

令和4年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

分担研究報告タイトル：鰓耳腎症候群症例に対する伝音再建手術の術後成績

研究分担者 東野 哲也（国際医療福祉大学病院耳鼻咽喉科）

研究要旨

EYA1 遺伝子変異を有する 2 家系 3 症例 4 耳に対して行われた伝音再建手術の聴力成績を検討した。2 耳に対して行われたアブミ骨手術の成績は不良で、一耳は前庭腔内に陥入したテフロンピストンの摘出手術を要した。他の 2 耳にはⅢ c 型耳小骨再建が行われていたが、僅かではあるが会話音域の気骨導差縮小が認められ、混合性難聴の進行を一定期間抑制する効果はあるものと考えられた。狭小な上鼓室や骨部外耳道を伴う例ではコルメラ再固着の問題があるため、現在我が国で認可待ちであるチタン製人工耳小骨の効果や人工聴覚器の活用が今後の課題と思われる。

A. 研究目的

難治性聴覚障害の中で BOR 症候群は複雑な中耳伝音系奇形を伴う疾患として特異的な難聴病態を示す。聴覚検査では伝音難聴、感音難聴あるいは混合性難聴と多彩な進行性難聴病態を示すが、多少とも伝音系の障害を伴うことが多いため、伝音再建手術により改善する可能性を有している。文献的には聴力成績は芳しくないとの報告がある一方、聴力改善を示す例も報告されており、この方面的検証は十分とは云えない。EYA1 遺伝子変異が確認された 2 家系に伝音再建手術が行われていたので、昨年度の検査結果を加えて受診症例の長期的な聴力経過を検討する。

B. 研究方法

BML ならびに信州大学での遺伝子検査の結果 EYA1 遺伝子変異が確認され、宮崎大学医学部附属病院で伝音再建手術が行われた症例を含む 2 家系について診療録のレビューを行った。

（倫理面への配慮）

宮崎大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

家系 1：症例Ⅲ-1 からインベーダー法で EYA1 遺伝子変異が検出された。

症例Ⅱ-2) 生下時より両側側頸部瘻孔と左耳前部瘻孔あり、分泌が続いたため 4 歳時に両側頸瘻摘出を行った。滲出性中耳炎を伴う伝音～混合難聴を認め（図 1, ①）、6

歳時にアデノトミー、両鼓膜切開と右側への鼓膜チューブ留置が行われた。その後左側は鼓膜陥凹を認めたが、悪聴耳の右耳の鼓室含気が良好となったことから、9歳時に右耳の鼓室試開を行ったところ、固着した短脚アブミ骨が認められたため、アブミ骨全摘後、キヌタ骨長脚にテフロンピストンを装着した。術後の聴力改善が乏しいため翌年に前鼓室棘切断によるツチ骨可動術を加えたがやはり改善はなく、10歳代に左耳の低音域主体の混合性難聴が進行したため（図1,②）、補聴器装用を開始した。その後も難聴の進行は続き（図1,③）、直近の検査では両側ともに高度混合性難聴を呈していた（図1,④）。

症例III-1) 両側耳瘻孔、側頸瘻、両腎低形成あり。新生児聴覚スクリーニングはパスし、難聴の自覚はなかったが7歳時、両側頸瘻摘出を行った際の聴力検査では右一侧性伝音難聴であった（図1,⑤）。17歳再診時には両側ともにstiffness curveを呈していた（図1,⑥）。

症例III-1) 右耳瘻孔、両側頸瘻、左腎無形成あり。新生児聴覚スクリーニングはパスしたが、両側滲出性中耳炎のため伝音難聴を反復したが（図1,⑦）、15歳時には鼓膜所見の改善とともに気骨導差は改善し軽度の低音障害型感音～混合性難聴を呈していた（図1,⑧）。CTで中耳・内耳奇形が確認された。

家系2：症例I-2とII-2から次世代シーケンス解析でEYA1遺伝子変異が検出された。

症例I-2) 幼少児より両難聴あり、22歳～23歳時に宮崎大学関連病院にて両側鼓室形成術（IIIc再建）を受け聴力はやや改善した。30歳になった頃から、右難聴進行を自覚したため、35歳時、他県の病院で耳硬化症と診断され、右アブミ骨手術を受けたが、術後聴力は悪化し、くらつとするめまいが生じるようになった。術中にリンパ液の流出が生じたとの説明を受けていた。42歳時に宮崎大学病院を初診され（図2,①）、その際のCTでは、左耳のコルメラの位置は良好であったが、右耳には前庭腔内に陷入したピストン様陰影が認められた。瘻孔症状改善を目的として、43歳時に鼓室開放するとアブミ骨は全摘出されており、前庭腔内に陷入したテフロンピストンを摘出すると、外リンパが拍動性に漏出した。前庭窓を結合組織で覆い、長脚が短いキヌタ骨を摘出してツチ骨頸部にワイヤーピストンを装着してstapedectomy-Mの形として組織片を固定した。術後聴力改善はなかったが、めまい症状は消失した。左耳聴力は45dB程度に安定しており、補聴器による良好な装用効果を認めた（図2,②）。

