膠原病に伴う平衡障害

石井 甲介¹⁾・水野 正浩²⁾・水谷 淳子²⁾

Dysequilibrium in Patients with Collagen Disease

Kosuke Ishii¹⁾, Masahiro Mizuno²⁾, Atsuko Mizutani²⁾

¹⁾ *Department of Otorhinolaryngology, Saitama medical center*

²⁾ *Department of Otorhinolaryngology, Tokyo University*

We performed neurootological examinations on 20 patients with various collagen diseases who had dysequilibrium: 12 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 3 patients with Rheumatoid arthritis, 3 patients with Takayasu's disease, 1 patient with Cogan's syndrome, and 1 patient with polyarteritis nodosa.

The mechanism of dysequilibrium in those cases was discussed. In the patient with Cogan's syndrome, inner ear damage, manifested by perceptive deafness and horizontal nystagmus, had developed together with arthritis and keratitis. These symptoms were postulated to be due to an autoimmune reaction against type II collagen which composes the matrix of the cartilage in joints, cornea and inner ear. In one of the patients with Takayasu's disease, down beat nystagmus and subclavian steal syndrome were noted, so dysequilibrium was considered to be due to vertebrobasilar insufficiency.

Of the 5 patients with SLE and central vestibular lesions, 4 had disturbance of pursuit, saccade and optokinetic nystagmus, but without no focal neurological signs. Computed tomography scans showed cerebellar atrophy in 2 patients with SLE, but none had intracranial hemorrhage or infarction, although it is generally thought that neurological symptoms in SLE are produced by small intracranial hemorrhages or infarctions. Therefore, some other mechanism must be present. Probably immune complex deposits adhere to blood vessels walls and cause defects through which cytotoxin flows to produce wide areas of cerebral damage.

Key words: collagen disease, systemic lupus erythematosus, Cogan's syndrome, Takayasu's disease, neurootological examination

はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) を代表とする

膠原病は中枢から末梢にわたる多彩な神経症状を呈することが知られており、時に平衡障害をおこすことがある。しかし単に膠原病と言っても SLE の他に慢性関節リウマチ (RA)、結節性多発性動脈炎 (PN)、高安動脈炎、コーガン症候群など様々

¹⁾ 埼玉医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科

²⁾ 東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

な疾患があり、それぞれ病態が異なる。当然随伴症状として出現する平衡障害も発症様式が異なると考えられる。そこで我々は最近5年間に東京大学耳鼻咽喉科前庭外来を受診した膠原病を合併するめまい患者について、その神経耳科学的所見を検討し、各疾患の病態と平衡障害の発症様式の関係について論じた。

対象と方法

1988年から1992年までの5年間の東京大学耳鼻咽喉科前庭外来初診患者数2,005例のうち膠原病を合併する20例を対象とした。うちわけは、SLE 12例、RA 3例、高安動脈炎 3例、PN、コーガン症候群各1例であった(表1)。これらの症例に対し、神経耳科学検査として、注視眼振検査、頭位眼振検査、頭位変換眼振検査、温度眼振検査、視標追跡検査(ETT)、視運動眼振検査(OKN)を施行し、その他の耳科学的所見(聴力検査)や神経学的所見とあわせて検討した。その結果、中枢性障害と思われる症例は全症例中8例で、末梢性障害と思われる症例は12例であった。SLEでは12例中5例が中枢性で、さらにRA、高安動脈炎、PNの各1例ずつが中枢性障害を疑わせた。各疾患の神経耳科学的所見はそれぞれの病態により様々であった。そこで、その各病態に代表的な症例を呈示する。

症 例

症例1: 46歳, 男性

主 訴: 右耳鳴, 難聴, 浮動感

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1992年1月15日より両角膜の発赤が出現, 2月4日より両手足首の関節痛と腫脹が出現した。2月22日に右耳鳴, 難聴が出現, 2月24日浮動感が出現し, 2月27日東大耳鼻科を受診した。

所 見: 2月27日初診時には中等度の高音漸傾型の右感音難聴と左向き定方向性水平回旋混合性眼振を認めた。ロンベルグ検査陽性, 温度眼振検査でCPはなかった。ETT, OKN等に異常はなかった。血清梅毒反応は陰性で内耳梅毒は否定された。非毒性間質性角膜炎, 関節炎および内耳障害がありコーガン症候群と診断され, ステロイド内服治療を2週間行ったところ3月10日には右聴力は改善し, 眼振も消失した(図1)。

症例2: 45歳, 女性

主 訴: 眼前暗黒感, 回転性めまい, 右手のしびれ感

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1980年夏より blackout 様の発作が年に2~3回出現するようになる。1989年4月右手のしびれ感を伴う回転性めまい発作が出現, 数秒~10秒間でおさまる。その後同様のめまい発作が数回出現する。1989年7月7日東大耳鼻科受診。

