

れた。

(2) コネキシン(Cx)26 遺伝子：

コネキシン(Cx)26 遺伝子の変異が常染色体劣性遺伝や優性遺伝形式をとる難聴家系に見い出されて以来世界的に注目を集めている。今回外来を受診した難聴患者に関しCx26の変異をスクリーニングした結果、主として劣性遺伝形式をとる家系にいくつかの新らたな変異が確認された。従ってCx26遺伝子の変異が日本人の難聴にも深く関与していることが明らかとなった。また興味あることに日本人に多く見いだされた遺伝子変異は欧米で報告されている変異と異なっており、日本人の難聴者の遺伝子解析にもとづくデータベースの重要性が明らかになった。今後の効率的なスクリーニング法の確立のためにDNAマイクロアレイ解析装置によるCx26遺伝子の変異検出を試み成功した。

(3) ミトコンドリア遺伝子の変異 (1555A->G 点変異)：

このミトコンドリア遺伝子変異の起源を明らかにするため分子進化的検討を行った結果、この遺伝子変異は一人の先祖に由来するものではなく進化の過程で比較的最近多発的に起こったことが明らかとなった (Abc et al, 1998)。従って、この変異はある地域に限局しているのではなく全国的に見いだされる可能性が高いことが推測された。この変異があるとアミノ配糖体抗生物質により容易に難聴を来すことが知られている。従ってこの遺伝子変異を持つ患者に関してはアミノ配糖体抗生物質を避けることによりある程度予防が可能であることから、家族や血縁者に対しては積極的に遺伝子検査を行い、予防の必要性を強調している。本研究ではMASA法を応用した迅速スクリーニング法を確立することが出来た (Usami, et al., 1999)。また頻度調査を行ったところこの 1555A->G 点変異は難聴患者の約 3%、アミノ配糖体による難聴者の約30%に変異が見い出された(Usami et al,2000)。

(4) KCNQ4 遺伝子：

常染色体優性遺伝形式をとる日本人家系について検討した結果、日本人家系で初めて KCNQ 4 遺伝子変異が見い出された。

(5) COCH 遺伝子：

常染色体優性遺伝形式をとる日本人家系について検討した結果、日本人家系で初めて COCH 遺伝子変異が見い出された。

(6) TECTA 遺伝子：

常染色体優性遺伝形式をとる日本人家系について

検討した結果、日本人家系で初めてTECTA遺伝子変異が見い出された。

(7) 遺伝子型と臨床型 (表現型) との比較検討

同一遺伝子が異なる臨床型をとることが知られている。今回の研究でPDS遺伝子が非症候群性難聴と症候群性難聴の両者を取りうることが明らかになった。また内耳奇形を伴う難聴にはPDS遺伝子やEYA1遺伝子など種々の遺伝子が関与していることが明らかになった。内耳奇形の中でも前庭水管を伴うものに関してはPDS遺伝子が、また耳瘻孔、頸部瘻孔を伴うものに関してはEYA1遺伝子が高率に見出されることが明らかになった。

(8) 簡便なスクリーニング検査の確立

新しい変異解析装置「WAVE」を用いたPDS遺伝子変異解析を確立した。また新しいテクノロジーであるDNAチップを用いた変異解析の方法論が確立でき将来の臨床検査の基礎的データを構築することが出来た。

[考 察]

(1) 難聴の原因遺伝子の同定

PDS 遺伝子、コネキシン(Cx)26 遺伝子、ミトコンドリア遺伝子の変異 (1555A->G 点変異) が高頻度で見出されることが再確認された。PDS 遺伝子は前庭水管拡大を伴う症例に高頻度で見出され、Pendred 症候群から「前庭水管拡大を伴った非症候群性難聴」まで幅広い表現型をとることが明らかとなった。コネキシン(Cx)26 遺伝子変異に関しては特に 235delC 変異が高頻度で見い出されることが明らかになった。また日本人難聴家系に関与している新たな遺伝子として KCNQ 4 遺伝子、COCH 遺伝子、TECTA 遺伝子が明らかになった。

(2) PDS 遺伝子：

前年度までの研究により Pendred 症候群の原因遺伝子(PDS)が同時に「前庭水管拡大を伴った非症候群性難聴」の原因でもあることが明らかとなった (Usami et al.,1999)。「前庭水管拡大を伴った非症候群性難聴」症例は甲状腺腫を伴ったPendred症候群とは臨床的に異なっていることより、同一の遺伝子 (PDS) が表現型の異なる 2つの疾患の原因遺伝子である可能性が示唆された。平成11年度頻度調査を行ったところ Pendred 症候群の 89%にまた「前庭水管拡大を伴った難聴」症例の58%にPDS遺伝子の変異が同定された。これらの症例について遺伝子型/表現型(臨床型)の検討を行いPendred症候群と比較したが遺伝子変異部位と臨床型との直接的な相関は認めら

れず他の因子（遺伝的／環境的）の関与が考えられた。

(3) Cx26 遺伝子：

前年度までの研究により難聴との関連で世界的に注目を集めているCx26遺伝子の変異が日本人の難聴にも深く関与していることが明らかとなった(Abe et al.,2000)。興味あることに日本人では欧米人に多い35delGと呼ばれる変異は見出されず、かわりに235delCと呼ばれる変異が最も頻度が多いことが明らかになった(Abe et al.,2000)。本研究により日本人の難聴者の遺伝子解析にもとづくデータベースの重要性が明らかになった。我々の検討では常染色体劣性遺伝形式をとる難聴家系(孤発例を含む)のうち約1/3にCx26遺伝子変異が見出された。従って先天性難聴児を診察する際にまず最初に念頭に置かなければならない遺伝子の一つであると思われる。海外ではすでにこのCx26遺伝子スクリーニングを開始している施設もあり、今後先天性難聴児におけるスクリーニングとして注目されると思われる。この遺伝子変異を持つ難聴児の聴力像にはバリエーションがあることが報告されているが、一般的には中等度から高度難聴が多い。我々は今後の臨床面への応用を考えDNAマイクロアレーを用いたCx26遺伝子変異スクリーニング法を完成させた。

(4) ミトコンドリア遺伝子 1555 変異：

前年度までの研究によりミトコンドリア遺伝子の変異(1555A->G点変異)が高頻度に見出されたが、この変異があるとアミノ配糖体抗生物質により容易に難聴を来すことが知られている。しかし症例を詳細に検討したところ中にはアミノ配糖体投与歴が無く、いわゆる特発性難聴の形で難聴を来した症例もあり、種々の外因により難聴が引き起こされる可能性があることが明らかになった(Usami et al.,1997,1998)。すなわちこの遺伝子変異が内耳の易受傷性と関連している可能性が示唆された。またこの遺伝子変異の検出頻度はアミノ配糖体による難聴患者に限るとさらに高くなり私どもの症例で検討した結果、アミノ配糖体による難聴者の約1/3に変異が検出され、日本人の難聴患者の主要な原因の一つであることが明らかとなった。したがって対象の患者を絞り込めばかなりの頻度でこの変異が見出される可能性が高いと思われる。本研究ではこの変異の検出に関して新しいマススクリーニング法を開発するとともに、この変異を持つ患者に対してはアミノ配糖体抗生物質に注意するよう「薬物カード」を渡し予防、啓蒙に努めた(Usami et al.,1999)。

(5) 遺伝子型と臨床型（表現型）との比較検討

PDS 遺伝子の例のように同一遺伝子が非症候群性難聴と症候群性難聴の両者を取りうるようになった。また内耳奇形では異なる遺伝子が関与しておりその遺伝子の特定のためには臨床型(内耳奇形)の特徴を詳細に検討することが有用だと考えられた。

(6) 簡便なスクリーニング検査の確立

新しい変異解析装置「WAVE」を用いた解析法が確立でき、とくにエクソン数の多い変異解析を行う際に有用であることが明らかになった。また新しいテクノロジーであるDNAチップを用いた変異解析に成功し将来頻度の多い変異解析にはDNAチップを用いた変異解析が有用であることが明らかとなった。

[結 論]

遺伝子解析により難聴の疾患概念が大きく変化している。また外来に受診する難聴患者には種々の原因遺伝子が関与していることが明らかとなった。これらの原因遺伝子の検索はすでに実用段階に来ており、今後の難聴の診断、治療、予防に大きく寄与することが期待される。

