

- Genet. 81: 1169-1185, 2007.
15. Pardon, E., van Bever, Y., van den Ende, J., Havrenne, P. C., Iughetti, P., Maestrelli, S. R. P., Costa F, O., Richieri-Costa, A., Frota-Pessoa, O., Otto, P. A. Waardenburg syndrome: clinical differentiation between types I and II. Am. J. Med. Genet. 117A: 223-235, 2003.
 16. Newton, V. E. Waardenburg's syndrome: a comparison of biometric indices used to diagnose lateral displacement of the inner canthi. Scand. Audiol. 18: 221-223, 1989
 17. Kontorinis G, Lenarz T, Giourgas A, Durisin M, Lesinski-Schiedat A : Outcomes and special considerations of cochlear implantation in waardenburg syndrome. Otol Neurotol. 2011; 32(6):951-955.
 18. Deka RC, Sikka K, Chaturvedy G, Singh CA, Venkat Karthikeyan C, Kumar R, Agarwal S: Cochlear implantation in Waardenburg syndrome: The Indian scenario Acta Otolaryngol. 2010; 130: 1097-1100.
 19. Pau H, Gibson WP, Gardner-Berry K, Sanli H. Cochlear implantations in children with Waardenburg syndrome: an electrophysiological and psychophysical review. Cochlear Implants Int. 2006; 7: 202-206.

7 - 5 Treacher Collins 症候群

(1) 概説

Treacher Collins 症候群 (TCS; OMIM#154500) は頭蓋顔面骨の形成不全が特徴的な症状としてみられる疾患で、常染色体優性の遺伝性を示す¹⁾²⁾。発生頻度は約 50000 人あたり 1 人³⁾とされるが、そのうち 60% 程度は孤発例である。耳科領域の臨床症状としては、高頻度に両側性外耳道閉鎖症および耳小骨奇形に伴う伝音難聴を呈する。

(2) 診断基準

(臨床的診断基準)

典型的な症状としては特徴的な顔貌があげられる。眼瞼の形成異常(斜めに下がった眼、下眼瞼内側の欠損、下睫毛欠損)、頬骨部の陥凹(側頭骨頬骨突起の形成不全)、小顎症等を認める。小耳症などの外耳奇形は 77% にみられ、また患者の約 40 ~ 50% に伝音難聴を認める。^{4)~9)}。他にも、脳ヘルニア、甲状腺・胸腺・心臓・副脾の奇形、異所性副腎、外性器発育不全、口蓋裂、口唇裂、後鼻孔狭窄や閉鎖などの症例も報告されている^{4), 10)}。

(遺伝子診断)

タイプ	遺伝子	遺伝子座	頻度
TCS1(154500)	<i>TCOF1</i> (606847)	5q32	78%-93% ^{8),11)}
TCS2(613717)	<i>POLR1D</i> (613717)	13q12.2	8% ¹²⁾
TCS3(248390)	<i>POLR2C</i> (610060)	6921.1	

(3) 治療 (エビデンスレベル IV b, 推奨グレード A ~ B)

新生児期には、閉塞性睡眠時無呼吸を生じることが多く、気道確保の必要から気管切開

を要することもある¹³⁾。

難聴に対しては鼓室形成術を含む外科的治療が用いられる事もあるが、各種の奇形が合併するため術後成績は他疾患より劣るとされるのが一般的である^{17)・19)}。(IV b) 手術所見では様々なタイプの耳小骨奇形が報告されており、耳小骨欠損、単脚アブミ骨、アブミ骨底板固着、卵円窓閉鎖なども報告されている。内耳は正常なことも多く、骨固定型補聴器(Bone anchored hearing aid: BAHA)の適応^{21)・22)}も多く報告されている。非外科的には通常の骨伝導補聴器を用いた介入も多数報告されている¹⁴⁾。

頭蓋顔面骨の形成術は多くの症例で必要とされる^{4)・15)}。口蓋裂の治療が必要な場合には1歳～2歳時に、頬骨・眼窩の形成術は5歳～7歳時の実施が望ましいとされる¹⁶⁾。上下顎の形成術に関しては症状の程度によって実施される年齢は様々である。

(4) 参考文献

1. Dixon MJ. Treacher Collins syndrome. Hum Mol Genet 1996; 5 Spec No: 1391-1396.
2. Conte C, D' Apice MR, Rinaldi F, Gambardella S, Sangiuolo F, Novelli G. Novel mutations of TCOF1 gene in European patients with Treacher Collins syndrome. BMC Med Genet; 12: 125.
3. Splendore A, Jabs EW, Felix TM, Passos-Bueno MR. Parental origin of mutations in sporadic cases of Treacher Collins syndrome. Eur J Hum Genet 2003; 11: 718-722.
4. Posnick JC. Treacher Collins syndrome: perspectives in evaluation and treatment. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55: 1120-1133.
5. Hertle RW, Ziylan S, Katowitz JA. Ophthalmic features and visual prognosis in the Treacher-Collins syndrome. Br J Ophthalmol 1993; 77: 642-645.
6. Posnick JC, Ruiz RL. Treacher Collins syndrome: current evaluation, treatment, and future directions. Cleft Palate Craniofac J 2000; 37: 434.
7. Marszalek B, Wojcicki P, Kobus K, Trzeciak WH. Clinical features, treatment and genetic background of Treacher Collins syndrome. J Appl Genet 2002; 43: 223-233.
8. Teber OA, Gillessen-Kaesbach G, Fischer S, Bohringer S, Albrecht B, Albert A et al. Genotyping in 46 patients with tentative diagnosis of Treacher Collins syndrome revealed unexpected phenotypic variation. Eur J Hum Genet 2004; 12: 879-890
9. Trainor PA, Dixon J, Dixon MJ. Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. Eur J Hum Genet 2009; 17: 275-283.
10. Li C, Mernagh J, Bourgeois J. Novel craniofacial and extracraniofacial findings in a case of Treacher Collins syndrome with a pathogenic mutation and a missense variant in the *TCOF1* gene. Clin Dysmorphol 2009; 18: 63-66.
11. Splendore A, Silva EO, Alonso LG, Richieri-Costa A, Alonso N, Rosa A et al. High mutation detection rate in *TCOF1* among Treacher Collins syndrome patients reveals clustering of mutations and 16 novel pathogenic changes. Hum Mutat 2000; 16: 315-322.
12. Dauwerse JG, Dixon J, Seland S, Ruivenkamp CA, van Haeringen A, Hoefsloot LH et al. Mutations in genes encoding subunits of RNA polymerases I and III cause Treacher Collins syndrome. Nat Genet; 43: 20-22.

