

201024260A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Pendred 症候群の発症頻度調査と現状に即した
診断基準の確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松 永 達 雄

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

Pendred 症候群の発症頻度調査と現状に即した診断基準の確立 …………… 4

松永 達雄

(資料) 「Pendred症候群の患者数把握のための全国調査」

のアンケート調査のFAX回答用紙

II. 分担研究報告

1. 他の内耳奇形を伴う前庭水管拡大症についての検討…………… 18

泰地 秀信

2. 新生児スクリーニング後に発見されたPendred症候群例…………… 22

守本 倫子

3. Pendred症候群の発生頻度調査と現状に即した診断基準の確立…………… 26

仲野 敦子

4. 前庭水管拡大症小児期におけるPendred症候群の診断に関与する因子の
検討…………… 28

有本 友季子

5. 小児内耳奇形例における人工内耳の効果…………… 30

高木 明

6. 前庭水管拡大症の小児の聴力悪化に係る因子の検討…………… 36

小河原 昇

7. 前庭水管拡大症例における聴覚管理に関する研究…………… 39

益田 慎

8. Pendred症候群の3例と聴力経過…………… 42

阪本 浩一

9. Pendred 症候群の早期診断に基づく予防と治療のガイドライン作成・・・	46
大津 雅秀	
10. Pendred症候群を含む前庭水管拡大例の検討・・・・・・・・・・・・・・・・	48
増田 佐和子	
11. 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：研究デザインを中心に・・・・・・・・	50
尾藤 誠司	
12. 人工内耳により聴覚を再獲得したPendred症候群の1例・・・・・・・・	53
加我 君孝	
13. Pendred症候群/DFNB4の前庭水管の細分類とSLC26A4遺伝子変異の関係 ・・・・・・・・・・・・・・・・	56
岡本 康秀	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	60
IV. 研究成果の刊行物・別刷	61

I . 総括研究報告

「Pendred 症候群の発症頻度調査と現状に即した診断基準の確立」

研究代表者 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長

研究要旨

Pendred 症候群は常染色体劣性遺伝形式の感音難聴、蝸牛奇形、甲状腺腫を特徴とする疾患である。進行性、変動性の高音漸減型感音難聴や、反復性のめまい症状、遅発性の甲状腺腫や、甲状腺機能低下症により、患者の社会生活に与える影響は大きい。しかし、これまで日本人の Pendred 症候群患者数は不明であった。このため今回我々は過去 3 年以内に Pendred 症候群と診断された患者数をアンケート形式にて調査した。アンケート実施 1078 施設中、回答を得られた施設は 681 施設で、回収率は 63.2%であった。全推定診療患者数は 270 名で、95%信頼区間は 190 から 350 名であることが判明した。甲状腺腫瘍が小さい場合、また甲状腺機能が治療を要するほどでない場合は、診療を継続的に受けてない場合相当数いる可能性があると考えられる。また、補聴器の適合のみで一般病院には来院せず、耳鼻科開業医といった今回の対象から外れている医療機関でのフォローも相当数存在する可能性がある。より正確な患者数の把握にはこのような患者の存在についても調査する必要がある。今回の調査は症状からの推測であるが、Pendred 症候群の原因遺伝子である SLC26A4 遺伝子の検査が今後普及することにより、将来は遺伝子から本症候群の患者数を推測することも可能となり、両者の比較で発症に関連する要因などの解明も可能となる。続いて Pendred 症候群を疑わせる患者およびその家族 62 家系 87 人を対象として、SLC26A4 遺伝子変異の種類と頻度を検討した。病的変異が同定された 32 人中の 30 人で 2 アレルに同定されて原因が確定し、遺伝子診断の有効性が示された。21 種類の病的変異が同定され、その中の 6 種類は新規変異であり、シーケンスによる解析の必要性が確認された。前庭水管拡大の確実例とボーダーライン例で SLC26A4 遺伝子変異の頻度を比較検討したところ、前者で 89%、後者で 33%で認められることが判明し、各症例において遺伝子診断が確定できる可能性を説明することが可能となった。さらに日本人 Pendred 症候群の臨床的特徴について施設別に検討し、診断、治療、予防に関して医療者が把握しておくべき点を明らかにするとともに、Pendred 症候群の患者群と健聴コントロール群の前庭水管の CT 画像検査所見を比較して、患者群に感度と特異性の高い前庭水管拡大の基準を定めた。以上の結果を基に現状に即した合理的な Pendred 症候群の診断基準（案）を提案した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

