

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## ■ 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、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で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<sup>1)</sup>。

## ■ 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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

### 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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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5~20 ml)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<sup>6)7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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)

文 献

- 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.

## 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

岡本康秀<sup>1)</sup>, 松永達雄<sup>2)</sup>, 泰地秀信<sup>3)</sup>, 守本倫子<sup>3)</sup>, 坂田英明<sup>4)</sup>, 安達のどか<sup>5)</sup>,  
貫野彩子<sup>1)</sup>, 山口聡子<sup>6)</sup>, 仲野敦子<sup>7)</sup>, 高木 明<sup>8)</sup>, 加我君孝<sup>2)</sup>, 小川 郁<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>稲城市立病院 耳鼻咽喉科

<sup>2)</sup>国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科

<sup>3)</sup>国立成育医療センター 耳鼻咽喉科

<sup>4)</sup>目白大学クリニック

<sup>5)</sup>埼玉県立小児医療センター 耳鼻咽喉科

<sup>6)</sup>横浜市立市民病院 耳鼻咽喉科

<sup>7)</sup>千葉県こども病院 耳鼻咽喉科

<sup>8)</sup>静岡県立総合病院 耳鼻咽喉科

<sup>9)</sup>慶應義塾大学病院 耳鼻咽喉科

**要旨:** 前庭水管拡大症 (EVA: enlargement of the vestibular aqueduct) は最も頻度の高い内耳奇形である。EVA が認められる疾患としては、先天性で発症し進行する難聴やめまいを呈し、ヨード有機化障害による甲状腺腫を伴う Pendred 症候群が知られている。また Pendred 症候群以外の症候群性難聴や非症候性難聴で認められる場合もある。Pendred 症候群の原因としては *SLC26A4* 遺伝子変異が報告されている。これまで画像検査による前庭水管拡大の程度と Pendred 症候群に関連する臨床的特徴についての関係はまだ確立されていない。今回我々は両側性難聴を、画像検査による前庭水管拡大の程度から確実例とボーダーライン例とに分類し、*SLC26A4* 遺伝子変異を含む Pendred 症候群に関連する検査所見を比較検討した。拡大確実例群において遺伝子変異が89%で認められ、ボーダーライン例群では33%であった。Mondini 奇形は確実例群で67%に認めたが、ボーダーライン例群では33%であった。めまい症状は確実例群で33%に認め、ボーダーライン例の17%であった。甲状腺腫は確実例群で22%に認め、ボーダーライン群で17%であった。甲状腺機能低下は確実例群の成人例で1例を認めるのみであった。サイログロブリン (TG) の上昇は、両群ともに検査症例中約50%に認め、その全例に *SLC26A4* 遺伝子変異が認められた。以上の結果は前庭水管拡大の確実例群とボーダーライン群では、確実例群に遺伝子変異と強い相関を認め症例の病態の構成が異なることが予想されたが、臨床症状には明らかな有意な差は認められなかった。

### —キーワード—

前庭水管拡大症, Pendred 症候群, *SLC26A4*, 特発性難聴, 先天性難聴

はじめに

前庭水管拡大症 (EVA: enlargement of the vestibular aqueduct) は、常染色体劣性遺伝で非症候群性難聴の DFNB4 および Pendred 症候群で高い頻度で認められ<sup>1)</sup>、DFNB4 と Pendred 症候群の原因としては *SLC26A4* 遺伝子変異が報告されている<sup>2-4)</sup>。EVA の臨床上的特徴的な症状としては、1. 先天性難聴、2. 変動する高音漸傾型感音難聴、3. 進行性難聴、4. 低音域の A-B gap、5. 回転性めまい、6. 甲状腺腫が知られている。前庭水管拡大における *SLC26A4* 遺伝子変異や臨床像との関係が報告されているが、未だ明らかになっていない部分も多い<sup>5-9)</sup>。そして前庭水管大の診断基準は様々で<sup>5, 10-12)</sup> 前庭水管拡大の判断に苦慮する症例が存在する。Madden ら<sup>5)</sup> は前庭水管拡大の基準にボーダーラインという範囲をもうけることで聴力予後の検討を行い有意な臨床的な差があるという報告をしている。

そこで今回 CT 画像による前庭水管拡大を診断に苦慮する症例 (ボーダーライン症例) と拡大が確実な症例とに分けて、遺伝的な背景や臨床像について比較検討した。その結果遺伝子変異の頻度、難聴の程度やめまいの頻度、甲状腺疾患の早期診断や早期発見など、遺伝子カウンセリングなどに有用な情報が得られたため報告する。