[参考文献]

- Akita J, Abe S, Shinkawa H, Kimberling WJ, Usami S. Clinical and genetic features of non-syndromic autosomal dominant sensorineural hearing loss : KCNQ4 is a responsible gene in Japanese. *J Hum Genet* 2001;**46**:355-361.
- Iwasaki S, Usami S, Abe S, Isoda H, Watanabe T, Hoshino T. Long-term audiological feature in Pendred syndrome caused by PDS mutation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;**127**(6):705-8.
- Masuda M, Usami S, Yamazaki K, Takumi Y, Shinkawa H, Kurashima K, Kunihiro T, Kanzaki J. Connexin 26 distribution in gap junctions between melanocytes in the human vestibular dark cell area. *Anat Rec* 2001;**262**(2):137-46.
- Takumi Y, Matsubara A, Tsuchida S, Ottersen OP, Shinkawa H, Usami S. Various glutathione S-transferase isoforms in the rat cochlea. *Neuroreport* 2001;**12**(7):1513-6.
- Tono T, Kiyomizu K, Matsuda K, Komune S, Usami S, Abe S, Shinkawa H. Different Clinical Characteristics of Aminoglycoside-Induced Profound Deafness with and without the 1555A->G Mitochondrial Mutation. *ORL*

2001;**63**:25-30.
Namba A, Abe S, Shinkawa H, Kimberling WJ, Usami SI.
Genetic features of hearing loss associated with ear anomalies: PDS and EYA1 mutation analysis. *J Hum Genet* 2001;**46**(9):518-21.
Abe S, Kelley PM, Kimberling WJ, Usami Si S. Connexin 26 gene (GJB2) mutation modulates the severity of hearing loss associated with the 1555A-->G mitochondrial mutation. *Am J Med Genet* 2001;**103**(4): 334-338.
Fukuda S, Kuroda T, Chida E, Shimizu R, Usami S, Koda

E, Abe S, Namba A, Kitamura K, Inuyama Y. A family affected by branchio-oto syndrome with EYA1 mutations. *Auris Nasus Larynx* 2001;**28**(Suppl):S7-11.

[研究発表]

該当なし。

[付図説明]

添付なし。

当科における遺伝性難聴家系の検討

分科会員 星野 知之 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 岩崎
竹下

聡・名倉 三津佳
有・足守 直樹 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

原因不明と考えられていた難聴の中に、遺伝子の異常が関与していることがわかり¹⁾²⁾、平成8年度より厚生省急性高度難聴調査研究班において家族性難聴、特に非症候群性難聴の難聴遺伝子解析の研究が班員の協力のもと開始された。平成13年までに浜松医大で遺伝性難聴が疑われ、遺伝子解析を依頼した症例を検討した。

【研究目的】

浜松医大においては平成8年より倫理面の配慮を含めた遺伝性難聴に対する耳鼻科診療体制の準備を始めた。今回、平成9年から平成13年までに遺伝性難聴が疑われ、遺伝子解析研究に協力していただいた方々の臨床情報を検討し、その結果を報告する。

【研究方法】

平成9年に浜松医大倫理委員会で遺伝性難聴遺伝子解析研究の承諾を得た。平成9年11月から平成13年11月までの4年間で浜松医大難聴外来を受診し、当研究班で作製した同意書に記載されている内容を日本人類遺伝学会によるガイドラインにしたがって説明し、同意が得られた31家系68人について検討した。採血したサンプルは当研究班で決めた遺伝性難聴遺伝子解析調査施設(平成10年度までは自治医科大学、平成11年度以降は信州大学)に依頼した。

【倫理面への配慮】

- (1) 日本人類遺伝学会によるガイドラインに従ってインフォームドコンセントを行い、当研究班で作製した同意書にて同意を得ている。
- (2) 当該研究課題に関しては学内(浜松医大)の倫理委員会で承認されている。

【研究結果】

31家系中27家系が非症候群性感音難聴で、4家系

は症候群性感音難聴であった。図1に平成9年からの遺伝子解析依頼数の推移を示す。31家系の遺伝形式は非症候群性難聴では常染色体優性遺伝形式が10家系、常染色体劣性遺伝形式が5家系、母系遺伝形式が3家系、孤発例が6家系(5家系は前庭水管拡大例)であった。3家系は優性遺伝か劣性遺伝かはつきりしなかった。症候群性難聴の内訳はPendred症候群が2家系、Alport症候群が1家系、Lange-Nielsen症候群が1家系であった。遺伝子解析に協力してくれた1家系の平均人数は2.5~3.0人で、多い場合は1家系5人であった。聴力像は優性遺伝形式では谷型が50%、高音障害型が30%、低音障害型が10%であった。劣性遺伝形式では聾タイプが40%、高音障害型が40%、水平型が20%であった。母系遺伝形式は聾タイプ、高音障害型、水平型がそれぞれ1/3ずつであった。現時点で6家系に難聴遺伝子変異の同定がされた。表1にその結果を示す。

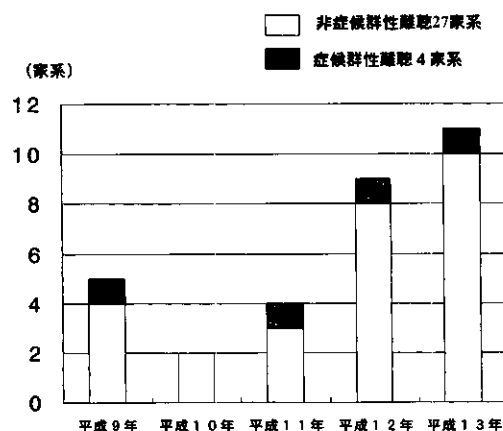


図1 遺伝性難聴の遺伝子解析依頼数の変異 (家系単位)

【考察】

難聴遺伝子解析依頼数が年々増加傾向にあった。これは医療側、患者側ともに遺伝性難聴に対する関心が高まり、外来診療の中で診断されるケースが増えたためと思われる。また、同時に患者自身が難聴

表 1 遺伝子解析結果

| |
|--|
| GJB2(コネキシン26) : 2家系 (2家系とも平成10年に採血) |
| Mt1555 : 2家系 (平成9年と10年に採血) |
| TECTA (α -tectorin) : 1家系 (平成9年に採血) |
| PDS (pendrin) : 1家系 (平成11年に採血) |

になった原因、難聴の進行の有無、次世代への影響等のより多くの情報を得たい要求があり、医療側に相談を希望しているケースが多くなっているためと考える。今後難聴に関する遺伝カウンセリングの充実が必要となるであろう³⁾。

発端者の平均年齢は30歳代であり、若い世代の方は家系図を作製する際、情報が得やすい利点があった。また遺伝形式と聴力型はこれまでの報告³⁾とほぼ一致する傾向が認められた。難聴遺伝子変異が特定されたケースは平成9年、10年に採血した家系であり、今後遺伝子解析の迅速化、効率化が望まれる。

[結 論]

今回遺伝形式が割合はっきりした症例に対し遺伝子解析の依頼を行ったが、実際は外来診療で遺伝性難聴が疑われるケースに遭遇する事はさらに多くあり、今後遺伝カウンセリングを含めた社会的、心理的側面と難聴遺伝子の解明とその表現型の比較研究の両側面の充実が必要である。

[参考文献]

- 1) 宇佐美真一：難聴の遺伝子診断．耳鼻臨床93：613-621、2000
- 2) 喜多村 健、野口佳裕、黒石川 泰、他：遺伝子異常による難聴．耳喉頭頸72：641-653、2000
- 3) 伊藤壽一：難聴と遺伝カウンセリング．耳鼻臨床95：1-5、2002
- 4) Liu X, Xu L: Nonsyndromic hearing loss: An analysis of audiograms. Ann Otol Rhinol Laryngol. 103: 428-433, 1994

[研究発表]

〈論文発表〉

- 1) Iwasaki S., Usami S., Abe S., Isoda H., Watanabe T., Hoshino T.: Long term audiological feature in Pendred syndrome caused by a PDS mutation. Arch Otolaryngol 127: 705-708, 2001.
- 2) Iwasaki S, Harada D, Usami S, Nagura M, Takeshita T, Hoshino T: Association of clinical features with mutation of TECTA in an autosomal dominant hearing loss family. Arch Otolaryngology (submitted)