所 見: 両上肢の血圧の左右差が30mmHg以上あり, 右頸部にVascular murmurを聴取される。血沈の亢進があり, CRP陽性で, DSAにて両鎖骨下動脈の狭窄と右椎骨動脈の逆流現象, 即ち, subclavian steal syndromeを呈していた。聴力は正常, ENG下でⅢ度の左向き注視眼振と暗所開眼および閉眼時に下眼瞼向き垂直性眼振を認め

表1 膠原病を合併するめまい症例

東京大学耳鼻咽喉科前庭外来 初診患者数
(1988-1992年) 2005例

膠原病	合併例	22例	中枢性	末梢性
SLE		12例	5例	7例
RA		3例	1例	2例
高安動脈炎		3例	1例	2例
結節性多発性動脈炎(PN)		1例	1例	0例
コーガン症候群		1例	0例	1例
			8例	12例

図1 症例1の初診時(H4年2月27日)および治療後(H4年3月10日)の所見

臨床所見

両手血圧の左右差(+), 右頸部に vascular murmur (+)
血沈↑(114), CRP(++)
DSA: 両鎖骨下動脈の狭窄, 右椎骨動脈の逆流現象(+)

純音聴力検査: 正常, Romberg(-)

ENG:

暗所開眼および閉眼

E T T: 正常

Saccade: 正常

O K N: 正常

温度眼振検査: cp(-)

図2 症例2の所見

た。ETT, OKN はいずれも正常だった。以上の諸検査の結果より高安動脈炎と診断された(図2)。

症例3: 42歳, 女性

主訴: 頭痛, 発熱, 意識障害, 回転性めまい。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1984年より SLE およびネフローゼにて東大第三内科通院。1991年4月21日嘔吐, 頭痛, 発熱が出現。4月22日より意識不明となり, 東大

第三内科入院。SLE に伴う髄膜炎の診断のもとに加療し、症状は軽快したが、その後歩行時のふらつきが出現した為、6月21日東大耳鼻科受診。1992年3月22日再び嘔吐, 頭痛, 発熱および意識障害が出現した。この時は回転性めまいを伴った。当日東大第三内科に入院し、4月2日東大耳鼻科再診。

第1回目髄膜炎発症時(1991年6月21日)所見

1991年6月21日(第1回 髄膜炎時)

純音聴力検査: 正常

Romberg (-)

ENG:

E T T: やや saccadic

Saccade: 正常

O K N: 正常

温度眼振検査: cp(-)

他の神経症状: なし

頭部CT, MRI: 異常なし

CH50: 9.2

図3 症例3の第1回目髄膜炎発症時の所見

1992年4月8日(第2回 髄膜炎時)

純音聴力検査: 正常

Romberg (±)

ENG:

rebound nystagmus (+)

E T T: saccadic

Saccade: hypometria (+)

O K N: 眼振の解発不良, 緩徐相速の上昇不良

他の神経症状: 両上肢協調運動低下

頭部CT, MRI: 側脳室拡大, 軽度小脳萎縮

CH50: 9.9

図4 症例3の第2回目髄膜炎発症時の所見

: 純音聴力検査は正常, ロンベルグ検査陰性, 頭位眼振検査で右向き眼振があり, ENG 下で下眼瞼向き垂直性眼振があり, ETT ではやや Saccadic であったが OKN は異常なかった。髄膜炎刺激症状以外は他の神経症状はなく, 頭部 CT, MRI に異常はなかった。血清補体値が 9.2 と低値を示し, この髄膜炎は SLE の活性化によるものと診

断された(図3)。

第2回目髄膜炎発症時(1992年4月8日)所見: 純音聴力検査は正常, ロンベルグ検査は(±), 左右注視方向性眼振があり, 頭位眼振検査で右下頭位で右向き, 左下頭位で左向き眼振(方向交代性下向性頭位眼振)があり, 頭位変換眼振検査にて懸垂頭位時に下眼瞼向き垂直性眼振を認めた。

表2 SLE 合併例中、中枢性平衡障害が疑われた5症例の各検査所見
 SAC : saccadic, RN : rebound nystagmus, BL : border
 line, SWJ : square wave jerks

SLE の中枢障害疑い例

症 例	眼 振 所 見			E N G 所 見					神経症状	画 像
	注視	頭位	頭位 変換	自発	ETT	SACCADE	OKN	その他		
a. 42F (第1回)	(-)	右向定	(-)	↓	SAC	正 常	正 常		髄膜刺激 症状	正 常
43F (第2回)	左右注 視方向	方向交 代下向	↓	(-)	SAC	失調性	解発 抑制	RN	髄膜刺激症状 小脳症状	側脳室拡大 小脳萎縮
b. 55F	(-)	(-)	(-)	↔↓	SAC	正 常	正 常		(-)	正 常
c. 45M	(-)	(-)	(-)	(-)	正 常	失調性	BL	SWJ	(-)	小脳萎縮
d. 58F	(-)	(-)	(-)	↔↓	正 常	正 常	正 常		(-)	未 検
e. 30F	(-)	(-)	(-)	↓↔	正 常	正 常	正 常		(-)	未 検

