

## 参考文献

1. Komatsu K, Nakamura N, Ghadami M, Matsumoto N, Kishino T, Ohta T, Niikawa N, Yoshiura K. Confirmation of genetic homogeneity of nonsyndromic low-frequency sensorineural hearing loss by linkage analysis and a DFNA6/14 mutation in a Japanese family. *J Hum Genet* 2002;47:395-399.
2. Noguchi Y, Yashima T, Hatanaka A, Uzawa M, Yasunami M, Kimura A, Kitamura K. A mutation in Wolfram syndrome type 1 gene in a Japanese family with autosomal dominant low-frequency sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(11):1189-94.
3. Fukuoka H, Kanda Y, Ohta S, Usami S. Mutations in the *WFS1* gene are a frequent cause of autosomal dominant nonsyndromic low-frequency hearing loss in Japanese. *J Hum Genet* 2007;52(6):510-515.
4. Fujikawa T, Noguchi Y, Ito T et al. Additional heterozygous 2507A>C mutation of *WFS1* in progressive hearing loss at lower frequencies. *Laryngoscope* 2010; 120 (1): 166-171.
5. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and *WFS1* gene. *Clin Genet.* 2011 Feb;79(2):103-17.

## 9 COCH 遺伝子変異による難聴

### (1) 概説

1991年に常染色体優性遺伝性難聴を呈する家系の内耳病理所見が Khetarpal ら<sup>1)</sup>により報告されており、これが現在 DFNA9 と呼ばれる遺伝性難聴である。Robertson ら<sup>2)</sup>は subtraction hybridization 法で、内耳に特異的に発現する遺伝子、COCH (コークまたはコーシュ) を同定した。COCH は12のエキソンからなり、クロモソーム14 (14q12q13) に存在している。その後1998年に DFNA9 の原因遺伝子であることが判明した<sup>3)</sup>。COCH 遺伝子変異はその他にも半規管裂隙症候群<sup>4)</sup>、心血管障害<sup>5)</sup>などとの関連が指摘されている。

DFNA9 は臨床所見、ヒト病理所見、原因遺伝子、原因蛋白の生化学的解析、病的意義が揃って報告されている数少ない遺伝性難聴の一つである。この遺伝子の蛋白産物は Cochlin (コクリン) と命名され、内耳の細胞外マトリックス蛋白でタイプ2コラーゲン上に発現している<sup>6)</sup>。その機能の詳細はいまだ不明である。

ヒト病理所見<sup>7)</sup>では、蝸牛、前庭の広い範囲に変異蛋白(ムコ多糖蛋白)の沈着が特徴的である。蝸牛では、螺旋靱帯、螺旋板縁、基底板に著名な好酸性物質(変異蛋白)の沈着がある。コルチ器の変化は症例により程度の差があり内外有毛細胞は部分的に消失している。前庭では、平衡斑と膨大部稜の間質は著名に変性しており、有毛細胞はほぼ完全に消失している。DFNA9 におけるめまい・難聴発症のメカニズムは、優性ネガティブ効果と考えられている。

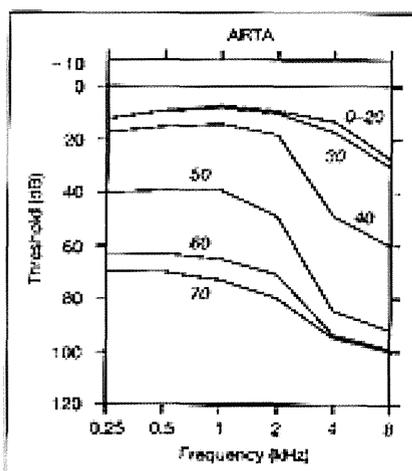
Cochlin は DFNA 9 以外の内耳疾患でもその病的意義が報告されており、CD4+ T 細胞性自己免疫性難聴の抗原である可能性が指摘されている 8)。Cochlin には数種類のアイソフォームが知られており 9)、その発現レベルの変化が Usher 症候群動物モデルで見いだされている 10)。緑内障罹患眼において、線維柱帯に cochlin の沈着があり、これは正常眼では認められない 11)。

(2) 診断基準

(臨床的診断基準)

A その臨床像は、常染色体優性非症候性遺伝性難聴で 35～55 歳 (平均 40 歳頃) に発症する。両側性進行性難聴と前庭機能障害が特徴である。

B 高音が障害され徐々に中、低音域にも及ぶ感音難聴を呈する 12) (図 1 RTA 参照)。



(図 1) (ARTA: age related typical audiogram)。

C 前庭系の症状は、暗所で著明になる平衡障害、動揺病、歩行時のふらつき、頭位性めまいである。末梢前庭機能は難聴発症と同時期に低下し徐々に進行し 60 歳以後に無反応になることが多い 13)。ベルギーとオランダの大家系の調査では p.P51S 変異をもつ DFNA9 患者の 25% に AAO-HNS のメニエール病診断基準に合致する症状がみられたことから家族性メニエール病の原因遺伝子として注目された 14)。しかしその後メニエール病症例の COCH 遺伝子変異が検索され、現在はメニエール病の原因遺伝子ではないと考えられている 15)。

(遺伝子診断)

今まで 12 箇所のミスセンス変異と、1 カ所のインフレーム欠失がベルギー、オランダ、アメリカ、オーストラリア、ハンガリー、韓国、日本 15)、中国で報告されている (表 2) 変異を持つ家系は少なく、比較的稀な難聴原因遺伝子ではないかと考えられる。

(表 2) COCH の変異

	Origin	Exon	Nucleotide	Amino acid	Protein	
1	Belgium & The Netherlands	4	C207T	P51S	FCH/LCCL	(Fransen et al., 1999)(de Kok et al., 1999)
2	United States	4	T253G	V66G	FCH/LCCL	(Robertson et al., 1998)
3	The Netherlands	5	G315T	G87W	FCH/LCCL	(Collin et al., 2006)
4	United States & The Netherlands	5	G319A	G88E	FCH/LCCL	(Robertson et al., 1998)(Kemperman et al., 2005)
5	Hungary	5	366_368delGTA	V104del	FCH/LCCL	(Nagy et al., 2004)
6	The Netherlands	5	T382C	I109T	FCH/LCCL	(Pauw et al., 2007)
7	Australia	5	T382A	I109N	FCH/LCCL	(Kamarinos et al., 2001)
8	United States & Korea	5	T405C	W117R	FCH/LCCL	(Robertson et al., 1998)(Baek et al., 2010)
9	Japan	5	G411A	A119T	FCH/LCCL	(Usami et al., 2003)
10	United States	5	T362C	F121S	FCH/LCCL	(Hidebrand et al., 2010)
11	China	12	T1591C	M512T	vWFA2	(Yusan et al., 2008)
12	United States	12	G1681T	C542F	vWFA2	(Street et al., 2005)
13	China	12	G1681T	C542Y	vWFA2	(Yuan et al., 2008)

