

せずビタミン剤の服用のみで様子を見てみると、正確な頻度測定できていないが、ステロイド剤の服用回数を約半数に減らすことができたと思われる。聴力低下の程度が軽度で状況が許せばステロイド剤をすぐに服用させずに経過観察をし、回復がなければ改めてステロイド剤の服用を考えるとというスタンスは小児の前庭水管拡大症の聴覚管理において、後の成長過程でステロイド剤の副作用を抑制するという観点から重要ではないかと考える。

9歳3ヶ月のときの聴力低下では聴力低下からステロイド剤を服用するまでの時間が短かったこともあるが比較的少量のステロイド剤を単回服用したのみで聴力は回復した。この聴力回復にステロイド剤がどれほど寄与し、自然回復がどの程度あったのかをわからない。そうだとすると聴力低下が大きければなるべく早期にステロイド剤を投与すれば投与総量を減らすことが可能であることを示唆している。

聴力低下を予防する観点から運動制限を行うとする意見もある。頻繁に頭蓋内圧を上げるような剣道や柔道などの格闘技、鉄棒や登り棒などの体操、ダイビングなどはやはり避けることが望ましい。ただ、本例のように階段から落ちそうになって足を踏ん張った程度でも難聴が進

行することを経験すると、難聴を進行させない完璧な運動制限はあり得ない。むしろ運動や遊技の機会を減らすことによって健全な心身の発育を損なう恐れもあり、当科では聴力低下があったときにすぐに申告することを本人と約束の上、格闘技、登り棒（登り切ったところで難聴とともにめまいを起こすと危険なので）、1m以上の潜水（息こらえで頭蓋内圧が上がり潜水中にめまいを起こすと危険なので）以外の運動制限を加えていない。

E. 結論

前庭水管拡大症における難聴の急性進行にたいしてステロイド剤は有効であるが、通常の適応基準を緩め、さらには聴力低下が軽度ならば5日程度の経過観察後にステロイド剤の適応を再考するという治療方針でも大きな問題はなかった。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

Pendred症候群の3例と聴力経過

研究分担者 阪本 浩一 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

前庭水管拡大と感音難聴を示し、Pendred 症候群が疑われる症例において、その聴力の経過は、一定でないことが知られている。今回、遺伝子検査にて、SLC26A4 遺伝子の変異が確認され、Pendred 症候群と診断された症例について、聴力の経過を検討した。

A. 研究目的

前庭水管拡大と感音難聴を示し、Pendred 症候群が疑われる症例において、その聴力の経過は、一定でないことが知られている。Pendred 症候群の確定診断に、遺伝子検査が有用である。今回、前庭水管拡大と、中等度以上の感音難聴を認め、遺伝子検査を行い SLC26A4 遺伝子の変異を認めた3例について、聴力の経過について検討した。

B. 研究方法

側頭骨 CT にて1側または両側の前庭水管拡大（入口部2mm以上）を認め、純音聴力検査にて、中等度以上の感音難聴を認めた症例に、遺伝子検査を行い、SLC26A4 遺伝子の変異を検索した。遺伝子検査にて SCL26A4 遺伝子の変異を認めたのは、3例であった。3例は、女子2例、男子1例。女子の2名は同胞であった。3例について症例報告を行い、それぞれの聴力経過について考察する。

（倫理的面への配慮）

本研究では、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年文部化学省・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459号）を遵守して行なわれた。

C. 研究結果

症例1】1995年生まれの女子。4歳時、構音障害にて当科初診、中等度難聴指摘され補聴器装用開始した。その後他院にて経過観察受けていた。8歳時に聴力低下を著し再診、以後経過観察中。CTにて両側前庭水管拡大を認めた。（図1）また、甲状腺腫大も認められる。（図2）両親に難聴の家族歴なし。遺伝子検査にて SLC26A4 遺伝子の変異（T410M 変異

図1:側頭骨CT(症例1)

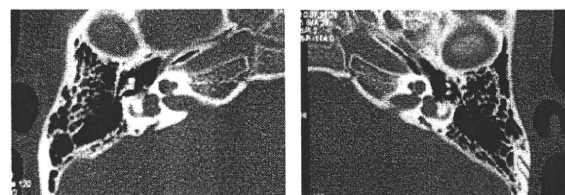
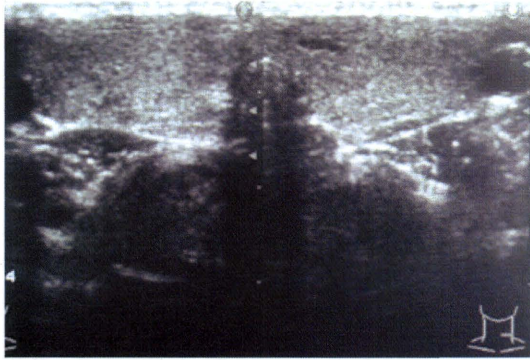


