

表 2 1段階の解析結果（ケース 96 名・コントロール 113（一部 45）名）

Gene	SNPs	MAF(%)		P value	OR(95%CI)
		Case (n=96)	Control (n=113)		
<i>SOD1</i>	rs4998557	57.3	45.6	0.017	1.60(1.09-2.36)
	rs1041740	29.7	39.4	0.038	0.65(0.43-0.98)
<i>GSTP-1</i>	rs1695	15.1	8.8	0.047	1.83(1.01-3.34)
<i>PRKCH</i>	rs2230500	15.4	1.3	1.159×10 ⁻⁷	13.39(5.13-34.97)

表 3 信州大学コントロールとの間の遺伝子関連解析（ケース 192 名・コントロール 285 名）

SNP/Genotypes	Case n=192	Control n=285	P value		
			Allele frequency	Dominant	Recessive
<i>rs4998557</i>					
GG	40	62	0.148	0.039	0.809
GA	89	154			
AA	63	69			
<i>rs1041740</i>					
CC	102	134	0.336	0.801	0.156
CT	66	119			
TT	23	32			

表 3 SOD1 遺伝子多型と臨床データの関連性の検討

rs4998557		Genotype			P value		
		GG	GA	AA	Allele frequency	Dominant	Recessive
Initial PTA	60dB>	9	24	10	0.991	0.891	0.903
	60dB<	25	49	44	0.077	0.008	0.897
Tinnitus	positive	32	69	53	0.113	0.023	0.812
	negative	4	14	3	0.652	0.301	0.771
Vertigo	positive	14	34	20	0.504	0.375	0.833
	negative	20	48	33	0.203	0.097	0.68

rs1041740		Genotype			P value		
		CC	CT	TT	Allele frequency	Dominant	Recessive
Initial PTA	60dB>	17	20	6	0.347	0.603	0.359
	60dB<	67	38	13	0.162	0.951	0.074
Tinnitus	positive	83	52	18	0.307	0.866	0.149
	negative	10	8	3	0.869	0.671	0.957
Vertigo	positive	28	24	7	0.983	0.888	0.951
	negative	54	36	12	0.477	0.884	0.304

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

分担研究者：喜多村 健（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：本田 圭司（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：野口 佳裕（東京医科歯科大学耳鼻咽喉科）
共同研究者：加藤 智史（東京都健康長寿医療センター耳鼻咽喉科）
共同研究者：奥野 秀次（鷺ノ宮耳鼻咽喉科）

研究要旨

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。

A 研究目的

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により偶然診断された m.3243A>G の 1 例を経験した。遺伝学的検査の有用性を示した 1 例として報告する。

B 症例

47 歳女性

主 訴：両難聴

家族歴：母方の祖父に難聴。母と叔母（母の妹）に糖尿病と難聴。

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で診察を受けていた。18 歳時、就職を機に精査目的に当科を受診した。左耳小骨奇形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。32 歳頃より徐々に左難聴の増悪を自覚し、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で気導が右 47.5dB、左 52.5dB、骨導で右 27.5dB、左 23.8dB の両混合難聴を認めた。側頭骨 CT で、コルメラとして用いた軟骨板とアブミ骨の連鎖異常が疑われ、左鼓室形成術を再度施行し、術後左聴力は回復した。以後、外来経過観察中の純音聴力に大きな変化はなかった。35 歳時、難聴の家族歴を有することから、遺伝学的検査に対するインフォームドコンセントを得た後末梢血を採取し保存した。43 歳時より左難聴

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るようになった。2009年（44歳時）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。本人には、ミトコンドリア遺伝子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、左耳への補聴器装用が開始となった。一方、糖尿病合併の可能性があるため当院内内分泌内科を紹介受診したところ、糖尿病型と診断され、食事療法、運動療法が開始された。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。

C 考察

本症例の難聴は、家族歴聴取上は祖父が難聴を有していたこともあり母系遺伝は疑われなかった。また、手術所見からも耳小骨奇形の存在が同定されており、m.3243A>G変異は当初疑われなかった。しかし、糖尿病と難聴の家族歴があること、本人も健診にて尿糖陽性を指摘されていたことに着目すれば、m.3243A>Gをより早期に同定しえた可能性がある。遺伝性難聴におけるミトコンドリア病の診断においては、発症様式として母系遺伝以外の遺伝様式をとっていてもその可能性を考慮に入れておくことが必要である。また、耐糖能異常のほか中枢神経障害や心機能障害などの合併が埋没していないかを念頭に置き十分に病歴を聴取することが、本疾患を見逃さないための重要な点

と考えられた。今回の症例は、結果的にはLuminex法によるミトコンドリアDNA変異の網羅的解析によりm.3243A>Gを同定しえた。現在では、m.3243A>Gを含む先天性難聴の遺伝子検査が保険適応になったため、今後は本症例のように当初は想定されていなかった難聴症例の中にもm.3243A>G例が多数同定される可能性がある。

D まとめ

病歴上はミトコンドリア遺伝子変異による難聴が疑われず、網羅的解析により偶然m.3243A>G変異が判明し、その診断が治療法の選択と合併症の進行予防に有用であった一例を経験した。

E 健康危険情報

なし

F 研究発表

1. 論文発表

1) 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), 223-232, 2013.

