

参考文献

- 1) Von Graefe A: Exceptionelles Verhalten des Gesichtsfeldes bei pigmentarntung 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.¹⁾, Hidekane Yoshimura, M.D.²⁾, Norito Takeichi, M.D.³⁾
Hiroaki Satou, M.D.⁴⁾, Kotaro Ishikawa, M.D.⁵⁾, Kimitaka Kaga, M.D.⁶⁾
Kozou Kumakawa, M.D.⁷⁾, Kyoko Nagai, M.D.⁸⁾, Nobuhiko Furuya, M.D.⁸⁾
Tetsuo Ikezono, M.D.⁹⁾, Hiroshi Nakanishi, M.D.¹⁰⁾, Yasu Naitou, M.D.¹¹⁾
Kunihiro Fukushima, M.D.¹²⁾, Tetsuya Tono, M.D.¹³⁾, Takashi Kimitsuki, M.D.¹⁴⁾
Shinya Nishio, PhD.²⁾, Yutaka Takumi, M.D.¹⁾²⁾ and Shinichi Usami, M.D.²⁾

¹⁾Department of Hearing Implant Sciences, Shinshu University, Matsumoto

²⁾Department of Otolaryngology, Shinshu University, Matsumoto

³⁾Department of Otolaryngology, Hokkaido University, Sapporo

⁴⁾Department of Otolaryngology, Iwate University, Morioka

⁵⁾Department of Otolaryngology, Jichi University, Shimotsuke

⁶⁾Department of Otolaryngology, Tokyo Medical center, Tokyo

⁷⁾Department of Otolaryngology, Toranomon Hospital, Tokyo

⁸⁾Department of Otolaryngology, Gunma University, Maebashi

⁹⁾Department of Otolaryngology, Saitama University, Irima

¹⁰⁾Department of Otolaryngology, Hamamatsu University, Hamamatsu

¹¹⁾Department of Otolaryngology, Kobe Hospital, Kobe

¹²⁾Department of Otolaryngology, Okayama University, Okayama

¹³⁾Department of Otolaryngology, Miyazaki University, Miyazaki

¹⁴⁾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

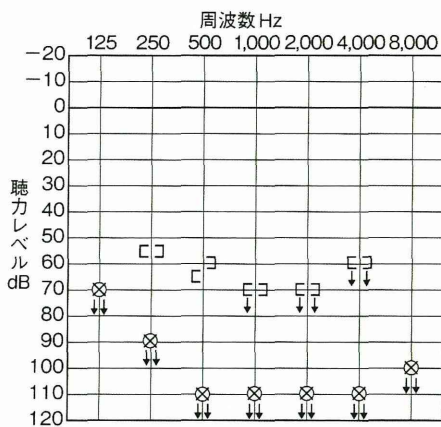
8-17 MYO7A 遺伝子変異が見出された Usher 症候群のケース

症例：12歳，男児

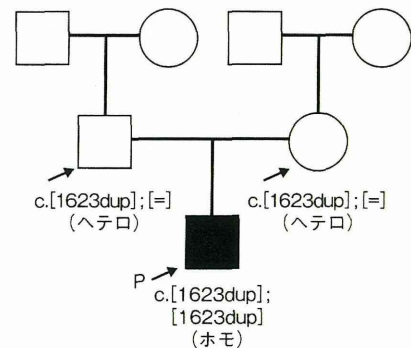
新生児聴覚スクリーニングは未受検。1歳6カ月でも発語がみられないことを主訴に受診。COR, ASSRにより高度難聴と診断され，補聴器を装用するも効果不十分であり，2歳6カ月で左人工内耳埋め込み術を行った。また，歩行開始は2歳0カ月であった。8歳時に暗いところで見えづらいことを主訴に眼科受診し，精査の結果，網膜色素変性症と診断された。以上の経過より，Usher症候群タイプ1と診断された。聴覚・視覚障害以外の症候はなく，側頭骨CTでは内耳奇形は認めない。家族歴：両親は正常聴力。

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 遺伝子とともに変異(1623dup)がみつかりました(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 ○○○○

