臨 床

ミトコンドリア脳筋症の聴覚障害

— 成人発症の3症例 —

山口 朝・氷見 徹夫・原渕 保明・形浦 昭克

Evaluation of Acute Hearing Loss in Three Cases of Mitochondrial Encephalomyopathy

Tomo Yamaguchi, Tetsuo Himi, Yasuaki Harabuchi and Akikatsu Kataura

(Sapporo Medical University School of Medicine)

Mitochondrial encephalomyopathy is a multisystem disease, affecting predominantly the CNS and skeletal muscles, and is caused by defects in mitochondrial function. There are three distinctive syndromes: KSS (Kearns-Sayre syndrome), MELAS (mitochondrial myopathy, encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), and MERRF (myoclonus epilepsy with ragged-red fibers).

Hearing impairment is one of the symptoms of mitochondrial encephalomyopathy. There have been several reports of progressive sensorineural hearing loss in children and adults with this disease. Acute hearing loss has not however, been previously reported. Two patients with KSS and one patient with MELAS, who showed sudden onset hearing loss, are described in this paper.

Key words : mitochondrial encephalomyopathy, Kearns-Sayre syndrome, MELAS, acute hearing loss

はじめに

難聴を伴う遺伝性の全身疾患は数多く存在するが、ミトコンドリア脳筋症もそのひとつであり、まれな疾患である。本症では、筋、神経症状のほか知能低下を伴うことが多く、また小児期に発症、進行する病型もあり¹⁾、聴力検査に対する理解、協力が得られず、難聴についての検討が困難なことが多い。これまでの報告では、ミトコンドリア病の難聴は比較的、緩徐な進行であり^{2)~4)}、病型によっては、成人例は高度難聴を呈さないといわれているが²⁾、今回我々は突発的に急激な聴力低下を呈した3症例を経験したので報告する。

症 例(表1, 2)

症例1 : 44歳, 女性.

現病歴 : 37歳時, 胆嚢摘出術の術後に両側の急激な難聴を自覚し, 3, 4週後には補聴器装用にて会話聴取が不能となった。

既往歴 : 糖尿病, 30歳時両側中心性静脈閉塞, 37歳時胆嚢摘出術。

家族歴 : 両親が近親婚。

現症 : 身長 152 cm, 体重 29 kg. 進行性外眼筋麻痺, 近位筋優位の筋力低下, 上腕二頭筋生検にて ragged-red fiber (Gomori-TR 染色) が認められ, Kearns-Sayre 症候群 (KSS) と診断された。頭部 MRI T2 強調画像では, 大脳白質に広範囲にび漫性の異常高信号を認めた。

表 1 3 症例の神経内科的所見

症例	年齢(歳)	病型	神経学的所見	画像所見
1	44	KSS	1. 身長 152 cm, 体重 29 kg 2. 進行性外眼筋麻痺 3. ragged-red fiber 4. 近位筋優位の筋力低下	大脳白質にび漫性に高信号
2	43	KSS	1. 身長 157 cm, 体重 33 kg 2. 進行性外眼筋麻痺 3. ragged-red fiber 4. 近位筋優位の筋力低下	大脳白質にび漫性に低信号
3	44	MELAS	1. 身長 163 cm, 体重 37 kg 2. ragged-red fiber 3. SSV 4. 3243点変位	大脳基底核の石灰化 小脳形成不全 側頭葉, 後頭葉の血流低下

表 2 3 症例の耳科的所見

症例	失聴年齢	難聴期間	聴力変化 (dB)	他の耳科的所見
1	37	2, 3 週間	右 115 左 115	
2	44	21年	右 34 → 100 左 29 → 115	語音明瞭度 右 85% (80 dB) → 55% (110 dB) 左 85% (90 dB) → 75% (90 dB) Jerger II 型 補充現象: 陽性 温度眼振検査 CP(-) → CP(+)
3	44	16年	右 68 → 106 左 65 → 110	語音明瞭度 右75% (100 dB) 左45% (110 dB) ABR: I 波以降の延長 Jerger II 型 補充現象: 陽性 温度眼振検査 CP(-)