2. 学会発表

1) 本田圭司、野口佳裕、加藤智史、奥野秀次、喜多村健：耳小骨奇形を合併し診断に苦慮したミトコンドリアDNA3243変異例. 第22回日本耳科学会総会・学術講演会 名古屋, 2012年10月

G 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

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

研究要旨

前庭水管拡大症を伴う *SLC26A4* 変異 5 例、*ATP6V1B1* 変異 1 例、*SIX1* 変異 2 例の聴平衡覚所見を検討した。これまで前庭水管拡大症に特徴的な臨床徴候とされてきた難聴の変動やめまい発作は、*SIX1* 変異例にのみ認められなかった。このことから、これらの臨床徴候は前庭水管拡大という解剖学的特徴ではなく、*SLC26A4* や *ATP6V1B1* が担うと考えられる内リンパ pH ホメオスタシスの破綻が関与する可能性が考えられた。

A 研究目的

前庭水管拡大症 (enlargement of the vestibular aqueduct、以下 EVA) は頻度の高い内耳奇形であり、DFNB4/Pendred 症候群、BOR/BO 症候群、遠位尿細管性アシドーシスなどの多彩な疾患群に合併する。EVA の臨床的特徴として、難聴の進行や変動、反復性の発作性回転性めまいが報告されてきた。今回われわれは、これらの臨床的特徴が前庭水管拡大という形態的なものに起因するものか否かを明らかにするため、原因遺伝子の異なる EVA 例の聴平衡覚所見を検討した。

B 研究方法および倫理面への配慮

本研究における遺伝学的検査は、当施設の倫理審査委員会の承認のもと文書による同意取得の後に行った。

対象は、難聴やめまいを主訴に当科を受診し、側頭骨 CT にて EVA と診断され、遺伝学的検査にて原因遺伝子が同定された 8 例である。8 例中 5 例が孤発例であり、1 例に常染色体劣性、2 例に常染色体優性の遺伝形式が疑われた。また、7 例が両側性、1 例が片側性の EVA を示した。

他の側頭骨奇形として、4 例に両側の incomplete partition を認めた。

遺伝学的検査では 5 例に *SLC26A4* 変異が認められ、全例に甲状腺腫大が認められたことから Pendred 症候群と診断した。残りの 3 例は、1 例が *ATP6V1B1* 変異による遠位尿細管性アシドーシス、2 例が *SIX1* 変異による BO 症候群であった。

臨床症状は、診療録をもとに後方視的に行った。純音聴力検査では、初診時と最終診察時の 4 分法平均気導聴力レベルを評価した。平衡機能検査では、注視眼振検査所見、赤外線 CCD カメラ下での頭位・頭位変換眼振検査所見、電気眼振計下での温度刺激検査 (エアール; 15°C、60 秒、6l/分) における最大緩徐相速度 (正常: 20° /秒以上) を検討した。

SLC26A4 変異 5 例に対して、各耳の前庭水管径 (中間部径、開口部径) と 4 分法平均聴力レベル (10 耳) および最大緩徐相速度 (6 耳) との相関係数を求めた。統計処理は、統計解析ソフト JMP v. 9. 0. 2 を用いてスピアマンの順位相関係数の検定を行った。

C 結果

全症例における難聴発症時期は 0～6 歳であったが、B0 症候群の 2 例は小学校就学前後の比較的遅い時期に難聴を指摘されていた。*SLC26A4* 変異例において、難聴の進行は 5 例中 3 例 (60%)、変動は 5 例中 4 例 (80%) が自覚していた。*ATP6V1B1* 変異例も、難聴の進行や変動を自覚していた。一方、*SIX1* 変異の 1 例は軽度の難聴の悪化を認めたが、2 例とも変動の自覚はなかった。

純音聴力検査では、*SLC26A4* 変異全例が初診時に両側の高度～重度難聴を示し、経過観察期間中の聴力は 10 耳中 2 耳が回復、1 耳は悪化していた。*ATP6V1B1* 変異例は、初診時に右高度難聴、左中等度難聴を呈し、その後両難聴の変動を繰り返しながら左聴力は悪化した。*SIX1* 変異 2 例は、初診時に両中等度難聴を示した。1 例は両難聴の進行を自覚したが、検査上は両側軽度の低音域の聴力悪化を認めたのみであった。別の 1 例は、約 11 年の経過観察中に明らかな聴力の悪化は認められなかった。

めまいは、*SLC26A4* 変異例の 5 例中 4 例 (80%) と *ATP6V1B1* 変異例において反復性回轉性めまいが認められた。しかし、*SIX1* 変異 2 例ではめまいの自覚はなかった。

平衡機能検査では、注視眼振は全例で認められなかった。*SLC26A4* 変異例では、頭位もしくは頭位変換眼振は 5 例中 4 例 (80%) に認められ、温度刺激検査を施行した 3 例中 1 例 (33%) が異常を示した。*ATP6V1B1* 変異例では、頭位・頭位変換眼振検査にて定方向性の水平もしくは水平性回旋性混合性眼振や方向交代性上向性の頭位眼振などの時期により異なる所見を認めた。温度刺激検査では、両側軽度低下していた。*SIX1* 変異の 1 例は、明らかな注視・頭位・頭位変換眼振はなく、温度刺激検査でも正常であった。

SLC26A4 変異例における前庭開口部径と平均聴力レベルの間には負の相関が認められた。前庭水管径と最大緩徐相速度との明らかな相関

は認められなかった。

D 考察

SLC26A4 変異例では、37.5～100%に難聴の進行、50～100%に難聴の変動、70.5～100%に回轉性めまいが認められることが報告されている。今回の検討では、難聴の進行は 60%、難聴の変動は 80%、反復性めまいは 80%に認められ、過去の報告と一致した結果が得られた。

