

【症例】2006年生まれの女児。2ヶ月時、AABRを用いた新生児聴覚スクリーニングにて、両側 refer にて精査目的にて初診となった。両親に難聴の家族歴なし。眼振、両眼虹彩色異常、白髪の見認め Waardenburg 症候群が疑われた。初診時の ASSR 所見は、両側全周波数とも 110dB 無反応であった。(図1) BOA でも反応不良であり、5ヶ月時より補聴器の装用を開始した。9ヶ月時の補聴器装用下の聴覚閾値は、40dB 前後であった。聴覚支援特別学校での療育と平行して聴覚管理を継続した。1歳6ヶ月時の COR にて、60dB 程度で反応が見られた。(図2) 反応の改善が見られたため、2歳1ヶ月時に ABR, ASSR を再検した。結果、ABR, 気道 ASSR、骨導 ASSR、さらに DP-OAE のいずれも無反応であった。(図1) 自覚閾値は、4歳までの経過で、裸耳 50-60dB 程度、補聴器装用下で 30dB 程度と安定している。(図3) ASSR は、4歳時に再度測定したが、ABR, 気道 ASSR、骨導 ASSR、さらに DP-OAE のいずれも無反応であった。(図1)

本児の側頭骨 CT で、両側蝸牛神経管の狭窄所見が認められた。(図4) また、内耳道の左右差、狭窄所見は認められなかった。(図5) 4歳時の MRI 所見で T2 画像にて、大脳の著明な髄鞘化の遅延が認められた。(図6) 本例は、先天性大脳白質形成不全症の1つである、PCWH が疑われ、遺伝子解析中である。

D. 考察

CT などの画像診断にて蝸牛神経管狭

窄を認め蝸牛神経の欠損あるいは、低形成が疑われる場合、ABR, ASSR で高度難聴の所見を示しても、DP-OAE の反応が認められる例が経験される。我々も、片側高度難聴を示し、蝸牛神経管狭窄を示した例を経験した。一方、DP-OAE, ABR, ASSR 共に無反応であっても、長期経過観察中に中等度感音難聴であった例も経験している。それらの原因として神経髄鞘化の遅延による同期障害が考えられるがその証明は困難である。今回、蝸牛神経管狭窄を CT にて呈し、ASSR, ABR, DP-OAE ともに無反応であったが、経過中、中等度難聴であった先天性大脳白質形成不全症の1例を経験し、大脳髄鞘化の不全と、ASSR, ABR の反応不全の関連が示唆された。本例は、当初、Waardenburg 症候群がうたがわれた。Waardenburg 症候群は高度難聴を伴うことが多く、人工内耳の適応にもなる。Waardenburg 症候群は I から IV 型に分類されるが、特に IV 型は、Hirschsprung 病を伴うもので本例もこれにあたる。しかし、本例では、Peripheral demyelinating neuropathy, Central dysmyelinating leukodystrophy を伴っており、複合型神経堤症候群である PCWH が疑われた。PCWH と同様に、先天性大脳白質形成不全症の1つである Pelizaeus-Merzbacher 病では、中枢性のミエリン形成不全により、ABR の同期障害が発生することが知られており本例でも同様の機序が考えられる。Waardenburg 症候群が疑われ、ABR, ASSR 高度難聴が疑われた例の中で、本例のごとく先天性大脳白質形成不全症を伴う場合があり、難

聴の診断、人工内耳の適応には、聴力の十分な経過観察が必須である。

E. 結論

両側蝸牛神経管狭窄を示した、自覚的検査にて中等度難聴をもち、ABR, ASSR, DP-OAEが無反応であった、先天性大脳白質形成不全症の1例を報告した。ABR, ASSRと自覚的聴力の乖離例の原因として、中枢性のミエリン形成不全による神経髄鞘化の不全が考えられた。高度難聴の診断、人工内耳の適応決定にあたり本疾患の存在を考慮する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・阪本浩一、大津雅秀：一側性 Auditory neuropaty 様症状を呈した小児例. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会：2010.5.22

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1:ASSR,ABR,DP-OAE経過

	ASSR(右)				ASSR(左)				ABR	
	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	4000Hz	右	左
2ヶ月	110so	110so	110so	110so	110so	110so	110so	110so		
2歳1ヶ月*	110so	110so	110so	110so	110so	110so	110so	110so	105so	105so
4歳1ヶ月**	110so	110so	110so	110so	110so	110so	110so	110so		

