

図1. 250Hz聴力の経過。横軸は年齢、縦軸が250Hz聴力。

H723Rホモ (5人) は右耳が○、左耳が●。H723Rヘテロ (5人) は、右耳が□、左耳が■。

T410Mヘテロ (1人) は、右耳が△、左耳が▲。ペンドリン遺伝子検索したが異常が認められなかった2人と、ペンドリン遺伝子検索してなかった4人、合わせて6人は、右耳が▽、左耳が▼。

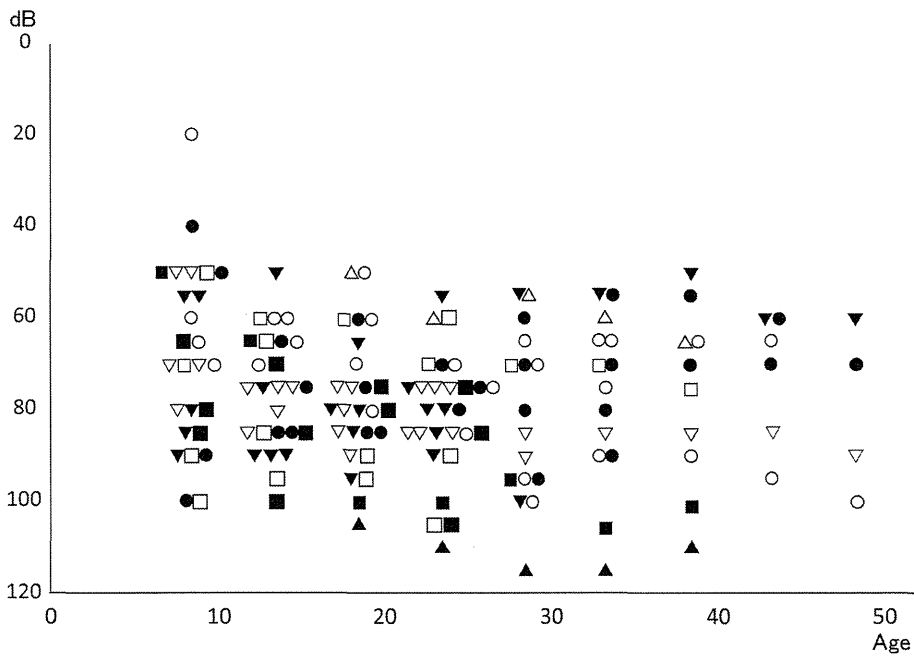


図2. 500Hz聴力の経過。横軸は年齢、縦軸が500Hz聴力。シンボルは、図1と同じ。

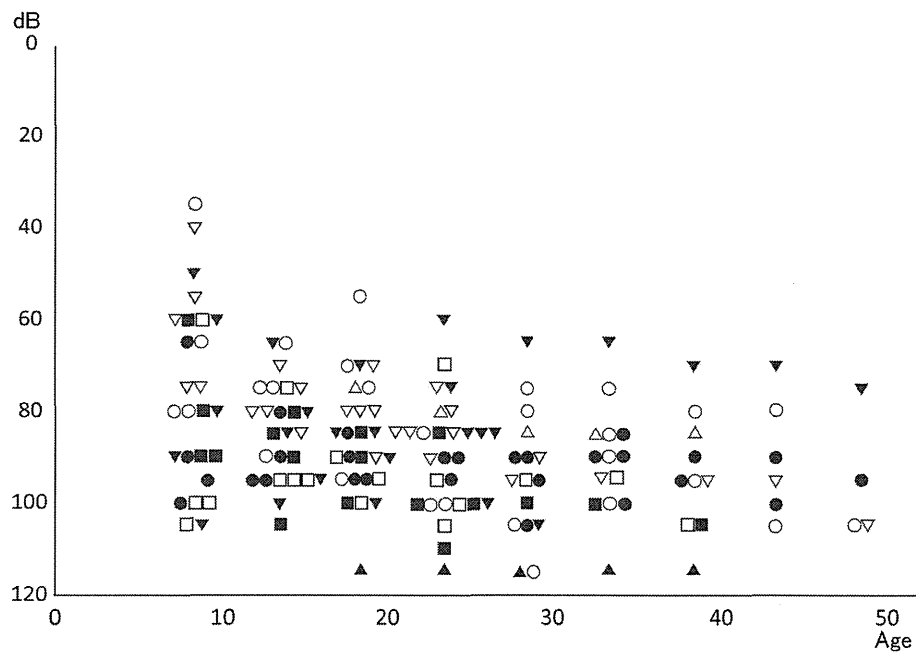


図3. 1 kHz聴力の経過。横軸は年齢、縦軸が1 kHz聴力。シンボルは、図1と同じ。

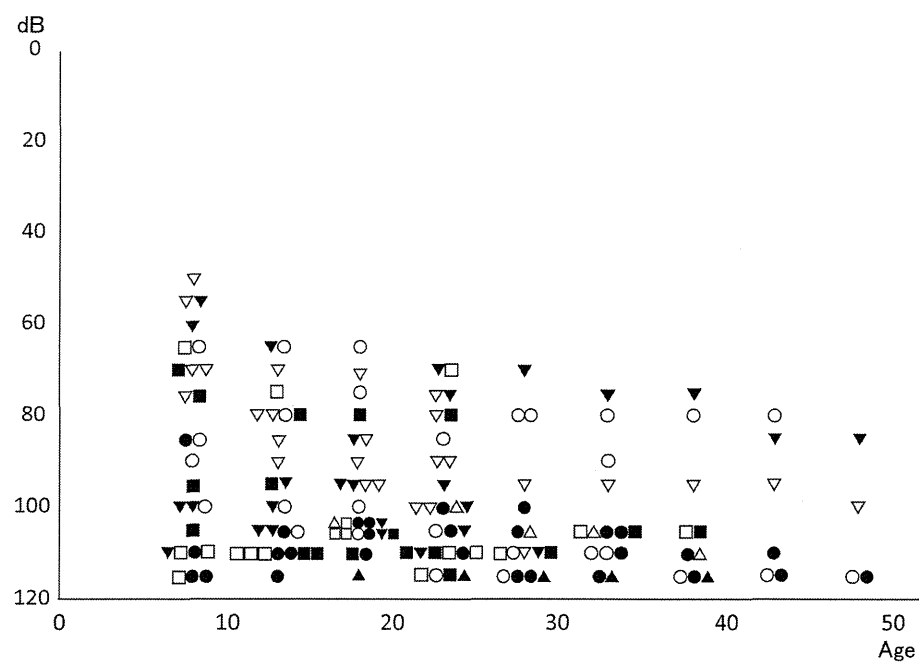


図4. 2 kHz聴力の経過。横軸は年齢、縦軸が2 kHz聴力。シンボルは、図1と同じ。

前庭水管拡大症の臨床像に関する研究

分担研究者 岡本 牧人（北里大学耳鼻咽喉科）
共同研究者 大橋 健太郎（北里大学耳鼻咽喉科）
共同研究者 佐野 肇（北里大学耳鼻咽喉科）
共同研究者 牧 敦子（北里大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