ENG 下で左右注視眼振と rebound nystagmus を認め、暗所開眼時に下眼瞼向き垂直性眼振があり、ETT でやや saccadic, saccade も hypometric であった。OKN で眼振の解発の不良、緩徐相速度の上昇の不良を認めた。他の神経症状として、両上肢の協調運動の障害を認めた。頭部 CT および MRI にて側脳室の拡大と軽度小脳萎縮を認めたが、出血像や梗塞像など focus のある病変は認めなかった。血清補体値は 9.9 と低値を示し、第 1 回目と同様 SLE の活性化による髄膜炎と診断された(図 4)。

SLE の中枢障害症例

次に中枢性障害を疑われた SLE 5 症例のまとめを表 2 に示す。この表の症例 a は、先に呈示した症例 3 である。この症例は第 1 回目入院時は ETT が saccadic で下眼瞼向き垂直性眼振を認め、第 2 回入院時は下眼瞼向き垂直性眼振の他に ETT, saccade, OKN にそれぞれ障害を認め、広範囲におよぶ中枢性障害が疑われた。症例 b では下眼瞼向き垂直性眼振を認め、ETT が saccadic であった。症例 c では saccade が失調性、OKN は border line, ENG 下に square wave jerks を認めた。症例 a, e ではいずれも ETT, saccade, OKN 等に異常はなかったが、下眼瞼向き垂直性眼振を認めた。以上の所見より、いずれの症例も中枢性障害と思われた。症例 a は髄膜炎を併発し多彩な

神経症状を呈しているが、その他の症例については、症例 b, d, e で ENG 下に下眼瞼向き自発眼振を認めるが、その他の所見に乏しく、特に巣症状を疑わせるような神経所見はない。また CT や MRI でも正常もしくは、びまん性の病変を疑わせる所見のみであった。

考 察

膠原病は広汎な結合組織の炎症をきたす自己免疫疾患であるが、その主たる標的器管の違いにより病態も様々に異っており、付随する平衡障害も各疾患により異った症状を呈すると考えられる。

内耳障害を考える場合、内耳を構成する組織そのものが標的となる場合と、その他の臓器（その多くは内耳への栄養血管を分枝する大・中血管）が標的器管となり二次的に内耳障害を生ずる場合が考えられる。前者については 1979 年 McCabe¹⁾ がステロイドおよび免疫抑制剤に反応する原因不明の両側感音難聴に対して内耳自己免疫性感音難聴という疾患概念を提唱し、以後同様な症例が報告され検討がなされてきている。その詳細については茂木²⁾ の最近の総説がある。

我々の症例 1 は関節炎、角膜炎、および内耳障害を伴ったコーガン症候群である。

本症候群については本邦では鈴木³⁾ らが初めて報告し、最近では神崎ら⁴⁾ の総説があり、中で本症候群における耳症状は自己免疫疾患の部分症状

であると述べている。

最近内耳の結合組織には多量のタイプⅡコラーゲンが存在するとの報告がある⁹⁾。また、関節軟骨および角膜を構成する主な膠原線維もタイプⅡコラーゲンである。内耳障害は関節炎、角膜炎の悪化とともに出現しており、コーガン症候群における平衡障害は末梢前庭器管を構成するタイプⅡコラーゲンに対する自己免疫反応によって発症する可能性が高いと思われる。耳介軟骨、鼻中隔軟骨、気管軟骨などの軟骨炎および角膜炎とともに内耳障害をおこす多発性軟骨炎も同様な発症機序を持つと思われる。

Yoo ら⁹⁾はメニエール病症例や耳硬化症症例において有意に血清中の抗タイプⅡコラーゲン抗体価が高いと報告している。

膠原病ではこのように構成する組織そのものに対する自己免疫反応により生ずる症状の他に、血管結合組織に対する障害により生ずる症状があるが、これがむしろ主たる原因となることが多い。障害をおこす血管も大血管か小血管かで症状も異ってくる。症例2では subclavian steal syndrome を呈しており、椎骨脳底動脈系の血流障害により平衡障害をきたしたと思われる。高安病では本症例のように主に大、中血管に障害をおこすが、PN や SLE ではより小さな血管の障害により諸症状が生ずる。特に SLE では併発する神経症状は中枢、末梢にわたり極めて多彩である。