## (3) 治療 (エビデンスレベルV、推奨グレードA～B)

難聴は後天性で言語習得にはほぼ問題が無い。進行性に増悪する 경우가多く定期的な検査、経過観察が必要となる。中等度以上の難聴の場合では補聴器、人工内耳の適応となる(エビデンスレベルV)。前庭症状もあることから対症療法をおこなう。非症候群性難聴ではあるが、報告によっては心血管系の疾患の頻度が高いこと、記憶障害、夜間の視力障害などが指摘されており診療上注意する。

## (4) 参考文献

- 1) Khetarpal U, Schuknecht H, Gacek RR, et al. Autosomal dominant sensorineural hearing loss. Pedigrees, audiologic findings, and temporal bone findings in two kindreds. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117: 1032—1042, 1991
- 2) Robertson NG, Khetarpal U, Gutierrez-Espeleta GA, et al. Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlear cDNA library using subtractive hybridization and differential screening. Genomics 23: 42—50, 1994
- 3) Robertson NG, Lu L, Heller S, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. Nat Genet 20: 299—303, 1998
- 4) Hildebrand MS, Tack D, Deluca A, et al. Mutation in the *COCH* gene is associated with superior semicircular canal dehiscence. Am J Med Genet A. 149A(2):280-5, 2009.
- 5) Bom SJ, Kemperman MH, De Kok YJ, et al. Progressive cochleovestibular impairment caused by a point mutation in the *COCH* gene at DFNA9. Laryngoscope. 109:1525-30, 1999.
- 6) Mizuta K, Ikezono T, Iwasaki S, et al. Ultrastructural co-localization of cochlin and type II collagen in the rat semicircular canal. Neuroscience Letters. 434:104-107.2008
- 7) Merchant SN, Linthicum FH, Nadol JB Jr: Histopathology of the inner ear in DFNA9. Adv Otorhinolaryngol 56: 212—217, 2000
- 8) Baek MJ, Park HM, Johnson JM, et al. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. J Immunol. 177:4203-10, 2006.

- 9) Ikezono T, Shindo S, Li L, Omori A, et al. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of DFNA9. *Biochem Biophys Res Commun*, 314(2): 440-446, 2004
- 10) Chance MR, Chang J, Liu S, et al. Proteomics, bioinformatics and targeted gene expression analysis reveals up-regulation of cochlin and identifies other potential biomarkers in the mouse model for deafness in Usher syndrome type 1F. *Hum Mol Genet*. 19:1515-27, 2010.
- 11) Bhattacharya SK, Rockwood EJ, Smith SD, et al. Proteomics reveal Cochlin deposits associated with glaucomatous trabecular meshwork. *J Biol Chem*. 280:6080-4, 2005.
- 12) Kemperman MH, Bom SJ, Lemaire FX, et al. DFNA9/*COCH* and its phenotype. *Adv Otorhinolaryngol* 61: 66—72, 2002
- 13) Verhagen WI, Bom SJ, Fransen E, et al. Hereditary cochleovestibular dysfunction due to a *COCH* gene mutation (DFNA9): a follow-up study of a family. *Clin Otolaryngol* 26: 477—483, 2001
- 14) Fransen E, Verstreken M, Verhagen WI, et al. High prevalence of symptoms of Meniere's disease in three families with a mutation in the *COCH* gene. *Hum Mol Genet* 8: 1425—1429, 1999
- 15) Usami S, Takahashi K, Yuge I, et al. Mutations in the *COCH* gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Meniere's disease. *Eur J Hum Genet* 11: 744—748, 2003

## 10 MYO7A 遺伝子変異による難聴

### (1) 概説

ミオシンはアクチンと複合体を形成し、ATPを加水分解することで得たエネルギーを機械的エネルギーに変換することにより収縮運動を行う収縮タンパクである。ミオシンは頭部のアミノ酸配列の違いで少なくとも20のクラスに分かれている。その1つであるMYO7A遺伝子は、内耳では蝸牛の内および外有毛細胞、前庭のI型、II型有毛細胞に存在し、聴毛間の連結、エンドサイトーシス、膜のリサイクル機構に関与している可能性が示唆されている。

MYO7Aを原因遺伝子とする遺伝性難聴には、網膜色素変性症を伴う症候群性難聴のUsher症候群I B、非症候群性常染色体優性遺伝形式難聴DFNA11、非症候群性常染色体劣性遺伝形式難聴DFNB2の3つが挙げられる。この中でDFNA11は日本人家系で最初に同定され、その後アメリカ、オランダ、ドイツ、イタリア、中国から報告されている。

### (2) 診断基準

(臨床的診断基準)

発症年齢は乳児期から20歳代で、両側進行性感音難聴である。オージオグラムは左右対称で平坦型あるいは高音漸傾型を示すが、低音域から始まることもある。最終的な難聴の程度は中等度から高度難聴が多い。補充現象は陽性、耳音響放射検査は反応を認めず、

迷路性難聴の検査所見を示す。側頭骨CTでは異常を認めない。平衡障害の訴えはないが、自発眼振ならびに温度眼振の低下が認められる症例があり前庭障害も合併していると考えられる。内耳障害以外の臨床症状はなく、眼科的検査でも異常は認められない。

(遺伝子診断)

日本人家系ではコイルドコイル構造部位のアミノ酸欠失が認められたが、アメリカ、オランダ、イタリア、中国家系ではミオシン頭部のミスセンス変異(部位は全て異なる)、ドイツ家系では頸部IQモチーフのミスセンス変異が同定されている。

(3) 治療 (エビデンスレベルV、推奨グレードA～B)

補聴器装用、難聴が重度になれば人工内耳も適応となる。

(4) 文献

1. Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, Kitamura K, Nishizawa M, Steel KP, Brown SD. Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):268-9.
2. Tamagawa Y, Kitamura K, Ishida T, Ishikawa K, Tanaka H, Tsuji S, Nishizawa M. A gene for a dominant form of non-syndromic sensorineural deafness (DFNA11) maps within the region containing the DFNB2 recessive deafness gene. *Hum Mol Genet.* 1996 Jun;5(6):849-52.
3. Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K. Clinical presentation of DFNA11 (*MYO7A*). *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;61:79-84.
4. Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K. Phenotype of DFNA11, a nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VIIA mutation. *Laryngoscope* 2002;112:292-297.
5. Street VA, Kallman JC, Kiemele KL. Modifier controls severity of a novel dominant low-frequency MyosinVIIA (*MYO7A*) auditory mutation. *J Med Genet.* 2004 May;41(5):e62.
6. Luijendijk MW, Van Wijk E, Bischoff AM, Krieger E, Huygen PL, Pennings RJ, Brunner HG, Cremers CW, Cremers FP, Kremer H. Identification and molecular modelling of a mutation in the motor head domain of myosin VIIA in a family with autosomal dominant hearing impairment (DFNA11). *Hum Genet.* 2004 Jul;115(2):149-56.
7. Bolz H, Bolz SS, Schade G, Kothe C, Mohrmann G, Hess M, Gal A. Impaired calmodulin binding of myosin-7A causes autosomal dominant hearing loss (DFNA11). *Hum Mutat.* 2004 Sep;24(3):274-5.
8. Di Leva F, D' Adamo P, Cubellis MV, D' Eustacchio A, Errichiello M, Saulino C, Auletta G, Giannini P, Donaudy F, Ciccocicola A, Gasparini P, Franzè A, Marciano E. Identification of a novel mutation in the myosin VIIA motor domain in a family with autosomal dominant hearing loss (DFNA11). *Audiol Neurootol.* 2006;11(3):157-64.

