

表1 Usher 症候群のタイプ分類(Usher 症候群に関する調査研究班 2010年)

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。

表2 Usher 症候群タイプ別の原因遺伝子と頻度

タイプ	原因遺伝子	タイプ別頻度
タイプ1	<i>MYO7A</i>	33～50%
	<i>USH1C</i>	まれ
	<i>CDH23</i>	10～35%
	<i>PCDH15</i>	11%
	<i>USH1G</i>	まれ
タイプ2	<i>USH2A</i>	85%以上
	<i>GPR98</i>	まれ
	<i>DFNB31</i>	まれ
タイプ3	<i>CLRN1</i>	—

28.8%)は諸外国と大きく相違ない頻度であった。

## B 内耳の病態

### 1 原因遺伝子(表2)

Usher 症候群はいずれのタイプにおいても常染色体劣性遺伝形式をとり、原因遺伝子としては現在までに9つが同定されている<sup>8)</sup>。それぞれの遺伝子とタイプ別の頻度を表2に示す。表に示した遺伝子以外にも *USH2A* の修飾遺伝子として *PDZD7* が報告されている。わが国の Usher 症候群患者においても *MYO7A*, *CDH23*, *USH2A* の変異報告があり、今後さらに遺伝子検査が進むことが期待される。Usher 症候群は新生児・幼小児期における表現型は非症候群性難聴であり、遺伝子検査は早期診断に非常に有用である。また、上記の遺伝子は Usher 症候群だけではなく、非症候群性難聴の原因遺伝子(*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *DFNB31*)や非症候群性網膜色素変性症の原因遺伝子(*USH2A*)であることも注目すべき点である。変異と表現型の関連性(genotype-phenotype correlation)がある遺伝子(*CDH23*)や明らかでないもの(*MYO7A*)もある。

### 2 遺伝子変異からみた内耳病態

Usher 症候群の原因遺伝子はいずれも内耳の stereocilia, および tip-link や ankle-link などの hair bundle におもに発現し、変異により hair bundle の形態異常がみられる<sup>8)</sup>。有毛細胞の変性を引き起こし、内耳性難聴となる。タイプ1, タイプ2はそれぞれ複数の遺伝子が原因であるが、表現型は同じであり、遺伝的異質性(genetic heterogeneity)をもつ。しかし、原因遺伝子はそれぞれ異なるクラスやファミリーからなる蛋白をコードしており、内耳や網膜においてそれぞれの蛋白がネットワークを形成していることが予想され、詳細が明らかとなってきた。

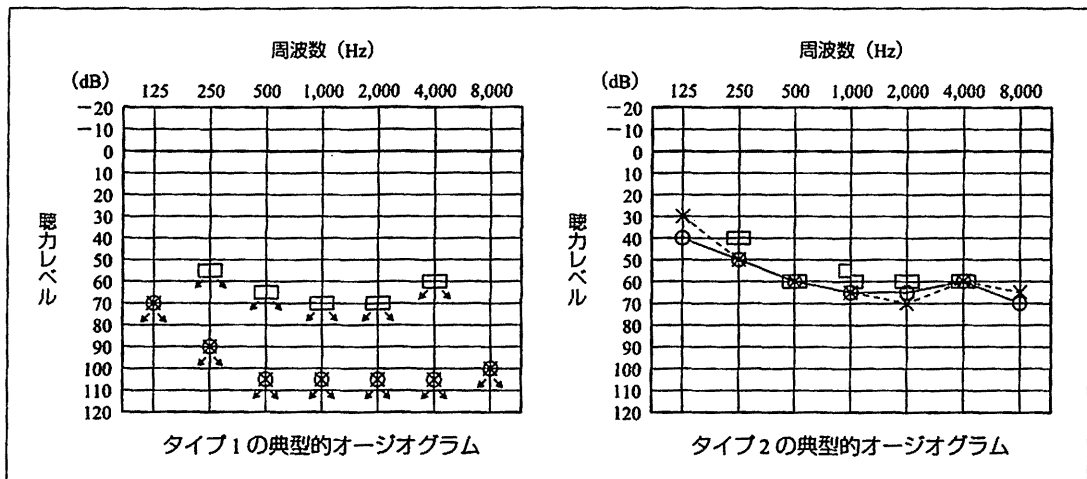


図1 Usher 症候群タイプ1, 2のオーディオグラム

## 検査法とその組み合わせ

### A 聴覚障害に対する検査(図1)：タイプ1, 2の聴力図

Usher 症候群タイプ1は先天性もしくは幼少時にすでに高度難聴を認めるため、新生児聴覚スクリーニングで要再検査(refer)と判定される場合もある。難聴が最初の段階で認められる症状のため、ABR 検査で両耳の高度閾値上昇を確認する必要がある。また内耳性難聴であるのでOAE(耳音響放射)の反応も認められない。補聴器による補聴効果が望めないことが多く、10歳前後からRPによる視覚障害を生じてくるため、補聴器による効果がみられない場合は、早期の人工内耳とさらに両耳装用を考慮すべきと考える。タイプ2は軽度～中等度難聴の場合もあり、難聴の発見が遅れることがあるので注意を要する。

### B 平衡機能に対する検査

Usher 症候群のタイプ1は前庭機能障害を伴い、タイプ2は伴わない。タイプ3は前庭機能障害を伴う場合と伴わない場合がある。前庭機能障害の評価法は一般的にはカロリックテストが行われている。カロリックテストは、日本めまい平衡医学会の指針によれば冷水刺激の最大緩徐相速度で評価することが望ましいとしている。RPの患者でめまい・ふらつきを感じている方は割合多いようで、40.5%に認められたとの報告がある<sup>7)</sup>。しかし、岩崎らの調査<sup>9)</sup>では、めまいの自覚の有無と前庭機能障害とは必ずしも一致しないことが指摘されている。また、RPによる視覚障害が進むと弱視眼振がみられるため、カロリックテストによる評価が困難となり、新生児・幼児に施行することも困難なため、臨床的にタイプ1を早期に診断するためにはいろいろと問題がある。幼小児に実施できる前庭機能評価法には回転椅子検査があるが、まだUsher 症候群における定まった指針は出ておらず、今後の課題と思われる。

### C 眼科の検査

RPはまず暗いと物が見えにくい夜盲を認め、その後視野狭窄を伴ってくる。しかし、中心視

力は保たれているので視力検査では異常を認めない。RP の診断は眼底検査と視野検査になるが、初期の段階ではその判定が困難となる。早期に RP を診断するためには ERG (electroretinogram : 網膜電図) 検査が有用である。しかし、幼小児には鎮静下で実施する必要がある。また、RP は難聴よりも遅れて発症するため、臨床的に Usher 症候群を新生児・幼児期に診断することは困難である<sup>10)</sup>。

