

図 5.
Waardenbrug 症候群タイプ 1 症
例の内耳奇形像
蝸牛の回転数不足と半規管低形成
を認める(上段:側頭骨 CT 水平
断, 下段:3D-MRI)

EDNRB, EDN3 が明らかとなっている³¹⁾。

5. 治療

Waardenburg 症候群の治療法は現在確立されてい
ない。実生活上で最も問題となる症状は難聴
であり、タイプ 1 の 20%、タイプ 2 の 50%に認め
る。程度は様々で進行する例もあるとされている。ま
た高度難聴児に対しては人工内耳埋込術が行われ
るようになってきており、その成績も良好との報
告が多いが²⁷⁾³²⁾、17%に内耳奇形を、8%に蝸牛奇
形を認めるとされており³³⁾、安全な電極挿入のた
めの術前評価が重要である。蝸牛の回転数不足が
認められた自験例(図 5)では、柔らかくやや短い
電極を選択することで全電極挿入と蝸牛全体の活
用が可能であった。

Alport 症候群

1. 疾患概念

進行性感音難聴、腎障害(糸球体腎炎、血尿、腎
不全)、眼症状(水晶体異常、白内障)を認める症候
群で、IV型コラーゲンの異常が病因とされてい
る³⁴⁾。遺伝形式は約 85%が X 連鎖性優性遺伝で
あり、男性がより重症となる。それ以外の約 15%
は常染色体劣性遺伝形式をとるが、常染色体優性
遺伝形式をとるものもある(後述)。

2. 歴史

血尿を伴う慢性腎炎と進行性感音難聴を有する
症候群として、1927 年に Alport によって最初に
報告された³⁵⁾。1986 年には難聴の有無や遺伝形式

の違いによる 6 つのタイプの優性形質の Alport
症候群の存在が Atkin らによって報告されてい
る³⁶⁾。その翌年の 1987 年に Flinter の診断基準が
作られ³⁷⁾、1996 年には Gregory の診断基準(1996)
が作られている³⁸⁾。Flinter の基準は臨床症状のみ
でできており、①血尿の家族歴を有する、腎不全
の有無は問わない。②電顕で特徴的な腎糸球体基
底膜像(菲薄化、層状化、断裂など)がみられる。
③特徴的な眼所見(円錐角膜、白内障、球状水晶
体など)がある。④高音域の感音難聴がある。の 4
項目のうち 3 項目以上を満たす場合を Alport 症
候群と診断するとしている。一方 Gregory の基準
は原因遺伝子が IV 型コラーゲン遺伝子であるこ
とが明らかになってから作られたため、臨床症状に
加えて遺伝子の異常、遺伝子から産生される蛋白
質の異常を検出する分子遺伝学的診断が付け加え
られ、10 項目のうち少なくとも 4 項目が該当する
ことが必要とされている。

3. 頻度

一般的な発症頻度はおよそ 1/53,000 人とさ
れ³⁹⁾、末期腎不全に至る患者の 0.3~2.3%を占め
るとされているが、正確な頻度は未だ不明である。
また、小児腎臓専門医によって顕微鏡的血尿の診
断を受けた子どもの約 1/5 は Alport 症候群であ
るとする報告もある。

4. 診断

難聴は感音難聴で、眼疾患は円錐水晶体、球状
水晶体、白内障、黄斑または周辺斑点、隔離症な

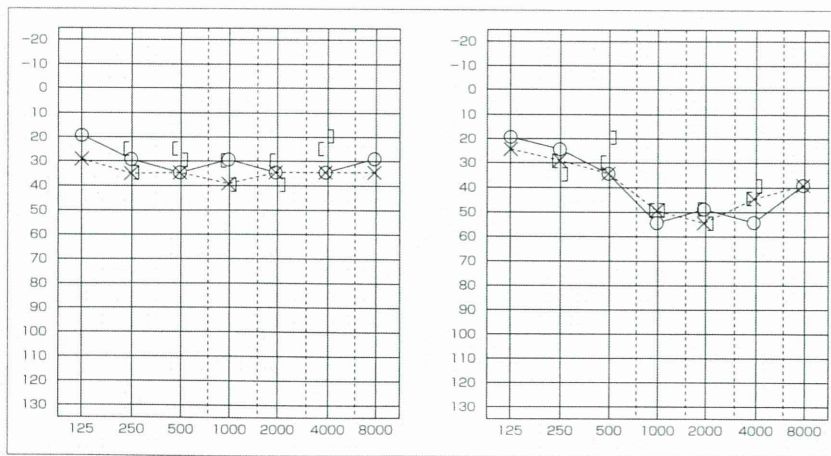


図 6. Alport 症候群(XLAS 疑い男子)での聴力変化(左 13 歳時, 右 18 歳時)



図 7. Alport 症候群にみられた前方円錐水晶体の 1 例 (文献 43 より引用)

などを伴うことがあるが、腎臓病、難聴、眼疾患の順に頻度は低下する(難聴は 30~50%で存在するという報告がある)。なお、網膜色素変性症(RP)を伴った患者の報告例はない。

COL4A5 遺伝子異常により 4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖に異常が生じて発症する X 連鎖型 Alport 症候群(XLAS)が約 80%と大部分を占め、男性では 40 歳までに 90%が、女性も 12%が末期腎不全に至ると報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。COL4A3 または COL4A4 遺伝子のホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異によって発症する常染色体劣性 Alport 症候群(ARAS)は約 15%を占め、①男女間に臨床像の差がない、②両親に近親婚がみられる、③両親に重度の腎症状がみられない等のいくつかを満たすとされ、XLAS の男性と同程度以上の症状を示すとされている¹²⁾。同じ遺伝子のヘテロ接合体変異によって発症する常染色体優性 Al-

port 症候群(ADAS)は XLAS の男性患者や ARAS より比較的軽症で腎不全も高齢で見られるとされる。

難聴は後天性であり、XLAS 男子は学童期~思春期までに難聴が指摘される(図 6: 当科を受診した XLAS 疑い男子の聴力変化)。初期は聴力検査のみでわかる 2,000~8,000 Hz の閾値上昇を認める程度であるが、男性では徐々に進行して 40 歳時では 80~90%に認め¹⁰⁾、会話音域の周波数にも及ぶ。一方 XLAS 女子の難聴発症は人生後半である。また、ARAS は若年期より難聴を発症するが性差はなく、ADAS では難聴の発症が非常に遅いとされる。

眼症状として、前方円錐水晶体(図 7)は Alport 症候群に特徴的で、XLAS や ARAS の 15~20%に発症し、通常は学童期~思春期に明らかとなる。黄斑または周辺斑点は Alport 症候群の約 30%に発症するとされている。

5. 治療

根本的な治療方法は存在せず、アンギオテンシン変換酵素阻害薬・アンギオテンシン受容体拮抗薬投与など高血圧に対する基本的治療や腎機能障害に対する投薬などを行うが、腎不全への進行を阻止する治療法はなく、最終的に透析・腎移植を行う。白内障や難聴も基本的治療を行い、高度難聴例に対しては人工内耳装用が有用である。

Norrie 病

Norrie 病は偽網膜膠腫や難聴、精神発達遅滞を

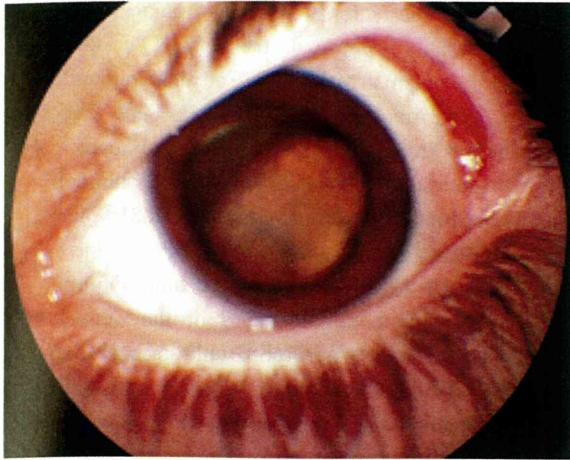


図 8. Norrie 病にみられた偽網膜膠腫の 1 例
(文献 45 より引用)

主徴とする X 染色体劣性遺伝性疾患である。本疾患は *NDP* 遺伝子変異により発症し、家族性滲出性硝子体網膜症 (FEVR) との関連が報告されている⁴⁴⁾。病理組織学的には網膜異形成など胎生期における網膜の分化発育阻止を認め、生下時より網膜剝離 (偽網膜膠腫：図 8) を認めることが多い⁴⁵⁾。また 30～50% に精神発達遅滞を認めるとされている⁴⁶⁾。

Norrie 病の男性の多くは、幼少期に始まる進行性感音難聴を呈する (図 9)。初期は軽度で左右非対称であるが、思春期になると高音障害型を呈するようになり、35 歳頃までには高度感音難聴を呈するようになる⁴⁷⁾。病理組織学的には蝸牛血管条の障害が考えられており、後迷路機能は正常である。

その他

その他として、先天性風疹症候群 (先天性感音難聴、先天性白内障など)、CMV 感染症 (感音難聴、髄膜炎、網膜炎など)、原田病 < Vogt-Koyanagi-Harada disease > (感音難聴、ぶどう膜炎、めまいなど)、CHARGE 連合 (虹彩欠損 (C) ・心疾患 (H) ・後鼻孔閉鎖 (A) ・成長障害と精神遅滞 (R) ・性器の低形成 (G) ・耳介の変形と難聴 (E) など)、Cogan 症候群 (実質性角膜炎、めまい、耳鳴、難聴など)、Stickler 症候群 (進行性近視、網膜剝離、難聴、口蓋裂、骨格異常など) などが挙げられるが、他稿に譲る。

