

201224041A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく  
新診断基準作成

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 喜多村 健

平成25（2013）年 3月

# 目 次

I. 平成 24 年度前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく 新診断基準作成に関する研究班班員名簿	1
II. 総括研究報告 前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準 作成に関する研究	3
喜多村 健（東京医科歯科大）	
（資料）「前庭水管拡大症の発症頻度等の全国調査」調査用紙	
III. 班会議報告	11
IV. 分担研究報告	13
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	37
VI. 研究成果の刊行物・別刷	47



I. 平成24年度前庭水管拡大症の臨床所見と  
遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成  
に関する研究班班員名簿

平成24年度前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成  
に関する研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	喜多村 健	東京医科歯科大学 耳鼻咽喉科学	教 授
分担研究者	小川 郁	慶應義塾大学 耳鼻咽喉科	教 授
	中島 務	名古屋大学 耳鼻咽喉科	教 授
	宇佐美 真一	信州大学 耳鼻咽喉科	教 授
	岡本 牧人	北里大学 耳鼻咽喉科	教 授
	暁 清文	愛媛大学 耳鼻咽喉科	教 授
	福田 諭	北海道大学 耳鼻咽喉科	教 授
	佐藤 宏昭	岩手医科大学 耳鼻咽喉科	教 授
	山嵜 達也	東京大学 耳鼻咽喉科	教 授
	福島邦博	岡山大学 耳鼻咽喉科	講 師
	原 晃	筑波大学 耳鼻咽喉科	教 授
	横山 徹爾	国立保健医療科学院生涯健康研究部	教 授
研究協力者	野口 佳裕	東京医科歯科大学 耳鼻咽喉科学 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 Tel: 03-5803-5308 Fax: 03-3813-2134 E-Mail: noguchi.oto@tmd.ac.jp	講 師
経理事務担当者	鈴木 亜耶	東京医科歯科大学 研究・産学連携推進機構事務部研究推進掛 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 Tel: 03-5803-5872 Fax: 03-5803-0179 E-Mail: ayasuzuki.adm@cmn.tmd.ac.jp	職 員

## Ⅱ. 総括研究報告

## 平成24年度 総括研究報告

主任研究者 喜多村 健（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）

### 研究要旨

最も高頻度の内耳奇形である前庭水管拡大症の罹患患者数を推測するために、当該疾患を診断し得る全国の651施設を対象に、症例の有無を回答する一次調査を施行した。アンケートは、502施設（77.1%）から回収され、当該症例ありが102施設、なしが400施設で、総症例数は406例であった。症例ありとした102施設には二次調査を依頼し、2013年1月23日の時点で、48施設（47.1%）から、221例についての回答が得られた。共同研究施設10施設からは、調査個人票にて、臨床所見ならびに遺伝学検査データを収集した。その結果、88例の臨床所見を解析し、同定された遺伝子変異は、SLC26A4が10例、ミトコンドリアDNA 1555変異が1例、SIX1変異が2例、ATP6B1V1変異が1例であった。

### 研究目的

本研究では、最も高頻度とされている内耳奇形の前庭水管拡大症の全国疫学調査により、我が国の受療者数の推定を行う。さらに、本疾患の多様な臨床所見と原因遺伝子に基づき、亜分類を含む新しい診断基準を作成する。この新分類により、それぞれの症例に応じた聴平衡覚障害進行の予後に関するカウンセリングが可能となり、原因遺伝子の解析から、分子病態に基づいた予防および治療方法探索を最終目標とする。

### 研究方法および倫理面への配慮

本研究の目的を達成するために、前庭水管拡大症に関する調査研究と遺伝学的検査を行う。調査研究は、分担研究者を含む全国調査であり、疾患、遺伝学的検査、臨床所見に関する3項目により構成する。疾患に関しては、遺伝形式、合併症の有無などを調査し、非症候群性遺伝性難聴（優性、劣性、孤発）、Pendred症候群、BOR/BO症候群、遠位尿細管性アシドーシス、これらに属さない症候群性難聴に分類し、国立保健医療科学院所属の分担研究者が中心になって、本疾患の受療者数ならびに罹患患者数を推計する。また、遺伝学的検査が施行されている症例については原因