図2: 頸部超音波(症例1)



heterozygous、H723R 変異 heterozygous) を認めた。聴力は、頻繁に変動を繰り返す。2004年から2009年までの4分法の閾値推移を図3に示す。基本的に、右100dB程度、左60dB程度で経過することが多いが、左耳が100dB程度に低下すると、補聴器の装用が困難で学校生活に支障を来す。現在までの経過では多くの変動を認めるが、聴力の悪化は明らかではない。(図4) 聴力低下には、明確な頭部打撲などのエピソードは、認めないことが多い。治療は、良聴耳の場合は、ステロイドの内服を行なっている。

図3: 症例1の聴力経過

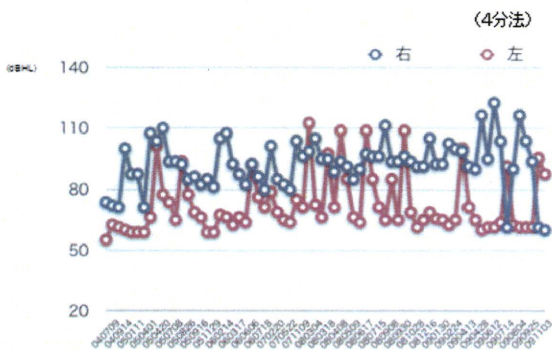


図4: 症例1

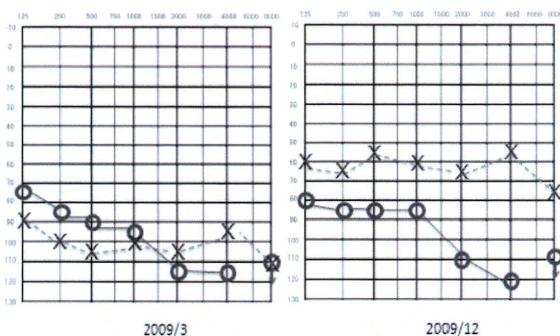
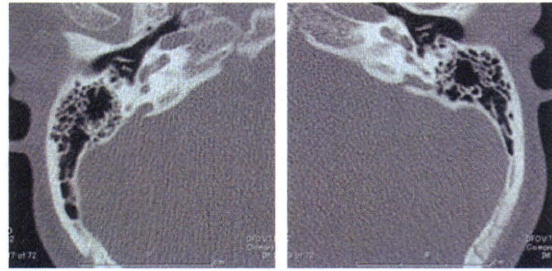


図5: 側頭骨CT(症例2)



【症例2】2000年生まれ女子。症例1の同胞。4ヶ月検診にて難聴疑われ、他院にて精査、5ヶ月で両側高度難聴指摘され、1歳前より補聴器装用中。当科では2009年より経過観察中。CTにて、両側前庭水管拡大を認める(図5)。甲状腺種大は認めず、サイログロブリンも正常範囲であった。遺伝子検査にて症例1と同様のSLC26A4 遺伝子の遺伝子変異 (T410M 変異 heterozygous、H723R 変異 heterozygous) を認めた。最近の聴力は、左右とも高音障害の強い、4分法100dB程度。最近の聴力の推移を図6-7に示す。

図6: 症例2-1

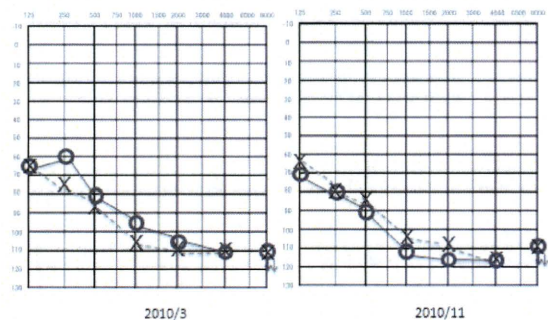
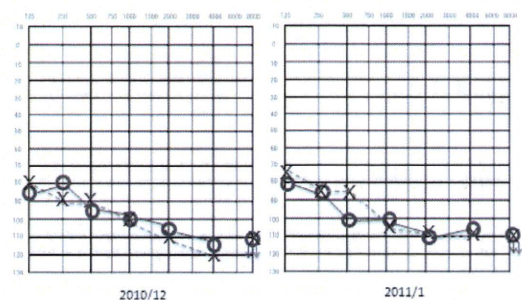


図7: 症例2-2



症例1に比べ変動は小さいが、低音域に閾値の変動(125Hz: 右65dB-85dB、

250Hz：右 60dB-85dB、左 75dB-90dB、
500Hz：右 80dB-100dB) を認める。聴力
変動の際の自覚症状の変化に乏しく、頭
部打撲などのエピソードは明らかでない。