2歳1ヶ月*: DP-OAE: 両refer, 骨導ASSR: 500-4000Hz:60dBso

3歳1ヶ月*: DP-OAE: 両refer, 骨導ASSR: 500-4000Hz:60dBso

図2：聴力閾値

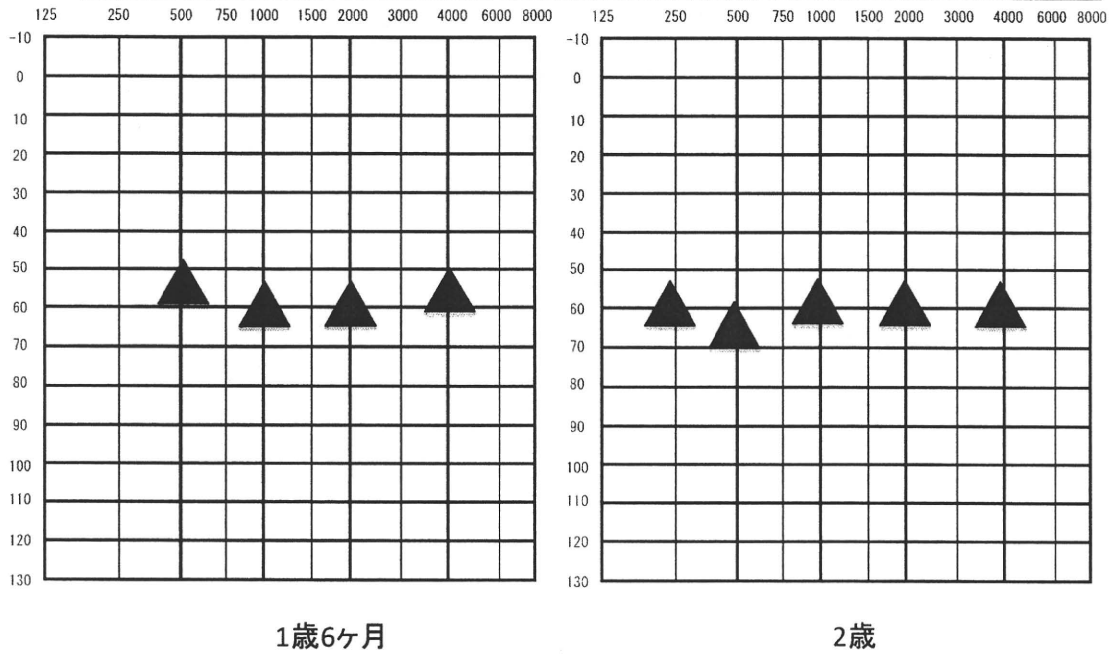
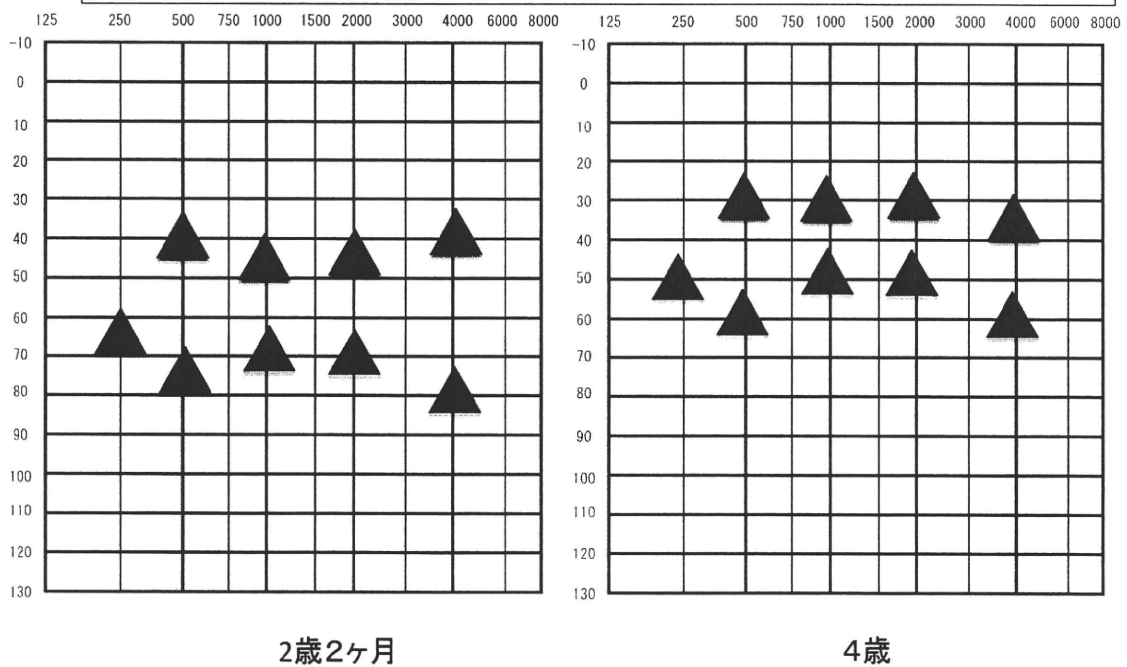