〈学会発表〉

第65回 静岡県地方部会

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案登録〉

なし

〈その他〉

なし

常染色体優性遺伝性難聴 2 家系の検討

分科会員 福 島 邦 博 (岡山大学大学院 医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科)

共同研究者 笠 井 紀 夫・藤 本 並 樹

前 田 幸 英・西 崎 和 則 (岡山大学大学院 医歯学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科)

【研究要旨】

常染色体優性の遺伝性を示し、急性感音性難聴として発症する非症候群性遺伝性難聴家系について報告する。

【研究目的】

急性高度感音難聴のうち、一部のものは明らかな遺伝性を示すことがある。他の多くの疾患では、家系性の疾患研究から一般的・普遍的な疾患研究へと広がっていったように、こうした急性の聴力低下を示す遺伝性難聴の原因遺伝子の研究は急性感音難聴の病態を理解する上での参考になることが期待される。本研究では、我々が検討している急性感音難聴の病態を示す常染色体優性感音難聴家系を報告し、その特徴と現在までの進行状況について報告する。

【研究方法】

インターネット上の研究協力の呼びかけおよび、関連医療施設からの紹介を元に遺伝性難聴家系の集積を行った。そのうち連鎖解析などの遺伝子解析に有用と考えられた家系は 2 家系あり、末梢血からの DNA 採取を行った。

【倫理面への配慮】

すでに研究班で報告した遺伝性難聴についての説明と同意書に基づいたインフォームドコンセントの上、採血を行った。さらに岡山大学で採血を行った症例に関しては、このインフォームドコンセントを基に岡山大学倫理委員会によって採択されたインフォームドコンセントにもとづいた説明の上研究への協力を求めた。

【研究結果】

全体では朝日野総合病院、医仁会武田総合病院、大分医科大学、大阪医科大学、大阪北通信病院、笠井耳鼻咽喉科医院、かなりや学園、関西医科大学、慶

應義塾大学、厚生連長門総合病院、済生会病院、滋賀医科大学、市立鉦路総合病院、玉島中央病院、富山医科薬科大学、長島内科医院、名古屋大学、西宮市立中央病院、浜松医大耳鼻科、兵庫医科大学、宮崎医科大学、山口ののほなクリニック、和歌山県立医大、岡山大学の全 23 施設で、家系数は 82 家系、検体数は 124 検体分の末梢血が送られてきた。うち 2 家系の伝音難聴をのぞいてすべて感音難聴例であった。

【考 察】

家系数に比して人数が多いようにほとんどの家系はごく限られた難聴者のみが解析に同意し、血液を送ってきているため、連鎖解析が可能なほどの規模の家系はきわめてまれであった。1) こうした症例の多くが孤発例やせいぜい家系内に散発的に見られる難聴者の解析を中心に希望してきているものであり、これらの孤発例には表現型模写の可能性が含まれ、全ての症例が遺伝性ないしは遺伝子に原因があるとは限らないことが推定される。また、すでに常染色体優性の遺伝子座だけでも多数の遺伝子座が報告されており、かつそれぞれの遺伝子のどこに異常が含まれているかが分からない現状からは、一例だけから解析できる内容はごく限られていると言わざるを得ない。

こうした例では、よっぽど特殊な表現型や大規模な家系、あるいは染色体異常が認められるような症例でなければ、現時点での解析は個々の遺伝子のスクリーニングにとどまるただ、中には、特定の家系の中に 10 人以上の難聴者が認められるものもある。この家系の特徴は、10 代前半までは全ての周波数において聴力正常ですが、10 代半ば頃から、時に急性の聴力低下の形で受診し、その後難聴は進行性となり、次第に高度難聴へと推移していくことが確認できる。

あるいは特殊な聴力像などの特徴的な臨床像が解析の助けとなることがあり得る。こうした例では同

じ遺伝子異常を持つ可能性がある家系を他から抽出することが可能である。一部の症例では、低音のごく限られた領域にのみ残聴を有し、そのほかの周波数では高度の感音難聴を認めるものがあったが、こうした家系では今後さらに家系解析規模を大きくできることが期待できる。またこうした家系の中にはインターネットのウェブサイトからの情報で直接に研究協力を申し込んでくるものもあり、今後こうした形で研究の進展状況が公開されることにも意味があるものと考ええる。

[結 論]

遺伝性難聴家系の集積状況についての報告を行った。

[参考文献]

- 1) 福島邦博 非症候群性遺伝性難聴のマッピング
小児耳鼻咽喉科 17(2) 19-21 1996

[研究発表]

- 〈論文発表〉
なし
- 〈学会発表〉
なし

[知的所有権の取得状況]

なし

関東地方の非症候群性遺伝性難聴の *GJB 2* 遺伝子変異

分科会員 喜多村

健 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 野口 佳裕・八島 隆敏 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
石川 浩太郎・玉川 雄也 (自治医科大学耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

GJB 2 遺伝子は、最も頻度の高い難聴遺伝子として知られている。今回、自治医科大学および東京医科歯科大学における *GJB 2* 遺伝子変異解析結果について検討した。その結果、*GJB 2* 遺伝子変異は非症候群性遺伝性難聴の 12% に認められた。また、*GJB 2* 変異の中で 235delC は 61% を占めた。

【研究目的】

関東地方における非症候群性遺伝性難聴を対象として、*GJB 2* 遺伝子変異の頻度、種類を検討する。

【研究方法】

非症候群性遺伝性難聴 110 家系 (自治医科大学 52 家系、東京医科歯科大学 58 家系) を対象とした。全家系の遺伝形式は、常染色体優性遺伝疑い 49 家系、常染色体劣性遺伝疑い 37 家系、孤発例 24 家系であった。DNA は末梢血を採取し、分離したリンパ球より抽出した。その後、*GJB 2* 遺伝子翻訳領域を PCR にて増幅し、直接シーケンス法により塩基配列を決定した。

【倫理面への配慮】

対象者には遺伝子検査に関するインフォームドコンセントを書面で得た。また、ヒトにおける遺伝子検査に関しては、自治医科大学および東京医科歯科大学の倫理委員会により承認を受けている。

【研究結果】

(1) *GJB 2* 遺伝子変異

各家系発端者に認められた *GJB 2* 遺伝子変異、家系数、遺伝形式を表に示した。全 110 家系中 13 家系 (12%) において、*GJB 2* 遺伝子変異を認めた。ホモ接合、複合ヘテロ接合、ヘテロ接合による遺伝子変異は、それぞれ 1 家系、3 家系、9 家系であった。遺伝形式としては、常染色体劣性遺伝疑いが 8 家系と多くを占めたが、常染色体優性遺伝が疑われる 2 家

系にも変異 (235delC、T123N) が認められた。

(2) ホモ接合変異家系

235delC/235delC の 1 家系は、70-80dBHL の水平型感音難聴を示した。

(3) 複合ヘテロ接合家系

235delC/G45E を示した 2 家系の聴力レベルは、聾および 70-80dBHL の高音漸傾型感音難聴を示し、変異の種類と聴力レベルは必ずしも一致しなかった。G45E・Y136X/R143W の 1 家系は、聾であった。

(4) ヘテロ接合変異家系

235delC/WT を示した 7 家系 11 名の両耳の重ね合わせオーディオグラムを図に示したが、正常から聾まで様々な程度の聴力レベルを示した。R143W/WT の 1 家系は、40-50dBHL 程度の山型感音難聴を示した。T123N/WT は、50dBHL 程度の低音障害型感音難聴を示した。なおこの家系では、常染色体優性遺伝が疑われ、正常聴力の父親には T123N は認められなかった。難聴の母親からは、遺伝子解析の同意が得られなかった。

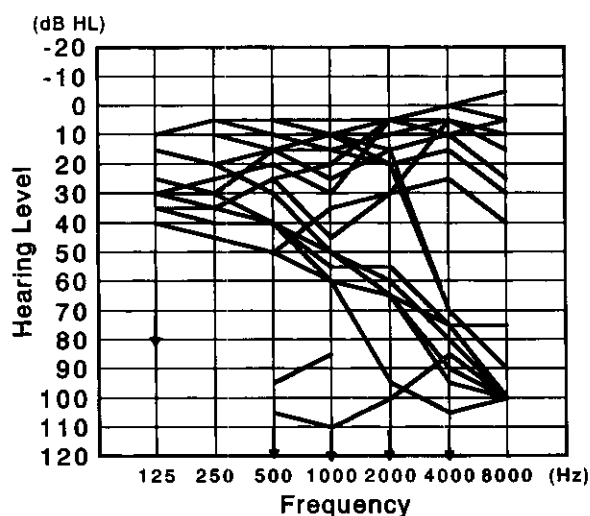


図 235delC/WT を示した 7 家系 11 名の重ね合わせオーディオグラム (両耳)