感音難聴は治らない疾患なので、診断された時点で、それ以上の検査を行わない傾向にあったが、前庭水管拡大症は画像検査で同定される疾患であり、早期発見が難聴進行の予防につながる可能性もあるので、できるだけ検査を進めることが推奨される。

医療経済的観点から、全例検査が困難ということであれば、低音域に気骨導差のある例、難聴発作を繰り返す例、頭部衝撃による難聴悪化例、めまい発作を繰り返す例などに対象を絞ることも考えられる。今後は頻度と見逃しの危険性を加味し、効率的かつ医療経済的にも負担の少ない診療ガイドラインを作成していきたい。

研究目的

平成 24 年度に北里大学病院耳鼻咽喉科難聴外来に新たに登録された前庭水管拡大症疑い例について検討し、その臨床的特徴を解析し、診断基準の作成に関与することを目的とした。

研究方法および倫理面への配慮

対象は平成 24 年度に新たに北里大学病院耳鼻咽喉科難聴外来に登録された 351 名のうち、CT や MRI 検査で前庭水管拡大症が疑われた症例および、それ以前に登録されていたが、フォローアップ中に臨床像から前庭水管拡大症が疑われ、画像検査にて確認された症例である。

現在、北里大学病院において前庭水管拡大症に対する遺伝子検査に関して倫理委員会に申請しているが、未だ承認は得られていないので、遺伝子検査については行われていない。

難聴や画像に関する情報については匿名化した状態で報告する。

研究結果

1. 本年度新たに前庭水管拡大症が疑われた症例は 2 例であり、難聴外来新規登録者の 0.6%であった。
2. 新規登録者の初診時年齢は 1 歳と 21 歳の 2 例であった。このうち 1 歳の症例は検査後平成 6 年に当科を初診したもののその後通院が途絶えて、平成 24 年に再診し、前庭水管拡大症と診断されたものである。21 歳の症例は 3 歳から難聴を指摘されていたが、今回当院を受診し、画像検査で診断された。
3. 平成 23 年度以前に難聴外来に登録され、フォローアップ中に前庭水管拡大症を疑い、画像検査の結果確定したのは 2 例であった。1 例は初診時年齢 8 歳で、現在は 26 歳、滲出性中耳炎や感音難聴発作を繰り返していたが、画像検査が行われていなかった。中耳炎による聴力変動や気骨導差があり、前庭水管拡大症を疑うのが遅れた例である。もう 1 例は初

や気骨導差があり、前庭水管拡大症を疑うのが遅れた例である。もう1例は初診時年齢2歳であったが、やはり滲出性中耳炎を合併していたため、気骨導差から本症を疑うのが遅れた。

4. 家族歴は3名が無し。1名は叔父に補聴器装用者がいたが、詳細は不明であったため、家族歴不明とした。
5. めまいを伴ったのは3例、75%であった。
6. 4例の前庭水管の直径は
 1. 35mm から 2. 62mm であった。
7. 聴力は250Hz が 50dB から 90 dB、1kHz が 65 dB から 100 dB、8kHz が 90 dB から scale out であった。

全例が両側性難聴であった。

低音部の気骨導差は6耳75%にみられた。最大経過観察期間は18年であり、中には1年あたり平均3回の発作を来し、突発性難聴に準じて治療を受けていたものもあった。それまでの診断名は両側性特発性難聴であった。悪化のきっかけとして頭部の打撲は1例もなかった。

考察

新規例は2例であり、新規の割合は難聴外来登録者の0.6%と高くはなかった。しかし、新規のうちの1例は難聴の発症はかなり古いので、いわゆる幼小児期の新患は1例ということで、それほど頻度が高いとは言えない。幼小児で先天性難聴が疑われる場合は、画像検査を行うべきであろう。ただし、CTでは被爆の問題、MRIでは検査時騒音の問題、また、どちらも鎮静が必要ということで、保護者の同意を得られにくい状況がある。とくに、全身的合併症や中耳炎の合併などがある場合は、検

査が遅れることがあり、今回のように長期にわたって診断が延びることがある。

成人の場合は、難聴の進行や頭部外傷などの誘因の有無などによって本症が疑われる。また、低音域の気骨導差は重要な検査所見といえる。

前庭水管拡大症は頭部の衝撃によって難聴が進行悪化することがあるので、早期診断により、難聴の進行を予防できる可能性がある。そのためにも画像診断を進めていく必要がある。

結論

感音難聴は治らない疾患なので、診断された時点で、それ以上の検査を行わない傾向にあったが、前庭水管拡大症は画像検査で同定される疾患であり、早期発見が難聴進行の予防につながる可能性もあるので、できるだけ検査を進めることが推奨される。

医療経済的観点から、全例検査が困難ということであれば、低音域に気骨導差のある例、難聴発作を繰り返す例、頭部衝撃による難聴悪化例、めまい発作を繰り返す例などに対象を絞ることも考えられる。今後は頻度と見逃しの危険性を加味し、また、遺伝子検査も診断過程に組み込んでガイドライン作りに関与していきたい。

健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

軽度の前庭水管拡大がみられた姉弟例

分担研究者 暁 清文 (愛媛大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野)

共同研究者 羽藤直人 (愛媛大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野)

共同研究者 岡田昌浩 (愛媛大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野)

共同研究者 高木太郎 (愛媛大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野)

研究要旨

軽度の前庭水管拡大がみられた姉弟例を経験した。症例1は35歳の女性(姉)で、小児期より徐々に難聴が進行し、最近、高度になったということで当科を受診した。初診時の聴力(3分法)は右耳:83.3dB、左耳:81.7dBの高音漸傾型の感音難聴であった。症例2は33歳の男性(弟)で、同様に小児期より徐々に聴力が悪化した。初診時の聴力は右耳:90dB、左耳:86.7dBと、やはり高音漸傾型感音難聴であった。CT検査上、いずれの症例も前庭水管の拡大が見られたが、その程度は軽微であり、PDS遺伝子の異常も認めなかった。前庭水管拡大症と同様の症状をきたす症例の中には、PDS遺伝子異常のない軽微拡大例も存在することが示された。

