

Figure 1 (a) Schematic distribution of mutations identified in *USH2A*. Upper, *USH2A* complementary DNA (cDNA) with exon boundaries. Lower, usherin domains encoded by *USH2A*. All mutations were widely distributed almost throughout the entire *USH2A* region without any apparent hot spot. The open arrow indicates a mutation in an intron and closed arrows indicate mutations in exons. (b) Products of RT-PCR performed using primers to amplify *USH2A* cDNA between exons 3 and 6. Agarose gel electrophoresis of the RT-PCR products revealed a single band of the size predicted from the normal sequence, indicating that the nucleotide change (c.785-16_785-15delAT) had no effect on splicing and was presumably non-pathogenic. PCR was performed using 2 µg cDNA (total volume, 20 µl) with 40 cycles. The boxes with a number represent exons. The distance between the exons does not indicate the accurate sizes of the introns. The open arrowheads indicate the PCR primers and the arrow indicates the nucleotide change. M, molecular marker (100-bp ladder); C, control; P, patient. (c) Schematic distribution of the patients in whom at least one mutated allele was detected. Circles indicate patients included in this study, and triangles and crosses indicate patients included in the previous study. In particular, crosses indicate the patients in whom c.8559-2A>G was detected.

USH2: RP, congenital mild-to-severe HL and normal vestibular function.⁸ The clinical evaluation of the affected patients consisted of an elicitation of their medical history, and ophthalmological and audiological examinations. The medical history included their place of birth, age at diagnosis of HL, age at onset of night blindness and age at diagnosis of RP. The details of the ophthalmological and audiological examinations were described in a previous report.²³

A set of 135 control subjects, selected from Japanese individuals with no visual or hearing impairment, was used to access the frequency of nucleotide sequence variations. The Institutional Review Board of Hamamatsu University School of Medicine approved this study, and written informed consent was obtained from all subjects before enrollment.

Mutation analysis

Genomic DNA was extracted from peripheral lymphocytes with standard procedures. All 73 exons of *USH2A* and their flanking sequences were amplified by PCR. The PCR products were purified with the Wizard SV Gel and PCR Clean-up System (Promega, Madison, WI, USA) or treated with Exonuclease I

and Antarctic Phosphatase (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA). Direct sequencing was performed using the BigDye Terminator version 3.1 Cycle Sequencing Kit on an ABI 3100 Autosequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The PCR primers used for *USH2A* amplification were described previously.²² Using direct sequencing or a restriction enzyme-based assay, we tested the Japanese control chromosomes for the novel mutations identified during the mutation analysis.

In silico analysis for the pathogenicity of a missense mutation

We used the Sort Intolerant From Tolerant (SIFT) (<http://sift.jcvi.org>)²⁴ and the polymorphism phenotyping (PolyPhen) (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>)²⁵ programs to analyze the pathogenicity of a missense mutation. The results from SIFT analysis are given by a probability from 0–1, where mutations with a probability <0.05 are predicted to be ‘deleterious,’ whereas those with a probability ≥0.05 are predicted to be ‘tolerated.’ PolyPhen describes the mutations as ‘benign,’ ‘possibly damaging’ or ‘probably damaging.’ We applied these programs as described by McGee *et al.*²⁶

Reverse-transcriptase (RT)-PCR

We previously showed the significant expression of mRNA in hair roots for seven of nine *USH*-causing genes (including *USH2A*);²⁷ therefore, we used total RNA extracted from hair roots and performed RT-PCR to examine the effect of a splicing site change on transcript. Novel PCR primers were designed: forward primer, 5'-GCACAGTAAATGGTTTGCACCTCCAA-3' located in exon 3; and reverse primer, 5'-AGGATGGGCTTCAGATTCAACCG-3' in exon 6. The amplification conditions were as follows: denaturation at 94 °C for 2 min, 40 cycles of 98 °C for 10 s, 60 °C for 30 s and 68 °C for 1 min, and a final extension at 68 °C for 5 min.

Haplotype analysis

Haplotype pattern within the region surrounding position c.8559-2, where the 'frequent' Japanese mutation c.8559-2A>G was found, was analyzed using a set of 23 single nucleotide polymorphisms (SNPs) (10 sites upstream and 13 sites downstream), which were previously described by ourselves or others.^{15,18,20,22,28,29} Haplotype analysis was performed by a direct sequencing method.^{12,15,22}

RESULTS

Mutation analysis

Mutation analysis of *USH2A* in the nine unrelated Japanese patients revealed nine probable pathogenic mutations in seven patients (Tables 1 and 2; Figure 1a). Of these, eight mutations were novel (Table 2). The p.Arg1777Trp missense mutation was identified in two patients (C552 and C187), whereas the other mutations were detected in one patient each. The mutations were widely distributed almost throughout the entire region of *USH2A*, without any apparent mutation hot spot (Figure 1a). Two mutations (p.Cys4236X and p.Arg4526X) were found in a homozygous state, of which p.Arg4526X could probably be accounted for by consanguinity (Supplementary Figure 1). In four of the seven patients (C696, C112, C644, and C552), two probable pathogenic alleles were identified and confirmed to be on different chromosomes by using parent or sibling samples (Table 1). For patient C187, segregation analysis could not be performed due to the difficulties in collecting samples from family members. Therefore, we could not confirm whether the two mutations (p.Arg1777Trp and p.Pro2404ValfsX9) were located on different chromosomes. In two patients (C185 and C406), only one mutation was identified; the other mutation remained undetected. None of these nine mutations were found in the Japanese control chromosomes (Table 2).

In the nine mutations identified in this study, seven were of the truncated type, whereas two (c.1840+1G>A and p.Arg1777Trp) were not. The c.1840+1G>A splicing mutation was presumed to be pathogenic because the mutation affected the strictly conserved sequences of a splicing donor site and was not found in 270 Japanese control chromosomes. Its precise effect on splicing was not examined as RT-PCR analysis could not be performed due to the difficulties in collecting hair roots from patient C644. The p.Arg1777Trp missense mutation was also presumed to be pathogenic because the mutation was found in two patients (C552 and C187), but not in 270 Japanese control chromosomes. However, Arg1777 in usherin encoded by *USH2A* was not evolutionally conserved compared with that encoded by orthologous genes of various vertebrates. *In silico* analysis for the pathogenicity of this mutation with the SIFT and PolyPhen programs generated a 'tolerated' rating (probability 0.09) by SIFT and a 'possibly damaging' rating by PolyPhen, which did not exclude the small possibility that this mutation is non-pathogenic. Thus, further analysis may be necessary to determine the precise nature of the mutation.

In addition to the probable pathogenic mutations listed in Table 2, 36 sequence alterations were identified (Table 3 and Supplementary Table 1). These alterations were predicted to be non-pathogenic for

Table 1 Clinical information of patients in whom probable pathogenic mutations were identified

Patient	Age	Gender	Mutations ^a		Age (years) ^b			Visual acuity		ERG	Fundus of the eye	Cataract	Severity of HL	Caloric test
			Allele 1	Allele 2	HL	N3	RP	Right	Left					
Homozygotes														
C696	35	F	p.Cys4236X	p.Cys4236X	3	18	20	0.4	0.5	Extinguished	Typical RP	None	Moderate	Normal
C112	48	M	p.Arg4526X	p.Arg4526X	13	11	12	0.15	0.3	Extinguished	Typical RP	Both eyes	Severe	Normal
Compound heterozygotes														
C644	47	F	c.1840+1G>A	p.Tyr3776X	6	10	27	0.07	0.06	Extinguished	Typical RP	Left eye	Moderate	Normal
C552	58	F	p.Arg1777Trp	p.Ile3055MetfsX2	10	15	35	0.1	0.15	Extinguished	Typical RP	Both eyes	Moderate	Normal
C187	30	F	p.Arg1777Trp; p.Pro2404ValfsX9	p.Pro2404ValfsX9	4	14	29	1.2	1.2	Extinguished	Typical RP	None	Moderate	NA
Heterozygote^c														
C185	53	F	p.Gln3157X	Unknown	5	1	35	0.3	0.3	Extinguished	Typical RP	Both eyes	Severe	Normal
C406	37	F	p.Lys2079X; Unknown	Unknown	6	2	28	0.7	0.7	Extinguished	Typical RP	None	Mild	Normal

Abbreviations: ERG, electroretinography; HL, hearing loss; NA, data not available; NE, night blindness; RP, retinitis pigmentosa.
^aSemicolons that connect mutations indicate that mutations could not be assigned to a paternal or maternal allele.
^bAge at diagnosis of HL, age at onset of BS, and age at diagnosis of RP are shown.
^cFor two patients (C185 and C406), the other pathogenic allele remained undetected.

Table 2 Probable pathogenic mutations identified in the Japanese *USH2* patients examined in this study

Mutation type	Nucleotide change	Predicted translation effect	Exon/intron number	Domain	Number of alleles	Alleles in control chromosomes	Reference
Nonsense	c.6235A>T	p.Lys2079X	Exon 32	FN3	1	0/64	This report
	c.9469C>T	p.Gln3157X	Exon 48		1	0/130	This report
	c.11328T>G	p.Tyr3776X	Exon 58	FN3	1	0/64	20
	c.12708T>A	p.Cys4236X	Exon 63	FN3	2	0/220	This report
	c.13576C>T	p.Arg4526X	Exon 63		2	0/64	This report
Frameshift	c.7210_7211delCCinsG	p.Pro2404ValfsX9	Exon 38	FN3	1	0/64	This report
	c.9165_9168delCTAT	p.Ile3055MetfsX2	Exon 46	FN3	1	0/64	This report
Splicing	c.1840+1G>A		Intron 10		1	0/270	This report
Missense	c.5329C>T	p.Arg1777Trp	Exon 27	LamG	2	0/270	This report

Abbreviations: FN3, fibronectin type 3 domain; LamG, laminin G domain.