【症例3】1993年生まれ男子。幼少期よ
り聴力低下あったようだが、詳細不明。
現在、聴覚特別支援学校在学中。現在の
聴力は、右9親は、聴力正常範囲。側頭
骨CTにて、両側前庭水管拡大所見を認め
た。(図8) また、MRIでも同様の所見を
示した。(図9) 遺伝子検査の結果、
SLC26A4 遺伝子の、H723R 変異
heterozygous、Y214C 変異 heterozygous
であった。聴力の推移は、2005年8月か
らの聴力検査が検索可能であった。2005
年から2010年の聴力推移を図10-11に示
す。左聴力の変動はほとんど認められな
いが、右聴力の低音域の閾値変動
(250Hz:70dB-90dB、500Hz:70dB-100dB)
が認められた。右聴力の変動は自覚症状
に乏しく、特に治療は受けていない。

図8:側頭骨CT(症例3)

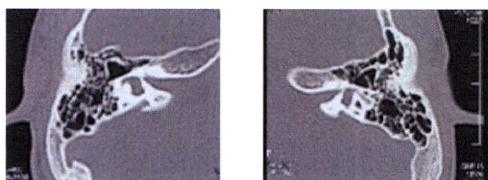


図9:MRI(症例3)

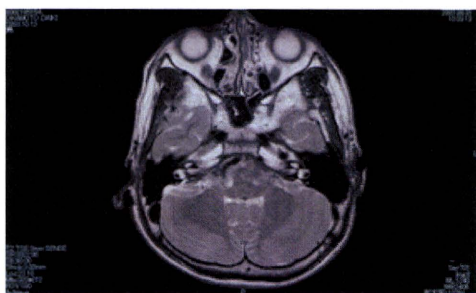


図10：症例3-1

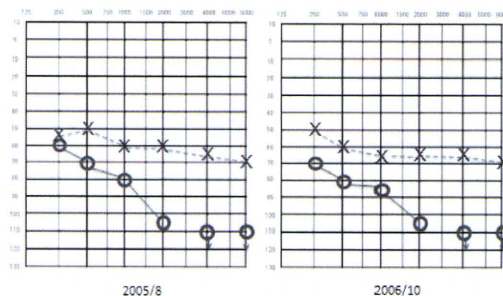
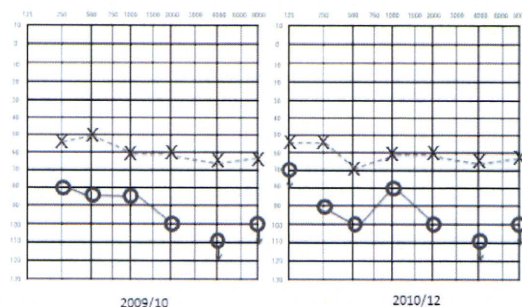


図11：症例3-2



D. 考察

CTなどの画像診断にて前庭水管拡大
を示し、感音難聴を認め、遺伝子検査に
て SLC26A4 遺伝子の遺伝子変異を認め、
Pendred 症候群と考えられた3例につい
て報告した。3例の聴力は、3例とも補
聴器の装用が必要であったが、症例1と
3は、片側が60dB前後で対側が100
dB程度と左右差を認めた。一方、症例2
は両側100dB程度で左右差は認めな
かった。聴力の変動は、症例1は、頻回
の変動を認めたが、症例2、3は経過観
察中も、過去の聞き取りでも、変動の頻
度は低く程度も軽かった。今回の観察で
は、低音域の閾値の変動を認めた。特に、
症例1と2は、同胞で、遺伝子異常のパ
ターンも同一であったが、難聴の発現、
変動の程度に差異を認めた。治療につ
いて、ステロイド内服治療を行なった症例

1についても、良聴耳でない場合には、治療せず経過を見た場合も、聴力は1ヶ月程度の経過で回復しており、治療の有効性は明らかではなかった。また、両聴耳でない耳の閾値上昇に対して治療を行なうかどうかの判断についても検討が必要であろう。

E. 結論

CTなどの画像診断にて前庭水管拡大を示し、感音難聴を認め、遺伝子検査にてSLC26A4遺伝子の遺伝子変異を認め、Pendred症候群と考えられた3例について

報告した。3例の聴力、その閾値変動の程度は、3例とも異なっていた。治療の有効性と適応にも更なる検討が必要であろう。

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

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

研究分担者 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

前庭水管拡大を示し中等度以上の感音性難聴を呈する3例のPendred症候群を報告した。3例のうち2例は姉妹であった。このうち長期観察できた1例では、しばしば左右異時性に聴力変動がみられたが、低下時に頭部打撲等の明らかなエピソードはなかった。

