

Kashio¹⁾, Ken Ito¹⁾, Kimitaka Kaga²⁾ and Tatsuya Yamasoba³⁾

¹⁾Department of Otolaryngology, School of Medicine, University of Tokyo

²⁾Department of Otolaryngology, Saitama Children's Medical Center

³⁾National Institute of Sensory Organs, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

We evaluated the audiological and speech performance of pediatric cochlear implant patients with inner ear malformations. Fourteen pediatric cochlear implant patients with inner ear malformations diagnosed by high-resolution computed tomography (HRCT) of the temporal bone were examined. Seven of the patients had an incomplete partition (IP), with two patients also exhibiting bilateral narrow internal auditory canals (IAC), and one also exhibiting bilateral enlarged vestibular aqueducts (EVA). One patient had partial semicircular canal aplasia, four had bilateral enlarged vestibular aqueducts (EVA), and two had a common cavity deformity (CC). None of the patients experienced postoperative complications, such as facial palsy, meningitis, or electrode extrusion. Children with bilateral narrow IACs demonstrated exhibited the poorest performance in all of the postoperative speech perception tests; therefore, they encouraged to use sign language to develop their language skills. Among two cases of common cavity deformity (CC), one began to perform well in postoperative speech perception and language development, while the other showed poor language acquisition. Because children with IP, partial semicircular canal aplasia, or EVA showed a significant improvement in speech perception, they are considered to be good candidates for cochlear implantation.

参考文献

1) 本庄巖, 金子敏郎, 坂井真, 他: 人工内耳適応基準について. 日耳鼻 101: 860-861, 1998

- 2) Papsin BC: Cochlear Implantation in Children With Anomalous Cochleovestibular Anatomy. *Laryngoscope* 115 (Suppl 106): 1-26, 2005
- 3) Buchman CA, Copeland BJ, Yu KK, et al: Cochlear Implantation in Children with Congenital Inner Ear Malformations. *Laryngoscope* 114: 309-316, 2004
- 4) Shelton C, Luxford WM, Tonolawa LL, et al: The narrow internal auditory canal in children: a contraindication to cochlear implant. *Otolaryngol Head Neck Surg* 100: 227-231, 1989
- 5) Bamiou DE, Worth S, Phelps P, et al: Eight nerve aplasia and hypoplasia in cochlear implant candidates: the clinical perspective. *Otol Neurotol* 22: 492-496, 2001
- 6) Jackler RK, Luxford WM, House WF, et al: Congenital malformation of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope* 97 (Suppl 40): 2-14, 1987
- 7) 井脇貴子: 人工内耳装用初期における装用効果の評価. *MB ENT* 27: 36-45, 2003
- 8) Robbins AM, Renshaw JJ, Berry SW: Evaluating meaningful auditory integration in profoundly hearing-impaired children. *Am J Otol* 12 (Suppl): 144-150, 1991
- 9) Zimmerman-Phillips S, Robbins AM, Osberger MJ: Assessing cochlear implant benefit in very young children. *Ann Otol Rhinol Laryn* 109 (Suppl 185): 42-43, 2000
- 10) Robbins AM, Osberger MJ: Meaningful use of speech scale (MUSS). Indianapolis, Ind: Indiana University school of Medicine, 1991
- 11) 上野一彦, 撫尾知信, 飯長喜一郎: 絵画語彙発達検査1991年修正版. 日本文化科学社, 東京, 1978
- 12) 神田幸彦, 高橋晴雄: 新生児・小児の難聴 (先天性・後天性, 人工内耳) 症例から見る難治性疾患の診断と治療. 耳鼻咽喉科領域編 13 国際医学出版: 2-3, 2007
- 13) Hoffmann RA, Downey LL, Waltzman SB, et al: Cochlear implantation in children with cochlear malformation. *Am J Otol* 18: 184-187, 1997

- 14) Woolley AL, Jenison V, Stroer BS, et al: Cochlear implantation in children with inner ear malformations *Ann Otol Rhinol Laryngol* **107**: 492-500, 1998
- 15) Tucci DL, Telian SA, Zimmerman-Philips S, et al: Cochlear implantation inpatients with cochlear malformations *Arch Otol Head Neck Surg* **121**: 833-838, 1995
- 16) 石田克紀, 坂井真, 飯田政弘, 他: 内耳奇形の小児に対する人工内耳埋込術と術後成績。日耳鼻 **102**: 1300-1310, 1999
- 17) 内藤明, 北野庸子, 高橋正紘, 他: 人工内耳装用児におけるマップ上の特徴—正常蝸牛例と内耳奇形例の差異について—。Audiology Japan **43**: 256-260, 2000
- 18) 熊川孝三: 適応決定のための画像検査。MB ENT **1**: 14-19, 2001
- 19) 碓田猛真, 加藤寛, 斉藤優子, 他: 内耳奇形を伴った高度難聴児に対する人工内耳埋込術の1症例。日耳鼻 **101**: 64-65, 1998
- 20) 伊藤壽一: 幼少児の人工内耳手術 (困難例, 奇形例を含む)。小児人工内耳金原出版: 57-61, 2002
- 21) Van Wermeskerken GK, Dunnebie EA, Van Olpehn AF, et al: Audiological performance after cochlear implantation: a 2-year follow-up in children with inner ear malformations. *Acta Otolaryngol (stockh)* **127**: 252-257, 2007
(原稿受付 平成20.8.4)

別冊請求先: 〒113-8655

東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学耳鼻咽喉科学教室

坂井 有紀

Reprint request:

Yuki Sakai

Department of Otolaryngology, Graduate School of
Medicine, University of Tokyo 7-3-1, Hongo,
Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

小児科 第49巻 第11号 (平成20年10月1日発行) 別冊

Pediatrics
of Japan

小児科

幼小児の人工内耳手術
——先天性および後天性高度難聴児に
聴覚を回復させる新しい医療——

加 我 君 孝 竹 腰 英 樹
内 山 勉 新 正 由 紀 子

金 原 出 版 株 式 会 社

幼小児の人工内耳手術

—先天性および後天性高度難聴児に
聴覚を回復させる新しい医療—

加 我 君 孝* 竹 腰 英 樹*
内 山 勉* 新 正 由 紀子*

要 旨

人工内耳は人工感覚器の一つで、わが国では1994年に保険適用となり、補聴器の効果の乏しい高度難聴児に埋込術が実施されている。わが国の人工内耳手術の約半分は先天性高度難聴児に対して行われ、その成果は目を見張るものがある。手術年齢は最近では2歳前後が勧められている。先天性難聴児は、新生児聴覚スクリーニングによって早期に発見され、両耳補聴下に聴覚言語教育がされる。その効果が不十分な場合は人工内耳手術により新しい聴覚を獲得する。就学年齢に達した時に、聴覚・音声・言語機能を評価すると、同年齢の健聴児に匹敵することが多い。一部例外があり、今後はその例外的な症例の長期追跡研究が重要となろう。

はじめに

人工内耳手術は1994年に保険診療に採用されて以来、すでに15年以上が過ぎ、今では耳科学では珍しくはなくなった。しかし、医療においても社会でも、その知名度はまだ高くはない。これは海外でも同様である。重い感音難聴の先天性および後天性高度難聴の幼小児に、聴覚を取り戻させることができる画期的な医療である。わが国では、近年は成人の中途失聴の患者よりも、先天性の高度感音難聴児に対する人工内耳手術のほうが多くなっている。しかし、手術をただで、突然聴力が正常な子どもに変わるのではない。例えば補聴器の効果がある子どもに対して聴覚口話法中心の言語教育が必要のように、人工内耳手術後の幼小児に対しても、視覚言語に依存しない聴覚口話法の教育が必要