泰地 秀信	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科	医長
守本 倫子	国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科	医師
仲野 敦子	千葉県こども病院耳鼻咽喉科	医長
有本 友季子	千葉県こども病院耳鼻咽喉科	医長
高木 明	静岡県立総合病院耳鼻咽喉科	副院長
小河原 昇	神奈川県立こども医療センター耳鼻咽喉科	部長
益田 慎	広島県立広島病院小児感覚器科	部長
阪本 浩一	兵庫県立こども病院耳鼻咽喉科	部長
大津 雅秀	兵庫県立こども病院耳鼻咽喉科	部長
尾藤 誠司	国立病院東京医療センター臨床研究センター 政策医療企画研究部 臨床疫学室	室長
加我 君孝	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
岡本 康秀	稲城市立病院耳鼻咽喉科	部長

1) 平成 22 年度「Pendred 症候群の患者数把握のための全国調査」に関する報告

A. 研究目的

Pendred 症候群は Everett によって、常染色体劣性遺伝形式の感音難聴、蝸牛奇形、びまん性甲状腺腫大（甲状腺腫）と定義されている。特に画像的な特徴として前庭水管拡大をとらない、進行性、変動性の高音漸減型感音難聴や、反復性のめまい症状、頭部外傷によるこれら内耳障害の増悪といった臨床症状を呈する。原因として SLC26A4 遺伝子変異が関与していることが分かっている。Pendred 症候群は、進行性、変動性の難聴およびめまいの反復といった著しい生活の質の低下をもたらす。特に軽微な頭部外傷や感冒などによって誘発されることから感覚器障害増悪の予防という観点から確定診断には大きな意義がある。

Pendred 症候群の頻度は、先天難聴のうち約 10%程度であると報告されているが、成人になってから診断されるものも存在し、我が国における患者数は不明である。また、欧米の SLC26A4 遺伝子変異部位と、日本人の変異部位とは違いがあり、日本人での患者数の把握が望まれる。しかし我が国での疫学調査はこれまで行われていない。そこで、今回我々は「Pendred 症候群の患者数把握のための全国調査」とし過去 3 年以内に Pendred 症候群と診断された患者数をアンケート形式にて調査した。

B. 研究方法

我が国における Pendred 症候群の患者数推定のために、全国の病床数が 200 床以上の一般病院耳鼻咽喉科および、特別施設（甲状腺学会認定専門医が所属する診療科と小児専門病院の内分泌内科・遺伝科・耳鼻咽喉科）の全対象施設数 1496 施設のうち、調査実施施設数 1078 施設（抽出率 72%）を調査対象施設とした。調査内容は、①過去 3 年以内に診療した Pendred 症候群の有無、②患者数、③生年月日、④性別、⑤主な臨床所見、⑥家族歴の有無、⑦最終受診日、としてアンケート調査した。アンケート調査およびその結果解析は、藤田保健衛生大学衛生学の川戸美由紀准教授、NPO 法人日本臨床研究支援ユニットの協力を仰いだ。

今回のアンケート調査での Pendred 症候群の定義は、①感音性難聴（一側性と両側性のいずれも含める）、②両側性前庭水管拡大（前庭水管中間部 1.5mm 以上あるいは開口部 2.0mm 以上で内耳奇形の有無は問わない）、③Perchlorate 放出試験陽性（ヨード有機化障害）または甲状腺腫（Perchlorate 放出試験が未実施であり、甲状腺腫の原因が判明していない場合のみ）、とした。

倫理面への配慮

情報の漏洩を防ぐために本アンケート調査では個人情報を含めない形式で実施した。

C. 研究結果

(1)集計施設数

アンケート実施 1078 施設中、回答を得られた施設は 681 施設で、回収率は 63.2%であった。

(2)集計患者数

患者有りと回答した施設数は 57 施設で、総報告患者数は 132 名であった。

(3)3 年間の推計診療患者数

全推定診療患者数は 270 名で、95%信頼区間は 190 から 350 名であった。

D. 考察

画像診断の発達にともない、難聴児の中でも内耳奇形が多く発見されるようになってきた。その内耳奇形の中でも前庭水管拡大は最も頻度の高い奇形の一つであり、Pendred 症候群に特徴的な所見である。Pendred 症候群では特に進行性、変動性の高音漸減性感音難聴や反復性のめまい症状が、頭部外傷や感冒によって増悪することが指摘されており、SLC26A4 遺伝子変異による確定診断を得ることが予防と言う観点から非常に重要になる。また、Pendred 症候群では甲状腺腫や、甲状腺機能低下症などの甲状腺疾患が青年期から発症すると言われており、小児期におけるヨード摂取不足の解消や、青年期からの甲状腺機能検査、甲状腺エコーなどにより予防や治療を積極的に行う事が出来る。つまり、耳鼻咽喉科のみではなく小児科、甲状腺専門医、遺伝科、内分泌内科などの多くの科で相互に診な

