

## D. 考察

本年度当科難聴外来で新規にUsher症候群と診断された患者は1名のみであった。本症例は当科受診当初は先天性両側中等度感音難聴のみを有しており聴覚障害のみに対して治療育を行っていたが、経過中に視覚障害を合併し初めてUsher症候群タイプIIの診断に到った。1858年にvon Graefeが初めて報告したUsher症候群の臨床診断概念は、先天性の両側内耳性聴覚障害と網膜色素変性症を合併する遺伝性疾患として考えられている。しかし明確な診断基準は本邦において定義されておらず、診断基準案の策定も本研究の目的の一つと解されている。筆者の報告においても、経過により視覚障害が露呈して初めて本疾患を疑い、診断に到った経緯があり、どの段階で診断となるか、また診断上の注意点として先天性難聴患者内にタイプII・III症例が含有されている可能性を指摘し対象となる症例に対しては視覚障害の有無を含めた詳細な精査が早期診断に重要であると考えられる。この際、Usher症候群自体は臨床像をもとにした遺伝性疾患の概念であるため、近年Usher症候群家系で報告されている責任遺伝子変異の網羅的な検索も診断の一助になる可能性がある。逆にUsher症候群に特異的な遺伝子変異が臨床像としてUsher症候群と合致

しない症例も今後報告されてくる可能性も否定できず、その際は疾患概念自体の再検討も要する必要性が生じてくると思われる。

本症例は補聴器装用による聴覚補償と適切な言語療育指導環境の調整を行い、初診時の主訴である言語発達遅滞は経年的に改善した。Usher症候群タイプII症例において補聴器装用による様々な観点からの言語聴覚機能評価を客観的にdata数を増やして行い、有用性を検討することは今後の課題である。

## E. 結論

本年度当科難聴外来で診断されたUsher症候群タイプII患者の経過につき報告した。先天性両側聴覚障害症例の中にUsher症候群患者が含有されている可能性があり、詳細な視覚障害の有無についての検討がなされるべきである。またタイプIIにおいて補聴器装用による聴覚補償の有用性について症例報告として提示した。

## F. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Usher症候群に関する調査研究

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

昨年度、我々はUsher症候群Type 3と考えられる42歳男性について報告した。この症例以降、今年度は当院でアッシャー症候群の診断例および疑い例は同定されていない。当科で過去に記録が残っているアッシャー症候群の症例が1例あったので報告する。初診は2000年で当時50歳の女性。小学生時代から難聴を自覚。徐々に難聴は進行していたと記憶している。30歳頃から視力障害に気付き、眼科で網膜色素変性症の診断を受けている。両親は「はとこ」婚であり、当時20歳の娘にも難聴が認められた。聴力は左右差のある高音漸傾型の感音難聴を呈し、平均聴力は4分法で右42.5dB、左57.5dBであった。1年半、外来で経過観察をしたが難聴の進行は無かった。また経過中にめまいの自覚は無かったが、カロリック検査の結果では右半規管機能低下を認めた。難聴の発症時期に着目するならType 2と考えられるが、難聴に進行性を認めると判断した場合、Type 3とした方が適切と考えられる。このようにType 1は難聴が早期から高度であり、診断は比較的容易であるが、Type 2と3の分類は迷う場合が多いと考えられる。こういった症例の確定診断を行う上でも、遺伝子診断は重要と考えられる。

### A. 研究目的

この研究班ではUsher症候群の病態解明と臨床診断、その分類、日本における実態の解明など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が目的である。

### 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、網膜色素変性症を合併する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、詳細な家系情報と病歴聴取、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。また眼科医と連絡を取り、網膜色素変性症に関する情報収集も合わせて行った。

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

昨年度、我々はUsher症候群Type 3と考えられる42歳男性について報告した。この症例では難聴は15歳ころから発症し、徐々に進行。1994年（26歳時）に右75dB、左65dBであったが、30歳頃から難聴が悪化し補聴器を装用しても聴き分けの悪い状態が続き2007年（39歳）での当院初診時には右95dB、左103dBの重度難聴を呈しており、人工内耳手術が施行された。また回転性めまいの反復があり、平衡機能障害の合併を認めた。網膜色素変性症の状態は、1993年（25歳時）から両眼の視力低下を自覚し、2000年（32歳）5月に近医眼科を受診し両側眼底・網膜の変性と色素沈着、視野狭窄、輪状暗点を指摘され網膜色素変性症の診断が得られている。

この症例以降、今年度は当院でアッシャー症候群の診断例および疑い例は同定されていない。当科で過去に記録が残っているアッシャー症候群の症例が1例あったので報告する。初診は2000年で当時50歳の女性。小学生時代から難聴を自覚。徐々に難聴は進行していたと記憶している。30歳頃から視力障害に気づき、眼科で網膜色素変性症の診断を受けている。両親は「はとこ」婚

であり、当時20歳の娘にも難聴が認められた。両側鼓膜所見は正常であり、聴力は左右差のある高音漸傾型の感音難聴を呈し（図1）平均聴力は4分法で右42.5dB、左57.5dBであった。ティンパノグラムは正常。SI検査は両側とも1kHz、4kHzで100%。語音弁別能は右82%、左92%、耳音響放射検査では両側とも反応が得られなかった。1年半、外来で経過観察をしたが難聴の進行は無かった（図2）。また経過中にめまいの自覚は無かったが、カロリック検査の結果では右半規管機能低下を認めた。

