

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

鰓耳腎症候群3家系の聴力像の検討

研究分担者 羽藤 直人（愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究協力者 寺岡 正人（愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

研究要旨

鰓耳腎（Branchio-oto-renal：BOR）症候群は、頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形、難聴、腎尿路奇形を3主徴とする症候群である。難聴の障害部位や程度は多彩であり、伝音性、感音性、混合性いずれも起こり得るとされる。しかしながら希少疾患であり、これまで聴力に関するまとまった報告は少ない。

今回我々は当科を受診し、聴力の評価を行った鰓耳腎症候群（疑い例も含む）3家系の聴力経過、画像検査所見について検討した。

A. 研究目的

本研究では全国統一症例登録レジストリを用い、全国の関連施設から各疾患の発症頻度や臨床経過を集積・解析することで、新たなエビデンスを見だし、希少な難治性聴覚障害に対する治療指針を作成することを目的とする。今回は、希少疾患の一つである鰓耳腎症候群の詳細な臨床像について検討した。

B. 研究方法

当科を受診し、聴力の評価を行った鰓耳腎症候群（疑い例も含む）7例の聴力経過、画像検査所見、随伴症状についてカルテを基に後ろ向きに検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は愛媛大学において連結可能匿名化した後に調査項目を入力した。対応表は施設可能な保管庫に保管し、厳重に管理することで、個人情報の保護に留意した。調査研究のため、患者に直接的な有害事象や不利益は生じない。過去の発症症例に対して、ホームページに本研究の目的や方法などを掲載し、研究対象となるものが研究対象となることを拒否できるようにした。

本研究は愛媛大学臨床研究倫理診査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

症例1は46歳女性。他院にて両側高度難聴

の精査で EYA1 遺伝子変異を認め、鰓耳腎症候群と診断された。当科初診時右 73.8dB、左 60.0dB の混合性難聴を認め、その後徐々に難聴が進行した。49 歳の時点で両側スケールアウトとなり、人工内耳手術を予定している。症例 2 はその長女で、中学生頃から徐々に聞こえにくさを自覚するようになり、進行性難聴の精査加療目的に当科を初診した。聴力検査では両側中等度混合性難聴の所見であった。CT にて耳小骨奇形を認めたため、左鼓室形成術を施行した。キヌタ骨、アブミ骨の変形および固着を認め、アブミ骨手術を施行したが、聴力改善に至らなかった。左側に BAHA 埋込み術を施行し、経過観察中である。症例 3 は症例 1 の長男。聴力検査では右 52.5dB、左 58.8dB の混合性難聴を認め、外来経過観察中である。症例 4 は 11 歳女性。3 歳児健診で難聴を指摘され、以降近医でフォローされていた。両側滲出性中耳炎を認め、チューブ留置を勧められ当科を初診した。2 歳時に両側頸瘻の手術歴があり、両側耳輪脚に瘻孔を認めた。聴力検査は右 48.8dB、左 55.0dB の混合性難聴の所見でチューブ留置術後も A-B ギャップの改善はみられなかった。母、弟にも同様の所見(耳瘻孔、頸瘻、難聴)があり、診断のため遺伝子検査を行い精査中である。症例 5 は症例 4 の弟で、新生児聴覚検査で左リファーとなり当科を初診した。精査の結果両側難聴と診断し、補聴器装用中である。聴力検査では右 66.3dB の混合性難聴、左スケールアウト、CT では両側耳小骨奇形に加え、内耳奇形を認めた。

症例 6 は 1 か月男児。新生児聴覚検査で左リファーのため、当科を初診した。ABR 検査は右 20dB、左 60dB であり、一側性中等度難聴が疑われた。また生下時より両側頸瘻、右側頸嚢胞、両耳瘻孔、左涙嚢皮膚瘻を認め、母親にも同様の所見(耳瘻孔、頸瘻、難聴)があり、鰓耳腎症候群が疑われた。母親(症例 7) は 14 歳時に伝音性難聴に対し、試験的鼓室開放術の既往があり、両側アブミ骨固着症と診断されていた。初診時の聴力検査では、右 41.3dB、左 65.0dB の混合性難聴の所見であった。本例も遺伝子検査を行い精査中である。

#### D. 考察

鰓耳腎症候群は常染色体優性遺伝疾患で約 40%に EYA1 遺伝子変異、約 2.5%に SIX5 遺伝子変異、約 2%に SIX1 遺伝子変異が原因とされ、10%は新生突然変異によるとされる。同一変異により発症した同一家系内の罹患者であっても表現型が大きく異なることが知られている。本症例では 2 家系については原因遺伝子が特定されていないものの、臨床症状から鰓耳腎症候群が強く疑われ、精査中である。画像検査を行った全例に耳小骨および内耳に何らかの奇形を認め、本疾患の特徴といえる。難聴の程度や経過は同一家系内でも異なっており、今後も長期にわたる経過観察が必要である。難聴に耳瘻孔、頸瘻を伴う例では本疾患を疑い、精査を行う必要がある。

#### E. 結論

鰓耳腎症候群は希少疾患であるが故に今なお見逃されている可能性も示唆される。今回のレジストリを通じて特徴的な臨床像を明らかにすることで、診断率の向上や治療法の確立につながることを期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会に

て口演した。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

特になし。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

特になし