である。

一方、マスメディアは、先天性難聴児に対する手話教育を盛んに取り上げるが、進歩した医療である人工内耳については関心が高くはない。手話にも日本語対応手話と日本手話があるが、一部にすぎない日本手話の運動を新聞で紹介することを好む。進んだ聴覚教育である難聴児に対する脳の可塑性を生かし、補聴器や人工内耳装用下の聴いて話す教育を、古い教育あるいは間違った教育のように扱い、日本手話のほうがもっとも優れた教育のように報道する傾向にあり逆行している。

現在、その結果先天性難聴児に対しては、手話、補聴器、人工内耳の3つの流れがあるが、その中で人工内耳は20年前に始まったもっとも新しい優れた医療で、それにふさわしい新しい教育が必要である。そのいずれを選ぶかは親

* Kimitaka KAGA et al. 東京医療センター・感覚器センター

【連絡先】 ☎ 152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1 東京医療センター・感覚器センター

が選んで決めることになる。教育を担当する言語聴覚士や教師の判断も大きな影響を与える。手話は2世紀前に考え出された。補聴器は半世紀前にトランジスターの開発とともに普及し、人工内耳は約20年前にオーストラリアから始まった。親が3つのうちのどれを選ぶかで子どもの将来の言語コミュニケーションの方法と会話力が決まるので、その選択の責任は大きい。先天性難聴児は、その重症度、合併症の有無、知的ならびに精神的な発達レベルによって、われわれは両親に選択を勧めている。幼小児の聴覚と言語の発達を注意深く観察し、両親の難聴児教育に対する熱意も参考にする。

以上のような背景をもとに、2008年現在の幼小児の人工内耳についての現状を解説する。

I. 対 象

先天性高度感音難聴、先天性 auditory neuropathy、後天性高度感音難聴などが対象となる。

手術年齢は先天性の場合は2歳から行っている。現在では先天性難聴の半数以上の例で責任遺伝子がわかっている¹⁾。蝸牛の大きさは新生児も成人も変わらないことが手術には重要である。ただし中耳や頭蓋骨は発達とともに大きくなる。近年では重複障害があっても軽度の知的障害があっても対象となっている。後天性髄膜炎や原因不明の進行性難聴は、難聴が生じてからできる限り早くに手術を勧めるのが望ましい。獲得した言語が脳の中に保存されているうちに、人工内耳から聴覚情報が再び届き、よい結果を生むからである。ただし、細菌性髄膜炎では放置しておくとも内耳の骨化が進行し、人工内耳を挿入する鼓室階のスペースが失われる可能性があるために、できる限り早期の手術が望ましい。

II. 人工内耳の歴史

Cochlear Implant (人工内耳埋込術)の歴史は200年前に遡る²⁾。聴器を電気刺激すると聴覚が生じる現象は電気聴覚とよばれるが、電池を開発したVoltaが1800年に初めて自分の耳を電流で刺激し音知覚を体験した。それ以来、現在では2つの発現機序が知られている。electroneural hearingとelectrophoric hearingである³⁾。前者は電気刺激が直接聴神経を刺激して聴覚が生じる場合で、高度の感音難聴者に起きる現象である。後者は電気刺激が電極の周囲組織に機械的振動を惹起し、耳小骨や内耳液を振動させ、それが有毛細胞を興奮させて聴覚が生じるもので、健聴者に起きる現象である。Voltaが経験したのは後者であった。

世界最初の人工内耳手術は、フランスで行われた。1957年にelectroneural hearingを利用して聾患者の蝸牛に電極を埋込み、電氣的に聴覚を与えることに成功した。1970年代になると、人工内耳埋込手術がアメリカ、オーストラリア、オーストラリアで実施されるようになったが、単チャンネルから6チャンネルのものまでさまざまな方式が混在し試みられた。わが国でも北海道大学と東京大学の工学部が研究していた。1980年代に入って、オーストラリアのコクレア社製の22チャンネルの人工内耳が開発された。音声のフォルマントをデジタル信号化する方式で、あっという間に世界中に普及した²⁾。その後、1990年代に入ると、アメリカのBionics社とオーストラリアのMED-EL社、フランスのDigisonic社がCIS (continuous interleaved sampled pulse) というコクレア社と違う方式で、かつ電極数が半分以下でも同等以上の性能をもつ人工内耳を開発し使われるようになった。このようにして、世界中に人工内耳手術が普及するようになった。現在、世界で7万人、わが国でも約6,000人が手術を受けている。

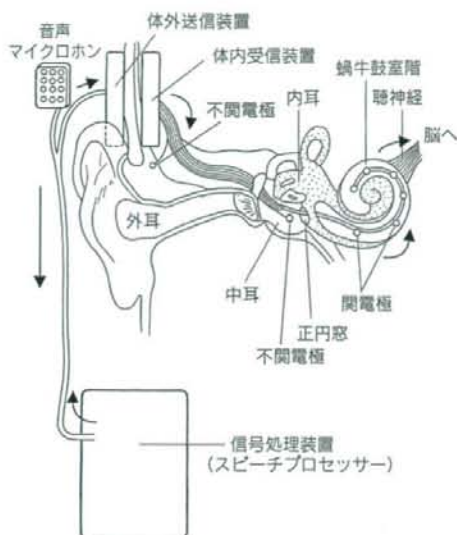


図1 人工内耳システム——外部装置と内部装置の図解

信号処理装置は箱型から耳掛型に移行しつつある。矢印は信号の流れ。

人工内耳はワンセット、すなわち埋め込む部分と外部のスピーチプロセッサーの両方で約300万円もし、手術・入院の費用も含めると約400万円がかかる高額の医療である。わが国では平成6年より健康保険適用となったが人工内耳が約300万円、入院・手術費用が100万円の医療である。幼小児の人工内耳手術の場合、育成医療の診断書を発行することで自己負担をほとんどなくすることができる。オーストラリアのコクレア社、米国のBionics社、オーストリアのMED-EL社製のものが順に認可され使用されている。しかし、各社の最新型の認可が遅く困っている。

Ⅲ. 人工内耳のしくみ

22チャンネル人工内耳は、蝸牛内に挿入した



図2 耳掛型のスピーチプロセッサー（信号処理装置）の例（3歳児）

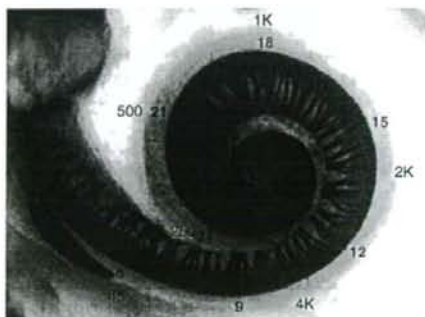


図3 蝸牛の回転の長さと担当周波数(MED-EL社提供)

電極に電気刺激パルスを出力する音声受信-刺激ユニットと、患者が装着するマイクrohホン・ヘッドセットからなる受信-刺激ユニットに音声と情報を伝送するスピーチプロセッサーとで構成されている。さらに手術後のリハビリテーションに用いる特性テスト・プログラム作成システム（マッピング装置）が必要である（図1）。図2に耳掛型のスピーチプロセッサーを使用している3歳児を示した。