遺伝子を調査し、前記疾患分類の情報として活用する。臨床所見に関しては、(1)臨床症状（難聴の進行や変動の有無、めまいの性質や頻度、症状悪化時の誘因の有無など）、(2)検査所見（経時的なオーディオグラムと眼振所見、温度眼振検査所見など）、(3)CTにおける前庭水管中間径、(4)治療内容を調査する。調査対象は、大学附属病院、耳鼻咽喉科研修認定施設とする。上記の背景から、今回の疫学調査は、651の耳鼻咽喉科研修指定施設を対象として、研究の概略（別資料1）、診断基準（別資料2）、症例の有無についての回答用紙（別資料3）調査個人票を、研究班として作成した（別資料4）。

遺伝学的検査に関しては、検査に対して書面による同意が得られた症例を対象に行う。末梢血液10mlからDNAを抽出し、ターゲットとする遺伝子の翻訳領域とエキソン・イントロン境界をPCR法により増幅する。得られたPCR産物を直接シーケンス法により解析する。ターゲットとする遺伝子は、SLC26A4（DFNB4/Pendred症候群の原因遺伝子）、EYA1、SIX1（BOR/BO症候群の原因遺伝子）、ATP6V1B1、ATP6V0A4（遠位尿細管性アシドーシスの原因遺伝子）とする。全症例に対して、最も頻度の高い原因遺伝子SLC26A4の遺伝学的検査を

行う。Pendred 症候群、BOR/BO 症候群、遠位尿細管性アシドーシスに関しては、各原因遺伝子を解析する。常染色体優性遺伝形式の非症候群性難聴に関しては、SIX1 の遺伝学的検査を行う。これらに属さない症候群性遺伝性難聴については、症候群として同定された遺伝子（例：Waardenburg 症候群で PAX3）を解析する。これらの調査研究から、前庭水管拡大症に占める各原因遺伝子別の疾患の頻度、各疾患の臨床所見の特徴を明らかとし、亜分類を含めた前庭水管拡大症の新しい診断基準を作成する。

研究対象者に対しては人権擁護上の配慮を行い、研究により研究対象者が受ける不利益、危険性について説明と同意を行った。疫学・臨床研究は、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）に基づいたものである。また、申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、所属施設の倫理審査委員会に研究施行の承認を新たに取得した。ヒト遺伝子解析に関しては、申請者の所属施設の倫理審査委員会より、研究内容についてはすでに承認を得ていたが、全国調査については、新たに申請し承認を得た。対象者からは、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、平成17年6月改正）に基づいた書面による同意を得た。

### 研究結果および考察

全国調査による対象疾患の罹患者の推定研究は、全国の651対象施設に一次調査用紙を送付し、502施設（77.1%）から回収し、当該症例ありが102施設、なしが400施設であった。総症例数は406例で、男性174例、女性232例である。この症例ありとした施設に二次調査として調査個人票（資料4）を送付し、2013年1月23日時点で、48施設（47.1%）

から回答が得られ221例のデータが集積された。この221例の解析では、Pendred 症候群が22例、BOR 症候群2例、遠位尿細管アシドーシスが1例、CHARGE 症候群が1例、Beckwith-Wiedmann 症候群が1例、6番染色体異常が1例みられた。今後、二次調査で回答がなかった施設からの回収を再度依頼し、集積された調査個人票（別資料4）をもとに、臨床データを解析予定である。

