

側頭骨CT検査：右側卵円窓の硬化、アブミ骨変形・肥厚を認める。

診断：骨形成不全症（Osteogenesis imperfecta I型）（=Van der Hoeve症候群）

D. 考察

優性遺伝形式をとる難聴患者を診察する際のポイントをまとめた。

- 1) 患者の希望はどこにあるか
 - ・原因検索を希望する場合と希望しない場合がある。
 - ・希望しない背景には「知られたくない」という感情が存在する。
- 2) 家族歴
 - ・難聴者の有無について詳細に尋ねる
 - ・正常と思われても難聴がある場合がある。
- 3) 発症時期はいつか？
 - ・難聴発症は小児期～成人発症と様々（時に先天性）
- 4) 進行性の有無は重要
 - ・学校、職場の健診、子音の発音で推測できる場合がある
- 5) ミトコンドリア遺伝と区別つかないことがある
 - ・家族歴を含めた糖尿病などの症状の有無を詳細に尋ねる
- 6) 症候群性が混じっている場合がある。
 - ・随伴症状に注意する
（例）Branchio-Oto-Renal症候群
Van der Hoeve症候群

優性遺伝形式をとる難聴患者の遺伝カウンセリングに関する注意点

1) 責任問題にしない

多くの場合責任を感じている症例が多い。難聴だけが目立つが、いいものもたくさん受け継いでいるので、冷静に考えることが重要である。

（親が難聴の場合）

難聴を発症した子供の一番の理解者になりうる、自分がどうつき合うかを示してあげることが重要である。

2) 遺伝子を調べるメリットを再確認する

原因遺伝子が同定されない症例がほとんどであるため一般的な説明になる場合が多いが、調べる前とでは難聴に対する理解度、受容度に変化が見られる場合が多い。難聴に対する情報提供により備えが出来るなどの有用性がある。再発率>50%の可能性で受け継ぐことを説明。原因が見つからなければ治療法の開発も出来ないことを説明する。

3) 難聴に関する情報提供

聴力：進行性が多い（40dB越えると補聴器が必要な局面が出てくる）

その経過を見るために定期検査が必要。

補聴器、人工内耳が有用であるので、うまく使用しコミュニケーションをはかる。

E. 結論

優性遺伝形式を示す難聴患者の聴力の程度が様々である事から、多くの原因遺伝子が関与していることが示唆される。インベーター法（＝難聴診断パネル）で変異が検出されない事が多く、常染色体劣性遺伝形式を取る難聴と異なり特定の変異の関与は少ないことから裏付けられる。今後も範囲を広げた遺伝学的検索と十分な遺伝カウンセリングが必要となると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 熊川孝三：人工内耳が壊れたときは新しい器械をいれかえるのでしょうか？

JOHNS 26 : 1278-1279, 2010.

2) 熊川孝三：人工内耳の合併症と再手術
日本耳鼻咽喉科学会専門医通信 104号
4-5, 2010.

3) 熊川孝三：一側性耳硬化症は手術するのか？
JOHNS 26 : 1045-1049, 2010.

4) 熊川孝三：アブミ骨手術における器具と手技の工夫
JOHNS 26 : 1211-1215, 2010.

5) 熊川孝三、武田英彦、射場恵、熊谷文愛、中富浩文、臼井雅昭、関要次郎、内藤泰：聴性脳幹インプラント
JOHNS 26 : 833-837, 2010.

6) 熊川孝三：内耳奇形の聴覚検査所見。
JOHNS 25 : 49-54, 2009.

7) 熊川孝三、武田英彦、射場恵、熊谷文愛：聴性脳幹インプラントに必要な聴覚検査
JOHNS 24:807-812, 2008.

8) 熊川孝三：乳幼児の人工内耳の適応と手術。
JOHNS 24:1428-1434, 2008.

2. 学会発表

1) Kozo KUMAKAWA , Hidehiko Takeda 1, Megumi Iba , Fumiai Kumagai , Masataka Ohta , Makoto Tateno : Linguistic issues in candidacy criteria of electric acoustic stimulation method
第4回Consensus in audiology implants
June 16-21, 2010 Parma, Italy

2) Kozo Kumakawa , Hidemi Miyazaki , Chiaki Sakamoto, Takuji Koike :Comparison of round window and cochleostomy approaches for hearing preservation: An analysis using computational structures technology
第4回Consensus in audiology implants
June 16-21, 2010 Parma, Italy

3) Inaoka T1, Nakagawa T1, Shintaku H2, Kawano S2, Wada H3, Hamanishi S4, Yasuhiko T5, Kumakawa K6, Naito Y7, Ito J1. : Development of Bionic Sensory Epithelium.

6th International symposium on Meniere's disease and Inner ear disorders. November 14 (Sun) - 17 (Wed), 2010. Kyoto International Conference Center

4) Takeda H, Kumakawa K, Tanaka Y, Ashino S, Koyama Y. Pre-operative Electrophysiological evaluation in young cochlear implant candidates with cochlear nerve lesions. 12th Symposium on Cochlear Implants in Children 2009. 6. 17-20 Seattle, USA

5) Takatoshi Inaoka, Takayuki Nakagawa, Hirofumi Shintaku, Satoyuki Kawano, Shinpei Sato, Hitoshi Wada, Shinji Hamanishi, Yasuhiko Tabata, Kozo Kumakawa, Yasushi Naito, Juichi Ito
A New Concept for Hair Cell Regeneration: Implantation of An Artificial Sensory Epithelium. 33rd Association for Reserch in Otolaryngology Midwinter Meeting 2, 6-10, 2009 Anaheim USA

6) 眞岩智道 三澤建 河村さやか 加藤央 藤野睦子 武田英彦 熊川孝三：難聴を伴った骨パジェット病の一例. 第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台

