

(6) 耳鼻科疾患分野

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴

1. 概要

常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性の感音難聴。国内での罹患者数はおおよそ1万人と少なく希少である。また、家系ごとに原因遺伝子や臨床経過が異なるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されておらず、多くの場合発症メカニズムは不明である。臨床的には様々なタイプの難聴が含まれており、聴力像・難聴の程度・めまいなどの随伴症状の有無も多様である。進行性の難聴が多いため、長期に渡って生活面で支障を来たす場合が多い。さらにまた、優性遺伝形式で遺伝するため、再発率（次の世代に難聴が遺伝する確率）が50%であることより、患者の心理的負担が大きい。

2. 疫学

「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴」の罹患頻度は、非症候群性難聴患者（出生児1000人に1人）の約10%程度と推定されている（Kimberling et al., 1999）。この推定に基づくと、日本人における患者数はおおよそ13,000人であると考えられる。

3. 原因

現在までにいくつかの原因遺伝子が同定されているが、家系ごとに原因遺伝子および遺伝子変異部位が異なるため、効果的な診断方法は確立していない。現在までに優性遺伝形式をとる難聴の原因遺伝子としては *KCNQ4*、*COCH*、*EYA1*、*TECTA*、*WFS1*、*CRYM*、*MYO7A* などが知られているが、難聴の程度、難聴の型なども様々である。

4. 症状

(1) 両側感音難聴

- ・ 先天性の両側感音難聴を呈するが、難聴が進行性である場合には発見が遅れ後天発症の両側感音難聴と診断されるケースもある。
- ・ 難聴の程度は軽度～中等度が多いが高度難聴となるケースも報告されておりバリエーションに富んでいる。また、聴力像も水平型、低音障害型、中音域障害型、高音障害型など多様である。
- ・ 多くの場合進行性の難聴を呈する。

(2) 蝸牛症状

- ・ めまいや耳鳴り、耳閉感などの蝸牛・前庭症状を伴う場合がある。

5. 合併症

めまいや耳鳴りなどの蝸牛・前庭症状を伴う場合がある。

6. 治療法

- ・ 現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法は無く、補聴器あるいは人工内耳による補聴が有用である。
- ・ 聴力が増悪した場合には、突発性難聴に準じた加療が行われる場合もある。

7. 研究班

遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究

(6) 耳鼻科疾患分野

GJB2 変異による劣性遺伝難聴

1. 概要

難聴は生活の質の著しい低下を招くとともに、言語発達や教育にも大きな支障をきたす。内耳は生検できず、遺伝子診断が感音難聴のほぼ唯一の確定診断法である。聴覚に関与する遺伝子は多数存在するが、*GJB2* 遺伝子変異による劣性遺伝難聴の頻度が高いとされている。現在は信州大が同定した 12 種の *GJB2* 変異がインベーター法により先進医療として検査されているが、世界的には 100 種以上の *GJB2* 遺伝子変異による難聴が報告されており、全国では他の種類の変異が相当数存在する可能性がある。また *GJB2* 遺伝子変異による難聴は劣性遺伝であり、健常者での保因者率は白人等では約 3% と報告されている。

2. 疫学

患者数 日本全国で約 4 万人。

3. 原因

GJB2 遺伝子はギャップ結合蛋白（コネキシン 26）をコードする遺伝子であり、内耳のカリウムイオンの維持に重要な働きを演じていると考えられている。難聴を起こす *GJB2* 遺伝子変異は日本人（信州大）で 12 種、世界では 100 種以上報告されており、変異の種類と難聴の程度には相関がある。

4. 症状

両側性の感音難聴を呈する。変異の種類によって難聴の程度や進行速度にバリエーションがあるが、回復することはない。

5. 合併症

難聴以外の症状の報告はない。

6. 治療法

現時点では疾患そのものを治療する有効な治療法はない。難聴の程度に応じて、補聴器や人工内耳によって聴力を補う介入が行われている。

7. 研究班

遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究

(6)耳鼻科疾患分野 (15) 眼科疾患 分野

アッシャー症候群

1. 概要

Usher 症候群は、感音難聴と網膜色素変性症を合併する常染色体劣性遺伝性疾患である。現在までに難聴と視覚障害を合併する疾患は約 40 種類知られているが、その中で約半数を占め最も頻度が高い。Usher 症候群の患者は視覚・聴覚の重複障害となるため、日常生活に支障を来す。難聴の程度、視覚障害の程度ともばらつきが大きい、難聴・視覚障害とも進行性の経過をたどるケースが多い。視覚障害に関しては効果的な治療法は開発されていない。聴覚障害に関しては、補聴器・人工内耳の早期からの装用およびリハビリテーションの開始により、大きな改善が認められる可能性が高い。

2. 疫学

我が国における Usher 症候群の有病率は、1978 年に人口 10 万人当たり 0.6 人と報告されていたが、研究分担者である岩崎らの報告では人口 10 万人に対し 6.8 人とされており、我が国における実態は未だ不明確であり、正確な実態把握が必要な状況である。

3. 原因

Usher 症候群は、症状の程度と発症時期により Type1 から Type3 の 3 つの Type に分類される (Smith 1994)。さらに、原因遺伝子の遺伝子座により、Type1 は 6 種類 (Type1B~1G)、Type2 は 2 種類 (Type2A、2C)、Type3 は 1 種類 (Type3A) のサブタイプに分類されている。また、Type1 で 5 個 (*MYO7A*、*USH1C*、*CDH23*、*PCDH15*、*SANS*)、Type2 で 2 個 (*USH2A*、*VLGR1b*)、Type3 で 1 個 (*USH3A*) の原因遺伝子が同定されているが、現在までに発症のメカニズムは明らかとなっていない。日本における各タイプの頻度等は未だ明らかとなっていない。

4. 症状

主な症状として感音難聴と網膜色素変成症を合併するが、その程度にはばらつきが大きい。Smith らにより臨床的特徴から 3 つのタイプに大別されている (Smith 1994)。タイプ 1: 幼少期より高度難聴を呈す。めまい・ふらつきの自覚あり。視覚症状は 10 歳前後より生じる。タイプ 2: 若年期より中等度の難聴を呈する。また高音障害型の難聴を呈するケースが多い。めまい・ふらつきは伴わない場合が多く、視覚症状は思春期以降に生じてくる。タイプ 3: 難聴、視覚症状とも思春期以降に生じ、難聴は徐々に進行する。

5. 合併症

感音難聴と網膜色素変成症にめまい・ふらつきといった前庭症状を合併するケースが多いが、その程度にはばらつきが大きい。

6. 治療法

現在、網膜色素変成症に対する効果的な治療法は開発されておらず、対症的方法として、遮光眼鏡の使用、ビタミン A やその仲間の内服、循環改善薬による治療などが行われているが、その効果は限定的である。聴覚障害に関しては、補聴器・人工内耳といった適切な補装具の早期からの装用および早期からのリハビリテーションである程度改善が可能である。特に高度感音難聴の患者さんは人工内耳装用により聴力の大幅な改善が可能であることが確かめられつつある。

7. 研究班

Usher 症候群に関する調査研究

(6) 耳鼻科疾患分野

両側小耳症・外耳道閉鎖症(両側伝音難聴)

1. 概要

原因不明であるが、健康な両親より孤発に両側に耳介が欠損し、両側の外耳道も欠損したまま生まれる。伝音難聴を呈する。

原因遺伝子についての詳細は分かっていない。放置すると言語発達の遅れ、コミュニケーション障害を伴う。

2. 疫学

わが国では片側小耳症・外耳道閉鎖症は1万人に1人、両側小耳症・外耳道閉鎖症は10万人に1人程度と考えられる。欧米ではもっと少なくアジアではわが国と同様と推測されている。

3. 原因

両側小耳症を呈する疾患の中で、遺伝子変異が見出されているのはトレッチャー・コリンズ症候群のみである。

4. 症状

- ① 両側小耳症(重症度は Marx による I~III に分類される)。
- ② 両側外耳道閉鎖症(大多数が骨部外耳道閉鎖。一部に軟部外耳道閉鎖がある)。
- ③ 伝音難聴を呈する。

5. 合併症

- ① 顔面神経麻痺
- ② 小顎症
- ③ 口蓋裂
- ④ 頬骨低形成
- ⑤ 咀嚼・嚥下障害

6. 治療法

- ① 手術年齢までに難聴に対して片側、あるいは両側骨導補聴器を装着させて聴覚補償を行う。
- ② 両側耳介・外耳道形成術を実施する。
- ③ 術後、気導式あるいは新たに骨導補聴器を装着させて聴覚補償を行う。

7. 研究班

遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究

(6) 耳鼻科疾患分野

両側性蝸牛神経形成不全症

1. 概要

先天性難聴で、CT、MRI 検査により両側性蝸牛神経の形成不全(欠損あるいは細小)が確認される疾患。腫瘍、炎症などによる蝸牛神経の欠損、細小化による後天性難聴は含めない。

2. 疫学

不明(1000 人程度と推定)

3. 原因

非症候群(難聴以外に症状がない)は原因が不明。

症候群性(難聴とそれ以外の合併症がある)は、CHARGE(チャージ)症候群、VATER-RAPADILLINO(ファーテル・ラパディリーノ)症候群、Okhiro(オキヒロ)症候群、Mobius(モビウス)症候群、Hirschsprung(ヒルシュシュプルング)病の一症状として認められるが、その一部では遺伝的原因が判明している。

4. 症状

先天性、両側性の高度感音難聴

聴覚口話による言語獲得不能あるいは言語発達の顕著な遅れ

5. 合併症

症候群性の両側性蝸牛神経形成不全症(CHARGE 症候群、VATER-RAPADILLINO 症候群、Okhiro 症候群、Mobius 症候群、Hirschsprung 病など)では、各症候群特有の合併症(主として他器官の奇形)を有する。

6. 治療法

補聴器による言語訓練、人工内耳による言語訓練、聴性脳幹インプラントによる言語訓練、視覚・振動覚・大脳活用による言語訓練。

7. 研究班

遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究

(6) 耳鼻科疾患分野

外リンパ瘻

1. 概要

内・外リンパは内耳の中を満たす液体で、それぞれ内リンパ腔、外リンパ腔に存在する。このリンパは内耳特有の液体で、リンパ節などの免疫に関わるものとは異なる。外界の音は空気の振動としてリンパへ伝わり蝸牛有毛細胞を刺激し音として知覚され、またリンパの流動は半規管・耳石器を刺激し平衡機能を司っている。つまり内耳のリンパは、聴覚・平衡機能を司るために決定的に重要な働きをしている。外リンパ腔と中耳や頭蓋内との間に異常な交通（瘻孔）が生じて内耳の生理機能が傷害される疾患を外リンパ瘻と呼び、瘻孔から外リンパが漏出すると症状がより悪化する。漏出部位は、下記カテゴリーA では外傷、腫瘍や奇形などの発生部位、手術操作部位であり、カテゴリーB、C、D では前庭窓、蝸牛窓とよばれる内耳窓、さらに内耳の micro-fissure などである。

2. 疫学

外リンパ瘻の分布あるいは規程因子に関する全国的な調査はまだ行われていない。

3. 原因

外リンパ瘻の原因は下記の4つのカテゴリーに大別されている。

- A 外傷、中耳・内耳疾患（真珠腫、腫瘍、奇形、半規管裂隙症候群など）、中耳・内耳手術など。
- B 外因性の圧外傷、すなわち、爆風、ダイビング、飛行機搭乗など。（antecedent events of external origin）
- C 内因性の誘因、すなわち、はなかみ、くしゃみ、重量物運搬、力みなど。（antecedent events of internal origin）
- D 明らかな原因、誘因がないもの。（idiopathic）

カテゴリーA は外傷、疾患に伴うもの、そして手術の影響で瘻孔が生じたものである。頻度が高いのは外傷性外リンパ瘻であり、頭部を打撲した際に難聴が発症する、もしくは打撲後しばらくして難聴が発症する、というのが特徴的である。耳かきなど棒状のものを耳の奥へつつこんで発症する中耳外傷性外リンパ瘻も報告されている。内耳に奇形があり、中耳と脳脊髄液腔が交通してしまう外リンパ瘻もある。

カテゴリーB、C、D は日本の研究者が以前より着目していたもので、世界的にみて我が国の研究が最も進んでいる。自分の体外からの圧力変化の影響で生じたものがB、体の内部から生じたものがC、全く原因がみあたらないものがDに該当する。

4. 症状

外リンパ瘻は難聴、耳鳴り、めまい、平衡障害などさまざまな症状を呈する。進行性難聴、変動性難聴、慢性のめまい症状を呈する場合には要注意である。しかし実際にはそのほかの内耳疾患との鑑別は大変難しく、症状や従来検査からは確定診断することは不可能であった。

そこでこの問題を解決する方法として、外リンパ特異的蛋白CTPを用いた外リンパ瘻確定診断法が開発されている。この方法では、鼓膜を切開し、中耳に生理食塩水を入れて洗浄しそれを検査することで診断できる。

5. 合併症

耳閉感、頭重患、平衡機能障害による歩行障害など。難聴や、めまい・平衡障害が後遺症として残ってしまうことも多い。

6. 治療法

原因によって治療法が異なる。カテゴリ-A ではその原因疾患の治療を行う事が治療の第一歩で、同時に瘻孔閉鎖術を行う。

カテゴリ-B、C、D では以下の治療法を選択する。

★保存的治療法

瘻孔が自然閉鎖する可能性があるがあるので、脳脊髄圧を下げる目的で頭を 30 度挙上した状態で安静を保ちながらステロイドを使って治療する。

★外科的療法

保存治療で治らない場合や、症状の悪化、変動を示す場合、安静解除で再び症状が出現する場合は、瘻孔閉鎖術、内耳窓閉鎖術を行う。

7. 研究班

遺伝性難聴および外耳、中耳、内耳奇形に関する調査研究