

tRNALeu (UUR)遺伝子のA3243G変異のヘテロプラスミーが原因であり、なぜ同じ遺伝子変異からMELASとMIDDの異なる症候群が生じるかは不明である。tRNALysのA8296G変異、tRNAGlu T14709C変異、6-10kbにわたるDNA欠損または重複などもMIDDを生じる場合がある。

今後の展望

難聴は比較的発症頻度の高い疾患であるが、遺伝子に関する情報の一般社会への普及が近年進んだこともあり、難聴の原因診断として遺伝子検査を希望する難聴者あるいはその家族が増加している。また、遺伝子検査は、血液などより抽出するゲノムDNAを用いた低侵襲性の検査法であり、従来の検査では知り得なかった診療に役立つ情報を得ることができることから、その意義は高い。しかし現状では、難聴の遺伝子検査はごく一部の遺伝子以外は研究の一環として行われており、難聴の遺伝子検査の必要性、適応、意義、実施方法などの情報が多くの医療機関にまだ普及していない。技術的にもより高い感度で効率的に原因を同定できる方法が求められている。これに対して、最近では、約1万種のゲノムDNA断片を一度に増幅し塩基配列を決定する方法も報告され、約30億塩基からなるヒトゲノムDNAより、約310万ヶ所の一塩基多型(SNP)情報がデータベースに蓄積されているなど、遺伝子解析技術と遺伝子情報の利用性が急速に進歩している。さらに毎年、複数の難聴遺伝子が発見されており、これに関連する臨床情報も充実してきている。このような背景から、近い将来に、より質の高い難聴遺伝子検査が適正な費用で効率的に実施可能となり、臨床の場で標準的な検査として普及することが予測される。

文 献

- Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening — a silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354 : 2151-64.
- Willems PJ. Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med* 2000; 342 : 1101-9.
- Kochlar A, Hildebrand MS, Smith RJH. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med* 2007; 9 : 393-408.
- 松永達雄. 難聴遺伝子研究の現況と展望. *医療* 2004; 58 : 510-4.
- 喜多村 健. ヒトゲノムから内耳病態の解明へ. In: 喜多村 健・編. 内耳病態の解明と展開—分子遺伝学の立場より—. 東京: 善光堂印刷所; 2006. p. 1-4.
- 宇佐美真一. 難聴の原因と遺伝子診断. In: 宇佐美真一・編. きこえと遺伝子—難聴の遺伝子診断と遺伝カウンセリング—. 東京: 金原出版; 2006. p. 7-8.
- 松永達雄. 難聴の遺伝相談とその言語聴覚リハビリテーションへの応用. *Audiology Japan* 2006; 49 : 339-45.
- 松永達雄. 先天性難聴と遺伝子スクリーニング. *医療* 2008; 62 : 104-8.
- Matsunaga T, Hirota E, Bito S, et al. Clinical course of hearing and language development in GJB2 and non-GJB2 deafness following habilitation with hearing aids. *Audiol Neurotol* 2006; 11 : 59-68.
- Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, et al. Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside. *Laryngoscope* 2004; 114 : 1085-91.
- Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, et al. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114 : 153-60.
- Finsterer J, Fellinger J. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69 : 621-47.
- Smith RJH, Bale Jr JF, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005; 365 : 879-90.

ISSN 1346-2067
文献略称 MB ENT

Monthly Book
ENTONI
エントーニ

No.93 別刷

Auditory Neuropathy-up to date

2008年9月15日発行

株式会社 全日本病院出版会



◆特集・Auditory Neuropathy-up to date

Auditory Neuropathy の 遺伝子研究の動向

松永達雄*¹ 務台英樹*²

Abstract Auditory neuropathy の原因は多様であり、遺伝的原因も近年解明が進んでいる。難聴以外の症状を伴わない非症候群性 auditory neuropathy の遺伝的原因として、OTOF 遺伝子変異、pejvakin 遺伝子変異などの報告が続いている。また、難聴以外の症状を伴う症候群性 auditory neuropathy では、遺伝性神経疾患である Charcot-Marie-Tooth 病、ミトコンドリア脳筋症などが明らかとなり、各疾患で auditory neuropathy の発症に関連する遺伝子変異の解明も進んでいる。Auditory neuropathy は蝸牛神経障害のみでなく、内毛細胞障害から生じる場合がある。OTOF 遺伝子変異では内毛細胞が障害されるが、一方で蝸牛神経は維持されるため、人工内耳の適応となる。国内でも auditory neuropathy の遺伝子検査が可能となっている。

Key words 蝸牛神経 (cochlear nerve), 非症候群性 auditory neuropathy (non-syndromic auditory neuropathy), OTOF 遺伝子 (OTOF gene), 内毛細胞 (inner hair cell), Charcot-Marie-Tooth 病 (Charcot-Marie-Tooth disease), 遺伝子スクリーニング (genetic screening)

遺伝性 auditory neuropathy に関する研究の 歴史的な流れ

Auditory neuropathy は聴覚機能検査により正常な外有毛細胞の機能と蝸牛神経から聴覚中枢路の機能障害を示す結果を呈する感音難聴であり、外有毛細胞の機能障害を伴う一般的な感音難聴とは異なった新しい疾患概念である¹⁾²⁾。Auditory neuropathy の原因は多様であり、新生児期の高ビリルビン血症や低酸素、流行性耳下腺炎などの感染症、一過性の発熱、様々な遺伝性神経疾患あるいは免疫疾患などが多く報告されており、これらの多くは難聴以外の症状を伴う症候群性 auditory neuropathy である³⁾。一方、約半数の auditory neuropathy の患者では明らかな原因が認められず、そのような患者の多くは難聴以外の症状を伴わない非症候群性である。また、一部には両親は健聴で同胞(兄弟、姉妹)内に2人以上の患者

がいる常染色体劣性遺伝の auditory neuropathy が疑われる家系が含まれていることが知られていた。

近年、非症候群性の常染色体劣性遺伝の auditory neuropathy の原因として OTOF 遺伝子変異が報告された⁴⁾。その後、pejvakin 遺伝子変異⁵⁾、GJB2 遺伝子変異の一部なども非症候群性劣性遺伝の auditory neuropathy の原因となることが報告された。さらに、ミトコンドリア DNA に存在する 12S ribosomal RNA 遺伝子の T1095C 変異、そしてまだ遺伝子は同定されていないが染色体上の座位として、常染色体優性遺伝の AUN1 座位 (13q14-21) および X 連鎖遺伝の AUNX1 座位 (Xq23-27.3) も非症候群性 auditory neuropathy の原因遺伝子として同定され、今後さらに増加することが予想される。現在までに報告された非症候群性 auditory neuropathy の原因となる遺伝子を表1に記した。

*¹ Matsunaga Tatsuo, 〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1 独立行政法人国立病院機構 東京医療センター耳鼻咽喉科/感覚器センター聴覚障害研究室, 室長