ATP6V1B1 変異が同定された EVA 合併の遠位尿細管性アシドーシス例の報告では難聴の悪化を認めているが、難聴の変動やめまいについては記載されていない。今回の *ATP6V1B1* 変異例は、両難聴の変動・進行と反復性めまい発作を示し、*SLC26A4* 変異例と同様の聴平衡覚所見を示した。

BOR/B0 症候群では、約 40%に *EYA1* 変異が同定されるが *SIX1* 変異例は今回の 2 家系のほか他の 2 家系に報告されているのみである。他の 2 家系中 1 家系では、聴力検査上難聴の進行を認める例がいるが、EVA の有無や側とは関連はなく変動は認められないようである。また、反復性めまい発作はない。別の 1 家系では非対称性の進行性感音難聴を示したが、詳細は不明である。従って、今回の症例も含めると、*SIX1* 変異例では進行性難聴を示す可能性があるが、明らかな難聴の変動やめまい発作は認められないと考えられる。

Six 遺伝子ファミリーは共発現する *Eya* 遺伝子ファミリーなどとともに器官の発生を規制している。一方、リンパの pH ホメオスタシスは聴覚およびその維持に重要であり、主に H^+ と HCO_3^- によりコントロールされている。*SLC26A4/Slc26a4* がコードする pendrin は内耳では Cl^-/HCO_3^- 交換体として働く。*ATP6V1B1/Atp6v1b1* は H^+ -ATPase のサブユニットの 1 つをコードする。従って、*SLC26A4* と *ATP6V1B1* は、内耳 pH ホメオスタシスを担っている可能性がある。そして、*SLC26A4* 変異例や *ATP6V1B1* 変異例では何らかの誘因によりこの

pH ホメオスタシスに破綻が生じ、難聴の変動や反復性めまいを引き起こす可能性があると考えられた。

E 結論

従来より EVA の臨床的特徴とされてきた難聴の変動、反復性めまいは、前庭水管の拡大という解剖学的異常所見とは無関係に発症する可能性が示唆された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

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 Research* 72 : 97-106, 2013.

2. 学会発表

Noguchi Y, Ito T, Nishio A, Honda K, Kitamura K: Variable audiovestibular findings in patients with enlargement of the vestibular aqueduct caused by mutations of *SLC26A4*, *SIX1*, and *ATP6V1B1*. 6th international symposium on Meniere's disease and inner ear disorders. Kyoto, 2010. 11

野口佳裕, 伊藤 卓, 西尾綾子, 本田圭司, 喜多村 健: 前庭水管拡大症を伴う *SLC26A4*, *SIX1*, *ATP6V1B1* 変異例の聴平衡覚所見. 第 69 回日本めまい平衡医学会, 京都, 2010 年 11 月

知的財産権の出願・登録状況

なし

小児一側性難聴の原因について
-先天性サイトメガロウイルス感染を中心に-

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：岩崎 聡（信州大学医学部耳鼻咽喉科・

国際医療福祉大学三田病院耳鼻咽喉科）

共同研究者：西尾信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

共同研究者：茂木英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

今回我々は2008年5月から2012年4月までの48ヶ月間に信州大学附属病院耳鼻咽喉科小児難聴外来を受診した134例のうち、一側性感音難聴を認めた88例（65.7%）を対象とし、一側性難聴児の原因について検討した。小児の場合、主な原因として内耳・内耳道奇形、ムンプス難聴、先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症があげられる。その他、髄膜炎、auditory neuropathy spectrum disorder（ANS）、内リンパ水腫があるが、半数以上は原因不明であった。CTとMRIによる画像検査は今後必須になると思われる。保存臍帯によるCMV DNA解析の結果、一側性感音難聴児の約9%にCMV DNA（+）が認められたが、難聴遺伝子変異は1例もみられなかった。

研究目的

最近、新生児聴覚スクリーニング検査の導入に伴い、早期に一側性難聴が診断されるようになった。一側性難聴児の1/4が新生児聴覚スクリーニングで発見されているが、その頻度はまだ不明と言える。一側性高度難聴の場合、患側からの聞き取りの困難、騒音下の聞き取りの低下、音源定位の困難が言われている。また、言語発達遅滞や学業成績への影響を指摘する者もあり、一側性難聴であっても日常生活に支障

をきたすことがある。小児と成人では一側性難聴の原因と日常生活への影響は異なる。今回我々は一側性難聴児に対して保存臍帯を使用したCMV DNA検査、聴性脳幹反応（ABR）検査、聴性定常反応（ASSR）検査、耳音響放射（OAE）検査、難聴遺伝子解析、画像診断を実施し、検討したので報告する。

研究方法

対象は、2008年5月から2012年4月ま

での48ヶ月間に信州大学附属病院耳鼻咽喉科小児難聴外来を受診した感音難聴児134例のうち、一側性感音難聴を認めた88例(65.7%)とした(表1)。対象児は難聴以外に合併症はなく、難聴と診断された年齢は生後1ヶ月から12歳(平均40.8ヶ月)、男児39例、女児49例であった。難聴耳側は右が43例、左が45例であった。難聴耳の平均聴力は89.5dB、良聴耳は平均13.6dBで、平均聴力70dB以上の一側高度難聴が73例(83.0%)、平均聴力20dBから69dBの一側軽度～中等度難聴が15例(17.0%)であった。

