

琉球大学学術リポジトリ

[原著]家族性遺伝性腎炎を伴う難聴症例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 栗田, 建一, 喜友名, 千佳子, 野田, 寛, 伊礼, 基治, Kurita, Ken-ich, Kiyuna, Chikako, Noda, Yutaka, Irei, Motoharu メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016431

家族性遺伝性腎炎を伴う難聴症例

琉球大学保健学部附属病院耳鼻咽喉科

栗田建一、喜友名千佳子、野田 寛

琉球大学保健学部附属病院内科

伊礼基治

はじめに

耳鼻咽喉科領域における遺伝性疾患は数多いが、これらのうち難聴を伴うものも多く、おおよそ60種の異なったタイプがあるとされ、その病変の多くは蝸牛の病理変性をひき起こすとされている。最近我々は家族性遺伝性腎炎に伴う難聴症例を経験し、Alport 症候群と思われる一家系に遭遇したので、主に耳鼻咽喉科的見地より報告する。

症例：16才男子，高校生

主訴：蛋白尿，両側難聴および両側耳鳴，視力障害

現病歴：8才時の学校健康診断において蛋白尿を指摘され、某総合病院を受診し、急性腎炎と診断され2カ月間入院加療す。また聴力検査を受け、両側感音性難聴を指摘された。14才時耳痛があり、その加療後難聴が増悪し、同じ頃より物がぼやけてみえるようになったという。その後も某内科医にて経過観察加療中であつたが、蛋白尿、血尿があり、貧血を伴ってきたので精査目的にて当院内科を受診し、難聴の検索のため当科へ紹介された。

既往歴：6才の時、下痢のため入院治療を受けたことがあるが、その他とくに異常なことはなかった。

家族歴：図1に示すごとくで、同胞のうち次女、三女は腎炎と指摘されている。両親は血族結婚ではなく、父親は長男であるが、肺結核の既往の他は特記すべきことなく、またその家系にもとくに異常なことはない。母方については、母親に異常はないが、その姉達すなわち長女および次女ともに高血圧と腎疾患のため若くして死亡しており、またことにその長女の一子(長男)は19才で腎疾患にて死亡している。

入院時所見：身長 160.5cm、体重47kg 体温37.2℃、体格、中等度、栄養 中等度、顔貌とくに異常なく、意識 清明、血圧 130-74mmH₂O、脈拍 88/分、呼吸 正

検査所見：表Iに示すごとくで、腎機能障害が明らかであった。

耳鼻咽喉科所見：両側外耳道、鼓膜に異常なく、両側耳管通気度良好、鼻腔内に軽度の肥厚性鼻炎を認めるも、咽頭、喉頭では異常は認められなかった。耳部レ線学的検査では左右の乳突蜂巣の發育は良好で異常陰影は認められず、また内耳部および錐体部にも異常は認められなかった。

純音聴力検査では、図2に示すごとく左右ほぼ対称性、平均聴力損失40dBで、とくに2000Hzでの聴力損失の著明な高音域障害の中等度の感音性難聴を示し、約半年後の聴力検査でもこれとほぼ同様の聴力像を示していた。強さの弁別域値試験(DLtest)では両耳共に2000Hzで補充現象陽性であった。Short Increment Sensitivity Index test (SISI test)では右は2000Hz, 80dB および4,000Hz, 60dBにて、左では2,000Hz, 80dBにて補充現象陽性であった。語音聴力検査では、右80dBで85%、左80dBで90%と良好であった。自記オージオメトリーでは両側共にJerger I型で補充現象陰性であった(図3)。

Impedance AudiometryによるTympanogramでは図4に示すごとく両側共にA型で、音響インピーダンスは右耳3,600a.ohm、左耳2,800a.ohmであり、錘骨筋反射では両側共に交叉性、非交叉性刺激双方にて80~105dBで反射を認め、右は1000Hz以上で、左は全周波数において補充現象陽性であった(図5)。

