原田病における自己免疫性内耳障害

飯野ゆき子・中井 淳仁・王 娜亜

鳥山 稔

Autoimmune Inner Ear Dysfunction in Harada Disease

Yukiko Iino, Atsuhito Nakai, Naya Wang
and Minoru Toriyama

(National Medical Center)

Vogt-Koyanagi-Harada disease is an autoimmune disorder involving melanocytes in the eye, ear, skin and meninges. We report a 35-year-old female who complained tinnitus, fluctuating hearing loss and vertigo following sudden onset of uveitis. Neurotological examinations revealed that these ear symptoms were of inner ear origin, and her clinical course resembled that of Ménière's disease. These clinical findings suggested that the dysfunction of the inner ear is caused by endolymphatic hydrops, which resulted from autoimmune response against melanocytes.

Key words: Vogt-Koyanagi-Harada disease, autoimmune, melanocyte, inner ear dysfunction

はじめに

Vogt-小柳-原田病は眼、内耳、皮膚、髄膜等、メラノサイトを含む器官を冒す系統的疾患として知られており、特発性のブドウ膜炎として発症することが多い。メラノサイトを含む内耳もその病変の場となることから、耳鼻科領域でも以前よりいくつかの報告がなされている。近年の研究にて、眼を始めとする諸器官におけるメラノサイトに対する自己免疫反応が本症の病態と考えられてきている。また最近は、大動脈炎症候群等の自己免疫疾患に伴った感音難聴の報告が相継いでおり、その内耳病態に関して

論じられているが、いまだその機序に関しては不明な点が多い。今回我々が経験したVogt-小柳-原田病の一症例は、反復性のめまいと変動する感音難聴、それに髄膜症状、脱毛と、眼症状以外にも多彩な症状を伴っていた。その聴覚及び平衡機能の経過を追ったところ、極めて興味深い所見を示し、Vogt-小柳-原田病における内耳病態を推測しうる貴重な症例と考えられたため、免疫血清学的検査も加え報告する。

症 例

症例：37才，女性。

主訴：右眼充血，右霧視，両側耳鳴。

既往歴：小児期に急性中耳炎。

現病歴：昭和62年8月初旬，右眼の充血，霧視にきづいた。その後近医眼科受診，点眼薬を処方されるも改善せず，9月初旬，両側の高度視力低下をきたし，耳鳴，頭痛，眼痛も出現したため，62年9月16日国立病院医療センター眼科を受診，精査の結果Vogt-小柳-原田病と診断され，翌日入院となった。入院当日より，水性プレドニンの点滴静注とデカドロンの結膜下注射が開始された。9月18日両側耳鳴があるため耳鼻咽喉科に紹介となった。

初診時眼科の所見：視力は右0.1，左0.01。前房には炎症細胞が出現し，虹彩炎の所見を呈

していた。また眼底は，右下方周辺部に網膜剝離が見られた。

初診時耳鼻科的所見：両側鼓膜正常。その他，鼻，口腔，咽喉頭等には著変はなかった。また耳レ線でも中耳，内耳道に異常を認めなかった。純音聴力検査では，両側とも軽度の高音障害型感音難聴を示していたが，フレンツェル眼鏡下では自発，誘発眼振は観察されなかった。

検査所見：末梢血，生化学，尿所見は異常を認めず。赤沈は1時間値15，2時間値40。CRP 0.4。免疫血清学的検査では，IgA492.3(↑)，IgG1328.6，IgM489.1(↑)，IgD2.6，C3 161.3(↑)，C4 30.9。IgG抗dsDNA93，

① 昭和62年9月18日

② 昭和62年11月4日

③ 昭和63年1月7日

④ 昭和63年3月31日

図1 聴力像の推移

IgM抗dsDNA41, IgG抗ssDNA152(↑), IgM抗ssDNA224(↑). 末梢血リンパ球のサブセットはOKT4 53.4%, OKT8 20.6%でOKT4/OKT8比は2.59(↑)であった. 腰椎穿刺での髄液検査では細胞数270/3と増多が見られ, ほとんどがリンパ球であった. また血清, 髄液ともウイルスの抗体価の有意な上昇を見なかった. HLA抗原のタイピングの結果は, A-2, AW-24, BW-35, BW-55, CW-1, CW(-), DR-4, DRW-8, MT-2, MT-3であった.