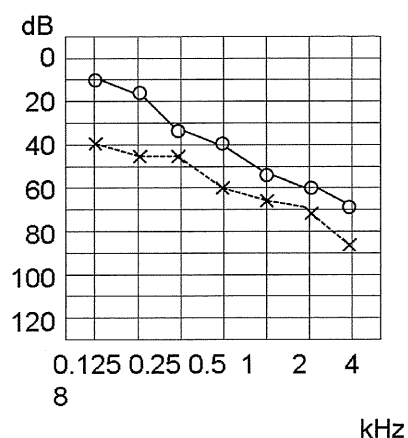


図1 2000年4月聴力図

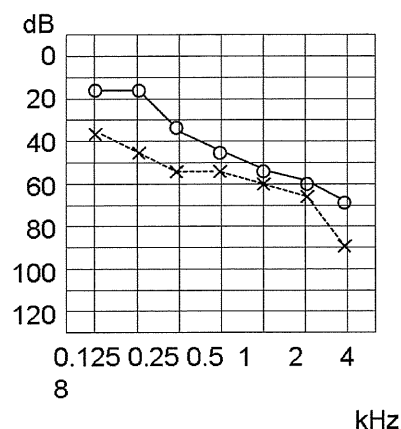


図2 2001年9月聴力図

## D. 考察

Usher症候群は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。難聴の程度には軽度難聴～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。Usher症候群はその病態から主に3つに分類される。Type 1は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。Type 2は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。Type 3は難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行していくことが多い。Type 1は難聴が早期から高度であり、診断は比較的容易であるが、Type 2と3の分類は迷う場合が多いと考えられる。昨年に報告した人工内耳を施行した症例では、15歳ころから難聴を発症し人工内耳が必要な高度難聴まで進行していること、網膜色素変性症も25歳頃からの発症という点から考えると、Type 3で問題なしと考えている。しかし、過去に経験した症例では小学生時代から難聴を発症、徐々に難聴は進行、めまい自覚は無いが右半規管機能低下、網膜色素変性症を30歳頃から発症と言う経過を取っている。難聴の発症時期に着目するならType 2と考えられるが、難聴に進行性を認めると判断した場合、Type 3とした方が適切と考えられる。こういった症例の確定診断を行う上で

も、遺伝子診断は重要と考えられる。

今年度が新たなアッシャー症候群の患者を診断することができなかった。しかし、潜在的には症例が存在することは十分に考えられ、今後さらなる診断方法を検討する必要があると考えられる。

## E. 結論

過去のUsher症候群の2例について、その臨床像からタイプ分類に関する考察を行った。今年度は新たな症例を見出すことができなかったが、引き続き、北関東エリアにおける家系収集を行う方針である。

## 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  
なし

## 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

## Usher症候群に関する調査研究

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（埼玉医科大学耳鼻咽喉科）

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）

### 48

#### 研究要旨

Usher症候群(USH1F)の動物モデルであるAmes waltzer (av) mouseの検討から、Cochlinの発現やそのアイソフォーム変化がUsher症候群の病理に深く関わって居ることが示唆されている。そこで我々は、Usher症候群の病態生理解明の一助とするため、正常発生過程におけるCochlinアイソフォーム変化について内耳組織と外リンパでの検討を加えた。また、Usher症候群疑い例については昨年から引き続き聴覚、視覚の変化を追跡し、ここ一年で大きな変化はなかった。

#### A. 研究目的

Usher 症候群 (USH1F) の動物モデルである Ames waltzer (av) mouse のプロテオーム解析、バイオインフォマティクス解析の結果、常染色体優性、非症候性遺伝性難聴のひとつ DFNA9 の病因蛋白 cochlin のアイソフォーム変化がその発症に関与していることが示された。そこで、齧歯類発生過程における Cochlin のアイソフォーム変化について検討を加え、Usher 症候群の病態生理解明に役立てる事を目的とした。

我々は今まで、生後ラット内耳組織を用いた検討で、cochlin は内耳の発達とともに発現が増加する一方で、各アイソフォームの比率も変化することなどを報告してきた。そこで我々は、外リンパ特有に現れる CTP と、既に発現パターンを解っている内耳組織のアイソフォームの中で初期に多か

った全長コクリン p63 に着目し、発達過程における外リンパの発現を検討した。さらに、ラット内耳組織の COCH 遺伝子発現を比較検討した。

#### B. 研究方法

##### 【実験1】Western blot 法

生後 12、15、18、21、24、30、45、70 日 (各 n=2~4) Wister rat の内耳より害リンパ液を採取した。p63 と CTP を認識するために一次抗体は抗 LCCL 抗体を使用した。Apply 量はそれぞれ 0.5  $\mu$ l/lane とし発色は ECL アドバンスを用いた。それぞれのアイソフォームの各蛋白質量を質量分析、生後 12 日目の p63s と生後 24 日の CTP をそれぞれ 100% として比較定量した。

