

2. 遺伝子診断の適応

Clinical Question

どのような症例が遺伝子診断の適応になりますか

【推奨文】

甲状腺腫を伴う難聴症例、前庭水管拡大を伴う難聴症例は特に適応を認める。また、めまいを反復する難聴症例、その中でも高音障害型で低音部に気骨導差を認める例や、頭部打撲等を契機に変動しやすい難聴症例や難聴進行例も適応である。前庭水管拡大を伴う小児難聴症例では、甲状腺腫は未だ発症していない症例が多く、今後予測しうる経過や治療についての重要な情報を享受でき良い適応である。

【解説】

Pendred 症候群と前庭水管拡大を伴う難聴症例の原因遺伝子は、ともに同一の PDS 遺伝子 (SLC26A4 遺伝子) であることが報告されている。Pendred 症候群も前庭水管拡大を伴う難聴症例も、聴力像は高音障害型で低音部に気骨導差を認めるものが典型例で、頭部打撲等を契機とした聴力の変動、めまい、難聴の進行が言われている。Pendred 症候群の診断基準に、難聴と甲状腺腫、ヨード有機化障害 (Perchlorate 放出試験陽性) が挙げられているが、臨床的には甲状腺腫を伴わない例や Perchlorate 放出試験陰性例の報告もあり、PDS 遺伝子 (SLC26A4 遺伝子) 変異の有無を確認することが診断上重要となる。特に甲状腺腫は 10 歳以降での出現が多く、幼少な小児例では未だ甲状腺腫を発症していないが、将来的に甲状腺腫出現の可能性を示すことで保護者や本人に注意を喚起し、早期発見・対応が可能になる。また遺伝子診断を行うことで、頭部打撲等を契機として聴力の変動やめまいの出現、難聴が進行する可能性があることも説明でき、同様に注意を喚起することができる。更に、難聴が高度に進行した場合の人工内耳の有効性が示されていることも有益な情報として保護者や本人に享受することができる。

【文献】

- 1)中島 務、佐藤英祐、杉浦 真ら：難聴における前庭水管拡大症--ペンドレッド症候群との関係・日本医事新報 2003；4131：9-14
- 2)Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, et.al.: Distribution and frequencies of PDS(SLC26A4)mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. Eur J Hum Genetics 2003；11(12)：916-22

【担当】

有本 友季子

3. 遺伝子診断の方法

Clinical Question

Pendred 症候群の遺伝子診断にはどのような遺伝子検査が必要か

【推奨文】

対象者のゲノム DNA の SLC26A4 遺伝子の全エクソン (21 エクソン) および各エクソンのスプライス部位 (各エクソンの両末端に連続する 10-20 塩基のイントロン) を PCR 法で選択的に増幅し、その塩基配列を自動蛍光シーケンサーにより決定するのが最も確実である。

【解説】

Pendred 症候群の大部分は SLC26A4 遺伝子の変異が原因である (Everett et al., 1997)。日本人では H723R (2168A>G) という変異の頻度が高いが、それ以外にも多種類の変異が SLC26A4 遺伝子のほぼ全エクソンと各エクソンのスプライス部位に広範に分布している (Tsukamoto et al., 2003)。このため確実な診断のためには、本遺伝子の全エクソンおよび各エクソンのスプライス部位の塩基配列を決定する必要がある。この方法では一つあるいは複数のエクソンが全てあるいは大部分が欠失または重複している変異は検出できない。そのような変異を検出するためには、定量的 PCR、MLPA(multiplex ligation-dependent probe amplification)、CGH(comparative genomic hybridization)アレイなどの方法が用いられる。ただし SLC26A4 遺伝子ではこのような変異は極めて稀である (Pera et al., 2008)。

これ以外の方法として感度は落ちるが安価で簡易な検査として、特定の変異のみを解析する方法がある。また、スクリーニングとして d HPLC (denaturing high performance liquid chromatography) によるヘテロ二本鎖の検出を用いる方法あるいは SSCP (single strand conformation polymorphism)による一本鎖コンホメーション多型の検出を用いる方法により異常を認めた場合のみ塩基配列を決定する施設もある。

【文献】

- 1)Everett LA, Glaser B, Beck JC, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet.* 1997 17(4):411-22.
- 2)Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, et al. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet.* 2003 11(12):916-22.
- 3)Pera A, Villamar M, Viñuela A, et al. A mutational analysis of the SLC26A4 gene in Spanish hearing-impaired families provides new insights into the genetic causes of Pendred syndrome and DFNB4 hearing loss. *Eur J Hum Genet.* 2008 16(8):888-96.