9. Sun Y, Chen J, Sun H, Cheng J, Li J, Lu Y, Lu Y, Jin Z, Zhu Y, Ouyang X, Yan D, Dai P, Han D, Yang W, Wang R, Liu X, Yuan H. Novel missense mutations in *MYO7A* underlying postlingual high- or low-frequency non-syndromic hearing impairment in two large families from China. *J Hum Genet.* 2011 Jan;56(1):64-70.

## 11 CRYM 遺伝子変異による難聴

### (1) 概説

研究代表者らのグループが、新規難聴原因遺伝子を見つけるため DNA マイクロアレイ解析を用いて内耳に高発現している遺伝子群を明らかにし、難聴患者に対し変異スクリーニングを行った。内耳に高発現する遺伝子の一つである *CRYM*( $\mu$ -crystallin) 遺伝子のスクリーニングを行ったところ、*CRYM* 遺伝子の変異が認められた。*CRYM* 遺伝子の mRNA は蝸牛全回転のラセン靭帯とラセン板縁の繊維細胞に発現が認められ、免疫組織化学的検討ではラセン靭帯の線維細胞に強いシグナルが認められた。*CRYM* 遺伝子がコードする  $\mu$ -crystallin は、NADP-regulated thyroid hormone-binding protein という甲状腺ホルモン結合タンパクであることがわかっており、甲状腺ホルモンを介して内耳の機能にかかわっている可能性が考えられている。*In vitro* の実験では、*CRYM* 変異は  $\mu$ -crystallin と甲状腺ホルモン (T3) は全く T3 と結合能を示さず、聴覚の維持に必要な遺伝子の転写が行われない可能性が考えられている。

### (2) 診断基準

#### (臨床的診断基準)

先天性～小児期発症の両側感音難聴。聴力レベルは高度から中等度を示す。前庭機能障害や聴力悪化はない。非症候群性難聴である。

#### (遺伝子診断)

*CRYM* 遺伝子のエクソン 8 (最終エクソン) に 2 種類のミスセンス変異 (p.K314T, p.X315Y) が報告されている。変異を持つ家系は少なく、比較的稀な難聴原因遺伝子ではないかと考えられる。

### (3) 治療 (エビデンスレベル V、推奨グレード A～B)

補聴器、人工内耳を用いて療育を行う。内服による治療は行われていない。

### (4) 文献:

- 1) Identification of *CRYM* as a candidate responsible for nonsyndromic deafness, through cDNA microarray analysis of human cochlear and vestibular tissues. Abe S, et al. *Am J Hum Genet.* 2003 72:73-82.
- 2) *CRYM* mutations cause deafness through thyroid hormone binding properties in the fibrocytes of the cochlea. Oshima A, et al. *J Med Genet.* 2006 43: e25

## 12 症候群性の難聴を伴う疾患

### 12-1 Usher 症候群

#### 概説

Usher 症候群は両側感音難聴と遅発性の網膜色素変性症を呈する常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。難聴の程度は軽度難聴～最重度難聴まで幅が大きく自覚症状を伴わない例もある。網膜色素変性に関しては思春期前後より夜盲など自覚症状が現れ、徐々に視野狭窄が進行して社会的失明となる例が多い。罹患者頻度は 100,000 人に 0.5～4 人程度と報告により多少ばらつきはあるものの希少である。

原因遺伝子としては現在までに 9 つが同定されている。それぞれの遺伝子とタイプ別の頻度を表に示す。また、表に示した遺伝子以外にも *USH2A* の修飾遺伝子として *PDZD7* が報告されている。原因遺伝子はそれぞれ異なるクラスやファミリーからなるタンパク質をコードしているが、内耳や網膜においてそれぞれのタンパク質が複合体・ネットワークを形成していることが明らかとなってきた。病態に関しては感音難聴と網膜色素変性症を伴うことから、その障害部位は内耳（特に有毛細胞）と網膜（特に桿体細胞）の障害であると考えられており、内耳と網膜に共通する疾患発症メカニズムと内耳特有の疾患発症メカニズムの組み合わせによる発症が推定されている。

Locus	Location	Gene	References	OMIM entry
USH1A	(14q32)	non existent	Kaplan et al., 1992 ; Gerber et al., 2006	276900
USH1B	11q13.5	<i>MYO7A</i>	Weil et al., 1995	276903
USH1C	11p15.1	<i>USH1C</i>	Smith et al., 1992 ; Verpy et al., 2000 ; Bitner-Glindzicz et al., 2000	276904
USH1D	10q22.1	<i>CDH23</i>	Wayne et al., 1996 ; Bork et al., 2001 ; Bolz et al., 2001	601067
USH1E	21q21	unknown	Chaib et al., 1997	602097
USH1F	10q21-22	<i>PCDH15</i>	Ahmed et al., 2001 ; Alagramam et al., 2001	602083
USH1G	17q24-25	<i>SANS</i>	Mustapha et al., 2002 ; Weil et al., 2003	606943
USH1H	15q22-23	unknown	Ahmed et al., 2009	612632
USH2A	1q41	<i>USH2A</i>	Kimberling et al., 1990 ; Eudy et al., 1998	276901
USH2B	3q23-24.2	unknown	Hmani et al., 1999	
USH2C	5q14.3-q21.3	<i>VLGR1</i>	Pike-Dahl et al., 2000 ; Weston et al., 2004	605472
USH2D	9q32	<i>WHRN</i>	Ebermann et al., 2007	611383
USH3	3q21-q25	<i>USH3A</i>	Sankila et al., 1995 ; Joensuu et al., 2001	276902 606397
	10q24.31	<i>PDZD7</i>	Ebermann et al., 2010	

※ Usher 症候群の原因遺伝子のうち少なくとも 6 種類は、非症候群性難聴の原因遺伝子 (*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *DFNB31*) や非症候群性網膜色素変性症の原因遺伝子 (*USH2A*) でもあるため、網膜色素変性症あるいは難聴を伴わないケースがあることにも注目すべき点である。また、*CDH23* 遺伝子のように変異の種類と表現型の関連性 (genotype-phenotype correlation) が報告されている遺伝子や、*MYO7A* 遺伝子のように変異の種類と表現型の相関が明らかでないものもある。

#### 1. 自覚症状

- ・夜盲、視野狭窄、視力低下などの視覚障害  
(網膜色素変性症)
- ・両側性感音難聴、めまいなどの耳症状  
(蝸牛、前庭症状)

#### 2. 臨床検査所見

- ・網膜色素変性症に関する所見
  - (1) 眼底所見 網膜血管狭小 粗糙胡麻塩状網膜 骨小体様色素沈着 白点状
  - (2) 網膜電図の振幅低下又は消失
  - (3) 蛍光眼底造影所見で網膜色素上皮萎縮による過蛍光
- ・感音難聴に関する所見
  - (1) 純音聴力閾値検査 (気導・骨導) の閾値上昇
  - (2) 中枢性難聴、Auditory Neuropathy、伝音難聴など他の疾患が否定できる

