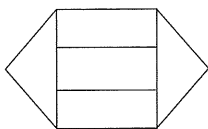


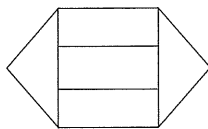
※下記検査を実施している場合は検査結果のコピーを貼付してください(別添可)。

眼振検査(西暦 年 月 日)

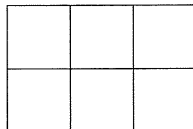
注視眼振



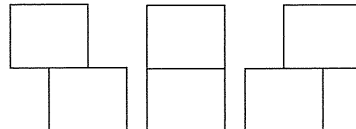
自発眼振



頭位眼振



頭位変換眼振



重心動揺検査(西暦 年 月 日)

	開 眼	閉 眼
面積 (cm ²)		
速度		
蜜集度		
左右中心		
面積ロンベルグ		



視力検査(裸眼) (西暦 年 月 日)

眼底検査 (西暦 年 月 日)



ERG (西暦 年 月 日)

視野検査 (西暦 年 月 日)

(参考資料) Usher 症候群診断基準 (試案)

Usher 症候群診断基準（試案）

Usher 症候群に関する調査研究班 2010 年

1. 疾患の定義

遺伝子変異が原因で、両側性感音性難聴と網膜色素変性症を併発する症候群性の疾患である。難聴の程度は軽度難聴～最重度難聴まで幅が大きく自覚症状を伴わない例もある。網膜色素変性性に関しては 10 歳～思春期ごろより夜盲など自覚症状が現れ、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。

2. 自覚症状

- ・夜盲、視野狭窄、視力低下などの視覚障害
（網膜色素変性症）
- ・両側性感音難聴、めまいなどの耳症状
（蝸牛、前庭症状）

3. 臨床検査所見

- ・網膜色素変性症に関する所見
 - (1) 眼底所見 網膜血管狭小 粗糙胡麻塩状網膜 骨小体様色素沈着 白点状
 - (2) 網膜電図の振幅低下又は消失
 - (3) 蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光
- ・感音難聴に関する所見
 - (1) 純音聴力閾値検査（気導・骨導）の閾値上昇
 - (2) 中枢性難聴、Auditory Neuropathy、伝音難聴など他の疾患が否定できる

4. 疾患のタイプ分類

Usher 症候群 Type 1

幼少期より高度難聴を呈す。めまいを伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。

Usher 症候群 Type 2 :

若年期より高音障害型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。めまいを伴わない例が多い。

Usher 症候群 Type 3 (type3A):

難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。

5.治療

網膜色素変性に対する有効な治療法は確立されていない。

聴覚障害に対しては、先天性の重度難聴を呈する Type1 症例に対しては人工内耳が有効であり、早期からの人工内耳装用により大幅に聴取能の向上が可能である。進行性で中等度～重度の難聴となる Type2、3 症例に関しては、難聴の自覚を伴わない場合があるため、難聴の自覚の有無にかかわらず網膜色素変性症に罹患した患者の聴力検査を行う事が望ましい。その後、聴力に応じて補聴器・人工内耳を装用する事で、聴取上の向上が可能である。

Ⅲ. 分担研究報告

Usher症候群として登録した4症例の臨床像と遺伝子解析結果

研究分担者 熊川孝三¹⁾、阿部聡子^{1, 2)} 假谷伸³⁾、福島邦博³⁾

¹⁾ 虎の門病院 聴覚センター、²⁾ あべ耳鼻咽喉科アレルギー科、

³⁾ 岡山大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

研究要旨

1. 臨床症状からUsher症候群と推定された4例について、遺伝子解析結果を併せて報告した。2. 類似する他の遺伝性疾患を含んでいる可能性があり、難聴+RPに加えて、他の随伴症状の検討が必要である。3. Heteroの変異例があり、さらなる解析を行っている。4. 従来のタイプ分類が困難、不一致な場合もあり、遺伝子解析の結果が重要であると考えられた。

A. 研究目的

臨床症状からUsher症候群と推定された4例について、遺伝子解析結果を併せて報告した。

B. 研究方法

視覚症状、聴覚症状に関して臨床データを集積した。疾患の全体像が把握できるように聞き取りを行った。

遺伝子解析は、研究参加の同意を得て後、血液のDNAを匿名化を行って信州大学に送付した。USH2A, CDH23, MYO7Aの遺伝子解析を行った。直接シーケンス法を用いて塩基配列を決定する方法が用いられた。

(倫理面への配慮)

