

2013/7028A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）

前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく
新診断基準作成に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 喜多村 健

平成26（2014）年 3月

目 次

I. 平成 25 年度前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく 新診断基準作成に関する研究班班員名簿	1
II. 総括研究報告 前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく 新診断基準作成に関する研究	3
喜多村 健 (東京医科歯科大)	
(資料) 「前庭水管拡大症に関する二次調査」調査用紙	
(資料) セミナー開催	
III. 班会議報告	11
IV. 分担研究報告	13
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	35
VI. 研究成果の刊行物・別刷	43

I. 平成25年度前庭水管拡大症の臨床所見と
遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成
に関する研究班班員名簿

平成25年度前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成
に関する研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	喜多村 健	東京医科歯科大学 耳鼻咽喉科学	教 授
分担研究者	小川 郁	慶應義塾大学 耳鼻咽喉科	教 授
	中島 務	名古屋大学 耳鼻咽喉科	教 授
	宇佐美 真一	信州大学 耳鼻咽喉科	教 授
	岡本 牧人	北里大学 耳鼻咽喉科	教 授
	暁 清文	愛媛大学 耳鼻咽喉科	教 授
	福田 諭	北海道大学 耳鼻咽喉科	教 授
	佐藤 宏昭	岩手医科大学 耳鼻咽喉科	教 授
	山嵜 達也	東京大学 耳鼻咽喉科	教 授
	福島 邦博	岡山大学 耳鼻咽喉科	講 師
	原 晃	筑波大学 耳鼻咽喉科	教 授
	横山 徹爾	国立保健医療科学院生涯健康研究部	教 授
研究協力者	野口 佳裕	東京医科歯科大学 耳鼻咽喉科学 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 Tel: 03-5803-5308 Fax: 03-3813-2134 E-Mail: noguchi.oto@tmd.ac.jp	講 師
経理事務担当者	鈴木 亜耶	東京医科歯科大学 研究・産学連携推進機構事務部研究推進掛 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 Tel: 03-5803-5872 Fax: 03-5803-0179 E-Mail: ayasuzuki.adm@cmn.tmd.ac.jp	職 員

Ⅱ. 総括研究報告

前庭水管拡大症に関する全国調査の検討

分担研究者 喜多村 健 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 野口 佳裕 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 伊藤 卓 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 川島 慶之 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 西尾 綾子 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 本田 圭司 (東京医科歯科大学耳鼻咽喉科)

研究要旨

前庭水管拡大症に関する調査研究と遺伝学的検査を行った。調査研究は、分担研究者を含む全国調査であり 377 例 (男性 157 例、女性 215 例、不明 5 例) が集積され臨床データを解析した。その結果、女性にやや多く、10 歳未満で 87%が発症し、90%が難聴を主訴とし、難聴の予後は 58%で悪化・変動した。しかし、BOR/BO 症候群では 5 例中 1 例のみで難聴の進行が見られた。遺伝子解析では、*SLC26A4* 変異は非症候群性前庭水管拡大症の約 80%、Pendred 症候群の約 90%に同定され、多くの前庭水管拡大症は *SLC26A4* が関与していた。

A 研究目的

本研究の目的は、前庭水管拡大症の多様な臨床所見と原因遺伝子に基づき、亜分類を含む新しい診断基準の作成である。この新分類により、それぞれの症例に応じた聴平衡覚障害進行の予後に関するカウンセリングを可能とする。

B 研究方法および倫理面への配慮

本研究の目的を達成するために、前庭水管拡大症に関する調査研究と遺伝学的検査を行った。調査研究は、分担研究者を含む全国調査であり、疾患、遺伝学的検査、臨床所見に関する 3 項目により構成した。疾患に関しては、遺伝形式、合併症の有無などを調査し、非症候群性遺伝性難聴 (優性、劣性、孤発)、Pendred 症候群、BOR/BO 症候群、遠位尿細管性アシドーシス、これらに属さない症候群性難聴に分類し、国立保健医療科学院所属の分担研究者が中心になって、本疾患の受療者数ならびに罹患者数を推計した。また、遺伝学的検査が施行されている症例については原因遺伝子を調査し、前記疾患分類の情報として活用した。臨床所見に関しては、(1) 臨床症状 (難聴の進行や変動の有無、めまいの性質や頻度、症状悪化時の誘因の有無など)、(2) 検査所見 (経時的なオージオグラムと眼振所見、温度眼振検査所見など)、(3)

CT における前庭水管中間径、(4) 治療内容を調査する。調査対象は、大学附属病院、耳鼻咽喉科研修認定施設とした。

遺伝学的検査に関しては、検査に対して書面による同意が得られた症例を対象に行った。末梢血液 10ml から DNA を抽出し、ターゲットとする遺伝子の翻訳領域とエキソン・イントロン境界を PCR 法により増幅した。得られた PCR 産物を直接シークエンス法により解析した。ターゲットとする遺伝子は、*SLC26A4* (DFNB4/Pendred 症候群の原因遺伝子)、*EYA1*、*SIX1* (BOR/BO 症候群の原因遺伝子)、*ATP6V1B1*、*ATP6VOA4* (遠位尿細管性アシドーシスの原因遺伝子) とした。これらの調査研究から、前庭水管拡大症に占める各原因遺伝子別の疾患の頻度、各疾患の臨床所見の特徴を明らかとし、亜分類を含めた前庭水管拡大症の新しい診断基準の作成を目標とした。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対しては人権擁護上の配慮を行い、研究により研究対象者が受ける不利益、危険性について説明と同意を行った。疫学・臨床研究は、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) に基づいたものである。また、申請者が所属する研究機

関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、所属施設の倫理審査委員会に研究施行の承認を新たに取得した。ヒト遺伝子解析に関しては、申請者の所属施設の倫理審査委員会より、研究内容についてはすでに承認を得ていたが、全国調査については、新たに申請し承認を得た。対象者からは、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、平成17年6月改正）に基づいた書面による同意を得た。

C 結果ならびに考察

全国調査で377例が集積された。性別は男性157例、女性215例、不明5例であり、発症年齢は0歳から60代に及んだが87%は10歳未満であった。主訴(重複あり)は、難聴が90%と最も多く、めまい8%、言語発達遅滞7%、耳鳴3%、その他の順であった。難聴は全例に認められ、93%は両側性であったが8%は片側性であった。家族歴は、あり89例(24%)、なし243例(64%)であった。発症前の状況として、感冒様症状を19例(377例中5%)、頭部外傷を19例(377例中5%)に認めた。自覚症状として、難聴の変動・悪化を220例(375例中58%)、回転性めまいを118例(291例中41%)、浮動性めまいを70例(291例中24%)に認めた。症候群として、甲状腺腫を伴いPendred症候群が疑われる53例、BOR症候群5例、遠位尿細管性アシドーシス4例、CHARGE症候群2例、Beckwith-Wiedmann症候群1例、6番染色体異常1例が前庭水管拡大を随伴していた。152例に副腎皮質ステロイド、102例にATP製剤、105例にビタミンB12製剤、32例にイソソルビド、27例に高気圧酸素治療が行われ、人工内耳手術は82例に施行されていた。難聴の経過は、悪化133例(375例中35%)、改善15例(4%)、反復・変動87例(23%)、不変131例(35%)、その他9例(2%)であった。*SLC26A4*変異は非症候群性前庭水管拡大症の約80%、Pendred症候群の約90%に同定され、多くの前庭水管拡大症は*SLC26A4*が関与していた。今回の調査ではPendred症候群以外の症候群性前庭水管拡大症は少数であり、多くの症例の臨床症状は*SLC26A4*変異による可能性が推測された。