図3：聴力閾値



補聴器装用下

図4: 側頭骨CT

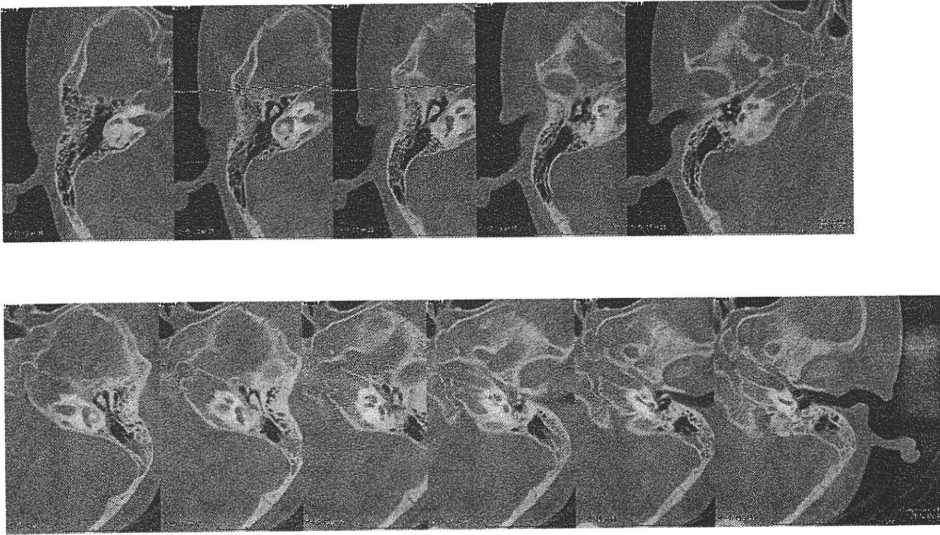
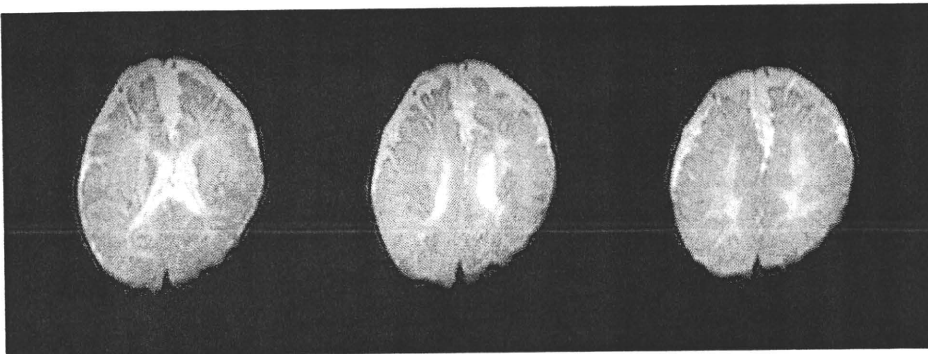


図5: 側頭骨CT



図6: MRIT2強調像(4歳)



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）
分担研究報告書

両側性蝸牛神経形成不全症の治療指針の確立に関する研究

分担研究者 大津雅秀 兵庫県立こども病院耳鼻咽喉科部長
主任研究者 松永達雄 国立病院機構東京医療センター
臨床研究センター聴覚障害研究室研究室長

研究要旨

近年画像診断技術の進歩により、これまで原因不明とされてきた感音性難聴の症例の中に蝸牛神経形成不全が存在することが報告されるようになってきた。今回兵庫県立こども病院で難聴の診断・経過観察を行っている症例のうち側頭骨 CT を撮影した症例を対象とし、CT で蝸牛神経管狭窄を認めた 2 症例についてその臨床像を検討した。

A. 研究目的

両側性蝸牛神経形成不全の発生頻度は極めて低く、散發的な症例報告が中心である。その臨床像はまだ十分には解明されているとは言い難い。最近の CT, MRI の画像診断の進歩により、蝸牛神経の欠損や低形成の描出が可能となり、他の内耳奇形との関連の報告もみられるようになってきた。本研究では、当施設における両側性蝸牛神経形成不全症例の臨床像を検討する。

B. 研究方法

兵庫県立こども病院を受診し中等度以上の難聴があり原因精査のために側頭骨 CT を撮影した症例を対象として retrospective に検討を行った。側頭骨 CT を画像ソフトで計測し蝸牛神経管の径が 1.4 mm 以下のものを蝸牛神経形成不全とした。両側性蝸牛神経低形成の

CHARGE 連合 2 症例について、臨床経過、聴力像を報告する。

（倫理面への配慮）

研究対象となった個人が特定されないように配慮した。

C. 研究結果

症例 1：7 歳、男児

先天性食道閉鎖、尿道下裂、小陰茎、内反症、右耳介奇形、視力障害、精神発達遅滞。

7 か月時に多発奇形のため ABR を受けて耳鼻科へ紹介された。BOA 85 dB、ABR 閾値左 80 dBnHL、右 105 dBnHL スケールアウトであった。側頭骨 CT では両側蝸牛神経管狭窄以外に右内耳道狭窄、両蝸牛半規管低形成、外耳道狭小を認めた。1 歳 3 か月から両耳補聴を開始。1 歳 ASSR 左 50～90 dB、右 110 dB～スケールアウト。2 歳 COR 75 dB。4

歳10か月 ABR 左70 dBnHL、右100 dBnHL。6歳11か月 COR 60 dB、補聴器装用閾値40 dB。発達遅滞があり現在も有意発語はないが、音に合わせて声を出したり鼻歌が出る。経過を通じて滲出性中耳炎の所見はなし。