平衡機能検査成績では、自発眼振、頭位性眼振(図6)、起立検査、偏倚検査、視運動性眼振検査(図7)、視標追跡検査(図8)などでいずれも特別な異常所見を認めなかったが、温度眼振検査では両側共に軽度の反応低下が認められた。

また、父親、次女、三女の純音聴力検査ではいずれも気導骨導聴力共に全くの正常範囲内であった。

眼科所見：右裸眼視力 0.5(0.8)、左裸眼視力 0.5(矯正不能)であり、円錐角膜はないが円錐水晶

純音聴力検査表

患者氏名 S. J. 年齢 16 性別 ♀ 病歴番号 993
 検査月日 53.5.16 術前 _____
 検査者 C. K. 術後 _____
 オーディオメーター AA-34 ① 検査時の聴症: 難聴・穿孔・耳漏(耳鳴)・眩暈
 其他 800Hz -50dB

純音オーディオグラム

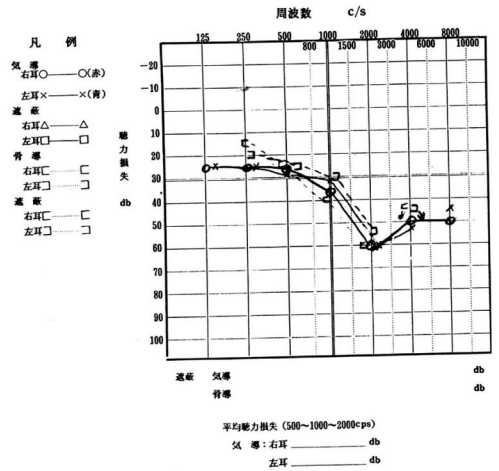


図2 純音聴力検査

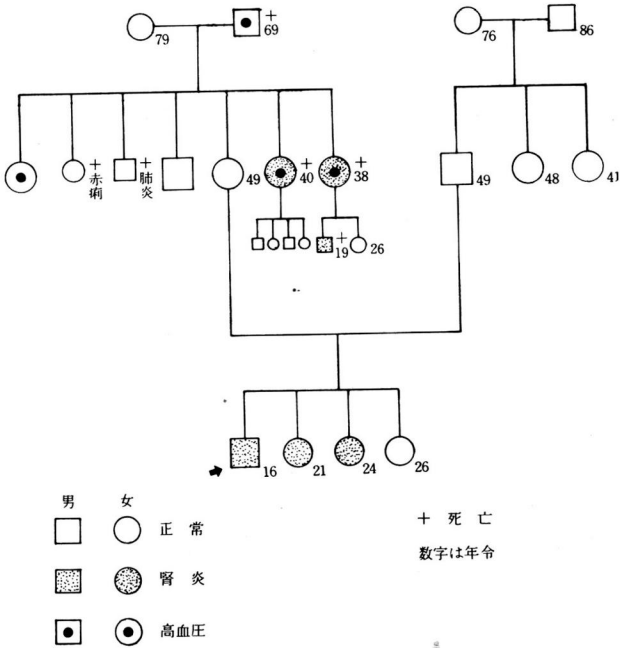


図1 家系図

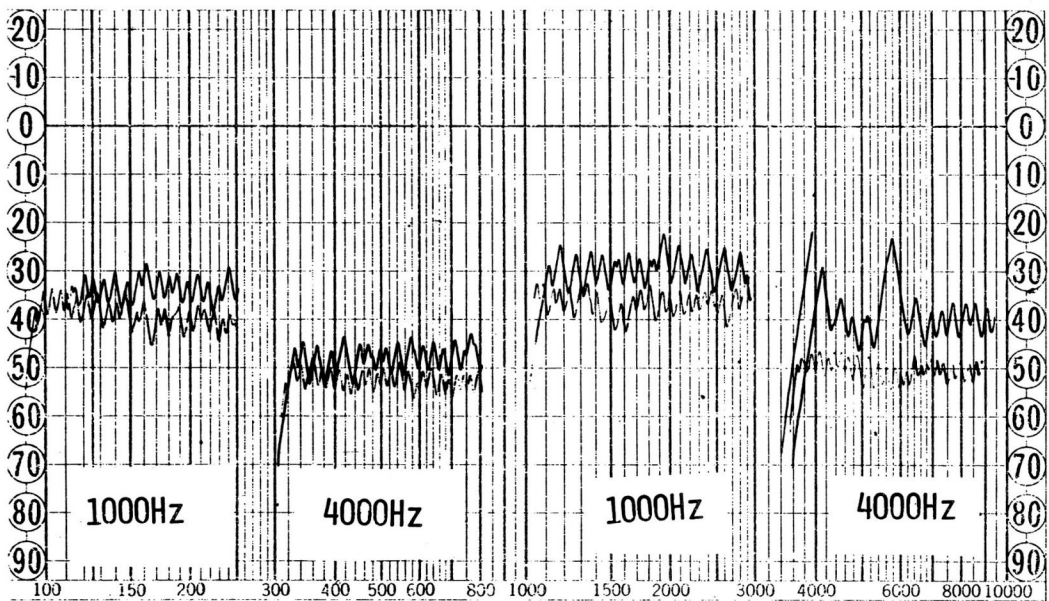