##### 【実験2】real time PCR ( $\Delta\Delta$ Ct 法)

生後 3、6、9、12、15、24、36、70 日の (各

n=5~10) Wister rat の内耳を採取した。採取した組織より total RNA を抽出した。逆転写反応を行った後、はじめに COCH 及び GAPDH (内在性コントロール) をターゲットとしたリアルタイム PCR が  $\Delta\Delta Ct$  法を用いることができるかの確認実験を行った。結果、近似曲線から得られた傾きの絶対値が 0.0185 であり、傾きの絶対値が 0.1 以下であるため増幅効率が同等と考えられ、 $\Delta\Delta Ct$  法による解析が可能であると判断された (図 1)。そこで  $\Delta\Delta$  法を用いて COCH の発現を各発達日数間で相対定量した。

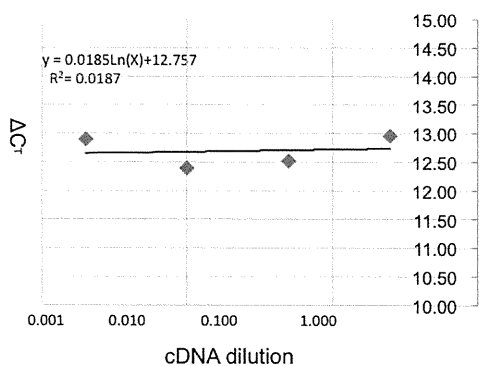


図 1

### C. 研究結果

#### 【実験 1】

p63s は生後 12 日目が 100% で生後 18 日目 p63s は 43.5%、生後 70 日は 8.5% と発達と共に発現は減少した (図 2A・B)。一方、CTP は生後 15 日で 15.2%、その後発達に伴い増加し生後 24 日目で 100% と最大になった。それ以降徐々に発現は減少し生後 70 日では 43.7% となった (図 2A・C)。

#### 【実験 2】

COCH 遺伝子の発現は生後 3 日目から認められた。その後徐々に発現は増強し生後 15 日

で 56.36 とピークになった。その後は減少に転じ、生後 70 日で 10.73 となった (図 3)。

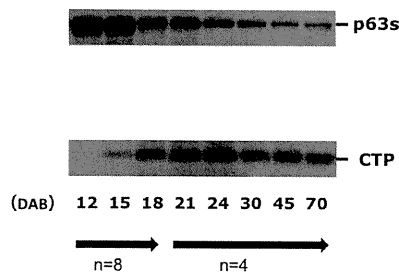


図 2A

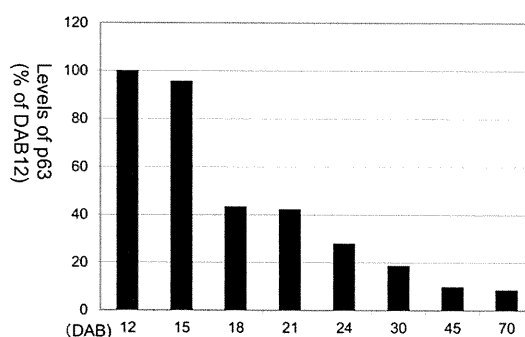


図 2B

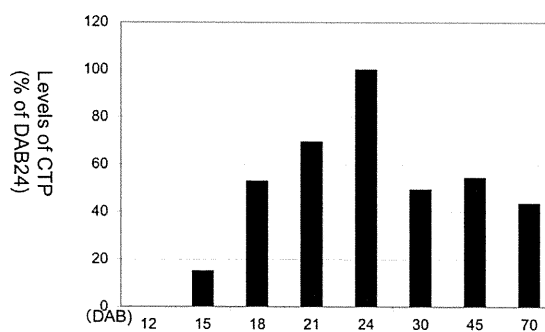


図 2C

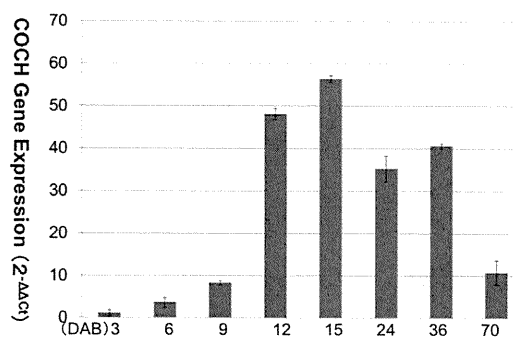


図 3

## D. 考察

我々はラット内耳組織では、Cochlin は内耳成熟前にはほとんど発現がなく、内耳の成熟期に発現が増強されることを報告した。今回は RAT 外リンパ中の Cochlin アイソフォーム発現を検討する目的で、生後発達過程における外リンパをウェスタンブロットで解析した。実体顕微鏡下で外リンパ腔が確認できる生後 12 日目のサンプルで、p63s はすでに外リンパ中に発現しており、その後発育に従い発現は減少していった。一方、CTP は初期には発現量が少なく発達に伴い増加した。そこで、Coch mRNA(COCH) の発現レベルを解析するため、内耳組織から抽出した RNA をリアルタイム PCR で検討した。COCH は生後 3 日目から認められ、生後 15 日をピークにその後は減少に転じた。