A. 研究目的

前庭水管拡大症は、先天的な前庭水管拡大のため髄液圧の変化が直接内耳に伝わり、膜迷路破裂や過大圧負荷をきたし難聴・めまいを惹起する疾患である。通常、出生時の聴力はほぼ正常だが、その後、次第に聴力が低下する、あるいは頭部打撲や激しい運動を契機に聴力悪化が進行する。この時、しばしばめまいを伴う。難聴・めまいは特に頭を下にする競技や、連続して頭を回転する競技で起こりやすい。CT画像上、内リンパ嚢と前庭水管の著明な拡大が見られるので診断は容易である。本症はPendred症候群(甲状腺腫と先天性難聴)と同様、PDS遺伝子の異常が見られる。

本症は内耳奇形を伴う先天性難聴の中でも頻度の高い疾患であるが、その発症頻度や症状、経過など詳細については明らかではない点が多い。今回、前庭水管拡大症の臨床症状を示し、CT上も前庭水管拡大を認めたが、その程度が軽微であった2症例を経験した。遺伝子検査の結果、PDS遺伝子の異常はみられなかつた。

本例の詳細を示すとともに、前庭水管拡大症非典型例の病因について考察したので報告する。

B. 研究方法

平成24年1月から平成24年12月までの間に、前庭水管拡大症疑いで当院を新規に受診した患者は2名であった。これら2名は姉弟であり、難聴・めまい、付随した自覚症状、既往歴、家族歴などを聴取し、さらに聴覚・平衡機能検査、CT検査、血液検査、遺伝子検査等を行った。

なお既往歴の聴取にあたっては、患者の倫理面に配慮をしながら慎重に施行した。

C. 結果

症例1は35歳の女性。小学生頃より軽度の難聴があったが、最近になり両耳の聴力が悪化したということで受診した。難聴は激しい運動をした時にひどくなりやすく、めまいを伴うことが多かったが、通常、1~2日間、

安静にしていると治まった。20歳頃より補聴器を装着している。純音聴力検査の結果、右耳：83.3dB、左耳：81.7dBの高音漸傾型の感音難聴であった。側頭骨CTを撮影したところ、両耳とも前庭水管の拡大が見られたが、その程度は軽微であり、また前庭水管拡大症の原因遺伝子とされるPDS遺伝子の異常は認

められなかった。現在、ふらつきは落ち着いている。試みにメチコバル、ATPを3カ月間投与したが聴力に変化はなかった。なお家族歴として、父親が40歳頃から徐々に聴力が低下し、60歳の現在、補聴器を装着している。

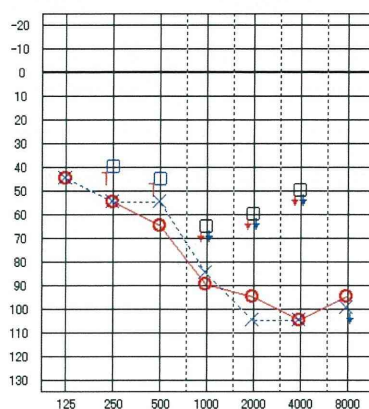
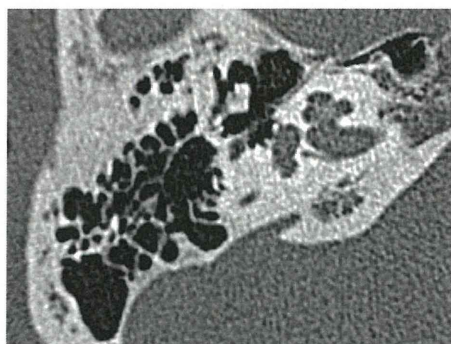
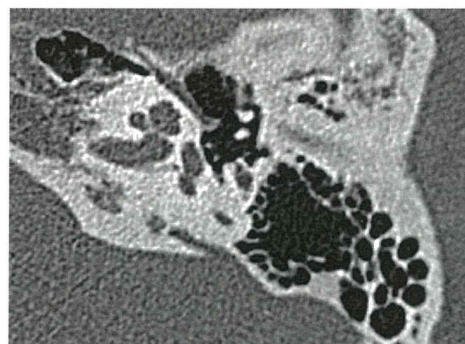


図1 症例1の初診時聴力図



(右耳)



(左耳)

図2 症例1のCT画像、両耳とも前庭水管の拡大が見られるが、拡大症の基準値以下の大きさであった。

症例2は33歳の男性で、症例1の弟。姉と同様、軽度の難聴が小学生頃よりあったが、最近になり難聴が悪化した。やはり20歳頃から補聴器を装着している。純音聴力検査の結果、右耳：90dB、左耳：86.7dBの高音漸傾型感音難聴であった。本例は他院でCT検査をうけており、当院では持参画像を確認しただけで、再検査は行っていない。前庭水管拡大の程度は軽微であり、PDS遺伝子の検索も行ったが、異常を認めなかった。

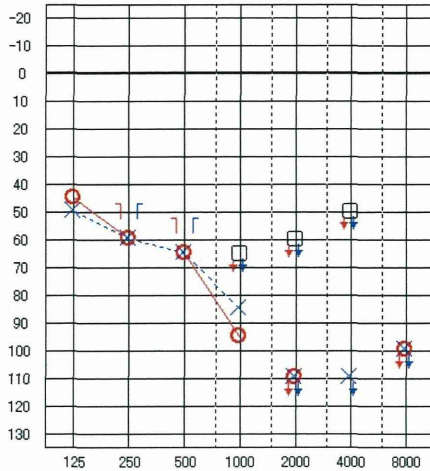


図3 症例2の初診時聴力図

D. 考察

前庭水管がどの程度、拡大すれば病的と判断するかの基準は決まっていない。

Valvassori ら¹⁾はCTの矢状断層撮影で前庭水管開口部と総脚との中間点で前後径が1.5mm以上を拡大症とし、Levenson ら²⁾は水平断CTで開口部の前後径2mm以上を拡大症としている。Okamura ら³⁾は水平断CTで開口部径4mm以上、かつ観察できる前庭水管の前端が前庭から1mmより近い場合を拡大症としている。今回の検討ではValvassoriらの定義に従い、前庭水管開口部と総脚との中間点で前後径が1.5mm以上を拡大症とした⁴⁾。

前庭水管拡大症はPendred症候群と同様、常染色体劣性遺伝子疾患であり、7番染色体にあるPDS遺伝子異常により、内耳や甲状腺に分布するペンドリンという蛋白が正常に作られないことが関係すると言われている。前庭水管拡大のみで甲状腺腫を伴わない例も知られており、Pendred症候群との遺伝子学的差異が検証されている。今回の症例は定義上、前庭水管拡大症には該当しないが、本症と類似の臨床症状を示し、かつ家族性に発症している点で興味深い。今回、明らかには