*² Mutai Hideki, 同研究室, 研究員

常染色体劣性	OTOF 遺伝子 pejvakin 遺伝子 GJB2 遺伝子
常染色体優性	AUNA1 座位(13q14-21)
X連鎖	AUNX1 座位(Xq23-27.3)
ミトコンドリア	12S ribosomal RNA 遺伝子 T1095C 変異

難聴以外の症状を伴う症候群性 auditory neuropathy の中には、遺伝性神経疾患である Charcot-Marie-Tooth 病, Friedrich 失調症, Refsum 症候群, Mohr-Tranebjaerg 症候群, ミトコンドリア脳筋症なども含まれており, これらも遺伝性 auditory neuropathy である。近年, これらの遺伝性神経疾患において遺伝子解析の研究が進み, 同一の疾患で複数の原因遺伝子が同定され, それぞれの遺伝子ごとに再分類され, auditory neuropathy との関係もより詳細に明らかとなっている。例えば Charcot-Marie-Tooth 病では, 原因として peripheral myelin protein 22 (PMP22), myelin protein zero (MPZ), gap junction protein beta 1 (GJB1), early growth response 2 (EGR2), N-myc downstream regulated gene (NDRG1) などの遺伝子が同定され⁶⁾, 少なくとも PMP22, MPZ, NDRG1 の遺伝子で auditory neuropathy を伴うことが明らかになっている。

遺伝性 auditory neuropathy の疫学

小児の高度感音難聴における auditory neuropathy の頻度はまだ明確でなく, 7~15% まで様々な報告がある。Auditory neuropathy の大部分は両側性であり, 原因は遺伝性神経疾患が 42%, 中毒・代謝・免疫・感染(無酸素, 高ビリルビン血症, 薬剤性, 脱髄性神経疾患, ウイルス感染など)が 10%, 特発性(原因不明)が 48% という報告がある³⁾。特発性 auditory neuropathy には, 遺伝性の非症候群性 auditory neuropathy の関与が大きいと予想されるが, その頻度はまだ明らかでない。非症候群性 auditory neuropathy は孤発性あるいは常染色体劣性遺伝の形式で発症する場合が多く⁴⁾, 一方, X連鎖劣性, 常染色体優性遺伝の形式で発症する家系は少ない。

遺伝性 auditory neuropathy の 診断, 病態, 治療・リハビリテーション

1. 診断

遺伝性 auditory neuropathy の診断では, まず聴覚医学的診断法により auditory neuropathy による難聴を診断し, 続いてその原因を耳科学, 遺伝学, 神経学の診断法により同定する。聴覚医学的診断は, まず純音聴力検査により感音難聴を確認し, 耳音響放射(transient evoked otoacoustic emissions: TEOAE, distortion product otoacoustic emissions: DPOAE)が正常, 聴性脳幹反応(auditory brainstem response: ABR)が欠如あるいは顕著に異常であることを確認して, auditory neuropathy が診断される。さらに, 語音聴力検査により最高語音明瞭度が純音聴力検査の結果と比較して顕著に低下していること, 蝸電図による cochlear microphonics (CM) が正常といった所見も診断に有用である。アブミ骨筋反射は, 蝸牛神経が障害された auditory neuropathy では欠如し, 内有毛細胞のみが障害された auditory neuropathy では検出されるため障害部位の鑑別に役立つとされているが, 実際には内有毛細胞と蝸牛神経の両者が障害されている場合も多く, 解析困難な場合が多い。

原因診断は, まず遺伝以外の原因の検討として, 妊娠, 出産時, 生後の危険因子(無酸素, 高ビリルビン血症, 未熟児, 薬剤使用, 脱髄疾患, ウイルス感染など)について調べる。これらの危険因子が認められない場合は, 遺伝性神経疾患に伴う症候群性 auditory neuropathy を鑑別するために, Charcot-Marie-Tooth 病, Friedrich 失調症, ミトコンドリア脳筋症などについて神経学的診断を行う。これらの遺伝性神経疾患の臨床診断が確定した場合には, その原因遺伝子の解析を実施するか否かを専門施設および患者とよく検討して, 十分なインフォームドコンセントを得られた場合に実施する。一方, 遺伝性神経疾患が除外された場合には, 非症候群性 auditory neuropathy の原因

遺伝子の解析を実施するか否かを、やはり専門施設および患者とよく検討して、十分なインフォームドコンセントを得られた場合に実施する。

2. 病態

Auditory neuropathy は聴覚機能検査により外有毛細胞の機能が正常で、蝸牛神経および聴覚中枢路の機能に障害が認められる感音難聴として診断される。このような検査所見を呈する病態としては、内毛細胞あるいは蝸牛神経のどちらかあるいは両方、そして聴覚中枢路の障害が合併している可能性もある。内毛細胞のみの障害では蝸牛神経(聴神経; auditory nerve)は障害されていないため、auditory neuropathy という疾患名とは矛盾する病態といえるが、現在の聴覚機能検査では内毛細胞と蝸牛神経の障害を鑑別することは困難であるため、内毛細胞単独の障害も auditory neuropathy に含まれる。

これまでに報告されている遺伝性 auditory neuropathy の詳細な病態として、まず非症候群性 auditory neuropathy の原因遺伝子では、OTOF 遺伝子変異は内毛細胞シナプスの障害⁷⁾、pejvakin 遺伝子変異はコルチ器および蝸牛神経および聴覚中枢路の神経機能障害⁵⁾、GJB2 遺伝子変異は内毛細胞あるいはその細胞への神経終末の障害があるとされている。非症候群性 auditory neuropathy では、Friedreich 失調症と Charcot-Marie-Tooth 病の側頭骨病理の検討でラセン神経節の変性が単独、あるいは内毛細胞の変性や蝸牛神経の脱髄と共に報告されている。近年、MPZ 遺伝子変異による auditory neuropathy の病理学的な検討からも、ラセン神経節と蝸牛神経線維の顕著な減少、不完全な再髄鞘化、ほぼ正常に保たれた内毛細胞と外有毛細胞が明らかとなり、また聴覚機能の検査から蝸牛神経の減少による聴覚情報の入力減少が難聴の主たる病態であることが裏付けられた⁸⁾。

3. 治療・リハビリテーション

現在のところ、auditory neuropathy に対する根本的治療法は確立されておらず、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が主として行われている。Auditory neuropathy では最高語音明瞭度が通常の感音難聴と比較して著しく低下しているため、純音聴力検査により高度の聴覚障害が認められない場合でも、補聴器によるリハビリテーション効果が乏しい。また、一般的には auditory neuropathy による難聴では蝸牛神経が刺激に対して適正に反応できないため、人工内耳の効果も低いと考えられている。しかし OTOF 遺伝子変異による auditory neuropathy では障害部位が有毛細胞に限局され、蝸牛神経が保たれていることから、理論的には蝸牛神経を直接電極で刺激する人工内耳による治療が有効であると考えられ、実際に OTOF 遺伝子変異による auditory neuropathy 患者において人工内耳が実施され有効性が確認された⁴⁾⁹⁾。また AUNA1 座位に原因遺伝子が存在する常染色体優性遺伝家系においても、人工内耳による治療が有効であることが報告されている。