外リンパ中、内耳組織におけるアイソフォームの時間的発現パターンの変化、coch mRNA の発現の変化は cochlin アイソフォームの形成メカニズムと cochlin の機能を知る上で重要な手がかりになると考える。

av mouse では Coch mRNA と p53、Brn3a、Nf2 の発現増加が報告されており、これはヒト緑内障でも認められる変化である。さらに我々が今まで検討した内耳発生過程における Cochlin アイソフォーム変化は、この av mouse で認められた病的な変化と逆のパターンになっている。

## E. 結論

生後ラット内耳発達過程の外リンパにおける cochlin 発現と内耳における遺伝子発

現の関連性を調べた。cochlin は外リンパにおいて生後 12 日目、COCH 遺伝子は生後 3 日目とそれぞれ内耳が成熟する前から発現し、その後も成長に伴い外リンパや組織内でアイソフォームそれぞれがダイナミックに変化しながら発現していることが判明した。今後のさらなる検討が Usher 症候群の病態生理解明に寄与すると思われる。

## (参考文献)

- 1) Shindo S, Ikezono T, Ishizaki M, Sekiguchi S, Mizuta K, Li L, et al. Spatiotemporal expression of cochlin in the inner ear of rats during postnatal development. *Neurosci Lett.* 2008; 444:148-52.
- 2) Chance MR et al. Proteomics, bioinformatics and targeted gene expression analysis reveals up-regulation of cochlin and identifies other potential biomarkers in the mouse model for deafness in Usher syndrome type 1F. *Hum Mol Genet.* 2010; 19:1515-27.

## 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
- 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



- 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, 八木聡明, 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

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

## H. 知的財産権の出願状況

・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

# Usher症候群に関する調査研究

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Usher症候群は9家系10名で、サブタイプの内訳はType1が2例、Type2が6例、Type3が2例であった。遺伝子診断を施行したのはType1が2例、type2の3例で、CDH23変異が2例 (Type1)、USH2A変異が2例 (Type2)、未報告が1例である。これまでの報告ではType1がUsher症候群の33~44%を占めるとされるが、当科で経過観察を行っているUsher症候群患者の中でType1は20%のみであった。この原因の一つとして、Type1は幼少時より高度難聴を呈するのに対し、視覚障害は10歳前後と遅れて発症することが多いため、低年齢では臨床症状のみでUsher症候群Type1と診断することは困難であることが考えられる。Usher症候群の全容解明のためにも難聴の遺伝子診断の普及が望まれる。

## A. 研究目的

Usher 症候群は網膜色素変性症と感音難聴を合併する常染色体劣性遺伝性疾患であり、盲聾者の約半数を占めるとされる (Rosenberg, 1997)。Usher 症候群は視力と聴力の障害のためにコミュニケーションが著しく困難となることから、医学的に重要である。現在、Usher 症候群は視力障害と難聴・めまいの臨床経過から 3 つのサブタイプに分類され (Smith, 1994) それぞれの原因遺伝子が一部解明されている (Kremer, 2006)。しかし、Usher 症候群の内耳障害 (難聴及びめまい) を詳細に検討した報告は少なく、原因遺伝子と内耳障害の関連も不明な点が多い。本研究では、Usher 症候群の前庭・蝸牛機能を各種検査を用いて詳細に検討すると共に、遺伝子検査で原因遺伝子を同定し、原因遺伝子と内耳障害の関連を検討する。

## B. 研究方法

当院及び他院眼科で網膜色素変性症と診断され、当院耳鼻科で両側感音難聴を認めた患者を Usher 症候群とした。平成 22 年 4 月から平成 24 年 2 月に当科を受診した 9 家系 10 名の Usher 症候群患者を対象に、家族歴、視力障害・難聴・めまいの発症時期と経過、他の合併症を聴取すると共に、蝸牛機能検査として純音聴力検査、語音弁別能検査、DPOAE を、前庭機能検査として眼振検査、カロリックテスト、VEMP を施行した。また、遺伝子カウンセリングを行い、同意を得られた患者に対して遺伝子検査を行った。

## C. 研究結果

### 1. Usher 症候群のサブタイプ

Pt9、Pt10 は遺伝子検査の結果 CDH23 のヘテロコンパウンド変異が同定されており、

遺伝子検査の結果から Type1 と診断された。Pt9、Pt10 を除く 8 症例の視力障害の発症時期はいずれも思春期以降であり（表 2）、難聴、めまいの臨床像と合わせると、Pt1～4、Pt7、Pt8 が Type2、Pt5 と Pt6 が Type3 と考えられた。

## 2. 家族歴：

Pt9 と Pt10 は兄弟で、常染色体劣性遺伝形式であった。他の 8 名は 3 親等以内に網膜色素変性症あるいは難聴の既往を認めなかった。

## 3. 難聴と蝸牛機能検査：

### 3-a：純音聴力検査（表 1）

10 人中 7 人（Pt2、Pt3、Pt5、Pt6、Pt8、Pt9、Pt10）は低年齢（6 歳頃まで）から難聴を認めた。Type1 の Pt9、Pt10 は生下時から高度難聴であったが、他の 5 名はいずれも発症時は軽度から中等度難聴であり、高度難聴のものはなかった。このうち Type3 の Pt5 と Pt6 はそれぞれ発症後 10 年で両側聾、発症後 30 年で高度難聴と比較的急速に難聴が進行したのに対し、Type2 の Pt2 と Pt3 は発症後 30～40 年の現時点で平均聴力レベルは 60dB 程度と緩徐な難聴の進行を認めた。一方、他の 3 名（Pt1、Pt4、Pt7）はいずれも Type2 でそれぞれ 30 歳代、50 歳代、13 歳で初めて難聴を自覚し、難聴の進行も緩徐であった。

### 3-b：語音聴力検査（表 1）

Type1:Pt9、Pt10 の 2 例は両側高度難聴で、

いずれも 3 歳未満であるため語音弁別能は検査不可能であった。今後人工内耳埋め込み術を検討する。

Type2：Pt1、Pt2、Pt3、Pt4、Pt7 の最高語音明瞭度は両側とも 85%以上と裸耳または補聴器装用下で充分会話が可能であったが、Pt8 は 30%で補聴器装用下でも読唇がなければ会話が困難であった。

Type3：Pt5 と Pt6 の最高語音明瞭度は 20%以下と極めて不良であり、いずれも人工内耳埋め込み術を施行した。

### 3-c：DPOAE（表 1）

DPOAE は 10 名中 7 名で施行し、Pt4 では不良ながらも反応を認めたのに対し、他の 6 名で反応を認めなかった。Pt4 は平均聴力レベルが右 35dB、左 45dB と 6 症例の中では最も軽度の難聴であり内耳障害も軽微であったと考えられた。

### 3-d：人工内耳装用効果

Pt5、Pt6 の人工内耳装用効果は、装用閾値がそれぞれ 27.5dB と 40.0dB で、単音節の語音弁別能はそれぞれ 100%（CD：装用 10 年）と 45%（肉声：装用 2 年）であった。

## 4. めまいと前庭機能（表 2）：

10 症例中 Pt1 のみでめまいの自覚を認めた。Pt1 では 50 歳時に一日中持続する浮動感が出現、数ヶ月間持続するため神経内科で神経学的所見や MRI を含めた精査を行った結果、体幹失調に伴う中枢性めまいと診断された。現在体幹失調の原因を精査中で

表 1

	年齢	性別	難聴の 発症時期	右			左		
				聴力 (dB)	最高語音 明瞭度(%)	DPOAE の反応	聴力 (dB)	最高語音 明瞭度(%)	DPOAE の反応
Pt1	51	F	30歳頃	47.5	90	不良	48.8	95	不良
Pt2	47	F	幼少時	60	85	不良	62.5	85	不良
Pt3	37	F	幼少時	61.3	85	不良	66.3	85	不良
Pt4	61	F	55歳頃	35	100	あり	45	100	あり
Pt5	23	M	6歳頃	115	0	未施行	115	0	未施行
Pt6	65	M	幼少時	91.3	20	不良	91.3	5	不良
Pt7	58	M	13歳	58.8	30	不良	66.3	30	不良
Pt8	24	F	幼少時	70	90	不良	67.5	80	不良
Pt9	2	M	生下時	92.5	未施行	未施行	両耳聴で検査のみ		
Pt10	0	F	生下時	95	未施行	未施行	両耳聴で検査のみ		

表 2

	めまい	眼振	カロリック テスト	VEMP	視力障害	Usher subtype
Pt1	あり	左向き自発眼振	両側良好	反応あり	40歳頃	Type2
Pt2	なし	なし	両側良好	両側良好	30歳頃	Type2
Pt3	なし	なし	両側良好	未施行	15歳頃	Type2
Pt4	なし	なし	両側良好	未施行	20歳頃	Type2
Pt5	なし	なし	VOR 反応あり	未施行	20歳頃	Type3
Pt6	なし	なし	両側良好	両側良好	45歳頃	Type3
Pt7	なし	右向き自発眼振	両側良好	未施行	13歳頃	Type2
Pt8	なし	なし	両側良好	未施行	14歳頃	Type2
Pt9	なし	未検査	未施行	未施行	未発症	Type1
Pt10	なし	未検査	未施行	未施行	未発症	Type1

ある。本症例の CCD カメラを用いた眼振検査では 3~5 分周期で振幅が増減する左向き自発眼振を認めた。しかし、カロリックテスト、VEMP では両側とも反応良好で左右差が無く、かつ ETT でサッケードを認めることから先天性眼振が疑われた。

幼少である Pt9、Pt10 を除く 8 症例では眼振検査を行い、2 度の水平性眼振を認めた Pt7 以外では、はいずれも自発眼振を認めなかった。カロリックテスト、VEMP を行った症例では Pt8 でカロリックテストの反応がやや微弱であった以外は、いずれも良好な反応が得られた。

#### 5. 他の合併症

Pt5 で本態性振戦、Pt6 で糖尿病を認めた。また、上記の如く Pt1 で中枢性めまいと先天性眼振（疑い）を認めた。

#### 6. 遺伝子検査

遺伝子診断を施行したのは Type1 が 2 例、Type2 が 3 例で、CDH23 変異が 2 例 (Type1)、USH2A が 2 例 (Type2)、未報告が 1 例である。

### D. 考察

当科を受診した Usher 症候群は 9 家系 10 名で、サブタイプの内訳は Type1 が 2 例、Type2 が 6 例、Type3 が 2 例であった。これまでの報告では Usher 症候群の 33~44%が Type1 とされるが (Petit, 2001)、当科で経過観察を行っている Usher 症候群患者中に Type1 は 20%のみであった。この原因として、①Type1 は幼少時より高度難聴を呈

するのに対し、視覚障害は 10 歳前後と遅れて発症することが多いため、低年齢で臨床症状のみで Usher 症候群 Type1 と診断することは困難である、②日本のサブタイプの割合が海外のもの大きく異なる、等が考えられる。Usher 症候群の全容を解明するためには難聴児に対して幅広く遺伝子診断を行い、視力障害が出現する以前の低年齢から Usher 症候群の診断を得ることが不可欠である。

今回検討した 6 名の Type2 症例に注目すると、難聴の発症時期、難聴の程度、DPOAE の反応の有無が大きく異なるため、現行の Usher 症候群分類方法ではその臨床像を正確にとらえることは困難である。今後さらに多くの症例の内耳機能を検討し、その臨床像に基づいてより詳細な分類方法を考案する必要がある。さらに、各症例に関して原因遺伝子を同定し、臨床像と原因遺伝子の関連を解析することによって、遺伝子診断結果から今後の聴力像が予想できるかを検討することが重要である。

当院で経過観察を行っている Type3 の 2 名はいずれも補聴器装用効果が不良となり人工内耳埋め込み術を施行した。Usher 症候群の難聴は内耳障害に起因するため、一般的に人工内耳装用効果は高いと考えられるが、Pt5 の装用効果は極めて良好であったのに対し、Pt6 は術後 2 年で語音弁別能が 45%とやや不良であった。この原因として、Pt6 では失聴期間が 20 年以上と長いために後迷路の聴覚神経回路が廃用性に機能低下した可能性が考えられた。しかし、

Usher 症候群のタイプによって人工内耳装用効果が異なる可能性があり、より多くの症例を検討する必要がある。

## E. 結論

Usher 症候群の全容解明のために、Usher 症候群と診断された患者のみならず、先天性難聴児の遺伝子診断の普及も望まれる。また、現行の Usher 症候群の分類は患者の臨床像を正確に捕らえるには不十分であり、蝸牛・前庭機能検査に基づいたより詳細な分類方法を確立する必要がある。

## 【参考文献】

1. Rosenberg T, Haim M, Hauch AM, Parving A. Clin Genet 51: 314-321, 1997.
2. Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF, et

al. Am J Med Genet 50: 32-38, 1994.

3. Kremer H, Wijk EV, Marker T, Wolfrum U, Roepman R. Hum Mol genet 15: 262-270, 2006.
4. Petit C. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2:271-97, 2001.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Usher症候群1型の臨床経験

研究分担者 福島 邦博 岡山大学耳鼻咽喉科 講師

研究協力者 大道 亮太郎 岡山大学耳鼻咽喉科

### 研究要旨

Usher症候群は感音難聴に網膜色素変性症を伴う疾患の代表であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。聴覚・視覚の重複障害を呈するため、日常生活には特別な支援が必要である。Usher症候群は難聴と前庭機能障害により臨床的にタイプ1～3に分類されている。その中でもI型は先天性高度感音難聴に前庭機能障害を伴い、さらに10歳前後に視覚症状が生じるという最も重篤な表現型を呈する。I型Usher症候群の場合、難聴が視覚症状に先行するため、その早期診断は特に重要な意義を持つ。今回我々は、先天性難聴からCDH23遺伝子変異を同定したUsher症候群1型の小児例を経験したので報告する。症例は現在11歳女児。先天性の高度難聴のため3歳時点で人工内耳埋め込み術を受けていたが、その後、白内障と網膜色素変性症を指摘された。

### A. 研究目的

Usher症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる盲聾症候群の代表的疾患であり、聴覚・視覚の重複障害を呈するため、日常生活には特別な支援が必要となる。難聴と前庭機能障害の臨床経過により臨床的型別分類が行われており、一般的には1～3型に分類される。中でも1型は先天性高度感音難聴に前庭機能障害を伴い、さらに10歳前後に視覚症状が発症するという最も重篤な表現型を呈する。I型はUsher症候群の中で33%～50%を占めるとされ、原因遺伝子としてはこれまでに5つが報告されている。その内、最も頻度の高いものはMYO7A遺伝子（33～50%）であり、続いてCDH23遺伝子（10～35%）とされる。今回の遺伝子解析でCDH23遺伝子変異を有したUsher症候群I型の小児例につ

いて、その臨床経過について文献的考察を加え報告する。

### B. 研究方法

症例報告

### C. 研究結果

症例は12歳女児。分娩停止のため帝王切開を行い、妊娠40週2600gにて出生。頸定6ヶ月、独歩2歳と全体に運動発達の遅れが以前から指摘されていた。

この発達の遅れのため1歳前から保健所などで様子を見るように勧められていた。2歳になり、発達障害専門の病院に紹介され、ABRを実施、高度難聴を指摘されて2002年岡山かなりや学園受診となった。補聴器装用にて指導が開始されるが、補聴器の効果が



見られず、聴力検査でも120 dBで反応が認められる程度であったため、同年10月人工内耳手術希望にて当院紹介受診となった。CTおよびMRIでは左耳に外側半規管の奇形が認められた。術前検査では他に問題は見られなかった。2002年12月（3歳3ヶ月）時点で右耳の人工内耳埋め込み術を実施した。人工内耳はコクレア社製CI24Mを使用した。術中所見では中耳粘膜に炎症所見が見られたが、手術自体は問題なく実施可能であった。その後、人工内耳を装用した上で岡山カナリヤ学園での療育を受けていたが、全体発達が遅れている影響もあって、言語発達には遅れが見られた。

2010年の言語発達検査は、RCPM27点（非言語性知能検査 年齢相等聴児群の-2SD以下）、絵画語彙検査（PVTR） 語彙年齢5:9 SS1、PARS 7点であった。PARS得点からは、正常範囲内ではあるが、全体的な印象からは、広汎性発達障害スペクトラムと考えられている。失語症構文検査（STA）では聴覚的理解はレベルII、産生はレベルIIと明らかかな遅れを認めた。

2011年（12歳時）になり、夜になって目が見えにくいことを訴えて他院（川崎医科大学）を受診、眼底検査を受けて網膜色素変性症の診断を受け、当院紹介となる。また、その時点で、当院でのフォロー終了後に当院眼科受診、白内障を指摘されて手術を受けていることが判明した。

2012年1月に実施した前庭機能検査では、カロリックテストは両耳とも20度、4度でいずれも反応を認めなかった。

注視、頭位、頭位変換眼振を認めず、自発眼振も認めなかった。ETTでは問題ないものの、注意散漫ではあることが記録されている。

#### D. 考察

Usher症候群の頻度は10万人に3～6人程度と報告される稀な疾患ではあるが、先天性聴覚障害（1000人に1人）の中での発生頻度を考えると、十分な注意を払うべき疾患であると考えられる。すなわち、高度難聴児の経過観察においては視覚症状の出現には十分留意する必要がある、夜盲をはじめとした初期症状に関して積極的に問診することも重要である。また、今回の症例のもう一つのポイントとして、白内障の発症がある。Alport症候群や、Waardenburg症候群など、様々な症候群性難聴ではしばしば白内障を合併する。従ってレトロスペクティブに考えれば、眼科で白内障の手術を受けていたことをこちらが把握していれば、他のstigmataについて積極的に検索を進められる可能性があった。フォローアップ時の注意点として、今後も積極的な啓発を進めていきたい。

前庭機能障害は幼児期には歩行開始の遅れとして表現されることが示唆されており、サイトメガロウイルス感染症やPendred症候群、内耳奇形に加えUsher症候群I型の可能性も考慮する必要があると思われる。本症例の様に、知的な発達も含めた全体発達が遅れている場合にはしかし、現実的に乳児期の運動発達が遅れ始めた時点での鑑別は極めて困難であったと考える。

近年、新生児聴覚スクリーニングの実施率の向上により、高度難聴児への早期介入が可能になってきている。今回の症例は、聴覚スクリーニング以前の症例ではあるが、難聴は比較的早期に発見され、その対策も着実に積み重ねていくことが可能であった。しかし、こうした状況が必ずしも網膜色素変性症の早期診断に至っていないという事実は、低年齢でのこの疾患の発見に困難さが残ることの実例でもある。将来の遺伝子治療への道筋も見え始めた現在、網膜色素変性症を早期に発見し、なるべく進行を抑えるための努力をしておくことの意義は大きい。眼科的な早期診断が困難であるなら、積極的に遺伝子診断を実施し、早期診断を行うことの臨床的意義は極めて大きいと言える。

## E. 結論

聴覚・視覚障害を呈する疾患に関しては特に聴覚活用が重要であり、遺伝子検査による早期診断が治療や療育において重要な

情報となる可能性がある。本症例では臨床的に診断された後に遺伝子検査による裏付けがなされたが、今後は視覚症状が出現する前に遺伝子解析により早期診断が可能となることが期待される。

## F. 研究発表

なし

## G. 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

## Usher症候群に関する調査研究

研究分担者 君付 隆 九州大学耳鼻咽喉科

研究協力者 押川 千恵 九州大学耳鼻咽喉科

### 研究要旨

日本におけるUsher症候群の臨床像や治療実態の把握のため、九州大学耳鼻咽喉科において網膜色素変性症と両感音難聴の症状をもつ8名を対象として、諸検査を施行し臨床像の収集を行い、遺伝子検査を行った。そのうち1例にアジア諸国では未だ報告がないタイプ3の原因遺伝子とされているCLRN-1遺伝子の変異が検出された。Usher症候群はさまざまな臨床経過をとり、臨床像からのみでは診断や分類が難しいが、今後は遺伝子解析を行うことで、診断やタイプ分類と臨床像との関連付けができることが望まれる。

### A. 研究目的

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、本邦ではその実態は明らかになっていない。重度の難聴に対しては人工内耳が有効であった報告もあり、適切な医療が提供されることが重要な疾患である。本研究は本邦のUsher症候群の実態調査を基に、その臨床像を把握することを目的としている。

### B. 研究方法

平成22年12月から平成23年8月に九州大学耳鼻咽喉科を受診した網膜色素変性症と両感音難聴の症状を有し、Usher症候群が疑われる患者8名を対象とした。本研究の説明と研究参加への同意を行った後に、詳細な家族情報と病歴採取、標準純音聴力検査、語音聴力検査、DPOAE、自記オーディオ検査、眼振検査、平衡機能検査などを施行した。全例に遺伝子検査のための採血を行い、信

州大学耳鼻咽喉科へ解析を依頼した。九州大学眼科で施行された網膜色素変性症に関する情報収集も併せて行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究における症例の臨床情報や遺伝子解析については九州大学ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会で「難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究」として承認されており、対象者に対する連結可能匿名化による個人情報の保護、不利益や危険性の排除、インフォームド・コンセントを慎重に行っている。

### C. 研究結果

網膜色素変性症と両感音難聴の症状を有し、臨床症状からUsher症候群が疑われ、遺伝子検査目的で九州大学耳鼻咽喉科に紹介受診となった8名について報告する。年齢は41～66歳で平均50.0歳、男性2名、

女性 6 名、紹介経路は九州大学眼科から 7 名、網膜色素変性症患者の会から 1 名であった。

検査の実施率（図1）は純音聴力検査と DPOAE、遺伝子検査は100%であったが、語音聴力検査、自記オーディオメトリー、眼振検査が60～70%、平衡機能検査であるカロリック検査（1例；12.5%）と重心動揺検査（0%）の実施率は低かった。Usher症候群タイプ分類のためのフローチャート（図3、4）をもとにタイプ分類を行ったところ、タイプ1が3例（37.5%）、タイプ2が1例（12.5%）、タイプ3が4例（50.0%）で（図2）、フローチャート案1と案2で異なるタイプ分類となったものはなかった。当院ではカロリック検査をほとんどの症例で施行していないため、典型例や非典型例などの分類はできなかった（表1）。8例のうち2例は当院ではタイプ3の判定であったが、信州大学ではタイプ2に分類され、施設間で異なったタイプ分類となった（表2、症例4、6）。難聴の平均診断年齢は、タイプ1が1.0歳、タイプ2が3.0歳、タイプ3が31.5歳であった。難聴の進行を自覚している症例は4例（50%）で、全例タイプ3であった。

現段階で遺伝子検査結果がでている症例4について報告する。症例4は（図5）は58歳女性で、20歳の時に検診で難聴を指摘されたが、難聴の自覚は40歳、難聴の進行の自覚あり、現在平均聴力（4分法）は右43.8dB、左42.5dBで高音漸傾型の聴力である。めまい症状はない。幼少期より夜盲、網膜色素変性を認め、現在全盲である。両親は血族

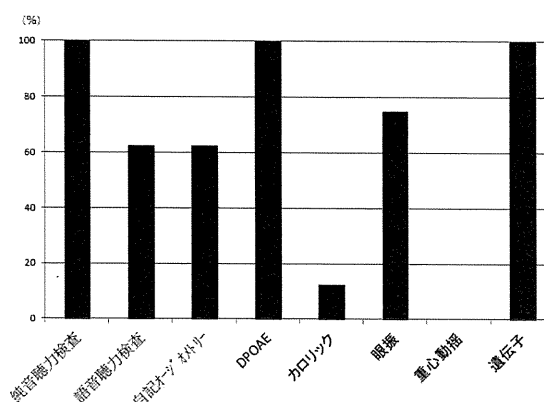


図1 検査実施率

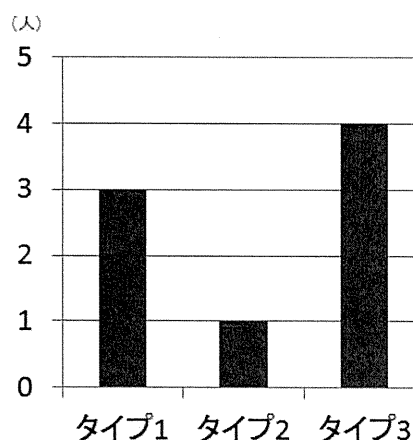


図2 タイプ分類

婚で、明らかな家族歴は認めなかった。遺伝子検査ではタイプ3の原因遺伝子とされている CLRN-1 遺伝子に N202K のホモ接合体変異が検出された。CLRN-1 遺伝子変異はフィンランドをはじめとした特定地域での報告があるが、アジア諸国での報告はこれまで認めていない。本症例の変異が原因であることを裏付けるため、今後は両親、兄弟の遺伝子解析を行っていく予定である。

#### D. 考察

Usher症候群は遺伝子変異が原因で、網膜色素変性症と両感音難聴を併発する症候群