13. Morillas P, Fornet I, De Miguel I, Palacio FJ, Lopez MA. Airway management in a patient with Treacher Collins syndrome requiring emergent cesarean section. *Anesth Analg* 2007; 105: 294.
14. Marres HA. Hearing loss in the Treacher-Collins syndrome. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 61: 209-215.
15. Zhang Z, Niu F, Tang X, Yu B, Liu J, Gui L. Staged reconstruction for adult complete Treacher Collins syndrome. *J Craniofac Surg* 2009; 20: 1433-1438.
16. Kobus K, Wojcicki P. Surgical treatment of Treacher Collins syndrome. *Ann Plast Surg* 2006; 56: 549-554.
17. Marres HA, Cremers CW, Marres EH: Treacher-Collins syndrome. Management of major and minor anomalies of the ear. *Rev Laryngolo Otol Rhinol(Bord)* 1995 116 105-108
18. Taylor DJ, Phelps PD: Imaging of ear deformities in Treacher Collins syndrome *Clin Otolaryngol* 18 263-267 1993
19. Marres HA, Cremers CW, Marres EH, Huygen PL. Ear surgery in Treacher Collins syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995; 104: 31-41.
20. Marsella P, Scorpecci A, Pacific C, Tieri L: Bone anchored hearing aid (BAHA) in patients with treacher Collins syndrome: tip and pitfalls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011 75 1308-1312
21. van der Pouw KT, Snik AF, Cremers CW. Audiometric results of bilateral bone-anchored hearing aid application in patients with bilateral congenital aural atresia. *Laryngoscope.* 1998 ; 108: 548-553.

III. 分担研究報告

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する研究

研究分担者 鍋倉 隆、永野由起、奥田 匠、牛迫泰明、東野哲也

(宮崎大学 耳鼻咽喉科)

研究要旨

Epstein症候群は、1972年Epsteinによって、巨大血小板、血小板減少症、腎炎、感音難聴を呈する症候群として報告された。極めてまれな疾患で、経時的に聴力像の推移が記録された例の報告はない。幼少時より聴力経過を追跡できたEpstein症候群の患者に人工内耳を施行し良好な結果が得られた。

A. 研究目的

優性遺伝形式をとる極めてまれなEpstein症候群の聴覚学的特徴と人工内耳成績を検討した

B. 研究方法

幼少時から定期的に当科で検査された聴力成績ならびに人工内耳成績をretrospectiveに検討する。

(倫理面への配慮)

個人情報の管理について、本人と両親に対して説明、同意を得て行っている。

C. 研究結果

症例は14歳の男児。家族歴に特記事項なし。既往歴として、急性中耳炎の治療のため行われた鼓膜切開時に止血しにくかったことや鼻出血を繰り返していたことから、小児科で検査され、血小板減少症を指摘された。特発性血小板減少性紫斑病の診断でステロイドパルス療法行われていたが、血小

板数の改善が認められなかった。2歳時、聞き返しが多いことに母親が気づいており、3歳児健診で難聴指摘され、3歳9か月時当科初診。初診時聴力は両側約40dBで軽度感音難聴を示したが、言語発達が良好であったことから、定期的に当科で聴覚管理を行うこととなった。経過中、6歳時に巨大血小板、血小板減少症、感音難聴、腎障害が認められた事より、Epstein症候群が疑われたため、遺伝子検査が行われ、MYH9R702C変異が同定された。7歳時の聴力は両側約50dBとなり、補聴器装用開始、装用効果は両側100%であったが、13歳時に右側、14歳時に左側と、相次いで難聴が増悪した。ステロイド投与による反応もなく、両側高度感音難聴として、聴力固定し1年経過した時点で、右耳に人工内耳埋め込み術施行した。人工内耳装用下の単音節聴取能は100%と、良好な結果が得られた。

D. 考察

Epstein症候群は巨大血小板減少症、難聴、

腎炎を特徴とする疾患で、MYH9異常によって引き起こされる疾患の一つである。常染色体優性遺伝形式であるが、孤発例も多く存在するとされている。年少時より難聴出現し、進行性で早期に聾に至る。MYH9は非筋ミオシン重鎖IIA蛋白をコードする遺伝子でMYH9変異による症候群として他にMay-Hegglin anomaly, Fechtner 症候群、Sebastian症候群が報告されている。非症候群性遺伝性難聴のDFNA17やAlport様症候群の症例でも変異の報告がある。非症候群性と、症候群性難聴のいずれでも報告されている難聴原因遺伝子の一つである。Ratの蝸牛の免疫染色では、外有毛細胞、ラセン靱帯、ライスネル膜に発現を認めているが、蝸牛神経ニューロンには発現していない。本例において人工内耳効果が良好であることを裏付ける所見と思われる。

