

厚生省科学研究費補助金

感覚器障害研究事業

遺伝子変異による進行性聴覚障害に対する医療指針の作成

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 泰地 秀信

平成14(2002)年4月

## 目次

I. 総括研究報告書	
遺伝子変異による進行性聴覚障害に関する研究	1
泰地秀信	
II. 分担研究報告書	
1. ミトコンドリア遺伝子 1555 変異による聴覚障害に関する研究	22
松永達雄、泰地秀信	
2. ミトコンドリア遺伝子 3243 変異による進行性聴覚障害に関する研究	39
松永達雄、神崎仁	

厚生科学研究費補助金 (感覚器障害研究事業)  
総括研究報告書

遺伝子変異による進行性聴覚障害に関する研究

主任研究者 泰地秀信 国立病院東京医療センター医長

研究要旨：ミトコンドリア遺伝子1555変異の認められる家系で聴覚に関連した症状の検討および遺伝子検査を行なうことにより、本遺伝子変異を持つことの臨床的意義を解明するとともに、本遺伝子変異により生じる聴覚障害に対する適切な医療、予防、カウンセリングの方法を提案した。さらに進行性感音難聴のみを初発症状として発症したミトコンドリア遺伝子3243変異を持つ例において、聴覚障害および本遺伝子変異に関連した症状、そして聴平衡覚検査結果を検討し、本遺伝子変異による障害に対する適切な医療、予防、カウンセリングの方法を提案した。

分担研究者

松永達雄

国立病院東京医療センター

耳鼻咽喉科

神崎 仁

慶応義塾大学

耳鼻咽喉科教授

遺伝子変異ごとに最適な方法が定められることが必要と考えられる。

ミトコンドリア遺伝子1555変異による難聴は、他の人種と比較して日本人で多く報告されており、実際に難聴のため耳鼻咽喉科を受診する患者の数%に認められる。本遺伝子変異による進行性聴覚障害で高度難聴となる例では、聴覚を失う時期が就学期以後であることが多い。このため手話などの代替コミュニケーション手段の習得も困難であり、補聴器あるいは人工内耳による聴覚リハビリテーションも全員が享受できて成功するとは限らない。このため難

A. 研究目的

近年、これまで原因不明とされていた進行性難聴の中に遺伝子異常によるものが多数ふくまれていることが明らかになり、これら遺伝性聴覚障害の診断、治療、予防に、今後は各

聴者本人のみでなく、家族あるいは周囲の人たちの苦勞、負担も大きい。

一方、ミトコンドリア遺伝子 3243 変異はミトコンドリア脳筋症として多臓器疾患として経過し、その一症状として難聴を呈することが多いが、時に進行性難聴のみを症状としてある期間経過することがある。そのような例に対して早期に確実な診断をして、適切な治療と聴覚リハビリテーションをすることは、QOL を高めるのに有効であるのみでなく、他臓器の疾患の予防にも有用であると考えられる。

本研究の目的はこのようなミトコンドリア遺伝子 1555 変異および 3243 変異による聴覚障害の臨床像、と発症要因（遺伝因子と環境因子）の解明、そして本遺伝子変異による聴覚障害者に対する有効な治療法とリハビリテーション法の開発をすることである。

## B. 研究方法

### 1. 対象

遺伝子検査および一般耳鼻咽喉科検査によりミトコンドリア DNA1555 変異による難聴の診断がついた難聴者およびその血縁者で、本遺伝子変異を持つ可能性が高いと推測された 124 人およびミトコンドリア脳筋症で遺伝子検査によりミ

トコンドリア DNA3243 変異が確認され、病初期に進行性難聴のみを認めた 1 人。

## 2. 方法

### i) 症状の問診

以下の各症状に対する各項目を直接対象者に問い合わせた（ミトコンドリア DNA1555 変異 83 名、ミトコンドリア DNA3243 変異 1 名）。直接聞くことができなかった場合には、同居者あるいは最も近い親類に問い合わせ、ミトコンドリア DNA1555 変異 1 名を除く対象者全員の聴覚情報を得た。

### 難聴

- a. 自覚の有無
- b. 発症時期
- c. 発症の仕方（先天性、突発性など）
- d. 発症に関連した環境因子
- e. 経過（不変、進行性、変動性など）

### 耳鳴

- a. 自覚の有無
- b. 発症時期
- c. 耳鳴の音の性状
- d. 発症の仕方（先天性、突発性など）
- e. 発症に関連した環境因子
- f. 耳鳴の頻度

- g. 耳鳴の持続時間
  - h. 経過（不変、進行性、変動性など）
- めまい
- a. 自覚の有無
  - b. 発症時期
  - c. めまいの性状
  - d. 発症の仕方
  - e. 発症に関連した環境因子
  - f. めまいの頻度
  - g. めまいの持続時間
  - h. 経過
- 動揺病（乗り物酔い）
- a. 自覚の有無
  - b. 罹患期間
- ii) 聴覚機能検査
- 協力を得られる対象者において、以下の検査項目から選択して実施した。原則として純音聴力検査は全員で、それ以外の検査は純音聴力検査で閾値の低下を認めた場合に実施した。
- a. 純音聴力閾値検査（66名）
  - b. 純音閾値上検査（SISI test）（14名）
  - c. 自記オージオメトリー連続周波数測定  
固定周波数測定（3名）
- d. 語音明瞭度検査（19名）
  - e. 耳音響放射（OAE）（EOAE、DPOAE）（6名）
  - f. 聴性脳幹反応（ABR）（8名）
- iii) 平衡機能検査
- 前庭機能低下をしめす症状を持つ場合のみ実施
- iv) 遺伝子検査
- 書面により十分なインフォームドコンセントを得られた対象者において、以下の項目について検討した。（41名）
- a. ミトコンドリア DNA1555 変異（PCR-RFLP 法）
  - b. コネキシン 26 遺伝子変異（全エクソンシーケンス）
- （倫理面への配慮）
- 本研究では難聴者およびその血縁者の遺伝子解析を行なうため、「ヘルシンキ宣言」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して進めた。すなわち人間の尊厳に対する十分な配慮、事前の十分な説明と自由意志による同意、個人に関する情報の徹底、人類の知的

基盤、健康、福祉へ貢献する社会的に有益な研究の実施、個人の人権の保障の科学的、社会的利益に対する優先、本指針に基づく研究計画の作成、遵守及び事前の倫理審査委員会の審査、承認による研究の適正性の確保、研究の実施状況の第三者による調査と研究結果の公表を通じた研究の透明性の確保に関して、十分に注意を払いながら実施した。以上の徹底により倫理面での問題がないと判断した。

## C. 研究結果

### ミトコンドリア DNA1555 変異に関する研究結果

#### 1. 難聴発症

聴力検査により難聴が確実な例および難聴が強く疑われる情報が得られた例（亡くなっている人の場合も含めて）を本研究における難聴と定義すると、本遺伝子変異を持つと考えられる人全体（年齢分布：0～87才）の約35%で難聴が認められた。世代別の難聴の有無を検討すると、古い（高齢の）世代ほど難聴の認められる比率が高かった。

10代あるいは20代では先天性に難聴を発症する人が高頻度に認められるごく少数の兄弟姉妹を除いては、大部分が聴力正常であった。一

方、60代以上では大部分が聴力の低下を呈しており、またその程度は同じ年代の平均と比較して顕著に低下している人を高頻度に認めた。

#### 2. 難聴の自覚

本難聴例のうち、難聴の自覚を持つ人は約70%であり、それ以外の人は難聴の自覚がなくて聴力検査によって難聴が判明した人であった。

自覚がなくて検査で難聴が判明した例は大きく2群に分けられ、過半数をしめる1群は、高齢者で加齢とともに聴覚の低下が徐々に進行した人達であった。この中には、若い時期から聴力の変化が全くないと感じている場合と、多少聴力の低下を感じていても生活に不自由がないため難聴の認識がない場合とがあった。

一方、少数の方の群は、青年あるいは壮年といった比較的若い年齢層で、8kHzあるいは4kHzのみの純音聴力検査閾値の低化が顕著な場合である。この場合、日常生活の特に会話の聞き取りに重要な500Hz-2kHzが正常範囲に保たれているため、そしておそらく高音域の低下が先天性あるいは幼小児期からのものであるために、自覚がないと考えられた。

### 3. 先天性および早期発症例

本難聴例の約 25%では言語習得期前あるいはその前後に難聴が疑われた。しかし、いずれの例もその時期には難聴の程度が軽度であり、言語発達もほぼ正常であった。このため幼児聴力検査あるいは聴覚に関連した精査による難聴の診断はこの時期にされなかった。小学校入学後に聞こえに直接関連する成績のみが不良であることなどから教師に難聴を疑われ、専門の医療機関において難聴の確定診断を受けた。難聴診断の確定後は、聴覚リハビリテーションが施行されたが、医学的治療は施行されなかった。

難聴の経過に関しては、難聴の進行がほとんどなく、補聴器の装用なしで日常生活が可能な人も一部認められたが、多くは成長とともに難聴が増悪し、補聴器の装用が必要となった。さらに、少数例ではあるが、補聴器を装用しても日常会話が極めて困難な状況に至る場合も認められた。

高度難聴に至る例であっても、難聴の進行は、ある一時期に急速に進行することではなく、20-30年以上の緩徐な経過で進行した。経過中での変動（一時的な改善あるいは増悪）は認められなかった。

これら先天的あるいは出生後早期

に難聴を発症したと考えられる人の発音に関しては、特定の不鮮明な発音をある程度認める場合が多いが、中等度以下の難聴である場合には、発音の特徴の個人差との判別が難しいごく軽度の変化である場合もあった。また、高度難聴の場合でも、ほぼ全例で周囲の人が十分に理解できる会話をすることが可能であった。

発症に関連したと考えられる環境因子は認められなかった。明らかなアミノグリコシド系抗生物質の使用が判明している人は認められず、何らかの薬の経口、注射、点滴、その他の投与の後から、難聴の進行が起きた例は認められなかった。まったく薬物の投与がないことが明確に両親に記憶されていた例も認められた。

### 4. 若年、青年、壮年期発症例

本難聴例の約 50%では、難聴発症の時期が 12 才以後（中学生以後）で 60 才までの間の若年期、青年期、壮年期であった。その多くは難聴が徐々に発症していた。自身では難聴の自覚がないかあるいは病的な状態としての認識がなかったが、職場での健康診断で難聴と指摘されて初めて難聴について認識した例も認められた。

一部には精神的、身体的ストレスあるいは職場や人間関係の変化によ

り、突発性に難聴が発症あるいは増悪した例も認められた。また特に環境的变化がなくても突発性に発症した例も存在した。大部分が軽度であり、高度難聴の突発発症は認めなかった。また医療機関で治療を受けて改善した人は認めなかった。

アミノグリコシド系抗生物質を含めて、薬剤の使用と難聴の発症との関連が疑われた例を認めなかった。また風邪も含めて明らかなウイルス感染が突発性の発症あるいは増悪に関連した例は認められなかった。

医療機関を受診した人も少数認められたが、いずれも難聴が長期間経過した時点での受診であった。このため、検査を施行された後に経過観察となった例が大部分であり、ある一定期間、医学的治療を受けて、その記録を入手可能な例は極めて少数であり、明確な治療効果が示された例をほとんど認めなかった。

若年、青年、壮年期に発症した例で高度難聴に至った人は認められず、いずれも軽度あるいは中等度難聴例であった。

難聴の経過に関する検討では進行性が最も多く、次いで不変、そして変動性の順であった。

若年、青年、壮年期に発症した進行性の例では、先天性および早期に発症した進行性の例と比較して、よ

り進行の仕方が緩徐であった。

自覚的に不変と認識している人の場合では、期間をおいて聴力検査を比較したことがある人あるいは現時点での聴力検査結果と過去の聴力検査結果の比較が可能な人がいないため、顕著な進行はないと考えられるが全く進行がないとは断定できない。

## 5. 老年期発症例

難聴者の約25%は60才を越えた老年期に難聴を発症あるいは難聴の状態になった。この中には検査では難聴が認められるが、自覚的には難聴と認識していない人も多く存在した。

難聴を自覚している人でも、ほぼ全員が加齢による変化（老人性難聴）で、疾患ではないとの認識をしており、医療機関の受診歴は低かった。

医療機関を受診した人でも、その目的は補聴器の使用であり、ある一定期間、医学的治療を施行された記録を入手可能な例を認めなかった。

老年期難聴発症例では、ほぼ全例が加齢とともに徐々に聴力の低下が進んで難聴となっており、突発性あるいは変動性の難聴を呈した人を認めず、難聴の進行に関連する環境因子も認めなかった。



## 6. 純音聴力検査

純音聴力検査の結果は、難聴のある例では骨導測定のできない8 kHzのみの難聴例および乳幼児を除いた全例で骨導閾値低下（感音難聴）が認められた。高音急墜あるいは高音漸傾型が大部分であり、例外的にごく少数で水平型を呈する例が認められた。

各個人における両耳での比較では、オーディオグラムの形態的特徴は全例でほぼ同一であり、平均聴力閾値レベルについては大部分の例で顕著な左右差を認められなかが、高度難聴例では20-30dBの左右差が認められる例も少数であるが存在した。

先天性および早期発症例の軽度～中等度難聴例においては、高音急墜型のオーディオグラムを呈する人が大部分であり、高音漸傾型も少数認められた。一方、高度難聴例においては、中～低音域の聴力がある程度保たれた高音漸傾型あるいは高音急墜型が多く認められたが、少数の例では低音部でわずかに聴力が残る以外は、ほぼ全周波数域でスケールアウトとなる例も認められた。

若年、青年、壮年期発症例では、大部分が高音急墜型のオーディオグラムを呈した。

老年期発症例では、高音漸傾型が多く、高音急墜型も一部で認められ、

例外的であるが水平型のオーディオグラムを呈した人も認められた。

## 7. 語音聴力検査

概して500～2 kHzの純音聴力閾値と最高語音明瞭度の間にある程度の相関が認められた。

例えば、オーディオグラムが高音急墜型で8 kHzのみ障害がある人の場合は最高語音明瞭度がほぼ100%付近に到達し良好であった。また純音聴力検査で特に高度難聴であった例では最高語音明瞭度が0%であった。

しかし、異なる個人の間での比較では、純音聴力閾値が良い方の人で最高語音明瞭度が悪いことも認められ、純音聴力閾値と最高語音明瞭度の相関は厳密なものではなかった。

また同一の個人において純音聴力検査の結果では左右差がほとんど認められないかわずかである場合において、最高語音明瞭度により顕著な左右差が見られる例が存在した。すなわち純音聴力検査結果より左右差の生じる頻度が高く、その程度も大であった。

後迷路性難聴あるいは中枢性難聴に認められるような、純音聴力閾値に比較して最高語音明瞭度が高度に低下する例はなく、感音難聴の障害部位としては内耳性難聴例によるも

のであると考えられた。このためほぼ全員で現在一般に使用されている補聴器で良好な補聴効果を得ることが可能であった。

高度難聴で最高語音明瞭度が0%である例でも補聴器の装用とリップリーディングの併用により、かなり良好なコミュニケーションをとれる場合が多く認められた。これは、難聴が幼少期から緩徐に進行したため、聴覚を補うコミュニケーション能力が発達できたためと考えられた。

#### 8. 閾値上聴力検査

SISI 検査の結果、純音閾値低下を認めた周波数において検査可能であった軽度-中等度難聴例の場合はほぼ例外なく SISI スコア70%以上となり補充現象陽性で、内耳障害の存在が示された。

一部の例ではあるが、純音聴力閾値の低下がない周波数においても SISI スコア70%以上となり補充現象陽性が認められた。

#### 9. 自記オーディオメトリー

連続周波数自記オーディオメトリーでは、純音聴力閾値と一致した閾値の変化が認められたが、明らかな振幅の縮小は認められた例は少なかった。この結果は内耳障害を示す所見ではなく、閾値上聴力検査の結果と

一致していないが、検討例が少ないこと、被験者が高齢者であり検査時間が長くて高音域まで集中力の持続が困難であったこと、の2点が原因となって false negative であった可能性が高いと考えた。

固定周波数自記オーディオメトリーでは、TTS（一過性閾値上昇）を認めなかった。この結果は後迷路性難聴の存在を否定しており、他の聴力検査結果と一致している。

#### 10. 聴性脳幹反応

聴性脳幹反応の閾値は、純音聴力検査の閾値との適合したものであった。閾値付近ではまず V 波が出現し、音圧上昇とともに I 波、III 波が出現するケースが多く存在した。しかし、閾値上の強大音でも V 波のみが認められて I 波、III 波の認められない場合も存在した。V 波潜時の延長が、中度-高度難聴の少数例で認められた。I-V 波潜時間隔の延長は認めなかった。これらの所見は、難聴の障害部位が主として内耳であることを示しており、後迷路、聴覚中枢には明らかな異常を示す所見を認めなかった。

#### 11. 耳音響放射

TEOAE（誘発耳音響放射）の反応の有無（波形の再現性）と周波数

帯別のレベルおよび、DPOAE（歪成分耳音響放射）の DP グラムの検討を行なった。軽度難聴者も含めてほぼ全例で純音聴力検査の結果と明確に相関した反応が TEOAE および DPOAE で認められたこと、そして時に純音聴力閾値の低下がまだ生じていない周波数域においても（純音聴力閾値の低下が生じている周波数の近くの周波数領域では）OAE の反応低下が認められることから、本遺伝子変異においては外有毛細胞の障害が難聴の初期の病態を形成していると考えられた。

一方、すべての周波数でスケールアウトに至る高度の閾値上昇が生じることより、障害の進行に伴い障害部位は外有毛細胞のみでなく内毛細胞あるいはラセン神経節ニューロンにも障害が生じると考えられた。

## 12. 家系内での難聴の特徴

特定の兄弟姉妹で、難聴者が多く認められる場合が多く認められた。またその発症時期、難聴の程度も、各兄弟姉妹ごとに類似性が認められた。しかし、その兄弟姉妹の全員に難聴が認められるわけではなく、平均すると難聴者が認められた兄弟姉妹で、その約半数では難聴を認め、残りの約半数では難聴を認めなかった。

これに対して異なる世代の間には、たとえ親子（母—子）の関係であっても、難聴発症、発症時期、程度、進行などに類似性あるいは関連性を認めなかった。

## 13. 新生児聴覚スクリーニング

新生児聴覚スクリーニングを受けた新生児で異常を認めなかった。

現時点では、新生児聴覚スクリーニングを行なっている施設は少なく、検査の受診も任意である。

今回、このスクリーニングを受けた例は、親が難聴発症のリスクを理解した上で、自身の判断で新生児聴覚スクリーニングを希望した。その結果、聴覚に問題を認めず、安心を得た。

## 14. 小児聴覚リハビリテーション

先天性あるいは言語習得期前からある程度の難聴が疑われていた場合でも、当初は難聴の程度は軽度であったと考えられ、難聴の診断が確定したのは小学校入学後であった。

補聴器装用が開始され、定期的な聴力検査と補聴器適合が継続された。言語習得は正常であったため、言語訓練は必要なかった。その後も普通学校での就学と教育を受け続けられており、学習についても問題がなかった。

## 15. 成人聴覚リハビリテーション

青年期あるいは壮年期に難聴を発症した人では、補聴器を装用して役立っている人は非常に少数であった。

この理由としては、これらの人達の大部分で難聴が軽度であるため、補聴器がなくても生活が可能であることが第一であった。

しかし一方、青年期あるいは壮年期ではその多くが活発に社会的活動に従事しており、聴覚情報を得てコミュニケーションをする機会と必要性が高く、軽度難聴であっても不便を感じる機会も多いのも事実であった。

補聴器を装用することで、そのような不便がある程度改善されることが予測される。しかし、補聴器は老人あるいは高齢者が使用するものという認識を持つ人も多く、補聴器を使用することによって自分がそのような思われ差別を受けるのではないかという危惧が生じて、多少の不便があっても補聴器を装用しない理由ともなっていた。

老年期発症の難聴の場合は、補聴器使用の必要性を感じない人が多かったが、それでも半数近い人が補聴器使用の希望あるいは関心を持っていた。しかし実際に補聴器を使用して役立っていた人はごく少数であった。

補聴器使用の必要性を感じない理由としては、高齢のため既に仕事から離れて、コミュニケーションの機会が減少したこと。聴覚情報が減少しても生活に不自由しないことなどが主であった。

補聴器を既に持っているが使用していない理由としては、高齢化のため使用方法の理解が困難となること、視力や指先の作業能力の衰えのため最適な状態に調節して使用できないこと、機械の故障などを修復することができなかったことなどであった。

補聴器使用を希望しているが持っていない人の理由としては、最寄りに良い補聴器取り扱い施設がないこと、あっても存在を知らないか行くことが困難であることであった。また補聴器使用により、各個人の難聴による不便が解決できる可能性があるかについて十分な情報を得ていないことも理由として認められた。

## 16. 人工内耳

今回の研究の対象者には人工内耳の適応があると考えられる例も少数認められたが、人工内耳に対する情報提供の不足および地域、医療施設、個人の事情などから、実施されてはいなかった。

地域の事情としては、医療機関までの距離、交通手段、人工内耳の情

報入手が困難であるなどが挙げられる。医療施設の事情としては、人工内耳の施設認可、リハビリテーションの体制などを整えられる施設が限られてしまうことであり、個人の事情としては入院あるいは通院の可否、全身麻酔で手術を受ける危険性、人工内耳を行なうに付随する経済的、身体的、心理的負担などが挙げられた。

## 17. 耳鳴

聴覚障害がないと考えられる人でもある程度の耳鳴が生じうる。本研究では聴覚障害による病的耳鳴のみを耳鳴として扱い、その基準として1回の耳鳴が5分以上持続する場合あるいはそれより持続時間がそれより短くても週に1度以上の頻度で耳鳴がある場合と定義した。

この定義により耳鳴の調査をした結果では、本遺伝子変異を持つと疑われる人全体の約20%で耳鳴を現在経験しているか、過去の一定期間耳鳴を経験していたことが判明した。

耳鳴が生じた時期あるいは初めて気付いた時期に関しての検討では、耳鳴を持つ人の約8%が10才前、約36%が10-30才、約32%が30-50才、そして約24%が50-60才に発症していた。60才以後に生じた人は認めなかった。

耳鳴を持つ人の中で24時間持続する耳鳴が明確に判明した人は少なくとも約35%であった。また難聴を伴う人は約70%であった。少なくとも約25%では、耳鳴りが経過中に消失しており、一過性であった。

精神的あるいは身体的ストレスあるいは職場や人間関係の変化により、耳鳴が生じた例が多く認められた。これらの人の多くはそのストレスの原因の解決あるいはそれに対する慣れが起きた後に耳鳴が消失した。

医療機関で治療を受けて改善した人は認めなかった。

## 18. めまい

めまいの詳細に関わらず単にめまいの経験の有無について調べた結果では、本遺伝子変異を持つと疑われる人全体の約10%でめまいの既往を認めた。この中で貧血、起立性低血圧、高血圧、疲労など本遺伝子変異と関係がないと考えられる原因によるものが80%であった。原因が明らかでない人の場合でも、過去に1度あるいは2度のめまいを一過性に経験したのみであり、平衡機能の継続的な低下あるいは進行示す症状を呈する人を認めなかった。

## 19. 動揺病

動揺病（いわゆる乗り物酔い）に

ついでに検討では、本遺伝子変異を持つと疑われる人全体の約 35%で現在あるいは過去にある一定の期間にわたって経験していた。この中の約 40%は小学生あるいは中学生まで動揺病であり成長とともに動揺病は消失した。また約 5%で成人後に動揺病が消失した人が存在したが、これは主として自身が車の免許を取得するなどして乗り物に乗る機会が増加したことと関連していた。

中等度あるいは高度難聴の人においても動揺病を持つ人が多く認められた。

## 20. 遺伝子検査

遺伝形式からミトコンドリア DNA1555 変異を持つ可能性が高いと考えられた人の中で、PCR-RFLP 法による遺伝子検査で、これまでに実際に 38 人で変異の存在が確認された。

ミトコンドリア DNA1555 変異はこれまで報告された例では、一部の例外を除きほぼ全例がホモプラスミー（異なる組織あるいは細胞であってもすべてのミトコンドリア遺伝子に同じ変異が認められる状態）として検出されている。本研究結果でも、全例で結果はリンパ球ではホモプラスミーの変異であった。

コネキシン 26 遺伝子の変異は、

遺伝性難聴の原因としては最も頻度が高く、健聴者でも約 3%が保因者であると考えられている。このため、本遺伝子がミトコンドリア DNA1555 変異の難聴の発症に関連する遺伝的因子であるかを検討した。その結果、ミトコンドリア DNA1555 変異を持つ人 15 人にコネキシン 26 遺伝子の難聴と関連する変異を認めなかった。

ミトコンドリア DNA3243 変異に関する研究結果

### 1. 聴覚障害

30 才頃より両耳に感音難聴が発症し、進行性の経過を呈した。

58 才の時点では補聴器の装用でコミュニケーションが可能であった。

### 2. 聴覚以外の障害

a. 35 才頃より糖尿病(NIDDM)、下肢筋力低下

b. 56 才頃より拡張性心筋症  
心筋生検および遺伝子検査によりミトコンドリア DNA3243 変異によるミトコンドリア心筋症の診断

c. 58 才頃より平衡覚障害  
身体の不安定感、閉眼での平衡覚障害の増悪、水中での方

向覚障害の増悪など前庭障害  
を疑わせる平衡障害

d.58 才頃より理解力、記憶力  
低下

### 3. 家族歴

母：糖尿病

姉：糖尿病

妹：難聴

### 4. 各種検査結果

#### a. 純音聴力検査

両耳とも感音難聴を呈し、左  
耳は全周波数でスケールアウ  
ト、右耳は 70-75dB の谷型

#### b. 最高語音明瞭度

左耳は 0%、右耳は 100dB  
で 80%であった。

#### c. 耳音響放射 (OAE)

誘発耳音響放射 (TEOAE)  
の再現性は左耳 51%、右耳  
49%、であった。周波数帯  
別の再現性では左耳 1kHz で  
65%、右耳 1kHz で 83%、  
両耳とも 2kHz 以上で再現性  
を認めなかった。

歪成分耳音響反射 (DPOAE)  
は、両耳とも反応を認めな  
かった。

#### d. 聴性脳幹反応 (ABR)

左耳で無反応、右耳では  
90dB で V 波のみ、100dB

以上では III 波、V 波のみが  
認められた。

e. 平衡機能検査では Romberg  
test は陰性であったが、  
Mann test では閉眼で右に転  
倒傾向を認めた。

#### f. 眼振計検査 (ENG)

自発眼振、注視眼振、頭位  
および頭位変換眼振を認めず、  
指標追跡も smooth であっ  
た。

温度眼振検査は暖水、冷水  
とも反応がなく、氷水の注水  
で右耳にのみ反応を認めた。

### D. 考察

ミトコンドリア DNA1555 変異に  
関する考察

1. 難聴発症に関する研究結果は、  
ミトコンドリア 1555 変異を持  
つ場合には、老化が難聴の発症に  
対して極めて重要な因子であるこ  
を示している。ミトコンドリア  
遺伝子変異による疾患としてミト  
コンドリア脳筋症はこれまでに詳  
しく研究されてきたが、この場合  
にも大部分で加齢とともに発症し、  
症状が進行する。これは、ミトコ  
ンドリア遺伝子に異常があると、  
単に細胞に必要なエネルギーを充  
分に補給できないのみでなく、細

胞を傷害する活性酸素などの産生により徐々に障害が蓄積していくためであると考えられている。

またミトコンドリア脳筋症では、その多くが 10-20 代で発症し、急速に状態が進行するケースが多いのに対して、ミトコンドリア 1555 変異による難聴では、多くの人が難聴となるのが壮年期あるいは老年期であった。このことは、生理的な加齢による聴力低下あるいはそれに類似した状態と考えられやすく、その場合は正確な診断や将来治療法が開発された時にも、適切な治療を受けられない可能性があることを示しており、注意が必要である。

2. 難聴者の診断の際には家族歴を聴取するが、その際には一般に自覚症状が反映される。ミトコンドリア遺伝子変異による難聴を疑う場合には母系遺伝形式を取っていることが、重要な因子である。難聴の自覚に関する本検討結果からミトコンドリア 1555 変異の場合には、たとえ難聴があっても自覚していないことがあることに注意が必要であると考えられる。
3. 言語習得期前あるいはその前後に難聴が疑われた人での検討結果

からは難聴が先天性であった可能性が高いと考えられる。本遺伝子変異による難聴では、乳幼児期には難聴の程度が軽度であり、これが早期発見を困難としていると考えた。

また、軽度の難聴であっても早期診断により、教育などを有効に受けられる機会が増すと考えられるので、小学校入学後の難聴スクリーニングや検診の体制を、進行性難聴を考慮に入れて計画することも大切と考えた。

さらに、本研究では薬物投与と難聴発症との関連が認められないことから、ミトコンドリア DNA1555 変異による難聴の発症に、薬物、老化以外の因子の関与がある可能性を示唆している。

4. 若年、青年、壮年期発症例の検討結果からは、これまでに軽度の突発性難聴として診断、治療を受けている人の中にミトコンドリア 1555 変異による難聴が含まれている可能性が示された。今後、ミトコンドリア遺伝子変異による難聴に対する治療法が開発された場合には、突発性難聴の診断の際に遺伝子検査を行ない本遺伝子変異による例を選別して有効な治療法を選択することができる可能性が



あると考えられる。

ミトコンドリア 1555 遺伝子変異が判明した人に対しての遺伝カウンセリングの際には、将来突発性あるいは急性に難聴が起こりうる可能性があり、その場合には迅速に治療を受けることがより良好な回復のために大切であることを知らせる必要がある。

また若年、青年、壮年期発症例では、高度難聴に進行する人を認めなかったことから、たとえ親類に高度難聴者がいたとしても、発症が若年、青年、壮年期であった場合には、その人が高度難聴になる確率は極めて低いことを知らせることにより難聴に対する心理的不安を減じることができる。

5. 老年期発症例の検討結果は、いわゆる老人性難聴と考えられている人の中に、本遺伝子変異に関連した難聴者も含まれている可能性を示す。老人性難聴は、その数が極めて多く社会的問題でもあり、難聴進行の予防方法を開発することが、当面の重要な課題である。

本遺伝子変異は、難聴の進行の仕方、オーディオグラムの特徴などが老人性難聴に極めて類似していることから、ミトコンドリア遺伝子変異による難聴に対する治療方

法の開発は、老人性難聴にも有効である可能性があり、また逆に老人性難聴に対して有効な治療や予防がミトコンドリア遺伝子変異による難聴に対して有効となる可能性も予想される。

6. 純音聴力検査の結果は、ミトコンドリア遺伝子変異による聴覚障害が、発症の時期や障害の程度に関わらず、常に感音機構の高音領域から障害が進行することを示している。また語音聴力検査、閾値上聴力検査、自記録オーディオメトリー、聴性脳幹反応の結果は、ミトコンドリア 1555 変異による感音難聴が、内耳障害を初期病変と示していることを示している。耳音響放射の結果は、特に外有毛細胞の傷害が難聴の初期の病態を形成していることを示している。

7. 家系内での難聴の特徴の検討結果は、家系内で特定の兄弟姉妹に難聴が高頻度に認められたが、家系内で伝わるミトコンドリア遺伝子が同一であることから、この点を本遺伝子変異のみで説明することは困難である。また兄弟姉妹の約半数でのみ類似した症状が出現することより、各家族の生活環境の違いも原因とは考え難い。

一方、母から子へ伝わるミトコンドリア遺伝子変異以外に、父の核遺伝子の関与があるという仮説を立てると説明が付きやすい。この場合には、多くの異なる兄弟姉妹でこのような特徴が認められることより、難聴の発症に関連する父の核遺伝子は稀な遺伝子変異ではなく、遺伝子多型のような頻度の高い変異であると予想される。

8. 新生児聴覚スクリーニングに関しては、ミトコンドリア遺伝子変異の難聴の場合には、成長とともに難聴が進行することが多いため自分で聴覚の変動を認識できて伝えることができるようになるまでは、定期的に聴力の検診を受けることが望まれた。
9. 小児聴覚リハビリテーションの検討結果より、たとえ本遺伝子変異を持ち先天性または早期に難聴を発症した場合でも、適正な聴覚リハビリテーションを施行することにより、大部分の人が普通学校での教育を終了することが可能であると考える。
10. 青年期あるいは壮年期に発症した聴覚障害例での聴覚リハビリテーションの検討結果から、これ

らの人には軽度難聴者が多く小型のカナル型補聴器で十分な効果を得られると考えられ、このタイプの補聴器を使用により外見上の問題がある程度解決可能であるとも考えられる。

またこの期間に難聴となった人では、高音急墜型のオーディオグラムを呈する人が多く認められたが、これに対してはアナログ型補聴器による適合が困難な場合も多く、デジタル補聴器による適合がより適している。しかし、まだデジタル補聴器は価格が高い点が問題である。

11. 老年期発症の難聴例での聴覚リハビリテーションの検討結果からは、高齢者の場合には、使用しやすい補聴器の開発、補聴器の機器およびそれに関連した情報の提供システムのさらなる改善が望まれた。
12. 人工内耳に関する検討結果からは、実際に人工内耳の適応のある難聴者が手術とその後の聴覚リハビリテーションを受けられるようにするためには、人工内耳に対する情報提供の不足および地域、医療施設、個人の事情をそれぞれ解決していく必要性が挙げられた。

13. 耳鳴に関する研究結果から、本遺伝子変異を持つ人の難聴は改善することがほとんどないのと比べて、耳鳴は消失することが期待できると考えられた。特に、ストレスなど環境的因子に関係して生じた場合には、その環境に対して適切に対応することにより、耳鳴を改善できることを、本遺伝子変異に対するカウンセリングの際に知らせておくことは有用であると考えられる。

また本遺伝子変異を持つ人で耳鳴のある人の中には、難聴を伴わない人もある程度の頻度でいることから、無難聴性耳鳴の診断においても本遺伝子変異の可能性を考慮に入れる必要があると考える。

14. めまいに関する研究結果は、ミトコンドリア DNA1555 変異では、平衡覚に障害を生じることがほとんどなく、表現形が聴覚障害に限定されることを示している。ミトコンドリア遺伝子変異であっても他の部位（3243）の変異による難聴の場合には、前庭障害による平衡障害も生じうるため、平衡障害の有無を調べるのが本遺伝子変異を疑った場合の鑑別診断に有用と考えられた。

15. 動揺病は主として前庭器の過剰な刺激により生じるため、前庭機能が低下している人では生じない。本遺伝子変異持つ可能性が高いと考えられた人に、かなりの割合で動揺病が認められたこと、特に中等度-高度難聴がある人でも動揺病が認められたことは、やはり本遺伝子変異では前庭機能の低下が生じないことを支持していると考えられた。

16. 遺伝子検査は本研究も含めて通常血液のリンパ球を用いて行なわれるため、障害の生じた組織におけるミトコンドリア遺伝子の変異を示しているわけではない。しかしミトコンドリア遺伝子検査結果がホモプラスミーの場合には、リンパ球以外の他の組織においてもすべてのミトコンドリアに同様の変異がある可能性が高いと考えられ、この点では本研究結果も同様であると考えられる。一方、本遺伝子変異の表現形は聴覚障害のみであり、なぜ他の組織に障害が生じないかについてはまだ不明であり、今後解明されるべき問題である。

ミトコンドリア DNA1555 変異を持つ人の難聴の発症には劣性遺伝形式で働く他の遺伝的因子の

存在が疑われる。この点につき保因者の頻度が高いコネキシン 26 遺伝子変異について検討した結果、少なくとも本対象においては、コネキシン 26 遺伝子変異が原因とは考えられず、別の遺伝的因子の存在が予想された。

### ミトコンドリア DNA3243 変異に関する考察

ミトコンドリア DNA3243 変異を持ち、難聴のみを初発症状とした MELAS 型のミトコンドリア脳筋症では発症が 30 才頃と極めて遅く、大部分の MELAS が小児期に発症するのと比べて極めて遅いことが特徴である。

一方、難聴発症後数年で糖尿病も発症しており、その後 20 年を経て心筋症、さらに脳症状が起きている。難聴発症の時点でミトコンドリア 3243 変異を知ることができれば、他の臓器の障害の発症を予防または遅らせることがある程度可能であるとも考えられる。このため原因不明の進行性感音難聴の診療において、本遺伝子変異も考慮に入れることが望ましいと考えられ、特に本例のように家族歴で母系の血縁者に糖尿病歴がある場合には注意が必要と考える。

本例の聴覚検査所見で ABR の結果から内耳障害が推定され、OAE の結果からは外有毛細胞の障害が示されている。純音聴力検査と最高語音明瞭度検査の結果からも、内耳性難聴が主たる病態であると考えて矛盾しない。このため本遺伝子変異による難聴に対しては補聴器による聴覚リハビリテーションが、難聴が中等度までの例では比較的有効であると予想される。

本研究からミトコンドリア DNA1555 変異による進行性難聴との鑑別診断に有用であると考えられる特徴を認めた。まず一点は明確なめまい症状と前庭機能低下を示す検査所見を認める点が、ミトコンドリア DNA1555 変異による進行性難聴と異なる特徴である。第二点は、ミトコンドリア DNA1555 変異による難聴のオーゾグラムがほぼ全例で高音急墜型が高音漸傾型であったのに対して、本例では水平型に近い谷型であった点である。第三点は純音聴力検査で 1kHz では左耳がスケールアウトで右耳が 80dB であったにもかかわらず、TEOAE が両耳とも 1kHz で再現性が認められた点である。ミトコンドリア DNA1555 変異ではこのレベルの閾値低下では TEOAE の再現性がほとんど失われていた。