van der Hoeve 症候群の 1 症例

木村 信次¹⁾・森 良樹²⁾・宮脇 浩紀³⁾・田頭 宣治³⁾

Van der Hoeve Syndrome ; A Case Report

Shinji Kimura

(Hiroshima University School of Medicine)

Yoshiki Mori

(Saiseikai Kure Hospital)

Hironori Miyawaki and Nobuharu Tagashira

(Hiroshima Red Cross and Atomic-Bomb Survivors Hospital)

Osteogenesis imperfecta is a connective tissue disorder caused by a genetic defect in the synthesis of type I collagen. The symptoms of blue sclera, a tendency towards spontaneous fractures and conductive hearing loss due to osteogenesis imperfecta are often termed Van der Hoeve syndrome.

A 28 year-old female with van der Hoeve Syndrome is reported here. At 20 years of age, she complained of bilateral tinnitus and hearing loss. Pure tone audiometry showed mixed hearing loss of 49 dB in the right ear, and 38 dB in the left ear. Stapes mobilization was then performed on her right ear. Surgical observation revealed that the stapedial footplates were fixed to the oval window but were otherwise normal in shape. She obtained an improvement in her hearing level in her immediate postoperative period.

Key words : osteogenesis imperfecta, van der Hoeve syndrome, otosclerosis

はじめに

van der Hoeve 症候群は、青色強膜、骨形成不全症、難聴を三主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。その本態は骨基質の構成要素の 1 つであるコラーゲンの合成障害にあるとされ、結合組織に種々の病態が生じる骨形成不全症 (osteogenesis imperfecta) の I 型と考えられている。また、本疾患における難聴はアブミ骨底板の固着による耳硬化症類似の伝音系の障害が主因とされているが、混合性難聴や、感音性難聴を示すこともまれでなく、内耳に障害が及ぶ場合もあると考えられている。

今回、我々は本疾患の 1 例を経験したので文献的考察を含め報告する。

症 例

症例：28歳、女性。

主訴：右難聴，両側耳鳴。

現病歴：20歳頃より両側耳鳴あり，23歳頃より右難聴を自覚し，近医にて突発性難聴として治療を受けるも症状不変であったため，総合病院に紹介となった。精査，加療を受けるもやはり症状軽快せず，以後，放置していた。28歳頃より徐々に右難聴増悪し，また，左難聴も自覚するようになり，当科初診となった。

既往歴：10歳時肋骨骨折，12歳時左右肘関節骨折，13歳時尾骨骨折と頻回の骨折の既往があった。

家族歴：血縁に難聴者および骨折歴のある者を認めな

1) 広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 済生会呉病院耳鼻咽喉科

3) 広島赤十字・原爆病院耳鼻咽喉科

図1 術前聴力像

○: 右気導 ×: 左気導

い。

現症: 体格は中等度, 全身の骨格に異常は認めなかった. 耳鏡所見では両側とも鼓膜は正常であった. 両眼に青色強膜を認めた.

血液化学検査所見: Ca, P, ALP を含め, 異常は認めなかった.

耳科的検査所見: 純音聴力検査での平均気導聴力は4分法にて右 48.8 db, 左 37.5 db, 平均骨導聴力は右 37 db, 左 25 db の混合難聴を認めた(図1). ティンパノグラムは両側とも A 型を示し, アブミ骨筋反射は両耳とも, 110 db で反応を認めた. 自記オージオメトリーでは両耳でリクルートメント現象陽性であり, 骨導値の低下と併せて内耳障害の存在が認められた. CT では両側乳突蜂巣の含気化は良好, 耳小骨の形態に異常は確認できなかった(図2). 以上のような所見と過去における複数回の骨折既往より, van der Hoeve 症候群に伴う難聴と診断し, 患者の聴力改善の可能性に対する希望が強いことから, 平成8年6月4日全身麻酔下に右耳手術を施行した.

手術所見: 耳後部切開後, 外耳道皮膚を剥離し, 鼓室内へ入った. ツチ骨, キヌタ骨には肉眼的に異常を認めなかった. 一方, アブミ骨の可動性はなく, 固着しているものと考えられた. アブミ骨底板については, 顔面神

図2 側頭骨 CT

経の強い overhanging と骨壁の欠損による神経露出のため底板の十分な観察ができず, 操作は困難であった(図3). このため stapedotomy は困難と判断した. アブミ骨周囲の線維性組織を除去し, アブミ骨を受動したところ可動性が出たためアブミ骨可動術として手術を終了した. 術後8日目聴力は中, 低音部において改善を認めた(図4), 術後3週目, 8週目には聴力低下し, アブミ骨が再固着したものと考えられた.