ければならない疾患で、我が国での患者数把握は重要な情報となる。このため今回我が国における Pendred 症候群の患者数が初めて把握出来た意義は大きいと考える。

日本人の Pendred 症候群患者数を、文献的データをもとに予測すると日本人の出生は年間 109 万人、難聴の発生率は出生 1000 人に 1 人、前庭水管拡大は小児難聴の約 10%程度とすると、年間 100 人程度の前庭水管拡大をもつ患者が発生している事になる。ただし、Pendred 症候群の診断基準では、甲状腺疾患が入っているため今回のアンケート調査で報告された症例は、甲状腺疾患の発症する青年期以降の症例が中心になっている。そこで甲状腺疾患を発症する年齢を仮に成人の 20 歳とし、平均寿命である 80 歳とすると、この 60 年間には 6000 人の Pendred 症候群の患者が発生する計算になる。

今回の推計診療患者数 270 人はその人数から比較するとかなり少ない事が分かった。この理由として、前庭水管拡大があり難聴が中等度以上あったとしても、甲状腺腫瘍が小さい場合、また甲状腺機能が治療を要するほどでない場合は、診療を継続的に受けてない場合相当数いる可能性があると考えられる。また、補聴器の適合のみで一般病院には来院せず、耳鼻科開業医といった今回の対象から外れている医療機関でのフォローや、補聴器販売店といった医療機関以外でのフォローも相当数存在する可能性がある。このように一般病院での診療を継続的に受

けていない患者数をより正確に把握することが実態の即した患者数推定につながると考えられた。

また、Pendred 症候群の遺伝学的診断である SLC26A4 遺伝子解析が、今回の調査対象である全国の病床数が 200 床以上の一般病院耳鼻咽喉科および、特別施設（甲状腺学会認定専門医が所属する診療科と小児専門病院の内分泌内科・遺伝科・耳鼻咽喉科）だけでなく、地域の医療機関でも広く行われることにより、今回のアンケート調査である症状による Pendred 症候群の診断基準からみる罹患推定患者数だけでなく、SLC26A4 遺伝子からみた Pendred 症候群、非症候性の前庭水管拡大症の罹患患者数の把握が出来る。これにより Pendred 症候群における SLC26A4 遺伝子変異の頻度、前庭水管拡大症における SLC26A4 遺伝子変異の頻度といった一連の遺伝疾患としての詳細な解析が可能になると考えられる。

E. 結論

我が国における Pendred 症候群の患者数推定のために、全国の 1078 施設にアンケート用紙を送付し、681 施設 (63.2%) から回答が得られた。総報告患者数は 132 名で我が国における患者数（受領者数）を推計したところ、全推定診療患者数は 270 名 (95%信頼区間 190-350 人) という結果が得られた。

II) Pendred 症候群の現状に即した診断基準の確立

A. 研究目的

Pendred 症候群は先天性難聴とヨード有機化障害による甲状腺腫およびめまいを合併する症候群である。難聴の経過は進行性・変動性が多いため、診断を困難にしている。めまい発作を繰り返す患者では、学校生活および社会生活の継続が困難となる。甲状腺腫が進行すると呼吸困難、美容上の問題から全摘手術となり、永続的に甲状腺ホルモン服用が必要となる。先天性難聴は出生 1000 人に 1 人で発症し、その約 3% が Pendred 症候群との研究報告が海外であるが、わが国の発症頻度は不明である。本症の早期診断は、難聴、めまい、甲状腺腫の治療法の選択および増悪の予防に役立つ。本研究では、SLC26A4 遺伝子診断の指針の作成と合理的な Pendred 症候群の診断基準の確立を目的とする。

本研究が必要な理由を以下に記す。第一に、Pendred 症候群の難聴は新生児期以後に発症あるいは進行する場合も多く、難聴の進行に気づくのが遅れて言語発達に影響を及ぼす場合も多いためである。第二に、めまい、甲状腺腫も合併するが、本症との関係に気づかれずに診断、治療が遅れる場合も多いためである。第三に、本症の診断には甲状腺 Perchlorate discharge test (PDT) が必要となるが、その検査は感度と特異性が低く、被曝の問題があるため現在は国内でほとんど実

施されていないためである。第四に、Pendred 症候群では SLC26A4 遺伝子解析により診断を早期に確定できることが近年判明し、臨床診断としての普及が望まれているためである。

B. 研究方法

1) SLC26A4 遺伝子診断の指針の作成

a) 遺伝子解析: 両耳の前庭水管拡大あるいは難聴と甲状腺腫の合併など

Pendred 症候群を疑わせる臨床所見がある小児難聴症例および可能な場合にはその両親で SLC26A4 遺伝子解析を行い、日本人 Pendred 症候群における SLC26A4 遺伝子変異の種類と頻度を検討した。遺伝子解析は静脈血採血し、DNA を抽出し、直接シーケンス法により SLC26A4 遺伝子の全エクソンおよびイントロンとエクソンの境界部 10 塩基ほどのイントロン領域の塩基配列を決定した。データベースに登録された正常配列と比較して変異が認められた場合には、過去に報告された病的変異および遺伝子多型との比較、日本人健聴コントロール 200 検体との比較、変異のある遺伝子配列の異なる生物種間の保存性、家系内の症状発症と遺伝子変異の整合性を基に病的変異かどうかを判定した。