7) 宇佐美真一、熊川孝三、東野哲也、福島邦博：先進医療（先天性難聴の遺伝子診

断）の現況. 第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台

8) 熊川 孝三、福田 諭、小林 俊光、喜多村 健、東野 哲也、宇佐美 真一、土井 勝美、西崎 和則、暁 清文、岩崎 聡：本邦における埋め込み型骨導補聴器（Bone-Anchored Hearing Aid: BAHA）治験—皮膚反応評価、有害事象、不具合、中止・脱落のまとめ—。第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台

9) 福島 邦博、假谷 伸、長安吏江、福田 諭、小林 俊光、喜多村 健、熊川 孝三、宇佐美 真一、岩崎 聡、土井 勝美、暁 清文、東野 哲也、西崎 和則：本邦における埋め込み型骨導補聴器（Bone-Anchored Hearing Aid: BAHA）—外耳道閉鎖症例のまとめ—。第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台

10) 大多和 優里、武田 英彦、加藤 央、熊川 孝三：人工内耳術後顔面神経刺激をきたし、反対側に再埋め込み術を施行した2症例. 第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山

11) 加藤 央、大多和優里、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三：神経線維腫症第2型における人工内耳と聴性脳幹インプラント治療の比較. 第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山

12) 内藤武彦、宇佐美真一、熊川孝三：優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する実態調査と臨床像. 第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山

13) 稲岡孝敏、中川隆之、坂本達則、平海晴一、熊川孝三、内藤 泰、和田 仁、伊藤壽一：新コンセプトに基づき設計された聴覚デバイスとその可能性. 第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山

14) 熊川孝三、武田英彦、射場恵、熊谷文愛、小池卓二：残存聴力の保存を目指す人工内耳電極埋め込み術：ヒト蝸牛モデルを用いた基板振動シミュレーション. 第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良

15) 射場恵、熊谷文愛、加藤央、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三：同時マスキングを利用した音声処理方式MP300を用いて聴取能を評価した人工内耳一症例. 第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良

16) 吉田有子、田中美郷、芦野聡子、小山由美、針谷しげ子、熊川孝三、武田英彦、浅野公子：田中の言語発達障害児検査法(改訂版)でみた小学校に在籍する人工内耳装用児のコミュニケーション能力について. 第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良

17) 小山由美、田中美郷、芦野聡子、吉田有子、針谷しげ子、熊川孝三、浅野公子：

難聴の程度を異にする双生児の早期療育支援経験. 第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良

18) 大多和優里、三澤建、加藤央、真岩智道、鈴木久美子、藤野睦子、武田英彦、熊川孝三：蝸牛の「第3の窓」により難聴を呈した稀な2症例. 平成22年度耳鼻咽喉科夏期症例検討会2010年7月17日 東京大学山上会館

19) 大多和優里 眞岩智道 加藤央 鈴木久美子 武田英彦 熊川孝三：診断が困難であった舌根部・中咽頭潰瘍の一例. 平成22年度耳鼻咽喉科冬季症例検討会 2010年12月18日 東京大学山上会館

20) 熊川孝三、真岩智道、鈴木久美子、藤野睦子、武田英彦、阿部聡子、熊川孝三、中富浩文、内藤泰、関要次郎、小松崎篤 当院における聴性脳幹インプラント装用者の術後成績について. 第110回日本耳鼻咽喉科学会 2009年5月14日～16日 東京

21) 藤野睦子、真岩智道、鈴木久美子、中西重夫、武田英彦、阿部聡子、熊川孝三(虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター)、宇佐美真一 (信州大学耳鼻咽喉科) 当科における難聴遺伝学的検査の現況 第110回日本耳鼻咽喉科学会 2009年5月14～16日 東京

22) 伊藤壽一、稲岡孝俊、中川隆之、坂本

達則、平海晴一、内藤泰、熊川孝三、和田仁：人工感上皮（人工蝸牛）の開発—HIBIKIプロジェクト。第110回日本耳鼻咽喉科学会 2009年5月14日～16日 東京

23) 阿部聡子、熊川孝三、西尾信哉、宇佐美真一：新規ミトコンドリア遺伝子変異が同定された難聴家系の一例。第19回日本耳科学会 2009年10月8～10日 東京

24) 熊川孝三、加藤 央、河村さやか、武田英彦、射場恵、熊谷文愛、太田昌孝、舘野誠：高音急墜型フィルタを介した日本語と英語文の聴取成績の比較—ハイブリッド型人工内耳の適応基準を考える— 第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

25) 熊谷文愛、射場恵、河村さやか、加藤央、武田英彦、熊川孝三：聴性脳幹インプラント装用者の長期経過。第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

26) 射場恵、熊谷文愛、武田英彦、熊川孝三：埋め込み型骨導補聴器（BAHA）と従来型補聴器との装用効果を比較しえた1例。第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

27) 岩崎 聡、喜多村 健、福田 諭、小林 俊光、熊川 孝三、宇佐美 真一、土井 勝美、西崎 和則、暁 清文、東野 哲也、本邦における埋め込み型骨導補聴器（Bone-Anchored Hearing Aid:BAHA）治療—補聴器との比較

について— 第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

28) 工 穰、宇佐美 真一、岩崎 聡、喜多村 健、福田 諭、小林 俊光、熊川 孝三、土井 勝美、西崎 和則、暁 清文、東野 哲也：本邦における埋め込み型骨導補聴器（Bone-Anchored Hearing Aid:BAHA）治療—片側聾への評価について— 第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

29) 田中美郷、芦野聡子、小山由美、吉田有子、熊川孝三、武田英彦、針谷しげ子、浅野公子：我々の臨床で指導を受けた学齢期にある人工内耳装用児の実態。その1 人工内耳及び補聴器の活用状況と学業の実態。第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

30) 吉田有子、田中美郷、芦野聡子、小山由美、熊川孝三、武田英彦、針谷しげ子、浅野公子：我々の臨床で指導を受けた学齢期にある人工内耳装用児の実態。その2 日常及び学校生活に於けるコミュニケーションの実態。第54回聴覚医学会 2009年10月22～23日 東京