症例II-2) 生後3ヶ月目に右足趾瘻合症と耳瘻孔の手術歴あり。5歳まで右耳の中耳炎で近医耳鼻科に通院していた。10歳時に学校検診で右難聴を指摘され宮崎大学紹介受診、右耳に65dBの混合性難聴を認めた（図2,③）。CTで骨部外耳道はやや狭小で、右には外耳道に沿う軟部組織構造物を伴っていた。上鼓室は両側共に狭小で、

右耳の乳突蜂巢発育が高度に抑制されていた。内耳は両側とも低形成であった。

右耳後切開から外耳道皮膚を挙上すると、骨部外耳道と平行する嚢胞様構造が確認され、鰓溝奇形の 1 部と考えられた。ツチ・キヌタは上鼓室側壁と固着していたため、キヌタ骨を摘出後、ツチ骨頭を切離した。アブミ骨輪状韌帯の構造が確認できたため、アパセラム P を用いて耳小骨形成Ⅲ i 型とし、両側頸部瘻孔の摘出も追加した。術後聴力の改善が乏しかったため、1 年後に再手術を行うと、上鼓室側壁骨の骨増殖によりコルメラの再固着が認められた。ツチ骨柄に連結させていたアパセラム耳小骨を鼓膜に直接連結させ、Ⅲ c 再建とした。術後 2 年での右耳の平均聴力は 10 dB 程度の改善を認めたが、その間に左耳の低音域気骨導差は拡大傾向を示した（図 2, ④）。

D. 考察

BOR 症候群に対する伝音再建手術の意義については、外耳・中耳・内耳の複合奇形の程度や難聴の進行経過が症例毎に異なること、小児期の中耳炎により病態の修飾が加わること等から統一した見解がないのが現状である。今回は、EYA1 遺伝子変異が確認された症例の診療録から伝音再建手術後の聴力経過が追えた 2 家系について、昨年度に行われた聴力成績を含めて検証した。

4 症例中 2 耳に行われたアブミ骨手術の成績は不良であった。家系 1 症例 II-2 は単脚アブミ骨のため stapedectomy が行われたが、再手術にてツチ骨可動術の追加が

施行されている。その後の聴力経過も十分ではなかったが、本例のように両側混合難聴における悪聴耳の骨導評価はしばしば困難であり、聴力改善を得るだけの内耳機能がなかった可能性もある。家系 2 症例 II-2 は両側伝音再建手術後の聴力悪化に対し

「耳硬化症」としてアブミ骨手術が行われたが、術後の難聴悪化とめまいが生じた。当院の術中所見でテフロンピストンの前庭陷入が確認されたが、明らかにキヌタ骨長脚が短くピストンの安定した装着が困難であったことが原因と思われた。耳小骨奇形を伴うアブミ骨手術はツチ・キヌタの形状や固着の状態に応じた対応が必要であり、術前に BOR 症候群と診断された場合のアブミ骨手術は慎重に適応判断する必要がある。

一方、鼓室形成術を効果については、術後の stiffness curve は解消されないものの、長期的な気骨導差の縮小効果が認められた。家系 1 症例 I-2 では会話領域の気骨導差は 10 dB 程度に維持されていた。また家系 2 症例 II-2 においても、術後聴力成績判定基準では成功の範疇には至らぬものの、少なくとも進行性混合性難聴の伝音系要素の病態進行を押さえる効果はあったものと思われる。随伴する耳小骨固着の状況、特に上鼓室や骨部外耳道が狭い例では、期待通りの聴力改善が得られない可能性を説明した上で、手術適応を判断する必要がある。耳小骨形成を行う場合には、ツチ骨固着の影響を最小限にするため、ツチ骨頭を切除した上でツチ骨柄を連鎖に組み

込まない形（III c 再建）が有効と思われる。再固着防止の観点からは自家骨よりも人工耳小骨が望ましいが、アペセラム製しか認可されていない日本の現況では限界がある。中・外耳奇形を伴う例に対する伝音再建手技に適切に対応できるよう早急なチタン製人工耳小骨の認可が望まれる。また進行性混合性難聴であることを踏まえて、骨導インプラントや人工中耳の活用を視野に入れた聴覚管理が今後の課題と考える。

