

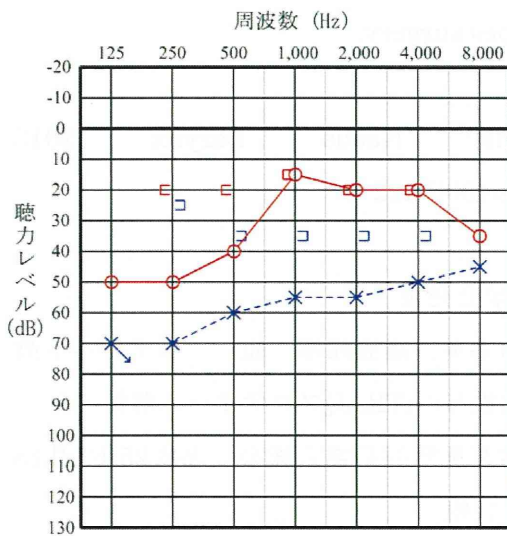
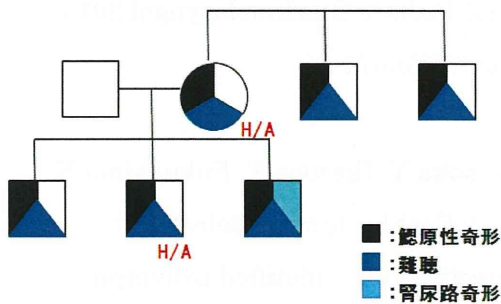
フォローを受けていた。9歳時から腎機能が悪化したため、腎移植の相談目的にて当院泌尿器科を受診し、その際に当科を受診した。当科の聴力検査では低音を中心に中等度～高度の混合性難聴を認め、聴力フォローを行っている。

D. 考察

いずれの症例も遺伝学的検査は施行されていないが、家系図および臨床症状からBOR症候群と考えられた。本疾患では内耳奇形や中耳奇形を認め、難聴が様々な程度

で出現するため、聴力の状態に応じて補聴器装着、鼓室形成術、人工内耳手術を考慮する必要がある。また、3例いずれも瘻孔の手術を繰り返し受けており、保護者には本疾患について十分に精査し、説明する必要があると考えられる。さらに、三男のように腎泌尿器系疾患を合併した症例については、腎機能の悪化の可能性もあるため、他科との連携が重要である。今後は各症例の難聴のフォローアップを行うと同時に、継続した遺伝カウンセリングを行う予定である。

家系図



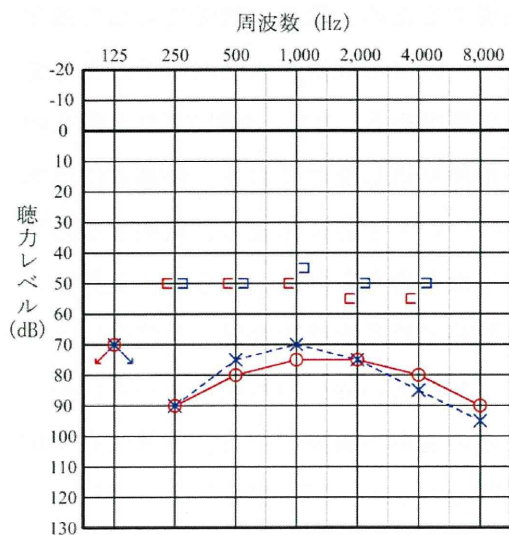
長男の聴力像



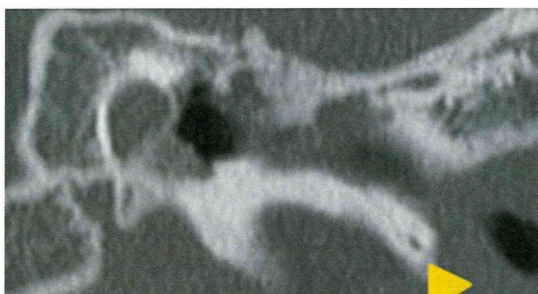
長男の側頭骨 CT1
耳小骨奇形を認める。



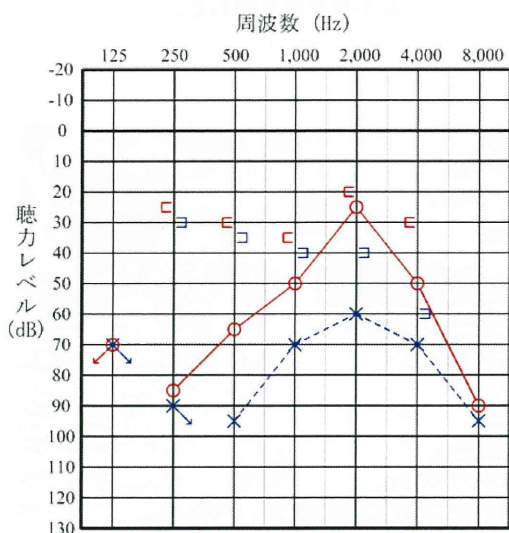
長男の側頭骨 CT2
蝸牛の低形成、前庭水管拡大症をみとめる。



次男の聴力像



次男の側頭骨 CT
左外耳道の前下壁と前方が連続
第一総弓由来の嚢胞と考えられる。



三男の聴力像

E. 結論

母、三兄弟に発症したBOR症候群の症例を経験した。同一家系内での鰓原性奇形・難聴・腎尿路奇形の症状にも、その発症様式、程度には違いがみられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirai H, Fukushima K, et al.

Expression of toll-like receptors in Chronic otitis media and Cholesteoma.

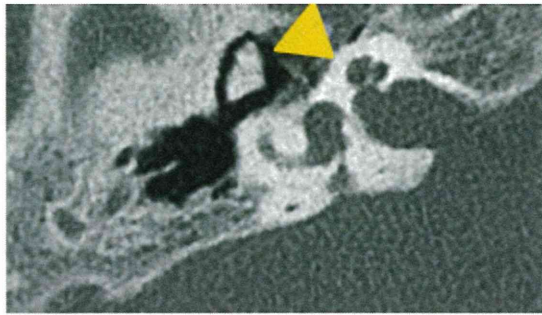
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013 May;77(5):674-6.

Kataoka Y, Ikezono T, Fukushima K, et al. Cochlin-tomoprotein(CTP) detection test identified prilymph leakage preoperatively in revision stapes surgery.