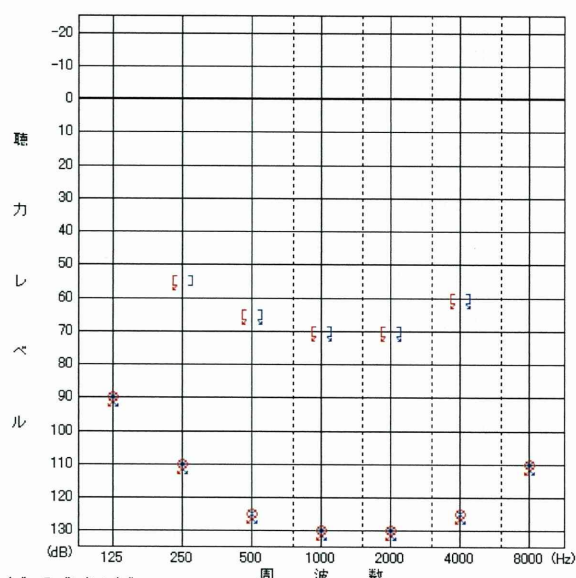
C. 研究結果

症例 1 (KTM5012) :52 歳男性 type3 として登録

現病歴：15 歳頃から聴力低下を認め補聴器の装用を開始した。18 歳時、20 歳時に白内

障の手術を受けた。22 歳時に網膜色素変性症で右目の視力を喪失し左視力低下も認めた。現在手動弁程度である。

19 歳時頃より補聴器装用での会話が困難となり、29 歳時に完全失聴に至った。34 歳時に虎の門病院にて右耳人工内耳埋込術を受けた。



症例 1

26歳時に四肢腱反射低下、四肢末端優位の全知覚低下を認めていた。当時、歩行は正常であった。45歳頃から知覚障害に加えて運動障害も出現し、末梢神経伝導速度検査では伝導速度は低下していた。運動障害は徐々に進行し、歩行困難となった。失調に関しては小脳性のものは認めず、末梢神経障害によるものと神経内科にて診断。排尿感覚の低下もあり。現在は松葉杖を使いながら歩行。聴覚に関しては人工内耳埋込術後は安定した聴覚コミュニケーションが得られている。 孤発例。

遺伝子解析結果：MYO7A(-), USH2A(-), CLRN(-) であった。

岡山大学では諸症状から PHARC 症候群と診断された。本症候群の原因遺伝子として第20番染色体上に存在する ABHD12 遺伝子の変異が報告されている¹⁾。

症例2 (KTM5013) : 37歳 男性 type 1として登録

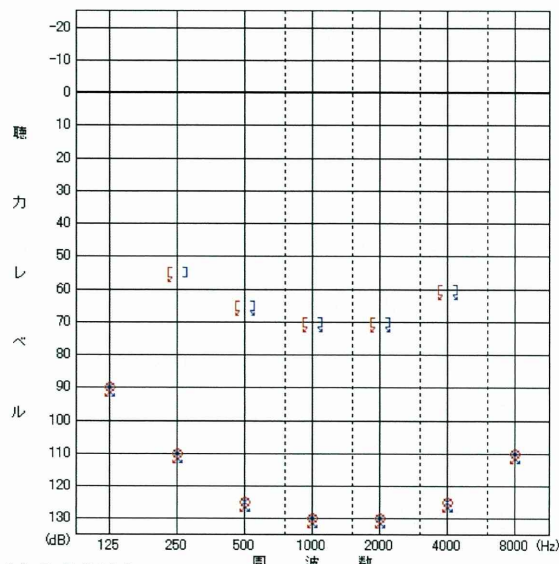
2歳時に難聴に気付かれ、HA装用開始した。進行性あり。20歳で人工内耳埋込み術施行。13歳頃より視野狭窄・夜盲。RPと診断。白内障なし。めまいあり。0℃温度眼振検査で両側とも poor response. 孤発例
 遺伝子解析結果：MYO7A [p. Thr1234Ser] (hetero)で 現在 CDH23 についても解析中

症例3 (KTM5015) : 70歳女性 type 3として登録

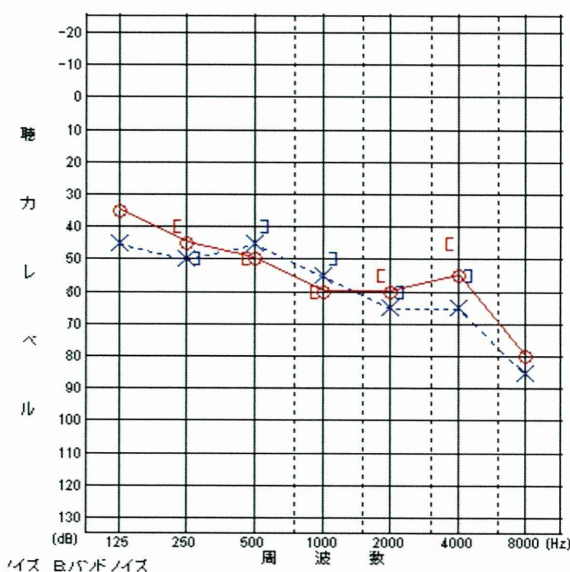
60歳頃より視力低下、視野狭窄あり RP と診断された。白内障あり。65歳頃より難聴

を自覚す。 孤発例。

遺伝子解析：現在解析中



症例 2

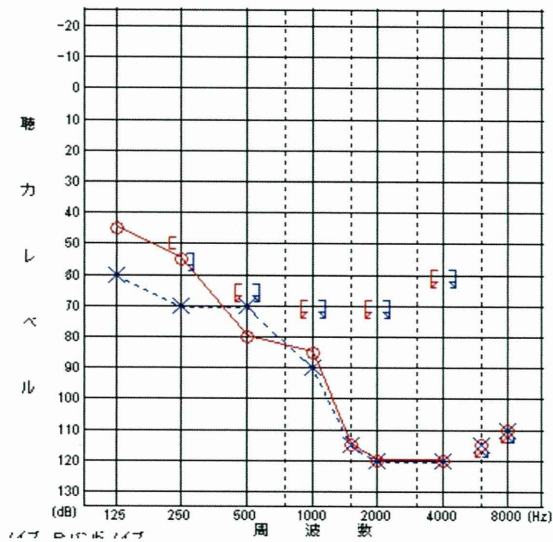


症例 3

症例4 (KTM5017) : 63歳女性 type 2

3歳で難聴と診断、進行性あり。30歳でHA装用開始。20歳で視力低下、夜盲、視野狭窄を自覚 RP と診断。左右白内障手術あり。

求心性視野狭窄両側 5 度。視力右 0.03, 左 0.06 めまいなし。低音域の残聴あり、HA 未だ有効。眼振なし、温度眼振検査で前庭機能低下なし。弧発例。



症例 4

HA 装用で単語理解右 80%、左 80% であり、人工内耳の適応ではないと考えられる。

遺伝子解析結果：

USH2A[p. Thy434711lefsX36]+[p. Arg4971X]
(compound hetero)と判明し、type 2 の原因遺伝子として矛盾しない結果であった。

D. 考察

Usher症候群との鑑別が必要な疾患 RP+難聴に加えて Alstroem症候群 DM, 拡張型心筋症・Cockayne症候群 低身長, 日光過敏, 知的障害・Refsum症候群 フィタン酸の蓄積, 神経筋疾患・PHARC症候群 (Flynn-Aird症候群) 白内障, アキレス腱拘縮, 感覚と運動の末梢神経性障害などがあり, 類似する他の遺伝性疾患を含んでいる可能性があ

り, 難聴+RPに加えて, 他の随伴症状の検討が必要である。

E. 結論

1. 臨床症状からUsher症候群と推定された4例について, 遺伝子解析結果を併せて報告した。2. 類似する他の遺伝性疾患を含んでいる可能性があり, 難聴+RPに加えて, 他の随伴症状の検討が必要である。

3. Heteroの変異例があり, さらなる解析を行っている。4. 従来のタイプ分類が困難, 不一致な場合もあり, 遺伝子解析の結果が重要であると考えられた。

参考文献

1) Fiskerstrand T, Knappskog P, Majewski J, et al. *Neurology* 72, 20-27, 2009.

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 著書

- ・熊川孝三 (分担執筆) : 言語聴覚士テキスト X 聴覚障害学 3人工内耳 廣瀬肇 監修 小松崎篤ら編 医師薬出版株式会社 pp. 324~331, 2011.
- ・熊川孝三 (分担執筆) : 言語性知能指数V I Qからみた言語発達に関わる要因解析と学齢期にある装用児のコミュニケーションの実態. 人工内耳を装用した先天性高度難聴小児例の聴覚・言語能力の発達に関するエビデンスの確立. 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (感覚器障害分野) 研究代

表者 山嵜達也 平成20年～22年度総合研究報告書 2011年3月

総合臨床 60:2149-2150, 2011.

2. 原著論文・総説

- ・ 熊川孝三、武田英彦、射場恵 熊谷文愛、中富浩文、白井雅昭、関要次郎、内藤泰：聴性脳幹インプラント JOHNS 26 : 833-837, 2010.
- ・ 射場 恵、熊谷文愛、熊川孝三、鈴木久美子、武田英彦：語音聴取評価検査「CI-2004(試案)」を用いた人工内耳装用者の聴取能 Audiology Japan 54:277-284, 2011.
- ・ 加藤 央、大多和優里、武田英彦、熊川孝三：神経線維腫症第2型における人工内耳と聴性脳幹インプラント治療の比較 Otol Japan 21:244-249, 2011.
- ・ 福島 邦博、假谷 伸、長安吏江、福田諭、小林 俊光、喜多村 健、熊川 孝三 宇佐美 真一、岩崎 聡、土井 勝美、暁 清文 東野 哲也、西崎 和則：本邦における埋め込み型骨導補聴器 (Bone-Anchored Hearing Aid: BAHA) の有効性に関する検討 日本耳鼻咽喉科学会会報 114: 761-767, 2011.
- ・ 鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三：移植腎 I g A 腎症例に対する口蓋扁桃摘出術の長期予後 耳鼻臨床 104:893-897, 2011.
- ・ 熊川孝三：特集 最新技術—補聴器と人工内耳・人工中耳 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 83 : 384-390, 2011.
- ・ 熊川孝三：小児人工内耳—最近の動向

3. 学会報告

- ・ Kozo KUMAKAWA , Hidehiko Takeda 1, Megumi Iba , Fumiai Kumagai , Masataka Ohta , Makoto Tateno : Linguistic issues in candidacy criteria of electric acoustic stimulation method 第4回Consensus in audiology implants June 16-21, 2010 Parma, Italy
- ・ Kozo Kumakawa , Hidemi Miyazaki , Chiaki Sakamoto, Takuji Koike :Comparison of round window and cochleostomy approaches for hearing preservation: An analysis using computational structures technology 第4回Consensus in audiology implants June 16-21, 2010 Parma, Italy
- ・ Inaoka T¹, Nakagawa T¹, Shintaku H², Kawano S², Wada H³, Hamanishi S⁴, Yasuhiko T⁵, Kumakawa K⁶, Naito Y⁷, Ito J¹. : Development of Bionic Sensory Epithelium. 6th International symposium on Meniere's disease and Inner ear disorders November 14 (Sun) - 17 (Wed), 2010 Kyoto International Conference Center
- ・ Kozo KUMAKAWA , Hidehiko Takeda , Megumi Iba , Fumiai Kumagai , Makoto Tateno: Linguistic characteristics and candidacy criteria of electric acoustic stimulation in Japanese

- language speaking patients. APSCI 2011 Korea Dague 2011 10 25-28
- Kozo Kumakawa¹, Takuji Koike: Comparison of round window and cochleostomy approaches for hearing preservation: An analysis using computational structures technology APSCI 2011 Korea Dague 2011 10 25-28
 - Hiromu Kato, Kozo kumakawa, Hidehiko Takeda, Fumiai Kumagai Megumi Iba: Comparison of cochlear implantation and auditory brainstem implantation in Neurofibromatosis type2 patients. APSCI 2011 Korea Dague 2011 10 25-28
 - Fumiai Kumagai, Megumi Iba, Hiromu Kato, Hidehiko Takeda, Kozo Kumakawa: Outcomes of the Auditory Brainstem Implant: Its light and shade APSCI 2011 Korea Dague 2011 10 25-28
 - Kozo KUMAKAWA¹, Hidehiko Takeda², Megumi Iba³, Fumiai Kumagai⁴, Makoto Tateno⁵: Linguistic characteristics and candidacy criteria of electric acoustic stimulation in Japanese language speaking patients. New Trends in Hearing Implants Science EAS and VSB workshop in Hakuba 2011年6月25・26日 白馬東急ホテル
 - Takuji Koike, Kozo Kumakawa: Simulation of the inner ear vibration: Optimization of electric acoustic stimulation. New Trends in Hearing Implants Science EAS and VSB workshop in Hakuba 2011年6月25・26日 白馬東急ホテル
 - 眞岩智道¹ 三澤建² 河村さやか³ 加藤央⁴ 藤野睦子⁵ 武田英彦⁶ 熊川孝三⁷: 難聴を伴った骨パジェット病の一例。第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台
 - 宇佐美真一¹⁾、熊川孝三²⁾、東野哲也³⁾、福島邦博⁴⁾: 先進医療(先天性難聴の遺伝子診断)の現況。第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台
 - 熊川孝三¹⁾、福田諭²⁾、小林俊光³⁾、喜多村健⁴⁾、東野哲也⁵⁾、宇佐美真一⁶⁾、土井勝美⁷⁾、西崎和則⁸⁾、暁清文⁹⁾、岩崎聡¹⁰⁾: 本邦における埋め込み型骨導補聴器(Bone-Anchored Hearing Aid: BAHA) 治験—皮膚反応評価, 有害事象, 不具合, 中止・脱落のまとめ—。第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月20日～22日 仙台
 - 福島邦博¹⁾、假谷伸¹⁾、長安吏江¹⁾、福田諭²⁾、小林俊光³⁾、喜多村健⁴⁾、熊川孝三⁵⁾、宇佐美真一⁶⁾、岩崎聡⁷⁾、土井勝美⁸⁾、暁清文⁹⁾、東野哲也¹⁰⁾、西崎和則¹⁾: 本邦における埋め込み型骨導補聴器(Bone-Anchored Hearing Aid: BAHA) —外耳道閉鎖症例のまとめ—第111回日本耳鼻咽喉科学会 2010年5月

- 20日～22日 仙台
- ・ 大多和 優里、武田 英彦、加藤 央、熊川 孝三:人工内耳術後顔面神経刺激をきたし、反対側に再埋め込み術を施行した2症例。第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山
 - ・ 加藤 央、大多和優里、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三:神経線維腫症第2型における人工内耳と聴性脳幹インプラント治療の比較。第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山
 - ・ 内藤武彦、宇佐美真一、熊川孝三:優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する実態調査と臨床象。第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山
 - ・ 稲岡孝敏、中川隆之、坂本達則、平海晴一、熊川孝三、内藤 泰、和田 仁、伊藤壽一:新コンセプトに基づき設計された聴覚デバイスとその可能性。第20回日本耳科学会 2010年10月7～9日 松山
 - ・ 熊川孝三、武田英彦、射場恵、熊谷文愛、小池卓二:残存聴力の保存を目指す人工内耳電極埋め込み術:ヒト蝸牛モデルを用いた基板振動シミュレーション。第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良
 - ・ 射場恵、熊谷文愛、加藤央、鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三:同時マスクングを利用した音声処理方式MP300を用いて聴取能を評価した人工内耳一症例。第55回聴覚医学会 2010年11月11～12日 奈良
 - ・ 熊川孝三、三澤建、加藤央、大多和優理、真岩智道、鈴木久美子、武田英彦:残存聴力活用型人工内耳電極埋め込み症例の手術と聴取成績。第112回日本耳鼻咽喉科学会 2011年5月19日～21日 京都
 - ・ 假谷伸¹⁾、福島邦博¹⁾、熊川孝三²⁾、西崎和則¹⁾:人工内耳埋め込み術を施行したPHARC症候群の1例。第73回耳鼻咽喉科臨床学会 2011年6月23、24日 松本市
 - ・ 熊川孝三、小池卓二:人工内耳電極埋め込み術における聴力保存:ヒト蝸牛モデルによる基板シミュレーション。第73回耳鼻咽喉科臨床学会 2011年6月23、24日 松本市
 - ・ 三澤建、熊川孝三:新生児スクリーニング検査で偽陽性を減らすための試行制度の検討。第73回耳鼻咽喉科臨床学会 2011年6月23、24日 松本市
 - ・ 熊川孝三、加藤央、武田英彦:前庭水管拡大症における増悪機序と保存治療。第21回日本耳科学会 2011年11月24日～26日 那覇市
 - ・ 岩佐陽一郎、岩崎聡、西尾信哉、工譲、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研究。第21回日本耳科学会 2011年11月24日～26日 那覇市
 - ・ 今井聡、小原修幸、武市紀人、福田論、熊川孝三:前庭水管クリッピング後に人工内耳埋め込み術を施行した前庭水管

拡大症の一例。第 21 回日本耳科学会
2011 年 11 月 24 日～26 日 那覇市

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

Usher症候群症例における聴覚野および視覚野の糖代謝:PETによる評価

研究分担者 奥田 匠¹、長町 茂樹²、平原 信哉¹、永野 由起¹、
牛迫 泰明¹、中村 雄¹、東野 哲也¹

¹宮崎大学耳鼻咽喉科 ²宮崎大学放射線科

研究要旨

これまで、PETを用いた高次脳機能の研究から、言語習得後失聴者では、聴覚刺激の喪失により、側頭葉の一次聴覚野ならびに聴覚連合野に、可逆性の神経活動の低下がみられることが示されてきた。両聾と網膜色素変性症による全盲で、右人工内耳装用後13年を経過したUsher症候群患者での脳糖代謝の状態を評価した。症例は56歳男性で、PETでの評価を行ったところ、SPM（健聴者群とのジャックナイフ検定）では、両側側頭葉で僅かではあるが有意な糖代謝低下を認め、後頭葉内側には有意な糖代謝低下を認めた。側頭葉の聴覚野は13年間の人工内耳による聴覚刺激により、（聴覚刺激のない状態での）糖代謝は正常レベルに戻ったものと考えられた。刺激のない視覚野では依然として糖代謝の低下が認められると考えられた。

A. 研究目的

これまで、PETを用いた高次脳機能の研究から、言語習得後失聴者では、聴覚刺激の喪失により、側頭葉の一次聴覚野ならびに聴覚連合野に、可逆性の神経活動の低下がみられることが示されてきた。当科での検討でも、言語習得後失聴者群7名と健聴者群10名の比較にて、前者に右上側頭回、両中側頭回、左下側頭回、右下頭頂小葉、左島皮質での糖代謝の低下が認められた。これをもとに、両聾と網膜色素変性症による全盲のUsher症候群患者での脳糖代謝の状態を評価した。ただし、本例では既に右人工内耳装用後13年を経過した状態であった。

B. 研究方法

症例は56歳男性で、1972年(16歳)より進行性の両聴力低下を認め、1980年(24歳)より補聴器装用を開始。1991年(35歳)に右失聴し、1992年5月(36歳)に左失聴となった。難聴や盲の家族歴はなく、既往歴に特記事項なし。1996年(40歳)右人工内耳埋め込み術(コクレア社 N22)を施行し、術後の聴取成績は70%と良好であった。その後、網膜色素変性症にて全盲となり、更なる聴力改善を希望されたため、2009年(53歳)左人工内耳埋め込み術(コクレア社 N24 Contour)を施行した。この術前にPETでの評価を行った。具体的には、安静状態(閉眼、静寂暗所)で18F-FDG (185~220MBq)を2分間で静脈

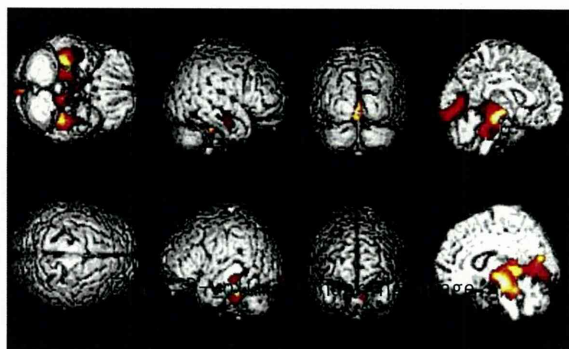
注射後、1時間後にbrain PET 撮影を施行した。この時の脳糖代謝を、SPMを用いて、対照群との間で比較した。

(倫理面への配慮)

本人に研究の概要、目的を説明し、同意を得た上で検査を施行した。臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に則って行った。

C. 研究結果

PETでの評価を行ったところ、SPM（健聴者群とのジャックナイフ検定）では、両側側頭葉で僅かではあるが有意な糖代謝低下を認め、後頭葉内側には有意な糖代謝低下を認めた（図1）。



D. 考察

側頭葉の聴覚野は13年間の人工内耳による聴覚刺激により、（聴覚刺激のない状態での）糖代謝は正常レベルに戻ったものと考えられた。刺激のない視覚野では依然として糖代謝の低下が認められると考えられた。

E. 結論

両聾と網膜色素変性症による全盲のUsher症候群患者で、右人工内耳装用後13年を経過した状態の脳糖代謝の状態をPETにて評価した。両側側頭葉で僅かではあるが有意な糖代謝低下を認め、後頭葉内側には有意な糖代謝低下を認めた。聴覚刺激の回復した側頭葉では糖代謝の状態も回復したものの、視覚刺激のない後頭葉では糖代謝の低下を認めた。今後、片側、ならびに両側人工内耳刺激による脳糖代謝の評価を検討している。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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
- 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
- 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
- 東野哲也：中耳炎の合併症. *ENTONI*. 131: 31-37, 2011
 - 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
- Okuda T, Nagamachi S, Tono T: Glucose metabolism in primaty auditory cortexof postlingually deaf patients; PET study. The 8th Asia Pacific symposium on Cochlear Implant and Related Sciences, 2011
 - Nabekura T, Tono T: Cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome. The 8th Asia Pacific symposium on Cochlear Implant and Related Sciences, 2011
 - Tono T : Cochlear implantatio n in acquired retrocochlear diseases. The 8th Asia Pacific symposium on Cochlear Implant and Related Sciences, 2011
 - 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
 - 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
 - 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
 - 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
 - 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
2. 実用新案登録
3. その他

アッシャー症候群に関する調査研究

研究分担者 佐藤 宏昭 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 小林有美子 (岩手医科大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

H22年度から行われている厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業におけるアッシャー症候群に関する調査研究において、岩手医科大学では現在までに5例の調査対象者を収集した。臨床的なタイプ分類ではタイプ1が1例、タイプ2が3例、タイプ3が1例であった。遺伝子検査ではタイプ1の1例にMY07A変異を認めた。またタイプ2の1例に人工内耳手術が施行されており、装用効果を認めている。

A. 研究目的

本研究班の目的は①日本におけるアッシャー症候群患者の罹患頻度およびその臨床像を把握する、②遺伝子型に基づいたタイプ分類を行い、臨床像との相関を明らかにする、③実態把握を行い、遺伝子診断を組み合わせた新しい治療方針を確立する、などである。岩手医科大学でもこの流れに沿って、現在までに5例の調査対象者を収集した。

B. 研究方法

以下の1)～3)群から、明らかな外因を認めない両側感音難聴に網膜色素変性症を合併する症例を収集した。1)当院耳鼻咽喉科で既に感音難聴患者としてフォローしている症例、2)当院眼科で網膜色素変性症としてフォローしている患者で難聴のある症例、3)網膜色素変性症患者の会員で本研究を知り、難聴の自覚がある症例。

これら3群から収集した症例に対し、一般耳鼻咽喉科科学的診察、生育歴及び家族歴の聴

取、聴覚検査として純音聴力検査、自記オーディオメトリー、語音聴力検査、補聴器装用患者に対して補聴器装用閾値、平衡機能検査、画像検査及び眼科的検査を施行した。また同意を得て遺伝子検査の採血を行った。(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。

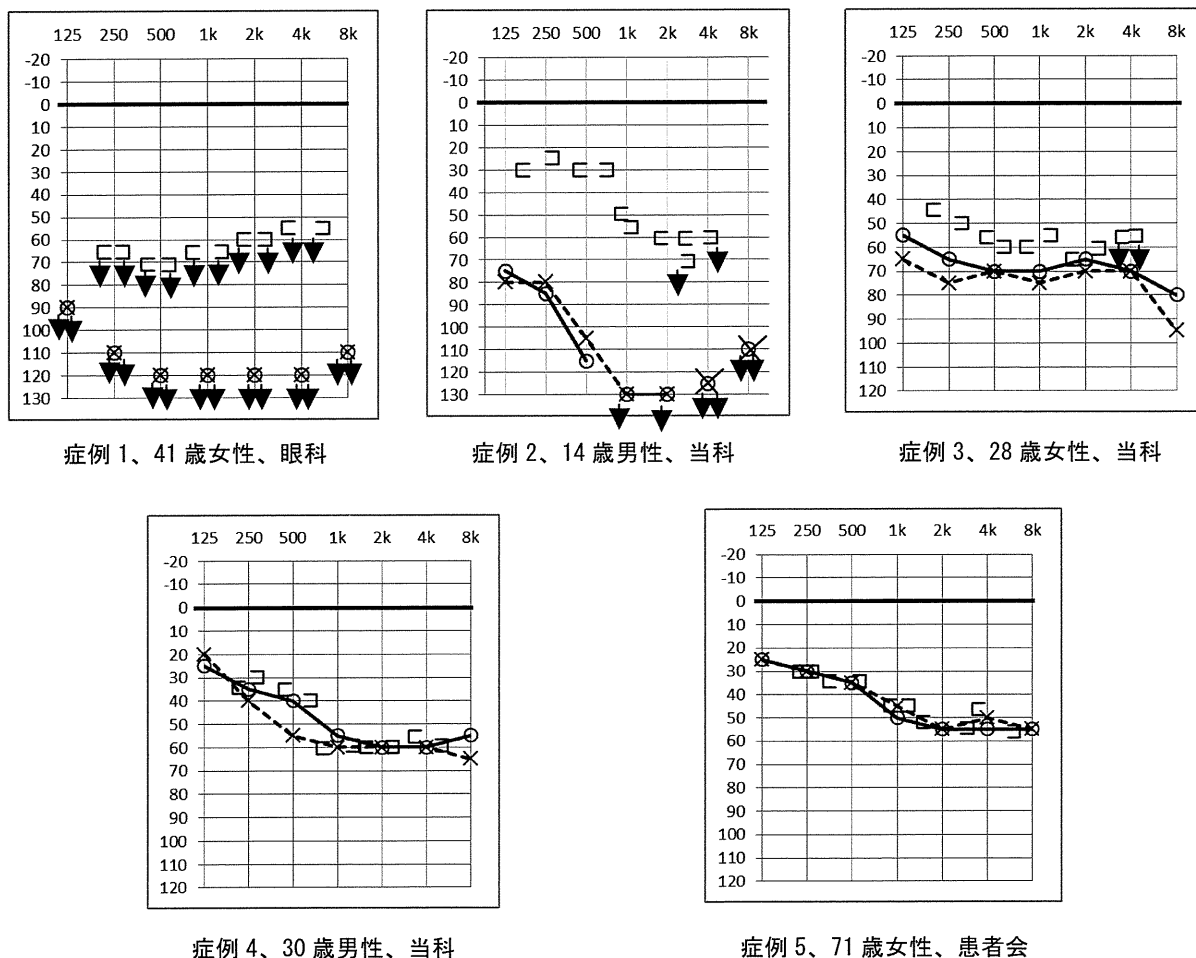
C. 研究結果

1)群から3例、2)群、3)群から1名の計5症例を収集し検討できた。5症例の聴力検査結果を(図1)に提示する。重度難聴が1例、高度難聴1例、中等度難聴2例、軽度難聴が1例であった。臨床症状からタイプ分類を行うと、重度難聴を呈した1例はタイプ1

と考えられた。高度難聴で低音に残聴のある症例はタイプ2、また中等度難聴の2症例もタイプ2と考えられた。中年以降に聴力の進行を認めた症例はタイプ3と考えられた。平衡機能検査では明らかな異常を呈した症

例はいなかった。補聴器装用例は装用効果良好であった。また人工内耳装用例も装用効果を認めている。遺伝子検査では現時点でタイプ1の1症例にMYO7A遺伝子変異を認めた。

図1



D. 考察

明らかな外因のない感音難聴に網膜色素変性症を合併した5症例に対し、アッシュャー症候群に関する調査研究の調査対象者として遺伝子検査を含む検査を施行した。臨床症状から3タイプに分類したが、遺伝子検査で確実に診断、タイプ分類できた症例はタ

イプ1の1症例のみであった。現時点の全国調査結果によると各タイプに変異例がいくつか報告されているが、変異未検出例が多くを占める。未検出例の中には、感音難聴に網膜色素変性症を合併する他症候群や、他の難聴疾患が含まれることは否定できないと思われる。

E. 結論

アッシャー症候群は感音難聴と網膜色素変性症を合併する、視聴覚双方の障害を抱えることになる疾患であり、また症状からの確定診断やタイプ分類が困難なケースも見られ本人及び家族の心理的負担が大きい。

本研究で当施設では現時点で1例に遺伝子変異が見つかり、確定診断が可能であった。今後カウンセリングを含め、経過を見ていく予定である。検出されていない症例についても、引き続き遺伝子検索及び除外診断を行っていく予定である。

当科で経験したUsher症候群タイプⅡ症例に関する研究

研究分担者：長井 今日子 群馬大学医学部耳鼻咽喉科

研究協力者：村田 考啓 群馬大学医学部耳鼻咽喉科

研究要旨

本年度における群馬大学医学部附属病院耳鼻咽喉科難聴外来で新たに診断が確定したUsher症候群患者は1名のみであった。幼少期より両側中等度感音難聴に対し補聴器による聴覚補償・療育を長期継続中、夜盲を呈し網膜色素変性症を指摘されUsher症候群タイプⅡの診断に到った。タイプⅡにおいては聴覚障害が先行するため、聴覚障害児に対して視覚障害の有無につき十分な聴取・評価を行うことが早期発見・診断に繋がると考えられた。

A. 研究目的

Usher症候群は両側感音難聴と網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性疾患であり、過去の報告では有病率は人口10万人に対し0.6～3人とされている。一方、網膜色素変性症の発症頻度は10万人に対して13～25人とされている。網膜色素変性症の遺伝的発症形式は常染色体劣性遺伝>常染色体優性遺伝 \geq 孤発症例とされており一概には言えないが、網膜色素変性症患者の十数人に1人はUsher症候群である可能性もある。Usher症候群は視覚・聴覚の重複障害であるため生活に多大な支障を来す疾患であるが、聴覚障害に対しては適切な補聴器調整や重度の難聴に対して人工内耳が有効であった報告もあるため、適切な医療が提供されることが重要な疾患である。

Usher症候群はその臨床経過や変異遺伝子の傾向により経験則的に大きく3つのタイプに分類されており、本研究班のこれまでの報告成果によりタイプ分類の詳細な検

討が必要であることが示されてきている。

タイプⅡは中等度の両側感音難聴が先行し、思春期前に視覚障害が出現してくる臨床経過をとりめまい（前庭障害）がないものとされる。そのため当初聴覚障害のみを呈することから耳鼻咽喉科で聴覚補償含めた療育支援を幼少期より行っている患者の中にタイプⅡ症例が含まれている可能性がある。本研究において、当院難聴外来で先天性両側中等度感音難聴として聴覚補償と療育を継続中、網膜色素変性症を発症しUsher症候群タイプⅡの診断に到った症例を経験したので報告し、先天性聴覚障害患者への視覚障害の有無に対する精査の必要性につき考察する。

B. 研究方法

当科で本年度新規にUsher症候群タイプⅡと診断された症例につき検討を行い、文献的考察を加える。

(倫理面への配慮)

本研究における対象症例の臨床情報や遺伝子解析については群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会(#112)、ならびに医師主導臨床試験審査委員会(#779)で「先天性難聴の遺伝子診断」として承認されており、研究対象者に対する連結可能匿名化による個人情報の保護、研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)を慎重に行っており、倫理面での問題はないと考える。

C. 研究結果

症例は15歳女性。3歳児健診で言語発達遅滞を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診、音への反応が悪くないことから経過観察となっていたが言語発達遅滞が持続し5歳時に当科を紹介受診。当院初診時聴力(四分法)は両側約55dBHLの高音漸傾型中等度感音難聴、語彙理解は比較的良好だが発話の不明瞭が顕著であった(図1)。

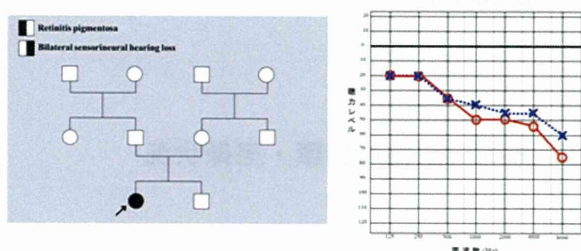


図1 症例の家計図(左)と初診時遊戯聴力検査所見

画像診断では側頭骨CT上異常所見なし。両耳補聴器装用と構音訓練を主とした言語療育を開始、その後難聴進行は認めず10歳

時での補聴閾値は平均20dBHL、語音明瞭度(音場)は非装用時80%(検査音圧 90dBHL)に比して装用時94%(55dBHL)と補聴効果は良好であり知能検査(Wechsler式)においても言語的な抽象的思考レベルのcatch upを得られた(6歳時VIQ 76 PIQ118 → 10歳時VIQ97 PIQ 99)(図2)。

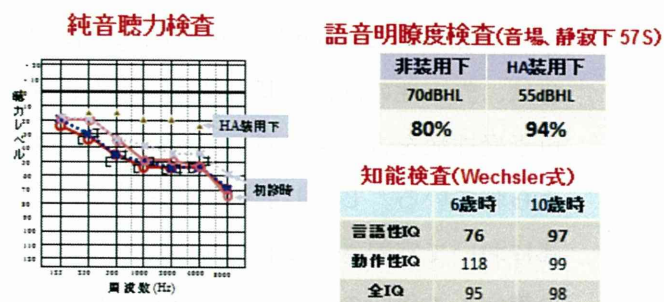


図2 症例の10歳時(初診から5年後)の聴覚知能評価

一方、11歳頃より夜盲が出現、その後両側視力低下を来し15歳時に近医眼科を受診、網膜色素変性症と診断された。

Caloric testを含めた前庭機能検査では末梢前庭障害を認めず(図3)、臨床像から診断基準案を基にUsher症候群タイプIIと分類された。

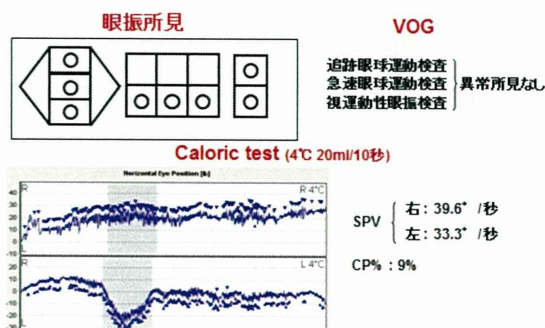


図3 前庭機能検査結果