

was still just 35 years old. He had no other clinical disorders such as myoclonus or family history of HL or neurological disorders. It should also be noted that recently the m.7472insC mutation was identified in gastric cancer tissues.<sup>23</sup> This report suggested that somatic mtDNA mutations may have an important role in the progression of gastric cancer.

In conclusion, the present extended screening system by use of a suspension array for major mtDNA mutations was demonstrated to be powerful, because we could detect both major causative and unexpected mtDNA mutations. The present system is helpful for both the diagnosis and epidemiological studies. Detecting mtDNA mutations in the early stage of HL could be meaningful both to select the optimal therapeutic strategies for the patients and to provide appropriate genetic counseling.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Y Abe for helpful discussions and excellent technical support. This work was supported in part by grants from the programs grants-in-aid for young scientists (B)-(no. 22791577 to TK), grants-in-aid for scientific research (B)-(no. 21390459 to KK), grants-in-aid for scientific research (C) (no. 18590317 to Y Nishigaki and no. 21590411 to HH) and grants-in-aid for scientific research (A-22240072, B-21390459 and C-21590411 to MT) from the Ministry of Education Culture, Sports, Science and Technology; by a grant-in-aid for scientific research from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H23-kankaku-005 to KK); by grants-in-aid for the Research on Intractable Diseases (Mitochondrial Disease H23-016 and H23-119) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare (to MT); and by grants for scientific research from the Takeda Science Foundation (to MT).

- 1 Schapira, A. H. Mitochondrial disease. *Lancet* **368**, 70–82 (2006).
- 2 DiMauro, S. & Schon, E. A. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N. Engl. J. Med.* **348**, 2656–2668 (2003).
- 3 Morton, C. C. & Nance, W. E. Newborn hearing screening—a silent revolution. *N. Engl. J. Med.* **354**, 2151–2164 (2006).
- 4 Kato, T., Nishigaki, Y., Noguchi, Y., Ueno, H., Hosoya, H., Ito, T. *et al.* Extensive and rapid screening for major mitochondrial DNA point mutations in patients with hereditary hearing loss. *J. Hum. Genet.* **55**, 147–154 (2010).
- 5 Nishigaki, Y., Ueno, H., Coku, J., Koga, Y., Fujii, T., Sahashi, K. *et al.* Extensive screening system using suspension array technology to detect mitochondrial DNA point mutations. *Mitochondrion* **10**, 300–308 (2010).

- 6 Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., de Bruijn, M. H., Coulson, A. R., Drouin, J. *et al.* Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* **290**, 457–465 (1981).
- 7 Andrews, R. M., Kubacka, I., Chinnery, P. F., Lightowlers, R. N., Turnbull, D. M. & Howell, N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet.* **23**, 147 (1999).
- 8 Nishigaki, Y., Marti, R., Copeland, W. C. & Hirano, M. Site-specific somatic mitochondrial DNA point mutations in patients with thymidine phosphorylase deficiency. *J. Clin. Invest.* **111**, 1913–1921 (2003).
- 9 Ueno, H., Nishigaki, Y., Kong, Q. P., Fuku, N., Kojima, S., Iwata, N. *et al.* Analysis of mitochondrial DNA variants in Japanese patients with schizophrenia. *Mitochondrion* **9**, 385–393 (2009).
- 10 Xing, G., Chen, Z. & Cao, X. Mitochondrial rRNA and tRNA and hearing function. *Cell Res.* **17**, 227–239 (2007).
- 11 Prezant, T. R., Agopian, J. V., Bohlman, M. C., Bu, X., Oztas, S., Qiu, W. Q. *et al.* Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat. Genet.* **4**, 289–294 (1993).
- 12 Noguchi, Y., Yashima, T., Ito, T., Sumi, T., Tsuzuku, T. & Kitamura, K. Audiovestibular findings in patients with mitochondrial A1555G mutation. *Laryngoscope* **114**, 344–348 (2004).
- 13 Goto, Y., Nonaka, I. & Horai, S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* **348**, 651–653 (1990).
- 14 Tamagawa, Y., Kitamura, K., Hagiwara, H., Ishida, T., Nishizawa, M., Saito, T. *et al.* Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **106**, 338–342 (1997).
- 15 Oshima, T., Ueda, N., Ikeda, K., Abe, K. & Takasaka, T. Hearing loss with a mitochondrial gene mutation is highly prevalent in Japan. *Laryngoscope* **109**, 334–338 (1999).
- 16 Vandebona, H., Mitchell, P., Manwaring, N., Griffiths, K., Gopinath, B., Wang, J. J. *et al.* Prevalence of mitochondrial 1555A->G mutation in adults of European descent. *N. Engl. J. Med.* **360**, 642–644 (2009).
- 17 Zhu, Y., Qian, Y., Tang, X., Wang, J., Yang, L., Liao, Z. *et al.* Aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss is associated with the G7444A mutation in the mitochondrial COI/tRNA<sup>Ser</sup>(UCN) genes in two Chinese families. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **342**, 843–850 (2006).
- 18 Yao, Y. G., Salas, A., Bravi, C. M. & Bandelt, H. J. A reappraisal of complete mtDNA variation in East Asian families with hearing impairment. *Hum. Genet.* **119**, 505–515 (2006).
- 19 Brown, M. D., Voljavec, A. S., Lott, M. T., MacDonald, I. & Wallace, D. C. Leber's hereditary optic neuropathy: a model for mitochondrial neurodegenerative diseases. *FASEB J.* **6**, 2791–2799 (1992).
- 20 Matsumoto, M., Hayasaka, S., Kadoi, C., Hotta, Y., Fujiki, K., Fujimaki, T. *et al.* Secondary mutations of mitochondrial DNA in Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Genet.* **20**, 153–160 (1999).
- 21 Tiranti, V., Chariot, P., Carella, F., Toscano, A., Soliveri, P., Giralda, P. *et al.* Maternally inherited hearing loss, ataxia and myoclonus associated with a novel point mutation in mitochondrial tRNA<sup>Ser</sup>(UCN) gene. *Hum. Mol. Genet.* **4**, 1421–1427 (1995).
- 22 Jaksch, M., Klopstock, T., Kurlmann, G., Dorner, M., Hofmann, S., Kleinle, S. *et al.* Progressive myoclonus epilepsy and mitochondrial myopathy associated with mutations in the tRNA<sup>(Ser)(UCN)</sup> gene. *Ann. Neurol.* **44**, 635–640 (1998).
- 23 Hung, W. Y., Wu, C. W., Yin, P. H., Chang, C. J., Li, A. F., Chi, C. W. *et al.* Somatic mutations in mitochondrial genome and their potential roles in the progression of human gastric cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* **1800**, 264–270 (2010).

ORIGINAL ARTICLE

## Mitochondrial DNA haplogroup associated with hereditary hearing loss in a Japanese population

TOMOFUMI KATO<sup>1,2</sup>, NORIYUKI FUKU<sup>2</sup>, YOSHIHIRO NOGUCHI<sup>3</sup>, HARUKA MURAKAMI<sup>4</sup>, MOTOHIKO MIYACHI<sup>4</sup>, YURIKA KIMURA<sup>1</sup>, MASASHI TANAKA<sup>2</sup> & KEN KITAMURA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Otolaryngology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, <sup>2</sup>Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, <sup>3</sup>Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University and <sup>4</sup>Health Promotion and Exercise, National Institute of Health and Nutrition, Tokyo, Japan

### Abstract

**Conclusion:** Haplogroup D4b, especially subhaplogroup D4b2, may be one of the modifiers associated with the phenotypic expression of hereditary hearing loss (HL). **Objectives:** The present study investigated the association between suspected hereditary HL and 12 major mtDNA haplogroups in a Japanese population. Besides the mutations of mitochondrial DNA, many modifiers including environmental factors and genetic polymorphisms are involved in HL. **Methods:** The subjects comprised 373 unrelated Japanese patients with suspected hereditary HL and 480 controls. Twenty of the 373 patients were excluded from the study because the m.1555A>G or the m.3243A>G mutation had been detected in them. The mitochondrial haplotypes were classified into 12 major Japanese haplogroups (i.e. F, B, A, N9a, N9b, M7a, M7b, G1, G2, D4a, D4b, and D5). The frequency of each haplogroup in patients with HL was compared with that of the controls using the chi-squared test. **Results:** The frequency of the HL patients carrying the mitochondrial haplogroup D4b was significantly higher than that of the controls (37/353 [10.5%] vs 31/480 [6.5%]; OR 1.70 [95% CI 1.03–2.79,  $p = 0.036$ ]) and evidence for enhancement was found in subhaplogroup D4b2 (32/353 [9.1%] vs 24/480 [5%], OR 1.89 [95% CI 1.09–3.28,  $p = 0.021$ ]).

**Keywords:** Mitochondrial DNA polymorphisms, modifiers, haplotype

### Introduction

Sensorineural hearing loss (HL) is the most common sensory disorder in humans, affecting about 1.9 per 1000 children at birth; and the ratio of patients with HL increases with age [1]. It is assumed that patients with suspected hereditary HL include not only those carrying the pathogenic mutations but also those with a multitude of intrinsic and extrinsic factors [2]. In fact, previous studies have revealed that HL is correlated with genetic polymorphisms in somatic genes [3,4]. Many pathogenic mitochondrial DNA (mtDNA) mutations are well known to cause HL

[5–7]. Just as in the case of genetic polymorphisms in somatic genes, it is natural to consider that mtDNA polymorphisms could be associated with the phenotypic expression of HL. However, no association study between mtDNA haplogroups and HL has been performed. In this study, we focused on the correlation between mitochondrial haplogroups (i.e., a set of tightly-linked mtDNA polymorphisms) and hereditary HL. We performed a case-control study on the association between 12 major mitochondrial haplogroups and suspected hereditary HL in a Japanese population, based on the comprehensive analysis of polymorphisms in the coding region of the mtDNA.

Table I. Demographic features of the patients with hearing loss (HL).

Feature		Value
Sex	Male	144 (38.6%)
	Female	229 (61.4%)
Age at onset of HL (years)	Newborn or 0	31 (8.3%)
	1–3	23 (6.2%)
	4–10	80 (21.4%)
	11–20	43 (11.5%)
	21–30	39 (10.5%)
	31–40	50 (13.4%)
	41–50	37 (9.9%)
	51–60	31 (8.3%)
	61–70	12 (3.2%)
	71–80	5 (1.3%)
Mode of inheritance	Unknown	22 (5.9%)
	Autosomal dominant	92 (24.7%)
	Autosomal recessive	52 (13.9%)
	Maternal	47 (12.6%)
	X-linked	0
	Sporadic	179 (48.0%)
Type of audiogram	Unknown	3 (0.8%)
	High-frequency steeply sloping	80 (21.4%)
	High-frequency gently sloping	104 (27.9%)
	Flat	39 (10.5%)
	U-shaped (cookiebite)	39 (10.5%)
	Reverse U-shaped	4 (1.1%)
	Low frequency	39 (10.5%)
	Deafness	21 (5.6%)
	Others	43 (11.5%)
	Unknown	4 (1.1%)
	Total	373

## Material and methods

### Study population

The study population comprised 373 unrelated Japanese patients with suspected hereditary HL and 480 controls. The patients had visited the outpatient clinic of the Department of Otolaryngology, University Hospital of Medicine, Tokyo Medical and Dental University. Background characteristics of these patients are shown in Table I and were described previously [7]. These patients were suspected of having hereditary HL because they had a family

history of it or because they had no other apparent cause of HL. We had previously detected the m.1555A>G and the m.3243A>G mutations in a total of 20 of these patients [7]. Because these mutations are located in mtDNA and thought to contribute strongly to the phenotypic expression of HL, we excluded these 20 patients from the case-control analysis. The average age of the remaining 353 patients was  $40.9 \pm 18.6$  years, with an age range between 1 and 84 years; and the study group comprised 138 males and 215 females. As controls, 480 individuals with no manifestation of HL were selected from the National Institute of Health and Nutrition and were enrolled in this study. The control subjects comprised 143 males and 337 females. Their average age was  $52.5 \pm 12.3$  years, with an age range between 23 and 85 years.

