めまい・難聴を伴ったアミロイドーシス症例

— 側頭骨病理組織学的検討 —

渡邊 睦・相川 通・鈴木 聡明
菅野 秀貴・山辺 習・大谷 巖

Temporal Bone Pathology in a Case of Amyloidosis with Hearing Loss and Vertigo

Mutsumi Watanabe, Tohru Aikawa, Chiaki Suzuki,
Hidetaka Kanno, Syu Yamanabe and Iwao Ohtani
(Fukushima Medical College)

Temporal bone findings in a case of amyloidosis with hearing loss and vertigo are reported. The striking findings of the bilateral temporal bones were amyloid deposits observed in the facial nerve. To our knowledge, there are no cases with amyloid deposits in the temporal bones among amyloidosis cases reported in the literature. Dehiscence of the facial canal and the facial nerve protruding on to the stapes was observed bilaterally. Inflammation with ossification in the posterior semicircular canal and reduction in the number of spiral ganglion cells were observed in the left ear.

Key words : temporal bone pathology, amyloidosis, facial nerve

はじめに

アミロイドーシスは、繊維構造を有するアミロイドと呼ばれる異常蛋白が身体諸臓器の間質に沈着し、機能障害を起こす原因不明の疾患群である。孤発例のアミロイドーシスにおいて第Ⅷ脳神経症状を呈することは非常に稀であるが、今回われわれは、反復するめまい発作と急速に進行した難聴を呈したアミロイドーシス症例の側頭骨病理学的所見を検討する機会を得たので報告する。

症 例

症例：69歳，女性。

主訴：めまい，嘔気，嘔吐，排尿障害。

家族歴：姉，妹に肺結核を認める以外，特記すべきことなく，両親とも宮城県出身。

現病歴：40歳代より10秒程続くめまいが約2週に一度の割合で反復出現していた。1984年(64歳時)より，眼前

暗黒感，嘔気，嘔吐を伴った回転性めまい発作が度々あり，近医で入退院を繰り返していた。また，排尿障害などの自律神経症状が出現し徐々に増悪した。1989年(69歳時)より起立時に意識の消失が認められるようになり，また，加齢とともに徐々に進行していた難聴がこのころ急速に悪化した。さらに起立不能から寝たきりの状態となり，嘔吐による摂食困難も認められたため，1990年6月，神経症状の精査目的に当院神経内科入院となった。

入院時現症：身長 152 cm，体重 37 kg，脱水と著明な痩が認められた。起立性低血圧を認め，便秘と下痢を反復していた。嗅覚の自覚的低下，両眼の視力低下と霧視を訴え，角膜の格子性混濁と白内障を認めた。対光反射はほぼ消失，角膜反射減弱。深部反射，表在腱は高度に低下し，肛門反射，球海綿体反射は消失していた。血液は正球性正色素性貧血で， α_2 グロブリン分画および血清アミロイドA蛋白の上昇とM峰を認めた。血清免

疫電気泳動で κ 鎖の monoclonal な増加を認めた. Schirmer 試験で涙腺分泌の低下, ガム試験で唾液分泌の低下が認められた. 電気生理学的検査では, 下肢において運動神経の伝導速度の低下が認められた. 頭部 CT, MRI では異常所見は認められなかった.

耳科学的所見: 耳鏡所見正常, 純音聴力検査にて右 59 dB, 左 100 dB の両側感音難聴が認められた(図1). SISI test は両耳とも100%陽性, 自記オーディオ検査で Jeger II 型を示した. 電気眼振図上, 視運動性眼振は触発不良, 温度眼振検査では両側とも無反応であった.

経過: 腓骨神経の Congo red 染色で神経周膜下にアミロイドの沈着が認められ, 血清免疫電気泳動での κ 鎖の monoclonal な増加から plasma cell dyscrasia に伴う AL 型アミロイドーシスが疑われた. しかし, 胃, 十二指腸生検では, 免疫染色からアミロイド蛋白は AA 型と診断され, AL 型と AA 型の両者の特徴を兼ね備えた極めて稀な症例であることが判明した. 対症療法および DMSO (dimethyl sulfoxide) の投与を2カ月間施行したところ, めまい発作, 嘔気, 嘔吐, 自律神経症状の軽快を認め, 車椅子による生活が可能となったため退院した. 退院後, 近医外来にて経過観察されていたが, その後も感音難聴は進行し, 1992年12月16日, 全身状態の悪化により死亡した. 全経過中, 顔面神経麻痺は認められなかった.