主任ならびに分担研究者の施設からは、合計88症例が収集され、家族歴からは孤発例が56例、劣性遺伝形式が10例、優性遺伝形式が2例に認められた。対象症例中、Pendred 症候群が11例、BO 症候群が2例、遠位尿細管性アシドーシスが2例であった。CHARGE 症候群は見られなかった。合併する奇形としては、耳介奇形が2例、耳瘻孔が2例、前庭水管拡大以外の内耳奇形が14例に見られた。心ならびに腎疾患と糖尿病を合併する症例はなかった。遺伝子解析からは、SLC26A4 が10例、ミトコンドリアDNA 1555 変異が1例、SIX1 変異が2例、ATP6B1V1 変異を1例に同定した。

前庭水管拡大症は、高頻度の内耳奇形であり、1978年のValvassori とClemisが提唱した側頭骨CTにおける前庭水管の拡大と定義されている。ところが、常染色体劣性遺伝性難聴（DFNB4）／Pendred症候群、BOR／BO症候群、遠位尿細管性アシドーシス等の多様な病変で見られ、これらの疾患の臨床所見、原因遺伝子はそれぞれ異なり、単一疾患ではなく heterogeneousな疾患群である。従って、本疾患の診療にあたっては、前庭水管の拡大という解剖学的特徴に限った診断でなく、多様な臨床所見と原因遺伝子に基づいた診断が重要となる。

平成24年度の研究では、23年度に施行した一次調査を結果に基づいて、調査個人票を送付して二次調査を施行した。その結果、回

収率は47%であるが221例と多数の当該症例が集積された。

今後、未回収の回答の確保に努め、受療者数の推定を行う予定である。また、本疾患の臨床所見を(1)臨床症状(難聴の進行や変動の有無、めまいの性質や頻度、症状悪化時の誘因の有無など)、(2)検査所見(経時的なオーディオグラムと眼振所見、温度眼振検査所見など)、(3)CTにおける前庭水管中間径、(4)治療内容を含む調査個人票から解析する。また、遺伝子解析データが得られた症例では、遺伝子と臨床所見との関連を検討する。主任ならびに分担研究者が収集済みの88症例の臨床データと遺伝子データを解析では、前庭水管拡大という同一の内耳奇形であっても、遺伝形式を含む臨床所見がさまざまであった。また、前庭水管拡大症の原因遺伝子は、従来は、ほとんどが、SLC26A4と考えられていたが、約28%はSLC26A4以外の変異であった。

## 結論

- ① 全国の651対象施設に一次調査用紙を送付し、502施設(77.1%)から回収し、当該症例数は406例(男性174例、女性232例)であった。
- ② 二次調査では、2013年1月23日時点で、48施設(47.1%)から回答が得られ221例のデータが集積され、内耳奇形の中では、高頻度の奇形であると再確認された。
- ③ 主任ならびに分担研究者が収集済みの88症例の検討から、前庭水管拡大症の原因遺伝子として最多はSLC26A4であるが、ATP6V1B1と、SIX1変異が関与していると判明し、本疾患の約28%はSLC26A4以外の遺伝子変異が原因と推測された。

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

なし



(資料 1)

2012年1月18日

耳鼻咽喉科、頭頸部外科 責任者様

厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業

(感覚器障害分野)

研究課題名：前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成

主任研究者 喜多村 健

(東京医科歯科大学・耳鼻咽喉科学)

### 「前庭水管拡大症の有病者数の全国一次調査」ご協力のお願い

拝啓

初春の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

このたび厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）「前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成」におきまして、わが国における前庭水管拡大症の実態を把握するために全国疫学調査をすることになりました。

前庭水管拡大症は最も高頻度の内耳奇形として知られ、多くの症例では非症候群性劣性遺伝性難聴（DFNB4）ならびに Pendred 症候群の原因遺伝子 *SLC26A4* 変異が原因であると報告されています。さらに、鰓弓耳腎症候群（Branchio-Oto-Renal 症候群）、遠位尿細管性アシドーシスなどにも認められますが、これらの遺伝的に異なる本疾患の患者数、罹患率などは十分に明らかとなっていません。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮でございますが、過去5年間（2007年1月1日～2011年12月31日）の貴診療科における該当疾患患者数を同封の葉書にご記入の上、**2012年2月10日**までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