[考 察]

GJB 2 遺伝子変異の種類に関しては、白人では35delG、ユダヤ人では167delTが多いのに対して、日本および韓国人では235delCが多いことが知られている。今回の検討においても、発端者の全18変異アリルの中で、235delCは11アリル（61%）と多くを占めた。また、これまでの本邦における報告とあわせると、235delC、G45E、R143W、Y136Xが日本人に多く認められる*GJB 2* 遺伝子変異と考えられた。各家系発端者に認められた*GJB 2* 遺伝子変異、家系数、遺伝形式を表に示した。全110家系中13家系（12%）において、*GJB 2* 遺伝子変異を認めた。ホモ接合、複合ヘテロ接合、ヘテロ接合による遺伝子変異は、それぞれ1家系、3家系、9家系であった。遺伝形式としては、常染色体劣性遺伝疑いが8家系と多くを占めたが、常染色体優性遺伝が疑われる2家系にも変異（235delC、T123N）が認められた。

| 変異の種類 | 家系数 | 遺伝形式 |
|------------------|----------|-------------|
| 235delC/235delC | 1 | 劣性1 |
| 235delC/G45E | 2 | 劣性2 |
| G45E・Y136X/R143W | 1 | 劣性1 |
| 235delC/WT | 7 | 劣性3、孤発3、優性1 |
| R143W/WT | 1 | 劣性1 |
| T123N/WT | 1 | 優性1 |
| 合計 | 13 (12%) | 劣性8、孤発3、優性2 |

表 *GJB 2* 遺伝子変異

[結 論]

GJB 2 遺伝子変異は、非症候群性遺伝性難聴の12%に認められ、変異の種類としては235delCが最も多く認められた。

[参考文献]

- 1) Fuse Y, Doi K, Hasegawa T et al: Three novel connexin26 gene mutations in autosomal recessive nonsyndromic deafness. *Neuroreport* 10: 1853-1857, 1999.

- 2) Abe S, Usami S, Shinkawa H et al: Prevalent connexin26 gene (*GJB2*) mutation in Japanese. *J Med Genet* 37: 41-43, 2000.
- 3) Kudo T, Ikeda K, Kure S et al: Novel mutations in the connexin 26 gene (*GJB2*) responsible for childhood deafness in the Japanese population. *Am J Med Genet* 90: 141-145, 2000.
- 4) Park HJ, Harn SH, Chun YM et al: Connexin26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 110: 1535-1538, 2000.
- 5) Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ et al: Mutations in the connexin 26 gene (*GJB2*) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *Eng J Med* 339: 1500-1505, 1998.
- 6) Riazuddin S, Castelein CM, Ahmed ZM et al: Dominant modifier *DFNM1* suppresses recessive deafness *DFNB26*. *Nature Genet* 26: 431-434, 2000.

[研究発表]

〈論文発表〉

なし

〈学会発表〉

第102回日本耳鼻咽喉科学会総会（2001年5月、福岡）

Molecular biology of hearing and deafness (2001年10月、Maryland、USA)

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案登録〉

なし

〈その他〉

なし

遺伝子変異を認めたB O症候群の一例

分科会員 喜多村

健 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 八島 隆 敏・野口 佳 裕 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

BOR・BO症候群と考えられる症例の第8染色体EYA1遺伝子の変異の有無について確認するために遺伝子検索を行ったところ、今まで報告されていた遺伝子変異の他に新たな遺伝子変異を同定した。この他に既知の多型変異を3個認めた。

【研究目的】

BOR・BO症候群は先天性耳瘻孔、側頸嚢胞、難聴、腎奇形などを合併する常染色体優性遺伝形式をとる症候群性難聴疾患の一つである。1997年にAbdelhakらが第8染色体EYA1遺伝子の変異であることを報告して以来、原因遺伝子の一つとして注目されている。BOR・BO症候群の原因遺伝子はエクソン7～16までに24個知られているが、この他にも未知の変異があると考えられるため遺伝子変異を検索し、BO症候群の1症例として臨床症状と合わせて報告する。

【研究方法】

症例の血液を文書の同意の元に採取し、DNAを抽出しEYA1のエクソン16個をそれぞれについてPCR法で増幅し、ABI Prism Big Dye Terminator Cycle Sequence Ready Reaction Kitを用いABI 310シーケンサーにてその塩基配列を同定した。

【倫理面への配慮】

書面および口頭で症例とその家族から協力が得られる場合はその家族にも研究の目的と検体の取り扱いにつき説明をし、同意の得られたもののみ研究対象とした。

【研究結果】

対象は30歳女性で、主訴は幼少時からの左難聴であった。既往歴として糸球体腎炎、先天性右耳瘻孔摘出手術があり、家族歴としては母親にCT, MRIなど画像所見上両側の半規管奇形があり、Mondini

奇形を認めている。家系図を図1に示すが、母親とその兄弟、母親の父親に難聴を認めている。オーディオグラム(図2)では右側に伝音難聴、左側は混合難聴を認め、左側は最大40dBの気骨導差を示していた。初診時から平均聴力としてはほとんど変化を認めなかった。ティンパノグラムは両側ともにAs型で、アブミ骨筋反射は両側ともに反応が消失していた。語音弁別検査は両側ともに100%であった。CT所見では両側ともに軽度の耳小骨奇形を認めたが内耳については明らかな奇形を認めなかった。結果はEYA1遺伝子のエクソン7中の625番目の塩基がアデニンからグアニンへ変化しており(図3)、コドン209でセリンからグリシンへ変化するミスセンス変異を認めた。同部位の変異についてはコントロールとして正常50人を検索したが、同じ変異は認められなかった。他に認めた塩基転移は、エクソン12で1179番目のシトシンからチミンへ、1233番目のチミンからシトシンへ変化するサイレント変異していた。エクソン16では1656番目のチミンからシトシンへ変化するサイレント変異を認めた。これらはいずれも多型に属するものであった。

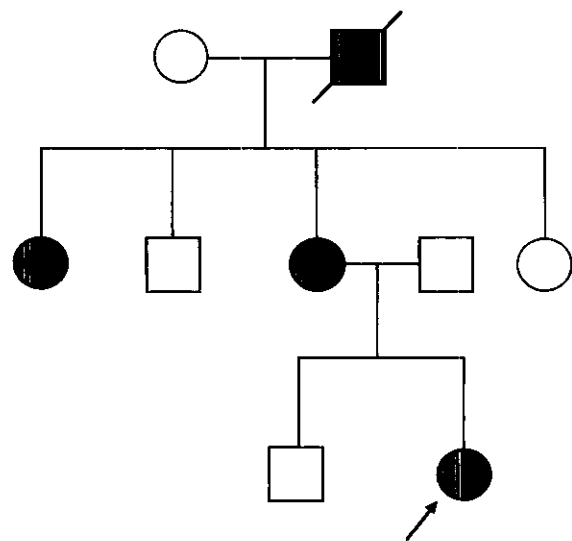


図1：家系図

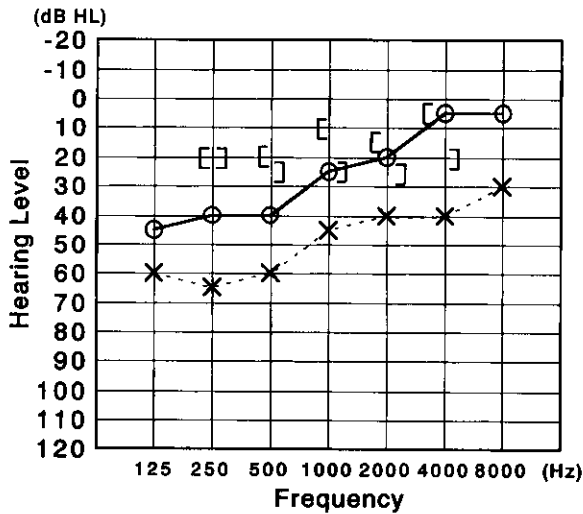


図 2 : オージオグラム

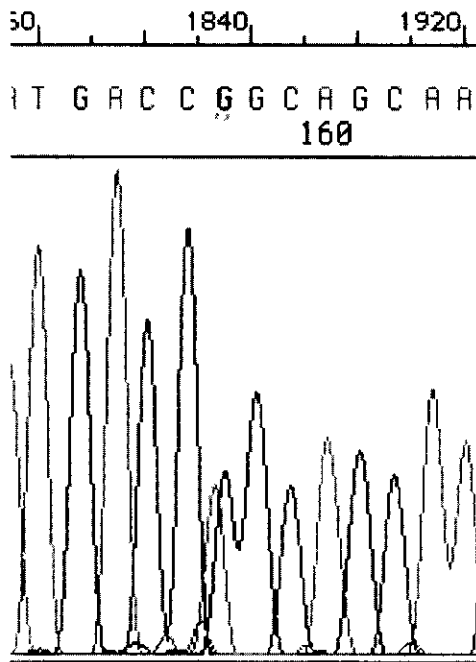


図 3 : EYA 遺伝子シーケンス

[考 察]

本症例の症状についてはエクソン7の塩基番号625位におけるアデニンからグアニンへの変異によるコドン 209 のアミノ酸がセリンからグリシンへと変異

するミスセンス変異が一つの原因と考えられる。

[結 論]

BOR・BO症候群と考えられる症例の第8染色体EYA1遺伝子の変異を同定した。

[参考文献]

- 1) Abdelhak S, et al : Clustering of mutations responsible for branchio-oto-renal (BOR) syndrome in the eyes absent homologous region (eyaHR) of EYA1 . Hum Mol Genet 6:2247-2255, 1997
- 2) Chen A, et al : Phenotypic manifestations of branchiootorenal syndrome, Am J Med Genet 58: 365-370, 1995
- 3) Usami S,et al: EYA1 nonsense mutation in a Japanese branchio-oto-renal syndrome family. J Hum Genet 44: 261-265, 1999
- 4) Kumar S, et al : Identification of three novel mutations in human EYA1 protein associated with Branchio-Oto-Renal syndrome. Hum Mutation 11:443-449, 1998
- 5) Fukuda S, et al : A family affected by branchio-oto syndrome with EYA1 mutations, Auris Nasus Larynx S7-S11, 2001

[研究発表]

〈論文発表〉

なし

〈学会発表〉

1. 八島隆敏 野口佳裕、喜多村 健：EYA 遺伝子異常を認めた BOR 症候群の 1 例。第 11 回日本耳科学会、神戸 2001

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案登録〉

なし

〈その他〉

なし

当科における急性低音障害型感音難聴長期例の検討

分科会員 阪上 雅史 (兵庫医科大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 野出 美知子・瀬尾 徹
行政 暁子 (兵庫医科大学耳鼻咽喉科)
野間 晶子 (神戸救済会病院耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

1年以上経過観察し得た急性低音障害型感音難聴(以下ALHL)30例32耳について聴力予後、聴力の推移について検討した。聴力の推移は、その特徴より9型に分類された。単発例は6耳(19%)、再発例は26耳(81%)で、メニエール病移行は5耳(15.6%)と高率であった。再発例、メニエール病への移行例は長期観察で増加すると考えられた。最終観察時の治癒率は62.8%であった。ALHLの長期予後は必ずしも良好とはいえず、長期観察が必要であると考えた。

【研究目的】

急性低音障害型感音難聴(以下ALHL)は当初予後良好な疾患と考えられていたが、頻回に再発する例、メニエール病に移行する例など多様な経過たどることが知られてきている。我々はALHL長期例を検討し、若干の知見を得たので報告する。

【研究方法】

1988年6月から2000年11月の12年5ヶ月の間に、兵庫医科大学耳鼻咽喉科を受診したALHL新鮮例のうち、当科で1年以上経過を観察し得た30例32耳を対象とし、最終観察時における聴力予後および経過中の聴力の推移についてretrospectiveに検討した。なおALHLの診断基準と予後判定は厚生省急性高度難聴研究班の試案(平成12年度)に準じた。

【倫理面への配慮】

対象患者のプライバシーが外部へ漏出しないように注意した。

【研究結果】

1. 聴力予後

聴力予後を図1に示す。最終観察時における治癒率は62.5%であった。

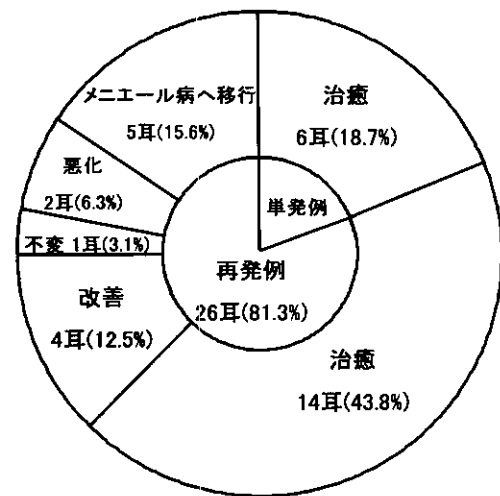


図1 聴力の予後

2. 聴力の推移

聴力の推移を図2に示す。

単発例は全例治癒し、初回発作後速やかに(平均8.0日)治癒するもの(図2-A)と、一旦治癒した後1~2週で同様の発作を繰り返し、治癒までに長期間(60~130日)を要するもの(図2-B)とがあった。

再発治癒例は再発時に治癒が遷延しないもの(図2-C)と遷延するもの(図2-D)とがあった。再発改善例は初回発作時には治癒したが再発時に治癒に至らないもの(図2-E)と、初回発作後1年間不変であったがその後発作を繰り返し改善に至ったもの(図2-F)とがあった。再発不変例は初回発作後不変で再発時さらに悪化するが、その都度初回発作後の状態にもどるものであった(図2-G)。再発悪化例は全例初回発作時には治癒したが、再発を繰り返すにつれ聴力が悪化していった(図2-H)。メニエール病移行例は3、4回目の発作時に回転性めまいが出現し、それに要した期間は14ヶ月から74ヶ月(平均37.7ヶ月)であった。(図2-I)。

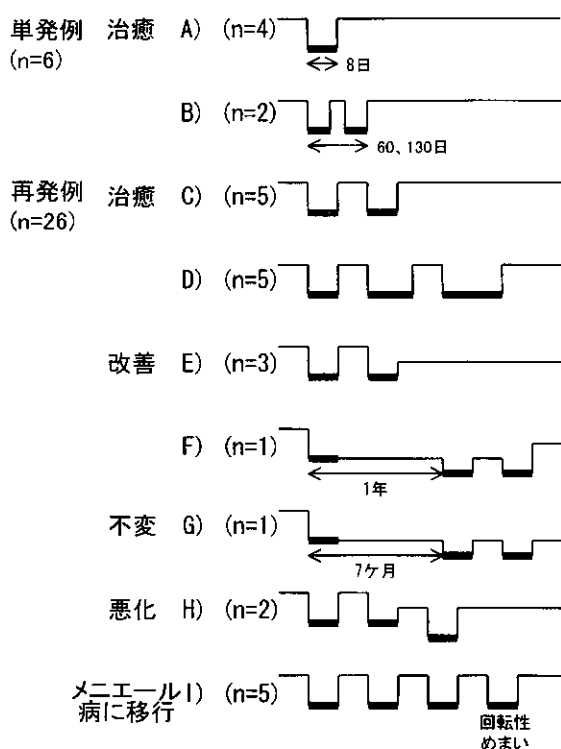


図2 聴力像の推移 太線は発作期を示す。

[考察]

ALHLは、安部¹⁾らにより詳細な報告がなされて以来多数の報告がみられる。当初予後良好な疾患として取り扱われていたが、様々な臨床像を呈し必ずしも予後良好とはいえず、長期観察の必要性が説かれている^{2)~5)}。

ALHLの再発率は従来10~50%といわれていたが、今回81.3%と高率であった。単発例を長期経過観察することは少なく相対的に再発例が増えた、あるいは単発例も長期観察していれば再発する可能性があることの2つが理由として考えられる。メニエール病への移行は従来2.4~14.3%といわれていたが、今回は15.6%とやや高率にみられた。長期観察により移行率が増加するものと考えられる。