E. 結論

EYA1 遺伝子変異を伴う BOR 症候群においてはアブミ骨手術は避けるべきである。耳小骨再建術はツチ骨固着の影響を最小限のするためIII c 型耳小骨再建が望ましい。今後のチタン製人工耳小骨の認可とともに混合性難聴進行例に対しては人工聴覚器の活用に向けた取り組みが必要な難聴病態と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kajihara k Ganaha A, Nakamura T and Tono T: Active middle ear implant in a patient with neurofibromatosis type 1 and multiple calvarial defects: A case report. *J Int Adv Otol* 18(2):183-187, DOI: 10.5152/iao.2022.21279, 2022
- 2) Ganaha A , Hishinuma E, Kaname T,

Hiratsuka M, Kondo S, Tono T: Rapid Genetic Diagnosis for Okinawan Patients with Enlarged Vestibular Aqueduct Using Single-Stranded Tag Hybridization Chromatographic Printed-Array Strip. *J Clin Med* 11, 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11041099>

3) Okuda T, Matuda Y, Tsumagari S, Tono T: Speech Perception of Second Cochlear Implant after 6 Years of Age in Prelingually Deaf Children. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03183-1>, 2022

4) 古賀浩之、我那覇章、中村 雄、後藤隆史、東野哲也:骨固定型補聴器（Baha）植え込み術を行った好酸球性中耳炎例. *耳鼻臨床* 116:3213-219, 2023

2. 学会発表

なし。

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。

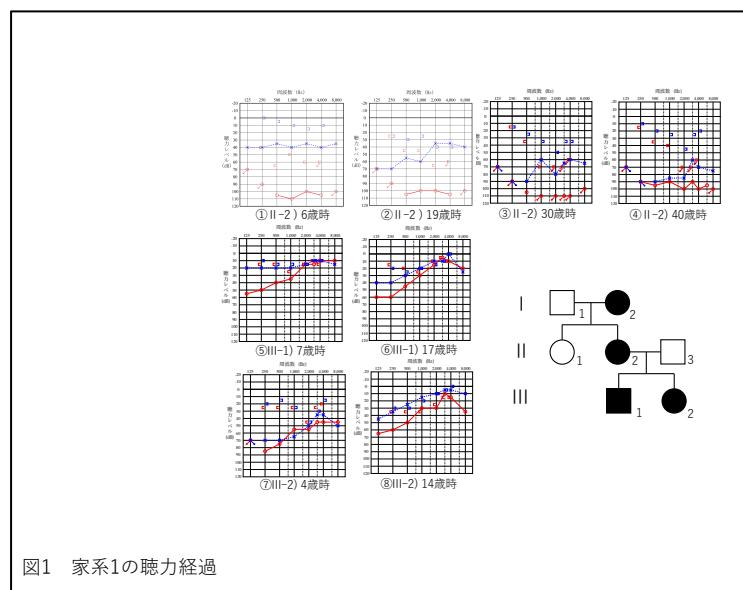


図1 家系1の聴力経過

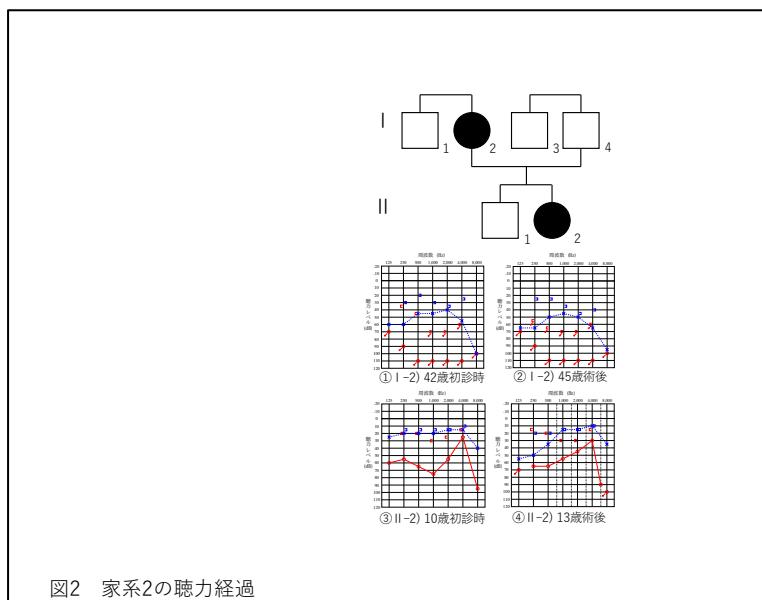


図2 家系2の聴力経過