## 症例呈示

### A 患者プロフィールと検査

年齢・性別	5歳, 男児
検査法	ABR, ASSR, OAE, COR, 遺伝子検査, ERG
検査のコツ	OAEは新生児聴覚スクリーニングでpassした症例もあり, ほかの検査と組み合わせて聴覚評価を行うことが重要である。 夜盲, Usher 症候群原因遺伝子変異が認められた場合は眼科を受診。

### B 検査所見

#### 1 聴覚検査

患者は新生児聴覚スクリーニングの自動聴性脳幹反応(automated auditory brainstem response : AABR)で要再検査と指摘されたため、生後1か月で精密聴力検査指定施設を受診。ABR 検査は90 dB で両側無反応。ASSR (auditory steady-state response : 聴性定常反応), COR (conditioned orientation response audiometry : 条件詮索反応聴力検査)とも両側110 dB 以上。DPOAE (distortion product otoacoustic emission : 歪成分耳音響放射)は両側無反応。両側先天性高度感音難聴と診断された。そのほか全身的に特記すべき事項は認められなかったため、非症候群性難聴として生後3か月から補聴器装用を開始した。1歳8か月に人工内耳埋め込み術を受けた。

タイプ1, タイプ2ともに新生児・幼小児期より難聴を呈するため、AABRにより新生児聴覚スクリーニングでは要再検査となる。またタイプ1は高度感音難聴、タイプ2は「高音障害型」の感音難聴であるため、ABRではそれぞれ高度～重度、中等度～高度難聴となる。OAEについては新生児聴覚スクリーニングとして検査された場合にpassした症例もあり、その評価はCORやASSRも組みあわせて評価することが望まれる。

#### 2 平衡機能検査

患者は歩行開始年齢が遅かった(24か月齢)が、平衡機能検査は実施していなかった。いずれのタイプにおいても、新生児・幼小児期においては表現型として「感音難聴のみ」であり、Usher 症候群を疑うのは困難である。タイプ1では両側前庭機能障害を伴うが、疑う契機としては独歩開始年齢(約20か月齢)の遅延がある。

しかし、感音難聴に前庭機能障害を伴う疾患としてはほかにPendred 症候群や内耳奇形などもありUsher 症候群に限られたものではないことに注意が必要である。また先述したように、新生児・幼小児期に施行できる平衡機能検査は回転椅子検査など限られた検査であり、どの施設でも可能ではないと思われる。

### 3 網膜電図(ERG)

5歳時に遺伝子検査を実施した結果、Usher 症候群タイプ1 原因遺伝子である *MYO7A* 遺伝子変異が確認されたため、眼科を受診。視覚症状はなく、眼底検査で明らかな RP の所見は指摘されなかったが、ERG 検査にて RP と診断された。

詳細は専門書に譲るが、夜盲などの症状が出現する前(2~3歳)においても RP の診断が可能とされる。検査は鎮静下で行う必要があるため、施行には遺伝子検査などの難聴以外の検査結果が必要と思われる。



#### 鑑別診断のポイント

繰り返しになるが、Usher 症候群はいずれのタイプにおいても新生児・幼小児期においては非症候群性難聴としての対応となる。平衡機能検査や網膜電図は施行困難である場合が多く、早期診断のためには遺伝子検査が必須であると思われる。また RP に難聴を伴う症候群には、頻度は少ないが Refsum 症候群(魚鱗癬、多発神経障害と運動失調)、Alstrom 症候群(真性糖尿病と肥満)、Cockayne 症候群(矮小発育症、精神発達遅滞、小頭症、光線過敏による皮膚炎、歩行障害と独特な顔の特徴)などがある。いずれも進行性の難聴を伴うため、軽度難聴から高度難聴まで様々である。

### 見逃しやすいポイント

Usher 症候群の特にタイプ1 は新生児・幼小児期に難聴のみを認め、視覚障害による自覚症状は10歳前後からみられるため、新生児・幼小児期に診断することは臨床的には大変困難となる。そのため、早期診断のためには遺伝子診断が有用となる。また、先天性または乳幼児期から難聴を認めた小児においても、平衡機能障害や夜盲を疑う症状がみられたら Usher 症候群も考慮することが重要である。RP の早期診断には ERG が有用である。

タイプ2 は軽度~中等度難聴であった場合、眼科で RP のみのフォローを受けている場合があり、積極的に聴覚検査を実施していくことが重要である。

#### 文献

- 1) Von Graefe A : Von Graefes Arch Ophthalmol 1858 ; 4 : 250-253
- 2) Usher CH : R Lond Ophthal Hosp Rep 1914 : 19 : 130-256
- 3) Smith RJH, Berlin CI, et al. : Am J Med Genet 1994 ; 50 : 32-38
- 4) 岩崎 聡, 橋本泰幸ほか : Otol Jpn 2006 ; 16 : 37-41
- 5) 大島利文, 法基 隆ほか : 臨床眼科 1978 ; 32 : 423-430
- 6) 橋本泰幸, 岩崎 聡ほか : Audiology Japan 2005 ; 48 : 214-219
- 7) 吉村豪兼, 岩崎 聡ほか : Otology Japan 2012 ; 22 : 40-46
- 8) Yan D, Liu XZ : J Hum Genet 2010 ; 55 : 327-335
- 9) 岩崎 聡, 名倉三津佳ほか : Equilibrium Research 2005 ; 65 : 220-224
- 10) Iwasaki S, Maruyama Y, et al. : Int Ophthalmol 2006 ; 25 : 277-282

原 著

日耳鼻 115: 894-901, 2012

## Usher 症候群の臨床的タイプ分類の問題点

岩崎 聡<sup>1)</sup> 吉村 豪兼<sup>2)</sup>  
 武市 紀人<sup>3)</sup> 佐藤 宏昭<sup>4)</sup>  
 石川浩太郎<sup>5)</sup> 加我 君孝<sup>6)</sup>  
 熊川 孝三<sup>7)</sup> 長井今日子<sup>8)</sup>  
 古屋 信彦<sup>9)</sup> 池園 哲郎<sup>9)</sup>  
 中西 啓<sup>10)</sup> 内藤 泰<sup>11)</sup>  
 福島 邦博<sup>12)</sup> 東野 哲也<sup>13)</sup>  
 君付 隆<sup>14)</sup> 西尾 信哉<sup>2)</sup>  
 工 穰<sup>12)</sup> 宇佐美真一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>信州大学医学部附属病院  
人工聴覚器学講座

