

図7 難聴原因遺伝子の聴力像(重ね合わせオーディオグラム)(文献7より引用)

ミトコンドリア遺伝子 1555 変異, *SLC26A4* 遺伝子, *CDH23* 遺伝子, *GJB2* 遺伝子に変異を持つ患者の中に EAS 人工内耳の適応患者が含まれる。*CDH23* はほぼすべての患者で残存聴力を認め、EAS のよい適応になると考えられる。

患者の遺伝的背景

EASの適応になる難聴患者は先天性進行性難聴患者あるいは後天性の難聴患者の中に見出されるが、両側対称性のオーディオグラムを呈すること、ほぼ同じような経過で進行することから病因として遺伝的な背景が考えられている。われわれは信州大学耳鼻咽喉科の難聴遺伝子データベース(発端者 1520 例)のうち、EASの適応基準を満たすオーディオグラムを呈する患者(139 例)の臨床像の特徴と遺伝的背景を検討した⁷⁾。その結果、53%が常染色体劣性遺伝形式(孤発例も含む)、28%が常染色体優性遺伝形式/ミトコンドリア遺伝形式を示しており、単一の原因ではなく種々の遺伝子が関与していることが推測された⁷⁾。発症年齢については常染色体劣性遺

伝形式(孤発例も含む)では常染色体優性遺伝形式/ミトコンドリア遺伝形式を示す症例に比して発症年齢が低い傾向が認められた。また全体で56%の症例が進行性であった。このうち27%の患者で原因遺伝子変異が特定可能であり、少なくとも4種類の原因遺伝子がEASの適応となる聴力像を示すことが明らかになった(図7)。すなわち、ミトコンドリア遺伝子1555変異(12.9%)、*SLC26A4* 遺伝子(7.2%)、*CDH23* 遺伝子(4.3%)、*GJB2* 遺伝子(2.2%)である。図7に遺伝子ごとの重ね合わせオーディオグラムを示すが、これらの遺伝子のうち *CDH23* はほぼすべての患者で残存聴力を認め、EASのよい適応になると考えられている⁷⁾。EAS手術を行った18例の遺伝子解析を行ったところ、言語習得前難聴患者3例に *CDH23*

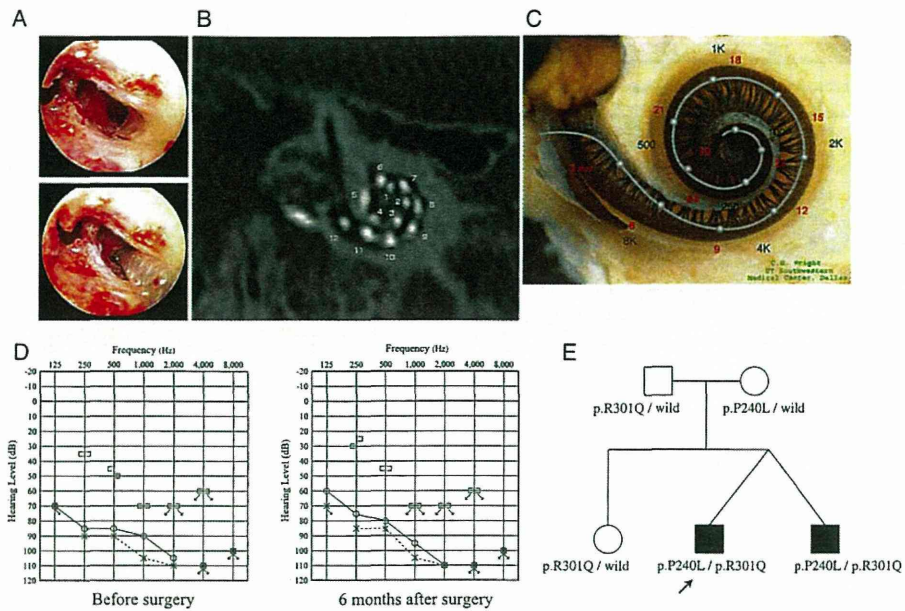


図8 CDH23変異をもつ難聴症例に対するEAS (文献8より引用)

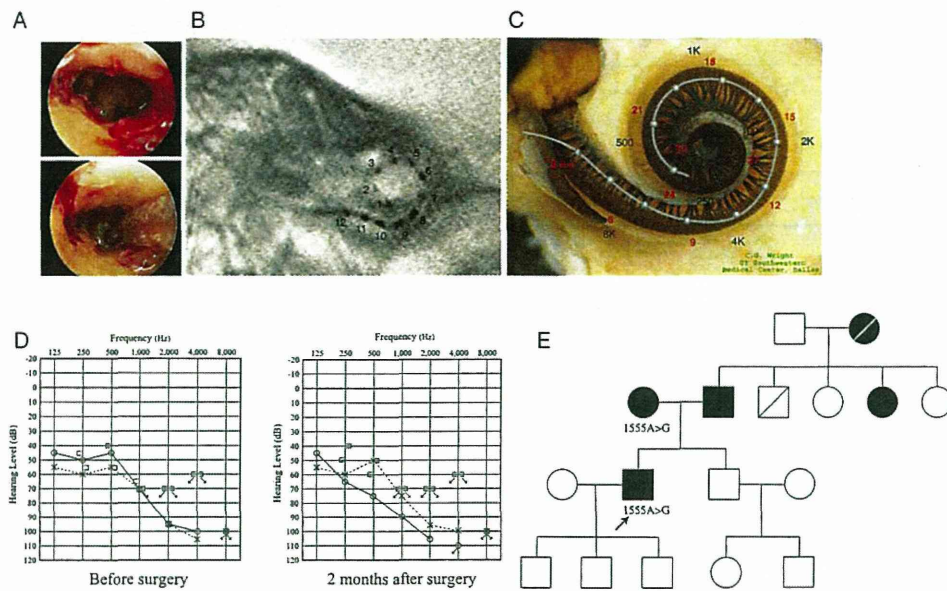


図9 ミトコンドリア1555変異をもつ難聴症例に対するEAS (文献8より引用)

遺伝子変異が、言語習得後難聴患者1例にミトコンドリア遺伝子1555変異が見出された⁸⁾(図8, 9)。4例すべてでEAS手術後に残存聴力が保存できており、術後の聴取能も良いことからこれらの遺伝子変異による難聴はEASのよい適応であることが確認できている⁸⁾。またCDH23遺伝子変異の1例は小児例であり、通常の純音聴

力検査は不可能で、ASSRによって残存聴力があることが推測されたが、このような小児例の残存聴力を考慮に入れ低侵襲手術を行うことは今後の適切な介入法の選択に際し重要になってくると思われる。現在さらなる遺伝子解析を行い臨床型や聴力予後と関連する因子を検討しているが、今後遺伝子診断によりあらかじめ聴力型を予

測することで、早期に適切な介入法の選択が可能となる
ことが期待される。

おわりに

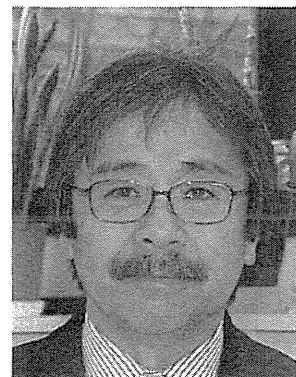
通常的人工内耳の適応患者（全周波数にわたる重度難
聴患者）の手術の際にも蝸牛損傷を避け低侵襲手術を行
うことは将来的な聴神経の変性を予防する意味からも推
奨されている。EASの基本にある残存聴力温存（hearing
preservation）の概念は聴神経（ラセン神経節細胞）を保
護する考え方につながり、すべての人工内耳に通じる考
え方として重要になってくることが予想される。

