

図2 聴力型の割合

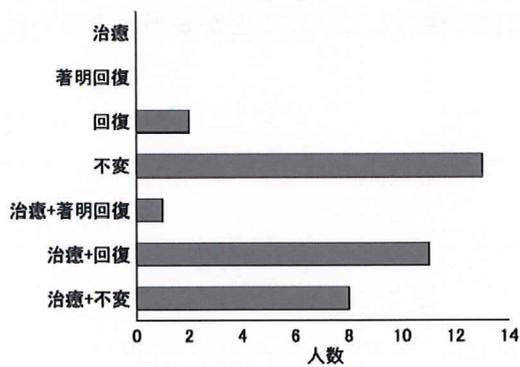


図3 突発性難聴聴力回復判定規準に基づく聴力予後

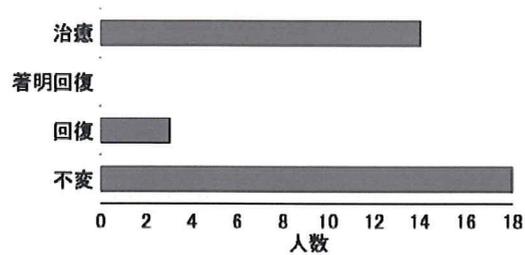


図4 実際の聴力予後

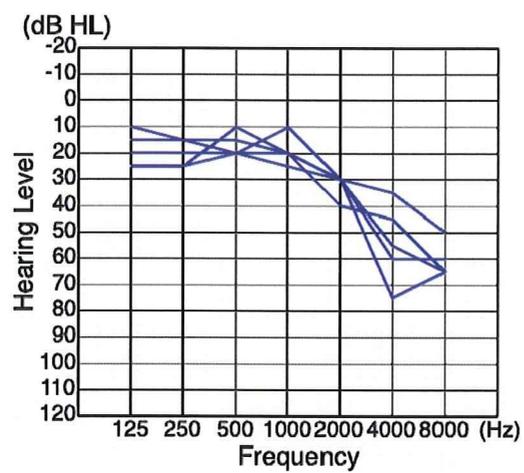


図5 欧米の診断基準にて突発性難聴と診断されるA群のオーディオグラム

結論

急性感音難聴軽症例においても発症時に突然の難聴の自覚のあるものは、欧米の診断基準との整合性を得るためにも、突発性難聴に含め検討していくことが妥当と考えられた。

健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

低音障害型感音難聴における multiple-frequency tympanometry の診断学的意義

分担研究者：山嵜 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：安井拓也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：岩崎真一（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：坂本幸士（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：櫻尾明憲（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：狩野章太郎（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：柿本章信（東京大学医学部耳鼻咽喉科）
共同研究者：鈴木光也（東京大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

低音障害型感音難聴は内リンパ水腫によって起きるといわれているが、これまで臨床の場では直接同定するのは容易とはいえなかった。低音障害型感音難聴症例に対して 2kHz の刺激音を使用して、アドミッタンス測定ティンパノメトリーを用い検討を行った。その結果、患者の患側耳では、対側耳より有意に 2 つのピーク間より有意に幅が広がった。また他難聴症例や正常症例との比較でも、有意に広がった。これらの結果から、アドミッタンス測定ティンパノメトリーは、低音障害型感音難聴と内リンパ水腫に特異的な検査法であり、有用なツールと考えられた。

研究目的

これまで内リンパ水腫を直接検査する検査報は臨床の場では所要時間や侵襲性の問題で容易ではなかった。動物実験等で内リンパ水腫を示す場合、2 kHz の刺激音を使用したコンダクタンス測定ティンパノメトリーでは二峰性を示し、有意に峰の間隔が広がった。しなしながら、測定できない場合も少なくなかった。今回は、アドミッタンス測定ティンパノメトリーを用い、内リンパ水腫が原因といわれている低音障害型感音難聴症例において、有用性と特異性などの検討を行った。

研究方法 及び(倫理面への配慮)

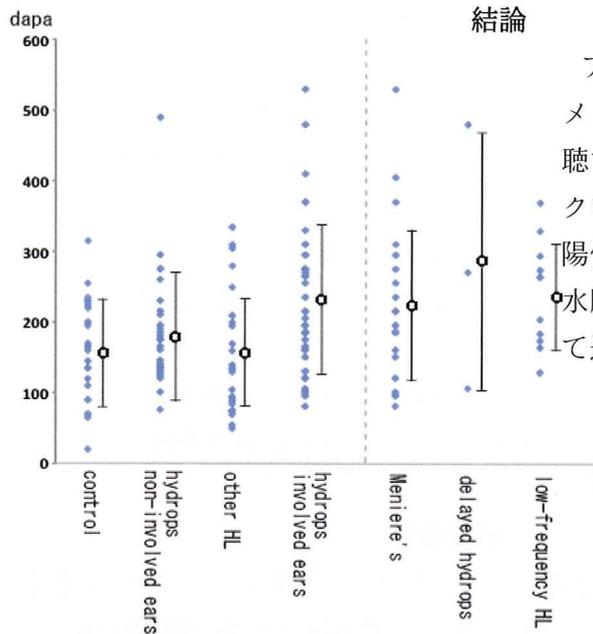
36 例の低音障害型感音難聴患者、18 例の他難聴症例、16 例の正常例に対し

てアドミッタンス測定ティンパノメトリーを行い、検査結果について検討を行った。

研究結果

異常の閾値を 255 daPa とした場合、低音障害型感音難聴患者の患側耳では 39% で広がっており、一方対側耳では 15% であった (図 1)。他難聴症例、正常耳では、それぞれ 17%、3% であった。

一方平均値で検討を行ったところ、患側耳では、他 3 群より有意に幅が広がった (図 2)。



結論

アドミッタンス測定ティンパノメトリーでは、低音障害型感音難聴では有意に幅の広い二峰性ピークをしめし、他検査法と同程度の陽性率もあり、臨床での内リンパ水腫に対する直接的な検査法として適していると考えられる。

図 1

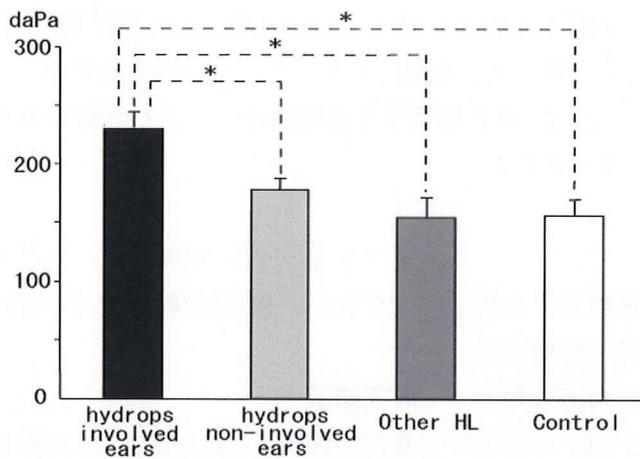


図 2

考察

内リンパ水腫を検査する方法として、他には蝸電図、グリセロールテストが一般的に行われている。しかしながら、前者は侵襲性があり、後者は検査時間が長いという欠点がある。今回の検査法はいずれの点も問題なく、患耳での検出率でも他の検査法と同程度の検出率があった。

急性低音障害型感音難聴における前庭水管の検討

分担研究者：佐藤宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：桑島 秀（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：水川敦裕（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：中里龍彦（岩手医科大学放射線科）

研究要旨

急性低音障害型感音難聴の病因は単一ではないが、メニエール病と同様に内リンパ水腫の関与が有力視されている。メニエール病の素因として挙げられている前庭水管の發育不良が本疾患にも認められるか、急性低音障害型感音難聴、メニエール病、対照症例それぞれの前庭水管外孔幅を3D-CTを用いて測定し、比較した。症例数を増やし検討した結果、急性低音障害型感音難聴再発症例においては、メニエール病同様に前庭水管外孔幅の狭小傾向を認めた。

研究目的

急性低音障害型感音難聴は、比較的予後良好な疾患とされているが、なかには再発を繰り返す例やメニエール病に移行していく症例もみられる。そのため、メニエール病と急性低音障害型感音難聴の一部が同じような病態である可能性が示唆されている。メニエール病では、前庭水管外孔の狭小化が報告されているが、前庭水管外孔幅は内リンパ嚢の大きさと比例していると考えられており、内リンパ水腫をきたすメニエール病では、内リンパ嚢の狭小がリンパ液の吸収障害をきたす原因のひとつと考えられる。そこで本研究では、急性低音障害型感音難聴症例の前庭水管外孔幅を3DCTにより計測し、メニエール病症例、対照症例と比較した。また低音障害型感音難聴再発症例においてメニエール病同様に外孔幅の狭小化を認めるか検討した。

研究方法

対象は、一側性急性低音障害型感音難聴43例43耳（男性12例、女性31例、平均年齢40.5歳）で、単発例は26例、再発例は17例であった。比較対象としてメニエール病症例34例36耳（男性15例、女性19例、平均53.6歳）、コントロール症例10例20耳（男性4例、女性6例、平均45.8歳）とした。方法は、0.1mm間隔で撮影したCT画像をコンピュータに取り込み、AMIN社製WorkstationのZIO上で三次元画像データとして再構築し前庭水管外孔幅（長径）を計測し比較した。統計学的有意差の検定にはMann-Whitney U検定を用い、危険率0.05未満を有意差ありと判定した。

研究結果

計測結果を図1に示した。急性低音障害型感音難聴症例で前庭水管外孔幅の平均が5.6mm、メニエール病症例では3.7mm、

コントロール症例では 6.7mm であった。メニエール病症例においては他の症例より狭い傾向があり、メニエール病症例は急性低音障害型感音難聴症例、コントロール症例と有意差を認めた。急性低音障害型感音難聴症例とコントロール症例の間には有意差は認めなかった。

次に急性低音障害型感音難聴を単発例、再発例にわけ検討した結果を図 2 に示した。単発例では外孔幅の平均が 6.3mm、再発例では 4.5mm であった。再発例ではメニエール病症例と同様にコントロール症例との間に有意差を認めた。また、単発例との間にも有意差を認めた。メニエール病症例との比較では再発例ではメニエール病症例との間に有意差を認めなかったが、単発例とメニエール病症例の間には有意差を認めた。

考 察

急性低音障害型感音難聴症例で再発症例においては、メニエール病と同様に、前庭水管の発育は不良で、急性低音障害型感音難聴においても一部の症例では、内リンパ囊の発育不全が素因となってい

る可能性が示唆された。また単発例においても前庭水管外孔幅の狭小化を認める症例では、再発の可能性が考えられる結果であった。しかし、経過観察期間が短いこともあり今後も症例の追跡が必要と考えられた。

結 論

急性低音障害型感音難聴再発例の前庭水管外孔幅は、メニエール病と同様発育不良が認められ、発症の誘因のひとつとなっている可能性がある。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

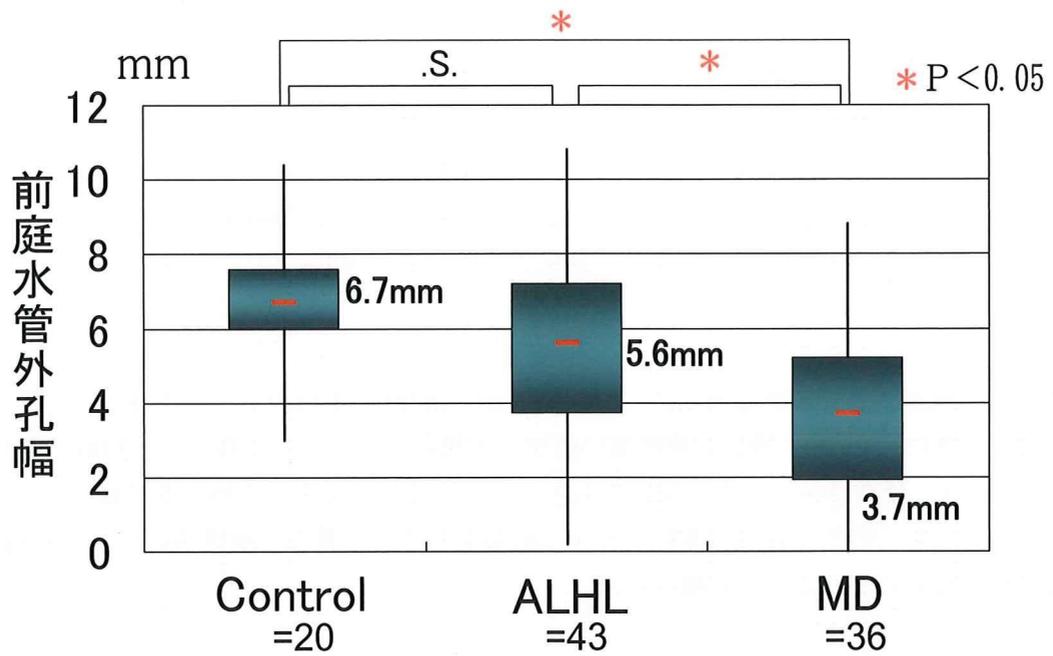


図1 前庭水管外孔幅の比較

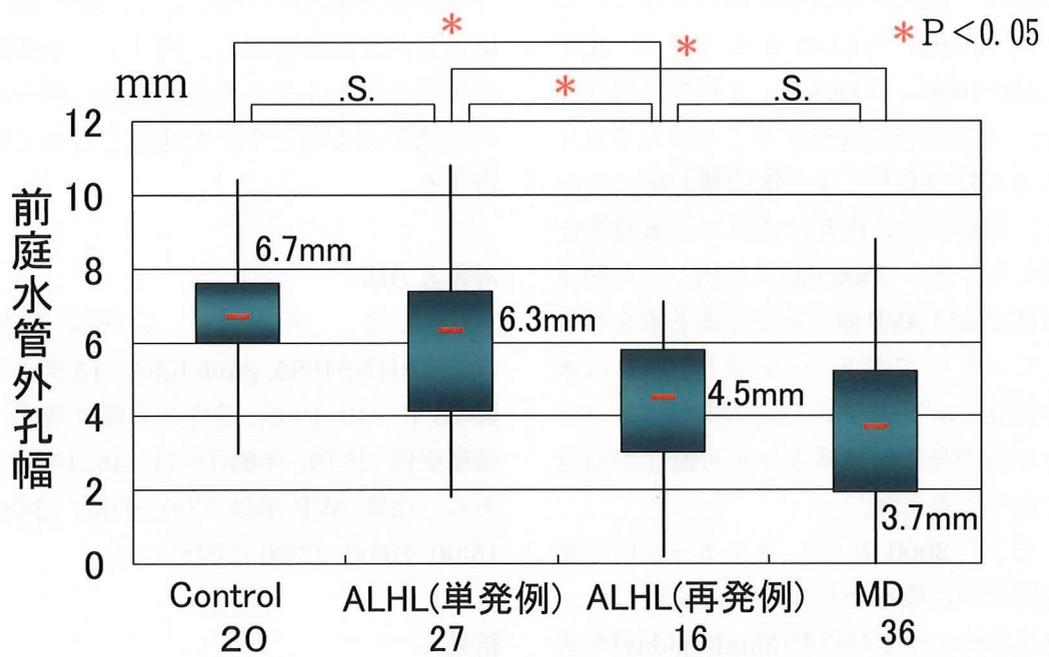


図2 単発例、再発例における前庭水管外孔幅の比較

メニエール病・急性低音障害型感音難聴における血漿 AVP 値の日内変動

分担研究者：岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：長沼英明（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：河原克雅（北里大学医学部生理学）

共同研究者：徳増厚二（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：落合敦（北里大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

急性低音障害型感音難聴症例では、血漿 AVP 値は 9:00 に 1 つのピークを認めその後夜を迎える前に (15:00) 既に比較的高い値を示す傾向、メニエール病では 12:00 に最低値、19:00 に最高値をとりその間はこの 2 つの値に徐々に変化する傾向が示唆され、どちらにしても一般的な夜間は高値で日中は低値をとるとは異なり血漿 AVP の日内変動は崩れる傾向にあることが示唆された。

はじめに

メニエール病の内耳病理所見である内リンパ水腫はの誘発・増悪因子として Arg-Vasopressin (AVP) の関与が示唆される動物・臨床研究が多数報告されている¹⁻⁶。Takeda らはモルモットに AVP (400-1000 μ U/kg/min、1 週間の慢性投与)¹ を腹腔内に投与することによりライスネル膜の変形と中央階面積の増大を示し、形態学的に内耳に内リンパ水腫を作製した。また Takeda らは内リンパ関連疾患で血漿 AVP 値が高値である事を報告している⁶。これらのことより、我々は水分摂取による AVP の分泌の抑制はメニエール病の発作を軽減させる可能性が期待できると考えた。

そこで 2000 年より、メニエール病の発作間欠期治療をそれまでとは変更した。毎日継続した水分摂取(35ml/kg/day)を基本として、蝸牛症状出現時(聴力低下、耳鳴、耳閉塞感)と回転性めまい発作時

にイソソルビド 90ml/day の短期間使用するという水分摂取療法を行い、めまいの発作予防に以外にも特に聴力の長期予後に有効である事を確認し報告した⁷。水分摂取療法導入の一環として、血漿 AVP 値の日内変動を測定し、内リンパ水腫関連疾患の同ホルモンの日内変動に何らかの特徴があるかどうかを検討したので報告する。

対象と方法

対象は、メニエール病確実例 (AAO-HNS1995, guideline⁸) 15 例、年齢:23-78、49 \pm 19 歳、急性低音障害型感音難聴症例 25 例、年齢:19-71、46 \pm 15 歳である。血漿 AVP 値は 7:00, 9:00, 12:00, 15:00, 19:00, 22:00 に測定した。

結果

血漿 AVP 値の範囲は、メニエール病: 0.6-8.0 pg/ml (1.8 \pm 1.5 pg/ml), 急性

低音障害型感音難聴：0.5-12.8 (1.9±1.9)、全体：0.5-12.8 (1.9±1.8)であった。図1-6に各々の日内変動を示す。対象全体の血漿 AVP 値の日内変動：図1、対象全体(2.0 pg/ml 以上の値を含む例のみ：20例)：図2、メニエール病：図3、メニエール病(2.0 pg/ml 以上の値を含む例のみ：7例)：図4、急性低音障害型感音難聴：図5、急性低音障害型感音難聴症例(2.0 pg/ml 以上の値を含む例のみ：13例)：図6。

考察

一般に血漿 AVP 値の日内変動は夜間は高値で日中は低値をとると報告されている。今回、内リンパ水腫関連疾患(メニエール病、急性低音障害型感音難聴)の血漿 AVP 値の日内変動を測定した。対象全体では、9:00 にやや高い値を示し15:00 以降に再び徐々に値が上昇する傾向を示した($p > 0.05$)。症例を血漿 AVP 値に 2.0 pg/ml 以上の値を含む症例に限ると、その傾向は強くなった($p < 0.01$)。メニエール病症例のみでは、12:00 に最も低値を、19:00 に最も高値をとり、その間はこの2つの値に徐々に変化するという変化を示した($p < 0.01$)。メニエール病症例の中で 2.0 pg/ml 以上の値を含む症例に限ると、19:00 のピークがより高くなるが、全体の傾向は同様であった($p < 0.01$)。急性低音障害型感音難聴症例では9:00 以降持続的に比較的高い値をとり($p > 0.05$)、2.0 pg/ml 以上の値を含む症例に限ると、9:00 と 15:00 以降に比較的高い値を示し($p < 0.05$)、日内変動が崩れているようにも考えられた。特に 9:00 にピークを認め

ることの原因は今後検討すべきであると考えられた。総じて、今回の結果では内リンパ水腫関連疾患では、夜間を迎える前に(15:00)既に比較的高い値を示していたことは興味深い。

参考文献

1. Takeda T, Takeda S, Kitano H, et al. Endolymphatic hydrops induced by chronic administration vasopressin. *Hear. Res.* 2000; 140: 1-6.
2. Sawada S, Takeda T, Kitano H, et al. Aquaporin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear. *Neuro Report* 2002; 13: 1127-1129.
3. Takeda T, Sawada S, Takeda S, et al. The effects of V2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear. Res.* 2003; 182: 9-18
4. Mhatre AN, Jero J, Chiappini I, Bolasco G, Barbara M, Lalwani, AK. Aquaporin-2 expression in the mammalian cochlea and investigation of its role in Meniere's disease. *Hear. Res.* 2002; 170: 59-69.
5. Kitano H, Suzuki M, Kitanishi T, et al. Regulation of inner ear fluid in the rat by vasopressin. *Neuro Report* 1999; 10: 1205-1207.
6. Takeda T, Kakigi A, Saito H. Antidiuretic hormone (ADH) and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; Suppl 519: 219-222.
7. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Water May Cure Patients With Meniere Disease. *Laryngoscope* 2006; 1455-1460.

8. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 113: 181-185.

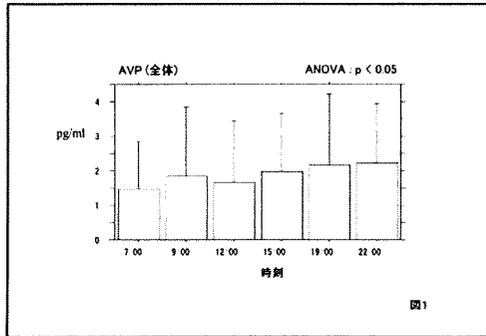


図 1

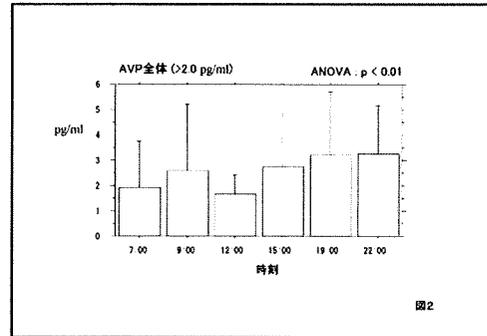


図 2

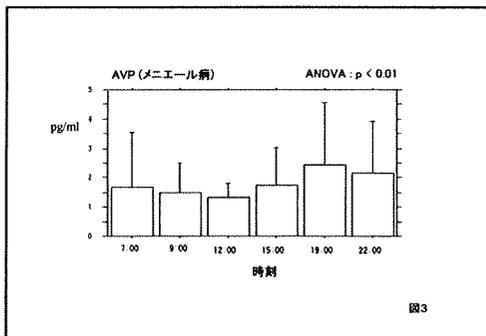


図 3

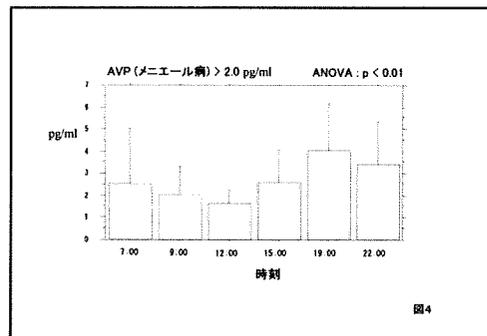


図 4

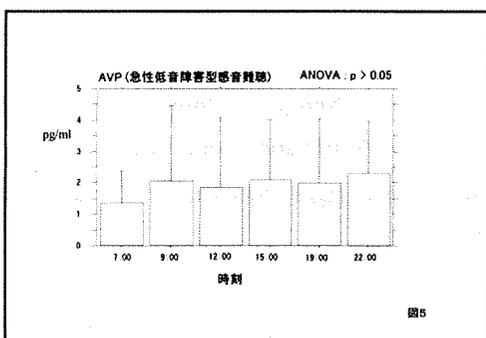


図 5

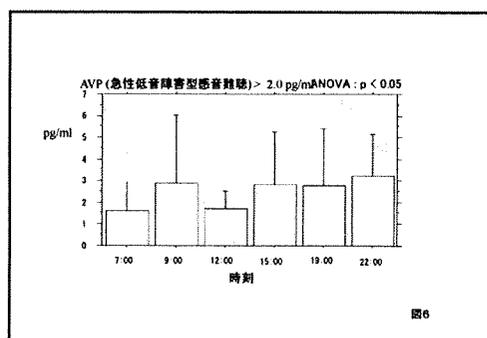


図 6

メニエール病患者におけるガドリニウム造影剤静脈投与による 内外リンパ腔の描出

分担研究者：中島 務（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：多賀谷 満彦（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：長縄 慎二（名古屋大学放射線科）
共同研究者：寺西 正明（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：吉田 忠雄（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：岩田 知之（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：大竹 宏直（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：加藤 健（名古屋大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：中田 誠一（名古屋大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

メニエール病患者において静脈注射4時間後の3テスラMRI撮影を行い、内耳構造の判別や内リンパ水腫の判定が可能か研究を行った。内リンパ腔の描出には、3D-FLAIRと3D-real-IRの両撮影法を組み合わせた評価が必要となる。メニエール病では無症状の対側耳においても、水腫所見を認める症例が多かった。また、患耳の造影効果が高く、血管透過性の亢進が示唆された。

研究目的

名古屋大学耳鼻科では、内耳疾患に対するMRIによる画像診断の研究をすすめてきた。昨年の本研究班報告書では、突発性難聴に対する静脈注射4時間後の3テスラMRI撮影に関して報告した。突発性難聴においては外リンパへの造影剤の移行が増強しており、血液迷路関門の障害が示唆された。

今回、メニエール病患者において同様のMRI撮影を行い、内耳構造の判別や内リンパ水腫の判定が可能か研究を行った。

研究方法

対象：名大病院耳鼻科を受診しメニエール病と診断した15例。1例は対側に聴

神経腫瘍を認めた。1例は対側に突発性難聴の既往がある。

方法：ガドリドール（プロハンス、エーザイ）静注後4時間で3テスラMRIを撮影した。造影剤は通常量の倍量（転移性脳腫瘍において適応がある）0.4ml/kgを投与した。

内リンパ水腫の評価：造影剤投与にて外リンパに造影剤が移行する。蝸牛の内リンパは通常確認できないが、内リンパ水腫を認めると、内リンパ腔が外リンパと対比され確認できる。

蝸牛内リンパ水腫の分類：水腫なし：ライスネル膜が前庭階方向に拡張していないもの、軽度水腫：ライスネル膜の前庭階方向への拡張はあるものの内リンパ

腔が前庭階の外リンパ腔の大きさ以下のもの、水腫著明：ライスネル膜の前庭階方向への拡張があり、内リンパ腔が前庭階の外リンパ腔より大きいものと分類した。

前庭内リンパ水腫の分類：画像のトレーシングにより測定した。水腫なし：前庭の内リンパと外リンパの合計の面積に対する内リンパの面積比が3分の1以下のもの、軽度水腫：3分の1より大きく、半分以下のもの、水腫著明：半分より大きいものと分類した。

当研究に当っては、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

研究結果および考察

患者背景：

年齢：平均 52.4 ± 14.4 歳

性別：男性 8 名、女性 7 名

患側（症状および聴力変動）：右 7 名、左 4 名、両側 4 名

平均聴力（3分法）：患側（19 耳） 43.3 ± 21.0 dB。対側（9 耳） 17.0 ± 14.1 dB

めまい：回転性 12 名、非回転性 3 名

AAO-HNS(1995) 分類：Definite 9 名、Probable 3 名、Possible 3 名

図 1、図 2 に実際の画像を提示する。

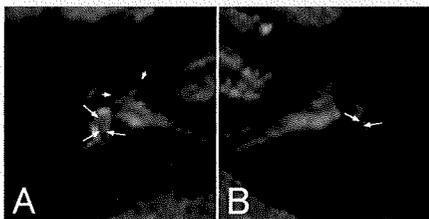
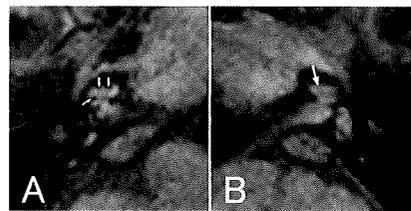


図 1 症例 2 右メニエール病（41 歳、男性）

3D-FLAIR A 右 B 左

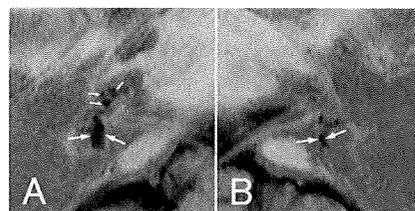
水腫所見はくさび型のくぼみのように見える。3D-FLAIR はガドリニウムの移行が少ない症例でもコントラストが得られる長所がある。右蝸牛および前庭に著明な水腫を認めた。対側には水腫を認めない。

図 2 症例 3 右メニエール病（67 歳、女性）



3D-FLAIR A 右 B 左

3D-FLAIR では水腫と外側壁がともに黒くみえる。



3D-real IR A 右 B 左

Real-IR では水腫と外側壁が区別され、水腫の形を捉えやすい。右蝸牛および前庭に著明な水腫を認め、左前庭にも軽度の水腫を認めた。

水腫に関する検討：全例の患側に蝸牛または前庭、あるいは両方に内リンパ水腫を認め、両側の 4 例では両側ともに内リンパ水腫を認めた（図 3）。

17 耳は著明、2 耳は軽度となった。片側の 11 例のうち 6 例に、無症状に関わらず対側耳に水腫を認め、1 例は著明、他の 5

例は軽度であった。

図3 水腫に関する検討

番号	患側	画像診断	番号	患側	画像診断
1	左	著明（左蝸牛・前庭） 右水腫なし	9	両	著明（右前庭）、 軽度（左蝸牛・前庭）
2	右	著明（右蝸牛・前庭） 左水腫なし	10	右	著明（左前庭） 軽度（右前庭）
3	右	著明（右蝸牛・前庭）、 軽度（左前庭）	11	右	著明（右蝸牛・前庭） 左水腫なし
4	右	著明（右蝸牛・前庭） 左水腫なし	12	両	著明（両蝸牛・前庭）
5	左	著明（左蝸牛・前庭）、 軽度（右前庭）	13	両	著明（両前庭）
6	左	著明（左蝸牛・前庭）、 軽度（右蝸牛・前庭）	14	右	著明（右前庭・左蝸牛） 軽度（右蝸牛）
7	左	著明（左蝸牛・前庭）、 軽度（右蝸牛・前庭）	15	右	著明（右前庭）、 軽度（左前庭）
8	両	著明（両前庭）			

造影効果：小脳と蝸牛の基底回転での信号強度を比較したSIR (Signal

intensity ratio) 値を患耳 19 耳と健耳 9 耳で比較した。患耳で 1.06 ± 0.34 、健耳で 0.85 ± 0.15 となり、 $p=0.018$ と有意差を認めた。このことから、メニエール病では患耳の造影効果が増強していることが分かった。

Gd 静注は、鼓室内注射を要さない、対側耳の評価が可能である、鼓室内投与時に Gd の内耳への移行の悪い症例に対しても内リンパ腔の画像評価が可能という長所がある。3D-real IR 画像は内リンパ腔と周囲の骨が区別できるため、3D-FLAIR と比べるとより内リンパ腔の描出が一般

に良好となる。しかし、外リンパの Gd 濃度が低い場合は、3D-real IR は 3D-

FLAIR と比べると描出が難しくなる。したがって、Gd 静注後の MRI による内リンパ腔の描出には、両撮影法を組み合わせた評価が必要となる。メニエール病では無症状の耳においても、画像上所見を認めることがある。また、患耳の造影効果が高く、血管透過性の亢進が示唆された。

今後の展望として、ガドリニウム通常量投与での内リンパ水腫の視覚化を検討している。画像システムの改良により Heavily-T2-weighted 3D-FLAIR という画像で、前庭での内リンパの描出が次第に可能になってきている。

結論

通常量の倍量の Gd を静脈注射を行い、4 時間後に 3T の MRI で 3D-FLAIR および 3D-real IR を撮影することにより、内リンパ水腫の画像化が可能になった。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Meniere's disease.

Nakashima T, Naganawa S, Teranishi M, Tagaya M, Nakata S, Sone M, Otake H, Kato K, Iwata T, Nishio N.

Acta Otolaryngol. 2009 Aug 14:1-6.
[Epub ahead of print]

2. 学会発表

寺西正明、多賀谷満彦、大竹宏直、岩田知之、中田誠一、曾根三千彦、中島務：
メニエール病におけるガドリニウム静注後の MRI による内リンパ腔の画像化、第 19 回日本耳科学会総会・学術講演会
平成 21 年 10 月 9 日

知的財産権の出願・登録状況

なし

高音急墜型/高音漸傾型難聴症例の臨床像と遺伝的背景

分担研究者：宇佐美真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：宮川麻衣子（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：鈴木伸嘉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：茂木英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：西尾信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

デジタル補聴器や人工内耳の発達には目覚ましいものがあり、個々の症例の聴力像に応じてより良い補聴効果が提供できるようになってきた。しかし、高音急墜型難聴に対しては補聴器の調整が難しく、実際には患者の望む補聴効果、語音弁別能の改善はなかなか得られないことも多い。また、低音域の聴力が残存しているため人工内耳の適応にはならない。従来有効な治療法がない高音急墜型難聴に関する原因、病態に関して研究が十分になされているとは言えないのが現状である。一方近年、補聴器併用型人工内耳（Electric Acoustic Stimulation: EAS）が欧米を中心に臨床応用され高音急墜型難聴の患者に対しての治療が可能になりつつある。今回の研究では EAS の適応となると思われる高音急墜型/高音漸傾型感音難聴について、その臨床像および遺伝的背景について検討した。

研究目的

補聴器併用型人工内耳（Electric Acoustic Stimulation: EAS）の適応となる高音急墜型難聴症例の臨床像（遺伝形式、進行性、発症年齢）および遺伝的背景を検討することにより、高音急墜型難聴を示す集団の特徴を明らかにする。

を対象とした。

- ① 125Hz、250Hz、500Hz の聴力閾値が 65dB 以下である
- ② 2000Hz の聴力閾値が 80dB 以上である
- ③ 4000Hz、8000Hz の聴力閾値が 85dB 以上である

（上記に示す周波数のうち 1 箇所が 10dB 以内の幅で外れる場合には対象とする）

研究方法

信州大学耳鼻咽喉科の難聴遺伝子データベース（発端者 1520 例）のうち、EAS の適応基準（下記）症例を満たす 151 症例

対象症例の臨床像（遺伝形式、進行性、発症年齢）および遺伝的背景（難聴原因遺伝子：*GJB2*、*SLC26A4*、*CDH23*、ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異の有無）を

検討した。(GJB2 遺伝子変、SLC26A4 遺伝子変異、ミトコンドリア 1555A→G 変異については全症例について解析済み)

研究結果

- (1) EAS の適応基準を満たす高音急墜型難聴症例は 139 例(全体の約 9.1%)であった。
- (2) 遺伝形式は、家族歴から孤発例もしくは常染色体劣性遺伝と推測される症例が 53%、常染色体優性遺伝もしくはミトコンドリア遺伝形式と推測される症例が 38%、不明が 18%であった。(図 1)
- (3) 難聴が進行していると答えた症例が 55%、進行しないと答えた症例が 30%であった。遺伝形式による進行性の有無は優位差を認めなかった。(図 2)
- (4) 遺伝形式ごとの発症年齢は常染色体劣性遺伝形式の症例の方で先天性難聴が多い傾向にあった。(図 3)
- (5) 既に遺伝子診断で原因が明らかな症例は 27%であった。(図 4)

結論

当教室の難聴遺伝子データベース中の高音急墜型難聴 139 症例について、臨床像、原因遺伝子について検討した。割合、遺伝形式、進行の有無、発症年齢については、それぞれに傾向がみられた。すでに原因遺伝子が明らかなものは、全体の約 30%であった。

研究発表

1. 論文発表

Usami S et al. Genetic background of candidates for EAS (electric-acoustic stimulation). *Audiological Medicine* (in press)

2. 学会発表

宮川麻衣子、鈴木伸嘉、茂木英明、工 穰、宇佐美真一、高音急墜型／高音漸傾型感音難聴症例の臨床像と遺伝的背景 (第 54 回日本聴覚医学会)

知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図1

高音急墜型/高音漸傾型難聴の遺伝形式

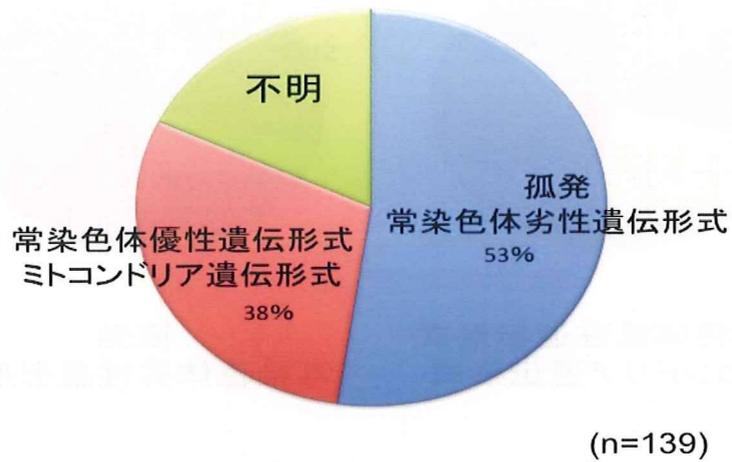


図2

高音急墜型難聴/高音漸傾型難聴 進行性の有無

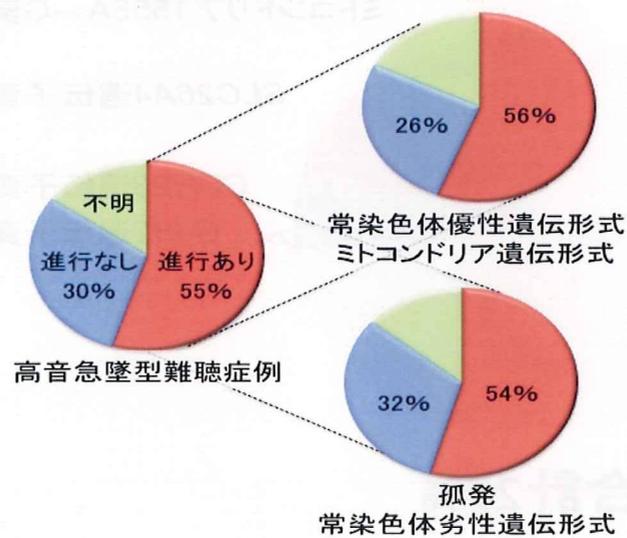


図3

高音急墜型難聴/高音漸傾型難聴 発症年齢

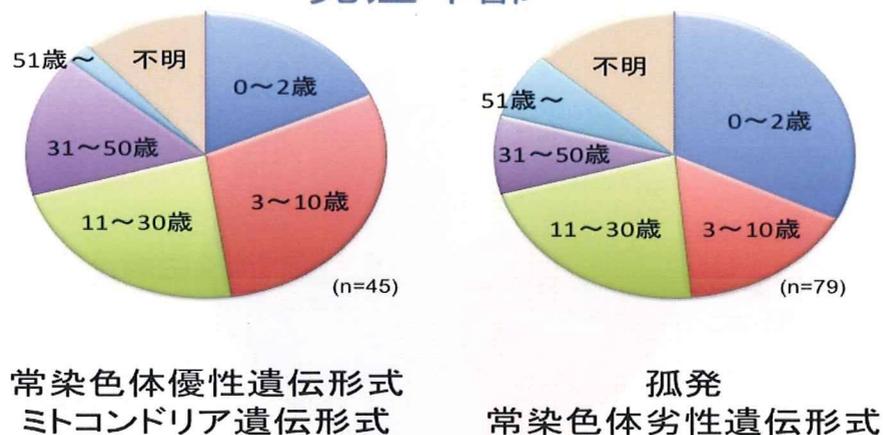
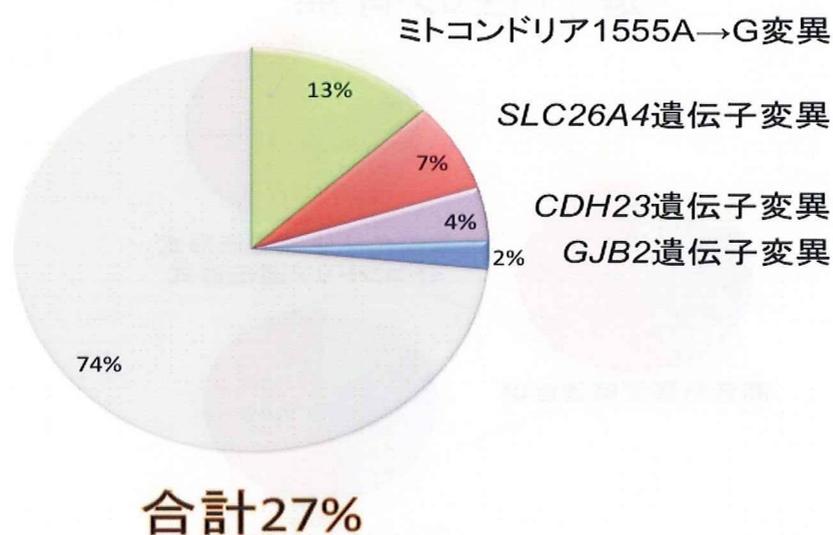


図4 高音急墜型難聴/高音漸傾型難聴原因遺伝子

これまでに明らかになった原因遺伝子



本邦における *USH2A* 高頻度変異の探索と変異スペクトラムの検討

分担研究者：水田邦博（浜松医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：中西 啓（浜松医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：瀧沢義徳（浜松医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：岩崎 聡（浜松赤十字病院耳鼻咽喉科）

共同研究者：大坪正史（浜松医科大学光量子医学研究センター）

共同研究者：蓑島伸生（浜松医科大学光量子医学研究センター）

共同研究者：堀田喜裕（浜松医科大学眼科）

研究要旨

アッシャー症候群の早期診断に有効な遺伝子診断システムの構築を目指し、臨床症状よりタイプ2と診断した患者10人を対象として、*USH2A* 遺伝子解析を行った。10人中8人の患者において14種の疾患原因変異を同定し、11種は新規の変異であった。このことより、本邦患者では欧米人とは全く異なる変異によりアッシャー症候群を発症している可能性が高いと思われた。また、c. 8559-2A>G 変異は4人の患者において同定され、本邦 *USH2A* 患者における高頻度変異である可能性が示唆された。

研究目的

アッシャー症候群は、感音難聴に網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに、難聴に視覚障害を合併する疾患は約40種類知られているが、本疾患は其中で全患者数の約半数（5/10万人）を占める最多の疾患である。

アッシャー症候群は、感音難聴が出現してから数～十数年後に、網膜色素変性症の初発症状である夜盲が出現する。夜盲は、視力低下や視野障害などに比べ判然としない症状であるため患者は病識に乏しく、網膜色素変性症の診断が遅れることが多い。

本症は、臨床症状と発症時期により、タイプ1～3の3つのタイプに分類され、それぞれのタイプにより難聴に対する治

療が異なっている。タイプ1は、難聴が高度であるため言語獲得には人工内耳埋込術が必要であるのに対し、タイプ2、3では、補聴器装用で十分であることが多い。難聴を主訴に医療機関を受診した際に、アッシャー症候群の早期診断およびタイプ分類が可能であれば、視覚・聴覚に対して効果的な治療が可能になると思われる。そこで、アッシャー症候群の早期診断に有効な遺伝子診断システムの構築を目指し、本邦患者における高頻度変異の探索と変異スペクトラムの検討を行った。

研究方法

臨床症状よりアッシャー症候群タイプ2と診断した患者10人を対象として、タイプ2の原因遺伝子の1つである *USH2A*

の遺伝子解析を行った。遺伝子解析は、白血球より抽出したゲノム DNA をテンプレートとして、USH2A の全エクソン 1-73 を PCR ダイレクトシーケンス法にて解析した。現在までに報告されていない塩基変化については、日本人正常コントロール 135 人の検体を用いて、当該塩基変化の存否の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本遺伝子解析研究は、浜松医科大学「ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員

会」および「医の倫理委員会」にて審査・承認されている。

本研究に参加する患者には、文書を用いて十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得た後、検体として血液を採取した。解析を開始する前に検体は全て連結可能匿名化し、匿名化した符号と患者を結びつける対応表は個人情報分担管理者を設け別に保管した。遺伝子解析は全て匿名化した符号を用いて行った。

表1 USH2Aに疾患原因変異を同定することができた8人の患者における変異の種類と臨床症状

患者	疾患原因変異		年齢 ¹			難聴の程度	カロリックテスト
	アレル1	アレル2	難聴	夜盲	色変		
複合ヘテロ接合体 ²							
C712	p.Ser180Pro	p.Leu1720X	3	13	21	高度	基準値内
C116	p.Gln1298ArgfsX12	p.Pro2628GlnfsX13	6	13	25	中等度	基準値内
C152	c.6485+5G>A	c.8559-2A>G	6	14	26	中等度	基準値内
C452	c.8559-2A>G	p.Asp3515Gly	6	17	18	中等度	基準値内
C557	c.8559-2A>G	p.Thr3571Met	7	16	28	中等度	基準値内
C237	c.8559-2A>G; p.Trp3150X		3	13	16	高度	基準値内
C212	p.Cys691Tyr; p.Gly2752Arg; p.Tyr3747Cys		6	12	26	中等度	基準値内
ヘテロ接合体 ³							
C332	p.Ser1369del; p.Ala4611Val		4	17	30	中等度	基準値内

¹難聴と診断された年齢、夜盲を自覚した年齢、色変(網膜色素変性症)と診断された年齢を示す。

²5人の患者(C712, C116, C152, C452, C557)では、家族の検体を用いて変異と発症の対応解析を行うことができたが、2人の患者(C237, C212)では家族の検体を用いることができず変異と発症の対応解析を行うことができなかった。

³C332では、家族の検体を用いて変異と発症の対応解析と行ったが、1つのアレル上にある変異しか同定することができなかった。

表2 8人のアッシュャー症候群タイプ2患者において同定した変異

変異の種類	ヌクレオチドの変化	産物蛋白質への影響	エクソン/イントロン番号
ナンセンス変異	c.9449G>A	p.Trp3150X	エクソン48
欠失変異	c.3891delT	p.Gln1298ArgfsX12	エクソン18
	c.4104_4106delTTC	p.Ser1369del	エクソン19
	c.5158delC	p.Leu1720X	エクソン25
	c.7883delC	p.Pro2628GlnfsX13	エクソン41
スプライシング変異	c.6485+5G>A		イントロン33
	c.8559-2A>G		イントロン42
ミスセンス変異	c.538T>C	p.Ser180Pro	エクソン3
	c.2072G>A	p.Cys691Tyr	エクソン12
	c.8254G>A	p.Gly2752Arg	エクソン42
	c.10544A>G	p.Asp3515Gly	エクソン53
	c.10712C>T	p.Thr3571Met	エクソン54
	c.11240A>G	p.Tyr3747Cys	エクソン58
	c.13832C>T	p.Ala4611Val	エクソン64