対 象

対象は両側進行性感音難聴 (特発性難聴) あるいは両側先天性難聴の症例で CT 検査において前庭水管の拡大を認め、本研究への参加に同意を得られた 15 例とした。前庭水管拡大の確実例は側頭骨 CT で前庭水管中間径 (内リンパ嚢と前庭の中間部径) が 1.5mm 以上とし、ボーダーライン例は 1mm 以上 1.4mm 以下とした。一側が 1.5mm 以上でも一側が 1mm 以上 1.4mm 以下の場合はボーダーライン例とした。それぞれの症例に対して病歴・臨床所見をカルテより得た。遺伝子解析には静脈血採血後 DNA を抽出し、*SLC26A4* 遺伝子の全エクソンおよびエクソン・イントロン境界領域のイントロン 10 塩基をシーケンス解析した。遺伝子解析は、独立行政法人東京医療センター・感覚器センターにおいて行われ、本研究参加施設の倫理委員会承認を受けて行われた。また統計学的有意差の解析にはフィッシャー直接確率試験 (Fisher exact probability) を用いた。

結 果

今回の検討における前庭水管拡大確実例とボーダーライン例の側頭骨ターゲット CT 画像の 1 例を図 1 a, b に提示する。検討症例は全 15 例で、両側前庭水管拡大確実例 9 例、ボーダーライン例 6 例であった。

両側前庭水管拡大確実例の各症例の *SLC26A4* 遺

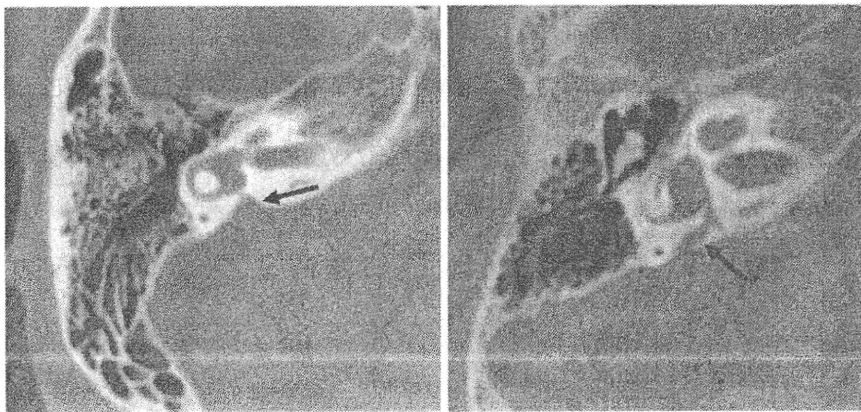


図 1 a

図 1 b

図 1 a 前庭水管拡大確実例。矢印は前庭水管を示す。  
 図 1 b 前庭水管ボーダーライン例。矢印は前庭水管を示す。



伝子解析結果と Pendred 症候群に関連する臨床所見を表1に示す。年齢は1歳から37歳で、20歳以上の成人症例は4例であった。性別は男性2例、女性7例であった。確実例9例中8例で先天性もしくは乳幼児期に難聴診断を受けており、遺伝子変異は9例中8例(89%)に2アレルで *SLC26A4* 遺伝子変異を認めた。2168A>Gを全アレルの34%に認め最多であった。純音聴力検査では中等度難聴から高度難聴を認めた。CORが実施された症例(症例8, 9)でも同様に中等度以上の難聴を認めた。前庭水管拡大に伴う蝸牛奇形としては6症例(67%)に蝸牛低形成、特に頂回転と第二回転の癒合を認める Mondini 型の奇形を伴い、全例 *SLC26A4* 遺伝子変異を有していた。めまいの既往は、3例(33%)で認められた。症例2は成人以降に急性感音難聴発

作に伴う回転性めまいを認め、症例4は体動時の回転性めまいを認めた。症例5はめまいの詳細は不明であった。甲状腺に関しては、20歳以上の2例(症例2, 4)に甲状腺腫を認めた。症例4は20歳で巨大甲状腺腫に対して甲状腺全摘術を施行され、現在甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモンの補充療法を行っている。その他の7症例では甲状腺腫は認めなかった。検査データの得られた5症例のうち甲状腺機能低下を認めた症例は1例(症例2)の成人症例のみであった。TGはデータの得られた3例中2例(67%)に上昇を認めいずれも成人症例であった。