また、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、葉書の「1.なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

該当する患者ありの場合には、後日個人票を御送りさせていただきますので、あわせてご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

東京医科歯科大学医歯学総合研究科・耳鼻咽喉科学

喜多村 健

電話：03-5803-5303

FAX：03-5803-0146

Email：[kitamura.oto@tmd.ac.jp](mailto:kitamura.oto@tmd.ac.jp)

野口 佳裕

電話：03-5308-5308

FAX：03-3813-2134

Email：[noguchi.oto@tmd.ac.jp](mailto:noguchi.oto@tmd.ac.jp)

## 前庭水管拡大症の診断基準

---

難聴を認め、CT (MRI) にて前庭水管 (内リンパ管) の

1. 中間部位のサイズが 1.5mm 以上

あるいは

2. 開口部が 2mm 以上

---

前庭水管拡大症は以下のような疾患 (症候群) などに認められるとされています。

- ・ 非症候群性劣性遺伝性難聴 (DFNB4)
- ・ Pendred 症候群
- ・ 鰓弓耳腎症候群 (Branchio-Oto-Renal 症候群)
- ・ 鰓弓耳症候群 (Branchio-Oto 症候群)
- ・ Waardenburg 症候群
- ・ CHARGE 症候群

## 前庭水管拡大症 有病者数全国一次調査用紙

記載医師御氏名

御施設名

記載年月日 2012 年 月 日

前庭水管拡大症	1.なし	2.あり	男 _____ 例
			女 _____ 例

### 記入上の注意事項

1. 貴診療科における過去5年間（2007年1月1日～2011年12月31日）の上記疾患受診患者についてご記入ください。
  2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送ください。
  3. 後日、各症例について第2次調査を行いますのでご協力下さい。
  4. ご住所、貴施設名等に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正を御願いたします。
- 2012年2月10日までにご返送いただければ幸いです。

(資料4)

別紙〇

## 前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成

## 調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (感覚器障害分野)

調査研究実施施設・主任研究者名 東京医科歯科大学耳鼻咽喉科学・喜多村 健

記載者：所属施設・御氏名

記載年月日 2011年 月 日

患者イニシャル	姓( )名( )	性別	1.男 2.女	カルテ番号	
生年月日	( 1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成 ) 年 月 日			発症時年齢	( ) 歳
結婚	1.未婚 2.既婚 3.死別・離別 4.不明				
主訴					
家族歴 (難聴、前庭水管拡大症)	有りの際、家系図があれば別紙にご記入下さい。				
初診医療機関	1.貴施設 2.他施設 (施設名: ) 3.不明				
診断した医療機関	1.貴施設 2.他施設 (施設名: ) 3.不明				
発症年月日	平成 年 月 日	難聴罹患耳		1.右耳 2.左耳 3.両耳	
初診年月日	平成 年 月 日				
発症前の状況	風邪様症状	1.なし 2.あり 3.不明		肉体疲労	1.なし 2.あり 3.不明
	頭部外傷	1.なし 2.あり 3.不明		精神疲労	1.なし 2.あり 3.不明
				その他	
自覚症状	耳閉塞感	1.なし 2.あり 3.不明		回転性めまい	1.なし 2.あり 3.不明
	難聴	1.なし 2.あり 3.不明		浮動性めまい	1.なし 2.あり 3.不明
	難聴の変動	1.なし 2.あり 3.不明		浮動感	1.なし 2.あり 3.不明
	聴覚過敏	1.なし 2.あり 3.不明		その他	1.なし 2.あり 3.不明
合併症	甲状腺腫 (Pendred 症候群)	1.なし 2.あり 3.不明		耳介奇形	1.なし 2.あり 3.不明
	鰓弓耳腎(BOR)症候群	1.なし 2.あり 3.不明		耳瘻孔	1.なし 2.あり 3.不明
	遠位尿細管アシドーシス	1.なし 2.あり 3.不明		中耳奇形	1.なし 2.あり 3.不明
	Waardenburg 症候群	1.なし 2.あり 3.不明		他の内耳奇形	1.なし 2.あり 3.不明
	CHARGE 症候群	1.なし 2.あり 3.不明		心疾患	1.なし 2.あり 3.不明
				糖尿病	1.なし 2.あり 3.不明
				腎疾患	1.なし 2.あり 3.不明
家族歴 (同症)	1.なし 2.あり [該当者を○で囲んでください: 父 母 兄 弟 姉 妹 子 他( )] 3.不明				
既往の治療内容 (該当項目に○を)	ステロイド・ATP・イソソルビド・メチコバル・高気圧酸素・手術 (内容を記載)				
難聴の経過	1.治癒 2.改善 3.不変 4.悪化 5.反復 6.その他				