非症候群性 auditory neuropathy の 代表的な原因遺伝子

1. OTOF 遺伝子

OTOF 遺伝子は非症候群性 auditory neuropathy の原因遺伝子として初めて同定された遺伝子である。OTOF 遺伝子は、まず先天性の高度難聴を呈する非症候群性の常染色体劣性の難聴遺伝子として染色体上の座位 2p22-23 (DFNB9) が報告され、1999 年に細胞膜蛋白質 otoferlin をコードする遺伝子として同定された¹⁰⁾。OTOF 遺伝子は 48 エキソンより構成され、後半 29 エキソンからなる short form (1,230 アミノ酸残基)のほか、第 6, 31, 47 番エキソンについて、スプライスバリエーション(最長 1,997 アミノ酸残基)が存在する。遺伝子産物 otoferlin は C 末端の膜貫通部位と、3~6 か所の Ca²⁺ 結合ドメインである C2 領域をもつ細胞膜蛋白質であり、N 末端は細胞質中に存在する。

Otoferlin は内毛細胞の基底部に局在し、シナ

プス小胞の膜融合と放出に重要な役割を果たす。Ca²⁺結合性のC2領域が膜融合センサーとして働いていることから、この部位の異常と難聴との関連性が示唆され、実際に *in vitro* および培養細胞実験で、otoferlin がシナプス小胞の細胞膜融合に重要な syntaxin1 および SNAP25 と結合し、その親和性がCa²⁺により上昇することが示された⁷⁾。Otoferlin 欠損マウスは、ABR 測定により高度難聴を示すが DPOAE は正常であり auditory neuropathy の病態を呈した。そして、このマウスの内毛細胞はCa²⁺刺激による神経伝達物質放出能をほぼ消失しているが、第Ⅷ神経の機能は残存していた。Otoferlin 欠損マウスでは、内耳および内毛細胞のシナプス形態は正常であり、本遺伝子が内耳形態形成およびシナプス形成には必須でないことも明らかになっている。

米国の非症候群性常染色体劣性遺伝の65難聴家系 (auditory neuropathy 9家系を含む) での OTOF 遺伝子変異スクリーニングで、難聴と関連すると考えられる8か所の OTOF 遺伝子変異が auditory neuropathy の5家系を含む6家系で同定された。この中の I515T 変異の1家系では、通常は軽度難聴だが、発熱時に難聴が増悪し、解熱により聴力が軽度へと回復する温度感受性 auditory neuropathy であった。

スペインで発見された OTOF 遺伝子の Q829X 変異は、塩基置換により終止コドンが生じ、正常な蛋白質が産生されないナンセンス変異であるが、スペインの劣性遺伝の小児難聴の約3%がこの Q829X 変異を有する可能性があると考えられ、スペインで3番目に高頻度な難聴遺伝子変異であった¹¹⁾。その後、本遺伝子変異により内耳障害による感音難聴も発症しうることも明らかとなっている。今後、他の人種においても内耳性感音難聴および auditory neuropathy における OTOF 遺伝子変異の頻度と臨床的意義を解明していく必要があると考えられる。

2. Pejvakin 遺伝子

近年、2番目の非症候群性 auditory neuropathy

の原因遺伝子として pejvakin 遺伝子が報告された⁵⁾。本遺伝子はイランの高度難聴を示す常染色体劣性遺伝の2家系の解析で、染色体上の座位 DFNB59 (2q31.1-q31.3) に同定され、T54L、R183W の2種類のアミノ酸置換を起こす変異がそれぞれの家系で見つかった。Pejvakin 蛋白質は352アミノ酸残基からなり、DFNA5の原因遺伝子産物の gasdermin ファミリーと相同性をもつことが知られているが、現時点ではその機能は不明である。Pejvakin 蛋白質の局在はコルチ器と聴覚伝導路の一部の神経細胞体に同定されている。Pejvakin 遺伝子変異で OAE が消失する難聴の報告もあり、モロッコで見出された一家系では pejvakin 遺伝子の2番目エキソンへの一塩基挿入 (c. 113-114 insT) が終止コドンを生じ47アミノ酸残基の不完全な pejvakin 蛋白質を産生し、これが外毛細胞の機能を消失させると考えられた。また、pejvakin 遺伝子にナンセンス変異をもつ家系、そしてイランの家系と同じ R183W 変異を持つ家系でも OAE 消失が報告された。さらに pejvakin 遺伝子欠損の動物モデルでは、有毛細胞の形態は正常であるが OAE が消失する進行性難聴を呈した。以上の結果から、現時点では pejvakin 遺伝子は内耳障害と auditory neuropathy の両者に関わる遺伝子と考えられている。

症候群性 auditory neuropathy の 代表的遺伝疾患

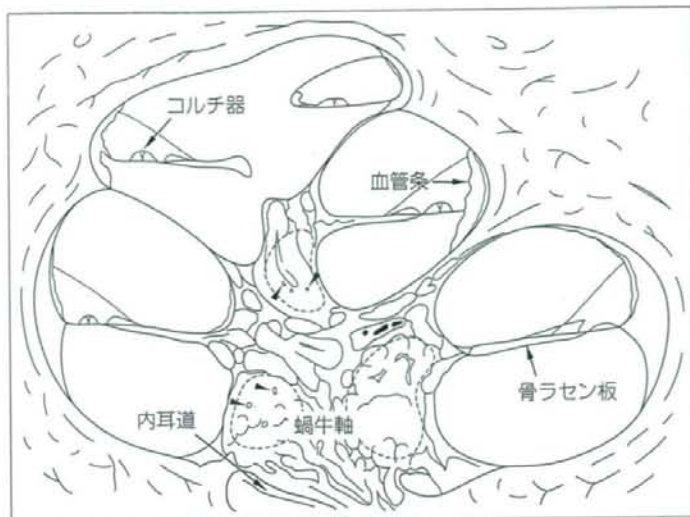
1. Charcot-Marie-Tooth 病

Charcot-Marie-Tooth 病は遺伝性の末梢神経疾患であり、末梢神経系のミエリン鞘を構成するシュワン細胞または神経細胞の機能障害により四肢遠位筋の萎縮と筋力低下、知覚異常などを特徴とする。本疾患は臨床的特徴や原因遺伝子などにより病型が分類されるが、以前よりその幾つかの病型において難聴を呈することが知られていた。そして近年、その中の幾つかの病型において auditory neuropathy による難聴が同定され、遺伝性の症候群性 auditory neuropathy として確立し

図 1.

