

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

前庭水管拡大症をともなう難聴で遺伝子診断を受け、Pendred 症候群を疑われています。現在甲状腺に問題はありますが、甲状腺については気にしなくても良いのでしょうか

【推奨文】

遺伝子検査で Pendred 症候群が疑われたでも全例で甲状腺腫が発生したり、甲状腺機能が低下したりするわけではありません。しかし、思春期を過ぎるぐらいまでのお子さんには甲状腺は成長に欠かせないホルモンですから、年に一度程度定期的に頸部のエコー検査と採血による甲状腺機能検査を受けるのが良いでしょう。高校生以上の方では体のだるさが抜けない、理由なくボーッとする、急速に体重が増える、のどの前あたりの首が腫れる、などの症状が出た時に早めに検査を受けるようにしてください。

【解説】

難聴が前庭水管拡大症をともなって先天的であることが多いことにたいして、甲状腺機能異常や甲状腺腫は思春期前後で発症することが多いことから、Pendred 症候群として完成する前に遺伝子検査を受ける事例も存在することが予想される。したがって、難聴を契機に遺伝子検査を受け、SLC26A4 の異常が見つかったときの対応を考えておく必要がある。SLC26A4 の異常が見つかったとしても、必ず Pendred 症候群として発症するわけではないが、乳幼児期や二次性徴において甲状腺ホルモンは必須のホルモンであることから上記のようなフォロー計画を提案する。

【文献】

Lofrano-Porto A, Barra GB, Nascimento PP, et al: Pendred syndrome in a large consanguineous Brazilian family caused by a homozygous mutation in the SLC26A4 gene. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008 Nov;52(8):1296-303.

【担当】

益田 慎

II. 分担研究報告

前庭水管拡大症に伴う両側進行性感音難聴に対する人工内耳の効果

研究分担者 泰地 秀信 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科医長

研究要旨

前庭水管拡大症で難聴が進行し、両側高度難聴が認められたため人工内耳埋込術を行った児について検討した。本例は CT にて両側の前庭水管拡大に加え Mondini 型の内耳奇形が認められた。術後の play audiometry では閾値は 45-50dB と改善していて音反応も良好であるが、言語発達はまだ不良で、引き続き療育を続けている。

A. 研究目的

前庭水管拡大症は比較的頻度が高い内耳奇形であり、内リンパ嚢と前庭水管の拡大を特徴とする。両側性に認められることが多い。Mondini 型の内耳奇形や B0(R) 症候群、ダウン症に合併することがある。今回は人工内耳埋込術を行った小児例につき検討した。

B. 研究方法

両側重度感音難聴があり、CT にて両側の前庭水管拡大および Mondini 型の内耳奇形が認められ、さらに *SLC26A4* 遺伝子変異が同定された児に人工内耳埋込術を行った。聴力の特徴および人工内耳の効果について検討した。

(倫理的面への配慮)

ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、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）、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守した。行政機関個人情報保護法（平成 17 年 4 月 1 日）に従い、個人情報の取り扱いについては十分な注意をもって行った。また実施に当たっては施設の倫理委員会の承認および対象者よりインフォームドコンセントを文書で得て実施した。

C. 研究結果

症例：1 歳 3 ヶ月男児

自動 ABR による新生児聴覚スクリーニングでは両耳 pass であった。生後 5 ヶ月頃より音に対する反応が悪い感じがあった。1 歳 0 ヶ月時に大学病院を受診し、DPOAE 両側無反応で、ABR も click 100dBnHL で両側無反応とのことで、1 歳 3 ヶ月時に紹介にて当院受診した。初診時、鼓膜所見は異常なし。COR 閾値は 95-100dB であった。補聴器の fitting を行い、聴能訓練を開始した。ASSR 検査では閾値は両耳とも 100dB 以上で(図 1)、補聴器装用でも ASSR 閾値は 60-90dB であった。側頭骨 CT にて両側の前庭水管拡大(図 2)および Mondini 型の内耳奇形が認められた。補聴器装用での COR 閾値は 60-65dB で、聴能訓練を行っても音声言語の発達がみられなかったため 3 歳 2 ヶ月時に右人工内耳埋込術（コクレア社コントゥア）を行った。術後の Curved MPR 法による側頭骨 CT では電極は鼓室階に挿入されている(図 3)。なお、図 3 の CT でも蝸牛低形成が明らかである。術後の音反応は良好で、play audiometry では閾値は 45-50dB と改善した。音声の模倣も可能になってきたが、まだ音声表出は不良である。

D. 考察

両側の前庭水管拡大症に Mondini 型の内耳奇形を伴い、難聴遺伝子検査にて *SLC26A4*(PDS) 遺伝子が同定された児

について検討した。本例は Mondini 奇形を伴っていたのに自動 ABR による新生児聴覚スクリーニングで両耳 pass となっていたが、Mondini 奇形では高音域聴力が保たれていることがあるので自動 ABR:pass となったものと思われる。その後前庭水管拡大が関与して重度難聴になったことが推測される。他にも前庭水管拡大症では新生児聴覚スクリーニングとなっていた例があり、前庭水管拡大は遅発性難聴の原因として重要である。

前庭水管拡大症は *SLC26A4* 遺伝子および *FOXI1* 遺伝子変異が原因遺伝子として知られている。低音域の気骨導差を伴う高音障害型の感音難聴がみられ、難聴は変動しながら進行することが多い。頭部の打撲や外傷、あるいはストレスをきっかけに難聴が悪化することがある。難聴の急な悪化がめまいを伴って起こることがあり、拡大した前庭水管を通して脳圧が内耳に伝わり内耳症状を起こすものと考えられている。約 30%が甲状腺腫を合併し、Pendred 症候群と呼ばれる。

本例は人工内耳埋込術により音反応は良好となった。また手術時に gusher などの合併症は起こらなかった。音反応は改善しているが、まだ術後の経過が短く音声言語の獲得までにはいたっていない。ただし、前庭水管拡大や Mondini 奇形の場合は蝸牛神経欠損/低形成の例に比べ音声言語の発達は良好といわれており、今後の発達が期待できる。