#### 3. 疾患のタイプ分類

- ・Usher 症候群 タイプ 1  
先天性の高度～重度難聴を呈す。両側前庭機能障害を伴う例が多く、視覚症状は 10 歳前後より生じる。
- ・Usher 症候群 タイプ 2  
先天性の高音障害型難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じることが多い。前庭機能は正常である例が多い。
- ・Usher 症候群 タイプ 3  
進行性の難聴を呈し、前庭機能障害の有無、および視覚症状の発症時期は様々である。

#### 4. 診断

Usher 症候群の特にタイプ 1 は新生児・幼少時期に難聴のみを認め、視覚障害による自覚症状は 10 歳前後からみられるため、新生児・幼少時期に診断する事は臨床的には大変困難となる。そのため早期診断のためには遺伝子診断が有用となる。また、先天性または乳幼児期から難聴を認めた児においては、平衡機能障害 (独歩開始の遅れ、ふらつき) や夜盲を疑う症状がみられたら Usher 症候群も考慮する事が重要である。網膜色素変性症の初期には眼底所見や視野検査だけでは異常を認めない場合もあるため早期診断には網膜電図 (electroneurography: ERG) が有用である。

一方、Usher 症候群タイプ 2 およびタイプ 3 の中には、中等度難聴で難聴の自覚症状が乏

しく、眼科で網膜色素変性症のみのフォローを受けている場合があるため、積極的に聴覚検査を実施していく事が重要である。

#### A 聴覚障害に対する検査

聴覚障害に対する検査としては純音聴力検査を用いるのが一般的であるが、Usher 症候群タイプ1の場合には生下時より高度難聴を呈するため、条件詮索反応聴力検査（COR）検査や遊戯聴力検査（play audiometry）を実施できる年齢となるまでは、聴性脳幹反応（ABR）、聴性定常反応（ASSR）を用いた検査を行うのが一般的である。また、近年では自動 ABR を用いた新生児聴覚スクリーニング検査が普及しているため、Usher 症候群タイプ1症例は新生児聴覚スクリーニングで要精査（REFER）と判定される場合が多い。また、内耳性難聴であるので耳音響放射（OAE）の反応も認められない。

一方、Usher 症候群タイプ2およびタイプ3は中等度難聴の場合もあるため、難聴に関しては自覚症状に乏しい場合があるため、網膜色素変性症患者を精査して初めて難聴を随伴しているケースも見られるため、網膜色素変性症の場合には聴力検査も必須である。また、中等度の難聴、進行性の難聴の場合には、難聴の発見が遅れる傾向にあるので注意を要する。

#### B 平衡機能に対する検査

Usher 症候群のタイプ1は前庭機能障害を伴うケースが多いのに対して、タイプ2は伴わないとされる。またタイプ3は前庭機能障害を伴う場合と伴わない場合がある。網膜色素変性症患者でめまい・ふらつきなどの自覚症状を伴う割合は高く40.5%に認められたとの報告がある。しかしながら、前庭機能障害の場合には、めまいの自覚の有無と前庭機能障害とは必ずしも一致しないことが指摘されており、前庭機能検査の実施が必要である。

前庭機能障害の評価法は一般的にはカロリックテストが行われている。カロリックテストは日本めまい平衡医学会の指針に従い、冷水刺激の最大緩徐相速度で評価することが望ましい。

網膜色素変性症による視野狭窄が進行すると正確な眼球運動の校正（キャリブレーション）が困難となるため、カロリックテストによる最大緩徐相速度の算出が困難となる場合が多い。また、新生児・幼児に施行する事も手技上困難である。幼小児に実施できる前庭機能評価法には回転椅子検査などがあるが、Usher 症候群における定まった指針は出しておらず、Usher 症候群患者に対する検査の有効性も含め今後の課題と考えられる。

#### C 眼科の検査

網膜色素変性症に関しては、思春期前後ごろより暗い所で物がみにくい夜盲をみとめ、その後視野狭窄を伴ってくるため、早期診断は困難な場合が多い。また、周辺部より変性が進み、中心視力は比較的保たれているので、通常実施されている視力検査では異常を認めない場合が多い。

網膜色素変性症の診断は、眼底検査で網膜血管狭小・粗糙胡麻塩状網膜・骨小体様色素沈着を認める場合、蛍光眼底造影所見で網膜萎縮に伴う過蛍光を認める、また視野検査による視野狭窄を認めることで診断される。しかし、初期の段階では病変が乏しいため判定が困難となるため、早期に網膜色素変性症を診断するためにはERG（Electroretinography: 網膜電図）検査が有用である。しかし幼小児には鎮静下で実施する必要があること、また、Usher 症候群では網膜色素変性症は難聴よりも遅れて発症してくるため、臨床的に先天性高度難聴を有

する全ての新生児・幼児期に ERG を実施する事は事実上不可能であるため、Usher 症候群による網膜色素変性症の早期診断は非常に困難である。

#### D 遺伝子診断

Usher 症候群の原因遺伝子としては、現在までに 9 つの原因遺伝子が知られているが、本邦においては、遺伝子解析はほとんどなされておらずその実態は不明であった。Usher 症候群に関する調査研究班では、全国の共同研究施設より、平成 22 年～24 年の間、Usher 症候群患者の DNA サンプルを取得し遺伝子解析を行った所、本邦においても海外と同様に Usher 症候群タイプ 1 で原因遺伝子として頻度の高い *MYO7A* 遺伝子、*CDH23* 遺伝子、*PCDH15* 遺伝子、Usher 症候群タイプ 2 で *USH2A* 遺伝子、タイプ 3 では *CLRN1* 遺伝子変異が同定された。また、本邦で認められた遺伝子変異の頻度は海外と類似しており、発症に関与する遺伝子変異の頻度は国内外で同一であることを明らかにした。しかしながら検出された遺伝子変異の種類は諸外国とは異なり、民族特異性があることを明らかとした。また、Usher 症候群の原因遺伝子変異はおおよそ 80% の症例で見出されること。遺伝子変異が検出された症例の中では、臨床的タイプ分類と遺伝子によるタイプ分類が矛盾するケースは見られなかったことより、遺伝子診断が正確なタイプ分類のためにも非常に有用であることが示唆される。

また、耳鼻咽喉科受診時には網膜色素変性症を呈していない非症候群性感音難聴症例 96 例に関しても同様に遺伝子解析を実施した結果、1 例より *MYO7A* の遺伝子変異が同定された。この症例では遺伝子診断の後に、眼科的な精査を行うことで網膜色素変性症の診断がなされており、夜盲などの自覚症状が出現する前に Usher 症候群の早期診断可能な手法として遺伝子診断が非常に有用であることを明らかにした。(Yoshimura et al., 2013)

