

speculated that those potentials arise from vestibular afferents, specially the saccule. The effect of loud clicks was further investigated by Colebatch et al. (1994), who, using a different recording site, revealed a biphasic response which was called vestibular-evoked myogenic potential (VEMP). VEMP are muscle reflexes recorded by surface electrodes following repeated high-intensity auditory stimulation. Averaging techniques, similar to those used to record auditory brainstem potentials, are used to capture the VEMP. VEMP evoked by air- and bone-conducted sound, head tapping and DC currents are regarded as a clinical test of the vestibulocollic reflex, especially the sacculocollic reflex.

The vestibular aqueduct (VA) is a bony canal in the otic capsule originating on the medial wall of the vestibule and extending toward the cerebellar face of the petrus pyramid (Arcand et al., 1991). It contains a vein, an artery and the endolymphatic duct. Large vestibular aqueduct syndrome (LVA) is one of the most common congenital inner ear deformities. Enlargement of the VA is considered to be a minor dysmorphology belonging to the family of Mondini dysplasias. It is clinically important because various types of hearing impairment or vestibular disturbance usually accompany the inner ear malformation (Bauman et al., 1993; Elverland and Mair, 1983). The cause of this functional anomaly is still unknown; it probably results from arrested or aberrant embryologic development of the endolymphatic duct. Identification and clinical detection of the enlarged VA was described by Valvassori and Clemis (1978). The LVA can be recognized on CT scan. Magnetic resonance images (T2-weighted gradient echo) are thin sections able to provide contrast between intralabyrinthine fluid and bone so that all details of the malformation become visible such as its extension into the posterior fossa. The VA is regarded as enlarged if the diameter of the midpoint of the aqueduct or endolymphatic duct on axial images is greater than 1.5 mm. Involvement is bilateral twice as often as unilateral and often associated with radiographically identifiable inner ear anomalies. These anomalies include enlargements of the vestibule, dilation of the ampullated portions of the horizontal and superior semicircular canals, and cochlear abnormalities (Schuknecht, 1980). The enlarged VA comprises abnormalities not only in the structure of the inner ear, but also in the physiology of the auditory and vestibular systems. The clinical picture is variable. Hearing loss ranges from mild to profound, varying from fluctuating to stepwise progressive or sudden. Vestibular disturbances range from mild imbalance to episodic vertigo. While there are many reports on clinical and histopathological findings in LVA, only a few studies on the vestibular function in patients with LVA have been published. The exact status of the functional structures, degree of abnormal-

ity in critical tissue and organs and how they are affected over time by the defective pattern are not known. This study was designed to investigate the vestibular function especially saccular function and sacculocollic reflex in patients with LVA by means of VEMP.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Patients

Three patients took part in the study. The primary complaint of patients was difficulty in hearing. Patients underwent routine laboratory testing in addition to neurological and neuro-otological evaluation. At direct otoscopic examination patients had normal tympanic membranes and were free of anomaly in the external auditory canal. On high-resolution CT they had normal middle ear, cochlea, and semicircular canals but enlarged VA.

### 2.2. Audiometry

Pure tone air- and bone-conducted audiometric thresholds were obtained from each patient over the frequency range of 125–8000 Hz.

### 2.3. Clinical tests of stability

The Romberg and Mann tests with eyes open and closed and the Unterberger stepping test were scored for each patient.

### 2.4. Caloric testing

Water (20 cc) was used to irrigate the external auditory meatus to induce a thermal gradient across the lateral semicircular canal. The provoked nystagmus was recorded on a Rion ENG recorder. The slow phase velocity of a number of nystagmus beats at response culmination were averaged and recorded. Paresis and directional preponderance were calculated by the Jonke formula.

### 2.5. VEMP

VEMP recording techniques have been previously described in detail (Sheykholeslami et al., 2001a,b). Patients were placed in the supine position on a gurney within a sound-treated room. They were instructed to turn and hold their heads as far as possible toward the side contralateral to the stimulated ear (thereby activating the ipsilateral SCM). At that point, the overall electromyogenic (EMG) activity of the SCM was set as the reference level of the tonic contraction (usually 100–400

$\mu\text{V}$ ). Patients were asked to maintain contraction at this level throughout the test session (approximately 30 s). Surface EMG activity was recorded by means of Ag/AgCl electrodes. The active electrode was placed over the middle portion of the ipsilateral SCM muscle body as this location appears to generate the most reliable and consistent responses (Sheykholeslami et al., 2001b). The reference and the ground electrodes were placed over the upper sternum and on the midline forehead, respectively. Impedance was less than 20 k $\Omega$ . EMG responses were averaged over a series of 128 stimuli and each series was repeated. Auditory stimuli consisted of short tone bursts (STBs) (500 Hz, rise/fall time = 1 ms, plateau = 2 ms), presented to the ear ipsilateral to the contracted SCM muscle. The intensities used were within the range 60–95 dB nHL. The other ear was masked with white noise at 40 dB less than contralateral STB intensities. EMG responses from each side were amplified, bandpass-filtered (20 Hz to 2 kHz) and averaged by a Neuropack evoked potential recorder (Nihon Kohden, Japan). Analysis time was 100 ms. The two recordings were averaged, thus being the aver-

age response of 256 sound presentations. Thereafter, the mean peak latency (in milliseconds) and the peak-to-peak amplitude (in microvolts) of each peak (p13 and n23) were measured. These potentials (p13–n23) are known to be of vestibular origin [Colebatch et al., 1994].

### 3. Case reports

#### 3.1. Patient 1

This 31-year-old female is suffering from hearing loss more pronounced in the right side. She had noticed the problem since she was 6 years old. The right ear was diagnosed off the audiogram scale and the left ear with severe hearing loss. Since then she had been using a hearing aid on the left ear with small benefit. The left ear had fluctuated and worsened over the last 3 years. She had also suffered from tinnitus in the left ear since 6 years old. Although her balance was not severely impaired, she did have sensation of giddiness and dizzi-

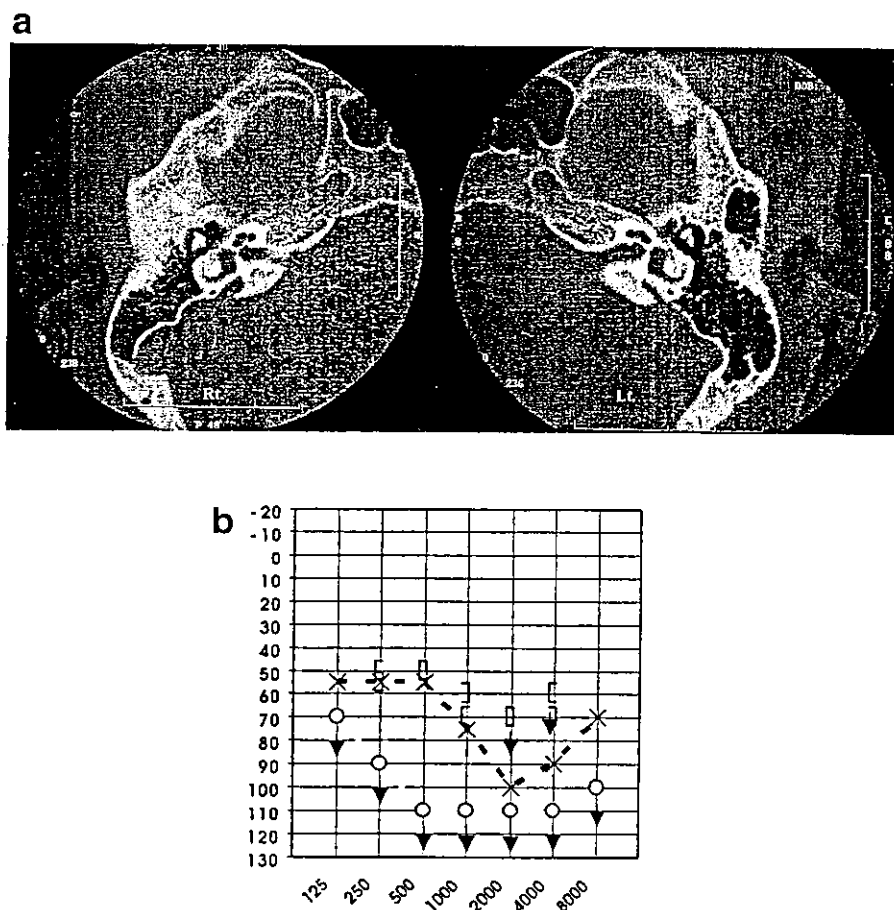


Fig. 1. (a,b) Computed tomograms of the temporal bone of patient 1 (31-year-old female) which revealed unilateral enlargement of the VA. Pure-tone audiogram of the same patient revealed severe hearing loss in the left ear and off the audiogram scale in the right ear.  $\circ$  = right air-conduction hearing level;  $\times$  = left air-conduction hearing level;  $\square$  = right bone-conduction hearing level;  $\nabla$  = left bone-conduction level.

ness for the last 21 years. Past medical history indicate renal tubular acidosis and allergic rhinitis.

