


で撮像可能であった。)

総蝸牛動脈はパターン1が8耳中3耳(37.5%)、パターン2では14耳中7耳(50%)、合計24耳中10耳(41.7%)で撮像可能であった。

また、今回の撮影で前庭蝸牛動脈、20日(福岡市)有蝸牛動脈と思われる画像も描出し得た。

考察

撮影時間が長くなればその分、motion artifactが入るのではないかと考えられるため、撮影時間は18分と31分の2条件で比較検討したが、両者の描出率に違いは認められなかった。

総蝸牛動脈の方が、描出率が良かった要因として、蝸牛軸が総蝸牛動脈の同定の目安になりやすいのに対し、内耳道の走行と内耳動脈の走行が平行になりにくい、また内耳動脈の走行のバリエーションが多岐にわたるなどが、描出率低下の原因ではないかと考えられた。

結論

健聴ボランティア男性12名(24耳)を対象として、造影3T-MRIを行った結果、内耳動脈は29.2%、総蝸牛動脈は41.7%で描出可能であり、固有蝸牛動脈、前庭蝸牛動脈も描出できた症例も認められた。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 佐藤宏昭、水川敦裕、山崎一春、中里龍彦：造影MRAによる迷路動脈描出の試み。

第17回日本耳科学会 平成19年

2) 水川敦裕、佐藤宏昭、中里龍彦：造影3T-MRIにおける内耳動脈描出の検討。 第111回

日本耳鼻咽喉科学会総会 平成22年5月20-22日(仙台市)

3) Sato H, Mizukawa A, Kuwashima S, Nakasato T: Visualization of the Labyrinthine Artery and

its Branches by Using Gd-3T-MRI.

13th Korea-Japan Joint Meeting of

Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul, Korea, September 9-11, 2010

知的財産権の出願・登録状況

なし

症例	撮影条件	内耳動脈	総蝸牛動脈
1. 35歳 男性	パターン1	R(O)L(X)	R(O)L(X)
2. 35歳 男性	パターン1	R(O)L(X)	R(O)L(X)
3. 35歳 男性	パターン1	R(X)L(X)	R(O)L(X)
4. 34歳 男性	パターン1	R(X)L(X)	R(X)L(X)
5. 37歳 男性	パターン2	R(O)L(O)	R(O)L(O)
6. 31歳 男性	パターン2	R(X)L(X)	R(X)L(O)
7. 28歳 男性	パターン2	R(X)L(X)	R(O)L(X)
8. 43歳 男性	パターン2	R(X)L(X)	R(X)L(X)
9. 36歳 男性	パターン2	R(X)L(O)	R(O)L(O)
10. 31歳 男性	パターン2	R(O)L(X)	R(X)L(X)
11. 27歳 男性	パターン2	R(X)L(O)	R(X)L(X)
12. 28歳 男性	パターン2	R(X)L(X)	R(X)L(O)
平均 34.9歳		24 耳中 7 耳 (29.2%)	24 耳中 10 耳 (41.7%)

表. 1 内耳動脈・総蝸牛動脈 造影結果

Vogt-小柳-原田病に伴う聴力障害の診断と予後

分担研究者：福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）
共同研究者：小原 修幸（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）
共同研究者：武市 紀人（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）
共同研究者：藤原 圭志（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）

研究要旨

Vogt-小柳-原田病（以下原田病）はメラノサイトを標的とする自己免疫疾患と考えられているが、詳細については依然不明なところも多い疾患である。難聴の有無の判定については、当疾患による難聴が軽度で両耳発症であることも多く、特に加齢に伴う聴力障害と区別することが困難であることを度々経験する。今回我々は当疾患に伴う聴力障害の診断を正確に行うための試みとして、聴覚的検討を行った。

対象は1996年から2010年12月までに北海道大学病院眼科において原田病と診断され鼓膜所見正常で聴覚・前庭機能障害の既往が無い71例142耳を対象とした。全例に対してステロイド投与前（初診時）に難聴・耳鳴・めまい等の自覚症状の有無について問診および診察を行い、純音聴力検査・平衡機能検査等を施行した。初診時の250-4000Hz5周波数平均聴力レベルが25dBを超えるものは全体の48%であった。

予後規定因子として初診時平均聴力、年齢、自覚症状の有無について検討したところ、初診時聴力の改善がみられた群で有意に聴力が低かった。

原田病による聴力障害は比較的予後良好であるが、聴力に変化がみられない症例に対する対応を今後検討したい。また、難聴の自覚症状のない群でも、約半数の症例で聴力の改善がみられており、両耳とも聴力低下を来している症例では診断に苦慮するため、今後診断基準の作成などが必要と考える。

研究目的

原田病は感冒様症状や頭痛・耳鳴などに続いて両目にほぼ同時に出現するぶどう膜炎による視力障害を生じる疾患であるが、これに前後して髄膜刺激症状、毛髪の脱落・白変といった多彩な全身病変を呈する疾患であり、難聴・めまいといった蝸牛前庭神経症状も高率に合併することが知られている。当疾患はメラノサイトを標的とする自己免疫疾患と考えられているが、詳細については依然不明な

ところも多い疾患である。第2回 vogt-小柳-原田病国際ワークショップ（2001）において作成された原田病診断基準によると、蝸牛症状の有無が項目として盛り込まれており、本疾患の診断において聴覚・前庭系の評価は重要な位置を占めている。

今回我々は原田病患者に対して聴覚的な検討を行い、当疾患についての診断と予後に関して考察した

研究方法

1996年から2010年12月までに北海道大学病院眼科において原田病と診断され、鼓膜所見正常で聴覚・前庭機能障害の既往が無い71例142耳を対象とした。

ステロイド投与前（初診時）に難聴・耳鳴・めまい等の自覚症状の有無について問診および診察を行い、純音聴力検査・平衡機能検査・歪成分耳音響放射(DPOAE)検査を施行した。さらにステロイド投与開始後、プレドニゾン30mg/dayまで漸減された時点（平均25.1日後）に純音聴力検査を再度行った。

研究結果

初診時の自覚症状の内訳は、難聴25%、耳鳴42%、めまい6%であった。5周波数(250, 500, 1k, 2k, 4kHz)平均聴力レベルが25dBを超えるものは全体の48%(52耳)であった。平均聴力レベルが25dB以上のものを聴力障害ありと診断して、オーディオグラム上の聴力型による分類を行った。難聴または耳鳴の自覚症状があった群となかった群に分けて検討すると、自覚症状のあった群の聴力型は、高音障害型が45%、水平型が37%、山型が11%であり、低音障害型のオーディオグラムを呈する症例はなかった。自覚症状のない群では高音障害型が69%、水平型が25%、山型が6%であった。

ステロイド投与開始後、プレドニゾン30mgまで漸減した時点での聴力改善度を突発性難聴の聴力回復判定基準(1984年厚生労働省急性高度難聴調査研究班による)をもとに分類し、平均聴力が20dB以内になったものを治癒、30dB以上回復したものを著明回復、10dB以上30dB未満回復したものを回復、10dB未満の回復で

あったものを不変とした。その結果、難聴の自覚症状があった群では治癒・著明回復・回復をあわせると75%(26耳)で聴力の改善がみられた。自覚症状がなかった群で聴力の改善がみられたものは47%(19耳)であった。

ステロイド投与前後での聴力と視力の相関を(図2)に示した。ほぼすべての症例でステロイド投与後に視力・聴力ともに改善していたが、相関係数は0.31であり視力と聴力の改善度において明らかな相関はみられなかった。

予後規定因子について検討するため、初診時平均聴力・年齢・自覚症状の有無・耳鳴・めまい・眼振の有無について聴力改善群(40耳)と聴力不変群(22耳)を比較した。これらのうち初診時平均聴力のみでt検定で有意差を認め($p<0.05$)、聴力改善群の平均聴力の聴力低下が大きかった。

原田病は突発性難聴などの他の感音難聴と比較して、難聴の自覚症状を生じることが少ないとされており、難聴の自覚症状が無い症例は原田病に伴う聴力障害を診断することが困難なことがある。初診時平均聴力で25dB以上の症例でステロイド投与後に10dB以上聴力が改善した症例は79%であり、診断の参考になると考えられる(図3)

考察

本邦における原田病の罹患率は人口100万人あたり6.3人であり、比較的稀な疾患である。原田病における難聴の発生頻度はこれまでの報告例では44-78%と幅が大きく、難聴の基準が明確でないことから報告者によって難聴と判定される症例が異なることや、本症に合併する難聴

が比較的軽度で無自覚性のものが多いということが考えられるが、症例数が比較的多い土田らの報告では聴力低下を認めた症例は78%、木村らによると77%とされている。今回の検討では48%に聴力低下を認めており、原田病の発症の際には比較的高率に難聴を伴うことが示唆される。

原田病は眼症状が他の症状に比べて激烈であることから、当疾患の治療は眼科主体で行われている。原田病の診断は典型的には夕焼状眼底を示す眼底所見をはじめとした眼科的検査で診断がつくことが多いが、典型的な所見を示さない症例も少なからず存在しており、特に病初期の段階では眼症状のみで診断できない症例もある。このような場合に蝸牛症状等の眼外症状の有無が重要になる。耳鼻咽喉科において原田病に伴う難聴を診断する際、外来受診時には既に聴力低下を来していることが多く、両耳発症が多いことや初診の患者がほとんどであり比較するオーディオグラムが存在しないことが多いことから、その難聴が原田病発症に伴うものであるのか判断に苦慮することがしばしばある。さらに、聴力型が高音障害型・水平型・山型と多彩であることも診断を難しくしている。特に、自覚症状のない群では高音障害型が69%とより多くの割合を占め、これらの中に加齢による感音難聴を含んでいることが推測される。

原田病に伴う難聴には現在のところ具体的な診断基準が存在していない。前述した国際ワークショップにおける診断基準では蝸牛症状を耳鳴の有無で判定しているが、本研究では耳鳴の有無は予後に影響を与えないという結果であった。本

症は発生頻度が低いということもあり耳科学的なデータが乏しく、多彩な聴力像を示すということが診断を難しくしているが、本症の精度の高い診断のためには今後症例を重ねて検討を続け、診断基準作成の参考となるデータの収集が望まれる。

結論

当科を受診した原田病患者の58.3%に難聴・耳鳴の自覚症状を伴い、平均聴力が25dBをこえる症例は48%であった。ステロイドの投与によって、難聴の自覚症状があった症例は75%、自覚症状がない症例であってもステロイド投与で47%の症例において聴力が回復した。本症の診断において、自覚症状がない症例では既存の感音難聴症例（加齢性難聴など）が疑われても、聴力が改善する症例が少なからず存在するためステロイド投与による聴力変化の経過を追う必要があると思われる。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

小原修幸, 武市紀人, 津布久崇,
柏村正明, 福田 諭

Vogt-小柳-原田病における聴力障害
の診断と予後規定因子の検討

Otol Jpn 18: 670-674, 2008

2. 学会発表

小原修幸, 武市紀人, 津布久崇,
福田 諭

原田病における聴力障害診断困難例
の検討

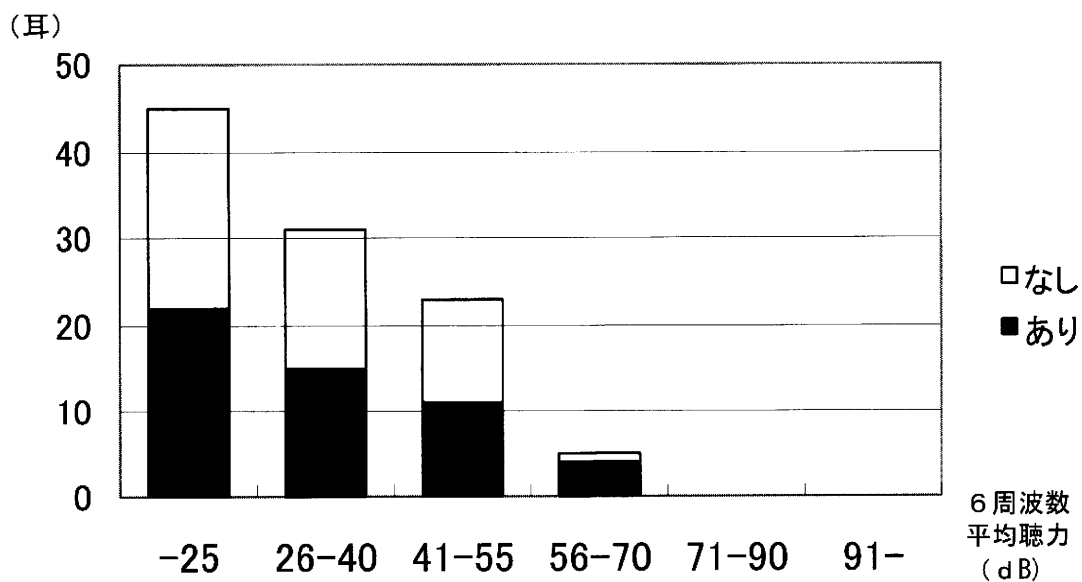


図1 初診時5周波数平均聴力と自觉症状の有無

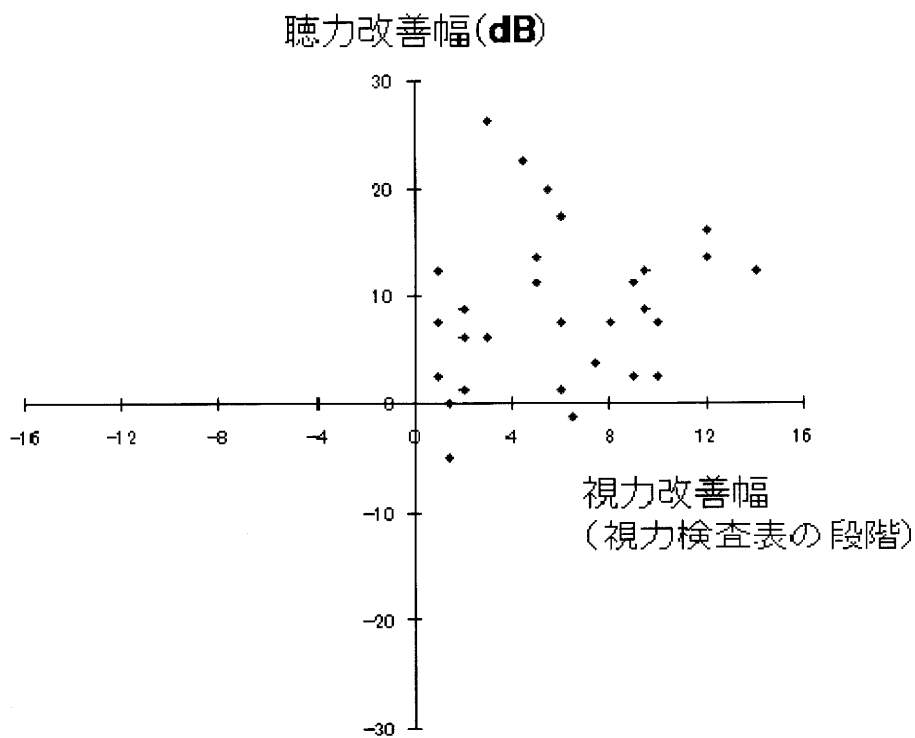


図2 ステロイド投与後の聴力と視力の改善幅の相関 ($r=0.31$)

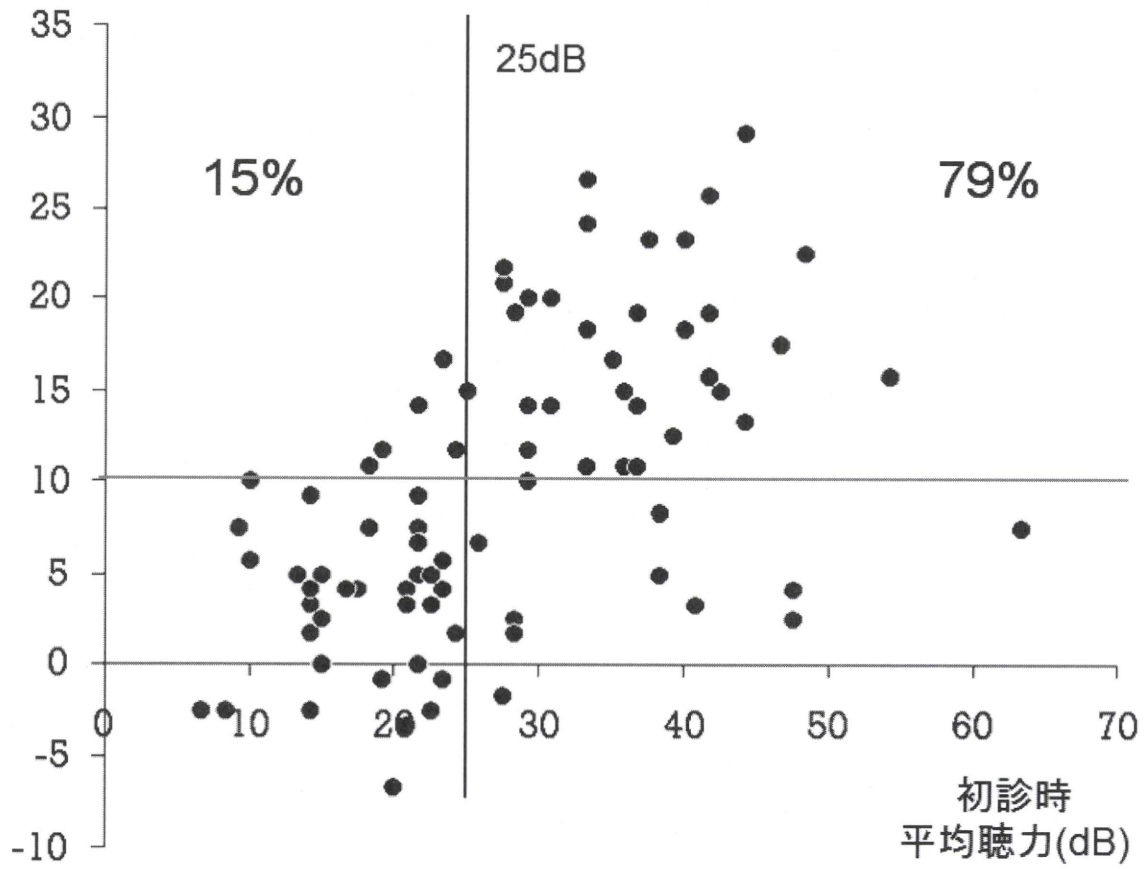


図3 初診時平均聴力と聴力改善幅(dB)の相関

ファブリー病患者における感音難聴

研究分担者：中島 務（名古屋大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：山本浩志（名古屋セントラル病院耳鼻咽喉科）

共同研究者：坪井一哉（名古屋セントラル病院血液内科）

研究要旨

ファブリー病は、X連鎖性遺伝性糖脂質代謝異常症である。 α -ガラクトシダーゼ A(α -GAL)の欠損により細胞内に蓄積されるグロボトリアオシルセラミド(GL-3)は、各臓器でさまざまな障害を引き起こすことが知られている。本研究では、ファブリー病患者31名（男性13名、女性18名）に対し、聴覚、平衡機能に関する問診と聴覚検査（純音聴力検査：PTA, ティンパノメトリ）を行い、加齢と聴力閾値の変動の関連を調査した。31例中、突発性難聴をきたした患者が2名あった。ファブリー病患者は、日常的に聴覚、平衡覚に異常を経験し、時に高度の聴覚障害を発症する可能性があることが推測された。また、聴力検査結果では、加齢と聴力閾値の上昇に関連があり、聴力障害の主体は高音障害型感音難聴であることが示された。更に、難聴の進行は、男性（ヘミ接合体）の方が女性（ヘテロ接合体）に比べ速い傾向であった。

索引用語：ライソゾーム病, α -ガラクトシダーゼ A(α -GAL), グロボトリアオシルセラミド(GL-3), 純音聴力検査 (PTA), ティンパノメトリ

研究目的

ファブリー病とは、ライソゾーム（リソソーム）加水分解酵素の1つ α -ガラクトシダーゼ A(α -GAL)の欠損や活性低下によって引き起こされる遺伝性糖脂質代謝異常症である¹⁾。本邦での発生率は4万人に1人と推定され、現在、約400人がファブリー病と診断されている。その病態は、細胞内で糖脂質の加水分解が滞り、全身の血管壁、特に血管内皮細胞や、一部の神経系などにグロボトリアオシルセラミド(GL-3)が蓄積することによって脳神経疾患（脳梗塞）、心機能障害（心肥大、心不全）、腎機能障害（腎不全）等を発症す

る¹⁾。さらに耳鳴、難聴、眩暈等の第8脳神経障害も健常人と比較し高率に合併し患者のQOLに大きく影響することが近年、注目されている^{1),2),3)}。遺伝子座はX染色体(Xq21.33-q22)で、現在、数多くの α -GAL 遺伝子変異が報告されているが、今のところ遺伝子型(genotype)と表現型(phenotype)の関連性を結びつける hot spot は明らかにされておらず、また、遺伝形式はX連鎖劣性遺伝であるにも関わらず、男性（ヘミ接合体）と同様に保因者である女性（ヘテロ接合体）にも多彩な症状を発症することが知られている¹⁾。今日までにファブリー病患者の聴覚障害

に対する大規模調査研究は、欧米においてわずかに報告されているが^{2),3)}、本邦においては、若年者から中高年者までの聴覚障害の傾向を調査した報告は、これまでほとんどない。今回、我々は、治療中または、定期フォローアップ中のファブリー病患者 31 名（男性 13 名、女性 18 名）において、聴力障害がどのようにおこるか検討しようとした。

対象と方法

対象:平成 21 年 4 月 1 日から平成 22 年 3 月 31 日までに我々が診察したファブリー病患者 31 名である。その内訳は、男性 13 名、年齢 (M±SD) = 32.4±10.7、女性 18 名、年齢 (M±SD) = 50.9±14.1 である。ファブリー病の診断は、遺伝子解析により遺伝子変異の確認されたもの、または酵素活性検査で α -ガラクトシダーゼ A (α -GAL) の活性低下を認めたものとした。

方法:全患者に対し耳鳴、難聴、眩暈等の既往についての問診と耳内の診察を行った後、聴覚検査（純音聴力検査：PTA、ティンパノメトリ）を実施した。加齢による聴力閾値変化を見るために、突発性難聴の既往者（2 名）を除いて 10 代から 60 代までの男性女性をそれぞれ 10 歳間隔で各年代（年齢：11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70）に分け、各周波数（125, 250, 500, 1k, 2k, 4k, 8kHz）の平均聴力閾値を求めた。また、各年代間での有意な閾値上昇を調べるため統計学的な比較検討も行った。

使用機器:純音聴力検査 (PTA) には、RION 社製、オーディオメータ AA-78 を、ティン

パノメトリ検査には、RION 社製、インピーダンスオーディオメータ RS-33 をそれぞれ用いた。

統計解析:加齢と聴力閾値の上昇に相関があるか検討するために年齢と各周波数での聴力閾値の散布図を作成し相関係数 r を求めた。

結果

問診により聴覚、平衡覚に異常を自覚した患者数を表 1 に示す。男性（ヘミ接合体）ばかりでなく女性（ヘテロ接合体）でも、耳鳴、難聴、眩暈などの多彩な症状を経験していることがわかる。また、突発性難聴の既往も男性女性共に認めることからファブリー病患者は、日常的に聴覚、平衡覚の異常を経験し、時に高度の聴覚障害を発症する可能性があることが推察された。耳内の診察とティンパノメトリ検査で異常を認めたのは、男性 1 名のみで、左側の滲出性中耳炎と右側に突発性難聴の既往を有し、ティンパノグラムでは、左 C₂ 型、右 A 型であった。それ以外の 30 症例は、男性女性共に全例ティンパノグラム A 型であった。PTA データは、聴力閾値に気導-骨導差がないことを確認後、男性女性それぞれ、各年代（10 歳間隔で 10 代~60 代）で各周波数（125Hz~8kHz）の平均聴力閾値を図 1 に示す。なお、このグラフは、突発性難聴の既往のある患者（男性 1 名、女性 1 名）を除外している。図 1 に示すように加齢による影響は、主に高音領域（2~8kHz）において強く現れ、男性女性共に周波数が高くなるにつれて聴力閾値は上昇する傾向にあった。一方、低音領域（125~500Hz）

では、若年代から男性女性共に平均閾値が20dB付近と正常より悪い傾向であったが、加齢との相関は、高音領域ほど顕著ではなかった。20dBを正常聴力閾値の境界とした場合、男性で30歳代から8kHzで閾値の上昇を認め、女性においては、60歳代で他の年代と比べ全音域で明らかな閾値亢進が示された。分散図による年齢と聴力閾値の関係は、男性において高音3周波数(2k, 4k, 8kHz)で正の相関を認めたのに対し、低音3周波数(125, 250, 500Hz)の散布図では、明らかな加齢による相関は示されなかった(図2)。一方で女性においては、低音3周波数、高音3周波数共に年齢と聴力閾値の変動には正の相関を認めた(図3)。図4には突発性難聴の既往の有る2症例のPTAデータを示した。症例1は、31歳男性(ヘミ接合体)で右突発性難聴の既往により高音域に聴力障害があり、対側も滲出性中耳炎により低音部に気導-骨導差を認める。症例2は、右突発性難聴の既往を有する47歳女性(ヘテロ接合体)である。左聴力(健側)は、低音領域で軽度閾値の上昇を認めるが、高音領域は正常であるのに対して、右聴力(患側)は、全音域でスケールアウトであった。この2症例のようにファブリー病患者は、加齢性の聴力障害に加え突発性難聴など急性聴力障害を発症する場合がある。

考察

今回の研究で、ファブリー病患者31名(男性13名、女性18名)でも、加齢と聴力閾値の変化に関連があることが示された。難聴の進行は、男性(ヘミ接合体)の方

が女性(ヘテロ接合体)に比べ速く、これら結果は、欧米での過去の報告と類似するものであった^{2),3)}。欧米における過去の報告では、2002年にGermainらが、ファブリー病男性患者22名(年齢:19-64, 平均年齢:39歳)の調査で比較的若年代から高音領域の聴力閾値上昇が出現していることを報告している²⁾。一方、2006年Hegemannらの研究では、加齢により全周波数で閾値の上昇を認めるが、同世代健常者と比較した場合、低音領域の閾値上昇がファブリー病患者では特徴的であったと報告している³⁾。ファブリー病は、 α -ガラクトシダーゼA(α -GAL)の欠損や活性低下により細胞内(特に、血管内皮細胞、神経細胞、心筋細胞、腎細胞などにグロボトリアオシルセラミド(GL-3)が蓄積することでさまざまな臓器障害を発症する遺伝性疾患である¹⁾。内耳も血管条には、血管内皮細胞が豊富に存在する。また、コルチ器からラセン神経節には、音波を神経信号に変換し聴覚中枢へ伝えるために重要な有毛細胞や神経細胞が密集している。ファブリー病では加齢によりGL-3が、この血管条や有毛細胞、神経細胞に徐々に蓄積されることで加齢による難聴の進行が早く、時に急激な聴力の悪化が突発性難聴として起きやすいと思われる。

文献

- 1) Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 372:1427-1435, 2008.
- 2) Germain DP, Avan P, Chassaing A, et al.: Patients affected with Fabry

disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two consecutive hemizygous male patients. BMC Med Genet 3:1-10, 2002.

- 3) Hajioff D, Hegemann S, Conti G, et al.: Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 36:663-667, 2006.

表1

ファブリー病患者における聴覚障害の問診

	男性	女性
患者数	13名	18名
年齢	17-57	23-69
耳鳴	69.2%(9名)	42.1%(8名)
自覚的難聴	23.0%(3名)	36.8%(7名)
眩暈	23.0%(3名)	21.1%(4名)
突発性難聴	7.7%(1名)	5.2%(1名)

SLC26A4、ATP6V1B1、SIX1 変異による前庭水管拡大症の聴平衡覚所見

分担研究者：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（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：伊藤 卓（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：西尾 綾子（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：本田 圭司（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

前庭水管拡大症（EVA）を合併する *SLC26A4* 変異による DFNB4/Pendred 症候群 5 例、*ATP6V1B1* 変異による遠位尿細管性アシドーシス 1 例、*SIX1* 変異による BO 症候群（BOS3）2 例の聴平衡覚所見を検討した。*SIX1* 変異による BO 症候群 2 例は明らかな難聴の変動やめまいは認められず、これらの症状は EVA そのものよりも内耳 pH バランスの破綻が主因と考えられた。

研究目的

前庭水管拡大症（Enlarged vestibular aqueduct：EVA）は、最も頻度の高い内耳奇形である。EVA は、非症候群性遺伝性難聴 DFNB4、Pendred 症候群、BOR/BO 症候群、遠位尿細管性アシドーシスに合併する難聴、Waardenburg 症候群などの種々の疾患群に認められる。これまでに EVA の原因遺伝子としては、*SLC26A4*（DFNB4/Pendred 症候群）、*ATP6V1B1/ATP6V0A4*（常染色体劣性遺伝性 1 型遠位尿細管性アシドーシス）、*EYA1*（BOR1/BOS1）、*SIX1*（BOS3）の 5 つが同定されている。本研究の目的は、EVA における原因遺伝子ごとの聴平衡覚所見を明らかにすることである。

研究方法

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科を受診し、原因遺伝子が同定された EVA8 例（初診時年齢 11～29 歳、男性 1 例、女性 7 例）を対象とした（表 1）。内訳は、*SLC26A4* 変異による DFNB4 あるいは Pendred 症候群 5 例、*ATP6V1B1* 変異による遠位尿細管性アシドーシス 1 例¹⁾、*SIX1* 変異による BO 症候群（BOS3）2 例^{2), 3)}であった。EVA は BO 症候群の 1 例（症例 7）が片側性であったが、残りの 7 例は両側性で

あった。これらの症例に対して、難聴の進行・変動やめまいの有無、平衡機能検査所見について検討した。

なお、遺伝学的検査は、当施設倫理審査委員会承認のもと書面による同意の後に行なわれた。

結果

表 2 に聴覚所見を示した。全例が中等度から重度の両感音難聴を示し、多くの症例で低音域の気骨導差が認められた。*SLC26A4* 変異例では、5 例中 3 例が難聴の進行を、4 例は難聴の変動を自覚した。難聴の進行と変動の自覚のなかった 1 例（症例 2）は、幼少時から重度難聴の症例であった。一方、*ATP6V1B1* 変異 1 例は、難聴の進行と変動を自覚していた。しかし、*SIX1* 変異 2 例は、1 例（症例 7）で軽度の難聴の進行を認めたが、難聴の変動の自覚はなかった。

表 3 に平衡所見を示した。*SLC26A4* 変異例と *ATP6V1B1* 変異例では、全例が反復性の回転性めまいを自覚していた。頭位眼振は、*SLC26A4* 変異 4 例中 3 例に認められ、温度眼振検査は *SLC26A4* 変異 2 例中 1 例と *ATP6V1B1* 変異例で低下していた。一方、*SIX1* 変異例ではめまいの自覚はなく、頭位眼振検査、温度眼振検査は

施行した1例で異常は認められなかった。

考察

EVA は多彩な疾患群で認められるが、*SLC26A4* 変異による DFNB4/Pendred 症候群が代表的な疾患群である。DFNB4/Pendred 症候群例では難聴の進行・変動や反復性めまいが特徴的な所見とされ、この所見は EVA における特徴的所見として捉えられている可能性がある。今回の検討では、*ATP6V1B1* 変異による EVA 例では *SLC26A4* 変異による EVA 例と同様の聴平衡覚症状を示したが、*SIX1* 変異例では明らかな難聴の変動やめまいは認められなかった。これまでに BOR/BO 症候群では難聴の進行を示す例が認められることが報告されており、*SIX1* 変異例による BO 症候群でも同様の報告がなされている。しかし、我々が渉猟した範囲において、*SIX1* 変異例における難聴の変動やめまいに関する報告はなく、原因遺伝子が同定されていない BOR 症候群1例において両側の変動性難聴の報告があるのみである。従って、BOR/BO 症候群では EVA の有無に関わらず、難聴の変動やめまいを示すことはまれと考えられた。

Six 遺伝子は *Eya* 遺伝子などと共発現し、耳においてはその発生に大きく関与している。一方、内リンパ pH ホメオスタシスは、 H^+ と HCO_3^- が担っている。*SLC26A4* は HCO_3^- 透過性膜輸送タンパクであるペンドリンをコードし、*ATP6V1B1* 産生タンパクは H^+ ポンプ (B1-subunit of H^+ -ATPase) であり、両者とも内リンパ腔に面した位置に局在している。従って、*SLC26A4* 変異例や *ATP6V1B1* 変異例に認められる難聴の変動や反復性めまいは、EVA そのものよりも内耳 pH バランスの破綻が主因ではないかと考えられた。

結論

同じEVA症例でも原因遺伝子により聴平衡覚所見に差が認められた。EVA 症例に認めら

れる難聴の変動や反復性めまいは、内耳 pH バランスの破綻が主因と考えられた。

参考文献

1. Yashima T, Noguchi Y, Kawashima Y, Rai T, Ito T, Kitamura K: Novel ATP6V1B1 mutations in distal renal tubular acidosis and hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 1002-1008
2. Ito T, Noguchi Y, Yashima T, Kitamura K: SIX1 mutation associated with enlargement of the vestibular aqueduct in a patient with Branchio-Oto syndrome. *Laryngoscope* 2006; 116: 796-799
3. Noguchi Y, Ito T, Nishio A, Honda K, Kitamura K: Audiovestibular findings in a branchio-oto syndrome patient with a SIX1 mutation. *Acta Otolaryngol*, in press

健康危険情報

なし

研究発表

学会発表

1. 野口佳裕、伊藤 卓、西尾綾子、本田圭司、喜多村 健: *SLC26A4*、*SIX1*、*ATP6V1B1* 変異による前庭水管拡大症の聴平衡覚所見. 第55回日本人類遺伝学会、大宮、2010年10月29日
2. Noguchi Y, Ito T, Nishio A, Honda K, Kitamura K: Variable audiovestibular findings in patients with enlargement of the vestibular aqueduct caused by mutations of *SLC26A4*, *SIX1*, and *ATP6V1B1*. Sixth international symposium on Meniere's disease and inner ear disorders. November 15, 2010, Kyoto, Japan.

知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 対象

症例	年/性	遺伝形式	EVA側	原因遺伝子	変異	疾患
1	11/F	孤発	両		[p.H723R]+[p.H723R]	DFNB4
2	24/F	孤発	両		[p.H723R]+[p.H410R]	Pendred
3	26/F	孤発	両	<i>SLC26A4</i>	[p.723R]+[IVS15+5G>A]	Pendred
4	29/F	常劣	両		[p.H723R]+[p.H723R]	Pendred
5	24/F	孤発	両		[p.G439R]+[IVS5+1G>T]	Pendred
6	12/M	孤発	両	<i>ATP6V1B1</i>	[c.756_770del]+[c.1242_1243insC]	dRTA
7	18/F	常優	左	<i>SIX1</i>	[p.Y129C]	BO
8	21/F	常優	両		[p.Y129C]	BO

dRTA : 遠位尿細管性アシドーシス

表2 聴覚所見

症例	疾患	平均聴力レベル		発症年齢	難聴	
		右	左		進行	変動
1	DFNB4	53	72	3	左耳	両耳
2	Pendred	100	102	先天性	なし	なし
3	Pendred	103	103	先天性	両耳	両耳
4	Pendred	107	113	先天性	両耳	両耳
5	Pendred	108	98	先天性	なし	両耳
6	dRTA	72	67	3	両耳	両耳
7	BO	42	55	5	両耳 (軽度)	なし
8	BO	43	45	6	なし	なし

表3 平衡所見

症例	疾患	めまい		頭位眼振	温度眼振	
		性質	反復		右	左
1	DFNB4	回転性	有			
2	Pendred	回転性	有	-		
3	Pendred	回転性	有	+	33	29
4	Pendred	回転性	有	+	8	3
5	Pendred	回転性	有	+		
6	dRTA	回転性	有	-	14	17
7	BO	なし				
8	BO	なし		-	51	29

温度眼振の数字は最大緩徐相速度 (° / 秒)

遺伝性難聴例を対象としたミトコンドリア DNA 変異網羅的検出法による遺伝子解析 第2報

分担研究者：喜多村 健（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：加藤 智史（東京都健康長寿医療センター耳鼻咽喉科）
共同研究者：野口 佳裕（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：西垣 裕（東京都健康長寿医療センター健康長寿ゲノム探索）
共同研究者：田中 雅嗣（東京都健康長寿医療センター健康長寿ゲノム探索）

研究要旨

遺伝性難聴が疑われた患者 373 人の血液から抽出した DNA に対し、主要 32 種類のミトコンドリア DNA 変異の網羅的解析を施行した。結果は、7444G>A と 7472insC を 1 人ずつで検出した。この 2 名は難聴以外の症状を有さなかった。これらの結果からこの網羅的解析方法の有用性が確認され、同時に未診断の変異の存在が示唆された。

研究目的

遺伝性難聴例に対して、ミトコンドリア DNA 変異のスクリーニングを行う。

研究方法

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科難聴外来で遺伝性難聴の疑いと診断された 373 人の血液から抽出した DNA に対し、以前我々はミトコンドリア DNA の主要 32 変異（シリーズ A）の網羅的解析を施行しこの結果を報告した。今回我々は別の代表的な 32 変異（表 1）の網羅的解析を行った。最初にビオチン標識プライマーを用いた 28-plex PCR により、mtDNA のほぼ全領域を増幅した。次にミトコンドリア DNA 変異の網羅的解析法として用いる蛍光ビーズ・アレイ PCR-Luminex®法（以下、Luminex 法）を施行した。これは、多項目の Assay を 1 本のマイクロチューブ内で緩衝液に懸濁した状態で、同時に行う多項目同時解析手法である。2 種類の蛍光色素が異なる割合で配合された直径 5.6 ミクロンの微小なポリエチレンビーズ上に各変異の塩基配列に特異的なオリゴヌクレオチドプローブが共有結合によって結合されている。これらの蛍光ビーズと multiplex PCR 産物を 1 本のマイクロチュ

ーブ内でハイブリダイゼーションさせた後、ストレプトアビジン-フィコエリスリン (SA-PE) を添加し、ビオチン-ストレプトアビジン複合体形成反応を行った。その後 Luminex 法により、ビーズ上のフィコエリスリン蛍光値の測定と蛍光ビーズの判別をフローメトリーで行った。この方法を用いると、蛍光ビーズに共有結合したプローブの種類により、ミトコンドリア DNA の 32 変異の有無を数時間以内に判定することが可能であった。

（倫理面への配慮）

本研究は東京都健康長寿医療センター健康長寿ゲノム探索チームと共同で実施した。また血液採取と DNA 抽出および遺伝子解析は、書面による患者の承諾を得た上で、東京医科歯科大学の倫理委員会により承認されている。

結果

373 例の解析にて検出されたミトコンドリア遺伝子変異の結果を表 2 に示した。Luminex 法で遺伝子変異が検出された検体については、引き続きシーケンサーによる解析を施行

し、変異の有無を確認した。

考察

難聴はミトコンドリア病患者において広く見られる症状である。以前我々は代表的な 1555A>G 変異や 3243A>G 変異を含むシリーズ A の解析の結果を報告し、またその際想定されなかった変異も検出した。今回のシリーズ B の主要 32 変異の解析においても 7444G>A と 7472insC を 1 人ずつに検出した。7444G>A はアミノグリコシド投与と関連した難聴やレーバー病の secondary mutation としての報告があるものの、この患者にその投与歴や視力障害の症状は無かった。7472insC は進行性ミオクローヌステんかんなどとの関連の報告があるが、この患者では難聴以外の症状は認めなかった。またシリーズ B に含まれる変異の中で難聴の原因として報告された 7445A>G や 7511T>C 変異は 373 人には検出されなかったが、これら変異の頻度は 1555A>G 変異などより低いと考えられた。

結論

我々は遺伝性難聴が疑われた 373 人のミトコンドリア DNA 変異の網羅的解析を施行した。本法は、ミトコンドリア病における主要な 32 種類の DNA 変異を同時に解析し、数時間以内に全ての結果を得ることができるため、診断においてや疫学的研究に有用であると考えられた。

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

塩基部位 (m.)	塩基変異	アミノ酸変異	遺伝子	疾患
4269	A>G		MT-TI	乳児致死型心筋症
4295	A>G		MT-TI	肥大型心筋症
4298	G>A		MT-TI	慢性進行性外眼筋麻痺/多発性硬化症

MELAS, mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; AMDF, ataxia, myoclonus, and deafness; NARP, neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa; ESOC, epilepsy, strokes, optic atrophy, and cognitive decline; MERRF, myoclonic epilepsy and ragged-red fibers.

表1 網羅的解析法の対象としたミトコンドリア病の主要な32変異(シリーズB)

4300	A>G		MT-TI	心筋症
4320	C>T		MT-TI	肥大型心筋症
4332	G>A		MT-TQ	MELAS/脳筋症
5537	A>insT		MT-TW	リー症候群
5698	G>A		MT-TN	慢性進行性外眼筋麻痺
5703	G>A		MT-TN	慢性進行性外眼筋麻痺
5814	T>C		MT-TC	脳症
7443	A>G	Ter-G	MT-CO1	難聴
7444	G>A	Ter-K	MT-CO1	レーバー病/難聴
7445	A>C	Ter-S	MT-CO1	難聴
7445	A>G	Ter-Ter	MT-CO1	難聴
7472	C>insC		MT-TS1	進行性ミオクロームスてんかん/AMDF
7497	G>A		MT-TS1	ミトコンドリア筋症
7510	T>C		MT-TS1	難聴
7511	T>C		MT-TS1	難聴
7512	T>C		MT-TS1	進行性ミオクロームスてんかん/MERRF + MELAS
8993	T>C	L>P	MT-ATP6	NARP/リー症候群
8993	T>G	L>R	MT-ATP6	NARP/リー症候群
9997	T>C		MT-TG	肥大型心筋症
10010	T>C		MT-TG	進行性ミオクロームスてんかん
10158	T>C	S>P	MT-ND3	リー症候群
10191	T>C	S-P	MT-ND3	ESOC/リー症候群
10197	G>A	A-T	MT-ND3	リー症候群/ジストニア/脳梗塞
12147	G>A		MT-TH	MERRF + MELAS/脳浮腫
12297	T>C		MT-TL2	拡張型心筋症
14568	C>T	G-S	MT-ND6	レーバー病
14709	T>C		MT-TE	ミトコンドリア筋症+糖尿病、難聴
14710	G>A		MT-TE	脳筋症
15243	G>A	G>E	MT-CYB	脳筋症 + 網膜症 肥大型心筋症

ミトコンドリア DNA 変異	例数
7444G>A	1
7472insC	1

表2 373 症例の解析にて検出されたミトコンドリア DNA 変異