

201231052A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

Usher 症候群に関する調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇佐美 真一

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. Usher症候群に関する調査研究班 研究班名簿	-----	1
II. 総括研究報告		
Usher症候群に関する調査研究	-----	7
宇佐美 真一		
III. 分担研究報告		
1. Usher症候群のタイプ分類	-----	19
岩崎 聡、宇佐美真一、工 穰		
2. Usher症候群における遺伝子解析の現状	-----	25
岩崎 聡、宇佐美真一、工 穰		
3. Usher症候群として登録した4症例の臨床像と遺伝子解析結果	-	29
熊川 孝三		
4. アッシャー症候群に関する調査研究	-----	36
佐藤 宏昭		
5. Usher症候群に関する調査研究	-----	39
松本 希		
6. Usher症候群に関する調査研究	-----	43
石川 浩太郎		
7. 「前庭機能異常に関する調査研究」に関する研究	-----	48
池園哲郎		

8.	当科で経験したUsher症候群タイプⅡ症例に関する研究	-----	51
	長井 今日子		
9.	当科におけるUsher症候群、遺伝性難聴および外耳、中耳、 内耳奇形例の検討	-----	54
	内藤 泰		
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	65
V.	研究成果の刊行物・別刷	-----	67

I. Usher 症候群に関する調査研究班

研究班名簿

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

Usher 症候群に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	宇佐美真一	信州大学医学部耳鼻咽喉科	教 授
研究分担者	工 穰	信州大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	岩崎 聡	信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座	教授
	村田 敏規	信州大学医学部眼科学講座	教授
	熊川 孝三	虎の門病院 耳鼻咽喉科・聴覚センター	部長
	東野 哲也	宮崎大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野	教授
	佐藤 宏昭	岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座	教授
	長井今日子	群馬大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座	助教
	石川浩太郎	自治医科大学医学部耳鼻咽喉科	講師
	池園 哲郎	埼玉医科大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	内藤 泰	神戸市立医療センター中央市民病院	副病院長
	福島 邦博	岡山大学医学部耳鼻医員効果	講師
	松本 希	九州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
研究協力者	加我 君孝	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター	名誉セン ター長

	阿部 聡子	虎の門病院 耳鼻咽喉科	非常勤医師
	小林有美子	岩手医科大学耳鼻咽喉科学講座	非常勤医師
	大島 章	長野赤十字病院耳鼻咽喉科	医師
	吉村 豪兼	信州大学医学部耳鼻咽喉科	医員
	西尾 信哉	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	中西 啓	浜松医科大学医学部耳鼻咽喉科	助教

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

Usher 症候群に関する調査研究

研究代表者 宇佐美 真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

Usher 症候群は視覚・聴覚の重複障害となり日常生活に多大な支障を来す疾患であるため、どのように QOL を確保するかが大きな課題となっている。我が国における Usher 症候群の有病率は、1978 年に人口 10 万人当たり 0.6 人と報告されていたが、研究分担者である岩崎らの報告では人口 10 万人に対し 6.8 人とされており、我が国における実態は未だ不明確であり、正確な実態把握が必要な状況である。

Usher 症候群は臨床症状から 3 つのタイプに分類されており（Smith 1994）、原因遺伝子の遺伝子座により 12 のサブタイプに分類されている。また、現在までに 9 つの原因遺伝子が報告されており遺伝子診断が可能となってきた。

視覚障害・聴覚障害とも適切な介入法は無い状況であったが、近年人工内耳の発達により、聴覚障害に関しては医学的介入により QOL を改善することが可能となってきたため、治療指針の確立が望まれている。

本研究では Usher 症候群に関する疫学調査および遺伝子解析を行い、1) 遺伝子診断を用いた新しい診断法の開発、2) 遺伝子診断に基づいた新しい治療ガイドラインの確立を目的に分担研究者の所属する 13 医療機関より収集された 26 例に関して詳細に検討を行った。その結果、Usher 症候群は臨床症状に多様性がみられ、タイプ 1、2 では非典型例が多くを占めることが明らかとなった。また、カロリックテストを含めた前庭機能評価の実施率が低くタイプ分類のための検査が行われていないという課題が明らかとなってきたため、難聴の所見を中心とした Usher 症候群の統一したタイプ分類評価のためのフローチャートを提唱した。また、遺伝子解析では Usher 症候群タイプ 1 で原因遺伝子として最も頻度の高い MYO7A 遺伝子、ならびにタイプ 3 で原因遺伝子として唯一報告のある CLRN1 遺伝子の変異解析を行い、タイプ 1 において MYO7A 遺伝子、タイプ 3 では CLRN1 遺伝子の変異がアジア諸国ではじめて同定された。本邦においても諸外国と同様の遺伝子にて変異が検出されたが、その変異スペクトラムは異なると考えられた。