Charcot-Marie-Tooth 病の auditory neuropathy の蝸牛の模式図⁹⁾

コルチ器は正常に保たれているが、蝸牛軸の Rosenthal 管(点線)内にはごく少数(約 5%)のラセン神経節細胞(矢頭)のみが残存する。骨ラセン板内および内耳道内の蝸牛神経線維も顕著に消失している



た。これまでに auditory neuropathy が報告された Charcot-Marie-Tooth 病の病型を以下に記す。

PMP22 遺伝子変異による Charcot-Marie-Tooth 病は CMT 1A と分類され、常染色体優性遺伝を示す。PMP22 遺伝子から産生される PMP22 蛋白質は、ミエリン鞘構成成分の約 5% を占める 4 回膜貫通部位をもつ細胞膜蛋白質である。PMP22 蛋白質の二番目膜貫通ドメインにあたる部位に、アミノ酸置換 A67P を生じる変異が検出された米国の CMT 1A 家系において、auditory neuropathy が同定されている¹²⁾。

MPZ 遺伝子変異による Charcot-Marie-Tooth 病は CMT 1B と分類され、常染色体優性遺伝である。MPZ 遺伝子から産生される MPZ 蛋白質はシュワン細胞特異的な細胞膜上の糖蛋白質であり、ミエリン鞘構成成分の約 50% を占める。MPZ 蛋白質は Myelin basic protein および PMP22 蛋白質と結合し、ミエリン鞘の形成に関わる。アミノ酸置換 Y145S を生じる変異が検出された米国の CMT 1B 家系において auditory neuropathy が同定されており、その難聴は 40 歳以後に発症する。病理学的検討では、ラセン神経節および蝸牛神経線維に高度な消失が認められたが、内有毛細胞と外有毛細胞はほぼ正常に保たれた⁸⁾(図 1)。

NDRG1 遺伝子変異による Charcot-Marie-Tooth 病は CMT 4D と分類され、常染色体劣性遺伝である¹³⁾。NDRG1 遺伝子はシュワン細胞で高発現し、増殖停止と細胞分化に関連すると予想

されている。ヨーロッパの多数の家系において NDRG1 遺伝子にナンセンス変異である R148X 変異が同定されており、その家系の難聴者において auditory neuropathy が診断されている。CMT 4D の 1 家系 39 例の検討では 25 例が難聴を訴え、発症は 13~26 歳であった。

国立病院機構東京医療センターにおける auditory neuropathy 遺伝子スクリーニング

国立病院機構東京医療センター臨床研究センター(感覚器センター)聴覚障害研究室では、原因不明の難聴に対する遺伝子スクリーニングの一環として、非症候群性 auditory neuropathy に対する OTOF 遺伝子変異のスクリーニングを実施している^{14)~16)}。OTOF 遺伝子変異では蝸牛神経機能が保存されており、auditory neuropathy に対する人工内耳の適応判断にも役立つ。国内の各医療施設からの検体送付による遺伝子スクリーニングも実施しているので、その場合は下記までご連絡を頂きたい。

〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1
国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
(感覚器センター)聴覚障害研究室 松永達雄
Tel(03)3411-0111 Fax(03)3412-9811
E-mail: matsunagatatsuo@kankakuki.go.jp
Home page: http://www.kankakuki.go.jp/lab_c-1.html

文 献

- 1) Kaga K, et al : Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol*, **25** : 233-238, 1996.
Summary 聴覚検査で蝸牛外有毛細胞が正常で蝸牛神経の異常を示し、遺伝性神経疾患などを伴わない難聴を auditory nerve disease とした。
- 2) Starr A, et al : Auditory neuropathy. *Brain*, **119** (Pt 3) : 741-753, 1996.
Summary 聴覚検査で蝸牛外有毛細胞が正常で蝸牛神経の異常を示し、その多くに遺伝性神経疾患を伴う難聴を auditory neuropathy とした。
- 3) Starr A, et al : The varieties of auditory neuropathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, **11** : 215-230, 2000.
- 4) Varga R, et al : Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet*, **40** : 45-50, 2003.
Summary OTOF 遺伝子変異は非症候群性常染色体劣性遺伝の auditory neuropathy の原因となる。
- 5) Delmaghani S, et al : Mutations in the gene encoding pejvakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy. *Nat Genet*, **38** : 770-778, 2006.
- 6) Boerkoel CF, et al : Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies : mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol*, **51** : 190-201, 2002.
- 7) Roux I, et al : Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse. *Cell*, **127** : 277-289, 2006.
- 8) Starr A, et al : Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145->Ser). *Brain*, **126** : 1604-1619, 2003.
Summary Charcot-Marie-Tooth 病の auditory neuropathy の難聴は蝸牛神経を介した入力減少によると考えられた。
- 9) Rouillon I, et al : Results of cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **70** : 689-696, 2006.
Summary OTOF 遺伝子変異による auditory neuropathy に対して人工内耳を行い良好な結果を得た。
- 10) Yasunaga S, et al : A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet*, **21** : 363-369, 1999.
- 11) Migliosi V, et al : Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. *J Med Genet*, **39** : 502-506, 2002.
- 12) Kovach MJ, et al : A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am J Hum Genet*, **64** : 1580-1593, 1999.
- 13) Kalaydjieva L, et al : N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet*, **67** : 47-58, 2000.
- 14) 松永達雄 : 難聴の遺伝相談と言語聴覚リハビリテーションへの応用. *Audiology Japan*, **49** : 339-345, 2006.
- 15) 松永達雄 : 先天性難聴と遺伝子スクリーニング. *医療*, **62** : 36-41, 2008.
- 16) 松永達雄ほか : 難聴の遺伝子検査. *神経内科*, **68** : 415-421, 2008.

難聴の遺伝

松永達雄

Tatsuo Matsunaga

小児内科 第40巻 第8号 別刷

(2008年8月)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)

難聴の遺伝

松永達雄*

Tatsuo Matsunaga

I. 小児難聴の医療と遺伝

先天性難聴は約 500~1000 人の出生に 1 人の頻度で発見される最も頻度の高い小児感覚器障害であり、その出生数あたりの罹患率から Down 症などと並ぶ頻度の高い先天性疾患である。原因としては遺伝が最も多く全体の約 50~70% である^{1~3)}。成長とともに難聴の原因における遺伝以外の要因の関与が増えるが、4 歳児の難聴においても 54% が遺伝性である。遺伝性難聴は永続性で、かつ大部分が両側性であるために、小児においては言語発達に重大な影響を及ぼす点で、中耳炎など自然経過あるいは治療により回復しうる難聴とは異なった対応と注意が必要である。先天性難聴の発見が遅れると言語発達に問題が生じ、学習や社会参加の障壁となる。一方で、難聴が早期に発見されて補聴器や人工内耳を用いた聴覚リハビリテーションと言語訓練が行われるときわめて高い言語発達が得られて、一般社会での活躍が可能となりうる⁴⁾。高度難聴の場合には、4 歳以前に言語聴覚リハビリテーションを開始することが必要であり、さらに 4 歳より 3 歳から、3 歳より 2 歳からと、早期に開始するほど効果が高い。このため現在は、先天性難聴の早期発見とリハビリテーションを促進するために、生後数日以内の新生児に行う新生児聴覚スクリーニングが、日本を含めた多くの先進国において普及が進んでいる。