The study protocol complied with the Declaration of Helsinki. It was also approved by the Committee on the Ethics of Human Research of the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, the Institutional Review Board (IRB no. 68) of Tokyo Medical and Dental University, and the Committee on the Ethics of Human Research of the National Institute of Health and Nutrition. This study was carried out only after obtaining the written informed consent from each individual and/or the parents in the case of children.

### Selection of mitochondrial polymorphisms for haplogroup classification

By using our mtSNP database (<http://mtsnp.tmig.or.jp/mtsnp/index.shtml>) and phylogenetic tree of the Japanese [8], we selected 151 polymorphic sites that have been useful for classification of mitochondrial haplogroups. We selected a further 32 mtSNPs that define the 12 major haplogroups (i.e. F, B, A, N9a, N9b, M7a, M7b, G1, G2, D4a, D4b, and D5) found in Japan (Table II).

### Genotyping of polymorphisms

The DNA samples were purified from the blood by using a standard procedure. In all, 186 genotypes of mtDNA polymorphisms were determined (G&G Science Corporation, Fukushima, Japan) by a method that combines the PCR and sequence-specific oligonucleotide probes with the use of suspension array technology (Luminex<sup>®</sup> 100<sup>™</sup>; Luminex, Austin, TX, USA) [9]. Details of the methodology used for genotyping, including the primers and probes for haplotyping, were given previously [10]. To confirm the accuracy of genotyping by this method, we subjected 91 DNA samples whose entire sequence

Table II. Polymorphic sites characteristic of 12 major haplogroups.

Haplogroup	Polymorphisms
F	3970C>T (ND1: syn), 13928G>C (ND5: S531T), 10310G>A (ND3: syn)
B	8272 (9 bp deletion in noncoding region)
A	663A>G (12S rRNA), 8794C>T (ATP6: H90Y)
N9a	5231G>A (ND2: syn), 12358A>G (ND5: T8A), 12372G>A (ND5: syn)
N9b	5147G>A (ND2: syn), 11016G>A (ND4: S86N), 14893A>G (Cytb: syn)
M7a	2772C>T (16S rRNA), 4386T>C (tRNA-Gln)
M7b	4071C>T (ND1 syn), 4048G>A (ND1: D248N), 6680T>C (CO1: syn), 12811T>C (ND5 Y159H)
G1	709G>A (12S rRNA), 4833A>G (ND2: T122A), 5108T>C (ND2: syn), 8200T>C (CO2: syn), 15497G>A (Cytb: G251S)
G2	709G>A (12S rRNA), 4833A>G (ND2: T122A), 5108T>C (ND2: syn), 13563A>G (ND5: syn), 7600G>A (CO2: syn)
D4a	4883C>T (ND2: syn), 5178C>A (ND2: L237M), 3010G>A (16S rRNA), 14979T>C (Cytb: I78T), 8473T>C (ATP8: syn)
D4b	4883C>T (ND2: syn), 5178C>A (ND2: L237M), 3010G>A (16S rRNA), 1382A>C (12S rRNA)
D5	4883C>T (ND2: syn), 5178C>A (ND2: L127), 10397A>G (ND3: syn)

Cytb, cytochrome b; syn, synonymous substitution.

of the mitochondrial genome had been determined by direct sequencing to the Luminex method. In each instance, the genotype determined by the Luminex sequence-specific oligonucleotide hybridization assay system was identical to that determined by the direct sequencing.

#### Statistical analysis

The frequency of each haplogroup in patients with suspected hereditary HL and in controls was compared by using chi-squared tests of JMP version 8 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan). The *p* value, odds ratio (OR), and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

#### Results

Twelve common mtDNA haplogroups accounted for 77.6% and 73.3% of haplogroups in the patients with HL and the controls, respectively. The numbers of patients with HL and controls belonging to each haplogroup are shown in Table III. Comparing the patients with the controls, we calculated that the frequency of the patients belonging to the mitochondrial haplogroup D4b was significantly higher than that of the controls (OR 1.70 [95% CI 1.03–2.79], *p* = 0.036), as shown in Table IV. With regard to the other 11 haplogroups, we did not find any significant difference between the 2 groups. Next, as the subdivision of D4 into D4a and D4b had been proposed earlier on the basis of distinctive mutational motifs [11], we subclassified these patients and controls belonging to haplogroup D4b. Five (1.4%) of the

37 patients belonging to haplogroup D4b were assigned to haplogroup D4b1, and the other 32 patients (9.1%) to haplogroup D4b2. Seven (1.5%) of the 31 controls belonging to haplogroup D4b were assigned to haplogroup D4b1, and the other 24 controls (5.0%) to haplogroup D4b2. The frequency of the HL patients in the haplogroup D4b2 subgroup was significantly higher (OD 1.89 [95% CI 1.09–3.28], *p* = 0.021) than that for the control group, whereas the frequencies of the patients and the controls belonging to haplogroup D4b1 were low and did not differ significantly.

Table III. Haplogroup distribution in patients with hereditary hearing loss (HL) and in controls.

Haplogroup	HL patient, % ( <i>n</i> )	Control, % ( <i>n</i> )
F	9.1 (32)	6.9 (33)
B	14.7 (52)	11.7 (56)
A	6.8 (24)	7.3 (35)
N9a	3.4 (12)	2.9 (14)
N9b	3.1 (11)	2.1 (10)
M7a	7.4 (26)	9.0 (43)
M7b	6.2 (22)	5.0 (24)
G1	3.4 (12)	4.8 (23)
G2	2.0 (7)	3.1 (15)
D4a	7.9 (28)	8.6 (42)
D4b	10.5 (37)	6.5 (31)
D5	3.1 (11)	5.4 (26)
Others	22.4 (79)	26.7 (128)
Total	100 (353)	100 (480)

Table IV. Chi-squared test for haplogroup/subhaplogroup D4b, D4b1, and D4b2.

Haplogroup/subhaplogroup	<i>p</i> value	OR (95% CI)
D4b	0.036	1.70 (1.03–2.79)
D4b1	0.96	1.03 (0.32–3.27)
D4b2	0.021	1.89 (1.09–3.28)

## Discussion

We examined the association between suspected hereditary HL and each of 12 major mitochondrial haplogroups in a Japanese population. Among the 12 major mitochondrial haplogroups, haplogroup D4b was associated with the pathogenesis of hereditary HL in the patients with presumed HL. In particular, subhaplogroup D4b2 accounted for this association. No association was found between patients with HL and subhaplogroup D4b1.

Mitochondrial haplogroup D4b is characterized by m.514delCA and m.8020G>A, and subhaplogroup D4b2 by m.1382A>C, m.8964C>T, and m.9824T>A, according to our previous study [8]. One or several of these polymorphisms may influence the expression of hereditary HL. Three of them, namely m.8020G>A, m.8964C>T, and m.9824T>A polymorphisms, are located in the genes encoding proteins involved in oxidative phosphorylation, and these three substitutions are synonymous ones. Of the five polymorphisms characterizing haplogroup D4b2, one of them, namely the m.1382A>C polymorphism, is located in the 12S rRNA gene, and this polymorphism may possibly affect the secondary structure of 12S rRNA. Previous studies have demonstrated that several mutations represented by m.1555A>G or m.1494C>T are associated with nonsyndromic HL, possibly due to a change in the secondary structure of 12S rRNA [12]. Besides, it has been revealed that mitochondrial 12S rRNA variants also could be associated with nonsyndromic HL [13]. The gene encoding mitochondrial 12S rRNA is considered a hot spot for mutations associated with HL. We suppose that this m.1382A>C polymorphism could also be a polymorphism associated with HL. Previous studies suggest that the phenotypic expression of the deafness-associated 12S rRNA mutations might be modulated by the mitochondrial haplotype [14,15].

Being a polymorphism characterizing haplogroup D4b associated with HL, m.514delCA is located in the mtDNA control region and may be a functional polymorphism. Although the m.514delCA is a sporadic substitution, it was previously reported that the mtDNA content in the skeletal muscle is lower in subjects with m.514(CA)<sub>4</sub> than in those

with m.514(CA)<sub>5</sub> [16]. The mtDNA content is significantly associated with mitochondrial function such as citrate synthase activity in the skeletal muscle and the VO<sub>2</sub> peak [17]. This m.514(CA)<sub>n</sub> repeat may be also associated with HL, because mitochondrial function plays an important role in maintaining the function of the inner ear [18]. Therefore, we propose this polymorphism to be a candidate affecting the phenotypic expression of hereditary HL.

If modulating factors such as nuclear modifier genes, environmental factors or mitochondrial haplotypes are related to the phenotypic expression, we should consider the existence of these modifiers as being at play in hereditary HL. Several nuclear DNA polymorphisms have previously been demonstrated to be associated with HL [3,19]. Therefore, it is natural that mtDNA polymorphisms would also be thought to be associated with HL, because cells of the inner ear contain many mitochondria [18]. As a haplogroup is a group of similar haplotypes, the mitochondrial haplogroup could modulate the phenotypic expression of hereditary HL.

Our previous study demonstrated that subhaplogroup D4b2 is related to longevity [20]. We can speculate that the m.1382A>C, which is a subhaplogroup D4b2-specific polymorphism, might affect the functionality of the 12S rRNA, thereby conferring resistance against reactive oxygen species (ROS) or decreasing the production of ROS in the mitochondria. This matter seems to be contradictory to the results of the present study showing that subhaplogroup D4b2 enhanced the phenotypic expression of hereditary HL. We suppose that the mechanism underlying the ROS effect on the inner ear is not entirely the same as that for the lifespan. It should be noted that (1) the sample size of the present study was relatively small, especially as we had divided the subjects into 12 mitochondrial haplogroups, and (2) the problem of multiple comparisons remains. Further extensive studies are necessary to understand the functional link between mitochondrial haplogroups and hereditary HL.

## Acknowledgment

This work was supported in part by grants from the programs Grants-in-Aid for Young Scientists (B) (no. 22791577 to T.K.), Grants-in-Aid for Scientific Research (B) (no. 21390459 to K.K.), Grants-in-Aid for Young Scientists (A) (no. 21680050 to N.F.), and Grants-in-Aid for Scientific Research (A-22240072, B-21390459, and C-21590411 to M.T.) from the Ministry of Education Culture, Sports, Science and Technology; and by a grant-in-aid for scientific research from the Ministry of Health, Labor and

Welfare of Japan (H23-kankaku-005 to K. K.); and by Grants-in-Aid for the Research on Intractable Diseases (Mitochondrial Disease H23-016 and H23-119) from the Ministry of Health, Labour, and Welfare (to M.T.); and by grants for scientific research from the Takeda Science Foundation (to M.T.)