【担当】

松永 達雄

3. 遺伝子診断の方法

Clinical Question

Pendred 症候群の遺伝子検査はどのような試料を用いるか

【推奨文】

静脈血採血により血液試料を採取、血球分離により白血球または単核細胞（リンパ球と単球）を回収、そしてフェノールクロロホルム法などの方法で DNA を抽出して遺伝子検査の試料とするのが確実である。

【解説】

DNA は静脈血からフェノールクロロホルム法を用いて抽出するのが標準である (Grimberg et al., 1989)。本遺伝子解析のみであれば 2 ml ほど（あるいはそれ以下）の採血で十分可能である。血液が凝固すると十分な DNA を得られないため、EDTA などの抗凝固剤を添加した採血管を用いる。また、採血に時間がかかると採血管に入れる前に凝固開始してしまい、その後に抗凝固剤が作用しても止まらないため、素早く行う必要がある。

【文献】

Grimberg J, Nawoschik S, Belluscio L, McKee R, Turck A, Eisenberg A. A simple and efficient non-organic procedure for the isolation of genomic DNA from blood. *Nucleic Acids Res.* 1989 Oct 25;17(20):8390.

【担当】

松永 達雄

3. 遺伝子診断の方法

Clinical Question

Pendred 症候群の遺伝子検査結果はどのように判定されるのか

【推奨文】

対象者の SLC26A4 遺伝子の塩基配列を調べて、Pendred 症候群を引き起こす変異の有無を以下の基準により判断する。このような変異が 2 つの対立遺伝子（アレル）にあれば Pendred 症候群の原因となる。

判断基準を信頼性の高い順に列挙する。1) 機能研究でその変異が疾患を引き起こすことが示されている、2) 他の Pendred 症候群患者で同じ変異が確認されている、3) 新規の突然変異である（患者に親にはない突然変異が認められる）、4) 100 人程度の正常対照集団には認められない稀な変異である、5) 変異の性質が疾患を引き起こす影響を持つ。

疾患を引き起こす影響を持つ変異の性質を列挙する。1) 遺伝子全体の欠失、ナンセンス変異、フレームシフト、2) イントロンの両側にある保存配列 GT...AG を変化させる変異、3) 異なる生物種の SLC26A4 遺伝子の間で保存されているアミノ酸を変化させる変異、4) 非保存的なアミノ酸置換（極性アミノ酸から非極性アミノ酸への置換など）、である。

【解説】

Pendred 症候群は常染色体劣性遺伝疾患である。このため SLC26A4 遺伝子に 2 つの対立遺伝子（アレル）に変異があると Pendred 症候群の原因となる。実際には、これまでの海外の Pendred 症候群患者の SLC26A4 遺伝子の検討では、100%で 2 アレルに変異が認められたという結果もあるが (Pryor et al., 2005)、35%が 2 アレル、30%が 1 アレル、34%が 0 アレルという結果 (Azaiez et al., 2007)、および 67%が 2 アレル、33%が 0 アレルという結果 (Pera et al., 2008) もあり、日本人 Pendred 症候群患者では 91%が 2 アレル、9%が 0 アレルという結果であった (Tsukamoto et al., 2003)。2 アレルで変異が認められる頻度が 100%でない理由は、これらの検討で解析されていないプロモーター領域あるいはイントロン内の潜在的スプライス部位に変異がある、または SLC26A4 遺伝子以外に Pendred 症候群の原因遺伝子があるという説明ができる。近年、SLC26A4 遺伝子のヘテロ接合と FOXI1 遺伝子あるいは KCNJ10 遺伝子のヘテロ接合の二重ヘテロ接合でも Pendred 症候群の原因となることが明らかとなった (Yang et al., 2007, Yang et al., 2009)。

【文献】

1) Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, Sarlis NJ, Arnos KS, Nance WE, Yang Y, Zalewski CK, Brewer CC, Butman JA, Griffith AJ. SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J Med Genet.* 2005 Feb;42(2):159-65.

2) Azaiez H, Yang T, Prasad S, Sorensen JL, Nishimura CJ, Kimberling WJ, Smith RJ. Genotype-phenotype correlations for SLC26A4-related deafness. *Hum Genet.* 2007 Dec;122(5):451-7.

3) Pera A, Villamar M, Viñuela A, Gandía M, Meda C, Moreno F, Hernández-Chico C. A mutational analysis of the SLC26A4 gene in Spanish hearing-impaired families provides new insights into the genetic causes of Pendred syndrome and DFNB4 hearing loss. *Eur J Hum Genet.* 2008 Aug;16(8):888-96.

4) Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, Namba A, Abe S, Usami S. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet.* 2003 Dec;11(12):916-22.

5) Yang T, Vidarsson H, Rodrigo-Blomqvist S, Rosengren SS, Enerback S, Smith RJ. Transcriptional control of SLC26A4 is involved in Pendred syndrome and nonsyndromic

enlargement of vestibular aqueduct (DFNB4). Am J Hum Genet. 2007 Jun;80(6):1055-63.
6) Yang T, Gurrola JG 2nd, Wu H, Chiu SM, Wangemann P, Snyder PM, Smith RJ.
Mutations of KCNJ10 together with mutations of SLC26A4 cause digenic nonsyndromic
hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct syndrome. Am J Hum Genet.
2009 May;84(5):651-7.

【担当】

松永 達雄

4. 遺伝子検査前の説明

Clinical Question

前庭水管拡大の診断がついたあと、さらに遺伝子検査する必要があるの

【推奨文】

Pendred 症候群では甲状腺腫を合併する可能性があり、幼少時より甲状腺ホルモン値の異常が見つけられることも少なくない。遺伝子診断にて、そうした予測が可能になる。

また、同じ前庭水管拡大症でも、Pendred 症候群と非 Pendred 症候群では、聴力予後に差があるため、将来の聴力を推定するために遺伝子検査は有用である。

【解説】

聴力予後は前庭水管の拡大程度や内リンパシステムとの相関はなく、Pendred 症候群か非 Pendred 症候群か、ということとは相関があったとされている。

Colvin らは前庭水管拡大を伴った耳の最終的な聴力は非 Pendred 症候群で 70.5dB、Pendred 症候群で 94.0dB と報告しており、将来の聴力像の推定、対応策に役立つ。

【文献】

Colvin IB, et al: Long-term follow-up of hearing loss in children and young adults with enlarged vestibular aqueducts: relationship to radiologic findings and Pendred syndrome diagnosis. Laryngoscope 116:2027-36, 2006

【担当】

守本 倫子

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

Pendred 症候群において難聴が出現する原因は

【推奨文】

前庭水管拡大症は約 30%が甲状腺腫を合併し、Pendred 症候群と呼ばれる。難聴の急な悪化がめまいを伴って起こることがあり、拡大した前庭水管を通して脳圧が内耳に伝わり内耳症状を起こすものと考えられている。

【解説】

前庭水管拡大症に甲状腺腫を合併したものが Pendred 症候群である。甲状腺腫は思春期以降に出現するので、甲状腺の触診を行い甲状腺腫の有無をみる。前庭水管拡大では低音域の気骨導差を伴う高音障害型の感音難聴がみられ、難聴は変動しながら進行することが多い。頭部の打撲や外傷、あるいはストレスをきっかけに難聴が悪化することがあるが、拡大した前庭水管を通して脳圧が内耳に伝わり内耳症状を起こすものと考えられている。反復するめまい発作に難聴・耳鳴を伴い、難聴が悪化していく場合は本症を疑う。

【担当】

泰地 秀信

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

難聴の特徴と経過

【推奨文】

Pendred 症候群を含む、前庭水管拡大 (EVA) をもつ症例は、低音域に気道骨導差 (A-B Gap) を伴う高音障害型の難聴を示す。難聴の多くは、両側性、先天性で、中から高度の感音難聴であることが多い。経過中に、大半の症例は非進行性であるが、およそ 2 割前後に進行増悪が進行増悪するものがある。また、経過中に、変動を繰り返すが、約半数でみられる。聴力の変動は、頭部打撲等の外的刺激に続発するとされるが、必ずしも明確なきっかけを伴わないこともある。

【解説】

Pendred 症候群を含む前庭水管拡大 (EVA) をもつ症例は、低音域に気道骨導差 (A-B Gap) を伴う高音障害型の難聴を示す。その程度は中から高度難聴で、両側性である。難聴は、感音性難聴であるが、低音域に 15-21dB の A-B gap を伴う事がある。これば、拡大した前庭水管が、third window とし働くからと説明されている。聴力の経過に関しては、難聴を伴う EVA 患児 164 耳の 80% が非進行性であり、20% が進行性難聴とされている。さらに、非進行性難聴の 34%、進行性難聴の 50% で聴力の変動を伴うとの報告があり、必ずしも聴力変動を伴う進行性の難聴を示す例の頻度は高くない。

聴力の変動については、頭部打撲など外的刺激に関連して発生するとの指摘もあるが、明らかな誘因を認めずに発生することも多い。Pendred 症候群 と診断された例は、そうで無い例に比べ、難聴の程度が重篤な例が多い。

また、Pendred 症候群で同一の SLC264A の遺伝子変異を認めた同胞例でも、その聴力閾値上昇の程度、聴力変動の有無に差を認めた。自験例の同一の SLC264A の遺伝子変異を有する姉妹例でも、8 年経過観察を行った姉は、平均聴力で 50dB を超える変動を両耳に頻回に繰り返すが、妹は、わずかに低音域に変動を認めるのみで難聴の進行も認めなかった。姉の聴力も、変動を繰り返しながらも 9 年前と有意な低下を認めなかった。