考 察

van der Hoeve 症候群は, 青色強膜, 骨形成不全症, 難聴を3主徴とする常染色体遺伝性疾患であり, 1918年 van der Hoeve ら¹⁾によって報告されたが, 現在では全身疾患である骨形成不全症の I 型と考えられている. 骨形成不全症は骨の脆弱性を主症状とする疾患であり, かつては先天性骨形成不全症 (osteogenesis imperfecta congenita) と, 遅発性骨形成不全症 (osteogenesis imperfecta tarda) に分類されていた. しかし, 最近の分子遺伝学的研究の進歩により, その遺伝子レベルでの異常が解明されつつあり²⁾, それに基づく分類が提唱されている(表1). 骨基質, 軟骨, 皮膚などを形成しているコラーゲンは現在11種以上知られており, van der Hoeve 症候群では I 型コラーゲン蛋白をコードする遺伝子に関連したさまざまな異常が知られている^{3,4)}. 最も多く認められる原因としては正常な I 型コラーゲンの産生量の

図3 手術所見

- a 顔面神経の overhanging を認める。
 b 図3aの模式図を示す。Fは顔面神経，Sはアブミ骨，Tはアブミ骨筋，Iはキヌタ骨長脚を表す。

図4 術後聴力像

○：術前 ●：術後

減少である。これはI型プロコラーゲンとメッセンジャーRNAレベルがともに約50%減少していることにより，COL1A1対立遺伝子(I型コラーゲン蛋白をコードしている遺伝子)のうち1つが欠損しているためと考えられている。一方，頻度は少ないが，COL1A1遺伝子の塩基配列の点突然変異により，コラーゲン蛋白中のアミノ酸の1つであるグリシンがシスチンに置き換わったI型骨形成不全症も報告されている⁵⁾⁶⁾。

難聴の原因はアブミ骨の骨折やアブミ骨底板の固着による伝音障害だけではなく，コラーゲン代謝異常により，蝸牛および前庭系の細胞支持組織が変性し，この結果，内耳神経細胞に障害が生じ，感音障害が加わることも多いとされている⁷⁾⁸⁾。そのため，感音難聴に加え，耳鳴を訴える症例も多く，また，めまいを主訴とした同症候群の症例も報告されている⁹⁾。我々の症例ではめまいの訴えはなかったが，20歳の時以来，内耳障害が原因と思われる両側の耳鳴が続いていた。伝音難聴の病態は耳硬

表1 osteogenesis imperfecta の分類(山田ら:1996³⁾より引用)

型	遺伝形式	臨床症状	遺伝子異常
I	AD	青色強膜 難聴 歯芽形成不全	non-functional COL1A1 allele point mutation (substitution of glycine) exon deletion in COL1A2
II	AD	周産期死亡 子宮内骨折 念珠様肋骨	point mutation (substitution of glycine) rearrangement (multi exon deletion) exon skipping in COL1A1 and COL1A2
III	AD, AR	子宮内骨折 歯芽形成不全 四肢変形	point mutation in COL1A1 and COL1A2 frame shift in COL1A2 (4bp deletion)
IV	AD	白色強膜 難聴 歯芽形成不全	point mutation in COL1A1 and COL1A2 exon skipping in COL1A2

化症と同様との考えもあるが、耳硬化症に比べ、難聴の発症が20～30歳代で、より早期であること、感音難聴の合併率が非常に高いことなどの違いがあり、両疾患の病態は異なるものとされている^{10)～12)}。診断においては伝音難聴のみでなく、比較的早期から感音難聴も加わり、さまざまな聴力低下の形をとることが多く、診断が遅れた例も報告されている。我々の症例も過去に2度耳鼻科医の診察を受けたにもかかわらず、突発性難聴と診断されていた。過去の文献報告例においても原因不明とされ、治療を受けなかった例¹³⁾や、補聴器を装着していた例¹⁴⁾、また、耳管通気等を受けていた例¹⁵⁾などがあった。診断には青色強膜を見逃さないことと、過去における骨折の既往の有無、また、血縁に難聴者がいないかどうか家族歴の問診が重要であると思われた。本症候群は優性遺伝性疾患ということもあり、まず娘に診断がつき、家族歴の問診により、その母親も本症候群であることが判明したという報告もされている¹⁶⁾。我々の症例では血縁者に難聴や、青色強膜を認めず、散発例と考えられた。