<sup>2)</sup>信州大学耳鼻咽喉科

<sup>3)</sup>北海道大学耳鼻咽喉科・  
頭頸部外科

<sup>4)</sup>岩手医科大学耳鼻咽喉科

<sup>5)</sup>自治医科大学耳鼻咽喉科

<sup>6)</sup>東京医療センター・  
臨床研究センター

<sup>7)</sup>虎の門病院耳鼻咽喉科・  
聴覚センター

<sup>8)</sup>群馬大学耳鼻咽喉科

<sup>9)</sup>埼玉医科大学耳鼻咽喉科

<sup>10)</sup>浜松医科大学耳鼻咽喉科

<sup>11)</sup>神戸市立医療センター  
中央市民病院耳鼻咽喉科

<sup>12)</sup>岡山大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

<sup>13)</sup>宮崎大学耳鼻咽喉・頭頸部外科

<sup>14)</sup>九州大学耳鼻咽喉科

Usher 症候群のタイプ分類の診断における問題点について検討した。13施設による多施設共同研究で、6施設において平成22年11月から平成23年8月までの10カ月間で Usher 症候群と臨床診断された26症例（男性12名、女性14名）を対象とした。検査の実施率は純音聴力検査と遺伝子検査は100%（26/26例）であったが、語音聴力検査、OAE、眼振検査、眼科検査が60~70%（15~19/26例）、前庭機能検査であるカロリックテスト（50%：13/26例）と重心動揺検査（30%：8/26例）の実施率は低かった。タイプ1が10例（38.5%）、タイプ2が6例（23.1%）、タイプ3が10例（38.5%）であった。難聴の平均診断年齢は、タイプ1が1.1歳、タイプ2が25.7歳、タイプ3が44.4歳、難聴の進行を自覚している症例は13例（50%）で、うち9例（69.2%）がタイプ3であった。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、診断基準が比較的是っきりしているタイプ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、曖昧な表現のタイプ3（90%：9/10例）は典型例が多かった。Usher 症候群は難聴・夜盲の発症時期や難聴の進行やめまいの有無など臨床症状に多様性があるため、どの項目を重視して決めるかによって施設間でタイプ分類が異なることがあり得る。今回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。

キーワード：アッシャー症候群、網膜色素変性症、感音難聴、タイプ分類

## はじめに

網膜色素変性症（Retinitis Pigmentosa：RP と略す）は他の疾患を伴う場合があり、Systemic RP とも呼ばれている。その中で最も頻度の高い症状が難聴である。さ

まざまな症候群があるが、頻度としては圧倒的に Usher 症候群が多くを占める。網膜色素変性症に難聴を伴うことは1858年に von Graefe によって報告<sup>1)</sup>され、遺伝性であること（常染色体劣性遺伝）が1914年 Charles Usher

によって報告<sup>2)</sup>され、Usher 症候群との名称が付けられた。1969年 Vernon の報告<sup>3)</sup>では先天性難聴の13%に網膜色素変性症を伴っており、また3-6%に Usher 症候群が認められている。また、遺伝性の網膜色素変性症の29%は Usher 症候群であったとの報告<sup>4)</sup>がある。

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<sup>5)</sup>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。また、最近 Usher 症候群には各タイプ別に多くの原因遺伝子が発見され、その分類も複雑化してきた。タイプ1で5種 (*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G*)、タイプ2で3種 (*USH2A*, *GPR98*, *DFNB31*)、タイプ3で1種 (*USH3A*) の合計9種の原因遺伝子が同定されている。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。今回われわれは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」に参加している施設における Usher 症候群診断のための検査の実態と診断基準に準じて個々でタイプ分類した結果を検討し、さらにタイプ分類のためのフローチャートを作成し、比較検討した。

#### 対象と方法

平成22年度から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」(代表者 宇佐美真一)が実施された。参加した13施設において平成22年11月から平成23年8月までの10カ月間で Usher 症候群として登録された28症例の内、一側性難聴の2症例を除いた26症例を対象とした。

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(Elec-

troretinography: 網膜電図)、視野検査。

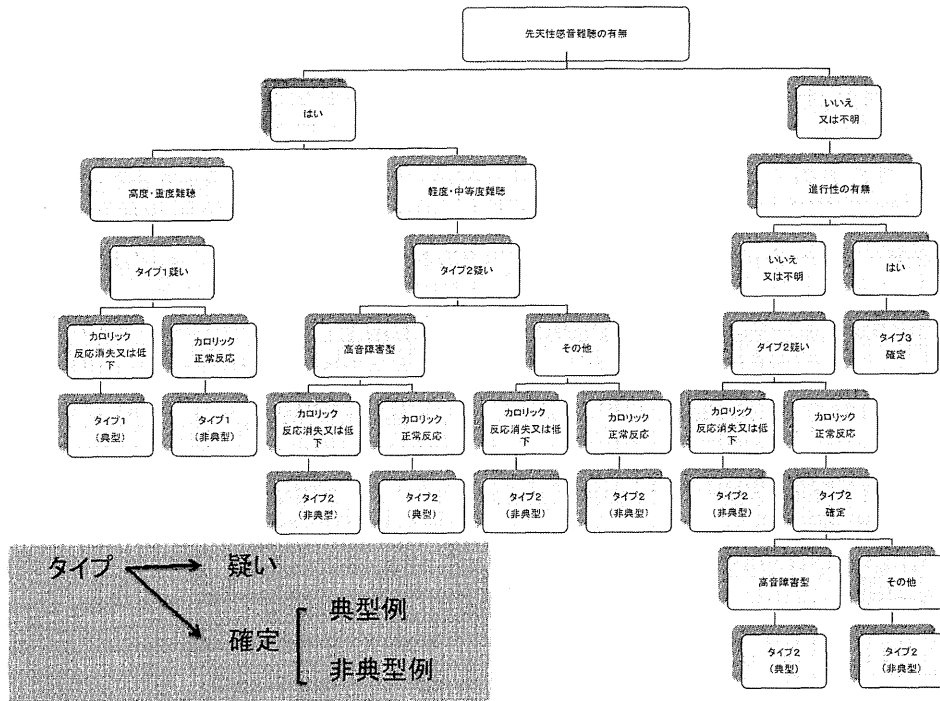
Usher 症候群の疾患定義として、「遺伝子変異が原因で、両側性感音難聴と網膜色素変性症を併発する症候群性の疾患である。」とした。また、今回疾患のタイプ分類は次のように定めた。Usher 症候群タイプ1: 幼少期より高度難聴を呈す。めまいを伴う例が多く、視覚症状は10歳前後より生じる。タイプ2: 若年期より高音障害型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。めまいを伴わない例が多い。タイプ3: 難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行。また、「Usher 症候群タイプ分類のためのフローチャート」を作成し(図1)、診断基準に準じて個々でタイプ分類を判断する方法と比較検討し、その有用性を評価した。