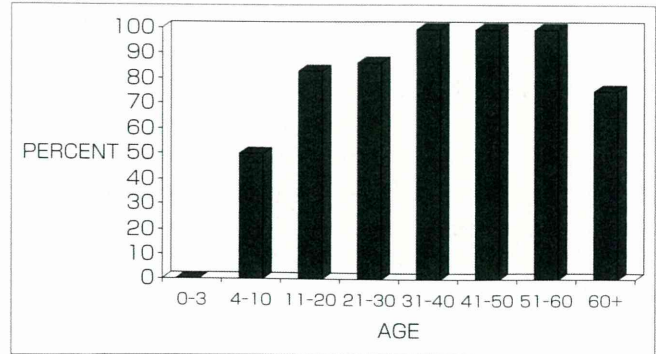


図 9. Norrie 病男子における難聴者の割合
(文献 44 より引用)

参考文献

- 1) Nikolopoulos TP, Lioumi D, Stamataki S, et al : Evidence-based overview of ophthalmic disorders in deaf children : a literature update. *Otol Neurotol*, **27** : S1-24, 2006.
- 2) Falzon K, Guerin M, Fulcher T, et al : Ophthalmological screening of a paediatric cochlear implant population : a retrospective analysis and 12-year follow-up. *Eye (Lond)*, **24** : 1031-1036, 2010.
- 3) Cremers FP, Kimberling WJ, Külm M, et al : Development of a genotyping microarray for Usher syndrome. *J Med Genet*, **44** : 153-160, 2007.
- 4) Von Graefe A : Exceptionelles verrhalten des gesichtsfeldes bei pigmentenartung der netzhaut. *Von Graefe's Arch Ophthalmol*, **4** : 250-253, 1858.
- 5) Usher CH : On the inheritance of retinitis pigmentosa, with notes of cases. *R Lond Ophthalmol Hosp Rep*, **19** : 130-236, 1914.
- 6) Lindenov H : The Etiology og Deaf-Mutism, with Special Reference to Heredity. *Op Ex Domo Biol Hered Hum*, **8** : 1-268, 1945.
- 7) Hallgren B : Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness, vestibulo-cerebellar ataxia and mental abnormality in a proportion of cases. A clinical and genetico statistical study. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, **34** (suppl 138) : 1-101, 1959.
- 8) Davenport SLH and Omenn GS : The heterogeneity of Usher Syndrome. *Amsterdam Excerpta Media Foundation. International Congress ser abstr*, **215** : 87-88, 1977.

- 9) Kimberling WJ, Möller C : Clinical and molecular genetics of Usher syndrome. *J Am Acad Audiol*, **6** : 63-72, 1995.
- 10) Kimberling WJ, Hildebrand MS, Shearer AE, et al : Frequency of Usher syndrome in two pediatric populations : Implications for genetic screening of deaf and hard of hearing children. *Genet Med*, **12** : 512-516, 2010.
- 11) 吉村豪兼, 岩崎 聡, 中西 啓ほか : Usher 症候群の全国アンケート調査結果の検討. *Otol Jpn*, **22**, 2012(印刷中).
- 12) 岩崎 聡, 橋本泰幸, 浜田 登ほか : アンケート調査による網膜色素変性症と難聴・耳鳴の頻度. *Otol Jpn*, **16** : 37-41, 2006.
- 13) Smith RJH, Berlin CI, Hejtmancik JF, et al : Clinical diagnosis of the Usher syndromes. Usher Syndrome Consortium. *Am J Med Genet*, **50** : 32-38, 1994.
- 14) Gregory-Evans K, Bhattacharya SS : Genetic blindness : current concepts in the pathogenesis of human outer retinal dystrophies. *Trends Genet*, **14** : 103-108, 1998.
- 15) Bronya JB Keats, Jennifer Lentz(著) : 窪田美穂, 鳴海 洋子(訳) : Gene Reviews Japan : Usher Syndrome Type I (<http://grj.umin.jp/grj/ush1.htm>)
- 16) 橋本泰幸, 岩崎 聡, 名倉三津佳ほか : Usher 症候群タイプⅡ・Ⅲの臨床経過の検討. *Audiology Japan*, **48** : 214-219, 2005.
- 17) 中西 啓, 岩崎 聡, 瀧澤義徳ほか : 非典型的臨床症状を示した *USH2A* 遺伝子変異例. *耳鼻臨床*, **103** : 413-419, 2010.
- 18) Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, et al : Identification of 11 novel mutations in *USH2A* among Japanese patients with Usher syndrome type 2. *Clin Genet*, **76** : 383-391, 2008.
- 19) Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, et al : Mutation analysis of the *MYO7A* and *CDH23* genes in Japanese patients with Usher syndrome type 1. *J Hum Genet*, **55** : 796-800, 2010.
- 20) Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, et al : Novel *USH2A* mutations in Japanese Usher syndrome type 2 patients : marked differences in the mutation spectrum between the Japanese and other populations. *J Hum Genet*, **56** : 484-490, 2011.
- 21) Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al : Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration : phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci USA*, **103** : 3896-3901, 2006.
- 22) Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, et al : Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat*, **31** : 391-406, 2010.
- 23) Waardenburg PJ : A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am J Hum Genet*, **3** : 195-253, 1951.
- 24) Arias S : Genetic heterogeneity in the Waardenburg syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*, **7** : 87-101, 1971.
- 25) Klein D : Historical background and evidence for dominant inheritance of the Klein-Waardenburg syndrome (type III). *Am J Med Genet*, **14** : 231-239, 1983.
- 26) Shah KN, Dalal SJ, Desai MP, et al : White forelock, pigmentary disorder of irides, and long segment Hirschsprung disease : possible variant of Waardenburg syndrome. *J Pediatr*, **99** : 432-435, 1981.
- 27) Kaufmann L, Sauter TB, Lee DJ : Dysplasia of the cerebellum in Waardenburg syndrome : outcomes following cochlear implantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **74** : 93-96, 2010.
- 28) Tamayo ML, Gelvez N, Rodriguez M, et al : Screening program for Waardenburg syndrome in Colombia : clinical definition and phenotypic variability. *Am J Med Genet A*, **146A** : 1026-1031, 2008.
- 29) Farrer LA, Arnos KS, Asher JH Jr, et al : Locus heterogeneity for Waardenburg syndrome is predictive of clinical subtypes. *Am J Hum Genet*, **55** : 728-737, 1994.
- 30) Read AP, Newton VE : Waardenburg syndrome. *J Med Genet*, **34** : 656-665, 1997.
- 31) Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, et al : Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat*, **31** : 391-406, 2010.
- 32) Deka RC, Sikka K, Chaturvedy G, et al : Cochlear implantation in Waardenburg syn-

- drome : The Indian scenario. *Acta Otolaryngol*, **130** : 1097-1100, 2010.
- 33) Oysu C, Oysu A, Aslan I, et al : Temporal bone imaging findings in Waardenburg's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **58** : 215-221, 2001.
 - 34) Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, et al : Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, **87** : 1606-1610, 1990.
 - 35) Alport AC : Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J*, **1** : 504-506, 1927.
 - 36) Hasstedt SJ, Atkin CL, San Juan AC Jr, et al : Genetic heterogeneity among kindreds with Alport syndrome. *Am J Hum Genet*, **38** : 940-953, 1986.
 - 37) Flinter FA, Bobrow M, Chantler C : Alport's syndrome or hereditary nephritis? *Pediatr Nephrol*, **1** : 438-440, 1987.
 - 38) Gregory MC, Terreros DA, Barker DF, et al : Alport syndrome--clinical phenotypes, incidence, and pathology. *Contrib Nephrol*, **117** : 1-28, 1996.
 - 39) Levy M, Feingold J : Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int*, **58** : 925-943, 2000.
 - 40) Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al : X-linked Alport syndrome : natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*, **11** : 649-657, 2000.
 - 41) Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al : X-linked Alport syndrome : natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families : a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol*, **14** : 2603-2610, 2003.
 - 42) Longo I, Scala E, Mari F, et al : Autosomal recessive Alport syndrome : an in-depth clinical and molecular analysis of five families. *Nephrol Dial Transplant*, **21** : 665-671, 2006.
 - 43) Al-Mahmood AM, Al-Swailem SA, Al-Khalaf A, et al : Progressive posterior lenticonus in a patient with alport syndrome. *Middle East Afr J Ophthalmol*, **17** : 379-381, 2010.
 - 44) Sims KB : NDP-Related Retinopathies (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1331/>). Gene Reviews (Internet), Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, ed.
 - 45) Allen RC, Russell SR, Streb LM, et al : Phenotypic heterogeneity associated with a novel mutation (Gly112Glu) in the Norrie disease protein. *Eye*, **20** : 234-241, 2006.
 - 46) Lev D, Weigl Y, Hasan M, et al : A novel missense mutation in the NDP gene in a child with Norrie disease and severe neurological involvement including infantile spasms. *Am J Med Genet A*, **143A** : 921-924, 2007.
 - 47) Halpin C, Owen G, Gutierrez-Espeleta GA, et al : Audiologic features of Norrie disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, **114** : 533-538, 2005.

難聴の遺伝子診断

Molecular diagnosis of deafness

宇佐美真一

Abstract

Despite advances in discovery of deafness genes, clinical application still entails difficulties because of the genetic heterogeneity of deafness. In order to establish strategy for clinical application, we reviewed the genes responsible for hearing loss patients in Japan (Usami S et al; Acta Otolaryngol 128: 446–454, 2008), and discussed diagnostic strategy for mutation screening based on a mutation/gene database (Abe S et al; Genet Test 11: 333–340, 2007).