図3 自記聴力検査

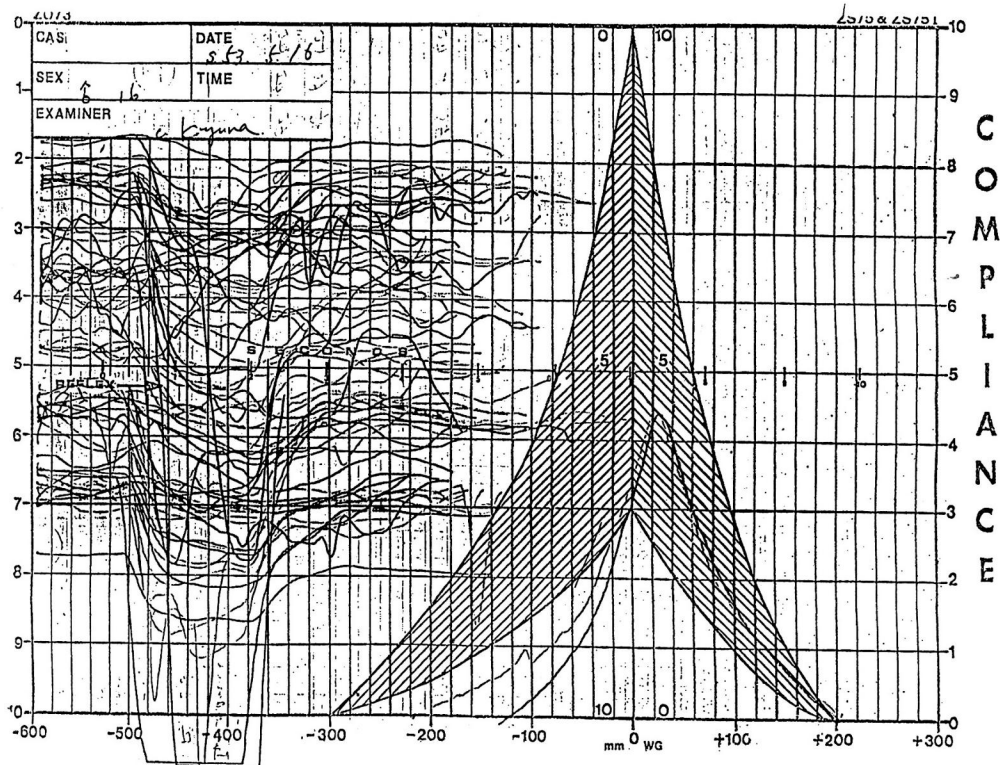


図 4 TYMPANOGRAM

STIMULUS LEFT				ACUSTIC REFLEX TEST				STIMULUS RIGHT			
SO% DECAY	THRESHOLD dB	Frequency	THRESHOLD dB	Tone	N. B.	SO% DECAY	THRESHOLD dB	Tone	N. B.	SO% DECAY	THRESHOLD dB
Secs.		Hz				Secs.				Secs.	
	80	250	90	90							
	90	500	90	90							
	95	1000	95	95							
	95	2000	100	100							
	90	4000	95	95							
		2600L									
		2800H									
		W.N.									
	100	500	100								
	105	1000	110								
	95	2000	95								

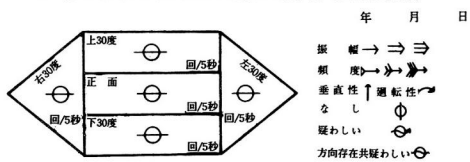
Centrally summated loudness test
Estimated hearing loss—L—R—

STIMULUS - LEFT EAR					REFLEX THRESHOLD
PURE TONE					
250	500	1000	2000	4000	
80	80	90	95	90	
25	25	35	60	50	PURE TONE THRESHOLD
65	65	55	35	40	DIFFERENCE

STIMULUS - RIGHT EAR					REFLEX THRESHOLD
PURE TONE					
250	500	1000	2000	4000	
90	90	95	100	90	
25	25	35	60	50	PURE TONE THRESHOLD
65	65	60	40	40	DIFFERENCE

図 5 ACUSTIC REFLEX TEST

D 自発性眼振 (約1秒かかって側方30°に移動・夫々の位置で15秒観察)



E 頭位性眼振

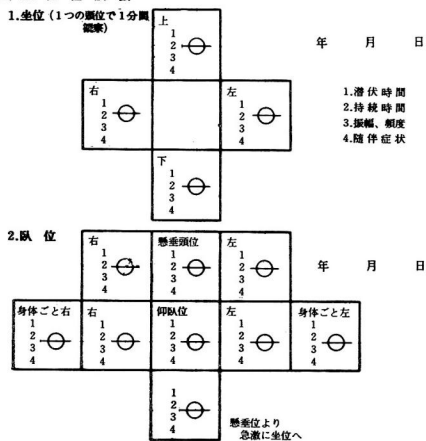


図 6 自発性眼振および頭位性眼振

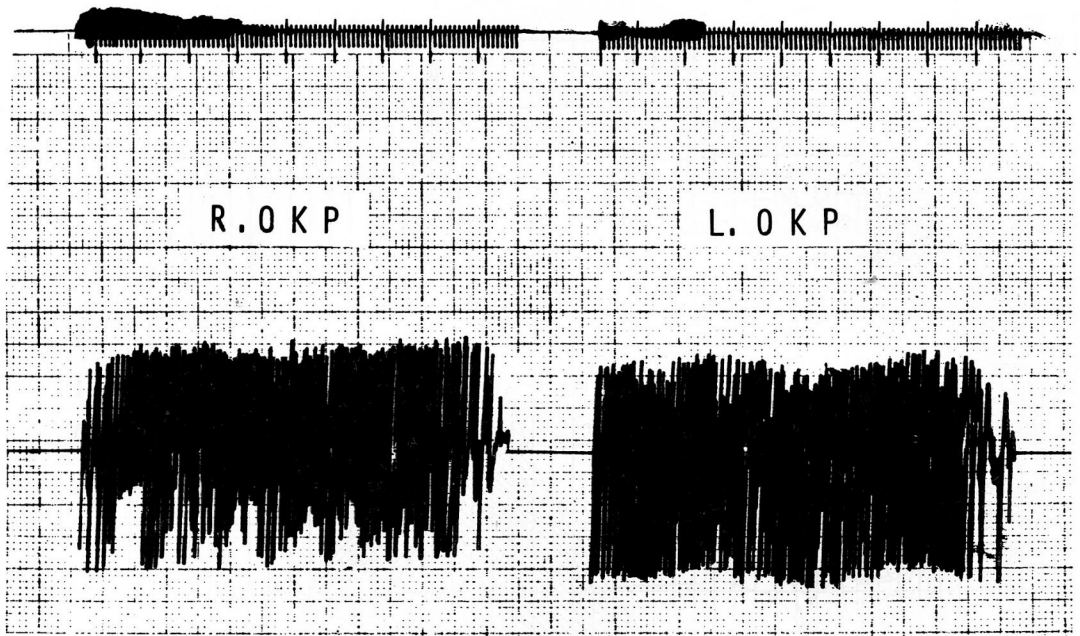


図7 視運動性眼振検査

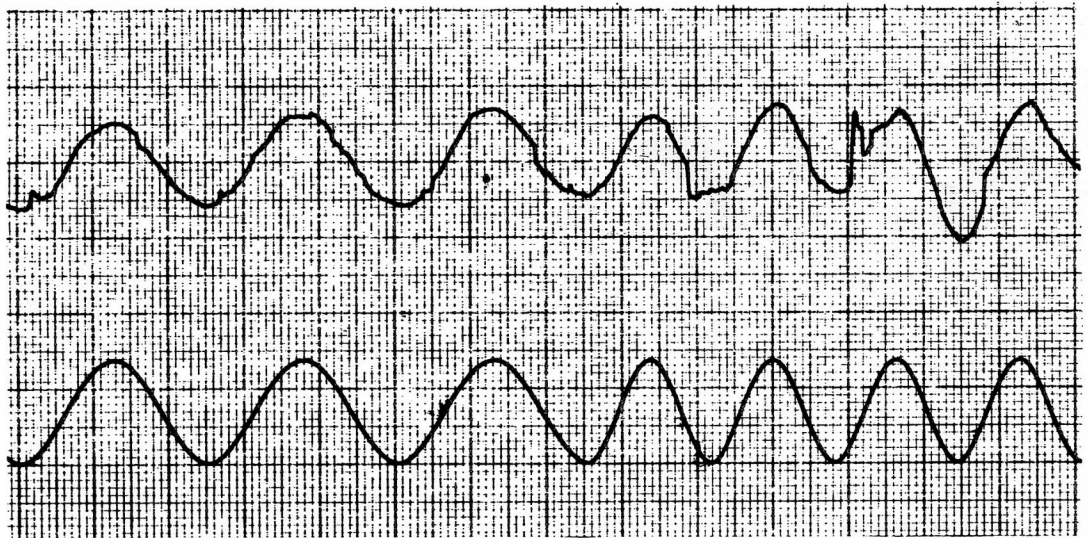


図8 視標追跡検査

血液

Hb	10.4g/dl
RBC	368x10 ⁴ /mm ³
Ht	31.1%
WBC	4900/mm ³
血小板	19.0x10 ⁴ /mm ³

