

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科臨床 (2002.10) 95巻10号:1005~1009.

難聴を合併したEngelmann病の1家族例

国部勇, 野村研一郎, 野澤はやぶさ, 片田彰博, 今田正信,  
小林吉史, 野中聡, 原渕保明

難聴を合併した Engelmann 病の1家族例

国部 勇 野村研一郎 野澤はやぶさ 片田彰博 今田正信

小林吉史 野中 聡 原渕保明

(旭川医科大学耳鼻咽喉科教室)

A familial case of Engelmann disease with hearing impairment.

略題 難聴を合併した Engelmann 病

別冊請求先、連絡先

北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号

旭川医科大学耳鼻咽喉科 国部 勇

電話:0166-68-2554 Fax:0166-68-2559

E-mail:kunibe@asahikawa-med.ac.jp

A familial case of Engelmann disease with hearing impairment.

Isamu Kunibe, Ken-ichiro Nomura, Hayabusa Nozawa, Akihiro Katada, Masanobu Imada, Yoshifumi Kobayashi, Satoshi Nonaka, Yasuaki Harabuchi.

Asahikawa Medical School

Engelmann's disease is an uncommon genetic disease characterized by symmetrical hyperostosis of the diaphysis of the long bone and skull base. A patient with this disease and concomitant hearing loss in the family are presented. The propositus was a 44-year-old man who complained of bilateral hearing loss and tinnitus but leg pain. He had mild conductive hearing loss in the right ear due to bony involvement of ossicle, and mild sensorineural hearing loss in the left ear due to acoustic nerve compression in the internal auditory canal. A 23-year-old woman in the same family had a 12-year history of severe bilateral leg pain. She also demonstrated complete deafness in the left ear due to acoustic nerve compression in the internal auditory canal.

Key words : Engelmann disease, hearing impairment, internal auditory canal

はじめに

Engelmann 病は1920年に Cockayne<sup>1)</sup>によってはじめて報告されたまれな遺伝性骨系統疾患である。その後1922年に Camurati<sup>2)</sup>、1929年に Engelmann<sup>3)</sup>が詳細な報告を追加し、現在では彼らの名前をとって、Camurati-Engelmann 病、Engelmann 病、あるいは進行性骨幹骨異形成症 (progressive diaphyseal dysplasia)<sup>4)</sup>などと呼ばれるようになった。Engelmann 病の骨病変は四肢の長管骨に好発し、単純 X 線写真上骨幹部の骨肥厚、骨硬化像を特徴とする。以前我々は難聴をはじめ多発性脳神経麻痺を呈した Engelmann 病の1症例を経験し、長管骨だけでなく頭蓋骨にも病変がおよぶことを報告した<sup>5)</sup>。今回この同一家系内に発症し、難聴を主訴とした Engelmann 病症例を経験したので報告する。

症例

患者:44歳、男性

主訴:右耳鳴

現病歴:

平成11年頃より両側の難聴が徐々に進行し、右耳鳴、浮動性めまいを伴うようになったため近医を受診したが異常なしといわれた。しかし耳鳴が次第に増悪するため、精査希望にて平成12年4月27日当科外来を受診した。耳鳴は高音および低音の2種類で、持続時間は数十分〜1時間程度の断続性耳鳴であった。

家族歴:

本症例の家系内には難聴をはじめとする多発脳神経麻痺を呈した Engelmann 病の症例があり、これについては我々が以前に報告している<sup>5)</sup>。その後本症例の家系は Makita ら<sup>6)</sup>によって詳細に調査され、3世代にわたって本症例を含めた12人が Engelmann 病と診断された(図1)。しかし家系内にこの2症例以外に難聴を含む明らかな脳神経症状を認めたものはいなかった。

#### 既往歴:

幼少時に中耳炎の加療歴があったが、詳細は不明である。その他特記すべきことなし。

#### 現症:

身長168.5cm、体重66kg。軽度の両側眼球突出を認める以外に頭蓋、顔貌に異常を認めなかった。両外耳道に狭窄はなく、右鼓膜に軽度の肥厚が認められるものの、ツチ骨は正常で、中耳腔にも滲出液の貯留は認められなかった。その他鼻腔、咽喉頭、頸部に異常所見を認めなかった。

