

本邦における鰓弓耳腎 (BOR) 症候群  
の全国診療実態調査と遺伝子解析  
第 57 回日本人類遺伝学会大会  
2012 年 10 月 24-27 日  
東京

鈴木直大、務台英樹、鳥居千春、清水  
厚志、宮冬樹、難波一徳、工藤純、小  
崎健次郎、松永達雄  
次世代シーケンサーによる難聴の  
遺伝子診断へ向けた研究  
東京医療センター若手研究者発表会  
2012 年 11 月 2 日  
東京

難波一徳、金子寛生、増田佐和子、  
務台英樹、臼井智子、藤井正人、松  
永達雄  
Noggin 蛋白質とヘパリン糖鎖のドッ  
キングシミュレーションから推測さ  
れた骨形成異常における BMP シグナ  
ルの分子病態モデル  
第 85 回日本生化学会大会  
2012 年 12 月 11-14 日  
福岡

増田佐和子、臼井智子、松永達雄  
当科における難聴遺伝子検査の現況  
東海地方部会連合講演会  
2013 年 3 月 17 日  
名古屋

#### 泰地秀信 (2011-2012)

泰地秀信、守本倫子、本村朋子、大原  
卓哉  
先天性サイトメガロウイルス感染に  
よる難聴の早期発見と治療。  
第 6 回日本小児耳鼻咽喉科学会 (大宮)

平成 23. 6. 17

泰地秀信  
教育講演“乳幼児の聴力検査－問題点  
と対応－”。  
日本聴覚医学会 第 6 回 ERA・OAE 研  
究会 (東京) 平成 23. 7. 3

三塚沙希、守本倫子、泰地秀信、近藤  
陽一  
当院における 1 歳未満で手術を行っ  
た睡眠時無呼吸症の検討。  
第 192 回日耳鼻東京都地方部会 (東京)  
平成 23. 7. 23

泰地秀信、守本倫子、松永達雄  
蝸牛神経低形成の小児例における聴  
覚検査所見。  
第 56 回日本聴覚医学会 (福岡) 平成  
23. 10. 27

泰地秀信  
耳鼻咽喉科領域の難治性顔面痛。  
シンポジウム「難治性顔面痛の診断と  
治療」第 39 回日本頭痛学会 (大宮) 平  
成 23. 11. 26

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  
歯ブラシによる咽頭後隙異物の一症例。  
第 64 回日本気管食道科学会（平成 24. 11. 8 東京）

有本友季子(2011-2012)

有本友季子、仲野敦子、石田多恵子、工藤典代  
ABR 両耳無反応が永続し他の聴覚検査と乖離を認めた超低出生体重児の 1 例  
— 就学までの聴覚・言語発達について —  
第 56 回日本聴覚医学会総会・学術講演会

阪本浩一(2011-2012)

阪本浩一、小松岳、住友亞佐子  
兵庫県立こども病院を言語の問題を主訴に受診した患児の動向。  
第 57 回日本音声言語医学会  
2012 年 10 月 19 日 大阪市

増田佐和子(2011-2012)

増田佐和子、臼井智子  
小児一側性難聴と両側性難聴における内耳・内耳道奇形の検討。  
第 112 回日本耳鼻咽喉科学会（平成 23 年 5 月 19-21 日、京都市）

増田佐和子、臼井智子、松永達雄  
小児一側性難聴の CT 所見と聴覚検査所見。  
第 21 回日本耳科学会（平成 23 年 11 月 24-26 日、宜野湾市）

Masuda S, Usui S, Matsunaga T  
High prevalence of inner ear and/or internal auditory canal anomalies in pediatric unilateral hearing loss.  
11th International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology (ESPO) in Amsterdam, The Netherlands  
平成 24(2012)年 5 月 20-23 日

加我君孝(2011-2012)

Tanioka H, Kaga K  
True membranous labyrinth in human being.  
EXPERIMENTAL BIOLOGY 201, American Academy of Anatomy Washington DC  
2011. 4. 12

Masuda T, Kaga K  
Influence of aging over 10 years on auditory and vestibular functions in three patients with auditory nerve disease or auditory

neuropathy.

XXII IERASG Biennial Meeting 2011,  
Moscow 2011. 6. 28 Moscow

Masuda T, Takegoshi H, Kaga K  
Development of the vestibular  
function of the bilateral inner ear  
malformation children.

28<sup>th</sup> Politzer Society Meeting  
2011. 9. 28-10. 1 Athens

Takegoshi H, Kaga K, Masuda T  
Vestibular function in children  
with inner ear anomaly.