Table 3 Presumed non-pathogenic alterations that have never been reported

Nucleotide change	Predicted translation effect	Exon/intron number	Domain	Number of alleles	Alleles in control chromosomes
c.785-16_785-15delAT		Intron 4		1	1/270
c.5573-36delC		Intron 27		1	7/130
c.9258+15T>C		Intron 46		2	
c.13847G>T	p.Gly4616Val	Exon 64	FN3	2	
c.14642G>C	p.Ser4881Thr	Exon 67	FN3	2	3/270

Abbreviation: FN3, fibronectin type 3 domain.

various reasons. Many of them have been reported as polymorphisms in previous reports (Supplementary Table 1). One of the two newly identified alterations within the exons (p.Ser4881Thr) was also identified in the control chromosomes. The other alteration, p.Gly4616Val, was also considered benign because the alteration was detected together with probable pathogenic mutations in patient C187. Two of the three intronic alterations that were in or close to a splicing donor site or branch point sequences (c.785-16_785-15delAT and c.5573-36delC) were also identified in the control chromosomes. As c.785-16_785-15delAT was only found in one control chromosome, RT-PCR analysis was performed to examine its precise effect on splicing. Agarose gel electrophoresis of the RT-PCR products revealed a single band of the size predicted from the normal sequence, indicating that the nucleotide change had no effect on splicing and was presumably non-pathogenic (Figure 1b).

Haplotype analysis

The c.8559-2A>G splicing mutation, which we previously reported as a possible frequent Japanese mutation, was not detected in any patients in this study. To characterize the alleles, which harbor c.8559-2A>G, we analyzed the haplotype pattern of 23 SNP sites (listed in Table 4) within the region surrounding the mutation site for the c.8559-2G and c.8559-2A alleles of all patients in whom at least one mutated allele was detected in this and previous reports.

In all four patients with c.8559-2A>G (C152, C452, C557 and C237), the *USH2A* mutations were in the compound heterozygous state, as we previously reported (Supplementary Table 2). Twenty SNPs located from exon 2 to intron 61 showed the exactly same haplotype pattern for the c.8559-2G (mutated) alleles in three patients (C152, C452 and C557, Table 4). In contrast, the c.8559-2A alleles in these three patients as well as other patients without c.8559-2A>G showed considerably different haplotype patterns (Table 5). As for patient C237, two heterozygous SNP sites in introns 52 and 60 could not be assigned to the c.8559-2A or c.8559-2G allele because of difficulties in obtaining family samples. However, all of the other 18

SNP patterns from exon 2 to intron 61 coincided with the c.8559-2G alleles, but not with any of the c.8559-2A alleles.

Clinical findings

All seven patients in whom at least one mutated allele was identified had developed night blindness at 10–21 years old (mean \pm s.d., 14 ± 4.1 years) and had been diagnosed with RP by ophthalmologists at 12–35 years old (27 ± 8.2 years, Table 1). In all patients, the visual fields were symmetrically constricted, pigmentary degeneration was typical for RP with peripheral bone-spicule pigmentation and standard combined electroretinography was extinguished. The best-corrected visual acuity ranged from 1.2 to 0.06. Three patients (C112, C552 and C185) reported having cataracts and underwent cataract surgery in both eyes.

The patients were diagnosed with hearing impairment by otorhinolaryngologists at 3–13 years old (6.7 ± 3.5 years, Table 1). All patients had intelligible speech and wore hearing aids, except for patient C406. Tympanometry yielded normal results consistent with the clinical findings of a normal tympanic membrane and middle ear cavity. Audiograms showed bilateral mild-to-severe sensorineural HL with a typical slope toward high frequencies (mean level, 63.6 ± 15.6 dB).

A delay in motor development was not reported, and all patients started walking before they were 18 months old. The caloric test was normal among all the patients on whom the test was performed; the caloric test was not conducted on patient C187 (Table 1). These results indicate that all patients, except for patient C187, had normal vestibular function, although additional evaluations (for example, the rotary chair test) with potentially greater sensitivity for detecting subtle vestibular dysfunction were not performed.

DISCUSSION

We previously described 14 *USH2A* mutations from 10 Japanese *USH2* patients, of which 11 were novel.²² In this study, we identified nine different mutations from nine patients, of which eight were

Table 4 *USH2A* haplotype patterns of c.8559-2G alleles (genotypes of the patients are shown in Supplementary Table 2)

Nucleotide nomenclature	Accession number	Exon/intron number	Distance from the c.8559-2A>G (kb)	C152	C452	C557	C237*
				AL2	AL1	AL1	
c.373A>G	rs10779261	Exon 2	544.1	A	A	A*	A
c.504G>A	rs4253963	Exon 3	540.8	G	G	G*	G
c.1419C>T	rs1805050	Exon 8	445.7	C	C*	C*	C
c.1644+34C>A	rs7515253	Intron 9	444	A	A*	A*	A
c.3157+35A>G	rs1324330	Intron 15	339.5	A	A	A*	A
c.3812-8T>G	rs646094	Intron 17	320.7	T	T	T*	T
c.4457G>A	rs1805049	Exon 21	297.5	A	A	A*	A
c.6317T>C	rs6657250	Exon 32	168.6	T*	T	T	T
c.6506T>C	rs10864219	Exon 34	121.2	T*	T*	T*	T
c.7300+43C>T	rs41277206	Intron 38	56.7	C	C	C*	C
c.8559-2A>G		Intron 42		G	G	G	A/G
c.8656C>T	rs41277200	Exon 43	0.067	C*	C	C	C
c.9343A>G	rs56032526	Exon 47	39.9	A*	A	A	A
c.9595A>G	rs4129843	Exon 49	64	A*	A	A	A
c.10232A>C	rs10864198	Exon 52	91.1	C	C	C*	C
c.10388-27T>C	rs7518466	Intron 52	94.9	C	C	C*	T/C
c.11231+45C>T	rs17025373	Intron 57	118.3	C*	C*	C	C
c.11504C>T	rs11120616	Exon 59	134.7	C	C	C	C
c.11602A>G	rs35309576	Exon 60	136.4	A	A	A	A
c.11711+71A>T	rs6694510	Intron 60	136.6	T	T	T*	A/T
c.12066+73A>G	rs78380529	Intron 61	149.9	A	A*	A	A
c.12612A>G	rs2797235	Exon 63	202.6	G*	A	G	G
c.12666A>G	rs2797234	Exon 63	202.6	A	A	A	A
c.13191G>A	rs2009923	Exon 63	203.2	G*	A	G	G

Abbreviation: AL, allele.

Nucleotides described in bold italic style denote that they are different from the others.

Asterisks above nucleotides indicate that segregation analysis was performed to determine which of the two nucleotides exist on the c.8559-2G allele.

*For patient C237, segregation analysis was not performed because samples from family members were not available.

novel. As one of these mutations had been previously identified in Scandinavian patients,²⁰ all of the mutations found in this study were different from the 14 mutations we previously identified. In total, we have identified 23 mutations in 15 of 19 patients, of which 19 were novel. Four mutations, which had been identified in non-Japanese populations, did not include p.Glu767fs, the most prevalent mutation in Caucasians that accounts for ~30% of mutated alleles.¹⁸⁻²¹ These results indicate that the mutation spectrum for *USH2A* among Japanese patients largely differs from Caucasian, Jewish and Palestinian patients.^{12,18-21,26,29-32} In spite of this difference, the frequency of Japanese patients carrying *USH2A* mutations in *USH2* (79%) is similar to that of the above-mentioned populations.^{18-20,30,32} For these reasons, mutation screening for *USH2A* is a highly sensitive method for diagnosing *USH2*, but mutation screening for the p.Glu767fs mutations is not effective among Japanese patients.

In this study, we did not identify the c.8559-2A>G splicing mutation, which we previously reported as a possible frequent mutation in Japanese *USH2* patients. SNP analysis for the region surrounding c.8559-2 for the c.8559-2G (mutated) and c.8559-2A (non-mutated) alleles was performed on 15 patients. For the c.8559-2G alleles, we identified the same haplotype pattern over a long range from exon 2 to exon 52 (at least 635 kb) in all four c.8559-2A>G patients; however we did not observe such a haplotype pattern for the c.8559-2A alleles. This indicates that the 635-kb region including c.8559-2A>G is in linkage disequilibrium and strongly suggests that the mutation originated from a common ancestor. In three patients, except for patient C237, the common haplotype region was even

longer (at least 694 kb from exon 2 to intron 61). It is quite possible that the c.8559-2G allele of patient C237 also has the same haplotype pattern with that of the other three patients from exon 2 to intron 61; however, we could not examine this in this patient. If that is the case, the 694-kb linkage disequilibrium region is common in all of the c.8559-2G alleles in this study.

It may be worth describing that the four c.8559-2A>G patients were born in western Japan. A possible reason why we did not find the splicing mutation in this study may be that the nine patients analyzed in the present study are mostly from eastern Japan (Figure 1c). Even though the number of patients studied was small, these findings may suggest that the mutation is distributed mainly in western Japan. The fact that c.8559-2A>G was also detected in two Chinese patients suggests the possibility that the mutation occurred in an ancient common ancestor.³³ Further analysis is necessary to obtain a more precise mutation spectrum of *USH2A* in the Japanese.