検査結果、家系図

眼振 なし・あり (右向き・左向き・経過中に方向交代)

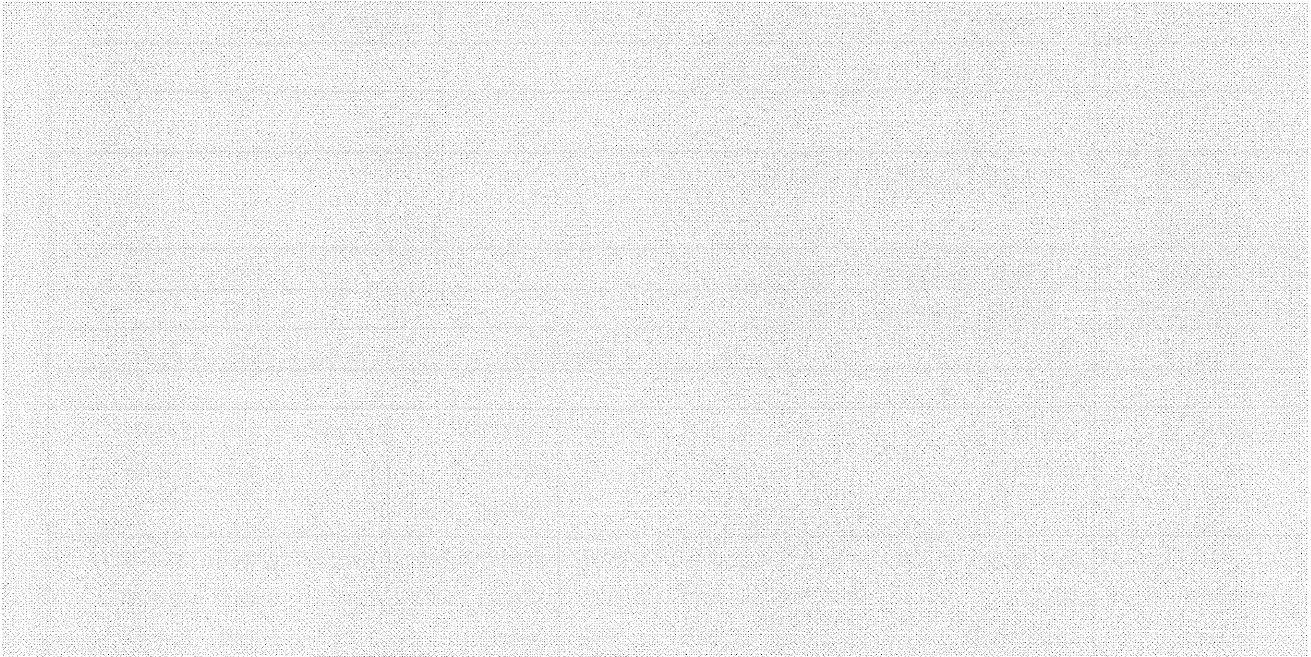
CT 未施行・施行 (異常なし・異常あり ( ))

