

図3 タイプ別聴力検査

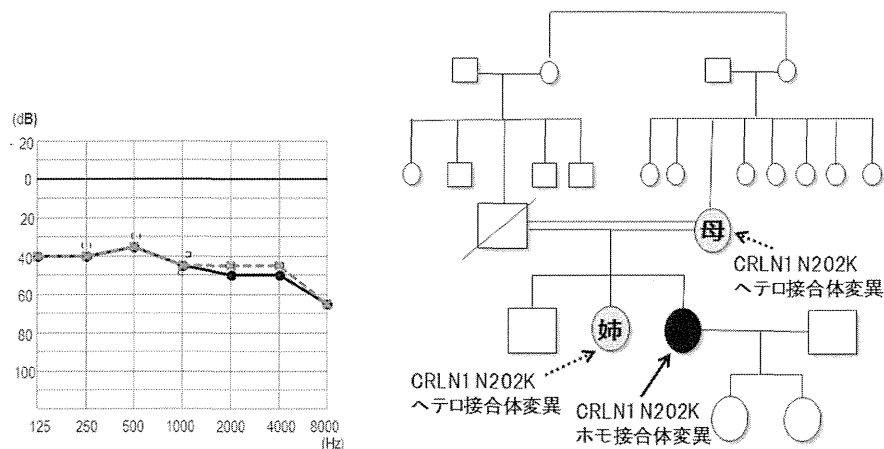


図4 症例10の聴力検査と家系図

E. 結論

本研究のため、網膜色素変性と両感音難聴の症状を有する12症例を収集した。遺伝学的解析の導入により、Usher症候群の臨床像や診断基準、タイプ分類がより明確になることが予測され、早期に適切な医療が選択できることにより、本疾患を有する患者および家族にとって有用と考えられる。

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
福岡県地方部会第159回耳鼻咽喉科・頭頸部外科学術講演会(平成24年4月7日、福岡市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Usher症候群に関する調査研究

研究分担者 石川 浩太郎 自治医科大学医学部講師

研究要旨

自治医科大学附属病院に受診し、高度難聴のため人工内耳埋込術を施行したが、術後感染を生じ、最終的に人工内耳の摘出を余儀なくされたUsher症候群の一例を報告する。症例は45歳男性。この症例は平成22年に報告した症例の兄である。20歳頃から難聴を発症し、徐々に進行した。2002年頃から補聴器を装用している。補聴器での会話に限界を感じ人工内耳手術の適応と考えられ、2012年4月当科に紹介となった。聴力は右96.3 dB、左100.0 dB。画像上、内耳奇形は無かった。めまいの自覚はなかったが、両側ともカロリック検査で反応は低下していた。2012年6月23日に左耳に人工内耳埋込術を施行された。特に問題なく7月2日に退院。7月9日に外来で人工内耳音入れが施行された。しかし、7月18日頃から左耳後部腫脹と疼痛が出現。外来で抗菌薬の点滴および内服治療を行い症状が寛解したが、7月26日に再増悪したため翌27日に緊急入院となった。連日の抗菌薬点滴と創傷処置を継続したが、感染のコントロールがつかず、結果的に9月14日に左人工内耳摘出術とデブリードマンを施行した。その後術後処置を継続し、10月23日に退院となった。術後、左聴力は聾となった。この症例はUsher症候群タイプⅢと考えられる。

A. 研究目的

この研究班では Usher 症候群の病態解明と臨床診断、その分類、日本における実態の解明などを目的としているが、我々はその分担研究者として、適切な症例を収集し、臨床情報と遺伝子解析を行うことが目的である。

B. 研究方法

自治医科大学附属病院耳鼻咽喉科外来を受診した、網膜色素変性症を合併する遺伝性難聴を疑わせる症状、および家族歴のある症例に、説明と研究参加への同意を行った後に、詳細な家系情報と病歴聴取、精密

聴覚検査、X線CTなどの画像検査などを行い、臨床情報の蓄積を行った。また眼科医と連絡を取り、網膜色素変性症に関する情報収集も合わせて行った。

通常の採血と同様な方法で、20mlを採血し、検体を(株)ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に全ての検体を信州大学医学部耳鼻咽喉科へ送付して遺伝子解析を依頼した。

(倫理面への配慮)

自治医科大学遺伝性解析研究倫理審査会に、研究計画書、患者説明書、同意書などの資料を提出し、承認を得ている。遺伝子

解析を行う信州大学も同様に倫理委員会の承認を得ており、自治医科大学と信州大学の間で難聴遺伝子解析に関する覚書の取り交わしも行われている。患者の個人情報漏洩しないように、自治医科大学から検体を送付する際は、匿名化が行われている。

C. 研究結果

今回対象となった症例は 45 歳男性。20 歳ころから難聴を発症し、徐々に進行していった。2002 年頃から難聴が悪化し補聴器を装用している。聴き分けの悪い状態が続いていたため、2007 年 6 月に当科を紹介受診した。この当時、平均聴力は右 92.5 dB、左 92.5 dB (図 1) で、語音弁別能は読唇を併用しないと 0%であった。この時も人工内耳埋込術の適応について議論されたが、本人からももう少し待ちたいという申し出があり、引き続き近医で経過観察となった。この時点で網膜色素変性症の症状はすでに顕在化していた。

しばらく近医で経過を見ていたが、補聴器での会話が困難となってきたため、本人の希望もあり人工内耳手術の適応について再度、2012 年 4 月 12 日に当科紹介となった。

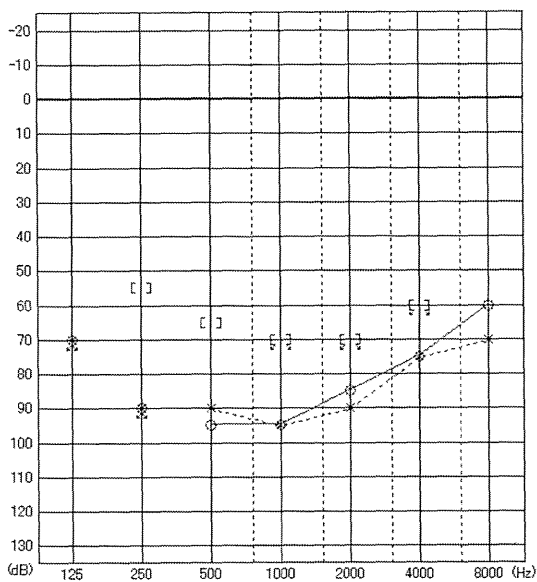
当院再初診時聴力は右 96.3 dB、左 100.0 dB (図 1) と 2007 年と比較して軽度の難聴進行にとどまっていた。裸耳での語音弁別は両側とも 0%のままであった。補聴器装用下での語音聞き取りでは、音声のみでは語音聴取は不可能で、読唇を併用すると 40%の正答率であった。網膜色素変性症の状態は、視力は右 0.1、左 0.1 であり、矯正は

不可能な状態であった。聴器の画像診断では特に異常が認められなかった。これまで自覚的にめまい症状はなかったが、カロリック検査を施行し、冷水刺激でのみ軽度の反応が認められる両側 CP の所見が得られた (図 2)。補聴器の装用効果が得られず、ある程度読唇も可能であったため、人工内耳埋込術の適応と診断し、2012 年 6 月 23 日に左人工内耳埋込術を施行した。手術は後鼓室削開を施行し鼓室内に侵入後、fenestration 法で蝸牛鼓室階に入り電極を留置した。人工内耳はコクレア社の CI24E(CA)を使用した。電極はすべて蝸牛内に留置された。術中に施行した NRT 検査では、やや閾値は高いものの反応は良好であった。

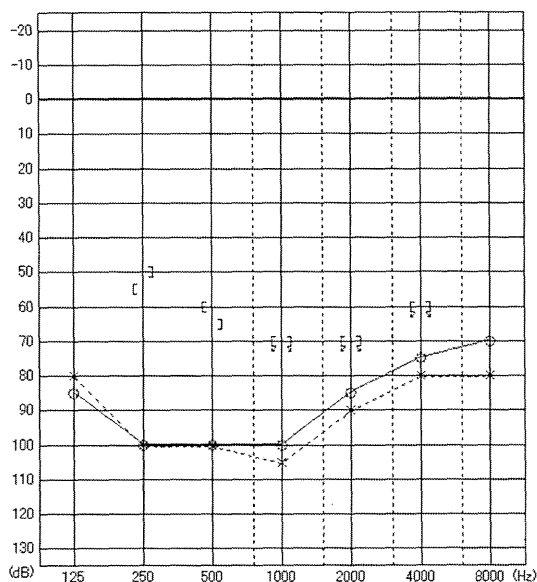
特に問題なく 7 月 2 日に退院。7 月 9 日に外来で人工内耳音入れが施行された。この時は、人工内耳を用いて簡単な会話には応じられる語音弁別能の改善が認められた。家庭で人工内耳の装用を続けていたが、7 月 18 日頃から左耳後部腫脹と疼痛が出現し受診。外来で抗菌薬の点滴および内服を施行し、一旦は症状が寛解したが 7 月 26 日に再増悪したため翌 27 日に緊急入院となった。入院後は連日の多剤抗菌薬投与と創傷処置を継続した。しかし長期にわたる治療においても感染のコントロールをつけられず、9 月 14 日に左人工内耳摘出術とデブリドマンを施行した。電極周囲は多量の病的肉芽で覆われ、膿の貯留が認められた。その後、術後処置を継続し、消炎がなされたために 10 月 23 日に退院となった。

平成 22 年度の報告書に記載した症例は、この症例の弟である (図 3)。弟も 15 歳頃からの難聴発症し、その後、補聴器での会話が困難となり 2008 年 6 月に左人工内耳埋込術を施行された。網膜色素変性症は 25 歳から両眼の視力低下を自覚している。

現在、信州大学においてこの兄弟の原因遺伝子検索を進めているが、未だ同定されていない。兄弟共に後聴の進行が認められるため、Usher 症候群タイプ天発症の感音難聴と網膜色素変性症があり、難Ⅲの兄弟例と診断した。

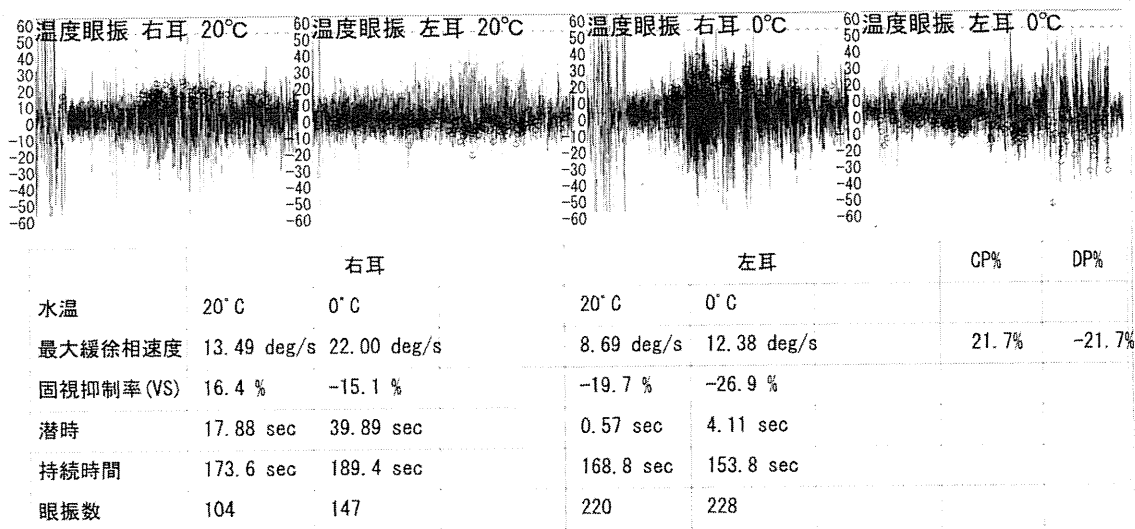


2007 年 6 月 聴力図



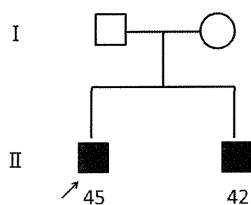
2007 年 6 月 聴力図

図 2



カロリック検査

図 3



家系図

D. 考察

Usher 症候群は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性の疾患である。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。Usher 症候群はその病態から主に 3 つに分類される。タイプ I は幼少期より高度難聴を呈する。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 II 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 III は難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行していくことが多い。20 歳ころから難聴を発症し人工内耳が必要な高度難聴まで進行していることから我々の症例は Usher 症候群タイプ III と診断した。

今回、人工内耳の適応と診断して手術を行い、術中、術直後は何の問題もなかったにもかかわらず、術後 2 週以上経過してから感染を発症し、様々な治療に抵抗し、最終的に人工内耳の摘出にまで至ったことは痛恨の極みである。原因は明らかでないが、宿主の免疫能に問題がある可能性も考えられ、再手術施行には慎重に対応せ