難聴の診断は純音聴力検査(年齢によっては遊戯聴力検査)とASSR(auditory steady-state evoked response)検査(Master 580-Navpro; Nihon Kohden Co. Ltd, Tokyo, Japan)によって行った。平均聴力は500、1000、2000、4000Hzの4分法とした。

両親の同意を得た上で、難聴遺伝子検査(インベーター法:13遺伝子46変異)と保存臍帯の一部(5mm片)を採取(図1)し、CMV DNA検査を実施した。採取した保存臍帯からQIAGEN-QIAamp DNA Miniを用いてDNAを抽出し、定量的PCRにてCMV DNAの有無を診断した。

倫理面への配慮

難聴遺伝子検査と保存臍帯からの

CMV DNA検査については倫理委員会で承認され、検査対象者からインフォームドコンセントを得ている。

研究結果

2008年から2012年までの間に信州大学耳鼻咽喉科小児難聴外来を受診した88例の一側性感音難聴児の検討では、CT検査とMRI検査で内耳・内耳道奇形が確認されたのが15例(17%)、ムンプス難聴が10例(11.4%)、先天性CMV感染症が8例(9.1%)、髄膜炎が2例(2.3%)、ANSDが2例(2.3%)、ガドリニウム鼓室内投与による3T MRI検査で同側型内リンパ水腫と診断された1例(1.1%)、原因不明が50例(56.8%)であった。まだ一側性感音難聴の50～60%は原因がわからないのが現状であった。

CMV DNAが陽性であった一側性感音難聴児8例のうち、一側高度難聴は73例中の7例(9.6%)であり、一側軽度～中等度難聴は15例中の1例(6.7%)であった。難聴遺伝子の変異は一側性感音難聴児には1例も確認されなかった。男児が4例、女児が4例で、難聴の診断時の年齢は生後2ヶ月から98ヶ月、平均50ヶ月であった。難聴耳側は右耳が3例、左耳が5例で、高度難聴の平均聴力は96.3dB、中等度難聴の1例は58.3dBであった。難聴の発症時期は新生児聴覚スクリーニング

検査で一側 REFER と判定された先天性が2例、新生児聴覚スクリーニング検査で PASS が確認されている遅発性発症が2例、不明が4例であった。一側中等度難聴であった1例(12.5%)において変動する聴力が確認された。CMV DNA 陽性が確認された8例においては CT 検査で内耳奇形は認められなかった。

考察

最近では画像診断技術が向上し、一側性難聴児における内耳・内耳道内の奇形の頻度は最近の報告では 57.1%～66.7%と、両側性難聴で35%に異常を認めたという McClay らの報告に比べても奇形の頻度は高い。先天性の一側性難聴に限ると CT で診断される内耳・内耳道奇形は30～35%にみられ¹、MRI による蝸牛神経の無～低形成は65%～71%と高頻度に認められている。CT で診断される内耳・内耳道奇形は、内耳道狭窄(2mm以下)・蝸牛低形成・半規管低形成・前庭水管拡大が単独や複数組み合わせられて生じる。さらに、MRI により内耳道内の神経が個別に描出できるようになり、蝸牛神経の無～低形成(図2)が一側性高度難聴児で高頻度に認められている(65%～71%)。めまいを伴う変動/進行性の一側性感音難聴の原因として、内リンパ水腫も念頭におく必要がある。今後、一側性感

音難聴児に対しては CT と MRI 検査による評価は必須となっていくと思われる。

先天性 CMV 感染による一側性難聴の場合、高度難聴が87.5%と高率であった。25%が新生児聴覚スクリーニング検査で一側 REFER であったことから先天性と思われ、25%が遅発性で、進行性が確認できたのは12.5%であった。両側性難聴の場合と比べると、遅発性の頻度が高く、高度難聴として発症するため進行性が少ない傾向があると思われた。

結論

小児の場合、内耳・内耳道奇形、ムンプス難聴、先天性 CMV 感染症が主たる原因としてあげられる。特に MRI 検査による蝸牛神経の無～低形成が高頻度にみられ、CT と MRI による画像検査は必須となる。また、一側性感音難聴児の約9%に先天性 CMV 感染症が関与していた。一側性難聴に心因性難聴が関与する可能性があるため、特に小児においては ABR、ASSR、OAE などの他覚的検査を実施する必要がある。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

1. Moteki H, et al.: Evaluation of

cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 78:285-9, 2014

2. Iwasaki S, Usami S: Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. Patricia Price eds. Cytomegalovirus infection. INTECH Publications, 1-15, 2013.

3. 岩崎 聡、他：一側性難聴児における先天性サイトメガロウイルス感染症の関与. Otology Japan 23 : 848-853、2013.