MRI 未施行・施行 (異常なし・異常あり ( ))

血液検査 未施行・施行 (異常なし・異常あり ( ))

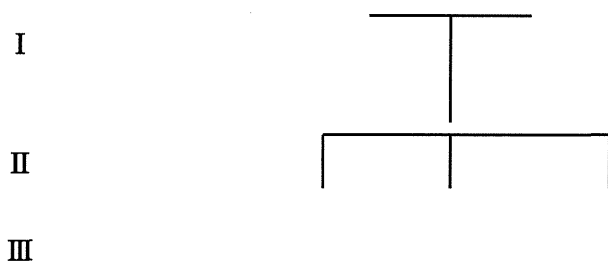
その他 ( )

オーディオグラム (経過中の全て、または聴力変動時のオーディオグラムのコピーを貼付)



ABR 検査結果 (記載あるいはコピーを添付)、乳幼児聴力検査 (乳幼児の場合)

家系図





### Ⅲ. 班會議報告

平成 24 年度第 1 回厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業  
【前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成】  
研究報告班会議プログラム

日時：2012 年 10 月 4 日 木曜日 13 時 15 分～13 時 30 分

場所：名古屋国際会議場 打ち合わせ室 5（会議室 437 4 号館 3F）

挨拶 研究代表者 喜多村 健（東京医科歯科大学）

調査・研究の進行状況について

野口佳裕（東京医科歯科大学）

平成 24 年度第 2 回厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業  
【前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成】  
研究報告班会議プログラム

2013 年 2 月 9 日 土曜日

急性高度難聴に関する調査研究報告発表会終了次第

場所：慶応義塾大学医学部 東校舎講堂

挨拶 研究代表者 喜多村 健

発表

1. 本年度の調査・研究の進行状況報告と次年度の研究計画について  
野口 佳裕（東京医科歯科大学）

#### IV. 分担研究報告

## 前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成

分担研究者 小川 郁 (慶應義塾大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 神崎 晶 (慶應義塾大学耳鼻咽喉科)

共同研究者 渡部高久 (慶應義塾大学耳鼻咽喉科)

### 研究目的

前庭水管拡大症について遺伝形式、合併症の有無<sup>1)</sup>を調査し、非症候群性遺伝性難聴(優性、劣性、孤発)、Pendred 症候群、BOR/BO 症候群、遠位尿細管性アシドーシスと、これらに属さない症候群性難聴に分類して、各疾患の臨床像を明らかにする。

### 研究方法

登録した症例を対象として研究班で作成した臨床調査個人票を用いてアンケート調査を施行する。その結果から(1)臨床症状(難聴の進行や変動の有無、めまいの性質や頻度、

症状悪化時の誘因の有無、(2)検査所見(経時的なオーディオグラムと眼振所見、温度眼振検査所見、(3)CT における前庭水管中間径、(4)治療内容などの調査を行う。

### 研究成果

当大学付属病院およびその関連施設も含めて引き続き症例の検索を行った。

## 若年、成人の前庭水管拡大症患者における聴力の長期経過

Long-term follow-up of hearing loss in juvenile and adult patients with large vestibular aqueduct syndrome

分担研究者 中島 務 (名古屋大学耳鼻咽喉科)  
共同研究者 鈴木 淳志 (名古屋大学耳鼻咽喉科)  
共同研究者 吉田 忠雄 (名古屋大学耳鼻咽喉科)  
共同研究者 杉浦 真 (刈谷豊田総合病院耳鼻咽喉科)  
共同研究者 佐藤 栄祐 (中部労災病院耳鼻咽喉科)  
共同研究者 寺西 正明 (名古屋大学耳鼻咽喉科)  
共同研究者 曾根 三千彦 (名古屋大学耳鼻咽喉科)  
共同研究者 長縄 慎二 (名古屋大学放射線科)

### 研究要旨

前庭水管拡大症における聴力が長期的にどのようなようになるか検討をおこなった。対象は名古屋大学耳鼻咽喉科で前庭水管拡大症と診断され、聴力の経過が15年以上おえた17例である。症例全体でみると成人の聴力レベルは、10歳までの聴力レベルに比して有意に悪かった。しかしながら有意な難聴悪化は、未成年のときにおこっていて、成人になると認められなかった。本研究により成人になって人工内耳手術を受けるごく一部の症例を除けば、難聴悪化は、若年者におこり、若年期の治療が重要であることが明らかになった。遺伝子異常が認められたのは、1例をのぞいてH723Rであった。1例のみT410Mの異常がみられたが、この例では、成人になって聴力の悪化が起こっていた。遺伝子型と聴力経過の関係は、今後、さらに検討しなければならぬが、日本人に多いH723Rでは、成人での聴力悪化は、ほとんどみられなかった。

#### A. 研究目的

前庭水管拡大症における聴力の長期経過の報告は少なく成人期についてはほとんど報告されていない。我々は、名大病院における前庭水管拡大症の聴力がどのように経過するか検討した。

も反応がなかった場合は、その最大音のレベルに5デシベルを加えた値を聴力レベルとした。

(倫理面への配慮)

ペンドリン遺伝子検索は、学内の倫理委員会の承認をえて、その方針のもとに行った。

#### B. 研究方法および倫理面への配慮

名大病院で前庭水管拡大症と診断され、聴力の経過が15年以上おえた17例である。前庭水管拡大症の診断は、MRIかCT、もしくは両者により確かめられた。聴力レベルの記載において、オーディオメータの最大音で

#### C. 研究結果

症例の一覧を表1に示す。また250Hz, 500Hz, 1kHz, 2kHzの聴力の経過をそれぞれ図1、2、3、4に示す。図では、純音聴力検査の値が信頼できる6歳以降のものを示している。図の年齢グループは、5歳ごと



の区切りになっており6～10歳、11～15歳、16～20歳、21～25歳、26～30歳、31～35歳、36～40歳、41歳～45歳、46～50歳の平均で示している。症例全体でみると成人の聴力レベルは、10歳までの聴力レベルに比して有意に悪かった。しかしながら有意な難聴悪化は、未

成年のときにおこっていて、成人になると認められなかった。(Mann-Whitney 検定) 50歳近くまでフォローされている症例もあるが、補聴器で十分に会話している。遺伝子型では、T410Mのみ成人になっても良聴耳の聴力が悪化していた。