1. 音声の受信と刺激電極——埋め込まれる部分

手術で埋め込む部分である。現在、わが国ではもっとも多く使用されているコクレア社の場

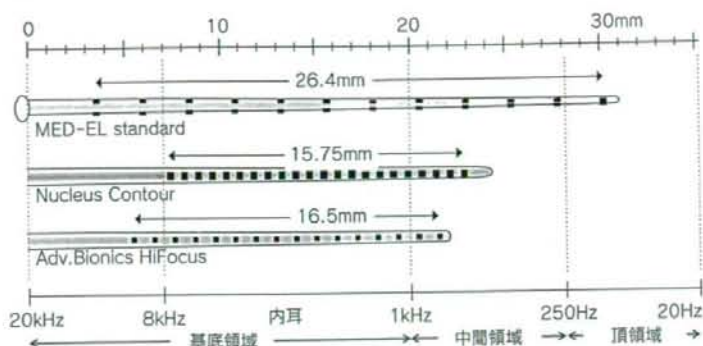


図4 各社の電極の長さ (MED-EL社提供)

Cochlear Freedom (3.5 mm)	ABC Harmony (3.7 mm)	MED-EL SONATA (3.3 mm)	MED-EL C40+ (3.7 mm)

図5 各社の内部レシーバーの厚さとサイズの比較

()は厚さ

合、蝸牛内に埋め込む電極はシリコン製の支持体に支えられた22個の白金のリングでできており、先端より17mmの範囲に等間隔で配置されている。銀ボール電極がアースとして皮下に埋没させる。蝸牛の基底回転は高い周波数、頂回転は低周波数中回転はその中間の周波数を担当している(図3)。頭皮下に埋設させるレシーバーである受信-刺激ユニットは発信回路と集積回路からなる電子装置であり、体外コイルからの電磁誘導により2相性電気パルスがあらかじめ設定した1対の電極の間に出力する双極刺激とアースとの間の単極刺激を選ぶことができる。電極が長いと頂回転に届くが、短いと基底回転のみのとなる(図4)。レシーバーの厚

さは各社で異なり、そのためレシーバーが厚いと頭皮が盛り上がりみえる(図5)。

2. スピーチプロセッサ (体外部)

患者が体外にもつもので、箱型と耳掛型がある。最近では耳掛型が開発され、小児でも使われるようになってきている。マイクロホンから入ってくる音声入力信号の情報を分析し、電気パルス刺激の頻度、強さの設定および電極の選択を行い、これらの情報を高周波電気信号として頭部の体外コイルから電磁誘導で頭皮下の体内コイル、すなわち受信-刺激ユニットへ伝送する。スピーチプロセッサにはバッテリーが入っており、体内コイルへ電磁誘導により電源の供給も行う。

3. 特性テスト・プログラム作成システム

1. 2. だけでただちに聴こえが取り戻せるわけではなく、音声信号を患者の聴覚に合うように分割して周波数を電極に割り当てるプログラムの作成が必要となる。人工内耳の聴覚言語のリハビリテーションを通して、聴覚は可塑性が富むことがわかり、神経科学上も大きな話題となっている。スピーチプロセッサはマイクロホン、コンピューター、インターフェース、バッテリーから構成されている。スピーチプロセッサの作用と動作を制御し、患者固有の情報をスピーチプロセッサ内のメモリーに書き込むことができる。手術後に生体側に種々の変化が生じるがそのつど再調整し、最適刺激を与えるようにする。

IV. 手術年齢と発達期の脳の可塑性

補聴器を用いた難聴児の教育は、脳の聴覚的言語習得の臨界期が短いので1歳以内に行う。2~3歳でも豊かな可塑性があり手遅れではない。だが、補聴器装用年齢が遅くなればなるほど困難が大きくなるので、補聴器の効果の少ない高度難聴の幼児の場合は人工内耳埋込術は、2歳前後から始めるべきであろう。日本耳鼻咽喉科学会の人工内耳手術の基準は、これまで2歳6カ月であったのが2006年より1歳6カ月に改訂されたのはこのような背景がある。しかし、年齢が小さいと頭蓋骨が薄く、人工内耳のレシーバーを埋設させる時に脳硬膜を損傷しないように注意が必要である。

わが国では先天性難聴の早期発見・早期教育が世界でも高いレベルにあるが、人工内耳についてはもう一歩のところにある。人工内耳の真価が十分に知られていないことと誤解が存在することなどが大きな原因である。言語の習得には臨界期がある以上、人工内耳手術も早期に行われることが望まれる⁴⁾。

V. 新生児聴覚スクリーニングと人工内耳手術年齢

先天性難聴児は、新生児聴覚スクリーニングが2000年より一部で行われるようになると同時に、生後3カ月までに発見されるようになった。しかし、現在でも新生児聴覚スクリーニングを受けない新生児が約半数を占めており、その場合平均2歳で発見されることになり以前と変わらない。先天性難聴児の聴覚は、まず補聴器を直ちにフィッティングし、聴覚言語教育を行う。教育の場は難聴児通園施設あるいはリハビリテーション施設あるいはろう学校となる。ろう学校が数としては一番多く、全国で100校ある。補聴器の効果が少ない場合は2~3歳で人工内耳手術を行う。その多くは、よく聴き、良好な発音で話すようになり、小学校就学にあたっては、普通小学校を選択することが多くなった。

VI. 人工内耳手術による合併症

約5%に合併症やトラブルが生じる。多いのは人工内耳そのものの故障、感染である。その場合再手術となる。顔面神経麻痺は顔面神経モニターを用いることで避けることができる⁵⁾。

VII. 人工内耳手術の成果⁶⁾

同一の難聴児通園施設に通う両側高度難聴児を3つの群に分けて比較する。

A: 早期人工内耳手術群 (反対側補聴器): 乳児期の生後6カ月まで両耳に補聴器を装着して療育を開始し、2歳6カ月で人工内耳手術を受けた難聴児4名。術後も同じ施設で教育を受けている。

表1 同一通園施設の両側高度難聴児における人工内耳手術群と補聴器単独群との比較

	言語性 IQ	動作性 IQ
A: 早期人工内耳手術群	117	126
B: 後期人工内耳手術群	92	121
C: 補聴器単独群	94	119

B. 後期人工内耳手術群 (反対側補聴器): 難聴の発見がやや遅く, 1歳3カ月~2歳8カ月 (平均2歳0カ月) までに両耳に補聴器を装着し聴覚言語療法を受け, 3歳1カ月~6歳1カ月 (平均4歳6カ月) に人工内耳手術を受けた難聴児8名。

C: 補聴器単独群 (両耳補聴器): 両側に補聴器を装着して療育が開始されたのが6カ月~1歳11カ月で, その後も補聴器の使用を続ける16名。

以上の症例の聴力は100dB台, WIPPSIによる言語性IQはどの群も健聴児と同じであった(表1)。その結果, VIQの平均値でみるとA (VIQ117) > C (VIQ94) > B (VIQ92) で2歳6カ月で手術を受けた早期人工内耳手術群がもっともよいVIQを示した。乳児期に療育を開始し, 2歳6カ月で人工内耳手術を受け継続して療育を受けた難聴児は, 6歳の時点では年齢相応もしくは潜在能力に相応する言語力を習得できた。これらの難聴児は, 3歳以降に人工内耳を装着した難聴児, および補聴器による早期療育を受けた難聴児により有意に言語力が高いことがわかる。人工内耳手術は, 早期に受けた子どもの両親にアンケート調査を行ったところ, きわめて満足度が高いことがわかった⁶⁾。

表2 内耳奇形と人工内耳 (札幌医科大学の報告, 2005)

1. 内耳奇形は先天性感音難聴の20%を占める。
2. Common cavity (内耳が袋状) の場合は, プログラムの変更のため高電流が必要となり, 顔面神経が刺激されビクビクしやすい。
3. Mondini 奇形では電極の挿入は可能であるが, プログラムの作成には限界がある。
4. 内耳奇形で人工内耳手術を受けた子どもの言葉の聞き取りの発達は遅く, プログラムの作成は易しくない。
5. 札幌医科大学では少数ながら, 電極がほとんど挿入され, 聞き取りがよい症例がある。(手術3歳6カ月, 9歳で耳だけの聞き取りが単語84%, 文章79%, 言語年齢8歳)

Ⅷ. 人工内耳手術の新たな対象と問題点⁴⁾

1. 新生児聴覚スクリーニングを経ないため発見が遅れた難聴児

わが国の新生児聴覚スクリーニングは, 全出生児のほぼ半分程度が対象となっていると推測される。新生児聴覚スクリーニングを受けなかったため, 従来同様に1~3歳で発見される例は現在でも少なくなく, 筆者らのところではその40%は人工内耳手術を希望した。しかし, 聴覚言語発達が不十分なために, 就学後ろ学校で人工内耳に手話や指文字も併用する例もある。

2. 自閉傾向——学習障害の合併例の言語発達

人工内耳手術が2歳半前で行われるようになり, その後の成長とともに自閉傾向や学習障害が顕在化する場合も認められるようになった。このような場合は, 言語発達は大幅に遅れる傾向にはあるが, 人工内耳を通して環境音の認知は良好である⁴⁾。

3. 内耳奇形, 蝸牛神経形成不全

高度難聴の原因が内耳奇形のために人工内耳

電極が十分な状態で挿入できず、かつ蝸牛神経も形成不全で数が少ない場合がある。健常児の内耳は内毛細胞が3,000個、外毛細胞が9,000個、合計12,000個で、蝸牛神経は約30,000本ある。内耳奇形の場合、蝸牛神経がどの程度存在するかわからないが、恐らく数は少ないと予想される。表2に札幌医科大学の耳鼻科の内耳奇形に対する人工内耳手術の報告を示したが、聴覚言語能力の到達レベルは十分ではないことがわかる。

IX. 小児の両側人工内耳手術

わが国では、人工内耳手術は健康保険適用上の制約から片耳に対してのみ行われているが、海外では小児に対しても両耳に行われている⁷⁾。健常児での両耳聴の意義は音源定位能力とカクテルパーティー効果、SN比(信号に対する雑音の比: signal noise ratio)の向上である。補聴器については難聴児に両耳補聴を行うようになって30年以上が過ぎた。それは両耳聴のほかに、聴覚の可塑性の問題があるからである。片耳補聴にすると、補聴していない耳のほうに後に成長してから補聴器を装着させても脳の可塑性が乏しく効果がよくない。人工内耳の場合も同じことが予想され、ドイツでは1回で両側に手術を行っているところがある。人工内耳は1台が約300万円であるので、両側では約600万円にもなる。わが国では片側人工内耳、反対側補聴器による併用が主である。それでも片側人工内耳だけよりはよく、両側人工内耳に近い成果がある。その場合、補聴器は低音部をカバーし、人工内耳は中高音域をカバーできる利点がある。両耳聴の成立には低音部の両耳時間差と中高音域の両耳強度差の2つの要素が重要であるが、人工内耳では両強度差による両耳聴と考えられる。補聴器を通じて入る音声は鼓膜・中耳・内耳を経て蝸牛神経が刺激されるが、

人工内耳を通じて入る音刺激はいきなり蝸牛神経が刺激されることになる。同じ音が左右の蝸牛神経に到達する時間の差は約1~2msecと考えられるが、脳では混乱することなく大脳で情報処理されている。

おわりに

人工内耳手術が健康保険の対象になった年に3歳でこの手術を経験した子どもは現在13歳で中学1年生となっている。それ以前にも自費で約300万円を負担した時代に手術を受け、現在20歳を過ぎた成人も少数存在する。これらの人々が学校や会社でどのような困難に直面し、何を考え、どのような活躍をしているか十分にはわかっていない。試験を受けて私立の中学校に合格している生徒もいれば、普通小学校から中学へ進学したが、途中で変更してろう学校中等部を選ぶ場合もある。大学の授業のバリアフリー化と同様に、義務教育においても聴覚障害者の授業支援を行うノートテーカーのボランティアをつけるなどの支援を行う時期がきている。

補聴器装用下に早期教育を受けた人たちの動向はわかっており、一般社会で大勢活躍している。人工内耳はそれを凌ぐ効果があることが期待される。われわれも人工内耳の子どもたちの成長に合わせてランナーに伴走するコーチのような援助をする役割を果たす必要がある⁸⁾。

文 献

- 1) 宇佐美真一: 難聴の遺伝子, 神経研究の進歩 49: 102-109, 2002
- 2) 加我君孝: 人工内耳 Cochlear Implant (CI) の現在と Auditory Brainstem Implant (ABI) の未来, 脳神経 51: 103-114, 1999
- 3) 高井禎成ほか: 鼓膜上銀ボール電極による正常聴力者の電気的聴覚反応—Electroaudiometer を用いて, Otology Jpn 8: 83-86, 1998
- 4) 加我君孝ほか: 幼小児の難聴に対する人工内耳手術による聴覚と言語の発達, 脳と発達

—小児科—

- 39 : 335-345, 2007
- 5) 深津靖宜ほか：人工内耳手術の術後合併症
(当教室における経験). *Otology Jpn* **13** :
214-218, 2003
- 6) 内山 勉, 伊集院亮子, 徳光裕子：難聴児の
WPPSI 知能診断検査下位検査, プロフィー
ルの特徴について. *音声言語医学* **49** : 155-
166, 2008
- 7) Peters BR : Rationale for Bilateral Cochlear
Implantation in Children and Adults. *Otology
Jpn* **17** : 603-613, 2007
- 8) 加我君孝 (編) : 幼小児の人工内耳手術—両親
への術後アンケート調査報告書. 東京大学
耳鼻咽喉科学教室叢書 No5. 東京, 2006
-

人工内耳埋込術による聴覚の再獲得

加我君孝¹⁾ 榎本千江子¹⁾ 城間将江²⁾

はじめに

人工内耳埋込術とは、後天性あるいは先天性の内耳障害による感音難聴により補聴器を使用しても音声や環境音や音楽が聴き取れなくなった患者に対して行う手術である。後天性の患者にとってはすでに言語は獲得されているので失った聴覚を再獲得することになる。しかし、先天性の難聴児にとっては新たな聴覚と言語の獲得となる。ここでは成人の後天性難聴の場合について取り上げる。

後天性高度感音難聴の病因

後天性の重い難聴を呈した場合を中途失聴ともいう。病因のはっきりしたものには次のような疾患がある。それらは①細菌性髄膜炎、②両側突発難聴、③両側メニエール病、④アミノグルコシド系薬剤による耳薬物中毒などである。現在のところ原因が不明なため進行性感音難聴も少なくない。この他に難聴で軽・中等度難聴であったものが、補聴器を装着している間に高度の難聴に進行する場合もある。

人工内耳のしくみ

Cochlear社の22チャンネル人工内耳は、蝸牛内に挿入した電極に電気刺激パルスを出力する受信-刺激ユニット(体内受信装置)と、患者が装着するマイクロホン・ヘッドセットを介し受信-刺激ユニット(体外受信装置)に音声と情報を伝送するスピーチプロセッサー(外部装置)とで構成さ

れている(図1)。さらに、手術後のリハビリテーション(以下リハ)に用いる特性テスト・プログラム作成システム(マッピング装置)が必要である。

(1) マイクロホンとスピーチプロセッサー(体外部)

患者が携帯するものである。マイクロホンから入ってくる入力信号の情報を分析し、電気パルス刺激の頻度、強さの設定および電極の選択を行い、これらの情報を高周波電気信号として頭部の体外コイルから電磁誘導で頭皮下の体内コイル、すなわち受信-刺激ユニットへ音声をAD変換し伝送する。スピーチプロセッサーには、バッテリーが格納され、体内コイルへ電磁誘導による電源の供給も行う。

(2) 信号の受信と電極が埋め込まれる部分(体内部)

手術で蝸牛内に埋め込む電極はシリコン製の支持体に支えられた12個(MED-EL社)、22個(Cochlear社)の白金のリングでできており、先端より等間隔で配置されている。頭皮下に手術で埋込させる受信-刺激ユニットは発信回路とIC回路からなる電子装置であり、体外コイルからの電極誘導により、2相性電気パルスがあらかじめ設定した1対の電極(バイポーラ)あるいはアースの間(モノポーラ)に出力される。

(1)、(2)だけで直ちに聴こえが取り戻せるわけではなく、患者に合ったプログラムの作成が必要となる。リハが必要で、人工内耳を通じて、聴覚には脳の可塑性のあることがわかる。

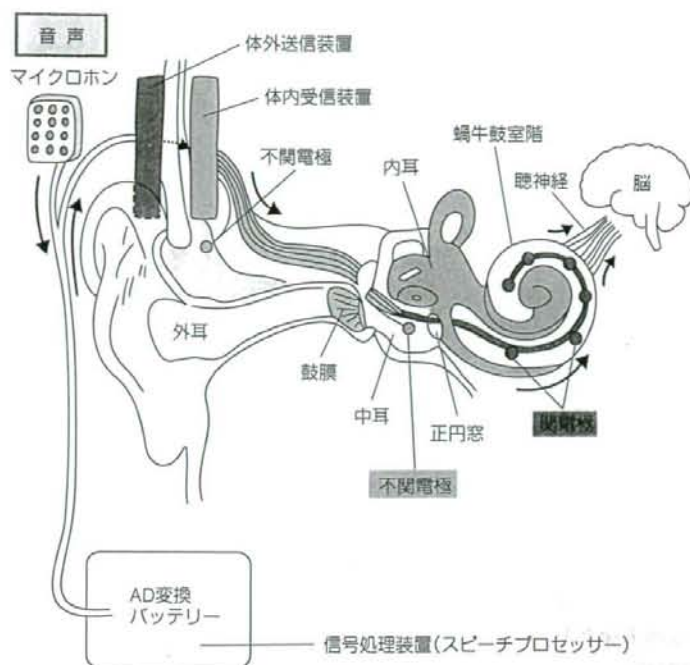
(3) 特性テスト・プログラム作成システム

これは、スピーチプロセッサー・インターフェースとマイクロコンピュータから構成されている。スピーチプロセッサーの作用と動作を制御し、患者固有の情報をスピーチプロセッサー内のメモリーに書き込むことができる。手術後に生体側に種々の変化が生じてもその都度再調整し、最

¹⁾ 東京医療センター・感覚器センター

²⁾ 国際医療福祉大学

図1 人工内耳のしくみ



信号処理装置でAD変換された信号が電磁誘導により体内受信装置に送信される。矢印は信号の流れを示す。

適刺激を与えることができる。

聴覚リハビリテーションがなぜ必要か

人工内耳埋込術が済めば、直ちに聴覚を失う以前のように聴こえるわけではない。後に述べる音入力を初めて行ったときに、患者は、「まるでロボットが話しているように聴こえる」とか「宇宙人が話しているように聴こえる」と聴覚印象を述べる。聴覚リハは、これを失聴前のような自然な聴覚を復活させるための脳の可塑性を促進させるための技術であり、リハである。人工内耳というIT技術と人間の脳にある聴覚をハイブリッド化する、これまでにない新しい時代のリハである。

聴覚リハビリテーションに必要な術前聴覚・心理検査

(1) 聴覚検査

純音聴力検査、語音聴力検査、他覚的聴力検査(ABR, ASSR)、電気聴覚検査(promontory test)。

(2) 心理テスト

知能テスト(WAIS)、失語症テストのなかの聴覚テスト、性格検査など。

術後の聴覚リハビリテーション

(1) マッピングの手順

人工内耳システムの変遷は日進月歩であり、機器の種類やマッピング用診断システムやソフトウェアの改良・更新が頻回になされる。機種が違っていても人工内耳の基本原則やマッピング手順に大差はないが、機器の作動原理や操作方法が異なる。マッピング技術は対象者の聴知覚に反映されるため、STは機器の操作に習熟するだけではなく、個々の患者の訴えに耳を傾け、機器の作動原理との整合性や矛盾を解明しながらマッピングする力量が求められる。

(2) マップの適切性

適切なマップとは、①音量、②音質、③明瞭度が本人にとって納得がいくものとみなされる(図2)。現実には対象者が100%満足するようなマップ

難聴の遺伝子検査

松永達雄 幸池浩子 務台英樹

神経内科

Reprinted from NEUROLOGICAL MEDICINE

Vol. 68 No. 5 May 2008

科学評論社

特集 難聴の神経学

難聴の遺伝子検査*

● 松永達雄** / 幸池浩子** / 務台英樹**

Key Words : hereditary hearing loss, deafness gene, genetic counseling, auditory rehabilitation

遺伝性難聴について

先天性難聴は約500~1,000人の出生に1人の頻度で発見されるもっとも頻度の高い小児感覚器障害であるが、その約50~70%は遺伝が原因である¹⁾。また、難聴の有病率は年齢とともに高まり、65歳以上の人口の約10%が難聴で普通の会話が困難となるが²⁾、このような後天性難聴においても、遺伝因子と環境因子(騒音暴露や薬剤使用など)の相互作用が主たる原因である。

遺伝性難聴は、難聴のみを呈する非症候群性難聴と、難聴の他にも難聴と同じ遺伝的原因から症状を呈する症候群性難聴に分類される。先天性難聴では非症候群性難聴が約70%、症候群性難聴が約30%であり、また遺伝形式では、常染色体優性遺伝(約20%)、常染色体劣性遺伝(約80%)、X連鎖遺伝および母系(ミトコンドリアDNA)遺伝(両者で1%未満)である³⁾。一方、後天性難聴では常染色体優性遺伝および母系遺伝の頻度が高くなる。一般的に、遺伝性難聴というと家族、親類に難聴者が複数いると考えられがちであるが、先天性難聴では常染色体劣性遺

伝が多いために、少子化が進んでいる現在の日本では、家族、親類に他に難聴者がいない場合が多く、遺伝性と気づかれぬ例も多い。

最近10数年で遺伝性難聴の原因遺伝子が多数発見された⁴⁾⁻⁶⁾。非症候群性難聴の原因としては、1993年に最初の難聴遺伝子が報告されて以来、現在までに100以上の難聴遺伝子の座位が染色体上に報告されており、48遺伝子が同定されている。各座位には、報告された順に常染色体優性遺伝はDFNA1から、常染色体劣性遺伝はDFNB1から、X連鎖遺伝はDFN1から始まる名称が定められている。

遺伝性難聴の原因診断と遺伝子検査

遺伝性難聴の原因診断において遺伝子検査は重要な役割を果たす。症候群性難聴では、合併する症状の特徴から比較的容易に遺伝的原因を推測できる場合も多いが、合併する症状が不明瞭な場合や原因として複数の遺伝子が存在する症候群性難聴では、原因診断に遺伝子検査が必要となる。非症候群性難聴では難聴以外の症状がなく、聴力検査やその他の一般検査では細胞レベルでの障害部位や病態を知ることができず、遺伝的原因の診断ができにくい。このため原因診断には遺伝子検査が不可欠である。しかし、多数の難聴遺伝子から臨床的特徴に基づいて推測

* Genetic tests of deafness.

** Tatsuo MATSUNAGA, M.D., Ph.D., Hiroko KOUIKE, M.S. & Hideki MUTAI, D.V.M., Ph.D.: 国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科/臨床研究センター聴覚障害研究室(〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1); Department of Otolaryngology / Laboratory of Auditory Disorders, National Institute of Sensory Organs, National Tokyo Medical Center, Tokyo 152-8902, Japan.

可能な遺伝子は限られていることなどから、現状では遺伝子検査はきわめて限られた施設のみで行われている。

現在、われわれの施設では一部の非症候群性難聴に対して、われわれが独自に開発した系統的遺伝子検査を行っている。すなわち、各種聴覚検査(OAE, ABR, ASSR, COR, 遊戯聴力検査, 純音聴力検査)、難聴以外の症状、画像検査、遺伝形式、発症時期などの難聴児の臨床的特徴に応じて、解析対象とする既知の難聴遺伝子(*GJB2*, *GJB3*, *GJB6*, *OTOF*, *SLC26A4*, *WFS1*, *TECTA*, *KCNQ4*, *12SrRNA*, *tRNA Ser (UCN)*, *tRNA Leu (UUR)*, *tRNA Lys*, *tRNA Glu*, *TMPRSS3*, *COCH*などの遺伝子)の全シークエンス、特定のエクソンあるいは変異部位を、フローチャートに沿って選別して効率的に解析している。

難聴の遺伝子検査の診療への活用

多くの遺伝性疾患では、原因遺伝子が判明してもその後の治療などにつながらない場合が多いが、小児難聴では例外的に補聴器、人工内耳など、多大な効果を期待できるリハビリテーション方法がある。また、遺伝子検査により難聴の遺伝的原因が明らかになると、通常の聴覚検査では得られない難聴の病態、経過の予測、予防、治療の選択、遺伝相談に関する情報が得られる。このため難聴の遺伝子検査は、以下に記すさまざまな形で診療に活用されている^{7,8)}。

1) 原因の説明：原因が不明であると両親は、多数の医療施設を受診して、同様の検査を繰り返すことが多く、原因となる遺伝子変異の確定によりそのような心理的、身体的、経済的な負担を減じることができる可能性が高い。また、原因を知ることによって心理的に前向きにリハビリテーションに取り組むやすい。

2) 聴覚管理：原因によっては難聴の程度やオージオグラムの特徴、今後の経過などがある程度予測できる場合があり、これは定期的な聴覚検査や各種リハビリテーションの時期を決める上で役立つ⁹⁾。小児は難聴が進行しても自身で気づいたり、表現できず、周囲も気づかない場合が多いため、発見が遅れて学習や社会参加に問題

をきたす可能性が高いので注意が必要である¹⁰⁾。

3) 難聴増悪の予防：12S ribosomal RNA遺伝子のA1555G変異は、アミノグリコシド系抗生剤に対して高い感受性を有するため、この薬剤の使用を避けることが増悪の予防につながる。

4) 合併症の予防：一例として*tRNA Leu (UUR)*遺伝子のA3243G変異は、難聴の発症より遅れて糖尿病や他の全身的合併症を発症する場合があります。生活習慣の改善および定期健診による早期発見と治療で健康管理に役立てる。

5) 人工内耳の適応：原因遺伝子から難聴の病態がわかるため、人工内耳の適応決定に役立つ¹¹⁾。

6) 遺伝相談：次の妊娠、出産の計画を、難聴発症の可能性、確率を理解した上で意思決定する。

非症候群性難聴の代表的 原因遺伝子¹⁾³⁾¹²⁾¹³⁾

1. *GJB2*遺伝子

主として常染色体劣性遺伝(*DFNB1*)、稀に常染色体優性遺伝(*DFNA3*)の難聴を呈し、先天性難聴の中でもっとも頻度の高い遺伝子である。難聴の程度は遺伝子型によりさまざまであり、高音域にやや障害が強いが、低音域から高音域まで同レベルの障害が認められ、ほとんど進行しない。本遺伝子は1エクソンでConnexin26というギャップ結合タンパク質をコードし、カリウムイオンのリサイクルや細胞間の分子シグナリングに関与する。変異によりその機能が障害され内耳リンパの恒常性が維持できずに難聴を生じると考えられる。これまでに*DFNB1*では90以上の*GJB2*遺伝子変異が同定されている。*GJB2*遺伝子変異の種類は人種により異なり、日本人では235delC変異がもっとも多くみられる。

2. *GJB6*遺伝子

本遺伝子は*GJB2*遺伝子と同じ座位に存在しており、主として常染色体劣性遺伝(*DFNB1*)、稀に常染色体優性遺伝(*DFNA3*)の遺伝形式をとる。本遺伝子は1エクソンでConnexin30というギャップ結合タンパク質をコードし、Connexin26と複合体を形成して内耳リンパの恒常性維持に働く。本遺伝子変異は、とくに欧米で*GJB2*遺伝子変異と*GJB6*遺伝子変異を1アレルずつ持ち難聴を発

症して発見される場合が多いが、日本での報告はまだない。

3. SLC26A4遺伝子

常染色体劣性遺伝(DFNB4)の先天性難聴を呈し、小児期より聴力レベルが変動しながら進行する場合が多い。高音域の障害がより強く、大部分の症例で側頭骨CTにより内耳の前庭水管拡大という奇形を伴う。本遺伝子変異では、症候群性難聴のPendred症候群として発症する場合もある。小児の遺伝性難聴の原因としてGJB2遺伝子に次いで頻度が高い。SLC26A4遺伝子は21エクソンからなり、Pendrinと呼ばれるタンパク質を作る。このタンパク質は、細胞膜の陰イオンの輸送に関与している。本遺伝子変異により内リンパのイオン恒常性が障害されて難聴となる。これまでに少なくとも90種類以上のSLC26A4遺伝子変異がみつかり、各変異の頻度は人種ごとに大きく異なる。

4. TECTA遺伝子

常染色体優性(DFNA8/12)あるいは常染色体劣性(DFNB21)の遺伝形式をとる難聴で、変異の種類により、先天性あるいは小児期の発症、進行と非進行性、軽度・中等度難聴と中等度・高度難聴が分かれる。純音聴力検査では、多くの患者で中音域が強く障害される谷型オーゾグラムが認められる点の特徴的である。本遺伝子は23エクソンからなり、 α -tectorinと呼ばれる蓋膜の主要な非コラーゲン成分をコードする。蓋膜は内耳の細胞外基質であり、音の振動エネルギーを電気信号に変換させる最初のプロセスで重要な役割を果たす。TECTA遺伝子は、entactinドメイン、zonadhesin様ドメイン、zona pellucidaドメインからなり、各ドメインに変異の報告がある。

5. OTOF遺伝子

常染色体劣性(DFNB9)の遺伝形式をとる先天性の高度難聴を呈する。この遺伝子変異では内耳の外有毛細胞の機能が正常で、内有毛細胞あるいは聴神経が障害されるauditory neuropathyと呼ばれる難聴が特徴である。ただし、成長とともに外有毛細胞の機能障害も進む場合がある。OTOF遺伝子は47エクソンからなる遺伝子でありOtoferlinというタンパク質をコードする。

Otoferlinは、有毛細胞のシナプス部位においてカルシウムと結合し、神経伝達物質の放出を制御している。これまでにOTOF遺伝子では少なくとも16変異が非症候群性難聴者で同定されている。とくにQ829X変異はスペイン人で頻度が高い。

6. KCNQ4遺伝子

小児期から徐々に進行する優性遺伝(DFNA2)の難聴を呈する。純音聴力検査では、高音域から障害が進み20~30年で高度難聴となる。KCNQ4は14個のエクソンからなり、カリウムイオンチャネル形成をし、内リンパから有毛細胞に流入したカリウムイオンを排出するのに重要な役割を担っている。これまでに報告された本遺伝子変異の大部分は、KCNQ4のchannel pore regionと呼ばれる部分あるいはその周囲に集中している。

7. WFS1遺伝子

小児期から発症する進行性あるいは非進行性の優性遺伝(DFNA6/14/38)の難聴を呈する。聴力検査で低音域が強く障害される点の特徴であり、大部分は軽度・中等度難聴である。本遺伝子の両アレルにタンパク質構造を大きく変える変異が生じると、難聴に糖尿病、視神経萎縮、中枢性尿崩症などを伴う劣性遺伝の症候群性難聴Wolfram症候群を呈する。WFS1遺伝子は8個のエクソンから構成され、Wolframinと呼ばれるタンパク質を構成する。細胞内では、Wolframinは小胞体に局在し、タンパク質の折りたたみ、および細胞内輸送、細胞内カルシウムイオンの至適濃度の維持などに関与することが予測される。WFS1遺伝子変異は、非症候群性難聴者では約30種類が同定されており、その多くはエクソン8内のミスセンス変異である。一方、Wolfram症候群では約110種類が同定されており、その多くはフレームシフトあるいはナンセンス変異であり、全エクソンに分散する傾向がある。

8. COL11A2遺伝子

優性遺伝(DFNA13)の10歳代以後の小児期に発症する軽度・中等度難聴、あるいは劣性遺伝(DFNB53)の先天性高度難聴を生じる。純音聴力検査で中音域が強く障害される谷型オーゾグラムを呈する頻度が高いことが特徴である。また、本遺伝子変異は変異の種類により難聴、特徴的な顔貌、関節変形を呈する優性遺伝の症候

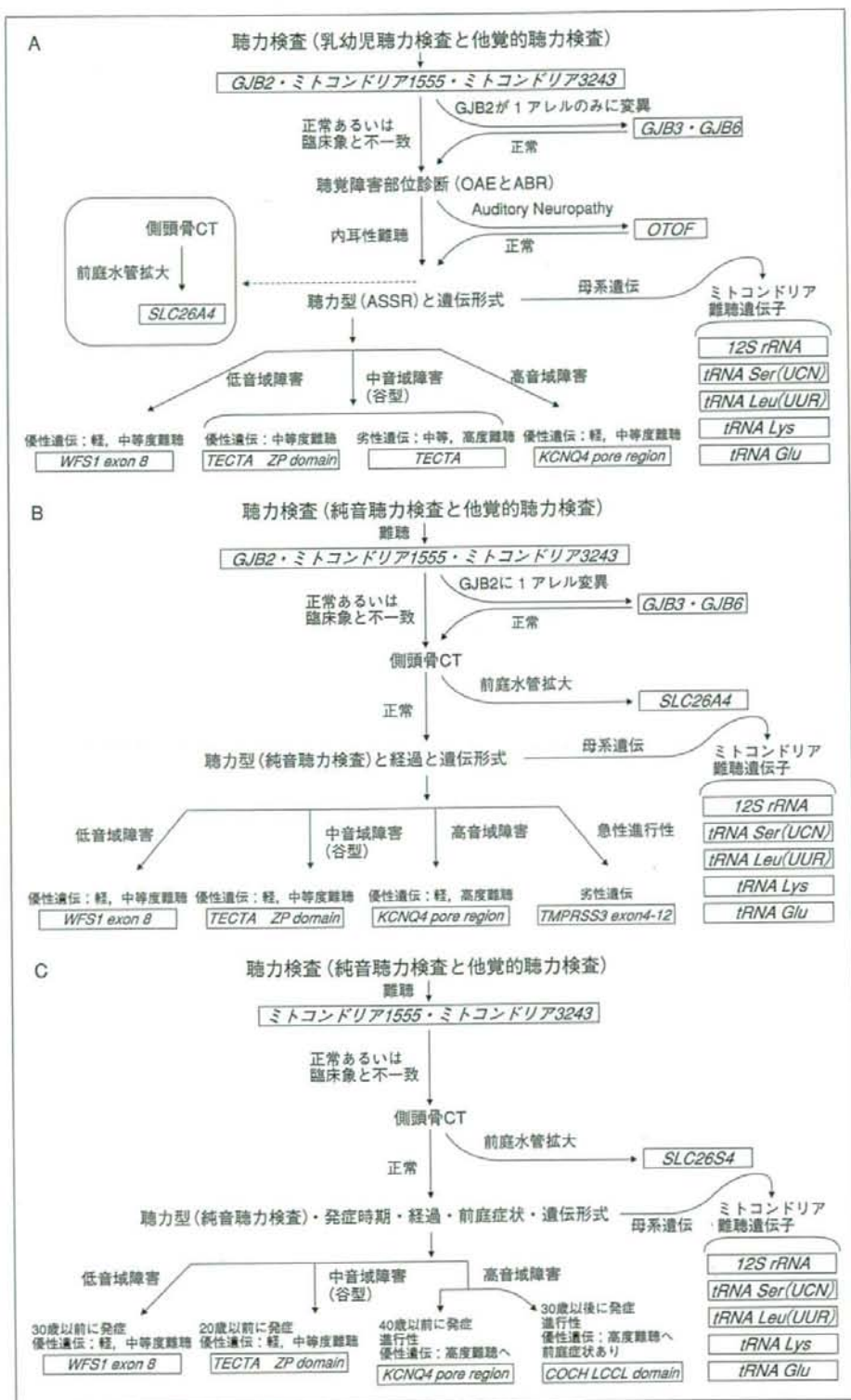


図 1

群性難聴であるStickler症候群3型を生じる場合もある。COL11A2遺伝子は66エクソンからなり、XI型コラーゲンの $\alpha 2$ 鎖をコードする。本コラーゲンは内耳においても支持組織、骨と軟骨組織の構築に関与している。非症候群性難聴における本遺伝子変異の報告は少数であり、日本人での報告はまだない。

9. TMPRSS3遺伝子

常染色体劣性遺伝の先天性高度難聴(DFNB8),あるいは小児期から5~10年で高度難聴となる進行性難聴(DFNB10)を生じる。本遺伝子は13エクソンからなり、膜貫通型セリンプロテアーゼをコードしている。内耳においては上皮性アミロライド感受性ナトリウムチャネルを活性化する作用が正常の聴覚に重要であると推測されている。非症候群性難聴においてTMPRSS3遺伝子変異は比較的多く報告されており、変異部位は遺伝子の膜貫通領域より後のエクソン4-12の各領域に分散している。

10. COCH遺伝子

常染色体優性遺伝(DFNA9)の遺伝形式をとり、顕著な前庭症状(めまい)を呈する唯一の非症候群性難聴である。発症は小児期以後から老年期まで幅広く、高音域がより強く障害される進行性難聴で、約20年の経過で高度難聴となる。COCH遺伝子変異による難聴者の25%以上でMénière病の随伴症状(めまい, 耳鳴, 耳閉感)の報告がある。本遺伝子は11エクソンからなり、内耳の主たる細胞外マトリックスであるCochlinをコードしている。Cochlinは細胞外空間において、複雑な格子を構築し、構造的な支持役を果たす。DFNA9の難聴者の側頭骨病理では、異常な好酸性沈着物(Cochlin)がみられ、コルチ器や蝸牛神経を障害すると考えられた。これまで報告されたCOCH遺伝子の変異は、日本人での報告も含めて、そのほとんどが他の分子との相互作用に重

要なLCCLドメインに同定されている。変異により、タンパク質の折りたたみ障害が起きて、他の分子との相互作用が障害されることが予想される。

11. 12SrRNA遺伝子A1555G変異

本遺伝子はミトコンドリアDNAに存在し、その変異は母から子に伝わる母系遺伝形式をとる。本遺伝子変異を有する人は、少量のアミノグリコシド系薬剤の投与でも高度難聴となりやすく、また、アミノグリコシド系薬剤の投与がなくても、小児期あるいは成人早期から進行性難聴を呈する場合がある。ミトコンドリアは酸化的リン酸化によるATP産生の場であり、12SrRNA遺伝子はその機能的タンパク質の合成に働く。アミノグリコシド系薬剤は副作用として耳毒性があり、A1555G変異を有する12SrRNA遺伝子はアミノグリコシド系薬剤に結合しやすいため、アミノグリコシド系薬剤の投与で難聴となりやすい。細胞内には多数のミトコンドリアDNAが存在するが、本遺伝子変異は、すべてのミトコンドリアDNAに変異があるホモプラスミー変異として同定される場合がほとんどである。

代表的な症候群性難聴¹³⁾¹³⁾

1. 常染色体優性遺伝

a. Waardenburg症候群

常染色体優性遺伝の症候群性難聴でもっとも頻度が高い。毛髪、虹彩、皮膚の色素異常、内眼角開離、感音難聴が臨床症状の特徴であり、4型に分けられる。内眼角開離はI型、内眼角開離がないとII型、I型の特徴に上肢の奇形が伴うとIII型、Hirschsprung病が伴うとIV型となる。IV型は劣性遺伝である。難聴は先天性、非進行性で程度はさまざまである。PAX3遺伝子の変異はIおよびIII型、MITF遺伝子とSNAI2遺伝子の変異はII型の一部、EDNRB遺伝子、EDN3

図1 東京医療センターにおける難聴の遺伝子診断のための非症候群性難聴遺伝子選択のフローチャート

A: 言語獲得前(0~4歳)発症, B: 言語獲得期後の小児(5~15歳)発症, C: 16歳以上の小児および成人発症。原則として対象は非症候群性の両側性難聴で、遺伝以外の原因が除外された患者とする。老年性難聴は含めない。難聴に関する一般的な診察と検査の結果がそろった後に、本フローチャートに沿って検査対象とする遺伝子を検討して決定する。各遺伝子で検討する項目の詳細は一部省略してある。また、一般的な診察と検査の手順は本フローチャートと関係しない。各遺伝子は、とくに記載なければ全領域を検査対象とし、領域が示されている場合はその部位を検査対象としている。側頭骨CTは乳幼児期では実施されない場合もあるため点線で示した。ミトコンドリア1555:A1555GミトコンドリアDNA変異, ミトコンドリア3243:A3243GミトコンドリアDNA変異。

遺伝子, *SOX10* 遺伝子の変異がIV型の原因である。これらの遺伝子は神経堤由来の色素性細胞の血管系への遊走と機能維持に関与している。

b. Branchio-oto-renal (BOR) 症候群

常染色体優性遺伝の症候群性難聴で2番目に頻度が高い。難聴、鰓弓性頸部瘻孔、先天性耳瘻孔、外・中・内耳奇形、腎奇形など多様な臨床像を呈する。難聴は感音難聴、伝音難聴、混合性難聴のいずれも生じうる。*EYA1* 遺伝子変異がBOR患者の約40%で認められ、その他に頻度は低いが*SIX1* 遺伝子と*SIX5* 遺伝子の変異が原因として報告されている。これらの遺伝子は耳と腎臓の発生に関与する転写因子である。

2. 常染色体劣性遺伝

a. Pendred 症候群

もっとも頻度の高い症候群性難聴であり、先天性の高度難聴、内耳奇形(Mondini奇形あるいは前庭水管拡大)、機能正常の甲状腺腫を特徴とする。甲状腺腫は40%で思春期に、60%で成人後に発症する。原因は非症候群性難聴DFNB4と同じく、陰イオントランスポーターのPendrinをコードする*SLC26A4* 遺伝子変異が約50%で認められる。近年、*SLC26A4* 遺伝子変異によるDFNB4とPendred症候群は同一の疾患群と考えられつつある。最近、*FOXI1* 遺伝子も新たなPendred症候群の原因として報告されている。

b. Usher 症候群

先天性難聴と網膜色素変性症を特徴とし、Pendred症候群と並びもっとも頻度の高い症候群性難聴である。臨床的特徴から3型に分類され、I型は先天性の高度難聴、平衡覚障害、小児期から進行性の視覚障害、II型は先天性の中等度から高度難聴、平衡覚正常、思春期頃から進行する視覚障害、III型は難聴と視覚障害がともに進行性という特徴がある。原因遺伝子は内耳有毛細胞の感覚毛のtip-linkという構造に関与する複数の遺伝子が報告されており、各型はさらに原因遺伝子別により細分類されている。I型の原因遺伝子として*MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *SANS*の各遺伝子、II型では*USH2A*, *VLR1*, *WHRN*の各遺伝子、III型では*USH3* 遺伝子がこれまでに同定されている。

3. X連鎖遺伝

a. Alport 症候群

小児期からの進行性腎炎と、10歳以後あるいは若年成人期からの緩徐な進行性難聴を特徴とする。難聴は高音域がより強く障害される。原因は、IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖をコードする*COL4A5* 遺伝子の変異が約85%で、X連鎖優性遺伝である。また、IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖あるいは $\alpha 4$ 鎖をコードする*COL4A3*あるいは*COL4A4* 遺伝子の変異が約15%で、大部分が常染色体劣性遺伝で、ごく一部が常染色体優性遺伝である。腎生検が確定診断として用いられているが、より浸襲の少ない遺伝子変異検査で確定診断ができる可能性がある。しかし、現時点では、本遺伝子が巨大であるために解析に多大な労力と経費を必要とすること、遺伝子変異がみつからない場合があることなどが問題点である。

4. 母系遺伝

a. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)

ミトコンドリア脳筋症の一病型であるMELASは約30~70%で難聴を呈し、その他に間歇的嘔吐、四肢の筋力低下、反復する脳卒中様発作、半身麻痺、皮質盲、低身長など多様な臨床症状を呈する。発症も小児期から重篤な症状を発症する例、成人後に発症して緩徐に進行する例など多様である。高音がやや強く障害される場合が多く、進行性である。他の症状より早く難聴を呈する例が多く、MELASの診断が遅れる場合も多い。MELASの患者の大部分は*tRNA^{Leu} (UUR)* 遺伝子のA3243G変異が原因である。本遺伝子変異は、細胞内のミトコンドリアDNAの一部に変異があるヘテロプラスミーとして同定される。末梢血での変異率が数%と低い場合もあり、検出にはDHPLC, PCR-RFLPなどの感度の高い検査によるスクリーニングが必要となる。また変異率は、神経、筋、内耳などの非増殖性細胞で血液細胞よりかなり高い場合が多く、血液細胞での変異率から症状の経過を予測することは困難である。

b. Maternally inherited diabetes and deafness 症候群 (MIDD)

20歳代から30歳代より進行する感音難聴と糖尿病を特徴とする。MELASでも認められる