28<sup>th</sup> Politzer Society Meeting  
2011. 9. 28-10. 1 Athens

Masuda T, Shinjo Y, Enomoto C,  
Takegoshi H, Kaga K  
Vestibular functions and motor  
developments of severe hearing loss  
children.

The 8th Asia Pacific Symposium on  
Cochlear Implant and Related  
Sciences. 2011. 10. 25-28 Daegu

#### Kaga K

Drowning accident of 7-year-old  
girl with cochlear implant in pool  
of elementary school for normal  
hearing children.

The 11<sup>th</sup> Japan-Taiwan Conference on  
Otolaryngology-Head and Neck  
Surgery 2011. 11. 8-9 KOBE

安達のどか、浅沼 聡、坂田英明、加我君孝

NHS 後に AN (Auditory Nerve Disease  
/ Auditory Neuropathy) と診断し発  
達とともに聴覚言語の改善した幼児  
例. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会  
2011. 5. 19-21 京都市

内山 勉、徳光裕子、加我君孝  
難聴幼児通園施設に在籍する難聴児  
の難聴原因、合併症、発達状況につい  
て.

第 56 回日本聴覚医学会総会  
2011. 10. 28-29 福岡市

伊集院亮子、金井直子、内山 勉、加我君孝

人工内耳装用児の就学後の聴こえの  
状況と課題について.

第 56 回日本聴覚医学会総会  
2011. 10. 28-29 福岡市

#### 岡本康秀(2011-2012)

岡本康秀、松永達雄、加我君孝

「Pendred 症候群」患者数把握のため  
の全国調査による検討.

Otology Japan 21 巻 4 号 Page605  
(2011. 10)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

「Pendred 症候群治療実態把握のための全国調査」  
調査用紙

「Pendred 症候群治療実態把握のための全国調査」調査用紙

本調査の対象となる Pendred 症候群の診断基準(下記の①～③を全て有する)

- ① 感音性難聴:一側性と両側性のいずれも含める。
- ② 両側性前庭水管拡大:前庭水管拡大の定義としては、前庭水管中間部 1.5mm以上あるいは開口部 2.0mm以上とする。両側性前庭水管拡大以外の内耳奇形(蝸牛底形成など)の有無は問わない
- ③ Perchlorate 放出試験陽性(ヨード有機化障害)または甲状腺腫:甲状腺腫は患者に Perchlorate 放出試験が未実施であり、さらに Pendred 症候群と関連しない甲状腺腫の疾患(バセドウ病や慢性甲状腺炎など)ではない場合のみとする。

患者様についてご記載願います。

性別                      男・女  
 生年月            月 生  
 年齢            歳 (2011 年●月現在)

現在どの診療科で診療を受けていますか。(複数選択可)

耳鼻咽喉科  
 内科  
 小児科  
 遺伝科  
 その他 (                    )

現在どの症状について診療を受けていますか。(複数選択可)

難聴  
 めまい  
 甲状腺腫  
 甲状腺機能低下  
 その他 (                    )

**各症状について** (不明の点は空欄でも構いません)

1) 難聴  一側性  両側性

<b>発症年齢</b> (両耳で異なる時は複数 選択可) <input type="checkbox"/> 就学前 <input type="checkbox"/> 小学生 <input type="checkbox"/> 中学生 <input type="checkbox"/> 高校生 <input type="checkbox"/> それ以降 ( 歳頃) <input type="checkbox"/> 不明 (推定 歳頃)	<b>現在の程度</b> (良聴耳の 0.5,1.2,4kHz の 単純平均) <input type="checkbox"/> 軽度 (平均 20-40dB) <input type="checkbox"/> 中等度 (平均 41-70dB) <input type="checkbox"/> 高度 (平均 71-95dB) <input type="checkbox"/> 重度 (平均 96dB 以上)	<b>急性増悪の頻度</b> <input type="checkbox"/> 一過性 <input type="checkbox"/> これまでに <u>      </u> 回 <input type="checkbox"/> 1年に 1-2 回 <input type="checkbox"/> 1年に 3-6 回 <input type="checkbox"/> それ以上 1年に <u>      </u> 回	<b>誘因 (複数選択可)</b> <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 頭部への衝撃 <input type="checkbox"/> いきみ <input type="checkbox"/> その他 (                    )
--	--	--	---

急性増悪時\*の治療について  治療なし  治療あり (下欄の記入もお願いします)