44歳時の純音聴力検査では, 平均聴力(4分法)が115 dBであった。温度眼振検査は無反応であった。

症例2: 43歳, 女性。

現病歴: 23歳頃より難聴を自覚し, ミトコンドリア脳筋症の一症状として経過観察されていたが, 42歳時に突然の左聴力低下, 43歳時に突然の右聴力低下を認めた。

既往歴, 合併症: 視力障害。

家族歴: 特記すべき所見なし。

現症: 身長 157 cm, 体重 33 kg. 進行性外眼筋麻痺, 近位筋優位の筋力低下, 上腕二頭筋生検にて ragged-red fiber (Gomori-TR 染色) が認められ, KSS と診断された。頭部 MRI T2 強調画像では, 大脳白質に広範囲

にび漫性の低信号を認めた。純音聴力検査の平均聴力(4分法)については, 36歳時は右 34 dB, 左 29 dB, 41歳時は右 58 dB, 左 50 dB, 42歳時は右 56 dB, 左 115 dB, 43歳時は右 100 dB, 左 115 dB, であった。最高語音明瞭度については, 36歳時は右85% (80 dB), 左85% (90 dB) であり, 41歳時は右55% (110 dB), 左75% (90 dB) であった(図1-a, b, c, d)。36歳時の自記オーディオグラムで Jerger II 型, 補充現象陽性, 温度眼振検査では前庭機能低下を認めなかったが, 経過中に突然めまい感を自覚した。その際, 温度眼振検査で両側無反応であった。

症例3: 44歳, 女性。

現病歴: 28歳時, 流産後より両側の聴力の低下を自覚

図1-a 症例2の36歳時純音聴力検査
 b 症例2の41歳時純音聴力検査
 c 症例2の42歳時純音聴力検査
 d 症例2の43歳時純音聴力検査

し、聴力の変動なく経過していたが、44歳時突然、両聴力が低下した。

既往歴、合併症：心肥大、糖尿病、糸球体巣状硬化症、流産6回、32歳右卵巣摘出術。

家族歴：特記すべき所見なし。

現症：身長163 cm、体重37 kg。筋力低下は認めないが、上腕二頭筋生検にて ragged-red fiber (Gomori-TR染色)、SSV；strongly SDH reactive blood vessels (SDH染色)、ミトコンドリアDNA分析で3243点変位、頭部

CTで大脳基底核の石灰化、小脳の形成不全を認め、mitochondrial myopathy encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) と診断された。IMP-SPECTで側頭葉、後頭葉の血流低下を認めた。純音聴力検査の平均聴力(4分法)は、37歳時は右68 dB、左65 dB、44歳時は右106 dB、左110 dBであった(図2-a, b)。37歳時の他の聴力検査ではABRでI波以降の延長、Jerger II型、補充現象陽性、温度眼振検査で前庭機能低下を認めなかった。

図 2-a 症例 3 の 37 歳時純音聴力検査
b 症例 3 の 44 歳時純音聴力検査

考 察

ミトコンドリア脳筋症の聴力障害は以前より指摘されていたが、詳細な記述は少なかった。しかし、最近、比較的症例数の多い KSS, MELAS において耳科学的所見が報告されるようになった。Pavakis ら⁵⁾によると、全体では 97 例中 52 例 (54%), KSS 70 例中 43 例 (61%), MELAS 11 例中 3 例 (27%) に難聴を認めた。本邦の報告例では、木下ら⁶⁾は KSS において 54%, 福原¹⁾は MELAS において 47.6% に難聴を合併していた。