Examination revealed an asymmetrical hearing loss, severe in the left ear (threshold 78.8 dB), more pronounced in the high-frequency range and off the audiogram scale in the right ear (Fig. 1a). Speech and auditory brainstem response threshold was also elevated in both ears (data are not shown).

Neurological and motor system evaluations were normal. Romberg, Mann and stepping tests showed normal results with eyes open and closed. Neither spontaneous nor pressure- or sound-induced nystagmus was found. On high-resolution CT scans, she had an enlarged right VA (Fig. 1b).

Direct otoscopic observation revealed a normal pattern in both ears. Caloric stimulation with 20 cm<sup>3</sup> cold water provoked over 2 min horizontal nystagmus and vertigo in both ears. However, her VEMP were asymmetrical (Fig. 2). The threshold for the right ear was 75 dB nHL; it was higher for the left ear, being 95 dB nHL. Her VEMP on the right side also had a larger amplitude (140  $\mu$ V) in comparison to the left ear (80  $\mu$ V).

### 3.2. Patient 2

She is a 9-year-old with complaint of hearing loss and delayed speech. Primary evaluation at age 5 showed

a mixed type hearing loss with an air–bone gap in the low-frequency range. She underwent a tympanoplasty and ossicular chain reconstruction in the left ear 2 years ago, which did not result in hearing improvement.

Neurological and motor system evaluations were normal. Examination revealed no obvious nystagmus or unsteadiness. Romberg, Mann and stepping tests showed normal results with eyes open and closed. Air-conducted pure-tone audiometry showed a severe hearing loss in both ears (threshold of 70 dB for right and 100 dB for left), and air–bone gap in the frequencies lower than 1000 Hz in both ears (Fig. 3a). High-resolution CT scans and magnetic resonance images showed bilaterally enlarged VAs (Fig. 3b).

VEMP showed asymmetrical response threshold and amplitude. The threshold was lower in the operated left ear (85 dB nHL) compared to the right ear (95 dB nHL). Amplitude measurement revealed a much higher response amplitude in the operated left ear (200  $\mu$ V) in comparison to the right ear (100  $\mu$ V) (Fig. 4).

### 3.3. Patient 3

The patient is a 6-year-old female with bilateral profound sensorineural hearing loss.

She is a product of natural vaginal delivery without particular prenatal or postnatal problems. Hearing loss

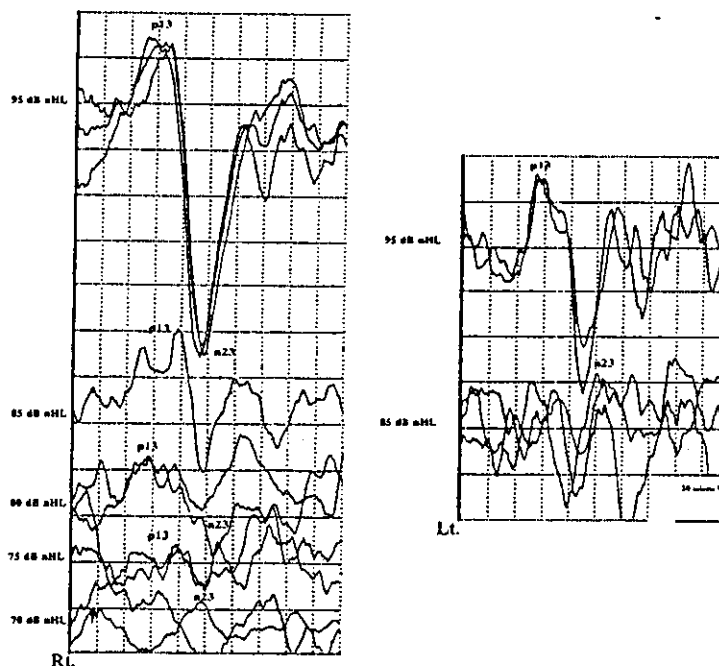


Fig. 2. Air-conducted vestibular evoked myogenic potentials in a 31-year-old female (patient 1) with unilateral (right) enlarged VA. Two responses have been superimposed for each condition to demonstrate reproducibility of VEMP in each individual recording. Lt. indicates electromyographic responses of the left SCM muscle to left ear stimulation and Rt. indicates electromyographic responses of the right SCM to right ear stimulation. Positive (p13) and negative (n23) peak VEMP were recorded in each ipsilateral SCM to unilaterally presented STBs. Note that response threshold and amplitude differs in the ear with enlarged VA (right ear) in comparison to the intact ear (left ear).

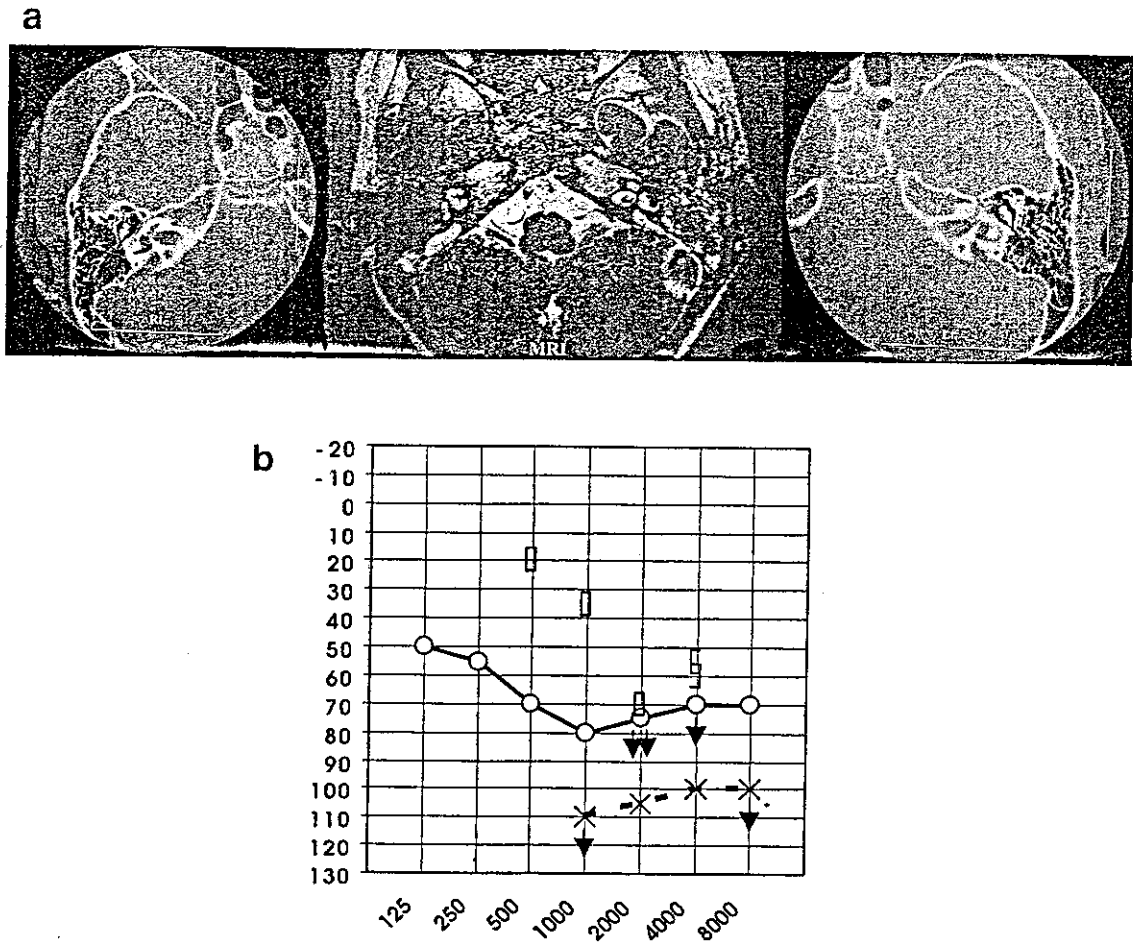


Fig. 3. (a,b) Computed tomograms of the temporal bone of patient 2 (9-year-old female) which revealed bilateral enlargement of VAs. Pure-tone audiogram of the same patient revealed severe hearing loss in the both ears and air–bone gap in the low-frequency range. ○=right air-conduction hearing level; ×=left air-conduction hearing level; □=right bone-conduction hearing level; ▽=left bone-conduction level.

was first noticed at the age of 3. She underwent bilateral tympanostomy with ventilation tube placement. High-frequency hearing loss progressively got worse over the last 3 years. The patient also has suffered from frequent episodes of vertigo and nausea. Primary evaluation raised the suspicion of LVH, which was confirmed by CT scan studies.

Clinical neurological and motor system evaluations including Romberg, Mann and stepping tests showed normal results with eyes opened and closed. Neither spontaneous nor pressure- or sound-induced nystagmus was found. On high-resolution CT scans, she had an enlarged right VA (images are not shown). Conventional pure-tone audiometry showed profound sensorineural hearing loss in both ears (threshold of 84 dB for right and 108 dB for left) (Fig. 5).

VEMP were recorded and showed amplitude and threshold asymmetry between ears. Recorded VEMP from the affected (right) ear were greater in amplitude and lower in threshold (85 dB nHL) compared to the

left ear without apparent anomaly on the CT scans that showed smaller amplitude and higher threshold of 95 dB nHL (Fig. 5).

#### 4. Discussion

It has been shown that the saccule retains the ability to trigger acoustic reflexes, the vestibular evoked myogenic potentials or VEMP, in certain neck muscles (Townsend and Cody, 1971; Colebatch and Halmagyi, 1992; Colebatch et al., 1994). VEMP are generated by micro-contractions of the SCM induced by high-intensity acoustic stimuli. VEMP are thought to be of vestibular origin as they disappear after vestibular neurectomy and are still present in deaf patients with preserved vestibular function (Colebatch et al., 1994; Colebatch and Halmagyi, 1992).

In this study, vestibular hypersensitivity to sound was demonstrated in patients with LVA. The LVA appears

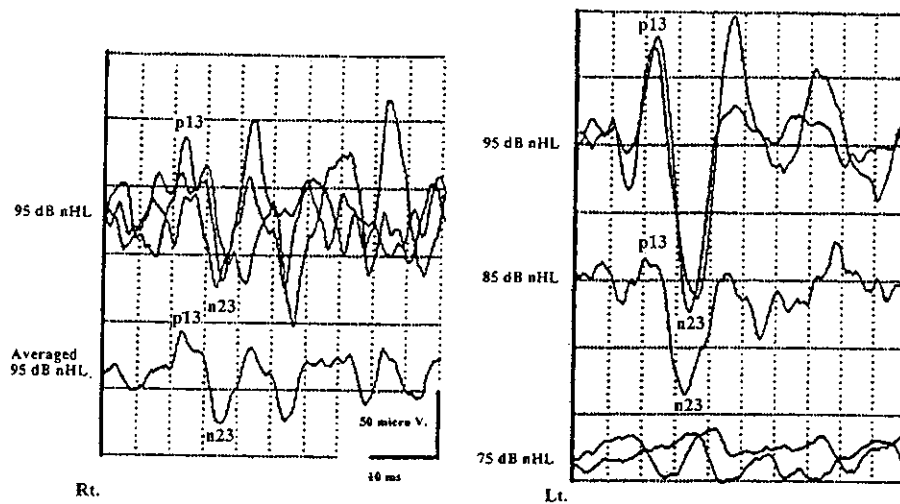


Fig. 4. Air-conducted evoked myogenic potentials recorded from the SCM of a 9-year-old patient with bilateral mixed type hearing loss and bilaterally enlarged VAs. Two responses have been superimposed for each condition to demonstrate reproducibility of VEMP in each individual recording. Lt. indicates electromyographic responses of the left SCM muscle to left ear stimulation and Rt. indicates electromyographic responses of the right SCM to right ear stimulation. Positive (p13) and negative (n23) peak VEMP were recorded in each ipsilateral SCM to unilaterally presented STBs. Despite bilateral mixed type hearing loss with air–bone gap over the low-frequency range, VEMP was recorded, a finding that would not have been expected based upon a middle ear cause of conductive hearing loss. VEMP had higher amplitude and lower threshold in the operated ear.

to affect the responses of the vestibular receptors to loud sounds. Thresholds were lower and amplitudes higher for VEMP recorded from ears with LVA than those recorded both for normal subjects (Sheykholeslami et al., 2001b) and for the non-affected ears in two patients with unilateral LVA.

VEMP thresholds were 75 and 85 dB nHL in the affected ears of the first and third patients with a threshold of 95 dB nHL in the unaffected ears (Figs. 4 and 5). Patient 2 with bilaterally enlarged VA had a bilateral conductive hearing loss. The patient underwent a tympanoplasty and ossicular chain reconstruction on the left ear 2 years ago, which did not result in any hearing improvement. VEMP recorded from the left ear, with a large air–bone gap in low frequencies shown by conventional audiometry, revealed a lower threshold in comparison to the non-operated right ear and also in comparison to normal hearing subjects (Fig. 4). In the absence of LVA, VEMP responses would not have been expected from the affected ears with large air–bone gap to air-conducted stimuli.

In addition to a lowered threshold for VEMP responses in patients with LVA, we also found larger amplitudes of these responses for comparable stimulus intensities on the side of the LVA (Figs. 2 and 4). The VEMP amplitude for the ear with LVA was much higher (140  $\mu$ V for the right ear of patient 1, 200  $\mu$ V for the left ear of patient 2, and 700  $\mu$ V for the right ear of patient 3) than ears with normal VA (80  $\mu$ V for the left ear of patient 1, 200  $\mu$ V for the right ear of patient 2, and 450  $\mu$ V for the left ear of patient 3). These data are

interpreted as a vestibular hypersensitivity to sound stimuli.

Otological pathologies other than LVA may lead to a lowered VEMP threshold or a higher amplitude of VEMP. Recent reports have demonstrated enlarged sound-evoked VEMP in patients with sound-induced vertigo and patients with dehiscence of the superior semicircular canal with a pathologically reduced threshold (Colebatch et al., 1994, 1998; Brantberg et al., 1999; Streubel et al., 2001).

VA enlargement is a distinct clinical syndrome in the spectrum of congenital inner ear anomalies. It seems that the bony anomaly of the large VA leaves the membranous labyrinth vulnerable to sudden fluctuations in pressure. Vestibular enlargement usually accompanies LVA whereas semicircular canal deformity is uncommon. It is possible that vestibular complaints like instability and vertigo result from an underdeveloped vestibular system (Okumura et al., 1995). Despite the absence of evidence in favor of intracochlear endolymphatic hydrops in LVAS, impressive erosion of the bone surrounding the duct and sac is highly suggestive of chronic pressure effects (Gussen, 1985). It is conceivable that endolymphatic hydrops in LVAS manifests itself by progressive distension of the sac and duct rather than by intracochlear distension in those patients (Jackler and De La Cruz, 1989). Moreover, vestibular dysfunction in patients with LVAS, some of them with normal hearing, may be due to vestibular end-organ pathology (Yetiser et al., 1999).

It is interesting to speculate on the cause of VEMP

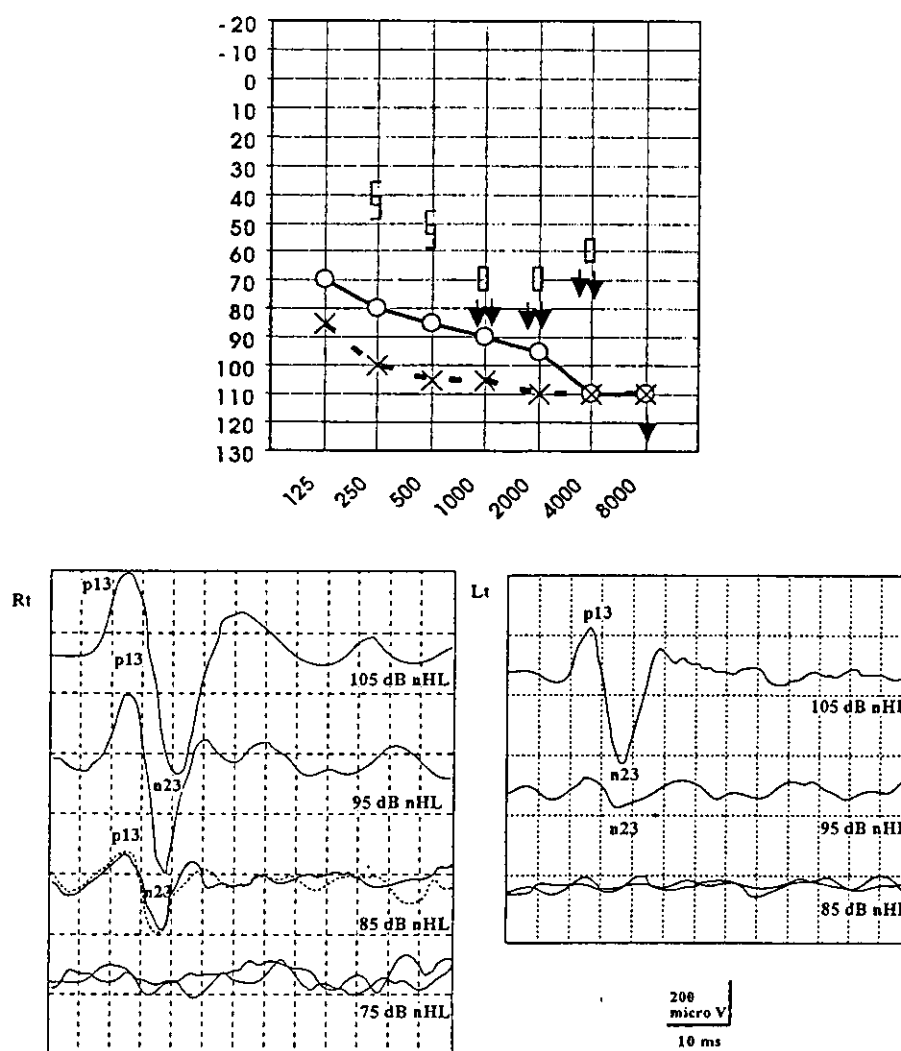


Fig. 5. Top figure shows pure-tone audiogram of patient 3 (6-year-old girl), revealing bilateral profound hearing loss which is worse in the left ear.  $\circ$  = right air-conduction hearing level;  $\times$  = left air-conduction hearing level;  $\{$  = right bone-conduction hearing level;  $\}$  = left bone-conduction level. Bottom figures show vestibular evoked myogenic potentials in a patient with unilateral LVA (right side). Lt. indicates electromyographic responses of the left SCM to the left ear stimulation; Rt. indicates electromyographic of the right SCM to the right ear stimulation. Positive (p13) and negative (n23) peak VEMP were recorded from each ipsilateral SCM to unilaterally presented STBs. Note that response threshold and amplitude differ in the ear with enlarged VA (right ear) compared to the intact left ear.