b) 遺伝子診断指針の作成:

i) 通常、Pendred 症候群の遺伝子診断では画像検査で前庭水管拡大が疑われた場合に SLC26A4 遺伝子解析を実

施する。この際に、実際に各患者に対してどの程度の確率で遺伝子変異が同定できるかを説明する必要がある。そこで、前庭水管拡大の確実例（前庭水管中間径 1.5mm 以上）とボーダーライン例（前庭水管中間径 1.0 mm 以上 1.4mm 以下）で SLC26A4 遺伝子変異の頻度を比較検討した。

ii) 日本人 Pendred 症候群の臨床的特徴を遺伝子診断の説明に活用するために、各分担研究者の施設で多面的に検討した。

iii) 個別の症例で遺伝子解析の事前説明および解析結果の事後報告と説明を実施して遺伝子診断の有用性を検討し、a)およびb)の i)と ii)の結果も併せて遺伝子診断指針の作成を行った。

2) 現状に即した Pendred 症候群の診断基準の確立

Pendred 症候群の画像診断の基準を確立するために、SLC26A4 遺伝子変異が 2 アレルで同定された患者群（Pendred 症候群の患者群）と感音難聴を認めないコントロール群において、CT 画像検査の所見を比較検討して、Pendred 症候群の患者群に感度と特異性の高い画像所見を探索した。

（倫理面への配慮）本研究では「ヘルシンキ宣言」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研

究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）」、「国立病院機構東京医療センター倫理委員会規定」を遵守して進めた。本研究は国立病院機構東京医療センター倫理委員会において承認されており、各研究分担者の倫理委員会でも承認を受けて実施された。

C. 研究結果

1) SLC26A4 遺伝子診断の指針の作成

Pendred 症候群を疑わせる臨床所見がある小児難聴症例および検査協力が可能であったその両親の 62 家系 87 人を対象として SLC26A4 遺伝子解析を行った。この中で小児難聴症例は 66 人であり、その中で SLC26A4 遺伝子に病的変異が同定されたのは 32 人であった。この 32 人中で 2 アレルで同定され原因が確定した症例は 30 人、1 アレルで同定されて原因が疑われた症例は 2 人であった。病的変異はほぼ遺伝子全体に分散して、21 種類認められた。その内訳はミスセンス変異が 14 種類、スプライシング変異が 4 種類、フレームシフト変異が 3 種類であり、H723R 変異 (2168A>G) が全体の 48% で最も頻度が高かった。また、本研究によって新規に発見された変異は 6 種類であった。両親の解析結果は全例で難聴児の解析結果との各家系の整合性が確認された。

画像検査所見と SLC26A4 遺伝子変異の関係の検討では、前庭水管拡大確実例 9 例では SLC26A4 遺伝子変異が 89% で同定され、前庭水管拡大ボーダーライン例 6

例では33%で認められた。SLC26A4 遺伝子変異は全例2アレルで同定された。

日本人 Pendred 症候群の臨床的特徴の施設別の検討結果は以下のとおりであった。国立成育医療センターでは、13才以下の小児の突発性難聴31例について内耳CTを検討したところ5例で前庭水管拡大症を認めた。このことから、小児の突発性難聴の一部に Pendred 症候群が含まれていると考えられた。これらの症例に対してステロイドによる治療は有効であるが、その後も聴力の変動が続く例が多かった。新生児聴覚スクリーニングで聴力正常と診断されていた3例で SLC26A4 遺伝子変異が認められた。これら3例の難聴診断年齢は1才、2才3カ月、2才6カ月であり、Pendred 症候群の難聴は生後短期間に急速に進行する場合も多いことが推測された。千葉県こども病院では、前庭水管拡大症8例の初診は0才2カ月から9才1カ月であり、6例で聴力変動、5例でめまいを認めた。両側性前庭水管拡大症6例全例で SLC26A4 遺伝子変異を認め、一側性では変異を認めなかった。この6例全例で甲状腺腫は認めていないが、3例でサイログロブリン値が高値であった。神奈川県立こども医療センターでは、前庭水管拡大症9例の中で甲状腺機能検査実施した8例全例で甲状腺ホルモン正常、7例でサイログロブリン値が高値であった。聴力変動、悪化は7例、めまいは3例で認めた。遺伝子検査実施した4例全例で SLC26A4 遺伝子変異が同定された。これらは海外での報告とほぼ