31) 小山由美、田中美郷、芦野聡子、吉田有子、熊川孝三、武田英彦、針谷しげ子、浅野公子、我々の臨床で指導を受けた学齢期にある人工内耳装用児の実態。その3 手指コミュニケーションから聴覚口話への移行。第54回聴覚医学会 2009年10月22～

23日 東京

当科における難聴遺伝外来の現況. 第183回
日本耳鼻咽喉科学界東京都地方部会講演会
2009年3月7日東京明治製菓ビル大ホール

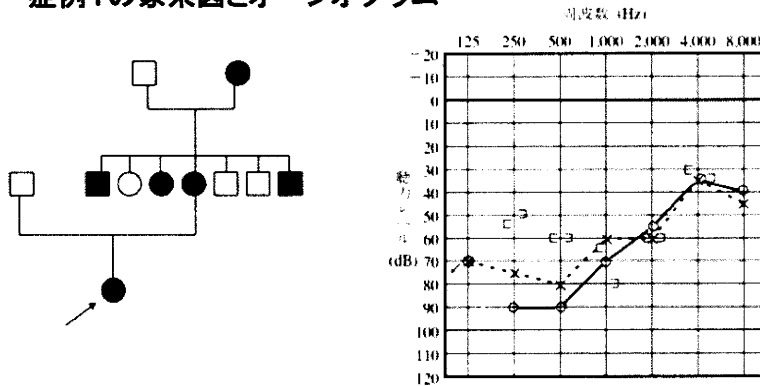
32) 芦野聡子、田中美郷、小山由美、吉田
有子、熊川孝三、武田英彦、針谷しげ子、
浅野公子：我々の臨床で指導を受けた学齢
期にある人工内耳装用児の実態。その4
知能検査からみた言語発達. 第54回聴覚医
学会 2009年10月22～23日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

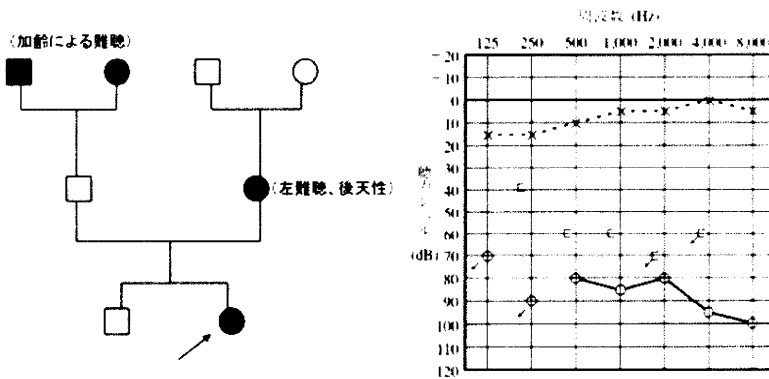
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

33) 熊川孝三、阿部聡子、真岩智道、鈴木
久美子、藤野睦子、武藤奈緒子、武田英彦：

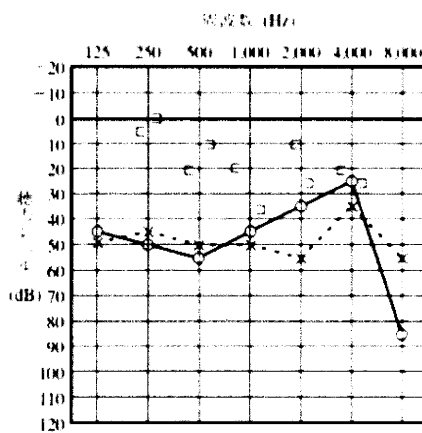
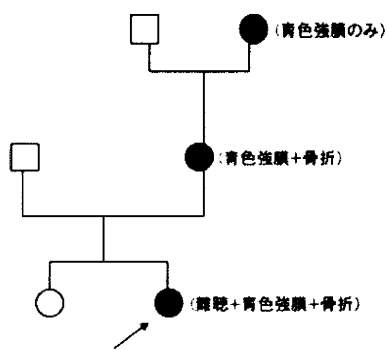
症例1の家系図とオーディオグラム



症例2の家系図とオーディオグラム



症例3の家系図とオーディオグラム



優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の遺伝統計学的分析法に関する研究

分担研究者：鎌谷直之（理化学研究所ゲノム医科学研究センター）

研究要旨

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の原因遺伝子と原因変異を特定するための遺伝統計学的分析法を検討した。家系図や浸透率等の遺伝的パラメータを調べ、ゲノムワイド関連解析や配列決定法を行って原因遺伝子と原因変異を特定するための方法を検討することにより適当な解析手法が判明した。また、得られたデータの解析法や解析結果の解釈法についても詳細な検討を行い、他の研究者へのアドバイスを行った。膨大な次世代シーケンサーデータより得られた変異について、フィルターを通して偽陽性を減らす手法の論理を形成した。メンデル型遺伝病の遺伝子解析に置いては遺伝統計学的妥当性を十分考慮し、解析を進める必要がある。本研究により、適当な遺伝子解析を行うための手順について改善が行われた。

A. 研究目的

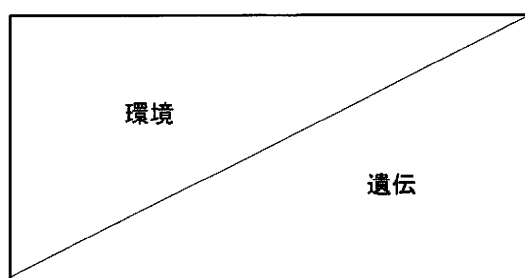
優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の原因遺伝子と原因変異を特定するための遺伝統計学的分析法を検討する。

B. 研究方法

疾患と遺伝的要因の関連については、様々な様式がある。遺伝的関与が極めて強い遺伝病のような疾患もあれば、関与が小さい多因子疾患がある（図1）。

メンデル型遺伝病では家系図や浸透率等の遺伝的パラメータを調べ、メンデルの法則を用いて解析する。ゲノムワイド関連解析や配列決定法を行って原因遺伝子と原因変異を特定するための方法を検討する。