できなかったが、PDS遺伝子以外にも前庭水管拡大症様の症状をきたす疾患が存在するので、遺伝学的な病態解明が必要と思われる。

本症の治療は出来るだけ早期に発見し、聴力の悪化を避けることである。急激な聴力悪化時には突発性難聴に準じステロイドやビタミンB12製剤などで治療するが、長期的には難聴の進行を止めることはできない。手術治療として内リンパ嚢をくも膜下腔に開放する術式が行われたが、術後の聴力成績は良くなかった。最近ではむしろ、内リンパ嚢・前庭水管閉鎖術や内リンパ嚢充填術の方が、聴力が安定して良いとの報告がなされている。

E 結論

前庭水管拡大症が疑われた姉弟例について報告した。CT上、前庭水管の拡大は見られたが基準の大きさには達していなかった。両例とも高度の高音漸傾型感音難聴をきたし、激しい運動時に難聴・めまいが生じたなど典型的な前庭水管拡大症の症状を示したが、遺伝子検査ではPDS遺伝子異常は認められなかった。軽微な前庭水管拡大症にはPDS以外の

遺伝子が関与すると考えられた。

1) Valvassori GE, Clemis JD : The large vestibular aqueduct syndrome.

Laryngoscope. 88: 723-729, 1978.

2) Levenson MJ, Parisier SC, Jacobs M, et al : The large vestibular aqueduct syndrome in children : A review of 12 cases and description of a new clinical entity.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 115: 54-58, 1989.

3) Okumura T, Takahashi H, Honjo I, et al : Sensorineural hearing loss in patients with large vestibular aqueduct.

Laryngoscope. 105: 289-294, 1995.

4) Kitamura K, Takahashi K, Noguchi Y, et al : Mutations of the Pendred syndrome gene (PDS) in patients with large vestibular aqueduct.

Acta Otolaryngol. 2000

Mar;120(2):137-41.

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・登録情報

なし

前庭水管クリッピング術及び人工内耳埋込術を施行した前庭水管拡大症の一例

分担研究者 福田 諭 (北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)
共同研究者 小原修幸 (北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)
共同研究者 武市紀人 (北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)

研究要旨

当院聴覚外来において両側感音難聴を呈する症例のうち、進行性かつ反復する難聴症例に対してCT検査を行い、前庭水管拡大症の有無につき評価を行った。そのうち1症例において両前庭水管の拡大と両蝸牛回転の不足を認め、前庭水管拡大症の診断となった。その後も左聴力悪化を繰り返し、ステロイド投与により聴力の改善は得られたものの投与の反復により多毛や満月様顔貌、体重増加などの副作用を認めたため、左前庭水管クリッピング術を施行した。その際に遺伝子検査を行ったところ患児にSLC26A4の変異を認めたため遺伝カウンセリングを行った。カウンセリングによって患児の同胞の出産に際し、家族に適切な指導を行うことができた。患児の難聴に対しては人工内耳埋込術を施行することにより、会話が可能となり良好な結果が得られている。本症例の臨床所見や検査結果、原因遺伝子の同定により前庭水管拡大症の診断基準作成に寄与できると考えられる。

症例

9歳、女児。1歳半になっても発語がないため近医耳鼻科を受診、ABRで両耳とも90dBまでの反応であったため当科紹介初診となった。当科施行のABRでは右scale out、左80dBまでの反応であり、両側高度感音難聴として補聴器装用と聾学校での療育を開始した。その後当科で定期的に経過観察し、右は95dB、左は70dB程度で経過観察していた。5歳時に左聴力の悪化を自覚し、左耳の聴力が100dBと悪化を認めたため副腎皮質ステロイドの漸減投与を開始したところ3週間ほどで改善した。しかしその後2週間で聴力は再増悪し、再度副腎皮質ステロイドの漸減投与を開始、その際撮像した側頭骨CTで両前庭水管の拡大と両蝸牛回転の不足を認め、前庭水管拡大症、Mondini奇形の診断となった。その後も聴力悪化を繰り返し、ステロイドの投与により聴力の改善は得られたものの、ステ

ロイド投与の反復により多毛や満月様顔貌、体重増加などの副作用を認めたため5歳時に左前庭水管クリッピング術を施行した。その際に遺伝子検査を行い、患児にSLC26A4 N392YとH723Rのcombined hetero、父にN392Y hetero、母にH723R heteroを認め、遺伝カウンセリングを行った。その後もステロイド投与により聴力の改善は得られたものの、ステロイド投与の反復により、両側とも90-100dB程度での変動となり、補聴器装用で有効な聴力を得ることが困難となった。そのため人工内耳埋込術の方針となり、9歳時に左人工内耳埋込術を施行した。人工内耳埋込術後の音場閾値は45dBであり、有効な結果が得られている。

考察

前庭水管拡大症は1978年にValvassoriとClemisによって報告された内耳奇形であり、

内耳奇形の中で最も頻度の高い奇形であるとされている。内リンパ嚢と前庭水管の拡大を特徴とし、小児期に発症してめまい発作を反復しながら進行し、高度難聴あるいは聾となる。常染色体劣性遺伝であり、7番染色体長腕に存在する SLC26A4 (PDS 遺伝子) の変異を認めることが知られている。急性増悪時には突発性難聴に準じた副腎皮質ステロイド投与が行われ、ほとんどの症例で奏功する。しかし、めまい発作や難聴悪化発作を繰り返す症例では副作用のためステロイド投与を中止せざるを得ない例も多く、長期的には次第に聴力が悪化することを阻止できない場合が多い。発作を繰り返す症例やステロイド投与困難な症例に対しては、拡大した内リンパ嚢を充填する手術や内リンパ嚢をクリッピングする手術が有効とする報告がある。また、補聴器装用効果の得られない高度難聴例では、人工内耳埋め込み術の適応となる。本疾患は長期的な経過観察、治療戦略が必要であり治療の選択やそのタイミングが難しいが、慎重かつ計画的な対応により治療の効果に応じた対応が出来る。本症例では初期治療は限定的な効果であったが、遺伝子検査含めて慎重な対応によりご家族含め納得した上で治療を行うことができたと考えている。

結論

前庭水管拡大症の1症例を提示し、カウンセリングによって患児の同胞の出産に際し、家族に適切な指導を行うことができたと考えられる。患児の難聴に対しては人工内耳埋込術を施行することにより、会話が可能となり良好な結果が得られている。本症例の臨床所見や検査結果、原因遺伝子の同定により前庭水管拡大症の診断基準作成に寄与できると考えられる。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
今井 聡, 小原修幸, 武市紀人, 福田 諭, 熊田孝三
前庭水管クリッピング後に人工内耳埋込術を施行した前庭水管拡大症の一例
第 21 回日本耳科学会. 宜野湾,
2011. 11. 24-26