参考文献

- 1) von Ilberg C, Kiefer J, Tillein J, et al. : Electric-acoustic stimulation of the auditory system. New technology for severe hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 61: 334-340, 1999.
- 2) Usami S, Moteki H, Suzuki N, et al. : Achievement of hearing preservation in the presence of an electrode covering the residual hearing region. *Acta Otolaryngol* 131: 405-412, 2011.
- 3) 宇佐美真一, 茂木英明, 宮川麻衣子, 他 : 残存聴力活用型人工内耳 (EAS : electric acoustic stimulation) ~手術法と聴力保存成績について~. *Otol Jpn* 21: 763-770, 2011.
- 4) 宇佐美真一, 工 稔, 鈴木伸嘉, 他 : 残存聴力活用型人工内耳 (EAS : electric acoustic stimulation) を使用した一症例 : 人工内耳手術における残存聴力保存の試み. *Otol Jpn* 20: 151-155, 2010.
- 5) 茂木英明, 西尾信哉, 宮川麻衣子, 他 : 残存聴力活用型人工内耳 (EAS : electric acoustic stimulation) の長期装用者3症例における術後成績. *Audiol Jpn* 54: 678-685, 2011.
- 6) 茂木英明, 西尾信哉, 工 稔, 他 : 残存聴力活用型人工内耳 (EAS : electric acoustic stimulation) : 術後聴取能における検討. *Otol Jpn* 21: 771-776, 2011.
- 7) Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, et al. : Genetic background of candidates for EAS (electric-acoustic stimulation). *Audiological Medicine* 8: 28-32, 2010.
- 8) Usami S, Miyagawa M, Nishio SY, et al. : Patients with *CDH23* mutations and the 1555A>G mitochondrial mutation are good candidates for electric acoustic stimulation (EAS). *Acta Otolaryngol* 132: 377-384, 2012.
- 9) Talbot KN and Hartley DE : Combined electro-acoustic stimulation: a beneficial union? *Clin Otolaryngol* 33: 536-545, 2008.
- 10) Baumgartner WD, Jappel A, Morera C, et al. : Outcomes in adults implanted with the FLEXsoft electrode. *Acta Otolaryngol* 127: 579-586, 2007.
- 11) Adunka O, Kiefer J, Unkelbach MH, et al. : Development and evaluation of an improved cochlear implant electrode design for electric acoustic stimulation. *Laryngoscope* 114: 1237-1241, 2004.
- 12) Skarzynski H, Lorens A, Piotrowska A, et al. : Preservation of low frequency hearing in partial deafness cochlear implantation (PDCI) using the round window surgical approach. *Acta Otolaryngol* 127: 41-48, 2007.
- 13) Roland PS, Wright CG and Isaacson B : Cochlear implant electrode insertion: the round window revisited. *Laryngoscope* 117: 1397-1402, 2007.
- 14) Lehnhardt E and Laszig R : Specific surgical aspects of cochlear implant soft surgery. *Advances in cochlear implants* (ed by Hochmair-Desoyer IJ and Hochmair ES). pp 228-229, Manz, Vienna, 1994.
- 15) Lane JJ, Witte RJ, Driscoll CL, et al. : Scalar localization of the electrode array after cochlear implantation: clinical experience using 64-slice multidetector computed tomography. *Otol Neurotol* 28: 658-662, 2007.
- 16) von Ilberg CA, Baumann U, Kiefer J, et al. : Electric-acoustic stimulation of the auditory system: a review of the first decade. *Audiol Neurootol* 16 Suppl 2: 1-30, 2011.
- 17) Bruce IA, Bates JE, Melling C, et al. : Hearing preservation via a cochleostomy approach and deep insertion of a standard length cochlear implant electrode. *Otol Neurotol* 32: 1444-1447, 2011.
- 18) Strömberg AK, Yin X, Olofsson A, et al. : Evaluation of the usefulness of a silicone tube connected to a microphone in monitoring noise levels induced by drilling during mastoidectomy and cochleostomy. *Acta Otolaryngol* 130: 1163-1168, 2010.
- 19) Vivero RJ, Joseph DE, Angeli S, et al. : Dexamethasone base conserves hearing from electrode trauma-induced hearing loss. *Laryngoscope* 118: 2028-2035, 2008.
- 20) Lee A, Jiang D, McLaren S, et al. : Electric acoustic stimulation of the auditory system: experience and results of ten patients using MED-EL's M and FlexEAS electrodes. *Clin Otolaryngol* 35: 190-197, 2010.
- 21) Adunka OF, Pillsbury HC, Adunka MC, et al. : Is electric acoustic stimulation better than conventional cochlear implantation for speech perception in quiet? *Otol Neurotol* 31: 1049-1054, 2010.
- 22) Gstoettner W, Helbig S, Settevendemie C, et al. : A new electrode for residual hearing preservation in cochlear implantation: first clinical results. *Acta Otolaryngol* 129: 372-379, 2009.
- 23) Helbig S, Van de Heyning P, Kiefer J, et al. : Combined electric acoustic stimulation with the PULSARCI (100) implant system using the FLEX (EAS) electrode array. *Acta Otolaryngol* 131:

- 585-595, 2011.
- 24) Gantz BJ and Turner CW : Combining acoustic and electrical hearing. *Laryngoscope* 113: 1726-1730, 2003.
- 25) Kiefer J, Tillein J, von Ilberg C, et al. : Fundamental aspects and first clinical results of the alinical application of combined electric and acoustic stimulation of the auditory system. *Cochlear Implants: an update* (ed by Kubo T, Takahashi Y and Iwaki T), pp 569-576, Kugler Publications, Amsterdam, 2002.
- 26) Skarzynski H, Lorens A, Zgoda M, et al. : Atraumatic round window deep insertion of cochlear electrodes. *Acta Otolaryngol* 131: 740-749, 2011.
- 27) Todt I, Basta D and Ernst A : Does the surgical approach in cochlear implantation influence the occurrence of postoperative vertigo? *Otolaryngol Head Neck Surg* 138: 8-12, 2008.
- 28) Kiefer J, Pok M, Adunka O, et al. : Combined electric and acoustic stimulation of the auditory system: results of a clinical study. *Audiol Neurootol* 10: 134-144, 2005.
- 29) Skarzynski H, Lorens A, Piotrowska A, et al. : Partial deafness cochlear implantation provides benefit to a new population of individuals with hearing loss. *Acta Otolaryngol* 126: 934-940, 2006.
- 30) Gstoettner WK, van de Heyning P, O'Connor AF, et al. : Electric acoustic stimulation of the auditory system: results of a multi-centre investigation. *Acta Otolaryngol* 128: 968-975, 2008.
- 31) Lorens A, Polak M, Piotrowska A, et al. : Outcomes of treatment of partial deafness with cochlear implantation: a DUET study. *Laryngoscope* 118: 288-294, 2008.

別刷請求先：宇佐美真一
〒390-8621 松本市旭3-1-1
信州大学医学部耳鼻咽喉科



Shin-ichi Usami

Shinshu University School of Medicine

Perilymphatic oozerが疑われたCTP陽性の耳性髄液漏症例

福田 潤弥^{*}、合田 正和^{*}、藤本 知佐^{*}、池園 哲郎^{**}、中川 尚志^{***}、
日比野 浩^{****}、北村 嘉章^{*}、阿部 晃治^{*}、田村 公一^{*}、武田 憲昭^{*}

^{*} 徳島大学医学部耳鼻咽喉科

^{**} 埼玉医科大学耳鼻咽喉科

^{***} 福岡大学医学部耳鼻咽喉科

^{****} 新潟大学医学部第二生理学

A case of suspected perilymphatic oozer with CTP-positive cerebrospinal otorrhea

Junya Fukuda^{*}, Masakazu Goda^{*}, Chisa Fujimoto^{*}, Tetsuo Ikezono^{**}, Takashi Nakagawa^{***},
Hiroshi Hibino^{****}, Yoshiaki Kitamura^{*}, Koji Abe^{*}, Koichi Tamura^{*}, Noriaki Takeda^{*}

^{*} Department of Otolaryngology, University of Tokushima School of Medicine

^{**} Department of Otolaryngology, Saitama Medical University

^{***} Department of Otolaryngology, Fukuoka University Faculty of Medicine

^{****} Department of Molecular Physiology, Niigata University Medical School

We reported a case of suspected perilymphatic oozer. The patient visited our hospital 3 years after head trauma and complained of refractory watery otorrhea from the left ear and moderate mixed hearing loss, but no vertigo/dizziness. Her otorrhea was positive for CTP (cochlin-tomoprotein), which is a perilymph-specific protein. Because CTP can be used as a diagnostic marker of perilymph leakage, the diagnosis of perilymphatic fistula was made in the patient. In addition, her otorrhea contained high concentration of glucose and radionuclide cisternography showed its accumulation in the left ear. Therefore, the diagnosis of cerebrospinal fluid (CSF) leakage was also made in the patient. These findings suggest that traumatic perilymphatic fistula caused the leakage of perilymph from the cochlea, which was made up with a CSF flowing through the cochlear aqueduct. Consequently, the mixture of perilymph and CSF was leaked from the labyrinthine window of the patient but her inner ear function was preserved. Therefore, we could diagnose her with perilymphatic oozer, which is characterized by a mild welling-type of perilymph leakage and different from perilymphatic gusher.

Key words : cochlin-tomoprotein, perilymphatic gusher

和文キーワード : 外リンパ瘻

論文要旨

Perilymphatic oozerが疑われたCTP陽性の耳性髄液漏症例を報告した。外傷により外リンパ瘻が生じ、髄液が蝸牛小管を通して内耳窓からperilymphatic oozerとして漏出、髄液と外リンパが混合して漏出した可能性が考えられた。perilymphatic oozerでは膜迷路に機械的障害がなければ、外リンパが失われた分、髄液で補わ

れるため骨導聴力が保たれ、めまいや眼振を認めず、CTPが陽性となる症例が存在する可能性が示唆された。

はじめに

外リンパ瘻 (perilymphatic fistula) は、内耳から外リンパが漏出し、難聴、耳鳴などの蝸牛症状とめまい、平衡障害などの前庭症状をきたす疾患である¹⁾。外リン

パの漏出により膜迷路が破綻し、外リンパと内リンパが混ざり合うことで内耳が障害され、蝸牛・前庭症状が発症すると考えられている²⁾。

外リンパ瘻は、特発性外リンパ瘻³⁾、外傷性外リンパ瘻⁴⁾、内耳瘻孔による外リンパ瘻、医原性外リンパ瘻、内耳奇形に伴う外リンパ瘻に分類される。頭部外傷や耳かき外傷により、骨折部位や前庭窓あるいは蝸牛窓膜より外リンパが漏出するのが外傷性外リンパ瘻である。頭部外傷による外リンパ瘻には、側頭骨骨折が内耳に及んで外リンパ瘻が発症する場合と、頭部外傷による脳脊髄圧の上昇により explosive route⁵⁾ を介して外リンパ瘻が発症する場合がある。

外リンパ瘻の診断基準では、手術（鼓室開放術）、内視鏡などにより前庭窓・蝸牛窓のいずれか、または両者より外リンパ、あるいは髄液の漏出を確認できたもの、または瘻孔の確認できたものを外リンパ瘻確実例と診断する⁶⁾。しかし、外リンパ瘻であっても、必ずしも術中に外リンパの漏出が確認できない場合がある。最近、中耳洗浄液中の外リンパ特異的蛋白であるCTP (cochlinotomoprotein) を検出することで外リンパ瘻を診断する技術が開発された^{7),8)}。今後、CTPが外リンパ瘻の診断の golden standardになると考えられる。

我々は、外傷により外リンパ瘻が生じ、髄液が蝸牛小管を通して内耳窓から perilymphatic oozer^{9)~11)} として漏出したと考えられた症例を経験した。脳槽シンチグラムで集積を認めたことと中耳貯留液のCTPが陽性であったことから、髄液と外リンパが混合して漏出したと考えられた。文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：68歳、女性