図1 様々な形質に関連する遺伝と環境要因



ゲノムワイド関連解析（GWAS）の手法を図2に示す。一般に、アレル頻度と効果サイズの関連を図3に示す。また、得られたデータの解析法や解析結果の解釈法についても詳細な検討を行い、他の研究者へのアドバイスを行う。

図2 ゲノムワイド関連解析 (GWAS; genome-wide association study) の概要

多くの多因子病に関連する遺伝子が明らかになりつつある

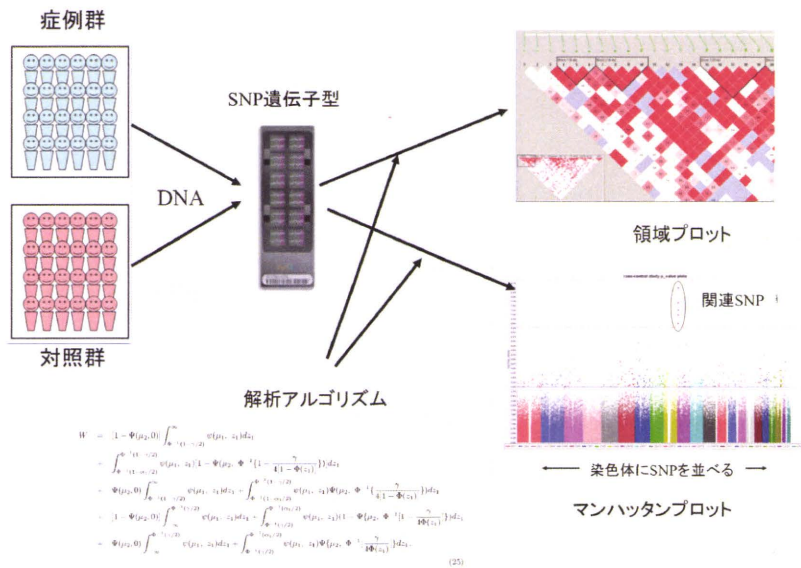
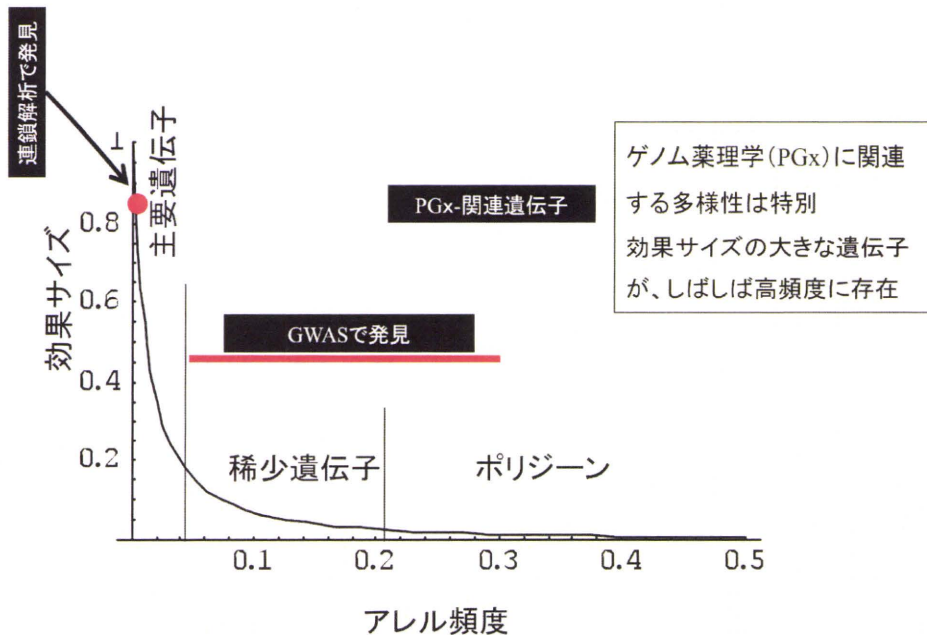


図3 変異体、または多様体アレルの頻度と効果サイズの関係



(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究指針（三省指針）に従う。

C. 研究結果

研究者の発表を聞き、いくつかの改善点を提案した。メンデル型遺伝形式の妥当性の検定のためには尤度比検定が最善である事、2世代、3世代の罹患状況からの直感的判断は適当ではない。次世代シーケンサー由来のデータの解析法、解析結果の確認法、解釈法について研究した。膨大な配列の変異データをフィルターを通して改善するアルゴリズムの理論的背景について検討を行った。

D. 考察

メンデル型遺伝病の遺伝子解析に置いては遺伝統計学的妥当性を十分考慮し、解析を進める必要がある。本研究により、妥当な遺伝子解析を行うための手順について改善が行われた。

E. 結論

メンデルの法則を用い、膨大なデータから遺伝病の原因遺伝子と原因変異を検出するための遺伝統計学的注意点と改善点が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

鎌谷直之 薬理遺伝学の方向性 日本精神神経薬理学会雑誌

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

難聴遺伝子検査に検体を提出した8家系の臨床解析

分担研究者：石川 浩太郎（自治医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

自治医科大学附属病院に受診し、今回の難聴遺伝子研究に関連して文書で遺伝子解析の承諾を取得し検体を採取できた、優性遺伝形式と考えられる遺伝性難聴家系8家系8症例について病歴や聴覚所見などの臨床的解析を行った。1例目は27歳女性。姉、母、叔母に難聴を認めた。聴力型は両側対称性高音急墜型難聴であった。2例目は50歳女性。娘、妹、母、姪に難聴を認めた。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。3例目は28歳女性。弟、母、叔父、叔母、祖父に難聴を認めた。聴力型は両側対称性高音急墜型難聴であった。4例目は17歳女性。右聴力は水平型、左聴力は低音障害型難聴であった。妹、母にも低音障害型難聴を認めた。5例目は44歳女性。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。息子に高音急墜型難聴を認めた。息子も当院で聴力の経過観察中である。6例目は40歳男性。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。父、叔父3人、祖父に難聴を認めた。7例目は38歳男性。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。兄、姉2人、母、に難聴を認めた。8例目は30歳女性。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。母、伯母、叔父、従兄、祖父に難聴を認めた。