Pendred 症候群を含む EVA を示す難聴児の聴力の経過は多様であり、その経過は同一の SLC264A の遺伝子変異を認めた同胞においても同一ではなかった。

【文献】

- 1) Mori T, Westerberg BD, Atashband S, Kozak FK: Natural history of hearing loss in children with enlarged vestibular aqueduct syndrome. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Feb;37(1):112-8.
- 2) Zhou G, Gopen Q, Kenna MA.: Delineating the hearing loss in children with enlarged vestibular aqueduct. Laryngoscope. 2008 Nov;118(11):2062-6.
- 3) 阪本浩一: Pendred 症候群の 3 例と聴力経過. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書; 42-45, 2011.

【担当】

阪本 浩一

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

難聴の悪化を予防するために留意すべき点は何か

【推奨文】

Pendred 症候群における難聴は頭部打撲やストレスなどを契機として悪化することがある。従って頭部への衝撃や回転運動の多いスポーツは避け、難聴の悪化やめまいを自覚した際には休養し早期に受診することが望ましい。しかし、誘因なく聴力低下がおこることも多い。また可能性のある誘因のすべてを避けることはできない。

【解説】

Pendred 症候群の難聴は変動し、突然に、または徐々に悪化する。聴力悪化の誘因としては頭部打撲や激しい運動、腹部打撲、プールの飛び込み、激しい咳嗽やくしゃみを伴う感冒、強大音の聴取、感冒、ストレスなどが報告されている。難聴の発症予防（一次予防）としてはこうした誘因を避けることが挙げられるが、そのすべてを避けることは不可能である。また、難聴は特定の誘因なく悪化することも多い。現実的には頭部の外傷をなるべく避けること、頭部を強打する機会や回転運動の多いスポーツを日常的に行うことは避けること、などの配慮はすべきであると考えられる。難聴の早期発見・早期処置（二次予防）としては、聴力の変化やめまい、耳鳴などに注意し、めまい発作時には頭部を挙上して休むこと、異常があれば速やかに受診することを指導する。特に小児では保護者への啓発が重要である。悪化時の治療、成立した難聴に対する聴覚補障医療（三次予防）については他項に譲る。

【文献】

- 1)熊川孝三、他：前庭水管拡大症。JOHNS 21, 1199-1201, 2005
- 2)藤崎俊之、他：前庭水管拡大に伴う難聴の長期経過。Audiology Japan 43, 169-174, 2000
- 3)Colvin IB, et al: Long-term follow-up of hearing loss in children and young adults with enlarged vestibular aqueducts: relationship to radiologic findings and Pendred syndrome diagnosis. Laryngoscope 116:2027-36, 2006

【担当】

増田 佐和子

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

Pendred 症候群の難聴の治療法にはどのようなものがあるか。

【推奨文】

前庭水管の拡大と巨大な内リンパ嚢の存在が変動する難聴、進行する難聴の主因と考えられている。そのメカニズムとして二つのことが想定されている。一つは頭部打撲などによる急激な局所的な頭蓋内圧の変動が内リンパ嚢、前庭水管を通じて前庭、蝸牛に及び機械的に膜迷路の破綻を来たすことであり、もう一つは高浸透圧の内リンパ嚢の内リンパが蝸牛に逆流してコルチ器を障害することが考えられている。いずれの機序についても奇形そのものの治療はできないので、突発性難聴の治療と同様にコルチ器の障害、膜迷路破綻を想定してステロイド、高圧酸素による治療がなされている。難聴が進んで語音聴取が困難となれば人工内耳が有効である。

【解説】

ステロイド療法は機械的、あるいは化学的なコルチ器の障害に対して炎症反応の低減を期待して行われる。また、高圧酸素療法も有毛細胞、聴神経の修復が促進されることを期待して行われる。一次、手術的に前庭水管の閉塞術、あるいは内リンパ嚢の減圧術が試みられたことがあるが、効果は見られず、却って症状の悪化する例があり、現在は行われない。この疾患で人工内耳の装用効果は一般にかなり良好である。

【文献】

- 1)A. Asma, H. Anouk, V.H. Luc, J.P.L. Brokx, U. Cila, P. Van De Heyning Therapeutic approach in managing patients with large vestibular aqueduct syndrome (LVAS). International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 74 (2010) 474-481
- 2)D.F. Wilson, R.S. Hodgson, J.M. Talbot, Endolymphatic sac obliteration for large vestibular aqueduct syndrome, Am. J. Otolaryngol. 18 (1 (January)) (1997) 101-106,