共通した特徴であった。静岡県立総合病院では、小児内耳奇形を認めた31例58耳の中で前庭水管拡大症は15例27耳で認められた。前庭水管拡大症8例で人工内耳手術が施行され、2例で挿入電極数に軽度の制限があり、1例で手術翌日のみ強いめまいが認められたが、全例で人工内耳の効果が良好であった。それ以外の施設では、両側性前庭水管拡大、聴力変動あり、甲状腺腫なし、サイログロブリン値正常の1例で、SLC26A4 遺伝子変異を1アレルのみで同定され Pendred 症候群の診断困難な1症例が認められた。また、難聴、めまい、甲状腺腫が認められる Pendred 症候群の姉妹で聴覚レベルがそれぞれ中等度難聴と高度難聴と異なる1家系が認められた。難聴、めまい、甲状腺腫が認められる Pendred 症候群の1例で、ステロイド治療を繰り返したが難聴進行したため14才で人工内耳手術を実施して効果良好の1例を認めた。

62家系で Pendred 症候群の遺伝子診断および遺伝カウンセリングを実施して、全家系で十分な理解を得られた。これらの結果を基に遺伝子診断指針の作成を開始した。まず、全参加者により遺伝子診断の課題（クリニカル・クエスチョン）を、本診療内容を全般的に網羅するように列挙し、臨床的な有効性や適用性を考慮して推奨される診療内容を、その根拠となる文献やデータベースと共に「推奨文」として作成開始した。作成にあたってはインターネットに Pendred 症候群遺伝子診断指針の作成のための専用ホーム

ページ

(<http://www.kankakuki.org/Pendred/>)
を立ち上げて、全班員がリアルタイムに
内容を共有・意見交換の上で作成した。
本報告書作成の時点でまだ未完成である
が2011年10月までに完成して次年度の
本疾患に関する研究報告書で公開する。

2) 現状に即した Pendred 症候群の診断基準の確立

Pendred 症候群の患者群 (SLC26A4 遺伝子
変異群) 17 例 34 耳と感音難聴を認めない
コントロール群 (正常群) 10 例 20 耳の CT
画像所見を検討し、前庭水管拡大は、a)

開口部拡大型、b) 中間部拡大型、c) 太
い管型、d) ボーダーライン型、e) 極細
型、f) 拡大なし型、の6種類に分類され
た (分類定義の詳細省略)。Pendred 症候
群とコントロール群のそれぞれの型の頻
度の分布は著しく異なり、すべての型の
頻度に Pendred 症候群とコントロール群
で明らかな有意差 ($P < 0.001$ Fisher exact
probability) が認められた。

以上の成果を基に現状に即した Pendred
症候群の診断基準 (案) を作成した。(下
記)

現状に即した Pendred 症候群の診断基準 (案)

判定

以下の3項目の臨床所見をすべて有する患者とする。

臨床所見

- 1) 感音性難聴：一側性と両側性のいずれも含める。
- 2) 両側性前庭水管拡大：前庭水管拡大の定義としては開口部拡大型 (開口部 2mm 以上 > 中間部 1.5mm 以上)、中間部拡大型 (開口部 < 中間部 1.5mm 以上)、太い管型 (開口部 = 中間部 1.5mm 以上)、ボーダーライン型 (開口部 = 中間部 1mm 以上 1.5mm 未満) のいずれか。両側性前庭水管拡大以外の内耳奇形 (蝸牛低形成など) の有無は問わない。
- 3) SLC26A4 遺伝子に病的変異を2アレルで同定または甲状腺腫：甲状腺腫は患者に SLC26A4 遺伝子解析が未実施であり、さらに甲状腺腫の原因が判明していない場合のみ含める。

D. 考察

日本人の SLC26A4 遺伝子解析では、変異が同定される場合はほとんどの症例 (94%) で 2 アレルに変異があり確定診断が得られることが判明し、本遺伝子解析の臨床診断としての有用性の高さが示された。1 種類の変異 (H723R) が 48% と顕著に頻度が高いが、それ以外は低い頻度で多数の変異が遺伝子全体に分散して存在することが明らかとなった。さらに本研究で新規変異が 6 種類発見されたことから、今後さらに新規変異が発見されることが予測される。このことから、現時点では日本人 Pendred 症候群の遺伝子診断において SLC26A4 遺伝子の全てのエクソンおよび境界部イントロンのシーケンスが必要であると考えられる。

前庭水管拡大確実例とボーダーライン例では、SLC26A4 遺伝子変異が同定される確率がそれぞれ前者が 89%、後者が 33% と大きく異なることが明らかになった。この結果から、各症例において遺伝子診断が確定できる可能性を説明の上で、実施するか否かを選択することが可能となった。

Pendred 症候群の難聴では進行、変動が特徴であることが知られているが、小児突発性難聴の診断の中にも Pendred 症候群が含まれている可能性が示され、本症の鑑別診断のために小児突発性難聴での画像検査の必要性が示された。また出生直後の新生児聴覚スクリーニングの後に短期間に急速に難聴が進行する例も稀ではないことが判明したことから、小児