A. 研究目的

この研究班では様々な難聴の原因遺伝子の解明と臨床診断、治療法の確立への応用を目的としているが、我々はその分担研究者として、適切な症例を収集し、臨床情報と遺伝子解析を行うことで、実態を究明していくことが目的である。遺伝性難聴に対する診断法が確立されれば難聴の発症予測や予防、早期治療などへの対応が可能となる。

B. 研究方法

自治医科大学附属病院耳鼻咽喉科外来を受診した、遺伝性難聴を疑わせる症状、および家族歴のある症例に、説明と研究参加への同意を行った後に、詳細な家系情報、病歴聴取、精密聴覚検査、X線CTなどの画像検査などを行い、臨床情報の蓄積を行った。また通常の採血と同様な方法で、20mlを採血し、検体を（株）ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に全ての検体を信州大学医学部耳鼻咽喉科へ送付し

て遺伝子解析を依頼した。

(倫理面への配慮)

自治医科大学遺伝性解析研究倫理審査会に、研究計画書、患者説明書、同意書などの資料を提出し、承認を得ている。遺伝子解析を行う信州大学も同様に倫理委員会の承認を得ており、自治医科大学と信州大学の間で難聴遺伝子解析に関する覚書の取り交わしも行われている。患者の個人情報が入り込まないように、自治医科大学から検体を送付する際は、匿名化が行われている。

C. 研究結果

【症例1】

1例目は27歳女性。高校3年ころから高音部の耳鳴を自覚。大学の学校健診で高音域の難聴を指摘された。看護師として就職後、アラームの音が聞こえないことを主訴に受診した。難陽家族歴として、姉、母、叔母に難聴を認めた。聴力型は両側対称性高音急墜型難聴であった。平均聴力は4分法で右21.3dB、左30.0dBであった(図1)。

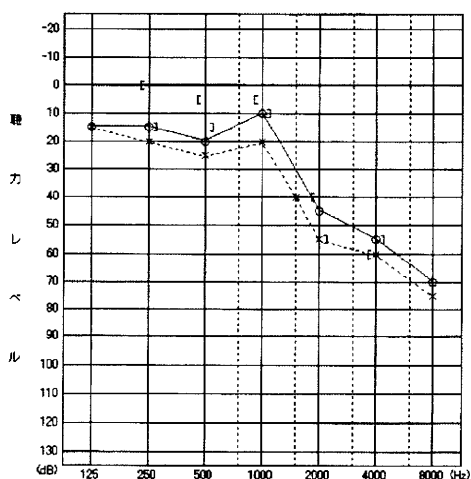


図1 症例1の聴力

高音域の聴力閾値は60dB前後であった。

語音弁別能は右80%、左68%であった。現在、オープンタイプの補聴器を装着し、経過観察中である。

【症例2】

2例目は50歳女性。7-8歳頃から難聴を自覚していた。自覚的な難聴の進行性ははっきりせず、騒音環境下での労働歴はない。耳毒性薬物の使用歴もなかった。娘、姉、母、姪に難聴を認めた(図2)。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。平均聴力は4分法で右50.0dB、左53.8dBであった。語音弁別能は右76%、左74%であった。

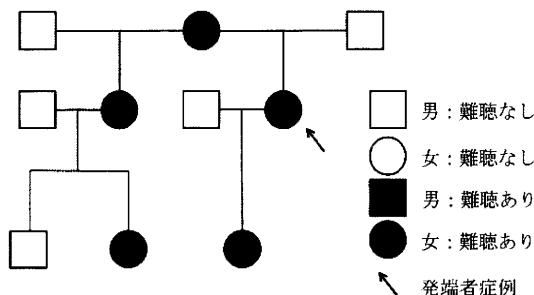


図2 症例2の家系図

【症例3】

3例目は28歳女性。22歳で子供のおもちゃを扱っている時に難聴を自覚した。その後、難聴の進行を自覚していた。6年前の健診で右高音域の難聴を指摘され受診となった。娘、息子、弟、母、叔父、叔母、祖父に難聴を認めた(図3)。聴力型は両側対称性高音急墜型難聴であった。平均聴力は4分法で右25.0dB、左23.8dBであった。高音域の聴力閾値は80dB前後であった(図4)。語音弁

別能は右84%、左86%であった。自記オーディオメトリではJerger III型を呈し、歪成分耳音響放射では高音域の反応低下を認めた。

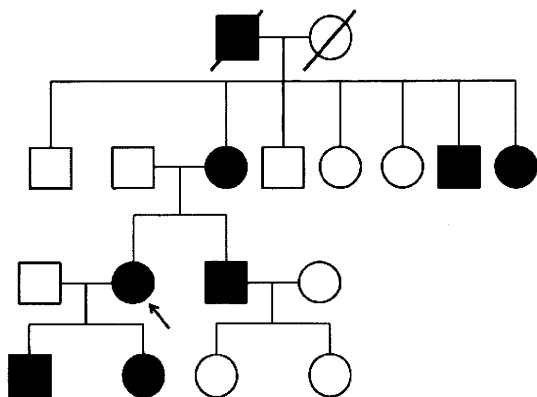


図3 症例3の家系図

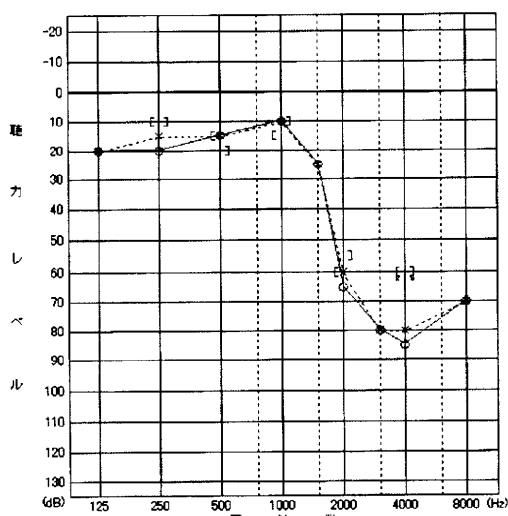


図4 症例3の聴力像

【症例4】

4例目は17歳女性。16歳時に右耳鳴、難聴を自覚。近医耳鼻咽喉科に受診し、右37.5dB、左23.8dBの感音難聴を認めたため、ステロイド薬の内服を施行。改善がないため、当院に紹介となった。右聴力は水平型、左聴力は低音障害型難聴であった。平均聴力は4分法で右26.3dB、左21.3dBであった(図

5)。妹は両側低音部に感音難聴、母は左低音部に軽度の感音難聴を認めた。内耳MRI検査で特に異常なく、歪成分耳音響放射では右は全周波数帯で軽度の反応低下、左は低音部で反応低下を認めた。

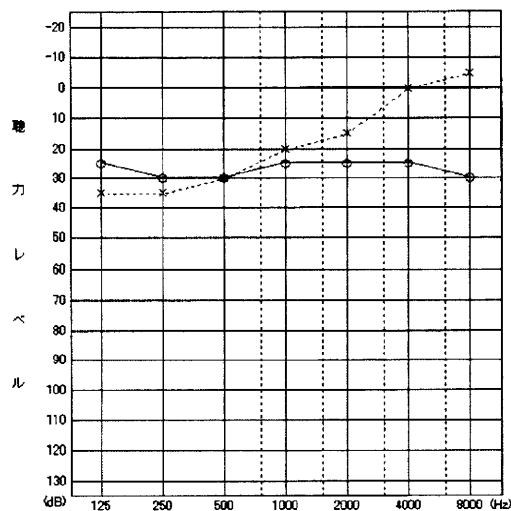


図5 症例4の聴力像

【症例5】

5例目は44歳女性。小児期に中耳炎の既往はあった。4-5年前に回転性めまい発作を自覚していた。2-3年前から難聴を自覚し、近医を数件受診するも改善がないため当院受診となった。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。平均聴力は4分法で右40.0dB、左40.0dBであった。息子に高音急墜型難聴を認めた。息子も当院で聴力の経過観察中である。語音弁別能は右80%、左80%であった。自記オーディオメトリではJerger II型を呈し、歪成分耳音響放射では両側とも反応は得られなかった。

【症例6】

6例目は40歳男性。20歳頃から学校健診で高音部の難聴を指摘された。6-7年前から浮動感のようなめまいを反復し、5-6年前から難聴を自覚するようになった。当初は平均聴力35dBだったが徐々に悪化し、現在は補聴器を装用している。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。平均聴力は4分法で右56.3dB、左51.3dBであった。父、叔父3人、祖父、従弟に難聴を認めた(図6)。語音弁別能は右70%、左70%であった。自記オーディオメトリではJerger I型を呈し、歪成分耳音響放射では両側とも反応は得られなかった。

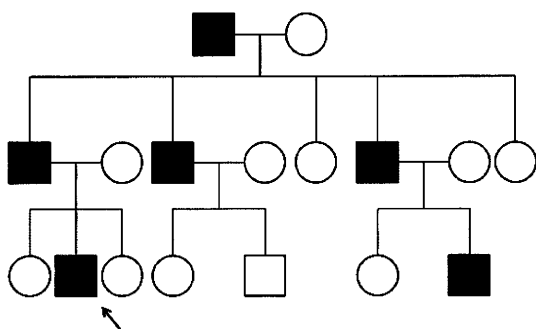


図6 症例6の家系図

【症例7】

7例目は38歳男性。小児期に母親から難聴を指摘された。高校生時代から自覚的難聴があり、会社健診で難聴を指摘されるも放置していた。2008年2月、職場の会話で支障があるため近医受診し、精査目的に当科に紹介となった。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。平均聴力は4分法で右50.0dB、左41.3dBであった。兄、姉2人、母、に難聴を認めた(図7)。母親の兄弟にも難

聴者が数名いるようだが、詳細は聴取できなかった。語音弁別能は右78%、左74%であった。内耳MRI検査で特に異常なく、歪成分耳音響放射では両側とも反応は得られなかった。

【症例8】

8例目は30歳女性。小学校就学時健診で難聴を指摘されたが、中耳炎の反復もあり、経過観察となっていた。20歳前から難聴で日常生活に支障あり、27歳から補聴器を装用していた。継続した専門的診療目的に当院に当科に紹介となった。聴力型は両側対称性高音漸傾型難聴であった。平均聴力は4分法で右55.0dB、左47.5dBであった。母、伯母、叔父、従兄、祖父に難聴を認めた(図8)。語音弁別能は右78%、左74%であった。内耳MRI検査で特に異常なく、自記オーディオメトリではJerger II型を呈し、歪成分耳音響放射では両側とも反応は得られなかった。

D. 考察

今回、我々が収集した優性遺伝形式を疑う遺伝性難聴家系は、先に示した8家系で、聴力型は高音漸傾型が5家系、高音急墜型が2家系、低音障害型が1家系となった。明らかにめまいを伴ったのは、高音漸傾型の1家系のみであった。どの家系も難聴の進行を認めたが、明らかな変動を生じるものはなかった。また画像検査で前庭水管拡大などの内耳奇形を伴う症例はいなかった。すべての家系において、難聴の発症は後天性であった。今回収集した家系では糖尿病など

の他の合併症を遺伝的に併発している家系は認められなかった。

優性遺伝形式の遺伝性難聴家系の聴力型の特徴は、後天発症で高音漸傾型が多いと言われているが、当科での検索においても、同様の結果が得られた。また低音障害型や高音急墜型など特徴的な聴力型を呈した家系もあり、過去の報告から難聴原因遺伝子の検索に置いて、有力な候補遺伝子をまず行うことができるものと考えられる。今後、さらなる家系収集を行ってデータの蓄積を行うことが重要であると考えられた。

E. 結論

優性遺伝形式と考えられる遺伝性難聴家系8家系8症例の遺伝子検体採取と、家族歴、精密聴覚所見を中心とした臨床解析を行い、

北関東エリアにおける遺伝性難聴家系の実態を確認した。今後も引き続き、家系収集を行う方針である。

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

優性遺伝形式をとる難聴患者の聴力経過に関する研究

研究分担者：古屋 信彦（群馬大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者：村田 考啓（群馬大学医学部耳鼻咽喉科）

研究協力者：長井 今日子（群馬大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

当科難聴児支援センターで5年以上経過観察を行った優性遺伝形式をとる難聴患者の聴力経過、ことに進行性の有無について検討した。対象は、9家系21名の難聴患者である。平均年齢は21.4歳である（男：女=4：17）。平均聴力レベル（四分法）は、右耳は67.1dBHL、左耳は66.3dBHLであり、経過観察期間は5～25年で平均15年であった。難聴の進行のタイプを不変型、進行型、変動型、特発性進行性難聴型（特難型）の4タイプに分類すると、12例は不変型、4例が進行型、3例が変動型、2例が特難型であり、42.9%に難聴の進行を認めた。難聴悪化時のステロイド投与は、変動型には有効であった。

A. 研究目的

優性遺伝形式をとる難聴患者の長期聴力経過を行い、進行性の有無、進行のタイプやステロイドの効果を検討し、聴力の予後を推測することと難聴悪化時の治療方法について検討することを目的とする。

B. 研究方法

群馬大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科難聴児支援センターで5年以上経過観察を行った優性遺伝形式をとる難聴患者の聴力経過、ことに進行性の有無とステロイドの有効性について検討した。対象は、9家系21名の難聴患者である。年齢分布は4歳から72

歳で平均年齢は21.4歳である（男：女=4：17）。平均聴力レベル（四分法）は、右耳は67.1dBHL、左耳は66.3dBHLであり、また聴力像は、高音急墜型が8名、高音漸傾型が7名、水平型が3名、低音障害型が3名であった。経過観察期間は5～25年で平均15年であった。

（倫理面への配慮）

対象となる、患者に対し、聴力経過の資料を公表することについて、同意を得ている。

C. 研究結果

難聴の進行のタイプを不変型、進行型、変動型、特発性進行性難聴型（特難型）の4

タイプに分類すると、12例は不変型、4例が進行型、3例が変動型、2例が特難型であり、42.9%に難聴の進行を認めた。(典型的な家系の家系図と聴力推移と図に示す。(図1-a)

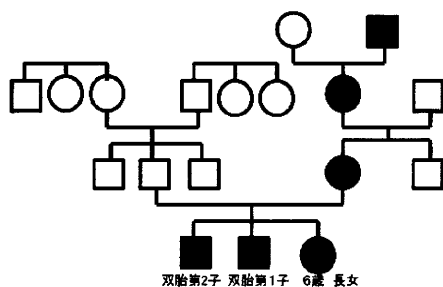


図1-a)ゆっくりと進行するタイプの家系図

D. 考察

優性遺伝家系では、劣性遺伝家系では難聴の進行や変動の頻度が高い。この原因は、提示した症例の遺伝子変異の結果は、まだ不明であるが、原因遺伝子変異の結果によると考える。

E. 結論

難聴の進行のタイプを不変型、進行型、変動型、特発性進行性難聴型(特難型)の4タイプに分類すると、12例は不変型、4例が進行型、3例が変動型、2例が特難型であり、42.9%に難聴の進行を認めた。難聴悪化時のステロイド投与は、変動型には有効であった。優性遺伝家系の難聴患者も、定期的な聴力管理と難聴進行時にステロイド治療を試みるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

BO・BOR症候群に対する伝音再建術の効果に関する研究

分担研究者：東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

鰓原性奇形、聴器奇形、腎・尿路奇形の合併を特徴とした、常染色体優勢遺伝形式をとる疾患はBOR症候群として知られている。聴器においては中耳奇形、内耳奇形など多彩な病態を呈し、難聴の治療が困難な場合も少なくないが、症例によっては聴力改善手術が可能である。宮崎大学耳鼻咽喉科においてBOまたはBOR症候群の診断となった症例はこれまでに18例あり、そのうち混合性難聴あるいは伝音難聴に対して伝音再建術を行ったのは8例10耳であった。手術時年齢は5～43歳で男性3耳、女性5耳、全例に頸瘻を認めた。中耳所見ではアブミ骨固着6耳など10耳中9耳で固着を認めた。内耳は6耳で蝸牛低形成を、顔面神経走行異常、前庭水管拡大を各々2例に認めた。手術はIないしIII型を5耳、アブミ骨手術を4耳、前庭開窓術を1耳に施行した。日本耳科学会の術後成績診断基準によれば成功率33%と限定的ではあったが、手術による骨導悪化例はなかった。内耳奇形合併例が多く、中耳においては耳小骨の複合固着症例が多いのが要因と思われた。聴力改善手術適応についてはBAHAや人工中耳などの新しいoptionを含めたより慎重な検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

鰓原性奇形、聴器奇形、腎・尿路奇形の合併を特徴とした、常染色体優勢遺伝形式をとる疾患はBOR症候群として知られている。聴器においては中耳奇形、内耳奇形などが単独あるいは複合して表れるため、聴力像も伝音難聴、感音難聴あるいは混合性難聴と多彩な病態を呈する。感音難聴のように聴力回復が困難な場合も少なくないが、気骨導差を認める症例では、伝音再建による聴力改善が望める可能性がある。