\*数分～数日の短期間に難聴の悪化をはっきり自覚する時

<b>治療 (複数選択可)</b> <input type="checkbox"/> ステロイド点滴 <input type="checkbox"/> ステロイド内服 <input type="checkbox"/> プロスタグランジン点滴 <input type="checkbox"/> ビタミン剤 <input type="checkbox"/> 漢方薬 <input type="checkbox"/> 高酸素療法 <input type="checkbox"/> その他 (                    )	<b>効果</b> 複数回ある場合は、該当したものをすべて選択してください <input type="checkbox"/> 元の聴力に戻り <input type="checkbox"/> 部分的に戻り <input type="checkbox"/> 回復せず
--	--

固定した難聴への対応について			<input type="checkbox"/> 対応なし	<input type="checkbox"/> 対応あり（下欄の記入をお願いします）
対応（複数選択可）	コミュニケーション手段（複数選択可）	効果		
<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 聴覚口話法	<input type="checkbox"/> 日常生活に支障なし		
<input type="checkbox"/> 補聴器	<input type="checkbox"/> 読 話	<input type="checkbox"/> 日常生活に軽度の支障あり		
<input type="checkbox"/> 人工内耳手術	<input type="checkbox"/> 手話・指文字	<input type="checkbox"/> 日常生活に中等度の支障あり		
<input type="checkbox"/> その他（            ）	<input type="checkbox"/> その他（            ）	<input type="checkbox"/> 日常生活に高度の支障あり		

2) めまい  めまいなし  めまいあり（下欄の記入をお願いします）

発症年齢（複数選択可）	現在の程度	頻 度	誘 因（複数選択可）
<input type="checkbox"/> 就学前	<input type="checkbox"/> 日常生活に支援が必 要	<input type="checkbox"/> 一過性	<input type="checkbox"/> なし
<input type="checkbox"/> 小学生	<input type="checkbox"/> 日常生活に支障がある が自立可能	<input type="checkbox"/> 1年に1-2回	<input type="checkbox"/> 頭部への衝撃
<input type="checkbox"/> 中学生	<input type="checkbox"/> 日常生活に支障なし	<input type="checkbox"/> 1年に3-6回	<input type="checkbox"/> いきみ
<input type="checkbox"/> 高校生		<input type="checkbox"/> それ以上	<input type="checkbox"/> その他
<input type="checkbox"/> それ以降 （    歳頃）		<input type="checkbox"/> （1年に    回）	<input type="checkbox"/> （            ）
<input type="checkbox"/> 不明 （推定    歳頃）		<input type="checkbox"/> 毎日（持続性）	

急性めまい発作時の治療について  治療なし  治療あり（下欄の記入をお願いします）

難聴の急性増悪を伴わない場合	治療（複数回答可）	効果
	<input type="checkbox"/> ステロイド治療	複数回ある場合は、該当したものをすべて選択してください
	<input type="checkbox"/> 抗めまい薬投与	<input type="checkbox"/> 速やかに回復
	<input type="checkbox"/> メイロン点滴・静脈注射	<input type="checkbox"/> 1日以内で回復
	<input type="checkbox"/> その他（            ）	<input type="checkbox"/> 1週間以内で回復
		<input type="checkbox"/> やや軽快するが不十分
		<input type="checkbox"/> 効果なし
難聴の急性増悪を伴う場合	治療	効果
	<input type="checkbox"/> 難聴急性増悪時の治療と同じ	複数回ある場合は、該当したものをすべて選択してください
	<input type="checkbox"/> 難聴急性増悪時の治療と以下の治療を併用	<input type="checkbox"/> 速やかに回復
	<input type="checkbox"/> ステロイド治療	<input type="checkbox"/> 1日以内で回復
	<input type="checkbox"/> 抗めまい薬投与	<input type="checkbox"/> 1週間以内で回復
	<input type="checkbox"/> メイロン点滴・静脈注射	<input type="checkbox"/> やや軽快するが不十分
	<input type="checkbox"/> その他（            ）	<input type="checkbox"/> 効果なし

持続性のめまいの治療について  治療なし  治療あり（下欄の記入をお願いします）

治療	効果
<input type="checkbox"/> 抗めまい薬投与	<input type="checkbox"/> 正常またはほぼ正常に回復
<input type="checkbox"/> メイロン点滴・静脈注射	<input type="checkbox"/> 軽快したがめまいは持続
<input type="checkbox"/> めまいのリハビリテーション	<input type="checkbox"/> 効果なし
<input type="checkbox"/> 手術治療（            ）	
<input type="checkbox"/> その他（            ）	

3) 甲状腺機能低下  機能低下なし  機能低下あり（下欄の記入をお願いします）

発症年齢	現在の程度
<input type="checkbox"/> 就学前	<input type="checkbox"/> 治療を要しない程度
<input type="checkbox"/> 小学生	<input type="checkbox"/> 甲状腺ホルモン投与が必要
<input type="checkbox"/> 中学生	
<input type="checkbox"/> 高校生	
<input type="checkbox"/> それ以降（    歳頃）	
<input type="checkbox"/> 不明（推定    歳頃）	