症例2：2歳6か月、男児

大血管右室起始、口蓋裂、先天性左顔面神経麻痺、耳介低位、喉頭蓋奇形、声門化狭窄、精神発達遅滞。

他院 ABR で右50 dBnHL、左80 dBnHL で心臓手術後に当科へ紹介された。生後4か月 ABR 右80 dBnHL、左無反応であった。側頭骨 CT では両側蝸牛神経管狭窄以外に両側内耳道狭窄、蝸牛半規管低形成、外耳道狭小、両滲出性中耳炎を認めた。生後5か月 ASSR 右90 dB～スケールアウト、左スケールアウト。生後7か月から補聴器装用を開始した。COR 110 dB。外耳道狭小のため1歳5か月で両鼓膜チューブ挿入が可能となりチューブ挿入後のCORは95 dBに改善した。現在つたい歩きが可能、気管切開、胃瘻栄養中。ASSRは右2000Hz 100 dB、4000Hz 110 dB、他無反応。左5000Hz 80 dB、他無反応、補聴器装用閾値は55 dBである。

D. 考察

2症例とも多発奇形を伴う CHARGE 連合で精神発達遅滞、視力障害を伴っている。1例は一側高度難聴、他側中等度難聴で、もう1例は両側高度難聴であった。2症例とも COR の聴力像は水平型を示した。発達遅滞を伴うため乳児期において

BOA/COR での聴力評価には困難があり、ABR・ASSR の結果及び側頭骨 CT での内耳奇形を参考に両耳中等度以上の難聴と診断して補聴を開始した。症例1では滲出性中耳炎の合併はなく、COR 閾値は75 dB から徐々に改善し直近では60 dB となり、ABR・ASSR の結果から推定される聴力閾値とほぼ一致した。本症例では難聴進行はないものと考えられた。症例2では滲出性中耳炎の合併や鼓膜換気チューブ挿入後の急性中耳炎反復などにより、COR の結果は変動がみられた。他院での ABR と比較すると当院での初回 ABR 閾値は両側とも約30 dB 閾値上昇を認めた。当初滲出性中耳炎による伝音難聴合併と考えたが鼓膜チューブ挿入後も聴力の改善は小幅に留まり、感音難聴の進行が示唆された。

2症例とも合併疾患の治療等によりしばしば補聴器装用の中断を余儀なくされたが、徐々に音への反応が出てきた。精神発達遅滞がありいまだ有意発語はなく音声言語認知についての評価は困難であるが、補聴により音への認知の改善、コミュニケーションの改善の一定の効果は得られてきている。

E. 結論

2症例とも多発奇形を伴う CHARGE 連合で精神発達遅滞を伴っている。有意発語はなく音声言語理解についての評価も困難であるが、補聴により音への認知の改善、コミュニケーションの改善への一定の効果が得られている。

F. 健康危険情報
なし

なし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

両側性蝸牛神経形成不全症の3症例に関する研究

研究分担者 南 修司郎 東京医療センター耳鼻咽喉科

研究要旨

両側蝸牛神経形成不全症（CND）と診断された小児難聴3症例を提示し、その聴力像、臨床像を検討した。CNDと診断された小児難聴の臨床像は様々であり画一的な治療や療育方針ではなく、個々の症例で最良の方針を考える必要があると思われた。

A. 研究目的

両側蝸牛神経形成不全症（CND）は、画像診断上両側の蝸牛神経低形成を認めるものである。後迷路性難聴であり、補聴器によることばの聞き取り効果が悪いことが多く、言語発達に問題が生じやすい。CNDと診断された3症例を提示し、それぞれの臨床像と言語発達を検討する。

B. 研究方法

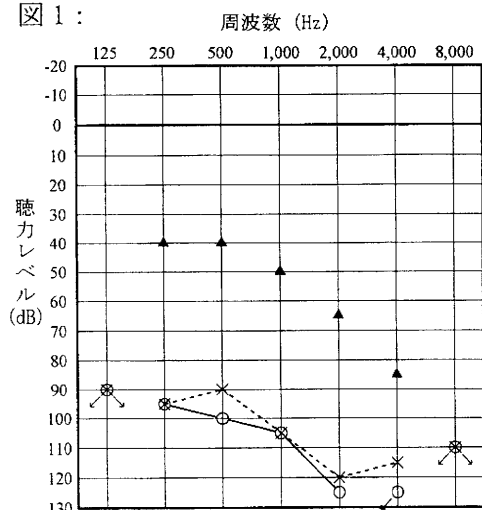
画像検査にてCNDの診断がついた3症例の聴力像、言語発達を中心に検討する（倫理面への配慮）
ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）を遵守した。行政機関個人情報保護法（平成17年4月1日）に従い、個人情報の取り扱いについては十分な注意をもって行った。

C. 研究結果

症例1：40週、2588gで出生。新生児

黄疸なし、出生児仮死なし、難聴の家族歴なし。頸のすわり、座位、歩行などの運動発達での遅れは認めなかった。小児難聴専門病院を1歳2ヶ月時に初めて紹介受診した。耳音響放射は左で正常反応であったが、右は一部の周波数帯で異常であった。ABR検査では右は105dBで無反応であったが、左は105dBでⅢ波まで反応を認めた。ASSR検査では右250Hz scale out, 500Hz 110dB, 1kHz 110dB, 2kHz 100dB, 4kHz 85dB、左250Hz 105dB, 500Hz 110dB, 1kHz 95dB, 2kHz 85dB, 4kHz 75dBであった。側頭骨CTでは蝸牛神経管右0.2mm、左0.3mm、内耳道右2.9mm、左2.9mmでありCNDと診断した。1歳4

