

201317028B

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23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 喜多村 健

平成26（2014）年 3月

目 次

I. 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. 総合研究報告 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	
喜多村 健 (東京医科歯科大)	3
福田 諭 (北海道大)	7
山嵜 達也 (東京大)	8
(資料) 「前庭水管拡大症の発症頻度等の全国調査」調査用紙	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	45

I. 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

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. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策研究事業（感覚器障害分野）総合研究報告書
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）

研究要旨

多様な臨床所見を呈する前庭水管拡大症について、臨床所見に加えて原因遺伝子解析のデータを加味した新しい診断基準を作成し、聴平衡覚障害進行の予後に関して、この診断基準に基づくカウンセリング作成を最終目標とした。

研究内容は、前庭水管拡大症に関する調査研究と遺伝学的検査である。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、難聴の悪化・変動は 58%であった。一方、改善が 15 例、不変が 131 例、合わせて 146 例（39%）の症例では、難聴の増悪はみられなかった。めまいは、回転性ならびに浮動性めまいが 198 例（65%）に見られたが、160 例（55%）では、めまいの自覚はなかった。前庭水管の両側拡大例は 345 例、その中で両側難聴が 331 例、片側難聴が 14 例であった。前庭水管の片側拡大は 32 例で、この 32 例中、両側難聴が 18 例（56%）、片側難聴が 14 例であった。

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の原因遺伝子は *SLC26A4* であった。

前庭水管拡大症の多くは、*SLC26A4* 変異例、あるいは Pendred 症候群において認められた。一方、聴覚ならびに平衡障害と前庭水管拡大の程度の相関は乏しく、前庭水管拡大が必ずしも、難聴発症の必要条件ではなかった。

SLC26A4 の insufficient モデルの解析から、難聴の発現は、前庭水管拡大の有無でなく、内耳の発生段階での *SLC26A4* 発現時期に由来すると判明した。

前庭水管拡大症の聴平衡障害の重症度は、前庭水管の拡大の解剖学的特徴でなく、原因遺伝子の機能障害由来と推測され、原因遺伝子に基づいた診療が重要であると判明した。

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

1. 全国疫学調査

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の推計を計画した。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（経時的なオーディ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) 治療内容を調査した。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 産物を直接シーケ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 (遠位尿管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にし、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。

2. 実験動物による研究

トランスジェニックマウスに SLC26A4 ノックアウトマウスをかけ合わせることで、SLC26A4 の insufficient モデルを作成し、内耳形態と聴覚を解析した。また、この insufficient mouse では、ドキシサイクリン入りの飲み水を mating の時から母体に飲ませ

て、途中で通常の飲み水に変更する discontinuation model、逆に通常の飲み水を最初母体に飲ませて、途中でドキシサイクリン入りの飲み水に変更する initiation model に分けて検討した。この実験動物モデル作成実験は、研究協力者が、米国 NIDCD の Andrew Griffith 研究室にて施行した。

C 結果ならびに考察

1. 疫学調査

全国一次調査で、一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会認定の耳鼻咽喉科研修認定施設 651 施設に、2007 年 1 月から 2011 年 12 月までの 5 年間の前庭水管拡大症例の有無について、アンケートを施行した。症例ありと回答した 102 施設を対象に二次調査を施行し、67 施設 (65.7%) から、274 症例について臨床成績データが集積された。この症例に、分担研究者 11 施設からの 108 症例を加えた 382 例を対象とし、臨床データの記載が不備であった 5 例を除いた 377 例を解析対象とした。

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 3 歳が 217 例 (66%)、4 歳から 9 歳が 68 例 (21%)、10 歳から 19 歳が 21 例 (6%)、20 歳から 29 歳が 6 例 (2%)、30 歳から 39 歳が 5 例 (2%)、40 歳から 49 歳が 6 例 (2%)、50 歳から 59 歳が 1 例 (0%)、60 歳から 69 歳が 3 例 (1%)、と 87% は 10 歳未満であった。

2. 臨床症状

主訴 (重複あり) は、難聴が 339 例 (90%) と最も多く、めまい 31 例 (8%)、言語発達遅滞 28 例 (7%)、耳鳴 10 例 (3%)、その他 7 例 (2%) の順であった。難聴は全例に認められ、349 例 (93%) は両側性であったが 28 例 (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%)、不変が 131 例 (35%)、改善が 15 例 (4%) であった。

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。めまいなしは286例中160例(55%)であった。375例中、難聴が進行・変動したのは220例(58%)、解析した286例中、めまいありは、121例(45%)で、約半数の症例では、難聴の増悪がなく、めまいも見られなかった。

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、遠位尿管管性アシドーシス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。

3. 前庭水管拡大と臨床症状

両側拡大例が345例、その中で両側難聴が331例、片側難聴が14例、片側拡大が32例、この32例中両側難聴が18例、片側難聴が14例であった。片側拡大32例中、18例(56%)が両難聴で、前庭水管拡大が必ずしも、難聴発症の必要条件ではないデータであった。

4. 治療内容

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。

5. 遺伝子解析

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。一方、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

6. 実験動物解析

SLC26A4 の *insufficient* モデルから、*SLC26A4* の発現が E16.5~P2 という時期であれば、内耳の形態発生は正常であると判明した。しかし、*SLC26A4* の発現を E17.5 で停止させると、内耳の形態は正常であるが、

蝸牛中央階の電位は低下し、内リンパは酸性化し、ヒトの前庭水管拡大症に見られる変動性の難聴を呈した。

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には*SLC26A4*が関与していた。

④聴覚ならびに平衡障害と前庭水管拡大の程度の相関は乏しく、前庭水管拡大が必ずしも、難聴発症の必要条件ではなかった。

⑤*SLC26A4*の *insufficient* モデルの解析から、難聴の発現は、前庭水管拡大の有無でなく、内耳の発生段階での*SLC26A4*発現時期に由来すると判明した。

⑥前庭水管拡大症の聴平衡障害の重症度は、前庭水管の拡大の解剖学的特徴でなく、原因遺伝子の機能障害由来と推測され、原因遺伝子に基づいた診療が重要であると判明した。

E 健康危険情報

なし

F 研究発表

- 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
- 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
3. 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. Otology Japan 23(3) : 210-5, 2013.
 4. 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. Otology Japan 23(3) : 227-32, 2013.
 5. 榎山直子, 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
 6. 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)
 7. 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. Otology Japan 23(5) : 834-40, 2013.
 8. 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)
- G 知的財産権の出願・登録状況**
なし

前庭水管拡大症 平成 23 年度～25 年度 総合研究報告書

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 武市紀人（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 小原修幸（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）

前庭水管拡大症は最も頻度の高い内耳奇形の一つであるが、その病態、予後などについては依然不明な点も多く残されている。

当科においては平成 23 年以降、*SLC26A4* 変異を認めた前庭水管拡大症の 1 例に対し、前庭水管クリッピング術及び人工内耳埋め込み術を施行し、その経過を観察、本学会や学会にて報告してきた。本症例は両側の進行性かつ反復性感音難聴を呈し、側頭骨 CT にて両前庭水管の拡大と両蝸牛の回転不足を認めた。そのため、遺伝子検査を行った所、*SLC26A4* 変異が確認された。その後、左聴力の悪化を認め、ステロイド投与にて一時的な改善は得られるも、反復投与によりステロイドの副作用を認めたため、左前庭水管クリッピング術の適応と考えられた。その後も聴力の悪化を認め、補聴器装用で有効聴力を得ることが困難となり、左人工内耳埋込術が施行され、良好な結果が得られている。引き続き経過を観

察していく予定である。

また、前庭水管拡大症の大部分は *SLC26A4* 変異による Pendred 症候群に伴うものとされているが、それ以外にも 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。平成 25 年には当科を受診した CHARGE 症候群、BOR 症候群の前庭水管径を計測し、前庭水管拡大の有無、合併する内耳・中耳奇形について検討を行った。対象は各症候群 2 症例ずつの計 4 症例であり、BOR 症候群の 1 例 2 耳において前庭水管の拡大を認めた。また、CHARGE 症候群の 2 症例はいずれも、特徴的な所見とされる半規管の低形成を両側に認めた。しかし、前庭水管拡大を認めた症例は聴性脳幹反応では正常聴力と推定されており、前庭水管拡大と難聴との関連については今後のさらなる検討が必要である。

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の成績を調べたところ、良聴耳の聴力が維持されている場合は人工内耳の聴取能成績は不良であったが、良聴耳の聴力が悪化するにつれて劇的に向上した。先天性高度難聴と診断された前庭水管拡大小児例では術後のMAIS、MUSSの成績は順調に向上し、就学時の語音聴取能、言語力も良好な傾向がみられた。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。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。前庭水管拡大症を含む先天性高度難聴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。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。また臨床症状として、難聴の進行・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、検査所見として経時的なオージオグラムの変化と適宜施行した眼振所見、温度眼振検査所見などを解析した。乳幼児の前庭水管拡大症例では、補聴器装用例および人工内耳施行例ともにMAISおよびMUSSの発達を調べ、就学時での聴取能と言語力を調べた。また高度難聴症例では人工内耳埋め込み術を施行し、その術後成績、gusherの有無を調べた。さらに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、ATP6VOA4 (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

先天性高度難聴と診断された前庭水管拡大小児例では内耳奇形の無い人工内耳小児例に比べて術後のMAIS、MUSSの成績はより順調に向上し、GJB2遺伝子異常症例とほぼ同等の結果であり、蝸牛不全分離症例よりも良好な結果であった。また就学時に測定した語音聴取能、言語力も良好であった。

前庭水管拡大で一側の残聴があり補聴効果はあるが、聴力がたびたび悪化するためステ

ロイドを持続投与され、ムーンフェイスの副作用の見られた高校生に対して、悪聴耳に人工内耳埋込み手術を行った。術後良聴耳の聴力が維持されている場合は人工内耳の聴取成績は不良であったが、良聴耳の聴力が悪化を反復するにつれて劇的に向上することが判明した。

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の成績は一般に良好とされているが、今回の検討でもそれが確認された。前庭水管拡大症ではコルチ器も比較的保たれ、蝸牛神経線維がよく温存されていることがその理由と思われる。また残聴のある1例の悪聴耳に人工内耳を装用したところ、術後良聴耳の聴力が維持されている場合は人工内耳の聴取成績は不良であったが、良聴耳の聴力が悪化を反復するにつれて劇的に向上した。このような傾向は過去にも報告されており、人工内耳の聴取能を向上させるには、良聴耳の補聴器装用を一定時

間オフにするなど、人工内耳側の活用を促す工夫が必要と思われる。

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ICI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

先天性高度難聴と診断された前庭水管拡大小児例では術後のMAIS、MUSSの成績は順調に向上し、就学時の語音聴取能、言語力も良好であった。蝸牛正常な前庭水管拡大症では人工内耳手術中のgusherを来した例はなく、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。先天性高度難聴例では、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112回日本耳鼻咽喉科学会 2011.5.19-21
京都

「両側高度感音難聴を来す疾患における末梢前庭機能の検討」井上亜希、岩崎真一、江上直也、牛尾宗貴、菅澤恵子、山岨達也

第6回日本小児耳鼻咽喉科学会
2011.6.16-17 さいたま

「当科における先天性サイトメガロウイルス感染症児に対する人工内耳の成績」樫尾明憲、安達のどか、安井拓也、尾形エリカ、赤松裕介、坂田英明、山岨達也

「先天性難聴の原因検索と重複例の解析」安達のどか、今井直子、浅沼聡、小熊栄二、坂田英明、山岨達也、加我君孝

「再手術を要した小児人工内耳症例の検討」斎藤真紀、樫尾明憲、狩野章太郎、尾形エリカ、赤松裕介、安達のどか、浅沼聡、坂本幸士、柿木章伸、山岨達也

「当科における重複障害児に対する人工内耳成績」赤松裕介、尾形エリカ、樫尾明憲、安井拓也、安達のどか、浅沼聡、山岨達也

APSCI 2011 2011.10.25-28 韓国テグ

「Cochlear implant in children with GJB2 gene mutation」Kashio A, Akamatsu Y, Ogata E, Adachi N, Yasui T, Karino S, Sakamoto T, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T

第21回日本耳科学会 2011.11.24-26 宜野湾

「蝸牛神経形成不全症例の検討」浅沼聡、安達のどか、坂田英明、松永達雄、山岨達也、加我君孝

「メニエール病における multifrequency tympanometry : 聴力・前庭機能との比較および診断有用性について」岩崎真一、菅澤恵子、安井拓也、牛尾宗貴、江上直也、井上亜希、山岨達也

「内リンパ嚢におけるロイコトリエン受容体の発現について」江上直也、柿木章伸、竹田泰三、西岡利恵、山岨達也

「先天性サイトメガロウイルス感染症の発生率・診断・治療について」坂田英明、浅沼聡、安達のどか、山岨達也、加我君孝

第113回日本耳鼻咽喉科学会 2012.5.10-12
新潟

「骨化蝸牛への人工内耳埋め込み例の画像的検討」樫尾明憲、越智篤、狩野章太郎、坂本幸士、柿木章伸、岩崎真一、山岨達也

第7回日本小児耳鼻咽喉科学会
2012.6.21-22 岡山

「新生児期から乳児期の軽・中等度難聴の検討」

浅沼聡、安達のどか、横田進、坂田英明、山岨達也、加我君孝

「小児人工内耳装用者における環境音聴取能の検討」赤松裕介、尾形エリカ、樫尾明憲、狩野章太郎、加我君孝、山岨達也

「小児人工内耳装用者における音楽聴取能の検討」尾形エリカ、赤松裕介、樫尾明憲、狩野章太郎、山岨達也

「一定の補聴効果を認めた上で5歳以降に人工内耳を施行した先天性重度難聴児4例の検討」

樫尾明憲、尾形エリカ、赤松裕介、安達のどか、狩野章太郎、山岨達也

「先天性難聴児の聴力改善群における ABR の波形と特徴」安達のどか、浅沼聡、横田進、坂田英明、山岨達也、加我君孝

「難聴の進行を認めた GJB2 遺伝子変異の4例」今井直子、熊川孝三、安達のどか、浅沼聡、坂田英明、山岨達也、宇佐美真一

Collegium ORLAS 2012.8.26-29 ローマ

「Factors that influence speech and language development in deaf Japanese children after cochlear implantation」Tatsuya Yamasoba, Ken Ito, Akinori Kashio, Takuya Yasui, Nodoka Asanuma, Hideaki Sakata, Katsumi Doi, Kozo Kumakawa, Erika Ogata, Yusuke Akamatsu

第22回日本耳科学会 2012.10.4-6 名古屋

「内耳奇形症例に対する人工内耳埋め込み術の検討」 鴨頭輝、樫尾明憲、尾形エリカ、赤松裕介、狩野章太郎、坂本幸士、柿木章伸、岩崎真一、山岨達也

「当科における先天性サイトメガロウイルス感染症に伴う難聴症例」 樫尾明憲、安達のどか、尾形エリカ、赤松裕介、坂田英明、柿木章伸、山岨達也

第57回日本聴覚医学会 2012. 10. 11-12 京都

「早期人工内耳装用小児例における聴性行動と音声発話行動の経時的検討」 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、山岨達也、廣田栄子

「蝸牛神経低形成～小脳橋角槽レベルでの検討」 浅沼聡、安達のどか、坂田英明、山岨達也、加我君孝

第57回日本音声言語医学会 2012. 1018-19 大阪

「人工内耳装用者の単音節聴取能の検討—検査音源別の分析—」 赤松裕介、尾形エリカ、山岨達也、廣田栄子

第114回日本耳鼻咽喉科学会 2013. 5. 15-18 札幌

「ミトコンドリア遺伝子異常 (MIDD) 6 症例に対する人工内耳埋め込み術の成績」

石井阿弥子、樫尾明憲、狩野章太郎、坂本幸士、柿木章伸、岩崎真一、山岨達也

第58回日本聴覚医学会 2013. 1024-25 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、山岨達也

「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、山岨達也

「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、山岨達也

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、山岨達也

「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、山岨達也

「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、山岨達也

論文発表

○山岨達也：乳幼児難聴の聴覚医学劇問題。治療における問題点. *Audiology Japan* 54 : 649-664, 2011

山岨達也：ミトコンドリア遺伝子異常と内耳障害. *耳鼻咽喉科臨床* 104 : 533-540, 2011

山岨達也：私の処方箋. *老人性難聴*. *JOHNS* 27 : 1354-1356, 2011

Iwasaki S, Egami N, Fujimoto C, Chihara Y, Ushio M, Kashio A, Yamasoba T: The mitochondrial A3243G mutation involves the peripheral vestibule as well as the cochlea. *Laryngoscope*. 121 : 1821-4, 2011

Suzuki M, Goto T, Kashio A, Yasui T, Sakamoto T, Ito K, Yamasoba T: Preservation of vestibular function after scala vestibule cochlear implantation. *Auris Nasus Larynx*. 38: 638-42, 2011

今井直子、熊川孝三、安達のどか、浅沼聡、

大橋博文、坂田英明、山岨達也、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

(資料 1)

2012年1月18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)

「前庭水管拡大症の有病者数の全国一次調査」ご協力をお願い

拝啓

初春の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

このたび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」におきまして、わが国における前庭水管拡大症の実態を把握するために全国疫学調査をすることになりました。

前庭水管拡大症は最も高頻度の内耳奇形として知られ、多くの症例では非症候群性劣性遺伝性難聴 (DFNB4) ならびに Pendred 症候群の原因遺伝子 *SLC26A4* 変異が原因であると報告されています。さらに、鰓弓耳腎症候群 (Branchio-Oto-Renal 症候群)、遠位尿細管性アシドーシスなどにも認められますが、これらの遺伝的に異なる本疾患の患者数、罹患率などは十分に明らかになっていません。

つきましては、ご多忙中のところ大変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数を同封の葉書にご記入の上、**2012年2月10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、該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、葉書の「1.なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

該当する患者ありの場合には、後日個人票を御送りさせていただきますので、あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

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。

何卒ご協力のほど、よろしく御願ひ申し上げます。

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

前庭水管拡大症 有病者数全国一次調査用紙

記載医師御氏名

御施設名

記載年月日 2012 年 月 日

前庭水管拡大症	1.なし	2.あり
		男 _____ 例 女 _____ 例

記入上の注意事項

1. 貴診療科における過去5年間（2007年1月1日～2011年12月31日）の上記疾患受診患者についてご記入ください。
 2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送ください。
 3. 後日、各症例について第2次調査を行いますのでご協力下さい。
 4. ご住所、貴施設名等に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正を御願いたします。
- 2012年2月10日までにご返送いただければ幸いです。

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

調査個人票

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)

調査研究実施施設・主任研究者名 東京医科歯科大学耳鼻咽喉科学・喜多村 健

記載者：所属施設・御氏名

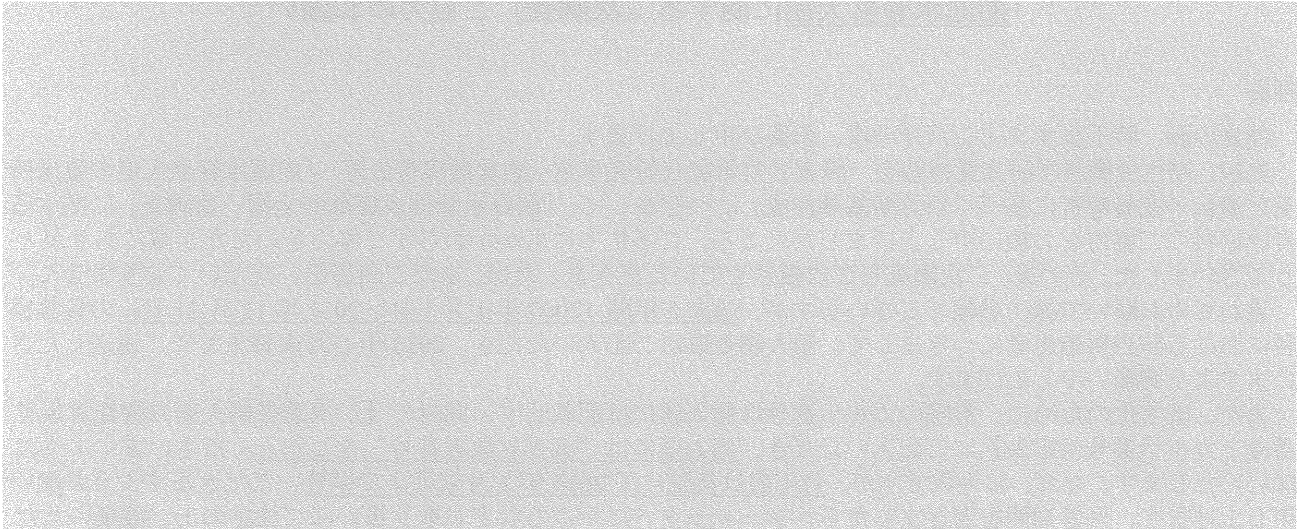
記載年月日 2011年 月 日

患者イニシャル	姓()名()	性別	1.男 2.女	カルテ番号	
生年月日	(1.明治 2.大正 3.昭和 4.平成) 年 月 日			発症時年齢	() 歳
結婚	1.未婚 2.既婚 3.死別・離別 4.不明				
主訴					
家族歴 (難聴、前庭水管拡大症)	有りの際、家系図があれば別紙にご記入下さい。				
初診医療機関	1.貴施設 2.他施設 (施設名:) 3.不明				
診断した医療機関	1.貴施設 2.他施設 (施設名:) 3.不明				
発症年月日	平成 年 月 日	難聴罹患耳	1.右耳 2.左耳 3.両耳		
初診年月日	平成 年 月 日				
発症前の状況	風邪様症状	1.なし 2.あり 3.不明	肉体疲労	1.なし 2.あり 3.不明	
	頭部外傷	1.なし 2.あり 3.不明	精神疲労	1.なし 2.あり 3.不明	
			その他		
自覚症状	耳閉塞感	1.なし 2.あり 3.不明	回転性めまい	1.なし 2.あり 3.不明	
	難聴	1.なし 2.あり 3.不明	浮動性めまい	1.なし 2.あり 3.不明	
	難聴の変動	1.なし 2.あり 3.不明	浮動感	1.なし 2.あり 3.不明	
	聴覚過敏	1.なし 2.あり 3.不明	その他	1.なし 2.あり 3.不明	
合併症	甲状腺腫 (Pendred 症候群)	1.なし 2.あり 3.不明	耳介奇形	1.なし 2.あり 3.不明	
	鰓弓耳腎(BOR)症候群	1.なし 2.あり 3.不明	耳瘻孔	1.なし 2.あり 3.不明	
	遠位尿管アシドーシス	1.なし 2.あり 3.不明	中耳奇形	1.なし 2.あり 3.不明	
	Waardenburg 症候群	1.なし 2.あり 3.不明	他の内耳奇形	1.なし 2.あり 3.不明	
	CHARGE 症候群	1.なし 2.あり 3.不明	心疾患	1.なし 2.あり 3.不明	
			糖尿病	1.なし 2.あり 3.不明	
			腎疾患	1.なし 2.あり 3.不明	
家族歴 (同症)	1.なし 2.あり [該当者を○で囲んでください: 父母兄弟姉妹子他()] 3.不明				
既往の治療内容 (該当項目に○を)	ステロイド・ATP・イソソルビド・メチコバル・高気圧酸素・手術 (内容を記載)				
難聴の経過	1.治癒 2.改善 3.不変 4.悪化 5.反復 6.その他				

検査結果、家系図

眼振 なし・あり（右向き・左向き・経過中に方向交代）
CT 未施行・施行（異常なし・異常あり（ ））
MRI 未施行・施行（異常なし・異常あり（ ））
血液検査 未施行・施行（異常なし・異常あり（ ））
その他 （ ）

オーディオグラム（経過中の全て、または聴力変動時のオーディオグラムのコピーを貼付）



ABR 検査結果（記載あるいはコピーを添付）、乳幼児聴力検査（乳幼児の場合）

家系図