末梢血液像

(E	3%
St	5%
S	52%
Ly	37%
(Mon	3%

赤血球沈降速度

(1時間	11mm
(2時間	28mm

血清

T. P.	6.0g/dl
アルブミン	56.5%
グロブリン	(α ₁ 4.7%
	(α ₂ 14.5%
	(β 12.0%
	(γ 15.3%

A/G	1.25
SGOT	21 I U
SGPT	16 I U
総コレステロール	176mg/dl
中性脂肪	110mg/dl
BUN	59mg/dl
クレアチニン	5.3mg/dl
尿酸	10.3mg/dl
(Na	14.3mEq/l
(K	4.7mEq/l
(Cl	108mEq/l
(Ca	4.6mEq/l

尿

(比重	1.014
尿白	(++) 290 mg/dl
糖	(+)
ウロビリノーゲン	(+)

沈渣 (400)	
(赤血球	3-5/各
(白血球	2-3/各
(円柱顆粒	1-2/各

ASLO	80 Todd. U.
ストレプトキナーゼ	1 : 1280倍
CRP	(-)
RA	(-)
Hb抗原	(-)
補体価 (KH50)	C ₃ 130倍
(IgA	286 mg/dl
(IgG	960 mg/dl
(IgM	88 mg/dl

腎機能

PSP	5% (15min.), 5% (30min.)
	6% (60min.), 9% (120min.)
濃縮試験	1.011, 1.012, 1.012
クレアチンクレアランス	23.3ml/min.
胸部X-P	心肥大なく、肺野異常なし
EKG	WNL
LVP	poorly opacification of renal parenchyma and collecting system in the left side.

