

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、ステロイドが有効ことが多いが長期では反応が悪くなる。

F. 健康危険情報

特になし

G 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

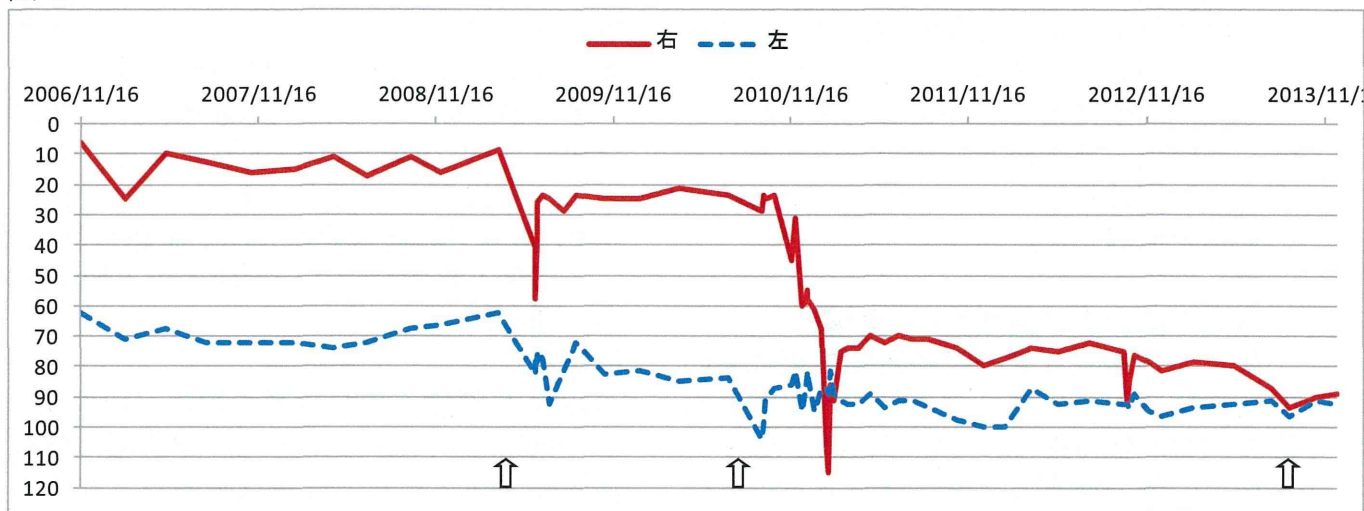


図 2

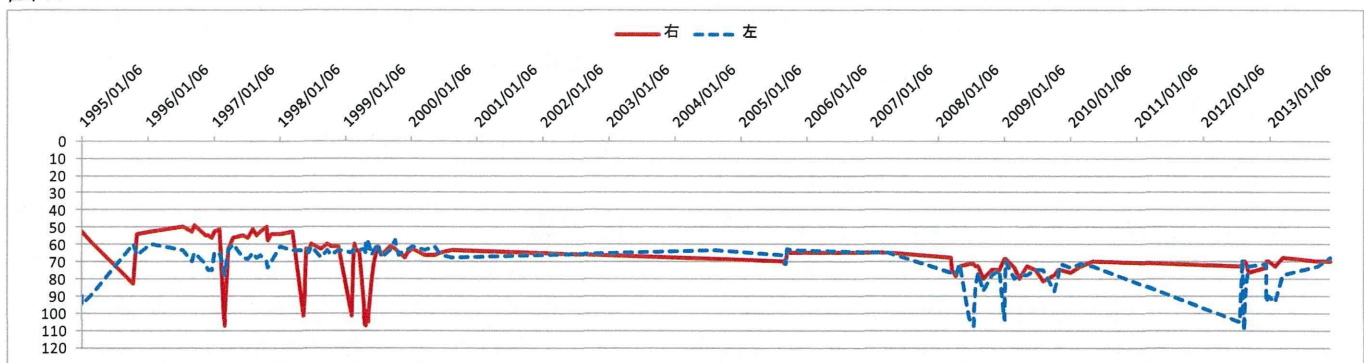
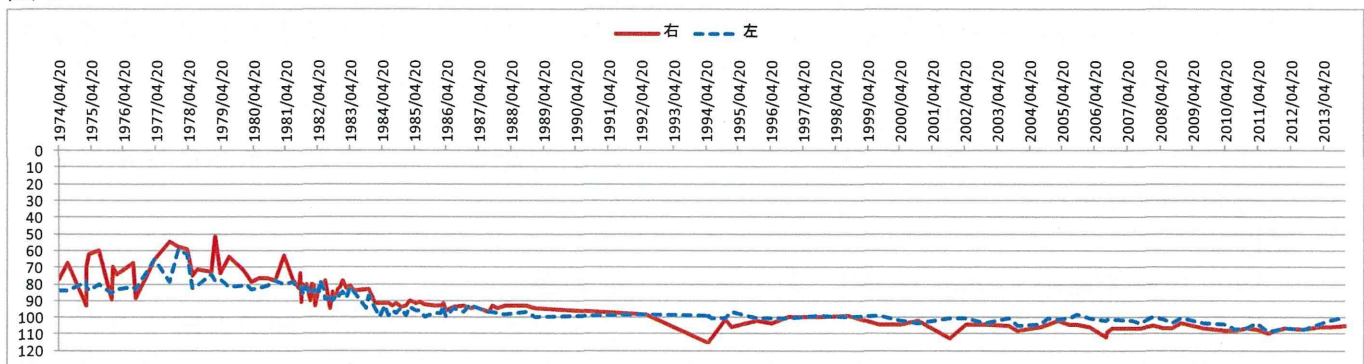


図 3



甲状腺亜全摘術を行った家族性 Pendred 症候群の 1 例

分担研究者 暁 清文（愛媛大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）
共同研究者 羽藤 直人（愛媛大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）
共同研究者 岡田 昌浩（愛媛大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）
共同研究者 高木 太郎（愛媛大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野）

研究要旨

家族性 Pendred 症候群の 1 例に対し甲状腺亜全摘術を行った。症例は 27 歳の女性で、小児期より徐々に難聴が進行し聾となった。このため平成 19 年に当科で右人工内耳埋め込み術を施行した。遺伝子検査で SLC26A4/PDS 遺伝子の H723R ホモ接合変異を認めた。甲状腺腫は経過観察していたが、次第に気管圧迫症状が出現した。このため本人の強い希望で平成 25 年 11 月 26 日、甲状腺亜全摘術を施行した。兄や弟にも前庭水管拡大に伴う高度難聴があり人工内耳埋め込み術を施行したが、甲状腺腫の合併はなかった。

A. 研究目的

前庭水管拡大症は、先天的な前庭水管拡大のため髄液圧の変化が直接内耳に伝わる疾患であり、急激な内耳圧変化が膜迷路の破裂を招き、難聴・めまいをきたす。通常、出生時の聴力はほぼ正常だが、その後、膜迷路破裂が起こるたびに聴力は次第に悪化する。頭部打撲や激しい運動が契機となって難聴が進行する場合もある。膜迷路破裂時には、しばしば高度の眼振を伴うめまいをきたす。難聴・めまいは特に頭位を下にする競技や、連続して頭部を回転する競技で起こりやすい。CT画像上、内リンパ嚢と前庭水管の著明な拡大が見られるので診断は容易である。Pendred症候群は前庭水管拡大症に甲状腺腫を合併したもので、現在のところ、SLC26A4/PDS遺伝子の接合変異が本症の原因と報告されている。