特に重症度の最も高い Usher 症候群タイプ 1 症例に関しては、生下時より高度の感音難聴を呈するのに対して、網膜色素変性症は 10 歳前後より遅れて発症することが知られているため、生下時～10 歳頃までは非症候群性の高度感音難聴としてフォローされていると考えられる。疫学的には先天性の高度感音難聴は newborn 1000 人に 1 人とされており、Usher 症候群タイプ 1 の罹患者頻度は 10 万人に 0.6 人程度とされているため、先天性高度難聴児のおおよそ 200 人に 1 人程度の割合で Usher 症候群タイプ 1 の患者が混在している可能性が考えられる。遺伝子診断は Usher 症候群の早期診断の唯一有効なツールであるため、今後、先天性高度感音難聴児を対象にしたスクリーニング検査が普及していくと考えられる。保険診療外の遺伝子診断に関しては巻末連絡先を参考にされたい。

#### E 除外診断・その他の症状の精査（腎機能障害、糖尿病、肥満、運動／知覚神経障害の有無の確認）

視聴覚障害を伴うもつ疾患のうち約 50% が Usher 症候群によるものとされるが、残りの 50% は Usher 症候群以外の視聴覚障害を示す疾患と報告されている。(Bardet-Biedl 症候群、Alstrom 症候群、PHARC など)。Usher 症候群以外の疾患では、腎機能障害、糖尿病、肥満、多指症、運動／知覚神経障害、てんかんなどの随伴症状を伴うことが知られているため、検査などによる精査を行うとともに除外診断が必要である。

鑑別診断においても、随伴症状にバリエーションがあるため、前述の遺伝子診断が有用であることが示唆されている。

## 5. 治療（エビデンスレベルⅣb、推奨グレード：網膜色素変性症 C1、感音難聴：A）

### 網膜色素変性症に対する治療方針

網膜色素変性症に対する有効な治療法は確立されていない。網膜色素変性症の進行を抑える事を期待し、ビタミン A、循環改善薬などの内服薬が用いられるがその効果は証明されていない。また、遮光眼鏡の使用が暗順応障害や進行予防に有効との報告もあるがその効果も証明されていない。

網膜色素変性症に関しては有効な治療法が確立していないため、視機能低下に対する理解の促進と、視機能低下が低下に対応した拡大鏡などの各種補助器具の利用や、視野に依らないコミュニケーション手法の確立、パソコンなどの利用により、残存する視野を有効に使い生活を工夫するロービジョンケアが重要である。

また、先進的な取り組みとしては、網膜神経保護因子の遺伝子導入、遺伝子導入による遺伝子治療、網膜幹細胞移植、人工網膜の開発などが行われているが、現時点で安全性評価試験あるいは有効性評価試験の段階であり臨床応用までには時間が必要な状況である。しかしながら、Usher 症候群タイプ 1 の中で最も頻度の高い *MYO7A* 遺伝子変異に対し、*MYO7A* 遺伝子を導入することで遺伝子治療を目指す臨床試験が米国で開始されており、今後の遺伝子診断を用いた早期診断手法の確立とともに治療法の確立が期待されている状況である。

### 感音難聴に対する治療方針

感音難聴に対しては、病態の項でも触れたが障害部位が内耳の有毛細胞に局限していることより、聴神経～中枢の聴覚伝導路には障害が無いと考えられるため、人工内耳が有効である。特に、先天性の高度難聴を呈する Usher 症候群タイプ 1 症例に対しては補聴器での聴取は困難でありその効果は限定的であると考えられるため、早期からの人工内耳装用が望ましい。また、早期からの人工内耳装用により大幅に聴取能の向上が期待できる。また、将来的に網膜色素変性症が進行し、社会的失明となることを予測し、早期からの両側人工内耳装用により聴覚情報を担保することが QOL 向上のために有用であると考えられる。

一方、中等度難聴となる Usher 症候群タイプ 2 に関しては、難聴の自覚を伴わない場合があるため、難聴の自覚の有無にかかわらず網膜色素変性症に罹患した患者の聴力検査を行う事が望ましい。その後、聴力に応じて補聴器・人工内耳を装用する事で、聴取上の向上が可能である。また、Usher 症候群タイプ 3 に関しては、進行性の難聴となることが特徴であるため、定期的な聴力検査と補聴器の調整を行い、聴取能を担保するとともに、将来的に網膜色素変性症が進行することを予測し、進行の程度に応じて人工内耳装用により聴覚情報を担保することが QOL 向上のために有用であると考えられる。

文献

## 12 - 2 Alport 症候群

### 概説

血尿と伴う慢性腎炎と進行性感音難聴を有する症候群として、1927年にAlportが報告した症候群である。

発生頻度は5000人に1人程度であり、9割程度がX染色体優性遺伝形式をとるとされる。

[1-2]

Alport症候群の病因は、IV型コラーゲンの遺伝子変異によるとされている。原因遺伝子として、COL4A5(X連鎖型)、COL4A3(常染色体優性/劣性遺伝型)、COL4A4(常染色体優性/劣性遺伝型)が確認されている。[2]

### 臨床的診断基準

臨床的には、①血尿、腎疾患の家族歴、②腎生検での電顕所見で腎糸球体基底膜の網目状変化を確認する、③特有の眼球所見(前円錐水晶体・白内障・高度近視等)、④進行性の感音難聴のうち、3症状がそろふことが必要である。[1-3]

また、COL4A3、COL4A4、COL4A5の遺伝子変異が確認されることで確定診断となる。

### 治療 (エビデンスレベルIV b～V、推奨グレードA～B)

約半数の症例に両側進行性感音難聴が小児・思春期に出現するとされる。主に高音障害型感音難聴が多い。一般的には、補聴器による治療が行われており、人工内耳を行ったという報告は少ない。

また、最初の症状が難聴であることもあり、耳鼻科を受診した患者で腎疾患や眼症状が疑われる場合には小児科や眼科への紹介が必要である。

腎炎進行の機序は明らかになっておらず、多くは青年期までに腎不全に至る。末期腎不全に至り、透析や腎移植が必要になることがある。[3]

### 文献

- 1) Kruegel J1, Rubel D, Gross O. Alport syndrome--insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Mar;9(3):170-8. doi: 10.1038/nrneph.2012.259. Epub 2012 Nov 20.
- 2) Lemmink HH1, Schröder CH, Monnens LA, Smeets HJ. The clinical spectrum of type IV collagen mutations. *Hum Mutat.* 1997;9(6):477-99
- 3) 岡 政史, 野津 寛大, 飯島 一誠, 松尾 雅文  
常染色体性 Alport 症候群 (解説) 日本小児腎臓病学会雑誌 (0915-2245)23 巻 1 号  
Page8-12(2010.04)

## 12 - 3 EYAI 遺伝子変異による難聴 (BOR 症候群)

### (1) 概説

鰓弓耳腎 (Branchio-oto-renal (BOR)) 症候群は、1975年に Melnick ら<sup>1)</sup>により報告された鰓原性奇形 (branchiogenic dysplasia: 側頸瘻, 耳瘻孔, 外耳奇形など), 難聴 (otodysplasia: 内耳奇形, 中耳奇形など), 腎形成不全 (renal dysplasia) を特徴とする症候群で、常染色体優性遺伝を示すまれな疾患である。欧米では出生4万人あたり1人<sup>2)</sup>に見られるとされ、本邦においても数家系の報告がある<sup>3,4,5)</sup>。本症候群の亜型として腎形成不全を伴わないものを branchio-oto (BO) syndrome と呼ぶ。原因として、最も多いのが EYAI 遺伝子の異常によるもので<sup>6)</sup>、そのほか SIX1, SIX5, SIX6, SALL1<sup>7,8,9)</sup>などの遺伝子の異常が原因とされているが、いまなお BOR 症候群の発症原因は未解明の部分が多い。