【担当】

高木 明

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

前庭水管拡大症の難聴にステロイド療法は有効か

【推奨文】

一般に Pendred 症候群の急性の感音難聴に対してのステロイド投与は有効であったという報告が多い。ただし、前庭水管拡大症の急性感音難聴は自然回復も多く見られるので、ステロイド投与群と非投与群の controlled study が必要であるが、一施設での症例数が少なく、また、乳児期の難聴であるため、正確な聴力評価が難しいのでその有効性についての信頼できる報告はない。

【解説】

一般に急性の細胞障害に対してステロイドが有効とされているので、前庭水管拡大症の急性感音難聴に対してステロイドを用いることは理にかなっている。ただ、自然におおよそ聴力が回復することが多いことも知られている。さらにこのようなこの疾患の大多数が乳幼児であるのでステロイドの大量、長期はためられる。また、長期経過の中でステロイドが難聴の進行阻止に有用であったという報告もない。ちなみに突発性難聴に対するステロイド治療に関する meta-analysis でその有用性に疑問を呈する報告もある。

【文献】

- 1) Johannes Fredrik Grimmer, Gary Hedlund, Albert Park. Steroid treatment of hearing loss in enlarged vestibular aqueduct anomaly. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2008) 72, 1711-1715
- 2) Chun-Yu Lin, Szu-Lan Lin, Chun-Chu Kao, Jiunn-Liang Wu. The remediation of hearing deterioration in children with large vestibular aqueduct syndrome. Auris Nasus Larynx 32 (2005) 99-105
- 3) A.E. Conlin, L.S. Parnes, Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. A meta-analysis, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 133 (2007) 582-586.,

【担当】

高木 明

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

Pendred 症候群の進行した難聴に人工内耳は有用か

【推奨文】

有用である。他の内耳奇形疾患、先天聾に比しても語音聴取、構音も良好である。また、補聴器を使用しつつ、聴力が悪化したような児に関しては 学齢期の手術でも人工内耳の効果が認められる。

【解説】

前庭水管拡大症の難聴は基本的には後天的な進行性難聴と考えられるので、聴神経の形成は良好であることが推測される。また、音感を十分感じる時期もあったと思われるので聴覚路もある程度形成されていると思われる。従って 人工内耳の効果は他の高度難聴症例に比して良好である。ただし、手術の際の蝸牛開窓時に一過性の外リンパの拍動性流出を見るので注意が必要である。術後のめまい感は2, 3日で治まり、軽度である。

【文献】

- 1) Joseph Q. Ta , Miguel Krishnan , Mark R. Rowe.
Non-syndromic bilateral enlarged vestibular aqueducts in two siblings. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra, In Press, Corrected Proof, Available online 18 June 2010
- 2) A. Asma, H. Anouk, V.H. Luc, J.P.L. Brokx, U. Cila, P. Van De Heyning. Therapeutic approach in managing patients with large vestibular aqueduct syndrome (LVAS). International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 74 (2010) 474-481
- 3) R.T. Miyamoto, B.G. Bechey, M.K. Wynne, Cochlear implantation with large vestibular aqueduct syndrome, Laryngoscope 112 (2002) 1178-1182.

【担当】

高木 明

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

遺伝子検査で Pendred 症候群といわれた。甲状腺腫はいつ頃から出現するか。出現した場合の対処方法は

【推奨文】

Pendred 症候群の小児で甲状腺腫は 10 歳以降に出現することが多いと言われています。しかし、10 歳未満でも甲状腺腫に気付かれることがあり、新生児期に気付かれたとの報告もあります。甲状腺腫が出現しないこともあります。

甲状腺腫が出現した場合、増大を抑えるため甲状腺ホルモン製剤が投与されます。しかし、その効果は確実ではありません。甲状腺腫が大きくなり気管を圧迫した場合や美容上の理由で甲状腺の手術が行われることもあります。

【解説】

Reardon らは、感音難聴と perchlorate discharge test 陽性(放出率 10%超)の者を Pendred 症候群として、甲状腺腫の状態を調査しました。52 人中 43 人(83%)に甲状腺腫を認めました。甲状腺腫に気付かれた時期は、17 人は 10 歳未満、17 人は 10~15 歳、8 人は 15 歳超でした。

先天性甲状腺機能低下症を検出する新生児スクリーニングで発見された Pendred 症候群の小児 3 人中 2 人は新生児期に行われた超音波検査で甲状腺腫が発見されていました。

甲状腺腫の頻度は日常でのヨードの摂取に関係するとされ、ヨードの摂取量が多いと甲状腺腫の出現頻度は低いといわれています。

甲状腺腫が出現した場合、甲状腺腫の増大を抑えるために甲状腺機能低下がなくても甲状腺ホルモン製剤が投与されます。しかし、甲状腺腫が退縮することもあります但其効果は確実ではありません。治療が若年で開始されたほど効果が大きいといわれています。

甲状腺腫が大きくなり、気管を圧迫し呼吸障害を生じる場合には手術が必要になります。部分切除では再増殖することが多いとされています。美容上の問題で手術が計画されることもあります。

【文献】

- 1)Reardon W. et al. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. J Med Genet. 1999; 36: 595-598.
- 2)Banghova K. et al. Pendred syndrome among patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: identification of two novel PDS/SLC26A4 mutations. Eur J PPediatr. 2008; 167: 777-783.

【担当】

小河原 昇

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

遺伝子検査で Pendred 症候群といわれた。甲状腺機能はどうなるのか

【推奨文】

Pendred 症候群の甲状腺機能は euthyroid が大半といわれています。しかし、hypothyroid の場合もありますので、Pendred 症候群が疑われたら甲状腺機能の検査を受けることが必要です。Hypothyroid では甲状腺ホルモン製剤が投与されます。Euthyroid でも甲状腺腫の増大を抑えるために甲状腺ホルモン製剤を内服することがあります。

【解説】

Pendred 症候群では euthyroid を示す者は大半といわれています。Pendred 症候群では Pendrin の異常のため体内に取り込まれたヨードの甲状腺濾胞への輸送が障害され、ヨード有機化障害が生じてきます。これは甲状腺ホルモンの産生を減少させるように作用します。しかし、ヨードチャンネルなどほかのヨード輸送機構が代償しますので、ヨードの摂取不足で細胞内ヨード濃度が低下した時などに hypothyroid となるとの考えがあります。Pendrin の遺伝子異常は軽度のヨード輸送障害を示すものから完全に輸送機能を失うものまでであるといわれています。

甲状腺機能検査で遊離 T4、T3 が低下していれば hypothyroid として治療が必要です。遊離 T4、T3 が正常でも TSH が上昇していれば、subclinical hypothyroid と考え治療を考慮します。治療ではレボチロキシナトリウムの 1 日 1 回投与が行われます。一般に血清 TSH 値が正常範囲内、遊離 T4 が正常上限になるように量を調整します。Pendred 症候群と診断されるか疑われたら、甲状腺の治療に詳しい医師の診察を受けることが必要です。

【担当】

小河原 昇

5. 遺伝子検査後の説明

Clinical Question

前庭水管拡大症をともなう難聴で遺伝子診断を受け、Pendred 症候群を疑われています。現在甲状腺に問題はありますが、甲状腺については気にしなくても良いのでしょうか

【推奨文】

遺伝子検査で Pendred 症候群が疑われたでも全例で甲状腺腫が発生したり、甲状腺機能が低下したりするわけではありません。しかし、思春期を過ぎるぐらいまでのお子さんには甲状腺は成長に欠かせないホルモンですから、年に一度程度定期的に頸部のエコー検査と採血による甲状腺機能検査を受けるのが良いでしょう。高校生以上の方では体のだるさが抜けない、理由なくボーッとする、急速に体重が増える、のどの前あたりの首が腫れる、などの症状が出た時に早めに検査を受けるようにしてください。

【解説】

難聴が前庭水管拡大症をともなって先天的であることが多いことにたいして、甲状腺機能異常や甲状腺腫は思春期前後で発症することが多いことから、Pendred 症候群として完成する前に遺伝子検査を受ける事例も存在することが予想される。したがって、難聴を契機に遺伝子検査を受け、SLC26A4 の異常が見つかったときの対応を考えておく必要がある。SLC26A4 の異常が見つかったとしても、必ず Pendred 症候群として発症するわけではないが、乳幼児期や二次性徴において甲状腺ホルモンは必須のホルモンであることから上記のようなフォロー計画を提案する。

【文献】

Lofrano-Porto A, Barra GB, Nascimento PP, et al: Pendred syndrome in a large consanguineous Brazilian family caused by a homozygous mutation in the SLC26A4 gene. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008 Nov;52(8):1296-303.