In conclusion, mutation screening of *USH2A* elucidated nine mutations in seven of nine patients, confirming that mutation screening of *USH2A* is effective for the early diagnosis of *USH2* and the mutation spectrum of Japanese patients differs from the spectra of various ethnicities, including Caucasian, Jewish and Palestinian. Haplotype analysis of the c.8559-2A>G allele indicated that it originated from an ancestral mutational event and the mutation was likely to be distributed mainly in western Japan. Most of the patients involved in this study came from eastern Japan, which contributed to the absence of c.8559-2A>G in this study. Further analysis is necessary to obtain a more precise mutation spectrum of *USH2A* in the Japanese.

Table 5 *USH2A* haplotype patterns of c.8559-2A alleles (Genotypes of the patients are shown in Table 1 and Supplementary Table 2)

Nucleotide nomenclature	C696		C112		C644		C552		C187 ^a		C185	C406 ^a		C712		C116		C152 ^b		C452 ^b		C557 ^b		C237 ^{a,b}		C212 ^a		C332	
	AL1	AL2	AL1	AL2	AL1	AL2	AL1	AL2		AL1		AL1	AL2	AL1	AL2	AL1	AL2	AL1	AL2	AL2								AL1	
c.373A>G	G	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A/G	A	A	A	G	A	A	A	G	A	A	A	A	A	A	A	A	
c.504G>A	A	A	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G/A	G	G	G	A	G	G	G	A	G	G	A	G	G	G	G	G	
c.1419C>T	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C/T	C	C	C	T	C	T	T	T	T	C	C	C	C	C	C	C	
c.1644+34C>A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	A	A	C	A	C	C	C	C	A	A	A	A	A	A	A	
c.3157+35A>G	G	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A/G	A	A	A	G	A	G	A	G	A	G	A	A	A	A	A	A	
c.3812-8T>G	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T/G	T	T	T	G	T	T	T	G	T	T	G	T	T	T	T	T	
c.4457G>A	G	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	G/A	A	A	A	G	A	G	A	G	A	G	A	A	A	A	A	A	
c.6317T>C	T	T	T	T	C	C	C	C	C	T/C	C	C	T/C	C	C	T	C	C	C	C	C	C	T	T	T	T	T/C	T	
c.6506T>C	C	C	C	C	C	C	C	T	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	T	C	C	C							
c.7300+43C>T	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	T	C	C	C	C	C	
c.8559-2A>G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A							
c.8656C>T	C	C	T	T	T	T	C	C	C	T	C	C	C	C	C	C	C	T	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
c.9343A>G	A	A	G	G	A	A	A	A	A	A	G	A/G	A	A	A	A	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	G
c.9595A>G	A	A	G	G	A	A	A	A	A	A	G	A/G	A	A	A	A	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	G
c.10232A>C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	A/C	C	C	C	C	C	C	C	C	A	C	A	C	A/C	C	C	C	
c.10388-27T>C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	T/C	C	C	C	C	C	C	C	C	T	T/C	T/C	T/C	T/C	T/C	T/C	T/C	C
c.11231+45C>T	T	T	T	T	C	T	T	C	C/T	C	C	C	C	T	T	T	T	T	T	T	T	C	C	C	C	C	C	C	
c.11504C>T	C	C	T	T	T	C	C	C	C	C	C	C	T	T	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
c.11602A>G	A	A	G	G	A	A	A	A	A	A	A	A/G	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
c.11711+71A>T	T	T	T	T	T	T	T	A	A/T	A	A	A/T	T	T	T	T	T	T	T	T	A	A	A	A	A	A	A	A	
c.12066+73A>G	A	A	A	A	A	A	A	A	A/G	A	A	A	A	A	A	G	G	A	A	G	A	G	A	A	A	A	A	A	
c.12612A>G	A	A	A	A	A	G	A/G ^c	A/G	G	A/G	G	A/G	G	G	A	A	A	A	A	A	G	G	G	G	G	G	G	A	
c.12666A>G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A/G	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A/G	A/G ^c	
c.13191G>A	A	A	A	A	A	G	A	G	G/A	A	G	G/A	G	G	A	A	A	A	A	A	G	G	G	G	G	G	G	A	

Abbreviation: AL, allele.

Nucleotides described in bold italic style denotes that they are different from that of c.8559-2G alleles ranging from c.373A>G to c.12066+73A>G shown in Table 4.

^aFor four patients (C187, C406, C237 and C212), segregation analysis was not performed because samples from family members were not available.

^bFor four patients (C152, C452, C557 and C237), the haplotypes for c.8559-2G alleles are shown in Table 4.

^cFor two single nucleotide polymorphisms (c.12612A>G on patient C552 and c.12666A>G on patient C332), genotyping was incomplete because both of the parents also had A/G alleles.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all the subjects who participated in this study. This work was supported by research grants from the Ministry of Labor and Welfare (Acute Profound Deafness Research Committee) and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (Young Scientists Grant B-22791589) in Japan.

- 1 Yan, D. & Liu, X. Z. Genetics and pathological mechanisms of Usher syndrome. *J. Hum. Genet.* **55**, 327–335 (2010).
- 2 Nuutila, A. Dystrophia retinae pigmentosa—dysacusis syndrome (DRD): a study of the Usher or Hallgren syndrome. *J. Genet. Hum.* **18**, 57–88 (1970).
- 3 Boughman, J. A., Vernon, M. & Shaver, K. A. Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J. Chronic Dis.* **36**, 595–603 (1983).
- 4 Grondahl, J. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clin. Genet.* **31**, 255–264 (1987).
- 5 Hope, C. I., Bunday, S., Proops, D. & Fielder, A. R. Usher syndrome in the city of Birmingham: prevalence and clinical classification. *Br. J. Ophthalmol.* **81**, 46–53 (1997).
- 6 Rosenberg, T., Haim, M., Hauch, A.-M. & Parving, A. The prevalence of Usher syndrome and other retinal dystrophy-hearing impairment associations. *Clin. Genet.* **51**, 314–321 (1997).
- 7 Spandau, U. H. & Rohrschneider, K. Prevalence and geographical distribution of Usher syndrome in Germany. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **240**, 495–498 (2002).
- 8 Kimberling, W. J. & Möller, C. Clinical and molecular genetics of Usher syndrome. *J. Am. Acad. Audiol.* **6**, 63–72 (1995).
- 9 Tsilou, E. T., Rubin, B. I., Caruso, R. C., Reed, G. F., Pikus, A., Hejtmancik, J. F. et al. Usher syndrome clinical types I and II: could ocular symptoms and signs differentiate between the two types? *Acta. Ophthalmol. Scand.* **80**, 196–201 (2002).

- 10 Pennings, R. J. E., Huygen, P. L. M., Orteri, D. J., Wagenaar, M., van Aarsen, A., Kremer, H. et al. Evaluation of visual impairment in Usher syndrome 1b and Usher syndrome 2a. *Acta. Ophthalmol. Scand.* **82**, 131–139 (2004).
- 11 Eudy, J. D., Weston, M. D., Yao, S., Hoover, D. M., Rehm, H. L., Ma-Edmonds, M. et al. Mutation of a gene encoding a protein with extracellular matrix motifs in Usher syndrome type IIa. *Science* **280**, 1753–1757 (1998).
- 12 van Wijk, E., Pennings, R. J., te Brinke, H., Claassen, A., Yntema, H. G., Hoefsloot, L. H. et al. Identification of 51 novel exons of the Usher syndrome type 2A (USH2A) gene that encode multiple conserved functional domains and that are mutated in patients with Usher syndrome type II. *Am. J. Hum. Genet.* **74**, 738–744 (2004).
- 13 Weston, M. D., Luijendijk, M. W., Humphrey, K. D., Moller, C. & Kimberling, W. J. Mutations in the VLGR1 gene implicate G-protein signaling in the pathogenesis of Usher syndrome type II. *Am. J. Hum. Genet.* **74**, 357–366 (2004).
- 14 Ebermann, I., Scholl, H. P., Charbel Issa, P., Becirovic, E., Lamprecht, J., Jurklics, B. et al. A novel gene for Usher syndrome type 2: mutations in the long isoform of whirlin are associated with retinitis pigmentosa and sensorineural hearing loss. *Hum. Genet.* **121**, 203–211 (2007).
- 15 Weston, M. D., Eudy, J. D., Fujita, S., Yao, S., Usami, S., Cremers, C. et al. Genomic structure and identification of novel mutations in usherin, the gene responsible for Usher syndrome type IIa. *Am. J. Hum. Genet.* **66**, 1199–1210 (2000).
- 16 Dreyer, B., Tranebjaerg, L., Brox, V., Rosenberg, T., Moller, C., Beneyto, M. et al. A common ancestral origin of the frequent and widespread 2299delG USH2A mutation. *Am. J. Hum. Genet.* **69**, 228–234 (2001).
- 17 Pennings, R. J., te Brinke, H., Weston, M. D., Claassen, A., Orteri, D. J., Weekamp, H. et al. USH2A mutation analysis in 70 Dutch families with Usher syndrome type II. *Hum. Mutat.* **24**, 185 (2004).
- 18 Aller, E., Jaijo, T., Beneyto, M., Najera, C., Oltra, S., Ayuso, C. et al. Identification of 14 novel mutations in the long isoform of USH2A in Spanish patients with Usher syndrome type II. *J. Med. Genet.* **43**, e55 (2006).
- 19 Baux, D., Larrieu, L., Blanchet, C., Hamel, C., Ben Salah, S., Vielle, A. et al. Molecular and in silico analyses of the full-length isoform of usherin identify new pathogenic alleles in Usher type II patients. *Hum. Mutat.* **28**, 781–789 (2007).
- 20 Dreyer, B., Brox, V., Tranebjaerg, L., Rosenberg, T., Sadeghi, A. M., Moller, C. et al. Spectrum of USH2A mutations in Scandinavian patients with Usher syndrome type II. *Hum. Mutat.* **29**, 451 (2008).