E. 結論

前庭水管拡大症は比較的頻度が高い内耳奇形であるが、まだ診断基準は統一されていない。*SLC26A4* 遺伝子変異が認められ、両側重度難聴があり補聴器の装用効果も不十分であったため人工内耳埋込術を行った小児例につき報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 泰地秀信：小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版. 今日の治療指針 2011, 山口徹ほか編, 医学書院 p1893-1897, 2011. 1
- 2) 泰地秀信：乳幼児の一般的な看護技術. JOHNS 27 : 275-278, 2011. 3
- 3) 泰地秀信：聴覚障害 1. 難聴の評価. 小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p155-156, 2011. 6
- 4) 泰地秀信：聴覚障害 2. 難聴の治療. 小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p157-158, 2011. 6
- 5) 泰地秀信：聴覚障害 3. 補聴器. 小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p159-160, 2011. 6
- 6) 泰地秀信：聴覚障害 4. 人工内耳. 小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p161-162, 2011. 6
- 7) 泰地秀信：聴覚障害 5. 機能訓練. 小児リハビリテーションポケットマニュアル, 本田真美ほか編, 診断と治療社 p163-164, 2011. 6
- 8) 泰地秀信：心因性難聴. 小児科臨床ピクシス 27 耳・鼻・のど・いびき, 喜多村健編, 中山書店 p76-77, 2011. 5
- 9) 泰地秀信：子どものめまい. 小児科臨床ピクシス 27 耳・鼻・のど・いびき, 喜多村健編, 中山書店 p78-81, 2011. 5
- 10) 泰地秀信：乳様突起炎. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 83 (特集 耳鼻咽喉科感染症の完全マスター) : 235-239, 2011
- 11) 泰地秀信：急性中耳炎の的確な診断と治療法. MMJ 7 : 86-87, 2011
- 12) 泰地秀信：乳幼児難聴の聴覚医学的問題「聴覚検査における問題点」.

Audiology Japan 54: 185-196, 2011
13) 泰地秀信：術中顔面神経モニタリ
ング. JOHNS 27:1675-1678, 2011. 10

2. 学会発表

1) 平成 23. 6. 17 泰地秀信、守本倫子、
本村朋子、大原卓哉：先天性サイトメ
ガロウイルス感染による難聴の早期発
見と治療. 第 6 回日本小児耳鼻咽喉科
学会 (大宮)

2) 平成 23. 7. 3 泰地秀信：教育講演
“乳幼児の聴力検査－問題点と対応
－”. 日本聴覚医学会 第 6 回 ERA
・OAE 研究会 (東京)

3) 平成 23. 7. 23 三塚沙希、守本倫子、

泰地秀信、近藤陽一：当院における 1
歳未満で手術を行った睡眠時無呼吸症
の検討. 第 192 回日耳鼻東京都地方
部会 (東京)

4) 平成 23. 10. 27 泰地秀信、守本倫
子、松永達雄：蝸牛神経低形成の小児
例における聴覚検査所見. 第 56 回日
本聴覚医学会 (福岡)

5) 平成 23. 11. 26 泰地秀信：耳鼻咽
喉科領域の難治性顔面痛. シンポジ
ウム「難治性顔面痛の診断と治療」第
39 回日本頭痛学会 (大宮)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

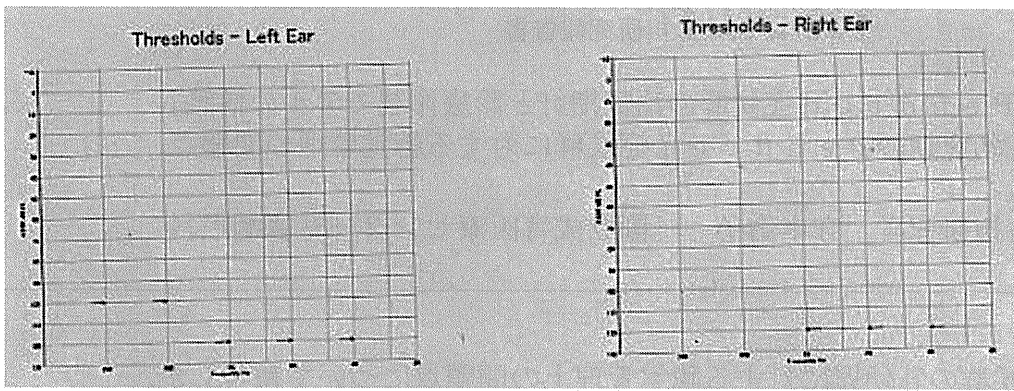


図1 ASSR 閾値



図2 側頭骨 CT
両側とも前庭水管拡大が認められる

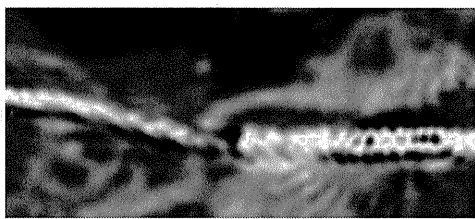
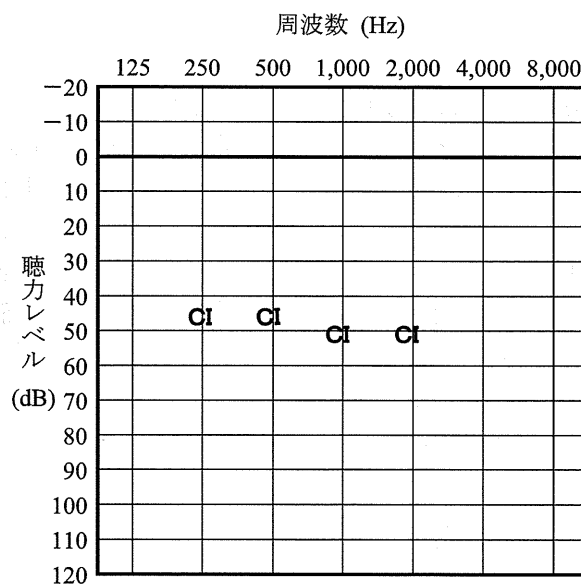


図3 人工内耳埋込術後の
Curved MPR 法による側頭骨 CT



「Pendred症候群の治療指針と診療体制モデルの構築」
乳幼児期のPendred症候群に対する聴覚管理の問題点

分担研究者 守本倫子 国立成育医療センター耳鼻咽喉科

研究要旨

Pendred症候群の乳幼児に対する聴覚管理上の問題点について報告した。

①出生直後は聴力が正常であることから、先天性難聴と比較して言葉が見られる、新生児スクリーニングでは聴力正常であったなどの理由で、難聴は発見が遅れがちであった。

②頭部打撲に伴う進行性難聴であることから、乳幼児期の転倒で聴力増悪する可能性があり、家族が心配するあまり、こどもの活動が極端に制限される可能性がある。

③前庭水管拡大に伴う難聴は高音急墜型難聴が多く、補聴器装用のために正確な聴力検査は必須である。乳幼児の聴力検査は定期的に、複数の慣れている施設で行う必要がある。

A. 研究目的

Pendred症候群は前庭水管拡大による進行性感音性難聴と甲状腺腫、甲状腺のヨード有機化障害を特徴とし、PDS遺伝子（SLC26A4）変異が原因とされている症候群である。

幼児期にPendred症候群と診断された3例について、診断されるまでの過程、幼児期の経過観察中の問題点について、今後何を啓発すべきなのか検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象：研究期間中に成育医療センター耳鼻咽喉科にて難聴が診断され、側頭骨CTにて前庭水管拡大があり、遺伝学的にもPendred症候群と診断された3例。

方法：症例研究
(倫理的面への配慮)

本研究ではヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、臨床研究に関する倫理指針（16年厚生労働省告示第459号）を遵守して行われた。

C. 研究結果

症例1：2歳4か月女児。

①発達：運動発達には問題なし。有意語：1歳5か月、2語文：2歳

②診断契機：2歳4か月時に両親が言葉の遅れに気づくが、小児科にて問題なしといわれ、納得いかず当院を受診。

③検査所見：ABRにて両側50dBの難聴を指摘された。遊戯聴力検査の結果、1kHz以下は両側50dB、2kHz以上は90dBの高音急墜型感音難聴であった。重心動揺検査およびVEMPは正常であった。

④経過観察中の問題点：

活発なため、よく転倒して、遊戯聴力検査施行。しかし、気分がのらず、うまく検査できないことも多く、ご両親の希望で鎮静下にABRを行った。頻回に鎮静するわけにもいかないため、ご両親の心配を取り除くために、提携している聾学校と難聴教室、当院の3か所で繰り返し遊戯聴力検査を行った。

症例2. 1歳6か月男児

①発達：運動発達には問題なし。有意語：ほとんどなし。

②診断契機：新生児スクリーニングにて両側聴力は正常と言われた。生後4カ月時に音への反応が乏しいことが気になり、総合病院受診。スクリーニングで正常であったため、1歳半まで待っていてよいと言われ、1歳半になり当院受診。

③検査所見：ABRにて右80dB、左110dBと閾値上昇あり。重心動揺検査では右に傾く傾向あり、カロリックテストでは両側無反応。

④経過観察中の問題点：

2歳2か月および2歳7か月時にめまい発作があり、右向きの自発眼振が認められている。また、発作のたびに右聴力が低下し、ステロイド治療を行う必要がある。

症例3. 2歳6か月男児

①発達：運動発達には問題なし。有意語：1歳6か月で3単語、その後語彙の増加なし。

②診断契機：10ヵ月から音への反応が悪かったが、1歳半検診では単語がみられたため問題なしとされた。しかし、2歳になってもジェスチャーのみで表現していたため、当院受診。2歳時に頭部打撲し、嘔吐とめまいにて当院に入院した既往あり。

③検査所見：ABRにて両側80dBと閾値上昇あり。遊戯聴力検査にて右90dB(水平型)左低音部40dB高音部90dB(高音急墜型)の聴力像であった。

④経過観察中の問題点：

高音急墜型難聴で左右差もあるため、マスキングを用いた正確な聴力検査が幼少のうちには難しい。また、高音急墜型難聴に対して補聴器装用のゲインを調整することが難しい。

D. 考察

Pendred症候群に伴う前庭水管拡大による難聴の程度は様々であるが、徐々に特に高音部を中心に低下してくることで知られ、頭部打撲やストレスなどによる脳圧上昇がきっかけになり、内リンパ嚢を經由して内耳に影響を及

ぼすことが原因とされている。前庭水管拡大による聴力増悪時にはめまいを伴うこともあり、回転性の眼振が認められると報告されている。

本研究では、幼少時のPendred症候群に対する聴覚管理について考察を行う。

1) 診断の遅れについて

今回報告した3例は、全例出生直後は難聴を疑われていなかった。3例中新生児スクリーニングを受けていたのは1例のみであったが、1歳ごろまでは言語発達がみられたために、診断が遅れる結果につながった。新生児スクリーニングでの見逃しとして、進行性難聴は代表的であり、10か月ごろになっても音への反応が乏しかった場合は、聴力検査を受けるように勧める体制が必要であろう。

2) 頭部打撲について

幼児は足元がおぼつかないため、転倒したり建物で頭部を打撲する可能性は高い。また、ボール遊びなどでも打撲の可能性があるため、幼稚園での集団遊びの範囲でも受傷する可能性が高い。すべての頭部打撲を避けるように指導すると、幼稚園生活が不可能となるし、児の活動が制限されるため、健やかな社会生活を送ることが困難になる。さらに打撲のたびに難聴が進行する恐怖に悩まされることになる。こうした心理的な面にも配慮した指導が必要であろう。

3) 進行性難聴の聴覚管理について

幼児期の聴力検査は正確に行うことが難しく、経験と技術が必要になる。また、子どもの検査への慣れ、検査技師との相性なども関係する。前庭水管拡大に伴う難聴は、高音急墜型が多いとされており、本報告でも3例中2例は高音急墜型難聴であった。補聴器の調整のためにも、正確な検査は必要不可欠であり、乳幼児の検査に慣れている技師が行うこと、また同日にすべてを検査するのではなく、日程を変えて

繰り返し検査を行うこと、さらに通い
なれている言語訓練施設でも聴力を測
定してもらい、比較すること、など
により聴力を定期的に把握する必要が
あるだろう。また、めまい発作がある
など、聴力の急激な低下が疑われる
場合は、鎮静下にABRを行うことも
必要である。

E. 結論

Pendred 症候群の乳幼児期の聴覚管
理に伴う問題として、定期的に聴力を
評価し、それを家族にしっかりとフィ
ードバックし、むやみやたらに患児
のQOLを低下させない社会生活が送
れるよう

にきめ細かな指導が大切である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1 守本倫子:小児期に注意すべき聴覚障
害 外来小児科 14 (2) 138-142, 2011
2. 守本倫子:新生児・乳幼児聴力検査.
目で見る耳の検査. JOHNS27 (5)
739-743, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Pendred症候群の早期診断に基づく予防と治療のガイドライン作成に関する研究

研究分担者 仲野 敦子 千葉県こども病院 耳鼻咽喉科主任医長

研究要旨

Pendred 症候群は先天性難聴と 10 才以後に発症する甲状腺腫を合併する常染色体劣性遺伝の疾患である。現在、前庭水管拡大を伴う小児難聴例において、将来甲状腺腫を合併する症例を予め予測することは困難である。前庭水管拡大を呈する小児難聴症例において、SLC26A4 遺伝子変異の解析、甲状腺機能検査を行い、甲状腺腫を合併していない小児期に甲状腺機能にどのような所見が認められるの、また、遺伝子解析の結果との関係を検討した。

検討した 13 症例のうち、SLC26A4 遺伝子変異を認めた症例が 10 例で、変異を認めない症例が 3 例であった。全例甲状腺腫は認められず、TSH、freeT3、freeT4 値は正常範囲であった。血清サイログロブリン値は遺伝子変異を認めた 10 症例中 5 例、変異を認めなかった 3 症例中 1 例で高値を示していた。

A. 研究目的

Pendred 症候群は先天性難聴と 10 才以後に発症する甲状腺腫を合併する常染色体劣性遺伝の疾患である。甲状腺腫はヨード有機化の障害により約 1/3 の症例で発症する。甲状腺機能正常の症例が多いが、一部の症例では甲状腺機能低下が認められる。前庭水管拡大を呈した小児難聴症例の SLC26A4 遺伝子変異の有無と甲状腺腫、甲状腺機能に関して検討する。

B. 研究方法

千葉県こども病院で経過観察中の難聴児のうち CT 画像で両側前庭水管拡大を認めた 17 症例のうち、難聴遺伝子検索および甲状腺機能検査を実施した 13 症例を対象とした。

CT 画像で、前庭水管は中央部分の径 1.5mm 異常を拡大とした。難聴遺伝

子解析は、千葉県こども病院倫理委員会で承認され、また保護者から文書による同意を得て施行した。

甲状腺機能検査としては血清 TSH、freeT3、freeT4、サイログロブリン値 (TGB) を測定した。甲状腺機能検査は遺伝子検査と同時に施行した。

13 症例は検査時の年齢で 2 歳から 17 歳（中央値 6 歳）、男児 9 例、女児 4 例であった。甲状腺腫を認めた症例はなかった。

C. 研究結果

13 症例のうち、SLC26A4 遺伝子変異を認めた症例は 10 例 (76.9%) であった。遺伝子変異を認めた 10 例はミスセンス変異であった。

遺伝子変異を認めた症例は 3 歳から 17 歳で中央値は 7 歳、変異を認めなかった症例は 2 歳から 4 歳で中央値

は2歳であった。聴力(4分法)の平均値は遺伝子変異を認めた症例が82.6dB、遺伝子変異を認めなかった症例は65.5dBであった。

甲状腺機能検査は、血清TSHは0.64~3.05 μ IU/ml(中央値2.19)、freeT3は2.43~4.14pg/ml(中央値3.43)、freeT4は0.93~1.96ng/ml(中央値1.04)であり、すべて正常範囲内であった。遺伝子変異を認めた症例の平均はそれぞれ、1.87、3.43、1.13で変異を認めなかった症例は2.53、3.40、1.22であり有意な差は見られなかった。また年齢による差も認められなかった。

一方血清THG値は18.3~220ng/ml(中央値54)であり、正常範囲を超えている症例が遺伝子変異を認めた10症例中5例(50%)、遺伝子変異の認められなかった3例中1例(33.3%)で高値であった。

遺伝子変異の種類は、日本人に多くみられるH723R homozygousが2例、H723R heterozygousが2例であったが、それ以外は異なるタイプであったため、遺伝子変異のタイプと聴力、甲状腺機能、THG値との関係を検討することは困難であった。

D. 考察

画像で前庭水管拡大を認めた13症例のうち、SLC26A4遺伝子に変異を認めた症例は10例であった。SLC26A4遺伝子はPendred症候群の原因遺伝子であるが、前庭水管拡大を認める症例のすべてでSLC26A4遺伝子変異が認められるわけではない。また、SLC26A4遺伝子変異を認める症例すべてが甲状腺腫を伴うPendred症候群を呈するわけではなく、臨床症状としては前

庭水管拡大を伴う難聴だけの症例もある。Pendred症候群としての甲状腺腫の発症も10歳以降であることが多く、今回の症例でも甲状腺腫を認めた症例はなかった。これらの症例のうちどの程度の頻度で、またいつ頃から甲状腺腫を合併しPendred症候群となるかは不明である。

甲状腺腫を合併していても、甲状腺機能は正常の例も多いが、血清甲状腺ホルモン値が正常であっても、血清THG値は高値となることが多いため、今回はTHG値を測定した。13症例中6例で高い値を認めた。各症例の経時的変化は確認していないが、2歳と4歳の低年齢の症例でも高値をしている症例、13歳や16歳でも正常値の症例もあった。年齢が上がっても正常値である場合は甲状腺腫を合併してこないのか、低年齢であっても徐々にTHG値が上昇し将来的に甲状腺腫を合併するのかも、今後の検討が必要である。

SLC26A4遺伝子変異を認めた症例でもTHG値が正常範囲であった例もあるが、SLC26A4遺伝子変異を認めなかった症例の中にもTHG高値を認めた症例があった。甲状腺機能、THG値に影響する因子は他にも多数存在するため、すべてがPendrin蛋白で説明できない。

今回の検討では症例数が少なく、SLC26A4遺伝子変異のタイプが多彩であったため、変異のタイプとTHG値には明らかな関係は確認できなかった。日本人に多いとされるH723R homozygousの2症例(4歳、6歳)はTHG値が高値であったが、同様の変異でもpendred症候群ではない症例の報告(Tsukamoto et al. 2003)もある。

THG 高値の症例は、今後甲状腺腫を合併し、Pendred 症候群となる可能性があるが、将来甲状腺機能に異常が認められるような例で、低年齢での検査でも異常値が出るのかは、今後の研究課題であると考ええる。

前庭水管拡大症例では、年齢とともに聴力の変動、悪化を認める例が多く、これは頭部外傷等の外的要因による悪化もある。遺伝子変異を認めなかった症例は低年齢の 3 症例であったため、聴力レベルが変異を認めた例と比較して良かったと推測される。THG 値

と聴力レベルにも明らかな関係は認められなかった。

前庭水管拡大を呈する小児難聴症例において、遺伝子検査に加え甲状腺機能検査、THG 値測定による Pendred 症候群の早期診断の可能性と予防については、今後のさらなる研究が必要と考えられた。

E. 研究発表

2012 年聴覚医学会において、研究要旨の発表を予定している。

前庭水管拡大症の聴覚的臨床像とSLC26A4遺伝子変異の関係についての研究

研究分担者 有本友季子 千葉県こども病院耳鼻咽喉科医長

研究要旨

前庭水管拡大症による難聴と甲状腺腫が Pendred 症候群の特徴であるが、甲状腺腫は10代頃より発症してくることから、小児期早期での診断は困難である。Pendred 症候群の原因遺伝子である SLC26A4 遺伝子変異が前庭水管拡大症の難聴児にも認められることがあり、前庭水管拡大症による聴覚的臨床像と SLC26A4 遺伝子変異との関係につき検討を行った。

A. 研究目的

前庭水管拡大症による難聴と甲状腺腫がPendred症候群の特徴である。甲状腺腫については早期の発症でも10歳前後であり、小児期早期には前庭水管拡大による難聴しか認めないことが多い。当科における前庭水管拡大症の難聴小児例は、20例と増加を認め、また最近ではPendred症候群及び前庭水管拡大症の原因とされるSLC26A4遺伝子変異も検索可能となった。前庭水管拡大症による難聴は進行性難聴であり、症例により聴力レベルや経過は異なる。前庭水管拡大症を認める当科難聴症例の聴覚的臨床像とSLC26A4遺伝子変異の有無との関連について検討する。

B. 研究方法

千葉県こども病院で経過観察中の前庭水管拡大症を認める小児難聴症例20例について検討した。検討項目は、聴力レベル、聴力の変動の有無、聴力悪化の有無、聴力悪化時のステロイドの有効性、めまいの有無、SLC26A4 遺伝子変異の有無についてである。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査は医療機関での倫理委員会で承認を受けた上で、本人及び保護者（患児が幼少で意思決定不能な場合には保護者のみ）の同意を得て行った。また対象児が特定されないよう、配慮した。

C. 研究結果

前庭水管拡大症例20例の内、前庭水管拡大を両側に認めたものが17例で一側のみで認めたものは3例であった。聴力については前庭水管拡大が一側性のものでは、3例全例拡大を認めた側に一致して一側性難聴を認め、聴力レベルは中等度が1例、高度が2例であった。内1例はSLC26A4遺伝子変異の有無を検索したが、変異は認めなかった。

両側の前庭水管拡大症を認めた17例の内訳は女児5名、男児12名で、年齢は最年少0歳5ヵ月、最年長20歳、平均7歳9ヵ月であった。聴力レベルは両側高度難聴10例、両側中等度難聴2例、聴力に左右差があり一側は高度も他側は軽度1例、一側中等度他側正常域1例、一側高度他側中等度3例であった。17例中13例はSLC26A4遺伝子変異の有無を検索し、10例に変異を認めている。

変異を認めた10例中7例は両高度難聴を呈しており、出生後早期より難聴を呈した症例が多かったが、頭部打撲で発症し診断に到った症例や進行して言語発達遅滞が出現するまで診断に到らなかった症例も存在していた。

聴力変動は、SLC26A4遺伝子変異を認めた10例中8例に認め、いずれも聴力悪化時にはステロイドの効果を認めた。また聴力悪化時に8例中5例はめまいを伴っていた。めまいと伴うものは頭部打撲や感冒、疲労が誘因になっていた。めまいを伴わない3例では聴力変動の誘因は不明で、聴力悪化を早期に把握することは特に乳幼児では困難で、頻回な聴力検査や注意深い観察を余儀なくされた。内1例は聴力変動の要因が前庭水管拡大であることを確認しないまま経過観察となっており、聴力が安定しない要因が本人の検査手技の問題や特殊な難聴の病態と考えられていた。聴力変動を認めた8例中6例は、一時的だけでなく、徐々に聴力の悪化を認めた。SLC26A4遺伝子変異を認めなかった3例の聴力レベルは両側中等度2例、一側高度他側中等度1例であった。3例中1例は聴力の悪化を認めているが、めまいは認めていない。

D. 考察

両側の前庭水管拡大を認めた難聴症例では検索した13例中10例（77%）と高率にSLC26A4 遺伝子変異を認めた。変異を認めた10例では、聴力レベルが高度のものが7例と多く、また出生直後から難聴を呈した症例が4例、遅発性に発症し進行したと思われる症例が6例であった。変異を呈した症例は、前庭水管拡大による難聴の典型的臨床像を

強く示すものが多かった。SLC26A4遺伝子変異を認めた症例では今後甲状腺腫を呈し典型的なPendred症候群と診断されるようになる可能性があり、引き続き慎重な経過観察が必要である。

E. 結論

前庭水管拡大症による当科小児難聴症例の内、Pendred症候群で報告されているSLC26A4遺伝子の変異を有する症例は、前庭水管拡大症による典型的な聴覚的臨床像を示すものが多かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