【担当】

益田 慎

II. 分担研究報告

前庭水管拡大症における聴覚障害の特徴についての検討

分担研究者 泰地 秀信 東京都済生会中央病院耳鼻咽喉科部長

研究要旨

前庭水管拡大症における聴覚障害の特徴につき検討した。難聴の急性増悪をきたした例があったが、誘因として従来言われているような頭部の打撲や外傷をきっかけとした例はなかった。前庭水管拡大症の7割以上が他の内耳奇形を合併しているとされるが、2例に Mondini 型内耳奇形、1例に半規管形成不全がみられた。人工内耳埋込術を行った1例につき検討したが、音反応はよく、言語発達も他の内耳奇形例より良好であった。

A. 研究目的

前庭水管拡大症は比較的頻度が高い内耳奇形であり、内リンパ嚢と前庭水管の拡大を特徴とする。前庭水管拡大症に甲状腺腫を合併したものが Pendred 症候群である。今回は前庭水管拡大症の診断、聴覚障害の原因および経過、合併奇形、人工内耳の効果について検討した。

B. 研究方法

側頭骨 CT 検査にて前庭水管拡大症（軸位断で前庭水管の外口径が 2 mm 以上）がみられた症例について検討した。なお、前庭水管拡大の本態は内リンパ管・内リンパ嚢の拡大である。図 1 に前庭水管拡大症の 1 例における軸位断 MRI を示すが、内リンパ嚢と内リンパ管の拡大が認められる。

前庭水管拡大症の診断であるが、CT で前庭水管の外口径が 1.5～2mm の場合は境界域である。で、この有無を確認

するため境界域の例では MRI 検査を行ったが、拡大した内リンパ嚢が認められた例はなかったため、境界例は検討対象から除外した。

（倫理的面への配慮）

ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守した。行政機関個人情報保護法（平成 17 年 4 月 1 日）に従い、個人情報の取り扱いについては十分な注意をもって行った。実施に当たっては施設の倫理委員会の承認および対象者よりインフォームドコンセントを文書で得た。

C. 研究結果

1. 前庭水管拡大症で難聴が生じる

原因前庭水管拡大症では低音域の気骨導差を伴う高音障害型の感音難聴がみられ、難聴は半数近くで変動し、また1/3程度で進行する。

聴覚障害の原因として以下のようなものが考えられている。

①内耳圧の上昇説:拡大した前庭水管を通して脳圧が内耳に伝わり内耳症状を起こすというもの。頭部外傷などにより難聴が悪化する理由が説明できる

②電解質バランスの障害説:外リンパの増量により血管条でのポンプ輸送の処理能力を超える

③高浸透圧説:内リンパ嚢にある高浸透圧の液が内耳に流れ込み内耳障害を起こす

④アブミ骨固着説:前庭水管拡大症においてみられる伝音難聴成分はアブミ骨固着によるという意見がある

⑤耳小骨連鎖離断説:伝音難聴成分は耳小骨連鎖の離断によるとも考えられている

⑥第3の内耳窓説:骨迷路に別の開口部があるというもの。低音域の気骨導差の原因が説明できる。

2. 急性感音難聴にて発症した前庭水管拡大症

一側の急性感音難聴で前庭水管拡大症と診断された例が5例あった。患側の初診時の会話域平均聴力レベルは36dB~73dBで、いずれも低音部のA-B gapがあり、オージオグラムは4例が高音障害型、1例(73dBの高度難聴例)が水平型であった。5例すべてにステロイドによる治療を行い、聴力の改善が認

められたが、フォローしている症例はその後も聴力の悪化と改善を反復している。前庭水管拡大では頭部の打撲や外傷をきっかけに難聴が悪化することが知られているが、我々の検討した例には打撲や外傷が誘因となっていた例はなかった。ストレスが誘因として考えられた症例が1例みられた。

また前庭水管拡大症で両側重度難聴がみられたにもかかわらず新生児聴覚スクリーニング passとなっていた例が2例あり、前庭水管拡大は遅発性難聴の原因として重要と考えられた。

3. 他の内耳奇形の合併

前庭水管拡大症は高頻度(7割以上)に他の内耳奇形を合併すると言われている。

本研究期間中の検討では、Incomplete partition type II (Mondini deformity)が2例、半規管形成不全が1例に認められた。これらの症例では聴力の変動・悪化はみられたが、めまいを訴えた例はなかった。これは前庭・半規管の形成不全によりすでに前庭機能の低下があったためと考えられる。

4. 人工内耳の効果

両側の前庭水管拡大症にMondini型の内耳奇形を伴い、難聴遺伝子検査にてSLC26A4(PDS)遺伝子が同定された児について検討した。COR 閾値は95-100dBであった。補聴器のfittingを行い、聴能訓練を開始した。ASSR 検査では閾値は両耳とも100dB以上で、補聴器装用でも60-90dBであった。聴能訓練を

行っても音声言語の発達がみられなかったため3歳2ヵ月時に右人工内耳埋込術を行った。術後の音反応は良好で、play audiometryでは閾値は45-50dBと改善し、音声の模倣や発語がみられるようになった。