* 国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科/感覚器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]

TEL 03-3411-0111 FAX 03-3412-9811

E-mail: matsunagatatsuo@kankakuki.go.jp

II. 遺伝性難聴の自然歴

遺伝性難聴の臨床像の特徴としては、①明らかな難聴の原因がなく（何らかの事象との関連を誤解している場合もあるので注意）、②両側性（奇形の場合は一側性もある）という点である。難聴の発見は、一般に高度難聴は早期に発見されるが、軽度~中等度難聴は気づきにくいいため発見が遅れる場合が多かった。しかし、新生児聴覚スクリーニングの普及に伴い軽度~中等度難聴の早期発見例が増えている。新生児期には聴力正常あるいは軽度難聴で、その後難聴が進行する場合は発見が遅れる。経過は原因によって異なり、不変、進行性、変動性などであり、自然軽快はない。難聴の程度や聴覚の特徴も原因遺伝子によってさまざまである。

III. 遺伝性難聴の分類

先天性の遺伝性難聴は、約 30% が難聴以外にも症状を伴う症候群性難聴であり、約 70% は難聴のみを症状とする非症候群性難聴である。非症候群性難聴の約 80% は常染色体劣性遺伝で、約 20% は常染色体優性遺伝、そしてごく一部が X 連鎖遺伝あるいはミトコンドリア遺伝である^{1~3)}。このように劣性遺伝は最も頻度が高いが、少子化の進んだ現在の日本では孤発例が多くなるために、遺伝性と気づかれぬ場合が多い。劣性遺伝の難聴はほとんどが先天性であり、高度である場合が多い。優性遺伝では、家系内の各世代に難聴者がいて、難聴は小児期あるいは若年成人期に発症して、進行性の場合が多い。ミトコンドリア遺伝では母

系の親類に難聴者が認められ、小児期あるいは若年成人期に発症して、進行性が多い。

IV. 難聴遺伝子と遺伝性難聴の病態

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⁵⁾。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。常染色体劣性遺伝では、GJB2 遺伝子の変異が、その約 1/3~1/2 と高頻度であり、次いで SLC26A4 の頻度が高い。SLC26A4 は症候群性難聴の Pendred 症候群の原因遺伝子でもあり、先天性難聴の 5~10% の原因と推測されている。

遺伝性難聴の大部分は、内耳にある蝸牛が障害されて生じる³⁾。このためほとんどの遺伝性の高度難聴児は人工内耳の適応となる。内耳において障害される部位は原因遺伝子によってさまざまであり、音刺激を受容する感覚細胞やその感覚毛、感覚細胞の働きを維持するための支持細胞、血管条、ラセン靭帯、蓋膜などの組織、さらには聴神経あるいはシナプスなどである。

V. 難聴の遺伝子検査

先天性難聴の遺伝子検査は、血液などより抽出するゲノム DNA を用いた低侵襲性の検査法であり、通常の聴覚検査では得られない難聴の経過の予測、予防、治療の選択、遺伝相談に関する情報が得られることから、診療における意義が高い。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、現在の聴覚検査では詳細な障害部位や病態を知ることができないために、多数の難聴遺伝子から特定の原因遺伝子を推測することは困難な場合が多

い。われわれの施設では、とくに頻度の高い遺伝子、あるいは臨床的特徴からある程度推測可能な遺伝子について、独自に開発した系統的遺伝子検査を行っている⁶⁾。これは各種聴覚検査 (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) の全シーケンス、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解析することで、原因遺伝子同定の効率を高めた方法である (図 1)。

VI. 難聴の遺伝診療の実際

現在、われわれの施設における遺伝診療の流れは、難聴診断が確定した後に、遺伝子検査の適応が考えられる症例に対して遺伝子検査前の遺伝相談を実施して、希望者に対して遺伝子検査を行い、結果を報告するとともに遺伝子検査後の遺伝相談、聴覚管理、リハビリテーションを行うという形式である (図 2)。他の診療所や病院からの紹介による難聴児の場合には、聴覚管理、リハビリテーションは紹介元で継続される場合も多い。

小児難聴では補聴器、人工内耳など、大きな効果を期待できるリハビリテーション方法があること、遺伝子検査により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となどより、難聴の遺伝子検査は国内においても親への説明や診療に活用されている^{7~10)}。

1. 原因の説明

難聴の原因が不明ということに納得できずに、多数の医療機関を受診して、同じ検査を不必要にくり返す場合も多い。原因を同定して説明することは、このような負担を回避することに効果がある。また、両親が難聴の原因を論理的に理解することで、聴覚リハビリテーションや言語訓練など

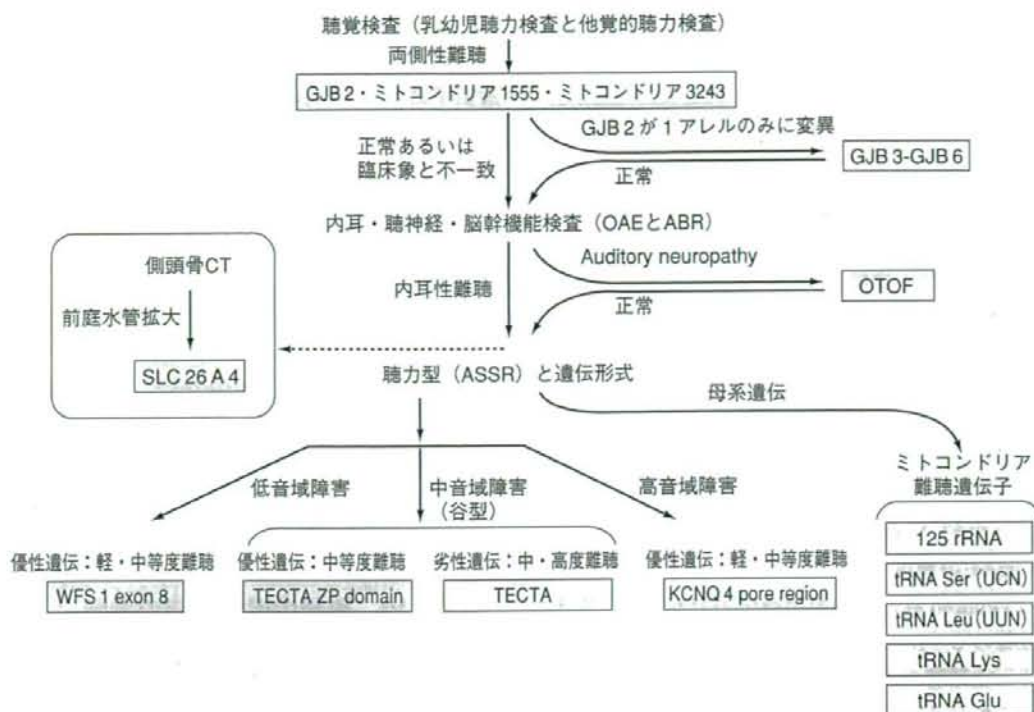


図 1 筆者の施設における難聴遺伝子検査 (松永⁶⁾ 2008 より一部改変)

0~4 歳での難聴発症者の遺伝子検査フローチャート (他の年齢層は、文献 6 を参照)。一般的な診察と検査結果がそろった時点で、遺伝以外の原因が除外された非症候群性難聴の患者に対して、本フローチャートに沿って検査する遺伝子を決定する。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 とミトコンドリア 3243 は、それぞれ A1555G および A3243G ミトコンドリア DNA 変異を示す。

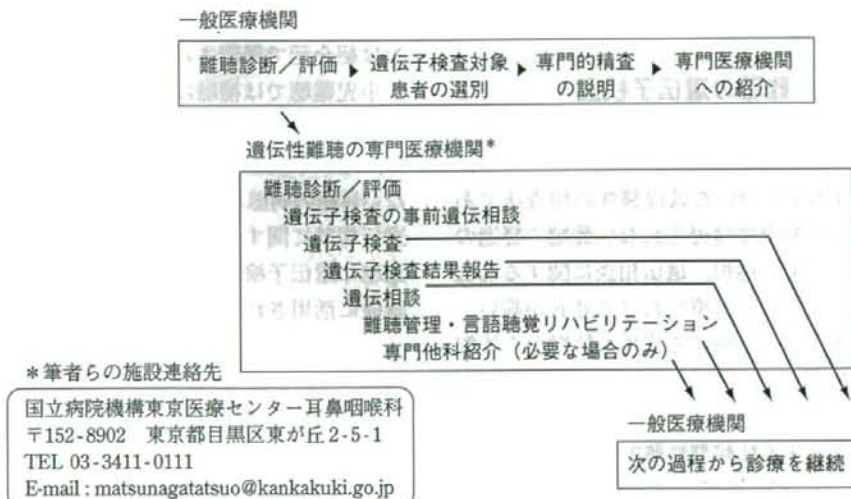


図 2 筆者の施設における難聴の遺伝診療の流れ (松永⁷⁾ 2006 より一部改変)

* 筆者らの施設連絡先

国立病院機構東京医療センター耳鼻咽喉科
〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1
TEL 03-3411-0111
E-mail : matsunagatsuo@kankakuki.go.jp

の現実的な対応に前向きに取り組みやすくなる。

2. 聴覚経過の予測

現在の聴力が、今後悪化するか、変動するか、変化しないかについて知ることは、定期的聴覚検査の計画に役立つとともに、難聴児の将来の生活設計を考えるために参考となる。

3. 難聴増悪の予防

特定の薬剤に対する耳毒性の感受性が高い場合などに、そのような薬剤の使用を避けることで、難聴の増悪を予防する（A1555G ミトコンドリア DNA 変異によるアミノグリコシド系薬剤に対する高い感受性など）。

4. 合併症の予防と早期発見

症候群性難聴の場合に、今後発症が予測される合併症（疾患）に対して定期健診などにより早期発見に努め、発見された場合には適切な医学的対応で合併症の進行を防ぐ。また、合併症に有効な日常生活習慣（食事など）があれば、それを実施して予防に努める（A3243G 変異による糖尿病の発症など）。

5. 治療法の選択

高度難聴では、遺伝子診断で内耳障害の遺伝子が同定されれば、人工内耳手術の適応が考えられる。

6. 再発危険率の説明

難聴児の両親が次に出産する子に難聴が生じる確率を知りたい場合に、よりの確に説明することができる。

7. 出生前診断の相談

技術的には出生前診断が可能であるが、非症候群性難聴に対しては倫理的見地から実施されない。重篤な合併症を伴う症候群性難聴に対しては、遺伝診療の専門医に紹介して、十分な相談のうえで方針を決めることになる。

VII. 難聴の遺伝に関する医療の現況と今後の発展

難聴の遺伝子検査の必要性、適応、意義、実施方法などの情報は、多くの医療機関でまだ十分普及していない状況にある。一方で、遺伝子に関する情報の一般社会への普及が近年急速に進んだこともあり、難聴の原因診断のために遺伝子検査を希望する難聴者あるいはその家族が増加している。現在、臨床検査会社が受注できる難聴の遺伝子検査はほとんどなく、限られた一部の研究施設において、研究の一環として実施されているのが現状である。このため患者が検査を希望する場合や遺伝子検査の必要が生じた場合には、そのような研究施設に連絡をとって実施される。筆者らの施設（国立病院機構東京医療センター感覚器センター）でも、国内の医療機関と連携して、検査適応、検査前および検査後のカウンセリングなども含めた打ち合わせをしながら、採血による検体の送付を受けて遺伝子診断を実施している。しかし、すべての医療機関が、遺伝子診断を行う研究施設との連携を確立しているわけではないため、現実には難聴の遺伝子診断が実施されない場合も多い。

遺伝性難聴が疑われて遺伝子検査を行っても原因を解明できない場合も多いが、この一つの理由は、検査可能な遺伝子ごく一部に限定されているためである¹⁾。解析する遺伝子の対象を増やせば同定できる可能性は高まるが、それに伴って費用、労力が増してしまう。このため、精度を落とさずに、経済的にかつ迅速に結果を出せる遺伝子検査技術の開発が望まれている。さらに、これまでの多数の難聴遺伝子の発見から、今後は個々の難聴の病態が明らかになり、それぞれの病態に基づいた根本的治療法が開発が期待されている。

文 献

- 1) Smith RJH, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 365: 879-890, 2005
- 2) Finsterer J, Fellingner J: Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. *Int J Pediatr Otorhi* 69: 621-647, 2005
- 3) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—

- a silent revolution. N Engl J Med 354 : 2151-2164, 2006
- 4) Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, et al : Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment. N Engl J Med 354 : 2131-2141, 2006
 - 5) 松永達雄 : 難聴遺伝子研究の現況と展望. 医療 58 : 510-514, 2004
 - 6) 松永達雄, 幸池浩子, 務台英樹 : 難聴の遺伝子検査. 神経内科 68 : 415-421, 2008
 - 7) 松永達雄 : 難聴の遺伝相談とその言語聴覚リハビリテーションへの応用. Audiology Japan 49 : 339-345, 2006
 - 8) 八島隆敏 : 遺伝カウンセリング, 喜多村健編 : 内耳病態の解明と展開—分子遺伝学の立場より, 善光堂印刷所, 東京, pp160-164, 2006
 - 9) 宇佐美真一 : 難聴の原因と遺伝子診断. 宇佐美真一編 : きこえと遺伝子—難聴の遺伝子診断と遺伝カウンセリング, 金原出版, 東京, pp7-8, 2006
 - 10) 松永達雄 : 先天性難聴と遺伝子スクリーニング. 医療 62 : 104-108, 2008
 - 11) Kochlar A, Hildebrand MS, Smith RJH : Clinical aspects of hereditary hearing loss. Genet Med 9 : 393-408, 2007

「小児内科」投稿規定

- 本誌は小児内科に関連する原稿で症例報告に限ります。他誌に発表されたもの、または投稿中のものは御遠慮下さい。
- 原稿の採否は編集委員会におまかせ下さい。また編集方針に従って原稿の加筆、削除などをお願いすることがあります。
- 筆者校正は原則として1回行います。共著の場合は校正者を指定して下さい。
- 原稿送付の際、原稿(図・表・写真含む)のコピーを1通同封して下さい。
- 原稿枚数について
症例 15枚以内、図・表 6点以内
超過分につきましては実費をいただきます。
- 図・写真・表について
1. 図、写真、表は本文中に貼り付けしないで、必ず1枚ずつ別紙に貼り付けて下さい。
2. 写真については手札以上の鮮明なものをお願いします。写真も図として番号を付けて下さい。
3. 原色刷をご希望の場合は実費をいただきます。
- 執筆について
1. 原稿用紙は400字詰横書きのものを使用して下さい。
2. 楷書、新かなづかいで、句読点は正確に付けてお書き下さい。
3. 外国語、外国人名、地名、薬品名は原語のまま用い、タイプまたは活字体でお願いします。また固有名詞以外は小文字にして下さい。一

般に日本語化しているものは、片かなにして下さい。

4. 度量衡の単位は mm, cm, m, ml, dl, l, μ g, mg, g, kg, °C などと記して下さい。
 5. 論文中たびたび繰り返される語は略語を用いて結構ですが、初出の際は正式の語を用いて“以下…と略”と断って下さい。
 6. ワードプロセッサによる原稿は、20字×20行に印字して下さい。
- 文献について
1. 文献は主要なもののみ20点以内に限ります。
2. 著者3名以上の場合には、“…、他” “…、et al”として下さい。
3. 文献の引用番号は本文の引用順とし、本文中の引用箇所には必ず右肩に番号をお付け下さい。
 - 器械・薬剤論文につきましては、特別有料掲載制度をご利用下さい。
 - 別刷について
1. 掲載論文には別刷30部および掲載誌1部を無料進呈いたします。
2. それ以上の別刷をご入用の場合は、50部単位でお申し込み下さい。
 - 原稿送付先
簡易書留郵便でお送り下さい。
〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目35-4
(株)東京医学社「小児内科」編集部
TEL 03-3811-4119 (代表)

小児難聴の遺伝子診断の実際

松 永 達 雄

(国立病院機構東京医療センター感覚器センター)

小児難聴の遺伝子診断の実際

松 永 達 雄 (国立病院機構東京医療センター感覚器センター)

小児難聴と遺伝の関係は深く、言語コミュニケーションの発達に問題が生じる先天性難聴の半数以上が遺伝的要因によることが知られています。また、小児難聴の遺伝子診断が、どのように難聴診断、治療、予防、遺伝カウンセリング等に活用されて役立つかについては、既に論文、書籍などで多数報告されており、臨床の場に定着しつつあります。近年はインターネットなどにより遺伝に関する情報の一般への普及が進んだこともあり、難聴児の両親から遺伝的原因の精査を要望される機会も増えてきました。

小児難聴の原因となる遺伝子は数百あると考えられています。また、それぞれの遺伝子の解析には様々な方法が用いられており、遺伝子診断をどのように進めるかにも様々な考え方があります。このため現在、遺伝子解析を行う施設ではそれぞれの施設で、研究者の目的や特徴に応じた方法で解析が行われており、施設ごとに内容や手順が異なっています。このような多様性が幅広い遺伝子解析を可能にしているのですが、一方で遺伝子解析に関わる人以外には、遺伝子診断をどのように進めるのが良いかがわかりづらいのも事実です。そこで、難聴児の主治医が実際に遺伝子診断を進める際に知っておくと役立つ情報を以下に記しました。

まず難聴児の臨床的特徴によって、それぞれ適する遺伝子解析の方法が異なります。このため難聴児の臨床的特徴に適した遺伝子解析の方法を選ぶことが、原因同定の可能性を高めることにつながります。また、難聴児から得た貴重なDNAですので、一つの施設で遺伝子解析し

て原因が解明できなくてもあきらめないで、別の施設で別の方法で原因が同定できないか検討する意義は十分にあると思います。各遺伝子解析施設で解析対象としている難聴遺伝子は異なるので、実際に解析している遺伝子の種類を知ることが大切です。頻度の高い難聴遺伝子が多く調べられていれば、原因遺伝子を同定できる確率が高まります。また難聴児の臨床的特徴から原因遺伝子がある程度推測できる時は、その遺伝子を調べる必要があります。

次に、各遺伝子をどこまで解析するかも重要です。遺伝子の全塩基配列を隅々まで解析するのか、それとも一部だけなのかで、同定できる確率が大きく異なる場合もあります。例えば、遺伝子の中の特定の部位の変異が高頻度に生じる場合には、その部位を集中的に調べることで原因を効率よく同定できますが、変異の分布に偏りがない場合には、遺伝子全体を隅々まで調べる必要があります。遺伝子によっては家系ごとに変異が異なり、そのような遺伝子では一部だけの解析では不適当です。どの遺伝子をどこまで調べるかを解析施設に聞くことで、ある程度原因を同定できる可能性を予測できます。尚、難聴者が家系内に多数いるような場合には臨床的特徴から原因を推測できなくても、多数の親類の協力が得られる場合には、連鎖解析という方法で原因遺伝子がある程度予測できる場合があります。

費用に関しては、研究を目的とした遺伝子解析では無料の場合が大部分ですが、診療を目的とした遺伝子解析(遺伝子検査)では通常は有

診療メモ

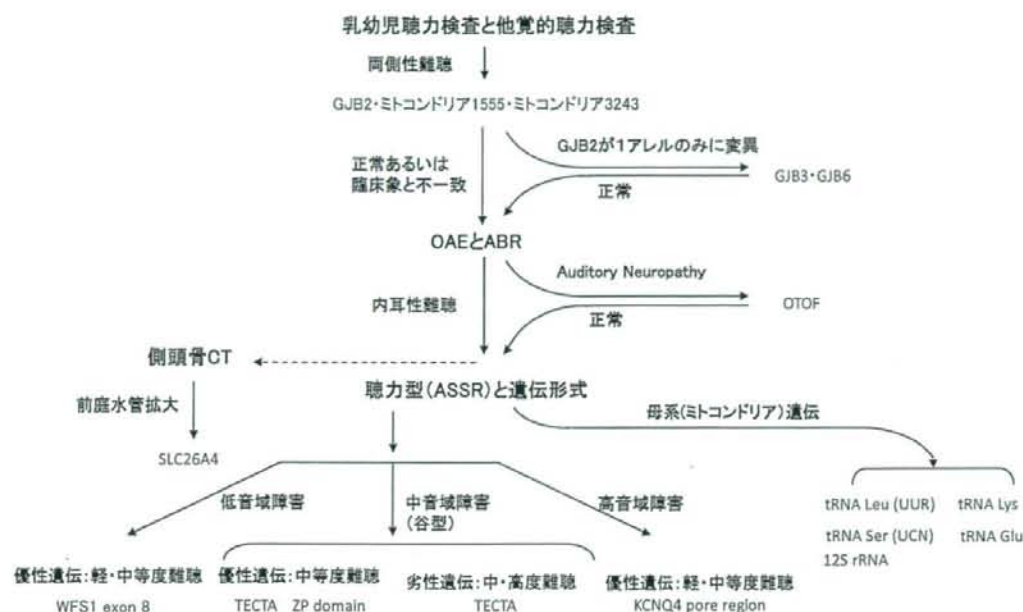


図1 難聴児の遺伝子解析アルゴリズム (神経内科 68(5): 415-421, 2008より引用一部改変)
一般的な診察と検査が終了し、遺伝以外の原因が除外された非症候群性難聴に対して、遺伝子解析が年齢層別アルゴリズムに沿って行われる。本図は0-4才で発症した難聴児用。

料です。解析に要する期間に関しては、調べる遺伝子の種類、方法、順序などによって大きく異なるため、事前に解析施設に確認することが望まれます。遺伝子診断に活用するためには、数か月以内に結果を得られるべきと思います。難聴遺伝子は毎年知見が更新されており、解析技術も毎年のように進歩があり、研究計画にも逐次変更があるため、各施設の解析内容も変化します。このため遺伝子診断を行おうとする時点で、解析施設に状況を確認するのが望ましいと思います。

遺伝子解析は遺伝子という生涯変化しない個人の重要な情報を扱い、その情報は血縁者で一部共有されており、影響が個人に留まらないため、慎重な対応が必要とされます。このため、診療を目的とした遺伝学的検査の施行には、遺伝医療関連10学会による「遺伝学的検査に関

するガイドライン」が2003年に作成され、研究を目的とした遺伝子解析の施行には、文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が2001年に作成されています。診療において実施され、解析結果が提供者及びその血縁者の診療に直接生かされることが医学的に確立されている遺伝子解析は医療として、研究とは区別されます。しかし実際は、明確な区別を設けることは必ずしも容易ではありません。

筆者の所属する国立病院機構東京医療センター感覚器センター聴覚障害研究室(連絡先: 03-3411-0111, matsunagatatsuo@kankakuki.go.jp)では、現時点では研究として難聴の遺伝子解析を行い、その結果を遺伝子診断に活用するという方針を取っています。その理由は、一部の難聴遺伝子では診療への活用が確立して

診療メモ

いる変異が多数ありますが、まだ多くの難聴遺伝子では診療への活用が確立していない変異や未知の変異が多数あるためです。実際に GJB2 遺伝子のように小さく、極めて多数の難聴者で解析がされてきた遺伝子においても、新規変異が今でも時々見つかり、これに対しては追加の検討を行って病的意義を判定する必要が生じます。他の医療施設から難聴者の検体を送ってもらい遺伝子解析を行う場合には、各施設の責任医師あるいは主治医と共同研究の打ち合わせを行い、倫理委員会の審査、承認、説明文書と同意書を用いたインフォームド・コンセントを得て実施しています。遺伝カウンセリングも必須ですので、遺伝医学に関する十分な知識を有し、遺伝カウンセリングに習熟した医師あるい

は医療従事者の協力を得て行えるように準備を整えます。当施設の小児難聴の遺伝子解析のアルゴリズムの一部（4才以下発症の難聴児用）を図1に示しました。詳細は最近の総説を参照下さい（神経内科 68(5): 415-421, 2008）。

近年の遺伝子に関する科学と医学の進歩は著しく、今後、難聴の遺伝子診断の活用はますます広がると思われます。本稿が小児難聴の診療に少しでも役立てば幸いです。

別刷請求先：

〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1
国立病院機構東京医療センター感覚器センター
聴覚障害研究室/耳鼻咽喉科 松永達雄

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

内山 勉 伊集院亮子 徳光 裕子

音声言語医学 Vol. 49, No. 3 別刷

(2008年7月20日発行)

原 著

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

内山 勉 伊集院亮子 徳光 裕子

要 約: 聴覚活用による早期療育を受けた難聴児 101 人の 6 歳時点での WPPSI 知能診断検査結果について検討を行った。難聴児はいずれも知的には正常範囲(動作性 IQ 90 以上)で、聴力は 43~135 dB の範囲であった。

言語性下位検査の分析では、「類似」の評価点が有意に高く、「理解」の評価点が有意に低かった。また、言語性 IQ が 70 以上の難聴児では、「知識」の評価点も有意に高かった。以上の結果から「類似」は難聴児にとって得意な課題であり、「理解」は不得意な課題であり、さらに言語性 IQ 70 以上の難聴児では「知識」は得意な課題であると結論できる。

動作性下位検査の分析では、難聴児にとって「迷路」は応答しやすい課題であり、「動物の家、絵画完成」は個々の難聴児の能力差が出現しやすい課題であることが示された。

これらの知見は、難聴児の WPPSI 検査結果を解釈、判定するために有用であると思われる。

索引用語: 難聴児, 早期療育, 聴覚口話・聴覚言語法, WPPSI 知能診断検査, 下位検査プロフィール

Characteristics of WPPSI Intelligence Test Profiles of Hearing-Impaired Children

Tsutomu Uchiyama, Ryoko Ijuin and Hiroko Tokumitsu

Abstract: We analyzed the WPPSI intelligence test data of 101 hearing-impaired children aged 6 who had been educated through an auditory-oral and auditory-verbal educational method. These children had normal intelligence (performance IQ ≥ 90) and their hearing loss ranged from 43 dB through 135 dB.

Our statistical analysis of the data of the Verbal subtests showed that the average score of Similarities, one of the five Verbal subtests, was significantly higher than the average scores of the other Verbal subtests, Information, Arithmetic, Vocabulary and Comprehension; that the average score of Comprehension was significantly lower than the average scores of the other Verbal subtests; and that the average score of Information of the hearing-impaired children with verbal IQs of 70 or above was significantly higher than the average scores of Vocabulary and Comprehension. These results lead to the conclusion that hearing-impaired children are good at Similarities and weak at Comprehension, and that hearing-impaired children with verbal IQs of 70 or above are good at Information.