本邦におけるめまいを伴った SLE 症例には若山ら⁷⁾、星谷ら⁸⁾、馬場ら⁹⁾の報告があるが、前2者の症例は中枢性障害によるものであり、馬場らの症例は内リンパ水腫を伴い、末梢性障害と考えられる。

SLE の中枢神経症状の発現機序に関しては、従来より微小血管障害が原因であると言われている。Ellis ら¹⁰⁾の CNS-SLE の 57 剖検例の報告では脳皮質、皮質下に多数の小梗塞像などの小血管病変を確認している。しかしながら頭部 CT では軽度脳萎縮や脳溝の拡張を認めるのみで小梗塞像を認めることは少い¹¹⁾。我々の症例でも CT にて出血巣や梗塞巣などを認めた例はなく、2例で小脳の萎縮を認めたのみであった。また、剖検成績の検討で小血管病変などの所見は認めるものの、その病理組織所見と中枢神経症状とは必ずしも相関関係がないとする報告¹²⁾もみられ、神経症状発

現の原因には脳の器質的変化のみでなく、代謝障害や中毒因子の関与も考えられる。柏崎ら¹³⁾は免疫学的研究により免疫結合物の blood-brain barrier への沈着により barrier の機能障害がおこり lymphocytotoxin の遊出により広範な中枢神経障害を起こす可能性を指摘している。我々の5例の SLE 症例においても神経耳科学的所見で最も多く認めた所見は ENG 下の自発性下眼瞼向き眼振であり、果症状を示す神経症状はなく、病変部位は限られた部位での小出血や小梗塞というより、むしろ広範囲にわたるびまん性の病変が推察された。内リンパ水腫を伴った SLE 症例の報告もみられるが、中枢のみならず内耳においても微小血管障害や血液-内耳関門の破綻により cytotoxin の遊出を生じ内耳障害をおこしうる可能性は考えられる。

まとめ

1. 膠原病の各疾患はそれぞれ病態が異っており、前庭障害も各病態に応じた発症様式を呈する。
 - a. 前庭器管を構成する組織に対する直接の抗原抗体反応 — コーガン症候群など
 - b. 大、中血管の狭窄による血流障害 — 高安動脈炎など
 - c. 微小血管障害による小出血、小梗塞 — SLE など
 - d. 脳血液関門の破綻による cytotoxin の遊出 — SLE など
2. 特に SLE は中枢、末梢にわたる多彩な症状を呈し、その中枢障害は局所的障害よりびまん性の障害を呈する。

文 献

- 1) McCabe BF : Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 88 : 585-589, 1979
- 2) 茂木五郎 : 内耳自己免疫疾患. 耳喉頭頸 65 : 209-215, 1993
- 3) 鈴木安恒, 椎津重彦, 深沢久夫, 他 : Cogan 氏症候群と思われる — 症例. 日耳鼻 68 : 54-61, 1965
- 4) 神崎 仁, 泰地秀信 : Cogan 症候群. 耳鼻科, 頭頸外科 MOOK 7 : 241-245, 1988
- 5) Ishii K, Kerami CS, Xu D, et al : Extracellular matrix in the rat spiral limbus, Eur Arch Otorhinolaryngol 249 : 224-230,

1992

- 6) Yoo TJ, Stuart JM, Kang AH, et al : Type II collagen-induced auto-immunity in otosclerosis and Meniere's disease. *Science* 217 : 1153-1154, 1982
- 7) 若山 徹 : メマイを伴った播種性紅斑性狼瘡 (SLE) の1症例. *耳喉* 45 : 651-654, 1973
- 8) 星谷 勤, 兵 行和, 津川善彦, 他 : めまい, 平衡障害を伴った Systemic Lupus Erythematosus (SLE) の1例. *耳鼻臨床* 67 : 35-42, 1974
- 9) 馬場俊吉, 山口 潤, 佐久間文子, 他 : 内リンパ水腫を伴った Systemic Lupus Erythematosus (SLE) の1症例. *耳喉頭頸* 62 : 653-657, 1990
- 10) Ellis SG, Verity MA : Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus; A review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 8 : 212-221, 1979
- 11) 長岡章平, 石ヶ坪良明, 加藤 清, 他 : 全身性エリトマートデスの中樞神経障害 — 頭部CT 所見について. *リウマチ* 22 : 209-218, 1982
- 12) O'Conner JF, Musher DM : Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 14 : 157, 1966
- 13) 柏崎禎夫, 岡田 純, 古明地智, 他 : 全身性エリテマトーデスの中樞神経障害にかんする臨床的ならびに免疫学的研. *日内会誌* 66 : 405-413, 1977

原稿到着 : 平成5年7月30日
 別刷請求先 : 石井甲介
 〒350 川越市鴨田辻道町1981
 埼玉医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科