で難聴が疑われた場合はたとえ新生児聴覚スクリーニングが正常の症例でも聴力を慎重に検討すること、難聴が発見された場合には Pendred 症候群を鑑別診断に含めることの重要性が示された。小児難聴で内耳奇形を認める場合に、そのおよそ半数で前庭水管拡大症が認められることが示され、画像診断に際して前庭水管拡大症を確認することの重要性が示された。前庭水管拡大症にたいして様々な年齢で人工内耳手術が実施され、全例で効果が良好であり、問題となる合併症もなかったことから、本症による高度難聴の患者に対して人工内耳手術が良い適応であることが判明した。以上の内容も遺伝子診断指針として加えた。

本症の遺伝子診断において実際の運用を検討して、臨床および遺伝学的背景に精通した医師であればほぼ例外なく患者の十分な理解が得られることが確認された。今後は、本研究班以外の施設でも全国で同レベルの説明が可能となるように遺伝子診断指針を確立し、普及する必要がある。

現在の Pendred 症候群の診断基準は、1) 感音性難聴 (一側性と両側性のいずれも含める)、2) 両側性前庭水管拡大 (前庭水管拡大の定義としては前庭水管中間部 1.5mm 以上あるいは開口部 2.0mm 以上)、3) Perchlorate 放出試験陽性 (ヨード有機化障害) または甲状腺腫、の 3 項目の臨床所見をすべて有するのが一般的である。この中で前庭水管拡大は様々な形態があり、現在の基準では判定困難な例が

多かった。今回の検討から Pendred 症候群に対する感度と特異性の高い 4 種類（開口部拡大型、中間部拡大型、太い管型、ボーダーライン型）の形態的特徴を前庭水管拡大の基準とすることで、判定が明確になると考えられた。また、SLC26A4 遺伝子検査は Perchlorate 放出試験で検出される甲状腺のヨード有機化障害の分子基盤を検出する検査であるが、Pendred 症候群に対する感度、特異性が高く、健康への影響もない。また、遺伝子診断指針の項で記されたように、日本人ではほとんどの患者で明確な結果が得られる。このため遺伝子診断体制の普及が進んだ時点で、Pendred 症候群の診断基準として Perchlorate 放出試験と SLC26A4 遺伝子検査を差し替えるのが妥当と考えられる。

E. 結論

1) 日本人 Pendred 症候群の SLC26A4 遺伝子変異の特徴を明らかにして、現時点で最適と思われる解析方法を提案した。個別の症例で画像所見から遺伝子診断の感度を予測できること、Pendred 症候群の臨床的特徴の詳細を示し、これらの成果を基にした遺伝子診断指針の作成を開始した。

2) Pendred 症候群の現状に即した診断基準として、前庭水管拡大の新たな基準および Perchlorate 放出試験と SLC26A4 遺伝子検査との差し替えを提案した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.* 2010;40:1509-16

岡本康秀、松永達雄、泰地秀信、守本倫子、坂田英明、安達のどか、貫野彩子、山口聡子、仲野敦子、高木明、加我 君孝、小川郁

前庭水管拡大症の確実例とボーダーライン例の *SLC26A4* 遺伝子変異および臨床所見の特徴

Audiology Japan 53 (2) 164-170, 2010

松永達雄

遺伝性難聴と遺伝カウンセリング

In: 小川郁・編集. よくわかる聴覚障害—難聴と耳鳴のすべて—. 永井書店: 東京 2010 ; 344-348

松永達雄

若い頃から難聴で補聴器を使っていますが、子どもに遺伝しますか？

JOHNS 26 (9) 1260-1261, 2010

進藤彰人、松永達雄

BPPV 以外で、メニエール病、前庭神経炎、突発性難聴などの回転性めまいを生じる耳鼻科的疾患について、ジェネラリストが知っておくべきこと

JIM 20 (12) 932-935, 2010

益田慎

小児の聴覚の正常発達

小児内科 2010;42:456-459

臼井智子、鶴岡弘美、増田佐和子

聴力精査を目的に耳鼻咽喉科を受診した0歳児の検討

Audiology Japan 2010;53(3):216-223

堀真也、上田裕子、暁久美子、十名洋介、高木明

小児内耳奇形例における人口内耳埋込術

Audiology Japan 2010;53(5):395-396

泰地秀信、守本倫子、本村朋子、大原卓哉

DP Growth 検査による内耳機能の評価

Audiology Japan 2010;53(5):577-578

松永達雄

小児難聴シンポジウム「言葉の発達が難しい小児難聴と向き合う」1-43

監修：松永達雄 国立病院機構東京医療センター感覚器センター聴覚障害研究室発行

2010年

2. 学会発表

Sakamoto H, Otsu M, Shibakiri K
Auditory steady-state response (ASSR) and auditory brainstem response (ABR) in children: usefulness and problem

10th International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology . Pamplona, Spain
2010; June:5-8