**Declaration of interest:** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

## References

- [1] Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening – a silent revolution. *N Engl J Med* 2006;354:2151–64.
- [2] Schapira AH. Mitochondrial disease. *Lancet* 2006;368:70–82.
- [3] Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Nakashima T, Shimokata H. Hearing impairment risk and interaction of folate metabolism related gene polymorphisms in an aging study. *BMC Med Genet* 2011;12:35.
- [4] Furuta T, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with sudden sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Int J Immunogenet* 2011;38:249–54.
- [5] Noguchi Y, Yashima T, Ito T, Sumi T, Tsuzuku T, Kitamura K. Audiovestibular findings in patients with mitochondrial A1555G mutation. *Laryngoscope* 2004;114:344–8.
- [6] Tamagawa Y, Kitamura K, Hagiwara H, Ishida T, Nishizawa M, Saito T, et al. Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:338–42.
- [7] Kato T, Nishigaki Y, Noguchi Y, Ueno H, Hosoya H, Ito T, et al. Extensive and rapid screening for major mitochondrial DNA point mutations in patients with hereditary hearing loss. *J Hum Genet* 2010;55:147–54.
- [8] Tanaka M, Cabrera VM, Gonzalez AM, Larruga JM, Takeyasu T, Fuku N, et al. Mitochondrial genome variation in eastern Asia and the peopling of Japan. *Genome Res* 2004;14:1832–50.
- [9] Dunbar SA. Applications of Luminex xMAP technology for rapid, high-throughput multiplexed nucleic acid detection. *Clin Chim Acta* 2006;363:71–82.
- [10] Fuku N, Park KS, Yamada Y, Nishigaki Y, Cho YM, Matsuo H, et al. Mitochondrial haplogroup N9a confers resistance against type 2 diabetes in Asians. *Am J Hum Genet* 2007;80:407–15.
- [11] Yao YG, Kong QP, Bandelt HJ, Kivisild T, Zhang YP. Phylogeographic differentiation of mitochondrial DNA in Han Chinese. *Am J Hum Genet* 2002;70:635–51.
- [12] Ballana E, Morales E, Rabionet R, Montserrat B, Ventayol M, Bravo O, et al. Mitochondrial 12S rRNA gene mutations affect RNA secondary structure and lead to variable penetrance in hearing impairment. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341:950–7.
- [13] Lu J, Li Z, Zhu Y, Yang A, Li R, Zheng J, et al. Mitochondrial 12S rRNA variants in 1642 Han Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and nonsyndromic hearing loss. *Mitochondrion* 2010;10:380–90.
- [14] Li R, Xing G, Yan M, Cao X, Liu XZ, Bu X, et al. Cosegregation of C-insertion at position 961 with the A1555G mutation of the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family with maternally inherited hearing loss. *Am J Med Genet A* 2004;124A:113–17.
- [15] Chen B, Sun D, Yang L, Zhang C, Yang A, Zhu Y, et al. Mitochondrial ND5 T12338C, tRNA(Cys) T5802C, and tRNA(Thr) G15927A variants may have a modifying role in the phenotypic manifestation of deafness-associated 12S rRNA A1555G mutation in three Han Chinese pedigrees. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1248–58.
- [16] Murakami H, Ota A, Simojo H, Okada M, Ajisaka R, Kuno S. Polymorphisms in control region of mtDNA relates to individual differences in endurance capacity or trainability. *Jpn J Physiol* 2002;52:247–56.
- [17] Wang H, Hiatt WR, Barstow TJ, Brass EP. Relationships between muscle mitochondrial DNA content, mitochondrial enzyme activity and oxidative capacity in man: alterations with disease. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;80:22–7.
- [18] Xing G, Chen Z, Cao X. Mitochondrial rRNA and tRNA and hearing function. *Cell Res* 2007;17:227–39.
- [19] Uchida Y, Sugiura S, Nakashima T, Ando F, Shimokata H. Endothelin-1 gene polymorphism and hearing impairment in elderly Japanese. *Laryngoscope* 2009;119:938–43.
- [20] Alexe G, Satya RV, Seiler M, Platt D, Bhanot T, Hui S, et al. PCA and clustering reveal alternate mtDNA phylogeny of N and M clades. *J Mol Evol* 2008;67:465–87.



## 突発性難聴治療の EBM

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科学

喜多村 健

### 1. はじめに

突発性難聴は、原因不明の急性高度難聴であり、いまだその病因、病態は確定しておらず、エビデンスのある治療法も確立していない。一方、わが国では約30年ぶりに厚生省研究班より診断基準の改定が提唱され、米国耳鼻咽喉科頭頸部外科アカデミーからは2012年に診療ガイドラインが報告された。本稿では、これらを紹介し、さらに、2013年7月15日付けにて COCHRANE LIBRARY が提供する突発性難聴にかかわる治療に関するエビデンスを呈示する。

### 2. 診断基準

わが国では、厚生省特定疾患調査研究班が1973年に提唱した診断基準を採用してきたが、2012年に厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班により、改訂(案)が提唱された(表1)。この改訂(案)では、原案の多くを踏襲しているが、国際的に多く採用されている「隣り合う3周波数で各30dB以上の難聴」を参考事項として明記したのが特徴である。

### 3. COCHRANE LIBRARY による治療に関するレビュー

(<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)

現在、突発性難聴として施行されている治療についての systematic review が Cochrane Library にて行われているが、そのいずれも、高いエビデンスが得られた解析はない。

抗ウイルス薬のアシクロビルの有用性については、4編のランダム化比較試験で解析し、治療の有効性が認められていない。循環改善・血管拡張薬については、3編のランダム化比較試験で解析され、治療効果は証明されていない。鍼治療、抗酸化薬、鼓室内ステロイド投与の有効性については、レビューのためのプロトコールのみ記載であり、データの解析結果は記されていない。

高気圧治療は、2012年5月2日の時点での文献検索で、7編のランダム化試験を抽出して解析された。この

7編の中で2編では、4周波数の純音聴力平均値の50%改善は有意でなかったが、25%の改善では有意な結果が得られている。さらに2編の解析で全周波数の平均純音聴力閾値の15.6dBの改善が高気圧治療で得られている。しかし、耳鳴についての有効性は有意でなかった。このレビューのまとめで、著者らは、突発性難聴発症2週間以内の高気圧治療は、難聴については有意な有効性を示し、耳鳴も改善する可能性を示唆している。しかし、解析対象となった研究データは、必ずしも良質な研究でなく、有意な有効性を呈示すると同時に、これらの成績の解釈には十分な注意が必要と記載している。

ステロイドの効果について、解析可能な論文は3編のランダム化比較試験のみであり、この中で1編は解析対象症例の基準が不明瞭であり、レビューされたのは2編のみである。1編では経口ステロイドは有意な効果を認めず、残る他の研究では、コントロール例での回復例が31%であったのに、経口ステロイドでは61%の症例に回

表1 突発性難聴：診断基準(案)

(厚生労働省特定疾患急性高度難聴調査研究班, 2012年)

主症状

1. 突然発症
2. 高度感音難聴
3. 原因不明

参考事項

1. 難聴(参考:隣り合う3周波数で各30dB以上の難聴が72時間以内に生じた)
  - (1)文字通り即時的な難聴、または朝、目が覚めて気づくような難聴が多いが、数日をかけて悪化する例もある。
  - (2)難聴の改善・悪化の繰り返しはない
  - (3)一側性の場合が多いが、両側性に同時罹患する例もある
2. 耳鳴  
難聴の発生と前後して耳鳴を生ずることがある。
3. めまい、および吐気・嘔吐  
難聴の発生と前後してめまい、および吐気・嘔吐を伴うことがあるが、めまい発作を繰り返すことはない。
4. 第8脳神経以外に顕著な神経症状を伴うことはない

診断の基準:主症状を全事項をみたまもの

復が見られており、有意な有効性ありとのデータであった。このふたつの相反するデータ、さらに良質でない研究デザインである点から、ステロイドの有効性は確定されないと結論している。

#### 4. 米国耳鼻咽喉科頭頸部外科アカデミーが提唱した診療ガイドライン

2012年に米国耳鼻咽喉科頭頸部外科アカデミーは、18歳以上の突発性難聴のエビデンスに基づいた診断、治療、経過観察に関する推奨を機関誌に報告した。本稿ではその概略を紹介する。このガイドラインは、耳鼻咽喉科、耳科、神経耳科、家庭医、救急、聴覚医学、消費者のそれぞれの分野の専門家が参画して作成された。文献検索は、2010年11月27日までのデータベースから、突発性難聴に関する文献を抽出し、エビデンスのレベルに基づいて、5種類の推奨としてまとめている。すなわち、Strong Recommendation, Recommendation, Option, Recommendation Against, Strong Recommendation Againstである(表2)。Strong Recommendationは、推奨される事項の有用性が、明らかに害より大きく、エビデンスの質が高い場合である。Recommendationは、推奨される事項の有用性が、害より大きい、エビデンスの質が高くない場合である。Optionでは、エビデンスの質が疑わしいか、推奨される事項の利益と害の差が判然としないとしている。Recommendation Againstは、ランダム化比較試験より利益より害が大きい場合である。Strong Recommendation Againstでは、大きな横断研究で、利益より害が大きい場合である。

13の項目について、この5種の推奨をおのおの呈示しているが、米国では、一側の高度難聴症例が初診する医療機関が、必ずしも耳鼻咽喉科医師でない点が考慮されて、難聴の鑑別診断として伝音難聴の関与を診断する点、Strong Recommendationとしてまず最初に強調されている。また、一側の急性感音難聴として発症しても、全身的な基礎疾患、自己免疫疾患、代謝疾患、両側メニエール病、脳循環障害の部分症候の場合があるので、十分な鑑別をRecommendationとして推奨している。後迷路性病変、主として前庭神経鞘腫の鑑別は、Recommendationとし、MRIを推奨している。MRIが施行できない症例などにはABRと6カ月毎の定期的な聴力検査が推奨されている。定期的な聴力検査で、2周波数帯以上で10dB以上の難聴増悪あるいは語音明瞭度の10%以上の低下がある際には、ABRあるいはMRIによる評価が必要と推奨されている。多くの症例が初回治療とし

表2 米国耳鼻咽喉科頭頸部外科アカデミーが提唱した診療ガイドライン (2012年)

#### Strong Recommendation

1. 難聴の原因として伝音難聴の鑑別
2. 症例本人に突発性難聴の自然経過、治療による利益と危険、治療に関するエビデンスが限定されている点を理解してもらう。
3. 聴力が改善しなかった症例には聴覚補助機器についてのカウンセリング

#### Recommendation

1. 基礎疾患の有無として、両側性の突発性難聴、反復性の突発性難聴、神経所見の有無を鑑別する。
2. 連続する3周波数で30dB以上の難聴が72時間の経過で見られて、現病歴と現症から基礎疾患が除外された場合には突発性難聴と診断する可能性が高い。
3. MRI, ABR, 定期的な聴力検査で後迷路性病変の評価を施行する。
4. 初回治療で不完全な回復の症例には、鼓室内ステロイド投与の治療の選択肢を提供する。
5. 初診から6カ月後に経過観察の為の聴力検査を施行する。

#### Option

1. 初回治療としてステロイド投与
2. 診断3カ月以内の高圧気治療

#### Recommendation Against

1. 通常の治療として、抗ウイルス薬、血栓融解薬、循環改善・血流改善薬、抗酸化薬の投与は推奨されない。

#### Strong Recommendation Against

1. 初診時の頭部CTの施行
2. 通常の検査データ施行

で受けているステロイド投与に関しては、有効性のエビデンスに乏しい観点から、ステロイドを投与しない選択肢もあるとしている。しかし、難聴に伴うハンディキャップを考慮すると、可能な数少ない治療選択肢として、発症2週間以内の投与をOptionとして推奨している。一方、鼓室内ステロイド投与は、現時点での研究成果の質は高くないが、初期治療で得られた改善に加えられる効果があるため、Recommendationとしている。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難聴性疾患克服研究事業 急性高度難聴に関する調査研究 平成23年度総括・分担研究報告書 19頁, 2012年.
- 2) The Cochrane Library: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>
- 3) Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al: Clinical practice guideline: sudden hearing loss.; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 146(3 Suppl): S1-35.

連絡先 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

東京医科歯科大学耳鼻咽喉科学 喜多村 健



# 神経耳科学的検査

## Neuro-otological examination

喜多村 健 Kitamura Ken

### 体平衡検査

#### 1 重心動揺検査

静的・体平衡検査（立ち直り検査）であり、静的直立時の重心位置の移動を記録し、動揺の大きさ、振幅、周期などを記録・観察する。一側の末梢前庭障害では、前後方向より左右方向に動揺のばらつきが大きく、中枢障害では動揺は著明で、開眼と閉眼での動揺差が少なくなる傾向がある。

#### 2 足踏み検査

動的・体平衡検査（偏倚検査）であり、閉眼（遮眼）で、50歩あるいは100歩の足踏みをさせ、足踏み開始位置から終了時の移動距離、移行角度、回転角度を記録・評価する。検査中の動揺の程度によって、迷路性失調、小脳性失調が鑑別される。末梢前庭障害では迷路機能の低下側への偏倚がみられる。小脳性失調では大きな身体動揺、足踏みのリズムの乱れが特徴である。

### 眼球運動検査

#### 1 注視眼振検査

正面、左右上下30度注視時の眼振の有無を検査する。水平回旋性方向固定性眼振は、急性の前庭障害でみられる。注視方向性眼振は、後頭蓋窩を主にした中枢障害で出現する。

#### 2 非注視下の眼振検査

a) 頭位眼振検査 末梢前庭障害による眼振は、固視で抑制されるため、フレンツェル眼鏡あるいは赤外線 CCD カメラを装着した眼球運動観察装置で暗所開眼時の非注視下の条件にて眼振を観察する。仰臥位で、正面、右耳下、左耳下頭位、さらに懸垂、左右の懸垂頭位時に生じる眼振を評価する（図1）。方向固定性（定方向性）眼振は、末梢前庭の障害で観察されることが多い。方向交代性回旋性眼振は、末梢ならびに中枢障害いずれでも出現するが、垂直性眼振は中枢障害

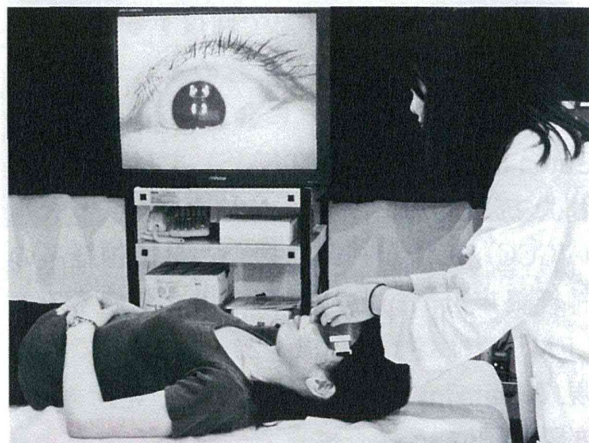


図1 赤外線 CCD カメラによる眼球運動観察装置  
被験者の臥位正面頭位（頭位眼振検査）での眼球運動をモニターで観察している。

を示唆する。

b) 頭位変換眼振検査 坐位から懸垂頭位、懸垂頭位から坐位と頭位を急速に変化することにより出現する眼振を観察する。矢状面での変化の Stenger 法と左右45度に頭位を捻転して行う Dix-Hallpike 法がある。方向交代性回旋性眼振は、末梢前庭障害による良性発作性頭位めまい症にみられることが多い。方向交代性垂直性眼振は、小脳正中部の障害で高頻度に出現する。とくに坐位から懸垂頭位にした際の下眼瞼向き垂直性眼振は小脳正中部の障害の診断的価値が高い。

c) 温度刺激検査 外耳道に体温とは異なる温度の空気または水を注入して、外側半規管に内リンパ流動を起し、眼振を誘発させて外側半規管機能を検査する。検査の指標は眼振の持続時間と眼振頻度、眼振数、また、電気眼振図による記録であれば最大緩徐相速度などを用いる。左右の反応の差が20%以上あると左右差ありと判定する。

#### 3 電気眼振図 (electronystagmogram : ENG)

ENG は眼球の網膜と角膜の電位差（網膜角膜電位）のベクトルが、眼球の動きで変化することを利用し、眼窩の両側に貼付した電

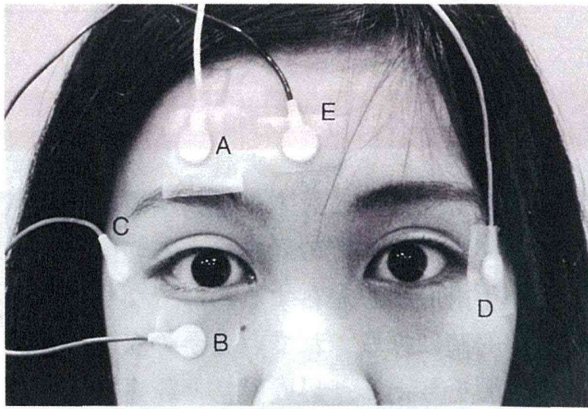


図2 電気眼振図の電極貼付

AとBは垂直，CとDは水平眼球運動記録の電極，Eは接地電極。

極で電位の変化を検出して，眼球運動を電氣的に計測する検査である。眼振の振幅や速度，頻度を客観的に記録し，暗所や閉眼での眼振も評価できる長所があるが，回旋運動が記録できないという短所もある（図2）。ENGを用いると，前述の注視眼振，頭位眼振，頭位変換眼振，温度刺激眼振のほかに指標追跡運動，急速眼球運動，視運動性眼振，visual suppression testなどが検査できる。

**a) 指標追跡検査 (eye tracking test : ETT)**

左右にスムーズに動く指標を眼だけで追視することで，滑動性眼球運動を評価する検査である。健常者の場合は指標に同期した円滑な眼球運動 (smooth pursuit) が記録されるが，小脳や脳幹に障害がある場合，階段状運動 (saccadic pursuit) や失調性運動 (ataxic pursuit) が記録される。

**b) 急速眼球運動** 指標が一定の周期で交互に動く2点交互刺激によって，急速眼球運動の速度や正確さを評価する検査である。

健常者は2つの指標の間を十分な速度で，正確に注視を繰り返すことができるが，脳幹障害がある場合は速度が低下し，小脳障害がある場合は注視の正確性が低下する。

**c) 視運動性眼振検査 (optokinetic nystagmus test : OKN)** 車窓から外の景色を眺めるときなどに，連続的に眼前を通過する対象物を追跡するゆっくりした動きと，新しい対象物に視線を移す速い動きを繰り返す反射的眼球運動である。一定間隔に並んだ線条などが刺激として用いられ，等速度刺激と等角加速度で加速・減速する刺激法がある。判定は最大緩徐相速度や眼振の頻度，方向などで行う。

一般的に内耳障害では障害されないが，高度の末梢前庭障害で健側向きの自発眼振が著明な場合は，患側向きが障害されて左右差を認めることもある。小脳，脳幹の障害の場合は最大緩徐相速度が低下し，障害が高度になると眼振頻度も低下する。

**d) visual suppression test (VS)** 温度刺激眼振のような前庭性眼振が，固視によって抑制される現象が visual suppression であり，中枢性障害でこの抑制の障害の有無を判定する検査である。ENGを用いて温度刺激検査を行う際に，眼振が最高一定の状態になったところで，一点を固視させて眼振の変化を観察する。小脳片葉の障害では患側向きのVSの減少を認める。橋の障害では患側向きのVSは消失し，明所固視時の温度眼振は逆に増強する。

---

 臨 床
 

---

## 熱湯による外傷性鼓膜穿孔例

初山 直子・高橋 正時・野口 佳裕・喜多村 健

 A Case of Traumatic Perforation of the Tympanic Membrane  
 Caused by Hot Water

Naoko Momiyama, Masatoki Takahashi, Yoshihiro Noguchi and Ken Kitamura

(Tokyo Medical and Dental University)

Traumatic perforation of the tympanic membrane caused by hot water is a rare entity. We report herein on a 65-year-old male who accidentally poured hot water over his head, and suffered from a second-degree burn on his left face, chest, and upper arm. He recognized left hearing loss (HL) and otorrhea, and was found in an ENT clinic to have severe stenosis of the external auditory canal (EAC). He was referred to our department three weeks after the injury. On examinations, swelling of the EAC, total perforations of the eardrum and mixed HL were demonstrated in his left ear. Ear wicks were applied to prevent EAC re-stenosis. Antibiotic eardrops were also used, but his otorrhea persisted for 9 months after the injury. Fourteen months after the injury, when the middle ear infection disappeared, we performed tympanoplasty. The post-operative course was uneventful. The perforation had closed and his hearing had improved 17 months after the surgery. A burn of the tympanic membrane is often accompanied by repeated bacterial infections and an extensive burn of EAC, and therefore the prognosis of a tympanoplasty is not necessarily good. Although otorrhea repeats or persists for a long period, it is recommended that we consider surgical treatment only after confirmation of the resolution of the EAC and middle ear infections.

**Keywords :** traumatic perforation, tympanic membrane, hot water, otorrhea, tympanoplasty

## はじめに

直達性外傷性鼓膜穿孔の原因として、本邦では耳かきによるものがもっとも多く (83.3 ~ 97.5%)<sup>1) ~ 10)</sup>、火傷や熱傷による鼓膜穿孔はまれ (0 ~ 2%) とされている<sup>2)10)</sup>。このなかで、熱湯によるものは外耳道を含めた広範な熱傷や感染をきたしやすく、穿孔が自然閉鎖しにくく術後再穿孔率が高い点で予後不良とされている<sup>4)5)7)8)11) ~ 14)</sup>。耳かきによる穿孔の自然閉鎖率について単独でまとめられた報告は少ないが86%と高い閉鎖率を示したとの報告<sup>8)</sup>があるのに対し、熱湯によるものの自然閉鎖率は16.7 ~ 55.5%<sup>8)</sup>と低く、また術後再穿孔率は75%<sup>14) ~ 16)</sup>と高値を示す。今回われわれは、熱湯によ

る外傷性鼓膜穿孔の1例を経験したので、過去の報告例との比較および文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例：64歳，男性。

主訴：左難聴，耳漏。

職業：中華料理店主。

既往歴：糖尿病，高血圧，心筋梗塞，中耳炎の既往なし。

現病歴：仕事中に誤って転倒し中華そばのゆで汁を頭からかぶり，他院救急科を受診した。左顔面から上肢，前胸部にかけての浅達性II度熱傷と診断された。翌日耳介および外耳道の熱傷の加療のため近医耳鼻咽喉科を紹

介受診し、左耳介から外耳道に及ぶ水疱形成を指摘された。外耳道腫脹により耳内の観察は困難であり、オフロキサシン点耳液と副腎皮質ステロイド剤（ベタメタゾン点耳液）点耳による保存的治療が行われた。その後外耳道の腫脹は改善傾向を示したが、耳漏を伴う左鼓膜穿孔を認めたため、受傷3週間後に加療目的に当科を紹介受診となった。

初診時現症：左耳鏡所見として、外耳道皮膚の広範なびらん・腫脹、鼓膜全穿孔、鼓室粘膜の浮腫状の腫脹と耳漏を認めた（図1A）。純音聴力検査では、平均聴力レベル（4分法）が気導36.3dB、骨導16.3dBの左混合難聴を認めた。両側4000Hzの骨導閾値上昇を認めたが、病歴聴取上騒音環境はなく、その後施行された頭部MRIにて明らかな後迷路性病変は認めなかった。一方、明ら

かなめまいの自覚はなかったが、赤外線 CCD カメラにて右向き水平性眼振を認めた。

初診後経過：眼振は初診時以降消失していた。受傷1ヵ月後に遅発性の軽度左顔面神経麻痺を認めたが1週間で治癒した。耳漏の細菌検査では、ゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌が検出されたため、感受性のあるオフロキサシン点耳を行った。また、外耳道は瘢痕性に狭窄する傾向が認められたため、適宜イヤーク（Speedi-Wick®, Shippert Medical Technologies Corporation）を用いて外耳道狭窄の予防を行った。イヤークは、迅速で効果的な体液制御およびパッキングを目的とした高吸収PVA（ポリビニルアセタール）製スポンジで、外耳道にタンポンとして留置することで外耳道炎の滲出液吸収、外耳道狭窄防止目的などに使用される。受傷9ヵ月

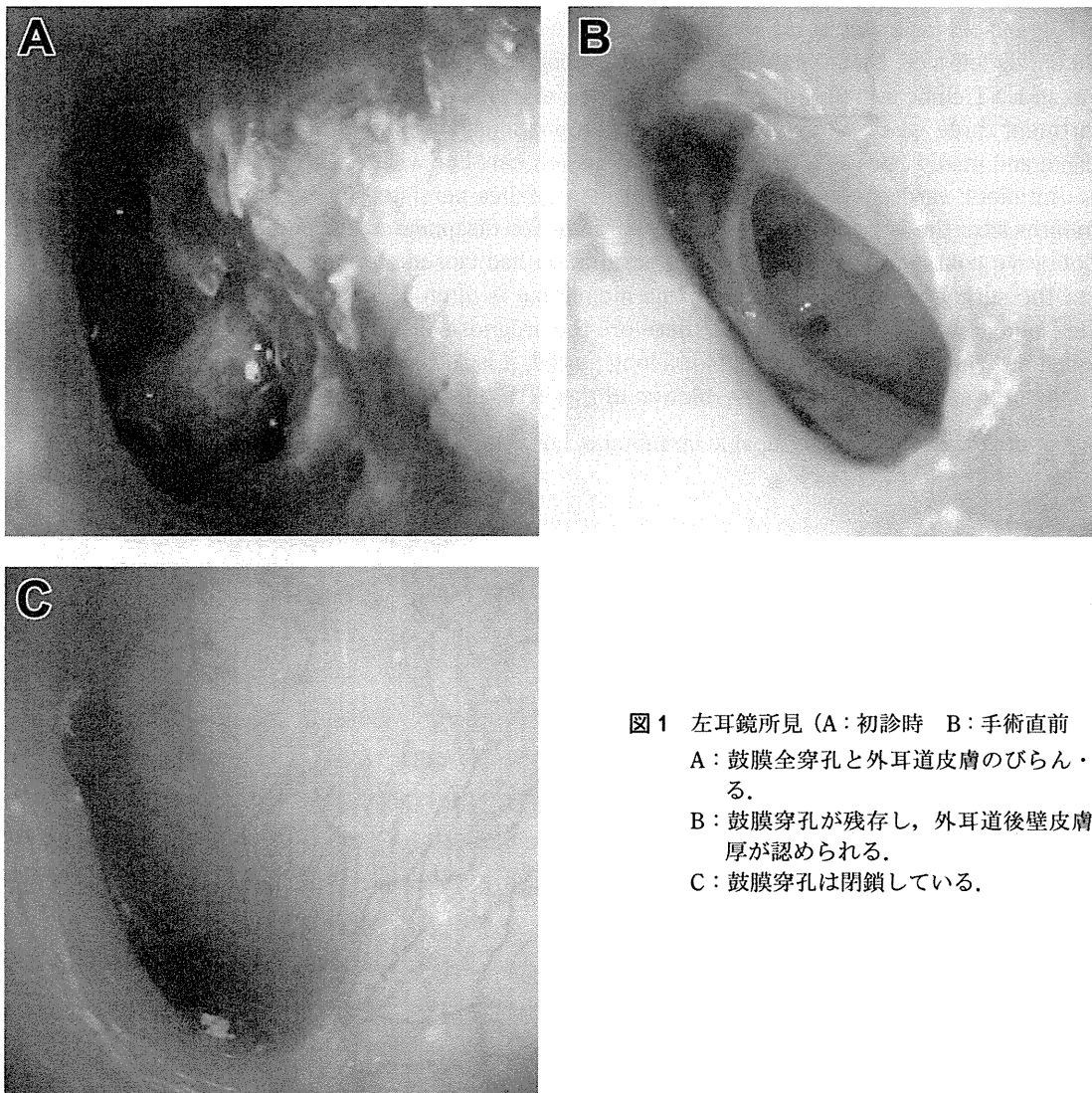


図1 左耳鏡所見 (A:初診時 B:手術直前 C:術後17ヵ月)  
 A: 鼓膜全穿孔と外耳道皮膚のびらん・腫脹が認められる。  
 B: 鼓膜穿孔が残存し、外耳道後壁皮膚と残存鼓膜の肥厚が認められる。  
 C: 鼓膜穿孔は閉鎖している。

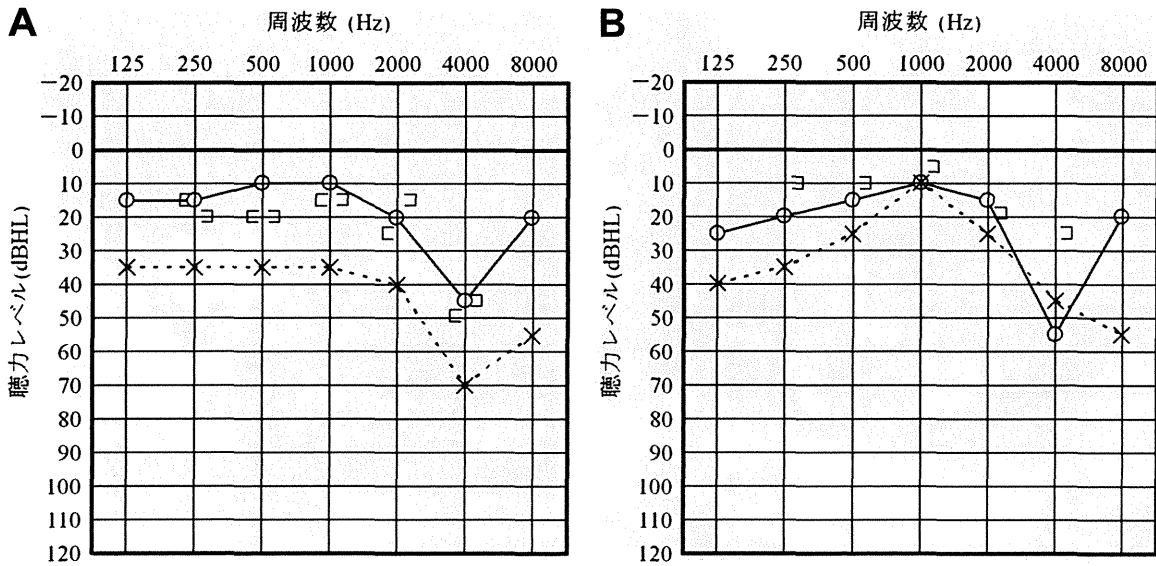


図2 純音聴力検査

A: 手術直前

B: 術後17ヵ月

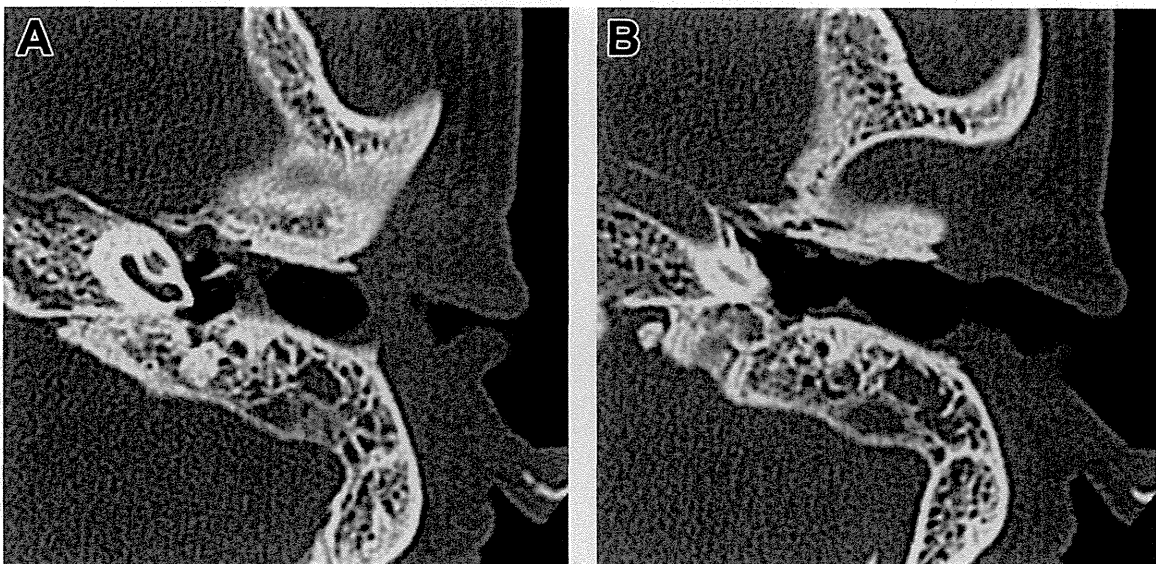


図3 側頭骨CT所見(軸位断)

A: 外耳道後上壁皮膚から残存鼓膜にかけて肥厚を認める。

B: 乳突洞、乳突蜂巣に軟部陰影を認める。

後には、外耳道皮膚の上皮化が進み狭窄傾向も認められなくなったが、鼓膜後下方に小さな肉芽が残存し耳漏を反復した。中耳内の感染がほぼ消退した受傷14ヵ月後、全身麻酔下にて左鼓室形成術I型を施行した。手術直前の左耳鏡所見として、外耳道後壁皮膚と残存鼓膜の肥厚、鼓膜穿孔縁の発赤と軽度湿潤を認めた(図1B)。純音聴力検査(図2A)では、平均聴力レベル(4分法)は右

12.5 dB、左36.3 dBであり、左混合難聴の程度は初診時と変わらなかった。側頭骨CT(図3)では、外耳道後上壁の皮膚から残存鼓膜にかけての肥厚を認めた。乳突洞、乳突蜂巣に軟部陰影を認めたが、耳小骨には明らかな異常はなかった。

手術所見：耳内より発赤した鼓膜穿孔縁を除去し、耳後切開を行った。鼓膜前下方はそのままとした状態で外

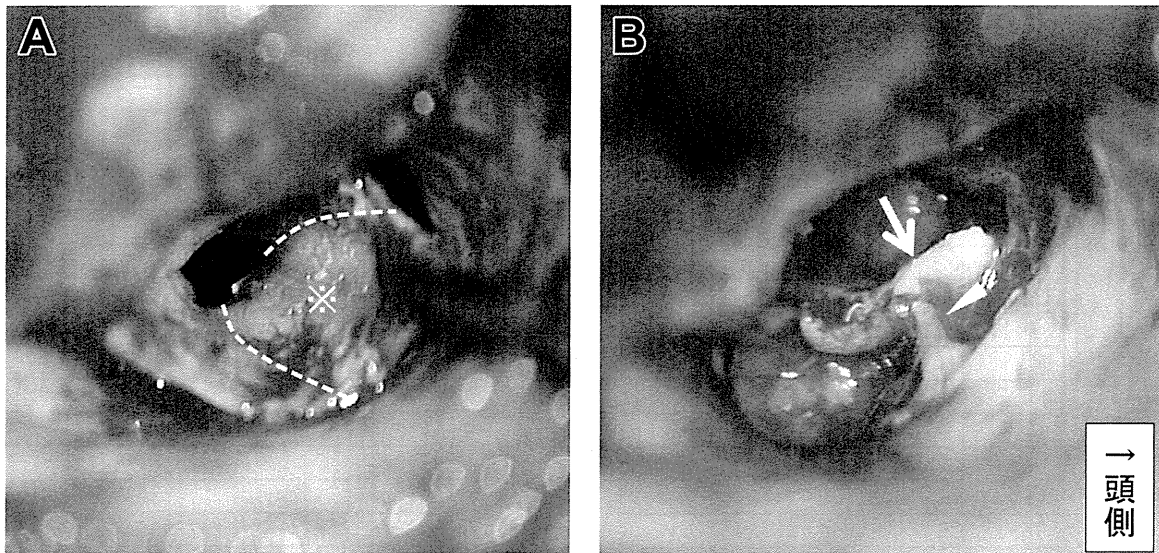


図4 手術所見

A: ※; 肥厚した外耳道後壁皮膚, 点線; 切除範囲

B: 外耳道皮膚鼓膜弁を挙上した. 矢印; ツチ骨柄, 矢頭; 鼓索神経

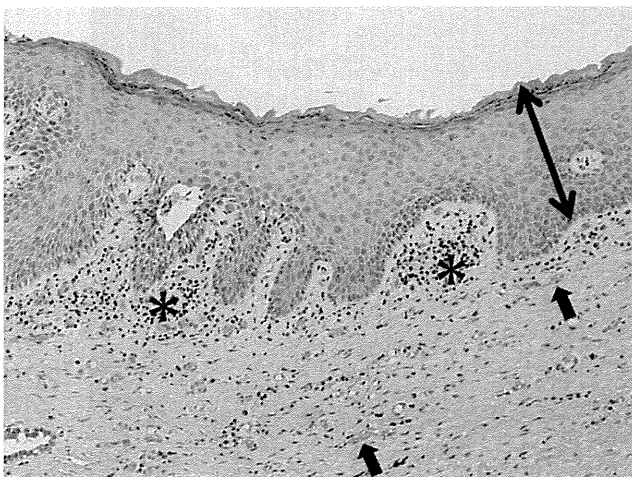


図5 外耳道後壁皮膚の病理組織学的所見 (HE 染色, 20 倍)

最外層は角化型重層扁平上皮 (⇔) に覆われ, 上皮下には線維化と疎な炎症細胞浸潤 (\*) と新生血管 (矢印) を認める.

耳道皮膚鼓膜弁を作成し, 肥厚した外耳道後壁皮膚は除去した (図 4A). 視診上, 骨部外耳道に色調の変化, 骨融解などの明らかな異常所見は認められなかった. 鼓室粘膜は軽度浮腫状に腫脹し, 少量の粘稠性貯留液を認めた (図 4B). 耳小骨の可動性は良好であり, 側頭筋膜をツチ骨柄上に置き, 鼓膜に対して underlay になるように設置し, 外耳道後壁皮膚切除部も筋膜で被覆した.

病理組織学的所見: 外耳道後壁皮膚の病理所見では, 最外層は角化型重層扁平上皮に覆われ, 上皮下には線維化, 疎な炎症細胞浸潤と新生血管を認め, 熱傷後の上皮再生の所見として矛盾しないものであった (図 5).

術後経過: 術後は味覚障害, 内耳障害などの合併症は認められなかった. 外来通院中に感染はなく, 術後 17ヵ月経過した時点では外耳道後壁から鼓膜後方の皮膚の肥厚が認められたが, 鼓膜穿孔は閉鎖している (図 1C). 純音聴力検査では, 左低音域に軽度の気骨導差を認めるが, 平均気導聴力レベル (4 分法) が 17.5 dB と聴力の回復を認めた (図 2B).

## 考 察

熱傷・火傷による直達性外傷性鼓膜穿孔の割合は 2% 以下<sup>2)10)</sup> であり, その自然閉鎖率は 16.7 ~ 55.5% と報告<sup>8)</sup> されている. 火傷としては花火中の火花や溶接の鉄粉などが, 熱傷としては化学薬品, 焼けた油や熱湯などが原因となる. また, 近年では耳科用レーザーによる医原性鼓膜熱傷が増加しているとの報告<sup>8)</sup> もある. 好発年齢や性別については, 溶接や熱湯を運ぶ仕事に因与するため成人男性に多いとされている<sup>13)</sup>. 熱湯に関しては湯たんぼや電気ポットの湯などが原因として多いが, 近年は湯たんぼを使用しなくなっているという時代背景から熱湯による鼓膜穿孔例は少なくなっていると考えられ,

1980年代以降に熱湯による外傷性鼓膜穿孔の本邦での報告がないことも、それを示唆していると考えられる。

吉川ら<sup>6)</sup>は、外傷性鼓膜穿孔を大きさにより Grade I から IV までの 4 つに分類し、1 象限以内の大きさの穿孔を Grade I、2 象限にわたるものや 2 つの象限に別々に複数で穿孔の存在するものを Grade II、3 象限にわたるものを Grade III、4 象限にわたるものを Grade IV としている。外傷性鼓膜穿孔全体としてみると、Grade I の小穿孔症例の割合が 60～80%程度と最も多く<sup>1)6)</sup>、穿孔の自然閉鎖率は 73～90%とされている<sup>1)2)</sup>。一方、Grade III・IV の大穿孔症例での自然閉鎖率は著しく低下し 33～60%と報告<sup>1)～3)</sup>されている。熱湯が原因の場合には、外耳道内に流入した熱湯の量が多いほど熱湯と鼓膜の接触範囲が広くなり、外耳道や鼓膜への熱湯の停滞時間も遷延するため、穿孔も大きくなると考えられる。実際にも、Grade II 以上の穿孔が多くを占め、Grade III・IV の症例もまれではない<sup>1)14)15)</sup>。一方、熱湯による鼓膜穿孔の自然閉鎖率については、Grade I の症例で数例の報告<sup>17)</sup>があるものの必ずしも高くはない。この原因として、いくつかの要因が考えられる。第一に、受傷時に感染を合併しやすくなることが挙げられる。受傷後、受傷部位の上皮の壊死や血管拡張が起こり、血管透過性の亢進により浮腫を生じるとともに漿液性耳漏が生じ、無菌性中耳炎の状態となる<sup>14)15)</sup>。傷害部位の循環障害と漿液性耳漏による湿潤環境は細菌感染にきわめて好都合の状態であるため、細菌感染が生じやすくなる。また、湿潤創腔に遊走してきたマクロファージは細菌貪食や壊死組織・死滅した好中球の除去に大きな役割を示すが、嫌気性環境では細菌の殺菌能が弱くなる<sup>18)</sup>ことも感染を随伴しやすしている一因と考えられる。第二に、経過とともに生じる

瘢痕内の血流障害が創傷治癒を遅延させる可能性が挙げられる。多くの外傷性鼓膜穿孔に比べ自然閉鎖率が低いのは、穿孔周囲の血管系も熱による障害を起こして治癒に重要な辺縁の血流を保てなくなっており、正常治癒過程が働かなくなるためとする報告<sup>3)8)14)15)</sup>がある。

本症例においては、初診時よりの感染の反復、熱傷による創傷治癒遅延、Grade IV と鼓膜欠損部が大きかったこと、穿孔縁が上皮で覆われていたことが、自然閉鎖を得られなかった主な要因であったと考えられた。実験的に永久穿孔を作成すると病理学的には表皮層と粘膜層が癒着し粘膜皮膚移行部が形成されるといわれ<sup>19)</sup>、このことは自然閉鎖傾向を示さない穿孔縁の状態を示唆していると考えられるからである。

初診時にめまいの自覚は認められなかったものの、赤外線 CCD カメラにて水平性眼振が認められ、熱傷後感染に伴う軽微な内耳障害が存在した可能性がある。一過性に生じた遅発性顔面神経麻痺についても、感染が関与した神経障害であった可能性が考えられた。

創傷治癒過程は、炎症期、増殖期、成熟期の三相に分けられる<sup>20)</sup>。炎症期には血球の遊走や各種成長因子の放出が生じ、増殖期には線維芽細胞による膠原線維の産生と血管新生により肉芽形成がなされ、成熟期には細胞成分の減少・毛細血管の消退・膠原線維の変化による瘢痕収縮が起こる。増殖期において瘢痕が肥厚や発赤を伴うことがあり、肥厚性瘢痕とよばれる。今回、病理組織所見として膠原線維の厚い層、上皮下の疎な炎症細胞浸潤や新生血管などを認めたが、これらは肥厚性瘢痕を示唆する所見である。肥厚性瘢痕では通常 3 週間程度の増殖期が遷延し、成熟期の始まりが 1～3 年遅延するとされる。肥厚性瘢痕は、組織の緊張、感染、異物、化学的・

表 1 熱湯による外傷性鼓膜穿孔手術例

症例	年齢	性別	受傷機転	鼓膜穿孔	手術までの観察期間	手術時の感染の有無	術後経過	聴力予後	報告者	報告年
1	38	女	熱湯	Grade IV	3ヵ月	感染なし	再穿孔し、再手術にて閉鎖	不変	仲野ら <sup>15)</sup>	1968
2	7	男	熱湯	中心性穿孔	4年	感染あり	再穿孔、再手術予定	不変	仲野ら <sup>15)</sup>	1968
3	23	女	魔法瓶の湯	Grade IV	5ヵ月	漿液性耳漏あり	穿孔閉鎖	10 dB 回復	来間ら <sup>14)</sup>	1969
4	15	男	電気ポットの湯	大穿孔	10ヵ月以上	耳漏あり	再穿孔し、再手術にて閉鎖	回復	調ら <sup>16)</sup>	1987
5	64	男	そばのゆで汁	Grade IV	14ヵ月	感染なし	穿孔閉鎖	回復	本症例	2013

物理的刺激, 酸素・活性酸素などの種々の局所環境因子が発症に関与する。熱湯による鼓膜穿孔においては, 感染のほか, 耳漏のため上皮が低酸素状態になることが肥厚性癒痕を惹起する可能性が考えられた。

術後にも鼓膜が肥厚したまま残存しているが, これも肥厚性癒痕によるものである可能性があり, この肥厚鼓膜による鼓膜コンプライアンス低下によって術後低音域の気骨導差が残存した可能性が考えられた。今後, 成熟期への移行に従い気骨導差が軽減することが期待される。

手術施行時期に関して, 一般的な外傷性鼓膜穿孔は受傷3ヵ月以内に自然閉鎖しなければ手術的治療も考慮されるが<sup>12)6)7)</sup>, 熱湯による鼓膜穿孔の場合は感染の合併のため手術までの期間が長期化する例が存在する。表1にわれわれが渉猟しえた熱湯による外傷性鼓膜穿孔の手術施行例をまとめ<sup>14)~16)</sup>, 鼓膜穿孔のGrade, 受傷から手術までの観察期間, 感染の有無, 聴力予後について比較検討した。過去の報告例中3例が耳漏を認めた状態で手術を施行しており, そのうち2例で初回手術後に再穿孔をきたしている。また, 耳漏停止後に手術を行った1例も術後再穿孔をきたしている。本症例では, 外耳道皮膚の上皮化が確認された受傷9ヵ月後以降も定期的な経過観察を行い, 感染が落ち着いた受傷14ヵ月後に手術を行った。術後1年以上が経過したが, 穿孔閉鎖と聴力回復が保たれた。したがって, 感染が落ち着き, 耳漏が停止したのを確認してから手術を行うことが, 熱湯による鼓膜穿孔の手術的治療において重要と考えられた<sup>14)~16)</sup>。

### まとめ

今回われわれは, 熱湯による外傷性鼓膜穿孔例を報告した。受傷後14ヵ月の経過観察期間を設け, 外耳道皮膚の上皮化と耳漏の停止を確認した後に, 鼓室形成術I型を施行した。熱湯による鼓膜穿孔の手術的治療では, 感染が十分に制御された後に手術的治療を考慮することが重要と考えられた。

本論文の要旨は, 第73回耳鼻咽喉科臨床学会総会(2011年6月23~24日, 松本市)にて発表した。

### 参考文献

- 1) 守谷啓司, 日吉正明: 外傷性鼓膜穿孔の臨床的検討. 耳鼻臨床 88: 1579-1585, 1995.

- 2) 土屋幸造, 中川千尋, 和田広巳, 他: 外傷性鼓膜穿孔の臨床的検討. 耳鼻と臨 36: 1-6, 1990.
- 3) 橋本茂久, 中野雄一: 外傷性鼓膜穿孔症例の臨床的検討. 耳鼻臨床 90: 897-901, 1997.
- 4) 山崎一春, 石島 健, 佐藤宏昭: 外傷性鼓膜穿孔に関する臨床的検討. 日耳鼻会報 113: 679-686, 2010.
- 5) 南谷肇子, 村田清高, 太田文彦: 外傷性鼓膜穿孔症例の統計的観察. 耳鼻臨床 補 45: 48-53, 1991.
- 6) 吉川兼人, 瀧本 勲, 石神寛通, 他: 外傷性鼓膜穿孔症例の検討. 耳鼻臨床 78: 1293-1301, 1985.
- 7) 山本令子, 高山幹子, 石井哲夫: 外傷性鼓膜穿孔. JOHNS 3: 679-684, 1987.
- 8) 安井拓也, 山唄達也: 外傷性鼓膜穿孔. JOHNS 25: 1227-1231, 2009.
- 9) 坂井 真: 中耳外傷の診断と治療. 耳鼻と臨 34 補 4: 1114-1120, 1988.
- 10) 石井哲夫: 第4章「鼓膜外傷」. 物理的特性から見た鼓膜・膜迷路の病態. 35-42 頁, 東京医学社, 東京, 1993.
- 11) 西崎和則: 頭頸部領域の温度外傷・化学的腐食の取り扱い 5. 耳. 耳鼻・頭頸外科 79: 49-53, 2007.
- 12) 勝谷隆夫: 鼓膜湯傷の2例. 耳鼻咽喉 31: 31-33, 1959.
- 13) 市原正雄, 神尾 鋭: 鼓膜湯傷の1例. 耳鼻咽喉 30: 57-61, 1958.
- 14) 来間数雄, 桜井 栄, 佐々木順一, 他: 鼓膜湯傷の1例. 耳鼻咽喉 41: 951-955, 1969.
- 15) 仲野紘介, 二木 隆, 柳原尚明: 湯傷による中耳炎とその治療. 耳鼻臨床 61: 941-945, 1968.
- 16) 調 賢哉, 調信一郎: いわゆる Myringoplasty の適応について. 耳鼻と臨 33: 462-464, 1987.
- 17) 勝谷隆夫, 柿木義夫: 鼓膜湯傷の1例. 耳鼻咽喉 31: 547-550, 1959.
- 18) 倉本 秋: 創傷治癒の局所因子. ドレッシング 新しい創傷管理 改訂第2版(穴澤貞夫, 倉本 秋, 柵瀬信太郎, 他編). 41-50 頁, へるす出版, 東京, 2005.
- 19) Spandow O and Hellstöm S: Animal model for persistent tympanic membrane perforations. Ann Otol Rhinol Laryngol 102: 467-472, 1993.
- 20) 倉本 秋: 創傷の治し方(一次治癒, 二次治癒). ドレッシング 新しい創傷管理 改訂第2版(穴澤貞夫, 倉本 秋, 柵瀬信太郎, 他編). 38-40 頁, へるす出版, 東京, 2005.

原稿受付: 2012年12月19日  
 原稿採扱: 2013年8月1日  
 別刷請求先: 初山直子  
 〒198-0042 青梅市東青梅4-16-5  
 青梅市立総合病院耳鼻いんこう科

利益相反に該当する事項: なし



## 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

本田 圭司<sup>\*</sup>、野口 佳裕<sup>\*</sup>、加藤 智史<sup>\*\*</sup>、奥野 秀次<sup>\*、\*\*\*</sup>、喜多村 健<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科

<sup>\*\*</sup>東京都健康長寿医療センター耳鼻咽喉科

<sup>\*\*\*</sup>鷺ノ宮耳鼻咽喉科

A case of mitochondrial A3243G mutation accompanied by ossicular malformation

Keiji Honda<sup>\*</sup>, Yoshihiro Noguchi<sup>\*</sup>, Tomofumi Kato<sup>\*\*</sup>, Hideji Okuno<sup>\*、\*\*\*</sup>, Ken Kitamura<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Department of Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University

<sup>\*\*</sup>Department of Otolaryngology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

<sup>\*\*\*</sup>Saginomiya ENT Clinic

The 3243 A to G mutation of the mitochondrial DNA (m. 3243A>G) is responsible for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS), and maternally inherited diabetes and deafness (MIDD). However, this mutation cannot be necessarily shown as typical phenotypes, and therefore it can cause isolated diabetes and hearing loss (HL).

A 48-year-old female, who had realized bilateral HL since her childhood, visited our department at the age of 18, received left tympanoplasty and was diagnosed as having left ossicular malformation. She returned to our department at the age of 33 because of the deterioration of her left HL. In her family history, maternal grandfather had HL, mother had diabetes, and maternal aunt had HL and diabetes, not suggesting of maternally inherited hereditary HL. After the second surgery, her left HL recovered. At the age of 44, m. 3243A>G was detected in the patient as a result of an extensive screening for 29 major mitochondrial DNA mutation. At the same time, she realized the deterioration of her left HL, and the audiogram showed the increase of air-bone gaps at the lower frequencies tones with the slight elevation of bone conduction thresholds at the higher frequencies. She received an explanation that m. 3243A>G can cause both the progression of HL and diabetes. She made a decision on using a hearing aid but not receiving third surgery. The patient was diagnosed as having early stage diabetes and started to receive dietary and exercise therapy. The m. 3243A>G was a common mutation among the general population and can cause atypical features. Therefore, we should pay an attention for the existence of the mutation in a case whose family members have hearing loss and/or diabetes.

---

**Key words** : hereditary hearing loss, diabetes, maternal inheritance

**和文キーワード** : 遺伝性難聴, 糖尿病, 母系遺伝

---

### 論文要旨

ミトコンドリアDNA3243A>G変異(以下m. 3243A>G)は、その表現型が多彩であり、診断が困難となることがある。今回我々は、母系遺伝が疑われず、耳小骨奇形を

合併したm. 3243A>Gの1例を報告する。症例は47歳女性。母方の祖父に難聴、母に糖尿病、母の妹に糖尿病と難聴を認めた。幼少時より両難聴を指摘され、18歳時に鼓室形成術にて左耳小骨奇形と診断された。その後、

44歳時に行われたミトコンドリアDNA変異網羅的解析により偶然m.3243A>Gが検出された。本症例の左難聴は33歳時の再手術後に再々増悪を示していたが、本遺伝学的検査結果は難聴に対する治療方針の決定や糖尿病の早期治療に有用であった。m.3243A>Gの診断においては、他の耳疾患の合併や病歴上の遺伝様式にとらわれず、糖尿病などの合併症が埋没していないかを念頭におき診療にあたることが重要な点と考えられた。

### はじめに

ミトコンドリアDNA3243A>G変異（以下、m.3243A>G）は乳酸アシドーシスと脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症（mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes：MELAS）<sup>1)</sup>や母系遺伝形式の糖尿病と難聴（Maternally inherited diabetes and deafness：MIDD）<sup>2),3)</sup>の原因変異であり、代表的な症候群性遺伝性難聴である。しかし、ミトコンドリアDNA変異による障害は同一変異を有する個体間であっても臨床像は多彩である。一般に、ミトコンドリア病における難聴は感音難聴を示すが、今回我々は、純音聴力検査上耳小骨奇形による気骨導差を有しており、家族歴聴取上は母系遺伝が疑われなかったが、ミトコンドリアDNA点変異の網羅的解析<sup>4)</sup>により偶然診断されたm.3243A>Gの1例を経験したので報告する。

### 症例呈示

症例：47歳 女性

主訴：両難聴

既往歴：幼少時に口蓋扁桃摘出術、26歳時に卵巣嚢腫手術、30代に検診で尿糖を指摘

家族歴：症例からの病歴聴取上（純音聴力検査や血液検査等は未施行）、祖父に難聴（詳細不明）、母に糖尿病が認められた。叔母に糖尿病と難聴があり、40代から補聴器を装着している（図1）。

現病歴と経過：幼少時より難聴を指摘され、近医耳鼻咽喉科にて診察を受けていた。1982年（18歳時）、就職を機に近医耳鼻咽喉科を受診し、両難聴の精査目的に当科を紹介受診した。耳小骨奇形（診療録がなく詳細不明）の診断にて、左鼓室形成術Ⅲcを施行された。術後聴力は改善したが、その後は通院が途絶えていた。1997年より徐々に左難聴の増悪を自覚したため、1998年4月（33歳時）に当科を再診した。純音聴力検査では4分法平均聴力レベルにて気導が右47.5dB、左52.5dB、骨導

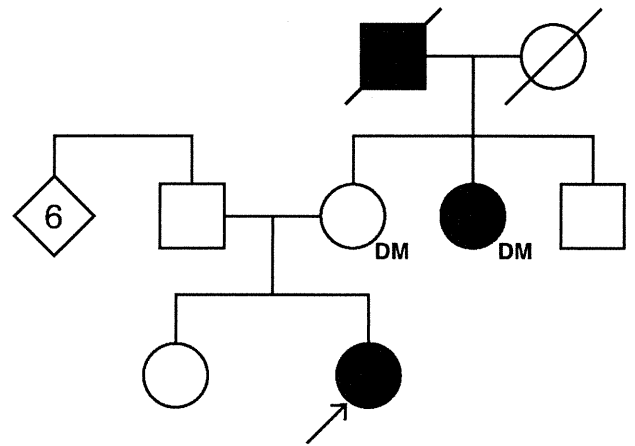


図1 患者の家系図

が右27.5dB、左23.8dBの両混合難聴を認めた（図2 A）。ティンパノグラムは右A型、左As型であった（図3 A）。耳小骨筋反射では右は500Hzの同側刺激以外は同側、対側刺激とも反応があり、左は同側刺激にて逆向き反応が認められ対側刺激では無反応であった（図3 B）。側頭骨CTにて、コルメラとして用いた軟骨板と耳小骨との連鎖異常が疑われたため、左鼓室形成術を再度施行した。手術所見として、軟骨板と豆状突起との離断を認め、キヌタ骨長脚を認めず、アブミ骨は単脚であった。アブミ骨底板の固着は認めなかった。軟骨板と豆状突起の間に小軟骨片を挿入し伝音再建を行った結果、左聴力は回復した（図2 B）。以後、外来経過観察中の純音聴力に大きな変化はなく、2000年に施行された語音弁別能検査における語音弁別能は右95%、左95%であった。

2000年、難聴の家族歴を有することから、遺伝学的検査に対する文書によるインフォームド・コンセントを得た後、末梢血を採取し、当科でのルーチンスクリーニングとしてGJB2変異、ミトコンドリアDNA1555A>G変異の解析を行ったが変異は認められなかった。2008年頃より左難聴の増悪を自覚し、純音聴力検査では左耳の低音域に再び気骨導差を認め、骨導閾値も高音で軽度上昇していた（図2 C）。耳鏡検査では、右鼓膜正常であり、左は術後変化として後上象限の軟骨板、外耳道後上壁の削開跡が認められるほか異常所見はなかった（図4）。側頭骨CTでは、左豆状突起とコルメラとして用いた小軟骨片の離断が疑われた（図5 A、4 B）。右は、キヌタ長脚の一部が不明瞭であり、アブミ骨後脚が描出されなかった（図5 C）。

非良聴耳である右耳への鼓室形成術が検討されたが、2009年に我々が当科を受診し遺伝性難聴疑いであり血縁関係のない患者373名の保存試料に対し、Luminex法

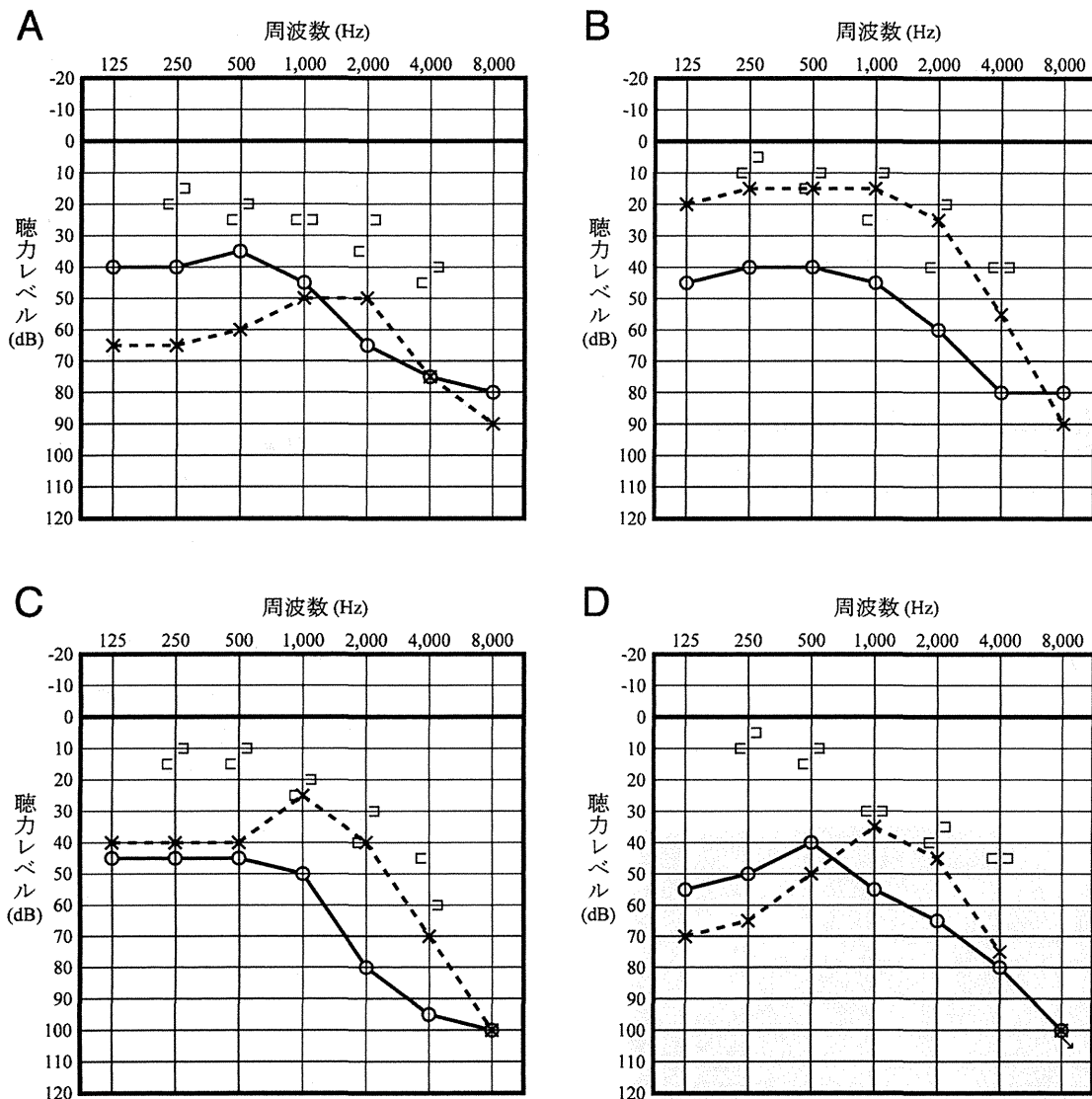


図2 オーディオグラムの経過

A 1998年(再手術前) B 1998年(術後3カ月) C 2008年(術後10年) D 2012年(術後14年)

によるミトコンドリアDNA変異の網羅的解析を行った結果、本症例にm. 3243A>G変異が検出された<sup>4)</sup>。末梢血リンパ球から抽出したDNAにおけるm. 3243A>Gの変異率は8.6%であった。

本症例には、ミトコンドリアDNA変異による母系遺伝形式の遺伝性難聴であること、糖尿病を合併する可能性があること、手術により聴力が回復しても内耳性もしくは後迷路性に難聴が進行する可能性があることを説明した。本症例は手術的治療よりも補聴器装用を希望したため、2009年5月より左耳への補聴器装用を開始した。一方、糖尿病の合併の可能性があるため、当院内分泌内科を紹介受診したところ、HbA1cは5.3%であったが、尿糖が陽性で75g糖負荷試験にて2時間値278mg/dlであったことから糖尿病型と診断され、食事療法、運動療

法が開始された。

2012年4月の4分法平均聴力レベルは右53.8dB、左41.3dBであり(図2D)、語音弁別能は右95%、左85%であった。90dBnHLクリック音刺激によるABR(図6)では、右は無反応であったが、2000、4000Hzの純音聴力閾値の低下に伴うものと考えられた。左は閾値測定を施行しなかったが、Ⅲ、Ⅴ波が検出され明らかな潜時の延長は認められなかった。語音弁別能が良好であったことから明らかな後迷路性難聴はないと考えられた。電気眼振検査では左向き自発眼振を認め、エアーカロリックテスト(15℃、60秒)で最大緩徐相速度が右10°/秒、左9°/秒と両側の反応低下(正常値:20°/秒以上)を認めた。現時点で糖尿病の悪化はなく、補聴器装用により良好な語音聴取が得られている。

考 察

これまでにm. 3243A>Gは、MELAS<sup>1)</sup>やMIDD<sup>2),3)</sup>の原因変異であることが報告されてきた。核DNA変異と異なり、ミトコンドリアDNAはいくつかの生物学的および機能的に独特な特徴を有している<sup>5)</sup>。特徴の1つ目は、1つのミトコンドリア内に変異型ミトコンドリアと野生型ミトコンドリアが混在するヘテロプラスミーを示すことである。2つ目は、細胞分裂の際に細胞内の各ミトコンドリアのDNAがクローン性に多数増殖し、新しく合成されたミトコンドリアにランダムに振り分けられ、さらに2つの娘細胞へも同様にランダムに振り分けられることである(複製分離)。この結果、各細胞間で変異型ミトコンドリアと野生型ミトコンドリアの割合に幅広いバリエーションがある娘細胞集団が生じるが、細胞および組織の機能不全は変異型ミトコンドリアの割合が閾値レベル(表現型発現の閾値)を超えたときに生じる。3つ目は、卵子形成過程で卵母細胞内のミトコンドリアDNAの数は著しく少なくなるが、その後増幅されて成熟卵母細胞では膨大な総数となる遺伝的ボトルネック効果が存在することである。あるミトコンドリアDNA変異のヘテロプラスミーを有する母親の子において、変異型ミトコンドリアの割合が変化に富む理由の1つが、卵子形成時にミトコンドリアDNAが極端に少なくなることで変異型ミトコンドリアDNAの細胞内存在比率が変化するためと考えられている。これらのミトコンドリアが有するヘテロプラスミー、クローン性のミトコンドリアDNA増殖、複製分離、表現型発現の閾値、遺伝的ボトルネック効果は、ミトコンドリア病における多彩な臨床像を産み出す<sup>6)</sup>。従って、m. 3243A>Gにおいても、MELASやMIDDに特有とされる全ての症候を

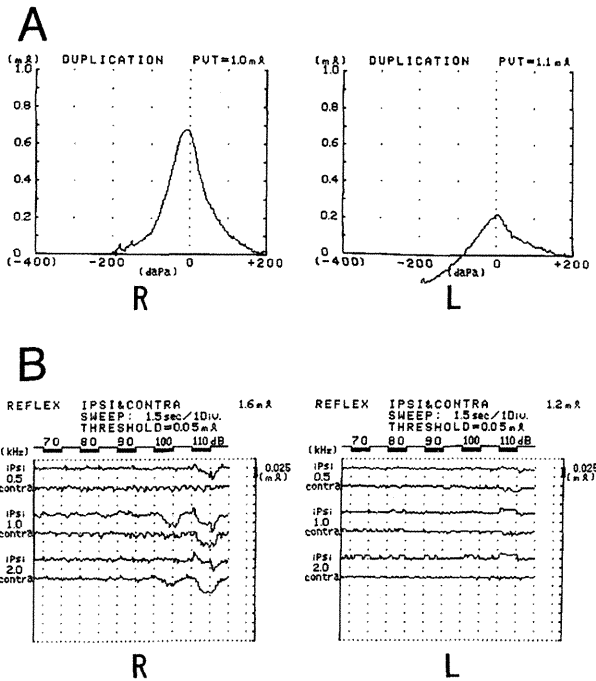


図3 インピーダンス・オージオメトリー  
A ティンパノグラム B 耳小骨筋反射



図4 鼓膜所見

左鼓膜から軟骨板が透見され(\*印)、外耳道後上壁が削開(矢尻)されている。

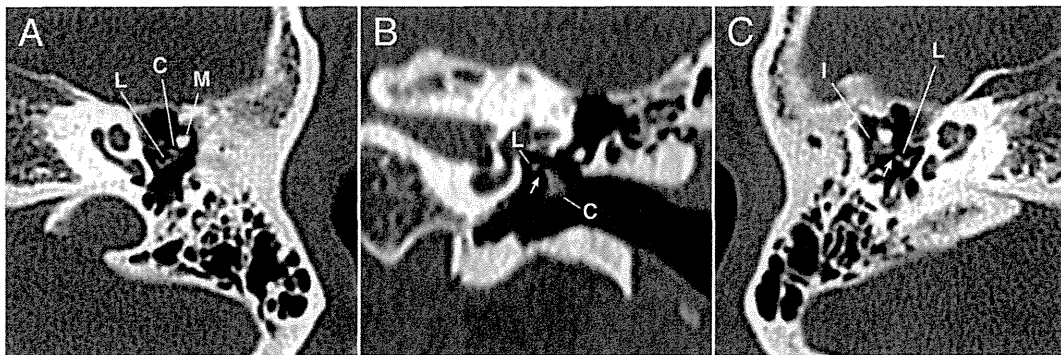


図5 側頭骨CT所見(2008年)

A 左軸位断 B 左冠状断 C 右軸位断  
(M: ツチ骨, C: コルメラ, L: 豆状突起, I: キヌタ骨)  
Bにて左豆状突起と小軟骨片の離断が疑われる(矢印)。Cではキヌタ長脚の一部が不明瞭で(矢印)、アブミ骨後脚が描出されていない。