研究分担者：

工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科・准教授）、岩崎 聡（信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座・教授）、村田 敏規（信州大学医学部眼科・教授）、熊川 孝三（国家公務員共済組合連合会 虎の門病院耳鼻咽喉科・部長）、東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科・教授）、佐藤 宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科・教授）、長井今日子（群馬大学大学院医学系専攻組織 高次機能統御系脳神経病態制御学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学・助教）、石川 浩太郎（自治医科大学耳鼻咽喉科・講師）、池園 哲郎（埼玉医科大学医学部耳鼻咽喉科・教授）、内藤 泰（地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院・副病院長）、福島 邦博（岡山大学医学部耳鼻咽喉科・講師）、松本 希（九州大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・助教）

A. 研究目的

Usher 症候群は視覚・聴覚の重複障害となり日常生活に多大な支障を来す疾患であるため、どのように QOL を確保するかが大きな課題となっている。我が国における Usher 症候群の有病率は、1978 年に人口 10 万人当たり 0.6 人と報告されていたが、研究分担者である岩崎らの報告では人口 10 万人に対し 6.8 人とされており、我が国における実態は未だ不明確であり、正確な実態把握が必要な状況である。

Usher 症候群は臨床症状から 3 つのタ

イプに分類されており (Smith 1994)、原因遺伝子の遺伝子座により 12 のサブタイプに分類されている。また、現在までに 9 つの原因遺伝子が報告されており遺伝子診断が可能となってきた。

視覚障害・聴覚障害とも適切な介入法は無い状況であったが、近年人工内耳の発達により、聴覚障害に関しては医学的介入により QOL を改善することが可能となってきたため、治療指針の確立が望まれている。

本研究では Usher 症候群に関する疫学調査および遺伝子解析を行い、1) 遺伝子診断を用いた新しい診断法の開発、2) 遺伝子診断に基づいた新しい治療ガイドラインの確立を目的に下記の研究を行った。

① 日本における Usher 症候群患者の罹患頻度およびその臨床像の把握

本研究では、全国の共同研究施設と協力し All Japan の体制で、Usher 症候群の臨床情報の収集を行い、罹患者数及び臨床像の把握、治療実態の把握を行う。

② 遺伝子型に基づいたタイプ分類を行い臨床像との相関を明らかにする

Usher 症候群の原因遺伝子変として現在までに報告されている 9 つの遺伝子のスクリーニング検査を実施し原因遺伝子を明らかにするとともに、原因遺伝子ごとに臨床像の詳細を明らかにする。

③ 遺伝子診断を組み合わせた新しい治療指針を確立する

原因遺伝子ごとに補聴器・人工内耳による介入効果の評価を行い、治療指針を確立する。

B. 研究方法

(1) Usher 症候群患者の実態把握のための臨床疫学調査

Usher 症候群患者の臨床像および治療法の把握を行うことを目的に、全国統一のフォーマットで調査を行うために調査項目の検討を行い、共通の調査項目を確定した。調査項目としては、視覚症状に関する調査項目として、視力検査、眼底検査、ERG、視野検査および網膜色素変性症診断時年齢を、聴覚症状に関してはオーディオグラム、自記オーディオメトリー、語音聴取、補聴閾値、補聴時語音聴力、DP-OAE、雑音下語音聴取能を、前庭機能評価としては、カロリック検査、眼振検査、重心動揺検査を加えるとともに合併症に関する問診を加え、聴覚・視覚障害だけでなく、疾患の全体像が分かるように項目の選定を行った。また、Usher 症候群に対する介入法としては、視覚障害・聴覚障害とも適切な介入法は無い状況であったが、近年人工内耳の発達により、聴覚障害に関しては医学的介入により QOL を改善することが可能となってきた。本研究では、主に聴覚障害に対する治療実態を把握する事を目的に、日本耳鼻咽喉科学会の定める認可研修施設