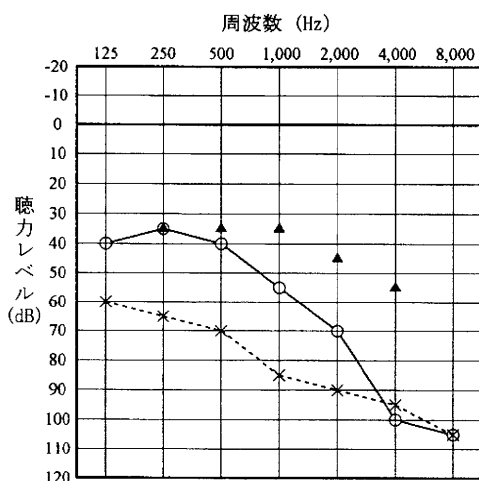
図1：



ヶ月おり補聴器装用を開始した。6歳児の聴力検査を図1に示す。平均聴力レベルは4分法で右113.8dB、左105.0dB補聴器を用いた場合は51.25dBであった。3歳までは聾学校の早期相談に週1回通い、3歳から6歳までは聾学校幼稚部に、その後聾学校小学部に通学している。表出・理解ともに音声、手話、キュードスピーチを用いている。6歳2ヶ月時の言語発達評価はPVT-Rを用いて3歳未満、評価点1と遅れている。

症例2：40週、2466gで出生。新生児黄疸なし、新生児仮死なし、難聴の家族歴なし。頸のすわり、歩行など運動発達に遅れはなかった。小児難聴専門病院を3歳8ヶ月時に紹介受診した。耳音響放射検査では左は正常反応であったが、右は一部の周波数帯で異常であった。ABR閾値は右50dB、左100dBであった。補聴器装用を3歳9ヶ月より開始した。7歳児の純音聴力検査を図2に示す。4分法で右55dB、左82.5dBであった。補聴器装用では37.5dBであった。最高語音聴力検査は60dBで50%であった。7歳時の側

図2：



頭骨CTにて蝸牛神経管右0.7mm、左0mm、内耳道右3.8mm、左3.3mm、前庭水管右0mm、左0.3mmとCNDを認めた。3歳より聾学校幼稚部に週3回通い、その後普通学校に通学している。表出理解ともに音声とキュードスピーチを用いている。3歳3ヶ月時の新型K式での発達評価は姿勢運動の発達年齢3:10、発達指数115、認知適応の発達年齢2:7、発達指数77、言語社会の発達年齢1:5、発達指数42、全領域の発達年齢2:3、発達指数78であった。

症例3：35週6日に2136gで出生。新生児黄疸あり、出産時仮死を認めた(Apgar1/4)。難聴の家族歴は無かった。生後1ヶ月時に小児難聴専門病院を受診した。ABRは両側とも105dBで反応を認めなかった。ASSR検査では閾値右250Hz 100dB、500Hz 100dB、1kHz 100dB、2kHz 110dB、4kHz 115dB、左250Hz 100dB、500Hz 100dB、1kHz 100dB、2kHz 100dB、4kHz 110dBであった。側頭骨CT検査では蝸牛神経管右0.66mm、左0.45mm、内耳道右4.46mm、左4mm、前庭水管右0.53mm、左0.8mmでCNDと診断した。MRI検査でも両側とも蝸牛神経の欠損を認めた。前庭神経、顔面神経は確認できた。頸のすわり、座位、歩行などの運動発達は問題なかった。5ヶ月時より補聴器装用開始した。3歳までは聾学校の早期相談に週1回通い、3歳からは聾学校幼稚部に通学している。表出は音声、手話で、理解は音声、読話、手話で行っている。1歳2ヶ月時の田中式聴覚発達チェック

1974 では聴覚認知 22、補聴効果 5、言語理解 3、対人関係 23、対物関係 20、表出 13、口の動き 9、手足の運動 24 であった。

D. 考察

画像検査にて CND と診断された症例の聴力検査、言語発達は様々であり、治療や療育方針は個々の症例で最良と思われるものを作成する必要がありと思われた。CND の診断には MRI 検査が有用であるが、小児の場合 MRI 検査が困難なことも多い。側頭骨 CT、ABR 検査、耳音響放射検査により CND の診断は可能であると考えられる。

E. 結論

CND と診断された小児難聴の臨床像は様々であり画一的な治療や療育方針ではなく、個々の症例で最良の方針を考える必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

難病、もしくは稀少疾患におけるリスク要因の疫学的記述、もしくは分析方法に関する研究：研究基盤を中心に

研究分担者 尾藤誠司 国立病院機構東京医療センター
政策医療企画研究部 臨床疫学研究室

要旨

難病や稀少疾患は、一般的に疫学研究を行うことが困難であるといわれており、そのために実際上疫学的な根拠が提示されることも少ない。本研究事業では、EBM時代に、稀少疾患に関する疫学根拠をどのように提示するべきかについて、研究基盤の面から検討を行った。研究基盤としては稀少疾患については特定の臨床ネットワークを持つ場合が多く、しっかり登録制度や、WEB上の登録システムなどを導入することで、疫学研究に関するエビデンスをより現実的に生成することに寄与できるかもしれない。

A. 研究目的

難病、もしくは稀少疾患については、対象となる母集団が小さいため、なかなか疫学的な根拠を作り出すことが難しい。そのため、各疾患領域において稀少疾患の疫学的な情報を患者に提供するための情報が現在でも非常に乏しい現状がある。しかしながら、エビデンスに基づいた医療の推進を行う上では、その内的妥当性、外的妥当性に対して限界があったとしても、ある程度臨床に応用できる疫学的根拠が必要となってくる。本研究では、稀少疾患を対象とした場合に、どのような形で疾患に関する情報を収集し、分析を行うかについて、また、その際に必要な人的基盤やインフラ、研究手順などについて、研究基盤の面から検討を行った。

B. 研究方法

今まで国内および国外で行われた稀少疾患に関する疫学研究事例を文献的に収集すると共に、稀少疾患に関する診療方針などがどのように生成され、成書の中で記述されてるかについて検討を行った。その上で、稀少疾患に関する疫学的根拠を提示する上で必要な研究基盤の在り方、情報入力や個人情報保護の在り方、研究の進め方などについて考察を行った。

C. 研究結果

<研究基盤について>

稀少疾患について研究事業を進捗させていく上で、研究基盤の整備は必須である。患者は基本的には日本全国に少数ず

つ存在するという前提の上で、研究基盤を考える必要がある。

研究基盤 1 / 人の基盤 :

稀少疾患を対象とするうえで、人のネットワークが有利な点は、診療を行う専門医の数も少ないため、それぞれの人の顔があらかじめ見えるネットワークを構築できることである。大規模研究においては、研究協力者間のモチベーションの差のために、研究事業がうまくいかないことがしばしばあるが、これらの研究者ネットワークでは、一様に高い責任感とモチベーションを持っていることが多く、実際の患者の多くに研究者が研究事業の紹介を行うことが可能である。また、稀少疾患である場合、日本の各地域で診療を行う施設に限られるため、研究者のネットワークのみで高い患者の捕捉率を達成することが可能である。その意味では、対象患者全数を研究対象としていくような、いわゆるしっかい調査に近い情報収集が可能である。

研究基盤 2 / データ入力インフラ :

データの入力基盤については、最近ではWEB上でデータ入力を行うことも可能となってきた。WEB入力については、今までは金額的にも経費がかかるものであったが、最近では、情報のクラウド化に伴い「ファイル・メーカーGO」など、もともとクラウド上にデータ・ベースを置き、インターネットにつながるものであればどこの端末からも同じデー

タ・ベースに情報を入力・保存することが以前に比較してはるかに安価にできるようになってきた。比較的小規模の多施設研究においても、これらの汎用ソフトウェアを活用する上で、比較的粒度の高いデータを多施設で入力することができる。

研究基盤 3 / 多施設共同研究に関する基盤 :

多施設共同研究では、研究の進捗状況やデータに関する問い合わせについての細かい手順が必要となる。また、データは自施設以外の場所に出される場合においては、個人情報保護に関する問題をクリアされなければならない。現時点での解釈では、クラウド上にあり、多施設の職員が閲覧できるようなデータは、個人情報として認識されない匿名化情報であることが望ましい。特に、しっかい性を高める場合には、患者のプライバシー保護について配慮が十分になされなければならない。具体的な方法としては、入力する項目には、あらかじめ患者IDやイニシアルなどを持たせないようにすると共に、稀少疾患であるため、個人を特定できるような生活習慣などの背景については記号を用いるなどの工夫を行い、プライバシー保護に努めるべきである。

D. 考察

今回のわれわれの研究考察では、稀少疾患についての研究事業は、むしろすすむ面もあることが示唆される結果であ

った。さらには、捕捉率を高く保つことができる面を生かし、しっかり調査などを旨しながら研究デザインを立てることが必要であろう。一方、稀少疾患の研究デザインとして重要となる症例・対照研究については、気をつけないといけない面もある。対照群を選定する際に、その群はその疾患を持たない群として位置づけた場合、対照群をどのように選定し、マッチングを行ったうえサンプルするかについてはかなり高度な計画が必要となってくる。また、どうしても小規模の施設数となるため、あまりインフラなどに対して大きな投資を出すことができない。これらの点を踏まえた上、研究事業のデザインを構築することが望ましい。

E. 結論

稀少疾患についての疫学研究は、対象患者がきわめて少数であることから困難な面は確かに多い。一方で、研究基盤の面から考えた場合については、むしろ有利な面も少なからずあることが示唆された。稀少疾患に関する疫学研究を組織し、実施する場合については、そのような点を加味したうえ実施に当たることが勧められる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

関連事項ではなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

蝸牛神経管の狭窄、低形成、無形成幼小児例の頸定と独歩の獲得について

研究分担者 加我 君孝 東京医療センター・臨床研究（感覚器）センター

研究要旨

先天性両側高度難聴児のうち、蝸牛神経管の狭窄、低形成、無形成が CT および MRI によって証明された 5 症例について調べた。GJB2 遺伝子変異は認めない。聴力は全例とも out of scale である。前庭水管は前庭嚢状拡張が 2 例、異常なしが 2 例、右外側半規管異形成 1 例。回転椅子検査や温度眼振検査は行っていない。頸定の獲得は 4 ヶ月が 4 例、5 ヶ月が 1 例であった。独歩の獲得は 13 ヶ月～16 ヶ月が 4 例、24 ヶ月が 1 例であった。結果的に、蝸牛神経管の先天性の異常と頸定と独歩の獲得についての関係は、無形成である場合に限り独り歩きが約 1 年遅れることがわかった。