前庭水管拡大症は内耳奇形を伴う先天性難聴の中でも頻度の高い疾患であるが、その発症頻度や症状、経過などの詳細については明らかではない点が多い。今回、前庭水管拡大症の臨床症状を呈し、画像検査で前庭水管拡大を認め、甲状腺腫の合併もみられた典型的なPendred症候群経験したので報告する。

B. 研究方法および倫理面への配慮

平成 25 年 1 月から平成 25 年 12 月までの間に、前庭水管拡大症疑いで当院を受診し

た患者は今回の 1 名のみであった。本例は画像検査で Pendred 症候群と診断し、人工内耳埋め込み術を施行、経過をみていた症例である。本例の難聴・めまいの発症契機、付随した自覚症状、既往歴、家族歴などを聴取し、さらに聴覚・平衡機能検査、CT・MRI 検査、超音波検査、遺伝子検査などを施行した。今回、甲状腺腫による気管圧迫症状の軽減を目的に手術的治療を行った。

なお既往歴聴取にあたっては、患者の倫理面に配慮し慎重に施行した。

C. 結果

患者は 27 歳の女性で、小児期より両耳の難聴があったが、徐々に進行してきた。初診時の聴力は図 1 のオーディオグラムに示すように両耳とも聾であった。画像検査（CT および MRI）で前庭水管の拡大がみられ（図 2、3）、また CT 像で（図 4）甲状腺腫の合併も確認された。甲状腺腫は 3cm 大の結節が多発していたこと、増大傾向のないことから腺腫様甲状腺腫が疑われた。

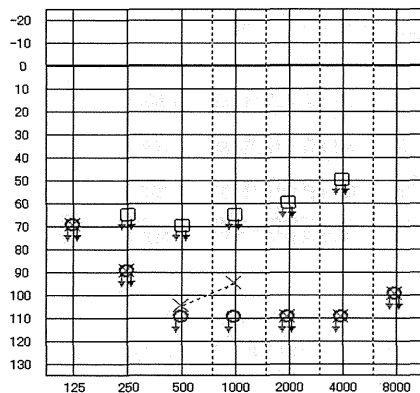


図1 初診時聴力図

外来にて経過観察を行っていたが、次第に難聴が進行し、補聴器の装用効果が認められなくなった。このため平成19年2月27日、右耳に人工内耳埋め込み術を施行した。術後経過は良好で、現在では人工内耳を使用すれば日常会話に不自由はなくなっている。

術後5年目の平成24年に頭部外傷を受けた際、めまいが出現したが、近くの病院に入院して治療を受け、数日でめまいは消失した。

その後、甲状腺腫に増大傾向はなかったが、気管圧迫症状が気になるようになり、本人の強い希望で、平成25年11月、甲状腺全摘術を施行した。その結果、病理学的には腺腫様甲状腺腫であり、悪性所見は認められなかった。

本例に遺伝子検査を行ったところ、SLC26A4/PDS 遺伝子の H723R ホモ接合変異が認められたことから Pendred 症候群と診断した。なお本症例の兄や弟にも前庭水管拡大症があり、また兄はネフローゼ症候群、弟は気管支喘息の合併症がある。本例と同様、兄や弟にも SLC26A4/PDS 遺伝子変異をみとめ、さらに弟には Mitochondria 遺伝子 3243A→G 変異も認められた。兄は21歳時に、弟は13歳時に人工内耳埋め込み術を施行し、現在は日常会話に支障はない状態となっている。なお、両親の遺伝子検索も行われ、母、父それぞれに SLC26A4/PDS 遺伝子の H723R ヘテロ接合変異が認められた。

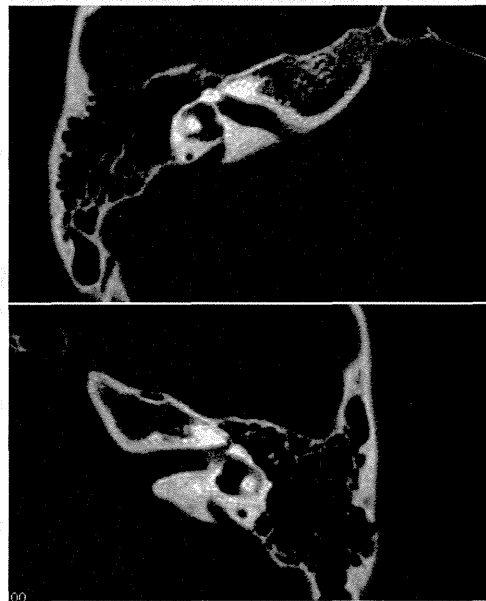


図2 CT画像：両耳とも前庭水管の拡大を認める。上図：右耳、下図：左耳



図3 MRI画像：両側の前庭水管の拡大を認める。



図4 頸部CT画像：甲状腺腫により気管が圧排されている。

D. 考察

Pendred 症候群は前庭水管の拡大とヨード輸送異常に伴う二次性甲状腺腫をきたす疾患であり、常染色体劣性遺伝することが知られている。発症は7番染色体にある SLC26A4/PDS 遺伝子変異により、内耳や甲

甲状腺に分布するペンドリンという蛋白が正常に作られないことが関係する¹⁾。ペンドリンは陰イオンの輸送体であり²⁾、甲状腺では甲状腺濾胞細胞の濾胞面に発現してヨードイオンの輸送に関与している。Pendred症候群では、このメカニズムに異常が生じ甲状腺腫が形成されると考えられている。

今回の症例は、前庭水管拡大に伴う難聴、めまいの症状があり、甲状腺腫も合併していた。家族歴があり、SLC26A4/PDS 遺伝子変異も認められたことから、典型的なPendred症候群と考えられた。

甲状腺腫はPendred症候群の約75%に合併するとされている。そのうち、約40%は小児期後期から思春期に認められ、その他も成人するまでには認められるようになる³⁾。今回の症例でも思春期より甲状腺腫は認められていた。急速な増大は認めなかったものの、気管の圧迫症状があり、本人の希望もあって、手術加療（甲状腺全摘）を行うことになった。術後、病理学的検査を実施したが、悪性所見は認められなかった。

E 結論

腺腫様甲状腺腫に対し、甲状腺手術を行った家族性Pendred症候群例について報告した。本例は画像検査で両側の前庭水管拡大が認められ、典型的なPendred症候群の症状をきたしていた。両耳の感音難聴は高度であり、人工内耳埋め込み術を施行した。現在、人工内耳を使用すれば日常会話に不自由はなくなった。

1) Everett LA, Glaser B, Beck JC, et al : Pendred syndrome is caused by mutation in a putative sulphate transporter gene (PDS). Nat Genet 17: 411-422, 1997.

2) Scott DA, Wang R, Kreman HV, et al : The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transporter protein. Nat Gene 21: 440-443, 1999.

3) Reardon, et al : Pendred syndrome 100 years of underascertainment. QJM 90: 443-447, 1997.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

CHARGE 症候群、BOR 症候群における前庭水管径の計測

分担研究者 福田 諭（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野）
共同研究者 藤原 圭志（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野）
共同研究者 森田 真也（北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野）

研究要旨

前庭水管拡大症は最も頻度の高い内耳奇形の一つであり、そのうち大部分は *SLC26A4* 変異による Pendred 症候群に伴うものとされているが、CHARGE 症候群、Branchio-Oto-Renal (BOR) 症候群、Waardenburg 症候群、遠位尿細管性アシドーシスなどの症候群でも認められることがあるとされる。今回我々は当科を受診した CHARGE 症候群、BOR 症候群の前庭水管径を計測した。

研究目的

当科における CHARGE 症候群、BOR 症候群における前庭水管拡大症の有無を調べる。

研究方法および倫理面への配慮

対象は 2002 年から 2013 年までに当科を受診した CHARGE 症候群、BOR 症候群のうち側頭骨 CT にて前庭水管径の測定が可能であった各 2 症例、合計 4 症例である。Madden[1]ら、Vijayasankaran[2]らの報告に従い前庭水管開口部と中間部位のサイズを測定し、中間径 1.5mm 以上、もしくは開口部 2.0mm 以上で前庭水管拡大症と診断した。これらの症例は、当院小児科や他院にて確定診断となり当科へ紹介となった症例で、当科では遺伝子検査は施行していない。

研究結果

1. CHARGE 症候群

対象症例は 5 歳男性、25 歳女性の 2 症例である。それぞれ 5 歳、14 歳時に撮像された側頭骨 CT にて前庭水管径を測定した。

症例 1：両側とも前庭水管は CT 上、同定できなかった。両側の半規管低形成、左蝸牛の回転不足を認めた。プレイオージオで右 47.5dB の伝音難聴、左 75.0dB の感音難聴との結果であり、両側に BAHA を装用し、言語訓練などを行っている。

症例 2：両側とも前庭水管は CT 上、同定できなかった。両側とも半規管低形成を認めたが、蝸牛には明らかな異常は指摘されなかった。聴力は純音聴力検査で両側ともスケールアウトであるが、人工内耳の希望な

く補聴器装用で経過観察中である。

2. BOR 症候群

対象症例は 1 歳女性、19 歳男性の 2 症例である。それぞれ 3 ヶ月、10 歳時に撮像された側頭骨 CT にて前庭水管径を測定した。

症例 3：前庭水管径は右開口部 2.6mm、中間部 1.4mm、左開口部 2.0mm、中間部 1.3mm と両側の前庭水管拡大を認めた。その他、画像上明らかな中耳・内耳奇形は認められなかった。ABR による推定聴力は右 30dB、左 30dB であり、正常聴力と推定された。今後さらに精査を進めていく予定である。

症例 4：前庭水管径は右開口部 0.8mm、中間部 0.8mm、左開口部 0.8mm、中間部 0.7mm と両側とも前庭水管拡大は認められなかった。その他、両側の耳小骨連鎖異常、蝸牛の回転不足を認めた。純音聴力検査で右 63.8dB、左 37.5dB の両混合性難聴を認めた。

考察

今回の検討において前庭水管の拡大を認めたのは BOR 症候群の 1 例 2 耳であった。文献的には CHARGE 症候群と BOR 症候群の前庭水管拡大症の合併率はそれぞれ 6.7-20%、28-34% と報告されている。今回、CHARGE 症候群の 2 例 4 耳において前庭水管は同定されなかった。安達[3]は、CHARGE 症候群 15 例 30 耳において前庭水管の異常は 9 耳 30% で認められたが、欠損が 7 耳 23%、拡大が 2 耳 7% と欠損の方が拡大よりも頻度の高い異常であると報告している。また、CHARGE 症候群の 2 症例は、CHARGE 症候群に

特徴的な所見で診断基準の大症状の1つでもある、両側半規管低形成を認めた。今回、前庭水管拡大を認めた BOR 症候群の1例は ABR の結果からは正常聴力と推定された。前庭水管の拡大と聴力の異常には相関がないとする報告がいくつか認められるが、今回の症例もそれに矛盾しない結果であった。難聴の原因としては膜迷路の異常などが推測される。

結論

今回の検討では BOR 症候群の1例にのみ両側性の前庭水管拡大を認めた。しかし、本症例の ABR での推定聴力は正常と考えられ、過去の報告と同様に前庭水管拡大と感音難聴は必ずしも一致しておこるものではないという結果であった。両症候群ともさらなる症例の集積を加え、検討していく必要がある。

参考文献

- [1] Madden et al. Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otol Neurotol* 24:625-632, 2003
- [2] Vijayasekaran et al. When is the vestibular aqueduct enlarged? A statistical analysis of the normative distribution of vestibular aqueduct size. *Am J Neuroradiol* 28:1133-1138, 2007
- [3] 安達のどか CHARGE 症候群 *ENTONI* 138:58-64, 2012

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

前庭水管拡大症の臨床像に関する研究

分担研究者 山嵜達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科

研究要旨

前庭水管拡大を含む内耳奇形の小児例の人工内耳手術での gusher を見たところ、蝸牛正常な前庭水管拡大症での gusher 例はなく、蝸牛不全分離の併発例でのみみられた。また common cavity でも見られた。CT 画像上での検討では前庭水管の太さは gusher とは関与せず、内耳道の大きさ、蝸牛軸の有無が関与していた。人工内耳手術を行った前庭水管拡大症を含む先天性高度難聴 89 例 (20-97 カ月齢) の前庭機能を評価したところ、回転検査では 20% (84 人中 16 人)、温度眼振検査では 41% (75 人中 31 人)、VEMP 検査では 42% (62 人中 26 人) に異常がみられた。いずれかの検査で異常のみみられた小児では正常例に比べ定額と独歩が有意に遅れ、すべてに異常が見られた場合はその遅れはより顕著であった。なお今年度も前庭水管拡大症経過観察中で採血未施行の症例と新規受診症例に対して遺伝子検査の同意を得て DNA サンプルを採取し、遺伝子変異の解析を行った。

研究目的

前庭水管拡大症例の画像所見、遺伝子検査所見と臨床症状を比較し、その臨床像を明らかにする事を目的とする。

研究方法および倫理面への配慮

前庭水管拡大症の通常臨床の一環として撮影した側頭骨CT画像および脳MRI画像の解析を行い、蝸牛、前庭の奇形の程度と前庭水管拡大の程度を調べた。人工内耳埋め込み術を施行した症例ではgusherの有無と術後成績を調べ、同時に前庭水管拡大を含む内耳奇形の小児例の人工内耳手術でのgusherの頻度と奇形の種類の関係を調べた。また、人工内耳手術を行った前庭水管拡大症を含む先天性高度難聴89例(20-97カ月齢)の前庭機能を、回転検査、温度眼振検査、VEMP検査で調べ、体平衡の発達との関係を調べた。

遺伝子検査は経過観察中で採血未施行の症例および新規受診症例で遺伝子検査の同意を得たものに対して施行した。解析遺伝子は網羅的に行うように東京大学医学部倫理委員会に申請し、また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、ATP6V0A4 (遠位尿細管性アシドーシスの原因遺伝子) の変異についても解析した。

研究結果

前庭水管拡大を含む内耳奇形の小児例の人工内耳手術でのgusherの頻度を調べたところ、蝸牛正常な前庭水管拡大症でのgusher例はなく、蝸牛不全分離の併発例でのみみられた。またcommon cavityでも見られた。CT画像上での検討では前庭水管の太さはgusherとは関与せず、内耳道の大きさ、蝸牛軸の有無が関与していた。人工内耳手術を行った前庭水管拡大症を含む先天性高度難聴89例(20-97カ月齢)の前庭機能では、回転検査で20%(84人中16人)、温度眼振検査で41%(75人中31人)、VEMP検査で42%(62人中26人)に異常がみられた。いずれかの検査で異常のみみられた小児では正常例に比べ定額と独歩が有意に遅れ、すべてに異常が見られた場合は顕著であった。

遺伝子変異については新たに SLC26A4 遺伝子異常例を見出したが、新規変異は見つからなかった。

考察

前庭水管拡大症に対する人工内耳手術ではgusherも起こると言われているが、多くは蝸牛不全分離で起こるとされている。今回の結果はそれを裏付けた。また蝸牛軸の低形成や内耳道の拡大がgusherの予測因子として重要なことも判明した。この結果は人工内耳手術前の準備やICに重要な情報といえる。

小児の体平衡の発達には前庭機能が重要なことは知られているが、これまで多数例での詳細な検討はほとんどなかった。今回の検討では前庭、半規管機能のどちらも影響しうるということが判明し、これは新たな知見である。また障害の部位と程度が高度なほど影響の度合いが大きいことが判明し、従来臨床上の印象として考えられていたことを確認できたことになる。このような体平衡の遅い小児では単に発達障害と誤診されることも多く、難聴の存在を疑うことが重要といえる。

結論

蝸牛正常な前庭水管拡大症での gusher 例はなく、蝸牛不全分離の併発例でのみみられた。前庭水管の太さは gusher とは関与せず、内耳道の大きさ、蝸牛軸の有無が関与していた。先天性高度難聴 89 例の前庭機能を評価したところ、回転検査では 20%、温度眼振検査では 41%、VEMP 検査では 42% に異常がみられ、いずれかの検査で異常のみられた小児では正常例に比べ定額と独歩が有意に遅れ、すべてに異常が見られた場合はその遅れはより顕著であった。

健康危険情報

特になし

研究発表

学会発表

第 58 回日本聴覚医学会 2013.10.24-25 松本

「GJB2 と SLC26A4 の複合ヘテロ遺伝子変異が見出された先天性難聴の一家系」

坂田阿希、熊川孝三、阿部聡子、宇佐美真一、山嵜達也

「当科における Neural Response Telemetry データの検討」

赤松裕介、尾形エリカ、樫尾明憲、狩野章太郎、柿木章伸、岩崎真一、廣田栄子、山嵜達也

「高音漸傾型感音難聴に対しハイブリッド

型人工内耳埋め込みを行った 1 例」

尾形エリカ、赤松裕介、狩野章太郎、樫尾明憲、柿木章伸、岩崎真一、山嵜達也

第 23 回日本耳科学会 2013.11.24-26 宮崎

「内耳奇形症例における人工内耳埋め込み術中の gusher の予測」

鴨頭輝、狩野章太郎、樫尾明憲、坂本幸士、柿木章伸、岩崎真一、山嵜達也

「人工内耳埋め込み術を施行した Common Cavity の 5 症例」

五十嵐一紀、星雄二郎、樫尾明憲、狩野章太郎、尾形エリカ、赤松裕介、山嵜達也

「高音急墜型感音難聴の純音聴力閾値と語音聴取能との関係」

狩野章太郎、宇佐美真一、熊川孝三、高橋晴雄、東野哲也、内藤泰、土井勝美、伊藤健、鈴木光也、坂田英明、工穰、岩崎聡、柿木章伸、山嵜達也

第 58 回日本音声言語医学会 2013.10.17-18 高知

「人工内耳装用者の単音節聴取能の検討—小児例における検査音源別の分析—」赤松裕介、尾形エリカ、今川博、廣田栄子、山嵜達也

論文発表

今井直子、熊川孝三、安達のどか、浅沼聡、大橋博文、坂田英明、山嵜達也、宇佐美真一：JB2 変異例における進行性難聴の特徴と遺伝子型の検討。小児耳 34 (3) : 352-359. 2013

Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta. Auris Nasus Larynx. 2013;40: 510-513.

○Inoue A, Iwasaki S, Ushio M, Chihara Y, Fujimoto C, Egami N, Yamasoba T. Effect of Vestibular Dysfunction on the Development of Gross Motor Function in Children with Profound Hearing Loss. Audiology and Neurootology 2013;18:143-151.

知的財産権の出願・登録状況

なし

「遺伝カウンセリング後に人工内耳埋め込み術を施行した前庭水管拡大症小児2例」

研究分担者 佐藤 宏昭 岩手医科大学耳鼻咽喉科教授

研究要旨

一側及び両側原因不明難聴の遺伝子解析症例 38 例のうち、聴器 CT で前庭水管拡大を認められた例は 5 例で、4 例に SLC26A4 変異が同定された。このうち 2 例に対し、遺伝カウンセリングを行った後に H25 年度内に人工内耳埋め込み術を施行した。1 例は新生児聴覚スクリーニングで難聴発見され、1 歳 10 ヶ月時手術施行し、現在発語も増えて経過は順調である。1 例はスクリーニングパス例で、3 歳 5 ヶ月時情緒行動問題あり精査、難聴発見され 4 歳 9 ヶ月時手術施行した。術後半年経過し音の弁別可能だが言葉の聞き取りはまだ困難である。

A. 研究目的

前庭水管拡大症は、その難聴の変動性、進行性が特徴的な疾患である。近年、新生児聴覚スクリーニング(以下、NHS)の普及に伴い、パス例の難聴児が時に問題となるが、本疾患はそのような難聴を呈することがある代表的な疾患であるため注意が必要である。

遺伝学的には SLC26A4、EYA1、SIX1 などの原因遺伝子が知られており、その同定は前庭水管拡大を有する患者の予後推測、合併症予測や、人工内耳などの治療法選択に役立つようなカウンセリングに有用である。

今回我々は、H25年度内に遺伝子検査を施行した後に人工内耳手術を施行した、小児2例について報告する。

B. 研究方法

平成25年1月から同12月までの間に人工内耳埋め込み術を施行した前庭水管拡大例は2例であった。この2例はいずれもNHSを受けており、1例はリファーマーから0歳時に難聴精査のため紹介となった。もう1例はパスしており、3歳時に行動・情緒面異常から難聴が発見された。ABR、CORなどの聴覚検査、発達・心理検査、聴器CT、遺伝学的検査を施行した。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査にあたっては当院倫理委員会の承認のもとに行った。採血の際は匿名化を行い、個人情報保護に配慮した。研究対象者に対しては人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意についてインフォー

ムド・コンセントを行った。

C. 研究結果

【症例1】2歳4ヵ月女児。

39週0日、正常分娩で市内産婦人科医院にて出生。AP8/9、3495g。生後1週間後及び1ヵ月後にNHS(機器不明)を施行、両側リファーマーのため盛岡市立病院耳鼻いんこう科を紹介初診となった。家族歴では両親は健聴、姉(5歳、NHS未施行)にその後難聴判明、本児同様に前庭水管拡大を認めている。

生後1ヵ月11日目、初診。ABRで両側105 dBと高度難聴を認めた。生後8ヵ月より両側補聴器装用を開始した。音への気づきがあるなど補聴効果はある程度認められるも、難聴の程度は重度と考えられた。

臍帯サイトメガロは陰性。聴器CTで両側前庭水管拡大を認めた。同時期に姉にも両側中等度難聴、前庭水管拡大の診断。1歳1ヵ月時、岩手医科大学臨床遺伝科へ遺伝学的検査目的に紹介。

遺伝子検査ではSLC26A4遺伝子、T410M, H723R複合ヘテロ変異が同定。難聴の原因遺伝子であると考えられたため、カウンセリングでは予後推測や遺伝形式の説明と共に、人工内耳の情報提供を行った。その後家族の希望あり、岩手医科大学耳鼻咽喉科で1歳11ヵ月時に左人工内耳埋め込み術を施行した。

術後6ヵ月現在、会話音域平均装用閾値は4分法にて41.3 dB。発達検査では新版K式(CA2:5)にて言語性DQ67、全領域DQ100と言語面ではややほかに比べ遅れがあるものの、言葉の模倣が盛んで、伸びが見られている。

【症例2】5歳3ヵ月男児

3歳5ヵ月時、情緒行動面精査目的で市の総合審査受診。この時言語発達遅滞あり、難聴精査で盛岡市立病院紹介となった。発語は3歳7ヵ月時で数語のみであった。

周産期では36週6日、2374 g で出生。NHSでは両側パス（機器不明）。

CORでは軽～中等度難聴の所見、初回ABRは入眠せず不可であった。3ヵ月後CORを再検したところ80 dBで反応不良にてABRを施行、右105 dB、左90 dBであった。4歳～補聴器装用、療育を開始した。

臍帯サイトメガロは陰性、聴器CTで両側前庭水管拡大を認め、遺伝学的検査目的に岩手医大臨床遺伝科紹介となった。

遺伝学的検査ではSLC26A4遺伝子、T723Rをヘテロで同定。この結果の解釈を説明したうえで、現時点では臨床的に前庭水管拡大症による難聴を考えると、人工内耳の情報提供を行った。

補聴効果は認められるものの、聴力検査から重度難聴が考えられるため、家族の希望あり岩手医科大学耳鼻咽喉科で4歳時、左人工内耳埋め込み術を施行した。術後1ヵ月後の装用閾値は会話音域四分法にて35 dB、術後半年現在、音のon-offは可能だが、初めて聞く言葉の聞き取りにはまだ難がある状況である。

D. 考察

両側難聴及び前庭水管拡大を認め、遺伝子検査でSLC26A4変異を同定し、カウンセリングの後に人工内耳手術を施行した小児2例を経験した。

【遺伝子検査の有用性について】前庭水管拡大症のうち、SLC26A4変異によるものは、臨床的に難聴の変動性、進行性が特徴的である。また約70%にめまい発作が知られている。内耳性難聴であるため、人工内耳の有用性が報告されていることも、カウンセリングに重要な情報である。今回の小児2症例では、本遺伝子変異の同定によって、特に治療法選択に有用であったと思われる。また症例2はNHSパス例であるが、遺伝子検査によって本疾患の進行性が説明でき、両親の疑問が解決し有用であった。

【NHSパス例について】NHSの導入によっ

て先天性難聴児の早期発見が進んでいるが、それと同時に、NHSパスにも関わらず後に難聴が見つかるケースの報告が後を絶たない。このようなパス例に難聴が見つかる場合、療育開始が却って遅れるという報告もある¹⁾。本疾患は遅発性、進行性難聴を認めるため、NHSパス後難聴となる可能性が十分ある。症例2では補聴器装用開始は4歳で、言語性発達が他に比較し著明に遅れていた。人工内耳装用閾値はおおむね良好であるが、言語面の伸びはまだまだはっきりとしていない。発見年齢の遅れとの関連は不明であるが、NHSパス例にはこのような症例が含まれることを認識することは重要と思われる。

E. 結論

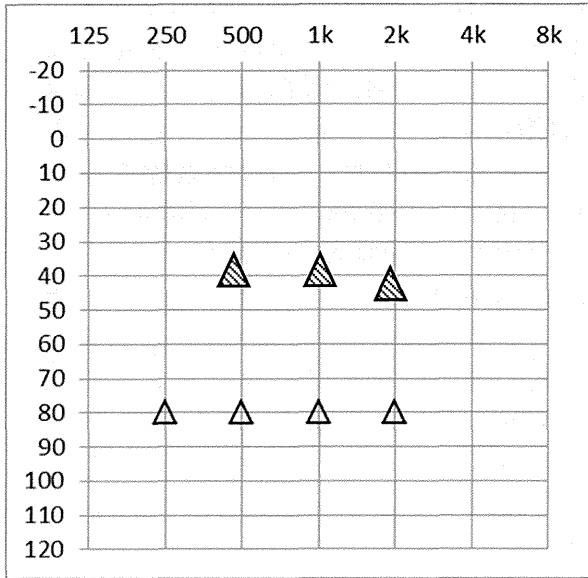
前庭水管拡大を認め、遺伝子検査、カウンセリングの後に人工内耳埋め込み術を施行した小児2例を経験した。

本疾患は進行性が特徴であり、NHSをパスする可能性があることを留意する必要があると思われた。

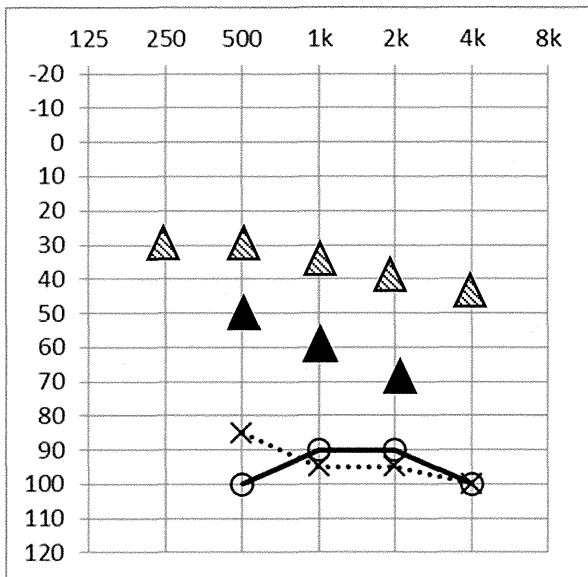
参考文献

1) 臼井智子、鶴岡弘美、石川和代、他：新生児聴覚スクリーニングpass後に判明した難聴児の検討。Audiology Japan 53: 495-496, 2010



図1 各症例の聴力



症例 1



症例 2

 人工内耳装用閾値
 補聴器

内耳障害におけるスフィンゴミエリナーゼの関与

分担研究者：原 晃（筑波大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：田淵 経司（筑波大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

ゲンタマイシンによる内耳障害におけるスフィンゴミエリナーゼの関与について検討した。ゲンタマイシン負荷により内耳スフィンゴミエリナーゼ活性は上昇し、スフィンゴミエリナーゼ阻害薬は内耳障害を軽減した。

A 研究目的

アミノグリコシド系抗菌薬は現在臨床的に広く使用されているが、その使用にあたっては内耳障害が問題となる。本研究ではゲンタマイシンによる蝸牛有毛細胞障害におけるスフィンゴミエリナーゼの関与を検討した。

B 研究方法

幼若ラットより蝸牛コルチ器を摘出し、インキュベータ内で器官培養を行った。ゲンタマイシンを負荷することで、蝸牛有毛細胞障害を惹起した。

C 研究結果

ゲンタマイシンとうよにより、蝸牛コルチ器のスフィンゴミエリナーゼ活性は上昇した。スフィンゴシンミエリナーゼ阻害薬である GW4869 は有毛細胞障害を軽減した。一方、セラミドの de novo 合成の阻害は本障害に影響を与えなかった。また、S1P 受容体 (S1PR) の検討ではコルチ器には S1PR1、2、3 の発現が確認された。

D 考察

内耳におけるセラミド、スフィンゴシン、

S1P のバランスが、耳毒性物質による内耳障害において重要であることが近年示されている。ゲンタマイシンはスフィンゴミエリナーゼ活性を上昇させることで、内耳におけるセラミド合成を促進すると考えられた。セラミドの de novo 合成経路は本障害における関与は少ないものと考えられた。

E 結論

ゲンタマイシンによる蝸牛有毛細胞障害に対し、スフィンゴミエリナーゼ阻害薬は障害を軽減した。

F 健康危険情報

G 研究発表

Nakayama M, Tabuchi K, Hara A:
The influence of
sphingosine-1-phosphate receptor
antagonists on gentamicin-induced hair
cell loss of the rat cochlea. *Neuroscience
Letters*. 561, 91-95, 2014.

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

当施設における前庭水管拡大症例とその遺伝子解析に関する研究

分担研究者 宇佐美 真一 (信州大学医学部耳鼻咽喉科)

共同研究者 宮川 麻衣子 (信州大学医学部耳鼻咽喉科)

共同研究者 西尾 信哉 (信州大学医学部耳鼻咽喉科)

研究要旨

SLC26A4 遺伝子変異による難聴は 典型的なペンドレッド症候群から、前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴まで広範な症状を呈する一連の疾患であると考えられている。*SLC26A4* 遺伝子診断を行うことは、正確な診断のみならず適切な治療の提供に重要である。

本研究では信州大学医学部耳鼻咽喉科の管理する日本人難聴遺伝子データベースに登録されている 1511 家系のうち、画像診断上、両側前庭水管拡大を伴うことが確認された 100 症例を対象に臨床症状の詳細な解析を行うことで、両側前庭水管拡大を伴う難聴の臨床的特徴を明らかにするとともに、*SLC26A4* 遺伝子解析を行い遺伝子型と臨床型の相関について検討を行った。

両側前庭水管拡大を伴う難聴症例のうち、甲状腺腫に関する情報が得られた症例は 79 例であった。79 例中 15 例に甲状腺腫を伴う典型的なペンドレッド症候群であった。一方、64 例は甲状腺腫を伴わない非症候群性難聴であった。また、遺伝子解析の結果、両側前庭水管拡大を伴う難聴患者 100 例のうち 82 例 (82%) より *SLC26A4* 変異を見出した。また、詳細に見て行くと甲状腺腫を伴う 15 例では、うち 14 例 (93%) に *SLC26A4* 遺伝子変異が認められた。一方、甲状腺腫を伴わない非症候群性難聴 64 例中 49 例 (77%) より *SLC26A4* 遺伝子変異が認められた。*SLC26A4* 遺伝子変異を伴う難聴の臨床的特徴として、先天発症例が多い、難聴の変動、進行を認める例が多い、また、めまいと甲状腺腫を伴う例が多いことが明らかとなった。また、*SLC26A4* 遺伝子変異をトランケーティング変異とノントランケーティング変異の 2 種類に分けて検討を行ったが、変異の種類と難聴診断時年齢、難聴の程度、難聴の変動、めまい、耳鳴、甲状腺腫に関して有意な差を認めなかった。

研究目的

SLC26A4 遺伝子変異は、感音難聴に甲状腺腫を伴うペンドレッド症候群および前庭水管拡大を伴う非症候群性難聴の原因遺伝子である。*SLC26A4* 遺伝子診断を行うことは、正確な診断のみならず適切な治療の提供に重要であり、現在、保険診療として実施されているインバーダー法による遺伝子診断の項目にも含まれている。

本研究では信州大学医学部耳鼻咽喉科の管理する日本人難聴遺伝子データベースに登録されている 1511 家系のうち、画像診断上、両側前庭水管拡大を伴うことが確認され

た 100 症例を対象に、臨床症状の詳細な解析を行うことで、大規模集団を用いて両側前庭水管拡大を伴う難聴の臨床的特徴を明らかにするとともに、前庭水管拡大症例に高頻度で認められる原因遺伝子である *SLC26A4* 遺伝子のスクリーニングを行い、その遺伝子変異の種類と頻度を明らかにする事を目的とした。また、併せて遺伝子型と臨床型の相関に関して検討を行った。

研究方法

信州大学医学部耳鼻咽喉科の管理する日本人難聴遺伝子データベースに登録されてい

る 1511 家系のうち、画像診断上、両側前庭水管拡大を伴うことが確認された 100 症例（男性 51 例、女性 49 例、年齢 0～59 歳、平均年齢 13.9 歳）を対象とした。

両側前庭水管拡大症例の臨床情報を明らかにすることを目的に、難聴の程度、進行性の有無、変動の有無、めまいの有無、耳鳴の有無、甲状腺腫の有無および家族歴に関して調査を行った。また、血液検体より DNeasy Blood and Tissue kit (QIAGEN) を用いて DNA を抽出し、*SLC26A4* 遺伝子の全エクソン領域（スプラインシング領域を含む）をそれぞれ PCR で増幅後、直接シーケンシング法を用いて解析を実施した。また、コントロールとしては、聴力検査を行い難聴が無いことを確認した日本人コントロール 192 名を用いた。

倫理面への配慮

被験者あるいはその保護者を対象に、本研究に関して書面を用いた十分な説明の上、同意を取得して臨床情報の収集を行うとともに DNA 採血を実施した。また、臨床情報の収集および DNA 解析に先立ち匿名化を行うなど個人情報保護に関する手法を遵守して研究を実施した。

研究結果

信州大学医学部耳鼻咽喉科の管理する日本人難聴遺伝子データベースに登録されている 1511 家系のうち、画像診断上、両側前庭水管拡大を伴うことが確認された 100 症例を対象に臨床症状の検討を行った。

その結果、両側前庭水管拡大を伴う難聴症例のうち、甲状腺腫に関する情報が得られた症例は 79 例であり、79 例中 15 例は甲状腺腫を伴う典型的なペンドレッド症候群であった。一方、64 例は甲状腺腫を伴わない非症候群性難聴であった。また、遺伝子解析の結果、両側前庭水管拡大を伴う難聴患者 100 例のうち 82 例 (82%) より *SLC26A4* 変異を見出した。

また、詳細に見て行くと甲状腺腫を伴う 15 例では、うち 14 例 (93%) に *SLC26A4* 遺伝子変異が認められた。一方、甲状腺腫を伴わない非症候群性難聴 64 例中 49 例 (77%) より *SLC26A4* 遺伝子変異が認められた。

本研究により見出された遺伝子変異は、ナンセンス変異 2 種類 (p. S610X, p. L727X)、欠失・挿入変異 6 種類 (c. 322delC, c. 917delT, c. 1219delCT, c. 139insC, c. 1652insT, c. 2111ins GCTGG)、スプラインシング変異 7 種類 (c. 416-1G>A, c. 600+1G>T, c. 601-1G>A, c. 919-2A>G, c. 1001+1G>A, c. 1002-9A>G and c. 1707+5G>A)、ミスセンス変異 24 種類 (p. P76S, p. T94I, p. P123S, p. M147V, p. P297Q, p. K369E, p. A372V, p. N392Y, p. G396E, p. T410M, p. A434T, p. G439R, p. S448L, p. T527P, p. I529S, p. S532I, p. C565Y, p. R581S, p. S657N, p. V659L, p. S666F, p. T721M, p. H723R, p. H723Y) の合計 39 種類であった。

また、見出された遺伝子変異のうち、p. H723R が最も高頻度で認められ、全体の 36.0% を占めていた。次いで、c. 919-2A>G 変異が 7.0% に、c. 1707+5G>A 変異が 4.0% に認められた。

また、*SLC26A4* 遺伝子変異を伴う難聴の臨床的特徴として、先天発症例が多い、難聴の変動、進行を認める例が多い、また、めまいと甲状腺腫を伴う例が多いことが明らかとなった。また、*SLC26A4* 遺伝子変異をトランケーション変異（ナンセンス変異、欠失・挿入変異、スプラインシング変異）とノントランケーション変異（ミスセンス変異）の 2 種類に分けて、遺伝子型と臨床型の相関に関して検討を行った。検討を行った項目としては、変異の種類と難聴診断時年齢、難聴の程度、難聴の変動、めまい、耳鳴、甲状腺腫に関して検討を行ったが、いずれの項目においても遺伝子型の間には有意な差を認めなかった (図 1)。

考察

本研究により、両側前庭水管拡大を伴う難聴患者 100 例のうち 82 例 (82%) より *SLC26A4* 変異を見出し、前庭水管拡大を伴う難聴の主要な原因であることが改めて明らかとなった。また、詳細に見て行くと甲状腺腫を伴う 15 例では、うち 14 例 (93%) に *SLC26A4* 遺伝子変異が認められた。一方、甲状腺腫を伴わない非症候群性難聴 64 例中 49 例 (77%) より *SLC26A4* 遺伝子変異が認められた。

見出された変異に関しては、従来の報告同様、民族特異性がありコーカソイドとは異なる変異スペクトラムであることが改めて示された。見出された変異では、p. H723R が最も高頻度で認められ、次いで、c. 919-2A>G 変異、c. 1707+5G>A 変異の順に多かった。過去の報告では、p. H723R は日本人および韓国人で最も高頻度で認められる変異であり、c. 919-2A>G 変異は中国人で最も頻度の高い変異であることが報告されており、東アジア圏で類似の遺伝子変異が共有されており、創始者効果によるものであることが支持される。また、臨床的特徴に関しては、過去の報告同様、先天発症例が多い、難聴の変動、進行を認める例が多い、また、めまいと甲状腺腫を伴う例が多いことが明らかとなった。

また、*SLC26A4* 遺伝子変異をトランケーティング変異とノントランケーティング変異の 2 種類に分けて、遺伝子型と臨床型の相関に関して検討を行ったが、難聴診断時年齢、難聴の程度、難聴の変動、めまい、耳鳴、甲状腺腫に関して検討を行ったが、いずれの項目においても遺伝子型の違いに有意な差を認めなかった (図 1)。従って、これらの臨床症状の差異は遺伝子変異の種類だけでなく、

他の遺伝子の変異あるいは環境要因により生じていることが示唆される。実際、pH723R 変異のホモ接合体変異による難聴症例においても、その臨床像には大きなばらつきがあることから、臨床像は単純に遺伝子変異の種類のみで決まっているのではなく、他の要因の影響を受ける事が示唆された。

結論

日本人大規模集団を用いた解析により、両側前庭水管拡大を伴う難聴およびペンドレット症候群の原因として *SLC26A4* 遺伝子変異が大きな割合を占める事が明らかとなった。*SLC26A4* 遺伝子変異を伴う難聴の臨床的特徴として、先天発症例が多い、難聴の変動、進行を認める例が多い、また、めまいと甲状腺腫を伴う例が多いことが明らかとなった。しかし、見出された変異の種類と臨床像の間には明確な相関は認められなかった。

健康危険情報

なし

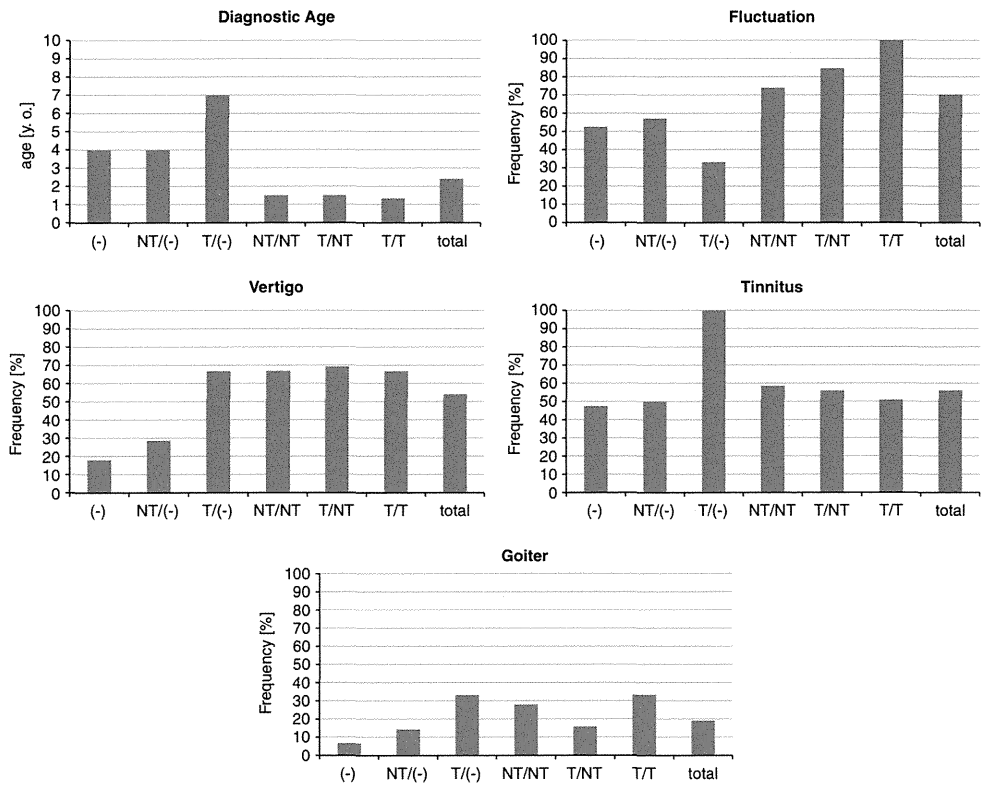
研究発表

Miyagawa M, Nishio S, Usami S, The Deafness Gene Study Consortium. Mutation spectrum and genotype- phenotype correlation of hearing loss patients caused by *SLC26A4* mutations in the Japanese: a large cohort study J. Hum. Genet. 2014 in press

知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 遺伝子型と臨床型の相関
 T : truncating変異、NT : nontruncating変異



V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

○ はこの研究に関連した論文・著書

1. 靱山直子, 中村裕之, 沼沢祥行, 戸叶尚史, 喜多村 健: 滲出性中耳炎が先行した細菌性髄膜炎の一例. 茨城県農村医学会雑誌 25 : 13-17, 2012
2. ○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 (2) : 97-106, 2013
3. 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
4. 立石優美子, 高橋正時, 喜多村 健: Bezold 膿瘍を形成した隠蔽性乳様突起炎の 1 例. Otolology Japan 23(3) : 210-5, 2013.
5. 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. Otolology Japan 23(3) : 227-32, 2013.
6. 靱山直子, 高橋正時, 野口佳裕, 喜多村 健: 熱湯による外傷性鼓膜穿孔例. 耳鼻臨床 106 : 1077-82, 2013
7. Nishio A, Noguchi Y, Sato T, Naruse T, Kimura A, Takagi A, Kitamura K: A *DFNA5* Mutation Identified in Japanese Families with Autosomal Dominant Hereditary Hearing Loss. Ann Hum Genet (in press)
8. 吉本亮一, 野口佳裕, 岩崎朱見, 喜多村 健: 埋込型骨導補聴器術後皮膚合併症に対する再手術例の検討. Otolology Japan 23(5) : 834-40, 2013.
9. Honda K, Noguchi Y, Kawashima Y, Takahashi M, Nishio A, Kitamura K: Ex Vivo Visualization of the Mouse Otoconial Layer Compared to Micro-computed Tomography. Otol Neurotol. (accepted)
10. 角田篤信, 喜多村 健: 感覚系の検査 聴力検査と平衡機能検査. 臨床検査技師 イエロー・ノート 臨床編 2nd edition 芝 紀代子 (編) : メジカルビュー社, pp538-543, 2013
11. 喜多村 健: 突発性難聴 (監修). ドクターズガイド: 時事通信社, 177, 2013
12. 喜多村 健: 突発性難聴. ドクターズガイド: 時事通信社, 178, 2013
13. 喜多村 健: ” The First Asian Otolology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otolology” を開催して. 日耳鼻東京都地方部会会報 68(12) : 47-8, 2012
14. 喜多村 健: 報告. ” The First Asian Otolology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otolology” を開催して. Otolology Japan 22(5), 930-1, 2012
15. 喜多村 健: 第71回日本めまい平衡医学会. 日耳鼻 116(2) : 123-4, 2012
16. 喜多村 健: 第15群 聴覚障害3. 第57回日本聴覚医学会総括報告. Audiology Japan 56(1) : 18-9, 2013
17. 喜多村 健: 学会報告 第71回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会会報 69 (5) : 46, 2013
18. 喜多村 健: 10年以上経過観察したメニエール病症例の縦断的研究. 東京都医師会雑誌 66(5) : 7-11, 2013

19. 喜多村 健 : めまい診療のpitfall. 第30回日本めまい平衡医学会医師講習会. 64-71, 2013
20. 喜多村 健 : 臨床セミナー (1) 司会のことば. 日耳鼻会報116 (4) : 342, 2013
21. 喜多村 健 : 外リンパ瘻の臨床: 日耳鼻会報116 (4) : 342-344, 2013
22. 川島慶之, 喜多村 健 : 内耳有毛細胞の機械的シグナル伝達に必要な不可欠な遺伝子TMC1, およびTMC2. *Otology Japan* 23(2), 137-143, 2013
23. 喜多村 健 : 神経耳科学的検査. 神経・精神疾患診療マニュアル. 日本医師会雑誌 142 (2) : S70-71, 2013
24. 喜多村 健 : 特集にあたって. 特集 めまい: 診断と治療の責任編集. *Pharma Medica* 31 (10): 7, 2013
25. 喜多村 健 : 初診時に前庭神経炎と診断したWallenberg症候群. 耳鼻咽喉科てこずった症例のブレイクスルー. 本庄巖 (編) 中山書店, 90-91, 2013
26. 喜多村 健 : 臨床部門 研究とそのトピックス. 脳統合機能研究センター 2012年度報告書: 96-110, 2013
27. 喜多村 健 : 突発性難聴治療のEBM. 日耳鼻会報117 (1) : 62-63, 2014
28. 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]
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Naganawa S, Suzuki K, Nakamichi R, Bokura K, Yoshida T, Sone M, Homann G, Nakashima T, Ikeda M. : Semi-quantification of Endolymphatic Size on MR Imaging after Intravenous Injection of Single-dose Gadodiamide: Comparison between Two Types of Processing Strategies. *Magn Reson Med Sci*. 2013 Dec 25;12(4):261-9. Epub 2013 Oct 29.
34. Nakamichi R, Yamazaki M, Ikeda M, Isoda H, Kawai H, Sone M, Nakashima T, Naganawa S. : Establishing Normal Diameter Range of the Cochlear and Facial Nerves with 3D-CISS at 3T. *Magn Reson Med Sci*. 2013 Dec 25;12(4):241-7. Epub 2013 Oct 29.
35. Sone M, Yoshida T, Otake H, Kato K, Teranishi M, Naganawa S, Nakashima T. : Evaluation of vascular activity in otosclerosis by laser Doppler flowmetry: comparison with computed tomographic densitometry. *Otol Neurotol*. 2013 Dec;34(9):1559-63.

36. Sugimoto S, Teranishi M, Fukunaga Y, Yoshida T, Sugiura S, Uchida Y, Oiso Y, Nakashima T.: Contributing factors to hearing of diabetic patients in an in-hospital education program. *Acta Otolaryngol.* 2013 Nov;133(11):1165-72.
37. ○Shimono M, Teranishi M, Yoshida T, Kato M, Sano R, Otake H, Kato K, Sone M, Ohmiya N, Naganawa S, Nakashima T.: Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2013 Sep;34(7):1241-6.
38. ○Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T.: Estimation of perilymph enhancement after intratympanic administration of Gd-DTPA by fast T₁-mapping with a dual flip angle 3D spoiled gradient echo sequence. *Magn Reson Med Sci.* 2013;12(3):223-8. Epub 2013 Jul 12.
39. Sone M, Kato T, Nakashima T.: Current concepts of otitis media in adults as a reflux-related disease. *Otol Neurotol.* 2013 Aug;34(6):1013-7.
40. ○Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T.: Three-dimensional visualization of endolymphatic hydrops after intravenous administration of single-dose gadodiamide. *Magn Reson Med Sci.* 2013;12(2):147-51. Epub 2013 May 10.
41. ○Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T.: Visualization of endolymphatic hydrops in Ménière's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide at 1.5T. *Magn Reson Med Sci.* 2013;12(2):137-9.
42. ○Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T.: Association between polymorphisms in genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of Ménière's disease. *J Neurogenet.* 2013 Jun;27(1-2):5-10.
43. ○Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T.: Imaging of Ménière's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide: utility of multiplication of MR cisternography and HYDROPS image. *Magn Reson Med Sci.* 2013 Mar 25;12(1):63-8. Epub 2013 Mar 11.
44. ○Yoshida T, Teranishi M, Kato M, Otake H, Kato K, Sone M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T.: Endolymphatic hydrops in patients with tinnitus as the major symptom. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Nov;270(12):3043-8.
45. ○Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T.: Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor α in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci.* 2013 Mar 21;92(10):541-6.
46. ○Iida T, Teranishi M, Yoshida T, Otake H, Sone M, Kato M, Shimono M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T.: Magnetic resonance imaging of the inner ear after both intratympanic and intravenous gadolinium injections. *Acta Otolaryngol.* 2013 May;133(5):434-8.
47. ○Kato M, Sugiura M, Shimono M, Yoshida T, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima T.: Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with atypical Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 2013 Feb;133(2):123-9.
48. ○中島 務, 安江 穂: 【耳鼻咽喉科・頭頸部外科領域疾患の最新疫学】 難聴・耳鳴の疫学. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*(0914-3491)85 卷 13 号 Page1038-1044(2013. 12)