

3. 特性テスト・プログラム作成システム

1. 2. だけで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步のところにある。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用して療育を開始し、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100 dB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の平均値で見ると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⁸⁾。

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, 就学後ろう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1~2 msec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。

補聴器装用下で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氣的聴覚反応—Electroaudiometerを用いて。Otolology 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

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, 伊集院光子, 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 No.5, 東京, 2006

好評「傷の正しい治し方」シリーズ、第3弾刊行成る!!

傷の正しい治し方 PART 3

ラップ療法による新しい熱傷、皮膚科治療

医療法人三和会東鷲宮病院副院長 水原章浩 著



著者はこれまでに傷の正しい治し方として、①傷には消毒しない、②水道水で洗浄する、③乾かさないように被覆材で覆う(ガーゼは絶対に使わない)という「創傷治療の3原則」を提唱してきた(『傷の正しい治し方—創傷から褥瘡のラップ療法—』『傷の正しい治し方 Part 2—そこが知りたいラップ療法実践編—』共に金原出版)。

熱傷、皮膚科疾患から生じる様々な傷やびらんも同じ「傷」なので、当然この原則に従って治療を行ったところ、どの教科書にも載っていない、早くよくなってそして痛くない「新しい熱傷、皮膚科治療」だと確信するに至った。従来の常識をくつがえす新しい治療をまとめた『傷の正しい治し方 Part 3—ラップ療法による新しい熱傷、皮膚科治療』を世におくる。

ISBN978-4-307-20227-5 B5判 106頁 233図(オールカラー) 定価3,045円(本体2,900円+税5%)

おもな内容

熱傷編 過去の常識をくつがえす新しい熱傷治療

「創傷治療の3原則」の復習 / I度熱傷 / II度熱傷の処置—熱傷のラップ療法— / 水疱の処置は? / 軟膏は? / III度熱傷 / 抗菌薬は? / 広範囲の熱傷は? / Column 採皮部の処置に関して / ラップと従来の被覆材の使い分け / なぜこの治療法で熱傷が治るのか? / ラップ療法による熱傷治療の問題点と対策 / 治療成績は? / 熱傷のラップ療法の特長

皮膚科編 従来の皮膚科治療の常識をくつがえす新しい治療

ひび割れ / 皮膚乾燥による掻痒症 / 帯状疱疹 / アトピー / 胃ろう漏れによる皮膚びらんに対する持続陰圧吸引療法(当院独自) / 褥瘡創面へのステロイド軟膏の使用 / 過剰肉芽に対するステロイド軟膏の有用性 / なぜステロイド軟膏が効いたのか? 2006・11

金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 電話03-3811-7184(営業部直通) FAX 03-3813-0288
振替00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

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聞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(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(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。頭皮下に手術で埋設させる受信-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。

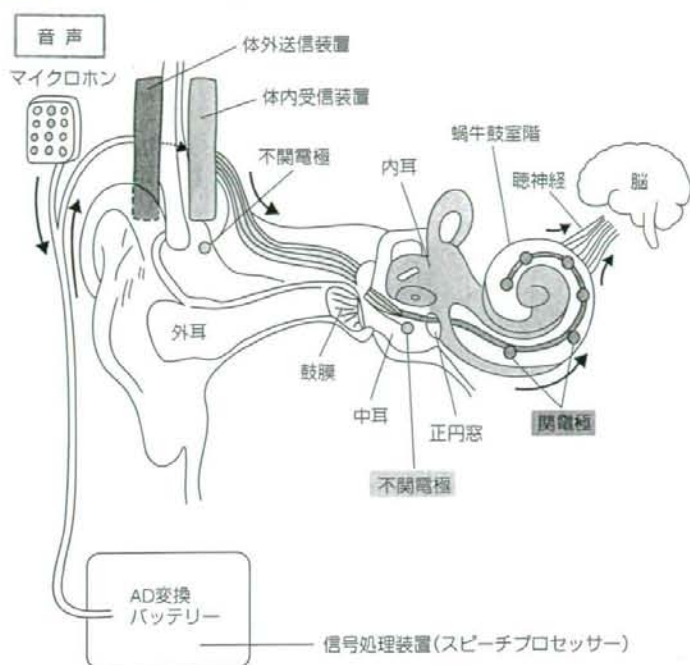
(3) 特性テスト・プログラム作成システム

これは、スピーチプロセッサ・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てその都度再調整し、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聞こえるわけではない。後に述べる音入り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聞こえる」とか「宇宙人が話しているように聞こえる」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

