

に伴ってめまい発作を発症すると報告¹⁵⁾がされている。頭部への衝撃などによる脳圧の変化によって内リンパ嚢から拡大した前庭水管を通り前庭や蝸牛へ高浸透圧性のリンパ液の流入によって引き起こされるとする説¹⁰⁾や、*SLC26A4* ノックアウトマウスによる動物実験での前庭の変性や奇形による前庭機能障害が生じるという報告¹⁶⁾がある。本検討でのめまい症状は確実例の症例2では感音難聴の急性増悪に伴う強い回転性めまいを反復して認め典型と考えられる。しかし症例全体で見ると確実例では33%でボーダーライン例では17%と少なく、それぞれの群で有意差は認められなかった ($P=0.604$)。また、一般には頭部外傷によるめまいの増悪や難聴発作を起こすことがいわれているが、本症例中には明らかな頭部外傷によるめまいや聴力悪化を認めた症例は認めなかった。今回のめまい発作の頻度が少ない理由として乳幼児期の症例が多く、詳細なめまいの聴取が出来ないことがめまいの既往の率を下げている可能性があり、今後成長と共に経過を詳細にかつ注意して見ていく必要があると考えられる。

Pendred 症候群を含めた前庭水管拡大症の遺伝子解析の報告がされるようになってきた。Choi ら⁹⁾は2アレル変異を持つものは Pendred 症候群を発症しやすく、1アレルのものは非症候群性を呈しやすいといった報告や、Madco ら¹⁷⁾は PDT (Parchlorate discharge test) を Pendred 症候群に対して行ったところ2アレル変異を認める症例に高率に PDT 陽性が認められたとしている。また、この前庭水管拡大に対して甲状腺エコーを行ったところ変異のない群に比べて2アレル変異をもつ群の方が幼小児期から甲状腺体積が大きいことを報告した。本検討では成人4症例(症例1-4)中2例(症例2, 4)で甲状腺腫を持つ症例を Pendred 症候群と診断したが、Pendred 症候群の甲状腺腫は一般には思春期以降に発症するとされており、今回検討した小児症例については今後発症してくる可能性がある。PDT は Pendred 症候群の診断に必要なであるが、放射線被曝の問題や施行できる施設が限られる点で普及していない。今後は *SLC26A4* 遺伝子検査で代用可能な場合が増すと考えられる。加えて甲状腺体積測定も有用になる可能性があり今後試みていきたい。一方 Iwasaki らの報告¹⁸⁾では幼小児期の

TG 値上昇が Pendred 症候群を予測出来る可能性を指摘している。今回の検討でも成人症例は不明を含めると75%にTG値の上昇を認めた。TG値と *SLC26A4* 遺伝子検査、画像検査により Pendred 症候群の早期発見や早期対応が可能となることが示唆された。

ま と め

近年前庭水管拡大と遺伝子変異との関係やその臨床的特徴がある程度分かってきた。我々の今回の検討では、前庭水管拡大確実例ではボーダーライン例に比較して *SLC26A4* 遺伝子が強く相関することが分かった。Mondini 奇形は伴う症例が多いが、それぞれの群での有意差は見られなかった。前庭症状は確実例とボーダーライン例とで発症に有意な差はみられなかった。甲状腺の検討でもそれぞれの群に有意な差は見られなかった。しかし甲状腺腫は2アレル変異をもつ成人症例には伴いやすいが、13歳以下の症例ではTGの上昇を示す例があり、特にこのような症例は今後の甲状腺機能低下や甲状腺腫に注意が必要であると考えられた。

これらの結果は今後の遺伝カウンセリングにおいて用いることで聴力予後、めまいの説明や、甲状腺疾患の早期診断と早期発見にも有用であるため、今後引き続き症例を増やしてさらに検討を加えていきたい。

(第54回日本聴覚医学会総会・学術講演会で口演した。)

Mutations of *SLC26A4* are associated with the clinical features in patients with bilateral enlargement of the vestibular aqueduct

Yasuhide Okamoto¹⁾, Tatsuo Matsunaga²⁾, Hidenobu Taiji³⁾, Noriko Morimoto³⁾, Hideaki Sakata⁴⁾, Nodoka Adachi⁵⁾, Ayako Kanno¹⁾, Satoko Ymaguchi⁶⁾, Atsuko Nakano⁷⁾, Akira Takagi⁸⁾, Kimitaka Kaga²⁾, Kaoru Ogawa⁹⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Inagi Municipal Hospital

²⁾Department of Otorhinolaryngology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

³⁾Department of Otorhinolaryngology, National Center for Children and Development

⁴⁾Department of Otorhinolaryngology, Mejiro University Clinic

⁵⁾Department of Otorhinolaryngology, Saitama childrens Medical Center

⁶⁾Department of Otorhinolaryngology, Yokohama Municipal Citizens Hospital

⁷⁾Department of Otorhinolaryngology, Chiba Children's Hospital

⁸⁾Department of Otorhinolaryngology, Shizuoka General Hospital

⁹⁾Department of Otorhinolaryngology, Keio University Hospital

Enlargement of the vestibular aqueduct (EVA) is an inner ear malformation associated with both non-syndromic and syndromic forms of sensorineural hearing loss and dizziness, including Pendred's syndrome. Mutation of *SLC26A4* has been found in many patients with EVA, although the mechanism by which this mutation gives rise to the malformation is still unclear. In this study, we subclassified fifteen patients with bilateral EVA into an 'enlarged' or 'borderline' group based on axial CT imaging, and examined the correlation of the *SLC26A4* genotype with the clinical features. Two mutant *SLC26A4* alleles were found in 89% of the 'enlarged' cases and 33% of the 'borderline' cases. Mondini's dysplasia was detected in 67% of the 'enlarged' cases and 33% of the 'borderline' cases. Episodes of dizziness occurred in 33% of the 'enlarged' cases and 17% of the 'borderline' cases, and goiter was present in 22% of the 'enlarged' cases and 17% of the 'borderline' cases. Serum thyroglobulin levels were elevated in 50% of patients with either mutant allele. Mutational analysis of *SLC26A4* may facilitate the diagnosis of Pendred's syndrome and non-syndromic recessive deafness in patients with EVA.

参考文献

- 1) Smith SD, Harker LA: Singlegene influences on radiologically-detectable malformation of the inner ear. *J Commun Disord* **31**: 391-410, 1998
- 2) Phelps PD, Coffey RA, Trembath RC, et al: Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin Radiol* **53**: 268-273, 1998
- 3) Everett LA, Glaser B, Beck JC, et al: Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* **17**: 411-22, 1997
- 4) Usami S, Abe S, Weston MD, et al: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* **104**: 188-92, 1999
- 5) Madden C, Halsted M, Benton C, et al: Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otol Neurotol* **24**: 625-32, 2003
- 6) Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, et al: *SLC26A4*/*PDS* genotype phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J Med Genet* **42**: 159-165, 2005
- 7) Azaiez H, Yang T, Prasad S, et al: Genotype-phenotype correlations for *SLC26A4*-related deafness. *Hum Genet* **122**: 451-457, 2007
- 8) Madden C, Halsted M, Meinzen-Derr J, et al: The influence of mutations in the *SLC26A4* gene on the temporal bone in a population with enlarged vestibular aqueduct. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **133**: 162-8, 2007
- 9) Choi Byung, Andrew K, Stewart, et al: Hypo-Functional *SLC26A4* Variants Associated with Nonsyndromic Hearing Loss and Enlargement of the Vestibular Aqueduct: Genotype-Phenotype Correlation or Coincidental Polymorphisms? *Human Mutation* **30**: 599-608, 2009
- 10) Levenson MJ, Parisier SC, Jacobs M, et al: The large aqueduct syndrome in children; A review of 12 case and the description of a new clinical

- cal entity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **115**: 54-58, 1989
- 11) Okumura T, Takahashi H, Honjo I, et al: Sensorineural hearing loss in patients with large vestibular aqueduct. *Laryngoscope* **105**: 289-294, 1995
- 12) 松本真吏子, 星野知木, 木倉幹乃, 他: 側頭骨CTにおける前庭水管拡大の診断基準 ボーダーライン症例についての検討。 *Otology Japan* **15**: 633-638, 2005
- 13) Colvin IB, Beale T, Katherine Harrop-Griffiths, et al: Long-Term Follow-up of Hearing Loss in Children and Young Adults With Enlarged Vestibular Aqueducts: Relationship to radiologic findings and Pendred Syndrome diagnosis. *Laryngoscope* **116**: 2027-2036, 2006
- 14) Suzuki H, Oshima A, Usami S, et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with SLC26A4 mutations. *Acta Oto-Laryngologica* **127**: 1292-1297, 2007
- 15) Stinckens C, Huygen PL, Joosten FB, et al: Fluctuant, progressive hearing loss associated with Menière like vertigo in three patients with the Pendred syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **61**: 207-15, 2001
- 16) Wangemann P, Nakaya K, Wu T, et al: Loss of cochlear HCO₃-secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca²⁺ reabsorption in a Pendred syndrome mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* **292**: 1345-53, 2007
- 17) Madeo AC, Manichaikul A, Reynolds AC, et al: Evaluation of the Thyroid in Patients With Hearing Loss and Enlarged Vestibular Aqueducts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **135**: 670-676, 2009
- 18) Iwasaki S, Tsukamoto K, Usami S, et al: Association of SLC26A4 mutations with clinical features and thyroid function in deaf infants with enlarged vestibular aqueduct. *J Hum Genet* **51**: 805-810, 2006

(原稿受付 平成22.3.30)

別冊請求先: 〒206-0801

東京都稲城市大丸1171

稲城市立病院 耳鼻咽喉科

岡本 康秀

Reprint request:

Yasuhide Okamoto

206-0801 Department of Otorhinolaryngology, Inagi Municipal Hospital, 1171 Omaru, Inagi-shi, Tokyo 206-0801, Japan

8. 遺伝性難聴と遺伝カウンセリング

●はじめに

遺伝性難聴は、補聴器、人工内耳といったリハビリテーション手段により大きな機能回復と言語獲得を期待できる点が特徴である。これは他の遺伝性疾患では原因が判明しても機能の改善を得る手段がほとんどないのとは大きく異なり、遺伝性難聴の遺伝カウンセリングの重要性が高い理由となっている。

しかし、今から15年前までは遺伝性難聴は遺伝形式などから漠然とその存在が知られている状況で、遺伝カウンセリングに耳鼻科医が関与するということはほとんどなかった。その後間もなく難聴遺伝子が次々と発見され出してからは、それまで原因がわからなかった目の前の多くの患者の難聴の原因や病態がわかるようになり、状況が一変した。現在では、難聴の遺伝カウンセリングは一部の医療施設で臨床の場に定着し、より多くの施設に広がりつつある。一方で、臨床に即した遺伝性難聴の研修機会はまだ乏しく、情報が不足して実践を躊躇する場合も多いようである。そこで本稿にはそのような臨床の現場に必要な内容を記した。

■ 遺伝カウンセリングの具体的内容 ■

遺伝性難聴の遺伝カウンセリングは、遺伝子解析(検査)を実施することで、より正確に行うことが可能となる。そのため遺伝子解析と遺伝カウンセリングは通常はセットで行われる。多数ある遺伝性難聴の遺伝子解析を十分に実施できる専門施設は限られているので、実施する場合にはその施設に検体(血液)を送り、遺伝子解析結果の報告を受けることになる。あるいは患者を専門施設に紹介して、遺伝カウンセリングも含めてそちらで実施される場合もある。遺伝カウンセリングには、遺伝子解析前に行う事前カウンセリングと遺伝子解析結果を報告する際に行う事後カウンセリングがあり、筆者の施設での所要時間としては、事前カウンセリングは15～30分、事後カウンセリングは結果によって異なるが30～60分である。

事前カウンセリングの内容は、ほぼ全国共通の項目が定められた遺伝子解析用のインフォームド・コンセントを使用して、遺伝子の説明から始まり、どのような解析が行われ、どのような結果が得られ、関連して何が生じたり、わかったりする可能性があるのかなどを知ってもらうものである。事後カウンセリングの内容は、遺伝子解析の内容や結果によって大きく異なり、また施設によってもかなり違いがあると考えられる。筆者らの施設で実施している内容の典型例を表1にまとめた。「1. 難聴の遺伝的原因について」から「7. 劣性遺伝の保因者について」まで、各項目を順番に話す。また、各項目を話す前には、クライアント

表 1 ● 難聴の遺伝カウンセリングの具体的内容と順序

-
1. 難聴の遺伝的原因について
 - a. 遺伝子解析結果の簡潔な報告
 - b. 小児難聴や遺伝性難聴の概略(原因、頻度、遺伝形式など)の説明
 - c. 難聴者(児)の背景と各原因との関連の確認
 - d. 解析した遺伝子の選択の理由と解析結果
 - e. 難聴者(児)で見つかった遺伝子変異についての模式図を用いた理解しやすい説明
 - f. 原因遺伝子の働きと難聴となる理由についての模式図を用いた理解しやすい説明
 2. 難聴の特徴の予測と予後について(程度、周波数別の閾値、今後の経過など)
 3. 難聴の予防について(薬剤の使用、頭部への衝撃など)
 4. 合併症の予防と早期発見について(糖尿病、腎臓病、甲状腺腫など)
 5. 治療の選択について(補聴器、人工内耳の適応について)
 6. 再発リスクについて
 - a. 既に生まれている同胞の場合
 - b. 次の妊娠・出産の子どもの場合
 - c. 難聴児が将来授かる子どもの場合
 7. 劣性遺伝の保因者について
-

筆者の施設で難聴の遺伝子解析結果報告の際に行う典型的な遺伝カウンセリングの内容とその順番を一例として示した。

(カウンセリングを受ける人)が聞くことを希望するかどうかを確認する。話の間でも随時質疑などに答えるが、各項目終了後にも必ず質疑を確認する。最後に、耳鼻科医が対応する遺伝性難聴の大部分を占める劣性遺伝の難聴遺伝子の保因者(ほとんどは先天性難聴児の両親)に対しては、すべての人が8つほどあるいはそれ以上の劣性遺伝性疾患遺伝子の保因者であり、難聴児の両親が特別な遺伝的体質というわけではないこと、両親が偶然同じ遺伝子の保因者である場合に子どもに症状が出現しうること、そのためどの両親にも一定の確率で劣性遺伝性疾患の子どもが生まれうることを説明する。

カウンセリングでは、あくまでも難聴者あるいは難聴児の両親の自発的な意思決定を促すように対応する。重篤な合併症を呈しうる症候群性難聴の出生前診断など、遺伝に関するより専門的な検討を要する相談を受ける場合も時としてあるが、このような場合は原則的に各地域の遺伝医療の専門医師(主に遺伝科、産婦人科、小児科など)に紹介する。より詳細な遺伝カウンセリングの内容に関しては筆者の総説を参照されたい¹⁾。

■ 遺伝性難聴に対する医療者の対応 ■

最近では、一部の難聴者あるいは難聴児の両親はインターネットなどの情報から難聴遺伝子検査を知り、それを希望して受診される場合もある。しかし、まだ大半の方は遺伝性難聴に関して十分な情報をもたず、医療者から話を出さなければそれ以上は遺伝的原因の診断は進まない。一方、難聴診療にかかわる医療者には、遺伝性難聴の頻度が比較的高いこと、原因を知ることが診療に役立つこと、国内でも調べることが可能であることなどの情報が徐々に普及している。初めは最も関係の深い小児難聴を専門とする医師へ普及し、次いで難聴を専門とする医師へ、そしてそれ以外の耳鼻咽喉科医師や小児科医師へという順に少しずつ

つ広がっている。また、学生時代に新しい遺伝学に触れた新世代の医師は、遺伝性疾患に対する医療の受け入れが速いのが特徴である。これに伴い医療者から難聴者に遺伝的原因の話をする施設も近年増えており、近い将来に難聴の遺伝カウンセリングが広く普及すると予想している。

■ 難聴者、難聴児の両親、医療者によく聞かれる質問について ■

a. どのような難聴者が遺伝性難聴なのか

受診した患者のほかにも、家族の中(両親、兄弟など)に患者と類似した難聴者がいる場合は、患者側も医療者側も遺伝性難聴を意識するし、その可能性は高いといえる。一方、受診患者以外に難聴者がいない場合(孤発例)は、患者側は遺伝性とは考えない。しかし、実際には遺伝性難聴では、このように家族歴がない患者が多い。これは、難聴のみを症状とする遺伝性難聴(非症候群性難聴)では、劣性遺伝(両親は健聴でその子どもの4人に1人が難聴)が80%と多いためである。したがって、家族歴にかかわらず、原因が不明の両側性難聴が先天性あるいは若くして発症するようであれば、遺伝性難聴を疑うべきである²⁾。遺伝性難聴の程度はさまざまであり、最近では新生児聴覚スクリーニングの普及により、小児の軽-中等度難聴の早期診断が促進され、その中で遺伝的原因が判明する例も増加している³⁾。

b. 遺伝性難聴の原因がわかると治療はできるか

先天性あるいは慢性的に経過する感音難聴を正常聴覚に戻す根本的治療法はまだない。これは遺伝性難聴についても同様である。しかし、現在の主たる医学的対応である補聴器、人工内耳の選択には役立つ場合がある。人工内耳は内耳障害による高度難聴に有効であり、早期に実施するほど効果が高いことがわかっている。しかし乳幼児などでは詳細な聴覚検査ができず、人工内耳の適応があるかどうかの判断が困難な場合がある。このような場合、遺伝子解析で難聴の原因と病態がわかることは人工内耳の適応の決定に役立つ。また Auditory Neuropathy という難聴では、人工内耳が有効な場合と有効でない場合があるが、これも原因遺伝子の解析によって鑑別できる場合がある⁴⁾。また症候群性難聴では、合併症の治療に役立つ場合がある。例えば、A3243G ミトコンドリア DNA 変異では、難聴に続いて比較的高い確率で糖尿病が出現するが、早期発見と治療で糖尿病やその合併症の悪化を予防することが可能な場合がある。

c. 遺伝子解析とカウンセリングで患者の満足は得られるか、何か問題は生じないか

遺伝カウンセリングに対して患者の満足が得られるか、そして何か問題が生じないかは医療者が一般に最も懸念する点で、筆者も約10年前に開始した際に心配した。その後、約1,000人の遺伝子解析とカウンセリングの経験をしたが、事前の準備をしっかりと、遺伝

カウンセリングの原則を守ることで、これまで解決困難な問題は生じていない。そして原因の判明した難聴者と難聴児の両親の大部分から、遺伝子解析とカウンセリングを受けてよかったという反応を頂いてきた。難聴診断から1~2年以内の患者の場合は、遺伝カウンセリングが可能であることを聞くと大部分が希望される。一方、先天性難聴で既に就学年齢に達している患者や、後天性難聴で聴力変化なく長期経過している患者あるいはその両親では、希望されない割合が高まる。

d. 遺伝性難聴の遺伝子解析(検査)の内容は実施する施設によって違うのか

現時点では、費用負担、何種類の遺伝子を調べるか、遺伝子全体を調べるのか特定の変異のみを調べるのか、結果報告までの期間など、施設によってさまざまな違いがある。このため事前に内容を確認することをお勧めする。また、一施設で原因遺伝子が判明しなくても他の施設で判明する可能性があるため、そのような場合でも他の施設に相談してみる価値がある。

筆者が遺伝カウンセリングを行っている施設(国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科、慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科、国立成育医療センター耳鼻咽喉科)では、発症年齢、聴覚検査所見、家族歴などに応じて、調べるべき遺伝子の種類、遺伝子の部位あるいは特定の変異をアルゴリズムに従って決定する系統的遺伝子解析を行っており、現在は25種類の難聴遺伝子の解析を実施している⁵⁾。多くの遺伝子は全体を調べるが、特定の部位あるいは変異のみを調べる場合もある。結果報告は遺伝子解析のための採血(年齢により5~20ml)から3ヵ月後である。難聴の遺伝的原因にはまだ不明の点も多く残されていることから、私たちは遺伝子解析を現時点では研究の一環として位置づけている。より詳細な内容に関しては筆者の総説を参照されたい⁶⁾⁷⁾。他の施設からの検体の解析も受け付けているので、ご希望の方は筆者まで連絡されたい。(連絡先：国立病院機構東京医療センター聴覚障害研究室 松永達雄、tel 03-3411-0111、e-mail : matsunagatatsuo@kankakuki.go.jp)。

●おわりに

難聴遺伝子に限らず遺伝子とその異常に関する情報、そしてそれを解析する技術は日進月歩である。そのため診療に有用な情報を遺伝子解析からより多く、正確に、低価格で利用可能になっている⁸⁾。遺伝性難聴はその多くが内耳障害によるものであるが、近年は外耳、中耳の奇形でも遺伝的原因の解明が進んでいる⁹⁾。難聴の臨床にこれからますます遺伝子がかかわるのは避けることのできない流れと思われる。そのため、難聴診療にかかわる多くの皆様に遺伝子についての理解が広がり、臨床の場で活用されることを祈念している。

(松永達雄)

- 1) 松永達雄：難聴の遺伝相談とその言語聴覚リハビリテーションへの応用. *Audiology Japan* 49 : 339-345, 2006.
- 2) 松永達雄：難聴の遺伝. *小児内科* 40(8) : 1354-1358, 2008.
- 3) 松永達雄：中等度難聴の遺伝子. *小児の中等度難聴ハンドブック*, 加我君孝, 内山 勉, 新庄由紀子(編), pp51-57, 金原出版, 東京, 2009.
- 4) 松永達雄：Auditory Neuropathy の遺伝子研究の動向. *MB ENT* 93 : 11-16, 2008.
- 5) 松永達雄, 幸池浩子, 務台英樹：難聴の遺伝子検査. *神経内科* 68 : 415-421, 2008.
- 6) 松永達雄：先天性難聴と遺伝子スクリーニング. *医療* 62(2) : 104-108, 2008.
- 7) 松永達雄：小児難聴の遺伝子診断の実際. *小児耳鼻咽喉科* 29(3) : 284-286, 2008.
- 8) 服部正平：超高速シークエンサーがもたらす生命科学研究の大展開. *実験医学(特集：超高速シークエンサーが開く次世代の生命科学)*27(1) : 2-7, 2009.
- 9) 松永達雄, 孫コウイ, 務台英樹：病因と遺伝子. *小耳症・外耳道閉鎖に対する機能と形態の再建*, 朝戸裕貴, 加我君孝(編), pp11-16, 金原出版, 東京, 2009.

V. 資料

医療者関係各位殿

平成22年10月吉日

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

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の遺伝子診断法の確立と診療体制モデル構築に関する研究」

主任研究者 飯島一誠（神戸大学大学院医学研究科小児科学分野こども発育学部門）

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」二次調査のお願い

拝啓

秋冷の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

昨年の本研究班による「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」にご協力いただき、誠にありがとうございました。皆様のご協力によりまして、平成21年度の報告書を別紙のようにまとめさせていただくことができました。

さて今回その結果を踏まえ、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の調査研究として二次調査を実施させていただくこととなりました。前回の調査により患者数の予測ができましたが、現在までの調査では患者様のニーズは何か、また今後どのような治療をご提供すればよいかは不明であり、そのために本症候群に対するさらに詳しい調査を行うこととさせていただきます。今回の調査によって本症候群の実態を明らかにし、より適切な治療を早期に患者様に提供できるように啓発してまいりたいと考えております。

そのため今回の二次調査用紙は、医療者の視点、患者様の視点から本疾患の現状を把握したいと考え、「医療者用」「患者様用」に分けて調査させていただくこととしました。調査方法については、別紙をご参照ください。

ご多忙中誠に恐縮ですが、何とぞ本調査にご協力いただきますよう宜しくお願い申し上げます。

敬具

神戸大学大学院医学研究科
小児科学分野こども発育学部門
特命教授 飯島 一誠

【調査方法について】

1. この封書の中に入っているもの

- (1) 二次調査のお願い（医療者用）
- (2) 調査方法について
- (3) 総括研究報告書
- (4) 医療者用調査用紙
- (5) 医療者返信用封筒
- (6) 患者様送付用封筒（患者様送付用封筒には以下のものが入っております）

- ・ 調査のお願い（患者様用）
- ・ 患者様用調査用紙
- ・ 患者様返信用封筒

※ 患者様の個人情報保護の観点から、封筒には「送付用」「返信用」とのみ表書きしております。

2. 調査用紙回収方法

(1) 医療者用：先生方にご記載願います。

- ・ 患者様ごとに調査用紙をご用意しております。調査用紙1ページ目最上段に患者様の性別、生年月日、年齢が記載されておりますので、それぞれの患者様につき1通ずつご記載ください（前回調査でご報告いただいたにもかかわらず調査書がない患者様につきましては、診断基準などと照らし合わせ今回は調査対象外とさせていただきます。どうかご了承ください）。
- ・ 別添えの「医療者用返信用封筒」にて2010年11月末日までにご返送ください。

(2) 患者様用：患者様にご記載いただきます。

- ・ 患者様に送付用封筒をお渡しいただき、ご記入の上患者様ご自身で送付いただくようお願いしていただけませんでしょうか。患者様用の返信用封筒は、送付用封筒に同封しております。
- ・ 現在定期的に受診されていない方、もしくは定期的に受診されていても受診間隔が空いてしばらく受診する予定のない患者様には、誠にお手数ですが送付用封筒を患者様あてご郵送願えませんでしょうか（送付用封筒の表面に患者様ご住所、お名前、および裏面に貴院名、ご住所をご記入いただき、そのまま投函してください）。個人情報保護の観点から、当方からの直接送付を控えさせていただきます。
- ・ 患者様調査用紙も2010年11月末日までにご送付いただくようご指導お願い申し上げます。

3. 本調査に関するお問い合わせ先

神戸大学大学院内科系講座小児科学 こども急性疾患学 特命助教 森貞直哉

〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5番1号

FAX 078-382-6090（医局）

e-mail morisada@med.kobe-u.ac.jp

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」二次調査用紙（医療者用）

本調査用紙には以下の患者様についてご記載願います。

事務局用集計番号	_____
性別	_____ 男 ・ 女 _____
生年月日	_____ 年 _____ 月 _____ 日生
年齢	_____ 歳 （2010年9月現在）

1. BOR 症候群について

(1) 診断について

- ① 患者さまが、本症に関連して初めて医療機関を受診したきっかけは何でしょうか？
（ 頸瘻/頸嚢胞 ・ 難聴 ・ 耳瘻孔 ・ 耳介奇形 ・ 腎疾患 ・ 不明 ・ その他 _____ ）
- ② それは何歳頃でしょうか？ （ _____ ） 歳ころ
- ③ BOR 症候群と診断されたのは何歳頃でしょうか？ （ _____ ） 歳ころ
- ④ BOR 症候群はどこで診断されたのでしょうか？
（ 自院 _____ 科 ・ 他院 _____ 科 ・ 不明 _____ ）
- ⑤ 当初から BOR 症候群と診断されていましたか？ （ はい ・ いいえ ・ 不明 _____ ）
- ⑥ （⑤でいいえとお答えの方）当初の診断名は何だったのでしょうか？ お分かりでしたらお答えください。（ _____ ）

(2) 診療科について

- ① 現在も定期的な受診がありますか？ （ はい ・ いいえ ・ 不明 _____ ）
- ② （①ではいとお答えの方）現在定期的に受診している診療科は？ （複数回答可）
（ 自院 小児科 ・ 耳鼻咽喉科 ・ その他 _____
他院 小児科 ・ 耳鼻咽喉科 ・ その他 _____
不明 ・ なし ・ その他 _____ ）

(3) 生活状況などについて

- ① 就業、就学、日常生活などで患者様がお困りの点がありますか？
(はい ・ いいえ ・ 不明)
- ② (①ではいとお答えの方) 具体的に教えてください。
()
- ③ 知的発達の遅れはありますか？
(はい ・ 疑いあり ・ いいえ ・ 不明)
- ④ 生活面について、貴院で指導されていることはありますか？
(はい ・ いいえ ・ 不明)
- ⑤ (④ではいとお答えの方) 具体的にどのような指導をされていますか？
()
- ⑥ 学校や職場と、生活や就学、就業のことで連絡を取り合うことがありましたか？
(はい ・ いいえ ・ 不明)
- ⑦ (⑥ではいとお答えの方) どのようなことでしたか？お分かりでしたらお答えください。
()

2. 難聴、頸瘻/頸嚢胞などについて

(1) 難聴について

- ① 難聴はありますか？ (はい ・ いいえ ・ 不明)
- ※ (①ではいとお答えの方のみ以下お答えください)
- ② 難聴のタイプは何でしょうか？
(感音性 ・ 伝音性 ・ 混合性 ・ 不明)
- ③ 難聴は両側ですか？片側ですか？ (両側 ・ 片側 (右 ・ 左) ・ 不明)
- ④ 難聴は進行していますか？ (はい ・ いいえ ・ 不明)
- ⑤ 補聴器は使用していますか？ (はい ・ いいえ ・ 不明)
- ⑥ (⑤ではいとお答えの方) 補聴器は有効ですか？ (はい ・ いいえ ・ 不明)
- ⑦ 難聴に対して外科的治療は行われましたか？ (はい ・ いいえ ・ 不明)
- ⑧ (⑦ではいとお答えの方)
どのような手術を受けましたか？
()
外科手術により聴力の改善が見られましたか？ (はい ・ いいえ ・ 不明)

(2) 頸瘻/頸嚢胞について

① 頸瘻/頸嚢胞などがあります(ありました)か?

(はい ・ いいえ ・ 不明)

② (①ではいとお答えの方) これらの奇形に対して、外科的治療は行われましたか?

(はい ・ いいえ ・ 不明)

(3) 耳介などの奇形について

① 耳介奇形や耳瘻孔などの奇形はありますか? (はい ・ いいえ ・ 不明)

※ (①ではいとお答えの方のみ以下お答えください)

② どのような異常がありますか? (複数選択可)

(小耳症 ・ 副耳 ・ 耳瘻孔 ・ その他)

③ これらの奇形に対して、外科的治療は行われましたか?

(はい ・ いいえ ・ 不明)

④ その他に奇形症状があればお答えください。

()

3. 腎疾患について

(1) 腎疾患はありますか? (複数回答可)

(ある ・ ない ・ 不明)

※(1)であるとのお答えの方のみ以下お答えください。

(2) どのような疾患がありますか? (重複可能)

腎無形成 (左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明)

腎低形成 (左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明)

腎盂尿管移行部狭窄 (左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明)

水腎症 (左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明)

膀胱尿管逆流症 (左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明)

多嚢胞性異形成腎 (MCDK) (左 ・ 右 ・ 両側 ・ 不明)

その他 ()

(3) 推定 GFR (糸球体濾過率) 算定のために、最近の身長とクレアチニン値を教えてください。

身長 () (cm)

血清クレアチニン () (mg/dl) 測定方法 (酵素法 ・ Jaffe 法)

測定時の年齢 () 歳

※ 身長と血清クレアチニンは、同時に測定した、最近の結果をご記入ください。

(4) 腎疾患に対する治療について

① どのような治療を受けていますか？

(経過観察のみ ・ 投薬のみ ・ 外科的処置 ・ 透析中 ・ 腎移植後 ・ 不明 ・
その他)

② 具体的な治療（薬剤名、術式など）をお答えください。

()

4. その他、本症候群に関連したと思われるその他の症状があればご記載ください。

※因果関係が明らかでなくても結構です。

5. 遺伝子解析について

(1) 遺伝子解析は行われましたか？ (はい ・ いいえ ・ 不明)

(2) ((1)ではいとお答えの方のみ) 遺伝子異常について教えてください

① 異常があった遺伝子はどれでしょうか？

(*EYAI* ・ *SIX5* ・ *SALL1* ・ *SIX1* ・ 不明 ・
その他)

② 遺伝子異常について、おわかりでしたら更に具体的に教えてください

()

(3) 遺伝相談について

① 遺伝カウンセリングは行われましたか？ (はい ・ いいえ ・ 不明)

② ((1)で はい とお答えの方) カウンセリングはどなたが行いましたか？

(小児科医 ・ 耳鼻科医 ・ 遺伝専門医 ・ 不明 ・ その他)

6. BOR 症候群の患者様を診療する上で、現在お困りの点や、今後必要と思われること（疾患情報提供体制など）があれば自由に記載してください。

本調査用紙は、平成 22 年 11 月末日までにご返送ください。

ご協力誠にありがとうございました。

患者様ならびにご家族各位殿

平成22年10月吉日

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」 ご協力をお願い

拝啓

秋冷の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。突然お手紙を送付させていただいたこと、どうかご容赦願います。

私どもは鰓弓耳腎（Branchio-oto-renal（BOR））症候群について研究をしております。BOR症候群は、くびや耳にある小さな穴、耳の形の異常、難聴、そして腎臓病を主症状とする病気です。欧米での頻度は4万人に1人程度とされていますが、わが国において患者様がどのくらいいらっしゃるか、どのような治療をうけていらっしゃるかなど、詳しいことはいまだに分かっておりません。そのため本疾患の患者様に対して必要と考えられる医療が実際に患者様に提供されているかどうかなど、不明なままとなっております。

そこで本研究班ではわが国におけるBOR症候群の患者数・発症頻度を把握するための全国調査を、平成21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の調査研究として医療機関を対象に実施いたしました。その結果さらに詳しい調査が必要と考えましたが、医療者の視点のみならず、患者様からの視点を調査させていただき、わが国における本疾患の実情を把握し、よりよい医療を提供できる体制を構築しようと考えております。

患者様ならびにご家族様におかれましては、別紙の調査用紙にご記入をいただき、別添えの返信用封筒にて本年11月末日までにご返送願いたく存じます。なお、本調査はおかかりの医療機関を通じて匿名により行われております（患者様のお名前、ご住所などは研究班では一切把握しておりません）。また収集いたしました情報は本調査においてのみ使用し、調査結果は患者様が特定されないような形で公表させていただきますことも申し添えます。

突然のお願いで誠に恐縮ではございますが、何とぞ本調査にご協力いただきますようよろしくお願い申し上げます。

敬具

神戸大学大学院医学研究科
小児科学分野 小児発達学部門
特命教授 飯島 一誠

【本調査の方法】

- ・ 封筒内の調査用紙にご記入いただき、同封の返信用封筒でご送付ください。
- ・ 患者様の氏名、ご住所などは、封筒、調査用紙いずれにも一切ご記入いただく必要はございません。

【お問い合わせ先】

神戸大学大学院内科系講座小児科学 小児急性疾患学
特命助教 森貞直哉

〒650-0017

神戸市中央区楠町7丁目5番1号

FAX 078-382-6090

e-mail morisada@med.kobe-u.ac.jp

「鰓弓耳腎（BOR）症候群の発症頻度等の全国調査」調査用紙（患者様用）

1. BOR 症候群について

(1) 診断について

① この病気（BOR 症候群）に関連して、初めて医療機関を受診したきっかけは何だったでしょうか？

（ 耳の聞こえが悪い ・ 耳の形がおかしい ・ 耳の近くや首に小さな穴がある ・ 首から汗のようなものがでる ・ 覚えていない ・ その他： _____ ）

② それは何歳頃でしょうか？ （ _____ ） 歳ころ

③ BOR 症候群と診断されたのは何歳頃でしょうか？ （ _____ ） 歳ころ

④ ご家族（血縁のある方）にも同じ病気の方がいますか？

（ はい ・ いいえ ）

⑤ （⑤ではいとお答えの方） 具体的に教えていただけますでしょうか？

続柄	症状

(2) 受診されている（されていた）診療科について

① 現在も定期的に受診されていますか？ （ はい ・ いいえ ）

② 受診されている（されていた）診療科は何でしょうか？

（ 小児科、耳鼻科などの診療科名のみお答えください ）

（ _____ 科 ）（ _____ ）

（ _____ 科 ）（ _____ ）

※現在も受診中の診療科には○をつけてください

(3) 生活状況などについて

① 就業、就学、日常生活などでお困りの点がありますか？

(はい ・ いいえ ・ わからない)

② (①ではいとお答えの方) 具体的に教えてください。

③ 生活面について、病院から具体的に指導されていることはありますか？

(はい ・ いいえ ・ わからない)

④ (④ではいとお答えの方) 具体的にどのような指導をされていますか？

2. 難聴などについて

(1) 難聴について

① 難聴はありますか？ (はい ・ いいえ ・ わからない)

※ (①ではいとお答えの方のみ以下お答えください)

② 難聴のタイプをご存知でしょうか？

(感音性 ・ 伝音性 ・ 混合性 ・ わからない)

③ 難聴は進行していますか？

(はい ・ いいえ ・ わからない)

④ 補聴器は使用していますか？ (はい ・ いいえ)

⑤ (④ではいとお答えの方) 補聴器は有効ですか？

(はい ・ いいえ ・ わからない)

⑥ 難聴に対して手術は受けましたか？ (はい ・ いいえ)

⑦ (⑥ではいとお答えの方) 外科手術により聴力が改善しましたか?

(はい ・ いいえ ・ わからない)

(2) 耳などの奇形について

① 耳の形がおかしい、耳や頸部に孔(あな)がある、などの症状がありますか? (はい ・ いいえ ・ わからない)

※ (①ではいとお答えの方のみ以下お答えください)

② どのような異常がありますか? (複数選択可)

(耳が小さい ・ 耳のそばに小さな突起がある(あった) ・
耳のそばに孔(あな)がある(あった) ・ その他)

③ これらに対して、外科的治療(手術)は行われましたか?

(はい ・ いいえ ・ 覚えていない)

④ その他にこの病気に関連したと思われる症状があればお答えください。

()

3. 腎臓病について

(1) 腎臓の病気はありますか?

(ある ・ ない ・ わからない)

※(1)であるとお答えの方のみ以下お答えください。

(2) 腎臓病に対する治療について

① どのような腎臓の病気でしょうか?

()

② 腎臓の手術を受けたことがありますか?

(ある ・ ない ・ 覚えていない)

③ 腎臓病に対して、投薬はされていますか?または過去にされたことがありますか?

(はい ・ いいえ ・ 覚えていない)