Our series of mutation screenings has revealed that mutations in *GJB2*, *SLC26A4*, and *CDH23*, and the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA, were the major causes of hearing loss in Japanese patients. Interestingly, spectrums of *GJB2*, *SLC26A4*, and *CDH23* mutations found in the Japanese population were quite different from those reported in populations with European ancestry. Our simultaneous screening of the multiple deafness mutations was based on the mutation spectrum of a corresponding population. The multicenter trial for this assay using an Invader panel revealed that approximately 40% of congenital hearing loss subjects could be diagnosed. This assay will enable us to detect deafness mutations in an efficient and practical manner in the clinical platform.

Key words: deafness, vertigo, genetic testing

はじめに

—難聴を取り巻く環境の大きな変化—

この10年あまり難聴(特に先天性難聴)を取り巻く環境が、新生児聴覚スクリーニング、遺伝子診断、人工内耳の登場により大きく変化した。本稿ではこのうち難聴の遺伝子診断を中心に、難聴医療がどのように変わってきたかを概説する。

1. 難聴医療の進歩

a. 早期発見

先天性難聴は出生1,000人に1人生まれ、先天性疾患の中では最も高頻度に認められる疾患の一つである。難聴児の多くは難聴以外には何ら異常を示さない児であり、従来は言葉が出ない、音に対する反応がないなどをきっかけに2–3歳で発見されることが多かった。また原因も不明で、有効な治療もなく、難聴児は補聴器を使用し、ろう学校に通学するという選択肢

Shin-ichi Usami: Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座

しかない時代が続いた。通常、子どもは両親の発音をまねて言語が次第に発達してくる。したがって正確な発音が聞き取れなければ正確な発音をすることは不可能である。言語発達には臨界期(2-4歳)がありその時期に十分な音の情報が入らない場合、発音や言語発達の獲得に不利になることが明らかになり、近年、新生児聴覚スクリーニングにより難聴を早期に発見し、早期に介入や療育を行い言語発達を促そうとする流れが定着している。現在多くの自治体で新生児聴覚スクリーニングが始まり難聴児が出生直後に診断されるようになってきている。

b. 原因の特定

難聴は長い間原因不明の疾患であったが、従来の疫学的な研究から先天性難聴の少なくとも50%は遺伝子の関与によるものと推測されていた。ヒトゲノムの解明に伴い、多くの疾患の原因遺伝子が特定されてきたが、難聴でもこの10年余りの間に多くの原因遺伝子が同定されてきている。原因遺伝子によって発症時期、進行性、前庭症状、随伴症状が異なることから、遺伝子診断は難聴の正確な診断、治療法の選択、予後の推測、合併症の予測、更には予防や遺伝カウンセリングといったものに関して重要な情報を提供してくれるようになってきた。今後数年のうちに難聴の分類は原因遺伝子ごとに再分類されていき、難聴患者に対する個別化医療が進んでいくと思われる。原因遺伝子の特定により、難聴のメカニズム、病態がピンポイントに理解可能になった。それに伴い近い将来難聴の医療にとって遺伝子診断は欠かせないものになることが予想される。

c. 人工内耳の発達

難聴に対する根本的な治療法の開発はこれからの課題になるが、重度の難聴患者では人工内耳が非常に効果を上げている。成人例(後天性難聴)ではいうまでもなく、現在重度の先天性難聴児に対する介入法としても人工内耳が普及し効果を上げている。従来重度難聴児に対しては補聴器では十分な補聴効果が得られない場合が多く、発音や言語発達に限界があったが、この10年余り先天性難聴児に対する人工内耳装

用者が世界的に増え、その有効性が実証されている。

2. 原因の特定はなぜ必要か

改めていうまでもなく‘難聴’は症状名であり診断名ではない。難聴は原因不明の時代が長く続いたが、近年のヒトゲノム解析研究の発展により、多くの原因遺伝子が同定され報告されるようになり、もはや難聴は原因不明の疾患ではなくなってきている。例えば、内科医が‘腹痛’という診断名ではなく腹痛の原因を検索し患者にとって最適な治療法を考えるのと同じように、難聴の原因診断が可能になった現在、正確な診断は医療従事者側、療育関係者側、患者側からみても疾患に対するアプローチの王道であることはいうまでもなく、治療や療育を考えるうえでの出発点である。原因が異なる難聴児に対し同じ考え、同じプログラムで療育を進めていこうということ自体無理があるのは明らかで、今後は原因が異なる個々の難聴児に最適なオーダーメイドの療育プログラムが組まれていくことが望ましい。難聴児の両親にとっても、難聴の受容とともに原因を知り難聴の特徴を理解することは難聴と向き合う際の出発点であると考えられる。

3. なぜ難聴の遺伝子診断か

疫学的な研究により従来から先天性難聴の60-70%は遺伝子の関与によるものと推測されているが(図1)¹⁾。難聴の原因を知るためには遺伝学的検査が必要不可欠になってきている。近年、新生児聴覚スクリーニングによって難聴児が早期に発見され、人工内耳の発達によって高度難聴児でも聴覚を活用し言語発達を促すことが可能になってきた。小児難聴では早期に難聴の有無について診断がなされた後、難聴の原因診断を検索するための遺伝子診断のニーズが高まってきている。また患者サイドでも、なぜ難聴になったかということを知りたいというニーズが高まってきている。

図1は欧米のデータをまとめたものであるが、難聴原因遺伝子の中で特に高頻度で見いだされ

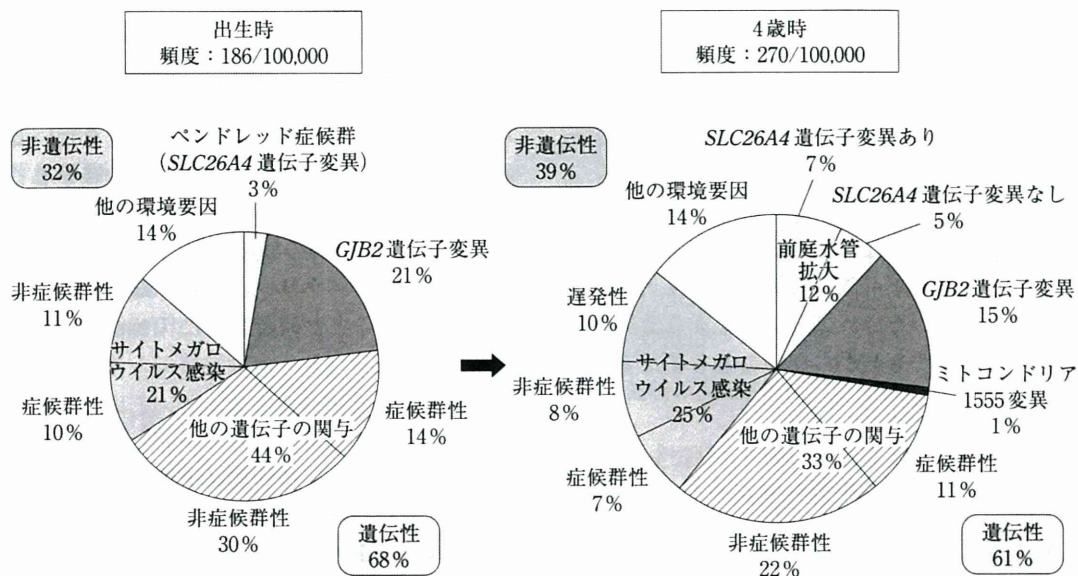


図1 小児期発症の難聴の原因(文献¹⁾より引用)

ているのが *GJB2* 遺伝子変異による難聴で先天性難聴の約 20% を占めることが知られている。次いで頻度が多いのが前庭水管拡大を伴う難聴 (*SLC26A4* 遺伝子変異が原因で引き起こされる) である。難聴は変動を繰り返し進行するのが特徴的であり、図 1 でも示されるように 4 歳時では前庭水管拡大を伴う難聴の割合が増加してくる。この 2 つの遺伝子で約 30% を占め、その他の遺伝子が約 30% を占める。このうち約 1/3 は '症候群性難聴' と呼ばれ、難聴のほか筋肉骨格系、腎尿路系、神経系、眼の異常、色素異常、代謝異常など種々の奇形や他の疾患を伴っている。症候群性難聴に関しては随伴する症候である程度診断が可能なのが多いが、遺伝子検索は確定診断や遺伝カウンセリングに有用となる。

4. 難聴の遺伝子診断の有用性

近年の分子遺伝学の進歩により難聴の病態が分子レベルで明らかになってきた。根本的な治療法はまだ開発されていないが、現時点でも、難聴の遺伝子診断が耳鼻咽喉科の日常臨床に活用され、次第にその有用性が認識されるようになってきている^{2,3)}。有用性を表 1 にまとめたが、正

表 1 遺伝子診断の有用性

(1) 正確な診断
(2) 予後の推測 (難聴の進行、変動、随伴症状の予測)
(3) 治療法の選択
(4) 難聴の予防
(5) 遺伝カウンセリング
(6) 無駄な検査が省ける

(文献²⁾より引用)

確な診断は医師側、患者側からみても疾患に対するアプローチの王道であることはいうまでもなく、治療や療育を考えるうえでまず第一歩であり、難聴児の両親にとっても難聴の受容とともに原因を知り、難聴の特徴を理解することは難聴と向き合う際に重要であると考えられる。また、それぞれの遺伝子により臨床像が異なるので難聴の進行性の有無、変動の有無、随伴症状の有無を予測するのに有用である。また *GJB2* 遺伝子などの場合、変異の種類によって難聴の程度が異なることが知られているので、介入法の選択(補聴器か人工内耳か)に有用な情報を提供してくれる。ミトコンドリア遺伝子 1555 変異などの場合、予防が可能であるなど、未発症の家族に対する予防が可能になっている。