両側前庭水管拡大ボーダーライン例の各症例を表2に示す。年齢は1歳から59歳で、性別は男性2例、女性4例であった。ボーダーライン例6例の全

表1 前庭水管拡大確実例の9例。未は未検査を示す。

症例	難聴診断	採血年齢	患側	性別	allele 1	allele 2	平均聴力(右/左 dB)	蝸牛奇形	めまい	甲状腺腫	甲状腺機能	TG
1	20歳	37歳	両	女	-	-	55/55	-	-	-	未	未
2	0歳	35歳	両	女	IVS5-1G>A	1229C>T	81/68	Mondini	22歳から回転性	+	低下	上昇
3	0歳	33歳	両	女	1652insT	2168A>G	95/95	Mondini	-	-	正常	上昇
4	3歳	32歳	両	女	IVS5-1G>A	2168A>G	95/55	Mondini	体動時	巨大(全摘)	(不明)	(不明)
5	0歳	13歳	両	女	1229C>T	2168A>G	110/110	Mondini	+	-	正常	未
6	0歳	12歳	両	女	1229C>T	2168A>G	115/95	Mondini	-	-	正常	未
7	0歳	7歳	両	男	2168A>G	2168A>G	スケールアウト	-	-	-	未	未
8	0歳	4歳	両	女	306A>G	IVS15+5G>A	65/65	Mondini	-	-	正常	正常
9	1歳	1歳	両	男	1115C>T	1226G>A	90	Mondini	-	-	未	未

表2 前庭水管拡大ボーダーライン例の6例。未は未検査を示す。

症例	難聴診断	採血年齢	患側	性別	allele 1	allele 2	平均聴力(右/左 dB)	蝸牛奇形	めまい	甲状腺腫	甲状腺機能	TG
1	0歳	59歳	両	女	-	-	スケールアウト: 70	-	-	-	未	未
2	0歳	47歳	両	女	-	-	スケールアウト: 60	-	疲労時	-	正常	未
3	3歳	25歳	両	女	-	-	95/95	-	-	あり(片葉切除既往)	正常	正常
4	3歳	13歳	両	男	1667A>G	1579A>C	80/80	未確	-	-	正常	上昇
5	2歳	2歳	両	女	1229C>T	IVS14+1G>A	50	Mondini	-	-	正常	上昇
6	0歳	1歳	両	男	-	-	75	Mondini	-	-	正常	正常

例が生後から乳児期に難聴診断をされていた。症例 1-4 は特発性難聴の診断で経過観察されていた。*SLC26A4* 遺伝子変異は 2 例 (34%) (症例 4, 5) で 2 アレルの変異を認めた。純音聴力検査では全例で中等度難聴から高度難聴を呈していた。随伴する蝸牛奇形としては 2 例 (34%) (症例 5, 6) で Mondini 奇形を認めた。前庭症状は、1 例 (17%) (症例 2) のみ疲労時のふらつきを訴えているが、難聴に伴う回転性めまいは伴っていなかった。甲状腺腫は 1 例 (17%) (症例 3) に認め、甲状腺腫に対して甲状腺片葉切除術を受けていた。甲状腺機能は検査症例全例で正常であったが、症例 3 の術前の結果は不明であった。また 2 アレルに *SLC26A4* 遺伝子変異を認めた 2 症例 (症例 4, 5) では TG 値の上昇が認められた。

## 考 察

前庭水管拡大の診断基準についてはさまざまな報告がされている。そのため CT 検査で前庭水管拡大症とするかの判断に苦慮する場合がある。Madden ら<sup>8)</sup> は前庭水管の幅と蝸牛・前庭症状との比較から、このような判断に苦慮する症例に対してボーダーラインを定義し臨床像を検討した。そこでは前庭水管中間部 1.0mm-1.4mm をボーダーライン、1.5mm 以上を確実例とした結果、ボーダーライン群にも前庭水管拡大確実例と同様の難聴進行例があると報告した。そこで今回我々は前庭水管拡大を確実例と、ボーダーライン例とに分類し、それぞれの遺伝的背景と臨床所見について検討した。