一方で、従来の補聴器に加え、人工中耳

や埋め込み型骨導補聴器（BAHA）など、難聴患者に対する聴覚補償の手段は選択肢を増しており、症例に応じた適切な判断が要求される。しかしながら、現在までBOR症候群に対する聴力改善手術の有効性に関するevidenceの高い報告は無く、少ない症例数を各施設がcase by caseで対応しているのが現状である。

そこで、当科にて伝音再建手術を施行したBOあるいはBOR症候群症例について臨床像、手術所見、術後成績を検討し、本疾患における伝音再建手術の効果を再察した。

表 1 手術症例の臨床像

性別	年齢	難聴	総原性奇形	腎・尿管奇形	表現型
男性	5	両混合性難聴	両耳瘻孔、両側頸瘻孔、両小耳症		BO
女性	6	右混合性難聴	両耳瘻孔、両側頸瘻孔	尿管狭窄症	BOR
女性	8	両混合性難聴	左耳瘻孔、両側頸瘻孔		BO
女性	11	両混合性難聴	両側頸瘻孔、両小耳症		BO
男性	12	右混合性難聴	両耳瘻孔、両側頸瘻孔		BO
女性	12	右混合性難聴	両耳瘻孔、右側頸瘻孔		BO
女性	14	両混合性難聴	両耳瘻孔、左側頸瘻孔	軽度左腎回転異常	BOR
男性	43	両混合性難聴	両耳瘻孔、右側頸瘻孔		BO

B. 研究方法

対象は1977年から2010年の間に宮崎大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診し、BOあるいはBOR症候群の臨床診断となった症例である。研究デザインは、外来及び入院診療録を用いた後ろ向き研究である。2011年1月から2月の間に対象を抽出し、病歴、理学所見、聴覚検査所見、画像検査所見、手術症例においては手術所見、術後聴力経過を検討した。伝音再建法の表記については、日本耳科学会の伝音再建法の分類と名称について（2010）に準じて記載し、術後聴力成績については同じく同学会の術後聴力成績判定基準（2010）に準じて評価した。

C. 研究結果

宮崎大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科にてBOまたはBOR症候群と診断された症例は18例であった。初診時年齢は1～43歳、性別は男性7例、女性11例であった。聴力像は混合性難聴が12例、伝音難聴4例、感音難聴2例であった。このうち混合性難聴あるいは伝音難聴に対して伝音再建術を行

ったのは8例10耳であった。手術時年齢は5～43歳で男性3例、女性5例、全例混合性難聴で頸瘻を認めた。尿管狭窄症、軽度の左腎回転異常がそれぞれ1例あったことより、BO症候群6例、BOR症候群2例となる（表1）。術中に認められた耳小骨病態としては、6耳でツチ骨固着、5耳でキヌタ骨固着、6耳でアブミ骨固着と10耳中9耳で固着病変を認めた。アブミ骨では単脚を1耳に認め、前庭窓閉鎖の1例ではキヌタアブミ関節の離断を伴っていた。CTによる骨迷路病態としては、蝸牛低形成を6耳に認め、うち後半規管低形成1耳、前庭水管拡大を2耳に合併していた（表2）。顔面神経走行異常は2例3耳に認めた。

術式はI型2耳、IIIi型2耳、IIIc型1耳、アブミ骨手術4耳、前庭開窓術が1耳であった。術後成績判定基準で成功となったものは3例3耳で、IIIi型1耳、アブミ骨手術2耳であり、手術に起因する骨導悪化例はなかった。

表2 手術症例の中耳、内耳所見

性別	年齢	術側	中耳			内耳				
			ツチ骨 固着	キヌタ骨 固着	IS離断	アブミ骨 固着	単脚	前庭窓 閉鎖	蝸牛 低形成	後半規管 低形成
男性	5	右			●			●		
女性	6	右		●					●	●
女性	8	右				●	●			
女性	11	右	●	●		●			●	
		左	●	●		●			●	
男性	12	右								
女性	12	右	●	●		●			●	●
女性	14	右	●			●			●	●
	15	左	●			●			●	
男性	43	右	●	●						

D. 考察

本疾患は1976年にMelnickらが、常染色体優性遺伝形式を示す鰓弓症候群の中の新しいカテゴリーとして初めて報告している。この中では branchio-oto-dysplasia、oto-renal dysplasia および branchio-oto-renal dysplasia が区別されている。当初、BO 症候群と BOR 症候群を個別の疾患とするか同一疾患の表現型の違いとみるかについて意見の相違があったが、その後の諸家の報告は同一疾患と考えるものが多い。1997年にAbdelhakらが責任遺伝子を *EYAI* と同定した。同年のVincentらの報告では、BOR 症候群の家系と BO 症候群の家系のいずれも同じ *EYAI* の mutation を同定しており、両疾患は同じ遺伝子異常を持つ疾患としている。その後も他の遺伝子が見つかり、現在3種類の遺伝子すなわち *EYAI*、*SIX1*、*SIX5* が同定されている。臨床的に両症候群を Branchio-otorenal spectrum disorders としてまとめることもある。

診断基準をまとめたものでは Chang らの報告がある。大基準として① Second branchial arch anomalies、② Deafness(mild to profound)、③ Preauricular pits、④ Auricular deformity、⑤ Renal anomalies、小基準として⑥ External auditory canal anomalies、⑦ Middle ear anomalies、⑧ Inner ear anomalies、⑨ Preauricular tags、⑩ Other: facial asymmetry, palate abnormalities の10項目をあげ、家族歴がない場合は大基準3つ以上あるいは大基準2つと小基準2つで臨床的に BOR 症候群の診断とし、腎奇形がない場合は BO 症候群と診断としている。これに則れば、本症例はいずれも大基準3つ以上を満たす症例である。BOR 症候群は2例のみであるが、BO 症候群と診断した症例の中には、腎機能障害を示す臨床および尿・血液検査所見がないため精査を施行していないものがあり、実際には BOR 症候群とすべき例が BO 症候群に含まれている可能性がある。ただ、腎機能正常であ