また遺伝形式が様々であるため遺伝カウンセリングの際の正確な情報提供に際しても原因となる遺伝子の同定が不可欠になってきた。‘原因遺伝子を突き止めても治らないのであれば検査する必要はない’ということを行う患者(場合によっては医療従事者)がまだ多いのも事実である。しかしながら遺伝子治療、再生医療といった治療が近い将来可能になったときに、正確な診断ができていなければ、そのような治療が適応になるか否かもわからないこともまた事実である。

5. 難聴の原因遺伝子検索の特殊性：効率的な難聴の原因遺伝子スクリーニング

原因遺伝子の数に関しては従来から数十から100ほどの原因遺伝子が推測されているが、難聴は多種類の遺伝子が‘難聴’という同じ表現型をとる(遺伝子異質性：locus heterogeneity)ために、実際に難聴を主訴に外来を受診した患者がどの原因遺伝子が関与しているかを推測することは困難である。現在までに日本人難聴患者からは合計10数種類の原因遺伝子が報告されているが(宇佐美真一‘日本人難聴遺伝子データベースホームページ’<http://ent.md.shinshu-u.ac.jp/deafgene.html>)⁴⁾、興味あることに、日本人で見いだされる変異は欧米人に見いだされる変異部位と大きく異なっていることが明らかになっている。これは創始者効果によるものであることが証明されており^{4,5)}、これらの日本人に特徴的な、あるいは頻度の高い遺伝子変異を網羅的、効果的にスクリーニングしていくことが原因を特定するために効率的であると考えられる。インベーター法は複数の遺伝子において多数の変異を同時に検出可能なスクリーニング法として注目されているが、1回のアッセイでミトコンドリア遺伝子変異がホモプラスミーかヘテロプラスミーかも判定可能であり、従来のミトコンドリア遺伝子変異検出法と比較しても非常に優れた検査法である。日本人先天性・小児期発症難聴患者300余人における9遺伝子42変異の出現頻度の検討を行ったところ、約30%の患者で遺伝子変異の検出が可能であっ

た⁶⁾。多施設共同研究としてインベーター法を用い10遺伝子47変異の有無について一次スクリーニングを実施、更に必要に応じ直接シーケンス法を用いた二次スクリーニングを行い変異確認。新規変異検索を行った結果、難聴患者の約35%(発症年齢が6歳以下の先天性難聴患者に限ると44.3%)の検出率が得られ、インベーター法によるスクリーニングが臨床検査として有用であることが確認された(Usami et al., 投稿中)。

6. 先進医療としての難聴の遺伝子診断

多くの疾患でも同様に遺伝子解析研究が終了すると、多額の研究費を必要とする遺伝子解析自体が行われなくなるという現象が起き、費用負担の面から臨床に応用するという本来の最終目的の達成が困難になるという問題が生じている。

難聴に関しては、そのような問題点を踏まえ臨床応用の第一歩として2008年7月に‘先天性難聴の遺伝子診断’が先進医療として承認され臨床診療として実施が開始されている。現在までに信州大学で実施した52症例での集計結果では約45%の症例で原因遺伝子が見いだされている(図2)。従来の先進医療ではすべてを自施設で行わなければならないという縛りがあり、実施可能な施設が限られていたが、2010年4月からは先進医療の共同実施(検査の受託側と委託側で共同し先進医療を実施)が可能になり、全国規模で難聴の遺伝子診断が臨床の現場で実施できるような体制作りが進んでいる。先進医療で承認された‘先天性難聴の遺伝子診断’では遺伝学的検査を行い、結果を遺伝カウンセリングとともに返すまでを医療として位置づけている。後述のように各遺伝子に関して丁寧な説明と情報提供が行われている。

7. 日本人に多く見いだされる原因遺伝子

インベーター法による網羅的な難聴遺伝子解析により、日本人難聴患者において高頻度で見いだされる遺伝子/遺伝子変異が次第に明らかになってきた。先天性難聴では*GJB2* 遺伝子変

変異の見つかる頻度 44.2%(確定診断率 32.7%)

・23家系/52家系(n=134)

<i>GJB2</i>	劣性ホモ	2家系
<i>GJB2</i>	劣性コンパウンドヘテロ	8家系
<i>SLC26A4</i>	劣性ホモ	1家系
<i>SLC26A4</i>	劣性コンパウンドヘテロ	3家系
<i>GJB2</i>	劣性ヘテロ	4家系
<i>SLC26A4</i>	劣性ヘテロ	2家系
ミトコンドリア A8296G		1家系
ミトコンドリア A3243G		2家系

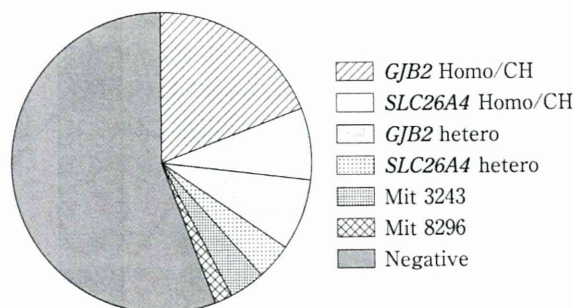


図2 信州大学における先進医療(先天性難聴の遺伝子診断)の現況

異, *SLC26A4* 遺伝子変異が多く(図2), 後天性難聴にはミトコンドリア遺伝子変異が多く見いだされる。それぞれの遺伝子変異による難聴について解説するとともに、実際にどのように臨床で応用されているかを紹介する。

a. *GJB2* 遺伝子変異による難聴：先天性難聴に最も多く見いだされる原因遺伝子

GJB2 遺伝子は細胞間の結合様式の一つであるギャップ結合タンパク(コネキシン26)をコードする遺伝子で、内耳のカリウムイオンのリサイクルに重要な働きを担っていると考えられている。現時点で最も高頻度で見いだされる先天性難聴の原因遺伝子として全世界で研究が進められている。日本人難聴患者1,343例について*GJB2* 遺伝子変異頻度を検討した結果では、191例(14.2%)に遺伝子変異が認められている⁷⁾。難聴の発症年齢別(0-3歳, 4-5歳, 6歳-)では、0-3歳(先天性または言語獲得前難聴)の難聴患者の約25%に*GJB2* 遺伝子変異が認められ、日本人先天性難聴患者の重要な原因の一つであることが明らかとなっている⁷⁾。

現在全世界で、100種類以上の*GJB2* 遺伝子変異が報告されており、変異の頻度および種類の分布は人種によって大きく異なっていることが報告されている⁴⁾。日本人難聴患者には26種類の遺伝子変異が報告され、その中でも235delC変異の頻度が最も多く、次いでV37I, G45E/Y136X, R143W, 176-191 del16bp変異の順に多く認められている⁷⁾(図3)。*GJB2* 遺伝子変異による難聴の場合、遺伝子型と難聴の程度には

相関関係があることが明らかになっている⁷⁾(図4)。すなわち235delCをはじめ欠失、挿入変異、ストップ変異が含まれる場合、より高度の難聴になる傾向が報告されている。一方、ミスセンス変異の場合は軽度から中等度難聴の場合が多い傾向があることが報告されている。

発見年齢別に遺伝子型を検討した場合、0-3歳では235delCが58.5%と高く、発見年齢が高くなるほどその頻度は少なくなることが報告されている。一方、V37Iは発見年齢が高くなるほど頻度は高くなり、V37Iをもつ難聴患者は発見年齢が遅れることが明らかになっている⁷⁾(図3)。これは235delCを含む難聴患者は高度難聴を呈するのに比し、V37I変異は難聴が軽度であるため難聴の発見が遅れることが原因であると考えられている。また、V37I変異症例は日本人における*GJB2* 遺伝子変異の中では2番目に多い変異であるが、対照(正常聴力)群では最も頻度が高い変異であることが明らかになっている。これはV37I変異症例の難聴が軽度であるために患者が病院を受診しない、もしくは診療医が患者の難聴が軽度であるため遺伝学的検査を勧めない可能性があるためと考えられている。

GJB2 遺伝子変異では変異のタイプと聴力像に相関関係があることから、調整定常反応などの聴覚検査と組み合わせることにより重症度を予測し、治療法を選択する際に有用な情報となる。現在までに*GJB2* 遺伝子変異による先天性難聴患者に対する人工内耳、あるいはミトコンドリア1555変異などによる後天性難聴患者に

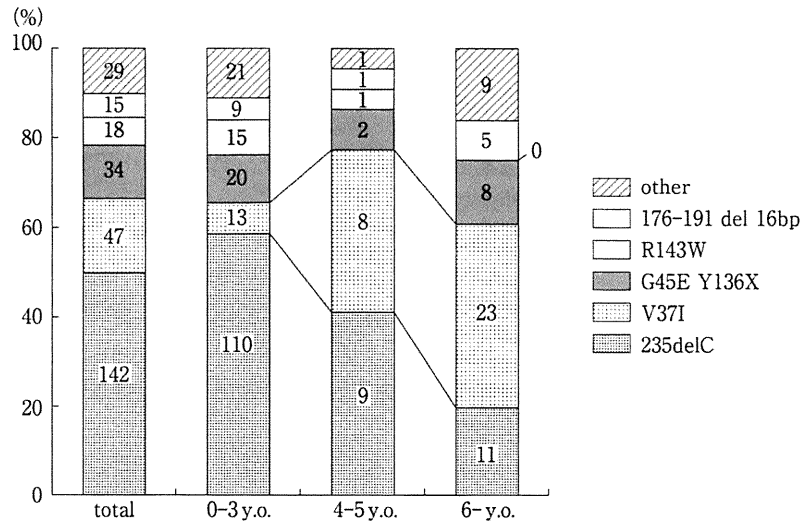


図3 *GJB2* 遺伝子変異の種類と発見年齢(文献⁷⁾より引用)