まず前庭水管拡大の程度と *SLC26A4* 遺伝子変異について検討した。Madden ら<sup>8)</sup> は *SLC26A4* 遺伝子の変異アレル数が多くなるほど両側前庭水管の中間径の平均は大きいことを報告し、前庭水管拡大の大きさと変異アレル数には明らかな相関関係があったと述べている。本検討では 1.5mm 以上の確実例では約 90% に 2 アレル変異を認めるが、中間径が 1.0mm から 1.4mm のボーダーライン例では 34% に 2 アレル変異を認め、前庭水管拡大と遺伝子変異に強い相関が見られた ( $P = 0.004$ )。今回の結果から確実例では、高頻度で遺伝子変異があると想定される。しかしボーダーライン例でも 2 アレル変異を持つ症例があることより、確実例と同様に遺伝的背

景をある程度念頭において診療を行う必要性があると考えられる。

変異アレル数が多くなるほど最終聴力が悪化しやすいという報告<sup>9)10)</sup>もある。例えば Madden らの変異数と最終聴力の検討では、2 アレル変異は 80.6 dB、1 アレル変異は 64.4 dB、変異なしは 49.4 dB と変異数と最終聴力にも明らかな相関関係があると述べている。*SLC26A4* ノックアウトマウスによる動物実験<sup>10)</sup>では、内耳における Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>交換系の障害の他に、蝸牛外側壁の中間細胞障害による K<sup>+</sup>リサイクルの障害による蝸牛内電位の低下が難聴を生じると報告がされている。我々の変異アレル数と聴力との検討では 2 アレル変異の聴力は中等度から高度難聴症例が中心で、変異なしでは中等度難聴で変異アレル数が多いほど高度になる傾向があると考えられる。

遺伝子変異の種類について見てみると、Suzuki らの報告<sup>11)</sup>では日本人では 2168A>G 変異が 39 症例中 28 症例 (71.8%) に認めているが、本確実例においては 15 症例中 5 症例 (33%) と少ない。今後日本人の変異の特徴についてさらなる検討が必要と考える。

前庭水管拡大に伴う内耳奇形としては Mondini 奇形が特徴的である。Azaiz による報告<sup>7)</sup>では前庭水管拡大に Mondini 奇形を合併する例は、前庭水管拡大で *SLC26A4* 変異が確認された症例中 50% の頻度であったとしている。今回の検討では確実例・ボーダーライン例併せて 2 アレル変異を持つ 10 症例中 7 症例 (70%) で Mondini 奇形を合併していたが、それぞれの群には有意差は見られなかった ( $P = 0.266$ )。Mondini 奇形は蝸牛形成後期の障害で発生するが、*SLC26A4* 遺伝子変異が前庭水管拡大に Mondini 奇形が合併するはっきりとした理由はまだ分かってない。

前庭水管拡大症では前庭障害によるめまい症状は合併しやすい。Suzuki ら<sup>11)</sup>は 0 歳から 76 歳の 39 症例で 70.6% にめまいを合併したと報告している。Azaiz らの報告<sup>7)</sup>ではめまい症状の合併の頻度は 50-70% 程度としているが、Madden ら<sup>8)</sup>は 6 ヶ月から 23 歳の 77 症例中 3 例 (4%) と非常に少ないとしており、報告により違いがある。めまい症状としては Meniere 病に似た回転性めまいが特徴で、聴力悪化

に伴ってめまい発作を発症すると報告<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>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<sup>16)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>17)</sup>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であるが、放射線被曝の問題や施行できる施設に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<sup>18)</sup>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、今後も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 Okamoto<sup>1)</sup>, Tatsuo Matsunaga<sup>2)</sup>, Hidenobu Taiji<sup>3)</sup>, Noriko Morimoto<sup>3)</sup>, Hideaki Sakata<sup>4)</sup>, Nodoka Adachi<sup>5)</sup>, Ayako Kanno<sup>1)</sup>, Satoko Ymaguchi<sup>6)</sup>, Atsuko Nakano<sup>7)</sup>, Akira Takagi<sup>8)</sup>, Kimitaka Kaga<sup>2)</sup>, Kaoru Ogawa<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Inagi Municipal Hospital

<sup>2)</sup>Department of Otorhinolaryngology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Otorhinolaryngology, National Center for Children and Development

<sup>4)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Mejiro University Clinic

<sup>5)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Saitama childrens Medical Center

<sup>6)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Yokohama Municipal Citizens Hospital

<sup>7)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Chiba Children's Hospital

<sup>8)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Shizuoka General Hospital

<sup>9)</sup>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 sensorinural 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 Polymorphism? *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 HCO<sub>3</sub>-secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca<sup>2+</sup> 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