A. 研究目的

Pendred 症候群は先天性難聴と甲状腺腫を合併する症候群であり、難聴は進行あるいは変動することが多い。小児例では補聴器を装用して学校教育を受けており、聴力変動はその教育効果に大きな影響を及ぼす。しかし聴力変動に関する報告は多くない。Pendred 症候群の自験例の臨床像を報告し、その聴力変動を検討する。

B. 研究方法

兵庫県立こども病院でPendred症候群と診断した3症例の臨床像を報告し、うち1例の聴力変動を検討する。

（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1：15歳、女性

4歳8か月時に構音障害を主訴に初診。

初診時 ABR は右 70 dB、左 60 dB、純音聴力検査は右 62.5 dB、左 51.5 dB（四分法、以下同じ）の感音難聴を認め補聴器装用開始し、他院で経過観察を行っていた。8歳7か月時に聴力低下のため再診した、純音聴力検査は右 73.8 dB、左 55.0 dB、ASSR は右 82.5 dB、左 62.5 dBであった。側頭骨 CT で両側前庭水管拡大を認めた。以後15歳の現在まで7年間経過観察を行っている。15歳3か月時に右聴力低下で受診した際の純音検査は右 93.8 dB、左 60 dBであった。T3 1.00、サイログロブリン 54.9。

経過中に左右異時性に聴力変動がみられ、耳鳴や浮動感随伴することがあったが、頭部打撲や外傷など原因となる明らかなエピソードはなかった。20 dB以上の急性聴力低下が右耳8回、左耳12回あり、短期間で自然軽快しない場合あるいは聴力低下の程度が大きい場合にはステロイド内服治療をおこなった。聴力低

下時には悪化側の補聴器装用を休止している。急性増悪時に聴力はステロイド治療の結果あるいは自然軽快し、ほぼそれ以前のレベルにまで改善している。しかし長期的には平均すると1年間に約1 dBの聴力低下をみた。

症例2：10歳、女性、症例1の妹

4か月健診で難聴指摘され、1歳前から補聴を開始した。9歳6か月で遺伝子検索を希望して当院初診。純音聴力検査、右96.3 dB、左101.3 dB（四分法）。低音部にA-Bgapを伴う高音障害型。DP-OAE 両側 refer.。T3 1.85、T4 8.04、サイログロブリン 27.5

症例3：

16歳、男性

難聴の遺伝子診断を希望して受診。純音聴力検査、右87.5 dB、左62.5 dB（四分法）。低音部にA-Bgapを伴う高音障害型。DP-OAE 両側 refer.。TSH1.25、T3 1.24、T4 1.05

D. 考察

3例とも低音部にA-Bgapを伴う高音障害型の聴力像を示した。長期経過観察を行っている1例では頭部打撲などの明らかな誘因なく頻回に聴力変動を繰り返している。急性増悪時に短期間で自然軽快することもあり、補聴器休止で改善しない場合はステロイド内服により2週間前後で徐々に聴力の改善が得られた。しかし長期的には平均して1年間に約1 dBの聴力低下をみた。他の2例も詳細は

不明であるが過去に聴力変動の既往があり、うち1例はステロイド治療を受けている。一方前庭水管拡大症の急性難聴に対して必ずしもステロイド治療を行わないという施設も存在する。無治療であっても長期的な聴力低下は、自験例と同じ1~2 dB/年である場合もある一方でそれ以上の聴力低下がみられる例も報告されている。今後症例を集積してステロイドをはじめとする薬物治療の有効性、必要性について検証が必要と考えられる。また聴力変動は左右異時性に生じることが多いとされており、難聴を訴えることのできない乳幼児期の悪聴耳側の聴力低下の検出方法や経過観察間隔の検討も課題になると考えられる。

E. 結論

Pendred 症候群の3例全員に聴力変動の既往を認めた。詳細な検討ができた1例では20 dB以上の聴力低下時にはステロイド投与を行い聴力の改善がみられた。

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

Pendred 症候群を含む前庭水管拡大例の検討

研究分担者 増田 佐和子 国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科医長

研究要旨

難聴遺伝子検査を行った 33 名の難聴者のうち CT 検査で前庭水管拡大がみられたのは 2 名であり、うち 1 名で SLC26A4 遺伝子変異が認められた。遺伝子検査による Pendred 症候群の確定・否定のいずれもが患者への情報提供として有用であった。

A. 研究目的

難聴遺伝子検査を行った難聴者のうち、前庭水管拡大例および Pendred 症候群確定例の頻度を明らかにする。また確定例について臨床症状を詳細に検討して同症候群の症状と遺伝子変異の関連を解明する一助とする。

B. 研究方法

当科で難聴遺伝子検査を行った難聴者のうち、前庭水管拡大を認める、あるいは疑われる症例について、SLC26A4 遺伝子変異の検査を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査は当院の倫理委員会の承認のもとに、患者とその保護者の同意を得て行った。

