

図1 家系図

情報の漏洩を防止する手順を遵守して行っている。

### C. 研究結果

病名が登録された RP 症例 33 例のうち、6-8 月の調査期間に眼科を受診したのは 15 症例だった。ほとんどの症例は、アダブチノール処方と医療補助に関する書類を作成するために受診していた。

耳鼻咽喉科受診に同意したのは、14 例で、拒否した 1 例は生来盲聾であり、Usher 症候群 1 型と思われた。14 例中 2 例は難聴を認めず、他の症例は軽度から中等度の難聴を認めた (表 1)。

難聴のある 1 例は兄が RP、父が難聴であり、遺伝外来の受診を希望し、遺伝学的検査を施行した (図 1 家系図)。その症例に関する詳細を以下に記す。

<症例> 47歳男性 網膜色素変性症 35

歳から夜盲症状あり、43 歳で RP と診断された。現在の視力は 0.1 (矯正視力 0.8) 視野狭窄あり。眼振検査では末梢性眼振 (水平回旋混合性眼振) を認めた。重心動揺検査ではロンベルグ率正常であった。聴覚障害の自覚は軽度で高音が聞きづらい程度だった。補聴器は装用していない。めまいは、たまに自覚する程度で、病歴上降圧剤変更で改善した (図 2)。

### D. 考察

今回の我々の検討から明らかになったことを簡潔に列記する。

1) RP 症例 15 例中 13 例に年齢相応以上の難聴が認められたことから、RP 症例の中には潜在的に難聴を合併する症候群 (Usher 症候群、Alstrom, Edwards, Gordon, Hersh, Young, Refsum, Coppeto-Lessell 等) がかなりの率で含まれている可能性が示された。今後年齢ごとの聴力正常値等を班員で共有

- 視覚：網膜色素変性症 35歳から症状  
43歳で診断  
視力0.1 矯正視力0.8 視野狭窄
- 眼振:末梢性、水平回旋混合性眼振
- 重心動揺 ロンベルグ率：正常
- 聴覚：高音が聞きづらい  
無治療・特に困っていることはない
- めまい：たまにある程度  
降圧剤変更で改善

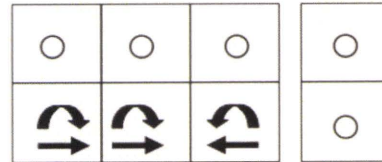
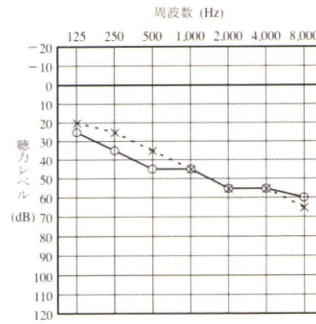


図2 47歳男性症例 臨床経過

していきたい。RP と難聴を合併する症候群の確定診断には遺伝子検査が必要であり、本研究班の意義は非常に高い。遺伝子検査で変異がみつければ、RP の進行について、めまいの発症について、難聴の進行・変動について情報提供が可能となる。

2) 眼球運動を指標として、固視、遮眼等の効果を加えることで、詳細な前庭機能を評価する方法では、その検査結果の判断は難しいことが従来から指摘されている。例えば、Blind Nystagmus はどの程度の視力障害が何歳からあれば生ずる、といった詳細な研究はなされておらず、たとえ RP 症例に眼振が見られたとしてもその病的意義、前庭機能障害の有無は判断しづらい。またロンベルグ率を算出してもその意義は視力正常者とは異なってくる。

Usher 症候群の前庭機能を評価することでタイプ分類をする場合には、症例の視力、視野障害、その発症年齢にも十分留意

することが必要である。

3) ほとんどの症例は、点眼薬アダプチノール処方と医療補助に関する書類を作成するために受診 医療に対する期待はうすい。Usher 症候群に関する下記の説明を行う事は医療従事者として視覚聴覚複合紹介のある患者さんによりよい医療を提供する第一歩となる。さらに遺伝子変異のタイプ別に適切な介入（難聴に対する治療・対応）方法・介入時期を提供していきたい。

<Usher 症候群に関する一般的説明>

- 1) Usher 症候群には下記の特徴があることが知られている。
  - 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疾患
  - 難聴と視覚障害を合併する疾患（約 40 種類 known）の約半数
  - 視覚・聴覚の重複障害となる
  - 難聴、視覚障害とも表現型には幅がある

- ・難聴・視覚障害とも進行性の経過をたどるケースが多い
- ・視覚障害に関しては効果的な治療法はない
- ・聴覚障害に関しては、補聴器・人工内耳の早期からの装用およびリハビリテーションの開始により、大きな改善が認められる可能性が高い

2) 疫学 900名～9000名。

3) 分類

タイプ1～3(症状の程度と発症時期により

分類: Smith 1994)

サブタイプ

タイプ1は6 (Type1B～1G)

タイプ2は2 (Type2A、2C)

タイプ3は1 (Type3A)

遺伝子

タイプ1: MYO7A, USH1C, CDH23,

PCDH15, SANS

タイプ2: USH2A, VLGR1, WHRN

タイプ3: USH3A

現在、上記の9個の原因遺伝子が同定されている。日本における各タイプの頻度等は明らかではない。

4) Usherのタイプ別の特徴

- ・タイプ1: 幼少期より高度難聴を呈す。めまい・ふらつきの自覚あり。視覚症状は10歳前後より生じる。
- ・タイプ2: 若年期より中等度の難聴、高音障害型の難聴を呈するケースが多い。