本例は看護婦という職業柄、手術による聴力改善の可能性と病態の究明への希望が強く、手術を施行した。一般に、本症候群は手術による聴力改善が期待され、stapedectomy, stapedotomyが行われている¹⁷⁾。我々の症例においては、露出した顔面神経のoverhangingが著明で、stapedotomyが困難であったためアブミ骨可動術に止めたが、一時的に低～中音域で聴力の改善を認めた。過去の報告ではアブミ骨の形態は正常で底板の固着のみを認めたとする報告もあるが¹⁶⁾、一般にアブミ骨

は耳硬化症のそれとは異なり、薄く、脆いことが多く、固着の程度も弱いとされている。また、アブミ骨上部構造の骨折の例も多く報告されている⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾。しかし、今回の症例では、アブミ骨の形態は正常であり、底板の固着のみを認めた。

まとめ

van der Hoeve 症候群の1例を経験した。診断には青色強膜と家族歴が重要であると考えられた。手術所見ではアブミ骨底板の固着を認めたが、奇形、変形は認められなかった。本症例にアブミ骨可動術を行ったところ、術後、低～中音域で聴力の改善を認めた。

参考文献

- 1) Van der Hoeve and Kleyn: Blaue sklera, knochenbruchigkeit und schwerhörigkeit. Arch Ophthalmol 95: 81～93, 1918.
- 2) 高木克公, 尾方克己: 骨形成不全症. 現代医療 21: 11～15, 1989.
- 3) 山田治基, 高石官成: I型, II型コラーゲンの異常に起因する骨系統疾患. 医学のあゆみ 177: 51～54, 1996.
- 4) 田中葉子: 骨系統疾患 —最近の知見—. 歯科学報 94: 29～38, 1994.
- 5) 三村俊英: 骨形成不全症. CLINICAL CALCIUM 5: 70～74, 1995.
- 6) 西村 玄: 先天代謝異常と骨系統疾患 —コラーゲン代謝を中心に—. 小児科診療 56: 802～810, 1993.
- 7) 小川 郁, 神崎 仁, 小川茂雄, 他: van der Hoeve 症候群. Otol Jpn 1: 29～33, 1991.

- 8) 山田恭子, 氷見徹夫, 大黒慎二, 他 : van der Hoeve 症候群の 1 症例. 耳鼻臨床 補84 : 144~147, 1995.
- 9) 小野寿之, 西村秀夫, 高田 憲, 他 : 眩暈を主訴とした van der Hoeve 症候群の 2 症例. 耳候 58 : 393~396, 1986.
- 10) 野原 修, 森山 寛 : van der Hoeve 症候群の 2 症例. 耳展 34 : 481~484, 1991.
- 11) 村井盛子, 立木 孝, 小笠原真弓 : van der Hoeve 症候群の 1 例. 耳候 58 : 127~132, 1986.
- 12) George T and Nager MD : Osteogenesis imperfecta of the temporal bone and its relation to otosclerosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 97 : 585~593, 1988.
- 13) 高橋 姿, 和田匡史, 山本 裕, 他 : van der Hoeve 症候群のアブミ骨手術 3 症例. 耳展 37 : 424~430, 1994.
- 14) 松居敏夫, 天津睦郎 : van der Hoeve 症候群の手術症例. 耳鼻臨床 75 増 2 : 588~592, 1982.
- 15) 安田範夫, 橘 正芳, 大島 渉, 他 : van der Hoeve 症候群の一家系 —Teflon and Wire Piston を用いた鑑骨手術症例を中心に—. 臨床耳科 11 : 288~289, 1984.
- 16) 渡辺秀行, 藤倉輝道, 後藤祐一, 他 : van der Hoeve 症候群 —母娘の二手術症例—. Otol Jpn 2 : 251~254, 1992.
- 17) Dieler R, Muller J and Helms J : Stapes surgery in osteogenesis imperfecta patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 254 : 120~127, 1997.

(別刷請求先 : 木村信次
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3
広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室)