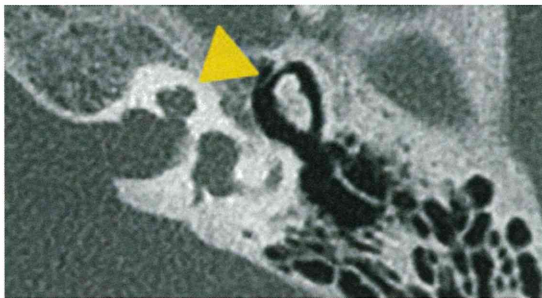
Auris Nasus Larynx 2013 Aug;40(4):422-4.

2. 学会発表

前田幸英、福島邦博 他 “ステロイド鼓室内投与のiTRAQプロテオーム解析”
日本耳鼻咽喉科学会総会 平成25年5月18日 札幌



右



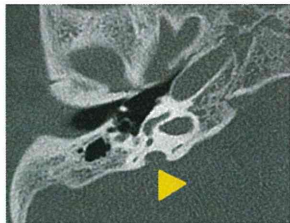
左

三男の側頭骨 CT1
蝸牛の低形成を認める。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

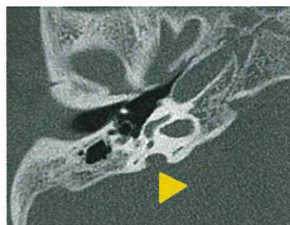


右



左

三男の側頭骨 CT2
前庭水管拡大症を認める。



右



左

三男の側頭骨 CT3
高位頸静脈を認める。

遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究

研究分担者 鈴木 衛 東京医科大学教授

研究要旨

1. 視覚と聴覚の両方の障害が重複した盲聾の患者 4 例に人工内耳埋込み術を施行した。4 例中 3 例は手書き文字または筆談など聴覚以外のツールを用いることなく会話可能となった。残りの 1 例については semiclose set の質問が弁別できる程度だが、筆記を減らすことができた。後天性の盲聾患者に対して人工内耳は有用であった。
2. 稀な Epstein 症候群の聴力変動を長期観察した後、人工内耳手術と術後治療を行った。人工内耳の使用経過は良好であったが、創傷治癒遷延にともなうさまざまな問題が生じた。問題点とその対応を考察した。

A. 研究目的

1. 視覚と聴覚の両方の障害が重複した盲聾の患者 4 例に人工内耳埋込み術を施行し、人工内耳の有用性と問題点を検索する。
2. Epstein 症候群は腎炎、感音難聴、巨大血小板性血小板減少症を示すまれな疾患で、難聴が進行し高度に至ることもある。本症候群で人工内耳手術を施行し、長期間経過観察した報告はない。今回、術前後 30 年間の経過について検討し、本症候群における人工内耳の有用性と問題点を明らかにする。

B. 研究方法

1. 後天性視覚障害が先行しており後天性の聴覚障害を合併した盲ベースの盲聾患者 4 例に人工内耳埋込み術を施行した。各症例における術前のコミュニケーション方法や術後の経過を詳細に記

録した。

2. 26 歳女性の Epstein 症候群にコクレア社製 N24 人工内耳手術を施行し、術前後 30 年間の経過について検討した。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報保護と検査データの扱いには特別の注意を払った。

C. 研究結果

1. 4 例中 3 例が人工内耳のみでコミュニケーションが可能になった。視覚障害のない患者と比べて、術前の説明や術後のリハビリテーションにはかなり時間を要した。
2. 手術前日と当日に HLA 適合血小板輸血を行った。手術は左耳にコクレア社製 N24 人工内耳を埋め込んだ。聴取は聴覚のみで単語 90%、文 100% (CI2004) と良好であったが、術後 4 年後から聞こ

えづらさを感じるがあった。聴取能は7年後で単語76%、文96%、9年4か月で単語80%、文98%（CI2004）と多少変動した。術後8年目の画像検査で電極の逸脱が認められており、電極の入れ替えや反対耳への電極挿入も検討されるが、周術期の輸血管理の困難も予想されるため保存的に経過観察している。

D. 考察

1. 患者によって問題点が少しずつ異なり、さまざまな工夫は必要であるが、4症例とも人工内耳による生活上の効果はある。盲聾者はコミュニケーション手段が限られるため、聴覚を最大限活用する人工内耳は有効と考えられた。
2. 人工内耳装用効果、聴取能は良好であったが術後約4年間変動が見られた。画像検査で電極の逸脱が見られ、聴取能の変動はこの電極逸脱によると思われる。術後1年数か月の時点までは術耳の外耳道、中耳のMRSAと真菌による感染が持続していた。何らかの機転により蝸牛周囲の骨組織の脆弱性が進んだ可能性がある。今後、電極の入れ替え、または反対耳への電極挿入、さらには再度鼓膜閉鎖術を行うことが望ましいが、再手術に伴う種々の困難を考慮し現在は経過観察中である。

E. 結論

1. 人工内耳手術を行った後天性の視覚障害と聴覚障害を併せ持つ盲聾患者 4 例について検討した。4 例中 3 例が人工内耳のみでコミュニケーションが可能になった。盲聾者はコミュニケーション手段が限られるため、聴覚を最大限活用する人工内耳は有効と考えられた。
2. 稀なEpstein症候群において聴力変動を長期観察した後、人工内耳手術と術後治療を行った。人工内耳の使用経過は良好であったが、創傷治癒遷延にともなうさまざまな問題が生じた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - ・ Nishiyama N, Kawano A, Kawaguchi S, Shirai K, Suzuki M: Cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome. *Auris Nasus Larynx* 40:409-412, 2013
 - ・ Ikeya J, Kawano A, Nishiyama N, Kawaguchi S, Hagiwara A, Suzuki M: Long-term complications after cochlear implantation. *Auris Nasus Larynx* 40: 525-529, 2013
 - ・ 河野 淳, 西山信宏, 河口幸江, 白井杏湖, 富澤文子, 芥野由美子, 野波尚子, 鈴木 衛, 齋藤友介: 0歳時受診難聴児の現状と対応—聴覚・人工内耳センター