ざるを得ない状況である。

遺伝子変異検索については、いまだ候補遺伝子が見つかっておらず、結果が得られた段階で、表現型との関連を追及していく方針である。

E. 結論

20 歳ころから発症した難聴が進行し、高度難聴となったため人工内耳埋込術を施行したにもかかわらず、術後 3 週目で感染を発症し、最終的に人工内耳摘出を施行した Usher 症候群の一例を報告した。Usher 症候群は、網膜色素変性症の診断がついていても、難聴に気付いていないこともあり、引き続き、北関東エリアにおける家系収集を行う方針である。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 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

「前庭機能異常に関する調査研究」に関する研究

研究協力者 池園哲郎 埼玉医科大学教授

研究要旨

Usher 症候群は視覚症状の発症時期や程度、さらに難聴と前庭機能障害により 3 つのタイプに分類されている。このタイプ分類は臨床症状に基づくものである。視覚障害のある症例での前庭機能検査は、Calibration、自発眼振など様々な問題があり、正確な所見を得る事が難しい事が知られている。今回我々は、海外で急速に普及する video Head impulse test (vHIT) を導入した。日本人の検査データを用いて検討を加えることで検査機器としての完成度を高めることを目的とし、さらに Usher 症候群症例での前庭機能評価に寄与することを目的に研究を行った。

A. 研究目的

Usher 症候群は視覚症状の発症時期や程度、さらに難聴と前庭機能障害により 3 つのタイプに分類されている。このタイプ分類は臨床症状に基づくものであるが、前庭機能障害の有無についてはこれが症状を意味するのか、検査所見なのか文献により記述が様々である。視覚障害のある症例での前庭機能検査は、Calibration、自発眼振など様々な問題があり、正確な所見を得る事が難しい事が知られている。今回我々は、海外で急速に普及する video Head impulse test (vHIT) を導入し、基礎研究を開始した。

手動的 Head impulse test の欠点を補った高速度カメラとジャイロセンサー技術を利用した vHIT は欧州やオーストラリアを中心に研究が進んでいる。将来的にカロリックテストに代わる検査になると注目を集めている。この機器のソフトウェアは現在

開発中であり、我々日本人の検査データを用いて検討を加えることで検査機器としての完成度を高めることを目的とし、さらに Usher 症候群症例での前庭機能評価に寄与することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

ICS impulse (Otometrics 社製)を用いて、健常者 9 名、めまい患者 9 名に対し、lateral 方向への head impulse を加えた際の VOR を、vHIT を用いて記録を行なった。上記の被験者に対し、lateral 方向への head impulse を加えた際の VOR を、vHIT を用いて記録を行なった。

head impulse は左右とも最低 20 回ずつ施行し、得られた VORgain と catch up saccade の有無につき検討を行なった。

Head impulse を行なう際、適切な回転速度 (100~250° /sec) と頸部の固定が重要である。使用した vHIT では①slow (回転速

度の遅いもの)、②overshoot (回転刺激後の頸部固定が適切でないもの)と判定された回は自動的に reject されるよう設定されている。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認のもとで各研究を行った。

C. 研究結果

1. 健常者群

catch up saccade は全例とも認められなかった。VORgain は2例 (2耳) でそれぞれ 0.73、0.78 と軽度低下 (正常 0.80 以上) を認めた他、正常範囲内であった。また同一被験者において視標をしっかりと注視させた場合の VOR gain は右 1.09、左 1.00 であったのに対し、ぼんやりと正面を見た場合の VOR は右 0.34、左 0.37 と高度低下を示したが、catch up saccade は認められなかった。

2. めまい患者群

9 例中 7 例で VORgain の低下を認めた。Catch up saccade も 9 例中 7 例でも認められた。

D. 考察

本装置を利用することにより、VOR gain の定量化や catch up saccade のグラフ化やビデオ記録が同時に可能となった。さらに、catch up saccade には、HIT で認識されていた目視できる overt catch up saccade だけでなく、目視できない covert catch up saccade も存在すること、さらに両者が合併したタイプも存在することなど、vHIT による新たな知見が得られている。

vHIT には上記の利点だけでなく、①生理的な頸部運動に近い 2Hz 以上の周波数を検査できること、温度刺激検査では、②一側を検査すると反対側を検査するまでに数分間のインターバルが必要なのに対し、vHIT は両側の半規管を同時に検査できること、③検査にともなう不快感がほとんどないこと、④、外側半規管だけでなく、前半規管、後半規管の VOR gain および catch up saccade も同様に検査することが可能なこと等、数多くの利点を有している。

この機器は白色人種の顔面形状にフィットするようにゴーグルが開発されており、アジア人にも適応できる否かかの評価が必要であるが、今回の検討ではクッションを厚くした特注品を使用することで日本人でも十分検査が可能という結果が出た。

さらに、視野や視力に障害がある症例でも、VOR gain の測定、catch up saccade の観察を上手く組み合わせたり、default calibration の活用などで、通常のカロリックテストよりもよりの確な半規管機能の測定が可能となると期待されている。

E. 結論

vHIT を用いた半規管機能検査は多くの長所を有しており、近年欧州を中心に注目されている新しい検査法である。今後、温度刺激検査、頭振り眼振検査に続く新たな半規管機能検査として有用と考えられる。

今後視野狭窄、視力低下症例における検査を検討していき、Usher 症候群症例の前庭機能評価に寄与していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

岩崎 聡, 吉村 豪兼, 武市 紀人, 佐藤 宏昭, 石川 浩太郎, 加我 君孝, 熊川 孝三, 長井 今日子, 古屋 信彦, 池園 哲郎, 中西 啓, 内藤 泰, 福島 邦博, 東野 哲也, 君付 隆, 西尾 信哉, 工 穰, 宇佐美 真一
Usher 症候群の臨床的タイプ分類の問題点
日本耳鼻咽喉科学会会報 115(10)894-901、
2012

2. 学会発表

吉村 豪兼, 岩崎 聡, 西尾 信哉, 工 穰, 宇佐美 真一, 熊川 孝三, 東野 哲也, 佐藤 宏昭, 長井 今日子, 武市 紀人, 石川 浩太郎, 池園 哲郎, 内藤 泰, 福島 邦博, 中西 啓, Usher 症候群に関する調査研究班.
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 (愛知県名古屋市) 2012.10.4-6 発表年月日 2012.10
発表場所 名古屋国際会議場

G. 知的財産権の出願状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

H. 健康危険情報について

なし

当科で経験したUsher症候群タイプⅡ症例に関する研究

研究分担者：長井 今日子 群馬大学医学部耳鼻咽喉科

研究協力者：村田 考啓 群馬大学医学部耳鼻咽喉科

研究要旨

本年度における群馬大学医学部附属病院耳鼻咽喉科難聴外来で新たに診断が確定したUsher症候群患者は1名のみであった。幼少期より両側中等度感音難聴に対し補聴器による聴覚補償・療育を長期継続中、夜盲を呈し網膜色素変性症を指摘されUsher症候群タイプⅡの診断に到った。タイプⅡにおいては聴覚障害が先行するため、聴覚障害児に対して視覚障害の有無につき十分な聴取・評価を行うことが早期発見・診断に繋がると考えられた。

A. 研究目的

Usher 症候群は両側感音難聴と網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性疾患であり、過去の報告では有病率は人口 10 万人に対し 0.6~3 人とされている。一方、網膜色素変性症の発症頻度は 10 万人に対して 13~25 人とされている。網膜色素変性症の遺伝的発症形式は常染色体劣性遺伝>常染色体優性遺伝 \geq 孤発症例とされており一概には言えないが、網膜色素変性症患者の十数人に 1 人は Usher 症候群である可能性もある。Usher 症候群は視覚・聴覚の重複障害であるため生活に多大な支障を来たす疾患であるが、聴覚障害に対しては適切な補聴器調整や重度の難聴に対して人工内耳が有効であった報告もあるため、適切な医療が提供されることが重要な疾患である。

Usher 症候群はその臨床経過や変異遺伝子の傾向により経験則的に大きく 3 つのタイプに分類されており、本研究班のこれまでの報告成果によりタイプ分類の詳細な検

討が必要であることが示されてきている。

タイプⅡは中等度の両側感音難聴が先行し、思春期前に視覚障害が出現してくる臨床経過をとりめまい（前庭障害）がないものとされる。そのため当初聴覚障害のみを呈することから耳鼻咽喉科で聴覚補償含めた療育支援を幼少期より行っている患者の中にタイプⅡ症例が含まれている可能性がある。本研究において、当院難聴外来で先天性両側中等度感音難聴として聴覚補償と療育を継続中、網膜色素変性症を発症し Usher 症候群タイプⅡの診断に到った症例を経験したので報告し、先天性聴覚障害患者への視覚障害の有無に対する精査の必要性につき考察する。

B. 研究方法

当科で本年度新規に Usher 症候群タイプⅡと診断された症例につき検討を行い、文献的考察を加える。

(倫理面への配慮)

本研究における対象症例の臨床情報や遺伝子解析については群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会 (#112)、ならびに医師主導臨床試験審査委員会 (#779) で「先天性難聴の遺伝子診断」として承認されており、研究対象者に対する連結可能匿名化による個人情報の保護、研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意 (インフォームド・コンセント) を慎重に行っており、倫理面での問題は無いと考える。

C. 研究結果

症例は 15 歳女性。3 歳児健診で言語発達遅滞を指摘され近医耳鼻咽喉科を受診、音への反応が悪くないことから経過観察となっていたが言語発達遅滞が持続し 5 歳時に当科を紹介受診。当院初診時聴力 (四分法) は両側約 55dBHL の高音漸傾型中等度感音難聴、語彙理解は比較的良好だが発話の不明瞭が顕著であった (図 1)。

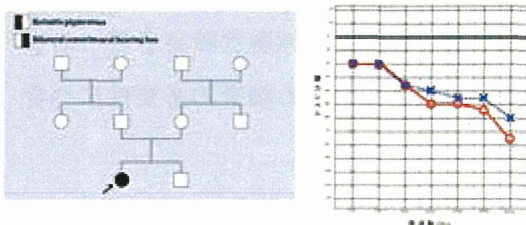


図 1: 症例の家系図 (左) と初診時遊戯聴力検査所見

画像診断では側頭骨 CT 上異常所見なし。両耳補聴器装着と構音訓練を主とした言語療育を開始、その後難聴進行は認めず 10 歳時での補聴閾値は平均 20dBHL、語音明瞭度 (音場) は非装着時 80% (検査音圧 90dBHL) に比して装着時 94% (55dBHL) と補聴効果は良好であり知能検査 (Wechsler 式) においても言語的な抽象的思考レベルの catch up を得られた (6 歳時 VIQ 76 PIQ118 → 10 歳時 VIQ97 PIQ 99) (図 2)。

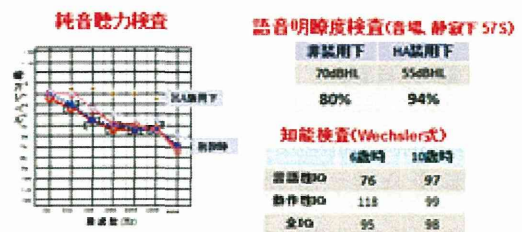


図 2: 症例の 10 歳時 (初診から 5 年後) の聴覚知能評価

一方、11 歳頃より夜盲が出現、その後両側視力低下を来し 15 歳時に近医眼科を受診、網膜色素変性症と診断された。

Caloric test を含めた前庭機能検査では末梢前庭障害を認めず (図 3)、臨床像から診断基準案を基に Usher 症候群タイプ II と分類された。

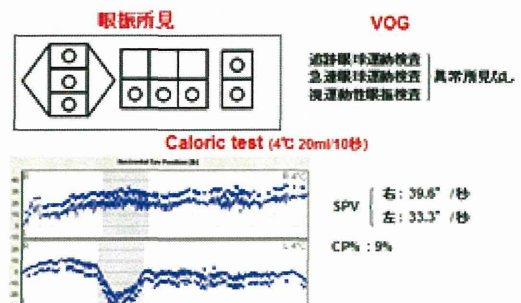


図 3: 前庭機能検査結果

D. 考察

本年度当科難聴外来で新規に Usher 症候群と診断された患者は 1 名のみであった。本症例は当科受診当初は先天性両側中等度感音難聴のみを有しており聴覚障害のみに対して治療育を行っていたが、経過中に視覚障害を合併し初めて Usher 症候群タイプⅡの診断に到った。1858 年に von Graefe が初めて報告した Usher 症候群の臨床診断概念は、先天性の両側内耳性聴覚障害と網膜色素変性症を合併する遺伝性疾患として考えられている。しかし明確な診断基準は本邦において定義されておらず、診断基準案の策定も本研究の目的の一つと解されている。筆者の報告においても、経過により視覚障害が露呈して初めて本疾患を疑い、診断に到った経緯があり、どの段階で診断となるか、また診断上の注意点として先天性難聴患者内にタイプⅡ・Ⅲ症例が含有されている可能性を指摘し対象となる症例に対しては視覚障害の有無を含めた詳細な精査が早期診断に重要であると考えられる。この際、Usher 症候群自体は臨床像をもとにした遺伝性疾患の概念であるため、近年 Usher 症候群家系で報告されている責任遺伝子変異の網羅的な検索も診断の一助になる可能性がある。逆に Usher 症候群に特異的な遺伝子変異が臨床像として Usher 症候群と合致しない症例も今後報告されてくる可能性も否定できず、その際は疾患概念自体の再検討も要する必要性が生じてくると思われる。

本症例は補聴器装用による聴覚補償と適

切な言語療育指導環境の調整を行い、初診時の主訴である言語発達遅滞は経年的に改善した。Usher 症候群タイプⅡ症例において補聴器装用による様々な観点からの言語聴覚機能評価を客観的に data 数を増やして行い、有用性を検討することは今後の課題である。

E. 結論

本年度当科難聴外来で診断された Usher 症候群タイプⅡ患者の経過につき報告した。先天性両側聴覚障害症例の中に Usher 症候群患者が含有されている可能性があり、詳細な視覚障害の有無についての検討がなされるべきである。またタイプⅡにおいて補聴器装用による聴覚補償の有用性について症例報告として提示した。

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 岸本逸平²⁾ 内藤 泰^{1, 2)}

神戸市立医療センター中央市民病院 副院長¹⁾、耳鼻咽喉科²⁾

研究要旨

当科を受診したUsher症候群例は10家系10名であり、type2が7名、type3が1名、type1は認めなかった。遺伝子変異が同定された症例はtype2の2名（USA2A）であった。Usher症候群の臨床徴候の把握と正確な診断のためには、聴力検査のみならず、前庭機能検査、CT・MRI検査、遺伝子検査の施行率を上げることが必要である。

当科を受診した難聴患者のうち、難聴遺伝子検査を施行したのは43家系73名であり、遺伝子変異が特定された症例が12家系14名、遺伝子変異が同定されなかった症例が16家系18名、検査結果待ちの段階にある症例が21家系39名であった。頻度の高い46変異に対する一括検査を施行した例数は29家系30名で、このうち10家系11名について遺伝子変異部位が同定され、同定率は約38%であり、諸家の報告と同様であった。

当科で診療を行った内耳・内耳道奇形例は46名であり、39名に人工内耳が施行され、3名に施行が予定であり、4名は補聴器または手話を用いて意思疎通を行う方針となった。

A. 研究目的

Usher 症候群は網膜色素変性症と感音難聴を合併する常染色体劣性遺伝性疾患である。

臨床経過から 3 つのサブタイプ分類が存在し

1)、それぞれの原因遺伝子が一部同定されて

いる 2)。今回の研究では、当科での Usher 症

候群患者の臨床所見や遺伝子検査結果を検討

し、同症候群の臨床像や遺伝子変異が同定さ

れる頻度等を調べた。また、難聴患者に対す

る遺伝子変異検査の実施状況、変異遺伝子の

同定率等についても検討を加えた。さらに、

内耳・内耳道奇形症例の画像による分類を行い、

その内訳、奇形のタイプと人工内耳装用効果

との関係、手術方法等についても、当科での

結果を概括した。

B. 研究方法

1. Usher 症候群例

当院および他院眼科で網膜色素変性症と

診断され、臨床的に Usher 症候群と診断さ

れ、平成 25 年 2 月 24 日現在当科でフォロ

ーアップ中の 10 家系 10 名を対象に、サブ

タイプ分類、難聴やめまいの発症形態、聴

覚・平衡機能検査結果、CT または MRI 検査

結果、遺伝子検査の施行の有無、人工内耳

装用効果について検討した。また、当初、

Usher 症候群と考えられたが、精査の結果

Usher1 症候群ではないと判明した症例も呈

示し、考察を加える。

2. 難聴遺伝子検査結果

平成16年4月から平成25年2月までに、当科を受診し、臨床経過から遺伝性難聴が疑われ、難聴遺伝子検査を施行した43家系73名を対象に、その検査結果をまとめる。

3. 内耳・内耳道奇形症例

平成16年4月から平成25年2月までに当科を受診し、側頭骨CTで内耳・内耳道奇形が確認された46症例について、Sennarogluらの分類3, 4)に従って内耳・内耳道奇形を分類するとともに、人工内耳埋め込み術や補聴器装用、手話などの治療方法についてまとめる。

なお、難聴遺伝子検査は患者本人または患者家族に対して、得られる利点、欠点を十分に説明し、同意を得た後に施行した。

C. 研究結果

1. Usher 症候群例

①Usher 症候群のサブタイプ

10家系10名の概略を表1に示す。サブタイプ分類の内訳は、type 2が7名、type 3が3名であり、type 1は認めなかった。

②難聴やめまいの発症状況

難聴の発症時期は、type 2については生下時から55歳まで、type 3については幼少時から20歳頃までであった。めまいの自覚を認めた症例は症例1と症例10の計2名であった。

③聴覚・平衡機能検査結果

各症例の、当科受診時の検査結果を表2に示す。type 2についてはいずれの症例も

聴覚閾値が70dB以下で、最良語音明瞭度が7名中6名で左右とも80%以上であったのに対し、type 3ではいずれも聴覚閾値が90dB以上であり、最良語音明瞭度は0~20%であった。前庭機能検査は10名中8名について、カロリックテストまたはVEMPのいずれかが施行され、前庭機能低下を認めた症例は、めまいのあった症例10のみであった。めまいの自覚があった症例1については、VEMPで左右差を認め、カロリックテストでは異常を認めなかった。

④CT、MRI 検査結果

CTまたはMRIを施行された症例は10名中7名で、いずれにおいても内耳に形態的異常を認めなかった。

⑤遺伝子検査結果

遺伝子検査は10名中6名で施行され、残り4名は今後施行予定である。検査結果がでた6名の結果の内訳は、2名がUSH2A変異でいずれもtype 2であり、2名が遺伝子変異を特定できず、残り2名が結果待ちの状況である。

⑥人工内耳装用効果

人工内耳埋め込み術は、type 3の症例8と症例9に施行された。症例8は失聴後1年に施行され、聴力閾値は20dB台、語音弁別能は左右とも80%以上であった。症例9は失聴後20年に施行され、聴力閾値は約50dBで語音弁別能は45%であった。

⑦Usher 症候群ではないと判明した症例

患者は2歳7ヵ月と10ヵ月の兄弟で、出生時からの両側高度難聴を認め、人工内耳の適応判断で当科紹介受診となった。前医

表 1

症例番号	年齢	性別	耳症状		視覚障害の発症時期	タイプ分類	遺伝子検査	治療
			難聴の発症時期	めまい				
1	51	女	30歳ごろ	+	40歳ごろ	type 2	眼科でhitせず	補聴器
2	47	女	幼少時	-	30歳ごろ		今後施行予定	なし
3	37	女	幼少時	-	15歳ごろ		USH2A	補聴器
4	61	女	55歳ごろ	-	20歳ごろ		hitせず	なし
5	58	男	13歳	-	13歳		USH2A	補聴器
6	24	女	生下時	-	13歳ごろ		結果待ち	補聴器
7	49	男	42歳	-	35歳		今後施行予定	なし
8	23	男	6歳ごろ	-	20歳ごろ	type 3	今後施行予定	人工内耳
9	65	男	幼少時	-	45歳ごろ		今後施行予定	人工内耳
10	50	女	20歳ごろ	+	23歳ごろ		結果待ち	なし (補聴効果なし)

表 2

症例番号	年齢	性別	タイプ分類	聴力検査				前庭機能検査		画像検査	
				右		左		caloric test	VEMP	CT	MRI
				PTA (dB)	最良語言明瞭度 (%)	PTA (dB)	最良語言明瞭度 (%)				
1	51	女	type 2	47.5	90	48.8	95	良好	左右差あり	未	異常なし
2	47	女		60	85	62.5	85	良好	正常	未	未
3	37	女		61.3	85	66.3	85	良好	未	未	未
4	61	女		35	100	45	100	良好	未	異常なし	未
5	58	男		58.3	30	66.3	30	良好	未	異常なし	異常なし
6	24	女		70	90	67.5	80	良好	未	異常なし	未
7	49	男		46.3	90	41.3	90	未	未	未	未
8	23	男	type 3	115	0	115	0	未	未	異常なし	異常なし
9	65	男		91.3	20	91.3	5	良好	正常	異常なし	異常なし
10	50	女		105	0	105	0	両側低下	未	異常なし	異常なし

で CDH23 の遺伝子変異を指摘され、「Usher 症候群 type 1 であるため将来的には視覚障害も出現する」との説明を受けていたが、当科で変異箇所を再検討した結果、視覚障害を伴わない変異であることが判明した (CDH 23 P240L2VS 48ds + 1G >A 変異ヘテロコンパウンド)。

2. 難聴遺伝子検査結果

検査を行った 43 家系 73 名の結果の内訳は、遺伝子変異が特定された症例が 12 家系 14 名、遺伝子変異が同定されなかった症例が

16 家系 18 名、検査結果待ちの段階にある症例が 21 家系 39 名であった。同定された遺伝子変異は GJB2 が 9 名、SLC26 が 2 名、USH2A が 2 名、WFS1 が 1 名である。また、頻度の高い 46 変異に対する一括検査を施行した人数は 29 家系 30 名で、このうち 10 家系 11 名について遺伝子変異部位が同定され、同定率は約 38%であった。

3. 内耳・内耳道奇形症例

内耳・内耳道奇形の分類結果を表に示す (表 3)。IP2 が 12 名と最多であり、次いで IP1、

蝸牛神経管狭窄がそれぞれ9名であった。内耳・内耳道奇形46例のうち、39名に人工内耳が施行され、3名に施行が予定されている。残りの4名は補聴器または手話を用いて意思疎通を行っていた。この4名について、補聴器または手話を選んだ理由は、3名が内耳の形態的に人工内耳が困難であり、残り1名が両親の希望によるものであった。

表3

奇形の分類		症例数
内耳奇形	Cochlear aplasia	2 (いずれも他奇形合併)
	CC	5
	IP-I	9 (2例は他側が別奇形)
	IP-II	12
	IP-III	1
	CH-I	1 (他側はIP-I)
	CH-II	1
	CH-III	3
	LVAS	1
	既存分類なし	1 (Waardenburg 症候群疑い)
内耳道奇形	内耳道狭窄	6 (3例が他奇形合併)
	蝸牛神経管狭窄	9 (6例が他奇形合併)

D. 考察

1. Usher 症候群例

これまでの報告によると、Usher 症候群のサブタイプ分類の割合は、type1 が33～44%である⁵⁾が、今回の当科の検討ではtype1患者は10名中1人も認めなかった。総症例数が10例と少ないので、一般的な頻度と比較するには不十分であるが、今回の場合は、網膜色素変性症患者会の講演聴取をきっかけに受診した患者が多かったため、重度難聴の患者ではなく、残存聴力のある成人例としてtype2, type3の症例が多くなったものと考えられる。本邦におけるタイプ分類別の患者頻度を明らかにするには、より広範で継続的調査が必要である。

難聴の発症時期について、type2は個々の症例間でのばらつきを認めたが、これはtype2の聴力が会話音域においては中等度難聴に留まるものが多く、また徐々に進行しうる場合がある^{1, 6)}ためと推測される。

Usher 症候群の前庭機能障害は基本的に末梢性であり、聴覚障害とは異なり、中枢での代償機序が働き、めまいやふらつきの症状が現れにくい。Usher 症候群患者の病状評価だけでなく、本症の病態や症候の把握という観点からも、カロリックテストやVEMP検査、もしくは両者よりもより簡易なVOR検査等の客観的検査所見を集積することが必要である。

今回の検討ではCTまたMRIなどの画像検査の実施率は70%であった。遺伝子検査で診断のついている2名を除く8名については、主に臨床的にUsher 症候群と診断されている。難聴の原因となり得る中耳や内耳の形態的異常を除外し、より正確な診断に結びつけるためにも、Usher 症候群が疑われる患者では画像検査はすべてに行うことが望ましい。

Usher 症候群の原因として現在判明している遺伝子変異はtype1で5種類、type2で3種類、type3で1種類である。Usher 症候群が疑われる症例での遺伝子検査の実施は、正確な臨床診断のために重要である。Usher 症候群例の人工内耳の装用効果については、症例8は極めて良好であったのに対し、症例9の装用効果は相対的に不良であり、その原因として失聴期間の長さが考えられる。

2. 遺伝子検査結果

遺伝子変異は先天性難聴の 60～70%を占める最も多い原因である。それぞれの原因遺伝子の変異の状態に応じて臨床像が異なり、その検査結果は難聴の進行性、変動、聴覚以外の随伴症状についての予測に役立てることができる。遺伝子検査を行うことにより、従来の聴覚検査、画像検査では得られない情報が得られ、聴覚障害に対する介入法の選択（補聴器か人工内耳か）に有用な情報が提供される場合も少なくない7）。

難聴遺伝子検査を行う際には、得られるメリットとデメリットを患者または患者家族に十分説明する必要がある。正確な情報提供と正確な診断ができてはじめて遺伝子検査が有用となると考えられる。当院で難聴患者に対して難聴遺伝子検査を行う際には、①患者の臨床経過から難聴の発生において、遺伝子異常の関与の可能性が考えられること②患者または患者家族に対する検査説明を行い、メリットとデメリットの双方に対する理解を十分に得た上で、患者側が検査の施行を希望すること、の2つの条件を満たすことを確認している。

本研究で得られた同定率は約 38%であり、他施設からの報告と同様の傾向であった。また、当院で同定された遺伝子異常のうち GJB2 が最多であり、SLC26A4 が2番目に多く認められた。これも本邦で既に報告されている結果と一致している。

3. 内耳・内耳道奇形

内耳・内耳道奇形の分類については、Sennaroglu の提唱したもの 3、4) が、現

在最も広い支持を集めており、今回の研究でも同分類に従って当院の症例を検討した。表 1 のごとく、左右の内耳形態が異なり、複数種の奇形タイプを持つ患者が多く認められ、これらの症例では内耳・内耳道奇形の形態異常を特定の遺伝子変異のみで説明するのは困難であり、発生の途中段階での分化停止や遅延等の機序も考慮する必要がある。ただし、この中で IP2 奇形は蝸牛、前庭、前庭水管に極めて典型的な形態異常があり、原則として SLC26A4 の変異を伴っている。内耳や内耳道奇形の原因解明のためには、より多数例での詳細な形態評価と遺伝子変異の検索が必要である。

今回の症例では、少数の例外的な重症例を除けば、人工内耳で有効な聴覚獲得が可能であった。ただし、その効果は奇形のタイプによる相違があり 8)、個々の患者に対しての適切な形態評価、装用効果の予測を行ったうえで、慎重かつ早期の施行が重要である。

E. 結論

耳鼻咽喉科において、Usher 症候群の臨床徴候の把握と正確な診断のためには、聴力検査のみならず、前庭機能検査、CT・MRI 検査、遺伝子検査の実施率を上げることが必要である。また、遺伝子検査の実施や結果の取り扱いには慎重さと正確さ、倫理的配慮が不可欠である。内耳・内耳道奇形患者に対する主要な治療は人工内耳であり、奇形の各タイプに応じた事前の説明と術式選択が重要である。

(参考文献)

- 1) Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF, Keats BJ, Kimberling WJ, Lewis RA, Möller CG, Pelias MZ, Tranebjaerg L: Clinical diagnosis of the Usher syndromes. Usher Syndrome Consortium. Am J Med Genet 50:32-8, 1994
- 2) Kremer H, van Wijk E, Märker T, Wolfrum U, Roepman R: Usher syndrome: molecular links of pathogenesis, proteins and pathways. Hum Mol Genet 15 Spec No 2: R262-70, 2006
- 3) Sennaroglu L, Saatci I: A new classification for cochleovestibular malformations. Laryngoscope 112:2230-41, 2002
- 4) Sennaroglu L: Cochlear implantation in inner ear malformations—a review article. Cochlear Implants Int 11:4-41, 2010
- 5) Petit C: Usher syndrome: from genetics to pathogenesis. Annu Rev Genomics Hum Genet 2:271-97, 2001
- 6) Kumar A, Fishman G, Torok N: Vestibular and auditory function in Usher's syndrome. Ann Otol Rhinol Laryngol 93:600-8, 1984
- 7) Yoshida H, Takahashi H, Kanda Y, Usami SI: Long term speech perception after cochlear implant in pediatric patients with GJB2 mutations. Auris Nasus Larynx [Epub ahead of print] 2013
- 8) 諸頭三郎, 山崎博司, 内藤泰, 眞鍋朋子, 山本輪子, 藤原敬三, 篠原尚吾: 内耳奇形を伴う小児人工内耳症例の術後成績. Audiology Japan 55: 68-76, 2012

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

4. 論文発表

【著書・公的報告等】

- 1) 内藤 泰: 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究 平成 23 年度 総括・分担研究報告書. 研究代表者 宇佐美真一. 107-110 頁、2012.
- 2) 内藤 泰: 人工内耳. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン (試案) 2012. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究. 平成 23 年度 総括・分担研究報告書. 研究代表者 宇佐美真一. 18-21 頁、2012.
- 3) 内藤 泰: Usher 症候群に関する調査研究. 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 平成 23 年度 総括・分担研究報告書. 研究代表者 宇佐美真一. 54-58 頁、2012.
- 4) 内藤 泰: 前庭水管拡大に伴う難聴とめまい. ENT 臨床フロンティア めまいを見分ける・治療する. (内藤 泰 編). 261-264 頁、中山書店、2012.
- 5) 内藤 泰: めまい、平衡障害 vertigo and disequilibrium. 今日の治療指針 2013 年版 (Volume 55). (山口 徹、北原光夫、福井次矢 編). 1310-1311 頁、医学書院、2013.

- 6) 内藤 泰：第6章 脳の高次機能. 8. 言語. 脳神経科学 イラストレイテッド-分子・細胞から実験技術まで、真鍋俊也、森 寿、渡辺雅彦、岡野栄之、宮川 剛編, 269-276 頁、第3版、羊土社、東京、2013

(英文)

Yasushi Naito: Pediatric Ear Diseases - Diagnostic Imaging Atlas and Case Reports. Karger, Basel, 2013, 169 pages

【総説】

- 1) 内藤 泰：補聴（補聴器・人工内耳）と高次聴覚機能. 音声言語医学 53: 138-143, 2012.
- 2) 内藤 泰：人工内耳と高次脳機能. 日耳鼻専門医通信 115: 562-563, 2012.
- 3) 内藤 泰：高度難聴者における皮質言語機構の再編成. 耳鼻臨床 補 132: 32-37, 2012.

【原著】

- 1) 岩崎聡、吉村豪兼、武市紀人、佐藤宏昭、石川浩太郎、加我君孝、熊川孝三、長井今日子、古屋信彦、池園哲郎、中西 啓、内藤 泰、福島邦博、東野哲也、君付 隆、西尾信哉、工 穰、宇佐美真一：Usher症候群の臨床的タイプ分類の問題点. 日本耳鼻咽喉科学会会報 115: 894-901, 2012.

(英文)

- 1) Yamazaki H, Yamamoto R, Moroto S, Yamazaki T, Fujiwara K, Nakai M, Ito J, Naito Y: Cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection accompanied by psycho-neurological disorders. Acta Oto-Laryngologica 132: 420-427, 2012.

2. 学会発表

(I) 国際学会

- 1) Naito Y: Canal wall-down procedure with soft wall reconstruction for

treatment of middle ear cholesteatoma (panelist). Panel Discussion -Cholesteatoma-. A Clinical and Surgical Roadtrip). The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery. Nagasaki, Japan. 2012. 6. 3-7.

- 2) Naito Y, Kanazawa Y, Fujiwara K, Kikuchi M, Shinohara S: Panel Discussion: Synthetic prosthesis and autologous tissue used in ossiculoplasties. The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery. Nagasaki, Japan. 2012. 6. 3-7.
- 3) Yamazaki H, Koyasu S, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara K, Naito Y: HRCT-based prediction for CI outcomes of cases with inner ear / Internal auditory canal malformations. The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery. Nagasaki, Japan. 2012. 6. 3-7.
- 4) Kurihara R, Naito Y, Fujiwara K, Shinohara S, Kikuchi M, Yamazaki H, Kishimoto I, Harada H: Epidural abscess due to foreign-body insertion into the external auditory canal in autism. The 9th International Conference on Cholesteatom and Ear Surgery. Nagasaki, Japan. 2012. 6. 3-7.
- 5) Kurihara R, Naito Y, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki H, Fujiwara K, Kikuchi M, Shinohara S: Auditory-visual integration during speech perception in prelingually deafened children revealed by McGurk effect. COLLEGIUM Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum. Roma, Italy, 2012. 8. 26-29.
- 6) Yamazaki H, Koyasu S, Moroto S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara Y, Naito Y: Outcomes of cases with temporal bone malformations. AAO-HNSF 116th Annual Meeting & OTO

EXPO in Washington, DC, U. S. A.
2012. 9. 9-12.

- 7) Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kurihara R: Etiology of 26 cases with progressive bilateral SNHL. AAO-HNSF 116th Annual Meeting & OTO EXPO in Washington, DC, U. S. A. 2012. 9. 9-12.

(II) 国内学会

- 1) 岸本逸平、山崎博司、内藤 泰、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、栗原理紗、原田博之：両側亜急性進行性感音難聴の26例. 第170回日耳鼻兵庫県地方部会. 尼崎市. 2012. 4. 1.
- 2) 岸本逸平：両側亜急性進行性感音難聴の26例. 第20回京都耳鼻咽喉科研究会. 京都市. 2012. 4. 7.
- 3) 岸本逸平、山崎博司、篠原尚吾、藤原敬三、菊地正弘、栗原理紗、原田博之、内藤 泰：急速に進行した両側感音難聴の23例. 第74回耳鼻咽喉科臨床学会、東京都、2012. 7. 5-6.
- 4) 藤原敬三、内藤 泰、篠原尚吾、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平、原田博之、角谷 聡：中耳手術から50年後に耳後部瘻孔を来した一症例. 第171回日耳鼻兵庫県地方部会、神戸市、2012. 7. 14.
- 5) 原田博之、藤原敬三、菊地正弘、篠原尚吾、山崎博司、栗原理紗、岸本逸平、角谷 聡、内藤 泰：当科で施行した外耳道閉鎖 11名 11耳の臨床的検討. 第171回日耳鼻兵庫県地方部会、神戸市、2012. 7. 14.
- 6) 内藤 泰：治療の観点から見た耳疾患の画像診断. (ランチョンセミナー、講演). 第42回日本耳鼻咽喉科感染症研究会、第36回日本医用エアロゾル研究会、下関市、2012. 9. 7-8.
- 7) 内藤 泰：小児の耳科・神経耳科画像診断—基本知識と症例検討—. (公募インストラクションコース). 第22回日本耳科学会、名古屋市、2012. 10. 4-6.
- 8) 原田博之、藤原敬三、内藤 泰、篠原尚吾、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平：当科で施行した外耳道閉鎖 11名 11耳の臨床的検討. 第22回日本耳科学会、名古屋市、2012. 10. 4-6.
- 9) 藤原敬三、内藤 泰、篠原尚吾、菊地正弘、山崎博司、金沢佑治、栗原理紗、岸本逸平、原田博之：中耳手術後50年を経過してから耳後部ろう孔を来した一症例. 第22回日本耳科学会、名古屋市、2012. 10. 4-6.
- 10) 諸頭三郎、山崎博司、山本輪子、眞鍋朋子、藤原敬三、篠原尚吾、内藤 泰：小児内耳・内耳道奇形例の人工内耳マッピングにおけるEABRの有用性. 第57回日本聴覚医学会、京都市、2012. 10. 11-12.
- 11) 栗原理紗、内藤 泰、山本輪子、諸頭三郎、藤原敬三、篠原尚吾、山崎博司：先天性高度難聴小児における聴覚・視覚統合のMcGurk効果を用いた評価. 第57回日本聴覚医学会、京都市、2012. 10. 11-12.
- 12) 内藤 泰：めまいの保存的および外科的治療—最近の知見 (ランチョンセミナー). 第23回日本頭頸部外科学会. 鹿児島市、2013. 1. 24.
- 13) 岸本逸平、内藤 泰：当科におけるUsher症候群、遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究の検討. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等克服研究事業) 「遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究班」「Usher症候群に関する調査研究班」 合同研究成果報告会. 東京、2013. 2. 24

(III) 講演・講義等・オープンカンファレンス等

- 1) 内藤 泰：めまいの画像診断 (講演). 第38回日耳鼻夏期講習会. 長野県、2012. 7. 7-8.
- 2) 内藤 泰：側頭骨画像診断 (インストラクター). 第16回京都大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 公開側頭骨手術解剖実

- 習セミナー. 京都市、2012. 7. 10.
- 3) 内藤 泰:めまいに手術はどこまで有効か. 第3回福岡若手めまい研究会. 福岡市、2012. 9. 14.
 - 4) 内藤 泰:難聴、めまいの診断と治療. 武庫川女子大学薬学講座「身近な疾病の診断と治療(最近のトピックスを含めて)」、西宮市、2012. 10. 13.
 - 5) 内藤 泰:難聴と人工内耳(講義). 神戸市きこえとことばの教室難聴研修会. 神戸市、2012. 10. 30.
 - 6) 内藤 泰:耳鼻咽喉科領域の脳機能イメージング(講演). 第67回山形県耳鼻咽喉科疾患研究会. 山形市、2012. 12. 9.
 - 7) 内藤 泰:CI422 for a common cavity case (シンポジウム). “Thirty Years Of Sound” Evening Symposium. コクレア社セミナー. 東京都、2013. 1. 26
 - 8) 内藤 泰:脳機能画像による聴覚中枢の評価 難聴と耳鳴の影響(講演). 第2回長崎耳鳴研究会. 長崎市、2013. 2. 2

H. 知的財産権の出願状況

(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