甲状腺機能低下症の治療について  治療なし  治療あり（下欄の記入をお願いします）

治療（複数回答可）	効果
<input type="checkbox"/> 甲状腺ホルモン投与	<input type="checkbox"/> 効果があり元通りの生活が可能
<input type="checkbox"/> その他（            ）	<input type="checkbox"/> 効果はあるが元通りの生活は一部不可能
	<input type="checkbox"/> 効果はほとんどない、あるいは全くない

4) 甲状腺腫

甲状腺腫なし

甲状腺腫あり（下欄の記入をお願いします）

発症年齢

- 就学前
- 小学生
- 中学生
- 高校生
- それ以降（ 歳頃）
- 不明（推定 歳頃）

現在の程度

- 触診ではじめて判明する
- 頭部後屈位で視診する
- 頭部正常位で視診する
- 前方に突出する
- 頰を越える

\*もしCTか超音波で計測している場合はその体積 \_\_\_\_\_ mL

甲状腺腫の治療について

治療なし

治療あり（下欄の記入をお願いします）

治療（複数選択可）

- 手術治療  
（甲状腺全摘出術）
- 手術治療  
（甲状腺部分摘出術）
- その他  
（ ）

効果（術後の経過）

- 術後増大しなかった
- 術後増大したが元より小さい
- 術後増大して術前の大きさあるいはそれ以上になった

術後の治療

- 術後甲状腺ホルモン剤投与が必要
- 術後甲状腺ホルモン剤投与が不要

甲状腺腫増大を予防・抑制するための治療について（複数選択可）

- 甲状腺機能低下なくとも甲状腺ホルモン投与する
- 治療なし
- その他（ ）

Pendred 症候群の診断・治療に関して何か御意見、御感想がありましたら、ご記入ください。

ご協力ありがとうございました。

## Pendred 症候群の遺伝子診断と治療の指針(案)



## Clinical Question 目次

1. 遺伝子診断の目的	
なぜ遺伝子診断が必要なのか	32
2. 遺伝子診断の適応	
どのような症例が遺伝子診断の適応になりますか	33
3. 遺伝子診断の方法	
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	34
Pendred 症候群の遺伝子検査はどのような試料を用いるか	35
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	36
4. 遺伝子検査前の説明	
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	38
5. 遺伝子検査後の説明	
Pendred 症候群において難聴が出現する原因は	39
難聴の特徴と経過	40
難聴の悪化を予防するために留意すべき点は何か	41
Pendred 症候群の難聴の治療法にはどのようなものがあるか	42
前庭水管拡大症の難聴にステロイド療法は有効か	43
Pendred 症候群の進行した難聴に人工内耳は有用か	44
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	45
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	46
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	47

## 1. 遺伝子診断の目的

### Clinical Question

なぜ遺伝子診断が必要なのか

#### 【推奨文】

疫学調査によれば、出生 1000 人に 1 人の割合で高度難聴児が生まれてくるとされ、そのうち 50%は遺伝子が関与していると推定されている。このような先天性難聴以外にも後天性難聴、進行性の難聴の中にも遺伝性の難聴が含まれている可能性がある。

難聴といっても、発症の時期や、難聴の程度、進行の度合い、全身的な随伴症状・合併症、など様々である。遺伝子診断で正確に難聴の原因をつきとめることにより、その難聴の治療法の選択、難聴の予後予測、今後引き起こされる可能性のある合併症などを判断することができる可能性が高い。

#### 【解説】

Pendred 症候群は遺伝性疾患の一つで、常染色体劣性遺伝形式である SLC26A4 遺伝子変異が原因である。この遺伝子変異は、非症候性の前庭水管拡大症の原因とも考えられている。多くは先天性難聴で発症し、進行性で反復するめまい症状を呈する。Pendred 症候群の場合、小児期以降甲状腺腫や甲状腺機能低下症を引き起こしてることが分かっている。また、頭部外傷やストレス、感冒といった誘因で症状の増悪がみられることがある。このように、遺伝子診断を行う事で、増悪因子である誘因を取り除く事が可能で、また将来甲状腺疾患の罹患に対して早期から対応を取ることが可能になってくる。

#### 【文献】

- 1) Kimberling WJ. Hereditary deafness. Am J Med Genet. 24:121-2,1999
- 2) Everett LA, Glaser B, Beck JC et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). Nat Genet. 17:411-22.1997

#### 【担当】

岡本 康秀

## 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, Gandia M, Medrano C, Moreno F, Hernandez-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