泰地秀信、守本倫子、本村朋子、大原卓哉

DP Growth 検査による内耳機能の評価
第55回日本聴覚医学会

2010年11月10-12日、奈良市

岡本康秀、松永達雄、泰地秀信、守本倫子、貫野彩子、山口聡子、仲野敦子、高木明、増田佐和子、加我君孝、小川郁

SLC26A4 遺伝子変異陽性症例の側頭骨 CT における前庭水管の形態

第20回日本耳科学会総会・学術講演会

2010年10月7-9日、松山市

十名洋介、高木明、梅田裕生、堀真也、暁久美子、山田哲也

小児内耳奇形と聴力

第20回日本耳科学会総会・学術講演会

2010年10月7-9日、松山市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料

Fax : 03-5297-6259

NPO 法人 日本臨床研究支援ユニット(栗原)行

No. _____

「Pendred 症候群の患者数把握のための全国調査」 FAX 回答用紙

質問 1 過去3年以内に、Pendred 症候群患者（下記の臨床所見①～③を全て有する症例）をご経験されていますか。

- ① 感音性難聴：一側性と両側性のいずれも含める。
- ② 両側性前庭水管拡大：前庭水管拡大の定義としては前庭水管中間部 1.5mm 以上あるいは開口部 2.0mm 以上とする。両側性前庭水管拡大以外の内耳奇形（蝸牛低形成など）の有無は問わない。
- ③ Perchlorate 放出試験陽性（ヨード有機化障害）または甲状腺腫：甲状腺腫は患者に Perchlorate 放出試験が未実施であり、さらに甲状腺腫の原因が判明していない場合のみ含める。

いずれかにチェックして下さい あり（質問2へ）
なし（これで終了です）

質問 2 上記で“あり”とお答えいただいた場合、Pendred 症候群患者さんの生年月、性別、主な臨床所見、家族歴の有無、およびその最終受診日について記載してください。

患者	生年月(西暦)	性別	主な臨床所見	家族歴	最終受診日(西暦)
1	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 感音性難聴 <input type="checkbox"/> 両側性前庭水管拡大 <input type="checkbox"/> Perchlorate 放出試験陽性 <input type="checkbox"/> 甲状腺腫	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月
2	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 感音性難聴 <input type="checkbox"/> 両側性前庭水管拡大 <input type="checkbox"/> Perchlorate 放出試験陽性 <input type="checkbox"/> 甲状腺腫	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月
3	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 感音性難聴 <input type="checkbox"/> 両側性前庭水管拡大 <input type="checkbox"/> Perchlorate 放出試験陽性 <input type="checkbox"/> 甲状腺腫	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月
4	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 感音性難聴 <input type="checkbox"/> 両側性前庭水管拡大 <input type="checkbox"/> Perchlorate 放出試験陽性 <input type="checkbox"/> 甲状腺腫	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月
5	年 月	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 感音性難聴 <input type="checkbox"/> 両側性前庭水管拡大 <input type="checkbox"/> Perchlorate 放出試験陽性 <input type="checkbox"/> 甲状腺腫	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	年 月

(記載欄が不足の場合には、次ページにご記入下さい)

ご所属 _____

お芳名 _____

電話番号 _____

II. 分担研究報告

他の内耳奇形を伴う前庭水管拡大症についての検討

研究分担者 泰地 秀信 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科医長

研究要旨

前庭水管拡大症の多くが Pendred 症候群とされているが、前庭水管拡大症の症状・経過はさまざまである。今回は他の内耳奇形を合併した前庭水管拡大症の症例につき検討し、臨床像について検討した。2 例に Mondini 型内耳奇形、1 例に半規管形成不全がみられた。内耳奇形がある場合は前庭水管拡大の有無を十分注意する必要がある。

A. 研究目的

前庭水管拡大症は比較的頻度が高い内耳奇形であり、内リンパ嚢と前庭水管の拡大を特徴とする。両側性に認められることが多い。Mondini 型の内耳奇形や BO(R) 症候群、ダウン症に合併することがある。今回は他の内耳奇形を合併した前庭水管拡大症の症例につき検討した。

B. 研究方法

平成 21 年 4 月～平成 22 年 9 月に国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科を進行する難聴を主訴として受診された小児で、側頭骨 CT 検査にて前庭水管拡大症（軸位断で前庭水管の外口径が 2 mm 以上）と他の内耳奇形がみられた症例につき検討した。症例は 3 例で、年齢は 5～13 歳、すべて男児である。いずれもめまいは訴えていない。

（倫理的面への配慮）

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 20 年厚生労働省告示第 415

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。また実施に当たっては施設の倫理委員会の承認および対象者よりインフォームドコンセントを文書で得て実施した。

C. 研究結果

症例 1：13 歳男児

幼児期より両側高度難聴があり、補聴器を装用して聾学校に通っていた。聴力の原因不明な悪化がみられたとのことで、当院受診された。初診時の聴力検査では、会話域平均聴力レベルが右 101dB、左 99dB であった。側頭骨 CT 検査を行ったところ、両側とも蝸牛の回転が確認できず、前庭の軽度拡大と前庭水管の両側対称性拡大が認められ（図 1）、Incomplete partition type II (Mondini deformity) と診断された。