No.	Gender	Age (years)		mutation	250Hz (dB)		500Hz (dB)		1000Hz (dB)		2000Hz (dB)	
		Initial	Final		Initial	Final	Initial	Final	Initial	Final		
1	Female	28	47	H723R homo	90 / 55	85 / 65	95 / 60	100 / 70	105 / 90	105 / 90	110 / 115	110 / 115
2	Male	6	24	H723R homo	65 / 70	70 / 75	70 / 95	80 / 80	75 / 100	100 / 95	85 / 115	110 / 110
3	Female	18	43	H723R homo	50 / 95	55 / 60	55 / 105	65 / 70	50 / 105	80 / 100	65 / 110	80 / 115
4	Female	3	19	H723R homo	N/A / N/A	60 / 60	55 / 50	75 / 95	55 / 55	75 / 100	55 / 80	75 / 110
5	Male	6	31	H723R homo	35 / 40	70 / 80	15 / 25	75 / 90	30 / 60	90 / 100	80 / 115	110 / 110
6	Male	5	24	H723R hetero	85 / 65	90 / 80	75 / 65	95 / 80	95 / 80	100 / 85	105 / 75	110 / 80
7	Female	2	22	H723R hetero	95 / 70	85 / 75	85 / 85	100 / 85	80 / 80	100 / 100	95 / 100	115 / 110
8	Female	3	24	H723R hetero	55 / 65	65 / 115	55 / 70	60 / 105	55 / 60	70 / 110	60 / 65	70 / 115
9	Male	3	25	negative	10 / 60	80 / 85	30 / 80	100 / 90	40 / 90	100 / 100	50 / 90	100 / 110
10	Female	7	29	negative	55 / 60	95 / 95	50 / 55	85 / 90	40 / 50	85 / 95	50 / 55	110 / 110
11	Female	19	36	T410M hetero	55 / 95	75 / 115	50 / 105	65 / 110	75 / 115	85 / 115	105 / 115	110 / 115
12	Male	4	23	N/A	65 / 95	70 / 80	80 / 115	75 / 85	90 / 115	70 / 90	115 / 115	85 / 100
13	Female	9	24	N/A	95 / 95	85 / 115	85 / 100	90 / 100	80 / 95	85 / 95	70 / 105	90 / 110
14	Female	25	50	N/A	85 / 65	90 / 75	75 / 55	95 / 65	90 / 60	105 / 75	90 / 70	100 / 85
15	Male	6	36	H723R hetero	40 / 40	50 / 95	70 / 40	75 / 100	115 / 45	105 / 105	115 / 60	105 / 105
16	Male	5	25	N/A	45 / 85	75 / 70	45 / 80	75 / 80	50 / 75	75 / 80	50 / 75	75 / 80
17	Male	9	32	H723R homo	55 / 45	80 / 70	65 / 50	65 / 75	80 / 65	85 / 85	90 / 85	90 / 105

表1. 前庭水管拡大症における聴力の長期経過。  
Initialは、初診時年齢、Finalは、最終診断時年齢。Mutationは、ペンドリン遺伝子検査結果。N/Aは、遺伝子検査を行わなかった症例。各周波数Initialは、純音聴力検査の値が信頼できる6歳以降の値。(右耳)/(左耳)

#### D. 考察

欧米では、ペンドレッド症候群や前庭水管拡大症において聴力はゆくゆく悪化し補聴器でも対応できなくなることが多いので早めに人工内耳を考慮すべきであるとする考えが主流である。名大病院でも前庭水管拡大症で人工内耳手術を4例に行っている。4例のうち3例は若年者で1例が31歳であった。これら人工内耳の症例は、聴力の経過を15年以上にわたっておえていないので本報告書の症例の中には入っていない。本研究により成人になって人工内耳手術を受けるごく一部の症例を除けば、難聴悪化は、若年者におこり、若年期の治療が重要であることが明らかになった。

遺伝子型、環境因子の違いが聴力の長期経過に影響していることが考えられる。H723Rでは、成人になっても聴力の変化はほとんど見られなかったが、T410Mでは成人になっても聴力の悪化が見られた。今後、遺伝子型が大きく異なる欧米とアジア・日本で聴力の経過を比較検討する必要がある。

日本におけるペンドレッド症候群では、甲状腺腫の程度・頻度も欧米より小さいと考えられている。これも遺伝子型・環境因子の両面から検討する必要がある。海洋国家である日本人はヨードの摂取量が比較的多いといわれており、ヨード摂取量が甲状腺だけでなく聴力の経過にまで影響を与えるのか、難聴の予防という面から大事なテーマと考えら

れる。

#### **E. 結論**

名古屋大学耳鼻咽喉科で前庭水管拡大症と診断され、聴力の経過が15年以上おえた17例を対象に聴力が年齢とともにどのように変化するか調べた。本研究により成人になって人工内耳手術を受けるごく一部の症例を除けば、難聴悪化は、若年者におこり、若年期の治療が重要であることが明らかに

なった。H723Rに限っていえば、成人になっても聴力の悪化はほとんどみられなかった。

聴力の悪化する例、しない例の違いとして遺伝子型、環境因子の両面から今後さらに研究を進める必要がある。

#### **健康危険情報**

なし

#### **研究発表**

なし