E. 結論

優性遺伝形式をとる極めてまれなEpstein症候群は年少時より難聴出現し、比較的早期に聾となることが多い。現在のところ人工内耳例の報告はないが、良好な効果が期待できることは、本疾患の聴覚管理を行う上で福音となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kiyomizu K, Matsuda K, Torihara K, Nakayama M, Ishida Y, Yoshida K, Tono T: Neuro-otological findings in psychiatric patients with nystagmus. Eur Arch Otorhinolaryngol. 268(12):1713-9, 2011
- 2) Nakanishi H, Tono T, Kawano H: Incidence of external auditory canal exostoses in competitive surfers in Japan. Otolaryngol Head Neck Surg. 145(1):80-5, 2011
- 3) Ganaha A, Outa S, Kyuuna A, Matayoshi S, Yonaha A, Oyadomari M, Miyara T, Tono T, Suzuki M: Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of middle ear cholesteatoma. Auris Nasus Larynx. 38(3): 329-34, 2011
- 4) 東野哲也：中耳炎の合併症。ENTONI. 131: 31-37, 2011
- 5) 奥田匠, 永野由起, 東野哲也：人工内耳に関連する生理検査。JOHNS 27(5):733-738, 2011

2. 学会発表

- 1) Okuda T, Nagamachi S, Tono T: Glucose metabolism in primate auditory cortex of postlingually deaf patients; PET study. The 8th Asia Pacific symposium on Cochlear Implant and Related Sciences, 2011

- 2) Nabekura T, Tono T: Cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome. The 8th Asia Pacific symposium on Cochlear Implant and Related Sciences, 2011
- 3) Tono T : Cochlear implantation in acquired retrocochlear diseases. The 8th Asia Pacific symposium on Cochlear Implant and Related Sciences, 2011
- 4) 東野哲也, 松田圭二, 土屋克之, 佐藤伸矢, 後藤隆史, 外山勝浩: 浅在化鼓膜症の手術. 第21回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 2011
- 5) 東野哲也, 松田圭二, 佐藤伸矢, 奥田 匠, 土屋克之: 弛緩部型真珠腫stage Iaに対する鼓室形成術. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011
- 6) 鍋倉 隆, 東野哲也, 松田圭二, 土屋克之: 一側性耳硬化症における臨床的特徴. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011
- 7) 東野哲也, 奥田 匠, 牛迫泰明: メドエル社標準電極を用いた補聴器併用人工内耳症例. 第73回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 2011
- 8) 中島崇博, 永野由起, 松田圭二, 牛迫泰明, 東野哲也: BOR症候群に対する伝音再建術の効果. 第73回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会, 2011
- 9) 山本麻代, 白根美帆, 近藤香菜子, 永野由起, 牛迫泰明, 松田圭二, 東野哲也: BAHA埋め込み患者におけるDivinoとBP100成績について. 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2011
- 10) 牛迫泰明, 山本麻代, 白根美帆, 近藤香菜子, 永野由起, 東野哲也: 10年後と6年後に反対側手術を行った小児両側人工内耳例の聴取成績. 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2011
- 11) 永野由起, 牛迫泰明, 木原あゆみ, 松田圭二, 東野哲也: Epstein症候群における人工内耳の経験. 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2011
- 12) 木原あゆみ, 永野由起, 牛迫泰明, 松田圭二, 東野哲也: 持続する蛋白尿と難聴のみを主症状としたミトコンドリア3243変異症例. 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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に関する研究

研究分担者 佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科教授）

研究協力者 小林有美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

1997年から当科で遺伝学的検査を施行した、明らかな外因を認めない原因不明両側感音難聴者64例のうちいわゆる家族性難聴1例について、その臨床像を遺伝子検査を含めて検討した。遺伝形式別に分類すると、常染色体劣性遺伝形式をとると思われた例は10例で、うち6例に劣性遺伝形式をとる遺伝子変異がみつかった。優性遺伝形式をとると思われた例は8例、全体の38.1%で、遺伝子検査では変異は現時点で見つかっていない。

A. 研究目的

当科では1997年より信州大学との共同研究で、感音難聴患者の遺伝学的研究を行ってきた。今回我々は、家系内に難聴者のいるいわゆる家族性難聴を対象として検討を行い、遺伝子検査を取り入れた結果などについて検討したので報告する。

B. 研究方法

1997年から当科で遺伝学的検査を施行した、明らかな外因を認めない原因不明両側感音難聴者64例のうち、家系図調査から、発端者以外に1名以上難聴者のいる家系、いわゆる家族性難聴が24例いたが、このうち、少なくとも両親、同胞の聴力検査を施行してある21例について、その臨床像を遺伝子検査を含めて検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査にあたっては当院倫理委員会の承認のもとに行った。採血の際は匿名化

を行い、個人情報保護に配慮した。研究対象者に対しては人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意についてインフォームド・コンセントを行った。