有本友季子、仲野敦子、石田多恵子、工藤典代

ABR 両耳無反応が永続し他の聴覚検査と乖離を認めた超低出生体重児の1例
—就学までの聴覚・言語発達について—
第56回日本聴覚医学会総会・学術講演会

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

興味ある前庭水管拡張症症例

研究分担者 高木 明 静岡県立総合病院 耳鼻咽喉科

研究要旨

軽度難聴を主訴に受診した 8 才女児が CT, MRI で前庭水管拡張症 (LVAS) と診断された。初診時純音聴力は 3 分法で右 18.3 dB, 左 28.3 dB と LVAS としては比較的良好な聴力であった。MRI では明かに両耳に拡大した内リンパ管、内リンパ嚢を認めた。その後、定期的に経過をみていた所、3 年後の 11 才時に左耳の急激な聴力低下がおり一時スケールアウトとなった。幸い約 1 年をかけて 46 dB まで聴力改善をみたが、その間、右耳聴力の変動はなかった。左右共に形状は同様な前庭水管の拡張でありながら、左右の聴力変動に差異を認めた理由を考えてみた。

A. はじめに

前庭水管拡張症 (LVAS) は内耳の先天奇形であってその聴力障害は幼少時期に発症してその後、変動を繰り返しながら、徐々に悪化する感音難聴として知られている。聴力悪化は頭部打撲など脳脊髄液の急激な変化が内耳に影響を及ぼすためと考えられている。本症例は 8 才での初診時、難聴は軽度であるが、画像上 LVAS の定型例と診断された。年齢的に信頼できる純音聴力検査が十分可能な年齢であり、その後の聴力経過を 6 年間に亘って追うことができた。受診 3 年後にはじめて左耳の急激な悪化を来したが、右耳は不変であった。6 年間の経過の中で左耳だけが変動を来した理由を画像の左右の形態の差異から説明できないかを試みた。

B. 研究目的

前庭水管拡張症で聴力変動がおこる形態学的特徴の有無を検討する。

C. 症例

症例は 8 才女児。平成 18 年 7 月学校検診で難聴を指摘されたため、当科受診。初診時聴力図を図 1 に示す。3 分法で右 18.3 dB, 左 28.3 dB の軽度難聴であった。CT にて両前庭水管拡張を認めた (図 2)。MRI (図 3) で内リンパ嚢、内リンパ管の拡大を認め前庭水管拡張症と診断し、今後、聴力の経過観察とした。当初 3 年間は変化なかったが、H21.11 遊園地でティーカップに乗ってから左耳の聴力低下を来したと来院した。66.7 dB の高音漸傾型感音難聴を認めた (図 4)。特にめまいの訴えはなかった。ステロイドを 9 日間投与するも効果なく進行し、1 ヶ月後には左耳 93.3 dB まで悪化した (図 5)。その後、左耳は高度難聴のまま経過していたが、H22 年 12 月に 50.0 dB まで改善した (図 6)。その後 H23 年 10 月 46.7 dB、H24 年 1 月 46.7 dB (図 7) となっている。6 年間の 3 分法による聴力の変化のまとめ

を図8に示した。結局、左耳のみ一旦100dBまで閾値上昇をみとめながら、1年かかって改善した。急激な悪化を来す前と比較して15dBの閾値上昇に止まっている。

D. 方法

聴力の悪化は遊園地のティーカップに乗ってからと契機が明瞭であり、回転による内耳に対しての脳脊髄液圧の影響は左右同様と考えられる。CT上、前庭水管開口部の大きさは同様であるので、その他の要因が一側のみの難聴の原因となっているのではないかと考え、左右の画像をCT、MRIで詳しく比較検討した。左右の画像をCT図9から図13まで、MRIを図14、15に示す。

E. 結果

CTにおける左右差は以下のような所見であった。

- ① 前庭水管開口部は左右ともほぼ同様の形態であった(図2)
- ② 前庭水管中間部はやや左耳が狭い(図9)
- ③ 前庭水管の前庭部は両者とも後半規管の内側で前半規管の延長線上まで認められる。先端形状は左がやや鈍である。(図16)
- ④ 水平半規管は両者との同様なやや低形成である。(図10)
- ⑤ 左側に高位頸静脈球と頸静脈球憩室を認める。憩室は前庭水管と大きく接する。(図11)
- ⑥ 蝸牛は両者とも低形成(Mondini type)を認める(図13)
- ⑦ 蝸牛小管開口部は左右差ない。左耳では頸静脈球が近い(図17)

MRI 所見

- ① 両者の内リンパ管の拡大をみる(図14)。
- ② 内リンパ嚢は左耳が大きい(図14)
- ③ 内リンパ管の起始部は両者とも確認できないが近傍の太さには差がない(図18)。
- ④ 蝸牛水管の開口部の大きさ、形状に左右差はない(図15)。

結局 CT, MRI からみる明かな左右差として下記が上げられる。

- ① 左内リンパ嚢が右より大きい。
- ② 左耳に高位頸静脈球および憩室を認める。

F. 考按

前庭水管拡張症による感音難聴の機序は今だ明かではないが、以下のようなことが考えられている。急激な頭蓋内圧変化に伴い拡大した内リンパ嚢が圧迫されることにより内リンパ液が前庭、蝸牛へ逆流する。その際、物理的に内耳圧が高まり、機械的に膜迷路、有毛細胞などを障害する。あるいは内リンパの電解質(高カリウム)、蛋白などが逆流して有毛細胞を化学的に障害することなどが考えられている。

前庭水管拡張症があつて高度難聴に至った小児に対して人工内耳手術を施行した経験では蝸牛開窓時に外リンパが勢いよく拍動性に流出し、1、2分でそれが収まる。このことはLVAS症例では内耳の圧が頭蓋内圧同様に全体に高まっていると考えられる。ただし、この際、蝸牛開窓部からの液流出が実際外リンパだけとは考えにくい。つまり、多くのLVAS症例では内耳の内リンパの体積より遙かに大きい内リンパ嚢を有するし、実際、開窓部からの漏れ出るリンパの量は内耳液全体より多い印象をもつ。つまり、

人工内耳の適応になるような LVAS 症例では既に膜迷路破綻を来しており、蝸牛開窓時に漏れ出るリンパは内リンパ、外リンパ両者であることが想像される。

本症例のように高音急墜型感音難聴で一時は100 dBまで悪化し、その後、1年をかけて46.7 dBまで改善し、結局15 dBの閾値上昇に止まった機序を考えるとまず、有毛細胞の永続的な障害は軽微であったと思われる。また、めまいを訴えることがなかったのも、内耳膜迷路破綻もなかったと推測される。結局、内リンパ嚢からの逆流が球形嚢を通して蝸牛基底回転部に限局しており、回復の余地があったものと推測される。この年齢まで聴力の変動がなかったのは今回 CT、MRI でも前庭水管、内リンパ管の前庭への結合部が確認できないほど狭小であったためと思われる。つまり、内リンパ嚢拡大はあっても頭蓋内圧の変動が前庭結合部が狭小であるため内耳への圧の伝搬、内リンパの逆流が最小限であり、内耳障害が最小限であったと考えられる。ちなみに高度感音難聴を来した LVAS 症例

(SLC26A4) では図19のように前庭と内リンパ管の結合部が明瞭に描出される。また、初診時の軽度感音難聴は LVA によるものというより蝸牛の低形成によるものと考えられる。ただ、ティーカップに乗るといふ非日常的な頭蓋内圧変化の持続は内耳へ内リンパ嚢からの逆流を防ぎ得なかったと思われる。さらに頸静脈球憩室と前庭水管が接していることもなんらかの機序で治癒を遷延させた可能性がある。

G. まとめ

- ① 前庭水管拡張症の軽度難聴の8才女児を長期に観察し、一過性の一侧の聴力低下を来した症例の経過を報告した。
- ② 左右の形態を CT、MRI で詳細に検討し、聴力障害の来しやすさには内リンパ嚢の大きさ、内リンパ管の前庭結合部の太さが関係するのではないかと考察した。
- ③ 高位頸静脈球および憩室と前庭水管の干渉が聴覚障害に関連するかも知れない。

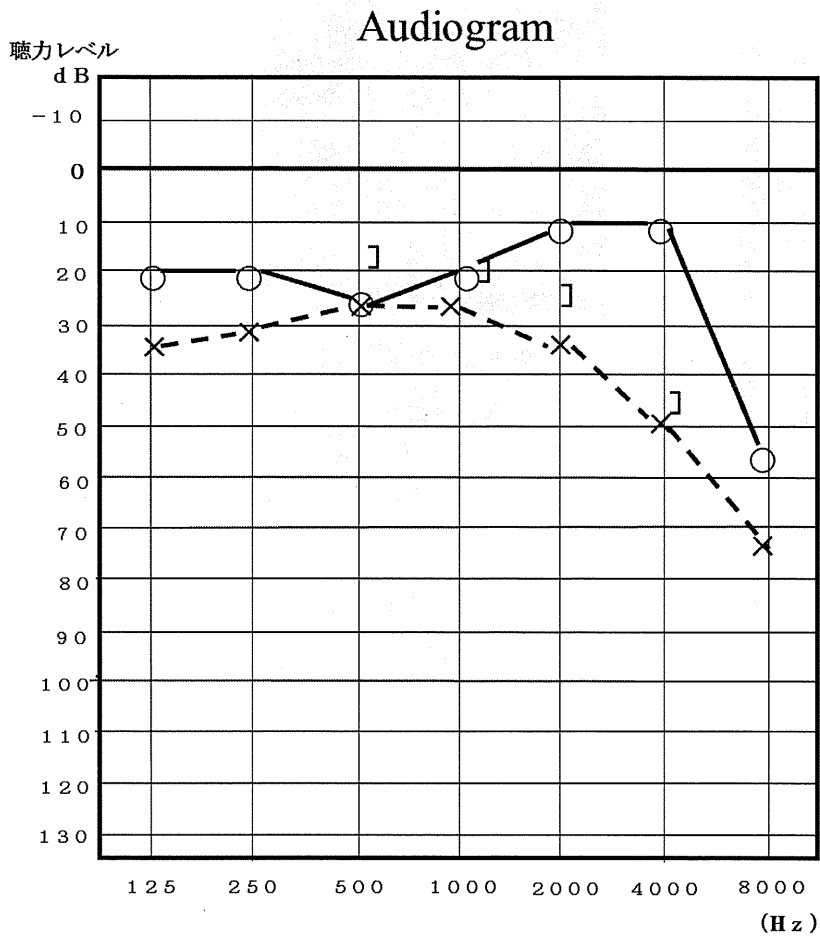


図1：初診時聴力 右 18.3 dB、 左 28.3 dB

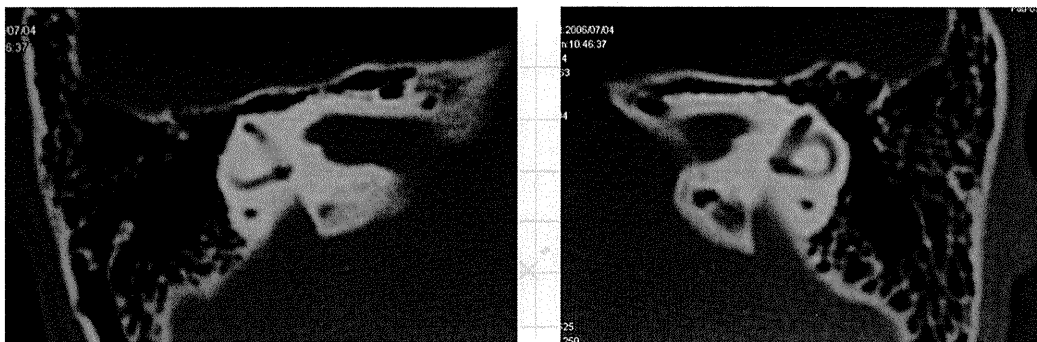


図2 左右前庭水管拡大 (CT)



図3 左右前庭水管拡大 (MRI)