山根²⁾によると難聴の経過は、KSS において、10 歳前後に発症する群と、青壮年期以降に発生する群に分類され、前者は高度の難聴に到る傾向があるが、後者は徐々に進行する高音障害型で中等度のものが多く高度難聴に到るものは比較的少ないとしている。しかし、症例 1, 2 は成人発症例であるが聴力が急激に悪化し高度難聴に到り、森ら⁷⁾, 工田ら⁸⁾, 今村ら³⁾の報告と同様であった。一方、MELAS について川城ら⁹⁾は、1 年間に約 60 dB の閾値上昇を認め、難聴の急速な進行を示す例があることを指摘したが、設楽ら⁴⁾は 2 年間に約 20 dB の閾値上昇であり、今村ら³⁾も、難聴の進行は比較的遅いとしている。症例 3 は、36 歳からの 5 年間の閾値上昇は約 20 dB であり、設楽ら⁴⁾の例のように難聴の進行は遅かったが、その後一側ずつ急激な聴力低下を認めたことは過去の報告例とは異なった。MELAS は成人発症例もあるが 80% は 15 歳以下に発症し、成人例の聴力の経過観察

の報告例はなく¹⁰⁾、今後の検討が必要であると思われた。

難聴の障害部位について、山根²⁾, 森ら⁷⁾, 工田ら⁸⁾, 兵ら¹¹⁾は KSS では感音性難聴、純音聴力検査と ABR の閾値の一致, Jerger II 型, tone decay 陰性, SISI 陽性より内耳性難聴と推測している。さらに Lindsay ら¹²⁾による 19 歳女性の側頭骨病理所見(高度な cochleosaccular degeneration, コルチ器の変性, ラセン神経節細胞の減少)も内耳障害を裏付けている。一方、土田ら¹³⁾は、Jerger I 型, SISI 陰性, 難聴の程度が軽度であるにもかかわらず ABR が無反応であることより、後迷路性病変の関与を否定できないとしている。症例 1 では、障害部位について議論するのは困難であるが、症例 2 は Jerger II 型, SISI 陽性であることより内耳障害が示唆されるが、聴力レベルに比して語音明瞭度の低下が著しく、後迷路性の障害も考えられる。また、MELAS については、川城ら⁹⁾によると、ABR 検査と聴力レベルの解離を認め、今村ら³⁾は、難聴が進行した際に、ABR において、I 波の消失, V 波潜時の延長を認めたことより、障害部位が内耳性である可能性が高いが、後迷路性の病変の関与を否定できないとしている。さらに設楽ら⁴⁾も、純音聴力検査, ABR, 蝸電図, 誘発耳音響反射検査の結果より内耳の障害、さらに聴力レベルに比して最高明瞭度の低下が著しいことより後迷路性の障害の関与を示唆している。また、病理学的に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, 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 であると報告されている¹⁴⁾. 難聴の原因として末梢の血管系の病変とともに聴覚中枢における病変が考えられており, 症例3ではIMP-SPECTにて側頭葉, 後頭葉の血流低下が認められ, 脳動脈病変の合併も考えられた. 脳動脈病変が生じる頃より難聴が目立ってくることから, 聴覚中枢の血管病変の関与が考えられており, 内藤¹⁵⁾の報告と同様に, この画像所見は聴覚中枢の血管病変の関与を裏付けるものと思われた.

以上より過去の報告と同様にミトコンドリア脳筋症の難聴は蝸牛でのミトコンドリアの機能異常による一次的な内耳性障害に加え, 血管病変における二次的な障害や聴覚伝導路での後迷路性障害が影響している可能性があると思われた. 症例1については人工内耳の高い装用効果が得られたことから聴神経から大脳聴覚野に到る中枢聴覚路機能が保たれていると考えられ¹⁶⁾, 後迷路性の障害の程度は症例によって異なると思われた.

前庭機能異常については, 山本ら¹⁷⁾により温度眼振検査にて両側無反応であったミトコンドリア脳筋症が報告されているが, 記載されていないことが多い. また, 設楽ら⁴⁾によると難聴の合併が高率に認められるにもかかわらず, 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抵抗性があり, 栄養動脈が解剖学的に側副循環系が発達しているためとしている. 症例2の経過中に温度眼振検査が無反応となり, 前庭機能が低下した. 前庭機能の障害部位は不明であるが, 難聴と同様に何らかの血管病変の関与が推測された.