知的財産権の出願・登録状況

なし

「前庭水管拡大症」

分担研究者 佐藤 宏昭 岩手医科大学耳鼻咽喉科教授

研究要旨

研究要旨 当科における前庭水管拡大症例の検討を行うために、1) 一側及び両側原因不明難聴の遺伝子解析症例 38 例、及び2) 人工内耳埋め込み術を行った先天性難聴例 34 例、計 72 例に対し調査を行った。聴器 CT で前庭水管拡大を認めた例は1) 群では 5 例、2) 群からは 2 例、計 7 例 (9.4%) であった。1) 群の両側前庭水管拡大症例 4 例はいずれも SLC26A4 変異が同定された。一側性難聴に前庭水管拡大を伴う 1 症例に同変異は認めず、遺伝学的には Mt1555A>G 変異未発症者と考えられ、他の両側症例とは病態が異なると推測された。

A. 研究目的

当科における前庭水管拡大症例を収集し、その臨床的、遺伝学的所見についてまとめた。

B. 研究方法

対象は1) 1997年から2012年までの間に当科で遺伝子検査を行った、明らかな外因を除く両側及び一側性原因不明難聴症例38例、2) 1999年2月から2011年10月までに当科で人工内耳埋め込み術を行った先天性難聴症例34例、計72例である。

方法は1)、2) 群共に聴力検査 (純音聴力検査、ABRなど)、家族歴、生育歴聴取、画像検査 (聴器CT) を行った。1) の遺伝学的検査については、2007年までの症例にはGJB2変異、SLC26A4変異、A1555G変異について信州大学耳鼻咽喉科で直接シーケンスを、2012年5月からは保険収載となったインベーター法により10遺伝子47変異について解析を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査にあたっては当院倫理委員会の承認のもとに行った。採血の際は匿名化を行い、個人情報保護に配慮した。研究対象者に対しては人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意

についてインフォームド・コンセントを行った。

C. 研究結果

1)、2) 群の前庭水管拡大症例は1) では 5例、2) では2例で計7例 (9.4%) であった。各症例を表 1、2に示す (表 1、2)。

遺伝子検査を行った1) 群5例のうち、症例 3は一側性低音障害型感音難聴で、患側に前庭水管拡大を認めた。この症例は母方叔父にストマイ難聴、母に原因不明感音難聴があり、家系内難聴者及び本人、同胞にミトコンドリア1555A>G変異が見つかっている。症例 3以外の4例は両側に高度感音難聴と前庭水管拡大を認め、いずれも遺伝子検査ではSLC26A4変異が見つかっており、これらの難聴の原因遺伝子であると考えられた。

人工内耳を施行した2) 群の2例は遺伝子検査が未施行であるが、臨床的には聴力の変動、進行及びめまいを認め、前庭水管拡大症に矛盾しない結果であった。いずれも人工内耳の装用効果は認められている。

聴力変動は症例 3、5以外の6例にみられ、高頻度であった。めまいは4例にみられた。家族歴では症例 3は母系遺伝、それ以外は常染色体劣性遺伝形式と考えられた。

遺伝子検査でSLC26A4変異を認めた両側感音難聴4症例の聴力検査結果は図1に示す通りで、純音聴力検査可能であった例では低音域に気骨導差を認める典型的な聴力型を呈した。

D. 考察

1) 群、一側性難聴を呈する症例3の遺伝学的考察として、本家系はいわゆるストマイ難聴家系と考えられ、ミトコンドリア1555A>G変異に関しては未発症者と考えられる。また本症例にSLC26A4変異は同定されなかった。

症例3以外の7例は難聴、前庭水管拡大共に両側性で、臨床症状や聴力型からもいわゆる前庭水管拡大症と考えられた。このことから、同じく前庭水管拡大を伴う例でも、一側例では遺伝学的背景や臨床症状に差異が見られるので

はと予測された。

遺伝形式について検討すると、症例3では母系遺伝を、SLC26A4変異の4例と人工内耳施行された両側前庭水管拡大例は常染色体劣性遺伝をとり、いずれも臨床的及び遺伝学的所見に矛盾しない結果となった。

E. 結論

聴器CTで前庭水管拡大を認めた例は1) 群では5例、2) 群からは2例で計7例 (9.4%) であった。

1) 群の両側前庭水管拡大症例4例はいずれもSLC26A4変異が同定された。

一側性難聴に前庭水管拡大を伴う1症例は遺伝学的には Mt1555A>G 変異未発症者であり、他の両側症例とは病態が異なると推測された。

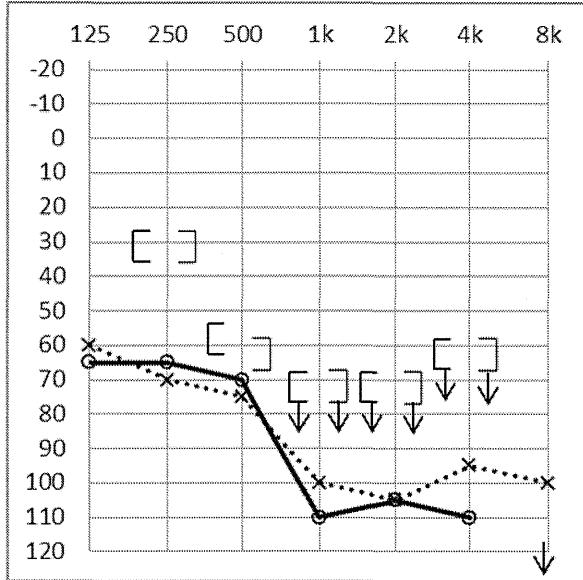
表1 1) 遺伝子検査施行群

年齢	性別	変異	聴力	聴力変動	めまい	甲状腺腫	家族歴
1	16女	SLC26A4 IVS7-2・A>G・H723R複合ヘテロ	両側高度	あり	あり	—	—
2	21男	SLC26A4 T721Mヘテロ	両側高度	あり	あり	—	姉 中等度
3	16女	Mt1555A>G	一側性中等度	—	—	—	母方家系ストマイ難聴
4	3男	SLC26A4 H723Rヘテロ	両側高度	あり	—	—	—
5	1女	SLC26A4 IVS7-2・A>G・H723R複合ヘテロ	両側高度	—	—	—	姉 中等度