経過: プレドニンの静注により9月30日には網膜剝離は消失し, 前眼部の状態も悪化をみないため, プレドニンは経口投与となり徐々に漸減されていった. 11月初旬, 前眼部炎症の遷延化のみで眼底所見はかなり改善したためプレド

ニンは一日量5mgとなった. しかし11月3日起床時に突然悪心, 嘔吐を伴う回転性めまいが生じ歩行不能となったため, 当科再来となった. ふらふら感は持続し難聴, 耳鳴も伴った. その後も数回のめまい発作が起こり耳鳴の悪化をみたためプレドニンを増量したところ, 難聴は徐々に回復しめまいも体位変換時に時々生ずるくらいとなった. しかし両側の耳鳴に改善は見られなかった. また9月中旬から始まっていた脱毛も徐々に軽快の方向に向かった. 12月24日の眼底所見は色素脱出による夕焼け状を呈していた. また白髪も現れてきた. 軽度の浮動感と耳鳴があるものの, 眼科的には前房, 眼底とも安定したため, 63年2月13日でプレドニンの投与は中止し63年3月11日眼科を退院となった. し

昭和62年11月18日

昭和63年1月25日

自発眼振

自発眼振

頭位・頭位変換眼振

頭位・頭位変換眼振

暗所・暗算負荷

視標追跡検査: 正常
2点交互注視検査: 正常
視運動性眼振検査: 正常
温度眼振検査 (20°C, 20ml)
右 170秒
左 60秒
両側とも視性抑制有り

暗所・暗算負荷

視標追跡検査: 正常
2点交互注視検査: 正常
視運動性眼振検査: 正常
温度眼振検査 (10°C, 20ml)
右 250秒
左 180秒
両側とも視性抑制有り

図2 ENG検査

かし3月中旬再び左耳鳴が高度となり, 耳鼻科再来時には水平性の左向きの自発眼振も見られた. 3月下旬には, 耳鳴の増強と共に聴力の悪化, めまい感を訴え歩行時左側に偏倚するようになった. しかし, 眼症状が悪化していないため非ステロイド系の消炎酵素剤で様子を見ていたところ, 5月の検査時には初診時と同程度の高音障害型感音難聴を示すのみとなった. また白髪は見られたが皮膚の白斑はない. 現在も引き続き経過を観察中である.

神経耳科学的所見: 純音聴力検査の推移を図1に示す. 11月初旬のめまい発作の後聴力の低下をみたがその後徐々に回復していった. しかし3月に再び域値の上昇を見ている. 語音最高明瞭度は右80% (90dB), 左80% (65dB). SISI では補充現象陽性. 自記オーディオ検査では Jerger I 型. グリセロールテスト陽性. ABRではI波からV波の出現を見, I-V間隔も正常であった. 11月3日のめまい発作直後にはフレンツェル眼鏡下で左向きの水平性の自発眼振が認められた. しかし11月18日のENG検査時(図2)には注視眼振は消失していたが,

暗所及び暗算負荷時には左向きの水平性眼振が認められた. また頭位, 頭位変換眼振では, 潜伏時間を有し方向交代性で垂直成分を伴った眼振も認めたが, 小打性のため回旋成分が含まれているか否かははっきりしなかった. 温度眼振検査では左反応低下を認めた. 自覚的にはめまいもかなり軽快した12月3日の検査時でも, 暗所, 暗算負荷にて左向き眼振が認められ(図3), また頭位, 頭位変換眼振では垂直成分を伴った眼振もひき続き見られた(図4). この暗所での左向き自発眼振はかなり長期間存在した.

考 案

Vogt-小柳-原田病は, 急激な経過で発症するブドウ膜炎に頭髮の脱毛, 白髪, 皮膚の白斑という皮膚症状や, 難聴, めまい等の耳症状, そして髄液の細胞増多を伴う髄膜症状を呈する全身疾患である. 耳症状は比較的多く随伴する症状で, 発症から4週間以内に80%の患者に何らかの難聴が見られたとの報告¹⁾がある. 土田ら²⁾の報告では, 聴力検査を試行した Vogt-小柳-原田病患者41例中35例に感音難聴が認められ, その障害の程度は40dB以内の軽度難聴が

図3 ENG検査(昭和62年12月3日)
暗所開眼にて左向き水平性眼振が認められる.