D. 考察

前庭水管拡大症では低音域の気骨導差を伴う高音障害型の感音難聴がみられ、難聴は変動しながら進行することが多い。頭部の打撲や外傷、あるいはストレスをきっかけに難聴が悪化することがある。約70%でめまいを伴う。難聴の急な悪化がめまいを伴って起こることがあり、拡大した前庭水管を通して脳圧が内耳に伝わり内耳症状を起こすものと考えられている。側頭骨CTで前庭水管の拡大（軸位断で前庭水管の外口径が2mm以上）を認めるか、MRIにて内リンパ囊および内リンパ管の拡大を認めることにより診断される。約30%が甲状腺腫を合併し、Pendred症候群と呼ばれる。

前庭水管拡大症の診断法であるが、一般に内耳奇形の診断にはHRCTが用いられることが多く、MRIとの比較では内耳奇形がHRCTでは59%で発見されたのに対しMRIで判明したのは32%であった。しかし、前庭水管拡大は本来内リンパ管・内リンパ囊の拡大が症状を引き起こすものであり、CTで境界域となった場合にはMRIで内リンパ管・内リンパ囊拡大の有無をみるのが有用である。前庭水管の径は測定する場所により異

なるので、判断が難しいことも多い。通常は軸位断CTで総脚と前庭水管外口の間位で測定する。他に前庭水管外口、あるいは前庭と前庭水管近位端との距離でみることもあるが、その場合は基準値が異なってくる。

前庭水管拡大症における聴力悪化の予防・治療として、頭部打撲などの誘因を避けること、悪化時のステロイド投与などが示されている。ステロイド投与にはまだ確立したエビデンスはないが、今回の検討例では短期にはすべて有効であった。

前庭水管拡大症における90dB以上の両側重度難聴に対しては人工内耳が有効であるとされており、今回の検討例でも人工内耳埋込術を行った1例では音反応が良好となった。本例の人工内耳手術では、術後にめまい感が生じるが一過性（2～3日）である。

E. 結論

前庭水管拡大症は比較的頻度が高い内耳奇形であるが、まだ診断基準は統一されておらず、臨床像や経過も文献によって異なっている。難聴の発症機序もさまざまなものが推定されている。前庭水管拡大の診断は通常CTで行われるが、本態は内リンパ管・内リンパ囊の拡大であるということを考え、今後はMRIを積極的に診断に用いるべきである。また本症は遅発性難聴の原因として重要であり、難聴が変動する例では難聴悪化の予防、定期的検査、急性増悪時の治療、補聴器の調整など聴覚

管理が必要となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Taiji H, Morimoto N, Matsunaga T
Unilateral cochlear nerve hypoplasia
in children with mild to moderate
hearing loss.

Acta Oto-Laryngologica

132:1160-1167, 2012

泰地秀信、守本倫子

小児突発難聴の臨床像についての検
討.

日耳鼻 115:676-681, 2012

泰地秀信

耳鼻咽喉科領域の難治性顔面痛.

日本頭痛学会誌 39:71-75, 2012

泰地秀信

耳鼻咽喉科領域の難治性顔面痛.

神経内科 77:462-468, 2012

泰地秀信

頭痛の分類.

ENTONI 137 (耳鼻咽喉科医が知ってお
きたい頭痛の知識) :1-4, 2012

泰地秀信

小児の睡眠呼吸障害の治療 8. 困難手
術例.

小児の睡眠呼吸障害マニュアル. 宮崎
総一郎ほか編, 全日本病院出版会
230-236, 2012

泰地秀信

子どもの鼻かみ・口呼吸の改善法.

ドクターサロン 58(5):358-362, 2012

泰地秀信

こどもの扁桃疾患.

耳鼻咽喉科・頭頸部外科「最新の診療
NAVI 日常診療必携」84(5):29-33, 2012

泰地秀信

耳鼻科領域の頭痛.

医学のあゆみ「頭痛最前線—よりよき
頭痛診療をめざして」243(13):

1249-1253, 2012

2. 学会発表

泰地秀信、安岡義人、守本倫子、三塚
沙希、岩崎麻衣子

声門下狭窄を伴う両側声帯麻痺に対す
る手術法.

第7回日本小児耳鼻咽喉科学会 (平成
24.6.22 岡山)

泰地秀信

シンポジウム「OSAS 診療のヒヤリ・ハ
ット」 小児睡眠時無呼吸の重症度評
価とハイリスク例に対する手術.

第25回睡眠呼吸障害研究会耳鼻咽喉科
部会 (平成24.6.29 横浜)

泰地秀信

蝸牛神経低形成例における聴覚所見.

日本聴覚医学会

第7回 ERA・OAE 研究会 (平成24.7.8
東京)

泰地秀信、守本倫子、木村朱里

小児での鼓室形成術 I 型における
cartilage graft と術後聴力.

第57回日本聴覚医学会 (平成24.10.12
京都)

泰地秀信、守本倫子