対する人工内耳の有用性は既に報告されており、人工内耳を選択する際の情報として有用である^{8,9)}。

また *GJB2* 遺伝子変異症例では、耳鳴、めまい、内耳奇形の頻度が両側感音難聴患者と比較し有意に低く、*GJB2* 遺伝子変異による難聴の臨床的特徴として患者に説明可能である⁷⁾。

b. *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴：内耳奇形を伴い変動しながら進行する難聴

画像診断も原因遺伝子を絞りこむために重要な役割をもつ(図5)。先天性難聴児の数%から20%ほどに何らかの内耳奇形が見いだされると報告されているが、種々の内耳奇形の中でも‘前庭水管拡大’は頻度が高い奇形として知られ、我が国でも最近この奇形を伴った難聴症例が数多く報告されるようになり注目を集めている。一連の遺伝子解析を通じて、甲状腺腫を伴うPendred症候群の原因遺伝子(*SLC26A4*)が同時に‘前庭水管拡大を伴った難聴’の原因遺伝子になっていることが明らかにされている¹⁰⁾。したがって従来2つの異なる疾患と考えられていた両疾患は今後①前庭水管拡大、②*SLC26A4* 遺伝子変異、③変動する難聴を共通の臨床的特徴としてもつ‘*SLC26A4* 遺伝子の変異が引き起こす同一の疾患群’として診断、加療されるべ

きだと考えられる。遺伝子診断は難聴の変動性、進行性、予想される随伴症状(めまい、甲状腺腫等)などを説明する際に有用な情報を提供してくれることが多い。

biallelic(ホモもしくは複合ヘテロ接合体)な*SLC26A4* 遺伝子変異をもつ難聴患者39人の臨床像(聴力レベル、聴力の変動、進行、めまいの有無、甲状腺腫の有無)、また遺伝子型と表現型について比較検討した結果、中等度から高度難聴であり個人差が大きかったが年齢とともに進行する傾向が認められた¹¹⁾。また、いずれの症例も言語習得前の難聴と考えられ、高率で聴力の変動(92.3%)、進行(88.0%)を認めた¹¹⁾。また24人(70.6%)の患者でめまいの合併を認めた。10人(27.8%)の患者で甲状腺腫の合併を認めたが、すべて12歳以降の発症であった¹¹⁾。遺伝子型による難聴の程度の差、随伴症状の違いは認められなかった¹¹⁾。遺伝子診断により、難聴の進行(図5)、めまいなど臨床症状の予後に関して、*SLC26A4* 遺伝子変異の認められた患者への適切な情報提供が可能となった。

c. ミトコンドリア遺伝子 1555A>G, 3243A>G 変異：発症予防、合併症の早期治療が可能

ヒトミトコンドリアDNAは16,568塩基対か

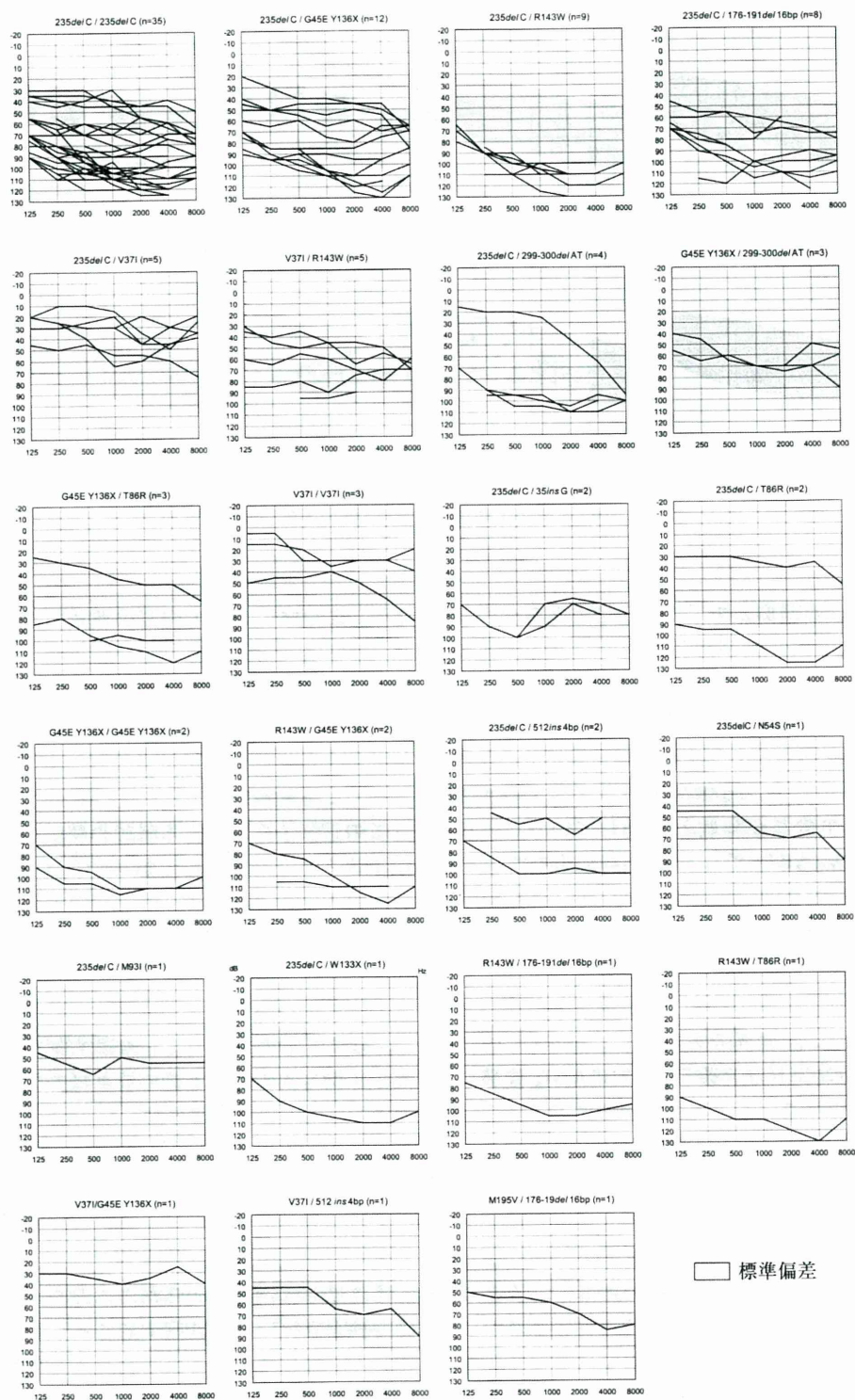


図4 *GJB2* 遺伝子変異による難聴患者の重症度予測
(文献⁷⁾より改変)

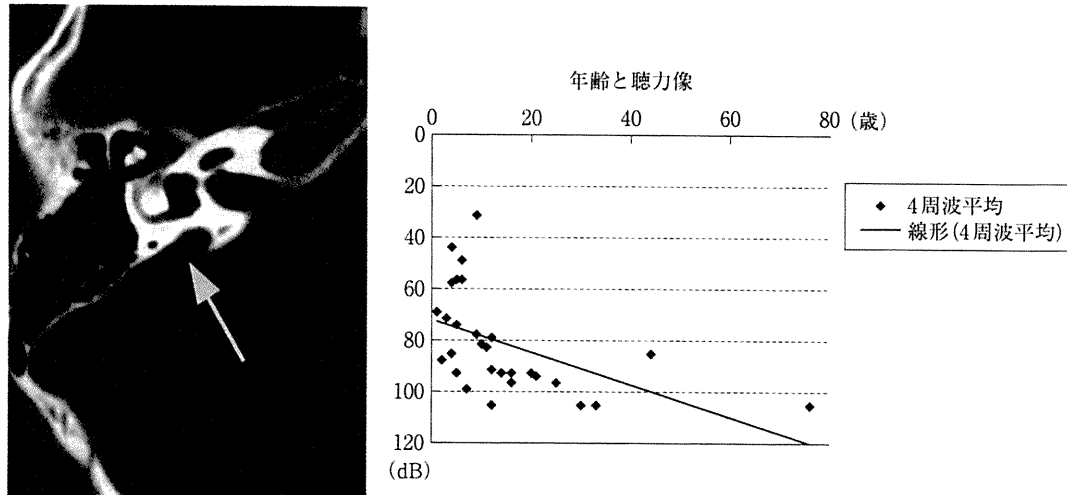


図5 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者のCT所見と難聴の進行度
(文献¹¹⁾より引用)

らなる、二重環構造を示す遺伝子である。13種類の内膜の呼吸複合体遺伝子をコードし、細胞エネルギー産生にかかわっている。ミトコンドリアDNAは受精時で精子からミトコンドリアが脱落するため、ミトコンドリア遺伝子の変異による疾患は母系遺伝を呈する。種々のミトコンドリア変異が難聴と関連していることが知られているが、特に頻度が高い変異として12SrRNA領域の1555A>G変異、*tRNA^{Leu}* (*UUR*)遺伝子の3243A>G変異が知られている。インベーター法による網羅的解析では後天性難聴の母集団に頻度が高く、成人発症の難聴の重要な原因遺伝子変異である。

1) ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異

近年、分子遺伝学的にミトコンドリア遺伝子1555A→G変異とアミノ配糖体抗菌薬に対する高感受性との関連性が明らかとなった。この変異は外来を訪れる感音難聴患者の約3%の患者がもっていることが報告されており、この遺伝子変異による難聴患者あるいはハイリスク患者の数は、全国的にかなり多いことが推測されている¹²⁾。またアミノ配糖体抗菌薬による難聴患者に絞ると、約30%に変異が見いだされることが明らかとなり、アミノ配糖体抗菌薬に対する高感受性と関連が深いことが確認されてい