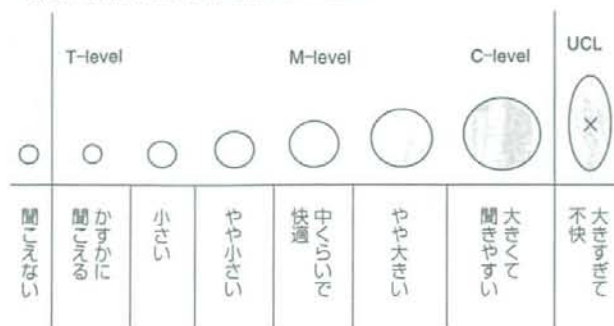
人工内耳システムの変遷は日進月歩であり、機器の種類やマッピング用診断システムやソフトウェアの改良・更新が頻回になされる。機種が違っていても人工内耳の基本原理やマッピング手順に大差はないが、機器の作動原理や操作方法が異なる。マッピング技術は対象者の聴覚に反映されるため、STは機器の操作に習熟するだけではなく、個々の患者の訴えに耳を傾け、機器の作動原理との整合性や矛盾を解明しながらマッピングする力量が求められる。

(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

図2 マッピング用のラウンドネススケールの例

・聞こえる音の大きさを指で指してください



- ・最小可聴閾値(Threshold Level : T-level)
- ・最大快適レベル(Maximum Comfortable Level : M-level)
- ・快適レベル(Comfortable Level : C-level)
- ・不快レベル(Uncomfortable Level : UCL)

ングを行うことは難しいが、できるだけ諸要因を考えながら最良のマップ作成を追求する姿勢が大切である。装用者からの主なクレームとして、音量は適量だが音質や明瞭度が悪い、音質が不自然、などがあげられる。

(3) 聴覚活用訓練

人工内耳においては、マッピングの調整が適切であれば、オーディオグラムにおける全周波数帯域で約30～40dBの入力は補償される。しかし、音声は知覚できても聴覚的理解が直ちに可能になるわけではない。人工内耳による環境音や音声や音楽の聴取訓練が必要となる。

音声言語の聴覚的理解は、大脳の聴覚中枢と言語中枢において音韻・韻律、語彙、意味、統語情報などが処理され、さらに聴覚的認知が記憶力、意欲、そして状況判断処理などの高次機能と統合されることによって可能になる。そのためには患者に対して分析的な訓練や統合的な訓練が必要である。成人は言語機能が正常であるため、雑多な情報のなかから情報を選択的に音の分析と統合をするトップダウン処理機構を活用しやすい。逆に小児ではボトムアップ処理機構を活用することになる。

(4) 読話訓練

人工内耳導入当初は読話訓練が必須であったが、近年は人工内耳のみでも受聴明瞭度が高く、読話の訓練は不要だと主張する人も少なくない。

しかし、人工内耳だけで音声理解できるのは静かな場所で集中して聴く場合であり、日常生活上では背景雑音の影響で聴取は顕著に劣化する。日常のコミュニケーションでは読話の併用が自然に必要となり疲労度も少なく、語音の受聴明瞭度も高くなる。

(5) 評価・診断

主な評価内容としては、①コミュニケーション行動(発信・受信の方法、意欲、会話の疎通性、コミュニケーションスキルの使用度など)、②聴覚機能の活用評価、③視覚的情報の活用評価、④言語検査、⑤心理学的検査などがあげられるが、それぞれ必要に応じて行う。また、評価結果を分析し、訓練目標や内容の再設定に生かせるように訓練にあたっては段階的な訓練プログラムを作成してすすめる。

おわりに

人工内耳の医療はSTによる術前の評価と術後の長期の聴覚リハと心のケアがあって初めて成り立つことを強調したい。

文献

- 1) 加我君孝・他: 人工内耳と聴覚脳幹インプラント. 神経内科 68 : 442-449, 2008.
- 2) 城間将江: 成人の人工内耳の音入れとリハビリテーション. JOHNS 20 : 84-90, 2004.

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、遺伝性と気づかれない例も多い。

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ない。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 KOUJKE, 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*, *12S rRNA*, *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、原因を知ることで心理的に前向きにリハビリテーションに取り組みやすい。

2) 聴覚管理：原因によっては難聴の程度やオーディオグラムの特徴、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っている。

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か、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

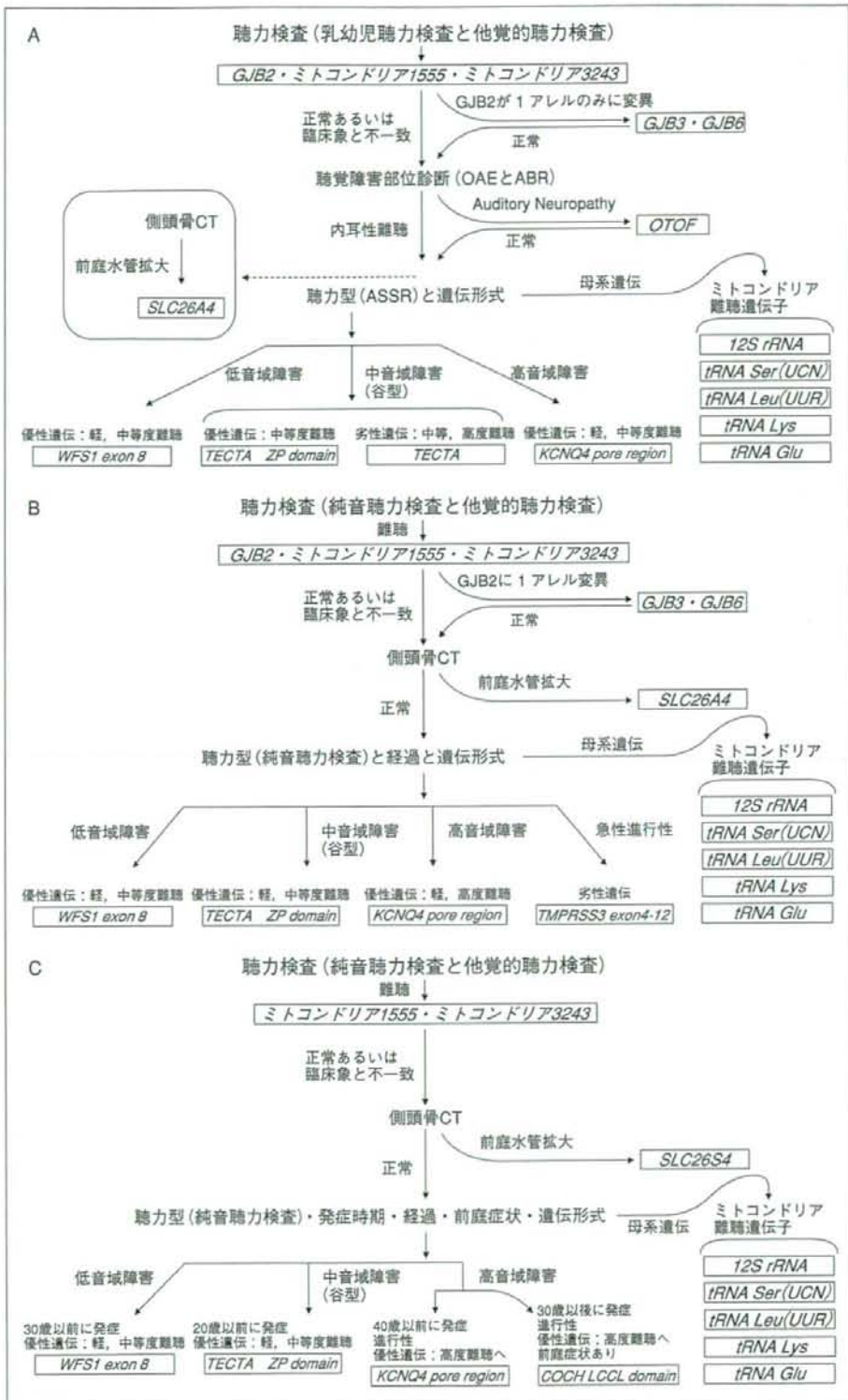


図 1

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 α_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リン酸化によるATP産生のものであり、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¹⁾³⁾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。老人性難聴は含めない。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条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。*EYAI*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*, *VLGR1*, *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 α_5 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 α_3 鎖あるいは α_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

tRNA^{Leu} (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。tRNA^{Lys}のA8296G変異, tRNA^{Glu} 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

- 1) Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening — a silent revolution. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2151-64.
- 2) Willems PJ. Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1101-9.
- 3) Kochlar A, Hildebrand MS, Smith RJH. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med* 2007 ; 9 : 393-408.
- 4) 松永達雄. 難聴遺伝子研究の現況と展望. *医療* 2004 ; 58 : 510-4.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 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* 2006 ; 49 : 339-45.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, et al. Deafness due to A1555G mitochondrial mutation without use of aminoglycoside. *Laryngoscope* 2004 ; 114 : 1085-91.
- 11) 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.
- 12) Finsterer J, Fellinger J. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. *Int J Pediatr Otorhi* 2005 ; 69 : 621-47.
- 13) 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

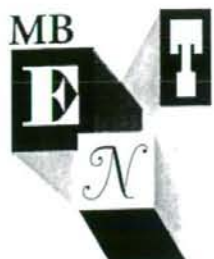
Monthly Book
ENTONI
エントーニ

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 AUNA1 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 は弧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)のほかに、第 6、31、47 番エキソンについて、スプライズバリエーション(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

ブ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して、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、T54I、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番目エク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