83%を占めたとしている。しかし全聾を呈した症例も報告されている³⁾。聴力像は本症例も同様であるが高音障害型が多い⁴⁾。本症例に関しては、語音明瞭度検査, SISI, 自記オーディオ検査, ABRなどの結果から、後迷路性難聴の所見には乏しく補充現象陽性であることから内

耳性難聴の可能性が高い。現在までの報告を見ても、聴力障害は何れも内耳性と考えられている^{4)~6)}。しかし、治療による眼症状の回復とほぼ時を同じくして多くは2~3カ月以内に難聴の回復を見る場合が多いが難聴が高度の症例ではこれが数年に渡ることもある。

図4 ENG検査（昭和62年12月3日）
頭位眼振（左下）で垂直成分を伴った左向きの眼振が認められる。

前庭症状は蝸牛症状に比較すると発現する率は低い様である。土田ら²⁾が報告した41例中、自覚症状としてめまいを訴えたものは僅か3例のみであり、また平衡機能検査を施行した7例中6例は異常所見が認められなかった。本症例は回転性のめまい発作を数回反復しその後もしばらく浮動感が持続した。左向きの注視眼振が認められ、それが消失した後もENG検査では暗所、暗算負荷で左向きの自発眼振がかなり長期間観察された。また温度眼振検査では、左反応低下を呈している。吉本ら⁴⁾が報告した3症例はいずれも温度眼振検査で一側のCPを呈したが、河田ら⁷⁾はDPが認められる場合が多くまた頭位眼振も多く発現することから、障害部位としては耳石器官が病変の主体であるとしている。本症例も頭位及び頭位変換眼振が長期間認められ、この眼振は垂直成分を伴うことから中枢性の可能性も否定できないが潜伏時間を有し、更に他の検査にて中枢性障害の所見に乏しいことから、やはり内耳性の平衡障害と考えられた。

本症の病因に関しては以前はメラノサイトに親和性を持つウイルス説が提唱されていたが、現在ではブドウ膜色素の抗原に対するある種の免疫異常であるとの説が有力である。つまり、メラノサイトに対する自己免疫疾患である可能性が高い。本症例でも、血清、髄液ともウイルスの抗体価の上昇はなく、免疫グロブリン値の異常、抗DNA抗体の軽度上昇、OKT4/OKT8比の高値から自己免疫疾患の存在が示唆された。

Matsuda ら⁸⁾は電顕的な観察にて本症のブドウ膜におけるもっとも特徴的な所見はメラノサイトが多数のリンパ球に取り囲まれ、メラノサイトに接した部分でその細胞膜が消失している所見であると報告している。このように、本疾患においてはメラノサイトとリンパ球のinteraction が非常に重要であると考えられている。更に本疾患における免疫学的な解析も種々行われており、細胞性免疫の関与が示唆され

ている。即ちVogt-小柳-原田病患者の白血球はin vitro でメラノサイトに対して、リンパ球幼若化試験⁹⁾、マクロファージ遊走阻止試験¹⁰⁾、細胞傷害性試験¹¹⁾などが陽性となる。in vivo の実験では、Vogt-小柳-原田病患者の髄液をサルに皮内注射したところ、同部位に白斑が生じ組織学的にはその部位のメラノサイトが減少し、メラニン顆粒が消失したとの所見を得ている¹²⁾。また患者血清はantibody dependent cytotoxicity (メラノサイトが有する表層抗原に抗体が付着した時リンパ球が細胞傷害性を表す) が陽性に出る場合が多いことから、液性免疫の関与も示唆されている¹³⁾。以上の様に本疾患の主なる病態はメラノサイトに対する特異的な細胞傷害性リンパ球が自己のメラノサイトを攻撃すると考えられる。そのリンパ球のサブセットは、Leu 2a, Leu 3a に属する表層抗原を有するcytotoxic T cell との報告¹⁴⁾がある。また大久保らはVogt-小柳-原田病患者の末梢血リンパ球とともに髄液中のリンパ球の¹⁵⁾ surface marker の解析をし、ほとんどがT細胞であるがこの両者におけるサブセットの構成がやや異なることから、流血中のリンパ球よりもむしろ局所のリンパ球が免疫反応を直接反映しているとした。

近年、Vogt-小柳-原田病のみならず種々の自己免疫疾患においてHLA抗原の解析がなされているが、Tagawa ら¹⁶⁾¹⁷⁾の報告によるとVogt-小柳-原田病ではコントロール群に比しHLA-BW22JとLD-Waを有するものの割合が有意に多い。特にHLA-BW22Jは、BW22の日本におけるvariantで、コウシア人には見られない。また同様にLD-WaもHLA-Dの特別な抗原で、日本人に特有なものである。これが本疾患が日本人に多い説明の一つとなり得るかも知れない。しかし本症例のように両者のHLA抗原も有しない症例も多いことから、これだけを原因と考えるのは危険といえよう。しかし免疫応答がgeneticな要因で左右される可能性は、本疾患に限らず一般的に