- 21 Yan, D., Ouyang, X., Patterson, D. M., Du, L. L., Jacobson, S. G. & Liu, X. Z. Mutation analysis in the long isoform of USH2A in American patients with Usher syndrome type II. *J. Hum. Genet.* **54**, 732–738 (2009).
- 22 Nakanishi, H., Ohtsubo, M., Iwasaki, S., Hotta, Y., Mizuta, K., Mineta, H. *et al.* Identification of 11 novel mutations in USH2A among Japanese patients with Usher syndrome type 2. *Clin. Genet.* **76**, 383–391 (2009).
- 23 Nakanishi, H., Ohtsubo, M., Iwasaki, S., Hotta, Y., Takizawa, Y., Hosono, K. *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).
- 24 Ng, P. C. & Henikoff, S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res.* **11**, 863–874 (2001).
- 25 Ramensky, V., Bork, P. & Sunyaev, S. Human non-synonymous SNPs: server and survey. *Nucleic Acids Res.* **30**, 3894–3900 (2002).
- 26 McGee, T. L., Seyedahmadi, B. J., Sweeney, M. O., Dryja, T. P. & Berson, E. L. Novel mutations in the long isoform of the USH2A gene in patients with Usher syndrome type II or non-syndromic retinitis pigmentosa. *J. Med. Genet.* **47**, 499–506 (2010).
- 27 Nakanishi, H., Ohtsubo, M., Iwasaki, S., Hotta, Y., Mizuta, K., Mineta, H. *et al.* Hair roots as an mRNA source for mutation analysis of Usher-syndrome causing genes. *J. Hum. Genet.* **55**, 701–703 (2010).
- 28 Dreyer, B., Tranebjaerg, L., Rosenberg, T., Weston, M. D., Kimberling, W. J. & Nilssen, O. Identification of novel USH2A mutations: implications for the structure of USH2A protein. *Eur. J. Hum. Genet.* **8**, 500–506 (2000).
- 29 Kaiserman, N., Obolensky, A., Banin, E. & Sharon, D. Novel USH2A mutations in Israeli patients with retinitis pigmentosa and Usher syndrome type 2. *Arch. Ophthalmol.* **125**, 219–224 (2007).
- 30 Auslender, N., Bandah, D., Rizel, L., Behar, D. M., Shohat, M., Banin, E. *et al.* Four USH2A founder mutations underlie the majority of Usher syndrome type 2 cases among non-Ashkenazi Jews. *Genet. Test* **12**, 289–294 (2008).
- 31 Sandberg, M. A., Rosner, B., Weigel-DiFranco, C., McGee, T. L., Dryja, T. P. & Berson, E. L. Disease course in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa due to the USH2A gene. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**, 5532–5539 (2008).
- 32 Ebermann, I., Koenekoop, R. K., Lopez, I., Bou-Khzam, L., Pigeon, R. & Bolz, H. J. An USH2A founder mutation is the major cause of Usher syndrome type 2 in Canadians of French origin and confirms common roots of Quebecois and Acadians. *Eur. J. Hum. Genet.* **17**, 80–84 (2009).
- 33 Dai, H., Zhang, X., Zhao, X., Deng, T., Dong, B., Wang, J. *et al.* Identification of five novel mutations in the long isoform of the USH2A gene in Chinese families with Usher syndrome type II. *Mol. Vis.* **14**, 2067–2075 (2008).

Supplementary Information accompanies the paper on Journal of Human Genetics website (<http://www.nature.com/jhg>)

Usher症候群の全国アンケート調査結果の検討

吉村 豪兼^{*}、岩崎 聡^{**}、中西 啓^{***}、西尾 信哉^{*}、岩佐陽一郎^{*}、
工 稜^{*,**}、宇佐美真一^{*}

^{*}信州大学医学部耳鼻咽喉科

^{**}信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座

^{***}浜松医科大学耳鼻咽喉科

Evaluation of a National Survey Study for Usher Syndrome

Hidekane Yoshimura^{*}, Satoshi Iwasaki^{**}, Hiroshi Nakanishi^{***}, Shinya Nishio^{*}, Yoh-ichiro Iwasa^{*}
Yutaka Takumi^{*,**}, Shin-ichi Usami^{*}

^{*} Department of Otolaryngology, Shinshu University School of Medicine

^{**} Department of Hearing Implant Sciences, Shinshu University School of Medicine

^{***} Department of Otolaryngology, Hamamatsu University School of Medicine

Usher syndrome is a major cause of genetic deafness and blindness. The standard classification of Usher syndrome recognizes three clinical types. The present state of Usher syndrome in Japan was evaluated by questionnaire including information on the number and the clinical types of patients diagnosed with the syndrome. We targeted 697 hospitals in which the Oto-Rhino-Laryngological Society of Japan approved as training facilities.

As a result, there were 111 cases reports. There were two possible reasons for this. The one was that the patients were not examined by any otolaryngologist, and the other was that they were not followed-up even if the patients presented themselves in otolaryngology department. In addition, the responders classified them into 15 patients with type 1, 27 patients with type 2, and 17 patients with type 3, but 52 patients (46.8%) were unclassified. We speculated that basis for the classification of Usher syndrome was ambiguous.

In order to achieve accurate classification, we thought that it is necessary to establish the database of Usher syndrome patients in cooperation with ophthalmologists.

Key words : hearing loss, retinitis pigmentosa, epidemiology

和文キーワード : 難聴, 網膜色素変性症, 疫学調査

論文要旨

Usher症候群は視聴覚障害を生じる疾患の代表であり、臨床症状により3つにタイプ分類されている。平成22年度より難治性疾患克服研究事業として「Usher症候群に関する調査研究」が全国13施設の共同研究で開始された。そこで我々は本症候群の実態把握のため全国アンケート調査を行った。

対象は日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設(697施設)とし、患者数、ならびにタイプ判定を質問

項目とした。

61.1%の施設より回答が得られたが、報告された患者数は111名に留まり、半数近くの52例(46.8%)がタイプ判定困難な症例であった。患者数が極端に少ない理由として、本症候群患者であっても耳鼻咽喉科を受診していない場合や、受診してもその後経過観察されていないことが考えられ、タイプ判定が困難な理由は分類基準の曖昧さと思われた。

より正確な実態把握をしていくためには眼科医との連

携とタイプ分類をどの施設でも容易にする統一された分類方法の工夫が必要と考えられた。

はじめに

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、1858年に von Graefeにより初めて報告¹⁾され、1914年に Usher が遺伝的側面についても言及し、「Usher 症候群」として報告した²⁾。その後、1945年に Lindenov により Usher 症候群は常染色体劣性遺伝形式であることが報告され³⁾、1959年には Hallgren が Usher 症候群には少なくとも 2つのタイプがあり、タイプの違いは原因遺伝子によるものと仮説を立てた⁴⁾。1977年に Davenport らにより難聴の程度や前庭機能障害の有無などの臨床症状により 4つのタイプに分類された⁵⁾。しかし、X連鎖劣性遺伝形式をとるとされたタイプ 4 症例は連鎖解析にて常染色体劣性遺伝形式であることが判明し⁶⁾、以後 Usher 症候群はタイプ 1～3 の 3つ

にタイプ分類されている。「Usher 症候群に関する調査研究班」による試案（平成 22 年度、表 1）によれば、タイプ 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」、タイプ 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」、タイプ 3 は「難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行する。」とされている。Usher 症候群の頻度は海外では国により多少の差はあるが、人口 10 万人あたり 3.0～6.2 人と報告されている（表 2）^{4), 7)～12)}。本邦における Usher 症候群の頻度はタイプ 1 の小児（19 歳以下）を対象にした 1978 年の大鳥らの報告¹³⁾では 10 万人あたり 0.6 人と極端に少ない結果であったが、2006 年の岩崎らの網膜色素変性症患者を対象とした自覚症状に基づいたアンケート調査¹⁴⁾では 10 万人あたり 6.7 人であり諸外国と類似した頻度が報告されている。しかし、本邦においては未だ Usher 症候群の頻度を含めた実態は

表 1 Usher 症候群診断基準（試案）（Usher 症候群に関する調査研究班による）

<p>1. 疾患の定義 遺伝子変異が原因で、両側性感音難聴と網膜色素変性症を併発する症候群。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。</p> <p>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）</p> <p>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）中枢性疾患、Auditory Neuropathy、伝音難聴が否定できる</p> <p>4. 疾患のタイプ分類 タイプ 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。 タイプ 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。 タイプ 3：難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。</p> <p>5. 治療 網膜色素変性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、先天性重度難聴を呈するタイプ 1 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な聴取能の向上が可能である。中等度～重度の難聴となるタイプ 2、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、聴取能の向上が可能である。</p>
--

表2 Usher症候群の頻度とタイプ別割合に関する報告

著者 (報告年)	国	頻度	タイプ1	タイプ2	タイプ3	非典型例
Hallgren (1959) ⁴⁾	スウェーデン	3.0	—	—	—	—
Nuutila (1970) ⁷⁾	フィンランド	3.0	—	—	—	—
Boughman (1983) ⁸⁾	アメリカ	4.4	—	—	—	—
Grøndahl (1987) ⁹⁾	ノルウェー	3.6	50.0%	36.0%	14.0%	—
Pakarinen (1995) ¹⁵⁾	フィンランド	—	34.5%	12.2%	13.0%	40.2%
Rosenberg (1997) ¹⁰⁾	デンマーク	3.8	39.3%	57.3%	3.4%	—
Hope (1997) ¹¹⁾	イギリス	6.2	33%	47%	20%	—
Spandau (2002) ¹²⁾	ドイツ	6.2	17.7%	82.3%	0%	—
大島ら (1978) ¹³⁾	日本	0.6	—	—	—	—
岩崎ら (2006) ¹⁴⁾	日本	6.7	—	—	—	—

頻度は人口10万人あたりの人数を示す。

分かっていない。

平成22年度より難治性疾患克服研究事業として「Usher症候群に関する調査研究」が全国13施設の共同研究で開始され、Usher症候群患者の疫学、臨床像および治療法の調査と、診断基準および治療指針の策定がすすめられている。そこでまず我々は平成22年度に、Usher症候群の実態把握として、日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設を受診した本症候群患者の概数把握を試みた。本論文では調査結果、および調査により判明した今後の課題につき検討する。

対象と方法

調査の対象は、日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設一覧（平成22年版）をもとに、全国の大学病院（分院含む）114施設、ならびに地域の基幹病院583施設の、合計697施設とした。対象施設に調査の趣旨を説明し協力を求める文章とアンケートを記載した葉書を郵送し、添付した返信用葉書により回収した。調査期間は2006年1月1日～2010年12月31日とした。

本調査の質問事項はUsher症候群に対する診療実態を把握することを目的に、①各施設を受診したUsher症候群の患者数（新患、再来患者のすべて）、ならびに②患者それぞれの「Usher症候群に関する調査研究班」の試案（表1）に基づいたタイプ判定の2項目とした。該当患者がない場合は「0例」と記載、またタイプ判定が困難な場合は「分類不明」としてもらった。回答施設や回答者を同定するための施設名、回答者名、連絡先の記載は任意とした。

結果

郵送した697通（当施設含む）のうち最終的に426通の回答が寄せられた（回収率：61.1%）。調査用紙において回答施設名や、回答者自身に関する情報は匿名でも可としたが、426通すべてで記載されていた。

回答施設は、大学病院（分院含む）が85施設（送付施設中74.6%）、地域基幹病院が341施設（同58.5%）であった（表3）。患者報告施設は、大学病院（分院含む）が26施設（回答施設中22.8%）、地域の基幹病院が8施設（同1.4%）であった（表3）。また返信のなかった都道府県はなかったが、患者報告施設は23都道府県にわたり、地方別にみると表4の結果であった。

患者報告は111名（34施設）であった。大学病院（分院含む）は94名（26施設）であるのに対し、地域基幹病院は17名（8施設）の報告があった（図1）。内訳はタイプ1が15名、タイプ2が27名、タイプ3が17名、分類不明が52名であった。またタイプ判定できた症例の中で、タイプ1は25.4%、タイプ2は45.8%、タイプ3は28.8%であった（図2）。

表3 回答施設属性によるアンケート調査結果

	送付施設数	回答施設数	患者報告施設数
大学（分院含む）	114	85 (74.6%)	26 (22.8%)
地域基幹病院	583	341 (58.5%)	8 (1.4%)
合計	697	426 (61.1%)	34 (4.9%)

表 4 回答施設数、患者報告施設数、および症例報告数の地方別分布

地方名	回答施設数	患者報告施設数	症例報告数
北海道地方	20	0	0
東北地方	35	2	5
関東地方	115	13	37
中部地方	78	5	28
近畿地方	87	5	26
中国地方	33	5	6
四国地方	18	1	1
九州地方	40	3	8
合計	426	34	111

考 察

Usher 症候群は聴覚・視覚の重複障害を呈する代表的疾患であり、日常生活には特別な支援が必要である。しかし本邦で Usher 症候群の研究を進める上で、その有病率や発生動向は未だ明らかとは言えないのが現状である。本研究では、本邦における Usher 症候群の診断の現状を明らかにし、患者数を可能な限り実数に近い形で把握したいという目的で、全国の日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設に対して調査を行った。調査にあたっては、Usher 症候群に関する調査研究班による診断基準(試案)を参考にした。なお、今回の調査は Usher 症候群の疾患概念を「感音難聴に網膜色素変性症を伴う疾患」としており、頻度は少ないが他の視聴覚障害を呈する疾

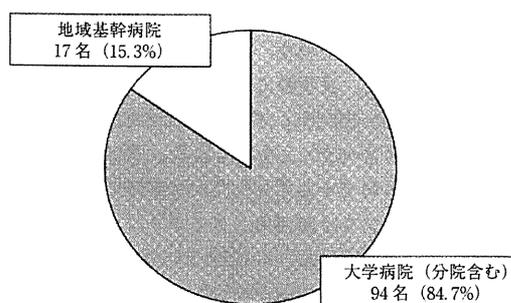


図 1 患者報告施設の属性
属性は大学病院 (分院含む)、地域基幹病院に分類した。

患 (Refsum 症候群、Alstrom 症候群、Cockayne 症候群など) が鑑別されていない可能性もある。しかし詳細な調査は二次調査で行うこととし、今回は広く患者数を把握することに努めた。

結果として、回答総数は配布数の半数を超え、郵送調査としては高い回収率 (61.1%) であった。回答施設は大学病院 (分院含む) と地域基幹病院と比較して回収率に著明な差はみられなかった (表 3)。患者報告は 111 名であったが、施設に関しては大学病院 (分院含む) が 94 名 (84.7%)、地域基幹病院が 17 名 (15.3%) であり (図 1)、現在のところ Usher 症候群患者は大学病院 (分院含む) でより多く経過観察されているようである。地方別のデータ (表 4) に関しては地域によっては対象人数が少ないため、地域ごとの比較は困難であると思われたが、広く全国から患者報告があったことは今後の二次調査を行うにあたって大変有意義な調査であったと考え

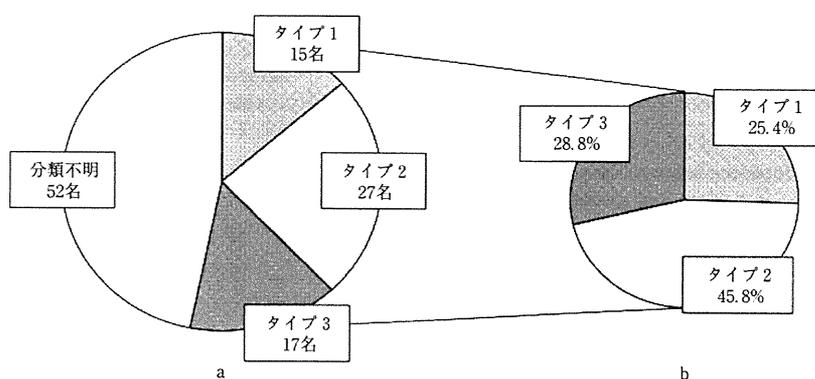


図 2 タイプ別報告症例数・頻度

a : タイプ別報告症例数
b : タイプ分類できた症例でのタイプ別頻度

る。

これまで報告された頻度、およびタイプ別割合の結果を表2にまとめた。表現型によるタイプ分類の割合はタイプ1で17.7%～50.0%、タイプ2で12.2%～82.3%、タイプ3では0%～20%となっており、国により大きなばらつきがみられている^{10)～12), 15)}。本調査ではタイプ1は25.4%、タイプ2は45.8%、タイプ3は28.8% (図2b)であり、諸外国と大きく相違ない頻度と思われた。しかし、判定できない症例が46.8%であり、この結果は分類基準の曖昧さが原因と思われた。Usher症候群のタイプ分類に関する報告の中から、症状(あるいは表現型)における記載を表5にまとめた。タイプ1では難聴については先天性の高度～重度難聴¹⁶⁾、前庭機能障害がみられる^{6), 12)}との記述でほぼ統一されていたが、検査内容(温度刺激検査など)の記載はないものがほとんどであった。また“balance deficiency”といった記述¹⁷⁾もあり、前庭機能についての検査、もしくはめまいの訴えのいずれに基づいた判定なのか迷う表現が多かった。またタイプ2では前庭機能は正常であるという表現で統一されていた^{12)～16)}が、難聴は発症時期、重症度、および聴力像において表現がさまざまであった^{11), 12), 16)～18)}。さらにタイプ3では進行する難聴⁶⁾との記述は統一されていたが、発症時期¹⁹⁾、および前庭機能障害の進行の有無も含めて記述にばらつきがあり^{20)～22)}、一部¹⁵⁾を除いて難聴の進行の定義を記述しているものはなかった。曖昧さを解消するために、また本邦でUsher症候群の実態調査を進めて行くにあたり、どの施設でも統一されたタイプ

分類が可能になるような方法を考えていく必要があると思われた。

今回の調査結果は日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設を5年間に受診した患者数を示すものであり、「耳鼻咽喉科で経過観察されているUsher症候群の患者概数」と言い換えることもできる。岩崎らは本邦のUsher症候群患者の頻度としては10万人あたり6.7人と報告している¹⁴⁾が、本研究においてはわずか111名しか把握することができなかった。患者数が極端に少ない理由として、まずUsher症候群患者であっても耳鼻咽喉科を受診していない場合が挙げられる。タイプ2、3の患者では眼科を受診しても難聴が軽度～中等度であれば補聴器を使用せず、必ずしも耳鼻咽喉科を受診しない場合があるとされる¹⁴⁾。当院では網膜色素変性症患者は全例当科に紹介してもらい、聴力検査を実施している。難聴を認めた患者に対しては、了解の上遺伝子検査、前庭機能検査(重心動揺検査、温度刺激検査)を施行している。その結果、難聴の自覚のない患者の中に聴力検査で初めて聴力障害が指摘された症例もあり、より多くのUsher症候群患者を診断することができている(岩崎ら、投稿中)。

もう一つの原因として耳鼻咽喉科を受診してもその後経過観察されていないことが考えられる。従来はUsher症候群患者に対する耳鼻咽喉科の診断・治療に対する介入の選択肢が乏しく、ほとんどの症例で定期的経過観察ができていなかったと思われる。診断では、近年遺伝子検査が盛んになっており、Usher症候群においても現在