D 結論

- ① 全国の651対象施設に一次調査用紙を送付し、502施設(77.1%)から回収し、二次調査では、377例(男性157例、女性215例、不明5例)が集積され、臨床データを解析した。
- ② 女性にやや多く、10歳未満で87%が発症し、90%が難聴を主訴とし、難聴の予後は58%で悪化・変動する。しかし、BOR/BO症候群では5例中1例のみで難聴の進行が見られた。
- ③ *SLC26A4*変異は非症候群性前庭水管拡大症の約80%、Pendred症候群の約90%に同定され、多くの前庭水管拡大症は*SLC26A4*が関与していた。今回の調査ではPendred症候群以外の症候群性前庭水管拡大症は少数であった。

E 健康危険情報

なし

F 研究発表

論文発表

1. Kimura Y, Kubo S, Koda H, Shigemoto K, Sawabe M, Kitamura K. RNA analysis of inner ear cells from formalin fixed paraffin embedded (FFPE) archival human temporal bone section using laser microdissection. A technical report. *Hear Res* 302:26-31, 2013
2. Nishio A, Noguchi Y, Sato T, Naruse T, Kimura A, Takagi A, Kitamura K. A *DFNA5* Mutation Found in Japanese Families with Autosomal Dominant Hereditary Hearing Loss. *Ann Hum Genet*(in press)
3. 本田圭司、野口佳裕、加藤智史、奥野秀次、喜多村 健。網羅的解析により診断された耳小骨奇形を合併したミトコンドリア3243変異例。 *Otol Jpn* 23:227-32, 2013
4. 野口佳裕、伊藤卓、川島慶之、西尾綾子、本田圭司、喜多村 健。前庭水管拡大症を伴う*SLC26A4*、*ATP6V1B1*、*SIX1*変異例の聴平衡覚所見の検討。 *Equilibrium Res* 72:97-106, 2013

学会発表

1. 野口佳裕, 西尾綾子, 武田憲昭, 島田 亜紀, 千田いづみ, 喜多村 健: 常染色体優性遺伝形式の Auditory neuropathy spectrum disorder の 1 家系. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2013 年 5 月 15 日～18 日 札幌
2. 喜多村 健: メニエール病の予後-30 年以上経過観察した症例の検討から-. 第 10 回東京メニエール病カンファレンス 2013 年 7 月 13 日 東京
3. 喜多村 健, 渡邊勲, 角卓郎, 角田篤信, 西尾綾子, 小松崎篤: 東京都地方部会元部会長 渡邊 勲東京医科歯科大学名誉教授が 10 年以上経過観察したメニエール病の縦断的研究. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会例会第 200 回学術講演会 2013 年 7 月 20 日 東京
4. 野口佳裕, 高橋正時, 吉本亮一, 本田圭司, 川島慶之, 喜多村 健: 前庭水管拡大症に関する全国調査の検討. 第 23 回日本耳科学会総会学術講演会 2013 年 11 月 24～26 日 宮崎

G 知的財産権の出願・登録状況

なし

2013年7月吉日

耳鼻咽喉科、頭頸部外科 責任者様

厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業
(感覚器障害分野)

研究課題名：前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成

主任研究者 喜多村 健

(東京医科歯科大学・耳鼻咽喉科学)

「前庭水管拡大症に関する二次調査」ご協力のお願い

拝啓

仲夏の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

先般、厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業(感覚器障害分野)「前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成」につきまして、「前庭水管拡大症数の全国一次調査」に関する貴診療科のご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にもかかわらずご協力をいただき誠にありがとうございました。その後、二次調査をご依頼させていただきましたが、未だご回答をいただいております。

重ねてのお願いで誠に恐縮でございますが、過去5年間(2007年1月1日～2011年12月31日)の貴診療科における該当疾患患者につきまして、個人調査票にご記入いただき、2013年8月末日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。

また、匿名化のために、貴院のカルテ番号は個人票には記載せず、同封の【二次調査個人票の調査対象者番号とカルテ番号対応表】にご記入いただき、個人票には“調査対象者番号”をご記入くださいますようお願いいたします。なお、お手数ですが、対応表は貴院にて2014年3月末日まで保管いただきますようお願い申し上げます。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただいております。