る¹²⁾。また成人の人工内耳の埋め込み患者の約10%に、またアミノ配糖体抗菌薬により高度難聴をきたした人工内耳症例に限ると約60%がこの変異をもっていた¹²⁾。したがってこの変異は日本人の言語習得後失聴の重要な原因の一つであると考えられる。

この遺伝子変異による難聴の特徴は、母系遺伝することである。したがって家族歴の聴取が診断のポイントになる。難聴の程度には個人差が大きい。難聴は一般的に両側性、対称性、高音障害型で、耳鳴を伴うことが多い¹³⁾。変異をもつ患者の中にはアミノ配糖体抗菌薬の投与歴がなく、いわゆる特発性難聴の形で難聴をきたす症例もあるが、難聴の程度は一般的に軽度のことが多い^{13,14)}。確定診断は遺伝子診断になる。現在、先進医療‘先天性難聴の遺伝子診断’の一項目になっているほか、臨床検査の一つとして外注検査が可能になっている(株式会社ビー・エム・エル:受託検査項目)。

難聴は進行例も認められることから定期的に聴力検査を行い経過観察することが重要である。通常、中等度以上の難聴症例には補聴器が用いられるが、補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳の良い適応になることが多い。このミトコンドリア遺伝子1555A>G変異に伴

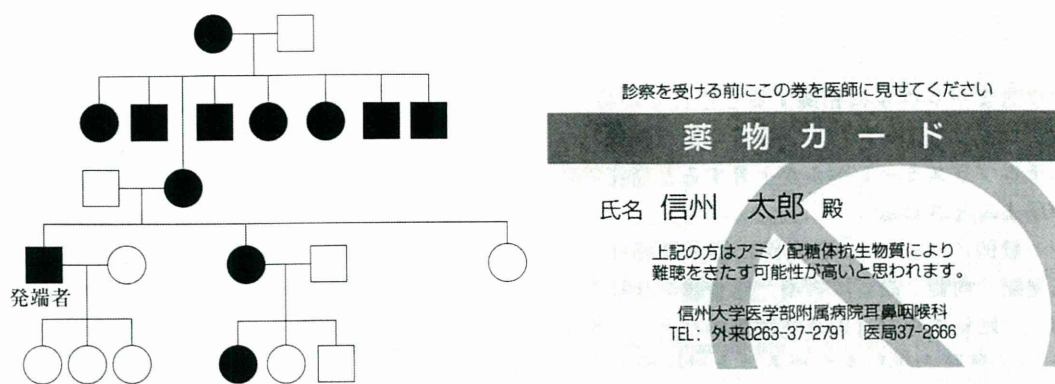


図6 ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異患者の家系図と薬物カード(文献¹⁵⁾より改変)

表2 ハイリスク患者を見つけ出すポイント

- | |
|---|
| (1) 家族歴：母系に難聴者がいないか？
(2) 家族歴：アミノ配糖体抗菌薬による難聴者がいないか？
(3) 両側高音障害型難聴，進行性の難聴に注意
(4) 遺伝子検査 |
|---|

う難聴に関しては，アミノ配糖体抗菌薬の投与を避けることにより高度難聴はある程度予防が可能であることから，現在著者らの施設ではミトコンドリア遺伝子変異のスクリーニングシステムを確立するとともに薬物カード(図6)を配布し予防に努めている¹⁵⁾。

表2にハイリスク患者を見つけ出すポイントについてまとめたが，最近，十分な家族歴の聴取なしにハイリスク患者に漫然と複数回のアミノ配糖体抗菌薬の投与が行われ，難聴が生じた患者・家族が病院側を訴え病院側が非を認めた事例があった。またアミノ配糖体を含んだ点耳液により感音難聴を生じ訴訟になった事例も報告されている。今後，このような事例が増えていくことが予想されるが医師サイドでも患者の遺伝的背景には十分留意することが必要である。

2) ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異診断による合併症の早期発見

tRNA^{Leu}(UUR) 遺伝子における 3243A>G 変異は糖尿病と難聴を伴う症候群の原因遺伝子として知られている遺伝子変異である^{16,17)}。耳鼻咽喉科外来を受診する感音難聴患者の0.3-3%に認められることが知られている^{12,18)}。ミトコン

ドリア遺伝子 3243 変異を同定することにより，難聴の予後(重症度，進行性の有無)が予測できるとともに合併症の予測や対応が可能になる。

この変異は，脳卒中様症状と高乳酸血症を伴うミトコンドリア筋症，脳症 Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) 症例においても認められている。なぜ同じ遺伝子変異が MELAS, 糖尿病，感音難聴などの多彩な障害を起こすのかは明らかにされていないが，臓器ごとでヘテロプラスミーの割合が異なっているためではないかと考えられている。ミトコンドリア遺伝子変異では，変異型ミトコンドリアと野生型ミトコンドリアがどの程度混在しているか(ヘテロプラスミー)が問題となる。ヘテロプラスミーの割合が一定以上になると(閾値を超えると)臨床症状が発症するといわれている。通常の遺伝子検査では末梢血のヘテロプラスミーの割合をみていることになるが，臓器によりヘテロプラスミーの割合は異なるとされ，一般的には神経系，筋肉，内耳などでヘテロプラスミーの割合が高いことが報告されている。理論的にはヘテロプラスミーの割合と臨床症状は相関すると考えら

れるが、必ずしも相関しない場合も多い。3243 変異患者の長期間にわたる聴覚は変異型ヘテロプラスミーレベルに相関するとされている¹⁹⁾。ヘテロプラスミーの程度と発症年齢は関係し、ヘテロプラスミーレベルが上昇すると発症年齢が早まるとされる²⁰⁾。

一般的に、3243A>G 変異に伴う難聴は、成人発症、両側、高音障害型、感音難聴を示しており、聴覚検査では内耳性難聴のパターンを示す^{18,21)}。難聴の進行を止めることは困難であるが、進行した場合には補聴器や人工内耳を検討する²²⁾。糖尿病に関しては、定期検査を行い早期から食事療法や血糖コントロールを行い、進行や合併症を予防することが望ましい。

8. 難聴の遺伝カウンセリングのポイント

遺伝学的検査は通常の臨床検査と異なり、患者個人の遺伝情報を取り扱うという点で個人のアイデンティティに深くかかわる倫理的な側面を併せ持った検査である。遺伝子診断の結果を返す場合には遺伝カウンセリングとともに返すことが望ましい。先進医療として承認された「先天性難聴の遺伝子診断」では遺伝学的検査を行うだけでなく、結果を遺伝カウンセリングとともに返すまでを医療として位置づけている。信州大学病院では「遺伝子診療部」と連携して難聴の遺伝子診療を行っているが、難聴の遺伝子医療では難聴のメカニズム、予後、治療の専門

知識をもつ耳鼻咽喉科医と遺伝や遺伝子のことについて正確な情報提供ができる臨床遺伝専門医との連携が重要である²³⁾。主なポイントを以下に示す。

(1) クライアントが何を求めているかを適切に判断する必要がある。難聴の遺伝子診断の際には、クライアントが難聴の今後の治療に関する情報を求める場合も多く、耳鼻咽喉科専門医とともに臨床遺伝専門医が共同して行うのが望ましい。

(2) 原因遺伝子が特定された場合、耳鼻咽喉科医が中心となりそれぞれの予後や治療法の選択に対し適切な情報や選択肢を与える。

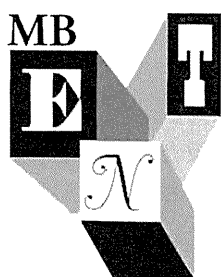
(3) 耳鼻咽喉科医が中心となり難聴は早期診断し、補聴器や人工内耳を用いて早期療育を行えば言語習得が可能であることを説明する。

(4) 原因遺伝子が特定されない場合、臨床遺伝専門医が中心になり、考えられる遺伝形式、それに基づく一般的な再発危険率に基づき説明する。難聴の場合、遺伝性異質性がある(多種類の遺伝子が難聴という同じ表現型をとる)ことに注意して説明する。つまり常染色体劣性遺伝の場合、両親が難聴者であっても原因遺伝子が異なれば子どもが難聴になるとは限らない。また次子を考えている場合、耳鼻咽喉科医は原因は何であれ新生児聴覚スクリーニングによる早期発見、早期療育がポイントであることを説明する。

■ 文 献

- 1) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—A silent revolution. *N Engl J Med* 354: 2151–2164, 2006.
- 2) 宇佐美真一: きこえと遺伝子. 金原出版, 2006.
- 3) 宇佐美真一: 難聴の遺伝カウンセリング—先進医療としての「先天性難聴の遺伝子診断」をふまえて—. *耳鼻咽喉科臨床* 101: 727–738, 2008.
- 4) Usami S, et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 128: 446–454, 2008.
- 5) Ohtsuka A, et al: GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Hum Genet* 112: 329–333, 2003.
- 6) Abe S, et al: Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using Invader assay. *Genet Test* 11: 333–340, 2007.
- 7) Tsukada K, et al: A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet* 78: 464–470, 2010.