C. 研究結果

2010 年 12 月までに当科で難聴遺伝子検査を行った 42 名のうち難聴者は 33 名であった。このうち CT 検査にて前庭水管

拡大がみられたのは 2 名で、そのうちの 1 名で SLC26A4 遺伝子変異が認められた。以下、この 2 症例について、詳細を示す。

<症例 1 : Pendred 症候群確定例>1997 年生まれの女性。家族歴に特記事項はない。1 歳頃には聴覚反応および有意語の表出開始がみられていたが、3 歳頃難聴に気づき、精査を受けて両側難聴が判明した。3 歳から補聴器を装用し、9 歳時に当科を初診した。初診時右 83.8dB, 左 107.5dB の高度難聴を認めた。その後 12 歳までに 4 回にわたり聴力低下があり、時に耳鳴やめまいを伴った。プレドニン服用によりやや改善するものの難聴は徐々に進行して右 96.3dB, 左 108.8dB となった。図 1 に示すように CT 上両側前庭水管の境界域の拡大と蝸牛回転の隔壁欠損を認めた。遺伝子検査により、SLC26A4 遺伝子変異（H723R ホモ接合）が認められた。12 歳時より甲状腺腫を認めたが、甲状腺機能は正常であった。

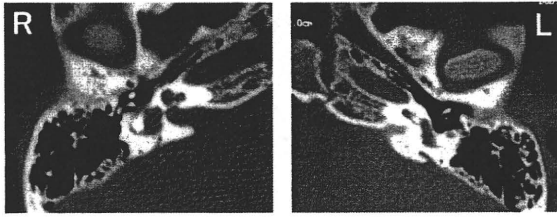


図1 症例1のCT所見

<症例2：Pendred 症候群否定例>2010 年
生まれの女性。父親は先天性難聴。新生
児聴覚スクリーニングから両側高度難聴
が判明した。図2に示すようにCTで両側
前庭水管拡大は境界域であり、遺伝子検
査を行ったが、SLC26A4 遺伝子に病的変
異は認められなかった。また GJB2 遺伝子
の病的変異、ミトコンドリア遺伝子
A1555G 変異および A3243G 変異も認めら
れなかった。

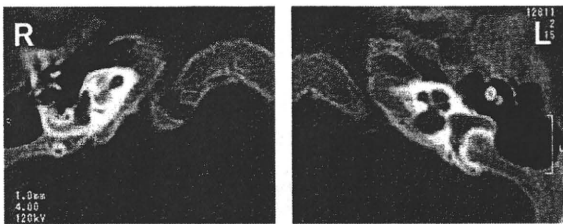


図2 症例2のCT所見

D. 考察

症例1は3歳頃にインフルエンザに罹
患した後に難聴が判明し、当時保護者は
インフルエンザによる難聴と説明を受け
ていた。しかしCT検査で前庭水管拡大を
伴う内耳奇形がみられたことから
Pendred 症候群が疑われ、遺伝子検査に
より確定した。難聴の原因が明らかにな

ったことで、引き続き、聴力低下やめま
い、耳鳴に対し注意を換気することがで
きた。また経過中に生じた甲状腺腫大の
早期発見にも有用であった。

症例2の場合は前庭水管に拡大を認め
難聴の家族歴があり遺伝性難聴も疑わ
れたものの、今までのところ SLC26A4 遺
伝子変異を含め、その原因は明らかにな
っていない。しかし Pendred 症候群や
GJB2 遺伝子変異が否定されたことで、患
児の保護者に情報を提供することができ
た。

E. 結論

難聴児の発見の契機やその経過はさま
ざまであり、後天的な疾患によると思わ
れている症例でも遺伝的な原因によるも
の、逆に遺伝性と思われている症例でも
遺伝子変異が明らかにならないものもあ
る。とくに Pendred 症候群は聴力の変化
や合併症状が存在することから、遺伝子
検査による確定診断が患者にとって有用
であった。

F. 研究危険情報

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：研究デザインを中心に

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

研究要旨

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、そのために實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、研究デザインの面から考察を行った。研究デザインとしては、ケース・シリーズ研究や症例・対照研究デザインが一般的なものとなるが、どちらも内的妥当性、外的妥当性について大きな限界がある。それらを加味したうえ、よりハイブリッドな方法を用いて根拠を作り提示する必要がある。

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、その際の内的妥当性と外的妥当性について、研究デザインの面から検討を行うことを目的とする。

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の研究デザインと、その際に検討されるべき内的妥当性、外的妥当性の限界について考察を行った。