#### 神経学的所見:

意識清明、知能正常で、眼振もなく明らかな脳神経学的異常所見を認めなかった。

#### 検査所見:

初診時の純音聴力検査では、右耳が伝音性、左耳が感音性の低音障害型難聴を示していた(図2)。ティンパノグラムは右側C型、左側A型で、耳小骨筋反射は両側とも無反応であった。SISI テストは右55%、左90%で、自記オーディオグラムは、左右とも Jerger I 型であった。語音明瞭度は左右とも100%であり、聴性脳幹反応は左右ともほぼ正常反応を示していた。平衡機能検査では眼振はなくCPも認められなかった。

## 血液生化学所見:

血清ALPが376 IU/Lと軽度上昇(基準値96〜284 IU/L)していたが、血清Ca、Pをはじめ他の血液学的異常所見を認めなかった。

## 画像所見:

単純X線像(シュレー法、ステンバース法)および頭部CTにて頭蓋骨、側頭骨の左右対称性の不規則な肥厚と硬化像が認められた(図3)。内耳道は全長にわたって狭窄し直径は右4mm、左2.5mmであった。また耳小骨は両側とも軽度腫大していた。

## 治療:

下肢痛などのEngelmann病に特徴的な整形外科的症状が一切なかったため、本人の希望もあり積極的な治療は施行しなかった。耳鳴に対しては2%リドカイン静注、4%リドカイン鼓室内注入などの対症療法を行ったが、十分な改善は認められなかった。現在は耳鳴に対してカルバマゼピン、抗不安薬などの内服治療を行い外来にて経過観察中である。

## 考察

Engelmann病は四肢の筋萎縮と長管骨骨幹部の肥厚を特徴とするまれな遺伝性骨系統疾患である。発生頻度は1/100000以下で、男女比は3:2であるとの報告<sup>4)</sup>がある。遺伝様式は常染色体優性遺伝で、数代にわたる同一家系内発生の報告<sup>2)7)</sup>も散見される。臨床所見としては、全般的な筋肉、皮下脂肪の萎縮のため体格は著明に細くなり、筋力低下、四肢痛のため歩行障害を呈する。血液学的には明らかな異常所見を示すことは少ない。多くは小児期より発症

し緩徐に進行し不可逆性であるが、基本的に生命予後は良好である。以前我々が報告した症例<sup>5)</sup>では、10代の頃から四肢筋の萎縮、下肢痛、歩行障害など Engelmann 病に特徴的な臨床所見を認めていたが、今回の報告例は発症が中年以降で耳科的症状以外に明らかな全身の異常所見を認めず、家族内であっても表現型にかなりの差が認められた。最近 Engelmann 病に関しての分子生物学的な解析が進み、原因遺伝子も明らかにされつつある。Kinoshita ら<sup>8)</sup>は、本家系を含む血縁関係のない9家系において19番染色体長腕に位置する形質転換増殖因子(transforming growth factor; TGF)- $\beta$ 1に遺伝子変異を認めたと報告した。本邦では Engelmann 病の報告例44例のほぼ半数が散発例であるとされているが<sup>9)</sup>、既述したように同一家系内でも表現型は様々であり、今まで散発例とされていた症例もこのような遺伝子学的解析により家系内発生が明らかにされる可能性がある。

Engelmann 病の骨病変の好発部位は四肢長管骨であり、頭蓋骨を除くと脊椎、骨盤、肋骨などの扁平骨はまれである。Neuhauser ら<sup>4)</sup>は、X線所見から①骨病変の対称性、②長管骨骨幹部の紡錘状肥大、③正常骨梁パターンを示さない内、外骨膜性の骨皮質の肥厚、④病変部の明瞭な境界、⑤長管骨長軸に沿う病変の進行、⑥正常な骨端部と骨幹端部を Engelmann 病の特徴としてあげている。頭蓋骨病変の場合には、単純X線およびCTにて頭蓋冠が左右対称性、綿花様に肥厚し特に頭蓋底の骨硬化が著明となる<sup>5)</sup>。頭蓋骨に骨病変が及ぶと、合併症として脳神経麻痺や脳圧亢進などの中枢神経症状が出現する可能性がある。耳鼻咽喉科領域の合併症としてこれまでに眩暈<sup>10)11)</sup>、顔面神経麻痺<sup>5)12)</sup>、三叉神経麻痺<sup>5)13)</sup>などを合併した症例が報告されている。難聴は Engelmann 病に比較的多く合併し、Higashi ら<sup>14)</sup>は現在まで報告された

Engelmann 病 130 例以上のうち難聴の記載があったものは 23 例(18%)であり、実際はそれよりも多いであろうと述べている。今回報告した家系においては、少なくとも 2 例に難聴が確認された。同一家系内においても臨床症状に差がみられることは既に述べたが、難聴に関しても骨病変の存在部位によって聴覚路の様々な部位で障害される可能性があり、伝音性、感音性、混合性難聴のいずれのパターンも呈しうる。すなわち伝音難聴をきたす原因としては外耳道狭窄、耳管狭窄による滲出性中耳炎の発症、耳小骨への骨病変の進展による可動性の低下などが考えられており、感音難聴の原因としては骨病変の蝸牛への進展、骨の肥厚による聴神経の絞扼など直接的な原因によるものや、栄養血管の圧迫による血流障害などが考えられている<sup>14)15)</sup>。本症例においては、右耳は伝音難聴、左耳は感音難聴を示していた。右耳においては所見上外耳道狭窄や中耳滲出液は認められず、耳小骨病変が難聴の主な原因であると考えられた。一方左耳では、CT 所見にて内耳道の直径が約 2.5mm と右耳の 4mm と比較して著明に狭窄していた。Phelps ら<sup>16)</sup>は内耳道に形態異常のあった 56 症例の詳細な検討を行い、内耳道が直径 3mm 以下の症例の全てに様々な程度の感音難聴が認められたと報告しており、本症例の左感音難聴は内耳道狭窄が主な原因と考えて矛盾ないと思われた。しかし、SISI テストではリクルートメント陽性を示しており、内耳病変も少なからず関与している可能性も示唆された。もし感音難聴が内耳道狭窄に起因しているならば、蝸牛神経と同様に内耳道内を走行する前庭神経や顔面神経も障害される可能性がある。本症例では臨床的に顔面神経麻痺は認められず、温度眼振検査を含めた平衡機能検査でも異常を認めなかった。本症例において前庭神経、顔面神経の機能障害の有無を論ずるには今後の長期的な経過観察を必要としなければならないが、前



庭神経、顔面神経は蝸牛神経に比べると圧迫などによる神経症状を発現しにくいと考えることができる。

Engelmann 病の治療法には保存的なものとして、ステロイド<sup>14)</sup>や、骨吸収抑制剤であるビスホスフォネート製剤の投与<sup>17)</sup>が有効との報告がある。ステロイドは骨病変の圧迫による脳神経症状を改善させる目的の他に、病初期においては骨病変の進行そのものを遅らせる効果がある。また内耳道の骨性狭窄に対する外科的な治療として、神経減荷術を施行した報告も散見される<sup>10)11)18)</sup>。最近ではFriedlandら<sup>19)</sup>は、難聴をきたした Engelmann 病患者に人工内耳を挿入し良好な結果を示した。彼らは、蝸牛に構造障害があっても人工内耳は十分効果的であるが、内耳道に狭窄がある場合には禁忌であるとしている。本症例は難聴および整形外科的症狀が軽度であったため、患者の希望もあり積極的な治療は行わなかった。しかし今後も難聴の進行が考えられ、嚴重な経過観察と必要に応じた適切な対症療法を行うべきであると考えられた。

## まとめ

家族内発生し難聴を合併した Engelmann 病の症例を報告した。Engelmann 病に合併する脳神経症状の中では難聴は比較的多く、全身症状の軽い症例では初発症状となることもある。難聴は障害部位によって様々なパターンを示すが、基本的にはいずれも進行性である。根本的な治療法は確立されていないが、病変の悪化を遅らせるためには嚴重な経過観察と必要に応じ

た適切な対症療法が必要である。

## 参考文献

- 1) Cockayne EA : Case for diagnosis. Proc R Soc Med 13 : 132～136, 1920.
- 2) Camurati M : Di un raro caso di osteite simmetrica ereditaria degli arti inferiori. Chir Organi Mov 6 : 662～665, 1922.
- 3) Engelmann G : Ein Fall von Osteopathia Hyperosteotica (sclerotisans) multiplex infantilis. Fortschr Rontgenstr 39 : 1101～1106, 1929.
- 4) Neuhauser EBD, Schwachmann H, Wittenborg M, et al. : Progressive diaphyseal dysplasia. Radiology 51:11～22, 1948.
- 5) 小林吉史、高原 幹、野中 聡、他:多発性脳神経麻痺を呈した Engelmann 病症例. 耳喉頭頸 68:449～453, 1996.
- 6) Makita Y, Nishimura G, Ikegawa S, et al. : Intrafamilial phenotypic variability in Engelmann disease (ED) : Are ED and Ribbing Disease the same entity?. Am J Med Genet 91:153～156, 2000.
- 7) 森重胤、武智秀夫、三宅良昌:同一家系3代に7人の発生をみた Engelmann 病の症例. 中部整災誌 10:865, 1967.

- 8) Kinoshita A, Saito T, Tomita H, et al. : Domain-specific mutations in TGFBI result in Camurati-Engelmann disease. *Nat Genet* 26 : 19-20, 2000.
- 9) 中島三郎:骨系統疾患シリーズ(37)エンゲルマン病. *整形外科* 44:2-3, 1993.
- 10) Hanson W and Parnes LS : Vestibular nerve compression in Camurati-Engelmann disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104 : 823-825, 1995.
- 11) Hellier WPL and Brookes GB : Vestibular nerve dysfunction and decompression in Engelmann's disease. *J Laryngol Otol* 110 : 462-465, 1996.
- 12) Demas PN and Sotereanos GC : Facial-skeletal manifestations of Engelmann's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68 : 686-690, 1989.
- 13) 峯田洋子、柿木隆介、小田健一郎、他:三叉神経障害、難聴を呈した progressive diaphyseal dysplasia (Engelmann) の一例. *臨床神経学* 23:700-705, 1983.
- 14) Higashi K and Matsuki C : Hearing impairment in Engelmann disease. *Am J Otol* 17 : 26-29, 1996.
- 15) Himi T, Igarashi M, Kataura A, et al. : Temporal bone findings in craniodiaphyseal dysplasia. *Auris Nasus Larynx* 20 : 255-261, 1993.
- 16) Phelps PD, Lloyd GAS, Sheldon PWE : Deformity of the labyrinth and internal auditory meatus in congenital deafness. *Br J Radiol* 48 : 973-978, 1975.
- 17) Cherie-Ligniere G, Santalena G, Parafioriti A : Pamidronate in the treatment of progressive

diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann disease). Clin Exp Rheumatol 17 : 264, 1999.

18) Miyamoto RT and House Wfand Brackmann DE : Neurotologic manifestations of the osteopetroses. Archives of Otolaryngology 106 : 210-214, 1980.

19) Friedland DR, Wackym PA, Rhee JS, et al. : Cochlear implantation for auditory rehabilitation in Camurati-Engelmann disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 109 : 160-162, 2000.

## 図説

### 図1 症例の家系図

(Makita Y, et al : Am J Med Genet 91 : 153-156, 2000 <sup>6)</sup>を参考に作成)

図中矢印は本症例を、\*印は小林ら <sup>5)</sup>によって報告された症例を示す

図2 初診時のオーディオグラム

図3 A. 単純X線撮影(Stenvers法)

矢印は狭窄した内耳道を示す

B. 頭部CT

頭蓋骨の著明な肥厚と硬化像を認める

C. 側頭骨CT

著明に狭窄した内耳道、狭小化した鼓室を認める

图 1

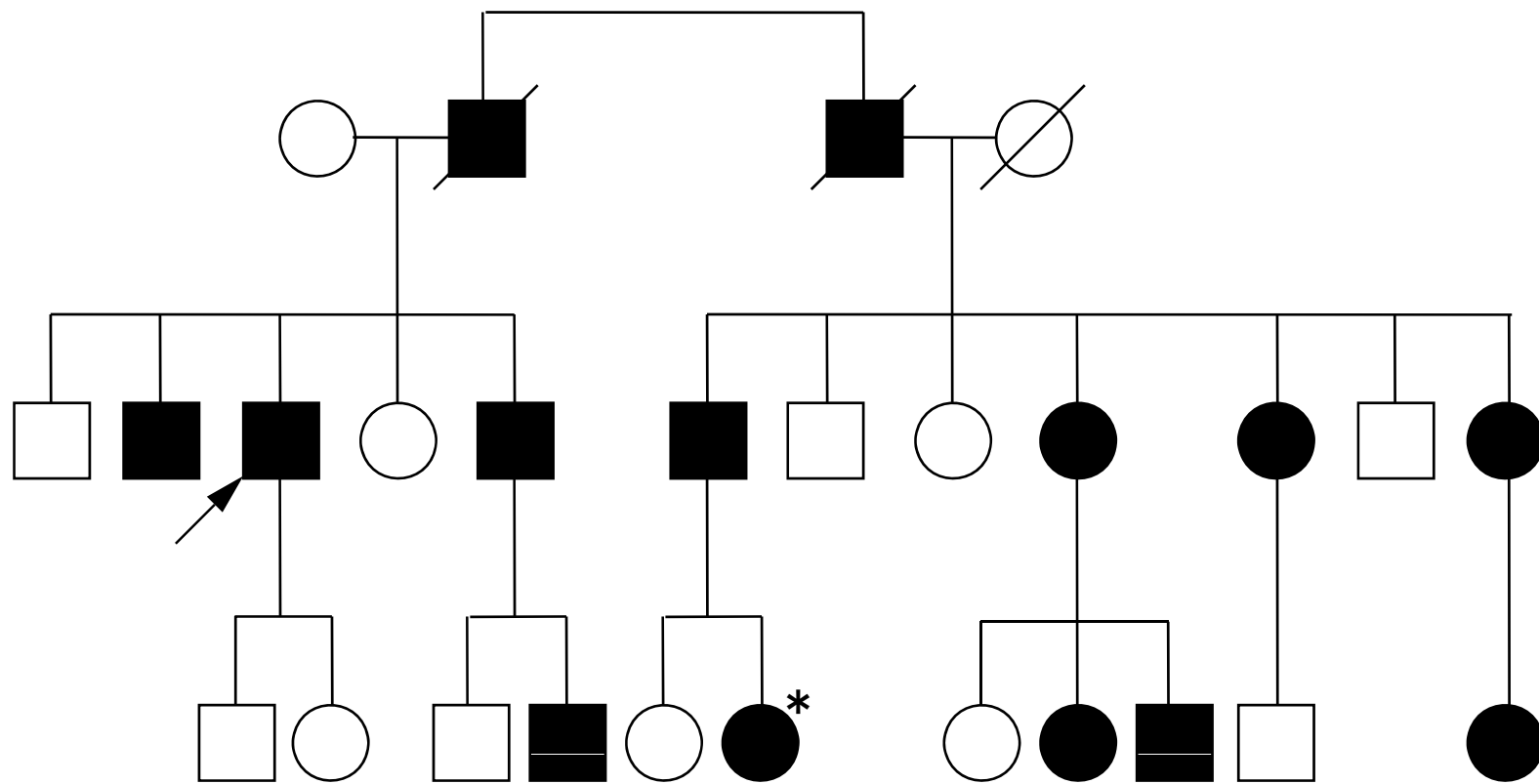


図2

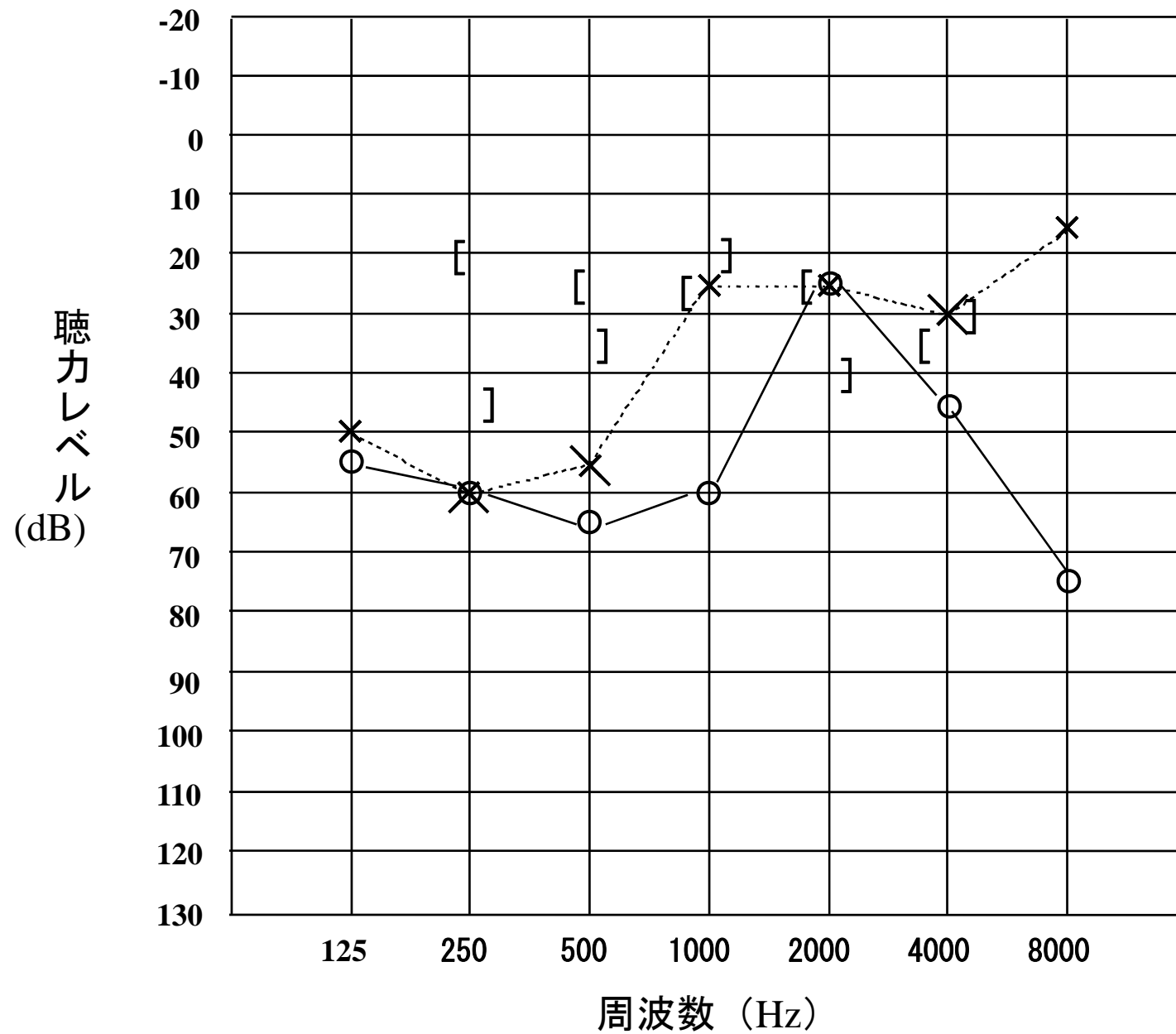


図3a

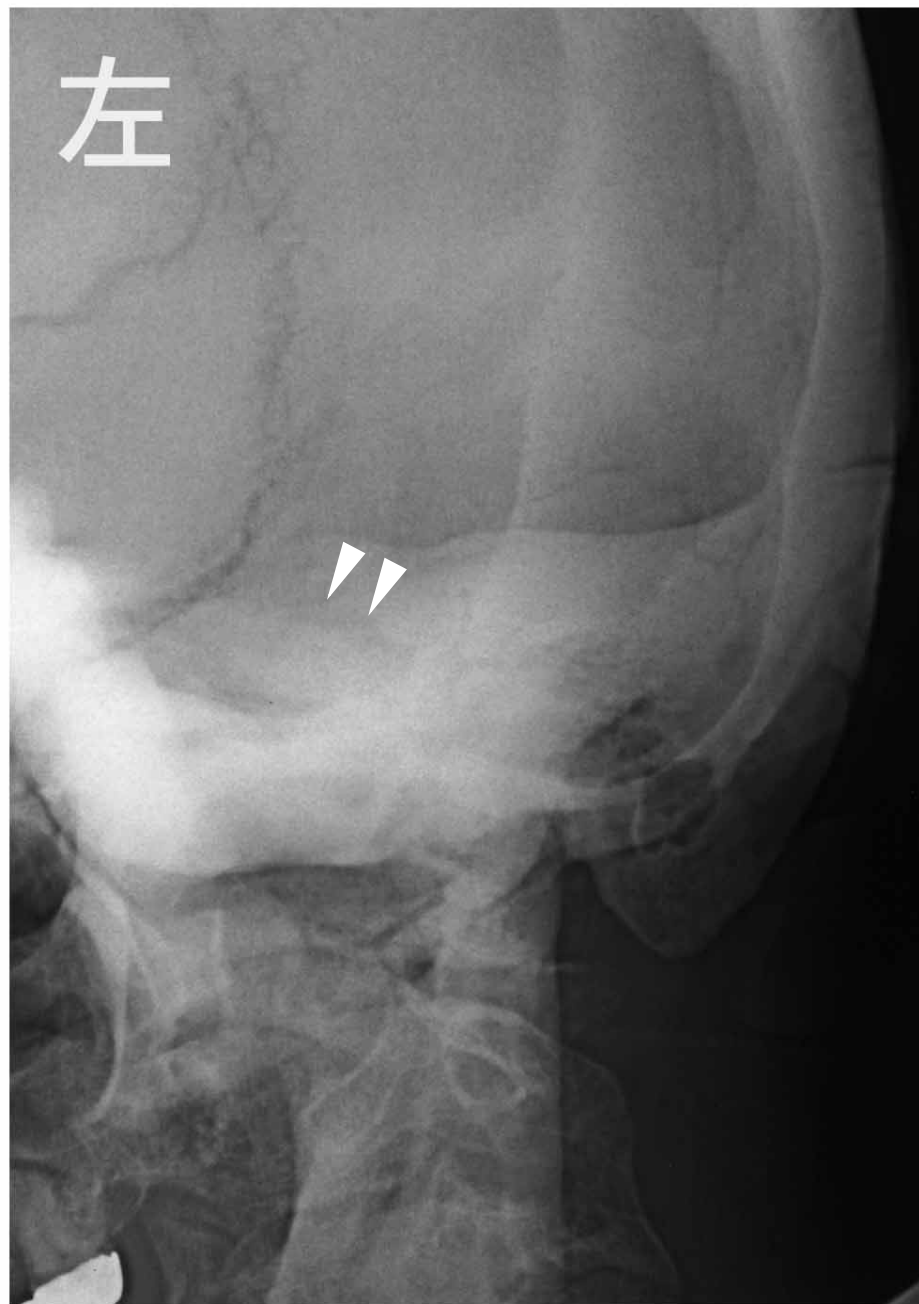
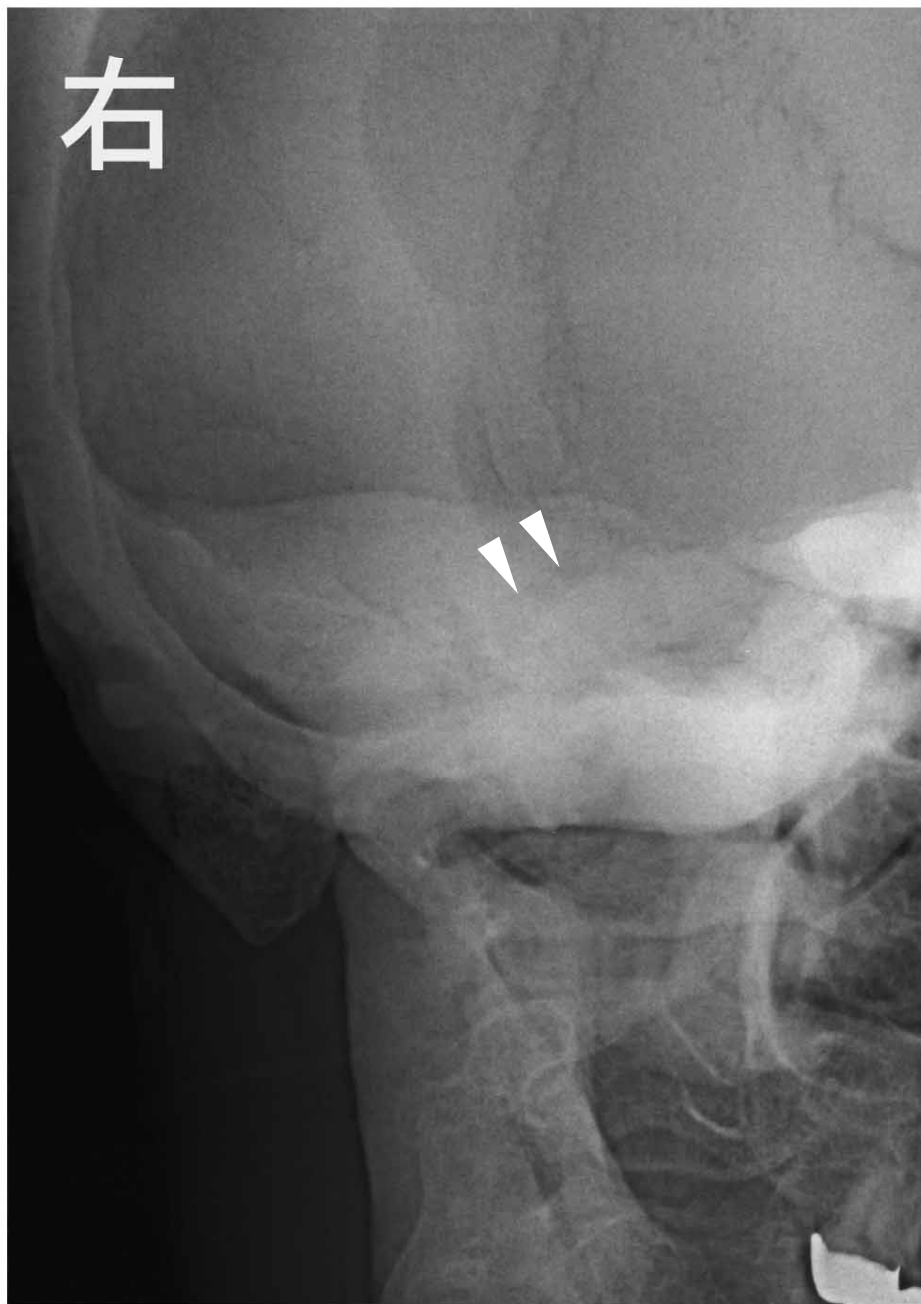




图3b

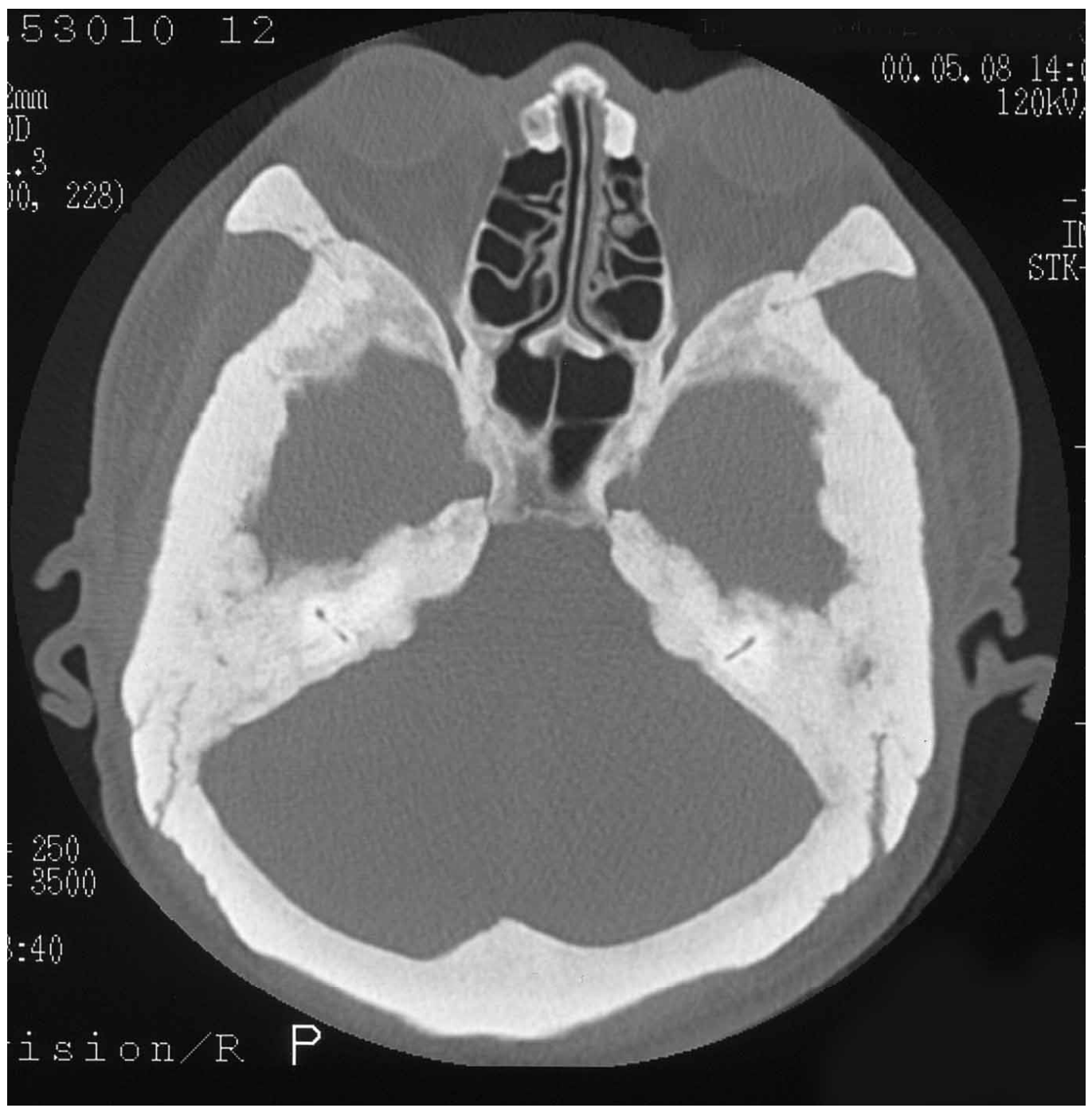


图3a