主 訴：間欠的左耳漏

既往歴：高血圧、糖尿病

現病歴：交通事故で左側頭部を打撲。側頭骨CTでは明らかな骨折は認めなかった。受傷後4か月頃から左耳鳴が出現したため、近医耳鼻咽喉科を受診した。左中耳腔に貯留液を指摘され、滲出性中耳炎として鼓膜切開を施行された。その後も左鼓膜穿孔部から漿液性耳漏を間欠的に認めたため、耳性髄液漏を疑われて脳神経外科を紹介受診した。しかし、耳漏がテストテープにて糖陰性であったため、髄液漏は否定的と判断され、滲出性中耳炎として加療を継続されていた。しかし漿液性耳漏は停止せず、精査加療目的にて受傷後2年8か月で当科を紹介受診した。

初診時症状：左耳漏、左難聴を自覚していたが、めまいや耳鳴は自覚しなかった。

現 症：左鼓膜に穿孔を認め（図1）、左外耳道に漿液性耳漏を認めた。この耳漏はテストテープにて糖陰性、細菌検査でMSSA 陽性であった。一方、左鼓室には漿液性貯留液を認めたため、外リンパ瘻を疑い中耳貯留液をCTP検査に提出した。また、耳性髄液漏も疑い鼓室貯留液をテストテープで調べたところ、糖陽性であった。自発、頭位、頭振後眼振を認めず、瘻孔症状も認めなかった。標準聴力検査では、右耳は平均聴力が46.2dBの感音難聴、左耳が平均聴力71.2dBの左混合性難聴を認めた。骨導聴力の左右差は、2000Hzで35dB、250Hzと500Hzで15dBであったが、1000Hzと4000Hzでは10dBであり、左骨導聴力は比較的保たれていた（図2）。側頭骨CTでは骨折は認めず、迷路気腫¹²⁾も認めなかった（図3）。



図1 初診時の左鼓膜所見

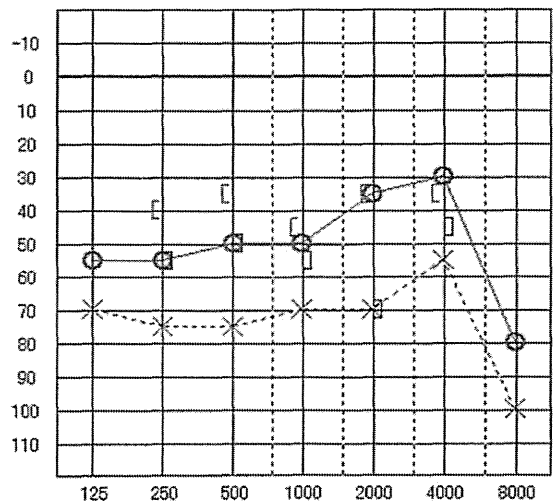


図2 初診時聴力



図3 側頭骨CT

鼓室内に液体貯留像を認めたが、迷路気腫や骨折を認めない。

経過：中耳貯留液が糖陽性であったため耳性髄液漏を疑い、確定診断を得るために脳槽シンチグラムを施行した(図4)。左耳に集積を認めたため、耳性髄液漏と診断した。側頭骨CTおよび脳槽シンチグラムでは髄液の漏出部位が不明であったため、吸引圧15cmH₂Oでスパイナルドレナージを行った。ドレナージ後2週間で耳性髄液漏は停止し、左耳の平均聴力は48.8dBに改善し、気導骨導差が減少し、骨導聴力も5~15dB改善した(図5)。さらに、初診時に検査提出していた中耳貯留液がCTP陽性であると判定され、耳性髄液漏と同時に外リンパ瘻でもあったと考えられた。本症例ではスパイナルドレナージにより耳漏が停止したため、手術による外リンパ瘻の確認を行うことができなかった。退院後3か月に採取した中耳洗浄液は、CTP陰性であった。

考 察

CTPとは常染色体優性遺伝性難聴であるDFNA9の原因遺伝子、COCHの蛋白産物であるCochlin蛋白のアイ

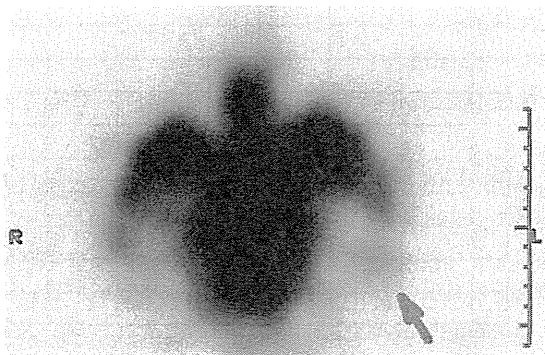


図4 脳槽シンチグラムにて左耳に集積を認めた

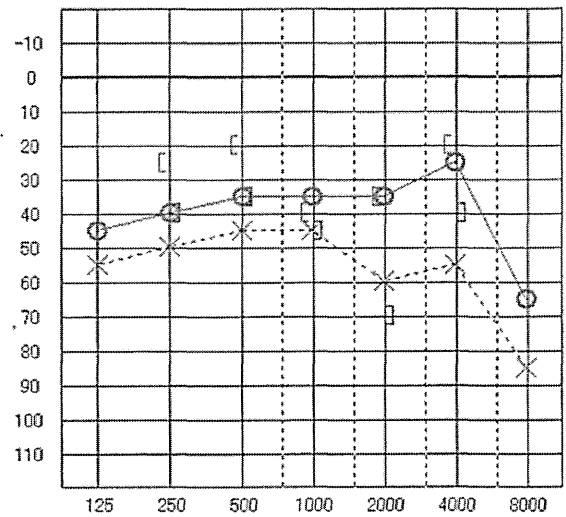


図5 スパイナルドレナージによる左耳漏停止後の聴力

ソフォームの1つであり、髄液、血液、唾液などには認めず、外リンパに特異的な蛋白である⁷⁾。このことから、CTPが外リンパ瘻診断の生化学的マーカーとして用いることができると考えられる。CTPによる外リンパ瘻の診断の感度は85%、特異度は98%である。感度、特異度とも高く、CTP偽陽性例の報告もあるが、外リンパ瘻の診断法として臨床的意義の高い方法である⁸⁾。本症例は、中耳貯留液がCTP陽性であり、外リンパ瘻と診断できる。一方、本症例の中耳貯留液は糖陽性であり、脳槽シンチグラムで左耳に集積を認めた。テストテープによる髄液漏の診断は簡易法である。脳槽シンチグラムの髄液漏出部位の検出率は52%と高くはないが、片側限局性のRI異常集積は髄液漏の有無の診断法として臨床的

意義が高い¹³⁾。このことから、本症例は、耳性髄液漏と診断できる。すなわち、本症例は外リンパ瘻であると同時に髄液漏でもあると診断される。

アブミ骨手術の際、卵円窓から髄液が噴出することを perilymphatic gusher と呼び、内耳道底の欠損部を介して髄液が外リンパと交通して発症する (図 6 A)。一方、蝸牛小管を介して髄液が外リンパと交通し、内耳窓から髄液がゆっくりと持続的に漏出することを perilymphatic oozer と呼ぶ^{9)~11)} (図 6 B)。蝸牛小管はヒトではほとんど閉鎖していて疎通性に乏しいため、アブミ骨手術の際に perilymphatic oozer を経験することは非常に稀である¹⁴⁾。しかし、くも膜下出血で死亡した症例で内耳にも出血を認めたと報告があり¹⁵⁾、蝸牛小管の疎通性がよい症例であれば perilymphatic oozer が発症すると考えられる。アブミ骨手術ではなく卵円窓や正円窓からの外リンパ瘻であっても、perilymphatic oozer が発症する可能性がある。

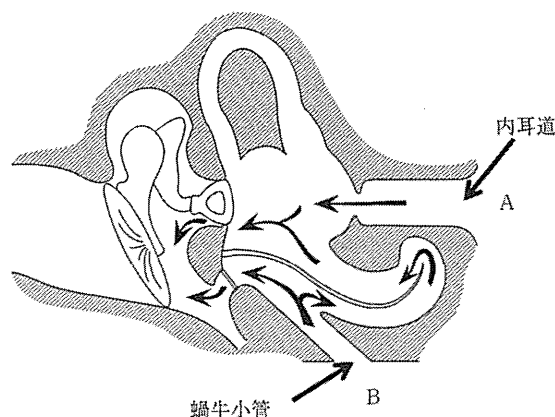


図 6 Perilymphatic gusher と perilymphatic oozer (文献11より改変)

Perilymphatic gusher: 内耳道底の欠損部を介して髄液が外リンパと交通し、内耳窓から髄液が噴出する (A)。Perilymphatic oozer: 蝸牛小管を介して髄液が外リンパと交通し、内耳窓から髄液がゆっくりと持続的に漏出する (B)。

BOR 症候群症例の人工内耳手術中の蝸牛開窓により生じた perilymphatic gusher では、最初の噴出液は CTP 陽性であるが、次第に陰性化したと報告されている¹⁶⁾。このことから、perilymphatic gusher では最初の噴出液は外リンパであり、次第に髄液に置換されたものと考えられる。一方、本症例では中耳貯留液が CTP 陽性であり外傷により卵円窓あるいは正円窓の内耳窓からの外リンパ瘻が発症したと考えられるが、中耳貯留液が糖陽性で脳槽シンチグラムで左耳に集積を認めたことから、内

耳窓の瘻孔から外リンパと同時に髄液も漏出していたと考えられる。以上の結果から、本症例では外傷性に外リンパ瘻が生じ、髄液が蝸牛小管を通して内耳窓から perilymphatic oozer として漏出、髄液と外リンパが混合して漏出した perilymphatic oozer が疑われた。ただし、外リンパと CTP の産生と代謝には不明な点が残されており、perilymphatic gusher と oozer の発症機序の差については、さらなる検討が必要である。