4. 岩崎 聡：聴覚に関わる社会医学的諸問題「一側性難聴者の抱える社会医学的問題」. Audiology Japan 56 : 261-268、2013

2. 学会発表

1. 岩崎 聡、他：先天性 CMV 感染症と一側性難聴の検討. 第 23 日本耳科学会総会・学術講演会 2013、11、24-26 (宮崎)

知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

1. その他

なし

Vogt-小柳-原田病における聴力像の特徴および聴力予後の検討

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：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

1996年1月から2012年12月までの期間に、北海道大学病院耳鼻咽喉科外来を受診したVogt-小柳-原田病患者85例170耳を対象として、蝸牛前庭神経症状のうち難聴に焦点をおき、その聴力像の特徴および聴力予後の検討を行った。自覚症状として難聴および耳鳴を訴えていた症例は、それぞれ23例（27.1%）、29例（34.1%）であった。一方、純音聴力検査にて難聴を指摘された症例は、76例（89.4%）であり、有意に多いという結果であった。聴力像の特徴としては、両側かつ左右差を認めないもの、程度においては軽度難聴、聴力型においては高音障害型が最も多かった。ステロイド大量投与後3～6ヵ月の時点で、全ての周波数で平均気導聴力閾値は改善を認めた。聴力予後因子としては、年齢、発症から治療開始までの期間、初診時の平均聴力閾値などがあげられた。Vogt-小柳-原田病国際ワークショップ（2001）において作成された診断基準によると、蝸牛前庭神経症状の項目には耳鳴の有無しか含まれていないが、難聴の評価も重要なものとなる。

A 研究目的

Vogt-小柳-原田病は両眼にぶどう膜炎を生じ、これに前後して髄膜刺激症状・蝸牛前庭神経症状・皮膚症状など多彩な全身病変を伴うメラノサイトを標的とする自己免疫性疾患である。Vogt-小柳-原田病国際ワークショップ（2001）において作成された診断基準によると、蝸牛前庭神経症状も項目の一つとして含まれており、耳鼻咽喉科的評価も重要となっているものの、当該診断基準には耳鳴の有無しか含まれていない（表1）。しかしながら、Vogt-小柳-原田病の蝸牛前庭神経症状として耳鳴以外にも難聴や眩暈などの症状を呈すると報告されている。そこで今回、Vogt-小柳-原田病における難聴に焦点をおき、聴力像の特徴および聴力予後の検討を行った。

B 研究方法

1996年1月から2012年12月までの期間に北海道大学病院耳鼻咽喉科外来を受診して、鼓膜所見正常で聴覚・前庭機能障害の既往が無いVogt-小柳-原田病患者85例170耳を対象とした（表2）。年齢および性別を適合させ、同様に聴覚・前庭機能障害の既往が無い85例170耳を対照群とした。加齢性難聴を考慮して50歳以下の群と51歳以上の群に大別した。治療開始前後に自覚症状の有無に関して問診および診察を行い、純音聴力検査および歪成分耳音響放射（DPOAE）にて聴覚評価を施行した。治療は眼病変の重症度に基づき眼科医の判断で、プレドニン200mgからのステロイド大量漸減投与を施行し、30mg以下の量で6ヵ月程度の維持投与を施行した。Vogt-小柳-原田病における難聴の診断基準は確立していないため、国際標準化機構で策定された国際規格

(International Organization for Standardization: ISO-7029) を用いて、少なくとも 1 つ以上の周波数において、95 パーセント以上以上の閾値を示すものを難聴と定義した。難聴の評価は、初診時およびステロイド大量投与後 3~6 ヶ月の時点で行った。

本研究は当院倫理委員会の承認を得て施行されている。

C 研究結果

Vogt-小柳-原田病患者における難聴の特徴について表 3 に示す。自覚症状として難聴および耳鳴を訴えていた症例は、それぞれ 23 例 (27.1%)、29 例 (34.1%) であった。一方、純音聴力検査にて難聴を指摘された症例は、76 例 (89.4%) であり、有意に多いという結果であった。聴力像の特徴としては、両側かつ左右差を認めないものが 50 例 (65.8%)、程度においては軽度難聴が 107 耳 (79.3%)、聴力型においては高音障害型が 96 耳 (71.1%) と最も多かった。DPOAE は難聴を指摘された 75 耳中 58 耳 (77.3%) で refer の結果であった。

次に Vogt-小柳-原田病患者における初診時および対照群の平均気導聴力閾値を図 1 に示す。50 歳以下の群および 51 歳以上の群ともに、対照群と比較して全ての周波数でその聴力閾値が有意に上昇していた。特に高音部においてそれが顕著であった。また、ステロイド大量投与後 3~6 ヶ月の時点で、50 歳以下の群および 51 歳以上の群それぞれにおいて、全ての周波数で平均気導聴力閾値は改善を認めた (図 2)。

聴力予後因子に関する検討を表 4 に示す。135 耳中 101 耳 (74.8%) で改善を示し、年齢、発症から治療開始までの期間、初診時の平均聴力閾値が聴力改善に関与していると考えられた。

D 考察

本研究においては、Vogt-小柳-原田病の難聴は高音障害型が多いという結果であった。過去の報告でも同様に、高音障害型を示すことが多いとしている文献が散見される。騒音・機械的刺激・耳毒性を有する薬剤などをはじめとした様々なストレスから防御するメラノサイトの存在部位から、このことが推察される。内耳においてメラノサイトは、血管条・内リンパ嚢・有毛細胞・卵形嚢・球形嚢・半規管膨大部などに存在し、特に蝸牛のメラノサイトは頂回転より基底回転に多く存在するとされている。Vogt-小柳-原田病はメラノサイトを標的とするため基底回転が障害されやすく、尋常性白斑など同様の病態を示す疾患における難聴症例の多くが高音障害型を呈すると報告されていることから、同様の結果になりえるものと考えた。

E 結論

難聴や耳鳴の自覚症状の有無を問診にて聴取するのみでは Vogt-小柳-原田病における蝸牛前庭神経症状を正確に評価できない。Vogt-小柳-原田病国際ワークショップ (2001) において作成された診断基準によると、蝸牛前庭神経症状の項目には耳鳴の有無しか含まれていないが、純音聴力検査や DPOAE など耳科学的評価を行う必要がある。また、ステロイド大量投与により聴力は可逆的で短期予後は比較的良好であると考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

Morita S, Nakamaru Y, Obara N, Masuya

M, Fukuda S: Characteristics and prognosis of hearing loss associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Audiol Neurootol.* 2013 Dec 11; 19(1): 49-56.