表1 臨床検査成績

体があり、両側に軽度白内障を認め、眼底には特に異常を認めないとのことであった。

以上、内科、耳鼻科、眼科の総合所見より、本症例を Alport 症候群と診断した。

考 按

同一家族内で腎炎発症が2人以上罹患する遺伝性腎炎の存在を最初に報告したのは1875年 Dickinson¹⁾ である。その後 Guthrie (1902) により、また Kendall と Hertz ら (1912)、続いて Hurst (1923) らが同様の症例を報告している。1927年 Alport²⁾ は、さらに詳細に調査し、この家族性遺伝性腎疾患患者中に難聴を伴う例があることに注目した。1961年に、Williamson³⁾ は、Alport の報告した病態に、その後の諸報告をとりまとめ、次のような診断基準を設けて Alport's Syndrome と呼ぶことを提唱した。

- ① 遺伝性であること、
- ② 腎障害を認めること、
- ③ 聴力障害をしばしば合併すること、
- ④ 先天性眼異常を併発する場合のあること、

などである。

本邦での最初の報告例は佐藤ら⁴⁾ であり、耳鼻科領域のそれは鈴木ら⁵⁾ によってなされ、現在までに約60家系の報告がみられるという。

我々の症例を上記の診断基準と照らし合せてみると、①については家族性であり、遺伝性である。②では腎機能障害がある。③では発端者以外には認められないが難聴がある。④では眼の異常が認められる。以上の4徴候のすべてを充たしており、Alport 症候群の1家系が追加できるものと思われる。以下本症候群について若干の考察を加える。

本症は遺伝性疾患で女性によってうけつがれることが認められているが、腎炎は優性遺伝で、難聴は劣性遺伝であり、Goldbloom ら⁶⁾ は耳および眼障害が同一異常遺伝子によるとしたが、それらの相互関係は不明であり、常染色体優性遺伝とする意見が優勢を占めている。

臨床症状は、一般に初発症状は無症候性蛋白尿および血尿であり、多くの場合溶連菌性糸球体腎炎のそれと区別できず、腎機能および腎生検像はほぼ正常である。その後の主症状は、持続性軽微血尿および反復性血尿発作とされ、男性例では着実に進行して慢性糸球体腎炎に至り、若くして慢性腎不全死をとげ、30才以上生存することは少ないという。一方女性では、一般に症状が軽度で進行も緩慢であり、

致命的とはならないことが多いとされているが、本家系では比較的若く母の姉二人が死亡している。なぜ男性患者が重篤になるかについては不明である。

腎については、腎濃縮能障害が腎障害程度をあらわすといわれ、奇形、発育不全の報告⁷⁾ もされており、免疫学的機序が全く考えられないことが明らかにされ、病理組織学的には腎は慢性糸球体腎炎像と区別することができず、本症に特有の電子顕微鏡所見はみられていないが、間質に多数のリポイドを含有する泡沫細胞の存在することが主要所見の1つと目されている⁸⁾。

聴力障害については、全例必発のものではないことが明らかにされてきているが、定型的に発症したものでは、10才前後に発症し、両側性、対称性で高音域聴力損失を示す感音性難聴で、男子の方が女子に比べて難聴をきたしやすくとされている。この難聴は進行性であり、19才で全聾に至った例もある⁹⁾。聴力障害の聴力図では水平型の中程度の難聴を示すものが多いとされているが、Turner¹⁰⁾ は、6000Hz に dip をもつことが多いことを報告しており、本症例では 2,000Hz に dip を有していた。

補充現象はほとんどの報告が陽性を示すとしているが、陰性例も報告されている⁹⁾。本症例は自記オーディオグラムでは補充現象陰性を示しているが、他の検査では全て陽性を示し、また、音響インピーダンスは両耳共に上昇しているものの、Tympanogram は A 型を示し、交叉性、非交叉性刺激による鑑骨筋反射が全て存在することから、これら反射系の障害は否定され得た。これら本症例の聴覚分析所見は、本症においては中耳炎既往によるもののほかは内耳性難聴像を示すという従来の所見と一致している。

腎炎との関連については、腎炎のあるものでも意外と聴力障害が少ないことがあるが¹⁰⁾、聴力障害のあるものはほとんど腎疾患を伴っていると報告されている¹¹⁾。聴覚のみの障害は稀であり、腎炎進行とともに難聴も進行する。本家系においては発端者のみ聴力障害を示しており、このように他に難聴者がいないというような報告は少ない。

耳鳴については、記載も乏しく、そのはっきりしたメカニズムは不明であるが、本症例では両側に耳鳴があり、8,000Hz の音に近く、ほぼ 50dB の強さであった。

平衡障害については、眼振を示す例もある¹³⁾ が、おおむね異常なく、温度眼振検査では減弱を示すようである。本症例でも眼振はなく、温度眼振検査で

両側ともに内耳機能低下を示した。

側頭骨病変についての報告では、血管条と有毛細胞、とくに基底回転部の退行変性、ラセン神経節の萎縮、コルチ器の萎縮、コルチ器欠損などの報告もあるが、正常例の報告¹⁴⁾もあり、一定のパターンはないようである。

眼異常については、聴覚障害より少なく、その発生頻度は20%以下とされ、白内障、眼球振盪、球状水晶体、前円錐水晶体などの先天性眼異常を伴うことがあり、また斜視、近視が多いとの報告もみられ網膜形成不全、角膜の緑色素沈着、網膜剝離、無色素性網膜色素変性例¹⁵⁾もあるという。眼症状は、同程度の重症度で性差はないとされている。また眼症状の陽性例は腎疾患や難聴がより強いとされている。本症例は近視、白内障、円錐水晶体が認められている。

主要徴候以外にも種々の異常を合併した例も報告されており¹⁶⁾ 本症候群の病因の複雑さを示している。その病因としては、*inherited enzyme defect of a toxic substance*⁶⁾、*defect lipid metabolism*¹¹⁾、*specific collagen defect*¹¹⁾などの仮説があり、遺伝形式、病因ともにいまだ確定されていない。

治療については、腎に対しては人工透析を含めた対症療法であり、難聴、耳鳴についてはとくに有効な治療はない。

腎炎と難聴を伴う疾患で、Alport 症候群と鑑別すべきものに、Ohlsson 症候群 (1)高度近視、(2)内耳性難聴、(3)再発性中耳炎、(4)慢性非進行性蛋白尿、血尿、高アミノ酸尿症、(5)常染色体性劣性遺伝)と Sohar 症候群 (1)虚弱体質、(2)高位口蓋、(3)内耳性難聴、(4)中等度近視、(5)蛋白尿、血尿など)とがある¹⁷⁾。

おわりに

家族性遺伝性腎炎に伴う内耳性難聴症例を Alport 症候群と診断し、耳鼻咽喉科的見地より若干の考察を加え、本症の概要、鑑別すべき疾患などについて述べた。10才代、ことに男子で進行性の感音性難聴がある場合、我々は腎疾患の存在の可能性があることをしておくべきである。