### (2) 診断基準

#### (臨床的診断基準)

家族歴のない患者では、以下の主症状を3つかそれ以上、あるいは主症状を2つと副症状を2つかそれ以上。家族歴のある患者では、主症状を1つかそれ以上。

#### 主症状

- 第2鰓弓奇形 (鰓溝性瘻孔あるいは鰓溝性嚢胞がある。鰓溝性瘻孔は胸鎖乳突筋の前方で、通常は頸部の下方1/3の部位の微小な開口。鰓溝性嚢胞は胸鎖乳突筋の奥で、通常は舌骨の上方に触知する腫瘤。)
- 難聴 (程度は軽度から高度まで様々であり、種類も伝音難聴、感音難聴、混合性難聴のいずれもありうる。)
- 耳小窩 (耳輪の前方、耳珠の上方の陥凹)
- 耳介奇形 (耳介上部の欠損)
- 腎奇形 (腎無形成、腎低形成、腎異形成、腎盂尿管移行部狭窄、水腎症、膀胱尿管逆流症など)

•

#### 副症状

- 外耳道奇形 (外耳道閉鎖、狭窄)
- 中耳奇形 (耳小骨の奇形、変位、脱臼、固着。中耳腔の狭小化、奇形)
- 内耳奇形 (蝸牛低形成、蝸牛小管拡大、前庭水管拡大、外側半規管低形成)
- 副耳
- その他 (顔面非対象、口蓋奇形)

#### (遺伝子診断)

常染色体優性遺伝形式をとり、EYAI 遺伝子変異が約40%の頻度で認められる<sup>6)</sup>。SIX1, SIX5, SIX6, SALL1 遺伝子変異も原因のひとつであるが極めて頻度は低い<sup>7,8,9)</sup>。半数以上の症例では原因遺伝子は依然として不明である<sup>10)</sup>。

## (3) 治療 (エビデンスレベルV、推奨グレードA～B)

先天性高度難聴に対しては補聴器装用や人工内耳。腎不全に進行した場合には、透析や腎移植が必要。頸瘻・耳瘻孔などに感染を繰り返す場合には瘻孔切除術を行う。耳科領域においては、頻度は必ずしも高くはないが本疾患に先天性真珠腫の合併の報告があり<sup>31)</sup>、慎重な観察が必要である。

## (4) 参考文献

1. Melnick M, Bixler D, Silk K, Yune H, Nance WE. Autosomal dominant Branchiootorenal dysplasia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 11:121-128, 1975
2. Fraser FC, Sproule JR, Halal F. Frequency of the branchio-oto-renal (BOR) syndrome in children with profound hearing loss. *Am J Med Genet* 7: 341-349, 1980
3. Kusano H, Murai K, Chiba H et al. Three cases of branchio-oto renal dysplasia. *Otol JPN* 7: 1-7, 1997
4. Usami S, Abe S, Shinkawa H, Deffenbacher K, Kumar S, Kimberling WJ. EYA1 nonsense mutation in a Japanese branchio-oto-renal syndrome family. *J Hum Genet* 44: 261-265, 1999
5. Fukuda S, Kuroda T, Chida E, Shimizu R, Usami S, Koda E, Abe S, Namba A, Kitamura K, Inuyama Y. A family affected by branchio-oto syndrome with EYA1 mutations. *Auris Nasus Larynx* 28: S7-11, 2001
6. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R et al. A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 15: 157-164, 1997
7. Ruf RG, Xu PX, Silivius D et al. SIX1 mutations cause branchio-oto-renal syndrome by disruption of EYA1-SIX1-DNA complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 8090-8095, 2004
8. Hoskins BE, Cramer CH, Silivius D et al. Transcription factor SIX5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J Hum Genet* 80: 800-804, 2007
9. Kochhar A, Orten DJ, Sorensen JL et al. SIX6 mutation screening in 247 branchio-oto-renal syndrome families: A recurrent missense mutation associated with BOR. *Hum Mutat* 29: 565, 2008
10. Milunsky JM, Maher TM, Zhao G et al. Genotype-phenotype analysis of the branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Med Genet Part A* 155: 22-32, 2010
11. Lipkin DF, Coker NJ, Jenkins HA. Hereditary congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112: 1097-1100, 1986

## 12 - 4 NOG 遺伝子変異による難聴

### (1) 概説

Noggin は骨誘導因子 (BMP : bone morphogenetic protein) に拮抗的に作用し、骨形成や関節形成に重要な役割を果たす調節因子である。NOG 遺伝子 (MIM# 602991) は第 17 番染色体長腕領域にあり、同部の遺伝子変異は骨や関節の形成異常をもたらす<sup>1)</sup>。

四肢末節骨の癒合、半円柱状外鼻、アブミ骨固着による伝音難聴、遠視など多彩な臨床症状を呈する遺伝性疾患が報告されてきた<sup>2)</sup>。これまで種々の症候群の名称が用いられてきたが、症状が overlap するため疾患概念の整理が求められてきた<sup>3)</sup>。近年の遺伝子解析から、NOG 遺伝子変異による症候群は以下の 5 つの表現型にまとめられている。

- ① 指短縮症 B2 型 : Brachydactyly, type B2 (BDB2)
- ② 多発性骨癒合症候群 1 : Multiple synostosis syndrome 1 (SYNS1)
- ③ 幅広い拇指と拇趾を伴うアブミ骨固着症 : Stapes ankylosis with broad thumb and toes (SABTT)
- ④ 近位指骨癒合症 : Proximal symphalangism (SYM1)
- ⑤ 手根・足根骨癒合症候群 : Tarsal-carpal coalition syndrome (TCC)

これらの症候群は症状が互いに overlap しており、NOG 遺伝子異常による症候群を包括的に取扱う名称として、NOG-related-symphalangism spectrum disorder (NOG-SSD) が提唱されている<sup>4)</sup>。

伝音難聴の浸透率は報告により差がある。BDB2 の難聴の詳細な検討は無く、TCC では伝音難聴は少ないとされる。一方 SYM1、SYNS1、SABTT においてアブミ骨固着による伝音難聴は特徴的所見である<sup>5)</sup>。

### (2) 診断基準

(臨床的診断基準)

関節癒合、(アブミ骨固着による)伝音難聴、手足の異常があれば本症候群を強く疑う。

- ・手足 : 近位指骨癒合、末節骨短縮あるいは消失、幅広いかつ／または短い  
拇指、合指症、手根骨／足根骨癒合など
- ・顔面 : 半円柱状外鼻、鼻翼低形成など
- ・眼 : 遠視、斜視
- ・耳 : 伝音難聴 (一側または両側)
- ・その他 : 頸椎癒合、肘関節や股関節可動制限など