開設3年間の経過. *Audiology Japan*
56: : 73-81, 2013

2. 学会発表

- Kawano A, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ikeya J, Tomizawa A, Keshino Y, Nonami N, Suzuki M: Revision cochlear implant surgery in children. 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation (Istanbul, Turkey) (2013.5.23~26)
- Kawano A, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ikeya S, Suzuki M: A case of atlanto-axial rotatory fixation in cochlear implant surgery. 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation (Istanbul, Turkey) (2013.5.23~26)
- Ikeya J, Kawano A, Nishiyama N, Kawaguchi S, Tomizawa A, Keshino Y, Nonami N, Suzuki M: Cochlear implantation after meningitis in children. 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation (Istanbul, Turkey) (2013.5.23~26)
- Keshino Y, Kawano A, Tomizawa A, Nonami N, Ayusawa E, Nagumo M, Matsushima T, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ikeya J, Saito Y, Hazama M, Suzuki M: Cochlear implantation in a child with Noonan syndrome. 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation (Istanbul, Turkey) (2013.5.23~26)
- Hazama M, Nakahara K, Sakota T, Kawano A, Suzuki M, Kitano H, Enomoto M: Results in monosyllabic words test of children with cochlear implants in Japan. 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation (Istanbul, Turkey) (2013.5.23~26)
- Ikeya J, Kawano A, Nishiyama N, Kawaguchi S, Tomizawa A, Keshino Y, Nonami N, Sato K, Ohashi M, Suzuki M: Cochlear implantation after meningitis. The 9th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Hyderabad, India) (2013.11.26~29)
- Hazama m, Nakahara K, Sakoda T, Yajin S, Hojo T, Kawano A, Suzuki M, Kitano H, Enomoto T: Cochlear implant post-operative hearing response of infants provided with hearing aids with FM systems 3-4 Months after Birth-Comparison to Those without FM Systems-. The 9th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implants and Related Sciences (Hyderabad, India) (2013.11.26~29)
- 河口幸江, 河野 淳, 西山信宏, 許斐氏元, 白井杏湖, 鈴木 衛: 人工内耳装用児の聴取能と就学状況の検討. 第114回日本耳鼻咽喉科学会(札幌)(2013.5.15~18)
- 河野 淳, 白井杏湖, 西山信宏, 河口幸

- 江, 鈴木 衛: 早期手術より間隔をあけて反対側に人工内耳植え込み術施行の学童例. 第 75 回耳鼻咽喉科臨床学会(神戸) (2013.7.11~12)
- ・河野 淳, 白井杏湖, 富澤文子, 芥野由美子, 野波尚子, 南雲麻衣, 河口幸江, 鈴木 衛, 齋藤友介: 長期人工内耳装用者の音質、不満点についての検討. 第 58 回日本音声言語医学会 (高知) (2013.10.17~18)
 - ・富澤文子, 河野 淳, 芥野由美子, 野波尚子, 鮎澤詠美, 西山信宏, 鈴木 衛: 成人人工内耳装用者の補聴器併用症例について. 第 58 回日本音声言語医学会 (高知) (2013.10.17~18)
 - ・芥野由美子, 河野 淳, 富澤文子, 野波尚子, 鮎澤詠美, 南雲麻衣, 西山信宏, 河口幸江, 鈴木 衛: 人工内耳装用成人における雑音下での聴取成績と主観的評価. 第 58 回日本音声言語医学会 (高知) (2013.10.17~18)
 - ・河口幸江, 河野 淳, 富澤文子, 萩原 晃, 西山信宏, 許斐氏元, 小林賀子, 白井杏湖, 芥野由美子, 野波尚子, 鈴木 衛: 人工内耳装用児の就学時における聴取能力の検討. 第 58 回日本聴覚医学会 (松本) (2013.10.24~25)
 - ・許斐氏元, Harrison R, Kanotra S, James A, 鈴木 衛: 早熟なチンチラにおける対側歪音耳音響放射抑制反応の出生後発達変化について. 第 58 回日本聴覚医学会 (松本) (2013.10.24~25)
 - ・富澤文子, 河野 淳, 芥野由美子, 野波尚子, 鮎澤詠美, 西山信宏, 河口幸江, 白井杏湖, 鈴木 衛, 齋藤友介: 当科における両耳人工内耳装用児の検討. 第 58 回日本聴覚医学会 (松本) (2013.10.24~25)
 - ・野波尚子, 河野 淳, 富澤文子, 芥野由美子, 鮎澤詠美, 南雲麻衣, 西山信宏, 河口幸江, 白井杏湖, 鈴木 衛, 齋藤友介: 手術時年齢が 70 歳以上の人工内耳症例の検討. 第 58 回日本聴覚医学会 (松本) (2013.10.24~25)
 - ・芥野由美子, 河野 淳, 富澤文子, 野波尚子, 鮎澤詠美, 南雲麻衣, 西山信宏, 河口幸江, 白井杏湖, 鈴木 衛, 齋藤友介: 人工内耳装用児における構音検査の成績に寄与する因子の検討. 第 58 回日本聴覚医学会 (松本) (2013.10.24~25)
 - ・齋藤友介, 河野 淳, 富澤文子, 芥野由美子, 野波尚子, 西山信宏, 鈴木 衛: 人工内耳児を装用する小学校高学年および中学生の国語力に関する検討. 第 58 回日本聴覚医学会 (松本) (2013.10.24~25)
 - ・西尾のり子, 河野 淳, 富澤文子, 芥野由美子, 野波尚子, 鮎澤詠美, 南雲麻衣, 白井杏湖, 鈴木 衛: 当院における乳幼児補聴器外来の現状. 第 58 回日本聴覚医学会 (松本) (2013.10.24~25)
 - ・河口幸江, 河野 淳, 萩原 晃, 西山信宏, 許斐氏元, 小林賀子, 白井杏湖, 鈴木 衛: 再植込術を行った人工内耳症例の検討. 第 23 回日本耳科学会 (宮崎) (2013.11.24~26)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

—遺伝性難聴および外耳・中耳奇形に関する調査研究—

特異な蝸牛形態異常を呈した SLC26A4 ホモ接合性変異例

研究分担者 内藤 泰¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院 副院長

研究協力者 山崎博司²⁾、諸頭三郎¹⁾、山本輪子¹⁾、岸本逸平¹⁾、十名理紗¹⁾、藤原敬三¹⁾、
西尾信哉³⁾、宇佐美真一³⁾

¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科

²⁾ 京都大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

³⁾ 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座

研究要旨

SLC26A4 遺伝子変異は前庭水管拡張症を伴う難聴の原因として広く知られている。この遺伝子変異による内耳奇形は前庭水管の拡張だけでなく、前庭と蝸牛の軽度の奇形も伴う。このうち、蝸牛の奇形は、Sennaroglu の分類で incomplete partition type II (IP-II)となるのが通常で、基底回転とその蝸牛軸は形成されるが上方回転の隔壁と蝸牛軸が形成されず、嚢状に一塊となる。今回、我々が経験した症例は SLC26A4 遺伝子の p.T416P ホモ接合性変異による両側高度難聴例であるが、蝸牛の形態は IP-II に比してさらに未熟で、Sennaroglu の分類では incomplete partition type I (IP-I)の蝸牛形態に該当する。本例のような内耳奇形の存在は、SLC26A4 遺伝子変異による内耳形態異常が単一ではなく、変異部位によって複数の異なる類型に分かれることを示唆し、また逆に、内耳奇形の分類を形態だけで行うことの限界も示す。