本論文の要旨は、第7回日本耳鼻咽喉科学会沖縄県地方部会学術講演会ならびに第53回沖縄県医師会医学学会総会において発表した。

文 献

- 1) Dickinson, W. H.: Disease of the kidney and urinary derangement Part 2, p378. London, Longmans, Green, 1875.
- 2) Alport, A. C.: Hereditary Familial congenital haemorrhagic nephritis. Brit. Med. J. 1, 504-506, 1927.
- 3) Williamson, D. A. J.: Alport's syndrome of hereditary nephritis with deafness. Lancet, 2, 1321, 1961.
- 4) 佐藤 仁, 沢田啓司: 神経性難聴を伴える家族性遺伝性慢性糸球体腎炎。小児科診療, 25, 699-707, 1962.
- 5) 鈴木安恒, 神崎 仁: 難聴を伴う家族性腎炎 (Alport 症候群)。日耳鼻 67, 1175~1181 1964.
- 6) Goldbloom, R. B., Fraser, F. C., Waugh, O., Aronovitch, M., Weiglesworth, F. W.: Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions. Pediatrics, 20, 241, 1957.
- 7) 浅野 尚, 金子敏郎, 北村 武: 難聴を伴う家族性腎疾患の症例。Audiology (Japan) 15, 96~101, 1972.
- 8) 東条静夫: Alport 症候群。日本臨床 35, 1172-1173, 1977.
- 9) 石島靖子, 林 律, 太田文彦: Alport 症候群の1家系。耳鼻臨 60, 459-466, 1967.
- 10) Turner, J. S.: Hereditary hearing loss with nephropathy (Alport's Syndrome). Acta Otolaryngol. Suppl. 271, 1970.
- 11) Perkoff, G. T., Nugent, C. A., Dolowitz, D. A.: A Follow-up study of hereditary chronic nephritis. Arch. Intern. Med. 102, 733-746, 1958.
- 12) Odkrist, L. M., Kylen, P., Lundberg, M.: Two families with Alport's syndrome. Acta Otolaryngol. 82, 234-237, 1976.
- 13) Celis-Blaubach, A., Garcia-Zozaya, J. L., Pérez-Reguejo, J. L., Karl Brasse: Vestibular disorders in Alport's syndrome. J. Laryng. Otol. 88, 663-674, 1974.
- 14) 川端五十鈴, 今井育一: アルポート症候群。耳鼻臨 67, 681-689, 1974.

- 15) 上田良成, 賀来 俊, 大川真一郎, 松下 哲, 村上充孝, 嶋田裕之: 無色素性網膜色素変性を伴った Alport 症候群の1例。日内会誌 66, 85-90, 1977.
- 16) Parsa, K. P., Lee, D. B. N., Zamboni, L., Glassak, R. J.: Hereditary nephritis, deafness and abnormal thromopoiesis. *Am. J.* 60, 665-671, 1976.
- 17) Iverson, U. M.: Hereditary nephropathy with hearing loss "Alport's syndrome". *Acta Paediat. Scand. Suppl.* 245, 1974.

Alport's Syndrome of Hereditary Nephritis with Sensorineural Hearing Loss.

Ken-ich KURITA, Chikako KIYUNA and Yutaka NODA

Department of Otorhinolaryngology, College of Health Sciences, University of the Ryukyus

Motoharu IREI

Department of Internal Medicine, College of Health Sciences, University of the Ryukyus

A case of hereditary nephritis with sensorineural hearing loss (Alport's Syndrome) and his family history were presented.

The auditory manifestations were analysed as follows;

- (1) The average pure tone thresholds indicated bilaterally a symmetrical and moderate sensorineural hearing loss from 25 dB to 60 dB with a dip in 2000Hz.
- (2) The short increment sensitivity index revealed a high percentage in 80 dB of 2000Hz and 60 dB of 4000Hz in the right ear and 80 dB of 2000Hz in the left ear.
- (3) The speech discrimination ability was bilaterally within normal limits.
- (4) The Békésy audiogram yielded the Type I tracing (Jerger) bilaterally and showed no recruitment signs.
- (5) The Tympanogram yielded the Type A tracing bilaterally.
- (6) The acoustic impedance showed 3,600 a. ohm in the right ear and 2,800 a. ohm in the left ear.
- (7) The bilateral stapedius reflex thresholds were found at 80-105 dB with an impedance meter both contralaterally and ipsilaterally, and showed recruitment signs in 250Hz, 1000Hz and 2000Hz.

The vestibular examinations revealed only a bilateral symmetrical hypofunction of the labyrinth on the caloric stimulation and no particular findings on the optokinetic nystagmus test, the eye tracking test, etc.