表5 Usher症候群タイプ分類の報告で、難聴と前庭機能に関する記述

	難 聴	前庭機能
タイプ1	・ congenital severe to profound hearing loss ¹⁶⁾	・ vestibular areflexia ⁶⁾ ・ no vestibular response ¹²⁾ ・ balance deficiency ¹⁷⁾
タイプ2	・ congenital non-progressive moderate to severe hearing loss which is milder in the low frequencies ¹¹⁾ ・ congenital mild to severe hearing loss ¹²⁾ ・ congenital moderate to severe hearing loss ¹⁶⁾ ・ moderate to severe hearing impairment that is in most cases stable ¹⁷⁾ ・ congenital, moderate to severe, high frequency sloping hearing impairment ¹⁸⁾	・ regular vestibular response ¹²⁾ ・ normal vestibular function ¹⁶⁾
タイプ3	・ progressive hearing loss ⁶⁾ ・ congenital or early onset progressive hearing loss ¹⁹⁾	・ viable vestibular function ²⁰⁾ ・ progressive vestibular loss ²¹⁾ ・ with or without vestibular impairment ²²⁾

までに9種の原因遺伝子(タイプ1: MYO7A、USH1C、CDH23、PCDH15、USH1G、タイプ2: USH2A、GPR98、WHRN、タイプ3: CLRN1)が明らかになっている²¹⁾。アメリカやヨーロッパなどにおいては遺伝子検査が普及し、最近では唾液から抽出したDNAサンプルに対し、マイクロアレイ法を用いてUsher症候群のスクリーニング検査を行い、早期診断の報告がなされている²¹⁾。しかし難聴の原因遺伝子において日本人で見出される変異は欧米人に見出される変異部位と大きく異なっていることが明らかとされており、これは創始者効果によるものであることが証明されている²³⁾。よってUsher症候群に関しても本邦での遺伝子検査が必須であると思われる。本邦では現在までにUsher症候群患者でMYO7A、CDH23、USH2Aの遺伝子変異が報告されており^{24)~26)}、今後も更に遺伝子診断とそのスクリーニング検査により診断率が向上すると考えられる。

また治療は、従来先天性高度~重度感音難聴を呈するタイプ1患者は、従来補聴器を使用し、聾学校へ通学するという選択肢しかなかったと思われる。しかし最近では新生児聴覚スクリーニングにより難聴が早期に発見され、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²⁷⁾。現在までに人工内耳埋め込み術を施行された乳幼児の中にタイプ1患者が含まれている可能性はあると思われる。このような症例では将来的に視覚障害が進行することが予想され、人工内耳による聴覚活用の有用性がコミュニケーション手段としてより重要になってくることが考えられる。今後遺伝子検査により早期にUsher症候群の診断が可能になれば、補聴器や人工内耳による適切な治療方法を考える上で貴重な情報となる可能性がある。

Usher症候群の疫学調査において、ヨーロッパではデータベースに登録されている患者、また患者の会から患者抽出を行っている。また本邦においてもプリオン病ではサーベイランスが開始され全国を10のブロックに分け、各ブロックに委員が配置されて全例調査が行われている²⁸⁾。また稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、表皮水疱瘡、膿疱性乾癬)では難治性疾患克服研究事業治療研究対象疾患の医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票により各都道府県から厚生労働省にオンラインでデータが集積され、データベース化されている。Usher症候群においてより正確な実態把握をしていくためには、上記手段を参考にデータベース作成していくことが緊要である。またその際は眼科医と連携し共同研究の協力体制構

築が必要とも考える。

まとめ

- ・日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設(全国697施設)を対象にUsher症候群に関するアンケート調査に基づいた初めての全国実態調査を行った。
- ・耳鼻咽喉科においては大学病院(分院含む)にて経過観察されていることが多いことが明らかとなった。
- ・タイプ分類に関して容易にどの施設でも統一された分類が可能となる方法を工夫する必要があると思われる。
- ・Usher症候群をより実数に近い形で把握するためには、患者データベースの作成が必要と考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、アンケート調査へご協力いただいた日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設に謝意を表します。

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究助成により行われた。

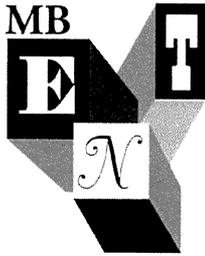
参考文献

- 1) Von Graefe A.: Exceptionelles Verhalten des Gesichtsfeldes bei pigmentenartung der netzhaut. Von Graefe's Arch Ophthalmol 4: 250-253, 1858.
- 2) Usher CH.: On the inheritance of retinitis pigmentosa, with notes of cases. R Lond Ophthalmol Hosp Rep 19: 130-236, 1914.
- 3) Lindenov H.: The Etiology og Deaf-Mutism, with Special Reference to Heredity. Op Ex Domo Biol Hered Hum 8: 1-268, 1945.
- 4) Hallren B.: Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness, vestibulo-cerebellar ataxia and mental abnormality in a proportion of cases. A clinical and genetic statistical study. Acta Psychiatr Neurol Scand 34 (suppl 138): 1-101, 1959.
- 5) Davenport SLH, Omenn GS.: The heterogeneity of Usher Syndrome. Amsterdam Excerpta Media Foundation. International Congress ser abstr 215: 87-88, 1977.
- 6) Kimberling WJ, Moller C.: Clinical and molecular genetics of Usher syndrome. J Am Acad Audiol 6: 63-72, 1995.
- 7) Nuutila A.: Dystrophia retinae pigmentosa-

- dysacusis syndrome (DRD) : a study of the Usher or Hallgren syndrome. *J Genet Hum* 18 : 57-88, 1970.
- 8) Boughman JA, Vernon M, Shaver KA. : Usher syndrome : definition and estimate of prevalence from two high-risk populations. *J Chron Dis* 36 : 595-603, 1983.
- 9) Grøndahl J. : Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. *Clin Genet*. 31 : 255-264, 1987.
- 10) Rosenberg T, Haim M, Hauch A, et al. : The prevalence of Usher syndrome and other retinal dystrophy-hearing impairment associations. *Clin Genet* 51 : 314-321, 1997.
- 11) Hope CI, Bunday S, Proops D, et al. : Usher syndrome in the city of Birmingham-prevalence and clinical classification. *Br J Ophthalmol* 81 : 46-53, 1997.
- 12) Spandau UH, Rohrschneider K. : Prevalence and geographical distribution of Usher syndrome in Germany. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 : 495-498, 2002.
- 13) 大鳥利文、法 貴隆、越智信行、須田秩史、羽白多恵子、他 : Usher 症候群についての眼科的研究. *臨眼* 32 : 423-430, 1978.
- 14) 岩崎 聡、橋本泰幸、浜田 登、渡邊高弘、名倉三津佳、他 : 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.
- 15) Pakarinen L, Karjalainen S, Simola KOJ, et al. : Usher's syndrome type 3 in Finland. *Laryngoscope* 105 : 613-617, 1995.
- 16) Kimberling WJ, Moller CG, Davenport SL, et al. : Usher syndrome : clinical findings and gene localization studies. *Laryngoscope* 99 : 66-72, 1989.
- 17) El-Amraoui A, Petit C. : Usher I syndrome: unravelling the mechanisms that underlie the cohesion of the growing hair bundle in inner ear sensory cells. *J Cell Sci* 118 : 4593-4603, 2005.
- 18) Cohen M, Bitner-Glindzicz M, Luxon L. : The changing face of Usher syndrome : clinical implications. *Int J Audiol* 46 : 82-93, 2007.
- 19) Bonnet C, Grati M, Marlin S, et al. : Complete exon sequencing of all known Usher syndrome genes greatly improves molecular diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 11 : 21, 2011.
- 20) Cremers FP, Kimberling WJ, Külm M, et al. : Development of a genotyping microarray for Usher syndrome. *J Med Genet* 44 : 153-160, 2007.
- 21) 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.
- 22) Ebermann I, Wilke R, Lauhoff T, et al. : Two truncating USH3A mutations, including one novel, in a German family with Usher syndrome. *Mol Vis* 30 (13) : 1539-1547, 2007.
- 23) Usami S, Wagatsuma M, Fukuoka H, et al. : The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 128 : 446-454, 2008.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 宇佐美真一 : 難聴の遺伝子診断. *日本臨床* 69 : 357-367, 2011.
- 28) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. : Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133 : 3043-3057, 2010.