A. 研究目的

SLC26A4 遺伝子のホモ接合体変異、及び複合ヘテロ接合体変異は、先天性難聴児の約 7%を占めるとされ、常染色体劣性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子として 2 番目に頻度が高い。この遺伝子変異による内耳奇形は前庭水管の拡張だけでなく、前庭と蝸牛の軽度の奇形も伴う。このうち、蝸牛の奇形は、Sennaroglu の分類で incomplete

partition type II (IP-II)となるのが通常で、基底回転とその蝸牛軸は形成されるが上方回転の隔壁と蝸牛軸が形成されず、嚢状に一塊となる。これまでに約 160 種類の SLC26A4 遺伝子変異が報告されているが、日本人を対象とした研究では同定された SLC26A4 変異の約半数が p.H723R であり、他の変異のホモ接合体に関しては臨床的な報告は殆ど無い。今回、我々は前庭水管拡

大に加えて嚢胞状の蝸牛形態を呈する稀な内耳奇形を呈する SLC26A4 遺伝子の p.T410M ホモ接合変異例を経験したので報告する。

B. 研究方法

報告症例

症例は非症候性難聴の1歳男児で特に周産期の異常や難聴の家族歴は認めなかった。新生児聴覚スクリーニングで両側要精査となり、1歳時にCORで評価した聴覚閾値は92.5dBであった。(図1)

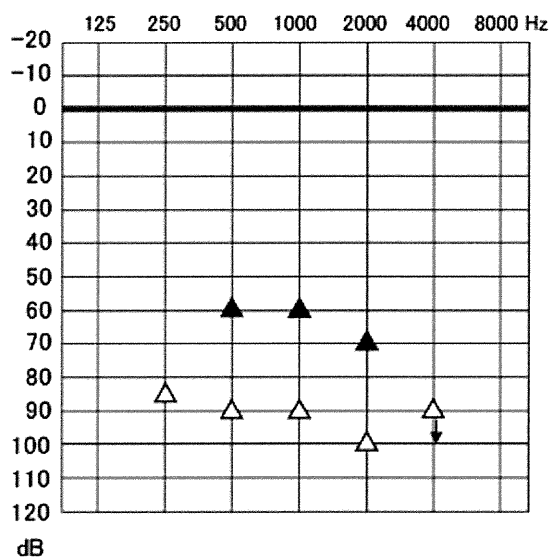


図1

ABR 検査では両側 105dB で反応が見られなかった。1歳4か月時の新版 K 式発達検査(DQ)では、姿勢・運動：80、認知・適応：105、言語・社会：70 であり、難聴児として一般的な所見であった。難聴に関して家族歴はなく、合併疾患も認めなかった。

1歳6か月時に右人工内耳埋め込み術を行った。術中は CSF gusher を含め問題となる所見を認めなかった。5歳1か月時に

左側の人工内耳埋め込み術を行ったが。この際には蝸牛開窓で著明な CSF gusher があったが、問題なく制御され、ストレート型電極を完全に挿入できた。術中 NRT 及び EABR では電気生理学的な反応は良好であり、術後の人工内耳装用効果も良好である。

C. 研究結果

側頭骨CT検査所見

側頭骨ターゲット CT で両側対称性の嚢胞状蝸牛 (図2)、拡大した前庭、前庭水管拡大 (図3) を認めた。

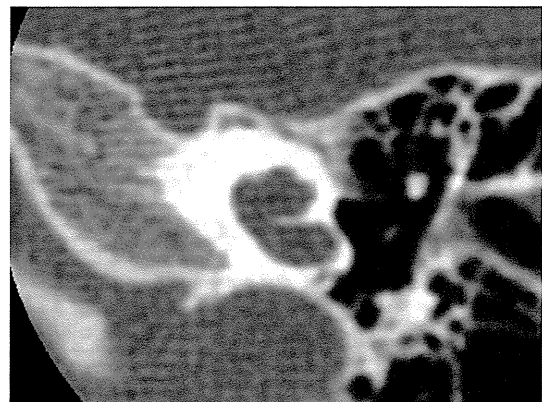


図3

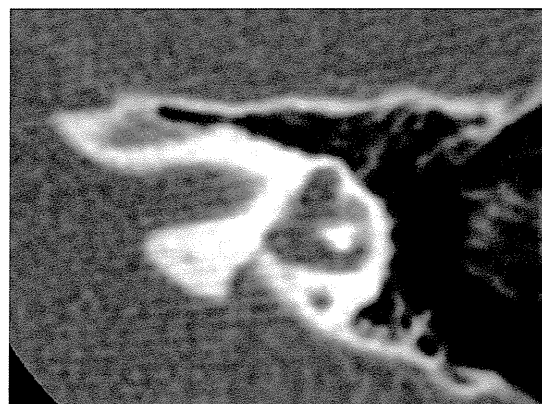


図3

このうち、基底回転においても隔壁を持たず骨性の蝸牛軸がない嚢胞状の蝸牛形態は通常の IP-II の所見に合致せず、

Sennaroglu の内耳奇形分類では incomplete partition type I (IP-I)に分類できる形態であった。蝸牛基底部と内耳道間に骨性の隔壁が観察されないのも IP-I として一般的な所見である (図 4)

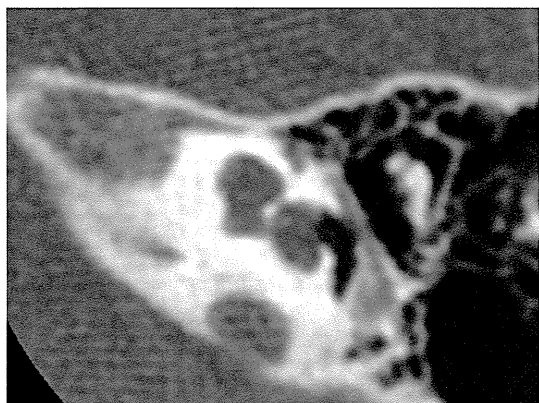


図 4

MRI 検査所見

MRI では、左側で内耳道底の欠損が疑われたが、蝸牛神経の描出は両側とも良好であった。前庭水管拡大がある点では IP-II と同様の所見であるが、内リンパ嚢拡大がない点が、IP-II の一般的所見と合致しない (図 5)。