abnormalities in patients with LVA. The theory of labyrinthine fluid pressure dynamics – the theory of pressure balance – suggested by Allen (1983) postulated that the endolymphatic sac transmitted cerebrospinal fluid (CSF) pressure changes to the endolymph to equalize pressure changes in the perilymph transmitted from the CSF via the cochlear aqueduct. Gussen (1985) observed that the endolymphatic sac and duct in ears with Mondini's dysplasia, an anomaly where the enlarged VA is probably analogous to that of LVA, were thin-walled and cyst-like, lined by flattened epithelium with no rugal or papillary foldings, devoid of perisaccular loose vascular tissue. Such a sac is expected to be dysfunctional. In normal, one would expect only minimal volume displacement within the vestibular apparatus in

response to stapes movements. However, a thin-walled sac in patients with LVA that might be the most distensible portion of the inner ear can act as a third window that allows volume and pressure displacements, and thus larger deflection of the vestibular sensors within the membranous labyrinth, in response to stapes movements. This would cause the vestibular organ to be more responsive to sound and pressure changes.

In conclusion, we speculate that abnormal transmission of the inner ear volume and pressure to the CSF space via the widely patent VA and larger deflection of the vestibular sensors within the membranous labyrinth in response to stapes movements may be a possible contributor to the high amplitude with low threshold VEMP in patients with LVA.

## References

- Allen, G.W., 1983. Clinical implications of experiments on alteration of the labyrinthine fluid pressures. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 16, 3–19.
- Arcand, P., Desrosiers, M., Dube, J., Abela, A., 1991. The large vestibular aqueduct syndrome and sensorineural hearing loss in the pediatric population. *J. Otolaryngol.* 20, 247–250.
- Bauman, N.M., Kirby-Keyser, K.J., Dolan, K.D., Wexler, D., Gantz, B.J., McCabe, B.F., Bale, J.F.Jr., 1993. Mondini dysplasia and congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 124, 71–77.
- Bickford, R.G., Jacobson, J.L., Cody, D.T.R., 1964. Nature of averaged evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Ann. NY Acad. Sci.* 112, 204–223.
- Brantberg, K., Bergenius, J., Tribukait, A., 1999. Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with dehiscence of the superior semicircular canal. *Acta Otolaryngol.* 119, 633–640.
- Cazals, Y., Aran, J., Erre, J., 1983. Intensity differences thresholds assessed with eighth nerve and auditory cortex potentials: Compared values from cochlear and saccular responses. *Hear. Res.* 10, 263–268.
- Colebatch, J.G., Halmagyi, G.M., 1992. Vestibular evoked potentials in human neck muscle before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 42, 1935–1936.
- Colebatch, J.G., Halmagyi, G.M., Skuse, N., 1994. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57, 190–197.
- Colebatch, J.G., Day, B.L., Bronstein, A.M., Davies, R.A., Gresty, M.A., Luxon, L.M., Rothwell, J.C., 1998. Vestibular hypersensitivity to clicks is characteristic of the Tullio phenomenon. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65, 670–678.
- Elverland, H.H., Mair, I.W., 1983. Recurrent meningitis, congenital anacusis and Mondini anomaly. *Acta Otolaryngol.* 95, 147–151.
- Gussen, R., 1985. The endolymphatic sac in the Mondini disorder. *Arch. Otorhinolaryngol.* 242, 71–76.
- Jackler, R.K., De La Cruz, A., 1989. The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 99, 1238–1242; discussion 1242–3.
- Lackner, J.R., Graybeil, A., 1974. Elicitation of vestibular side effects by regional vibration of the head. *Aerosp. Med.* 45, 1267.
- Löwenstein, O., Roberts, T.D.M., 1951. The localization and analysis of the response to vibration from the isolated elasmobranch labyrinth: a contribution to the problem of the evolution of hearing in vertebrates. *J. Physiol.* 114, 471–489.
- MacCue, M.P., Guinan, J.J., 1995. Spontaneous activity and frequency selectivity of acoustically responsive vestibular afferents in the cat. *J. Neurophysiol.* 47, 1563–1572.
- Moffat, A., Capranica, R., 1976. Auditory sensitivity of the sacculus in the American toad (*Bufo americanus*). *J. Comp. Physiol.* 105, 1–5.
- Okumura, T., Takahashi, H., Honjo, I., Naito, Y., Takagi, A., Tuji, J., Ito, J., 1995. Vestibular function in patients with a large vestibular aqueduct. *Acta Otolaryngol.* 520 (Suppl.), 323–326.
- Parker, D.E., Tubbs, R.L., Ritz, L.A., Wood, D.L., 1975. Effects of sound on the vestibular system. *Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH*, pp. 75–89.
- Popper, A.N., Fay, R.R., 1973. Sound detection and processing by teleost fishes: a critical review. *J. Acoust. Soc. Am.* 53, 1515–1529.
- Schuknecht, H.F., 1980. Mondini dysplasia; a clinical and pathological study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 89 (Suppl.), 1–23.
- Sheykholeslami, K., Habiby Kermany, M., Kaga, K., 2001a. Frequency sensitivity range of the sacculle to bone-conducted stimuli measured by vestibular evoked myogenic potentials. *Hear. Res.* 160, 58–62.
- Sheykholeslami, K., Murofushi, T., Kaga, K., 2001b. The effect of sternocleidomastoid electrode location on vestibular evoked myogenic potential. *Auris Nasus Larynx* 28, 41–43.
- Streubel, S.O., Cremer, P.D., Carey, J.P., Weg, N., Minor, L.B., 2001. Vestibular-evoked myogenic potentials in the diagnosis of superior canal dehiscence syndrome. *Acta Otolaryngol.* 545 (Suppl.), 41–49.
- Townsend, G., Cody, D., 1971. The average inion response evoked by acoustic stimulation: its relation to the sacculus. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 80, 121–123.
- Valvassori, G.E., Clemis, J.D., 1978. The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 88, 723–728.
- Von Békésy, G., 1935. Über akustische Reizung des Vestibularapparates. *Arch. F D Ges. Physiol.* 236, 59.
- Wit, H., Bleeker, J., Mulder, H., 1984. Response on pigeon vestibular nerve fibers to sound and vibration with audio frequencies. *J. Acoust. Soc. Am.* 75, 202–208.
- Yetiser, S., Kertmen, M., Ozkaptan, Y., 1999. Vestibular disturbance in patients with large vestibular aqueduct syndrome (LVAS). *Acta Otolaryngol.* 119, 641–646.
- Young, E., Fernández, C., Goldberg, J., 1977. Responses of squirrel monkey vestibular neurons to audio-frequency sound and head vibration. *Acta Otolaryngol.* 84, 352–360.

【ボックス】

## 遺伝性難聴の診断とカウンセリング

### ■遺伝性難聴の診断

言語習得期前難聴は約1,000人に1人の頻度で発生し、生下時に存在する神経系疾患の中では最も頻度の高い疾患の一つである。疫学的にはこのうちの約半数に遺伝性があると推定されているが、臨床的には、その大多数にははっきりした家族歴がない。実はこうした難聴の約70%は常染色体劣性と推定されているため、両親(ヘテロ保因者と推定される)の聴力は、少なくとも見かけ上正常であることが多く、同胞の大多数(75%の確率で正常聴力)もまた聴力正常である(図1)。こうした場合、家族歴から難聴の原因が遺伝子にあることを推定することは非常に困難である。

さらに、聴覚障害における遺伝的背景には以下の二つの特徴がある。

#### 1) 多様な遺伝子

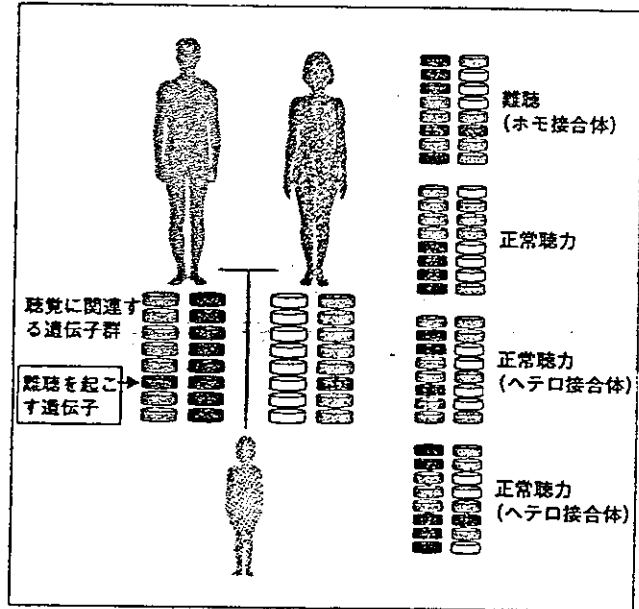
一説には100を越える遺伝子が難聴に関与するといわれる。このため、遺伝子自体の全体像を一度につかむことは現時点では不可能であり、かつそれぞれの遺伝子でおのおの異なるさまざまな異常のタイプがありうる。

#### 2) 均一な表現型

「難聴」の表現型のうちでも、特に言語習得期前の高度から最重度難聴の場合、それ以上の聴覚医学的あるいは耳科学的な診断・分類が困難であり、遺伝性難聴以外の病態もほぼ同じ臨床像を示す(表現型模写)。これらの二つの特徴から導かれる一つの現象すなわち「多様な原因の分類の困難さ」が遺伝性難聴を「遺伝性」と正確に診断することの困難さにつながっている。

### ■遺伝性難聴と遺伝子による難聴

こうした遺伝性難聴の診断自体の困難さに加えて、特にその「遺伝性」の説明を行う場合には、その言葉が与えるイメージを熟知しておく必要がある。「遺伝



【図1】 カウンセリングに際して用いるシェーマの例

父親の聴覚に関する遺伝子群を緑と赤、母親の遺伝子群を黄色と青に色分けすると、子供は減数分裂によってこれらの遺伝子がシャッフルされたものを受け継ぐので、それぞれ赤と緑、黄色と青の混じり合った遺伝子群を受け継ぐことになる。その中に、図1で示す難聴の原因遺伝子を両親から同じように受けると難聴が生じるが、もしどちらか一つでも反対側の対立遺伝子を受け継ぐと理論的には難聴を発症しない(常染色体劣性遺伝性難聴)。

性難聴」という説明を受けることによって、難聴患者およびその家族が受けるイメージは、しばしば「子々孫々まで難聴者が続発する」というビジョンである。しかし、実際には、頻度の高い常染色体劣性遺伝の場合、その印象は必ずしも正しくない(図2)。学問としての「遺伝子による難聴」と、実地臨床の場で用いられる言葉としての「遺伝性」難聴の使い分けを最初に理解しておく必要がある。

### ■遺伝相談とは

遺伝カウンセリングないし遺伝相談とは、WHOのガイドライン(1995年)によれば、1) 家族のニーズに対応する遺伝学的(およびその他の)関連情報を提供す



ること、2) 家族や個人が意思決定できるように補助することである。遺伝情報とそれに関連した情報を提供する対話を通して家族に理性的な判断を下せるように援助することがその目的であり、この意思決定の過程は相談者(カウンセラー)の「自発的意思決定」(autonomy)を優先するところに特徴がある。遺伝相談は実際には「カウンセリング」「相談」「教育」といった要素が含まれた一連の過程であり、意思決定には就業・就学・結婚・出産など幅広い人生の選択が含まれる。

■遺伝相談に必要な用語の説明

1) 再発危険率

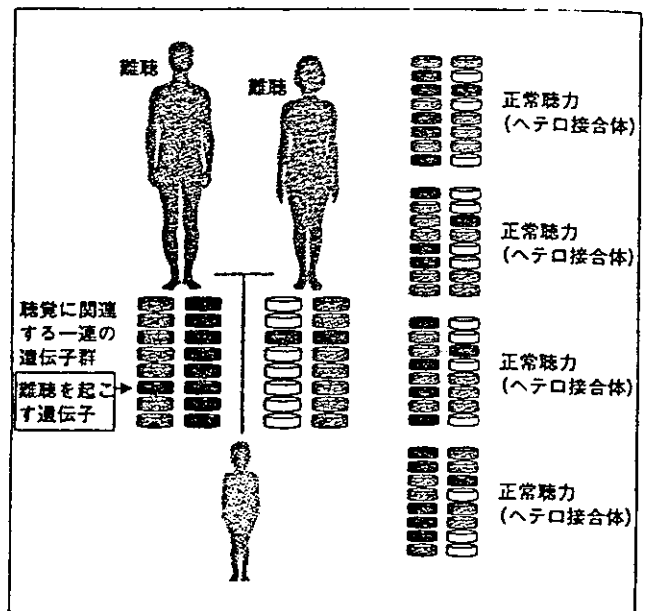
遺伝病は同一家系内に再び現れることが多い。家系の中に「再発」する可能性を確率的に推定するものが、再発危険率 recurrent risk である。はっきりしたメンデル遺伝を示す疾患であればその確率がきちんと計算できることが多いが(理論的再発危険率)ヒトにおけるさまざまな疾患では必ずしも理論値通りにならない。そこで経験的に得られた数字を用いて、家系内での再発について検討することがある(経験的再発危険率)。

2) 表現型(phenotype)

臨床的な目的で、疾患について記述する際には、表現型とは臨床的に認められる症状という意味である。難聴をきたす疾患の中で、同じ遺伝子の異常でも異なる表現型(=臨床症状)を示すことがある典型的な例としては、BOR 症候群がある。この症候群ではしばしば、同一家系の中(全く同じ遺伝子異常を持っていると推定できる)でも、難聴の程度、内耳奇形の様相、鰓弓由来の異常の状態と腎奇形の状態などでバラエティに富んだ臨床症状(表現型)を示すことがあり、このような場合を「表現型が異なる」と表現する。

3) 浸透率

また、別な例では、遺伝子異常をもっているが発症



【図2】高度難聴者同士のヘテロ接合体シエーマの例

高度難聴者同士で、かつ常染色体劣性遺伝性難聴者同士の結婚であっても、その原因となる遺伝子が異なれば、必ずしも難聴が発生するとは限らない。聴覚に関連する遺伝子群のうちで、原因が互いに異なる遺伝子であった場合には、二つの原因遺伝子異常についてそれぞれのヘテロ接合体となり、原則的には難聴を発症しないこともある。

しないときもある。例えば、ミトコンドリアの *MTRNR1* 1555 AG 変異の場合、この遺伝子異常を単独で持っていてもごく軽度の難聴に止まって、はっきりとした臨床症状を示さないことがある。このような状態を浸透率が低いと表現する。

4) メンデル遺伝の法則

ヒトの疾患の場合には、最近では特に同胞の数が少ないので、メンデル遺伝の法則を直接当てはめて確認できることはめったにない。メンデル遺伝の法則とそれぞれの理論的再発危険率については紙数の関係上他誌を参考にされたい。

■遺伝相談の実際

両親の聴力が正常で、かつ近親婚などの血族結婚の

## 福島邦博

[岡山大学大学院医学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科]

証拠がなく、第一子が言語習得期前の高度から最重度難聴であった場合、経験的再発危険率は、約10%程度と報告されている。両親がいとこ婚などのように近親婚であった場合や、すでに第一子、第二子ともに難聴で、第三子の経験的再発危険率を考える場合には、常染色体劣性遺伝を推定して、25%程度と考える。

両親ともに「原因不明」の難聴である場合にも、最初の子供が難聴である確率は10%程度とされている。確率が比較的低いのは、両親の難聴原因が異なるか、あるいは原因遺伝子自体が異なるため、その子供ではコンパウンドヘテロ接合体となっているものと推定される(図2)。

より複雑な家系での遺伝相談には、しばしば *GJB2* 遺伝子異常の頻度を一つの「参考値」として説明している。これは、この遺伝子異常の疫学が現在最もよく知られており、かつ実際の人口中でも非常に頻度の高いためである。この遺伝子異常は、健康成人の約2%がヘテロ接合体の保因者であり、先天性高度難聴児の30%程度にこの遺伝子の何らかの異常が発見される。ちなみに日本で最も高い頻度でみつかっている *GJB2* 遺伝子異常は235 delCであり、変異のおよそ70%がこの遺伝子異常である。これらの数字を基に、家系図から再発危険率を計算し、一般的な難聴の発生頻度(約1,000人の出生につき1人から2人)との比較を行いながら、さまざまな因子について話し合うことによってカウンセリングを始めている。

### ■再発危険率のほかに提供されるべき情報

再発危険率の計算だけが遺伝相談ではない。子供が産まれてきたときには、1) 聴力検査はどのような施設で可能であるのか、2) どのようなコミュニケーション方法が可能で、どのような療育を受けることができるのか、3) どのような行政サービスを受けること

ができるのか、などの情報を提供して総合的な「聴覚障害に関する概念」を伝える必要がある。遺伝カウンセリングに関してグループ医療が行われている場合、耳鼻科の関与は特にこうした情報の提示に必要であり、地域の医療状況や行政の対応について熟知しておくべきである。

### ■難聴遺伝相談の注意点

#### 1) 遺伝カウンセリングの前の難聴カウンセリング

常染色体優性遺伝の場合には両親のいずれかが難聴をすでに発症している場合が多いが、子供の難聴を説明するときはその親自体が自身の難聴をどのように評価しているのかが大きな意味を持つ。したがって、まず難聴児童のためのカウンセリングを始める前に、両親自体がどのような障害観を持っているのかを慎重に探る必要がある。また、子供の難聴の遺伝性について話をするには、その前提としてしばしば先んじて受けている難聴という診断が、どのように受容されているかについても慎重に評価する必要がある。「難聴」の診断によって受けた心理的負担がまだ十分に受容されていない両親に新たに「遺伝性」という負荷を与えることはときとして危険であり、そのタイミングを計る必要性もしばしば経験する。

#### 2) 聾文化 deaf culture に対する配慮

手話を共通言語とし、「難聴を一つの個性である」とする捉え方である。米国の聾社会 deaf community の中には、表現を誤ると「難聴を悲劇的なもののように捉えた説明をするのは間違っている」とする意見にも留意するべきである。

### 文献

- 1) Bieber, FR et al : Clinical Genetics : A Source Book for Physicians, Jackson, LG et al eds, Wiley, NY, 1978

## 耳編 Q &amp; A 3 難聴

**Q** 子どもが、呼んでも返事をしないことが多いのですが、難聴でしょうか？三歳児健診では様子を見ましようと言われたのですが、大丈夫でしょうか？

福島邦博\*

## ●回答例●

「呼んでも振り向かない」という状態にはさまざまな原因があります。確かに様子を見ていけばよいものもありますが、まず本当に心配しないといけないものかどうかの検査が必要です。検査をして聴覚や発達の状態を検討しましょう。

## ●解説●

三歳児健診は、厳密に行われればかなり正確に聴力を検査することができるかと報告されているが<sup>1)</sup>、現実の運用上、さまざまな原因によって必ずしも難聴が正確に検出できていないこともしばしば経験される。したがって、三歳児健診で「様子を見よう」とされていても、家族が不安に思い病院まで訪れるような症状があるのであれば、その事実だけでより詳細な検査の適応と考えるべきである。

母親が3歳児の段階で「呼んでも返事をしない」と訴えてくることの背景にはしばしば異なるいくつかの主訴が隠れている。最近では、高度の両側性感音難聴が3歳まで放置されることはまれではあるが、絶対にみられないわけではないので注意は常に必要である<sup>2)</sup>。また、それ以外の難聴、すなわち片側性の難聴例や中等度～軽度難聴は、「時に聞き難そうにする」という程度の症状しか示さないこともあり、必ず慎重にチェックする必要がある。

例示されたケースにあるような「呼んでも返事をしない」などの行動は、この年齢ではしばしば幼稚園・保育園などの集団保育から発見されるケースも経験される。家庭内から外に出て、集団が大きくなった段階ではじめて中等度から軽度難聴が発見されることはまれではない。さらに、こ

の年齢までの言語発達が暦年齢と比較して遅れないかどうかについても詳しく検討する必要がある。

ところで、「呼びかけに反応しない」ことが、聴力正常なケースでも起こりうるが、自閉症・多動傾向などのある児で社会性の遅れによって、呼びかけてもこちらが予期している反応を示さないことが見かけ上聴力障害疑いとされることもあり注意をしなければいけない。この場合には、こだわり行動の対象となる音源（特定のテレビCMなど）に対しては鋭敏な反応を示すことが重要な鑑別点になる。しかし、時には難聴の結果として自閉的に見えるのか、自閉症の結果として難聴のように見えるのか判断に迷う症例もあり、難聴の除外診断のためにはABRなどの他覚的聴力検査が必要とされる。

これらの鑑別疾患から、上述した説明に引き続いて、発達の状態に合わせた各種の聴力検査は当然として、

- 1) 暦年齢と比較した認知・運動・全体発達の状態
- 2) 暦年齢と比較した言語発達の状態
- 3) 生育歴、教育歴、特に集団保育などの経験について
- 4) 音声以外の環境音に対する反応の有無
- 5) 言語性の刺激（ことばでの簡単な指示に従

うかどうかなど) に対する反応の有無, またその様子など

について詳細に問診をとることによって, 付随する問題点を明らかにする必要がある。さらに, 必要に応じて各種の発達検査を行い, 現状の発達プロフィールについて検討することから実際の診断についてのプロセスが開始される。

最後に, 言うまでもなく, まったくの正常例が含まれていることも多いと考えられるが, その一

方で様子を見ようと言われたにもかかわらず, 母親が「異常かもしれない」と思い来院するまでには, 病院に助けを求めようとする, 追いつめられたような心理的負担が隠れていることがある。したがって, 聴力検査の結果として仮に聴力正常であっても安易に「様子を見よう」とするのではなく, 自閉・多動・ことばの遅れなど現実に困っていることがあれば, 問診によって確実に抽出し, 専門施設へ再紹介することも必要である。

## ●回答のポイント●

- 1) 保護者の訴えに耳を傾け, 「呼びかけに反応しないこと」の真の問題が何であるかをまず問診によって抽出していく。
- 2) 必要な聴力検査や発達検査を行い, 呼びかけに反応しないことの原因を明らかにしてい

く。

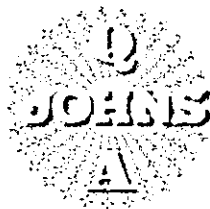
- 3) 症例によっては, 安易に様子を見るのではなく, 必要に応じて専門施設の手助けが得られるように手配することも大切である。

## 文 献

- 1) 田中美郷: 小児の難聴の診断・治療・教育の方法の歴史の変遷と現状, 今後の展望, 耳鼻咽喉科プラクティス, No.3, 加我君孝(編), 4-15頁, 文光堂, 東京, 2001.
- 2) 福島邦博, 福田章一郎, 問田直美, 他: 岡山県における0歳難聴児の療育, 小児科42:89-96, 2001.

・ 岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1)

Key words: 難聴, 三歳児健診



## 耳編 Q &amp; A 4 難聴

**Q** 子どもがヘッドフォンでいつも音楽を聞いています。耳が悪くなることはありませんか？

福島邦博\*

## ●回答例●

理論的には、長い時間大きな音量の音楽を聞くことは難聴の原因となり得ます。特にヘッドフォンステレオで音楽を聴く場合には、無制限に聞くのではなく、節度ある音楽の楽しみ方をしてください。

1つの目安として、静かな部屋で聞く場合には、音楽を聞きながら会話ができる程度の音量で聞いてください。聴覚のためには、騒音の多いところでは密閉式のヘッドフォンを使い周辺の騒音をカットすることが望ましいのですが、交通の安全に注意し、大きすぎない音であることを一度確認してください。いずれの場合にも連続して長時間音楽を聴き続けることは聴覚のためには好ましくありません。

## ●解説●

音響に由来する難聴の発症には、

- 1) 音圧
- 2) 曝露時間
- 3) 周波数

の3つの条件が関与するとされる<sup>1)</sup>。

OSHAによる職業由来の騒音性難聴の基準(OSHA Regulation 1910.95-Occupational noise exposure)<sup>2)</sup>に示されているように、大きな音圧であれば比較的短い時間に難聴が生じる一方で、低い音圧でも長時間聞き続けることで難聴が発症することも知られている。周波数別では、比較的高い周波数の音が内耳に対する障害性が高いと考えられている<sup>3)</sup>。具体的な事例としてはいまだ不明な点も多いが、これらの背景から、ヘッドフォンステレオで音楽を聞くことは、理論的には特に危険な因子を含んでいると考えられる。

第一に、音は空気中を伝播する間に、高周波帯の音の成分は減弱するが、ヘッドフォンで聞く場合にはそれほど減弱しないで耳に届くため、同じボリュームで音楽を聞いていてもより高音域の周波数帯に強い音を含む音楽を聞くことになる。

第二に、何時間もヘッドフォンで音を聞いてい

ると、大きな音に対して耳が順応し、強大音に対する感受性が低下してしまうことがある。ヘッドフォンを使って音響的に孤立することはこの傾向を助長するとも言われており、長時間にわたってヘッドフォンを使い続けると、知らず知らずのうちに危険なレベルまでボリュームを上げることが起こりうる<sup>4)</sup>。

第三に、いわゆるウォークマン型のヘッドフォンステレオには、しばしばオープンエア型のヘッドフォンが付属しており、これを用いて戸外や電車の中で音楽を聞く場合が多い。このような条件では、車の騒音などの環境騒音をマスクする目的で音量が大きくなる傾向がある<sup>5)</sup>。オープンエア型のヘッドフォンでは、あらかじめ静かな部屋でヘッドフォンを介して通常の会話ができるレベルの音圧であることを確認して、そのボリュームで使用するようにすると安全なレベルのよい指標となる<sup>4)</sup>。クローズド型のヘッドフォンでは、片方のヘッドフォンをはずし、そちら側から聞こえてくる通常話声と音の大きさを比較するというやり方が提唱されている<sup>4)</sup>。

難聴や難聴進行の医学的・社会的リスクが大きいと推定される症例。すなわち

- 1) 騒音性難聴の既往歴がある場合
- 2) 片側性難聴例
- 3) 先天性の中等度から軽度難聴例

などでは、特別にこうした危険に対する注意が必要である。

また、実際上の問題として、ヘッドフォンステレオ装用の希望が強いのは主として思春期前後の世代であるが、本誌での例にみられるように現実

の外来でこのような質問を受ける場合には、保護者からの問い合わせが多いものである。すなわち、装用者そのものには危機意識自体がほとんどみられないことが少なくないため、こうした注意の実効性を上げるためには、ヘッドフォンステレオの利用者である“本人”と向き合ってきたと説明することも大切である。

### ●回答のポイント●

- 1) 長時間、大きな音量での連続使用をさけるように指導する。
- 2) 使用条件によってリスクが異なることを認識し、問診で使用状況を明らかにすること。騒音環境での使用の前に静かな部屋で利用してみて、適正な音圧レベルとなるボリューム

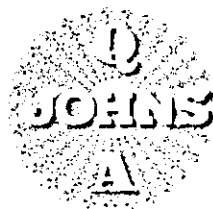
- レベルについて調節できるように指導する。
- 3) 質問者自体でなく、ヘッドフォンステレオの利用者本人に対してのアプローチを忘れない。
- 4) 難聴に対する医学的・社会的リスクの高い対象にはあらかじめ注意が必要である。

### 文 献

- 1) 青野正二, 太田利彦, 山中伸行, 高木興一: ヘッドホンステレオ聴取の聴力への影響. 日本音響学会研究発表会講演論文集 1996. 749-750頁, 1996.
- 2) Occupational safety and health administration: [http://www.osha-slc.gov/OshStd\\_data/1910\\_0095.html](http://www.osha-slc.gov/OshStd_data/1910_0095.html)
- 3) Subramaniam M, Henderson D, Campo P, Spongr V: The effect of 'conditioning' on hearing loss from a high frequency traumatic exposure. Hearing Research 58: 57-62, 1992.
- 4) headwize: [http://www.headwize.com/articles/hearing\\_art.htm](http://www.headwize.com/articles/hearing_art.htm)
- 5) 掃部義幸: ヘッドホンオーディオと難聴問題. 日本音響学会誌 42: 477-479, 1986.

• 岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1)

Key words: 難聴, 騒音性難聴, ヘッドフォン難聴



小児科診療〔第65巻・第9号〕別刷

2002年9月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

---

I. 総論

# 耳鼻咽喉科領域の先天異常

福島 邦博  
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

## 要旨

耳鼻咽喉科領域に存在する先天性障害は、コミュニケーション能力や咀嚼・嚥下・摂食など児のQOLに大きな影響を与える病態を示す多様な疾患が含まれる。こうした多様な疾患のなかでも、本稿ではとくに聴覚を中心にした遺伝性疾患について概説し、とくに遺伝性難聴の原因遺伝子について最近の知見を解説する。

### Key Words

言語習得期前難聴  
GJB2 遺伝性難聴  
症候群性難聴  
耳介奇形

## はじめに

耳鼻咽喉科領域に存在する先天異常・遺伝性疾患は、呼吸機能など一次的に生命予後に重篤な影響を与えるものだけでなく、コミュニケーション能力や咀嚼・嚥下・摂食など児の生涯にわたる生活の質に多大な影響を与える病態を示すものが多く含まれる。さらに、急性感染症の「場」として頻度の高い中耳・咽頭・副鼻腔などがこの領域に含まれるため、遺伝因子に関連した感染症の好発部位として膨大な数の疾患が含まれる。

本稿ではこうした多様な疾患のなかでも、とくに聴覚を中心にした遺伝性疾患・先天異常について概説する。

## 遺伝性疾患としての感音難聴—非症候群性難聴

### 1. 疫学

感音難聴は、1,000人の新生児について約1~2人の割合で存在する比較的頻度の高い先天性神経系疾患の一つである。このうちの約半数は遺伝性の原因をもつと推定され、さらにその70%は常染色体劣性遺伝の遺伝形式をとるとされている<sup>1)</sup>。



## 2. 臨床症状

言語習得期前に存在する感音難聴は、発見や対処が遅れることによって一次的な聴覚障害に加えて言語障害や、社会参加の制限といった二次的、三次的な障害をひきおこしうる。進行性の病態を示すものもあり、この場合は、一度確立したコミュニケーションモードの変更や、教育・就業の機会に大きな影響を与えうる社会的にみても重篤な疾患である。臨床症状の観点からは、遺伝性難聴は、①難聴を唯一の臨床症状として有する非症候群性難聴、②さまざまな症候群の一部症状として認められる症候群性難聴、の二つに分類される。言語習得期前に存在する大多数の難聴は非症候群性であり、非言語性の能力は年齢並であることが多い。

## 3. 遺伝形式と遺伝子

上述したように、常染色体劣性を示すものが70%と大多数を占め、ついで20%程度の常染色体優性、数%ずつのミトコンドリア性、性染色体性などと推定されている<sup>1)</sup>。非症候群性遺伝性難聴では、非常に多種類の遺伝子が発生に関与していることが以前から推定されていた。さらに、非症候群性難聴の場合、臨床症状から「難聴」以上の表現型の分類をするのはほとんどの場合困難であり、加えて母胎内感染症などの表現型模写を除外することもしばしば困難である。こうした遺伝的多様性と臨床症状の均一性が遺伝性難聴の研究と遺伝カウンセリングを非常に困難にしている。このように多様な原因のなかで、いわゆる先天性難聴（言語習得期前感音難聴）の原因として、現在もっとも頻度の高いことが確認されているのはGJB2遺伝子異常である<sup>2,3)</sup>。この遺伝子はコネキシン26ギャップ結合蛋白をコードしており、支持細胞や線維芽細胞を經由して血管条へとリサイクルされるKイオンの流れに関係すると考えられている。この遺伝子異常によって各種のレベルの感音難聴が生じうる。一般人口の2%程度がこ

の遺伝子異常のヘテロ接合体であり、言語習得期前難聴者の30%程度からなんらかの形でこの遺伝子の異常が検出される。日本でもっとも頻度の高い変異は235delCとよばれる遺伝子異常で、ヨーロッパ系の35delGやユダヤ系の165delTとは異なり、およそ8000年を遡る創始者効果であることが推定されている<sup>4)</sup>。このコネキシンのほかにも、Kチャンネル遺伝子として、KCNQ4 (DFNA2) や KCNQ1, KCNE1/IsK (後述) など、カリウムイオンの動態に関連した遺伝子が難聴の発症に関与していると報告されている。その他にも、有毛細胞の安定性に関連する遺伝子として、ミオシンに関連したもの (7a型ミオシン: MYO7a)、および15型ミオシン: MYO15)、アクチンとの相互作用ではたらくもの (Human Diaphnous: HDIA) や stereocilin (STRC) などが非症候群性難聴をひきおこしうる。さらに、内耳に特異的な構造物である蓋膜の構成蛋白 ( $\alpha$  テクトリン, 11型コラーゲン) の遺伝子異常によっても同様に難聴が生じる。その他では転写因子 (POU3F4 および POU4F3) の異常や、さらに詳細なはたらきが不明な遺伝子 CQCH, ICERE1 (inversely correlated with estrogen receptor expression), OTOF, TMC1 などで難聴が生じることが知られている<sup>4)</sup>。

## 遺伝性疾患としての難聴—症候群性難聴

症候群性の感音難聴では各種の全身症状を伴うため、小児科的な問題となることが多い。臨床的には色素異常、顔面頭頸部の奇形などの外見的に明らかな Stigmata が認められるときには、全身状態の許す範囲で必ず新生児期に聴力のチェックを行う必要がある。

### 1. Pendred 症候群

感音難聴に加えて甲状腺におけるヨードの有機化異常を伴うもので、臨床症状としては甲状

腺腫大をきたす常染色体劣性遺伝性疾患。内耳所見では、しばしば前庭水管拡張症と、後述する Mondini 型の内耳奇形を合併している。原因遺伝子は SLC26A4 で、それによってコードされている蛋白 (pendrin) は、おそらく内耳では Cl イオンのトランスポーターとして機能している。甲状腺は腫大しているものの、検査上その機能は正常であり、サイログロブリンが上昇することがある。この遺伝子異常は、非症候群性の難聴を発症することもある (DFNB4)<sup>3)</sup>。

## 2. BOR 症候群

各種の内耳奇形をしばしば伴う感音難聴 (O) に加えて、耳介奇形や先天性耳漏孔、側頸部嚢胞などの鰓弓性疾患 (B)、片腎や嚢胞性腎疾患などの腎疾患 (R) を合併する常染色体優性遺伝性難聴症候群であり、原因遺伝子は EYA1 が報告されている。しばしば BO (鰓弓性疾患と難聴のみ) の表現型を示す症例もある<sup>3)</sup>。

## 3. Alport 症候群

感音難聴に腎障害に伴うもので、この疾患は COL4A3, COL4A4 ないしは COL4A5 の変異によって生じる。これらのコラーゲンは、内耳では基底膜の一部、ラセン靱帯の一部、血管条に認められている。難聴が発生する機序は明らかになっていないが、基底膜の部分的な菲薄化と肥厚による基底膜の断裂によって、蓋膜の接続部に異常が生じていることが推定されている<sup>4)</sup>。

## 4. Usher 症候群

Usher 症候群は感音難聴と網膜色素変性症を示す症候群性難聴で、一般的には常染色体劣性の遺伝性を示す。古典的にはその臨床像から三つの病態に分類される。I 型：先天性の高度難聴で 10 歳までに発症する網膜色素変性症、II 型：中等度から高度感音難聴で、10 代後半になって発症する網膜色素変性症、III 型：進行性感音難聴と、思春期以後に発症する網膜色素変性症がある。現在それぞれの表現型について各種の原因遺伝子が同定され、遺伝子型からさら

にそれぞれのサブタイプに分類されている。米国では、100,000 人に 4 人程度と推定されており、いわゆる盲聾症候群のなかではもっとも頻度の高い原因とされているが、日本ではきわめてまれな疾患である。原因遺伝子としては、カドヘリン 23, プロトカドヘリン 15 などカドヘリンに関連した遺伝子や、非症候群性難聴の表現型を取ることもある 7a 型ミオシン、さらにはまだ詳細が不明の遺伝子として、USH1C, USH2A, USH3 などがある<sup>4)</sup>。

## 5. Waardenberg 症候群

全身性の色素異常に感音難聴を合併した症候群で、メラノサイトの部分的な異常によって全身の症状が発症する。皮膚や頭髮、眼球のメラノサイト異常からは部分的な白髪や白皮症、虹彩異色が生じ、内耳血管条のメラノサイトの欠乏によって難聴が生じる。臨床的には、内眼角側方転位を伴う 1 型、転位を伴わない 2 型、四肢筋肉の異常を伴う 3 型、Hirschsprung 病を伴う 4 型に分類され、原因遺伝子としては現在までに I 型には PAX3, 2 型には MITF が同定されている<sup>4)</sup>。

## 6. Jervell and Lange-Nielsen 症候群

言語習得期前の最重度から高度難聴に加えて、QT 延長症候群をきたす疾患で、家系中に失神発作や突然死をきたす例がある。内リンパは血管条のカリウムチャネルによって高カリウム状態が保たれているが、この機能は Romano-Ward 症候群の原因遺伝子と同じく KVLQT1 および KCNE1 遺伝子の null mutation によって障害され、高度難聴をきたす<sup>4)</sup>。

## 7. ミトコンドリア性難聴

さまざまなミトコンドリア遺伝子異常に伴う症候群に聴覚障害が含まれる。MELAS, DIDMOAD 症候群など、聴覚障害に加えて糖尿病をきたすものや、12SrRNA の 1555AG 変異のように聴覚障害のみを臨床症状としてもつものもある。1555AG 変異保因者はアミノ配糖体抗生物

質の高感受性に関与して高度難聴を発症する<sup>4</sup>。

## 遺伝性疾患としての難聴—伝音難聴

感音難聴と同様に、症候群性のものと非症候群性のものに分けられる。症候群性のものでは、全身の骨系統疾患に伴って、耳小骨異常をきたす病態でしばしば伝音難聴が認められる。骨形成不全症や、Multiple synostosisに伴うアブミ骨固着症がある。こうした症例では、しばしば全身の骨性の病態はそれほどではなくても、高度な難聴をきたしていることもあるので注意が必要である。治療については奇形性疾患の項参照。

Treacher Collins 症候群：下眼瞼の欠損や、外眼角の下がった特徴的な眼周囲の所見と、小顎症、小耳症、頬骨弓の低形成などで独特の顔貌をきたす。小耳症や外耳道閉鎖を伴い伝音難聴をきたすことがある。疾患遺伝子はTCOF1は、1,411アミノ酸を含む蛋白（TREACLE）をコードし、核—細胞質間の輸送になんらかの役割を果しているものと考えられている<sup>4</sup>。

## 先天異常としての耳疾患

### 1. 各種の耳介奇形

袋耳、副耳、小耳症など、美容的な問題となることが多く、形成外科的な治療やプロテーゼ、あるいは矯正用装具を用いた治療の適応となる。耳介奇形は難聴を伴う場合があるので、新生児期、耳介奇形が認められた場合には、必ず聴力をチェックして、難聴の有無を確認する必要がある<sup>5</sup>。

### 2. 先天性外耳道閉鎖症

小耳症を伴って発症することが多いが、単独の疾病としても、症候群の一部症状としてもおこりうる。発症頻度は1万人に1～2人程度と

推定され、多くは孤発例である。しかし、経験的再発危険率は5%程度であり、家族性に発症することもまれに認められる。大多数の症例で原因は不明だが、一部の症例は遺伝因子や環境因子（胎生期のサリドマイド投与や多量飲酒歴など）が認められることがある。遺伝因子のなかでは、Treacher Collins 症候群（前述）が有名で、染色体異常では、18q 症候群などの染色体異常に伴って発症することもある。30%程度に生じる両側性の場合には両側高度難聴となるため、この場合には早期から医学的・療育的介入が必要になる。片側の場合には美容上の問題として形成外科的な治療を行う場合がある<sup>5</sup>。

### 3. 先天性耳瘻孔

人口中の2%程度にみられる頻度の高い先天異常であり、さまざまな程度の浸透率を示す常染色体優性遺伝を示すことがある。全体の80%程度は耳前部に瘻孔を有する。通常はまったくの無症状であることが多く、圧迫すると白色の分泌物を見ることがある。感染をきたすと激しく発赤・腫脹をきたし、手術適応となることがある。

### 4. 中耳の奇形

耳小骨奇形は、一側性が多く、一般的には中等度の伝音難聴を示すものが多い。その頻度については諸説あり、また多様な原因が推定されている。診断には、純音聴力検査、ティンパノメトリー、アブミ骨筋反射、高分解能CTなどが用いられるが、高分解能CTでもアブミ骨の完全な描出は困難であり、確定診断には試験的鼓室開放術を要するケースも少なくない。治療には手術が行われるが、①離断型：耳小骨連鎖がはずれることによって伝音難聴をきたしているタイプ、②固着型：耳小骨の一部、しばしばアブミ骨の底板が固着しているタイプ、に分けられ、①に対しては鼓室形成術が、また②に対してはアブミ骨手術が行われることが多い<sup>5</sup>。

## 5. 内耳の奇形

内耳の奇形には、さまざまなタイプと、さまざまな分類が行われている。診断は通常高分解能CTによる内耳形態によって行われるため、ここではCT上比較的区別のつきやすいタイプの内耳奇形を列挙する。① Michel 型：内耳の形成がまったくみられないもの、② Mondini-Alexander 型：蝸牛の一部のみが認められ、また前庭も一部が形成されているもの、③ Bing-Siebenmann 型：骨迷路は良好に形成されているものの、膜迷路の形成が不十分なもの、④ Scheibe cochleosaccular 型：奇形は蝸牛と球形嚢の膜迷路に限局し、前庭機能は正常なもの、などに分類される。各種の遺伝性疾患によって好発の内耳奇形が異なり、たとえば Pendred 症候群ではしばしば Mondini 奇形が認められる。

## 遺伝性疾患としての鼻科学領域の疾患

各種の症候群のなかには、先天性に嗅覚障害をきたすものがあることが知られている。Kallmann 症候群、Refsum 症候群、Usher 症候群などでは、嗅覚障害を合併しうる。Kallmann 症候群では、GnRH 欠乏症による低ゴナドトロピン性低男性ホルモン低下症と嗅球の欠失が報告されている。原因遺伝子は、X 染色体上の KAL1 (anosmin) であると考えられている<sup>6</sup>。類似した表現型を示す常染色体優性・劣性の家系も認められている。副鼻腔炎を合併することがある疾患も多いがこれについては後述する。

## 口腔・咽頭科学領域の遺伝性疾患・奇形性疾患

口唇裂と口蓋裂：発生頻度は出生 700～800 人に 1 人である。遺伝形式は多因子遺伝が推定されており、複雑で、経験的再発危険率として

は、すでに 1 人の子どもが発症していれば 2%、両親のうち一人が発症していれば 6%、両親のうち片方と子どもが発症していれば 15%といわれている。裂隙は軟口蓋のみに限られるものから、軟口蓋と硬口蓋、上顎歯槽突起、口唇すべてに及ぶこともあり、その程度はさまざまである。単独口唇裂は、おもに美容上の問題から治療の適応になるが、口蓋裂は授乳および言語発達に支障をきたしうるため、早期からの対策が必要とされる。乳児期には裂隙を埋めて吸引を可能にするプロテーゼや、裂隙があっても授乳できる哺乳瓶や乳首などが用いられる。根本的には手術的治療によって裂隙を閉鎖することが行われるが、手術によって骨の発育が阻害され、二次的な変形が後に生じることがある。

## common disease ことに感染性疾患の遺伝性について

### 1. 中耳炎

中耳炎にはその発症に人種差があることが古くから知られており、遺伝的な背景と中耳炎の発症頻度にはなんらかの関連があることが推定されていた。最近の双生児研究でも、急性中耳炎および滲出性中耳炎では一卵性双生児で一致する頻度が高く、発症に関する遺伝的背景の関与が示唆されている。いわゆる Otitis prone ではとくに家族集積性が認められ、Otitis prone の近親者での中耳炎の管理の重要性が指摘されている<sup>6</sup>。

### 2. 副鼻腔炎

各種の線毛上皮の異常をきたす先天性疾患の場合、非常に高頻度に上気道感染を繰り返し、結果として副鼻腔炎や中耳炎を頻発することが経験される。実際、線毛上皮の機能そのものに関連する遺伝子の数は非常に多いと推定されている。全身性に各種の症状を示す疾患のなかで、副鼻腔炎が合併するものとしては、Bare lym-