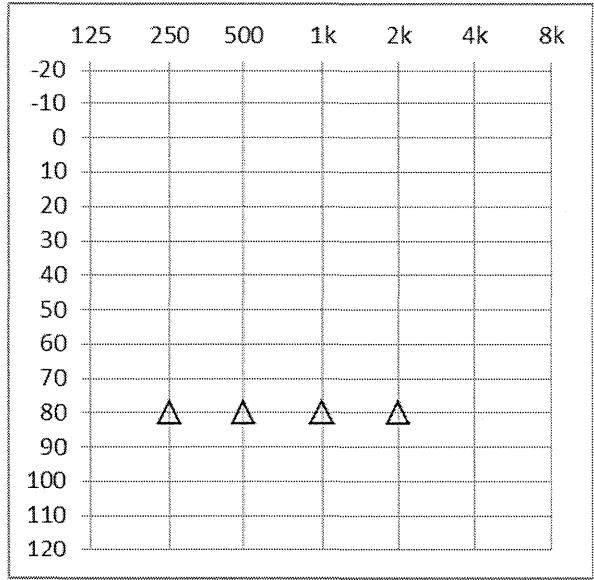
表2 2) 人工内耳群

年齢	性別	変異	聴力	聴力変動	めまい	家族歴
1	11男	未検査	両側高度	あり	あり	— 両親、兄難聴
2	30男	未検査	両側高度	あり	あり	—

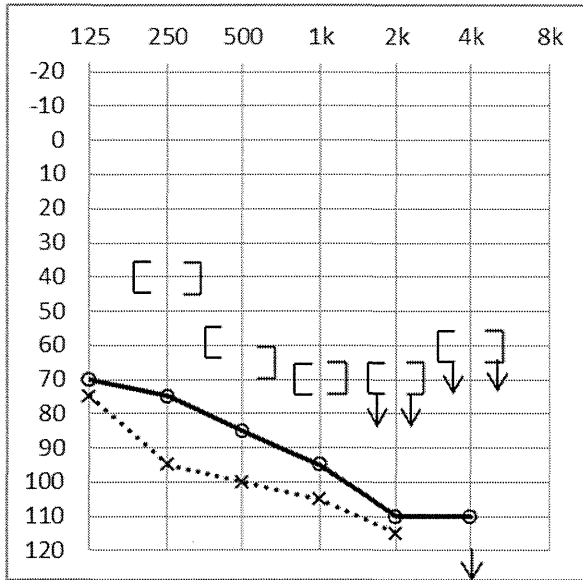
図1 各症例の聴力



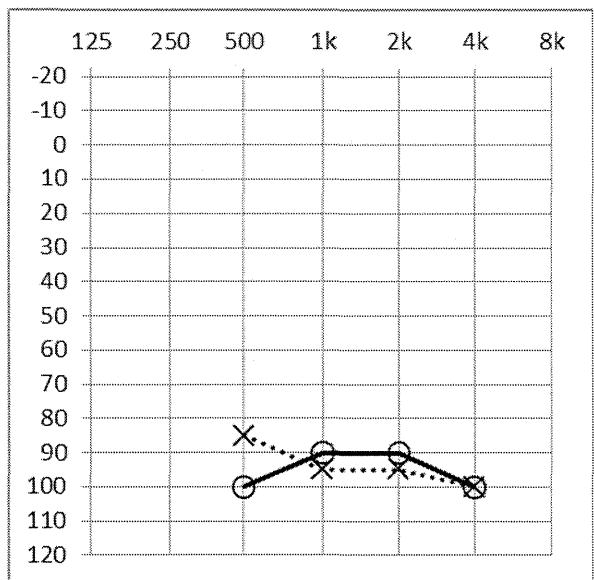
症例1



症例4 COR



症例2



症例5 ASSR

前庭水管拡大症の臨床像に関する研究

分担研究者 山嵜達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科

研究要旨

前庭水管拡大を含む内耳奇形の小児例の人工内耳の成績を調べたところ、良聴耳の聴力が維持されている場合は人工内耳の聴取能成績は不良であったが、良聴耳の聴力が悪化するにつれて劇的に向上した。先天性高度難聴と診断された前庭水管拡大小児例では術後のMAIS、MUSSの成績は順調に向上し、就学時の語音聴取能、言語力も良好な傾向がみられた。前庭水管拡大症経過観察中で採血未施行の症例と新規受診症例に対して遺伝子検査の同意を得てDNAサンプルを採取し、遺伝子変異の解析を行った。

研究目的

前庭水管拡大症例の画像所見、遺伝子検査所見と臨床症状を比較し、その臨床像を明らかにする事を目的とする。

研究方法および倫理面への配慮

前庭水管拡大症の通常臨床の一環として撮影した側頭骨CT画像および脳MRI画像の解析を行い、蝸牛、前庭の奇形の程度と前庭水管拡大の程度を調べた。また臨床症状として、難聴の進行・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、検査所見として経時的なオーディオグラムの変化と適宜施行した眼振所見、温度眼振検査所見などを解析した。また高度難聴症例では人工内耳埋め込み術を施行し、その術後成績を調べた。

遺伝子検査は経過観察中で採血未施行の症例および新規受診症例で遺伝子検査の同意を得たものに対して施行した。解析遺伝子は網羅的に行うように東京大学医学部倫理委員会に申請し、また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、ATP6VOA4 (遠位尿管性アシドーシスの原因遺伝子)の変異についても解析した。

乳幼児の前庭水管拡大症例では、補聴器装用例および人工内耳施行例ともにMAISおよびMUSSの発達を調べ、就学時での聴取能と言語

力を調べた。

研究結果

先天性高度難聴と診断された前庭水管拡大小児例では内耳奇形の無い人工内耳小児例に比べて術後のMAIS、MUSSの成績はより順調に向上し、GJB2遺伝子異常症例とはほぼ同等の結果であり、蝸牛不全分離症例よりも良好な結果であった。また就学時に測定した語音聴取能、言語力も良好であった。

前庭水管拡大で一側の残聴があり補聴効果はあるが、聴力がたびたび悪化するためステロイドを持続投与され、ムーンフェイスの副作用の見られた高校生に対して、悪聴耳に人工内耳埋め込み手術を行った。術後良聴耳の聴力が維持されている場合は人工内耳の聴取成績は不良であったが、良聴耳の聴力が悪化を反復するにつれて劇的に向上することが判明した。

遺伝子変異については解析中である。

考察

前庭水管拡大症に対する人工内耳手術の成績は一般に良好とされているが、今回の検討でもそれが確認された。前庭水管拡大症ではコルチ器も比較的保たれ、蝸牛神経線維がよく温存されていることがその理由と思われる。また残聴のある1例の悪聴耳に人工内耳を

装用したところ、術後良聴耳の聴力が維持されている場合は人工内耳の聴取成績は不良であったが、良聴耳の聴力が悪化を反復するにつれて劇的に向上した。このような傾向は過去にも報告されており、人工内耳の聴取能を向上させるには、良聴耳の補聴器装用を一定時間オフにするなど、人工内耳側の活用を促す工夫が必要と思われる。

結論

先天性高度難聴と診断された前庭水管拡大小児例では術後のMAIS、MUSSの成績は順調に向上し、就学時の語音聴取能、言語力も良好であった。遺伝子変異については解析中である。

健康危険情報

特になし

研究発表

論文発表

Yamasoba T, Miller JM, Ulfendal M, Altschuler RA.

Frontier in the treatment of hearing loss. LePrell CG, Henderson D, Fay RR, Popper AN (eds) Noise-induced hearing loss: Scientific advances. Springer Handbook of Auditory Research 40. pp. 339-367, 2012.

Yasui T, Iwasaki S, Sugawara K, Sakamoto T, Kashio A, Suzuki M, Kakigi A, Yamasoba T. Admittance tympanometry with 2-kHz probe tones in patients with low-frequency hearing loss. Laryngoscope. 2012;122:2252-5.

Kashio A, Sakamoto T, Kakigi A, Suzuki M, Suzukawa K, Kondo K, Sato Y, Asoh S, Ohta S, Yamasoba T. Topical application of the antiapoptotic TAT-FNK protein prevents aminoglycoside-induced ototoxicity. Gene Ther. 2012;19(12):1141-1149

Fujimoto C, Murofushi T, Sugawara K, Chihara Y, Ushio M, Yamasoba T, Iwasaki S. Assessment of postural stability using foam posturography at the

chronic stage after acute unilateral peripheral vestibular dysfunction. Otol Neurotol. 2012;33:432-6.

Okada K, Ishimoto S, Fujimaki Y, Yamasoba T. Trial of chinese medicine wu-ling-san for acute low-tone hearing loss. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2012;74:158-63. .

Baba M, Matsumoto Y, Kashio A, Cabral H, Nishiyama N, Kataoka K, Yamasoba T. Micellization of cisplatin (NC-6004) reduces its ototoxicity in guinea pigs. J Control Release. 2012;157:112-7.

Jin Y, Kondo K, Ushio M, Kaga K, Ryan AF, Yamasoba T. Developmental changes in the responsiveness of rat spiral ganglion neurons to neurotrophic factors in dissociated culture: differential responses for survival, neuritogenesis and neuronal morphology. Cell Tissue Res. [Epub ahead of print]

Suzuki M, Iwamura H, Kashio A, Sakamoto T, Yamasoba T. Short-term functional and morphological changes in guinea pig cochlea following intratympanic application of Burow's solution. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2012;121:67-72.

Takeda T, Takeda S, Egami N, Kakigi A, Nishioka R, Yamasoba T. Type 1 allergy-induced endolymphatic hydrops and the suppressive effect of leukotriene receptor antagonist. Otol Neurotol. 2012;33:886-90.

Kagoya R, Shinogami M, Kohno M, Yamasoba T. Distortion-Product Otoacoustic Emission Tests Evaluate Cochlear Function and Differentiate Cochlear and Vestibular Schwannoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012. [Epub ahead of print]

山嵜達也. 疾患と病態生理. 老人性難聴. JOHNS 28: 113-119, 2012

知的財産権の出願・登録状況
なし

小児に回転性めまいをきたした前庭水管拡大症の2症例

分担研究者 福島 邦博（岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科）
共同研究者 前田 幸英（岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科）
共同研究者 片岡 祐子（岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科）
共同研究者 菅谷 明子（岡山大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科）

研究要旨

前庭水管拡大症は、変動性・進行性の感音難聴を引き起こす疾患であるが、しばしば小児に回転性めまいを起こす原因としても知られている。今回、経過中に典型的な回転性めまいを発症した前庭水管拡大症に対して、温度眼振検査を含む平衡機能検査を実施した。温度眼振検査による評価では1例で両側の、もう一例で片側の前庭機能の低下が確認された。特に小児期のめまいの場合、詳細な記録を取ることで自体が困難であるので、こうした機能検査の蓄積によるより詳細な解析が進むことが望ましい。

A. 研究目的

小児に急性回転性めまいを呈する疾患としては、突発性難聴、ウイルス性内耳炎、心因性めまい、まれにメニエール病や遅発性内リンパ水腫等があげられるが、前庭水管拡大症もその一つである。逆に前庭水管拡大症には難聴だけで無く、しばしば（70%）回転性めまいが伴うとされているが、しばしば小児例では、カロリックテストまでを実施し、めまいの性状についてその機能検査までを行って分析した報告自体が少ない。今回我々は経過中に前庭機能検査を実施することができた2症例について、その臨床経過と機能検査結果を中心に報告する。

B. 対象

症例1：5歳10ヶ月男児。新生児聴覚スクリーニング後に難聴を診断され、乳児期より補聴器両耳装用の上難聴児療育施設へ通園していた。

4歳2ヶ月時に急性回転性めまいを訴えた。聴力検査をおこなったところ右聴力に悪化を認めた。このため、入院の上ステロイドの点滴治療（サクシゾン10mg/kgより漸減）を行い、聴力改善した。

4歳7か月時にも同様のめまいの先行する左聴力悪化をきたし加療した。左聴力は部分回復した（図1）。現症：視診上耳、鼻、咽頭、甲状腺に異常認めず。また家族歴には特記事項なし。

症例2：6歳9ヶ月男児。現病歴：新生児聴覚スクリーニングはパス、言語発達も正常であったが、4歳7ヶ月時に音に対する反応が悪いのに気付かれたため、両感音難聴の診断を受け、難聴児療育施設でフォローされていた。5歳4ヶ月時に急性回転性めまいを訴え、翌日の聴力検査で右聴力悪化をきたしていたため（図2）ステロイド点滴の治療をうけた。聴力は部分回復した。現症：視診上耳、鼻、

咽頭、甲状腺に異常認めず。

家族歴：特記事項なし。

画像検査：症例1、症例2とも側頭骨CTおよびMRIにて確認できる前庭水管拡大症を認めた。

C. 研究結果

症例1：平衡機能検査（5歳8ヶ月、非発作時）赤外線フレンツェル眼鏡下に自発、頭位、頭位変換、頭振眼振を認め無かった。

温度眼振検査では（図3）両側前庭機能の著明低下を認めた。

症例2：平衡機能検査（6歳4ヶ月、非発作時）赤外線フレンツェル眼鏡下に自発、頭位、頭位変換、頭振眼振を認めず。温度眼振検査では、右耳の著明な反応低下が認められた。

D. 結論

小児に急性回転性めまい、難聴の増悪をきたし、機能検査で前庭機能低下をみとめた前庭水管拡大症症例を供覧した。当2症例では主訴としては急性回転性めまいが難聴の増悪に先行しており、このような症例では治療をふくめた迅速な対応が必要と考えられる。一般に前庭水管拡大症の臨床徴候としては、変動性・進行性感音難聴と、反復する回転性めまいとされる。中でもSLC26A4変異に伴って反復性回転性めまいを呈する患者は比較的多く、70%程度とされる。しかし、小児例では、温度眼振検査自体を拒まれるケースが多いため、現実には前庭機能低下を小児期に証明できるチャンスは多くは無い。

前庭水管拡大症は約70%で両側性に検出され、80%以上で両側性の難聴をきたすとされる。難聴は一般に中等度から高度で、しばしば片側ずつ進行する場合が経験されるが最終的には両側の高度難聴に至る。今回の症例では、症例1では両側の、症例2では右耳に特に強い前庭機能低下が認められ、蝸牛症状と同様に片側ずつの前庭機能低下を繰り返していく状態が推測される。ただ、繰り返せば小児での検査実施の困難さがこの左右差の原因となっている可能性は完全には否定出来ないため、今後もこうした検討が必要となると考えられる。しかし、一部の症例ではやはり変動側向き（刺激眼振）から2-3日で非変動側向き（麻痺眼振）へ変化する眼振が観察されることも報告されている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

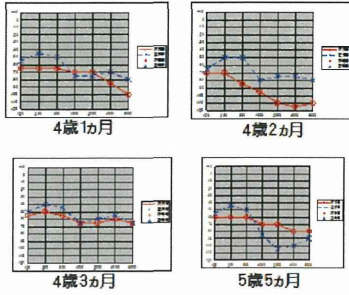
なし

3. その他

なし

(図1) 症例1の聴力の推移

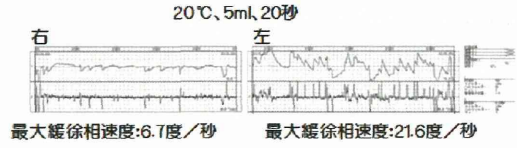
聴力の推移:



(図4) 症例2のENG結果

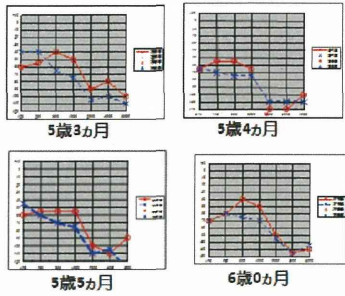
平衡機能検査(6歳4ヶ月、非発作時)

温度眼振検査



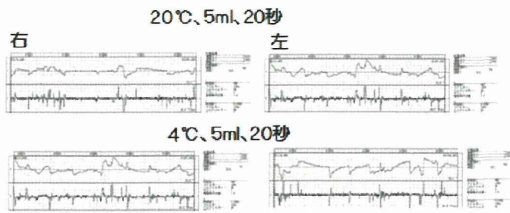
(図2) 症例2の聴力の推移

聴力の推移:



(図3) 症例1のENG結果

平衡機能検査(5歳8ヶ月、非発作時)



実験動物を用いた内耳性感音難聴の進行メカニズムの解明に関する研究

分担研究者 原 晃 (筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科)

共同研究者 田渕 経司 (筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科)

研究要旨

グルタミン酸による蝸牛求心性神経の興奮毒性は様々な内耳障害において障害進行の一因となる。実験動物を用い、本障害を軽減する可能性のある因子としてアデノシン受容体作動薬について効果を検討した。グルタミン酸受容体作動薬であるカイニン酸による蝸牛求心性神経の興奮毒性をアデノシン A1 受容体作動薬が抑制することが示された。一方、アデノシン A2 受容体作動薬については本障害に対する保護効果は認められなかった。

A. 研究目的

様々な内耳性障害において、有毛細胞障害に加え、蝸牛求心細胞性神経の興奮毒性が障害進行の一因となることが確認されている。

本研究ではカイニン酸による蝸牛求心性神経の神経興奮毒性におけるアデノシン受容体の関与を検討した。

B. 研究方法

白色モルモットを用い、実験を行った。蝸牛骨胞を開放し、正円窓窩にカイニン酸溶液を灌流し、蝸牛求心性神経の神経興奮毒性を惹起した。蝸牛神経複合活動電位(CAP)、蝸牛求心性神経の組織学的変化を指標とし、アデノシン受容体作動薬の効果を検討した。

(倫理面への配慮)

実験は筑波大学動物実験取扱規定に従った。

C. 研究結果

カイニン酸負荷により、負荷1日後で著明なCAP閾値の上昇を認めた。このCAP閾値の上昇は負荷3日後でも確認されたが、負荷後7日目では負荷前値まで回復した。組織学的には負荷1日後の時点で蝸牛求心性神経樹状突起の腫脹が認められた。アデノシンA1受容体作動薬はCAP閾値変化及び樹

状突起の組織学的変化を軽減したが、A2受容体作動薬は効果を及ぼさなかった。

D. 考察

グルタミン酸は内有毛細胞・蝸牛求心性神経間の神経伝達物質と考えられており、過剰なグルタミン酸により、神経興奮毒性が惹起され、内耳性障害の障害進行に関与することが報告されている。

本研究はアデノシン受容体のA1サブタイプを作動することで求心性神経を保護し得ることを示した。

E. 結論

カイニン酸による蝸牛求心性神経の興奮毒性を、アデノシンA1受容体作動薬が部分的に抑制した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Tabuchi K, Sakai S, Nakayama M, Nishimura B, Hayashi K, Hirose Y, Hara A. The effects of A1 and A2 Adenosine receptor agonists on

- Kainic acid excitotoxicity in the guinea pig cochlea. *Neurosci Lett* 2012; 18: 60-3.
- 2) Sasaki A, Matsubara A, Tabuchi K, Hara A, Namba A, Yamamoto Y, Shinkawa H. Immunoelectron Microscopic analysis of neurotoxic effect of glutamate in the vestibular end organs during ischemia. *Acta Otolaryngol* 2012; 132: 686-92.
- 3) Ohgami N, Ida-Eto M, Sakashita N, Sone M, Nakashima T, Tabuchi K, Hoshino T, Shimada A, Tsuzuki T, Yamamoto M, Sobue G, Jijiwa M, Asai N, Hara A, Takahashi M, Kato M. Partial impairment of c-Ret at Tyrosine 1062 accelerates age-related hearing loss in mice. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 626 e25-34.
- 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