治癒率に関して早期予後は80%以上とされているが、長期予後は71.4%²⁾、72%³⁾と我々の結果と同様に低下する傾向にあり、長期観察が必要であると考えた。

[結語]

1. 1年以上経過観察し得たALHL30例32耳について聴力予後、聴力の推移を検討した。
2. 聴力の推移はその特徴より9型に分類された。
3. 再発例は26耳(81.3%)、メニエール病移行は5耳(15.6%)と高率であった。
4. 最終観察時の治癒率は62.5%であった。
5. ALHLの長期予後は必ずしも良好とはいえず、長期観察が必要であると考えた。

[参考文献]

- 1) 阿部 隆: 低音障害型突発難聴. 耳喉54; 385-392, 1982
- 2) 阿部 隆, 近 芳久, 村井和夫: 低音障害型突発難聴の臨床像. 日耳鼻91; 667-676, 1988
- 3) 山岨達也, 菊地 茂, 八木昌人, 他: 急性低音障害型感音難聴の予後について. 日耳鼻95; 41-50, 1992
- 4) 岩渕史郎, 村井和夫, 野末道彦: 急性低音障害型感音難聴について—アンケート調査による長期予後—. 耳鼻臨床 補60; 16-22, 1992
- 5) 佐藤賢太郎, 佐野 肇, 新田光邦, 他: 6ヶ月以上経過観察できた急性低音障害型感音難聴の検討. Audiology Japan 43; 220-225, 2000

[研究発表]

〈論文発表〉

Audiology Japan に投稿中

〈学会発表〉

第46回日本聴覚医学会において発表

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案登録〉

なし

〈その他〉

なし

当科における急性低音障害型感音難聴の検討

分科会員 福田

諭 (北海道大学大学院耳鼻咽喉科頭頸部外科)

共同研究者 千田 英二・黒田 努
柏村 正明
古田 康

(北海道大学大学院耳鼻咽喉科頭頸部外科)

【研究要旨】

近年、急性低音障害型感音難聴は突発性難聴とは異なる疾患群と考えられるようになってきている。そこで、当科における急性低音障害型感音難聴について1999年7月から2001年6月までの30例と1985年1月から1990年6月までの70例との比較検討を行った。変動症例の増加を認め、また治癒例の治癒までの日数の増加を認めた。なお、発症2ヶ月以上経過後に治癒した症例を認めた。突発性難聴とは異なり、急性低音障害型感音難聴では長期間経過をみる必要があると考えられる。

【研究目的】

近年、急性低音障害型感音難聴は突発性難聴とは異なる疾患群と考えられるようになってきている。10年前に当科で行った急性低音障害型感音難聴70例の検討¹⁾では、治癒と改善で60%以上であり、比較的前後良好な疾患群であると考えられたが、最近の診療において、急性低音障害型感音難聴が以前と比べて治りにくいという印象があったため、今回再検討を行った。

【研究方法】

北海道大学医学部附属病院耳鼻咽喉科を1999年7月から2001年6月までに受診し、急性低音障害型感音難聴と診断された30例を対象とした。比較対照として1985年1月から1990年6月までに同科を受診した70例を検討した。対象も比較対照も急性低音障害型感音難聴の診断基準として、急性発症、低音部に感音難聴、高音3周波数の合計が60dB以内、あるいはその合計と対側の高音3周波数の合計との差が15dB以内、を用いた。

【倫理面への配慮】

本研究はretrospectiveなものであり、個々の症例を特定できるような記載を行っていない。

【結 果】

対象と比較対照のそれぞれの背景は男性10例：20例、女性28例：42例、平均年齢は41.2歳：38.5歳、平均初診日は13.0日：18.4日であった。また、125・250・500Hzの聴力レベルの平均を低音聴力とした場合の初診時平均は41.4±11.2dB：43.2±12.9dBで両群に差を認めなかった。さらに両群の初診時平均オーディオグラムにも差を認めなかった。

予後判定基準として、下記を用いた。①治癒：低音3周波数の平均聴力レベルが対側との平均の差が5dB未満あるいは3周波数すべてが20dB未満で症状の消失したもの②改善：低音3周波数の平均聴力レベルが10dB以上改善し治癒に該当しないもの③不変：低音3周波数の平均聴力レベルの変動が10dB未満のもの④変動：低音3周波数の平均聴力レベルが10dB以上変動するもの⑤悪化：低音3周波数の平均聴力レベルが10dB以上悪化したもの

この判定基準による両群の予後は対象：比較対照それぞれ、治癒は53.3%：57.1%、改善は0%：5.7%、不変は13.1%：17.1%、変動は33.3%：18.6%、悪化は0%：1.4%であった。治癒例にはほとんど差を認めないが、変動例が比較対照よりも対象で2倍の33%であった。なお、対象および比較対照に治療内容の差はなかった。

次に治癒例の聴力推移の検討を行った。比較対照では1ヶ月以内に聴力レベルの早期の改善を示す症例がほとんどであったが、対象では改善日数に幅を認めた。治癒となったオーディオグラムが得られた病日の平均は比較対照が14.9日と対象が66.6日で有意な差を認めた。なお、今回の検討例では発症2～3ヶ月以上、経過して治癒になったものを5例認めた。その2症例を提示する。症例1は75歳女性、主訴は左聴覚過敏。現病歴は、2000年5月28日より左耳響感と左難聴を自覚。5月29日に総合病院耳鼻咽喉科を受診。突発性難聴の診断でプレドニン30mg/日からの漸減投与、その後プレドニン2.5mg/日とイソバ

イドの継続投与を受けるが改善なく、7月17日に当科初診となる。ステロイドは効果がないと判断し中止し、イソバイドの投与を継続したところ、若干の改善が得られたが、症状は不変。さらに治療を継続したところ、治癒。現在に至るまで再発を認めていない。症例2は64歳男性、主訴は左聴覚過敏。現病歴は、1999年9月22日、起床時に右耳響感と右耳鳴を自覚。9月27日に近くの耳鼻咽喉科を受診。プレドニン30mg/日からの漸減投与を受けるが改善なく、10月4日に当科初診となる。この症例もイソバイドの投与を行ったが、改善は得られず、仕事がストレスとのことで、仕事を退職された後、聴力改善が得られた。

[考 察]

比較対照は10年前に検討を行った70例で、対象は最近の30例である。変動症例の増加と治癒例の治癒までの日数の増加を認めた。経過観察期間の増加による可能性が考えやすいが、疾患の性質の変化の可能性も否定はできない。

一般的に突発性難聴では発症後、1～2ヶ月で聴力は固定する2)、3)が、前述したような数ヶ月後に改善するという症例はない。そのため、低音障害型感音難聴では、十分に経過をみることが重要である。

[結 論]

急性低音障害型感音難聴について最近の30例と10年前検討の70例とを比較した。変動症例の増加および治癒例の治癒までの日数の増加を認めた。また、

発症2ヶ月以上経過後に治癒した症例を認めた。以上より急性低音障害型感音難聴は突発性難聴とは異なる疾患群と考えられ、長期間の経過観察が必要と考えられた。

[参考文献]

- 1) 千田英二、佐藤信清、犬山征夫：急性低音障害型感音難聴の検討。Audiology Japan 33: 571-572、1990
- 2) 千田英二、佐藤信清、依田明治、川浪 貢、柏村正明、福田 諭、犬山征夫：水平型突発性難聴新鮮例の検討。Otol Jpn 4: 182-188、1994
- 3) 千田英二、佐藤信清、川浪 貢、柏村正明、福田 諭、犬山征夫：突発性難聴長期経過観察症例の検討。Audiology Japan 37: 310-315、1994

[研究発表]

〈論文発表〉

なし

〈学会発表〉

本研究内容は日本耳鼻咽喉科学会北海道地方部会第184回学術講演会(2001年10月、札幌)において口演した。

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案取得〉

なし

〈その他〉

なし

急性低音障害型感音難聴の全国疫学調査結果

分科会員 村井和夫 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)
岡本牧人 (北里大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 佐藤宏昭 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)
班長 星野知之 (浜松医科大学耳鼻咽喉科)

【研究要旨】

急性低音障害型感音難聴の新たな診断基準試案を作成し、全国12大学を対象として全国疫学調査を行った。今回は平成12年～平成13年10月に登録された一側性確実例271例(男性84人、女性187人)を対象として解析した。男性の平均年齢は37.4歳、女性の平均年齢は38.3歳で男性は30歳台、女性は20歳台にピークを認め、発症時期は春～秋に多く冬季に少ない傾向が認められた。治癒・改善例は80.5%と予後良好であったが、初診時聴力障害が軽度なほど、また早期受診例ほど予後が良く、1kHzの聴力障害が高度なものや高齢者では予後不良であった。性別、感冒・ストレス・疲労などの誘因の有無による予後の差はなく、また浮動性めまいの有無による難聴の程度や予後の差は認められなかった。

【研究目的】

急性低音障害型感音難聴は主として1kHz以下の低周波域に聴力障害を生じ、治癒しやすいが症状の反復が多いなどの特徴を有し¹⁻⁴⁾、突発性難聴とは異なる臨床像を呈する。今回我々は、本疾患の疫学的な側面を明らかにするため、全国調査(12大学:北海道大、岩手医大、東京医大、慶応大、北里大、信州大、浜松医大、名古屋大、兵庫医大、愛媛大、岡山山大、宮崎医大)を行った。

【研究方法】

急性低音障害型感音難聴の診断基準試案として低音域3周波数(125、250、500Hz)の合計が70 dB以上かつ高音域3周波数(2000、4000、8000Hz)の合計が60 dB以下を確実例、低音域の合計が70dB未満あるいは高音域の合計が60 dB以上のものは疑い例として検討した。なお、眼振を伴わない非回転性のめまい感や浮動感を有する例は対象に含めた。平成12年1月から平成13年10月まで間に、上記の診断基準試案に該当する登録患者のうち一側性確実

例271例を対象として1)年齢分布、性差、月別発症例数、2)自覚症状、3)誘因、4)経過、5)予後を規定する因子について検討した。統計学的有意差の検定には χ^2 検定、t検定を用い、危険率0.05未満を有意差ありと判定した。なお、予後判定には以下の基準を用いた。

- (1) 治癒:低音3周波数(125、250、500Hz)の聴力レベルがいずれも20 dB以内に戻ったもの。あるいは健側聴力と同程度まで回復したとき。
- (2) 改善:低音3周波数の聴力レベルの平均が10 dB以上回復し、かつ治癒に至らないもの。
- (3) 不変:低音3周波数の聴力レベルの平均が10 dB未満の変化。
- (4) 悪化:(1)(2)(3)以外のもの。

【倫理面の配慮】

診療録の記載項目からの疫学調査であり結果の匿名性も保たれているため対象患者に不利益を与える恐れはない。

【研究結果】

1) 年齢分布、性差、月別発症例数

男性84例、女性187例で女性に多く男女比は約2:1であった。平均年齢は男性が37.4歳、女性が38.3歳と差はなく、女性では20歳台、男性では30歳台にピークが認められた。4月(38例)、7月(34例)と春～夏に多く、冬季には少ない傾向を認めた。

2) 自覚症状

5項目の自覚症状(耳閉感、耳鳴、難聴、聴覚過敏、自声強調)のうち、主訴では耳閉感が41%と最も多く、次いで難聴(29%)、耳鳴(23%)であった。主訴以外の随伴症状を含めたそれぞれの症状の頻度でも耳閉感が81.4%と最も多く、次いで難聴(71.7%)、耳鳴(64%)、聴覚過敏(39.3%)、自声強調(33%)であった。

3) 誘因

記載のあった259例中、感冒、ストレス、疲労はそれぞれ27例、24例、26例で、重複回答が7例あるため、3者の合計は69例、25.7%であった。

4) 経過

経過の不明であった10例を除く261例について予後を見ると治癒167例(64.0%)、改善43例(16.5%)、不変34例(13.0%)、悪化2例、再発4例、メニエール病移行5例、変動治癒6例、で治癒・改善を含めた予後良好例は210例、80.5%であった。

5) 予後を規定する因子

①初診時聴力(低音3周波数の合計)を100 dB未満、100dB以上130dB未満、130dB以上の3群に分け予後を比較すると聴力障害が軽度なほど有意に予後良好であった。②発症後3日以内(76例)、4～7日以内(58例)、8日～14日以内(47例)、15日以後に受診した例(78例)で治癒・改善例はそれぞれ72例、51例、34例、52例と受診までの日数が短いほど予後は有意に良好であった。③年齢を30歳未満(82例)、30歳代(59例)、40歳代(70例)、50歳以上(48例)の4群に分けて予後を比較すると30歳未満、40歳代の群は治癒・改善例がそれぞれ72例、47例で、50歳以上の群の33例に比べ有意に予後良好であった。④1kHzの気導閾値が25 dB以内の群(236例)の予後は30dB以上の群(23例)に比べ有意に予後良好であった。⑤男性82例、女性177例の治癒・改善例はそれぞれ62例、147例で性別による予後に有意差は認めなかった。⑥感冒、ストレス、疲労などの誘因あり68例となし191例の治癒・改善例はそれぞれ59例、150例で予後に有意差は認められなかった。⑦めまい感あるいは浮動感のある例は58例(23.7%)ない例は187例であった。めまい感のある群、ない群の低音3周波数平均聴力はそれぞれ38.1 dB、38.2 dBであり両群に差はなく、予後についても治癒・改善がそれぞれ83.5%、81.3%と予後についても有意差は認められなかった。

[考察]

これまでの報告¹⁻⁴⁾と同様、20歳～40歳の若年女性に多く、主に耳閉感を訴え、予後は比較的良好なことが確認されたが、新たな疫学的特徴として春～夏に多く冬季に少ないことがわかった。突発性難聴に比べ予後は良好であるが、初診時聴力障害の程度、治療開始までの期間、年齢と予後との相関が認められ、突発性難聴と共通した疫学的特徴も持つことがわかった。また1kHzの聴力障害が高度な例は少

数であるが予後は不良であり、診断基準に1kHzの聴力レベルを規定する必要があると考えられた。一方、浮動性めまいの有無による難聴の程度や予後の差は認められなかったことからこのような例は本疾患に含めても良いように思われる。

[結論]

本疾患の男女比は1:2と女性に多く、平均年齢は男性37.4歳、女性38.3歳と性差はなく20歳～40歳代に好発する。発症の季節性については春～夏に比較的多く冬季に少ない。治癒・改善は80.5%と突発性難聴に比べ予後良好な疾患であるが、突発性難聴と同様に初診時聴力障害の程度、治療開始までの期間、年齢と予後との相関が認められた。また1kHzの聴力障害が高度なほど予後は不良であった。一方、めまい感の有無、性別、感冒・ストレス・疲労などの誘因の有無と予後との相関は認められなかった。

[参考文献]

1. 阿部 孝・他：低音型突発難聴の臨床像。日耳鼻91:667-676,1988.
2. 山唄達也・他：急性低音障害型感音難聴の予後について。日耳鼻95:41-50,1992.
3. 井上康宏・他：低音障害型感音難聴の検討。Otol Jpn 3:203-210,1993.
4. Imamura S, et al: Clinical observations on acute low-tone sensorineural hearing loss. Survey and analysis of 137 patients. Ann Otol Rhinol Laryngol 106:746-750,1997.