図1 純音聴力像 右 59 dB, 左 100 dB の感音難聴が認められた.

剖検所見: 肺気腫, 気管支肺炎, 慢性腎う腎炎を認めた. 心, 肝, 腎, 消化管, 自律神経, 末梢神経に AA 型アミロイドの沈着を認めたが, AA 型アミロイドーシスの基礎疾患は見出されなかった. 脳実質は H-E 染色, Congo red 染色ではアミロイドの沈着を認めていない. 現在, 特殊染色にて検索中である.

側頭骨病理組織学的所見

側頭骨は死後約4時間で採取し, Heidenhain-SuSa 液にて固定後, 5%三塩化酢酸で脱灰, 脱水後 Celloidin 包埋を行い, 25 μ の厚さの水平断連続切片を作成し, 10枚毎に H-E 染色を施行して光学顕微鏡で観察した. また, Congo red 染色, 抗アミロイド A 抗体, 抗アミロイド P 抗体および S-100 抗体による免疫染色も併せて施行した.

右耳: 外耳道, 鼓膜, 耳小骨には異常を認めなかった. 顔面神経は水平部の裂隙からアブミ骨底板上へ突出していた(図2). 垂直部では, 神経の一部が萎縮し, 神経内の血管周囲にエオジン好性の無構造の沈着物を認めた. この沈着物は, Congo red 染色でも無構造に濃染し, 偏光顕微鏡下に蛍光を発することからアミロイドと考えられた. さらに, 抗アミロイド抗体による免疫染色でアミロイドの存在が確認された(図3). 内耳道内の第VIII脳神経には H-E 染色, Congo red 染色, 抗アミロイド抗体, S-100 抗体による免疫染色ともに異常所見なく, アミロイドの沈着や神経の変性を認めなかった. 蝸牛では頂回

図2 右側頭骨, 顔面神経はアブミ骨底板上へ突出. 耳小骨, 鼓室粘膜は正常. (H-E 染色, $\times 7.9$)

F: 顔面神経, M: ツチ骨, I: キヌタ骨, fp: アブミ骨底板, V: 前庭

a : H-E 染色, (×31) b : Congo red 染色, (×31)
 c : 抗アミロイド P 抗体による免疫染色, (×31)
 d : 抗アミロイド P 抗体による免疫染色(強拡大, ×159)
 e : 抗アミロイド P 抗体による免疫染色(対照, ×70)

図3 右顔面神経垂直部, 血管周囲にアミロイドの沈着を認める(矢印).

転に内リンパ水腫を認めたが, コルチ器は死後変化により変性し観察は困難であった. 前庭, 内リンパ管, 蝸牛導水管, 錐体先端部の骨髄には異常を認めなかった.

左耳: 右耳と同様に顔面神経はアブミ骨底板上に突出し(図4), 血管周囲にアミロイドの沈着を認めた. 蝸牛では, ラセン神経節細胞の減少を認めた. コルチ器は死

後変化により変性し観察は困難であった. 規定板には異常を認めなかった(図5). 前庭では, 後半規管に骨化を伴う陳旧性の炎症所見を認めた(図6). 内耳道内の第Ⅷ脳神経には異常を認めなかった. 内リンパ管, 蝸牛導水管, 錐体先端部の骨髄には異常を認めなかった.

図4 左側頭骨，顔面神経はアブミ骨底板上へ突出．耳小骨，鼓室粘膜は正常．(H-E 染色，×6.1)

F：顔面神経，M：ツチ骨，I：キヌタ骨，
tp：アブミ骨底板，C：蝸牛，V：前庭，IAM：内耳道．

図6 左後半規管．陳旧性の炎症所見を認め，その一部は骨化している(矢印)．(H-E 染色，×12.1)

U：卵形嚢．

図5 左蝸牛基底回転．らせん神経節細胞の減少(矢印)．コルチ器は死後変化が強い．基底膜の骨化は認めない．(H-E 染色，×23)

SV：前庭階，ST：鼓室階，SM：蝸牛管

考 察

アミロイドーシスは耳鼻咽喉科においては舌アミロイドーシスによる巨舌，喉頭アミロイドーシスによる嚔声などが知られている．本疾患群の発症機序は不明であり，原発性，続発性，多発性骨髄腫に伴うもの，家族性，限局性などに分類される．アミロイドの前駆蛋白はAL型，AA型，プレアルブミンなどがあり，通常おのおのは特徴的な病像を示し，独立した疾患と考えられている．本症例は続発性アミロイドーシスに特徴的なAA型蛋白が証明されたにも関わらず原因疾患が見出されず，さら

に，家族性アミロイドニューロパチーで認められる症状(角膜の格子状変性，難聴)をも合併した非常に稀な症例であり，その神経学的所見についてはすでに報告されている¹⁾．

本症例で認めた側頭骨内顔面神経へのアミロイドの沈着が報告された例は過去にない．本症例では経過中に顔面神経麻痺は生じなかったが，Meretoja ら²³⁾は，ある家族性アミロイドニューロパチーにおいて10例中8例に顔面神経麻痺を認め，うち7例は顔面神経麻痺によって神経症状が発症し，病理組織学的に顔面神経に最もアミロイドの沈着が著しかったことを報告し，以来，“Finish type”として知られている．これは，本症例が原発性アミロイドーシスでありながら家族性アミロイドニューロパチーで認められる症状を合併していたことと関係があるようにも思える．アミロイド沈着が顔面神経にのみ認められた原因としては，本症例が Meretoja ら²³⁾の報告した症例に類似して顔面神経にアミロイドの沈着が起り易いタイプであった可能性，分子量と相関するといわれる血液迷路関門(blood-labyrinth barrier)がアミロイドを阻止した可能性⁴⁾，さらに側頭骨内顔面神経を栄養する後耳介動脈の枝である茎乳突動脈の血流量が関与している可能性などが考えられる．また，原発性アミロイドーシスでは，Braganza ら⁵⁾が耳下腺内顔面神経への局所的な沈着を報告している．

感音難聴とアミロイドーシスの合併は，原発性アミロイドーシスでは Chambers ら⁶⁾の報告で30歳代に左耳の

感音難聴を呈した例があるのみである。家族性アミロイドニューロパチーでは Muckle ら⁷⁾, Meretoja ら²³⁾, Andersen ら⁸⁾, Black⁹⁾, Van Allen ら¹⁰⁾, 岡山¹¹⁾ の報告している家系で高率に認められている。Muckle ら⁷⁾ が報告している家系では、幼少期に発症して年余にわたり進行する難聴が合併している。Meretoja ら²³⁾ は、50 歳代から 70 歳代に発症する感音難聴の合併を、Andersen ら⁸⁾ は、7 歳時には右 72.5 dB, 左 70.0 dB, 30 歳時には 1000 Hz より高音が scale out に進行した両側の感音難聴例を、Black⁹⁾ は、幼少期より左耳の感音難聴を呈した症例とその家族の 9 症例中 7 症例に感音難聴が合併した家系を、Van Allen ら¹⁰⁾ は 30 歳代から 50 歳代に発症する両側性の感音難聴(うち 1 例は高音障害型であった)を報告している。また、感音難聴を合併するアミロイドーシスの家系は日本にも存在し、岡山¹¹⁾ は、35 歳時発症の両側感音難聴を有する症例を報告している。これらの報告における感音難聴は、Meretoja ら²³⁾ の報告を除けばその大部分が幼少期～30 歳代に発症し進行性であるという点が共通している。患側は片側、両側ともに認められ、聴力像は高音障害型が多いように見受けられた。

本症例で認められた感音難聴は 60 歳代に症状の進行に併せて左耳で増悪したが、聴力像は低音障害型で内耳型難聴であった。

感音難聴を合併したアミロイドーシスにおける側頭骨病理学的所見の報告としては、Brown¹²⁾ が前庭神経節の減少、らせん神経節細胞と有毛細胞の変性、血管条の空胞化を報告している。また、Muckle ら⁷⁾ は同家系の家族性アミロイドニューロパチーの 2 症例の側頭骨所見として、蝸牛神経、コルチ器、前庭感覚細胞の変性と基底板の骨化を報告し、死後変化では説明できない基底板の骨化は特徴的所見であると述べている。本症例では、左蝸牛基底回転のらせん神経節細胞の減少、コルチ器、前庭上皮の変性が認められたが死後変化によるものと考えられた。しかし、基底板の骨化は両耳とも認められなかったが、後半規管に骨化を認めたことで、内耳の骨化をアミロイドーシスが促進することも否定できないと思われた。