論文受付 23年10月26日
論文受理 24年2月15日

別刷請求先 〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1
信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室 吉村 豪兼



◆特集・知っておきたい耳鼻咽喉科領域における症候群 眼症状を伴うもの

工 穰*

Abstract 耳鼻咽喉科疾患における眼症状合併率は少なくなく、特に難聴児では眼科異常合併率が40~60%と高く、コミュニケーション手段の習得に大きな影響を及ぼす。感音難聴に網膜色素変性症を伴う Usher 症候群、感音難聴に虹彩色素異常などを伴う Waardenburg 症候群、進行性感音難聴と腎障害および水晶体異常などを伴う Alport 症候群、進行性感音難聴に偽網膜膠腫や精神発達遅滞を伴う Norrie 病などが難聴との関連が深い症候群として挙げられる。

Key words Usher 症候群(Usher syndrome)、網膜色素変性症(retinitis pigmentosa)、Waardenburg 症候群(Waardenburg syndrome)、虹彩色素異常(iris heterochromia)、Alport 症候群(Alport syndrome)、円錐水晶体(lenticonus)、Norrie 病(Norrie disease)

はじめに

日常の耳鼻咽喉科診療において、その解剖学的・神経学的理由から眼症状を伴う場合は少ない。最近の大規模な論文検索によると、特に難聴児における眼科異常合併率が40~60%と高く、コミュニケーション手段の習得に大きな影響を及ぼすとともに、生活のQOLを大きく低下させているとされている¹⁾²⁾。よって本稿では難聴との関連が深い下記症候群を中心に解説する。

Usher 症候群

1. 疾患概念

感音難聴に網膜色素変性症を伴う常染色体劣性遺伝性疾患であり、盲聾患者の約半数を占める最多の疾患である³⁾。

2. 歴史

「感音難聴に網膜色素変性症を伴う疾患」として1858年に von Graefe により初めて報告され⁴⁾、1914年に Usher が遺伝的側面についても言及し、「Usher 症候群」として報告した⁵⁾。その後、1945

年に Lindenov により Usher 症候群は常染色体劣性遺伝形式であることが報告され⁶⁾、1959年には Hallgren が Usher 症候群には少なくとも2つのタイプがあり、タイプの違いは原因遺伝子によるものと仮説を立てた⁷⁾。1977年に Davenport らにより難聴の程度や前庭機能障害の有無などの臨床症状により4つのタイプに分類された⁸⁾。しかし、X連鎖劣性遺伝形式をとるとされたタイプ4症例は連鎖解析にて常染色体劣性遺伝形式であることが判明し⁹⁾、以後 Usher 症候群はタイプ1~3の3つにタイプ分類されている。

3. 頻度

海外の報告で人口10万人あたり3.0~6.2人と報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。本邦では岩崎らの網膜色素変性症患者を対象とした自覚症状に基づいたアンケート調査で、人口10万人あたり6.7人であり諸外国と類似した頻度が報告されている¹²⁾。

4. 診断

難聴の程度や前庭機能障害の有無などの臨床症状により、以下のタイプ1~3の3つに分類されている¹³⁾。

* Takumi Yutaka, 〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室, 准教授

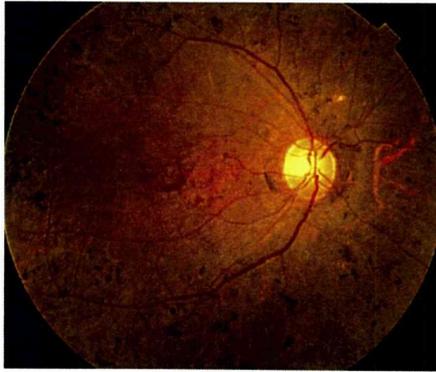


図 1. 網膜色素変性症進行例の眼底写真
(日本眼科学会 HP より引用)

タイプ 1: 幼少期より高度難聴および前庭機能障害を呈する。視覚症状は 10 歳前後より生じる。

タイプ 2: 若年期より高音漸傾型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。前庭機能障害を伴わない例が多い。

タイプ 3: 難聴、前庭機能障害、視覚症状とも思春期以降に生じ、徐々に進行。

タイプ 1 の小児の歩行開始は通常よりも遅れる場合が多く、およそ 18ヶ月齢～2歳とされている。より年長児で「ごちなく」見える場合があり、予期せぬ損傷を負うことが多い。また、自転車に乗ったり、スポーツをするといったような平衡感覚を要する活動に困難を要することもある。網膜色素変性症は網膜の進行性、両側性、左右対称性

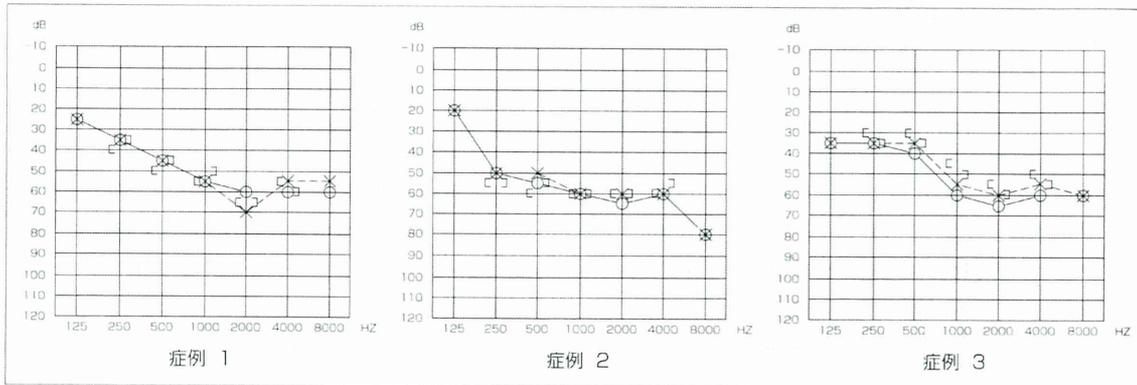


図 2. Usher 症候群タイプ 2 の 3 症例 (30 歳, 42 歳, 27 歳) の初診時聴力像
初診時年齢が異なっても聴力像は類似している (文献 16-図 1 より改変して引用)

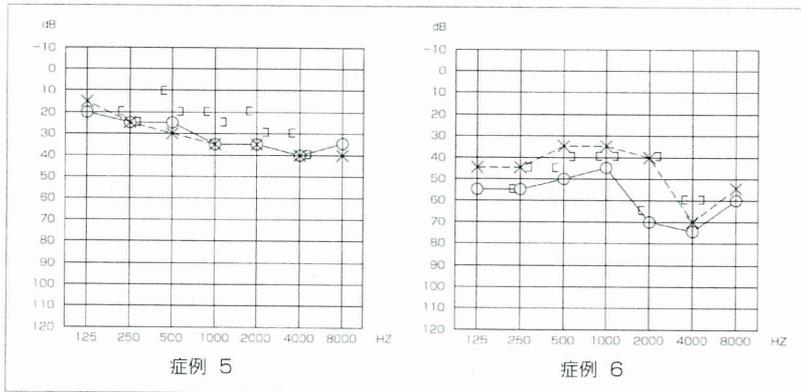


図 3.
Usher 症候群タイプ 3 の 2 症例 (30 歳および 70 歳) の初診時聴力像
初診時年齢が高い方が進行した難聴を呈している (文献 16-図 1 より改変して引用)

の変性であり、周辺から発症する(図1)。まず杆細胞(暗順応状態で活性化する光受容器)が最初におかされ、初期徴候である夜盲と視野狭窄(トンネル視)を引き起こす。これが重症化して気づかれるようになるまで、非症候群性難聴と誤診される場合が多い。その後徐々に錐体細胞(明順応状態で活性化する光受容器)もおかされ、視野狭窄が進行する¹⁴⁾。視野喪失の速度と程度は家系内でも家系によっても様々であり、30~40歳のタイプ1患者では、通常視野は5~10°である。年ごとに視覚障害は著しく増悪するが、完全失明に至ることはあまりない¹⁵⁾。タイプ2,3は難聴も軽度であり、必ずしも耳鼻咽喉科を受診するとは限らないため、その報告は少ない¹⁶⁾。タイプ2の難聴はほとんど進行しないとされている(図2)が、難聴が進行する非典型的臨床像を示す症例も報告されており¹⁷⁾、遺伝子検査を行う上でも特に注意が必要である。タイプ3の難聴は思春期以降徐々に進行するとされているが、網膜色素変性症の診断が遅れる場合もあり、特発性難聴などとして経過観察されている症例も存在すると考えられる(図3)。

さらに現在までに9種の原因遺伝子が同定されている(表1)。

タイプ1: *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G*

タイプ2: *USH2A*, *GPR98*, *WHRN*

タイプ3: *USH3A*

本邦でも Usher 症候群患者で *MYO7A*, *CDH23*, *USH2A* の遺伝子変異が報告されており、今後も更に遺伝子診断が行われることが期待される^{17)~20)}。

5. 治療

聴覚障害に対しては、先天性高度難聴を呈するタイプ1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。タイプ2,3患者では難聴が軽度~中等度であれば補聴器を使用せず、必ずしも耳鼻咽喉科を受診しない場合があるとされるため¹²⁾、難聴の自覚の有無にかかわらず網膜色素変

表 1. Usher 症候群の原因遺伝子
タイプ1

サブタイプ	遺伝子座	原因遺伝子
USH1A	(14q32)	non existent
USH1B	11q13.5	<i>MYO7A</i>
USH1C	11p15.1	<i>USH1C</i>
USH1D	10q22.1	<i>CDH23</i>
USH1E	21q21	unknown
USH1F	10q21.1	<i>PCDH15</i>
USH1G	17q25.1	<i>USH1G</i>
USH1H	15q22-23	unknown

タイプ2

サブタイプ	遺伝子座	原因遺伝子
USH2A	1q41	<i>USH2A</i>
USH2B	3p23-24.2	unknown
USH2C	5q14.3	<i>GPR98</i>
USH2D	9q32	<i>WHRN</i>

タイプ3

サブタイプ	遺伝子座	原因遺伝子
USH3A	3q25.1	<i>USH3A</i>
USH3B	20q	unknown

(<http://hereditaryhearingloss.org/>と文献 17-表 4 を改変して引用)

性症に罹患した患者の聴力検査を行うことが望ましい。聴力に応じて補聴器・人工内耳を装用することで、聴取能の向上が可能である。

一方、網膜色素変性症に対しては有効な治療法は確立されておらず、対症的に遮光眼鏡の使用、ビタミン A などの内服、循環改善薬による治療などが行われているが、その効果は限定的である。米国では毛様体神経栄養因子(ciliary neurotrophic factor: CNTF)投与による臨床治験(フェーズⅡ)が行われている²¹⁾。またごく最近、*MYO7A* 遺伝子変異によるタイプ1B(前述)に対し、LentiVector[®]遺伝子導入技術を用いた UshStat[®]による遺伝子治療が米国 FDA の臨床治験認可(フェーズⅠ/Ⅱa)となった。遺伝子治療による Usher 症候群の根本的治療に期待が高まっている。