- 8) Fukushima K. et al: Better speech performance in cochlear implant patients with GJB2-related deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **62**: 151-157, 2002.
- 9) Tono T. et al: Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* **19**: 754-757, 1998.
- 10) Usami S. et al: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* **104**: 188-192, 1999.
- 11) Suzuki H. et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with SLC26A4 mutations. *Acta Otolaryngol* **127**: 1292-1297, 2007.
- 12) Usami S. et al: Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* **37**: 38-40, 2000.
- 13) Usami S. et al: Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* **107**: 483-490, 1997.
- 14) Usami S. et al: Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. *Adv Otorhinolaryngol* **56**: 203-211, 2000.
- 15) Usami S. et al: Rapid mass screening method and counseling for the 1555A>G mitochondrial mutation. *J Hum Genet* **44**: 304-307, 1999.
- 16) Goto Y. et al: A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* **13**: 651-653, 1990.
- 17) Van den Ouweland JM. et al: Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* **1**: 368-371, 1992.
- 18) Ohshima T. et al: Bilateral sensorineural hearing loss associated with the point mutation in mitochondrial genome. *Laryngoscope* **106**: 43-48, 1996.
- 19) Uimonen S. et al: Hearing impairment in patients with 3243A→G mtDNA mutation: phenotype and rate of progression. *Hum Genet* **108**(4): 284-289, 2001.
- 20) Ohkubo K. et al: Mitochondrial gene mutations in the tRNA(Leu)(UUR) region and diabetes: prevalence and clinical phenotypes in Japan. *Clin Chem* **47**: 1641-1648, 2001.
- 21) Tamagawa Y. et al: Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **106**: 338-342, 1997.
- 22) Hill D. et al: Cochlear implantation in a profoundly deaf patient with MELAS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **71**: 281, 2001.



◆特集・耳鼻咽喉科領域のウイルス・細菌・真菌感染症治療戦略

中耳炎の合併症

東野哲也*

Key words : 中耳炎(otitis media), 急性乳様突起炎(acute mastoiditis), Bezold 膿瘍(Bezold abscess), 脳膿瘍(brain abscess), 化膿性髄膜炎(meningitis)

Abstract 中耳炎合併症は、合併症の部位から頭蓋外(側頭骨内)合併症と頭蓋内合併症に分けられることが多いが、合併症の原因となる中耳炎病態からは、急性中耳炎に続発するものと、慢性中耳炎・中耳真珠腫の急性増悪時に伴って発症するものとに区別される。前者は気胞化の良い側頭骨に、後者は硬化型の側頭骨に生じる合併症であり、異なった機序を考える必要がある。本稿では、急性中耳炎に続発する合併症として、急性乳様突起炎と Bezold 膿瘍を取り上げ、原発巣に対して保存的治療のみで治癒した例と緊急乳突削開術を要した例を呈示した。また、慢性中耳炎・中耳真珠腫に伴う合併症として、脳膿瘍と化膿性髄膜炎例を呈示し、画像所見に基づく頭蓋内病変への対応について述べた。原発巣に対する治療は合併症の重篤度や院内の診療連携の状況でフレキシブルな対応が要求される。

はじめに

中耳炎合併症の頻度は、少なくとも我が国では減少の一途をたどっているが、いったん遭遇すると耳鼻咽喉科専門医の的確で速やかな判断が要求されるため、今なお臨床的重要性が高い疾患(病態)である。本稿では中耳炎合併症の種類と疫学的事項を概説した後、その中でも比較的頻度の高い急性乳様突起炎、脳膿瘍、化膿性髄膜炎を中心に自験例を提示しながら診断と治療の要点を述べる。

中耳炎合併症の年齢分布と種類

中耳炎の合併症は、化膿性迷路炎、顔面神経麻痺、急性乳様突起炎・骨膜下～皮下膿瘍・頸部流注膿瘍(Bezold 膿瘍)などの頭蓋外合併症と硬膜外膿瘍、硬膜下膿瘍、髄膜炎、脳膿瘍、静脈洞炎・静脈洞血栓症、錐体尖炎(Gradenigo 症候群)などの頭蓋内合併症に分けられる。表 1 は、頭蓋外合

併症、頭蓋内合併症、両者の合併例における年齢群別の発生頻度を示したものである。頭蓋外合併症の 8 割、頭蓋内合併症の 7 割が 20 歳未満に発症しており、中でも頻度の高い急性乳様突起炎は 6 歳未満の小児に認められたことが報告されている¹⁾。この報告は南アフリカ共和国からのものであり、頭蓋内合併症としては脳膿瘍が多数を占めている背景には、医療環境の乏しさが影響した可

表 1. 中耳炎合併症の年齢群別症例数

年 齢	頭蓋外合併症	頭蓋内合併症	両者の合併
	89	162	31
0～5	31	12	2
6～10	20	32	6
11～15	10	26	7
16～20	9	33	5
21～30	8	13	4
31～40	3	20	3
41～50	5	10	2
51～60	3	1	1
61～	0	5	1

* Tono Tetsuya. 〒 889-1692 宮崎市清武町木原 5200 宮崎大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室, 教授

表 2. 頭蓋外合併症と頭蓋内合併症の頻度

	Singh(1993)		Osma(2000)	
	n	%	n	%
頭蓋外合併症	(87)		(39)	
急性乳様突起炎	65	74.7	25	64.1
迷路炎	11	12.6	5	12.8
顔面神経麻痺	15	14.9	5	12.8
Bezold 膿瘍	5	5.7	4	10.3
錐体尖炎	2	2.2		
頭蓋内合併症	(181)		(57)	
髄膜炎	22	12.2	41	71.9
脳膿瘍	93	51.4	10	17.5
硬膜外膿瘍	19	10.5	4	7
S 状静脈洞血栓症	36	19.9	1	1.8
脳炎			1	1.8
硬膜下膿瘍	36	19.9		

能性がある。ちなみにトルコからの報告では、急性乳様突起炎が頭蓋外合併症のトップであることは共通だが、頭蓋内合併症のトップは髄膜炎となっている²(表 2)。

また、合併症の原因となる中耳炎病態としては急性中耳炎に続発するものと慢性中耳炎・中耳真珠腫の急性増悪時に伴って発症するものに区別される。前者は気胞化の良い側頭骨に、後者は硬化型の側頭骨に生じる合併症であり、異なった機序を考える必要がある。

急性中耳炎に伴う頭蓋外合併症

急性中耳炎の合併症は血行性または、もともと蜂巣発育の良い健全な中耳腔の細菌感染が既存の骨菲薄部や裂隙を介して、隣接した部位に感染が波及する機序が中心である。顔面神経管裂隙の存在は顔面神経への、Mondini 奇形など骨迷路の形態異常では迷路炎から髄膜炎に至る経路が備わっているといえる。

1. 急性乳様突起炎

急性中耳炎は耳管～鼓室に局限した粘膜炎として発症するが、多少なりとも乳突洞やその周囲の含気蜂巣にまで炎症が及んでいることが多いことから、「acute mastoiditis」の定義は必ずしもクリアーカットではない。X 線学的に乳突腔に陰影を認めたととしても、通常の中耳炎では乳突蜂巣炎に起因する症状を呈することはない。したがって、本症の診断には外耳道後壁の膨隆所見や乳様突起

部の発赤、腫脹、圧痛、耳介聳立など局所所見を確認することがより実践的である。近年は高分解能 CT が広く普及しているため、乳突蜂巣の陰影と乳突部皮下組織の腫脹が画像所見からも確認できる。

症例 1: 2 歳、女児。2004 年 5 月 19 日より 39℃ の発熱と左耳痛。近医小児科で抗菌薬投与を受けた。解熱はしたが機嫌が悪く左耳を触るため、21 日に耳鼻科を受診。急性乳様突起炎の診断で当科を紹介された。当科初診時、鼓膜は混濁膨隆。耳介聳立を認め、CRP も 18 と高値を示した。緊急 CT 検査(図 1)を行ったところ、両耳ともに乳突蜂巣発育は良好だが、左耳の中耳腔にはびまん性の軟部陰影が充満し、鼓膜後半部の膨隆を伴っていた。軟骨部外耳道や耳後部軟部組織の腫脹および耳介聳立が CT 画像でも確認される。骨皮質の一部が虫食い状に菲薄化しており、乳突部骨膜への炎症波及の経路になった可能性がある。

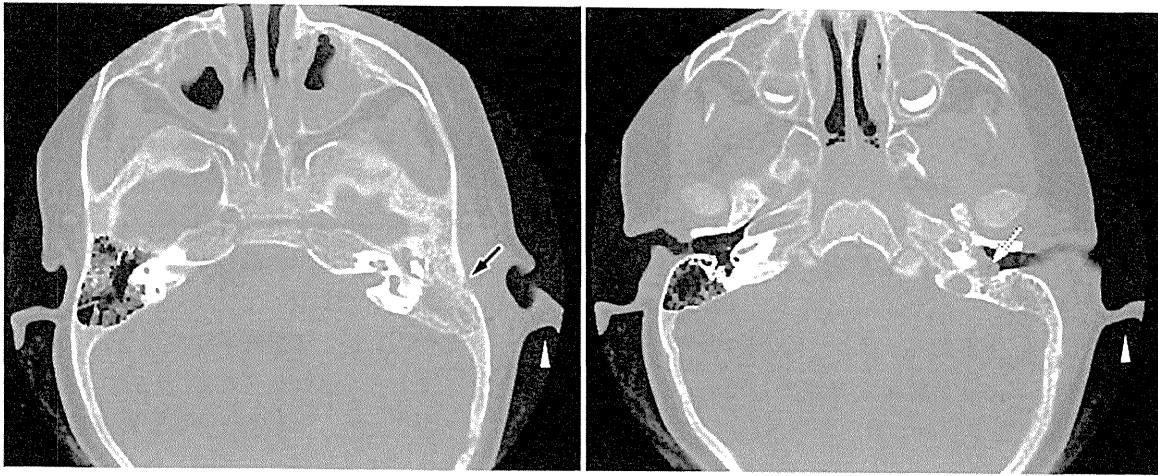
本例に対しては、鼓膜切開と抗生剤(FMOX)静脈内投与で 3 日後には膿性耳漏は停止し、CRP も 3 mg/dl と急速に改善したので、入院 4 日目に退院。1 週間後には保存的治療のみで正常鼓膜となった。

2. Bezold 膿瘍

乳突尖端蜂巣発育の良い例に急性乳様突起炎が生じると、感染病巣が乳突尖端の薄い骨皮質を穿破し、胸鎖乳突筋下に膿瘍を形成する。この上頸部膿瘍を Bezold 膿瘍と称する。

症例 2: 64 歳、男性。左耳は小児期より原因不明の難聴あり。半年前から左中耳炎に対して近医耳鼻咽喉科で保存的治療を受けていたが、2 週間前より右難聴と耳痛を自覚、1 週間前から症状が増悪し、耳介の聳立を認めるようになったため、当科を紹介された。

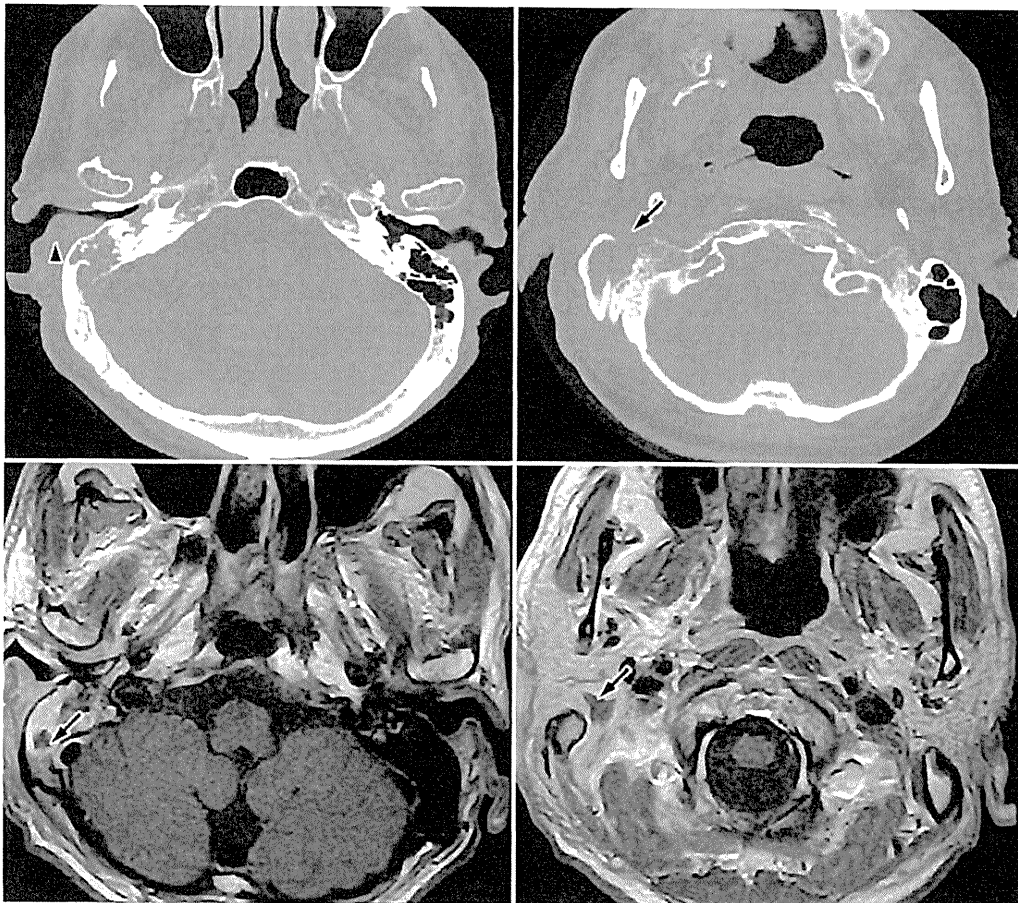
当科初診時、右外耳道後壁皮膚が腫脹し、わずかにみえる鼓膜は混濁していた。右耳後部から上頸部が腫脹しており、耳介の聳立を認めた。白血球は 8,100、CRP 3.5 mg/dl であった。CT(図 2-a, b)では、鼓室～乳突蜂巣は軟部陰影で占拠さ



a|b

図 1. 症例 1 の軸位 CT 所見

左耳の上鼓室レベル(a)では上鼓室～發育良好の乳突蜂巣にはびまん性の軟部陰影を認め、鼓室レベル(b)では鼓膜後半部の膨隆(点矢印)が確認される。軟骨部外耳道や耳後部軟部組織の腫脹および耳介聳立(矢印)、骨皮質の欠損部



a|b
c|d

図 2. 症例 2 の軸位 CT(a, b)および軸位造影 MRI 所見(c, d)

右耳の鼓室～乳突蜂巣は軟部陰影で占拠され、骨部～軟骨部外耳道後壁、耳後部の皮下組織の腫脹を認める(a: 矢頭)。乳突蜂巣の隔壁が一部不明瞭となっており、S 状洞の骨壁や骨皮質にも虫食い状の脱灰を伴う。いわゆる coalescent mastoiditis の所見を呈し、乳様突起先端の内側に広範な骨欠損が認められた(b: 矢印)。MRI では鼓室～乳突洞内に造影効果を認め、乳様突起内およびその内側下部に非造影部位(c, d: 矢印)を認める

れ、骨部～軟骨部外耳道後壁、耳後部の皮下組織の腫脹が描出されていた。乳突蜂巣の隔壁が一部不明瞭となっており、S状洞の骨壁や骨皮質にも虫食い状の脱灰を伴う、いわゆる coalescent mastoiditis の所見を呈し、乳様突起先端の内側に広範な骨欠損が認められた。MRI(図 2-c, d)では鼓室～乳突洞内に造影効果を認め、乳様突起内およびその内側下部の非造影部位(膿瘍腔)を伴っていた。Bezold 膿瘍の診断で緊急乳突削開術を施行したところ、乳突部には厚い膿瘍壁で囲まれた膿瘍腔を認め、頸部圧迫により乳突尖端方向から膿汁の流出を認めた。乳突洞から上鼓室は易出血性の肉芽組織で充満していたが、鼓膜には穿孔は認めなかった。耳後創を開放のまま術後 10 日間の洗浄を行ったところ、上鼓室の肉芽は退縮し聴力も改善、耳後創を閉鎖した。鼓膜も正常化した。

慢性中耳炎に伴う頭蓋内合併症

急性中耳炎合併症とは対照的に、慢性中耳炎や真珠腫による合併症は乳突部感染病巣局所での直接進展、すなわち、粘膜炎→(粘)骨膜炎→骨炎・肉芽形成→骨壊死に至る進行性の過程がある。骨壊死の機序は完全に解明されていないが、炎症に伴う種々の酵素活性や圧迫による血流障害などが複合して生じるものと推定されている。腐骨化した部分には全身投与された抗生物質が到達しづらいため、保存的な薬物治療のみでは治癒しにくい。もともと慢性中耳炎例では蜂巣や上鼓室腔の発育抑制例が多く、鼓室峽や乳突洞口などの解剖学的狭小部位が炎症性に閉塞するため、末梢の炎症が孤立して遷延化しやすいという悪循環も加わる。

中耳から頭蓋内への炎症波及様式として、①炎症性病巣(肉芽炎や真珠腫)による骨炎や骨破壊部から頭蓋内への接触感染、②化膿性迷路炎からの経迷路の感染波及、③先天性の迷路瘻孔や頭蓋底の骨裂隙、④側頭骨骨折、手術、腫瘍などに伴う後天性骨裂隙や欠損からの波及などがある³⁾。中耳腔と頭蓋内をつなぐ既存の解剖学的異常ルートが明らかな③④を特殊例とすれば、中耳炎の波

及様式として重要なものは①②、すなわち接触感染と経迷路感染である。

1. 脳膿瘍(接触感染による頭蓋内波及)

慢性中耳炎病巣による骨融解の進行とともに緩徐で連続的な波及過程を示す最も一般的な波及様式である。中耳真珠腫に伴うことが多いが(症例 3)、慢性化膿性中耳炎、癒着性中耳炎の急性増悪から進展する例も今なお経験される(症例 4)。

症例 3: 57 歳、女性。半年前より中耳真珠腫疑いにて近医耳鼻科通院中であったが、数日前より右耳痛、発熱、さらに頭痛も出現した。当科紹介受診時、体温 38.2℃、項部硬直を認め、耳鏡検査で両側鼓膜に弛緩部陥凹を認めた。側頭骨 CT で右上鼓室から乳突洞に進展する陰影と天蓋の骨欠損を認めたため、耳性髄膜炎を疑い腰椎穿刺を施行。初圧の上昇(270 cmH₂O)およびリンパ球優位の細胞数増加(156/3)を認めた。抗生剤投与により髄膜炎は軽快したが頭痛は持続、MRI で右側頭葉内に 1.7×2.2 cm 大の脳膿瘍が認められた(図 3-a)。右乳突削開術を施行すると、上鼓室から乳突腔は真珠腫で充満し、乳突天蓋後方の骨破壊と膿汁の流出が認められた。膿汁からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出されたため VCM を追加投与し、連日の局所洗浄を行った結果、脳膿瘍は保存的に治癒せしめた(図 3-b, c)。

症例 4: 50 歳、女性。1ヶ月前より頭痛が増強、近医内科での頭部 CT 検査の結果、右側頭葉膿瘍と診断され、脳神経外科で抗生物質、グリセオール投与を受けたが反応が悪く、MRI で中耳の異常陰影を認めたため当科緊急入院となった。鼓膜は岬角に癒着し少量の膿性耳漏を認めたが、真珠腫はなく癒着性中耳炎の状態であった。癒着性中耳炎に伴う炎症性肉芽が上鼓室・乳突洞天蓋を腐骨化させ、接触感染により硬膜外膿瘍を形成、さらに硬膜を破って側頭葉膿瘍を形成したプロセスが、造影 MRI で明瞭に描出されている(図 3-d)。意識清明で神経症状や髄膜刺激症状はなかったが、入院当日、排便直後に脳ヘルニア(右瞳孔散大を伴う意識喪失発作)を起こしたため、直ちに挿