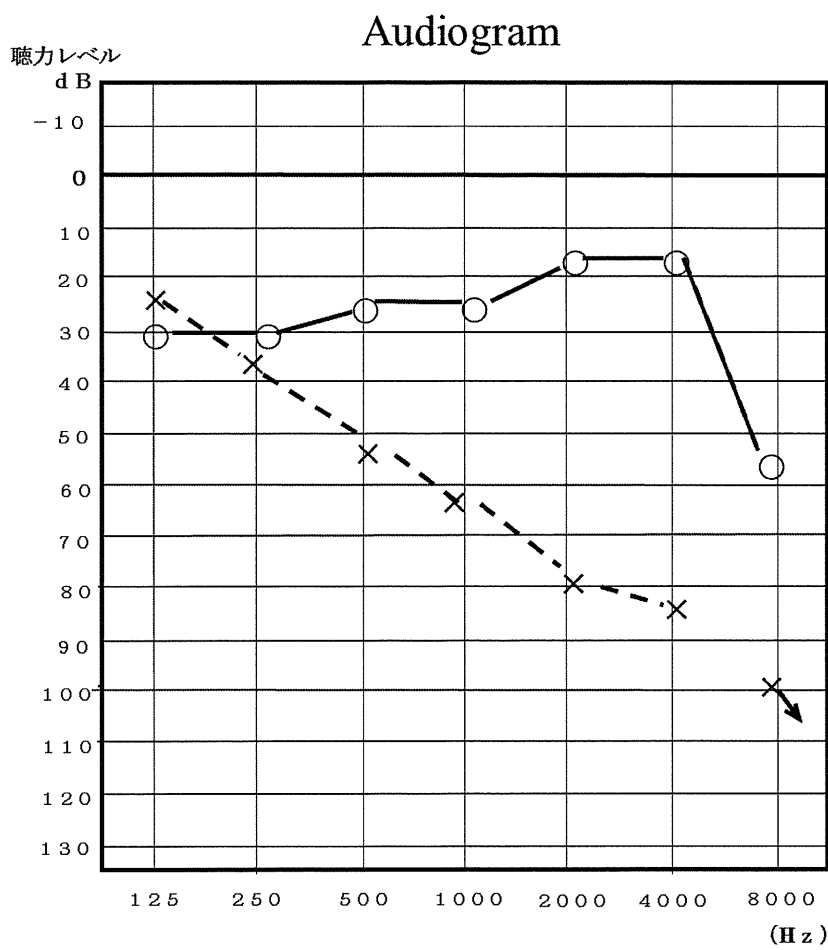


図4 ティーカップ後の難聴自覚時の聴力 (左 66.7 dB)

Audiogram

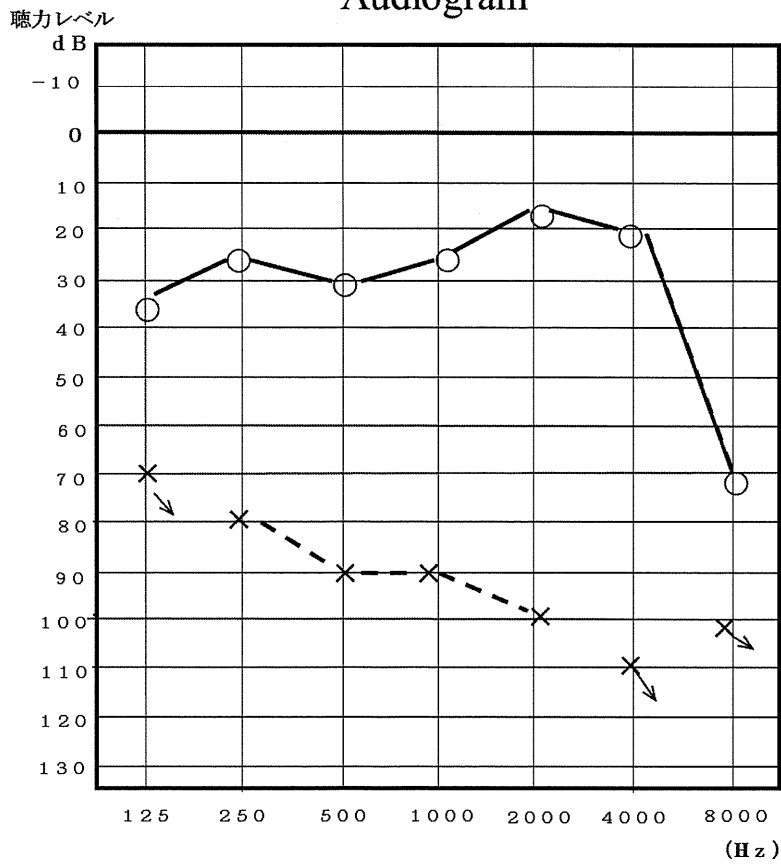


図5 5ヶ月後 左 93.3dB

Audiogram

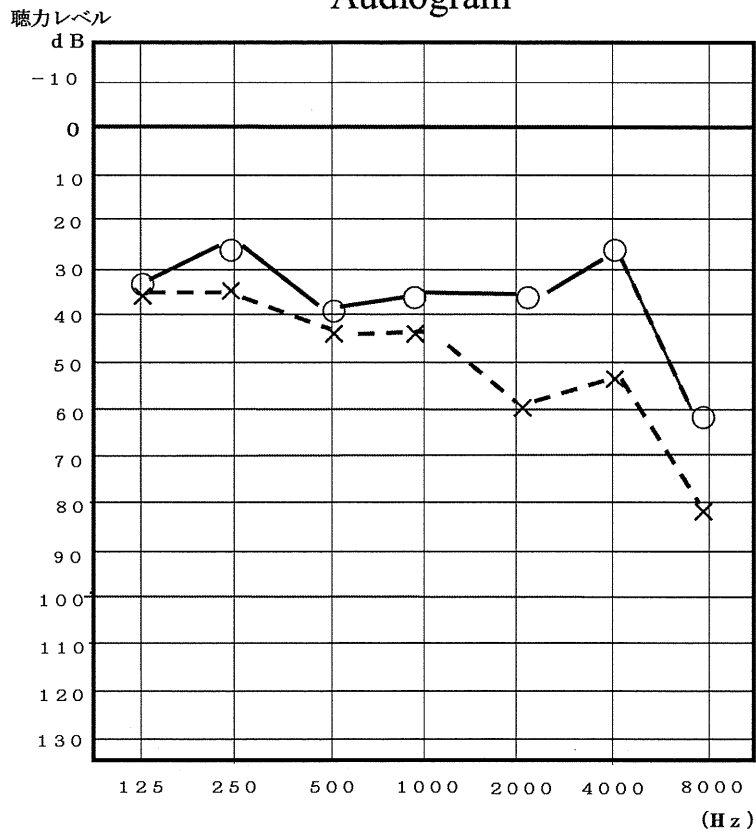


図6 17ヶ月後 左 50.0 dB