C. 研究結果

男女比は男女差を認めず、初診時年齢は平均で12歳、発症年齢は5.8歳であった。家系図、家系内難聴者の聴力検査結果などから家族性難聴21例を遺伝形式別に分類すると、常染色体劣性遺伝形式をとると思われた例は10例で、うち6例に劣性遺伝形式をとる遺伝子変異がみつかった。優性遺伝形式をとると思われた例は8例、全体の38.1%で、遺伝子検査では変異は現時点で見つかっていない。劣性遺伝例、優性遺伝例の聴力像を比較すると、劣性遺伝では5周波数平均は81.5 dB、発症年齢は4.2歳であったのに対し、優性遺伝疑い例では、5周波数平均聴力レベルは36.9 dB、発症年齢は5.3歳で聴力

レベルに有意差を認めた。家系内に発端者以外に1名以上難聴者を認める、いわゆる家族性難聴21例に対し、その臨床像を遺伝子検査を取り入れて検討した結果、家系図や難聴者の聴力像、オージオグラムなどから予測される遺伝形式で分類すると、劣性遺伝形式をとるものが約5割、優性遺伝形式をとるものが約4割であった。

D. 考察

いわゆる家族性難聴症例のうち、遺伝子変異は劣性遺伝形式をとるものにのみみつき、優性遺伝形式をとるものからはみつきからなかった。

優性遺伝形式をとるものは文献的にも変異がみつきにくく、今回ピックアップしたようなものに対し、家系図聴取や家系内聴力検査を可能な限り行い臨床像を把握することで、遺伝子検査に寄与していけるかどうかを検討していくことが、今後の我々の課題と思われた。

E. 結論

遺伝形式別に分類すると、常染色体劣性遺伝形式をとると思われた例は10例で、うち6例に劣性遺伝形式をとる遺伝子変異がみつかった。優性遺伝形式をとると思われた例は8例、全体の38.1%で、難聴の発症年齢は劣性遺伝形式をとるものと比較し遅く、また聴力レベルは有意に軽症であった。遺伝子検査では変異は現時点で見つかっていない。今後遺伝子検索法の工夫による検出などが期待される。

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究

研究分担者 石川浩太郎 自治医科大学医学部講師

研究要旨

群これまでに引き続き自治医科大学附属病院に受診し、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について、遺伝子解析と臨床的解析の両者を行った。自治医科大学から信州大学医学部耳鼻咽喉科へ送付した優性遺伝形式の遺伝性難聴家系は13家系となっている。その内訳は高音漸傾型6家系、高音急墜型4家系、水平型1家系、谷型1家系、アブミ骨筋腱骨化による伝音難聴1家系となっている。遺伝子解析の結果、これまでに高音急墜型3家系から遺伝子変異が同定された。1家系目は発端者が27歳女性で4世代にわたる優性遺伝形式の難聴家系である。この家系から*KCNQ4*遺伝子のc. 229_230insGC変異が同定された。2家系目の発端者は13歳女性。3世代にわたる優性遺伝形式の難聴が認められた。この家系から*KCNQ4*遺伝子のc. 211delC変異と*TECTA*遺伝子c. 2967C>A (p. H989Q)の2つの遺伝子変異が同定された。3家系目の発端者は28歳女性。3世代にわたる優性遺伝形式の難聴が認められた。この家系から*KCNQ4*遺伝子のc. 211delC変異を認めた。

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
 が漏洩しないように、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

自治医科大学から(株)ビー・エム・エ
 ルを経由して信州大学医学部耳鼻咽喉科へ
 送付した優性遺伝形式の遺伝性難聴家系は
 13家系となっている。その内訳を主に聴力
 型で分類してみると、高音漸傾型6家系、高
 音急墜型4家系、水平型1家系、谷型1家系、
 アブミ骨筋腱骨化による伝音難聴1家系と
 なっている。これまでに高音急墜型3家系か
 ら遺伝子変異が同定された。この3家系につ
 いて詳細を述べる。

1家系目の発端者は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。難陽家族歴としては
 家系図(図1)に示す通りの4世代にわたる
 優性遺伝形式の難聴家系である。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であつた
 (図2)。高音域の聴力閾値は60dB前後であつ
 た。語音弁別能は右80%、左68%であつた。
 現在、オープンタイプの補聴器を装用し、
 外来で聴力の経過観察中である。この家系
 からKCNQ4遺伝子のc.229_230insGC変異が
 同定された。今後、臨床データの蓄積を行
 うと共に、家系内の難聴者、非難聴者のサ
 ンプルを集積し、Genotype Phenotype