2. 学会発表

森田真也、中丸裕爾、小原修幸、榎谷将偉、福田 諭: Vogt-小柳-原田病における聴力像の特徴および聴力予後の検討. 第23回日本耳科学会総会・学術講演会, 宮崎, 2013年11月24日～26日

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. the Revised Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) Disease of the International Committee on Nomenclature (Read et al., 2001)

-
- (1) No history of penetrating injury or surgery.
 - (2) No clinical or laboratory evidence suggestive of other ocular disease.
 - (3) Bilateral ocular involvement consisting of anterior uveitis and diffuse or multifocal choroiditis with or without evidence of a retinal detachment. Late manifestations or ocular findings consist of areas of retinochoroidal depigmentations, nummular chorioretinal depigmented scar, retinal epithelial clumping, and peripapillary chorioretinal atrophy with or without chronic anterior uveitis.
 - (4) Neurologic and auditory findings include meningismus, malaise, fever, headache, stiffness of the back or neck, tinnitus or cerebrospinal fluid pleocytosis.
 - (5) Dermatologic findings of alopecia, poliosis, and vitiligo.
-

Complete VKH disease : all five criteria being met

Incomplete VKH disease : criteria 1-3 and either criterion 4 or 5

Probable VKH disease : criteria 1-3 only being met

表 2. 対象症例

	すべて	50 歳以下	51 歳以上
症例数 (人)	85	49	36
性別 (男 : 女)	37 : 48	22 : 27	15 : 21
平均年齢 (歳)	47.1 ± 14.0	37.0 ± 8.3	60.8 ± 6.6
発症から治療開始までの平均期間 (日)	8.2 ± 5.9	8.4 ± 5.8	8.0 ± 5.9

表 3. Vogt-小柳-原田病患者における難聴の特徴

		すべて (%)	50 歳以下 (%)	51 歳以上 (%)	<i>p</i> value
純音聴力検査上の難聴		76 (89.4%)	43 (87.8%)	33 (91.7%)	0.565
自覚症状	難聴	23 (27.1%)	13 (26.5%)	10 (27.8%)	0.565
	耳鳴	29 (34.1%)	15 (30.6%)	14 (38.9%)	0.565
患側	両側	59 (77.6%)	31 (72.1%)	28 (84.8%)	0.189
	左右差なし	50 (65.8%)	29 (67.4%)	21 (63.6%)	0.731
	左右差あり	9 (11.8%)	2 (4.7%)	7 (21.2%)	0.028
	片側	17 (22.4%)	12 (27.9%)	5 (15.2%)	0.189
患耳の総数		135	74	61	
重症度	軽度	107 (79.3%)	69 (93.2%)	38 (62.3%)	<0.001
	中等度	23 (17.0%)	4 (5.4%)	19 (31.1%)	<0.001
	高度	5 (3.7%)	1 (1.4%)	4 (6.6%)	0.112
	重度	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
聴力図	高音障害型	96 (71.1%)	44 (59.5%)	52 (85.3%)	0.001
	水平型	36 (26.7%)	28 (37.8%)	8 (13.1%)	0.001
	低音障害型	3 (2.2%)	2 (2.7%)	1 (1.6%)	0.678
	谷型	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
	谷型	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
DPOAE		75	42	33	
	Pass	17 (22.7%)	15 (35.7%)	2 (6.1%)	0.002
	Fail	58 (77.3%)	27 (64.3%)	31 (93.9%)	0.002

表 4. Vogt-小柳-原田病患者における聴力予後因子

Factor	Recovery (n = 101)	No recovery (n = 34)	<i>p</i> value	
平均年齢 (歳)	44.0 ± 13.4	57.2 ± 9.4	< 0.001	
性別 (男 : 女)	44 : 57	16 : 18	0.724	
発症から治療開始までの平均期間 (日)	6.6 ± 4.2	11.4 ± 6.5	0.008	
難聴の自覚症状 (%)	30 (29.7%)	8 (23.5%)	0.490	
耳鳴の自覚症状 (%)	38 (37.6%)	11 (32.4%)	0.582	
聴力図 (%)	高音障害型	73 (72.3%)	23 (67.6%)	0.857
	水平型	26 (25.7%)	10 (29.4%)	
	低音障害型	2 (2.0%)	1 (2.9%)	
DPOAE (%)	Pass	14 (13.9%)	3 (8.8%)	0.710
	Fail	42 (41.6%)	16 (47.1%)	
初診時の平均聴力閾値 (dB HL)	28.8 ± 11.7	36.5 ± 10.0	0.001	