C. 研究結果

<研究デザインについて>

稀少疾患について、人を対象とした多数のデータを用いて行われている研究の多くはケース・シリーズ研究デザインであった。ケース・シリーズ研究に関して

は、疾患の自然史を表記する上では優れており、また、時間軸を持つことで前後の関係について推察することが可能である。一方、ケース・シリーズ研究では、あるリスク要因が患者にあった場合、そのリスク要因と疾患の発症、もしくは疾患の予後に関して定量的な分析が困難である。リスクを対象に比較分析を行う場合については、症例・対照研究を用いる場合が複数見られた。症例・対照研究が稀少疾患の疫学分析を行う上で優れているところとしては、コホートとは異なり、過去の遡りを行う研究デザインであるために、研究者-被観察者双方にとって負担が少ないところにある。また、稀少疾患についてはその発生が珍しいため、コホートでの研究デザインでは非常に効率が悪い。すでに発症した、もしくは、アウトカム事象がおこったことが分かっているサンプルの収集から入ることで、効率的にデータ収集を行うことが可能である。

<内的妥当性に関する問題点について>

症例・対照研究の内的妥当性に関する問題点は、第一に過去のデータを対象とするために欠損値が多いことである。血液検査の結果など、生物学的な変数については比較的欠損は少ない一方、ADLや生活習慣などについては、過去の診療記録などから割り出すことができないことが非常に多い。その場合には、患者自身に過去のことについて想起していただくこととなるが、多くの場合はここで想起バイアスを生じる。バイアスを回避す

るためには、できる限りシンプルな変数にすることや、経験の有無など、事実に基づいた事柄について想起いただくことがより望ましい方法であろう。もう一つの問題点は、交絡因子の存在である。交絡因子の影響については、後ろ向きデータの解析に関してはなかなか払しょくすることができない問題点であるといえる。現状での方法としては、マッチングによる方法か、多変量解析による調節となるが、どちらも稀少疾患については困難な面がある。

<外的妥当性に関する問題点について>

症例群については、むしろ研究参加に頂ける患者さんと、実際の临床上遭遇する患者さんとのかい離は少ないと考えられる。問題点としては対照群の選定であり、アウトカムの有無以外について、できる限り症例群と似た基本特性を持つ患者をサンプルする必要がある。

D. 考察

稀少疾患についてのリスクと結果に関する疫学的記述は困難な面は確かに多い。その意味では、疫学的な根拠にくわえ。実際に稀少疾患の患者さんを診療し続けている専門家の意見は重要となってくる。比較疫学研究での結果を、たとえばオッズ比と95%信頼区間について表記された一覧表を専門家に配布したうえ、専門家からこれらの関係がどの程度临床上での実感に近いものなのかについて、数量的な主観的評価を加えたものを提示し、さ

らに専門家同士でコンセンサスを形成していくようなハイブリッドな研究デザインが稀少疾患においては重要になってくるであろう。

E. 結論

今回は、難病、もしくは稀少疾患に関する疫学的根拠を生成する上で、研究デザインの視点から考察を行った。リスクに関する比較研究の場合は一般的には症例・対照研究デザインを用いることが進められるが、治療に関する推奨を行う

場合は、ケースシリーズなどに基づき、専門家パネルを形成するなどの方法が有効であると考えられた。

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

特記事項なし

人工内耳により聴覚を再獲得した Pendred 症候群の 1 例

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

小児期より 14 歳まで左突発難聴とめまいを繰り返しつつ成長し、14 歳で左人工内耳手術を施行した結果、再び良好な聴覚を獲得した女子の 1 例を報告する。左に顕著でリクルートメント現象が強い両側の進行性難聴があり、めまいを伴う突発難聴を繰り返すたびにステロイドの投与を行ってきた。左耳はリクルートメント現象のため補聴器は装用は困難であった。CT では前庭水管拡大を認め、中学生になって甲状腺腫大に気がつかれ、Pendred 症候群と診断した。この 1 年リクルートメントが強く、より聴力の悪い左耳に対して人工内耳埋込術を行った。音入れ後現在 6 ヶ月であるが、リクルートメントは消え、人工内耳装用下の平均聴力は 30dB で、これまでの報告同様に聴覚は再獲得された。

A. 研究目的

Pendred 症候群の 1 例について、難聴の進行過程と人工内耳手術後の聴覚の再獲得の到達レベルを調べることを通して、本症候群の難聴とリクルートメントの長を明らかにする。