図 5

難聴遺伝子検査結果

インベーター法を用いた難聴の遺伝子検

査で SLC26A4 遺伝子の p.T410M / c.1229C>T ホモ接合体変異が確認されたが、他の遺伝子変異は同定されなかった。

D. 考察

SLC26A4 は Pendred 症候群の原因遺伝子 (Everett 1997)で、前庭水管拡大を伴う非症候性難聴の原因遺伝子 (Usami 1999) として広く知られる。Pendrin は (780aa 12 回膜貫通型蛋白と推測)、Solute carrier family 26A に分類され、I⁻, Cl⁻, HCO₃⁻のトランスポーターとして機能する。体内においては、内耳、甲状腺、腎臓等に発現し、内耳では Cl⁻/HCO₃⁻トランスポーターとしての機能が、甲状腺では Cl⁻/I⁻トランスポーターとして機能が重要である。

Pendrin は内耳の内リンパ腔に面する細胞で発現 (蝸牛、前庭、半規管、内リンパ嚢) し、マウスでは内リンパ嚢で最も早く発現開始 (E13.5)が見られる。SLC24A4 ノックアウトマウスでは E14.5 から内リンパ腔拡大と内リンパ液の酸性化が報告されている (Kim 2011, Li 2013)。主に内リンパ嚢における pendrin を介した HCO₃⁻の内リンパ腔内への輸送が内耳発生と形態形成に重要と考えられる。

一方、内耳奇形の臨床分類では、内耳形成の途中で何らかの要因によって内耳発達が停止することで奇形が生じるとの仮定に基づいて、種々の類型が示される (Sennaroglu and Saatci, 2002)。IP-II は、この中で最も完成に近い段階での発達停止に位置づけられるが、出生後の側頭骨 CT

画像を詳細に観察すると、前庭水管と内リンパ嚢は生後に延長、増大して行くことが分かり（内藤：画像でみる耳の診断と治療—小児編—、2011）、これは、側頭骨病理学的にも、出生前、出生後両方の段階で確認されている（Pyle, 2000; Fujita, 1996）。つまり、内耳の正常発生過程で前庭水管が拡大している段階は存在せず、IP-II を発達停止で説明することは困難である。すなわち、発生の過程で前庭水管を拡大させる積極的な要因が必要であり、その一つの可能性が *pendrin* の機能異常と推測される。しかし、当然ながら本例 1 例の知見だけで本症の発症機序を論ずることは困難で、他の要因も含めた、より多数例での検討が必要である。

本例のような内耳奇形が見られた事は SLC26A4 遺伝子変異による内耳形態異常が単一ではなく、変異部位によって複数の異なる類型に分かれることを示唆し、また逆に、内耳奇形の分類を形態だけで行うことの限界も示している。

当科を受診した内耳奇形症例 54 例中この様な奇形は本例のみで比較的頻度が低いが、本症例の様に蝸牛軸欠損に伴って CSF gusher を引き起こす可能性があり注意を要する。術前の画像診断と合わせて遺伝子診断を行うことで、より正確な内耳奇形の評価が可能になり、治療方針決定にも寄与すると考える。

E. 結論

SLC26A4 p.T410Mホモ接合体変異例で I

P-I と IP-II の中間的な内耳形態を呈する例を報告した。このような形態異常の原因としては、p.T410M による内リンパ代謝異常が考えられるが、本例の知見だけでは、他の要因の関与も否定できない。SLC26A4 p.T410Mホモ接合体変異と特有の内耳形態の関連を証明するには、より多数例の側頭骨画像を検討する必要がある。内耳奇形を適切に分類するには、内耳形成途中での発達停止と遺伝子変異という2つの観点が必要であり、臨床的にはCT、MRIに加えて、症例によっては、遺伝子検査も必要である

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 内藤 泰：治療の観点から見た耳疾患の画像診断. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 31: 179-185, 2013.
2. 内藤 泰、諸頭三郎、山本輪子：当科で手術を行った残存聴力活用型人工内耳症例に関する研究. 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）新しい人工内耳（EAS）に関する基礎的、臨床的研究 平成24年度総括・分担研究報告書, 研究代表者 山嵜達也, 24-29頁, 2013
3. Yamazaki H, Koyasu S, Morot S, Yamamoto R, Yamazaki T, Fujiwara K, Itoh K, Naito Y: HRCT-based prediction

- for cochlear implant outcomes of cases with inner ear and internal auditory canal malformations. *Cholesteatoma and Ear Surgery (An Update)*, edited by Takahashi H, Kugler Publications, Amsterdam The Netherlands, 371-373, 2013
4. 内藤 泰、諸頭三郎：聴覚領域の検査方向感・両耳聴検査. *JOHNS* 29: 1493-1496, 2013.
 5. Iwase Y, Nishio S, Yoshimura H, Kanda Y, Kumakawa K, Abe S, Naito Y, Nagai K, Usami S: OTOF mutation screening in Japanese severe to profound recessive hearing loss patients. *BMC Medical Genetics* 2013, accepted for publication.
 6. 内藤 泰：小さなcommon cavity例の人工内耳手術. 耳鼻咽喉科 てこずった症例のブレイクスルー, 本庄 巖編, 第1版, 株式会社中山書店, 東京, 74-75頁, 2013. (全256頁)
 7. Moteki H, Suzuki M, Naito Y, Fujiwara K, Oguchi K, Nishio S, Iwasaki S, Usami S: Evaluation of cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 98 : 285-289, 2014.
 8. 内藤 泰：高度難聴（補聴器、人工内耳） severe to profound hearing loss (cochlear implant, hearing aid). 今日の治療指針2014年版, 山口 徹・北原光夫監修, 福井次矢・高木 誠・小室一成 編, 第1刷, 医学書院, 東京, 1371-1372, 2014 (全2014頁)
 9. Kishimoto I, Yamazaki H, Naito Y, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Kanazawa Y, Tona R, Harada H: Clinical features of rapidly progressive bilateral sensorineural hearing loss. *Acta Otol* 134: 58-65, 2014.
2. 学会発表
 1. Naito Y: Conflict and cooperation of auditory and visual information processing in profoundly deafened subjects. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 2. Naito Y: Reorganization of cortical language networks in CI users. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 3. Naito Y: Cortical activation by speech in cochlear implant users. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 4. Kishimoto I, Yamazaki H, Shinohara S, Fujiwara K, Kikuchi M, Naito Y: Etiology of 16 cases with rapidly progressive bilateral sensorinerural hearing loss. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 5. Hiraumi H, Nagamine T, Morita T, Naito Y, Fukuyama H, Ito J: Age related cortical change in the effect of amplitude modulation of background noise on auditory-evoked fields. 20th IFOS World Congress, Seoul, Korea, 2013.6.1-5
 6. 十名理紗, 内藤 泰, 藤原敬三, 篠原尚吾,

- 菊地正弘,金沢佑治,岸本逸平,原田博之:
人工内耳術後の中耳炎例の検討. 第75
回耳鼻咽喉科臨床学会,神戸
市,2013.7.11-12
7. 山本輪子、諸頭三郎、藤原敬三、篠原尚
吾、菊地正弘、金沢佑治、十名理紗、岸
本逸平、原田博之、内藤 泰: 残存聴力
型人工内耳 (EAS: electric acoustic
stimulation) の5症例の術後成績. 第174
回日耳鼻兵庫県地方部会,神戸
市,2013.7.13
8. 内藤 泰: 「日常外来で遭遇するめまい
と難聴疾患」～症例検討と最近の知見～.
奈良県耳鼻咽喉科医会学術講演会,奈良
市,2013.10.12
9. 内藤 泰: 脳機能からみた難聴 (ランチ
ョンセミナー講演). 第58回日本聴覚医
学会,松本市,2013.10.24-25
10. 岸本逸平,篠原尚吾,藤原敬三,十名理紗,
諸頭三郎,山本輪子,宇佐美真一,吉村豪
兼,内藤 泰: 当科におけるUsher症候群
例、難聴遺伝子検査の検討. 第58回日本
聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
11. 諸頭三郎,山本輪子,山崎朋子,十名理紗,
藤原敬三,篠原尚吾,内藤 泰: 当科にお
ける小児人工内耳術後成績. 第58回日
本聴覚医学会,松本市,2013.10.24-25
12. 山本輪子,諸頭三郎,藤原敬三,篠原尚吾,
十名理紗,内藤 泰: 残存聴力活用型人
工内耳(EAS: electric acoustic stimulation)
の5症例の術後成績. 第58回日本聴覚医
学会,松本市,2013.10.24-25
13. 塚田景大,岩崎 聡,茂木英明,工 穰,西
尾信哉,熊川孝三,内藤 泰,高橋晴雄,東
野哲也,宇佐美真一: 残存聴力活用型人
工内耳 (EAS: electric acoustic
stimulation) の聴取能について: 低音部
残存聴力との相関. 第58回日本聴覚医
学会,松本市,2013.10.24-25
14. Naito Y: The current status of pediatric
cochlear implantation in Japan
(InternationalPanel). 第23回日本耳科学
会,宮崎市,2013.11.24-26
15. 岸本逸平,篠原尚吾,藤原敬三,菊地正弘,
十名理紗,金沢佑治,原田博之,内藤 泰:
common cavity症例における拡大内耳開
窓による人工内耳術後の前庭機能評価.
第23回日本耳科学会,宮崎
市,2013.11.24-26
16. 藤原敬三,内藤 泰,篠原尚吾,菊地正弘,
金沢佑治,十名理紗,岸本逸平,原田博之:
耳科手術器具の工夫. 第23回日本耳科
学会,宮崎市,2013.11.24-26
17. Naito Y: Update in Pediatric
Otolaryngology New born hearing
screening and early intervention in
Japan(Symposium). The 12th
Taiwan-Japan Conference on
Otolaryngology Head and Neck Surgery,
Taipei, 2013.12.5-12.7
18. 内藤 泰: Cortical processing of acoustic
signals and speech observed by brain
imaging(講演). 熊本大学大学院セミナ
ー 平成25年度医学・生命科学セミナー
/D1 “Medicine & Life Science Seminar,
2013”, 熊本市,2013.12.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究

研究分担者 石川 浩太郎

国立障害者リハビリテーションセンター病院第二耳鼻咽喉科医長

研究要旨

難聴遺伝子診断は全国で広く臨床応用されている。当センターでは平成25年7月8日に遺伝子倫理審査が承認され、遺伝カウンセリング加算の施設承認も行った。平成26年2月末日までにインベダ法による健康保険検査と共同研究両者の同意症例が9家系29人、共同研究検査のみを同意した症例3家系5人について遺伝子検査を施行した。保険検査と研究の両者を施行したのは常染色体優性遺伝疑い5家系、常染色体劣性遺伝疑いおよび孤発例4家系で、研究検査のみはアッシャー症候群疑いの2例と、他院で保険検査が行われ*GJB2*遺伝子p.R143W変異ヘテロのみが同定された1家系について施行した。現在、保険検査を行った全症例の結果が到着し、劣性遺伝が疑われた姉妹で*GJB2*遺伝子c.235delC/p.G45E/p.Y136X複合ヘテロ、孤発例の男児に*GJB2*遺伝子c.235delC/p.E143W複合ヘテロ、前庭水管拡大を有する孤発例の女児に*SLC26A4*遺伝子p.H723Rヘテロのみ、優性遺伝が疑われた女児に*GJB2*遺伝子c.235delC変異ヘテロのみが同定された。他施設の検査で同定された*SLC26A4*遺伝子p.T410M/ p.H723R複合ヘテロ家系、*GJB2*遺伝子c.35dupG/ p.G45E/p.Y136X複合ヘテロ家系も加えて、これらの家系に遺伝カウンセリングを行った。

A. 研究目的

この研究班では様々な遺伝性難聴や外耳、中耳、内耳奇形を来す原因遺伝子の解明と臨床診断、治療法の確立への応用を目的としている。我々はその分担研究者として、関連する症例を収集し、臨床情報と遺伝子解析を行うことで、実態を究明していくことが目的である。遺伝性難聴に対する診断法が確立されれば、これまで原因不明とされてきた難聴の発症予測や予防、早期治療などへの対応が可能となる。本研究は遺伝性難聴が疑われる家系や、先

天性難聴の遺伝子診断が有用と思われる家系の臨床的、疫学的データ収集を目的として行われた。

B. 研究方法

平成25年7月8日から平成26年2月末日までに国立障害者リハビリテーションセンター病院耳鼻咽喉科外来を受診した、遺伝性難聴や遺伝性の外耳、中耳、内耳奇形を疑わせる症状、および家族歴のある症例、先天性難聴の原因診断として、難聴遺伝子解析が有用と考えられた症例、12家系32人に対して、説明と研究参加への同意を行った