A. 研究目的

先天性難聴児を対象に、側頭骨 CT によって蝸牛神経管の形成不全のある例を選び、頸定と独歩の獲得に遅れが生じるか小児神経学的診察によって明らかにする。

B. 研究方法

蝸牛神経形成不全の場合、同時に前庭神経も低形成であることが多い。内耳道は蝸牛神経管の狭窄、低形成、無形成症例は難聴と同時に、代表的な 4 つの平衡と粗大運動発達のマイルストーン（頸定、独りすわり、伝い歩きおよび独歩）の時期を確認した。頸定は引き起こし反応にて頭部が躯幹軸より上方にある状態、独りすわりは上肢による支えを用いなくとも坐位保持可能な状態、歩行は支えなく 5 歩以上可能な状態と定義した。頸定と独歩の獲得について遅れるか否かについ

て調べた。

（倫理面への配慮）

研究のフィールドと個人についてはわからないように配慮した。

C. 研究結果

先天性両側高度難聴児のうち、蝸牛神経管の狭窄、低形成、無形成が CT および MRI によって証明された 5 症例について調べた。GJB2 遺伝子変異は認めなかった。聴力は全例とも out of scale であった。前庭水管は前庭嚢状拡張が 2 例、異常なしが 2 例、右外側半規管異形成 1 例。回転椅子検査や温度眼振検査は行っていない。頸定の獲得は 4 ヶ月が 4 例、5 ヶ月が 1 例であった。独歩の獲得は 13 ヶ月～16 ヶ月が 4 例、24 ヶ月が 1 例であった。結果的に、蝸牛神経管の先天性の異常と頸定と独歩の獲得についての関係は明ら

かにはできなかった。

D. 考察

本研究では、聴力はいずれも高度の難聴であるが、前庭機能については回転検査も温度眼振検査を行っていない。5例中、表1①～④の4例は顎定と独歩の遅れは軽度であったのは前庭機能が保たれているからであろう。⑤の症例は内耳道狭窄で蝸牛管だけでなく前庭神経管も無形成であるからであろう。すなわち、前庭神経管が無形成であると独歩は健常児よりも12ヶ月遅れることを示している。前庭器官のロコモーションに与える影響が大きいことを示している。しかし、最終的に各運動発達のマイルストーンが獲得されるのは前庭中枢代償のためであろう。

E. 結論

蝸牛神経の無形成だけでなく、前庭神経も無形成であると、顎定も独歩の獲得が著しく遅れることが明らかになった。しかし、中枢代償で発達とともに追いつくことも明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Jin Y, Shinjo Y, Munetaka U, Hayashi A, Takegoshi H, Nakajima Y, Kaga K: Vestibular myogenic potentials of

athletes for the Deaf Olympic Games with congenital profound hearing loss. *Acta Otolaryngol* 130:935-941, 2010

Kasai M, Hayashi C, Iizuka T, Inoshita A, Kamiya K, Okada H, Nakajima Y, Kaga K, Ikeda K: Vestibular function of patients with profound deafness related to JGB2 mutation. *Acta Otolaryngol* 130:990-995, 2010

Mizutari K, Matsunaga T, Inoue Y, Kaneko H, Yagi Y, Namba K, Shimizu S, Kaga K, Ogawa K: Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation in the gene OPA1. *Journal of Neurological Sciences*. 293:23-28, 2010

田中学、浜野晋一郎、安達のどか、浅沼聡、坂田英明、加我君孝：GJB2 遺伝子変異をもつ両側性高度難聴児における乳児期の平衡と運動の発達。小児耳鼻咽喉科 31：44-48、2010

2. 学会発表

竹腰英樹、新正由紀子、松永達雄、加我君孝他：新生児期に Auditory Neuropathy が疑われ発達とともに異なる検査所見に変化した2例。第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 2010.5.20 仙台

松永達雄、加我君孝、竹腰英樹他：日本人小児 Auditory Neuropathy の遺伝的要

因の解明. 第 20 回日本耳科学会総会 松 山 2010.10.7-9
 い平衡医学会総会 2010.11.18 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

増田毅、竹腰英樹、加我君孝：高度難聴
 児の平衡機能について. 第 69 回日本めま

表 1：内耳奇形群の乳児期粗大運動発達経過と側頭骨 CT 所見のプロフィール

	ABR聴力閾値 (右/左) [dB]	頸の すわり	独り すわり	伝い歩き	独り歩き	画像所見：蝸牛	画像所見：前庭
①	SO/80	4	8	8	13	蝸牛神経管狭窄 内耳道狭窄	右外側半規管 異形成
②	SO/SO	4	ND	10	15	蝸牛神経管狭窄	前庭囊状拡張
③	SO/SO	4	ND	12	16	蝸牛神経管低形成	(異常なし)
④	SO/SO	5	15	14	15	蝸牛神経管狭窄 蝸牛神経低形成	(異常なし)
⑤	SO/SO	4	18	21	24	蝸牛神経管無形成 内耳道狭窄	半規管異形成、 前庭囊状拡張