(全国 696 施設) に疫学調査票を送付し患者数の把握および臨床実態の把握を行った。

(2) 臨床情報の収集およびDNAバンクの構築

患者選定基準を満たす患者を対象に、十分な説明の上、書面で同意を得て臨床情報調査項目の調査を行い、患者の実態把握を行った。また、遺伝子解析を行うための採血を行い臨床情報と併せてデータベースに登録しバンクの構築を行った。

(4)日本における Usher 症候群患者の原因遺伝子解析

Usher 症候群の原因遺伝子として報告されている 9 遺伝子 (*MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*SANS*、*USH2A*、*GPR98*、*VLGR1b*、*CLRN*) のうち、欧米において頻度が高いとされる *MYO7A*、*CDH23*、*USH2A* 遺伝子の全エクソン領域に関しては、直接シーケンス法による解析を Usher 症候群患者 24 例を対象に行った。Usher 症候群 Type1 症例では、生下時より重度の難聴であるのに対して、網膜色素変性症は思春期以降に自覚することより当初は非症候群性感音難聴と区別が困難な場合が想定されるため、信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理する DNA バンクより非症候群性感音難聴症例 96 例に関しても同様に遺伝子解析を実施した。また、対象コントロールには信州大学の管理する遺伝子バンクの健常者コン

トロール 200 名を用いた。

また、H24 年度には、収集された全症例を対象に、9 遺伝子の全てのエクソン領域を PCR により増幅する Amplicon Sequence 法(IonAmpliSeq)を用いて、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を行った。

(6)網膜色素変性症患者の会、日本盲ろう者協会との連携

網膜色素変性症の患者の会 (JRPS・日本網膜色素変性症協会) の会報に本研究班の研究内容と協力依頼の広告を行った。また、日本盲ろう者協会と打ち合わせを行い、生活のハンディキャップにおけるアンケート調査を実施した。また、第 21 回全国盲ろう者大会 (平成 24 年 8 月 3 日 (金) ~ 6 日 (月) 愛媛県民文化会館ひめぎんホール) に参加し、Usher 症候群に関する講演を行うとともに、会場でインフォームド Consent およびの DNA サンプルの収集をおこない 17 例のサンプルを収集した。

(7)治療指針の作成

集約された情報をもとに統計解析を行い、タイプ分類に応じた適切な介入法、介入時期を明確にし、治療指針を作成し公表する。

(倫理面への配慮)

被験者に対して十分な説明を行ったうえ、書面で同意を取得して、サンプルを採取

した。また、サンプル採取に際しては匿名化を行い個人情報の保護に配慮した。

C. 研究結果

(1) Usher 症候群の臨床的特徴に基づくサブタイプ分類および治療実態について

全国アンケート調査では、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。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、現在のところ Usher 症候群患者は大学病院 (分院含む) にてより多くのフォローアップがなされていることが明らかとなった。

また、臨床像に基づくサブタイプ分類では、本邦においても大きく下記の 3 つのサブタイプに分類可能である事が明らかとなった。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、難聴は徐々に進行する。

全国疫学調査の結果では、タイプ 1 は 25.4%、タイプ 2 は 45.8%、タイプ 3 は 28.8% であり、諸外国と大きく相違ない頻度であった。しかし、どのタイプか判定できない症例が 46.8% であり、分類基準の曖昧さが原因であると考えられた。

Usher 症候群タイプ1 症例では、先天性の高度難聴を呈し、多くのケースが90dB以上の最重度の難聴であった。また、網膜色素変性症に関しては夜盲の自覚症状が出てくる思春期以降（12歳～18歳、平均14.3歳）に診断がなされていることが明らかとなった。今回臨床調査を行った全症例が中枢症状を伴わないため、高度難聴に対する医学的介入としては、人工内耳による介入が有効であると考えられるが、現在人工内耳を装用している患者の多くは、装用開始が遅く（16歳～35歳、平均23.6歳）言語獲得期以降の装用であるため、人工内耳をコミュニケーションの手法として活用できていないケースが多いことが明らかとなった。また、前庭機能障害に関しては、めまい症状を自覚していないケースも存在するため、カロリックテストなどの前庭機能検査が重要であることが示唆された。

一方、Usher 症候群タイプ2のケースでは、難聴の程度が軽度（4分法聴力、15dB～46.25dB）であり、進行性の難聴を呈する事が明らかとなった。特に高音障害急墜型の難聴のケースでは、4分法聴力検査では難聴が認められないことに加え、徐々に難聴が進行するため自覚に乏しく、今回の研究で始めて耳鼻咽喉科を受診し聴力検査により難聴が明らかとなったケースも認められた。このように自覚症状に乏しいため難聴に気づくのが遅れ、適切な介入が遅れる例も認められることが明らかとなった。また、網膜色

素変性の程度には大きなばらつきがあり、聴覚障害と視覚障害の重症度間に有為な相関は認められなかった。

本邦においても、海外と同様に臨床症状に基づいたタイプ分類が可能であることが示唆されたが、臨床像の調査結果より、Usher 症候群の各臨床症状には非常にばらつきが大きいため、臨床像に基づいたタイプ分類が施設間でばらつく可能性が示唆された。そこで、全国统一した臨床的タイプ分類を実施することを目的に、タイプ分類のためのフローチャートを論文化して提唱した（図1：岩崎ら 日耳鼻会報 2012）。

(2)本邦における Usher 症候群のタイプ分類および遺伝子変異スペクトラムの解析

分担研究施設より収集された Usher 症候群患者を平成22年度の「Usher 症候群に関する調査研究班」の診断基準（試案）に基づいてタイプ分類すると、タイプ1は8症例（21.6%）、タイプ2は10症例（27%）、タイプ3は9症例（24.3%）、非典型例は10症例（27%）であった。非典型例としては難聴が年齢相応である症例や、網膜色素変性症の診断が高齢であった症例が含まれた。

MYO7A 遺伝子の解析結果としては、Usher 症候群 type 1 に分類された10症例の内、1アレル以上の変異が同定されたものは5症例（50%）で Usher 症候群の原因遺伝子変異が見出された。遺伝子変異の頻度としては海外の報告とほぼ同

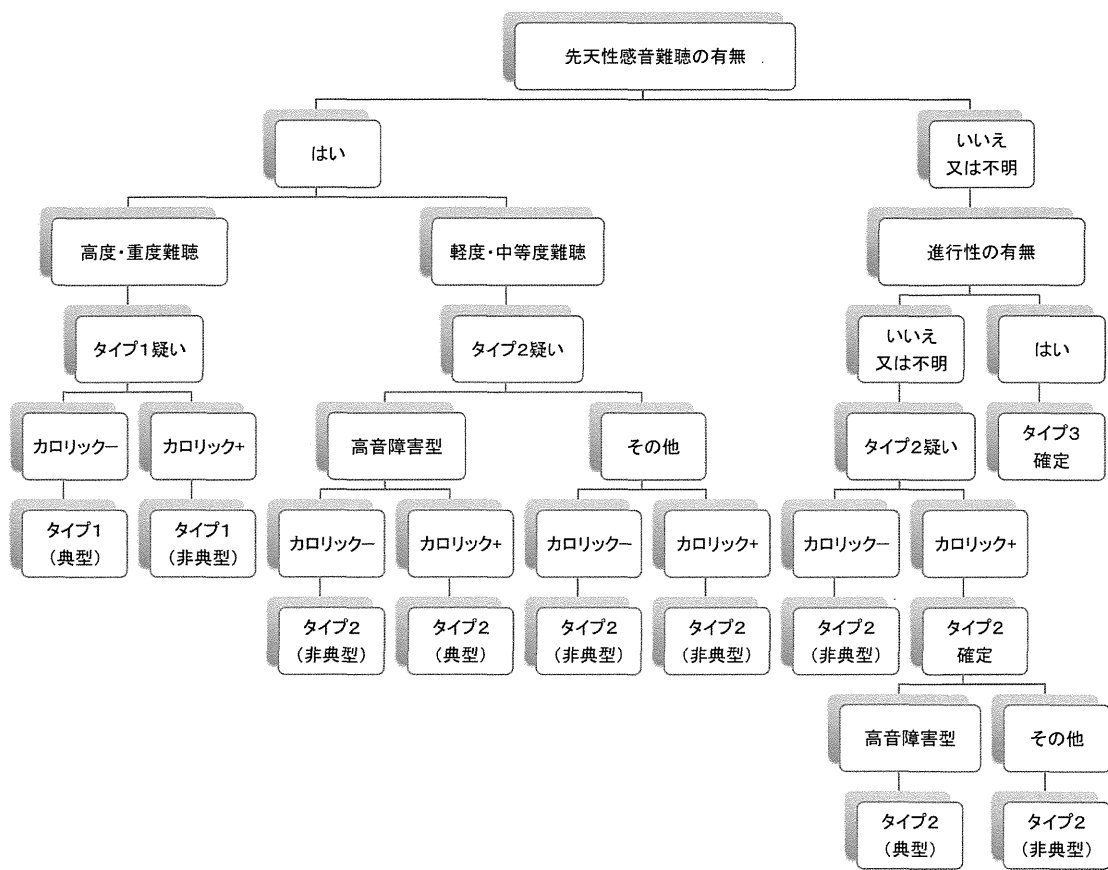


図1 Usher 症候群タイプ分類のためのフローチャート

臨床型に基づいた Usher 症候群のタイプ分類に関して、2010 年に決定した診断基準（試案）だけでは分類不能となる。特にめまいの有無に関しては自覚症状に基づく分類であったため、前庭機能検査に基づいた分類が可能となるようにフローチャートを定め提唱した。

程度であり、Usher 症候群の原因遺伝子として主要な部分を占めることが明らかとなった。

また、Usher 症候群 Type1 症例では、生下時より重度の難聴であるのに対して、網膜色素変性症は思春期以降に自覚することより当初は非症候群性感音難聴と区別が困難な場合が想定されるため、信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理する DNA バンクより非症候群性感音難聴症例 96 例に関しても同様に遺伝子解析を実施した。その結果、1 例より *MYO7A* の遺伝子変異が同定された。当該症例は *MYO7A*

遺伝子変異が同定されたため、眼科的な精査を行うことで、夜盲などの自覚症状が出現する前に網膜色素変性症の診断が可能であった。今後の視覚障害の進行を考慮すると、聴覚を十分活用する事が必要であるため、積極的に両耳に人工内耳を装用するなどの介入を行った症例を報告した (Yoshimura et al., 2013)

このように、遺伝子診断は網膜色素変性症の発症予測診断として有用であることを示すことができた。現在、アメリカで *MYO7A* による Usher 症候群の遺伝子治療の臨床治験が実施されているが、今

後の遺伝子治療の実施のためには、原因遺伝子を明らかにすることが必要不可欠である。

また、平成24年度には次世代シーケンサーを用いた解析により、*MYO7A*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH2A*、*CLRN1*の遺伝子変異が見出された。また、各遺伝子変異の頻度は海外と同様で type1 症例では *MYO7A* 遺伝子変異が50%を占めていた。一方、type2 症例では *USH2A* 遺伝子変異が大部分を占めていた。また、見出された変異は欧米の報告とは異なり、民族特異性があることが明らかとなった。臨床上 type1 の例からは、type1 の原因遺伝子変異のみが見出されることが明らかとなり、遺伝子によりタイプ分類が非常に有用である可能性が示唆された。現在、臨床情報のとりまとめを行い論文投稿の準備を行っている (Yoshimura et al., 投稿準備中)。

D. 考察

全国疫学調査の結果では、タイプ1は25.4%、タイプ2は45.8%、タイプ3は28.8%であり、諸外国と大きく相違ない頻度であった。従って、本邦においても、海外と同様に臨床症状に基づいたタイプ分類が可能であることが示唆された。しかし、どのタイプか判定できない症例が46.8%であり、分類基準の曖昧さが原因であると考えられた。臨床像の調査結果より、Usher 症候群の各臨床症状には非常にばらつきが大きいいため、臨床像に基づ

いたタイプ分類が施設間でばらつく可能性が示唆された。特にめまい症状の有無に関して問診ベースでの調査が主であり、カロリック検査などの前庭機能検査を受けていない例も多く、正確な診断のための検査が不足している状況が明らかとなった。そこで、全国統一した臨床的タイプ分類を実施することを目的に、タイプ分類のためのフローチャートを論文化して提唱した。

また、本研究班でDNAサンプルを取得した検体を対象に *MYO7A* 遺伝子の解析結果としては、Usher 症候群 type1 に分類された10症例の内、1アレル以上の変異が同定されたものは5症例(50%)で Usher 症候群の原因遺伝子変異が見出された。また、信州大学医学部耳鼻咽喉科が管理するDNAバンクより非症候群性感音難聴症例96例に関しても同様に遺伝子解析を実施した。その結果、1例より *MYO7A* の遺伝子変異が同定された。当該症例は *MYO7A* 遺伝子変異が同定されたため、眼科的な精査を行うことで、夜盲などの自覚症状が出現する前に網膜色素変性症の診断が可能であった。今後の視覚障害の進行を考慮すると、聴覚を十分活用する事が必要であるため、積極的に両耳に人工内耳を装用するなどの介入を行った症例を報告した (図2: Yoshimura et al., 2013)

このように、遺伝子診断は網膜色素変性症の発症予測診断として有用であることを示すことができた。さらに、平成2

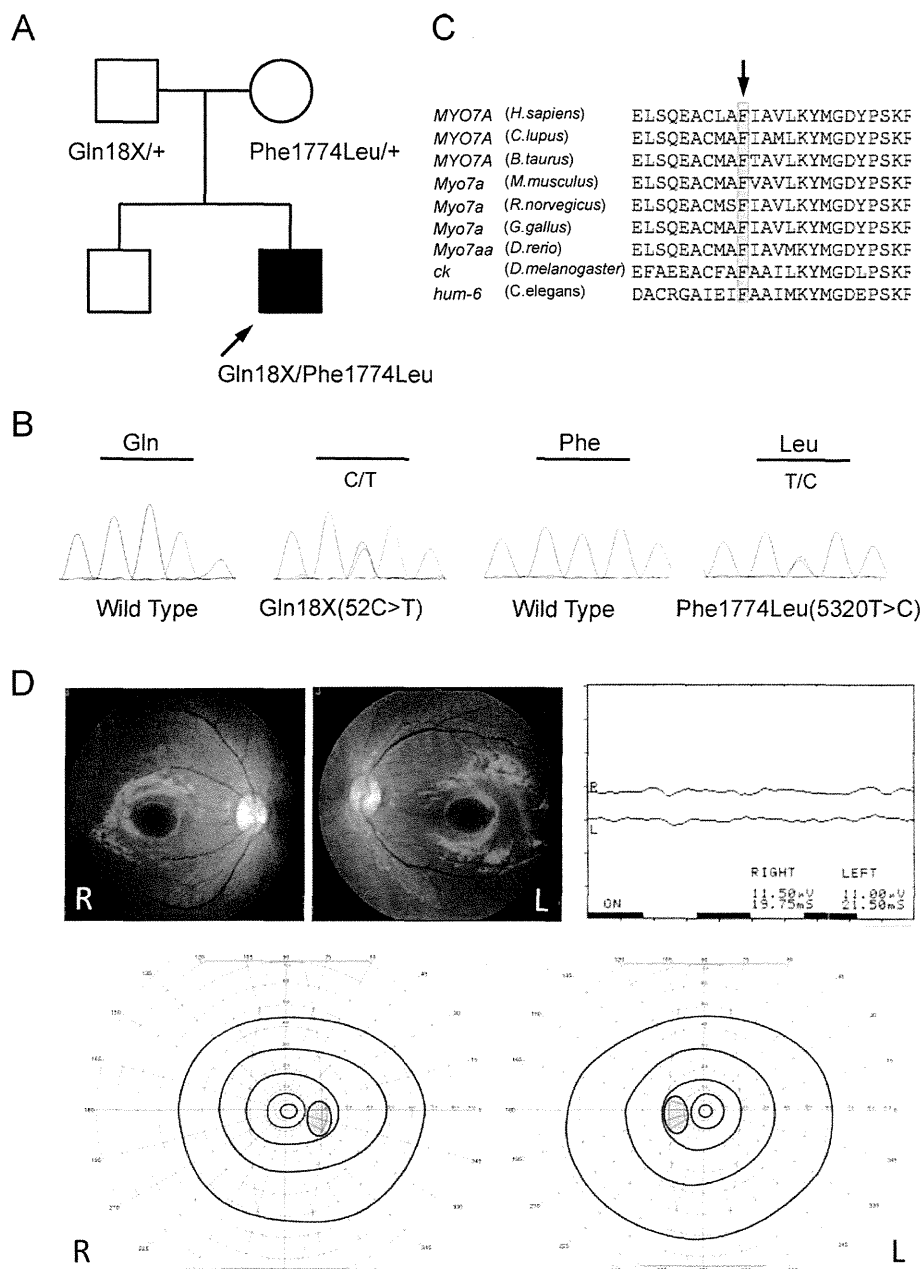


Fig. 1. Pedigree, sequence chromatograms, and ophthalmological findings of the patient with the Gln18X and Phe1774Leu mutations. (A) The pedigree and sequence results for the proband and family. (B) Sequence chromatograms from wild-type and mutations. The proband and his father carried a heterozygous 52C>T transition in exon 3, which results in an arginine to a stop codon (Gln18X). Another variation, 532T>C (Phe1774Leu), was derived from the proband and his mother. (C) Evolutionary conservation of MYO7A gene in nine species. Arrow indicates mutation point found in the present study. (D) The proband had ophthalmologic test at the age of 7. Fundus examination revealed attenuated retinal vessels in the midperiphery without apparent pigmentary clumps. Goldmann visual field examination showed mild constriction of visual fields. Full-field electroretinogram of the proband showed complete absence bilaterally.

図 2 網膜色素変性症の自覚前に Usher 症候群の診断ができた 1 例

非症候群性の重度感音難聴患者 96 名の遺伝子検査により、Usher 症候群 Type1 の原因遺伝子 MYO7A 遺伝子の p. [Gln18*]; [Phe1774Leu] 変異が同定された 1 例。遺伝子診断の後に眼科で精査を行った所、網膜色素変性症が発見された。このように遺伝子診断により、自覚症状の出現前に Usher 症候群であることを診断可能であり、両側人工内耳を含めた新たな治療的介入を提案することが可能であった (Yoshimura et al., 2013)。

4年度には次世代シーケンサーを用いた解析により、Usher 症候群の原因であることが報告されている9遺伝子の網羅的解析を行った。Usher 症候群の原因遺伝子はサイズが非常に大きい物が多いため、従来型の直接シーケンス解析では解析困難であったが、次世代シーケンサーを用いた解析により、*MYO7A*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH2A*、*CLRN1*の遺伝子変異が見出された。このように、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析は非常に効率的に診断可能である事を明らかにすることができた。現在、臨床情報のとりまとめを行い論文投稿の準備を行っている (Yoshimura et al., 投稿準備中)。また、上記、得られた情報を取りまとめて診療指針 (試案) の作成をおこなった。

E. 結論

本研究で実施した全国疫学調査の結果より、タイプ1は25.4%、タイプ2は45.8%、タイプ3は28.8%であり、諸外国と大きく相違ない頻度であることを明らかにすることができた。従って、本邦においても、海外と同様に臨床症状に基づいたタイプ分類が可能であることが示唆された。しかし、どのタイプか判定できない症例が46.8%であったため、タイプ分類のためのフローチャートを作成し提唱した。また、遺伝子解析においては、*MYO7A*、*CDH23*、*PCDH15*、*USH2A*、*CLRN1*の遺伝子変異を見出し報告した。特に次

世代シーケンサーを用いた遺伝子解析手法が非常に有用であることを示した。今後の次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断技術の発達と普及が期待される。

F. 研究発表

論文発表

1. Yoshimura H, Iwasaki S, Kanda Y, Nakanishi H, Murata T, Iwasa YI, Nishio SY, Takumi Y, Usami SI. An Usher syndrome type 1 patient diagnosed before the appearance of visual symptoms by *MYO7A* mutation analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013. 77:298-302.
2. Iwasaki S, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Fukushima K, Kasai N, Usami S. Language development in Japanese children who receive cochlear implant and/or hearing aid. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 76: 433-438. 2012
3. Iwasaki S, Suzuki H, Moteki H, Miyagawa M, Takumi Y, Usami S. Experience with the Vibrant Soundbridge RW-Coupler for round window Vibroplasty with tympanosclerosis *Acta Otolaryngol.* 132: 676-682. 2012
4. Usami S, Miyagawa M, Nishio S, Moteki H, Takumi Y, Suzuki M, Kitano Y, Iwasaki S. Patients with *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutations are good candidates for electric acoustic stimulation (EAS). *Acta Otolaryngol.* 132: 377-384. 2012
5. Miyagawa M, Nishio S, Usami S. Prevalence and Clinical Features of Hearing Loss Patients with *CDH23* Mutations: A Large Cohort Study. *PLOS ONE.* 7: e40366. 2012
6. 宇佐美真一編 「きこえと遺伝子2—難聴の遺伝子診断 ケーススタディ集—」 金原出版 (東京都) 2012
7. 吉村豪兼、他：Usher 症候群の全国アンケート

ート調査結果の検討. *Otology Japan*
22 : 40—46、2012

8. 岩崎 聡、他 : Usher 症候群の臨床的タイプ分類の問題点. *日耳鼻会報* 115 : 894～901、2012.
9. 岩崎 聡、他 : Usher 症候群. 新生児・小児の耳音響放射と ABR. 編集 加我君孝 診断と治療社、東京、118-122、2012

学会発表

1. 吉村豪兼、他 : 先天性高度感音難聴児における Usher 症候群原因遺伝子解析. 第 188 回長野県地方部会 2012 年 3 月 11 日 松本
2. 吉村豪兼、他 : 先天性高度感音難聴小児例における MYO7A 遺伝子解析. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2012 年 5 月 10 日 新潟
3. 岩崎 聡、他 : Usher 症候群の臨床的タイプ分類の問題点と課題. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2012 年 5 月 10 日 新潟
4. 吉村豪兼、他 : Usher 症候群タイプ 1 症例における原因遺伝子解析. 第 22 回日本耳科学会総会・学術講演会 2012 年 10 月 4 日 名古屋
5. 岩崎 聡 : 講演「アッシャー症候群とは? ～私たちはどう生きていくべきか?」第 21 回全国盲ろう者大会 2012 年 8 月 4 日 愛媛県松山市

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 分担研究報告

Usher症候群のタイプ分類

主任研究者：岩崎 聡（信州大学附属病院人工聴覚器学講座）

分担研究者：宇佐美真一、工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

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%の施設より回答を得られたが、患者報告は111名に留まり、タイプ判定困難な症例が多かった。今回収集できたデータからタイプ分類を典型例と非典型例に分けると、タイプ1（70%：7／10例）、タイプ2（83.3%：5／6例）は非典型例が多かったのに対し、タイプ3（90%：9／10例）は典型例が多かった。施設間でのタイプ分類に違いが生じないため「Usher症候群タイプ分類のためのフローチャート」を作成し、統一したタイプ分類の実施に有用であると考えられた。

A. 研究目的

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^{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分かっていない。Usher 症候群の実態把握のためにまず、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。

1994 年 Smith らによって、症状と症状のみられる時期によって 3 つのタイプが報告⁵⁾され、現在一般に使用されている分類となっている。Usher 症候群は聴覚障害と前庭機能障害によって 3 つのタイプに分類される。タイプ 1 は先天性の重度感音難聴による言語発達遅滞と前庭機能障害を伴い、網膜色素変性

症は思春期前から始まる。タイプ 2 は非進行性の中等度から高度の感音難聴のため通常の言語発達はみられ、前庭機能は正常で、網膜色素変性症は思春期以降にみられる。タイプ 3 は進行性の感音難聴がみられ、前庭機能障害の有無と網膜色素変性症の発症時期には個人差がある。Usher 症候群はこのように症状の程度、出現時期などに多様性がみられるため、臨床の現場では明確なタイプ分類が困難な場合があり、施設により判断が異なる事もある。

B. 研究方法

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。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患者それぞれのタイプ判定の 2 項目とした。分類基準は先述した「Usher 症候群に関する調査研究班」による試案を用いた。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、連絡先への記載は任意とした。

次に示すような検査の実施状況を調べた。

1) 一般臨床情報：臨床症状、臨床経過、発症時期（難聴、夜盲）、進行の有無、めまいの有無、既往歴、診断の時期、補聴器の装用歴、治療方法、2) 遺伝的項目：家系図、遺伝子検査、3) 聴覚検査：純音聴力検査、語音聴力検査、自記オーディオメトリ、耳音響放射（OAE）、4) 平衡検査：カロリックテスト、頭位・頭位変換眼振検査、重心動揺検査、5) 眼科検査：視力検査、眼底検査、ERG（Electroretinography：網膜電図）、視野検査。

C. 研究結果

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（20.0%）、地域基幹病院が 341 施設（80.0%）であった。患者報告施設は、大学病院（分院含む）が 26 施設（75.8%）、地域の基幹病院が 8 施設（24.2%）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。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