

厚生省科学研究費補助金（感覚器障害研究事業）
分担研究報告書

ミトコンドリア遺伝子 3243 変異による進行性聴覚障害に関する研究

分担研究者 松永達雄 国立病院東京医療センター耳鼻咽喉科
神崎仁 慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科教授

共同研究者 泰地秀信 国立病院東京医療センター耳鼻咽喉科医長
志津木健 国立病院東京医療センター耳鼻咽喉科
岡本康秀 国立病院東京医療センター耳鼻咽喉科

研究要旨：進行性感音難聴のみを初発症状として発症したミトコンドリア遺伝子 3243 変異を持つ例において、聴覚障害および本遺伝子変異に関連した症状、そして聴平衡覚検査結果を検討し、ミトコンドリア遺伝子 3243 によるミトコンドリア脳筋症としての発症例およびミトコンドリア遺伝子 1555 変異による難聴との比較の上、ミトコンドリア遺伝子 3243 変異による聴覚障害に対する適切な医療、予防、カウンセリングの方法を提案した。

A. 研究目的

ミトコンドリア遺伝子 3243 変異は、一般にはミトコンドリア脳筋症として多臓器疾患として経過し、その一症状として難聴を呈することが多い。しかし、進行性難聴のみを症状としてある期間経過する例も一部で認められる。

そのような例に対して早期に確実な診断をして、適切な治療と聴覚リハビリテーションをすることは、QOL を高めるのに有効であるのみでなく、他臓器の疾患の予防にも有用である

と考える。

このため本研究では、ミトコンドリア遺伝子 3243 変異を持ち、聴覚障害のみを初発症状として一定期間経過した症例について、特にミトコンドリア脳筋症として発症した例との対比に着目して、その臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

現在我々の施設に通院中のミトコンドリア脳筋症で、遺伝子検査によ

リミトコンドリア DNA3243 変異が確認され、難聴のみを症状とした期間を認めた 1 例。

2. 方法

難聴、耳鳴、めまい、その他の症状に関する問診および各種聴力機能検査と平衡機能検査

(倫理面への配慮)

本研究では難聴者およびその血縁者の遺伝子解析を行なうため、「ヘルシンキ宣言」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して進めた。すなわち人間の尊厳に対する十分な配慮、事前の十分な説明と自由意志による同意、個人に関する情報の徹底、人類の知的基盤、健康、福祉へ貢献する社会的に有益な研究の実施、個人の人権の保障の科学的、社会的利益に対する優先、本指針に基づく研究計画の作成、遵守及び事前の倫理審査委員会の審査、承認による研究の適正性の確保、研究の実施状況の第三者による調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保に関して、十分に注意を払いながら実施した。以上の徹底により倫理面での問題がないと判断した。

C. 結果

1. 聴覚障害

30 才頃より両耳に感音難聴が発症し、進行性の経過を呈した。現在は補聴器の装用でコミュニケーション可能。

2. 聴覚以外の障害

a. 35 才頃より糖尿病(NIDDM)、下肢筋力低下

b. 56 才頃より拡張性心筋症
心筋生検および遺伝子検査によりミトコンドリア DNA3243 変異によるミトコンドリア心筋症の診断

c. 58 才頃より平衡覚障害
身体的不安定感、閉眼での平衡覚障害の増悪、水中での方向覚障害の増悪など前庭障害を疑わせる平衡障害

c. 58 才頃より理解力、記憶力低下。

3. 家族歴

母：糖尿病

姉：糖尿病

妹：難聴

4. 各種検査結果

a. 純音聴力検査

両耳とも感音難聴を呈し、左耳は全周波数でスケールアウ

- ト、右耳は 70-75dB の谷型
- b. 最高語音明瞭度
左耳は 0%、右耳は 100dB で 80%であった。
 - c. 耳音響放射 (OAE)
誘発耳音響放射 (TEOAE) の再現性は左耳 51%、右耳 49%、であった。周波数帯別の再現性では左耳 1kHz で 65%、右耳 1kHz で 83%、両耳とも 2kHz 以上で再現性を認めなかった。
歪成分耳音響反射は、両耳とも反応を認めなかった。
 - d. 聴性脳幹反応 (ABR)
左耳で無反応、右耳では 90dB で V 波のみ、100dB 以上では III 波、V 波のみが認められた。
 - e. 平衡機能検査では Romberg test は陰性であったが、Mann test では閉眼で右に転倒傾向を認めた。
 - f. 眼振計検査 (ENG)
自発眼振、注視眼振、頭位および頭位変換眼振を認めず、指標追跡も smooth であった。温度眼振検査は暖水、冷水とも反応がなく、氷水の注水で右耳にのみ反応を認めた。

D. 考察

本例は難聴を初発症状としたミト

コンドリア脳筋症 (MELAS) である。その臨床的特徴として、発症が 30 才頃ということであり、これは大部分のミトコンドリア脳筋症 (MELAS) が小児期に発症するのと比べて極めて遅いことである。一方、難聴発症後数年で糖尿病も発症しており、その後 20 年を経て心筋症、さらに脳症状が起きている。

このような原因不明の両耳感音難聴のみで医療機関を受診した例で、MELAS あるいはミトコンドリア 3243 変異を認めることは極めて稀であり、現状では鑑別診断に含められることは稀である。

しかし、その後の経過で糖尿病、心筋症、あるいは脳症などを発症しうることを考えると、事前に予知することによって発症を予防または遅らせることがある程度可能であるとも考えられる。このため原因不明の進行性感音難聴の診療において、本遺伝子変異も考慮に入れることが望ましいと考えられ、特に本例のように家族歴で母系の血縁者に糖尿病歴がある場合には注意が必要と考える。

本例の聴覚検査所見で ABR の結果から内耳障害が、OAE の結果からは外有毛細胞の障害が存在することが示される。純音聴力検査と最高語音明瞭度検査の結果からも、内耳性難聴が主たる病態であると考えて矛盾

しない。このため本遺伝子変異による難聴に対しては補聴器による聴覚リハビリテーションが、難聴が中等度までの例では比較的有効であると予想される。

本例では幾つかミトコンドリア DNA1555 変異による難聴と異なる特徴を認めた。

第一点は明確なめまい症状と前庭機能低下を示す検査所見を認める点が、ミトコンドリア DNA1555 変異による進行性難聴と異なる特徴である。

第二点はミトコンドリア DNA1555 変異による難聴のオーディオグラムがほぼ全例で高音急墜型が高音漸傾型であったのに対して、本例では水平型に近い谷型であった点である。

第三点は純音聴力検査で 1kHz では左耳がスケールアウトで右耳が 80dB であったにもかかわらず、TEOAE が両耳とも 1kHz で再現性が認められた点である。ミトコンドリア DNA1555 変異ではこのレベルの閾値低下では TEOAE の再現性がほとんど失われていた。

以上の点は、ミトコンドリア DNA1555 変異と 3243 変異で、内耳障害のメカニズムが異なる可能性を示しており、今後の医療の開発にあたって注意すべき点と考える。

E. 結論

1. 進行性感音難聴を単独に初発症状として発症したミトコンドリア DNA3243 変異について報告した。
2. 難聴の発症が 30 才頃であり、通常のミトコンドリア DNA3243 変異によるミトコンドリア脳筋症の発症年齢より極めて遅いものであった。
3. 難聴の病態は内耳性難聴であり、外有毛細胞の障害が認められた。
4. 末梢前庭機能の低下とそれによるめまいを認めた。
5. 経過とともに糖尿病、心筋症、脳症を発症しており、今後は、本例のような例に対しても予防あるいは早期の対応をとる方法を開発する必要があると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし