

201024113A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

Usher 症候群に関する調査研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一
平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Usher 症候群に関する調査研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 研究班名簿	3
II. 総括研究報告	
Usher症候群に関する調査研究	6
宇佐美 真一	
(資料) 症例登録用紙	13
III. 分担研究報告	
アッシャー症候群の頻度について	
-海外の報告と本邦で行ったアンケートからの頻度-	19
岩崎 聡	
岩手医大におけるアッシャー症候群調査研究収集症例の	
検討	25
佐藤 宏昭	
Usher症候群を当初疑った3症例に関する研究	28
古屋 信彦	
人工内耳埋込術を必要とした高度難聴を有するUsher症候群の	
一例	33
石川 浩太郎	
日本医科大学におけるUsher 症候群	38
池園 哲郎	
Usher症候群に対する両側人工内耳の有用性に関する研究	45
東野 哲也	

当科におけるアッシャー症候群症例の検討	48
内藤 泰	
Usher症候群との鑑別を要する症候群についてPHARC症候群の一例から	52
福島 邦宏・熊川孝三	
本邦におけるアッシャー症候群タイプ1患者の遺伝子解析	55
中西 啓	
IV. 診断基準 (試案)	60
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	63
VI. 研究成果の刊行物・別刷	67

I. Usher 症候群に関する調査研究班

研究班名簿

平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

Usher 症候群に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	宇佐美真一	信州大学医学部耳鼻咽喉科	教 授
研究分担者	工 穰	信州大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	岩崎 聡	信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座	教授
	村田 敏規	信州大学医学部眼科学講座	教授
	熊川 孝三	虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター	部長
	東野 哲也	宮崎大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野	教授
	佐藤 宏昭	岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座	教授
	古屋 信彦	群馬大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座	教授
	武市 紀人	北海道大学医学部附属病院耳鼻いんこう科	講師
	石川浩太郎	自治医科大学医学部耳鼻咽喉科	講師
	池園 哲郎	日本医科大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	内藤 泰	神戸市立医療センター中央市民病院	副病院長
	福島 邦博	岡山大学医学部耳鼻医員効果	講師
	鎌谷 直之	理化学研究所ゲノム医科学研究センター	センター長
研究協力者	加我 君孝	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター	名誉センター長
	阿部 聡子	虎の門病院 耳鼻咽喉科	非常勤医師
	小林有美子	岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座	非常勤医師
	長井今日子	群馬大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座	助教
	中西 啓	浜松医科大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	君付 隆	九州大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	大島 章	長野赤十字病院耳鼻咽喉科	医師
	西尾 信哉	信州大学医学部耳鼻咽喉科	研究員

II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

Usher 症候群に関する調査研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

平成 22 年度は、主に聴覚障害に対する治療実態を把握する事を目的に、日本耳鼻咽喉科学会の定める研修認可研修施設（全国 696 施設）に疫学調査票を送付し 259 施設より回答を得た。その結果、24 施設 54 名の患者の報告を得た。また、Usher 症候群患者の実態把握を行った結果、臨床的に大きく 2 つのタイプに分類可能であることが明らかとなった。また、それぞれのタイプの臨床的特徴と、治療実態を把握する事が可能となったため、臨床的特徴を基に診断基準と治療指針（案）を策定した。さらに Usher 症候群タイプ 2 患者を対象に *USH2A* 遺伝子の解析を行い 5 種類の新規遺伝子変異を見出した。

研究分担者：

工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科・准教授）、岩崎 聡（信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座・教授）、村田 敏規（信州大学医学部眼科・教授）、熊川 孝三（国家公務員共済組合連合会 虎の門病院耳鼻咽喉科・部長）、東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科・教授）、佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科・教授）、古屋 信彦（群馬大学大学院医学系専攻組織 高次機能統御系脳神経病態制御学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学・教授）、武市 紀人（北海道大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・講師）、石川 浩太郎（自治医科大学耳鼻咽喉科・講師）、池園 哲郎（日本医科大学医学部耳鼻咽喉科・准

教授）、内藤 泰（地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院・副病院長）、福島 邦博（岡山大学医学部耳鼻咽喉科・講師）、鎌谷 直之（理化学研究所ゲノム医科学研究センター・センター長）

研究協力者：

加我 君孝（独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター・名誉センター長）、君付 隆（九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・准教授）、中西 啓（浜松医科大学耳鼻咽喉科・医員）、大島 章（長野赤十字病院耳鼻咽喉科・医師）

A. 研究目的

Usher 症候群は、感音難聴と網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性の疾患である。Usher 症候群の患者は視覚・聴覚の重複障害となるため日常生活に多大な支障を来すため、QOL 向上のためには特別な支援が必要である。

我が国における Usher 症候群の有病率は、1978 年に人口 10 万人当たり 0.6 人と報告されていたが、研究分担者である岩崎らの報告では人口 10 万人に対し 6.8 人とされており、我が国における実態は未だ不明確であり、正確な実態把握が必要な状況である。

従来、視覚障害・聴覚障害とも効果的な介入法は無い状況であったが、近年人工内耳の発達により、聴覚障害に関しては医学的介入により QOL を改善することが可能となってきたため、治療指針の確立が望まれている。

本研究では Usher 症候群に関する疫学調査および遺伝子解析を行い、1) 日本における臨床疫学調査による疾患の実態把握および治療実態の把握、2) 遺伝子診断を組み合わせた新しい治療ガイドラインの確立を主な目的に研究を行った。

B. 研究方法

Usher 症候群患者の臨床像および治療法の把握を行い、診断基準および治療指針の策定を目的としているため、臨床疫学調査に先立ち、全国統一のフォーマットで調査を行うために調査項目の検討を行った。調

査項目としては、視覚症状に関する調査項目として、視力検査、眼底検査、ERG、視野検査および RP 診断時年齢を、聴覚症状に関してはオーディオグラム、自記オーディオメトリー、語音聴取、補聴閾値、補聴時語音聴力、DP-OAE、雑音下語音聴取能を、前庭機能評価としては、カロリック検査、眼振検査、重心動揺検査を加えるとともに合併症に関する問診を加え、聴覚・視覚障害だけでなく、疾患の全体像が分かるように項目の選定を行った。

また、Usher 症候群に対する介入法としては、視覚障害・聴覚障害とも適切な介入法は無い状況であったが、近年人工内耳の発達により、聴覚障害に関しては医学的介入により QOL を改善することが可能となってきたため、平成 22 年度は、主に聴覚障害に対する治療実態を把握する事を目的に、日本耳鼻咽喉科学会の定める研修認可研修施設（全国 696 施設）に疫学調査票を送付し回答の分析を行った。

また、共同研究施設より収集された遺伝子サンプルおよび臨床データを基に、遺伝子バンク及び臨床症状データベースを作成し、遺伝子解析の基盤整備を行うとともに、*USH2A*、*CDH23*、*MYO7A* の遺伝子解析を開始した。遺伝子解析は、各遺伝子のエクソン領域を PCR 法により増幅し、直接シーケンス法を用いて塩基配列を決定する方法を用いた。また、コントロールには信州大学の管理する遺伝子バンクのコントロール 200 名を用いた。

(倫理面への配慮)

研究にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施している。

C. 研究結果

(1) Usher 症候群患者の実態把握のための調査項目の検討

本研究では Usher 症候群患者の臨床像および治療法の把握を行い、診断基準および治療指針の策定を目的としているため、疾患の自然経過の把握と重症度の把握が必要である。平成 22 年度は、臨床疫学調査に先立ち、全国統一のフォーマットで調査を行うために調査項目の検討を行った。また、実際に全国の共同研究機関および研究協力機関より症例の収集を開始した。

(2) 網膜色素変性症患者の会との連携

網膜色素変性症の患者の会 (JRPS・日本網膜色素変性症協会) の会報に本研究班の研究内容と協力依頼の広告を行うとともに、日本網膜色素変性症協会全国大会にて研究内容の紹介と協力依頼を行った。患者の会との密接な連携関係が構築され実際に会報を見て研究協力のために来院する方も少しずつ得られており、来年度以降の継続により、患者の会経由でより多くの症例の収集が期待される。

(3) 患者実態把握のための臨床疫学調査

Usher 症候群に対する介入法としては、視覚障害・聴覚障害とも適切な介入法は無い

状況であったが、近年人工内耳の発達により、聴覚障害に関しては医学的介入により QOL を改善することが可能となってきた。平成 22 年度は、主に聴覚障害に対する治療実態を把握する事を目的に、日本耳鼻咽喉科学会の定める研修認可研修施設 (全国 696 施設) に疫学調査票を送付し 256 施設より回答を得た。その結果、24 施設 54 名の患者の報告を得た。患者の多くは先天性の高度難聴を呈する患者が多く、後天性・進行性の難聴を呈する患者は 9 名 (20%) であった。

(4) Usher 症候群患者の臨床的特徴および治療実態の把握

本年度の調査により、Usher 症候群患者全体の特徴として、日本においても海外の報告と同様に、大きく 2 つのタイプに分類可能であることが明らかとなった。

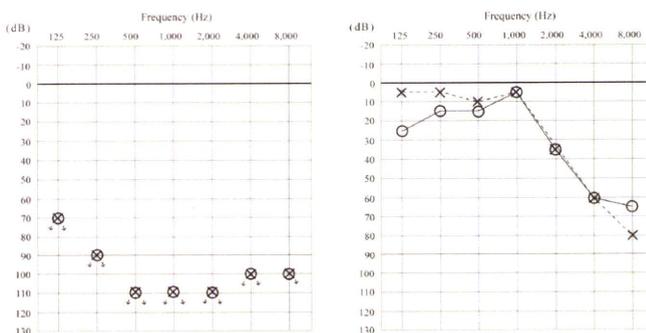


図 1 典型的な Usher 症候群患者の聴力像

日本においても、海外の報告と同様、臨床症状の異なる 2 タイプに分類が可能である。左は典型的な Usher 症候群タイプ 1 の患者の聴力像で、37 歳の時点で完全にスケールアウトの聴力である。右図は典型的な Usher 症候群タイプ 2 の患者の聴力像を示す。59 歳の時点で高音部分のみに難聴が認められ、精査を行うまで本人に難聴の自覚症状はなかった。(Usami et al., unpublished)

耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設（全国 696 施設）に疫学調査票を送付し 256 施設より回答を得た。その結果、24 施設 54 名の患者の報告を得た。Usher 症候群の罹患率頻度に関しては、従来 10 万人に 0.6 人程度～6.3 人程度とばらつきが大きい、今回の調査では耳鼻咽喉科ベースの調査であるため、Usher 症候群タイプ 1 の患者が多く、タイプ 2 の患者が少ない結果となり、10 万人に 0.6 人という報告と同程度の頻度であった。しかし、後述のように Usher 症候群タイプ 2 の患者の多くは進行性の難聴であるため耳鼻咽喉科を受診しておらず、そのために頻度が実際よりも低く出た可能性が考えられる。来年度以降では眼科ベースの疫学調査を実施することで、日本におけるより正しい罹患率頻度を把握することが可能となることが期待される。

また、本年度の調査により、Usher 症候群タイプ 1 症例では、10 歳頃までは高度難聴とめまいが症状であるため、主として耳鼻咽喉科でフォローされている患者が多いことが明らかとなってきた。近年、網膜色素変性に関しては、強い日光や紫外線が増悪要因であり、サングラスの装用等により進行を抑制できることが明らかとなってきたため、遺伝子診断などにより早期診断を行うことで網膜色素変性に対する予防的介入が可能と期待される。また、高度難聴に対しては、人工内耳による介入が有効であると考えられるが、現在人工内耳を装用している患者の多くは、網膜色素変性の進行により Usher 症候群であることが診

断された思春期以降に人工内耳を装用しており、言語獲得期以降の装用であるため、人工内耳を活用できていないケースが多い。今後、早期に診断を行い、早期より人工内耳を開始することで患者の QOL の大幅な向上が期待できるため、早期診断の手法および治療指針の確立が重要である。一方、Usher 症候群タイプ 2 のケースでは、網膜色素変性を自覚する思春期ごろより、主として眼科でフォローされている患者が多いが、高音障害型の難聴であるため難聴に関する自覚に乏しく難聴に気づくのが遅れ、適切な介入が遅れる例も多く認められるため、難聴の自覚の有無に関わらず網膜色素変性症患者の聴力の精査が必要であることが明らかとなってきた。

(2)Usher 症候群患者の遺伝子解析

海外の報告では、Usher 症候群は臨床症状から 3 つのタイプに分類されており、原因遺伝子の遺伝子座により 12 のサブタイプに分類されている。また、現在までに 9 つの原因遺伝子が報告されている。特に Usher 症候群タイプ 1 の原因遺伝子である *CDH23* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子のどちらも難聴の原因遺伝子変異としての報告もあり、遺伝子変異の種類によって Usher 症候群～先天性（後天性）難聴と幅広い臨床症状を示す一連の疾患群であると考えるのが妥当であろう。また、*CDH23* 遺伝子、*MYO7A* 遺伝子のどちらも内耳有毛細胞に発現していることより、同様に難聴の原因遺伝子変異としての報告されており内耳有毛細胞に発現が認め

られる *STRC* や *TRIOBP* などの遺伝子変異により新規の遺伝子変異が見つかる可能性が考えられる。

E. 結論

本年度までの研究成果により、主として耳鼻咽喉科を受診している Usher 症候群患者の実態把握を行った結果、臨床的に大きく2つのタイプに分類可能であることが明らかとなった。また、それぞれのタイプの臨床的特徴と、治療実態を把握する事が可能となった。医学的介入に関しては早期診断に基づいた適切な介入を行うことで、患者の QOL を向上させることが可能であることが明らかとなってきたため、遺伝子診断による早期診断手法の確立がますます重要なことが明らかとなってきた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Usami S, Moteki H, Suzuki N, Fukuoka H, Miyagawa M, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S, Jolly C.: Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region. *Acta Otolaryngol* 2010.(in press)
- [2] Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, Moteki H, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S Genetic backbrond of candidates for EAS (Electric-Acoustic Stimulation) *Audiological Medicine*. 8 : 28 -32. 2010

- [3] Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Takizawa Y, Hosono K, Mizuta K, Mineta H, Minoshima S. Mutation analysis of the MYO7A and CDH23 genes in Japanese patients with Usher syndrome type 1. *J Hum Genet*,2010. (in press)
- [4] Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Mizuta K, Mineta H, Minoshima S. Hair roots as an mRNA source for mutation analysis of Usher syndrome-causing genes. *J Hum Genet* 55: 701- 703,2010.
- [5] 中西啓、岩崎聡、瀧澤義徳、橋本泰幸、水田邦博、峯田周幸. 非典型的臨床症状を示した USH2A 遺伝子変異例 耳鼻臨床 103: 413-419, 2010.

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

なし

(参考資料) Usher 症候群に関する調査研究班 共通臨床調査用紙

Usher症候群に関する調査研究班症例登録用紙

ID番号 採血日 西暦 年 月 日性別 男 女

*採血してある場合にのみ記載

生年月日 西暦 年 月 日 歳

○問診調査項目

RPと診断された年齢 歳
 夜盲を自覚した年齢 歳
 視野狭窄を自覚した年齢 歳
 難聴を自覚した年齢 歳
 難聴と診断された年齢 歳
 白内障の有無 有 無 不明
 難聴の進行 有 無 不明
 聴力の変動 有 無 不明
 めまいの有無 有 無 不明
 補聴器の装用 有 無 不明
 (装用開始年齢 歳)
 人工内耳装用 有 無 不明
 (装用開始年齢 歳)
 内耳奇形(側頭骨CT) 有 無 不明
 甲状腺腫の有無 有 無 不明
 糖尿病 有 無 不明
 結核の既往 有 無 不明
 アミノ配糖体投与歴 有 無 不明
 騒音歴 有 無 不明

家系図

*同一家系内の他の症例も登録する場合は、家系図に10番号を記入。別添可
 *網膜色素変性がある症例は左半分、難聴は右半部分を黒色に塗る。

眼科での治療内容(概要)

初診時オーディオグラム(西暦 年 月 日)

最新の聴力オーディオグラム(西暦 年 月 日)

* ASSR, CORでも可、別添可

* ASSR, CORでも可、別添可

※裏面もご記入下さい。

※下記検査を実施している場合は検査結果のコピーを貼付してください(別添も可)。

自記オージオメリー(裸耳)(西暦 年 月 日)	語音聴力(裸耳)(西暦 年 月 日)
-------------------------	--------------------

補聴閾値 <input type="checkbox"/> 補聴器、 <input type="checkbox"/> 人工内耳(西暦 年 月 日)	語音聴力(補聴時)(西暦 年 月 日)
--	---------------------

現病歴・その他特記事項(特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入)

Usher症候群に関する調査研究班症例登録用紙 (2)

ID番号

○ 調査項目

DP-OAE (西暦 年 月 日)

雑音下語音明瞭度 (裸耳) (西暦 年 月 日)

頭部MRI所見 (西暦 年 月 日)

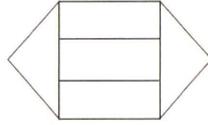
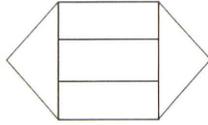
雑音下語音明瞭度 (補聴器装用) (西暦 年 月 日)

カリコリック検査 (西暦 年 月 日)

	右耳	左耳
水温 (°C)		
最大緩徐相速度 (deg/s)		
固視抑制率 (VS)		
持続時間 (sec)		

※下記検査を実施している場合は検査結果のコピーを貼付してください(別添も可)。

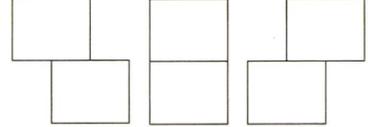
眼振検査(西暦 年 月 日)
注視眼振 自発眼振



頭位眼振



頭位変換眼振



重心動揺検査(西暦 年 月 日)

	開眼	閉眼
面積(cm ²)		
速度		
蜜集度		
左右中心		
面積ロンベルグ		



視力検査(裸眼) (西暦 年 月 日)

眼底検査 (西暦 年 月 日)



ERG (西暦 年 月 日)

視野検査 (西暦 年 月 日)

Ⅲ. 分担研究報告

アッシャー症候群の頻度について -海外の報告と本邦で行ったアンケートからの頻度-

分担研究者：岩崎 聡（信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座）
共同研究者：西尾 信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科）
宇佐美真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

網膜色素変性症は3,000～7,000に1人の頻度で見られる眼疾患で、感音性難聴が最も多い合併疾患である。その代表がアッシャー症候群になる。そのアッシャー症候群に関する頻度は多く報告されていないし、その頻度は報告によって異なっている。海外の報告では人口10万人に対し2.2から6.2人となっている。本邦では1978年の報告で10万人に対し0.6人と、極端に少ない。現状を把握するため、今回我々は日本網膜色素変性症協会の協力を得て、網膜色素変性症患者の難聴に関する調査を自覚症状をもとにアンケート調査し、その結果をもとに網膜色素変性症患者における蝸牛症状（難聴または耳鳴り）の頻度を検討した。蝸牛症状の自覚がある者（難聴の自覚：29.5%、耳鳴りの自覚：30.4%）43.0%、そのうち難聴の進行を自覚している者が44.9%、めまいの自覚があった者が56.5%であった。蝸牛症状の自覚年齢が60歳以下を対象に、人口10万人に対する頻度を計算すると7.2人であった。

A. 研究目的

本研究班では、全国の共同研究施設と協力しAll Japanの体制で、Usher症候群の臨床情報の収集を行い、罹患者数及び臨床像の把握、治療実態の把握を行い、Usher症候群患者の罹患頻度およびその臨床像を明らかにして行く事が目的の1つである。網膜色素変性症と感音難聴を伴うアッシャー症候群の本邦における有病率は1978年の報告¹⁾で人口10万人に対し0.6人となっている。これまで眼科を中心に網膜色素変性症（以下RPと略す）の全国調査は行われているが、耳鼻咽喉科の視点から難聴、平衡障害

に関して大規模な調査はこれまで行われていない。今回我々は日本網膜色素変性症協会の協力を得て、以前RP患者の難聴・耳鳴などについて自覚症状のアンケート調査を行ったので、そのデータをもとに蝸牛症状（難聴・耳鳴り）の頻度やRP+難聴者の本邦における有病率を検討した²⁾。

B. 研究方法

日本網膜色素変性症協会に所属している会員3,200名に対し、アンケート用紙を機関誌に同封して配布した。