先生方には多大なご負担をおかけすることとなり、誠に恐縮でございますが、ご協力くださいますようお願い申し上げます。また、行き違いでご発送ずみの際は、なにとぞご容赦いただければと存じます。なお、本調査は東京医科歯科大学の倫理委員会の承認を得て実施しています。この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

敬具

東京医科歯科大学医歯学総合研究科・耳鼻咽喉科学

喜多村 健

電話：03-5803-5303

FAX：03-5803-0146

Email：kitamura.oto@tmd.ac.jp

野口 佳裕

電話：03-5308-5308

FAX：03-3813-2134

Email：noguchi.oto@tmd.ac.jp

前庭水管拡大症の診断基準

難聴を認め、CT（MRI）にて前庭水管（内リンパ管）の

1. 中間部位のサイズが 1.5mm 以上

あるいは

2. 開口部が 2mm 以上

前庭水管拡大症は以下のような疾患（症候群）などに認められるとされています。

- ・ 非症候群性劣性遺伝性難聴（DFNB4）
- ・ Pendred 症候群
- ・ 鰓弓耳腎症候群（Branchio-Oto-Renal 症候群）
- ・ 鰓弓耳症候群（Branchio-Oto 症候群）
- ・ Waardenburg 症候群
- ・ CHARGE 症候群

二次調査個人票の対象者番号とカルテ番号対応表（前庭水管拡大症）

	調査対象者番号	カルテ番号	氏名
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			

貴院にて2014年3月末日まで保管してください。

酒井 修 教授特別講演会

下記の通りボストン大学より酒井修先生をお招きして特別講演会を行います。多数の御来聴を歓迎致します。

記

演 題 : Imaging of penetrating injuries in head and neck:
Current practice at a level I trauma center in the US

講 師 : ボストン大学メディカルセンター放射線科

教授 酒井 修 先生

日 時 : 平成25年7月17日(水) 18:00~19:00

場 所 : 大学院講義室1 (M&Dタワー 21F)

講演要旨 :

酒井教授は、1998年に渡米されてから、ボストン大学神経放射線科フェロー、同大学放射線科准教授、同大学放射線科頭頸部放射線診断主任、同大学放射線科神経放射線主任を経て、2009年より放射線科教授に就任された米国を代表する神経放射線科医師で、多数の著書があります。

今回は、頭頸部穿通外傷について、豊富なご経験から御講演頂きます。本外傷の多くは複数の器官損傷を伴い、血管損傷は約25%に見られ、内頸動脈、鎖骨下動脈損傷は致死的外傷となります。しかし、その臨床的評価は困難なため外科的または放射線学的診断を要します。従来血管損傷の画像診断は血管造影が第一選択でしたが、現在は多検出器列CTにより迅速に非侵襲的に高画質なCT angiography、多断面再構成が得られ、有用な検査法として確立されてます。御講演では、米国レベルI外傷センターでの頭頸部穿通外傷の診断アプローチ、代表的な画像所見、合併症を紹介して頂きます。

連 絡 先 : 耳鼻咽喉科学 喜多村健 (内線 5303)

Ⅲ. 班會議報告

平成 25 年度第 1 回厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業
【前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成】
研究報告班会議プログラム

日時：2013 年 11 月 25 日 日曜日 13 時 15 分～13 時 30 分
場所：宮崎シーガイアコンベンションセンター 会議室 5 (4F マーブル)

挨拶 研究代表者 喜多村 健 (東京医科歯科大学)
調査・研究の進行状況、および報告について (東京医科歯科大学)

平成 25 年度第 2 回厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業
【前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成】
研究報告班会議プログラム

日時：2014 年 2 月 8 日 土曜日
急性高度難聴に関する調査研究報告発表会終了次第
場所：慶應義塾大学病院 総合医科学研究棟 (リサーチパーク)
1 階ラウンジ (ガラス張りの建物)

プログラム内容：
14：30～ (10 分程度) 研究総括 (喜多村 健)

IV. 分担研究報告

前庭水管拡大症の臨床所見と遺伝子変異解析に基づく新診断基準作成

分担研究者 小川 郁 (慶應義塾大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 神崎 晶 (慶應義塾大学耳鼻咽喉科)
共同研究者 渡部高久 (慶應義塾大学耳鼻咽喉科)

研究目的

前庭水管拡大症について遺伝形式、合併症の有無を調査し、非症候群性遺伝性難聴(優性、劣性、孤発)、Pendred 症候群、BOR/BO 症候群、遠位尿細管性アシドーシスと、これらに属さない症候群性難聴に分類して、各疾患の臨床像を明らかにする。

研究方法

登録した症例を対象として研究班で作成した臨床調査個人票を用いてアンケート調査を施行する。その結果から(1)臨床症状(難聴の進行や変動の有無、めまいの性質や頻度、症状悪化時の誘因の有無、(2)検査所見(経時的なオーディオグラムと眼振所見、温度眼振検査所見、(3)CTにおける前庭水管中間径、(4)治療内容などの調査を行う。

研究成果

当大学付属病院およびその関連施設も含めて引き続き症例の検索を行った。多施設から登録された47例の前庭水管拡大症の臨床像について解析した。その結果、*SLC26A4* 変異の有無と前庭水管の形態との間に関連を認めたが、前庭水管の形態と聴力像との間には相関はなかった。引き続きデータの解析を続ける。

業績

Okamoto Y, Mutai H, Nakano A, Arimoto Y, Sugiuchi T, Masuda S, Morimoto N, Sakamoto H, Ogahara N, Takagi A, Taiji

H, Kaga K, Ogawa K, Matsunaga T. Subgroups of enlarged vestibular aqueduct in relation to *SLC26A4* mutations and hearing loss. *Laryngoscope*. 2013 Sep 18. doi: 10.1002/lary.24368. [Epub ahead of print]

Mizutani K, Michikawa T, Saito H, Okamoto Y, Enomoto C, Takebayashi T, Ogawa K, Nishiwaki Y. Age-related hearing loss and the factors determining continued usage of hearing aids among elderly community-dwelling residents. *PLoS One*. 2013 Sep 23;8(9):e73622.

Sano H, Okamoto M, Ohhashi K, Ino T, Iwasaki S, Ogawa K. Self-reported symptoms in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013 Oct;34(8):1405-10.

Takiguchi Y, Sun GW, Ogawa K, Matsunaga T. Long-lasting changes in the cochlear K⁺ recycling structures after acute energy failure. *Neurosci Res*. 2013; 77(1-2):33-41.

Watabe T, Matsunaga T, Namba K, Mutai H, Inoue Y, Ogawa K. Moderate hearing loss associated with a novel *KCNQ4* non-truncating mutation located near the N-terminus of the pore helix. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 432(3):475-9.

低音障害型感音難聴に内リンパ水腫を伴った SLC26A4 遺伝子変異症例

分担研究者	中島 務 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者	吉田 忠雄 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者	曾根 三千彦 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者	寺西 正明 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者	加藤 健 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者	大竹 宏直 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者	加藤 正大 (名古屋大学耳鼻咽喉科)
共同研究者	鈴木 淳志 (名古屋第一赤十字病院耳鼻咽喉科)
共同研究者	長縄 慎二 (名古屋大学放射線科)

研究要旨

SLC26A4 は Pendrin 蛋白質をコードする遺伝子で、前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴 (Nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: NSEVA) や、Pendred 症候群 (PDS) の原因遺伝子である。*SLC26A4* の遺伝子変異は、人種により頻度の高い遺伝子変異が異なっており、日本人では c. 2168A > G (p. H723R) がもっとも高頻度で認められるが、c. 1105A>G (p. K369E) は現在までに日本人家系では報告が少なく比較的珍しい遺伝子変異である。今回 K369E ヘテロ接合体遺伝子変異保因者において低音障害型感音難聴を認め、内耳造影 MRI にて内リンパ水腫を認めた症例を報告する。

研究目的

SLC26A4 の聴力は高音ほど難聴が強く、若年者で変動しながら進行する聴力型を示すことが多いが、本症例では異なり、低音域を中心とした感音難聴を示した症例を経験し、内リンパ水腫があるか画像評価を行ったので報告する。

研究方法および倫理面への配慮

遺伝子検査は医療保険の適応範囲内で Invader 法 (Abe S, et al. *Genet Test* 2007, Usami S, et al. *PLoS One* 2012) による 10 遺伝子 46 変異のスクリーニング解析を行った。この遺伝子検査以外の WFS1 遺伝子を含む遺伝子については検査を希望されなかった。難聴の遺伝子検査は名古屋大学医学部の倫理委員会で承認されている。

研究結果

13 歳女兒。小学生の健診で難聴を指摘された。中学生の健診でも難聴を指摘されたため遺伝子検査を希望し当院受診した。自覚的には中学生になってから聴力低下、出生時には特に異常はなく、他の既往歴やムン

プス感染の既往もなかった。顕微鏡観察下で鼓膜の異常も認めず、甲状腺の腫脹もなかった。家族歴は父親の低音障害型感音難聴 (Fig. 1A)、叔母と祖父が難聴で補聴器装用している。母方の親族には難聴者はいなかった。聴力検査では両側対称性の低音障害型感音難聴を示した (Fig. 1B)。また DPOAE では右低音域で反応が悪く、左耳では無反応であった。遺伝子検査では *SLC26A4* 遺伝子変異の c. 1105A>G (K369E) ヘテロ接合性変異を認めた。また、父親を含む血縁者からは遺伝子検査の同意は得られなかった。PDS の可能性があるため画像検査を行ったが、CT では前庭水管の拡大や内耳奇形は認めなかった。またガドリニウム静注 4 時間後の MRI にて右蝸牛に軽度の内リンパ水腫、左前庭に著明な内リンパ水腫を認めた。右前庭、左蝸牛には内リンパ水腫を認めなかった。 (Fig. 2)

考察

今回我々は低音障害型感音難聴を示した *SLC26A4* 遺伝子変異 c. 1105A>G (p. K369E) 陽性例を初めて報告した。遺伝性難聴にお

けるオーディオグラムの聴力型に関する研究はその遺伝性を推定する上で役に立ってきた。両側難聴で左右のオーディオグラムが一致しているものを左右対称性オーディオグラムと呼び、難聴の原因に遺伝性素因が関与していることを示す所見と考えられている。また家系内に難聴者がいる場合、そのオーディオグラムの相似性は遺伝性難聴の大きな特徴とされ、家系内難聴者のオーディオグラムを重ね合わせて検討することにより、家系内難聴者オーディオグラムの三原則すなわち非交叉の原則、一致の原則、分離の原則を認めるとき遺伝性難聴と推定される。本症例においても父親と本人のオーディオグラムはこの三原則であるオーディオグラムの非交叉（オーディオグラムを重ね合わせると交叉する部分がない）を満たしており遺伝性難聴に特徴的であると言える。前庭水管拡大症においては聴力に左右差を認める場合が多いが今回の症例では前庭水管拡大症の特徴的とは言えないものであった。

SLC26A4 遺伝子変異のうち K369E や H723R を含む 10 種類の遺伝子変異の細胞局在を調べた結果、K369E と C565Y は Wild type と同様に細胞膜に局在し、その他の 8 種類は細胞質に局在するとの報告もある (Ishihara K, et al. *Hear Res* 2010)。従って K369E 遺伝子変異による表現型は他の遺伝子変異と比較して形態的、病態的に比較的軽度となると考えられる。本症例の c.1105A>G (p.K369E) ヘテロ接合性変異では表現型として前庭水管拡大を伴わない低音障害型難聴を示す可能性があると考えられた。他の PDS 遺伝子異常による難聴では低音域の気骨導差を認める場合が多いが、本症例でこれを認めないのは前庭水管拡大がないためと考えられる。*SLC26A4* 遺伝子変異、*GJB2* 遺伝子変異、ミトコンドリア遺伝子変異等によるオーディオグラムは高音障害型や皿形を呈し、進行性または変動性を示す場合が多い。*WFS1* 遺伝子変異を原因遺伝子とする Wolfram 症候群では低音障害型感音難聴示す例があるが、遺伝性難聴では低音障害型感音難聴を示す例は少ない。また前庭水管拡大は内リンパ水腫の存在を示唆するものであるが、今回の症例では前庭

水管拡大はないのにも関わらず内耳に内リンパ水腫を認め、症状との関連が示唆された。以上から本症例においては難聴のメカニズムが他の PDS 遺伝子異常によるものと異なる可能性もあると思われた。

結論

今回我々は *SLC26A4* 遺伝子変異のうちでは比較的稀な K369E ヘテロ接合体遺伝子変異を有し、表現型として前庭水管拡大のない低音障害型感音難聴を示した症例を経験した。急性低音障害型感音難聴と同様に蝸牛および前庭に内リンパ水腫を認め、その病態と関連のある可能性が示唆された。

健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

1. Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using invader assay.
Abe S, Yamaguchi T, Usami S.
Genet Test, 11: 333-40, 2007.
2. Simultaneous screening of multiple mutations by invader assay improves molecular diagnosis of hereditary hearing loss: a multicenter study.
Usami S, Nishio SY, Nagano M, Abe S, Yamaguchi T, Consortium DGS.
PLoS One, 7: e31276, 2012.
3. Salicylate restores transport function and anion exchanger activity of missense pendrin mutations. Ishihara K, Okuyama S, Kumano S, Iida K, Hamana H, Murakoshi M, Kobayashi T, Usami S, Ikeda K, Haga Y, Tsumoto K, Nakamura H, Hirasawa N, Wada H.
Hear Res, 270: 110-8, 2010.

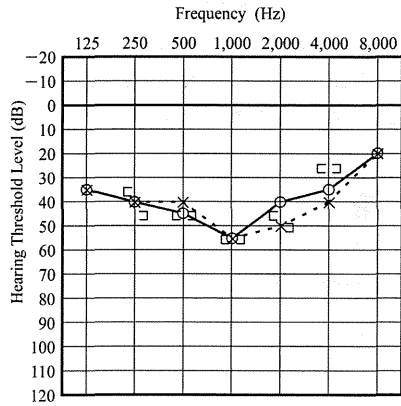


Fig1A.父親のオージオグラム 両側対称性の低音障害型感音難聴を認める。

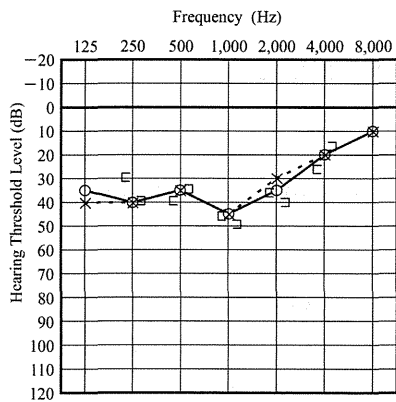
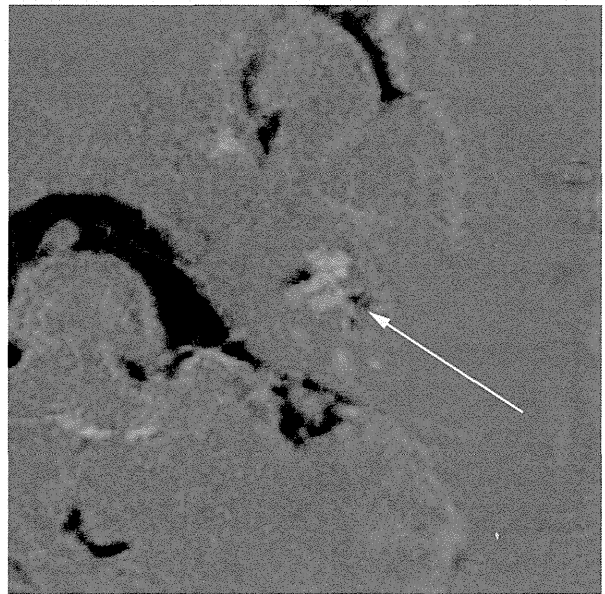


Fig1B.本症例のオージオグラム 父親と比べやや軽度の両側対称性の低音障害型感音難聴を認める。



A



B

Fig2. ガドリニウム静注4時間後内耳MRI

A.右蝸牛に軽度の内リンパ水腫(矢印)、
B.左前庭に著明な内リンパ水腫を認める。
(長い矢印)

前庭水管拡大症の長期聴力経過に関する研究

分担研究者 岡本 牧人（北里大学耳鼻咽喉科）
共同研究者 大橋 健太郎、牧 敦子、岡本 旅人、渡辺 裕之、
佐野 肇（北里大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

前庭水管拡大症を長期間追跡すると、難聴、めまい発作を繰り返し、聴力は進行悪化する。悪化の原因・誘因は頭部打撲のこともあるが、不明の方が多い。

悪化時、ステロイドが有効なことが多いが長期では反応が悪くなる。

A. 研究目的

前庭水管拡大症の耳科的特徴は、感音難聴とめまいおよびその反復である。急性増悪は頭部衝撃によるとの報告もあるが、必ずしも原因・誘因が明らかでないこともある。本年度は長期フォロー例について聴力の推移を検討した。

B. 研究方法および倫理面への配慮

北里大学病院耳鼻咽喉科難聴外来において長期間フォローアップされている前庭水管拡大症の聴力推移について検討した。

過去の聴力検査と診療記録をレトロスペクティブに検討した。データは匿名化し、個人が特定できないようにした。本研究について倫理委員会への申請はしていない。

C. 研究結果

症例 1

2006年（3歳）、めまいで小児科を受診し、入院。左難聴があり、耳鼻科へ診療依頼あり。鼓膜正常、ABRで右10dB、左80dBであった。CT、MRIで前庭水管拡大症と診断。その後、健側の右聴力も悪化とめまい発作を繰り返す。2010年には一時スケールアウトとなり、最終的には70dBまで回復した。現在まで10回の発作を繰り返し、最終聴力は左右とも約80dBである。（図1）10回の発作のうち、一回の交通事故を含み3回の頭部打撲（図1 ↑）があったが、そのほかは誘因不明であった。

症例 2

1995年両側難聴で初診（8歳）。先天性耳ろう孔と滲出性中耳炎を合併していた。中耳炎治癒後も難聴が残存し、感音難聴と診

断した。当初、右の難聴発作とめまいをくりかえしていたが、2008年ころより左の難聴発作が主体となった。聴力悪化時、ステロイドが有効であった。2008年、2012年にはデカドロンの鼓室内注入も行った。現在まで両側約70dBで維持されている。2012年CT検査で前庭水管拡大症が確認された。

本症例も難聴やめまいの誘因は不明である。（図2）

症例 3

1974年難聴と甲状腺腫で初診（13歳）。右60dB、左78dBであった。家族歴に母親に同様の症状あり。母親は両側ろうであった。20歳ころまで比較的頻繁にめまいおよび難聴発作をくりかえした。最近は数年に一度の小さな発作である。最終聴力は右103dB、左95dBであった。補聴器でコミュニケーションが可能な状況である。（図3）発作の誘因は不明であった。

D. 考察

3例の観察期間は7年から39年である。この間めまいおよび難聴の発作を繰り返した。しかし、1症例の数回の発作を除き、とくに頭部打撲などの誘因は無かった。悪化時、多くの場合、ステロイド治療が有効であったが、ときに反応が悪く、難聴が進行した状態で固定する時があった。現在のところいずれも補聴器でコミュニケーションが可能で、人工内耳に至った症例はいない。

E. 結論

前庭水管拡大症を長期間追跡すると、難聴、めまい発作を繰り返し、聴力は進行悪