40-90dB。めまいなし。視覚症状は10代で夜盲、20代視野狭窄

- ・タイプ3: 難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。人種差あり。

## E. 結論

本研究班事業を推進することで、視覚・聴覚複合障害をもつ患者さんに医療サイドから貢献していきたい。RPと難聴を合併する症候群の確定診断には遺伝子検査が必要である。遺伝子検査で変異がみつければ、RPの進行について、めまいの発症について、難聴の進行・変動について情報提供が可能となる。遺伝子変異のタイプ別に適切な介入(難聴に対する治療・対応)方法・介入時期を提供していくことで、より良い厚生労働行政に貢献したい。

## F. 研究発表

1. 論文発表

<英文論文>

- 1) Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi S, Pawankar R, Baba S, Yagi T. CTP (Cochlin-tomoprotein) detection in the profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy. Acta Otolaryngol. 130(8):881-887, 2010.
- 2) Li L, Ikezono T, Sekine K, Shindo S, Matsumura T, Pawankar R, Ichimiya I, Yagi T. Molecular cloning of the *Coch* gene of guinea

pig inner ear and its expression analysis in cultured fibrocytes of the spiral ligament. Acta Oto-Laryngologica.130(8): 868-880, 2010.

- 3) Hosokawa S, Mizuta K, Nakanishi H, Hashimoto Y, Arai M, Mineta H, Shindo S, Ikezono T. Ultrastructural localization of cochlin in the rat cochlear duct. Audiol Neurootol. 15(4): 247-253, 2010.
- 4) Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Morizane T, Pawankar R, Watanabe A, Miura M, Yagi T. The performance of CTP detection test for the diagnosis of perilymphatic fistula. Audiol Neurootol. 15(3): 168-174, 2010.
- 5) 池園哲郎、清千鶴子、酒主敦子、小泉康雄、新藤晋、八木聰明 めまい及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼとアデノシン三リン酸二ナトリウムの治療効果比較 *Equilibrium Research* 69(1):16-26. 2010.

## 2. 学会発表

<シンポジウム>

- 1) 池園哲郎: シンポジウム 頭頸部外傷への対応 -聴器外傷- 第20回日本頭頸部外科学会 2010.1
- 2) 池園哲郎: シンポジウム 感音難聴とめまい: 病態はどこまで分かったか 外リンパ瘻 ~その確定診断がもたらす新

しい難聴・めまい診療~ 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 2010.5

- 3) 池園哲郎: シンポジウム めまいの新しい疾患概念 外リンパ瘻の確定診断法とその臨床像 第69回日本めまい平衡医学会学会 2010.11

<一般演題>

- 1) 関根久遠、池園哲郎、木村百合香、片岡遼平、椎葉 恭子、新藤晋、喜多村健、八木聰明、大久保公裕: 高齢者剖検例の内耳における microRNA の発現. 第20回日本耳科学会. 2010.10.
- 2) 松田帆、池園哲郎、新藤晋、関根久遠、椎葉恭子、八木聰明、大久保公裕: 人工内耳埋込術を施行した好酸球性中耳炎の1症例. 第20回日本耳科学会. 2010.10.
- 3) 新藤 晋、池園哲郎、岩崎聡、稲井俊太、八木聰明、大久保公裕: いわゆる“特発性外リンパ瘻”症例 15例の検討. 第20回日本耳科学会. 2010.10.

## G. 知的財産権の出願状況

・特許

(特許取得)

1. 【日本】発明の名称: 外リンパ瘻の検出方法

特許権者: 学校法人日本医科大学・三菱化学株式会社

発明者: 池園哲郎、八木聰明、大森彬

特許番号: 特許第4172777号(2008年8月22日)

公開番号：特開 2004-85552 (2004 年 3 月 18 日)

出願番号：特願 2003-182860 (2003 年 6 月 26 日)

2. 【日本】 発明の名称：耳治療用成型物  
特許権者：学校法人日本医科大学・株式会社高研

発明者：池園哲郎、八木聰明

特許番号：特許第 4172808 号 (2008 年 8 月 22 日)

公開番号：特開 2008-161545 (2008 年 7 月 17 日)

出願番号：特願 2006-356080 (2006 年 12 月 28 日)

3. 【外国 中国】 発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬

特許番号：ZL03815172.3 (2007 年 9 月 5 日)

公告番号：CN100335502-C(2007 年 9 月 5 日)

出願番号：03815172.3 (2003 年 6 月 26 日)

4. 【外国 オーストラリア】 発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬

出願番号：2003243985 (2003 年 6 月 26 日)

特許番号：2003243985 (2009 年 7 月 3 日)

特許申請状況

NO. 特許権者、発明者、特許番号等  
(特許申請中)

1. 【外国 アメリカ合衆国】 発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬

出願日：2003 年 6 月 26 日

出願番号：10/517,778

2. 【外国 EP (ヨーロッパ特許)】 発明の名称：外リンパ瘻の検出方法

特許権者：学校法人日本医科大学

発明者：池園哲郎、八木聰明、大森彬

出願日：2003 年 6 月 26 日

出願番号：03736265.4

(特許審査請求中)

1. 【日本】 発明の名称：眼振誘発装置

出願人：学校法人日本医科大学

発明者：加藤 政利、新藤 晋、野原 秀明、池園哲郎、八木聰明

特許出願番号：特願 2005-179515 (2005 年 6 月 20 日)

特許公開番号：特開 2006-346346 (2006 年 12 月 28 日)

審査請求日：2008 年 6 月 12 日

## Usher 症候群に対する両側人工内耳の有用性に関する研究

研究分担者 東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

Usher 症候群による高度難聴例に対し当科で人工内耳手術を行ったのは 3 症例で、そのうち 1 例は両側装用者である。本例の病歴は、16 歳時に難聴を自覚、両側ともに難聴が進行し、24 歳頃から補聴器装用を開始したが、35 歳時に右、翌年には左側の補聴器効果を失い、36 歳で失聴に至った。40 歳時に右人工内耳埋込み手術を施行し、術後の単音節聴取成績は人工内耳単独で 70%と良好であった。その後、網膜色素変性症が進行しほぼ全盲となった段階で、更なる聴覚情報獲得を希望したため、2009 年、53 歳時に左人工内耳埋込み術を施行した。現在、右側に ESprit 3G、左側に Freedom スピーチプロセッサを使用し、少なくとも自覚的には両耳聴効果を示唆する評価が得られている。

我が国においては人工内耳の両側装用について議論のあるところではあるが、Usher 症候群が聴覚障害と視覚障害が複合的に進行する特殊な病態であることから、両側人工内耳が正当化されるべき疾患の一つと考える。

### A. 研究目的

網膜色素変性症を合併する症候群性感音難聴例に対し当科で人工内耳手術を施行した症例は 3 例あり、そのうち 1 例は両側装用者である。この人工内耳両耳装用者の聴覚学的効果について検討したので報告する。

### B. 研究方法

症例：55歳の男性。16歳より進行性の両聴力低下を認め、1980年(24歳)より補聴器装用を開始。1991年(35歳)に右失聴し、1992

年5月(36歳)に左失聴となった。初診時聴力検査では両側の高度高音難聴を認め、1996年(40歳)に右人工内耳埋込み手術（コクレア社製N22）を施行した。術後の単音節聴取成績は人工内耳単独で70%と良好であった。その後、網膜色素変性症が進行しほぼ全盲となった段階で、更なる聴覚情報獲得を希望したため、2009年(53歳)に左人工内耳埋込み術を施行した。

この症例に対し、静寂下、騒音下の語音了解度（単音節正答率）、方向感検査を各

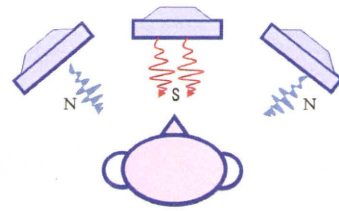
種条件下で施行した。

(倫理面への配慮)

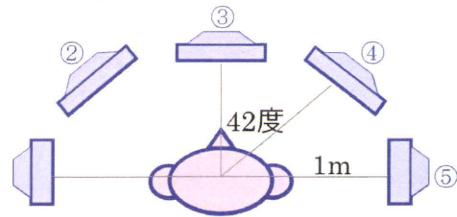
人工内耳は両側高度難聴例に対する標準的な治療法となっているが、両側装用については特殊な例に限られて行われているが本邦における現状である。視覚と聴覚ともに情報が遮断されるUsher症候群はこの特殊な例に相当すると考えられる。聴覚検査法は通常の神経耳科的診断過程の範囲内であり、検査や治療法への倫理的問題はないと判断した。

### C. 研究結果

静寂下での語音了解度検査では右側 70%、左側 75%に対し、両耳装用による成績は 80%とわずかに改善を認めた。その他騒音下での語音聴力検査では右耳 40%、左耳 60%、両耳 60%と従来の検査方法では十分な両耳装用の効果を示すことができなかった。しかし図 1 a のように語音を正面から、騒音を斜め前方より提示すると、単耳装用の場合には非装用側からの騒音負荷にて 50%であったのに対し、装用側側からの騒音負荷では 37.5%まで低下した。この条件で両耳装用を行うと、右前方からの騒音負荷にて 55%、左前方からの騒音負荷にて 45%と方向による騒音の影響がやや解消された。また方向感検査は図 1 b のように 5 個のスピーカーを用いて行い、それぞれのスピーカーからランダムに 2 秒持続のスピーチノイズを 50dB の強度で 20 回提示し、その正答率を求める方法で検証した。結果は右耳 35%、



a. 騒音下語音了解度検査：正面から語音(S)、斜め前方から騒音(N)を提示



b. 方向感検査

図 1 両耳聴効果の評価法

左耳 40%、両耳 45%であり、それぞれについて間違い角度の平均値を求めると右耳 38.4 度、左耳 38.1 度、両耳 36.6 度と、正答率・間違い角度ともに両耳装用の方が単耳装用よりも良い成績が得られたが、その差はわずかであった。両耳聴効果に関わる患者の主観的評価を表 1 に示す。

表 1 人工内耳両側装用後の自覚的評価

両耳では、パソコンの音声読み上げ速度を速くできる。
スーパー内での会話がスムーズ、騒音下での聞こえが改善昔のように、テレビの歌がよく入る。
大きく聞こえるが、やかましくはない、広がって太く入る感じ。
環境音(とくに自然の音)がよく入るので広がった感じ、片方では物足りない。
Freedomが7、3Gが3の割合と実感しているが、でも3Gをとると聞こえは半分以下になる。

### D. 考察

この症例は両側とも人工内耳成績がよい両耳装用者として両耳聴効果が期待された

が、これまでの検査成績から客観的な効果として示すには至っていない。単耳装用から両耳装用までの期間が13年と長く、しかも補聴器の併用もしていなかったこと、コード法の異なったプロセッサを使用していること、高度の視覚障害を伴っていることなどが複合して、両耳入力に対する中枢処理の復元が難しいのかもしれない。しかし、自覚的には、騒音下での会話聴取能の改善、加重効果、音楽聴取能など、両耳聴効果を示唆する評価（表1）が得られている。これらの自己評価が鋭敏に捕らえられるような両耳聴効果検査法の開発が必要と思われる。本例は両耳装用後まだ日が浅いので、聴覚中枢の可塑性による両耳聴効果の評価はもっと長期的観察から論じるべきと思われる。

## E. 結論

我が国においては人工内耳の両側装用について議論のあるところではあるが、Usher症候群が聴覚障害と視覚障害が複合的に進行する特殊な病態であることから、両側人工内耳が正当化されるべき疾患の一つと考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

東野哲也：人工内耳医療の動向—両側人工内耳と補聴器併用型人工内耳。耳鼻咽喉科・頭頸部外科 82(4)：267-274, 2010

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## 当科におけるアッシャー症候群症例の検討

分担研究者 内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院）

山崎博司（神戸市立医療センター中央市民病院）

### 研究要旨

当科を受診した Usher 症候群は 6 家系 6 名で、サブタイプの内訳は Type2 が 4 例、Type3 が 2 例であった。遺伝子診断を施行したのは type2 の 2 例のみで、現時点で結果は未報告である。これまでの報告では Type1 が Usher 症候群の 33～44%を占めるとされるが、当科で経過観察を行っている難聴者及び人工内耳装用者の中に Type1 は 1 例も認めなかった。この原因の一つとして、Type1 は幼少時より高度難聴を呈するのに対し、視覚障害は 10 歳前後と遅れて発症することが多いため、低年齢では臨床症状のみで Usher 症候群 Type1 と診断することは困難であることが考えられる。Usher 症候群の全容解明のためにも難聴の遺伝子診断の普及が望まれる。

### A. 研究目的

Usher 症候群は網膜色素変性症と感音難聴を合併する常染色体劣性遺伝性疾患であり、盲聾者の約半数を占めるとされる (Rosenberg, 1997)。Usher 症候群は視力と聴力の障害のためにコミュニケーションが著しく困難となることから、医学的に重要である。現在、Usher 症候群は視力障害と難聴・めまいの臨床経過から 3 つのサブタイプに分類され (Smith, 1994) それぞれの原因遺伝子が一部解明されている (Kremer, 2006)。しかし、Usher 症候群の内耳障害 (難聴及びめまい) を詳細に検討した報告は少なく、原因遺伝子と内耳障害の関連も不明な点が多い。本研究では、Usher 症候群の前庭・蝸牛機能を各種検査を用いて詳細に検討すると共に、遺伝子検査で原因遺伝子を同定し、原因遺伝子と内耳障害の関

連を検討する。

### B. 研究方法

当院及び他院眼科で網膜色素変性症と診断され、当院耳鼻科で両側感音難聴を認められた患者を Usher 症候群とした。平成 22 年 4 月から平成 23 年 1 月に当科を受診した 6 家系 6 名の Usher 症候群患者を対象に、家族歴、視力障害・難聴・めまいの発症時期と経過、他の合併症を聴取すると共に、蝸牛機能検査として純音聴力検査、語音弁別能検査、DPOAE を、前庭機能検査として眼振検査、カロリックテスト、VEMP を施行した。また、遺伝子カウンセリングを行い、同意を得られた患者に対して遺伝子検査を行った。

### C. 研究結果

1) 家族歴：

6名のUsher症候群患者の中に3親等以内に網膜色素変性症あるいは難聴の既往を認めるものはいなかった。

## 2) 難聴と蝸牛機能検査:

### 2-a: 純音聴力検査 (表1)

6人中4人 (Pt2、Pt3、Pt5、Pt6) は低年齢 (幼少時、及び6歳頃) から難聴を認めたが、いずれも発症時は軽度から中等度難聴であり、高度難聴のものはいなかった。このうちPt5は発症後10年で両側聾と急速に、Pt6は発症後30年で高度難聴と比較的急速に難聴が進行したのに対し、Pt2とPt3は発症後30~40年の現時点で平均聴力レベルは60dB程度と緩徐な難聴の進行を認めた。一方、他の2名 (Pt1、Pt4) はそれぞれ30歳代、50歳代で初めて難聴を自覚

し、難聴の進行も緩徐であった。

### 2-b: 語音聴力検査 (表1)

最高語音明瞭度はPt1、Pt2、Pt3、Pt4が両側とも85%以上と裸耳または補聴器装用下で充分会話が可能であったのに対し、Pt5とPt6は20%以下と極めて不良であり、いずれも人工内耳埋め込み術を施行した。

### 2-c: DPOAE (表1)

DPOAEは6名中5名で施行し、Pt4では不良ながらも反応を認めたのに対し、他の4名で反応を認めなかった。Pt4は平均聴力レベルが右35dB、左45dBと6症例の中では最も軽度の難聴であり内耳障害も軽微であったと考えられた。

表1

	年齢	性別	難聴の 発症時期	聴力 (dB)	右			左		
					最高語音 明瞭度 (%)	DPOAE の反応	聴力 (dB)	最高語音 明瞭度 (%)	DPOAE の反応	
Pt1	51	F	30歳頃	47.5	90	不良	48.8	95	不良	
Pt2	47	F	幼少時	60	85	不良	62.5	85	不良	
Pt3	37	F	幼少時	61.3	85	不良	66.3	85	不良	
Pt4	61	F	55歳頃	35	100	あり	45	100	あり	
Pt5	23	M	6歳頃	115	0	未施行	115	0	未施行	
Pt6	65	M	幼少時	91.3	20	不良	91.3	5	不良	

### 2-d: 人工内耳装用効果

Pt5、Pt6の人工内耳装用効果は、装用閾値がそれぞれ27.5dBと40.0dBで、単音節の語音弁別能はそれぞれ100% (CD: 装用10年) と40% (肉声: 装用10ヵ月) であった。

### 3) めまいと前庭機能 (表2):

6症例中Pt1のみでめまいの自覚を認めた。Pt1では50歳時に一日中持続する浮動感が出現、数ヶ月間持続するため神経内科で神経学的所見やMRIを含めた精査を行った結果、体幹失調に伴う中枢性めまいと

診断された。現在体幹失調の原因を精査中である。本症例の CCD カメラを用いた眼振検査では 3~5 分周期で振幅が増減する左向き自発眼振を認めた。しかし、カロリックテスト、VEMP では両側とも反応良好で左右差が無く、かつ ETT でサッケードを認めることから先天性眼振が疑われた。

他の 5 症例に関してはいずれも自発眼振を認めず、カロリックテスト、VEMP を行

った症例ではいずれも良好な反応が得られた。

#### 4) Usher 症候群のサブタイプ

6 症例の視力障害の発症時期はいずれも思春期以降であり (表 2)、難聴、めまいの臨床像と合わせると、Pt1~4 が Type2、Pt5 と Pt6 が Type3 と考えられた。Type1 に該当する患者は認めなかった。

表 2

	めまい	眼振	カロリック テスト	VEMP	視力障害	Usher subtype
Pt1	あり	左向き自発眼振	両側良好	反応あり	40 歳頃	Type2
Pt2	なし	なし	両側良好	両側良好	30 歳頃	Type2
Pt3	なし	なし	両側良好	未施行	15 歳頃	Type2
Pt4	なし	なし	両側良好	未施行	20 歳頃	Type2
Pt5	なし	なし	VOR 反応あり	未施行	20 歳頃	Type3
Pt6	なし	なし	両側良好	両側良好	45 歳頃	Type3

#### 5) 他の合併症

Pt5 で本態性振戦、Pt6 で糖尿病を認めた。また、上記の如く Pt 1 で中枢性めまいと先天性眼振 (疑い) を認めた。

#### 6) 遺伝子検査

Pt3、Pt4 で遺伝子検査を施行したが、本報告書を作成時点で結果は未報告である。

### D. 考察

当科を受診した Usher 症候群は 6 家系 6 名で、サブタイプの内訳は Type2 が 4 例、Type3 が 2 例であった。これまでの報告では Usher 症候群の 33~44% を Type1 が占めるとされるが (Petit, 2001)、当科で経過

観察を行っている Usher 症候群患者中に Type1 は 1 例も認めなかった。この原因として、①Type1 は幼少時より高度難聴を呈するのに対し、視覚障害は 10 歳前後と遅れて発症することが多いため、低年齢で臨床症状のみで Usher 症候群 Type1 と診断することは困難である、②日本のサブタイプの割合が海外のものと大きく異なる、等が考えられる。Usher 症候群の全容を解明するためには難聴児に対して幅広く遺伝子診断を行い、視力障害が出現する以前の低年齢から Usher 症候群の診断を得ることが不可欠である。

今回検討した 4 名の Type2 症例に注目すると、難聴の発症時期、難聴の程度、DPOAE

の反応の有無が大きく異なるため、現行の Usher 症候群分類方法ではその臨床像を正確にとらえることは困難である。今後さらに多くの症例の内耳機能を検討し、その臨床像に基づいてより詳細な分類方法を考案する必要がある。さらに、各症例に関して原因遺伝子を同定し、臨床像と原因遺伝子の関連を解析することによって、遺伝子診断結果から今後の聴力像が予想できるかを検討することが重要である。

当院で経過観察を行っている Type3 の 2 名はいずれも補聴器装用効果が不良となり人工内耳埋め込み術を施行した。Usher 症候群の難聴は内耳障害に起因するため、一般的に人工内耳装用効果は高いと考えられるが、Pt5 の装用効果は極めて良好であったのに対し、Pt6 は術後 10 ヶ月で語音弁別能が 40%とやや不良であった。この原因として、Pt6 では失聴期間が 20 年以上と長いために後迷路の聴覚神経回路が廃用性に機能低下した可能性が考えられた。しかし、Usher 症候群のタイプによって人工内耳装用効果が異なる可能性があり、より多くの症例を検討する必要がある。

#### E. 結論

Usher 症候群の全容解明のために、

Usher 症候群と診断された患者のみならず、先天性難聴児の遺伝子診断の普及も望まれる。また、現行の Usher 症候群の分類は患者の臨床像を正確に捕らえるには不十分であり、蝸牛・前庭機能検査に基づいたより詳細な分類方法を確立する必要がある。

#### 【参考文献】

1. Rosenberg T, Haim M, Hauch AM, Parving A. Clin Genet 51: 314-321, 1997.
2. Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF, et al. Am J Med Genet 50: 32-38, 1994.
3. Kremer H, Wijk EV, Marker T, Wolfrum U, Roepman R. Hum Mol genet 15: 262-270, 2006.
4. Petit C. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2:271-97, 2001.

#### F. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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

分担研究者：福島邦博（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）

分担研究者：熊川孝三（虎の門病院耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

Usher症候群では、感音難聴と網膜色素変性を主徴とするが、それ以外の症候群にも、この2徴候を呈するものは存在する。今回、我々はまれなPAHRC症候群と考えられる一例を経験したので、その臨床経過について報告し、併せて他の症候群と、Usher症候群との異同について考察する。

### A. 研究目的

高度難聴と網膜色素変性症は、Usher症候群の代表的な臨床症状であり、この二つの合併を持ってUsher症候群と診断される場合が多い。しかし、Usher症候群以外にも、この二つの臨床症状を呈する場合があります、こうした場合には別の症候群として診断されることがある。この二つ（難聴＋網膜色素変性症）以外の特徴を有する症候群では、しばしば全く異なる原因遺伝子で発症することがあるので、これらの疾患の鑑別をすることは研究上は非常に重要である。

今回まれな難聴-網膜色素変性症疾患である、PHARC症候群（Flynn-Aird症候群）を経験したので、本症例についての臨床経過を報告し、併せて、Usher症候群との鑑別が必要な疾患について検討する。

### B. 研究方法

#### 1) 症例

63歳男性 主訴 高度難聴  
15歳頃から聴力低下を自覚し、18歳と20歳で白内障手術を受け、22歳から網膜色素変性症にて右目の視力を喪失、その後左目も視力低下が著明となる。現在の左目の視力は0.06であった。

平成5年 島根医科大学（当時）から虎の門病院紹介となり、右人工内耳手術を受ける。その後、同院にてフォローアップされていたが、下肢の機能不全が悪化し、運動障害が高度になったため、近隣の病院でのフォローアップを希望して岡山大学病院を紹介受診となる。

現在は松葉杖を使いながら歩行が可能だが、本人は次第に歩き難さが増強してくることを自覚している。コミュニケーションの状態としては、現在、コクレア社製N22

およびスペクトラを使用しており、聞こえでは特に困ることはないとのことであった。音声言語でのコミュニケーションは良好である。

## 2) 検査所見

患者は、昭和60年島根大学神経内科初診であり、その時点で高度難聴、白内障、網膜色素変性症を認め、また、四肢腱反射低下、四肢末端優位の全知覚低下を認めていた。初診当時は歩行は正常であったが、その後、運動神経麻痺も徐々に進行し、歩行困難となった。

2004年当時の末梢神経伝導速度（島根大学にて測定）は正中神経MCV 31.4m/sec SCV 38.3m/sec 脛骨神経MCV 25.1m/sec と低下を示していた。その頃には鶏歩となり、運動神経障害は進行して来ていた。小脳性失調は認めず、末梢神経障害によるものという評価を受けていた。

排尿感覚の低下もあり、自律神経障害も疑われているが、その当時は、髄液検査、骨系統疾患についての検討は行われていない。

## C. 研究結果

本症例の臨床徴候をまとめると、1) 思春期前後から進行する感音難聴および、2) 網膜色素変性症、3) 白内障、4) 末梢神経優位の神経障害で、歩行困難な状態にまで至ると言うものが確認できる。これらの臨床徴候からは、本症例はまれなFlynn-Aird症候群である可能性が考えられた。この症候群は、1965年にFlynnらが5世代10人の家家系から報告した神経疾患で、Male-to-male transmissionが3例で確認されている。

症候的特徴としては、白内障、非定型的網膜色素変性症、近視、両側性進行性感音難聴、運動失調、末梢性神経炎、てんかん、髄液蛋白の高値、および痴呆を呈するとされる。

また、皮膚では、皮膚のアτροφイー、慢性皮膚潰瘍、禿頭、および歯の異常も呈する。筋骨格系では、骨の嚢胞疾患および、関節の異常を呈すると報告されている。

また、ごく最近では、おそらくほぼ同一の病態を指していると考えら得る、PHARC症候群という疾患概念が報告されている。これは、POLYNEUROPATHY, HEARING LOSS, ATAXIA, RETINITIS PIGMENTOSA, AND CATARACTの頭文字を取ったものであり、Fiskerstrand ら(2009)によってノルウェーの近親婚家系から報告された。凹足およびアキレス腱の拘縮、難聴、白内障、網膜色素変性症、感覚と運動の末梢神経障害を伴う失調性ないしは痙性歩行障害を呈する。またこの疾患では、神経伝達速度は著明に低下し、脱髄性のニューロパチーの病態を示すことも報告されている。臨床症状は緩徐進行性であり、10代から一部の症状は自覚されはじめ、成人期になってから全ての症状が認識されることがある。難聴は、小児期に始まることもあれば、20代以後に始まる例も報告されている。網膜色素変性症と白内障は、成人期以後に発症するとされている。

本疾患の原因遺伝子は、遺伝子レベルでは、Homozygosity mappingによって、第20番染色体の短腕、p11.21-q12の15.96-Mb (9.88-cM)の領域にマップされ、その中からABHD12 遺伝子の変異が同定されている。

ABHD12遺伝子とは、ABHYDROLASE

## USHER症候群との鑑別が必要な疾患

疾患名	遺伝形式	RPHL以外の臨床症状	原因遺伝子	その他
USHER症候群	AR	前庭機能症状		
Alstroem症候群	AR	インスリン抵抗性糖尿病 拡張型心筋症	ALMS1遺伝子 (KIAA0328)	
Cockayne症候群	AR	低身長 日光過敏症 知的障害	ERCC8 ERCC6	excision-repair cross-complementing protein
PHARC症候群	AR	神経筋疾患	ABHD12	
Refsum症候群	AR	フィタン酸の蓄積 神経筋疾患	PEX7 PHYH	ペルオキシソーム病

DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 12とされ、この疾患の原因遺伝子として同定された未だ機能の詳細不明の遺伝子である。脳内麻薬様物質レセプターと関連したシナプスの可塑性に関わる機能を有していると考えられている。

### D. 結論

Usher症候群と同様に、感音難聴と網膜色素変性を伴う疾患としては、以下の表に示すような疾患が代表的である（表）。

今回のPHARC症候群の他には、ALSTROM症候群では、インスリン抵抗性糖尿病と肥満、低身長、拡張型心筋症などを合併する。原因遺伝子は、やはりpositional cloningによって、ALMS 1 が同定されている。COKAYNE症候群では、知的障害に加えて、日光過敏症を伴うが、この原因遺伝子としては、色素性乾皮症と同様の遺伝子グループである、ERCC8、ERCC6等が同定されている。Refsum症候群では、フィタン酸の蓄積が生じるペルオキシソーム病であるが、この原因遺伝子としては、PEX7やPHYHがある。この様に、

難聴＋網膜色素変性であっても他の疾患の合併があれば、ターゲットとして検討する遺伝子が変わってくるため、将来の遺伝子診断も視野に入れた診療ガイドライン作成の為には、随伴する臨床症状の詳述が必要であると考ええる。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

## 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

研究協力者：中西 啓（浜松医科大学耳鼻咽喉科）

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）

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1と診断した患者5人を対象として、*MYO7A*、*CDH23*の遺伝子解析を行った。5人中4人の患者において、*MYO7A*に3種、*CDH23*に2種の疾患原因と考えられる変異を同定した。その中で、*MYO7A*の1種(p. Ala771Ser)、*CDH23*の1種(p. Tyr1942SerfsX23)は新規であった。p. Tyr1942SerfsX23は、*CDH23*のエキソン44~46を含む5078塩基が欠失する巨大欠失変異であった。

### A. 研究目的

アッシャー症候群(USH)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。

USHは、難聴の程度と前庭機能障害の有無などの臨床症状により、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法が異なっている。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、USH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、USH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。

### B. 研究方法

臨床症状よりアッシャー症候群タイプ1と診断した患者5人を対象として、タイプ1B、1Dの原因遺伝子である*MYO7A*、*CDH23*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、原因遺伝子の全エクソン(*MYO7A*: エキソン1~49、*CDH23*: エキソン1~69)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。

### C. 研究結果

臨床症状よりアッシャー症候群タイプ1と診断した5人の患者を対象として、*MYO7A*、*CDH23*の遺伝子解析を行い、4人の患者において5種の疾患原因と考えられる変異を同定した(表1)。5種の変異の内訳は、ナンセンス変異2種、欠失変異1種、ミスセンス変異2種であり、全ての変異は日本人の正常コントロールにおいて1例にも認められなかった(表2)。*MYO7A*の1種(p. Ala771Ser)、*CDH23*の1種(p. Tyr1942SerfsX23)は現在までに

報告されていない新規の変異であった。

p. Tyr1942SerfsX23は、エキソン44~46を含む5078塩基が欠失する巨大欠失変異であった(図1)。

遺伝子変異を同定することができた4人の患者は、2~3歳(平均±標準偏差: 2.3±0.5歳)で難聴と診断され、3~27歳(13.0±10.1歳)で網膜色素変性症と診断されていた。

オージオグラムは、4人とも重度感音難聴を示していた。4人全員とも歩行開始は1歳6カ月以降であり、カロリックテスト(4℃、5ml)で無反応であった。

表1 *MYO7A*、*CDH23*に遺伝子変異を同定することができた4人の患者における変異の種類と臨床症状

患者	原因遺伝子	疾患原因変異		年齢 <sup>1</sup>			難聴の程度	カロリックテスト
		アリル1	アリル2	歩行	難聴	色変		
ホモ接合体								
C517	<i>CDH23</i>	p.Tyr1942SerfsX23	p.Tyr1942SerfsX23	22	2	3	重度	半規管麻痺
C720	<i>CDH23</i>	p.Arg2107X	p.Arg2107X	24	2	12	重度	半規管麻痺
複合ヘテロ接合体								
C312	<i>MYO7A</i>	p.Arg150X	p.Arg1883Gln	24	2	10	重度	半規管麻痺
ヘテロ接合体 <sup>2</sup>								
C103	<i>MYO7A</i>	p.Ala771Ser	Unknown	18	3	27	重度	半規管麻痺

<sup>1</sup>歩行を開始した年齢(月)、難聴と診断された年齢(年)、色変(網膜色素変性症)と診断された年齢(年)を示す。

<sup>2</sup>C103では、家族の検体を用いて変異と発症の対応解析を行ったが、片側アリル上にある変異しか同定できなかった。

表2 4人のアッシャー症候群タイプ1患者に同定した変異

原因遺伝子	ヌクレオチドの変化	産物蛋白質への影響	変異の種類	エキソン/イントロン番号	報告
<i>CDH23</i>	c.5821-?_6253+?del5078	p.Tyr1942SerfsX23	欠失変異	エキソン44-46	無
	c.6319C>T	p.Arg2107X	ナンセンス変異	エキソン47	有
<i>MYO7A</i>	c.448C>T	p.Arg150X	ナンセンス変異	エキソン5	有
	c.2311G>T	p.Ala771Ser	ミスセンス変異	エキソン20	無
	c.5648G>A	p.Arg1883Gln	ミスセンス変異	エキソン41	有

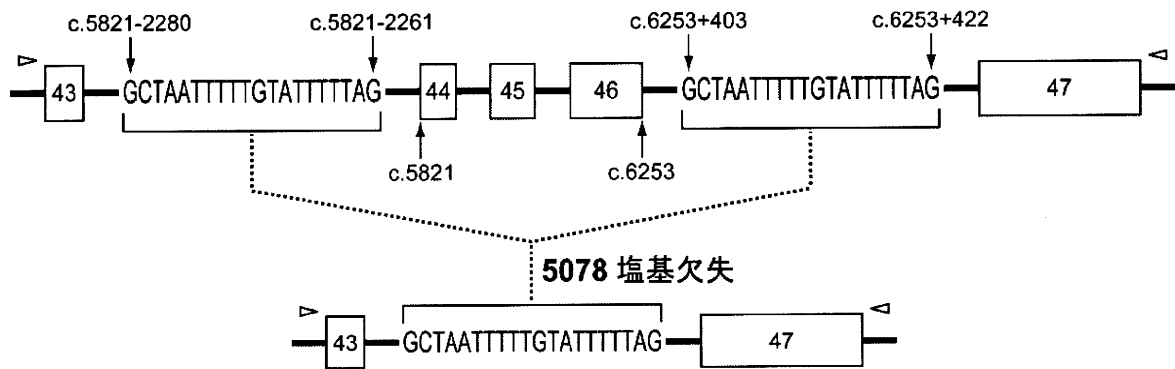


図1 p. Tyr1942SerfsX23 について

p. Tyr1942SerfsX23 はイントロン 43 とイントロン 46 の間の 5078 塩基が欠失する巨大欠乏失変異であった。欠失の両端には、同一の 20 塩基からなる配列があり、変異アリルにも同一の 20 塩基が形成されていた。

#### D. 考察

USH は難聴の程度と前庭機能障害の有無などの臨床症状により、タイプ 1~3 に分類され、さらに原因遺伝子がマップまたはクローニングされたものはサブタイプに分類されている。現在までに、タイプ 1B~1H、2A、2C、2D、3A、3B の 12 のサブタイプが知られており、*MYO7A* (タイプ 1B の原因遺伝子)、*USH1C* (タイプ 1C)、*CDH23* (タイプ 1D)、*PCDH15* (タイプ 1F)、*USH1G* (タイプ 1G)、*USH2A* (タイプ 2A)、*GPR98* (タイプ 2C)、*DFNB31* (タイプ 2D)、*CLRN1* (タイプ 3A) の 9 種の原因遺伝子が同定されている。欧米におけるアッシャー症候群タイプ 1 患者の遺伝子解析では、約 70~80% の患者が *MYO7A* または *CDH23* に遺伝子変異を持つことが報告されている。本邦患者でも、5 人中 4 人 (80%) において *MYO7A* または *CDH23* に遺伝子変異が同定されており、欧米人と同様にこの 2 種の遺伝子変異によって USH を発症する患者が多いと思われた。

*CDH23* においては、エクソンが欠失するような巨大欠失変異の報告はなく、我々が同定した p. Tyr1942SerfsX23 が初めてである。タイプ 1 患者を対象とした *CDH23* 遺伝子解析では、片側アリルのみに変異が同定されている症例が散見される。そのような症例では、我々が同定したような巨大欠失変異が見逃されている可能性がある。巨

大欠失変異がヘテロ接合体で存在するときには、PCR ダイレクトシーケンス法では同定が困難であるので、定量 PCR 法等をおこない評価する必要があると思われた。

#### E. 結論

臨床症状よりアッシャー症候群タイプ 1 と診断した 5 人の患者を対象として、*MYO7A*、*CDH23* 遺伝子解析を行い、4 人の患者において 5 種の疾患原因変異を同定した。5 種の疾患原因変異のうち、*MYO7A* の 1 種 (p. Ala771Ser)、*CDH23* の 1 種 (p. Tyr1942SerfsX23) は新規であった。p. Tyr1942SerfsX23 は、*CDH23* のエクソン 44~46 を含む 5078 塩基が欠失する巨大欠失変異であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) [Nakanishi H](#), Ohtsubo M, Iwasaki S, Hotta Y, Mizuta K, Mineta Y, Minoshima S. Hair roots as an mRNA source for mutation analysis of Usher syndrome-causing genes. *J Hum Genet* 55:701-703, 2010.
- 2) [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* 55:796-800, 2010.

3) 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.

## 2. 学会発表

1) 中西啓、大坪正史、岩崎聡、堀田喜裕、水田邦博、峯田周幸、蓑島伸生：本邦におけるアッシャー症候群患者の遺伝子変異解析：本邦におけるアッシャー症候群の遺伝子解析. 第2回浜松医科学シンポジウム：2010, 12, 17

2) 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. Thirty-fourth annual mid-winter research meeting of the association for research of otolaryngology: Feb 19-23, 2011, Baltimore, ME, USA.

## G. 知的財産権の出願・登録情報

なし

#### IV. 診断基準（試案）