[研究発表]

〈論文発表〉

なし

〈学会発表〉

- 1) 佐藤宏昭、村井和夫、岡本牧人、星野知之：急性低音障害型感音難聴の全国疫学調査。第46回日本聴覚医学会 平成13年10月5日(盛岡市)
- 2) 鈴木健策、佐藤宏昭、村井和夫：急性低音障害型感音難聴—感音難聴例にみられた症例の検討—。第46回日本聴覚医学会 平成13年10月5日(盛岡市)

[知的所有権の取得状況]

〈特許取得〉

なし

〈実用新案取得〉

なし
〈その他〉
なし

【抄 録】

急性低音障害型感音難聴の新たな診断基準試案を作成し、全国12大学を対象として全国疫学調査を行った。一側性確実例は271例（男性84人、女性187人）で男女比は1：2と女性に多く、男性の平均年齢は37.4歳、女性の平均年齢は38.3歳で20～40歳代に好発することがわかった。発症時期は春～秋に

多く冬季に少ない傾向が認められた。治癒・改善例は80.5%と突発性難聴に比べ予後良好であったが、突発性難聴と同様に初診時聴力障害の程度、治療開始までの期間、年齢と予後との相関が認められた。また1kHzの聴力障害が高度な例は少数であるが予後は不良であり、診断基準に1kHzの聴力レベルを規定する必要があると考えられた。一方、浮動性めまいの有無による難聴の程度や予後の差は認められなかったことから浮動性めまいを有する例は本疾患に含めても良いと思われる。

急性低音障害型感音難聴 — 班員症例の解析 —

分科会員 岡本 牧 人 (北里大学耳鼻咽喉科)

分科会員 村井 和 夫 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)

〔研究要旨〕

急性高度難聴調査研究班の診断規準にしたがって急性低音障害型感音難聴再発例の全国個人調査票を作成し、平成12年度、13年度症例を班員から収集し解析した。再発例は初発例に比べ約1/3の症例数であった。再発例のうち、再発時診断規準に合致するものは約2/3であった。再発までの期間は平均2.6年、再発回数は初回から数えて2回がもっとも多かった。検討の結果、この調査票は全国個人調査票として使用できると考えた。ただし、聴力型の異なるものは、聴力の予後判定規準を再考する必要があるが、

〔研究目的〕

1. 急性低音障害型感音難聴再発例の臨床像を捉えること。
2. 急性低音障害型感音難聴再発例の全国個人調査票を完成すること。

〔研究方法〕

1. 平成11年度に作成した診断規準にしたがい、平成12年度に急性低音障害型感音難聴再発例の全国個人調査票を作成し、班員から症例を収集した。その解析の結果からいくつかの問題点を指摘し、平成12年度に調査票を改訂した。
2. 改訂版調査票を班員に送付し、平成13年度版の症例を収集し、解析した。
3. 解析対象は平成12、13年度2年間の症例とし、年度により質問項目が変わったものは年度に分けて解析した。

〔倫理面への配慮〕

本研究では調査結果の報告に際して、個人名など個人が特定できるものは重複例の除外確認に用いた後、分析当初に排除して検討した。

〔研究結果〕

1. 2年間に班員より90例95耳の症例を得た。年

齢は17歳から75歳で、全体の平均年齢は初回時40.9歳(84例)、再発時43.2歳(90例)であった。男性24例、女性65例、性別不明1例、平均年齢は男性45.8歳、女性42.4歳であった。初回発作時年齢不詳の6例を除くと発作間隔は2.6年であった。

2. 発作回数は平成12年度は調査方法にあいまいな点があり、回数の計測に不統一が見られた。平成13年度は初回を1回目、第1回目の再発時を2回目として計数するよう指示した。再発例では必ず2回以上になるはずであるが、0回、1回との回答が1例ずつあった。しかし、全体として記入ミスは著減した。平成13年度の調査からみると、発作回数は2回がもっとも多く、つまり初回の後、1回繰り返したものがもっとも多いという結果であった(表1)。再発例を再発時聴力が診断規準に合致する例に限局しても同様の傾向であった。

表1. 発作回数

| | 平成12年 | 平成13年 |
|------|-------|-------|
| 0 | 11 | 1 |
| 1 | 14 | 1 |
| 2 | 13 | 19 |
| 3 | 5 | 9 |
| 4 | 1 | 4 |
| 5 | 1 | 0 |
| 6 | 2 | 1 |
| 10 | 2 | 1 |
| 不明 | 1 | 0 |
| 記載なし | 1 | 3 |

3. 症状

主訴でもっとも多かったのは耳閉塞感(27例)であり、ついで、難聴(26例)、耳鳴(21例)、聴覚過敏(3例)、回転性めまい(1例)であった。随伴症状では難聴(46例)、耳鳴(43例)、耳閉塞感(35例)、めまい(19例)、聴覚過敏(14例)、自声強調(14例)の順に多かった。

4. 合併症、既往歴

合併症・既往歴で多かったのは高血圧（11例）であり、ついで、ムンプス、アレルギー疾患、自己免疫疾患、糖尿病、心疾患、ヘルペスであった。逆に、低血圧は1例もなかった。

5. 聴力

再発時にも診断規準に合致した例は59例60耳であった。再発時と固定時の平均聴力を表2に示す。固定時聴力はいずれの周波数においても改善が認められた。当研究班で提唱している聴力の予後判定規準にしたがうと、治癒25耳、改善18耳、不変10耳、悪化1耳、判定不能6耳であった。

6. 治療

複合治療されているものが多かった。多い順にATP製剤62例、ビタミン剤59例、ステロイド30例、イソルビド26例であった。治癒の29例中、ATP製剤は18例、ビタミン剤は19例、イソルビドは12例、ステロイドは9例に使用されていた。

確実例は典型的な低音障害型オージオグラムが示したが、疑い例は不揃いであり、その平均オージオグラムで確実例は低音障害型を呈したが、疑い例は高音域の聴力レベルが診断規準の値を超えており、山型に近い聴力型を呈した。疑い例の大多数は健側の聴力像から、既存の中高音域の難聴例に低音域の急性難聴が発症した状況が考えられた。

5. 確実例の主訴および自覚症状

確実例における主訴は難聴44耳、耳閉塞感41耳、耳鳴39耳、聴覚過敏および自声強調4耳、その他4耳であった。記載のあった自覚症をみると耳閉塞感が69.6%と最も多く、以下耳鳴、難聴の順であった。

7. めまい感の有無によるオージオグラム

確実例のうちめまいの有無の記載があった129例のオージオグラムをめまいの有無に分けて図4に示した。双方とも同様の形状を呈し、その平均値には有意差はみられなかった。

8. 経過

136例の経過を表5に示した。治癒が74例で、半数以上は治癒したが、不変例が21例15.4%に及んだ。またメニエール病に移行した例が4例みられたが、どのような経過でメニエール病に移行したかその詳細は不明である。

9. めまいの有無と経過

確実例136例のうちめまいの有無の記載があった129例についてめまいの有無による経過を表6に示した。症例数が未だ不足であるため、更に症例の集積をまって統計的な処理を行う予定であるが、現時

点ではめまい感のある例が必ずしもメニエール病に移行する例が多いという結果はみられなかった。

[考 察]

急性低音障害型感音難聴再発例の個人調査票を作成し、班員による症例の収集を行った。

平成12年度版では発作回数の調査方法にあいまいな点があり、回数の計測に不統一が見られた。平成13年度はこの点を修正し、記入ミスは著減した。

再発例の特徴として、再発時も急性低音障害型の診断規準をクリアするものは再発例の2/3に過ぎなかった。聴力型が変化したものを本疾患と捉えるのか、別な疾患とするのかの問題があり、現時点では解決されていない。固定時聴力についても、別の判定規準が必要となる。診断規準に合致しない症例では、突発性難聴の「8kHzを除く5周波数で20dB以内を治癒」とするという診断規準の適用が一案として考えられる。しかし、著明回復では平均30dB以上の回復となり全周波数では該当例はほとんどなくなる。125Hzをどうするかの問題もある。一方で、診断規準に合致しない例の中には、診断規準に合致しないほど軽いものも含まれており、その取り扱いも検討課題である。この場合の予後判定規準も問題として残されている。

症状では再発例の特徴として、めまい症状を伴うものがでてくることでメニエール病との鑑別や移行などが課題として挙げられる。

合併症・既往歴で低血圧は1例もなかったのが特徴的であった。岡本によると急性低音障害型感音難聴では低血圧による循環障害が考えられると述べており、この差が、問診上の問題なのか、シェロンテストや血圧測定をとくにしていないことによるのかについては、この点を主眼に調査を継続してみる必要があると考えられる。合併症・既往歴の質問項では不明や記載なしも多いので、全国調査を行うに際してはこの点を考慮する必要があるであろう。

治療では複合治療が多く、個々の治療法を評価できないが、突発性難聴と比べてイソソルビドの使用例が多いのは特徴の一つといえる。治療的診断という方法があるように、治療から病態を推理すると、急性低音障害型感音難聴は突発性難聴とは異なる病態も含まれると推察された。

[結 論]

再発例は初回例に比べ約1/3の症例数であった。再発例のうち、再発時診断規準に合致するものは約2/