SO: scale out, ND: no data ※左右の区別のないものは両側の所見

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizutari K, Matsunaga T, Inoue Y, Kaneko H, Yagi H, Namba K, Shimizu S, Kaga K, Ogawa K	Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation of the gene OPAL.	J Neurol Sci	293	23-28	2010
Miyasaka M, Nosaka S, Morimoto N, Taiji H, Masaki H	CT and MR imaging for pediatric cochlear implantation: emphasis on the relationship between the cochlear nerve canal and the cochlear nerve	Pediatr Radiol	40	1509-1516	2010
泰地秀信、守本倫 子、松永達雄	Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼 児期における ASSR 閾値	Audiology Japan	53(1)	76-83	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Vestibular dysfunction in a Japanese patient with a mutation in the gene *OPA1*

Kunio Mizutari ^{a,b,*}, Tatsuo Matsunaga ^b, Yasuhiro Inoue ^a, Hiroki Kaneko ^c, Hirotaka Yagi ^d, Kazunori Namba ^b, Satoko Shimizu ^e, Kimitaka Kaga ^f, Kaoru Ogawa ^a

^a Department of Otolaryngology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

^b Laboratory of Auditory Disorders, National Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

^c Department of Integrated Sciences in Physics and Biology, College of Humanities and Sciences, Nihon University, Tokyo, Japan

^d VALWAY Technology Center, NEC Soft, Ltd., Tokyo, Japan

^e Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

^f National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 November 2009
Received in revised form 10 March 2010
Accepted 19 March 2010
Available online 10 April 2010

Keywords:

OPA1
Vestibular dysfunction
Auditory neuropathy
Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs)
Caloric test
OPA1 predicted structure

ABSTRACT

OPA1 mutations are known to cause autosomal dominant optic atrophy (ADOA), and some types of *OPA1* mutations also cause auditory neuropathy. In the present study, we evaluated the vestibular dysfunction that accompanied auditory neuropathy in a patient with an *OPA1* mutation. A caloric test failed to elicit nystagmus or dizziness in either ear. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) in the right ear were characterized by a normal biphasic waveform. In contrast, no VEMPs were evoked in the left ear. Model building suggested that the *OPA1* mutation, p.R445H, indirectly distorts the catalytic structure of the GTPase reaction center and decreases GTPase activity. The patient complained of instability while walking or moving but thought these symptoms were caused by visual dysfunction. This is the first report of a detailed evaluation of vestibular dysfunction in a patient with an *OPA1* mutation. This case suggests that vestibular dysfunction may be involved in motor instability in patients with an *OPA1* mutation, even when patients do not complain of vestibular symptoms. Based on this case, we suggest that vestibular evaluation should be performed in auditory neuropathy patients carrying an *OPA1* mutation, even if the patients are free of symptoms of vestibular dysfunction.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Autosomal dominant optic atrophy (ADOA; OMIM #165500) is a dominantly inherited optic neuropathy resulting in progressive loss of visual acuity, color vision deficits, a centrocecal scotoma, and optic nerve pallor [1]. ADOA is the most common form of optic atrophy, with an estimated prevalence of 1 in 50,000 individuals [2]. Although several types of loci are known to cause ADOA, it has been reported that as many as 89% of cases may be associated with a mutation in the gene *OPA1* (3q28–29) [3]. *OPA1* encodes a dynamin-related GTPase that is located in the mitochondrial intermembrane space and plays a key role in controlling the balance of mitochondrial fusion and fission. In most cases, ADOA occurs without additional neurological symptoms. However, there are several known cases of optic atrophy associated with sensorineural hearing loss, and the Arg445His (p.R445H) mutation of *OPA1* has been reported in patients with ADOA and moderate progressive hearing loss [4]. In patients having the p.R445H mutation, progressive hearing impairment begins in childhood, and audiological

examinations show features of auditory neuropathy, for which the primary lesion is located in the inner hair cells, the auditory nerve, or the synapses between them [4,5]. Recently, a detailed analysis of *OPA1* protein expression in the inner ear was reported in rat, and *OPA1* protein was detected in the inner hair cells, outer hair cells, and spiral ganglia in the cochlea, as well as the hair cells and ganglia in the vestibular organ [6]. Although there have been several reports of auditory function in patients with this *OPA1* mutation, the analysis of vestibular function has not yet been reported in any *OPA1* mutation. In this paper, we report the results of examinations for auditory and vestibular function in a patient who presented with both hearing impairment and vestibular dysfunction due to an *OPA1* mutation that leads to distortion of the catalytic structure of the *OPA1* protein.

2. Materials and methods

2.1. Auditory function tests

2.1.1. Audiometric tests

The patient underwent standard pure-tone air- and bone-conducted audiometry (125–8000 Hz) and speech discrimination testing using an audiometer (AA-75, Rion Co., Tokyo, Japan) and the 67-S Japanese word list.

* Corresponding author. Department of Otolaryngology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-8582, Japan. Tel.: +81 3 3353 1211; fax: +81 3 3353 1261.

E-mail address: tari@mbf.ocn.ne.jp (K. Mizutari).