受け入れられている事実である。

近年本疾患のみならず自己免疫疾患に伴う難聴の報告が相継いでおり大動脈炎症候群¹⁸⁾、多発性反復性軟骨膜炎、リウマチ、Cogan 症候群¹⁹⁾などが報告されている。大動脈炎症候群は、内耳の血管炎による難聴と考えられているように各疾患に於て異なる病態が存在することが推測されている。また他の自己免疫疾患を伴わないステロイド依存性の感音難聴も報告されており、内耳のみに限局した自己免疫性感音難聴としてメニエール氏病や慢性進行性感音難聴もこの範疇に入るとの議論がある^{20)~22)}。更にメニエール氏病や耳硬化症の患者の血清中に type II collagen に対する抗体が対照群に比し有意な高値を示したとの報告²³⁾もあり、内耳における免疫応答が難聴、更には前庭障害を引き起こす可能性が論じられている。成内ら²⁴⁾は、難聴の原因になる可能性のある免疫学的変化を次のようにまとめている。1) 内耳に於て自己抗原に反応する抗体の産生、2) 全身の流血抗体が内耳で抗原と反応、3) 免疫学的機序による内耳血管変化による内耳血流障害。しかし Vogt-小柳-原田病の内耳におけるターゲット細胞はメラノサイトであり、上記 2) に加えた因子が存在する。

メラノサイトの内耳における分布については種々の研究がある。ヒト膜迷路では、血管条、蝸牛軸、骨ラセン板、ラセン靱帯、卵形嚢、球形嚢、半器官膜迷路、内リンパ嚢周囲組織に分布している²⁵⁾²⁶⁾。内耳のメラノサイトは、neural crest 由来で一方ブドウ膜のメラノサイトは neural tube 由来といわれている。このメラニンが内耳でどのような役割を演じているかは議論の多いところである。先ず蝸牛血管系においては、血管条の intermediate cell が即ちメラノサイトであり²⁷⁾、内リンパ電位の源であり聴覚機能で重要な役割を演じている血管条の主なる構成成分のひとつである。よってメラノサイトが聴覚と密接な関係を有することは想像に堅くない。臨床的にも先天性色素異常

に伴う難聴は Waardenburg 症候群、網膜色素変性症などがある。Schrott ら²⁸⁾は生後すぐに高度難聴をきたす色素異常のミュータントマウスの内耳を調べ、初期の変化は血管条に限局しており正常では Dopa 反応陽性の intermediate cell がこのミュータントマウスでは欠如していると報告した。よって色素異常を伴う内耳性難聴にはこのメラノサイトの欠如、ないし障害が大きく関与していると考えられる。

本症における内耳障害の機序としては、血管条に存在するメラノサイトがリンパ球の浸潤を受け減少し、結果として内リンパ電位に変化が生じ難聴をきたすのかも知れない。また前庭におけるメラノサイトの役割は更に不明な点が多いが分布としては上皮層のごく表層に存在することから²⁵⁾、髄膜におけると同様にリンパ球が遊走し、いわゆる漿液性の内耳炎が生ずることも考えられる。しかし内リンパ嚢にも多数のメラノサイトが存在し²⁹⁾、この局所における免疫応答により内リンパ水腫が生じる可能性もある。本症例のように、変動する感音難聴、耳鳴と共にめまい発作を反復した臨床経過はあたかもメニエール氏病様であり、グリセロールテストも陽性だったことから内リンパ水腫の存在が最も考えられる。いずれにせよ聴覚障害、前庭障害を伴う自己免疫疾患としての本症の内耳病態を解析することは、内耳を場とする免疫応答による病態を知る意味で非常に興味深いことであり、更に免疫学的アプローチを含む実験的、あるいは側頭骨における研究が望まれる。

まとめ

1) 典型的な眼症状と共に、変動する感音難聴と反復性めまいという内耳障害を伴った Vogt-小柳-原田病の一症例を報告した。

2) Vogt-小柳-原田病はメラノサイトに対する自己免疫反応と考えられており、メラノサイトを含む内耳の膜迷路もその障害部位となり、難聴、めまい等の症状が現れると考えられた。