後に、詳細な家系情報、病歴聴取、精密聴覚検査などを行い、臨床情報の蓄積を行った。また通常の採血と同様な方法で、20mlを採血し、検体を（株）ビー・エム・エルへ送付。そこで核酸を抽出した後に9家系12人は保険診療で認められているインベータ法による健康保険適応の遺伝子解析が行われた。さらにこれらも含めた全ての検体を信州大学医学部耳鼻咽喉科へ送付して、保険診療の項目に含まれない難聴遺伝子解析を依頼した。

（倫理面への配慮）

国立障害者リハビリテーションセンター遺伝子解析研究倫理審査会に、研究計画書、患者説明書、同意書などの資料を提出し、

承認を得ている。遺伝子解析を行う信州大学も同様に倫理委員会の承認を得ており、自治医科大学と信州大学の間で難聴遺伝子解析に関する覚書の取り交わしも行われている。患者の個人情報漏洩しないように、国立障害者リハビリテーションセンターから検体を送付する際は、匿名化が行われている。

C. 研究結果

まずインベータ法による保険診療検査（先天性難聴の遺伝子診断）および信州大学医学部耳鼻咽喉科との共同研究の両方に文書で同意された9家系についての結果を報告する。結果のまとめは表1に示す。

表1. 健康保険検査「先天性難聴の遺伝子診断」+研究検査施行家系

家系	遺伝形式	性別	年齢(歳)	右聴力(dB)	左聴力(dB)	聴力型	健康保険遺伝子検査結果
1	常染色体劣性	女	25	103.8	105	高音漸傾	<i>GJB2</i> : c.235delC/p.G45E/p.Y136X
1	常染色体劣性	女	17	95	96.3	高音漸傾	<i>GJB2</i> : c.235delC/p.G45E/p.Y136X
2	常染色体優性	男	6	25	30	高音急墜	同定なし
2	常染色体優性	男	36	33.8	30	高音急墜	同定なし
3	常染色体優性	男	3	18.8	21.3	高音急墜	同定なし
4	常染色体優性	男	6	61.3	67.5	低中音型	同定なし
5	常染色体優性	女	6	43.8	42.5	谷型	<i>GJB2</i> : c.235delC ヘテロ
6	常染色体優性	女	3	77.5	82.5	水平	同定なし
6	常染色体優性	男	6カ月	63.8	70	水平	同定なし
6	常染色体優性	男	6カ月	66.3	66.3	水平	同定なし
7	孤発	女	9	スケールアウト	67.5	高音急墜	同定なし
8	孤発	女	10	92.5	77.5	高音急墜	<i>SLC26A4</i> : p.H723R ヘテロ
9	孤発	男	1	95	95	高音急墜	<i>GJB2</i> : c.235delC/p.R143W

家系番号1の常染色体劣性遺伝が疑われた先天性難聴姉妹例で*GJB2*遺伝子c.235delC/p.G45E/p.Y136X複合ヘテロ接合が同定された。この家系の家系図は図1の通りで、家系内には他の難聴者はいない。聴力像は図2に示す通り、姉妹共に重度難聴を呈していた。この家系に健康保険による検査結果を受けて、*GJB2*遺伝子変異複合

ヘテロ接合による非症候群性先天性難聴が最も疑われること、常染色体劣性遺伝とはどのような遺伝形式か、*GJB2*遺伝子変異保因者の比率や、次世代への遺伝の可能性などについて十分な説明を行った。

常染色体優性遺伝と考えられた5家系は、健康保険による検査では、いずれも明らかな原因遺伝子変異は同定されなかった。唯

一、家系5の女兒に*GJB2*遺伝子c.235delC変異ヘテロのみが同定されたが、この家系には*GJB2*遺伝子変異保因者の比率の話とともに、この結果では本症例の原因遺伝子変異が確定されたとは言えないという説明を行った。引き続き、共同研究検査で原因遺伝子変異の検索が行われている。

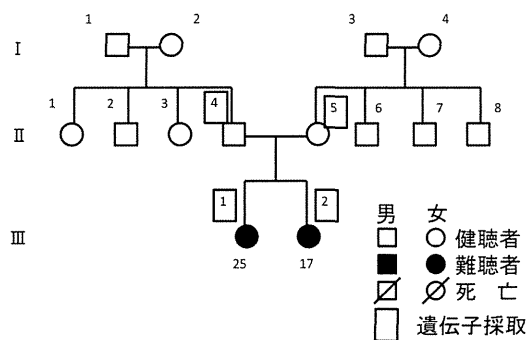


図1. 家系1 家系図

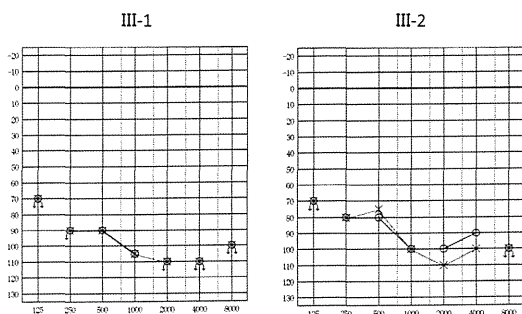


図2. 家系1 聴力図

孤発例3例の結果をみると、前庭水管拡大を有する女兒に*SLC26A4*遺伝子p.H723Rヘテロ接合体のみが同定された。臨床症状からは*SLC26A4*遺伝子変異が原因の可能性は高いと考えられるが、常染色体劣性遺伝形式をとるため、*SLC26A4*遺伝子の他の部位に変異のある可能性、プロモーター領域や非翻訳領域にもう一つ変異がある可能性や、*SLC26A4*遺伝子の転写量を調節する別の因子などに変異のある可能性

があることなどを説明した。また1歳男児に*GJB2*遺伝子c.235delC/p.R143W複合ヘテロ接合が同定された。先天性重度難聴であること、難聴の他に症状が無いことを考えると、これが原因遺伝子変異の可能性が高く、人工内耳手術の適応について、前向きな説明を行った。

また表2に示す網膜色素変性症と感音難聴を合併する2例について、アッシャー症候群が疑われたため、信州大学医学部耳鼻咽喉科との共同研究に検体を提出した。現在、遺伝子変異を検索中である。

最後にすでに他院で難聴遺伝子解析が行われ、当院で遺伝カウンセリングを行った4家系を表3に示す。*GJB2*遺伝子c.235delC/p.G45E/p.Y136X複合ヘテロ接合が1名、*GJB2*遺伝子c.35dupG/p.G45E/p.Y136X複合ヘテロ接合が1名、*SLC26A4*遺伝子p.T410M/p.H723R複合ヘテロ接合が1名、*GJB2*遺伝子c.235delCヘテロ接合が1名であった。このうち、*GJB2*遺伝子c.35dupG変異は日本人には頻度の低い変異として注目できる。また、家系15の*GJB2*遺伝子c.235delCヘテロ接合のみが同定されていたが、図3に示すような孤発例の家系で、聴力は図4の通りであり、難聴の軽度の進行が認められた。遺伝子検査が行われた病院で十分な遺伝カウンセリングが行われておらず、検査結果の意味を理解していなかったため、当院で詳細なカウンセリングを行うと共に、他の原因遺伝子変異の存在を確かめるため、信州大学医学部耳鼻咽喉科との共同研究を追加した。

表 2. アッシャー症候群が疑われ研究検査を行った症例

家系	遺伝形式	性別	年齢(歳)	右聴力(dB)	左聴力(dB)	聴力型	合併症
10	孤発	女	42	125	101.3	高音漸傾	網膜色素変性症
11	孤発	男	72	77.5	76.3	高音漸傾	網膜色素変性症

表 3. 他院で難聴遺伝子解析が行われた症例

家系	遺伝形式	性別	年齢(歳)	右聴力(dB)	左聴力(dB)	聴力型	遺伝子検査結果
12	孤発	男	2	100	100	高音漸傾	<i>GJB2</i> : c.235delC/p.G45E/p.Y136X
13	孤発	女	3	57.5	57.5	高音漸傾	<i>GJB2</i> : c.35dupG/p.G45E/p.Y136X
14	孤発	男	7	70	67.2	高音漸傾	<i>SLC26A4</i> : p.T410M/p.H723R
15	孤発	男	6	65	65	高音漸傾	<i>GJB2</i> : c.235delC ヘテロ

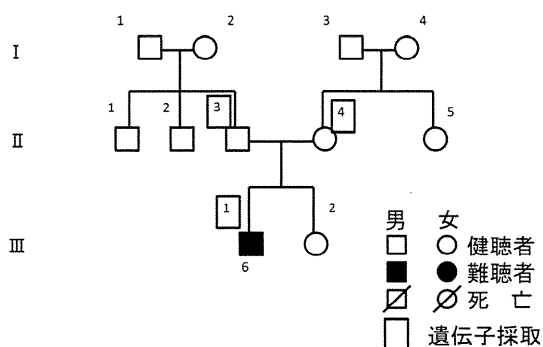


図 3. 家系 15 家系図

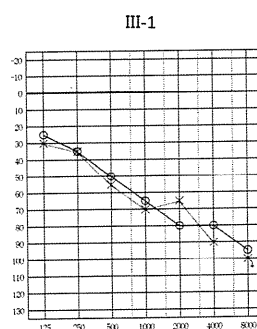


図 4. 家系 15 聴力図

D. 考察

今回、我々が収集した家系は15家系で、アッシャー症候群疑いの2家系を除いた常染色体劣性遺伝または孤発例8家系において、難聴原因遺伝子変異と考えられる*GJB2*遺伝子変異複合ヘテロ接合が4家系、*SLC26A4*遺伝子複合ヘテロ接合が1家系同定された。これまでの報告で、この2つの遺伝子における変異の比率が高いことが知られており、当施設も同様の結果が得られた。また、同じく*GJB2*遺伝子変異と*SLC26A4*遺伝子においてヘテロ接合のみが同定された家系が、それぞれ1つずつあり、これも候補遺伝子変異として考えられ、今後の研究検査による検索の結果が待たれるところである。

また優性遺伝形式と考えられた5家系では*GJB2*遺伝子c.235delCヘテロ接合が1家系で同定されたのみであり、インバーダ法による健康保険適応の難聴遺伝子解析のみでは、原因遺伝子変異の同定が難しいことが改めて示唆された。アッシャー症候群疑いの2家系の検索も含めて、今後の研究検査の結果が待たれるところであるが、難聴の原因遺伝子変異同定を効率よく進めるためには、現在、検討中の次世代シーケンサーを利用した解析など、より網羅的な解析が必要であることが確認された。

一方で検査を行う側および結果を受け取って説明する側の体制づくりも急務である。本来、臨床遺伝専門医と十分な連携を取って、遺伝カウンセリングを行いながら難聴

遺伝子検査を施行しなければならないことになっているが、実態はまだ不完全な部分が多いことが判明した。今後、次世代シーケンサーを利用した検査が実用化されると、その結果が複雑化し、解釈する医師の能力が、より高いものを求められるようになると考えられる。学会や研究会において、全国の医師のレベルアップを図る啓蒙活動が重要であることも今後の課題として提示されるべきと考えられた。

E. 結論

インバーダ法による健康保険検査と共同研究検査の両者を9家系29人、共同研究検査を3家系5人について施行した。現在、保険検査の結果のみが到着しており、*GJB2*遺伝子変異、*SLC26A4*遺伝子変異が複数の家系で同定された。これまでの研究でこの2つの遺伝子変異の頻度が高いことが判明しており、当施設でも同様の結果となった。優性遺伝形式家系では有力な難聴原因遺伝子変異の同定が無く、共同研究による検査結果の到着が待たれるところである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kotaro Ishikawa, Takehiko Naito,
Shin-ya Nishio, Yoh-ichiro Iwasa,
Ken-ichi Nakamura, Shin-ichi Usami,

Keiichi Ichimura: A Japanese family showing high frequency hearing loss with *KCNQ4* and *TECTA* mutations. *Acta otol*, in printing

2. 学会発表

石川浩太郎、市村恵一：耳鼻咽喉科専門医と遺伝カウンセリング。第114回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会（札幌）2013年5月15-18日 日耳鼻会報2013;116:532.

石川浩太郎：遺伝性難聴家系に対し遺伝カウンセリングを行う際の問題点。第58回日本聴覚医学会総会・学術講演会（松本）2013年10月24-25日 *Audiol Jpn* 2013;56:367-368.

石川浩太郎：当科におけるUsher症候群5例の臨床像。第23回日本耳科学会総会・学術講演会（宮崎）2013年5月24-26日 *Otol Jpn* 2013;23(4):606.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし