親子にみられた Branchio-Oto-Renal 症候群

岩崎 聡・加納 有市・星野 知之*・水田 邦博*

Familial Branchio-Oto-Renal Syndrome

Satoshi Iwasaki and Yuuichi Kanou

(Iwata Municipal Hospital)

Tomoyuki Hoshino and Kunihiro Mizuta

(Hamamatsu University School of Medicine)

The branchio-oto-renal syndrome (BORS) is an autosomal dominant disorder with branchial anomalies : preauricular pits and branchial fistulas, hearing loss and renal anomalies.

We treated a daughter and her father with BORS. The 23-year-old female had bilateral hearing loss, bilateral cervical fistulae, bilateral preauricular pits, hypoplasia of the left auricle and atresia of the left external meatus. Target CT revealed Mondini type hypoplasia, an enlarged vestibule and a partial defect of the horizontal semicircular canal. Her IVP showed a diverticulum of a calyx on the left side and hypoplasia of the right kidney.

Her father also had bilateral profound hearing loss, right preauricular pits, atresia of the left external meatus and a malformed left auricle.

Key words : branchio-oto-renal syndrome, autosomal dominant disorder, Mondini type hypoplasia, target CT

はじめに

Branchio-oto-renal 症候群(以下 BORS と略す)は側頸瘻・耳瘻孔・外耳奇形などの鰓原性奇形に難聴と腎形成不全を伴う症候群であり、1975年 Melnick ら¹⁾により提唱され、常染色体優性遺伝であると報告されている。鰓原性奇形と難聴を伴った症例は割合多く認められるが、本邦では腎形成不全も伴った BORS として報告された症例は少ない^{2)~4)}。

今回我々は、両側側頸瘻・両耳瘻孔・左外耳道閉鎖に両内耳奇形と両腎形成不全を伴い、父親にも左外耳道閉鎖と両内耳奇形が認められ、遺伝性疾患として興味ある症例を経験したので報告する。

症 例

症例：23歳，女性。

主訴：右聴力低下。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：家系図を図1に示す。父親は左外耳道閉鎖・耳介低形成と右耳瘻孔が認められ(図2：上段)，72歳時の純音聴力検査(図3-A)は、両耳とも会話音域を残して他はスケールアウトであった。側頸瘻は認められなかった。父方の祖母も難聴と耳介奇形があったというが、すでに死去しており確認できなかった。兄・姉・母親には特記すべきことはない。

現病歴：生下時から左外耳道閉鎖、両側の側頸部と耳前部に瘻孔を認め、20歳の時両側側頸瘻の摘出術を受けた。生来難聴を自覚しており、左耳聾、右聴力低下を指摘さ

れていたが、22歳頃より徐々に右聴力の悪化を自覚したため1982年7月13日浜松医科大学耳鼻咽喉科外来を受診した。27歳頃より時々めまい、嘔気が生じていた。めまいは頭位変換時や忙しく働いた後に生じ、フラフラして気が遠くなるような感じで、嘔気を伴った。

初診時所見：図2（下段）に耳介所見（1991年3月時）を示す。左耳介は右に比べ小さく、左外耳道は完全に閉鎖していた。両側耳輪脚起始部付近に瘻孔が認められ、両側頸部には側頸瘻の術後創が認められた。右鼓膜所見は後上部に索状のものが透見でき、短突起もはっきりせず、中耳奇形が疑われた。その他耳鼻咽喉科的に異常所見は認められなかった。

検査所見：純音聴力検査（図3-B）では、初診時（1982年）左耳はスケールアウト、右耳は混合性難聴が認められたが、9年後の1991年には右耳において2 kHzと4 kHzで10 dB～20 dBの聴力低下が認められた。右耳のティンパノグラムはA型であった。右耳の最高語音明瞭度は1989年に90%、1990年に85%と5%の低下が認められた。頭位・頭位変換眼振検査にて眼振は誘発されず、右カロリックテストも反応良好であった。側頭骨軸位断CT（図4）では、両耳とも Mondini 型の蝸牛の低形成と前庭腔の拡大が認められた。さらに左耳においては後半規管をスライス別に追って行くと一部欠損が認められ、また外側半規管も一部管腔が狭く、形成不全が認められた。乳突蜂巣の含気化は良好で、明らかな耳小骨の変化は認められなかった。

経静脈腎盂造影（IVP, 1993年）検査（図5）では、右腎がやや低形成で、左腎杯の減少が認められた。

図1 家系図

患者と父親、祖母に BORS が認められた。

父親は1991年に当科を受診した。この時の側頭骨軸位断CTを図6に示す。両耳とも蝸牛の低形成が認められ、Mondini 型内耳奇形が認められた。左外側半規管の一部欠損があるようにみられたが、父親のCTは3 mm スライスであった為はっきりした事はわからなかった。乳突蜂巣の含気化は良好で、明らかな耳小骨の変化は認められなかった。血液検査上腎機能に異常は認められなかった。

考 察

BORS は 1) 耳瘻孔, 2) 難聴, 3) 側頸瘻, 4) 外耳奇形, 5) 腎奇形を 5 大症状とし, Fraser ら⁵⁾ によれば発症頻度は 4 万人に 1 人で、聾耳の約 2% に認められる。これまで症状の現われ方により種々の名称が使われていた。Melnick ら⁶⁾ は腎奇形を伴わないものを branchio-oto 症候群 (BOS と略す) と呼び、また難聴の型により伝音難聴のものを Wildervancks 症候群、混合性難聴のものを Rowley 症候群と称されていた。しかし、Cremers ら⁷⁾ は BORS の親から BOS の子が認められたり、BORS の一家系内に混合難聴と伝音難聴が認められた症例を報告している。また、BORS に感音難聴、BOS に伝音難聴を示す傾向はあるが、例外がかなりある。したがって、本質的にはすべて同一のもので、単なる表現型の違いと言え、5 大症状すべてを示すことは稀と言われる。

本邦で BORS の報告は、調べられたかぎりでは 6 例^{2)~4)8)9)} であり、本症例を合わせて 7 例となる (表 1)。その内腎奇形が認められたのは 4 例であった。BORS 133 例を調査した Fraser ら⁵⁾ の報告によると放射線学的に腎を調べた 35 例中腎奇形が 23 例 66% で認められ、その内軽度奇形が 15 例 43% であった。Widdershoven ら¹⁰⁾ は IVP を施行した 16 例の BORS 症例全例に奇形を認めたが、腎機能低下を示したのは 4 例であったと報告している。重篤な腎障害をおこした者が 1 例あり、生後 2 カ月の男児であった。本邦においても腎奇形が認められた 4 例中、生後 1 カ月と 5 歳の 2 例に腎障害が認められ、特に生後 1 カ月の男児は重篤で成長障害、貧血、出血傾向を示している。一般に BORS の腎形成不全は臨床症状がなく、病変が進行しないとされている¹¹⁾ が、生後数カ月は腎障害に注意を払う必要があると思われる。

難聴と鰓原性奇形の合併との関係を調べた報告⁵⁾ では、両側側頸瘻と両側耳瘻孔を伴った者すべてに難聴を認めている。両側側頸瘻を伴った者の難聴の頻度は、一側や

または側頸瘻が認められなかった者より有意に高いのに対して、耳瘻孔ではこのような傾向は認められていない。また、3カ所以上の鰓原性奇形を伴ったものでは88%に中等度以上の難聴があったのに対し、鰓原性奇形が2カ所以下では、それが70%と有意な差があり、鰓原性奇形の数が多い程、難聴も進む傾向を示している。難聴の型は混合難聴が多く、市村ら⁴⁾は60%、Fraserら⁵⁾は48%と報告している。伝音難聴は耳小骨奇形が関与し、市村らは手術できぬ骨短脚から長脚にかけての骨の過形成を確認している。

我々の症例の鼓膜所見からも後上部に索状のものが透見でき、短突起がはっきりせず、中耳奇形の存在が強く疑われた。感音難聴は蝸牛低形成の関与が考えられ、target CTにより確認されている⁴⁾⁹⁾。内耳の病理組織学的検査報告¹²⁾では、蝸牛は正常の4/5の長さで、蝸牛軸が軽度変形し、らせん神経節細胞と神経線維が基底回転と頂回転側で減少、血管条は頂回転で軽度変性萎縮が認められている。前庭系においては前半規管は正常だが、外側半規管膨大部、稜の欠損と後半規管膨大部の変形が認められている。我々のtarget CT所見からも Mond-

図2 父親の耳介所見(上段): 右耳瘻孔, 左耳介低形成, 外耳道閉塞を認める.
症例の耳介所見(下段): 両耳瘻孔, 左耳介低形成, 左外耳道閉塞を認める.

ini 型の蝸牛奇形は親子で両耳に認められた。また外耳道閉鎖が認められた左耳においては、外側半規管と後半規管の一部欠損が認められ、病理組織学的報告と類似した所見であった。

BORS は常染色体優性遺伝の遺伝形式をとると言われ¹⁾、欧米諸国では BORS の家族内発症例の報告⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾がある。本症例においても 3 代にわたる BORS が疑われ、特に父と子に関しては明らかに遺伝が関与していると思われる。BORS の遺伝形式は民族や人種的に差異

はないと考えられる。また本症例は外耳道閉鎖と耳介低形成が同側に認められたが⁵⁾、欧米の家族内発症例¹³⁾¹⁴⁾をみると、耳介奇形に関しては同側もあれば、反対側に出現することもあり、出現側と遺伝は関係ないようである。突然変異遺伝子により細胞間認識に必要な細胞表面蛋白の質的、量的異常を生じて、細胞の移動に障害が起き、第 1、第 2 鰓弓、後腎間葉細胞の中胚葉組織発生異常が生じたと考察している報告⁶⁾もある。近年遺伝子の解析技術が目覚ましく進んでおり、今後本症候群を含め

最高語音明瞭度(右耳) 1989年 : 90%
1990年 : 85%

図 3-A 父親のオーディオグラム
(1991年 7 月 19 日)

図 3-B 症例のオーディオグラム

図 4 症例の側頭骨 CT (軸位, OM30°)
右耳(A), 左耳(B)ともにはほぼ同じ形の蝸牛低形成(←)が認められる。

図5 経静脈腎盂造影像
右腎の低形成と、左腎杯の減少を認める。

図6 父親の右耳側頭骨 CT (軸位, OM30°)
Mondini 型の蝸牛低形成で, interscalar septum の肥厚 (→)が認められる。

表1 本邦における BORS の報告例

報告者	年 齢	性	側頸瘻	耳介奇形	耳瘻孔	難 聴	腎奇形	家 族 歴	そ の 他
市村ら ⁴⁾ (1985, 耳)	10歳	女兒	両側	無	両側	両耳混合性難聴	左腎低形成 (IVP)	無	
市村ら ⁴⁾ (1985, 耳)	54歳	女	両側	無	両側	両耳混合性難聴	異常なし (IVP)	父と姉にBORSを 疑わせる症状	
神野ら ²⁾ (1987, 小児)	生後1ヵ月	男児	両側	右耳介低形成 副耳 右外耳道狭小 両耳介低位	無	右 無反応 左 50 dB (ABR)	両腎低形成	無	右顔面神経麻痺 小顎症
石戸谷ら ³⁾ (1988, 泌尿)	5歳	男児	記載なし	両耳介低形成	記載なし	両難聴	右腎低形成 VUR ⁺	母: 耳介奇形	口蓋裂 言語発達遅延
吉田ら ⁸⁾ (1991, 小児外)	2歳5ヵ月	男児	両側	記載なし	両側	両難聴 (ABR)	異常なし (エコー)	姉: 耳瘻孔 父: 両側頸瘻 耳瘻孔 右難聴	
横小路ら ⁹⁾ (1992, 耳)	8歳	女兒	両側	右 cup 耳 副耳	両側	両耳混合性難聴	異常なし (IVP)	父: 両耳瘻孔 側頸瘻	
本症例	23歳	女	両側	左耳介低形成 左外耳道閉鎖	両側	右耳混合性難聴 左聾	両腎低形成 (IVP)	父: 左耳介低形成 左外耳道閉鎖 右耳瘻孔	

て詳しく解析されていくと思われる。

まとめ

1) 両側頸瘻, 両耳瘻孔, 左外耳道閉鎖, 両側難聴, 腎奇形を伴った branchio-oto-renal 症候群の症例を報告した。

2) 父親にも右耳瘻孔, 左外耳道閉鎖, 両側難聴が認められ, 家族内発生が認められた。

3) 娘, 父親とも target CT で, 両側 Mondini 型奇形が認められた。

参考文献

- 1) Melnick M, Bixler D, Silk K, et al : Autosomal dominant branchiootorenal dysplasia. Original Article Series 11 : 121~128, 1975.
- 2) 神野和彦, 田辺明男, 松浦良二, 他 : Branchio-oto-renal syndrome の1症例. 小児科臨床 40 : 675~679, 1987.
- 3) 石戸谷滋人, 川村貞文, 佐藤 信, 他 : Branchio-oto-renal 症候群の1例. 日泌会誌. 80 : 129, 1989.
- 4) 市村恵一, 芹沢泰博, 宮下 弘, 他 : Branchio-oto-renal syndrome —症例報告と疾患概念の検討—. 耳鼻 31 : 959~966, 1985.
- 5) Fraser FC, Sproule JR and Halal F : Frequency of the branchio-oto-renal (BOR) syndrome in children with profound hearing loss. Am J Med Genet 7 : 341~349, 1980.
- 6) Melnick M, Bixler D, Nance WE, et al : Familial branchio-oto-renal dysplasia ; a new addition to the branchial arch syndromes. Clin Genet 9 : 25~34, 1976.
- 7) Cremers CWRJ and Fikkers M : The earpits-deafness syndrome ; clinical and genetic aspects. Int J Pediat Otorhinolaryngol 2 : 309~322, 1980.
- 8) 吉田 昌, 伊藤康雄, 葦澤融司, 他 : Branchio-oto-renal (BOR) 症候群と思われる家族性側頸瘻の1例. 小児外科 27 : 1180~1184, 1991.
- 9) 横小路雅文, 郭 宗佐, 加藤昌樹, 他 : Branchio-oto-renal syndrome の一症例. 小児耳 13 : 43~46, 1992.
- 10) Widdershoven L, Honnens L, Assmann K, et al : Renal disorders in the branchio-oto-renal syndrome. Helv Paediat Acta 38 : 513~522, 1983.
- 11) 市村恵一 : 瘻をともなう症候群. JOHNS 7 : 809~815, 1991.
- 12) Fitch N, Lindsay JR and Srolovitz H : The temporal bone in the preauricular pit, cervical fistula, hearing loss syndrome. Ann Otol Rhinol Laryngol 85 : 268~275, 1976.
- 13) Karmody CS and Feingold M : Autosomal dominant first and second branchial arch syndrome ; a new inherited syndrome? Original Article Series 10 : 31~40, 1974.
- 14) Melnick M, Hodes ME, Nance WE, et al : Branchio-oto-renal dysplasia and branchio-oto dysplasia ; two distinct autosomal dominant disorders. Clin Genet 13 : 425~442, 1978.

(原稿受付: 平成6年4月27日
原稿採択: 平成6年6月22日
別刷請求先: 岩崎 聡
〒431-31 浜松市半田町3600
浜松医科大学耳鼻咽喉科学教室)