#### 結 果

6施設から送られて来た26症例(男性12名、女性14名)の内訳を表1に示す。年齢は21歳から81歳、平均51歳で、タイプ1が10例(38.5%)、タイプ2が6例(23.1%)、タイプ3が10例(38.5%)であった。各検査の実施率を図2に示す。純音聴力検査と遺伝子検査は26例(100%)であったが、語音聴力検査、OAE、眼振検査、眼科検査が15~19例(60~70%)であった。なお、現在遺伝子変異の有無については解析中であり、結果はまだ未定である。対象者はすべて網膜色素変性症と診断されているが、他院で診断されているなどの理由で検査データを収集できなかったため眼科検査は70%(19/26例)にとどまった。前庭機能検査であるカロリックテスト(50%: 13/26例)と重心動揺検査(30%: 8/26例)の実施率が低かった。

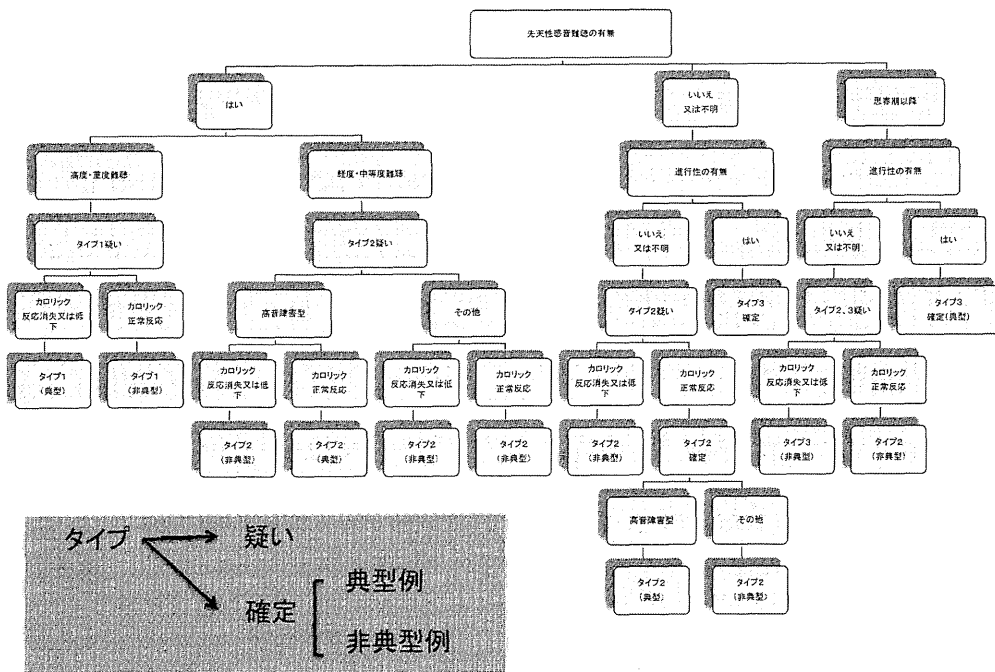
各施設で診断されたタイプ分類(表1)の中で、タイプ分類の診断基準にすべて一致する典型例と一致しない項目のある非典型例の頻度を表2に示す。タイプ分類の診断基準が比較的はっきりしているタイプ1(70%: 7/10例)、タイプ2(83.3%: 5/6例)は非典型例が多かったのに対し、曖昧な表現のタイプ3は典型例が多かった。難聴の平均診断年齢は、タイプ1: 1.1歳、タイプ2: 25.7歳、タイプ3: 44.4歳であった。難聴の進行を自覚している症例は13例(50%)で、うち9例(69.2%)がタイプ3であった。聴力はタイプ1は7例が聾、3例が高度感音難聴(高音障害型)、タイプ2は6例すべて高音漸傾型感音難聴で、タイプ3は3例が聾、5例が高音障害・漸傾型感音難聴、1例が中等度水平型感音難聴、1例が低音障害型感音難聴であった。めまいの自覚症状とカロリックテストとの関連を表3に示す。冷水刺激による反応が正常(最大緩徐相速度20°/s以上)でめまいの自覚のある症例が6例、冷水刺激によ

Usher症候群タイプ分類のためのフローチャート(案1)



A 案1

Usher症候群タイプ分類のためのフローチャート(案2)



B 案2

図1 Usher 症候群タイプ分類のためのフローチャート  
各タイプを疑い例と確定例 (典型例/非典型例) に分類した。

表1 26症例の内訳

症例	施設 番号	男女	年齢	難聴の 自覚年齢	難聴の 診断年齢	難聴の 進行	めまいの 有無	夜盲	RP の 診断年齢	タイプ 分類	聴力
1	2	女	41歳	0歳	0歳	なし	あり	—	—	タイプ1	聾
2	2	女	28歳	2歳	2歳	なし	あり	—	7歳	タイプ1	高度難聴(水平)
3	2	男	30歳	2歳	3歳	なし	なし	—	16歳	タイプ1	高度難聴(高音障害)
4	2	男	56歳	なし	55歳	不明	なし	20歳	43歳	タイプ2	高音漸傾
5	2	女	71歳	59歳	59歳	あり	あり	6歳	6歳	タイプ2	高音漸傾
6	3	男	43歳	15歳	26歳	あり	あり	26歳	33歳	タイプ3	高度難聴(高音)
7	5	男	37歳	3歳	3歳	なし	あり	13歳	13歳	タイプ1	聾
8	5	女	63歳	3歳	3歳	なし	なし	20歳	40歳	タイプ1	高度難聴(高音障害)
9	5	男	52歳	15歳	15歳	あり	あり	18歳	18歳	タイプ3	聾
10	8	男	21歳	1歳	2歳	なし	なし	10歳	16歳	タイプ1	聾
11	8	女	54歳	0歳	7歳	なし	なし	0歳	7歳	タイプ1	聾
12	8	男	59歳	なし	59歳	不明	あり	30歳	40歳	タイプ3	高音障害
13	8	男	81歳	75歳	80歳	あり	なし	79歳	80歳	タイプ3	中等度(水平)
14	8	女	77歳	75歳	75歳	あり	なし	20歳	40歳	タイプ3	高音漸傾
15	10	女	37歳	なし	7歳	あり	なし	16歳	30歳	タイプ2	高音漸傾
16	12	女	52歳	0歳	0歳	なし	なし	—	43歳	タイプ1	聾
17	12	男	60歳	28歳	28歳	あり	あり	41歳	41歳	タイプ3	聾
18	12	男	55歳	16歳	16歳	あり	あり	—	32歳	タイプ3	聾
19	12	女	55歳	52歳	52歳	あり	不明	—	45歳	タイプ3	高音漸傾
20	13	女	47歳	0歳	0歳	不明	なし	5歳	5歳	タイプ1	聾
21	13	男	54歳	0歳	0歳	不明	なし	5歳	18歳	タイプ1	聾
22	13	女	58歳	40歳	20歳	あり	なし	0歳	5歳	タイプ2	高音漸傾
23	13	男	45歳	10歳	10歳	あり	なし	10歳	10歳	タイプ2	高音漸傾
24	13	女	41歳	3歳	3歳	なし	あり	10歳	38歳	タイプ2	高音漸傾
25	13	女	66歳	50歳	50歳	あり	なし	55歳	60歳	タイプ3	低音障害
26	13	女	44歳	38歳	41歳	あり	あり	42歳	42歳	タイプ3	高音漸傾

RP: 網膜色素変性症 (retina pigmentosa の略)

る反応が消失または低下しているもめまいの自覚がない症例が3例あった。タイプ1でめまいの自覚がない症例は70% (7/10例)、タイプ2でめまいの自覚がある症例は33.3% (2/6例) にみられた。

難聴の発症時期を先天性と非先天性に分けた案1 (図1-A) とさらに思春期の3つに分けた案2 (図1-B) を作成し、それぞれのフローチャートに準じて今回の対象者を分類した結果を表4に示す。各タイプの典型

例が増え、非典型例が減少した。

## 考 察

Usher 症候群の発生頻度は国により異なり、人口10万人に対し2.2~6.2人と報告され、タイプの頻度も各国の報告で異なっている<sup>9)</sup>。本邦における Usher 症候群の頻度は、1978年の大島らの報告<sup>7)</sup> では人口10万人に対し0.5人、2002年に日本網膜色素変性症協会の協力で患者



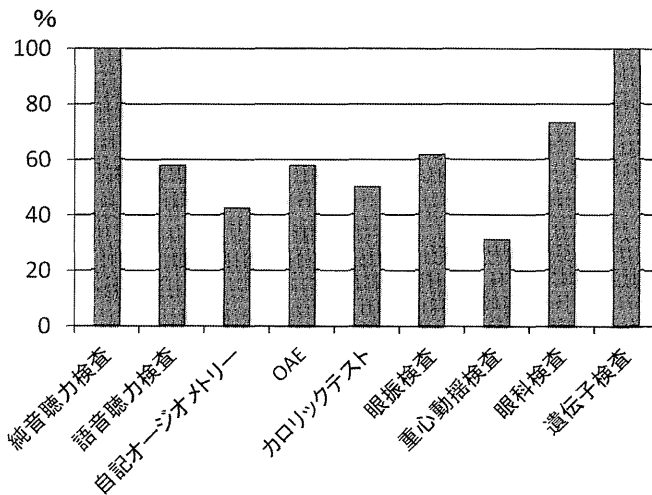


図2 検査実施率  
OAE: 耳音響放射検査

表2 Usher 症候群各タイプの頻度(典型例・非典型例)  
タイプ分類の診断基準に一致したものを典型例。  
一致しない項目があるものを非典型例とした。

	タイプ1	タイプ2	タイプ3
典型例	3	1	9
非典型例	7	5	1

表3 カロリックテスト(冷水刺激検査)の反応と  
自覚的めまいの有無  
最大緩徐相速度20°/s以上を正常とし, 20°/s  
未満を低下とした。

	めまい(あり)	めまい(なし)
冷水刺激正常反応	6例	2例
冷水刺激反応消失 または低下	2例	3例

へのアンケート調査から推定された頻度は人口10万人に  
対し6.7人と報告<sup>9)</sup>されている。しかし、本邦における  
タイプ別の頻度に関する報告はない。Usher 症候群のタイプ2, 3を検討した橋本らの報告<sup>9)</sup>では、同じタイプ  
であっても難聴やRPの発症時期にばらつきがみられ、  
Usher 症候群の臨床像には多様性があり、必ずしも従来の  
分類法でうまく分類できない場合があることが指摘され  
ている。今回の検討では、タイプ1が10例(38.5%)、  
タイプ2が6例(23.1%)、タイプ3が10例(38.5%)  
であった。高度難聴~聾の症例が12/26例(46%)を占  
め、タイプ3では4/10例(40%)の症例で難聴が進行

表4 フローチャートによる26症例の各タイプ分類

A: 案1

	タイプ1	タイプ2	タイプ3
疑い例	4	4	0
典型例	4	2	10
非典型例	2	0	0

B: 案2

	タイプ1	タイプ2	タイプ3
疑い例	4	4	0
典型例	4	1	10
非典型例	2	1	0

し高度難聴~聾となっており、難聴の程度が高度の症例  
が多かった。参加施設が大病院で、しかも耳鼻科医を対  
象にした影響と考える。信州大学では現在眼科と連携  
し、RPの患者はすべて耳鼻科で聴力検査を実施してい  
る。その中には難聴の自覚がなく、聴力検査で初めて聴  
力障害が指摘された症例もみられ、特に高音障害・漸傾  
型の感音難聴の症例は見逃される場合があり、注意を要  
する。Usher 症候群の実態調査は耳鼻科、眼科それぞれ  
が行うには限界があり、両者が連携し、協力して行って  
いく必要があり、今後の課題であると考えている。

Smithらのタイプ分類<sup>9)</sup>では、タイプ1, 2は難聴、  
RPの発症時期と難聴の程度、前庭機能障害の有無が記  
載されているのに対し、タイプ3はそれらに当てはまら

ない症例が分類されるような記載方法となっているため、われわれの定めた診断基準によるタイプ分類でも非典型例がタイプ1で70% (7/10例)、タイプ2で83% (5/6例)と多くを占めていた。Usher 症候群は難聴が発症した後、遅れてRPが発症するのが典型例であるが、表1の症例5や22はそれが逆転しているためタイプ分類の判定に難渋する。現在の臨床分類ではRPにたまたま難聴が合併した症例も Usher 症候群に含まれる可能性がある。症例24は難聴とRPの発症時期からはタイプ1が考えられるが、聴力は高度難聴ではなく、タイプ2の高音漸傾型であり、やはりタイプ分類に難渋する症例である。また、タイプ分類では重要な項目である前庭機能検査(カロリックテストと重心動揺検査)の実施率が低い傾向がみられた。基本的にタイプ1は前庭機能が消失し、タイプ2は正常反応となる。しかし、実際の臨床の場ではカロリックテストをすべての症例に行うことは困難であると思われ、タイプの規定の文章を前庭機能障害ではなく、あえて「めまいの自覚」とした。岩崎らのアンケート調査報告では、RPの患者でめまい・ふらつきを自覚する頻度は40.5%と高頻度であり、前庭機能障害、視覚障害、中枢性障害からもめまい・ふらつきは誘発されるため、自覚的頻度が高かったと推測している<sup>9)</sup>。今回の検討でも、カロリックテストで冷水刺激による反応が正常でもめまいの自覚のあった症例は75% (6/8例)であり、逆に冷水刺激による反応が消失または低下しているもめまいの自覚がない症例は60% (3/5例)にみられた。前庭機能障害があるタイプ1でめまいの自覚がない症例は70% (7/10例)、前庭機能障害がないタイプ2でめまいの自覚がある症例は33.3% (2/6例)にみられ、やはり前庭機能を自覚症状で評価することは困難と思われた。また、前庭機能が緩徐に低下した場合や、安静時にはめまいの自覚がないことが多く、判断に難渋する。視聴覚障害を伴うとさまざまな検査を実施するのが困難となるが、より正確にタイプ分類するためにはカロリックテストの実施率は上げる必要がある。

今回の検討により、Usher 症候群は臨床症状(視聴覚障害の発症時期、めまいの有無、聴力レベル)に多様性があるためタイプ分類に難渋する症例があり、施設によってはタイプ分類が異なることがあり得る。今後 Usher 症候群の実態調査・疫学調査を進めて行くためには大きな問題となると思われる。そこで施設間によるタイプ分類の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」を作成した。検査実施率が高かった聴力検査と難聴の経過により大まかな分類を行い、さらにカロリックテストの結果で細分化する形を今回の検

討結果を参考に作成を試みた。前庭機能障害に関する記述はカロリックテストの反応の有無で判定する方法を採用した。また、カロリックテストだけでは前庭機能の一部しか評価していないが、正確なタイプ分類を行おうとすればさまざまな検査が必要となり、逆に実用的ではなくなる欠点がある。案1(図1-A)は難聴の発症時期を先天性と非先天性に分け、さらに難聴の所見でタイプ分類できるが、この段階では疑い例となる。さらにカロリックテストを実施してはじめてタイプ分類確定とし、末梢前庭所見から典型例と非典型例に分けた。案2(図1-B)は難聴の発症時期をさらに思春期以降の3つに分けたものであるが、両案で異なったのはタイプ2の1例が案1では典型例になり、案2で非典型例になるだけであった。したがって、容易な案1のフローチャートが実用的であると思われた。また今回のフローチャートを用いた分類法により、診断基準に準じて個々でタイプ分類を判断する方法に比べ典型例は1例増えただけでほとんど変化はみられなかった。非典型例の中には末梢前庭機能を評価していない症例もあり、不十分な検査で分類した症例を疑い例と分類できる利点があると思われる。RPと眼科で診断されているのが大前提である事はもちろんであるが、RPと難聴を伴う疾患は Usher 症候群以外にも存在することを忘れてはならない。欧米と比べて明らかに Usher 症候群のデータベース化が遅れているわが国ではしばらく今回のフローチャートは有用と考える。最終的には Usher 症候群の遺伝子診断が実用化すれば正確なタイプ分類が可能となろう<sup>10)</sup>。今後遺伝子解析結果がまとまった時点で、臨床的タイプ分類との整合性を再評価し、報告したいと考えている。Usher 症候群の原因遺伝子変異部位も他の難聴遺伝子同様、欧米と異なることが報告<sup>11)</sup>されているので、わが国におけるさらなるこの分野の進歩を期待する。

#### まとめ

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」(代表者 宇佐美真一)に参加した施設における Usher 症候群26症例の検討を行った。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た。カロリックテストを含めた前庭機能評価が課題であった。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作成し、タイプ分類に有効と思われた。最終的なタイプ分類の確定診断には遺伝子検査が必要と考える。

## 参考文献

- 1) Von Graefe A: Exceptionelles Verhalten des Gesichtsfeldes bei pigmentenartung der netzhaut. Von Graefe's Arch Ophthalmol 1858; 4: 250-253.
- 2) Usher CH: On the inheritance of retinitis pigmentosa, with notes of cases. R Lond Ophthal Hosp Rep 1914; 19: 130-256.
- 3) Vernon M: Usher's syndrome-deafness and progressive blindness. Clinical cases, prevention, theory and literature survey. J Chronic Dis 1969; 22: 133-151.
- 4) 大庭紀雄: 耳鼻咽喉科に関連する眼遺伝性疾患. JOHNS 1999; 8: 1293-1296.
- 5) Smith RJH, Berlin CI, Hejtmancik JF, et al: Clinical diagnosis of the usher syndromes. Am J Med Genet 1994; 50: 32-38.
- 6) 岩崎 聡, 橋本泰幸, 浜田 登, 他: アンケート調査による網膜色素変性症と難聴・耳鳴の頻度. Otol Jpn 2006; 16: 37-41.
- 7) 大鳥利文, 法基 隆, 越智信行, 他: Usher 症候群についての眼科的研究. 臨眼 1978; 32: 423-430.
- 8) 橋本泰幸, 岩崎 聡, 名倉三津佳, 他: Usher 症候群タイプⅡ・Ⅲの臨床経過の検討. Audiology Japan 2005; 48: 214-219.
- 9) 岩崎 聡, 名倉三津佳, 峯田周幸: 網膜色素変性症とめまいの自覚—全国アンケート調査結果—. Equilibrium Research 2005; 65: 220-224.
- 10) 中西 啓, 岩崎 聡, 瀧澤義徳, 他: 非典型的臨床症状を示した USH2A 遺伝子変異例. 耳鼻臨床 2010; 103: 413-419.
- 11) Nakanishi H, Ohtsubo M, Iwasaki S, et al: Novel USH2A mutations in Japanese Usher syndrome type 2 patients: marked differences in the mutation spectrum between the Japanese and other populations. J Hum Genet 2011; 56: 484-490.

---

各症例のデータ収集にご尽力いただいた先生方に深謝いたします。本研究は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」（代表者 宇佐美真一）で行ったものである。

---

(2011年10月20日受稿 2012年3月16日受理)

別刷請求先 〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座 岩崎 聡

## Problem and Assignment for Distinguishing the Usher Syndrome Type

Satoshi Iwasaki, M.D.<sup>1)</sup>, Hidekane Yoshimura, M.D.<sup>2)</sup>, Norito Takeichi, M.D.<sup>3)</sup>  
Hiroaki Satou, M.D.<sup>4)</sup>, Kotaro Ishikawa, M.D.<sup>5)</sup>, Kimitaka Kaga, M.D.<sup>6)</sup>  
Kozou Kumakawa, M.D.<sup>7)</sup>, Kyoko Nagai, M.D.<sup>8)</sup>, Nobuhiko Furuya, M.D.<sup>8)</sup>  
Tetsuo Ikezono, M.D.<sup>9)</sup>, Hiroshi Nakanishi, M.D.<sup>10)</sup>, Yasu Naitou, M.D.<sup>11)</sup>  
Kunihiro Fukushima, M.D.<sup>12)</sup>, Tetsuya Tono, M.D.<sup>13)</sup>, Takashi Kimitsuki, M.D.<sup>14)</sup>  
Shinya Nishio, PhD.<sup>2)</sup>, Yutaka Takumi, M.D.<sup>12)</sup> and Shinichi Usami, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Hearing Implant Sciences, Shinshu University, Matsumoto

<sup>2)</sup>Department of Otolaryngology, Shinshu University, Matsumoto

<sup>3)</sup>Department of Otolaryngology, Hokkaido University, Sapporo

<sup>4)</sup>Department of Otolaryngology, Iwate University, Morioka

<sup>5)</sup>Department of Otolaryngology, Jichi University, Shimotsuke

<sup>6)</sup>Department of Otolaryngology, Tokyo Medical center, Tokyo

<sup>7)</sup>Department of Otolaryngology, Toranomon Hospital, Tokyo

<sup>8)</sup>Department of Otolaryngology, Gunma University, Maebashi

<sup>9)</sup>Department of Otolaryngology, Saitama University, Irima

<sup>10)</sup>Department of Otolaryngology, Hamamatsu University, Hamamatsu

<sup>11)</sup>Department of Otolaryngology, Kobe Hospital, Kobe

<sup>12)</sup>Department of Otolaryngology, Okayama University, Okayama

<sup>13)</sup>Department of Otolaryngology, Miyazaki University, Miyazaki

<sup>14)</sup>Department of Otolaryngology, Kyushu University, Fukuoka

Usher syndrome is an autosomal-recessive disorder that causes bilateral sensorineural hearing loss, retinitis pigmentosa (RP), and occasionally vestibular dysfunction. Usher syndrome types 1, 2, and 3 can be distinguished by differences in audiovestibular features. The objectives of this retrospective study were to evaluate 26 patients with Usher syndrome clinically. The 26 patients (male : 12 cases, female : 14 cases) with Usher syndrome, with a clinical diagnosis based on symptoms of bilateral sensorineural hearing loss and RP, had been registered from 13 hospitals as a multicenter study. We assessed the clinical history and performed audiovestibular and ophthalmologic examinations, and genetic testing. Eleven of the patients were classified as having Usher type 1 (38.5%), 6 with Usher type 2 (23.1%), and 9 with Usher type 3 (38.5%). However, many patients with atypical Usher type 1 (70%) and type 2 (83.3%) were found compared with Usher type 3 (10%). The conductive rate of vestibular examinations including the caloric test (50%) was low. There were many variations in the clinical symptoms in Usher syndrome patients, therefore the classification of Usher types 1, 2, and 3 has been complicated. We have proposed a flowchart for the diagnosis of Usher types 1, 2, and 3.

**Keywords :** Usher syndrome, retinitis pigmentosa, sensorineural hearing loss, type classification

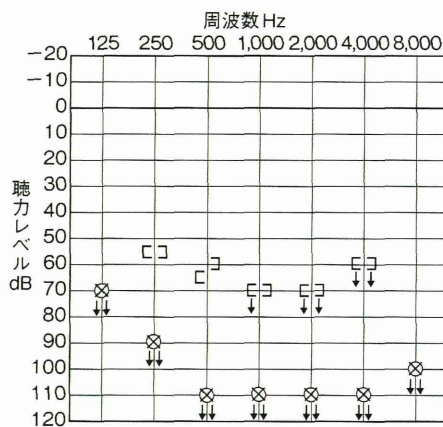
## 8-17 MYO7A 遺伝子変異が見出された Usher 症候群のケース

症例：12歳，男児

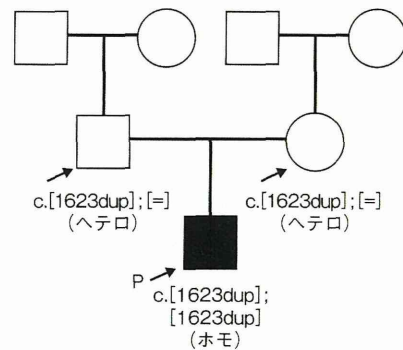
新生児聴覚スクリーニングは未受検。1歳6カ月でも発語がみられないことを主訴に受診。COR, ASSRにより高度難聴と診断され，補聴器を装用するも効果不十分であり，2歳6カ月で左人工内耳埋め込み術を行った。また，歩行開始は2歳0カ月であった。8歳時に暗いところで見えづらいことを主訴に眼科受診し，精査の結果，網膜色素変性症と診断された。以上の経過より，Usher症候群タイプ1と診断された。聴覚・視覚障害以外の症候はなく，側頭骨CTでは内耳奇形は認めない。家族歴：両親は正常聴力。

この症例に関して遺伝学的検査を実施したところ，MYO7A 遺伝子のc.1623dup 変異というフレームシフト変異がホモ接合体で認められた。両親ともにc.1623dup 変異をもつアレルを1本持ち(ヘテロ)，それぞれ保因者であることが確認された。

### ● 聴力像



### ● 家系図



### ● 遺伝カウンセリングのポイント

#### 難聴に関連して

##### 1) Usher 症候群とは

Usher 症候群は「難聴と網膜色素変性症を併せもつ疾患」の代表であり，難聴の程度と経過，および網膜色素変性症による視覚症状の出現時期によって，タイプ1～3に分類されている。タイプ1は「先天性高度～重度難聴，および前庭機能障害を呈し，視覚症状は思春期前より生じる」，タイプ2は「中等度～高度難聴(高音障害漸傾型)を呈し，視覚症状は10～20歳代に生じる。前庭機能障害は認めない」，タイプ3は「難聴，視覚症状とも進行性であり，出現時期はさまざまである」とされている。

## 2) Usher 症候群と遺伝子

Usher 症候群はいずれのタイプも常染色体劣性遺伝形式をとり、現在までに10種類の原因遺伝子が報告されている。タイプ1は5つ(*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *SANS*)、タイプ2は3つ(*USH2A*, *VLGR1*, *WHRN*)、タイプ3は2つ(*CLRN1*, *PDZD7*)である。

## 3) 難聴のメカニズム

Usher 症候群の原因遺伝子はいずれも主に不動毛、およびhair bundleに発現している。原因遺伝子が異なっても表現型が同じ(遺伝的異質性)であるのは、それぞれの遺伝子によるタンパク質がネットワーク形成しているからと考えられている。網膜においても同様とされている。

## 4) 難聴の予後

前述したように、タイプ1では高度～重度難聴、タイプ2では高音障害漸傾型の中等度～高度難聴、タイプ3では進行性難聴を認める。いずれの難聴も回復することはないことを説明する。

## 5) 遺伝子型／表現型の相関

原因遺伝子はUsher 症候群だけではなく、非症候群性難聴の原因遺伝子(*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*)や非症候群性網膜色素変性症の原因遺伝子(*USH2A*)でもあることに注意が必要である。ミスセンス変異の場合は感音難聴のみであるが、フレームシフト変異やナンセンス変異のホモ接合体、あるいは複合ヘテロ接合体の場合にはUsher 症候群を呈することが報告されている。

## 6) 随伴症状

タイプ1症例では両側前庭機能障害を認め、独歩開始の遅れ(20カ月齢以降)が報告されている。症状としてめまいを訴えない例もみられる。網膜色素変性症は、初期には本症例のように夜盲を訴え、徐々に視野狭窄が進行する。中心視力は最後まで保たれる例が多い。

## 7) 治療法の選択

Usher 症候群は重複障害であり、現在までに網膜色素変性症に対する有効な治療法は確立していないことから聴覚活用が特に重要であることを説明する。補聴器、人工内耳を用いて聴取能の向上を目標とすることはもちろん、タイプ1症例では「早期の両側人工内耳」も選択肢とすべきである。タイプ1はいずれも内耳性難聴であり、人工内耳が有効であることも説明する。

## 遺伝に関連して .....

### 1) 常染色体劣性遺伝形式の説明

親に難聴および網膜色素変性症がなくても遺伝子が関与していることを図を利用して説明する。難聴では約70%が常染色体劣性遺伝形式をとり、むしろ親が健聴者の場合のほうが多い。

### 2) 次子の再発率

子供は両親のアレルを1本ずつ受け継ぐので、次子も1/4の確率で両親の変異アレルを2本受け継ぎ、難聴および網膜色素変性症となる。

### 3) 次世代の再発率

本人：相手が同一の原因遺伝子によるUsher症候群であれば、子供がUsher症候群となる確率は100%である。わが国における原因遺伝子別のUsher症候群における頻度は現在明らかでないため、保因者頻度、ならびに再発率の推定値は算出できない。

### 4) 保因者の説明

だれでも数種類の疾患の保因者になっており、調べていないだけで決して特殊なことではない。したがって、だれの責任でもないし、あのとき何が悪かったからとか、あのとき頑張ればということではないと説明する。



### 難聴と遺伝について

- ○○様の難聴／網膜色素変性症の診断：
  - ▶ 1歳6カ月時に発語がみられないことより受診。A病院耳鼻咽喉科でASSR両側高度感音難聴，2歳6カ月から人工内耳装用。8歳時に暗いところが見えにくいことよりB病院眼科受診。網膜色素変性症と診断される。
- 難聴の原因：遺伝子検査の結果，○○様の難聴と網膜色素変性症はMYO7A 遺伝子の変異が原因とわかりました。この結果は，①難聴および網膜色素変性症のタイプが明らかになり，今後の治療方針が立てられる，②家族計画上役立つ情報(遺伝)が得られる，という点で有用です。
  - 様は，ご両親からもらった1対2つのMYO7A 遺伝子にともに変異(1623dup)がみつけられました(ホモ接合体)。
- 頻度：高度難聴は新生児1,000人に1人。このうち，50～70%は遺伝子(体の設計図)の変異によって起こります。難聴と網膜色素変性症を特徴とするUsher 症候群では，現在までに10種類の遺伝子が明らかとなっています。MYO7A 遺伝子変異はUsher 症候群の中では最も頻度の高い原因の一つです。
- 遺伝：常染色体劣性遺伝形式。これは，「ご両親がもっている1対2つのMYO7A 遺伝子のうち片方に変異があり(保因者)，お子さんがご両親からそれぞれ1つずつMYO7A 遺伝子を受け継ぐときに，たまたま両方ともこの変異をもっていた」というものです。
  - ・ ○○様のご両親は，1対2つのMYO7A 遺伝子のうち片方に変異をもっている保因者でした。
  - ・ 次のお子さんが同じくMYO7A 遺伝子変異によるUsher 症候群となる確率は1/4です(1/2は保因者，1/4は保因者でもない)。ぜひ，新生児聴覚スクリーニングを受けていただきたいと思います。
  - ・ ○○様のお子さんが難聴となる可能性は0.5%以下です(保因者頻度は現時点では明らかとなっていませんが，Usher 症候群の患者さんの数からそれほど多くないことが考えられます)。
  - ・ なお，常染色体劣性遺伝性の疾患の保因者というのは稀なことではありません。すべての人が10個くらいの劣性遺伝性の疾患を起こす遺伝子の変異をもっており(つまり「すべての人が保因者」)，そのことで責任を感じたりする必要はないのです。
- 今後について：
  - ▶ 聴覚のケアがとても大切です。すでにご利用になっている人工内耳が有効であることが報告されています。今後，網膜色素変性症が進行する可能性を考え，できるだけ聴覚を活用するのが望ましいと思われます。右耳の人工内耳(両耳人工内耳)も検討していくことも選択肢としてお勧めします。
  - ▶ 網膜色素変性症に関しては，今後進行していく可能性が考えられます。現時点では，網膜色素変性症を治療する方法は確立していません。今後，新しい治療法が開発される可能性があるため，最新の情報が明らかになりましたら，またご説明させていただきます。

平成○年△月□日

信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 ○○○○

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 ○○○○