ミトコンドリア脳筋症は組織における異常ミトコンドリアDNAの量と臨床症状の相関関係を認めないことがあり, 難聴においても, 異常ミトコンドリアによる感覚細胞障害だけではなく, 感覚細胞の栄養血管, 中枢の障害が関与していると考えられる. この様なミトコンドリアの異常による多彩な病変の関与が, 難聴の程度や進行を多様なものにしてしていると推測され, 急激な聴力低下には, 内耳, 聴覚中枢の血管病変の関与が示唆された.

まとめ

1) 急激な聴力低下を呈したミトコンドリア脳筋症の成人例を報告した.

2) ミトコンドリア脳筋症における難聴は内耳障害, 後迷路性障害が考えられた.

3) 急激な聴力低下には, 内耳または聴覚中枢の血管病変の関与が考えられた.

本論文の要旨は第58回耳鼻咽喉科臨床学会にて発表した. 本症例の診断にご協力いただいた当院神経内科松本博之先生, 千葉進先生, 今井富裕先生, 中村記念病院神経内科伊藤直樹先生, 溝渕雅広先生に感謝いたします.

参考文献

- 1) 福原信義: ミトコンドリア脳筋症の臨床. 神経進歩 31: 604~616, 1987.
- 2) 山根雅昭: Kearns-Sayre 症候群の一例について. Audiology Japan 23: 108~113, 1980.
- 3) 今村まゆみ, 今村俊一, 白倉真人, 他: ミトコンドリア脳筋症5症例の聴覚障害. 耳鼻臨床 85: 333~339, 1992.
- 4) 設楽 仁, 加我君孝: 聴覚障害を伴うミトコンドリア脳筋症例. 耳鼻臨床 85: 873~879, 1992.
- 5) Pavlakis SG, Philips PC, DiMauro S, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; a distinctive clinical syndrome. Ann Neural 16: 481~488, 1984.
- 6) 木下真男, 鈴木雍人: Kearns-Sayre 症候群. 脳と神経 29: 1141~1155, 1977.
- 7) 森 正博, 田中八郎, 棚橋汀路: Kearns-Sayre 症候群症例と難聴の病態について. Audiology Japan 27: 57~63, 1984.
- 8) 工田昌也, 夜陣紘治, 原田康夫: 難聴を主症状とした Kearns-Sayre 症候群について. 臨床耳科 13: 480~481, 1986.
- 9) 川城信子, 古賀慶次郎, 脇幾久子: ミトコンドリア脳筋症5症例の聴覚障害. Audiology Japan 32: 545~546, 1989.
- 10) Goto Y, Horai S, Matsuoka T, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). Neurol 42: 545~550, 1992.
- 11) 兵 行彦, 犬塚一男, 稲福 繁, 他: 慢性進行性外眼筋麻痺及び Kearns-Sayre 症候群の耳科的検討. 臨床耳科 17: 20, 1990.
- 12) Lindsay JR and Hinojosa R: Histopathologic features of the inner ear associated with Kearns-Sayre syndrome. Arch Otolaryngol 102: 747~752, 1976.
- 13) 土田伸子, 佐藤信清, 犬山征夫: Kearns-Sayre 症候群の一症例. Audiology Japan 32: 541~542, 1989.
- 14) 宮武 正, 大浜栄作, 大原慎司, 他: MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) の脳血管病変; ミトコンドリア・アンギオパチー—筋ジストロフィー症の臨床, 病態と成因に関する研究一. 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.

- 15) 内藤 泰 : 画像による診断. 人工内耳(本庄 巖編). 74~78頁, 中山書店, 東京, 1994.
- 16) 山口 朝, 氷見徹夫, 原渕保明, 他 : ミトコンドリア脳筋症例に対する人工内耳. 耳鼻臨床 **89** : 1195~1199, 1996.
- 17) 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, 失聴, 痴呆を主徴とした mitochondrial encephalomyopathy の一例. Clin Neurol **26** : 1080~1087, 1986.

(原稿受付 : 平成10年 1 月 5 日
原稿採択 : 平成10年 3 月11日
別刷請求先 : 山口 朝
〒060-0061 札幌市中央区南 1 条西16丁目
札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室)