B. 研究方法

長期症例追跡報告。

（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

幼児期より 14 歳まで左の聴力の悪化とリクルートメントとめまいを繰り返しつつ成長し、14 歳で左に人工内耳手術を

施行した女子の 1 例について調べ、人工内耳術後再び良好な聴覚を獲得した女子の例を報告した。左に強いリクルートメントと両側の進行性難聴があり、めまいを伴う左の進行性難聴を繰り返すたびにステロイドの投与を行ってきた。CT では前庭水管拡大を認め、中学生になって甲状腺腫大に気がつかれ、Pendred 症候群と診断した。この 1 年補聴の効果が乏しく、教育に問題が生じるようになってきたため、より悪い左耳に対して人工内耳埋込術を行った。音入れ後、現在 6 ヶ月であるが、人工内耳装用下の平均聴力は 30dB で、これまでの報告同様に聴覚は再獲得された。その結果、本人の心理状態は安定し、教育的にも問題が激減した。表 1 にオーディオグラムの発達的变化を示

した。

D. 考察

Pendred 症候群の遺伝子変異は知られており、SLC 26A4 と表記されている。これまでも難聴の進行した症例の人工内耳手術の効果が良好であることが多数報告されている。本症例も術前補聴器で聞き取りが困難であったのが、術後の聞き取りは良好となり、学校および家庭でのコミュニケーションが良好である。左耳は術前リクルートメントが強く、不快に感じていたが、人工内耳術後消失し、かつ聴力も改善し精神的に安定した。

E. 結論

難聴が進行した Pendred 症候群には、聴覚の再獲得のために人工内耳が適切な選択である。補聴器は本例の場合、リクルートメント現象のため左耳には使うことができなかった。

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

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
なし

表 1 聴力閾値の年齢変化

	2歳	3歳	4歳	6歳	7歳	9歳	10歳	11歳	13歳	14歳2ヶ月	14歳7ヶ月
右	60 (COR)	68	73	74	89	77.5	78 (UCL100)	78	75	78 (UCL100)	89
左	60 (COR)	64	69	69	73	71.3	85 (UCL100)	88	86	86 (UCL98)	30 人工内耳

Pendred 症候群/DFNB4 の前庭水管の細分類と SLC26A4 遺伝子変異の関係

研究分担者 岡本 康秀 稲城市立病院 耳鼻咽喉科

研究要旨

難聴遺伝子検査で SLC26A4 遺伝子変異を 2 アレル認めた Pendred 症候群/DFNB4 が確定した日本人症例について、側頭骨 CT にて前庭水管の画像的形態の特徴を検討した。その結果前庭水管の形状を「開口部拡大型」「太い管型」「ボウダーライン型」「中間部拡大型」「極細型」の 5 種類の特徴的なサブタイプに分類した。「開口部拡大型」「太い管型」「ボウダーライン型」「中間部拡大型」を認める場合は、SLC26A4 遺伝子変異の特異性が高かった。「極細型」を認める場合、SLC26A4 遺伝子変異の特異性は低く、「前庭水管の拡大が認められない症例」には SLC26A4 遺伝子変異を認めなかった。従って、「開口部拡大型」「太い管型」「ボウダーライン型」「中間部拡大型」は遺伝子検査の適応で、臨床症状によっては「極細型」も適応となると考えられた。

A. 研究目的

EVA の診断は画像的になされているが、今までの報告では画像的診断基準がさまざまである。Levenson の前庭水管の開口部が 2mm 以上とする報告や、Okumura の開口部 4mm 以上とするもの、Madden の開口部が 2mm 以上、中間部が 1.5mm 以上を確実例とし、中間部が 1-1.5mm をボウダーラインとして分類を行う報告がある。しかし、前庭水管の形態は様々であり、開口部のみ、もしくは中間部のみだけでは判断が困難な例も多い。

今回我々は日本人では SLC26A4 遺伝子変異と前庭水管の形態的特徴から細分類を行い、どのような前庭水管の形態と特異性が高いかを明らかにすることで、前庭水管の形態から SLC26A4 遺伝子変異を効果的に同定できる画像的診断基準を

定める事を目的とした。

B. 研究対象

両側感音難聴あるいは両側先天性難聴の症例で、前庭水管拡大症（EVA : enlargement of the vestibular aqueduct）が疑われ、我々の研究室で SLC26A4 遺伝子解析を行い、SLC26A4 遺伝子解析の結果、変異が 2 アレル確認された 17 例・34 耳とした。対照症例として、感音難聴のない正常聴力症例 10 例・20 耳とした。側頭骨 CT 画像における前庭水管の形態を開口部と中間部の径を用いて、サブタイプ分類を行い遺伝子変異群と正常群とで比較検討した。

C. 研究結果

今回の遺伝子変異群、正常症例群の側

頭骨 CT 画像において、前庭水管の形態を図 1A-F の 6 種類のサブタイプに分類することができた。

1. 開口部拡大型

開口部が 2mm 以上で中間部 1.5mm 以上を呈している型。内リンパ嚢や前庭水管の明瞭な拡大を呈している群。

2. 中間部拡大型

中間部が 1.5mm 以上あるが、開口部が中間部より小さい型。前庭水管の中間部が膨大している群。

3. 太い管型

開口部、中間部ともに 1.5mm 以上を呈している型。開口部＝中間部で前庭水管が太い管上に拡大している群。

4. ホーダーライン型

開口部、中間部ともにあるいはどちらか一方が 1mm 以上 1.5mm 未満を呈している型。前庭水管が細い管状に拡大している群。

5. 極細型

開口部、中間部ともに 1mm 未満を呈している型。前庭水管が非常に細く確認できる群。

6. 拡大なし型

明確に前庭水管を確認できない群。

以上の側頭骨 CT における前庭水管のサブタイプ分類を *SLC26A4* 遺伝子変異群 34 耳において、開口部開大型は 14 耳 (41%)、太い管型が 10 耳 (29%)、ホーダーライン型が 6 耳 (18%)、中間部拡大型・極細型がそれぞれ 2 耳 (6%) という頻度で認められた。また、正常群 20 耳における分類では、極細型が 12 耳 (60%)、拡大な

し型が 8 耳 (40%) の頻度で認められた。

一方、*SLC26A4* 遺伝子変異群と正常対照群において、それぞれの前庭水管の細分類別に比較した。サブタイプそれぞれにおいて、「開口部拡大型」「太い管型」「ホーダーライン型」「中間部拡大型」は *SLC26A4* 遺伝子変異群には見られたが、正常群には全く見られず、逆に *SLC26A4* 遺伝子変異群では「拡大なし型」は全く認められなかった。極細型は明らかな有意差をもって正常群において見られる結果であった。(P<0.001 Fisher exact probability)

D. 考察

前庭水管拡大の遺伝子診断が可能となったが、その適応を判断するためにはどのような EVA で *SLC26A4* 遺伝子変異との特異性が高いかを知る必要がある。しかし今まで Pendred 症候群/DFNB4 で、どのような前庭水管拡大のタイプがあるかは検討されていない。今回我々が *SLC26A4* 遺伝子変異を持つ確実例の前庭水管の形態的タイプを検討することにより、*SLC26A4* 遺伝子変異に相関の強い前庭水管拡大の形態的特徴を明らかに出来た。

「開口部拡大型」や「太い管型」、「中間部拡大型」は開口部径が 2mm 以上で中間部径が 1.5mm 以上を満たすタイプであり、Madden の報告の確実例をさらに分類することが出来る。これらの群は対照群には認められず、このタイプの EVA は *SLC26A4* 遺伝子変異の特異性が高いと考えられる。また、「ホーダーライン型」の開口

部、中間部ともに1mm以上1.5mm未満は、正常対照群には見られないものの、確実例と同じ難聴の進行例を認めた。同様の例を Madden らの報告でも指摘されており、この「ボーダーライン型」の EVA も *SLC26A4* 遺伝子変異の特異性は高い。一方、「極細型」では、開口部、中間部ともに1mm未満で EVA には含まれない型である。今まで前庭水管の拡大の無い *SLC26A4* 遺伝子変異 2 アレルの報告はなく、画像的に前庭水管拡大を指摘することは困難な症例である。実際今回のように稀ではある本症例のように *SLC26A4* 遺伝子変異を認める症例が存在することがわかった。「極細型」は正常対照群に最も多く認められるため、特異性が極めて低い。つまり CT の形態からだけでは *SLC26A4* 遺伝子変異の適応として含めるのは特異性が低いため実用的ではない。しかし臨床診断において臨床症状が Pendred 症候群/DFNB4 を疑わせる臨床所見などがある場合にはこの「極細型」のタイプも変異の可能性を考慮にいれるべきと考えられる。最後に拡大なし型は、正常対照群においてのみ認められ、このタイプは、EVA として *SLC26A4* 遺伝子変異の可能性がほとんどないと言える。

E. 結論

SLC26A4 遺伝子変異を 2 アレルもつ日本人の、側頭骨 CT における前庭水管に対して検討を行った。*SLC26A4* 遺伝子変異をもつ前庭水管の形態は、5 種類に分類が可能で、「開口部拡大型」「太い管型」

「ボーダーライン型」「中間部拡大型」を認める場合、*SLC26A4* 遺伝子変異の特異性が高い。「極細型」を認める場合、*SLC26A4* 遺伝子変異の特異性は低い。前庭水管の拡大がない症例においても変異を認める症例が含まれることを念頭におく必要がある。また、前庭水管の拡大が認められない症例には *SLC26A4* 遺伝子変異の可能性はほとんどないことが分かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 : 両側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 Auditory Japan 2010;53:164-170

2. 学会発表

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 平成 22. 10. 7-9 (松山)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松永達雄	遺伝性難聴と遺伝カウンセリング	小川郁	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

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
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