これらの特徴的所見を踏まえ、SYM1、SYNS1、および SABTT に分類される。SABTT では遠視が特徴的であり、同症状は SYM1 および SYNS1 の報告例では 3% 未満であること、SYNS1 は facio-audio-symphalangism の別名称に示されるように特徴的顔貌を呈することなどから、相互の症候群を区別する<sup>5)</sup>。

## (遺伝子診断)

常染色体優性遺伝形式をとる。家族歴のない症例でも de novo 変異の可能性があるので、*NOG* 遺伝子変異を同定して診断を確定する<sup>6)</sup>。これまでに複数のミスセンス変異、フレームシフト等が確認されている。<sup>4,6)</sup>

## (3) 治療 (エビデンスレベルⅣb～Ⅴ、推奨グレードA～B)

手術療法が有効である。アブミ骨手術により著明な聴力改善が得られる<sup>7)</sup>。しかしながら無効例も少数ながら存在する。ツチキヌタ関節固着、アブミ骨底板の再固着などが原因とされる<sup>8)</sup>。術後成績は非症候性の耳硬化症より劣る。

## (4) 文献

- 1) Valenzuela DM, Economides AN, Rojas E, et al. Identification of mammalian *noggin* and its expression in the adult nervous system. *J Neurosci* 15: 6077-6084, 1995.
- 2) Teunissen B, Cremers WR. An autosomal dominant inherited syndrome with congenital stapes ankylosis. *Laryngoscope* 100: 380-384, 1990.
- 3) 東野哲也、中島崇博、河野浩万、他. 遠視と指骨以上を伴う遺伝性伝音難聴. *Audiol Jpn* 45: 131-136, 2002.
- 4) Tommy A. Potti, Elizabeth M. Petty, Marci M. Lesperance. A Comprehensive review of reported heritable *noggin*-associated syndromes and proposed clinical utility of one broadly inclusive diagnostic term: *NOG*-related-symphalangism spectrum disorder (*NOG*-SSD). *Hum Mutat* 32: 877-886, 2011.
- 5) Weekamp HH, Kremer H, Hoefsloot LH, et al. Teunissen Cremers syndrome: a clinical, surgical, and genetic report. *Otol Neurotol* 26: 38-51, 2005.
- 6) Usami S, Abe S, Nishio S, et al. Mutation in the *NOG* gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis. *Clin Genet*, 2011, in print.
- 7) Massey BL, Hillman TA, Shelton C. Stapedectomy in congenital stapes fixation: are hearing outcomes poorer? *Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 816-818, 2006.
- 8) Brown DJ, Kim TB, Petty EM, et al. Characterization of a stapes ankylosis family with a *NOG* mutation. *Oto Neurotol* 24: 210-215, 2003.

## 12-5 van der Hoeve 症候群

### (1) 概説：

骨形成不全症 (osteogenesis imperfecta、以下 OI) はコラーゲンの合成異常により結合織に種々の病態が生じる遺伝性疾患で、2.5～3万人に一人の頻度で発生し骨系統疾患の中で最も頻度の高い疾患である。I～IV型の4つに分類されるが<sup>1)</sup>、青色強膜と難聴を伴うものはI型に分類され、1918年 van der Hoeve と de Kleyn<sup>2)</sup> が初めてその家系を報告したことから Van der Hoeve 症候群と呼ばれる。

### (2) 診断基準

#### (臨床的診断基準)

本症候群の三主徴は難聴、易骨折性、青色強膜である。三主徴がすべて揃う例はそれほど多くない。青色強膜の頻度が90%と最も高く、難聴、易骨折性はそれぞれ60%と報告されている<sup>3)</sup>。

本症候群の聴覚障害の特徴は、①耳硬化症類似の伝音難聴もしくは混合性難聴、感音難聴で、②左右対称性を示し、③難聴の程度は伝音難聴成分を示すものでは中等度難聴、感音難聴を示すものでは高度難聴である<sup>4, 5)</sup>。感音難聴は約16%にみられるが、多くは20代から緩慢に進行する伝音難聴もしくは混合性難聴である<sup>6)</sup>。

めまいを伴う例もあり、小野ら<sup>7)</sup>によるとこのめまいは末梢前庭障害に起因したものであるという。耳鳴例もみられる。

難聴に関して、家族歴の聴取のみでは発端者以外に難聴者がいない場合でも、聴力検査を行うと軽度難聴が判明したり、将来混合性難聴が出現したりする場合がある<sup>5)</sup>。先に述べたとおり青色強膜は本疾患において最も高頻度に認められる症状であり<sup>3)</sup>、その診断に重要であると考えられるため、OI家系内メンバーにおいて特に青色強膜を呈する者に関しては、実際の聴力検査や経過観察が必要である。

#### (遺伝子診断)

OIの原因のほとんどはタイプ1コラーゲン遺伝子異変異である。本症候群は主にCOL1A1遺伝子が原因とされている<sup>8)</sup>。

遺伝形式は他のOIの多くと同様、常染色体優性遺伝であるが、前述のように家系内のメンバーにおいては三主徴が揃わない例も少なくない。

### (3) 治療 (エビデンスレベルIV b～V、推奨グレードA～B)

伝音成分を呈するものは手術の適応となる。感音難聴に対しては高度難聴であることが多いため、補聴器装用となる。人工内耳症例の報告は多くはないが散見される。OI患者の人工内耳手術では、骨がもろく硬化肥厚しており蝸牛内電極刺激が顔面神経を刺激しやすいためプログラミングの調整を要する<sup>9)</sup>。また骨病変が高度な例では電極の誤挿入の可能性もあるため、術前の側頭骨病変の画像評価が必須である<sup>10)</sup>。

伝音難聴の病態は耳硬化症類似のアブミ骨底の固着、及び骨形成不全症の骨脆弱性としてのアブミ骨上部構造の脆弱性による骨折が原因<sup>11, 12)</sup>とされ、術式はstapedotomyが選択される。本症候群では通常の耳硬化症と比べアブミ骨の強度が弱く、血管増生が盛んであるため、術創の出血、floating footplateなどに留意する必要がある<sup>11, 12)</sup>。術後成績はおおむね良好である。

## (4) 文献

- 1) Sillence D : Osteogenesis imperfecta. Orthop 159 : 11~25, 1981
- 2) Van der Hoeve J unt de Kleyn A : Blaue Skleren, Knochenbruchigkeit und Schwerhörigkeit . Arch Ophthalmol 95 : 81~93, 1918
- 3) Konigsmark BW and Gorlin RJ : Osteogenesis imperfecta Genetic and metabolic deafness. Pp202~205, Saunders Philadelphia, 1976.
- 4) 村井盛子、立木孝、小笠原真弓 : van der Hoeve 症候群の 1 例 . 耳喉 58 : 127~132, 1986.
- 5) Reidner R, Levin LS, Holliday MJ: Hearing patterns in dominant osteogenesis imperfecta. Arch Otolaryngol 106 : 737~740, 1980.
- 6) Pederson U : Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. Arch Otolaryngol 90 : 4~10, 1970
- 7) 小野寿之、西村秀夫、高田憲ら . : 眩暈を主訴とした van der Hoeve 症候群の 2 症例 . 耳喉 58:6; 393~396, 1986.
- 8) Sykes B, Ogilvie D, et al : Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci; COL1A2. Am J Hum Genet, 46: 293~307, 1990.
- 9) Szilvassty J, Jori J, Czinger J, et al: Cochlear implantation in osteogenesis imperfecta. Acta Otorhinolaryngol Belg 52:253-256, 1998
- 10) Rotteveel LJ, Beynon AJ, Mens LH, et al: Cochlear implantation in 3 patients with osteogenesis imperfecta: imaging, surgery and programming issues. Audiol Neurotol 13:73-85, 2008.
- 11) Kuurila K, Pynnonen S, Grenman R: Sapes surgery in osteogenesis imperfect in Finland. Ann Otol Rhinol Laryngol 113:187-193, 2004
- 12) 高橋姿、和田匡史、山本裕ら . : van der Hoeve 症候群のアブミ骨手術 3 症例 . 耳展 37:4; 424~430, 1994.

## 12 - 6 Waardenburg 症候群

### (1) 概説

Waardenburg 症候群 (以下 WS) は 1951 年に Waardenburg が初めて報告したもので、常染色体優性遺伝性症候群性難聴の一つである<sup>1)</sup>。臨床的には聴覚および色素異常症を呈することが知られ、毛髪、肌、虹彩などの全身の色素異常、部分白子症や、先天性神経性難聴、眼角離解を呈する。常染色体優性遺伝性症候群性難聴の内では最も頻度の高いものの一つで、難聴児童の 2 - 4 %<sup>2-4)</sup>に見られると言われ、本邦では約 50000 人に一人と言われている<sup>5)</sup>。

難聴は軽度から高度難聴まで様々なタイプの感音難聴が報告されており、両側性が多いが時に一側難聴例の報告もある。難聴の浸透率は 36 から 69%とさまざまに特に高度難聴は全体の 23%程度とされる。一部に auditory neuropathy を呈する報告もある。前庭機能異常も報告されており、特に画像的な後半規管の無形性が比較的特異的所見として知られている。

毛髪の異常では、特に白色の前髪や幼小児期からの白髪化が特徴的である。虹彩は左右での虹彩の色が異なり (虹彩異色)、時に鮮やかな青色を呈する。外表奇形ではこの他に、頭部の生え際が低く、眉が中央で癒合 (眉毛叢生症) していることがある。また、まれに口蓋裂を合併する場合もある。

基本的には常染色体優性の遺伝形式を取るが、孤発例も多い。

### (2) 診断基準

(臨床的診断基準)

WS はその臨床像から 4 つのタイプに分かれる。WS1 型では内眼角離解と、突出した鼻根 (鼻根部過形成) が見られ、WS2 型は WS1 型で内眼角離解・鼻根部過形成が無いものを指す。WS3 型は眼角離解と上肢の奇形を伴う。WS4 型は Waardenburg-Shah syndrome としても知られており、Hirschsprung 病を合併する。(レベル IV b)

W index : 内眼角、瞳孔の正中側と外眼角の距離を測定し、内眼角垂離の臨床診断としている。

正常 : 1.76 +/- 0.16 (+/- SD)

異所性 : 2.61 +/- 0.19 (+/- SD) ⑩

診断閾値 : 2.07 (Waardenburg Consortium recommendation)

(遺伝子診断)

現在までに下記の遺伝子が報告されている

タイプ		OMIM	遺伝子	遺伝子座	文献
I	WS1	193500	<i>PAX3</i>	2q35	5
II	a WSIIa	193510	<i>MITF</i>	3p14-p12.3	6
	b WSIIb	600193		1p21-p13.3	7
	c WSIIc	606662		8p23	8
	d WSIIId	608890	<i>SNAIL2</i>	8q11	9
III	WS3	148820	<i>PAX3</i>	2q35	10
IV	a WS4a	277580	<i>EDNRB</i>	13q22.3	11
	b WS4b	131242	<i>EDN3</i>	20q13.22	12
	c WS4c	602229	<i>SOX10</i>	22q13.1	13

## (3) 治療方針 (エビデンスレベルIVb、推奨グレードB)

根本的な治療法は存在しないが、難聴に対しては、その程度に応じて補聴器や人工内耳が用いられることが多い。人工内耳の術後聴取<sup>17-19)</sup>については、その他の人工内耳例と同等かそれ以上とする報告が多いが、一部に存在する Auditory neuropathy では人工内耳の効果が乏しいという報告<sup>19)</sup>もある。虹彩異色や部分白子症に対しては、サングラス等の紫外線防御が指導される。(レベルIVb) 口蓋裂や Hirschsprung 病を合併する場合には、それぞれの病態に応じた治療が必要になる。

## (4) 文献

- 1) Waardenburg PJ: A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am J Hum Genet* 3 195-253 1951
- 2) 木村美雄: Waardenburg-Klein 症候群の症候学および遺伝学的検討 *Audiol Jpn* 12 57-92 1969
- 3) DiGeorge AM, Olmsted RW, Harley RD: Waardenburg synd *J Pediatr* 57 649-669, 1960
- 4) 玉田彰、小林敏代: 静岡県下における Waardenburg 症候群の 4 家系図 *日耳鼻* 83 1616-1619 1980
- 5) 半田順俊: 金眼銀眼の猫と人 遺伝 21 41-45 1967
- 6) Kirkpatrick, S. J., Kent, C. M., Laxova, R., Sekhon, G. S. Waardenburg syndrome type I in a child with deletion (2)(q35q36.2). (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 44: 699-700, 1992.
- 7) Lalwani, A. K., Baldwin, C. T., Morell, R., Friedman, T. B., San Agustin, T. B., Milunsky, A., Adair, R., Asher, J. H., Wilcox, E. R., Farrer, L. A. A locus for Waardenburg syndrome type II maps to chromosome 1p13.3-2.1. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 55 (suppl.): A14 only, 1994.
- 8) Lalwani, A. K., Baldwin, C. T., Morell, R., Friedman, T. B., San Agustin, T. B., Milunsky, A., Adair, R., Asher, J. H., Wilcox, E. R., Farrer, L. A. A locus for Waardenburg syndrome type II maps to chromosome 1p13.3-2.1. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 55 (suppl.): A14 only, 1994.
- 9) Selicorni, A., Gueneri, S., Ratti, A., Pizzuti, A. Cytogenetic mapping of a novel locus for type II Waardenburg syndrome. *Hum. Genet.* 110: 64-67, 2002.
- 10) Sanchez-Martin, M., Rodriguez-Garcia, A., Perez-Losada, J., Sagrera, A., Read, A. P., Sanchez-Garcia, I. SLUG (SNAI2) deletions in patients with Waardenburg disease. *Hum. Molec. Genet.* 11: 3231-3236, 2002.
- 11) Tassabehji, M., Newton, V. E., Liu, X.-Z., Brady, A., Donnai, D., Krajewska-Walasek, M., Murday, V., Norman, A., Obersztytn, E., Reardon, W., Rice, J. C., Trembath, R., Wieacker, P., Whiteford, M., Winter, R., Read, A. P. The mutational spectrum in Waardenburg syndrome. *Hum. Molec. Genet.* 4: 2131-2137, 1995.