6. 追記

Usher 症候群は聴覚・視覚の重複障害となるため、日常生活に多大な支障をきたす。よって QOL

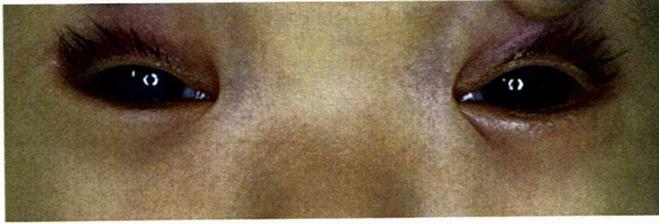


図 4. Waardenburg 症候群タイプ 1 症例の虹彩色素異常(右眼)と内眼角外側偏位

表 2. Waardenburg 症候群のサブタイプ分類

サブタイプ	1	2(A~D)	3(Klein-WS)	4(Shah-WS)
遺伝形式	常優	常劣	常優	常優/常劣
原因遺伝子	<i>PAX3</i>	<i>MITF</i> , <i>SNAI2</i> 他	<i>PAX3</i>	<i>EDNRB</i> , <i>EDN3</i> , <i>SOX10</i>
難聴	(+)	(+)	(+)	(+)
内眼角外側偏位	(+)	(-)	(+)	(-)
頭蓋顔面奇形	(+)	(+)	(+)	(+)
色素異常	(+)	(+)	(+)	(+)
筋骨異常	(-)	(-)	(+)	(-)
Hirschsprungs 病	(-)	(-)	(-)	(+)
精神発達遅滞	(-)	(-)	(-)	(+)

(<http://hereditaryhearingloss.org/>と文献 27-Table 1 を改変して引用)

向上のためには特別な支援が必要であり、実態調査や診断基準、治療指針策定を目的に、平成 22 年度より難治性疾患克服研究事業として「Usher 症候群に関する調査研究」(研究代表者:宇佐美真一)が全国 13 施設の共同研究で開始されている¹¹⁾。

Waardenburg 症候群

1. 疾患概念

感音難聴に皮膚や毛髪、虹彩などの色素異常を伴う遺伝性疾患(図 4)であり、常染色体優性および劣性遺伝のいずれの場合もある。内眼角外側偏位や上肢奇形、Hirschsprung 病、精神発達遅滞などの随伴症状によってタイプ分類がなされている²²⁾。

2. 歴史

1951 年、オランダの眼科医であった Waardenburg によって難聴、虹彩色素異常、前頭部の限局白髪、内眼角・涙点の外側偏位などを有する症候群として報告され²³⁾、後日これにちなんで Waardenburg 症候群(タイプ 1)と名付けられた。1971 年に内眼角外側偏位を伴わないタイプ 2 が報告され²⁴⁾、その後上肢の異常を伴うタイプ 3(Klein-Waardenburg syndrome)²⁵⁾、Hirschsprung 病を

伴うタイプ 4(Waardenburg-Shah syndrome)²⁶⁾が報告されている。

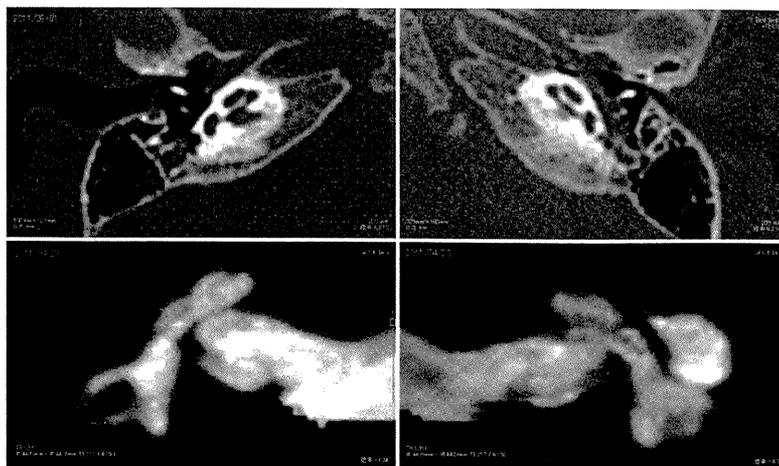
3. 頻度

これまでの報告では、一般的に 1/32,400~42,000 人の確率で発症すると報告されており、また先天難聴児の 1~3% に認めるとされている²⁷⁾²⁸⁾。

4. 診断

遺伝形式や随伴症状の種類によって、以下のタイプ 1~4 の 4 つに分類されており(表 2)²⁷⁾、タイプ 1 についてはコンソーシアムにて詳細な診断基準が提唱されている²⁹⁾。常染色体優性遺伝形式をとるものが多いが、タイプ 2, 4 の一部は劣性遺伝形式をとり、またタイプ 1, 2 が高頻度であると報告されている²⁷⁾³⁰⁾。タイプ 1 とタイプ 3 の原因遺伝子はほとんどが *PAX3* 遺伝子であるとされ随伴症状も似ているが、タイプ 3 のみ上肢骨格筋の異常を伴う。一方タイプ 2 とタイプ 4 の原因遺伝子は様々であり、内眼角外側偏位を伴わない。タイプ 4 のみ Hirschsprung 病や精神発達遅滞を伴う²⁷⁾³¹⁾。タイプ 2 には A~D があるが、原因遺伝子が明らかになっているのは A(*MITF*)と D(*SNAI2*)のみである。タイプ 4 では *SOX10*。

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、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、隔離難な

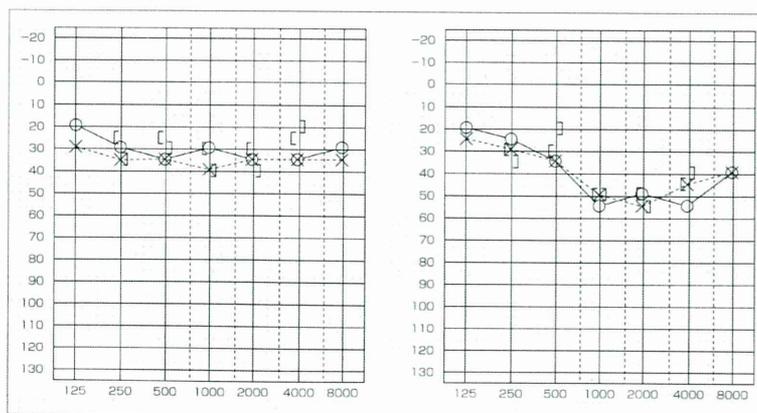


図 6. Alport 症候群 (XLAS 疑い男子) での聴力変化 (左 13 歳時, 右 18 歳時)

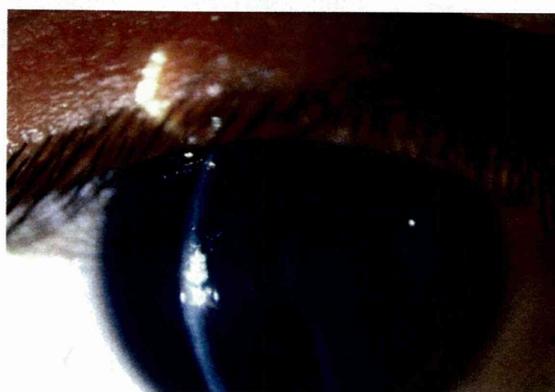


図 7. Alport 症候群にみられた前方円錐水晶体の 1 例 (文献 43 より引用)

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みられるとされる。

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、アンジオテンシン変換酵素阻害薬・アンジ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

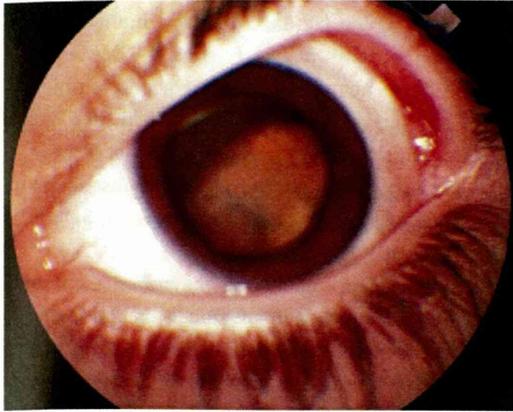


図 8. Norrie 病にみられた偽網膜膠腫の 1 例
(文献 45 より引用)

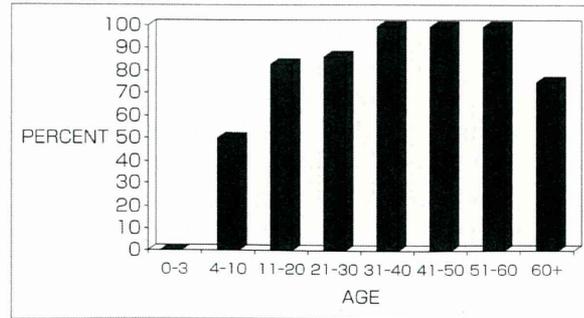


図 9. Norrie 病男子における難聴者の割合
(文献 44 より引用)

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⁴¹⁾。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¹⁵⁾。また 30~50% に精神発達遅滞を認めるとされている¹⁶⁾。

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。

参考文献

- 1) Nikolopoulos TP, Lioumi D, Stamatakis S, et al : Evidence-based overview of ophthalmic disorders in deaf children : a literature update. *Otol Neurotol*, **27** : S1-S24, 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 verhalten 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 of 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 Medica Foundation. International Congress ser abstr*, **215** : 87-88, 1977.