本症例は内耳窓から髄液と外リンパが混合した perilymphatic oozer が受傷後、約 3 年間、持続していたと考えられる。しかし、本症例の患側の聴力の低下は高度ではなく、骨導聴力は健側と比較して比較的保たれていた。また、めまいを自覚せず、眼振も認められなかった。外リンパ瘻では外リンパの漏出のみでは難聴やめまいは発症せず、膜迷路が破綻すると外リンパと内リンパが混ざり合い²⁾、あるいは floating labyrinth¹⁷⁾ になることで内耳が障害される。また、外リンパの漏出が停止しても、内耳に third mobile window が残存すれば難聴やめまいが持続する¹⁸⁾。本症例では、外傷により内耳窓から perilymphatic oozer が生じたと考えられるが、膜迷路に機械的障害がなく、漏出して失われた外リンパが蝸牛小管からの髄液で補われた結果、内耳機能が保たれたと考えられた。事実、卵円窓から明らかに外リンパ漏出があることが CTP 検査で証明されているにもかかわらず、骨導聴力が保たれる症例があることも報告されている¹⁹⁾。

モルモットの蝸牛の鼓室階に開窓した実験では、流出する外リンパは髄液の静水圧を低下させたり蝸牛小管を閉塞するとほとんど停止すると報告されている²⁰⁾。さらに、モルモットの正円窓に実験的に外リンパ瘻を作成した研究では、半数の動物では聴力が保たれたと報告されている²¹⁾。このように、動物実験からも、本症例のような perilymphatic oozer では、膜迷路に機械的障害がなければ、失われた外リンパが蝸牛小管からの髄液で補われ、内耳機能が保たれると考えられた。しかし、本症例はスパイナルドレナージで耳漏が停止した後、骨導聴力が 5~15dB 改善した。このことから、蝸牛小管を通じた髄液の漏出が内耳機能に影響していた可能性も考えられた。

一方、Flood らが報告したアブミ骨手術時の perilymphatic oozer と思われる症例では、腰椎ドレナージを行ったところ気脳症が発症し、聾になった²²⁾。おそらく脳脊髄圧の減圧のため卵円窓の開窓部から空気が吸い込まれて pneumolabyrinth になったものと思われる。本症例では吸引圧 15cmH₂O のスパイナルドレナージにより瘻

孔が閉鎖して空気が逆流しなかったと思われる。今後、同様の症例を経験した際には、perilymphatic oozerに対する脳脊髄圧の減圧は低圧から開始し、内耳機能に変化がないことに注意をはらう必要があると考えた。

本症例では、右耳にも感音難聴を認めた。髄液漏による脳脊髄圧の低下により、外リンパ圧の低下が生じる。その結果、内リンパ圧と外リンパ圧の不均衡が生じ、相対的な内リンパ水腫が生じ、両側感音難聴をきたすことがあると報告されている²³⁾。しかし、本症例では、髄液漏が停止した後に右聴力の変化を認めなかった。そのため、右感音難聴の原因は不明である。

本症例の外耳道の耳漏は、テストテープで糖陰性であった。細菌性髄膜炎の髄液では糖の低下が認められるが、これは細菌による糖の消費が原因と考えられている。本症例も外耳道のMSSAにより、外耳道の耳漏に糖が認められなかったと思われる。耳性髄液漏を疑いテストテープで検査を行う場合は、できるだけ鼓室の貯留液を用いるべきと考えられた。

本論文の要旨は第21回日本耳科学会（平成23年11月24日～26日、宜野湾市）において発表した。

参考文献

- 1) Simmons FB : Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. Arch Otolaryngol 88 : 41-48, 1968.
- 2) Simmons FB : The double-membrane break syndrome in sudden hearing loss. Laryngoscope 89 : 59-66, 1979.
- 3) Stroud MH, Calcaterra TC : Spontaneous perilymph fistulas. Laryngoscope 80 : 479-487, 1970.
- 4) Fee GA : Traumatic perilymphatic fistulas. Arch Otolaryngol 88 : 477-480, 1968.
- 5) Goodhill V : Sudden deafness and round window rupture. Laryngoscope 81 : 1462-1474, 1971.
- 6) 神崎 仁 : 外リンパ瘻の診断基準 (案). 厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班平成2年度研究業績報告書, 20頁, 1991.
- 7) Ikezono T, Shindo S, Li L, et al. : Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9. Biochem Biophys Res Commun 314 : 440-446, 2004.
- 8) Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, et al. : The performance of Cochlin-tomoprotein detection test in the diagnosis of perilymphatic fistula. Audiol Neurootol 15 : 168-174, 2010.
- 9) Schuknecht HF, Reisser C : The morphologic basis for perilymphatic gushers and oozer. Adv Otorhinolaryngol 39 : 1-12, 1988.
- 10) Schuknecht HF : Mondini dysplasia; a clinical and pathological study. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 89 (1 Pt 2) : 1-23, 1980.
- 11) Schuknecht HF, Gulya AJ : The perilymphatic system. In: Anatomy of the Temporal Bone with Surgical Implications. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, pp. 152-157.
- 12) 新藤 晋, 池園哲郎, 八木聰明 : 迷路気腫を伴った術後性外リンパ瘻の1例. 耳鼻頭頸 79 : 725-729, 2007.
- 13) Chung SJ, Kim JS, Lee MC : Syndrome of cerebral spinal fluid hypovolemia: clinical and imaging features and outcome. Neurol 14: 55 : 1321-1327, 2000.
- 14) 中川尚志, 岡田修一, 稲光まゆみ, 藤 賢史, 小宗 静雄 : Gusherにも関わらず聴力改善を得られたアブミ骨手術症例. 耳鼻 110 : 301, 2007.
- 15) Holden HB, Schuknecht HF : Distribution pattern of blood in the inner ear following spontaneous subarachnoid haemorrhage. J Laryngol Otol 82 : 321-329, 1968.
- 16) Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, et al. : CTP (Cochlin-tomoprotein) detection in the profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy. Acta Otolaryngol 130 : 881-887, 2010.
- 17) Nomura Y, Okuno T, Hara M, et al. : Floating" labyrinth. Pathophysiology and treatment of perilymph fistula. Acta Otolaryngol 112 : 186-191, 1992.
- 18) Minor LB : Labyrinthine fistulae: pathobiology and management. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 11 : 340-346, 2008.
- 19) Ikezono T, Shindo S, Sekine K, et al. : Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identifies traumatic perilymphatic fistula due to penetrating middle ear injury. Acta Otolaryngol 131 : 937-944, 2011.
- 20) Salt AN, Inamura N, Thalmann R, et al. : Evaluation of procedures to reduce fluid flow in the fistulized guinea-pig cochlea. Acta Otolaryngol

111 : 899-907, 1991.

21) Muchnik C, Rubinstein M, Hildesheimer M :
Perilymphatic fistula in the guinea pig. *Audiology*
29 : 55-60, 1990.

22) Flood LM, Kemink JL, Kartush JM :
Pneumocephalus following treatment of a stapes
gusher. *Am J Otol* 6 : 508-511, 1985.

23) 杉浦 真、橋本彩恵、曾根三千彦、中島 務：両側
変動性感音難聴をきたした特発性低髄圧症候群の一
例. *Audiology Japan* 48 : 52-58, 2005.

論文受付 24年2月8日

論文受理 24年6月4日

別刷請求先：〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15
徳島大学医学部耳鼻咽喉科 合田 正和

I. 疾患概念

外リンパ瘻とは「外リンパ腔が骨迷路の異常な交通路を介して、外腔（中耳もしくは中・後頭蓋窩）と交通している状態」であり、外リンパ漏出の有無は問わない。旧厚生省急性高度難聴研究班が定めた診断基準案¹⁾にも、確実例は「手術（鼓室開放術）、内視鏡などにより前庭窓、蝸牛窓のいずれかまたは両者より外リンパあるいは髄液の漏出を確認できた例、または瘻孔の確認できた例」となっている（表1）。上半規管裂隙症候群²⁾や真珠腫などによる内耳瘻孔は外リンパ瘻に含まれないことになるが、これらの疾患群も内耳の不安定性によりめまいや感音難聴を引き起こすことや、手術により症状の改善を期待できるなど、外リンパ瘻と共通点が多いから、漏出のないこれらの疾患群も外リンパ瘻に含まれる。

II. 病因

アブミ骨手術後に生じるめまい・難聴・耳鳴が卵円窓の瘻孔³⁾によるものであるとして報告されて以来、外リンパ瘻の病因として種々の報告がなされている。先天奇形（内耳奇形、中耳奇形）による先天性⁴⁾のもの、真珠腫や梅毒など炎症に伴うもの、耳かき外傷⁵⁾、圧外傷、頭部外傷⁶⁾などが原因の外傷性のもの、さらに医原性としてアブミ骨手術以外にも人工内耳手術後に外リンパ瘻をきたした報告もある。

特発性⁷⁾には鼻かみや咳など誘因があるものもあれば、まったく誘引が見当たらない狭義の特発性の外リンパ瘻も含まれる。また外リンパの漏出

Key words: 外リンパ瘻, CTP 検査, 内耳瘻孔

* 埼玉医科大学耳鼻咽喉科学教室

[〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38]

表1 外リンパ瘻の診断基準 平成2年度案(厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班 平成2年度研究業績報告書より)¹⁾

1. 確実例
手術（鼓室開放術）、内視鏡等により前庭窓、蝸牛窓のいずれかまたは両者より外リンパあるいは髄液の漏出を確認できた例、または瘻孔の確認できた例
2. 疑い例
髄液圧、鼓室圧の急激な変動を起こすような誘因の後に、耳閉塞感、難聴、耳鳴、めまい、平衡障害などが生じた例
註1：力み、思い物を持ち上げた、鼻かみ、怒責、潜水、飛行機旅行などが誘因となる
註2：症状は全部そろわなくてもよい。いずれか1つのこともある
註3：再発する症例もある
註4：次のような症状を伴うことがある
 - 1) パチッという音（pop音）が聞こえた
 - 2) 感音性難聴が、数時間あるいは数日かけて生じた。ときに変動する
 - 3) 急性発症の難聴があって、「水の流れるような耳鳴り」あるいは「水の流れる感じ」がある
 - 4) 外耳、中耳の加圧、減圧などでめまいを訴える
 - 5) 動揺感が持続し、患側下で頭位眼振がみられる

がない外リンパ瘻として、上半規管裂隙症候群や骨折などが原因の第三の窓（Third-mobile window）⁸⁾などが知られている（表2）。

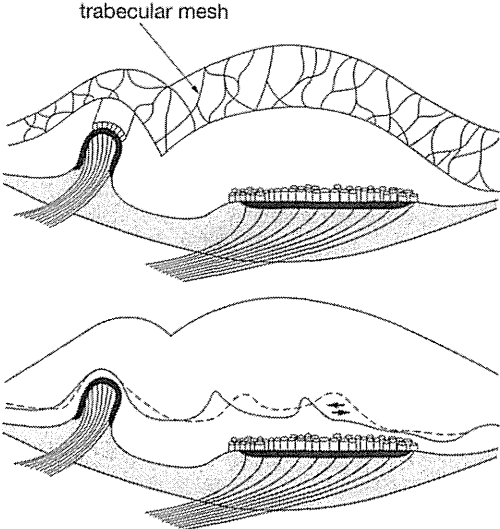
III. 病態生理

多彩な臨床像を呈する外リンパ瘻の病態を探る目的で、以前より多くの研究者により基礎的研究が行われてきた。今まで報告された外リンパ瘻の病態モデルは、大きく

- 1) 内耳窓破裂モデル
- 2) 膜迷路破綻モデル
- 3) 迷路気腫モデルおよびこれらの複合型に分けられる。

Simmons は、内耳窓破裂と同時に膜迷路の破綻

表 2 外リンパ瘻の原因〔Neurotology, 2nd ed, Jackler, Derald RK, Brackmann E(eds), Elsevier 2005 より〕

<p>〈後天性 acquired〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・真珠腫、医原性（アブミ骨手術、中耳手術）、梅毒、腫瘍 ・外傷 <p>直達外力：頭部外傷、側頭骨骨折、中耳（耳小骨）外傷</p> <p>介達外力*1：implosive、中耳圧変化、圧外傷 explosive 脳脊髄圧の変化 音響外傷</p> <p>まったく誘因のみつからない狭義の特発性 (idiopathic/spontaneous)</p>	
<p>〈先天性 congenital〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Mondini dysplasia などの内耳奇形 ・中耳奇形に伴うもの <p>〈先天・後天いずれか不明〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・上半規管裂隙症候群*2 (SCD) <p>上記 部分が広義の特発性。本邦で用いられている診断基準はこれに該当。</p> <p>*1：微細な内因性、外因性圧外傷のこと。鼻かみ、力み、飛行機搭乗などによるもの。</p> <p>*2：外リンパ漏出のない外リンパ瘻。</p>	<p>図 1 外リンパ瘻の病態説明モデル Floating Labyrinth (文献 12 より改変)</p> <p>部分的な虚脱を起こした膜迷路が耳石・半規管の感覚細胞を刺激する。</p>

を生じる double membrane break theory を 1979 年に提唱した⁹⁾。1952 年に Tasaki らが、膜迷路の破綻により内リンパから外リンパにカリウムイオンが流入することで高度難聴を生じること、さらに数分以内にカリウム溶液を洗い出さないと難聴は不可逆になる動物モデルを報告している¹⁰⁾ことから、不可逆性高度難聴を呈する外リンパ瘻の病態の 1 つとして考えられる。

Nomura らは、モルモットで脳脊髄圧上昇法により内耳窓破裂モデルを作成し、急性期の蝸牛における虚脱と頂回転の内リンパ水腫を認め、また前庭でも虚脱を認めたなどの報告を行い¹¹⁾、内リンパ水腫を呈する外リンパ瘻はメニエール病と同じ症状を示す可能性があるとしている。また Nomura らは、モデルごとに異なる所見を呈する 1 つの理由として floating labyrinth 説 (図 1) を提唱¹²⁾し、外リンパ瘻の多彩な臨床像を説明できるモデルの 1 つと考えられている。さらに、西岡¹³⁾や小林ら¹⁴⁾はそれぞれ鼓室階、前庭階に気泡

を注入することで作成する迷路気腫モデルを報告している。

これらの報告によると、

- 1) 鼓室階に気泡が入ることで難聴が生じるが、気泡を排出させ外リンパに再度置換すると難聴が回復し、これは 20 分以上経過していても可逆性であること
- 2) 前庭階に気泡が入るとライスネル膜の破綻を生じることがあり、この場合不可逆の高度難聴（これは Simmons が提唱した double membrane break の状態）となること

などが示されている。

これらの研究以外にもさまざまな研究結果が示されているが、過去の外リンパ瘻モデル動物から導き出された結果についてまとめてみると、

- 1) 内耳窓のみの破裂では高度難聴は生じないが、同時に加わった外力等の刺激により膜迷路に種々の変化を生じる可能性があり、これが外リンパ瘻の臨床像が多彩となる 1 つの理由である

- 2) 内耳窓+膜迷路の破綻は高度難聴を呈し、これは一般に不可逆的である
 - 3) 鼓室階から侵入した気泡による迷路気腫では可逆性の難聴を呈する一方で、前庭階から気泡が侵入した場合はライスネル膜の破綻をきたしやすく、不可逆性の高度難聴を呈する可能性がある
- などである。

IV. 臨床症状

患者が以下の症状を訴える場合、外リンパ瘻を疑う。

- 1) 特発性では、鼻かみ、くしゃみ、咳、力み、大笑い、通気、潜水、飛行機、音響外傷など髄液圧・鼓室圧の急激な変動を起こすような誘引の後に耳閉感、難聴、耳鳴、平衡障害が発症した場合。
- 2) 耳かきなどによる経外耳道的中耳外傷で、後上象現に穿孔があり、めまいや平衡障害を訴える場合には外リンパ瘻の可能性が極めて高い。眩暈は必ずしも受傷直後から生じるとは限らないので注意が必要である。

われわれは、受傷後半日してから生じた激しいめまいがきっかけで診断された、耳かき外傷による外傷性外リンパ瘻の症例を経験している。この症例は、手術によりアブミ骨輪状靭帯損傷によるアブミ骨の過動揺が確認されたにも関わらず、骨導聴力は正常であった。軽微な外力でも高度感音難聴を呈する症例がある一方で、このような症例も存在することは、外リンパ瘻の臨床像がいかに複雑、多彩であるかを物語っている。この他、頭部外傷後にめまいを反復したり、難聴が変動、進行する場合も外リンパ瘻を疑う必要がある。その他、外リンパ瘻を疑う症候として以下の項目がよく知られている。

- 3) 外耳・中耳の加圧・減圧でめまいを自覚する。
- 4) 回転性めまいより持続するふらつきを訴えることが多く、歩行すると患側に偏倚する。

- 5) 患側を下にすると、めまいが出現、増強する。
- 6) 高度難聴が数日かけて生じる、聴力が変動する。一度改善した聴力が再度低下する。
- 7) 水の流れるような耳鳴、水の流れる感じがする。
- 8) pop 音の後に耳閉感、難聴、耳鳴、めまい、平衡障害などが生じる。
- 9) 反復性髄膜炎に原因不明の感音難聴やめまいを伴う。

V. 病因から導かれる必要な検査

側頭骨の高分解能 CT は、侵襲が少ない上に、上半規管裂隙症候群や炎症性疾患による内耳瘻孔、迷路気腫などを診断することができ有用である。CT は手術を計画する際にも必須の検査であることから、外リンパ瘻を疑った場合にまず行うべき検査である。ただし、CT 上瘻孔があるように見えても、実際には薄い骨が覆っていて瘻孔がない場合や、undershoot artifact を迷路気腫と見間違ふことがあり得る¹⁵⁾ので、CT だけで診断せず、臨床症状や手術所見などから総合的に診断する必要がある。

また、外リンパ特異的タンパクである CTP (cochlin-tomoprotein) を高感度で測定する CTP 検査^{16~18)}は、中耳に漏出した数マイクロリットル程度の微量の外リンパ漏出を検出することができ有用である。ただし、外リンパの漏出が検出感度未満であったり、間歇的に漏出する外リンパ瘻、自然治癒した瘻孔で採取時に外リンパが漏出していない場合などは、検査が陰性となることがあるので注意が必要である。現在、ELISA 法による検出感度を飛躍的に向上させた新検査システムを開発しており、今後は診断能力の向上が予想される。

その他、純音聴力検査は繰り返し行うことで変動・進行する難聴を評価することができ有用である。また頭位眼振検査において、患側下頭位で眼振が見られることが多いとされている。さらに瘻孔検査や、音響刺激による Tullio 現象の確認は、

内耳瘻孔や上半規管裂隙症候群といった、いわゆる 3rd mobile window の疾患群において有用とすることがある。

VI. 病態生理からみた治療

外リンパ瘻の治療法は、保存的治療と手術治療の2つに分けられる。保存的治療を支持する考えとして、モルモットの正円窓に瘻孔を作成した所、10日以内に全例で瘻孔が自然閉鎖したとする報告があり、実際に安静のみで手術をせずに難聴、めまいが軽快・治癒する症例を度々経験すること。内耳窓+膜迷路の破綻によって不可逆の高度難聴が生じた場合は、手術を行っても難聴の改善は難しいと考えられること。さらにめまいは難聴の程度にかかわらず、手術を行わなくてもほとんどの症例で消失することなどが挙げられる。

一方、手術治療を支持する考えとして、高度難聴であっても手術治療で難聴が回復・治癒する症例が存在することや、保存治療を選択した結果、難聴が進行し聾に至る症例や長期間めまいが持続した症例など、瘻孔が自然閉鎖しなかったと考えられるケースがあることが挙げられる。明確な基準は存在しないが、2週間から1カ月以上外リンパの漏出が停止しない場合は、瘻孔の自然閉鎖傾向がないと判断し、手術を考慮して良いと考える。今まで、手術以外で外リンパの漏出を評価することは困難であったが、前述のCTP検査は外リンパの漏出を外来でも簡単に施行することができるので、今後有用な検査法となりうる。

また、保存的治療、手術治療いずれを選択した場合においても、ステロイドの使用は賛否が分かれている。瘻孔の自然閉鎖の妨げになるとしてステロイド使用に慎重な意見もあれば、内耳障害の治療や内耳保護効果により進行を予防するのに有用とする意見もあり確立されていない。今後、基礎研究および臨床研究によりステロイド使用の適否を検証する必要があると考えられる。

文 献

- 1) 外リンパ瘻の診断基準 平成2年度(案):厚生省特定

疾患急性高度難聴調査研究班平成2年度研究業績報告書, 20頁, 1990.

- 2) Minor LB: Superior canal dehiscence syndrome. *Am J Otol* 21: 9-19, 2000.
- 3) Lewis ML: Inner ear complications of stapes surgery. *Laryngoscope* 71: 377-384, 1961.
- 4) Crook JP: Congenital fistula in the stapedial footplate. *South Med J* 60: 1168-1170, 1967.
- 5) 小澤喜久子, 他: アブミ骨陥入が認められた外リンパ瘻例. *耳鼻臨床* 97: 399-404, 2004.
- 6) Fee GA: Traumatic perilymph fistulas. *Arch Otolaryngol* 88: 477-480, 1968.
- 7) Stroud MH, et al: Spontaneous perilymph fistulas. *Laryngoscope* 80: 479-487, 1970.
- 8) Minor LB: Labyrinthine fistulae; pathobiology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck* 11 (5): 340-346, 2003.
- 9) Simmons FB: The double membrane break syndrome in sudden hearing loss. *Laryngoscope* 89: 59-66, 1979.
- 10) Tasaki I, et al: Modification of cochlear microphonics and action potentials by KCL solution and by direct currents. *J Neurophysiol* 15: 497-512, 1952.
- 11) Nomura Y, et al: Otological significance of the round window. *Adv Otorhinolaryngol* 33: 1-162, 1984.
- 12) Nomura Y, et al: "Floating" labyrinth. Pathophysiology and treatment of perilymph fistula. *Acta Otolaryngol* 112: 186-191, 1992
- 13) 西岡出雄: 外リンパ瘻における可逆性急性高度感音難聴の発生機序に関する実験的研究—Aerolabyrinthの可能性について—. *日耳鼻* 89: 468-477, 1986.
- 14) 小林俊光, 他: 外リンパ瘻の実験的研究—鼓室階空気置換時の蝸牛機能—. *耳鼻臨床* 82(3): 441-448, 1989.
- 15) 新藤 晋, 他: 特集/耳鼻咽喉・頭頸部画像アトラス 外リンパ瘻. *JOHNS* 26 (3): 330-331, 2010.
- 16) Ikezono T, et al: The performance of Cochlin-tomoprotein detection test in the diagnosis of perilymphatic fistula. *Audiol Neurootol* 15 (3): 168-174, 2010.
- 17) Ikezono T, et al: CTP (Cochlin-tomoprotein) detection in the profuse fluid leakage (gusher) from cochleostomy. *Acta Otolaryngol* 130 (8): 881-887, 2010.
- 18) Ikezono T, et al: Cochlin-tomoprotein (CTP) detection test identifies traumatic perilymphatic fistula due to penetrating middle ear injury. *Acta Otolaryngol* 131 (9): 937-944, 2011.

Otoferlin 遺伝子変異が確認された小児難聴症例の検討

仲野 敦子^{*}、有本友季子^{*}、松永達雄^{**}、工藤 典代^{***}

^{*}千葉県こども病院 耳鼻咽喉科

^{**}国立病院機構東京医療センター 耳鼻咽喉科

^{***}千葉県立保健医療大学 衛生学部

Hearing impairments and otoferlin gene mutations in children
Pediatric hearing impairments and OTOF

Atsuko Nakano^{*}, Yukiko Arimoto^{*}, Tatsuo Matsunaga^{**}, Fumiyo Kudo^{***}

^{*}Division of Otolaryngology, Chiba Children's Hospital

^{**}Department of Otolaryngology, National Institute of Sensory Organs National Tokyo Medical Center

^{***}Division of Nutrition, Chiba Prefectural Healthcare College

The otoferlin (OTOF) gene is known to be involved in autosomal recessive hearing impairment. OTOF mutations are considered to be a major cause of inherited auditory neuropathy (AN).

A total of 4 children with hearing impairments who were suspected of having AN based on audiological findings and language development delays were studied. All 4 had abnormal auditory brain-stem response (ABR) and normal distortion product otoacoustic emissions (DPOAE), at least on one side. None had inner ear malformations nor other complications or risk factors for AN (e. g., hyperbilirubinemia). Mutations in the OTOF gene were detected in 3 of the 4 cases: compound heterozygous mutations in 1 case and only 1 mutant allele in 2 cases.

The case with the compound heterozygous mutations had passed the newborn-hearing screening test (NHS) and had normal DPOAE at the first test, but an abnormal DPOAE at 5 years of age. Another case passed the NHS using an auto-ABR in the left ear and referred in the right ear, and had normal DPOAE in the left ear and abnormal DPOAE in the right ear. Profound hearing loss with little benefit from use of hearing aids was present in 2 cases. Mild to moderate hearing loss with some benefit received from hearing aids in language acquisition was present in 1 case.

It could be very helpful to investigate mutations in the OTOF gene in order to diagnose AN. Furthermore, detection of mutations in the OTOF gene should lead to appropriate management (such as cochlear implants). However, the recent report also suggested that AN-related mutations in the OTOF have case-by-case differences and that some cases of undiagnosed AN may exist due to abnormal DPOAE. Children with AN should be correctly diagnosed and managed in order to mitigate language development delay.

Key words : auditory neuropathy, OTOF, DPOAE

和文キーワード : auditory neuropathy, OTOF, DPOAE

論文要旨

Auditory Neuropathy (AN) が疑われた難聴小児に対して、難聴遺伝子解析を行い、3症例にOTOF遺伝

子の変異を確認した。1症例は2アレルに、2症例は1アレルにのみOTOF遺伝子変異が同定されたが、3症例ともABRの結果とDPOAEの結果に乖離があり、言

語発達の面でも通常の内耳性難聴児とは異なる経過であった。3症例中1例は、新生児聴覚スクリーニング両側パスで、他の1例は一側要精査例であった。DPOAEは、初診時は正常でも徐々に異常となっている例や、初診時から一側は異常であった例も認められた。

新生児聴覚スクリーニングの普及により早期にANと診断される難聴児の経過は様々であり、DPOAEが異常となる例も確認され、遺伝子解析がAN診断の一助となる可能性があることが示唆された。

はじめに

1996年に純音聴力検査閾値に比べて語音弁別能が著しく悪く、DPOAEは正常で、ABRは無反応、画像上病変を認めない疾患がAuditory nerve disease、Auditory Neuropathy (AN)として報告された^{1),2)}。その後新生児聴覚スクリーニング (NHS) の普及により、NHSで見逃される難聴児としてABRは異常であるがDPOAEが正常パターンを示す症例がANとして注目された。最近それらの中には多彩な病態が含まれていることが確認され、Auditory Neuropathy Spectrum Disorder (ANSND) という概念が提唱されている³⁾。2003年にはANの原因遺伝子の一つとしてOtoferlin (OTOF) 遺伝子変異が同定されており、OTOF遺伝子変異による難聴症例は、内有毛細胞シナプスの障害による難聴で、内耳奇形を認めず、外有毛細胞機能、蝸牛神経機能は正常であるため人工内耳の効果があると報告されている^{4),5)}。

我々の施設で経過観察をしている難聴症例のうち、聴力像や経過よりANを疑い、難聴遺伝子解析においてGJB2遺伝子には変異を認めず、OTOF遺伝子に変異を認めた3症例の臨床経過を検討して報告する。

対 象

千葉県こども病院で経過観察している両側難聴症例の

うち、ABRで無反応あるいは高度難聴の所見を呈し、DPOAEが両側あるいは一側が正常で、側頭骨CTで異常を認めなかった5症例のうち難聴遺伝子解析を行った4症例を対象とした。OTOF遺伝子解析はDPOAEが両側異常の難聴症例でも臨床的にはANが疑われた症例にも施行したが、他の症例では変異が確認されなかったため、今回の対象からは除外した。

方 法

聴力は、2-3ヶ月毎に、年齢・発達に応じてBOA、COR、遊戯聴力検査を実施して経過観察を行った。ABR、ASSR、DPOAEは診断時に実施し、必要に応じて再検査を施行した。

難聴遺伝子解析は、GJB2遺伝子解析、ミトコンドリア遺伝子解析を直接シーケンス法により実施し、病的変異を認めなかった場合、疑われる難聴遺伝子解析を行っている。今回はANが疑われる症例でありOTOF遺伝子解析を実施した。OTOF遺伝子に関しては全エクソンとエクソン近傍のイントロン領域を直接シーケンス法で解析した。

なお、遺伝子解析に関しては千葉県こども病院倫理委員会で審査、承認されており、事前に保護者にインフォームドコンセントを行い、文書により同意を得て行った。

結 果

対象とした4症例中3症例にOTOF遺伝子変異を認めた。各症例の概要を表1にまとめた。4症例とも他の合併奇形や高ビリルビン血症等のリスクファクターのない児であった。NHSを受けていた2症例のうち1例は両側パスであり、1例は一側のみパスであった。4症例とも、DPOAEは初診時は両側あるいは一側で正常であったためにANを疑ったが、両側正常であった2例は経過観察中に施行した再検査で両側異常に変化していた。

表1 対象症例

症例	性別	初診時年齢	NHS	ABR (dBnHL)	DPOAE	純音聴力検査 (dB)	OTOF遺伝子解析結果
1	F	1y10m	両pass	両105無反応	正常→異常	右110 左105	変異あり (2アレル)
2	F	2y5m	未	両105無反応	右正常 左一部正常	右115 左105	変異あり (1アレル)
3	M	0y3m	右refer 左pass	両105無反応	右異常 左正常	40 (COR)	変異あり (1アレル)
4	F	1y7m	未	右105無反応 左70 (I波のみ)	正常→異常	右85 左108	変異なし

OTOF 遺伝子変異を認めた 3 症例について以下に提示する。

症例 1：初診時 1 歳 10 カ月女児

生育歴、既往歴、家族歴：特記すべきことなし

現病歴：NHS 両側パス（検査方法は不明）。生後 7 カ月頃音への反応が悪いことに気づき近医を受診し、ABR 両側無反応のため、人工内耳手術的に某大学病院に紹介となった。ASSR 検査は右 60 - 70dB、左 80 - 90dB で、中等度難聴の診断となり人工内耳適応とはならず補聴器装用開始となった。1 歳 10 カ月の時点で聴覚管理目的に当院へ紹介となった。

初診時検査結果：COR は条件付けができなかった。ABR 検査では両側 105dBnHL で V 波確認できず DPOAE は両側正常であった（図 1）。

経過：補聴器装用、聾学校での療育を開始するが、補聴器常時装用に至るまで 1 年以上を要した。聴力検査は音への反応が不良であり、COR の閾値は安定しなかった。6 歳時には純音聴力検査が可能となり検査上は補聴効果が見られているが、音声のみでの言語の聞き取り

は困難である（図 2）。DPOAE は徐々に変化し、3 歳 7 カ月の時点では 2 KHz 以上の高音域のみが正常反応で低音域は異常となり、5 歳 2 カ月以降は異常パターンとなっている。DPOAE はほぼ左右差なく同時に変化が見られた。OTOF 遺伝子解析にて 2 アレルにミスセンス変異が確認された。

症例 2：初診時 2 歳 4 カ月女児

生育歴、既往歴、家族歴：特記すべきことなし

現病歴：NHS は上手くできないとのことで中止されていた。（詳細は不明）1 歳半頃、音への反応の悪さと言葉の遅れに気づき、難聴の疑いにて当院を受診。初診時に有意語は見られなかった。

初診時検査結果：COR では反応がほとんど確認できなかった。ABR 検査では両側 105dBnHL で V 波確認できず、DPOAE は右正常、左は一部正常であった。

経過：補聴器装用でも補聴効果が見られず、COR の条件付けもなかなかできなかったが、5 歳頃より遊戯聴力検査が可能となった（図 3）。聴力検査上の装用閾値とは異なり音声の聞き取りは困難であった。OTOF 遺

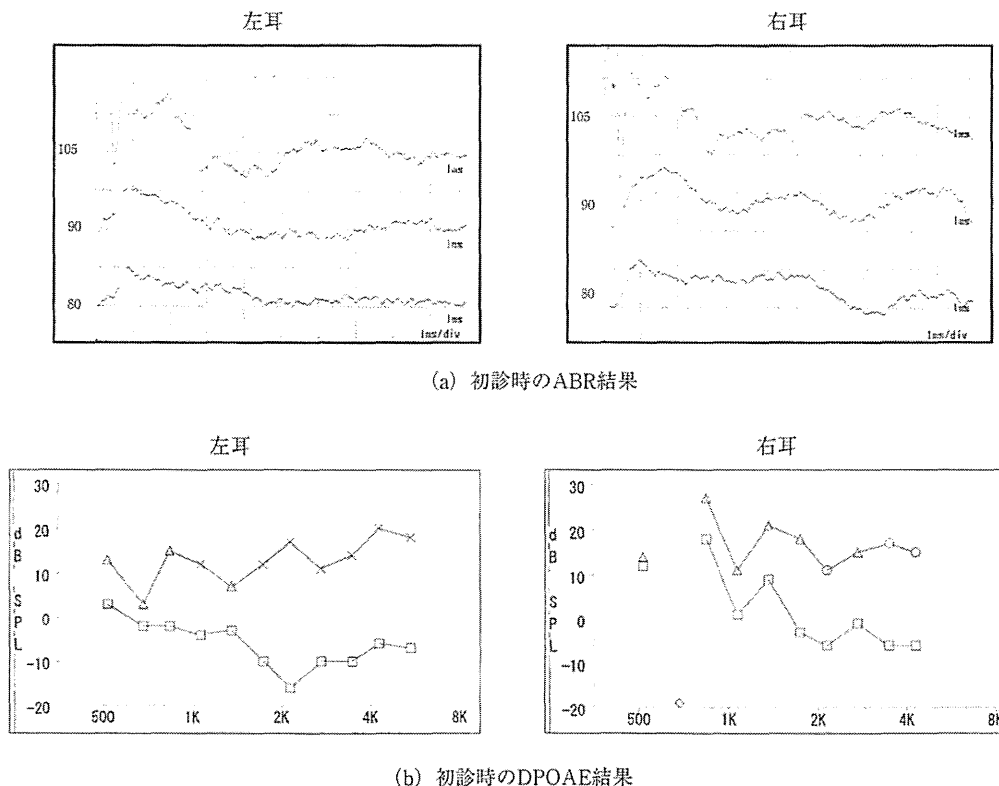


図 1 症例 1 の初診時検査結果

- (a) 初診時 ABR 検査結果：左右とも通常の I 波より潜時の短い位置に波形が見られるが、I、V 波は確認できなかった。
- (b) 初診時 DPOAE 検査結果：正常 DPOAE。

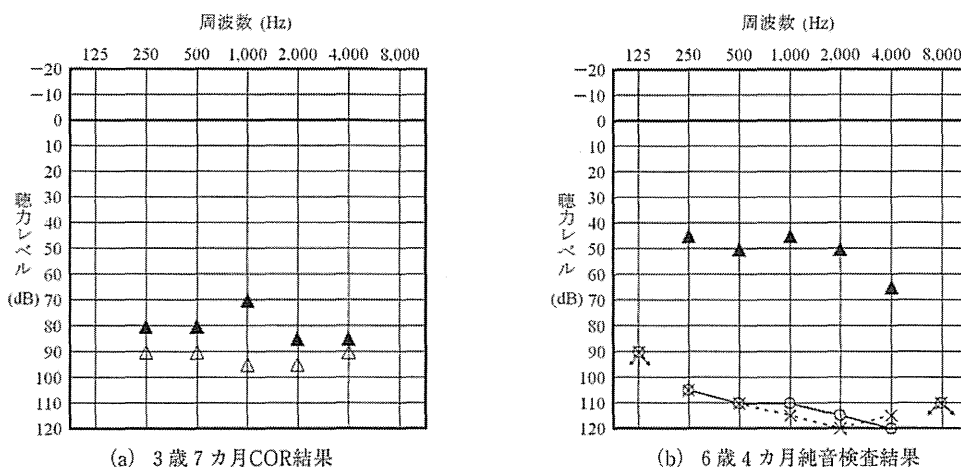


図2 症例1の聴力検査結果

- (a) 3歳7カ月時COR検査結果：音への反応はつきりせず、閾値も不安定。
- (b) 6歳4カ月時純音聴力検査結果：閾値安定するが、音声言語の聞き取りは極めて不良。

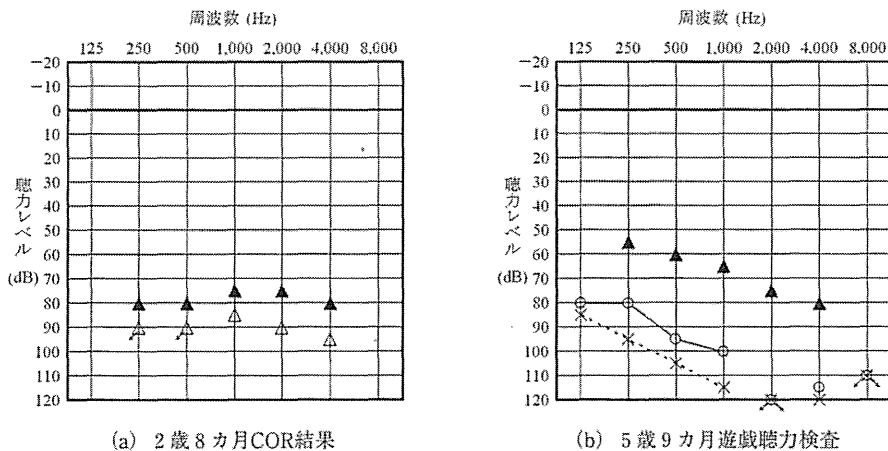


図3 症例2の聴力検査結果

- (a) 2歳8カ月時のCOR検査結果：初診時以降COR検査を反復したが、反応が一定せずに経過。
- (b) 5歳9カ月時の遊戯聴力検査結果。検査中、音への反応は確認できるが、日常生活での音声の聞き取りは困難。

