考えられているが、その病因はいまだ明らかではない。石川¹⁾によれば、わが国では 1979 年までに 241 例が報告されている。

一般に、L-M-B 症候群の患者の聴力はほとんどが正常で、難聴をきたすものは少ないと言われている。

る²⁾³⁾⁴⁾。一方、本症候群に眼振を合併した例は、Laurence & Moon⁵⁾の最初の報告例をはじめとして比較的多い。今回我々は、難聴あるいは眼振を呈してきた本症候群の姉妹発症例を経験し、それらに対し神経耳科学的検討を加えたので、その結果を報告する。

2. 症 例

症例 1 35 歳，女性

主訴：両難聴，めまい

家族歴：両親がいとこ婚，さらにその両親同士がいとこ婚。

図1 症例1のオーディオグラム

図2 症例1の rebound nystagmus の ENG 記録
右方視で右向きの眼振が認められ、正中視へ戻すと(矢印)左向きに rebound nystagmus が出現した。

とこ婚である。

現病歴：幼少時より肥満傾向があった。小学生時代に視力低下が出現し、14歳の時網膜色素変性症の診断を受けた。20歳を過ぎた頃から体重が著明に増加し始め、月経も不順となった。1983年1月、精査目的で九大第一内科に入院し、子宮発育不全も認められたため、本症候群と診断された。その頃より軽度の難聴と時々起立時にふらふら揺れるような感じのめまいを自覚していたが、吐き気はなかった。症状が徐々に悪化してきたため、1986年5月、九大耳鼻科を受診した。

局所所見：鼻、咽喉頭には異常を認めなかった。両鼓膜は軽度に混濁していた。

検査成績：耳単純X線検査上、両乳突蜂巣の発育は不良であった。内耳道拡大はみられなかった。ティンパノグラムはAs型を示した。純音聴力検査では軽度の両感音難聴を認め(図1)、自記オーディオメトリーは Jerger I 型を示した。起立検査では両脚開眼はできたが、片脚開眼はできなかった。注視時眼振検査では、

図3 症例1の a) OKN b) ETT の ENG の記録
a) OKN は左右両方向とも45°/sec の刺激で解発不良であった。中段の mark は刺激線条の動きを示す
b) ETT は左右両方向とも nystagmus の superimpose が認められた。

図4 症例1の a) 2点交互視 b) visual suppression の ENG 記録
a) $\pm 20^\circ$ の2点交互視において左方視時に ocular hypermetria が認められる(矢印)。
b) 左耳氷水刺激時に暗所開眼より明所1点固視をさせると(矢印)、温度眼振は逆に増強する。

左右注視方向性の水平回旋混合性眼振を認めたが、正中、上方、下方視では眼振は見られなかった。これらの眼振は側方視を持続させると減弱していく傾向が見られ、さらに図2に示したように右方視より正中視に戻ると rebound nystagmus が出現した。フレンツェル眼鏡下で左向き水平性の自発眼振を認めたが、閉眼および暗所開眼下では自発眼振はみられなかった。頭位

図5 症例1のABR(聴性脳幹反応)
75dBHLのクリック音刺激による。I, III, V
は各波を表している。

図6 症例2のa) OKN b) ETTのENG記録
a) 45°/secの刺激で右方向へのOKNは解発良
好であるが、左方向へは解発されていない。
b) ETTはsaccadic pursuitを示している。

眼振、頭位変換眼振はともに認められなかった。視運動性眼振(OKN)は30°/secの視運動刺激では解発されたが、45°/secおよび60°/secでは左右両方向とも解発不良であった(図3 a))。inversionは認められなかった。視標追跡検査(ETT)は左右両方向とも眼振のsuperimposeが認められた(図3 b))。2点交互視検査では左方視時にocular hypermetriaがみられた(図

4 a))。20°C少量注水法による温度眼振検査では両側とも反応低下の所見が得られた。さらに氷水を用いてvisual suppression testを行ったところ、その値は左耳が-62%(図4 b))、右耳が-8%と明所固視時に温度眼振が逆に増強した。視力は裸眼にて右0.04、左0.03で矯正困難、視野は約15°で周辺視野狭窄が著明であった。

経過：以上の検査結果より小脳・脳幹障害が疑われたためABR(聴性脳幹反応)検査を行ったところ、波形には異常を認めなかったものの、V波の潜時が右耳6.20msec、左耳6.24msec、さらにI-V波間の潜時が右耳4.72msec、左耳4.76msecと延長傾向を示した(図5)。しかし、頭部CT検査や他の脳神経学的検査では明らかな異常を認めなかった。

症例2 32歳、女性

主訴：左耳鳴

家族歴：症例1の妹である。

現病歴：4歳頃より視力低下と夜盲があり、11歳の時、網膜色素変性症と診断された。12歳以後体重のみ増加し始め、25歳以後は月経不順となった。1983年1月九大第1内科にて姉とともに本症候群と診断された。30歳頃から左耳鳴を自覚するようになり、精査目的で1986年5月九大耳鼻科を受診した。めまいや難聴の訴えはなかった。

局所所見：鼻、咽喉頭、両耳のいずれにも明らかな異常を認めなかった。

検査成績：耳単純X線検査では両乳突蜂巣の發育がやや不良であった。純音聴力検査はほぼ正常であったが、ティンパノグラムは両耳ともAs型を示した。平衡機能検査では異常を認めなかった。視力は裸眼にて左右とも0.01、矯正後も右0.02、左0.04であった。視野は約7°と求心性視野狭窄が認められ、約15°の交代性外斜視があった。

経過：1986年8月上旬に、仰臥位から側臥位になった際周囲が大きく揺れるような感じのめまい発作が数秒間生じ、以後数回反復した。しかし、いずれの場合も蝸牛症状の随伴はなく、意識障害や吐き気、手足のしびれもなかった。また純音聴力にも変動はみられなかった。同年9月8日耳鼻科受診時には、左向き自発眼振を認めた。起立検査では片脚閉眼はできたが、片脚閉眼はできなかった。OKNは30°/secおよび45°/secの刺激では右方向は解発良好だったが、左方向は解発不良で(図6 a))、60°/secでは両方向とも解発不良となった。inversionは認めなかった。さらに片側を遮眼

し片眼視で OKN を行っても、反応は両眼視の場合と同様の結果であった。ETT は両方向とも saccadic pursuit を示した (図6 b))。ABR 検査では V 波潜時が右 5.66msec, 左 5.80msec, I—V 波間潜時が右 4.22 msec, 左 4.32msec と延長傾向を示した。しかし、頭部 CT 検査や他の脳神経学的検査では異常は認められなかった。

3. 考 察

1866年に Laurence & Moon⁵⁾が網膜色素変性, 知能低下, 性器発育不全, 下肢運動障害 (spastic paraplegia) および眼振を伴った 3 人の兄弟と 1 人の妹の計 4 例を報告した。その後, Bardet⁶⁾や Biedl⁷⁾によりさらに多指 (趾) 症や肥満を合併した類似の症例が報告されるに及んで, 前述した 6 主徴を合わせ持つ疾患は Laurence-Moon-Biedl 症候群と呼ばれるようになった。しかし, 近年 Laurence & Moon の症例と Bardet や Biedl の症例は本質的に別のものであるとする考えが出され, McKusick⁸⁾は多指 (趾) 症を持つ Bardet-Biedl 症候群と, 持たない Laurence-Moon 症候群とを区分することを提唱したが, いまだ統一見解はなっていない。

L-M-B 症候群の病因としては視床下部の障害などが推定されているが, 依然として詳細は不明である。L-M-B 症候群では 6 主徴がすべて揃って出現することは少なく, そのうち 4 徴候を認めれば本症候群と診断してよいとされている⁹⁾。今回の 2 症例も, 網膜色素変性症, 肥満, 家族内発生, 子宮発育不全の 4 徴候があったことから L-M-B 症候群と診断され, さらに McKusick による分類の Laurence-Moon 症候群に相当するものと考えられる。

一般に, L-M-B 症候群に感音難聴を伴うことはきわめて少なく, その発現頻度は 5 %以下と言われている²⁾³⁾⁴⁾。しかしながら Burn¹⁰⁾は本症患者が先天性の感音難聴を合併する確率は, 全人口に対し同難聴が出現する確率よりおよそ 30 倍高いことを報告し, L-M-B 症候群と感音難聴との間に何らかの関連がある可能性を示唆している。症例 1 に認められた感音難聴は, その病歴から考えて先天性とは考えにくいものの, 他に難聴を起こす要因がみあたらないことから, L-M-B 症候群に合併してきたものと考えられた。さらに ABR 検査において, 症例 1, 2 とともに両側の V 波潜時および I—V 波間潜時がいずれも延長傾向を示しており, 脳幹障害の存在が推測される。

一方, 眼振の発現率は 20 %以上と比較的高く³⁾, L-M-B 症候群の副症状の 1 つとされているにもかかわらず, その正確な報告はほとんどなく, その原因も高度の網膜病変に基づいた視力・視野障害による 2 次的なものとして片づけられていることが多い。今回の症例では表 1 に示したように, 各種平衡機能検査において病的眼振や異常眼球運動が観察された。症例 1 では, 左右注視方向性眼振が側方視を持続させると減弱していく傾向を示し, これは rebound nystagmus や ocular hypermetria とともに小脳障害の存在を強く示唆する所見である。さらに, visual suppression の減少ないし消失は前庭小脳の障害によって生じるとされているが, Takemori ら¹¹⁾は温度眼振が明所固視時に逆に増強するという現象は, 橋の傍正中帯 paramedian pontine reticular formation (PPRF) が障害された時に多く見られると述べている。これらの所見および明らかな平衡障害の存在と ABR の結果を総合すると, 症例 1 の場合小脳・脳幹に何らかの異常が存在すると

表 1 症例 1 (姉) と症例 2 (妹) の神経耳科学的検査所見の比較

	症 例 1 (姉)	症 例 2 (妹)
感 音 難 聴	(+)	(±)
ABR	V 波の潜時が延長	V 波の潜時が延長
眼 振	左右注視方向性眼振 rebound nystagmus (+)	左向き自発眼振
OKN	両方向で解発不良	左右方向で解発に差
ETT	眼振が superimpose	saccadic pursuit
2 点交互視	ocular hypermetria	異常なし
温度眼振	両側反応低下	ほぼ正常
visual suppression の障害	両側とも (+)	(—)

考えられる。一方、症例2で認められた神経耳科学的異常は、左向き水平性自発眼振、ETTの両方向への同程度のsaccadic pursuitおよびOKNの特に左方向への解発不良の3点である。これらの所見、特にETTとOKNの異常は一般に小脳・脳幹障害の存在を示すものとされているが、本症例においては同時に存在する高度の視力障害と求心性視野狭窄、交代性外斜視のために、ただちに小脳・脳幹障害によるものと診断することはできない。すなわち、高度の視力障害によりETTがsaccadic pursuitとなり、OKNの解発が抑制されることがあるのはよく知られた事実である¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。しかし、本症例ではOKNの解発に左右方向で明らかな差が認められており、この左右差は視力障害や求心性視野狭窄¹⁵⁾では説明することはできないと考えられる。斜視とOKNの左右差については、筒井ら¹⁶⁾が斜視または弱視患者に片眼刺激のOKNを行った結果によると、弱視を伴わない斜視患者31例のうち左右方向OKNに差があったものは1例もなく、斜視と弱視を合併した32例中2例(6.2%)に一方向への解発不良を認めただけであった。本症例は網膜色素変性症という器質的疾患を有するために、弱視とはいえないが弱視患者に見られるような眼運動や視覚に関連した末梢性、中枢性の異常が存在する可能性は否定できない。そのために本症例を筒井らの斜視のみの場合の結果に照合させてよいのか、それとも斜視と弱視の合併した場合として考えるべきなのかは不明である。しかしいずれにせよ、斜視のみ、または弱視を伴う斜視のどちらの場合でも、OKNの左右差を示すことは少ないと言えるので、本症例の場合は小脳・脳幹障害がOKNの左右差の主な原因である可能性が高い。

文献的にも、我々の症例があてはまると考えられるMcKusickの分類によるLaurence-Moon症候群についてみた場合、眼振にataxiaを合併する例が多く¹⁷⁾、このことは本症候群にみられる眼振が小脳・脳幹障害によることを裏付けるものだと考えられる。しかし現在に至るまで、ataxiaや眼振所見に対応するような小脳・脳幹の病変は本症患者の系統的剖検からは見出されていない¹⁸⁾¹⁹⁾。

以上述べたごとく、今回の姉妹発症例の神経耳科学的検査により、L-M-B症候群、特にLaurence-Moon症候群において小脳・脳幹障害の存在が示唆された。したがって、今後本症候群患者に対しては神経耳科学的検討が必要であると考えられる。

4. ま と め

今回、難聴あるいは眼振を合併してきたLaurence-Moon-Biedl症候群の姉妹発症例を経験し、これらに対し神経耳科学的検査を行った。その結果、同症候群には小脳・脳幹の障害が存在する可能性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) 石川勝憲: Laurence-Moon-Bardet-Biedl 症候群. 日本臨床 40 (臨時増刊号): 356-357, 1982.
- 2) Alström CH, Hallgren B, Nilsson LB et al: Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness. A specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. A clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. Acta Psychiatr Neurol Scand 34 (Suppl 129): 1-35, 1959.
- 3) Cantani A, Bellioni P, Bamonte G et al: Seven hereditary syndromes with pigmentary retinopathy. A review and differential diagnosis. Clin Pediatr 24: 578-583, 1985.
- 4) Edwards JA, Sethi PK, Scoma AJ et al: A new familial syndrome characterized by pigmentary retinopathy, hypogonadism, mental retardation, nerve deafness and glucose intolerance. Am J Med 60: 23-32, 1976.
- 5) Laurence JR, Moon RC: Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the same family, and accompanied by general imperfections of development. Ophthalmol Rev 2: 32-41, 1866.
- 6) Bardet G: Sur un syndrome d'obesite infantile avec polydactylie et retinite pigmentaire. Thesis, Paris 470, 1920.
- 7) Biedl A: Ein Geschwisterpaar mit Adiposo-Genitaler Dystrophie. Dtsch Med Wochenschr 48: 1630, 1920.
- 8) McKusick VA: Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1975.
- 9) Blumel J, Kniker WJ: Laurence-Moon-Biedl syndrome. Review of the literature and a report of five cases including a family group with three affected males. Tex Rep Biol Med 17: 391-410, 1959.

- 10) Burn RA : Deafness and the Laurence-Moon-Biedl syndrome. Br J Ophthalmol 34 : 65-88, 1950.
 - 11) Takemori S, Aiba T, Shizawa R : Visual suppression of caloric nystagmus in brain-stem lesions. Ann NY Acad Sci 374 : 846-854, 1981.
 - 12) Noorden GK, Mackensen G : Pursuit movements of normal and amblyopic eyes. An electro-ophthalmographic study. I. Physiology of pursuit movements. Am J Ophth 53 : 325-336, 1962.
 - 13) Noorden GK, Mackensen G : Pursuit movements of normal and amblyopic eyes. An electro-ophthalmographic study. II. Pursuit movements in amblyopic patients. Am J Ophth 53 : 477-487, 1962.
 - 14) Seniakina AS : Disturbance of optokinetic nystagmus in patients with various types of horizontal squint. (Rus.) Oftalmol Zh 29 : 55-61, 1974.
 - 15) 三好豊二, 白戸 勝 : 眼球運動における視野欠損の部位・広さの意義. 鈴木淳一編 : 脳と平衡障害. 篠原出版, 東京, 1981, 91-118頁.
 - 16) 筒井 純, 深井小久子 : 視神経交叉比異常と斜視. 臨眼 31 : 549-552, 1977.
 - 17) Schachat AP, Maumenee IH : Bardet-Biedl syndrome and related disorders. Arch Ophthalmol 100 : 285-288, 1982.
 - 18) McLoughlin TG, Shanklin DR : Pathology of Laurence-Moon-Biedl syndrome. J Pathol Bact 93 : 65-79, 1967.
 - 19) 額田 均, 大坂 彰, 古和久幸, 田崎義昭 : Laurence-Moon-Biedl 症候群の 1 剖検例. 日内会誌 63 : 63-69, 1974.
-
- 稿を終えるにあたり, ご協力をいただいた九州大学医学部第一内科学教室坂田利家先生に深く感謝致します。
本論文の一部は, 第32回日本オージオロジー学会において口演した。
-
- (1990年5月15日受稿 1990年8月27日受理)
別刷請求先 〒810 福岡市中央区舞鶴3-5-27
浜の町病院耳鼻咽喉科 村塚幸穂