症例 2：5 歳男児

以前より左難聴がみられていたが、悪化傾向が疑われ当院受診された。純音聴

力検査では低音域の A-B gap を伴う右高音域聴力低下と左高度難聴（図 2）があり、会話域聴力は右 19dB、左 90dB であった。側頭骨 CT では著明な両側の前庭水管拡大と左蝸牛の回転不足（Mondini 型内耳奇形）が認められた。

症例 3：6 歳男児

B0 症候群があり当院で経過をみていたが、左聴力低下があり当科受診した。初診時、左感音難聴（会話域平均が 73dB）あり、加療を行ったが改善しなかった。その後 左聴力は徐々に悪化し scale out となった（図 3）。側頭骨 CT では左側の前庭水管拡大と両側半規管の形成不全が認められた。

D. 考察

前庭水管拡大症は *SLC26A4 (PDS)* 遺伝子および *FOXI1* 遺伝子変異が原因遺伝子として知られている。今回の 3 例についても難聴遺伝子検査を勧めたが了解を得ることはできなかった。

前庭水管拡大症では低音域の気骨導差を伴う高音障害型の感音難聴がみられ、難聴は変動しながら進行することが多い。頭部の打撲や外傷、あるいはストレスをきっかけに難聴が悪化することがある。約 70% でめまいを伴う。難聴の急な悪化がめまいを伴って起こることがあり、拡大した前庭水管を通して脳圧が内耳に伝わり内耳症状を起こすものと考えられている。側頭骨 CT で前庭水管の拡大（軸位断で前庭水管の外口径が 2 mm 以上）を認めるか、MRI にて内リンパ囊および内リンパ管の拡大を認めることにより診断される。約 30% が甲状腺腫を合併し、

Pendred 症候群と呼ばれる。

今回検討した 3 例は、2 例が両側性の前庭水管拡大症であり、うち 1 例に両側、1 例に片側の Mondini 型内耳奇形がみられた。一側の前庭水管拡大例では両側半規管の形成不全が認められた。いずれも難聴の進行を主訴に当院受診されている。Mondini 型内耳奇形があっても低音域聴力が保たれていることは珍しくなく、今回の Mondini 奇形の 2 例では残存聴力が前庭水管拡大のために悪化した可能性が高い。また今回の 3 例ではすべて聴力悪化側については前庭あるいは半規管の形成不全があり、そのためすでに前庭機能の低下があつてめまいを訴えなかったものとも考えられる。

E. 結論

前庭水管拡大症は比較的頻度が高い内耳奇形であるが、まだ診断基準は統一されておらず、臨床像や経過も文献によって異なっている。また他の内耳奇形を伴う場合は難聴の程度など臨床像は異なってくるが、今回の症例では前庭・半規管の形成不全のためか全例でめまいを訴えなかったという特徴があった。内耳奇形がある場合は前庭水管拡大の有無を十分注意する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

泰地秀信、守本倫子、松永達雄：
Auditory neuropathy spectrum

disorder の乳幼児例における ASSR 閾値. Audiology Japan 53 : 76-83, 2010

泰地秀信 : 耳音響放射. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 82 (5「耳鼻咽喉科・頭頸部外科の検査法マニュアル」) : 49-55, 2010

泰地秀信 : 中耳奇形. よくわかる聴覚障害-難聴と耳鳴のすべて-, 小川郁編, 永井書店 p124-129, 2010

泰地秀信 : 中耳炎、副鼻腔炎. ナースのための小児感染症—予防と対策—, 国立成育医療研究センター編, 中山書店 p63-67, 2010

泰地秀信 : 幼小児の伝音難聴はどうやって診断するのか? JOHNS 26: 1023-1027, 2010

泰地秀信 : 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版 今日の治療指針 2011, 山口徹ほか編, 医学書院 p1893-1897, 2011

2. 学会発表

泰地秀信、守本倫子、本村朋子 : Auditory neuropathy spectrum disorder 例における ASSR 閾値 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会, 2010. 5. 20 (仙台)

中原奈々、泰地秀信、守本倫子、本村朋子、小川郁 : 蝸牛神経低形成の小児例における純音聴力検査と ABR の比較検討. 第 111 回日本耳鼻咽喉科学会, 2010. 5. 21 (仙台)

大原卓哉、本村朋子、守本倫子、泰地秀信 : OTOF 遺伝子変異を認める Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における人工内耳装用効果. 第 55 回日本聴覚医学会, 2010. 11. 11 (奈良)

泰地秀信、守本倫子、本村朋子、大原卓哉 : DP Growth 検査による内耳機能の評価. 第 55 回日本聴覚医学会, 2010. 11. 12 (奈良)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし