聴覚障害を伴うミトコンドリア脳筋症例

設楽 仁一・加我 君孝

Mitochondrial Encephalopathy with Progressive Hearing Impairment ; A Case Report

Jin-ichi Shidara and Kimitaka Kaga
(Teikyo University School of Medicine)

An 11-year-old female had complained of headache, eye pain, fever and vomiting at the age of 5 years. MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes) was diagnosed at the age of 7 years by muscle biopsy. She was referred to our department because of hearing impairment at 8 years of age.

Our first examination disclosed weakness of the extremities, mental disturbance, and hearing impairment. The pure tone audiogram showed a hearing level of 46 dB on the right and of 39 dB on the left. Two year later, the hearing level was about 20 dB higher bilaterally. Auditory brainstem responses showed no brainstem damage and hearing levels similar to the pure tone audiogram.

Electrocochleograms and evoked otoacoustic emission tests suggested that hearing impairment was due to a cochlear disturbance.

However, speech audiograms suggested that there might be an associated retrocochlear disturbance too.

Vestibular function was not disturbed. MELAS is known to include degeneration of small arteries of the brain (mitochondrial angiopathy).

In our patient, cochlear and retrocochlear disturbances seem to have been caused partially by disturbances secondary to degeneration of small arteries.

Key words: MELAS, hearing impairment, mitochondrial angiopathy

はじめに

ミトコンドリア脳筋症は Shapira らにより「脳と筋肉にミトコンドリアの形態的あるいは機能的異常をきたす疾患」と定義され¹⁾、表1に示すような疾患が報告されている。これらの疾患ではミトコンドリアにおける TCA サイクル以降の代謝経路に存在する酵素複合体の欠損により、中枢神経症状、骨格筋症状のみならず

内分泌症状、心筋障害、肝障害、腎障害等、多彩な症状を呈するのが特徴である。

1958年に Kearns と Sayre は外眼筋麻痺、網膜色素変性症、心伝導ブロックを3主徴とし、難聴、小脳失調等の中枢神経症状を呈する症候群を報告した (Kearns-Sayre syndrome)²⁾。

1962年、Luft らはこれがミトコンドリアの代謝異常によるミオパチーであるとして報告し

表1 ミトコンドリア脳筋症の分類

1. Kearns-Sayre 症候群
2. Menkes 病
3. Alpes 病
4. Reye 脳症
5. Zellweger 病
6. MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy lactic acidosis, and strokelike episodes)
7. MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers)

た³⁾。1980年、福原ら⁴⁾は MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers) を、1984 年、Pavakis ら⁵⁾は MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy lactic acidosis, and strokelike episodes) を一つの疾患単位として独立させた。これらの症候群の中には難聴を合併する症例も数多く認められるが、その病態生理についての詳細な報告は少ない。今回我々は MELAS に進行性の感音難聴を伴った症例を経験し、聴力障害の病態生理について検討したので報告する。

症 例

患者：11歳 女児。

主訴：両側聴力低下。

現病歴：5 歳頃から頭痛、眼痛が出現、頻回の発熱と嘔吐を認めた。昭和60年2月某院受診、脳波検査にて、てんかんと診断され抗てんかん剤の投与を受けた。7 歳頃より症状増悪したため再入院し頭部 CT スキャン施行され、大脳基底核の石灰化を指摘されている。昭和62年11月同施設にて筋生検施行され MELAS と診断された。

昭和63年4月当院小児科を紹介され受診、精神運動発達遅滞、頭痛発作、嘔吐、痙攣発作、高乳酸血症を認め、同診断にてジクロロ酢酸 0.45 mg、フェノバルビタール 90 mg/day にて外来通院加療されていた。その後症状が増悪するたびに小児科にて入院加療を受けている。平成元年9月からは痙攣状態が続き、脳波上てん

かん波を示すようになったためフェノバルビタール 30 mg、フェニトイン 120 mg/day に薬剤を変更している。昭和64年1月6日、半年前から聞き返しが多いという母親の訴えがあり当科受診した。

家族歴：特記すべきことなし。

現症：当科初診時、耳鼻咽喉科領域における局所所見にはとくに異常を認めなかった。両四肢の筋力低下があり、wisc-R にて言語性 IQ 74、動作性 IQ 50 と動作性優位の精神運動発達遅滞を認めた。血液の生化学的所見では高乳酸血症、アシドーシスを認めた。頭部 CT スキャンにて大脳基底核の石灰化ならびに大脳半球にびまん性の萎縮が認められた。梗塞像は認められなかった。

その後2年間経過を追っているが、聴力障害は進行し、補聴器を装用している。

聴覚、前庭系検査所見：

1) 純音聴力検査、語音明瞭度検査

初診時および平成2年12月の純音聴力検査の結果を図1に示す。初診時には平均聴力レベル(3分法)は右耳 46 dB、左耳 39 dB の水平型の感音性難聴を示した。経過とともに聴力障害が進行し、2年後には右耳 68 dB、左耳 56 dB と閾値が上昇した。

同時期の語音明瞭度検査(67式)の結果を図2に示す。初診時右耳は最高明瞭度 90 dB で60%、左耳は 70 dB で75%であったが、2年後には右耳が 110 dB で30%、左耳が 80 dB で65%と著しく低下した。

2) ABR、蝸電図

初診時および平成2年12月の ABR の結果を図3に示す。初診時では I、II、III、V 波が 80 dB 刺激で認められる。左右とも I 波潜時の延長を認め、各波の振幅は小さかった。左右差は認めず、I～V 波間の潜時は正常で脳幹の障害は無いものと思われた。閾値は左右とも約 60 dB と考えられた。

2年後の ABR では I 波から V 波までの軽度の延長と、右 80 dB、左 70 dB と閾値の上昇を

認めた．ABR 上の閾値は純音聴力検査の閾値とほぼ同様であった．

蝸電図の結果を図4に示す．左右ともAPの振幅の減少，SPの振幅の減少，閾値の上昇が認められた．蝸電図上の聴力閾値はABR同様右80 dB，左70 dBと考えられた．

3) 誘発耳音響放射検査

ILO 88を用いて施行した．左右とも80 dB

刺激で無反応であり，蝸牛レベルの障害が示唆された．

4) 平衡機能検査

自発眼振，注視眼振，頭位および頭位変換眼振検査ともに眼振を認めなかった．温度眼振検査は左右とも正常反応を示した．ENG検査では自発眼振は無く，滑動性ならびに視運動性眼球運動検査に異常所見を認めなかった．

図1 初診時および2年後のオーディオグラム

図2 初診時および2年後のスピーチオーディオグラム

5) 筋生検, ミトコンドリアの酵素活性

筋生検ではトリクローム染色にて ragged red fiber が散在していた。筋繊維の内部構築は保たれており, cytochrome c oxidase 染色では陰性繊維は数本のみであった。間質には異常は認められなかった。

ミトコンドリアの酵素活性の生化学的分析の結果を表2に示す。本症では cytochrome c oxidase 活性が正常に比べ0.042と低値を示した。他の酵素活性は正常であった。

考 察

MELAS すなわち mitochondrial myopathy, encephalopathy lactic acidosis, and strokelike episodes における難聴は福原によればその47.6%に認められるとされ⁶⁾, これまでに内耳レベルの感音性難聴とする報告と, 後迷路性難聴とするものがあるが, 詳細な報告はなされていない。病理学的には, Kearns-Sayre 症候群において側頭骨病理の報告があり⁷⁾, ライスネル膜の破綻, コルチ器の変性, 進行性の血管条の変性, ラセン神経節の減少などの所見を呈し感音

図3 初診時および2年後のABR

性難聴を示唆している．川城らは聴力障害を合併した MELAS の 3 症例について経時的に純音聴力検査および ABR を施行し，難聴の急速な進行を示すものがあること，純音聴力検査と ABR の閾値が一致しない症例があることを指摘している⁸⁾．

本症例の難聴は，純音聴力検査，ABR，蝸電図の結果より内耳レベルの障害すなわち感音性難聴によるものであると考えられる．誘発耳音響放射検査で反応の無いこともこれを裏付けているものと考えられる．純音聴力検査，

ABR，蝸電図における聴力閾値は本症例ではほとんど一致していた．川城らの報告には 1 年間に約 60 dB の閾値上昇が認められたものがあるが⁸⁾，本症例では 2 年間に約 20 dB の閾値上昇であり，難聴の進行は比較的遅いものと思われる．

しかし，純音聴力検査上の閾値に比して最高明瞭度の低下が右耳で著しく，後迷路性の障害の合併も否定できない．

MELAS は，ミトコンドリアミオパチー，脳症，高乳酸血症，脳卒中様発作を伴う症候群

図 4 蝸電図

表 2 筋の生化学的分析

筋の酵素活性		
	正常筋組織	本症例の筋組織
cytochrome c oxidase*	0.271±0.071	0.042
succinate cytochrome c reductase**	243.0±117.8	115
NADH cytochrome c reductase**	198.4±89.4	33
complex II**	79.8±29.4	120
citrate synthase**	227.1±126.6	96
PDH complex***	56.8±40.3	not determined

* : 1/sec · 1/mg · 1/ml
** : n moles/min/mg of protein
*** : p moles/min/mg of protein

で、多くの症例は、出生時は正常で10歳以下で発症することが多い。初発症状としては発作性頭痛、嘔吐、筋力低下が多く、精神身体発育障害を伴い、痙攣発作、片麻痺、半盲、皮質盲などの卒中様症状を呈してくる。筋生検ではトリクローム染色でミトコンドリアの集積した部分がragged red fiberと呼ばれる赤染した像を示す。

また、片麻痺、半側の感覚障害、失語症、半盲などの血管障害様の症状を呈する場合があります、これらの血管障害様症状が生じる頃より知能低下、難聴などが目立ってくるとされている。宮武らはMELASでは脳動脈の中膜平滑筋細胞と内皮細胞体内にミトコンドリアの集積と形態異常、平滑筋細胞の変性壊死が認められることを見出し、これがミトコンドリアの一次的な機能異常に基づく病変—mitochondrial angiopathyであると報告した⁹⁾。この変性壊死は病変の程度や頻度に差があり、血管径が小さくなるほど強いこと、大脳および小脳皮質、白質、大脳基底核よりもクモ膜下腔で強いことが見出されている。

前庭機能異常を示すものについては山本らにより難聴、網膜色素変性症、失調、痴呆を主訴とし、温度眼振検査にて温冷水ともに両側無反応であった高度前庭機能障害を伴うミトコンドリア脳症についての報告がある¹⁰⁾。しかし他にはMELASでの前庭機能は異常とする報告はなく、他のミトコンドリア脳症でも記載がない。本症例においても前庭機能異常は認められなかった。

内耳の生化学的分析の研究では、NADH、NADPH、チトクロームオキシダーゼ等の電子伝達系に関連する酵素が内外有毛細胞、血管束、骨ラセン板、神経節、神経線維などの聴覚系細胞のみならず、前庭機能系の細胞にも多く認められる。MELASのみならず他のミトコンドリア脳筋症でも難聴の合併が高率に認められるにもかかわらず、前庭機能系の異常が少ないこと、脳に虚血性変化が起こった場合、前庭系の

細胞に比べ聴覚系の細胞は易障害性が強い傾向にあることを考えると、MELASにおける聴覚障害ではミトコンドリアの異常による細胞自体の変性というよりもこれに分布する血管系の異常がその役割を果たしている可能性が高いことが想像される。

内耳の血管支配は、前下小脳動脈あるいは脳底動脈から分岐した迷路動脈が、内耳道内で前庭動脈、前庭蝸牛動脈、固有蝸牛動脈に分かれ別々の器官を栄養し、これらのうち蝸牛は前庭蝸牛動脈と固有蝸牛動脈が栄養している。これらの血管は豊富な毛細血管網が交通を作っているが、これら末梢側の血管が側副循環としての機能を果たさない場合には機能的な終動脈となり、何らかの血管性病変で組織に虚血性変化を来すことが知られている。MELASにおいて前庭系の異常が少ないのは前庭系の細胞自体が虚血状態に対して抵抗性があるためか、あるいは前庭系を栄養する動脈が解剖学的に側副循環からの血流を得やすいためと考えられる。

加我らは、WPW症候群に続発した脳血栓により、両側側頭葉障害をきたした1例について、他の文献上の6例と比較検討し、純音聴力は正常から軽度の障害があるのみであるが、語音、環境音、リズム、メロディーの認知障害が著しいことを報告した¹¹⁾。本症例ではCT上明らかな梗塞像は認められなかったが、純音聴力検査での聴力閾値の上昇に比べ語音明瞭度検査で最高明瞭度の低下が著しいこと、MELASでは側頭葉の梗塞像をきたすことが多く、また脳動脈病変が生じる頃から難聴が目立ってくることなどから、この疾患における聴覚障害の原因には聴覚中枢の血管病変が関与しているものと考えたい。

以上のようにMELASにおける難聴は、末梢の聴神経系に分布する血管系の病変—mitochondrial angiopathyが関与するとともに、聴覚中枢におけるこれらの変化も難聴の程度や進行の速さを多様なものとしている一因である可能性があり、逆に聴覚障害を示すようなミトコ

ンドリア脳筋症では何らかの脳血管病変があることを考える必要があると思われる。

まとめ

聴覚障害を伴う11歳女兒の mitochondrial myopathy, encephalopathy lactic acidosis, and strokelike episodes の一症例を報告した。

聴覚障害は進行性で、種々の検査の結果、内耳性および後迷路性の両者の障害が考えられた。

この疾患では聴力障害が生じる頃に、脳の細小動脈に生じる mitochondrial angiopathy が原因と考えられる脳卒中様症状を呈してくることが知られており、聴力障害の原因は聴覚神経系に分布する血管系の異常が大きな影響を与えていることが想像された。

稿を終えるにあたり筋生検の生化学的分析につき御教示いただいた帝京大学医学部小児科学教室児玉浩子先生に感謝いたします。

本論文の要旨は第82回日耳鼻東京都地方部会学術集会で発表した。

引用文献

- 1) Shapira Y, Deckelbaum R, Statter M, et al : Reye's syndrome ; diagnosis by muscle biopsy? Arch Dis Child 56 : 287~291, 1981.
- 2) Kearns TP and Sayre GP : Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block. Arch Ophthalmol 60 : 280~289, 1958.
- 3) Luft R, Ikkos D, Palmieri G, et al : A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control ; a correlated clinical, and morphological study. J Clin Invest 41 : 1776~1804, 1962.
- 4) Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, et al : Myoclonus epilepsy as associated with ragged-

red fibers (mitochondrial abnormalities) ; disease entity or a syndrome?. J Neurol Sci 47 : 117~133, 1980.

- 5) Pavlakis SG, Phillips PC, Dimauro S, et al : Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes ; a distinctive clinical syndrome. Ann Neurol 16 : 481~488, 1984.
- 6) 福原信義 : ミトコンドリア脳筋症の臨床. 神経進歩 31 : 4 ; 604~616, 1987.
- 7) Lindsay JR and Hinojosa R : Histopathologic features of the inner ear associated with Kearns-Sayre syndrome. Arch Otolaryngol 102 : 747~752, 1976.
- 8) 川城信子, 古賀慶次郎, 脇幾久子 : ミトコンドリア脳筋症における聴覚障害. Audiology Japan 32 : 545~546, 1989.
- 9) 宮武 正, 大浜栄作, 大原慎司, 他 : MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes) の脳血管病変 ; ミトコンドリア・アンギオパシー・筋ジストロフィー症の臨床, 病態と成因に関する研究. 杉田班昭和61年度報告書. 239~243頁, 厚生省「神経疾患研究委託費」, 1987.
- 10) 山本雅彦, 和田義明, 佐野元規, 他 : 網膜色素変性症, 白内障, 難聴, 失調, 痴呆を主徴とした mitochondrial encephalomyopathy の1例. Clin Neurol 26 : 1080~1087, 1986.
- 11) 加我君孝, 小林逸朗, 田中美郷, 他 : 皮質聾 (cortical deafness) の1例 — 両側側頭葉損傷による聴覚障害—. Audiology Japan 20 : 316~324, 1977.

(原稿受付 : 平成3年8月26日
原稿採択 : 平成3年10月21日
別刷請求先 : 設楽仁一
〒173 東京都板橋区加賀2-11-1
帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室)