3) 本症例の臨床経過及び聴力、平衡機能検

査の結果から, 本症の内耳障害は内耳における免疫応答の結果, 内リンパ水腫が生じている可能性が推測された。

稿を終えるにあたり, 本症例を御紹介いただき御協力下さいました国立病院医療センター眼科島川真知子先生, 永松直子先生に深謝致します。

文 献

- 1) 生井 浩: フォークト・小柳・Vogt-小柳-原田症候群と交感性眼炎に就る聴器障害について. 耳鼻 8: 173~181, 1962.
- 2) 土田伸子, 大橋正實, 佐藤信清, 他: Vogt-小柳-原田病における聴力障害の臨床的研究. *Audio-logy Japan* 28: 739~743, 1985.
- 3) Seals RL and Rise EN: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Otolaryngol* 86: 419~423, 1967.
- 4) 吉本 裕: Vogt-小柳-原田症候群に関する臨床的考察. 耳鼻臨床 64: 391~397, 1971.
- 5) 星 兵仁, 玉田信房, 村田蓉子, 他: 原田病の経過と聴器機能障害との関係. 臨眼 31: 23~30, 1977.
- 6) 中山杜人, 亀井民雄: 原田病による内耳障害の1例. 耳展 21: 171~174, 1978.
- 7) 河田政一, 調 重昭, 豊田弥八郎: Vogt-小柳-原田症候群の前庭症状について. 耳鼻 14: 228~236, 1968.
- 8) Matsuda H and Sugiura S: Ultrastructural change of the melanocyte in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and sympathetic ophtalmia. *Jpn J Ophthalmol* 15: 69~80, 1971.
- 9) Hammer H: Lymphocyte transformation test in sympathetic ophthalmitis and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol* 55: 850~852, 1971.
- 10) Yuasa T, Matsumoto K, Hohki T, et al: Identification of antibody-producing cells in peripheral lymphocytes of Vogt-Koyanagi-Harada's syndrome with immunocyte adherence (rossette-formation) technique. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 79: 1389~1392, 1975.
- 11) Tagawa Y: Lymphocyte-mediated cytotoxicity against melanocyte antigens in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 22: 34~39, 1978.
- 12) Sugiura S: Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 22: 9~35, 1978.
- 13) Tagawa Y and Sugiura S: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) against melanocyte antigens in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 81: 1101~1104, 1977.
- 14) Maezawa N and Yano A: Two distinct cytotoxic T lymphocyte subpopulations in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease that recognize human melanoma cells. *Microbiol Immunol* 28: 219~231, 1984.
- 15) 大久保享一, 大久保慶二, 栗本晋二, 他: 原田病患者の髄液中のリンパ球のサブセットと Con A 刺激による活性化膜抗原の発現に関する研究. 日眼会誌 89: 726~732, 1985.
- 16) Tagawa Y, Sugiura S, Yakura H, et al: HL A and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *New Eng J Med* 295: 173, 1976.
- 17) Tagawa Y, Sugiura S, Yakura H, et al: HL A and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 21: 23~37, 1977.
- 18) 神崎 仁, 國弘幸伸, 小川 郁: ステロイド依存性感音難聴を示す大動脈炎症候群. 厚生省特定疾患, 急性高度難聴調査研究班昭和62年度研究業績報告書. 181~183頁, 1988.
- 19) Haynes B, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, et al: Cogan's syndrome. *Medicine* 56: 426~441, 1980.
- 20) McCabe BF: Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 88: 585~589, 1979.
- 21) Elies W and Plester D: Sensorineural hearing loss and immunity *Immunobiology, Autoimmunity, Transplantation, in Otorhinolaryngology* (ed by Veldman JE, et al). pp 111~117, Kugler Publications, Amsterdam, 1985.

- 22) Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, et al : Autoimmune Meniere's syndrome. Immunobiology, Autoimmunity, Transplantation, in Otorhinolaryngology (ed by Veldman JE, et al). pp 119~129, Kugler Publications, Amsterdam, 1985.
- 23) Yoo TJ, Stuart JM, Kang AH, et al : Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's disease. Science 217 : 1153~1155, 1982.
- 24) 成内秀男, 工藤裕弘, 野村恭也 : 内耳における免疫反応の可能性について. 厚生省特定疾患, 急性高度難聴調査研究班昭和61年度研究業績報告書. 81~82頁, 1987.
- 25) 石井哲夫, 井上敬子, 高山幹子, 他 : 内耳におけるメラニンの分布と分析. 耳鼻臨床 補8 : 1~8, 1986.
- 26) LaFerriere KA, Arenberg IK, Hawkins JE, et al : Melanocytes of the vestibular labyrinth and their relationship to the microvasculature. Ann Otol 83 : 685~694, 1974.
- 27) Hilding DA and Ginzberg RD : Pigmentation of the stria vascularis. Acta Otolaryngol 84 : 24~37, 1977.
- 28) Schrott A and Spoendlin H : Pigment anomaly associated inner ear deafness. Acta Otolaryngol (Stockh) 103 : 451~457, 1987.
- 29) Gussen R : Melanocyte system of the endolymphatic duct and sac. Ann Otol 87 : 175~179, 1978.
- (原稿採択 : 昭和63年9月21日 急載)
(別刷請求先 : 飯野ゆき子)
(〒162 東京都新宿区戸山1-21-1)
(国立病院医療センター耳鼻咽喉科)