一方、前庭機能障害を伴うアミロイドーシスの報告はわれわれの渉猟し得た範囲では過去に例がない。眩暈発作には眼前暗黒感を伴っていたこと、強い自律神経症状が認められたこと、ENG 検査での OKP, OKN, ETT

の所見、温度眼振検査における両側前庭機能の廃絶から、眩暈の原因としてわれわれは中枢性の関与を疑っていたが、側頭骨所見で認められた左後半規管の高度な炎症所見の存在が、本症例の感音難聴、回転性眩暈の原因を複雑にしている。眩暈発作の出現と感音難聴の急速な進行の時期はほぼ一致しており、また感音難聴は内耳性難聴と診断されたことから、この時期に左内耳に広範囲に障害が生じたことも考えられる。しかし、前庭感覚上皮もコルチ器と同様に死後変化と思われる変性が強く炎症の広がりを特定するに至らなかった。内耳道内の第Ⅷ脳神経の検索ではアミロイドの沈着や神経の変性は認められなかった。本症例での中枢神経系の検索の結果は現在のところ不明であるが、脳血管へのアミロイドの沈着は他臓器に比較すれば少ないとはされている¹³⁾ もの、大脳、小脳の萎縮を引き起こすこともあり、中枢性病変の関与も否定できないと考えられた。

ま と め

第Ⅷ脳神経症状を呈した非常に稀な原発性アミロイドーシス症例の側頭骨病理学的所見を報告した。側頭骨内顔面神経にアミロイドの沈着を認めたが、蝸牛、前庭、内耳道内第Ⅷ脳神経には明かなアミロイドの沈着は認められなかった。左後半規管に骨化を伴う炎症所見を認めた。過去に側頭骨内へのアミロイドの沈着が報告された例はなく、本症例は貴重な症例と思われた。

本論文の要旨は第 93 回、第 95 回日本耳鼻咽喉科学会総会において発表した。本報告にあたり御校閲を賜った本学神経内科山本梯司教授、免疫染色にあたり御協力頂いた同教室の先生方ならびに香山久江技師に深謝いたします。

引用文献

- 1) Tsunoda I, Awano H, Kayama H, et al: Idiopathic amyloidosis manifested by autonomic neuropathy, cochleo-vestibulopathy and lattice corneal dystrophy. : J Neurol Neurosurg Psychiatry 57 : 635~637, 1994.
- 2) Meretoja J : Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. Ann Clin Res 1 : 314~324, 1969.
- 3) Meretoja J and Teppo L : Histopathological findings of familial amyloidosis with cranial neuropathy as principal manifestation. Acta Path Microbiol Scand [A] 79 : 432~440, 1971.

- 4) Juhn SK, Rybak LP and Jung TTK : Transport characteristics of the blood-labyrinth barrier. Auditory Biochemistry (ed by Drescher DG). pp 488~499, Charles C Thomas Publisher, Springfield Ill, 1985.
- 5) Braganza RA, Tien R, Hoffman HT, et al : Amyloid of the facial nerve. Laryngoscope **102** : 1372~1376, 1992.
- 6) Chambers RA, Medd WE and Spencer H : Primary amyloidosis. QJ Med New series XXVII **106** : 207~226, 1958.
- 7) Muckle TJ and Wells M : Urticaria, deafness, and amyloidosis ; a new heredo-familial syndrome. QJ Med New series XXXI **122** : 235~248, 1962.
- 8) Andersen V, Buch NH, Jensen MK, et al : Deafness, urticaria, and amyloidosis. Am J Med **42** : 449~456, 1967.
- 9) Black CJT : Amyloidosis, deafness, urticaria, and limb pains ; a hereditaey syndrome. Ann Int Med **70** : 989~994, 1969.
- 10) Van Allen MW, Frohlich JA and Davis JR : Inherited predisposition to generalized amyloidosis. Neurology **19** : 10~25, 1969.
- 11) 岡山昌弘, 後藤幾生, 田中達也, 他 : 硝子体混濁と意識障害発作を主徴とした家族性原発性アミロイドーシス. 臨床神経 **14** : 293~299, 1974.
- 12) Brown DD : Hereditary sensory redicular neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry **14** : 237~252, 1951.
- 13) 中川定明, 小堀迪夫, 佐藤公康 : 本邦の Amyloidosis 57例, 原発性 Amyloidosis 1 例と Para-Amyloid 物質の概念. 日内会誌 **54** : 1297~1302, 1966.

(別刷請求先: 渡邊 睦
〒960-12 福島市光が丘 1
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室)