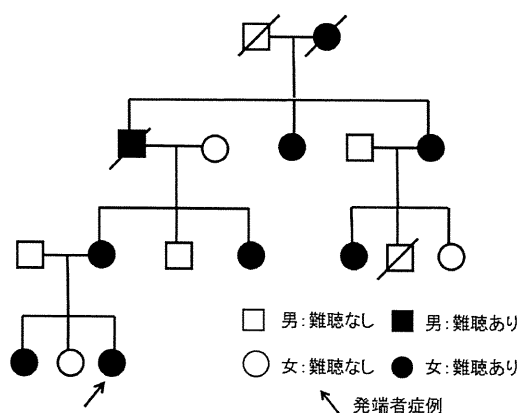


図1. 症例1家系図

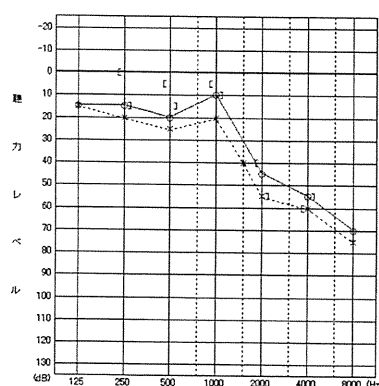


図2. 症例1聴力図

Correlationの確認を行う方針である。

2家系目の発端者は13歳女性。小学校高学
 年からの難聴を主訴に近医耳鼻咽喉科を受
 診し、当院に紹介となった。既往歴は特に
 なし。両側鼓膜所見は正常。聴力は両側と
 もに125Hz-2kHzは正常聴力。4kHzは右
 50dB・左45dB、8kHzは右45dB・左55dBと高
 音急墜型難聴を呈していた(図3)。SISI検査
 は4kHzで両耳とも補充現象陽性。DPOAEは
 3kHz以上で反応消失。語音弁別能は右80%、
 左72%。自記オーディオメトリは両側とも
 Jerger I型であった。また持続するめまい
 を訴えていたため、カロリックテストを施
 行したところ、右CPが確認された。この症
 例の家族歴を聴取すると、家系図(図4)に示

す通りの3世代にわたる優性遺伝形式の難聴が認められた。母親は34歳で中学生から耳鳴を自覚、25歳から難聴を自覚し進行性。聴力は両側ともに125Hz-2kHzは正常聴力。4kHzは右75dB・左75dB、8kHzは右90dB・左80dBと、高音急墜型難聴を呈していた。語音弁別能は右74%、左78%であった。また娘と同様に持続するめまいを訴えていたため、カロリックテストを施行したところ、右CPが確認された。祖母は55歳で125-500Hzは両側30dB以下、1kHzで右45dB・左35dB、2-8kHzでは両側とも80dB以上であり、中音部の悪化は認められるものの全体としては高音急墜型難聴を呈していた。祖母にはめまいが認められなかった。この家系からKCNQ4遺伝子のc. 211delC変異とTECTA遺伝子c. 2967C>A (p. H989Q)の2つの遺伝子変異が同定された。すでに家系内の難聴者、非難聴者のサンプルを集積し終えており、DNAが抽出され次第、Genotype Phenotype Correlationの確認を行い、2つの遺伝子変異がどのように難聴の発症に関与しているかの解析を進める方針である。

3家系目の発端者は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5)。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6)。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。この家系からKCNQ4遺伝子のc. 211delC変異が同定された。今後、臨床データの蓄積を行うと共に、家系内の難聴者、非難聴者のサンプルを集積し、Genotype Phenotype Correlationの確認を行う方針である。

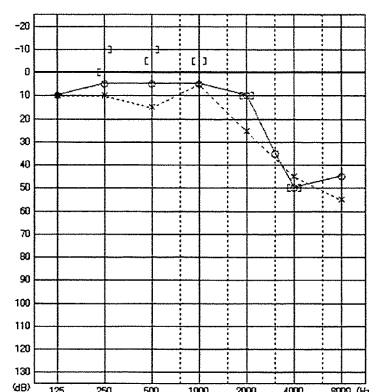


図3. 症例2聴力図

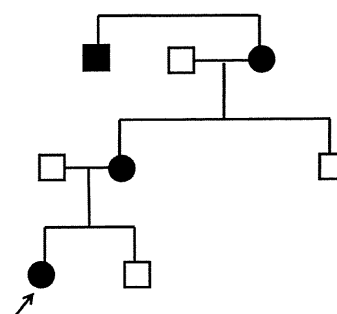


図4. 症例2家系図

D. 考察

1 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、高音漸傾型6家系、高音急墜型4家系、水平型1家系、谷型1家系、アブミ骨筋腱骨化による伝音難聴1家系であったが、原因遺伝子変異が同定されたのは高音急墜型の3家系であった。1家系目は世代を経ることで難聴が高度になっている

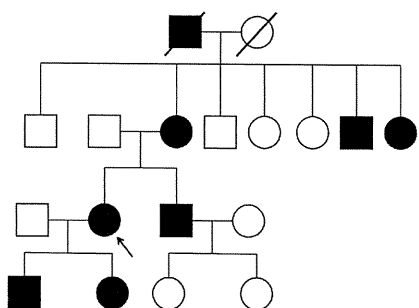


図5. 症例3家系図

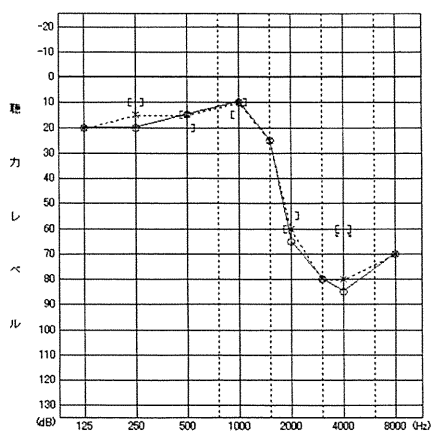


図6. 症例3聴力図

ことが確認された。めまいは伴っていなかった。一方、2家系目は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。今後も、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13家系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。合わせて遺伝子解析が進行し、高音急墜型難聴を呈する家系からKCNQ4遺伝子とTECTA遺伝子変異を同定した。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・石川浩太郎, 市村恵一：遺伝性高音急墜型感音難聴家系の臨床的検討. 第21回日本耳科学会（沖縄）2011年11月24-26日 Otol Jpn 2011;21(4):607

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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遺伝性難聴に関する調査研究

分担研究者：池園哲郎 埼玉医科大学 耳鼻咽喉科 教授

共同研究者：新藤 晋、杉崎一樹、松田 帆、堤内亮博、坂本 圭

(埼玉医科大学耳鼻咽喉科)

関根久遠、椎葉恭子 (日本医科大学耳鼻咽喉科)

渡邊 淳、畠山未来 (日本医科大学遺伝診療科)

研究要旨

遺伝子バンク構築、臨床情報のデータベース化を目的として、難聴の程度や随伴症状などの臨床情報および治療実態の調査を行う。今年度は優性遺伝の可能性のある症例の検討を行った。家系図、臨床経過や聴力図の検討に加えて遺伝子変異の同定が、よりよい難聴医療に重要である。

A. 研究目的

①遺伝子バンク構築

本研究班に参加することで、原因の特定、発症メカニズムの推定するための基盤となる遺伝子バンク構築に寄与する。

②臨床情報のデータベース化

難聴の程度や随伴症状などの臨床情報および治療実態の調査を行う。

B. 研究方法

遺伝診療科と共同で、遺伝子検査を希望する難聴症例の診療を行い、遺伝子バンクへ登録し遺伝学的検査を信州大学に委託する。

C. 研究結果

下記1症例の診療を行い、遺伝カウンセリングの上で遺伝学的検査を行った。

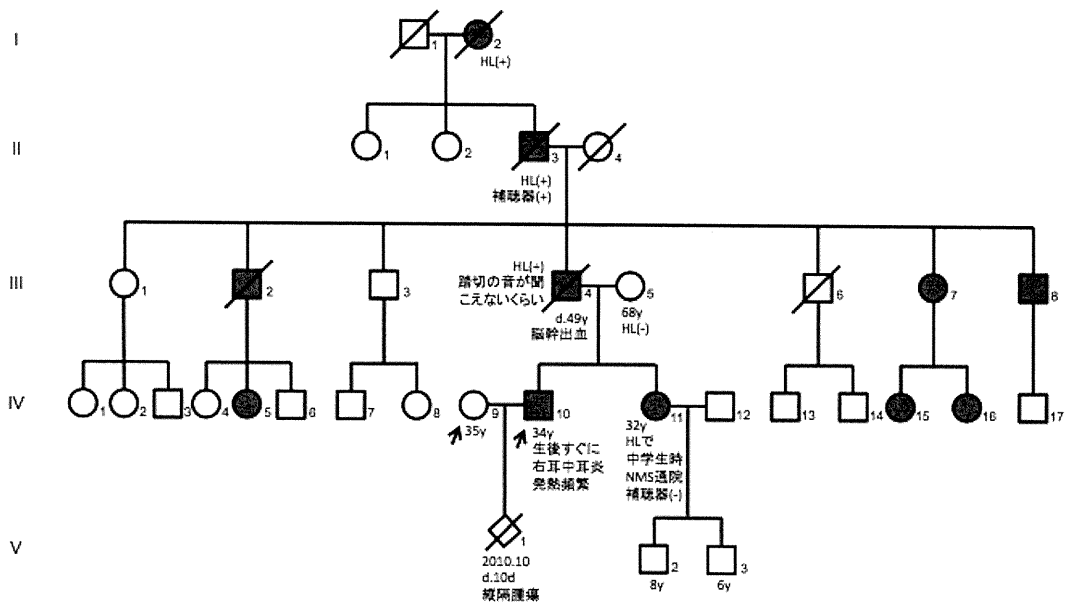
症例 男性31歳 (家系図、聴力図別掲)

某年11月 健康診断聴力検査で難聴を指摘される。近医で聴力検査したところ軽度難聴をみとめた。1月後には両側改善した。

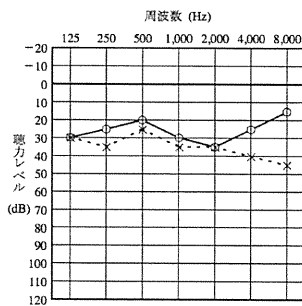
翌々年2月 頭痛・発熱で耳鼻科受診、両側難聴を認め、突発性難聴の診断で、当院紹介となる。初診時、聞こえづらさはやや改善しているが特に高音が聞こえづらい。

家族歴聴取で難聴歴あり。もともとは妹(IV-11)の方が難聴だったが、今は数値的には妹の方が良い。父(III-4)の難聴は若いころからで左右差を認めた。

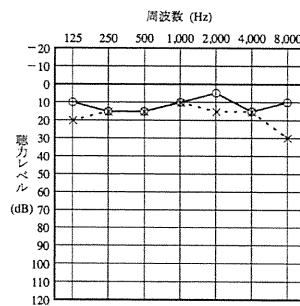
発端者の聴力図は両側高音漸傾型感音難聴で、高音を中心に変動がみられ、頭痛発熱に引き続いて悪化という病歴があることは興味深い。家系図からは、何らかの非症候性遺伝性難聴が疑われる。家系図からは、X連鎖性、劣性遺伝病は考えにくく、優性遺伝の可能性が高い。



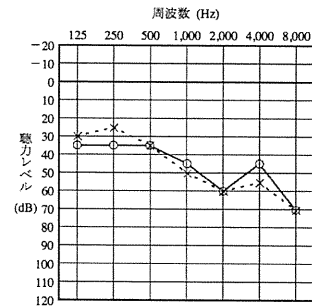
某年11月初回悪化時



某年12月改善時



2年後 当院初診時オーディオグラム



D. 考察

先天性難聴は新生児1000人に1人に認められる頻度の高い先天性障害のひとつである。特に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴症例は、希少であり、家系ごとに原因遺伝子や臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されておらず、多くの場合発症メカニズムは不明である。また、進行性の難聴である場合が多く、長期に渡って生活面に支障を来す。本研究班には診断法・治療法の開発が期待されている。

E. 結論

結果に述べたように、聴力の程度、聴力図、その他の臨床像は多様であり、遺伝子解析を組み合わせることにより、さらに、よりよい難聴医療に貢献できると考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Sekine K, Shiiba K, Matsuda H, Kusama K, Kataoka R, Pawankar R, Baba S, Yagi T, Okubo K. Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identifies traumatic perilymphatic fistula due to penetrating middle ear injury. Acta Otolaryngol. 131(9):937-44, 2011
- 2) 池園哲郎 めまいの新しい疾患概念 外リンパ瘻 Equilibrium Research 70巻3号 Page189-196
- 3) 池園哲郎 【めまい 最新のトピックス】 外リンパ瘻とめまい 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 83巻1号 Page51-57
- 4) 池園哲郎 新しい外リンパ瘻の診断法 日本医師会雑誌 140巻10号 Page 2076

2. 学会発表

- ・シンポジウム 池園哲郎, 新藤晋, 杉崎一樹, 松田帆, 関根久遠, 椎葉恭子, 加瀬康弘 耳科診療における新技術 難聴・めまいのバイオマーカーCTPの新展開 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11

<一般演題>

- 1) 片岡祐子, 池園哲郎, 福島邦博, 結縁晃治, 濱田浩司, 菅谷明子, 前田幸英, 西崎和則: CTP検出により術前診断が可能であった外リンパ瘻例, 第112回日本

耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (京都府京都市) 2011. 5. 19~21

- 2) 平岡美紀, 池園哲郎, 平岡満里, 黒田呈子, 高田昌彦, 宮地重弘, 大黒浩: 分子のサル眼組織における局在とアイソフォームの検討, 第115回日本眼科学会総会 (東京都千代田区) 2011. 5. 12~15
- 3) 池園哲郎, 新藤晋: バイオマーカーを用いた外リンパ漏出の診断法の実際とその限界, 第73回耳鼻咽喉科臨床学会 (長野県松本市) 2011. 6
- 4) 新藤晋, 池園哲郎, 森美穂子, 大久保公裕: 人工真皮とシリコン板を用いた外耳道皮膚再生療法, 第73回耳鼻咽喉科臨床学会 (長野県松本市) 2011. 6
- 5) 松田帆, 池園哲郎, 杉崎一樹, 坂本圭, 伊藤彰紀: 外リンパ瘻診断基準改訂案について, 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会 (福岡県福岡市) 2011. 10
- 6) 池園哲郎, 杉崎一樹, 松田帆, 坂本圭, 伊藤彰紀: 正円窓アプローチによる人工内耳電極挿入についての考察, 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会 (福岡県福岡市) 2011. 10
- 7) 堤内亮博, 中嶋正人, 新藤晋, 平岩文, 和田伊佐雄, 柴崎修, 善浪弘善, 坂本圭, 加瀬康弘, 池園哲郎: 受傷後1年3ヶ月経過後も迷路気腫が残存している右耳かき外傷の1症例, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 8) 新藤晋, 池園哲郎, 杉崎一樹, 松田帆, 柴崎修, 伊藤彰紀, 加瀬康弘: 携帯型眼

- 球運動記録装置の開発 第一報, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 9) 杉崎一樹, 池園哲郎, 新藤晋, 松田帆, 小川洋, 堤内亮博, 平岩文, 和田伊佐雄, 柴崎修, 中嶋正人, 善浪弘善, 坂本圭, 加瀬康弘: CTP検査を用いた中耳真珠腫による内耳瘻孔深達度診断の工夫, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 10) 関根久遠, 池園哲郎, 木村百合香, 椎葉恭子, 喜多村健, 八木聰明, 松根彰志, 大久保公裕: 高齢者及び超高齢者における内耳microRNA発現の比較検討, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 11) 小川洋, 小林徹郎, 松井隆道, 野本幸男, 今泉光雅, 大森孝一, 池園哲郎: 中耳真珠腫における迷路瘻孔 外リンパ瘻分類における診断基準作成へ向けての検討, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 12) 野口佳裕, 高橋正時, 靱山直子, 池園哲郎, 岸本誠司, 喜多村健: 側頭骨 Giant Cell Reparative Granuloma の1例, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 13) 木村百合香, 池園哲郎, 加藤智史, 喜多村健: 高齢者ヒト蝸牛ラセン靱帯におけるCochlinの発現と年齢に関する検討, 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 14) 吉村豪兼, 岩崎聡, 西尾信哉, 工穰, 宇佐美真一, 熊川孝三, 東野哲也, 佐藤宏昭, 長井今日子, 武市紀人, 石川浩太郎, 池園哲郎, 内藤泰, 福島邦博, 君付隆, 中西啓, (Usher症候群に関する調査研究班) Usher症候群の全国アンケート調査結果とタイプ分類における課題 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 15) 岩佐陽一郎 (信州大学 医学部耳鼻咽喉科), 岩崎聡, 西尾信哉, 工穰, 宇佐美真一, 熊川孝三, 東野哲也, 佐藤宏昭, 長井今日子, 武市紀人, 石川浩太郎, 池園哲郎, 内藤泰, 福島邦博, (優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班) 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 16) 柴崎修, 堤内亮博, 中嶋正人, 善浪弘善, 池園哲郎, 伊藤彰紀, 加瀬康弘 外耳スプレーによる外耳道および中耳への薬液浸透 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 17) 畑裕子, 小嶋康隆, 松本有, 田中友佳子, 桑内麻也子, 馬場美雪, 奥野妙子, 池園哲郎 ダイビングが誘因となった急性聴覚前庭障害の2症例 第21回日本耳科学会総会・学術講演会 (沖縄宜野湾市) 2011. 11
- 18) 池園哲郎, 杉崎一樹, 松田帆, 坂本圭, 伊藤彰紀 正円窓アプローチによる人工内耳電極挿入についての考察 第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会 (福岡県福岡市) 2011. 11
- 19) 松田帆, 池園哲郎, 杉崎一樹, 坂本圭,

伊藤彰紀 外リンパ瘻診断基準改訂案
について 第56回日本聴覚医学会総
会・学術講演会（福岡県福岡市）
2011.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許

1) 【日本】発明の名称：眼振誘発装置

発明の名称：眼振誘発装置

出願番号：特願2005-179515

出願日：2005年6月20日

公開番号：特開2006-346346

公開日：2006年12月28日

特許番号：特許第4625973号

登録日：2010年11月19日

発明者：加藤政利、新藤晋、野原秀明、
池園哲郎、八木聰明

特許権者：学校法人日本医科大学

特許満了予定日：2025年6月20日

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究

研究分担者 内藤 泰

神戸市立医療センター中央市民病院副院長・耳鼻咽喉科部長

研究要旨

当科を受診した優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者、9家系10名を対象として検討を行った。オーディオグラムは高音急墜型2例、高音漸傾型3例、皿型2例、低音障害型2例、混合難聴1例で、平均聴力レベルは軽度難聴が2名、中等度難聴が6名、高度難聴が2名であった。今回検討した10例はいずれも明らかなめまいの自覚は認めなかった。側頭骨CT、頭部MRIは8家系8名で施行されており、いずれも内耳・内耳道に奇形を認めず、Pt7でアブミ骨の奇形（中耳奇形）を認めた（表1）。患者の年齢層は20代が3名、30代が3名、40代が2名、50代が1名60代が1名と、20~40代が中心であり、糖尿病などの症候性難聴を疑わせる所見は認めなかった。10名全員に対し遺伝子検査を行い、1名がWFS1変異が同定され、他は現在解析中である。

A. 研究目的

非症候性難聴の約10%が優性遺伝形式をとる遺伝性難聴とされるが（Kimberling, 1999）、難聴の程度や難聴の型、発症時期や随伴症状は家系によって様々である。しかし、現在、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関して不明な点は多く、原因遺伝子もごく一部しか同定されていない。

本研究の目的は、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴者の臨床像を詳細に検討すると同時に遺伝子検査で原因遺伝子を同定し、原因遺伝子ごとに予後や随伴症状を予測可能にすることである。また、本研究で優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の発症メカニズムが明らかになれば、治療法の開発につながると期待される。

B. 研究方法

平成22年4月から平成24年2月に当科を受診し、遺伝子カウンセリング後に遺伝子検査を行った9家系10名の優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者を対象に、聴力像（純音聴力検査）、めまいの有無、他の随伴疾患の有無を検討した。さらに、CT、MRIを用いた画像検査で内耳・内耳道奇形の有無を検討した。

C. 研究結果

1. 患者の年齢層と性別

20代が3名、30代が3名、40代が2名、50代が1名60代が1名であり、男性4名、女性6名であった

2. 難聴と聴力像

オーディオグラムは高音急墜型2例、高音漸傾型3例、皿型2例、低音障害型2例、混合難聴1例で、平均聴力レベルは軽度難聴が2名、中等度難聴が6名、高度難聴が2名であった（表1）。難聴の自覚は、Pt7は幼少時からであり、他の症例では10歳代以降であった。

10名中10年以上聴力をフォローし得たのは2家系3名で、いずれも平均的な加齢性変化に比べて急速に難聴が進行した（表2）。

3. めまいと前庭機能

今回検討した10例の患者はいずれも明らか

かなめまいの自覚は認めなかった。

4. 画像検査

側頭骨CT、頭部MRIは9家系9名で施行されており、いずれも内耳・内耳道には奇形を認めず、Pt7でアブミ骨奇形（中耳奇形）を認めた（表1）。

5. 随伴疾患

Pt7は全身の関節硬化を認めたが、他の9名は糖尿病などの症候性難聴を疑わせる所見は認めなかった。

表 1

	年齢	性別	難聴の家族歴	聴力型	右聴力 (dB)	左聴力 (dB)	CT	MRI
Pt1	33	M	母	高音急墜型	67.5	68.8	異常なし	未施行
Pt2	64	M	娘、姉、母	高音漸傾型	76.3	81.3	未施行	未施行
Pt3	29	F	父、祖母、叔母	高音漸傾型	51.3	50.0	異常なし	未施行
Pt4	21	F	父、祖母	皿型	61.3	67.5	異常なし	異常なし
Pt5	22	F	父、母	低音障害型	31.3	28.8	未施行	異常なし
Pt6	34	F	父	低音障害型	112.5	97.5	異常なし	異常なし
Pt7	45	M	弟、母	混合性難聴	61.3	65	アブミ骨奇形	未施行
Pt8	57	F	母、祖母	皿型	41.3	41.3	異常なし	未施行
Pt9	42	M	父	高音漸傾型	27.5	28.8	異常なし	異常なし
Pt10	37	F	姉、兄、母、祖父	高音急墜型	52.5	52.5	異常なし	異常なし

*Pt2 と Pt3 は親子