伝子解析にて1アレルにミスセンス変異が確認された。現在補聴器を装着して聾学校通学中であるが、音声によるコミュニケーションは困難である。

症例3：初診時0歳3カ月男児

生育歴、既往歴、家族歴：特記すべきことなし

現病歴：自動ABRによるNHSで右側要精査のため精査目的に当院を受診。

初診時検査所見：ABR検査では両側105dBnHLでV波確認できず、両側難聴の診断となる。DPOAEは右一部正常、左は正常で、ASSRでは右90dB、左110dB、CORは40-50dBと、各検査結果に乖離を認めた。図4は1歳7カ月時の聴力検査結果である。

経過：補聴器装着、療育を開始し、徐々に音声の模倣が出現した。現在2歳6カ月であり、同程度の聴力の他の難聴児と比較すると言語発達はゆっくりで構音は不明瞭な部分も多いが、日常生活は音声によるコミュニケーションが可能となってきた。OTOF遺伝子解析では1アレルにミスセンス変異が確認された。

考 察

ANの中にはいくつかの疾患が含まれており、2008年にNHS 2008 ConferenceからANSDという疾患概念に基づいて、本疾患の乳幼児に対するidentificationとmanagementについてのガイドラインが提唱された³⁾。

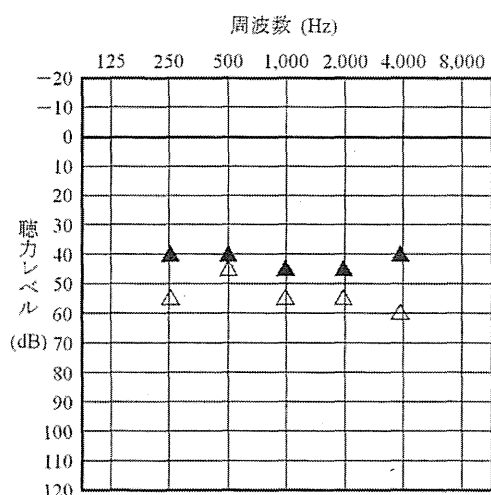


図4 症例3の1歳7カ月時のCOR検査結果

その中では、蝸牛外有毛細胞機能は正常で、聴神経の機能が異常であるものをANSDと呼び、OAEまたは蝸電図が正常あるいはほぼ正常で、ABRが異常のものと定義している。しかし、各症例の経過は様々であり、補聴器や人工内耳が有効な例も報告されている⁶⁾が、語音明瞭度が極端に悪い例も多く、補聴器装用による通常の補聴、療育では効果が十分でないことが多いとされている。OTOF 遺伝子変異による難聴症例は、人工内耳の効果があると報告されており^{4),5)}、ANが疑われた症例では治療方法の選択のためにも遺伝子検査は有用であると考えられる。

OTOF 遺伝子はotoferlin 蛋白をコードする遺伝子で、非症候性難聴の劣性遺伝子であり、ANの原因遺伝子の1つである。Otoferlinは蝸牛、前庭、脳に分布し、内耳毛細胞のシナプス小胞の膜融合と放出に関与していると考えられている⁷⁾。OTOF 遺伝子変異による難聴は、臨床的には先天性非症候性の高度難聴で外有毛細胞が正常であるためOAEは正常でありANと診断される。OTOF 遺伝子変異が確認された症例では、その病態から蝸牛神経には異常がなく、補聴器の効果が得られなかった場合でも人工内耳の効果が期待できると考えられる。しかし、今回の症例3や泰地らの報告でもOTOF 遺伝子変異による難聴例でも補聴器の有効症例が報告されており⁶⁾、すべてのOTOF 遺伝子変異難聴が人工内耳の適応ではないだろう。

Rodriguez-BallesterosらはOTOF 遺伝子解析を行い、289例の非症候性で原因不明の言語習得前難聴児中15例(5.2%)に、また多施設研究では非症候性で明らかな原

因のない難聴821例中31例(3.8%)にOTOF 遺伝子変異を確認している⁸⁾。人種による差はあるが、OTOF 遺伝子変異による難聴は、遺伝性難聴の中では、決して頻度の少ない疾患ではないと考えられている。

症例1は2アレルにOTOF 遺伝子変異が同定されたが、症例2、3は1アレルのみのOTOF 遺伝子変異であった。1アレルのみの変異ではOTOF 遺伝子変異が難聴の原因とは断定はできないが、今回の3症例は、ABRの結果とDPOAEの結果に乖離があり、通常の内耳性難聴児の検査所見、臨床経過とは異なる点が多く臨床的にはANと診断できると考えている。2症例の難聴の説明としては、1) 今回の遺伝子解析方法では検出できないプロモーター領域の変異やスプライシングに影響を与えるイントロンの変異、あるいは大規模な欠失/重複がある可能性、2) OTOF 遺伝子産物であるOtoferlin 蛋白と共同して作用する他の蛋白質の遺伝子に変異がある可能性、3) 症例で見つかったOTOF 遺伝子変異の他に難聴の原因があり、今回見つかったOTOF 遺伝子変異は偶然保因者であった可能性等が考えられる。しかし、症例2、3ともに臨床所見からはANと診断されるため、何らかのOTOF 遺伝子変異が関与が強く疑われ、3)の可能性は低いと考えられた。

ABRが異常でOAEが正常であるANは、外有毛細胞機能は正常である難聴であり、内耳毛細胞の異常、内耳毛細胞と樹状突起のシナプスの異常、らせん神経節の異常、第VIII脳神経の異常、あるいはこれらの組み合わせ等が考えられる。OTOF 遺伝子変異による難聴の場合は、内耳毛細胞のシナプス障害であるが、Rodriguez-BallesterosらはOTOF 遺伝子変異が確認された難聴41例中TEOAE検査を施行した34例中6例はTEOAEが異常であったと報告している⁸⁾。OAEの消失に関しては、補聴器装用による外有毛細胞の障害などの環境要因や遺伝的要因が考えられているが、その機序は不明である。今回の症例でも、症例1では初診時に正常であったDPOAEが徐々に異常となっており、症例2も新生児期あるいは乳児期に検査していれば両側正常だった可能性があり、検査時にDPOAEが異常であり通常の内耳性難聴のパターンを示す症例の中にも当初はANのパターンを示していた症例が隠れている可能性が示唆された。

難聴児のうちANの比率は乳幼児では10-15.4%、聾学校在籍中の小児では1.6-4%と報告されている^{9),10)}。乳幼児では高ビリルビン血症等一過性のANが含まれているために頻度が高くなっている可能性と、経過中にOAEが消失するためにANと診断されない児が多くな

っているために、頻度に差が生じていると考えられる。

今回の症例は難聴診断当初、正確な聴力閾値の把握に苦慮した。ABR、ASSR、DPOAEに乖離を認めただけではなく、聴性行動上も通常の内耳性難聴児とは異なる経過であった。音への反応が極めて不明瞭であり、CORの条件付けが困難であった。症例1、2では遊戯聴力検査が可能になるまでの期間は、聴力検査時には集中できず、補聴器を装用しても日常生活上も音への反応は極めて不良であった。現在まで3症例には明らかな発達障害は確認されず、これは他の内耳性難聴児と異なるANの特徴であると推測された。ANでは、ASSRが実際の聴力に近い値を示すことも多いとの報告もある⁶⁾が今回の症例では一致しておらず、正確な聴力像は他覚的聴力検査所見と、日常生活の聴性行動の観察から総合的な評価が必要であると考えられた。

まとめ

臨床所見よりANが疑われた難聴児4症例でOTOT遺伝子解析を行い、3症例で変異を認めた。1症例は2アレルに、2症例は1アレルのみの変異が確認された。3症例とも、各検査所見に乖離を認めていたが、臨床経過はやや異なっていた。

NHSの普及により早期にANと診断される難聴児が増加すると考えられたが、臨床経過は様々であること、遺伝子解析が診断の一助となる可能性があること、診断時期によりANと診断されなかった難聴児の中にもANと診断される児と同様の臨床経過を取る児が含まれている可能性があることが示唆された。

本論文は平成21年度厚生労働科学研究 感覚器障害研究事業「日本人小児難聴におけるAuditory Neuropathyの診療指針の確立（主任研究者：松永達雄）」による研究成果である。また、要旨は第20回日本耳科学会学術講演会（松山市）において発表した。

参考文献

1) Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al.: Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol*. 1996; 25 (4): 233-238.
2) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al.: Auditory

neuropathy. *Brain*. 1996 Jun; 119 (Pt 3): 741-753.
3) Hayes D: Guidelines for identification and management of infants and young children with auditory neuropathy spectrum disorder. 2008: pp.1-41.
4) Rodriguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martin Y, et al.: Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the Otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat*. 2003 Dec; 22 (6): 451-456.
5) 大原卓哉, 泰地秀信, 守本倫子, 他: OTOF 遺伝子変異を認める Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における人工内耳装用効果. *Audiology Japan* 54 (4): 289-294, 2011.
6) 泰地秀信, 守本倫子, 松永達雄: Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における ASSR 閾値. *Audiology Japan* 53 (1): 76-83, 2010.
7) Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, et al.: A mutation in OTOF, encoding Otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 1999 Apr; 21 (4): 363-369.
8) Rodriguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, et al.: A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the Otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mutat*. 2008 Jun; 29 (6): 823-831.
9) Kirkim G, Serbetcioglu B, Erdag TK, et al.: The frequency of auditory neuropathy detected by universal newborn hearing screening program. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Oct 72 (10): 1461-1469.
10) Sanyelbhaa Talaat H, Kabel AH, Samy H, et al.: Prevalence of auditory neuropathy (AN) among infants and young children with severe to profound hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Jul 73 (7): 937-939.

論文受付 23年5月25日
論文受理 23年10月15日

別刷請求先: 〒266-0007 千葉市緑区辺田町579-1
千葉県こども病院 耳鼻咽喉科 仲野 敦子