図 1. Vogt-小柳-原田病患者における初診時および対照群の平均気導聴力閾値

- a) 50 歳以下
- b) 51 歳以上

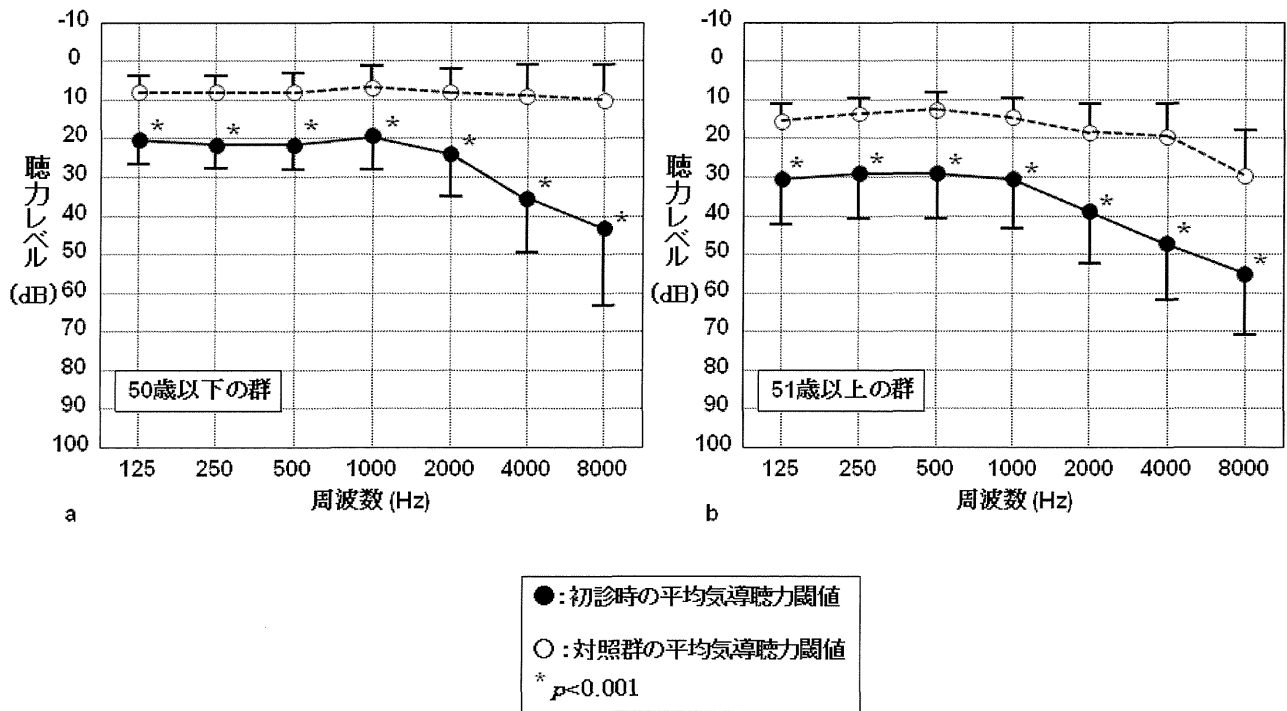
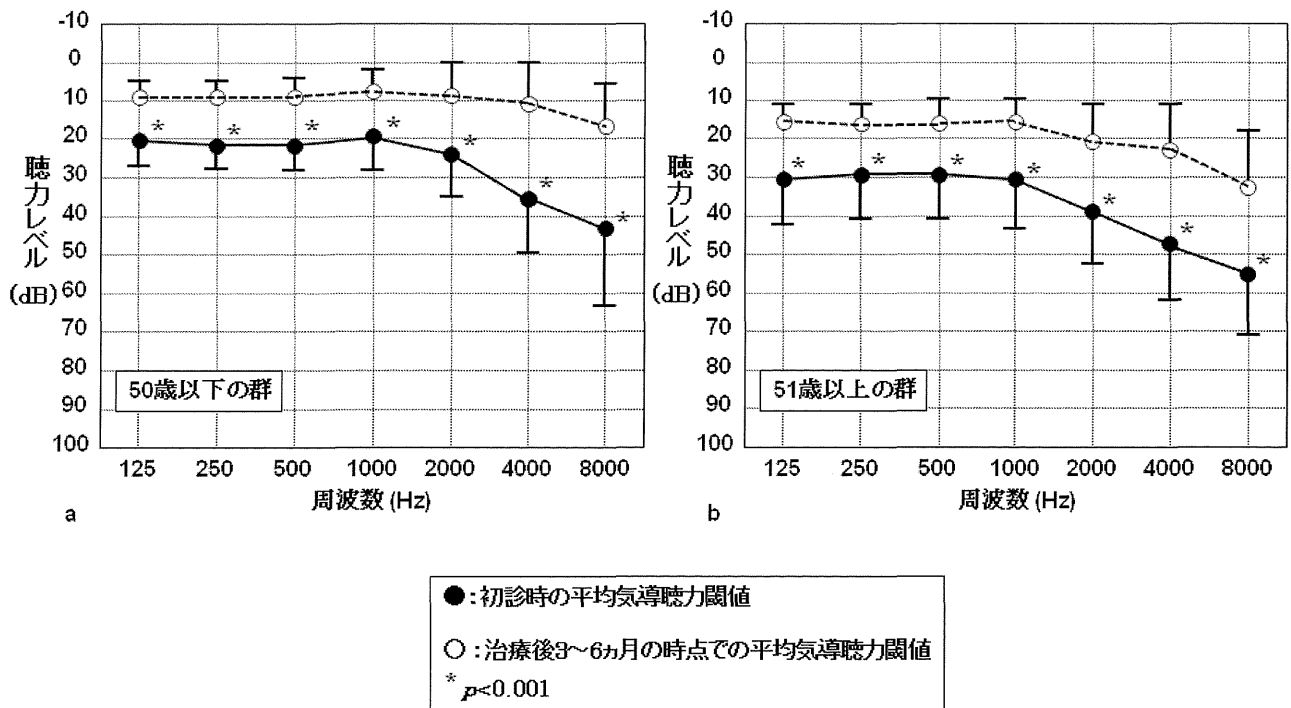


図 2. Vogt-小柳-原田病患者における初診時および治療後 3~6 ヶ月時点での平均気導聴力閾値

- a) 50 歳以下
- b) 51 歳以上



突発性難聴における 7T-MRI を用いた内耳動脈の評価

分担研究者： 佐藤宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者： 川岸和朗（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者： 工藤興亮（先端医療研究センター・超高磁場 MRI 診断・病態研究部門）

研究要旨

健聴者 32 例（対照）、突発性難聴 18 例を対象として 7 T-MRI による内耳動脈の評価を試みた。内耳動脈は健聴例 32 例、64 耳中 63 耳（98.4%）、突発性難聴 18 例、36 耳中 36 耳（100%）で描出された。7 T-MRI による内耳動脈の描出率は高く、突発性難聴における内耳動脈の評価が可能ことが確認できた。突発性難聴の評価症例数は 18 例と少ないが、内耳動脈レベルでの循環障害は確認し得なかった。

A 研究目的

突発性難聴の想定される病因の一つに内耳循環障害が挙げられているがこれまでに内耳の血管障害を画像的に評価した報告はみられない。これは内耳の end artery である内耳動脈は血管径が 0.2mm-0.9mm と細く、従来の画像診断では描出されないためである。近年、臨床研究に導入された 7 T-MRI は 0.1mm-0.2mm の血管が描出可能であり、内耳動脈の評価が可能と考えられる。

今回、健聴者 32 名、突発性難聴 18 名を対象として 7 T-MRI による内耳動脈の評価を試みた。

B 研究方法

撮影は岩手医科大学矢巾キャンパス内に設置された超高磁場 MRI 先端研究所で行われた。使用機器は GE 社製の Discovery MR950 7 T を用いた。32-channel surface coil を用い、3D TOF-SPGR 法で撮影した。対象は対照群として耳疾患の既往のない聴覚健常者の成人ボランティア 32 例（男性 22 例、女性 11 例：年齢 21～55 歳、平均年齢 27.6 歳）、突発性難聴 18 例

（男性 9 例、女性 9 例：年齢 25～75 歳、平均年齢 53.2 歳）である。造影剤はガドリニウム（オムニスキャンシリンジ®）を用い、0.2ml/kg で静注投与し、撮影した。撮影条件は以下の通りである。

Slice 幅：0.6mm (0.3mm overlap)

512 x 384 matrix

FOV: 12x12

TR / TE：19 / 4.4

2NEX

Flip Angle 15°

Acquisition time: 20 分 49 秒

患側は右側が 7 耳、左側が 11 耳であり、発症から撮影までの期間は 3 日～54 日、平均 23 日であった。全症例が撮影時には聴力の改善傾向を認めていた。

（倫理面への配慮）

本研究は岩手医科大学倫理委員会で承認を得たうえで行われた。対象者には研究内容を十分に説明し同意を得た。また、報告に際しては個人を特定できる情報は出さず、結果の

匿名性が保たれるよう配慮した。

C 研究結果

内耳動脈は対照群 32 例、64 耳中 63 耳 (98.4%)、突発性難聴 18 例、36 耳中 36 耳 (100%) で描出され、両群の描出率に差は認められなかった。

図 1 に対照群の症例 1、図 2 に突発性難聴症例 1 の画像を示す。いずれも両側の内耳動脈が描出されていることがわかる。

突発性難聴全 18 例の内訳を表 1 に示した。

D 考察

7 T-MRI を用いることで、これまで 3 T-MRI では描出が困難であった 50~200 μ m の微細な脳血管の撮像が可能となってきた。内耳動脈も同様に非常に細い動脈であるため、内耳動脈の血行障害を評価するには 7 T-MRI が必須と考えられる。今回の結果から、7 T-MRI により対照群、突発性難聴群ともほぼ全例で内耳動脈が描出できることが確認できた。突発性難聴群で患側と健側の差がみられなかったこと、全例で患側の内耳動脈が描出されたことから突発性難聴では内耳動脈レベルでの血行障害は少ないものと推測される。しかし、発症から平均 23 日以上経過した、聴力の回復時での撮影であるため、発症時点での病像を反映したものではない。この点も含め、今後も引き続き症例を集積し、検討していく予定である。

E 結論

7 T-MRI (3D TOF-SPGR 法) により内耳動脈は健聴者 32 例、64 耳中 63 耳 (98.4%)、突発性難聴 18 例、36 耳中 36 耳 (100%) で描出し得た。7 T-MRI による内耳動脈の描出

率は高く、突発性難聴における内耳動脈の評価が可能ことが確認できた。

また、動脈硬化のリスクとの関連性は認めなかった。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

Sato H, Kawagishi K: Labyrinthine Artery Detection in Patients with Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss by 7-T MRI, Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Published online before print December 31, 2013

2. 学会発表

Sato H, Kawagishi K: Detection rates of the labyrinthine artery in patients with ISSHL by 7-T MRI, AAO-HNS 2013 Annual Meeting & OTO-EXP, Vancouver, Canada, September 29-October 2, 2013

Sato H, Kawagishi K, Sasaki M: Labyrinthine artery detection in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss by 7-T MRI. 12th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery. Desember 5—7, 2013, Taipei, Taiwan.

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし