

表3 遺伝医学関連10学会「遺伝学的検査に関するガイドライン」(2003年8月)

(日本遺伝カウンセリング学会, 日本遺伝子診療学会, 日本産科婦人科学会, 日本小児遺伝学会, 日本人類遺伝学会, 日本先天異常学会, 日本先天代謝異常学会, 日本マスキング学会, 日本臨床検査医学会 (以上五十音順), 家族性腫瘍研究会)

(<http://jshg.jp> を開き, [参考資料] へ)

(以下抜粋)

II. 遺伝学的検査の実施

1. 遺伝学的検査は臨床的および遺伝医学的に有用と考えられる場合に考慮され、総合的な臨床遺伝医療の中で行われるべきである。
- (1) 遺伝学的検査を行う医療機関においては、遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療を行う体制が用意されていなければならない。

IV. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング

1. 遺伝学的検査は、十分な遺伝カウンセリングを行った後に実施する。
2. 遺伝カウンセリングは、十分な遺伝医学的知識・経験をもち、遺伝カウンセリングに習熟した臨床遺伝専門医などにより被検者の心理状態を常に把握しながら行われるべきである。遺伝カウンセリング担当者は、必要に応じて、精神科医、臨床心理専門職、遺伝看護師、ソーシャルワーカーなどの協力を求め、チームで行うことが望ましい。
3. 遺伝カウンセリング担当者はできる限り、正確で最新の関連情報を被検者に提供するように努めなければならない。これには疾患の頻度、自然歴、再発率 (遺伝的予後)、さらに保因者検査、出生前検査、発症前検査、陽性検査などの遺伝学的検査の意味についての情報が含まれる。遺伝カウンセリング担当者は、遺伝性疾患が、同一疾患であっても、その遺伝子変異、臨床像、予後、治療効果などにおいて異質性に富むことが多いことについて、十分留意しなければならない。
4. 遺伝カウンセリング担当者は被検者が理解できる平易な言葉を用い、被検者が十分理解していることを常に確認しながら遺伝カウンセリングを進めるべきである。被検者の依頼がある場合、又はその必要があると判断される場合は、被検者以外の人物の同席を考慮する。
5. 遺伝カウンセリングの内容は、一般診療録とは別の遺伝カウンセリング記録簿に記載し、一定期間保存する。
6. 被検者が望んだ場合、被検者が自由意思で決定できるように、遺伝カウンセリングは継続して行われなければならない。また必要に応じて、臨床心理的、社会的支援を含めた、医療・福祉面での対応について、情報が与えられるべきである。
7. 遺伝学的診断結果が、担当医師によって、被検者の血縁者にも開示されるような場合には、臨床遺伝専門医の紹介など、その血縁者が遺伝カウンセリングを受けられるように配慮する。
8. 遺伝カウンセリングは、遺伝学的検査の実施後も、必要に応じて行われるべきである。

2), 診療における遺伝学的検査については、遺伝医学関連10学会が作成した「遺伝学的検査に関するガイドライン (2003年8月公表)」(表3)等を参考とすべきであることが記載されている。この2つの指針の中でも遺伝カウンセリングの重要性が強調されており、今後遺伝子診断が日常診療で一般化されるにつれ、それに伴う遺伝カウンセリングの充実が求められている。

難聴の遺伝カウンセリングの体制:

耳鼻咽喉科医と臨床遺伝専門医との連携の重要性

遺伝学的検査と遺伝カウンセリングは「車の両輪」であり、それらを一連の医療として考えるべきであり、難聴の遺伝子診断に際しても前述のように厚生労働省の指針や遺伝医学関連学会のガイドラインに沿った医療が求められている。

遺伝カウンセリングに際しては、幅広い遺伝医学の知識を身に付け、遺伝情報の特殊性と倫理的問題を理解し、

心理的・精神的・社会的サポートが可能となるような診療体制をとることが望まれている。臨床遺伝専門医は診療科からのコンサルテーションに応じ、適切な遺伝医療を実行するとともに、各医療機関において発生することが予想される遺伝・遺伝子に関連した問題の解決を担う資格を有する医師であり、2008年現在全国に616名が登録されている (<http://jshg.jp>)。臨床遺伝専門医として登録されている耳鼻咽喉科医は3名のみであり、現状では難聴の遺伝カウンセリングに際しては耳鼻咽喉科医と臨床遺伝専門医の連携が重要となる。耳鼻咽喉科医の立場からは倫理的な側面や遺伝に関する一般的な補足を臨床遺伝専門医にしてもらうことが有用である場合が多い。逆に難聴患者の場合、難聴そのものに関する説明を希望するケースが多く難聴の原因遺伝子の働き、今後の難聴の予後、治療法などに関する説明は耳鼻咽喉科医の方が適していることが多い。また難聴患者の場合、聴覚検査、補聴器適合などですでに耳鼻咽喉科に通院している場合

が多く、耳鼻咽喉科の主治医と信頼関係ができていた場合が多い。とくにそのようなケースでは初対面あるいはそれに近い臨床遺伝専門医が単独で遺伝カウンセリングを行うよりも、信頼関係ができていて、なおかつ今後も難聴で経過をみていく耳鼻咽喉科医が遺伝カウンセリングにぜひかかわるべきであると考えている。臨床遺伝専門医に任せるといったスタンスではなく、可能であれば同じ席で説明するという形が良いと考えている。いずれにしても検査結果が同じであっても、それぞれの患者、クライアントの希望する内容、家族構成、理解度、先入観などに応じてケースバイケースで最適な説明を組み立てるようにするのが望ましい。

信州大学医学部附属病院では全国に先駆け「遺伝子診療部」が設けられ、各診療科と連携して遺伝子診療に取り組んでいる (<http://genetopia.md.shinshu-u.ac.jp/index.htm>)。従来、わが国においては遺伝子診療のシステム作りがきわめて遅れていることが指摘されていたが、2000年4月に文部科学省に正式に認められた信州大学をはじめとして、大学病院などの特定機能病院で遺伝子診療部の組織作りが進められ、2008年現在、全国60以上の施設で遺伝子診療にかかわる専門部門が立ち上がり各診療科と連携して遺伝医療が行われている（施設に関しては臨床遺伝専門医制度のホームページ <http://bjmg.org/about/index.html> 参照）。

信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科では難聴に関連した最新の遺伝子情報を適切に患者にフィードバックさせるために「難聴遺伝子診療外来」を設け、遺伝子診断を行った家系に対して耳鼻咽喉科医と遺伝子診療部の臨床遺伝専門医が連携して遺伝カウンセリングを行っている。

遺伝カウンセリングの実態

従来、遺伝カウンセリングという言葉からは「遺伝相談」という言葉に代表されるように結婚や出産に際しての再発率に関する相談というイメージが強かった。遺伝学的検査のなかった時代の遺伝カウンセリングにおいては経験に基づく再発率の説明が中心であったが、最近では原因遺伝子が明らかになり患者に対して遺伝学的検査の結果に基づくより正確な情報提供が可能になってきた。患者・クライアントがどのような経緯や目的で受診したかによって臨床遺伝専門医が主体になるか耳鼻咽喉科医が主体になるかが異なるのでケースに応じた説明が求め

られるようになってきた。

現在は難聴の原因検索目的で耳鼻咽喉科を受診し遺伝子診断が行われるケースがしだいに増え、それに伴い遺伝カウンセリング（結果説明）を行う際に病態の説明（難聴がなぜ起こるかの説明：内耳の働きにどのようにかかわっているか）、予後の説明（進行性の有無）、随伴症状の有無、治療法の選択（補聴器にするか人工内耳を含めて考慮するか）、予防について、次子が難聴になる確率とその対応策（早期発見）、といった説明が可能になってきておりそれらの説明に際して耳鼻咽喉科医が重要な役割を担うようになってきている。一方、遺伝や遺伝子に関する一般的な事柄（遺伝が責任論にならないように）、遺伝形式の説明、再発率、保因者の意味などは臨床遺伝専門医の得意とする分野であり、多くの遺伝カウンセリング症例の経験に基づき耳鼻咽喉科医からの説明とときにはオーバーラップしながら相補的な説明を行うと患者がより理解しやすくなることが多い。

遺伝カウンセリングの基本理念

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人（クライアント）に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、医学的判断に基づき適切な情報を提供し、支援する医療行為である。遺伝カウンセリングにおいてはクライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関係に基づき、さまざまなコミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる。遺伝カウンセリングは決して一方的な遺伝医学的情報提供だけではないことに留意すべきである。個人の意思を尊重する、情報提供は一方的にならないように支援することが重要である。

遺伝カウンセリングの際の基本的な注意点

(1) 遺伝に関する偏見がないかどうか注意する

わが国では「遺伝」という言葉に対しネガティブなイメージを持っていることがアンケート調査などでも明らかになっている。これは文化的な背景や遺伝学教育の不足によることが指摘されているが、遺伝の問題に関し多くの誤解と偏見が存在するのが現状である。一方科学的にはヒトゲノム解析の進歩により、ほとんどすべての疾患には遺伝子がかかわっていることが明らかになってきているのは周知の科学的事実である。

多くの一般人は遺伝病は遺伝する病気であり、家族・親戚にそのような人がいなければ、自分は関係ないと思っている人が多い、しかし、これは大きな誤りである。「遺伝」は親の形質が子に伝わる現象をいうが、「遺伝病」とは決して遺伝する病気のことだけをいうのではなく、「遺伝」という現象を担っているもの、すなわち遺伝子や染色体がその発症に関係している病気のことをいうのである。まず説明では高血圧、糖尿病、アレルギー、癌などほとんどすべての疾患と遺伝子が関連しているということを説明し、誤解・偏見を取り除くことが重要である。

(2) 誰にも責任はないことを理解してもらう

遺伝の問題はとかく責任論になりがちである。実際の遺伝カウンセリングの現場でも、どちらかの家系に責任があるというように言われ続け、とくに常染色体優性遺伝形式を取る難聴やミトコンドリア遺伝形式を取る難聴の家系では悩んでいる親は多い。とりわけ母親は妊娠、出産に際して原因があるのではないかとすることを思い込んでいる場合が多く、家族とのかかわりでそのような心理的背景がないかどうか十分に考慮する必要がある。たまたま人類の進化の過程で起こった突然変異をたまたまその人が受け継いでいるだけである。また、すべての人がそのような突然変異を何種類かは必ず受け継いでおり、すべての遺伝子配列が正常な人などない。常染色体劣性形式を取る難聴では突然変異が即難聴にはならず「保因者」になりその突然変異の組み合わせによって難聴が生じるのである。したがって「人類皆突然変異を持っているのであり、すべての人が遺伝病の保因者である」という考え方をすることが重要である。また、「変異＝バリエーション」であり、「異常」ではないことを説明することが重要であり、「遺伝子異常」という言葉はふさわしくない。

(3) 前向きな方向性を打ち出す

今後、難聴の遺伝カウンセリングは遺伝学的検査との関連で行われることが多くなると予想される。難聴についても他の疾患と同様、原因遺伝子が特定できてもその遺伝子変異をターゲットにした根本的な治療はまだ開発されていないことは説明しなければならないが、他の多くの遺伝性疾患と異なり、難聴に対しては補聴器や人工内耳を用いて聴覚を補えば聴覚によるコミュニケーションが可能であるという大きなメリットがある。とくに先天性難聴児に対しては早期発見、早期療育の必要性が強調されており、遺伝子診断の結果をもとにどうしたら良

いか次のステップに進むきっかけにするような説明を心がける。

(4) 現在医学的に分かっていることを過不足なく伝える

遺伝学的検査の結果、現時点でその遺伝子に関して分かっている事柄を分かりやすく伝えることが重要である。

難聴の遺伝カウンセリング

耳鼻咽喉科に受診する先天性難聴の患者の大部分は、難聴の原因検索目的で遺伝子診断が行われることが多い。このようなケースでは原因を知りたいという希望が強く、遺伝子診断による正確な診断および日本人患者で報告されている科学的エビデンスをもとに聴力の予後、治療、療育などについて分かりやすく説明することが重要である。またそれに関連して、一般的な遺伝に関することや、次子の再発率などの遺伝カウンセリングが行われる。

一方、遺伝子診療部や遺伝相談部門での相談で多いのは、結婚に関連するもので、家族、血縁者に難聴者がいるが難聴児が生まれる可能性があるかどうか、あるいは第一子が難聴児であるが第二子が難聴児であるリスクはどうか、といったものである。従来このようなケースでは経験に基づいた確率がなされていたが、現在明らかになっている先天性難聴の原因遺伝子のうち、ミトコンドリア遺伝形式以外はほとんどメンデル遺伝形式に従った遺伝形式をとっており原因遺伝子が分かれば理論的再発率を推測しやすい。他の遺伝性疾患で常染色体優性遺伝形式をとる場合には浸透率（理論的再発率を乱すさまざまな要因のために理論通りに行かない）が問題となるが、難聴の場合はほとんど完全浸透であるので理論的再発率をもとに遺伝カウンセリングができる。いずれにしても原因遺伝子が明らかになっている場合にはより精度の高い情報提供が可能となる。

出生前診断、保因者診断などの検討の際にも同様に遺伝子診療部主体で行われることが多い。わが国では出生前診断は重篤な疾患に限り十分な検討の後に施行されているのが現状であり、難聴の出生前診断に関しては一般的なコンセンサスは得られていない。

いずれにしてもそれぞれのクライアントにより求めるものが異なるので、遺伝カウンセリングの基本理念に従ったうえで個々の求めるものに対応して行くことになる。

各論：ケーススタディ
典型的なケースでの説明しなければ
ならない事項をマスターする

【ケース1】GJB2遺伝子変異が見いだされたケース(図2)
症例：2歳男児。

新生児聴覚スクリーニングで難聴を指摘され受診、ABR, ASSRにより高度難聴を疑われ6ヵ月で補聴器を装着、1年を経過したが発語はみられずCORでの補聴器装着閾値でも50-70dB前後であったため、1歳6ヵ月で人工内耳埋込み術を行い現在ハビリテーション中である。難聴以外の症候はない。側頭骨CTでは内耳奇形などはない。

家族歴：両親は正常聴力、兄は難聴なし。

この症例に関して GJB2 (Cx26) の変異について検索したところ 235delC 変異および 176-191del16 変異という2つのフレームシフト変異が見いだされた。父親は235delC 変異をもつアレルを1本持ち (hetero)、母親は176-191del16 変異を持つアレルを1本持ち (hetero) それぞれキャリア (保因者) になっていることが確認された。

遺伝カウンセリングでの留意点

難聴に関連して

難聴のメカニズム

GJB2 (Cx26) 遺伝子は細胞間の結合様式の一つであ

るギャップ結合蛋白をコードする遺伝子である。蝸牛内ではラセン靱帯や Limbus の線維細胞、コルチ器支持細胞、に豊富に分布することが知られている。これらの細胞はお互いにギャップ結合で結ばれ細胞のネットワークを形成し、カリウムイオンのリサイクルに関与していることが知られている。以上を図などを用いて分かりやすく説明する。

難聴の予後

難聴は中等度～重度までバリエーションがあるが、難聴は回復することはないことを説明する。

進行性は認められないことが多いことも説明する。

遺伝子型／表現型の相関

一般的に変異の種類と難聴の程度には相関関係があることが報告されている。すなわち 235delC が関与する症例では高度難聴症例が多数を占めているのに対し、V37I が関与する症例では難聴は軽度～中等度である。また一般的に inactivating mutation (欠失変異およびナンセンス変異) が関与する症例では non-inactivating mutation (ミスセンス変異) が関与する症例に比較して難聴の程度が高度であることが明らかになっている。

随伴症状

難聴以外の症状の報告例はないことを説明する (まれに常染色体優性遺伝形式を取る難聴家系の場合は皮膚症状を伴うこともある)

治療法を選択

言語発達には補聴器、人工内耳を用いてスピーチバナ

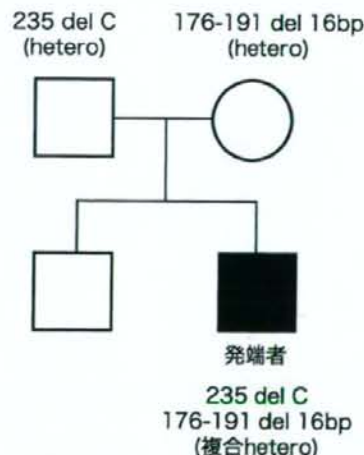
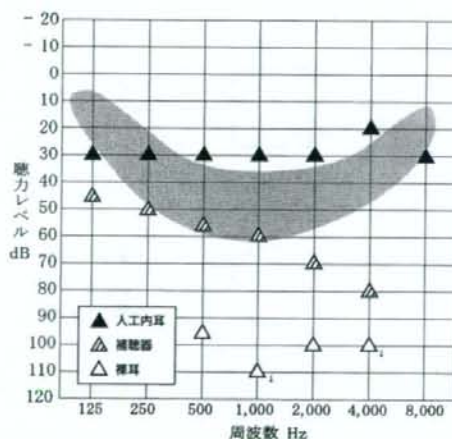


図2 ケース1: GJB2 遺伝子変異が見いだされたケース

ナに入れることが目標となる。

この患児は両側100 dB前後の高度難聴を呈し6ヵ月間、補聴器装用で経過を見ていたが補聴器装用 COR で 50-70 dB 程度の聴力しか得られず、1年経過しても発語がみられないこと、遺伝子検索で *GJB2* (Cx26) の変異が原因であることが明らかになり難聴の回復は見込めないこと、人工内耳の成績が良いことが報告されていることを考え合わせ1歳6ヵ月で人工内耳埋め込み術を施行した。その結果、人工内耳装用閾値は言語習得に必要なスピーチバナナに入った。現在、ハビリテーションを行っている。人工内耳の適応が考えられる場合には難聴のメカニズム(内耳に原因)を説明し、内耳を飛び越せば音の情報が入ることを説明する。実際に *GJB2* 変異による難聴では早期に人工内耳を装用すれば言語成績が良いことが報告されている。

遺伝に関連して

#常染色体劣性遺伝形式の説明

親に難聴がなくても遺伝子が関与していることを図を利用して説明する。難聴では約70%が常染色体劣性遺伝形式を取り、むしろ親が健聴者の方が多い。

#次子の再発率

子供はこの両親のアレルの組み合わせとして出てくるので、この患児のように1/4の確率で両親の変異アレルを2本受け継ぎ難聴が出現する。

#次世代の再発率

本人:相手が *GJB2* 難聴であれば100%だがその確率は

低い(保因者同士のカップル $1/50 \times 1/50 \times 1/4 = 1/10000$)、相手が保因者である確率 $1/50 \times 1/2 = 1/100$ 、したがっておよそ1%の確率で難聴児が生まれることになる。

兄:本人が保因者である確率 $2/3 \times$ 相手が保因者である確率 $1/50 \times 1/4 = 1/300$

どの人でも1/100であることを考えるといずれの場合でも次世代が難聴になる確率が格段に高くなるわけではない。子供が成長し希望すれば詳しく説明することにし、大まかには「心配ない」といってあげることが重要である。

#保因者の説明

誰でも数種類の疾患の保因者になっており調べていないだけで決して珍しいことではない。*GJB2* の保因者は約1/50で、クラスに一人いることなどを例に取り、珍しいことではないことを説明する。したがって誰の責任でもないし、あの時何がわかったからとか、あの時頑張ればということはないことを説明する。

【ケース2】*SLC26A4* 遺伝子変異が見いだされたケース (図3)

症例:6歳男児。

3歳時に言葉の遅れを指摘され受診、ABRにより50-70 dB程度の難聴を疑われ受診。側頭骨CTで前庭水管拡大が認められている。聴力の変動に伴いめまいの自覚がある。甲状腺腫はない。補聴器の装用効果あり使用してもらっているが高音がスピーチバナナに入っていない。

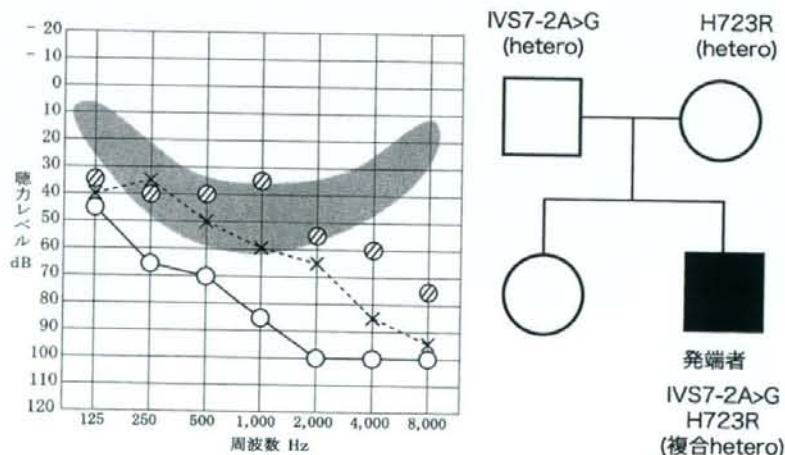


図3 ケース2: *SLC26A4* 遺伝子変異が見いだされたケース

家族歴：両親は正常聴力、姉には難聴なし。

この症例に関して SLC26A4 遺伝子変異について検索したところ IVS7-2A>G 変異および H723R 変異の2つの変異が見出された。父親は IVS7-2A>G 変異をもつアレルを1本持ち (hetero)，母親は H723R 変異をもつアレルを1本持ち (hetero) それぞれキャリア (保因者) になっていることが確認された。

遺伝カウンセリングでの留意点

難聴に関連して

#難聴のメカニズム

日本人前庭水管拡大患者の80～90%に SLC26A4 遺伝子変異が見いだされており、もっとも重要な病因と考えられている。SLC26A4 遺伝子は Pendred 症候群および前庭水管拡大を伴う非症候性難聴 (いわゆる前庭水管拡大症) の原因遺伝子であることが知られている。常染色体劣性遺伝形式をとる。前庭水管拡大はその他、branchio-oto-renal 症候群などの症候群にも報告されており、SLC26A4 遺伝子変異が見いだされない症例には他の病因が考えられている。

SLC26A4 遺伝子のコードする蛋白である Pendrin は内耳や甲状腺のイオン輸送に関連することが知られ、その機能低下が内耳奇形、難聴、甲状腺腫の原因となると考えられている。近年、Pendred 症候群に前庭水管拡大が伴うことが明らかにされ、前庭水管拡大を伴った非症候群性難聴症例と連続した疾患群であることが明らかになった。両疾患群の間には多くの移行型が存在することが報告されている。症例によっては前庭水管拡大の他、蝸牛低形成、前庭拡大など他の内耳奇形を伴うことがある。

以上を図などを用いて分かりやすく説明する。

#難聴の予後

前庭水管拡大を伴った難聴症例は次のような特徴的な臨床像を示すことが知られている。すなわち、1) 高音障害型の感音難聴、2) 低音部では A-B gap を伴う、3) 聴力変動をきたす、4) 年齢とともに難聴が進行する場合が多い、聴力変動のきっかけとして頭部外傷 (minor head trauma) が報告されているが、詳細に検討すると誘因のない場合も多い。患者には頭部外傷が聴力悪化の原因になりうるので注意するよう説明する。定期的な聴力検査を勧める。新生児聴覚スクリーニングを pass する症例も報告されている。

#遺伝子型/表現型の相関

一般的に変異の種類と難聴の程度には相関関係のないことが報告されている。

#随伴症状

約70%の症例でめまいを伴う、めまいは聴力変動に伴い出現することが多い。また約30%の症例で甲状腺腫を合併する (Pendred 症候群)、この場合10歳以降に明らかになることが多い。幼少時に甲状腺腫を指摘されなくても将来的に甲状腺腫を合併しうる可能性があるため甲状腺機能検査をしておくことが望ましい。甲状腺腫は通常びまん性で T3、T4 は正常値を示すことが多い。まれに甲状腺腫増大のために呼吸困難が生ずる。

#治療法の選択

急速な聴力悪化時にはステロイドを使用することが多い。

拡大した内リンパ嚢に対する手術的加療も報告されているが聴力に対する評価は一定していない。中等度難聴に関しては補聴器が有効であるが聴力が変動することが多いので補聴器のフィッティングはこまめに行うことが望ましい。また補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳の適応になる。報告では人工内耳の成績は良好である。

#言語に関して

高音部の聞き取りが不十分な可能性もあり、子音の発音が不完全になる場合があることを説明する。

遺伝に関連して

(基本的には常染色体劣性遺伝形式を取る GJB2 と同様の説明になる)

#常染色体劣性遺伝形式の説明

#次子の再発率

#次世代の再発率

#保因者の説明

SLC26A4 の保因者頻度に関する報告はないが約 1/100-1/200 程度と考えられている。

【ケース3】ミトコンドリア遺伝子 1555 変異が見いだされたケース (図4)

症例：59歳男性。

10代から難聴、耳鳴があったがとくに耳鼻咽喉科には受診しなかった。周囲に難聴が進行していることを指摘され当科受診した。高音障害型の難聴を認め左補聴器の装用効果があり使用することにした。妹、母方の家系に

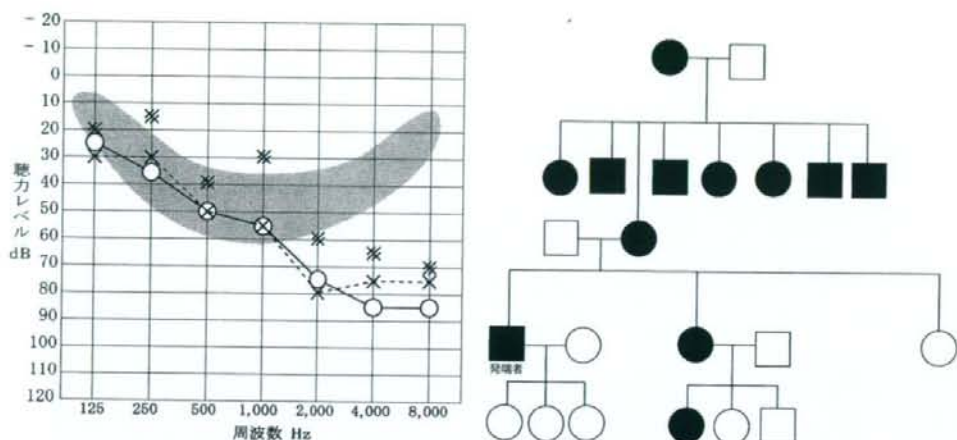


図4 ケース3: ミトコンドリア遺伝子 1555 変異が見いだされたケース

難聴者がいる。

この患者に遺伝学的検査を行ったところ、ミトコンドリア遺伝子 1555 変異が見いだされた。

遺伝カウンセリングでの留意点

難聴のメカニズム

1555A→G 変異がアミノ配糖体に対する高感受性に関連があることが分子遺伝学的に明らかになっている。われわれが行った頻度調査では外来を訪れる感音難聴患者の約 3% の患者がこの変異を持っていることが明らかになっており、この遺伝子変異による難聴患者あるいはハイリスク患者の数は全国的にかなり多いことが推測される。また患者のうちアミノ配糖体抗生物質による難聴患者に絞ると約 30% に変異が見出されることが明らかとなりアミノ配糖体抗生物質に対する高感受性に関連が深いことが確認されている。また成人の人工内耳の埋め込み患者を対象に頻度を検討したところ、人工内耳患者の約 10% に、またアミノ配糖体抗生物質により高度難聴をきたした人工内耳症例に限ると約 60% がこの変異を持っていた。したがってこの変異は日本人の言語習得後失聴の重要な原因の一つであると考えられ、アミノ配糖体抗生物質を投与する場合にはその患者の遺伝的背景を考慮し、難聴を予防することが重要である。

難聴の予後

1555A→G 変異はアミノ配糖体抗生物質に対する高感受性に関連が深い。この遺伝子変異による難聴の特徴と

して 1) 母系遺伝すること、2) 後天性、3) 両側性、4) 対称性、5) 高音障害型、6) 耳鳴を伴うことが多い、7) 難聴が進行する場合がある、8) 前庭症状すなわちめまいを訴える症例はまれ、などが挙げられる。難聴の程度には個人差があるが、一般的に年齢が高いほど、またアミノ配糖体抗生物質投与歴のある患者群では、より高度な難聴を呈する人が多い。アミノ配糖体抗生物質の投与歴がなくても難聴が認められる場合があること、また難聴は進行性である場合が多く、定期的に聴力検査を行い経過観察を行うことが重要である。

また難聴は後天性であることが多いが先天性も報告されており新生児聴覚スクリーニングで確認することが重要である。後天性の場合は言語習得には問題とならない場合が多い。

随伴症状

難聴以外の症状の報告例はないことを説明する。

治療法の選択

難聴は非可逆的である。中等度以上の難聴には補聴器を用いる。また補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳の適応になる。報告では人工内耳の成績は良好である。

難聴の予防

アミノ配糖体抗生物質の投与を避けることにより高度難聴の多くは予防が可能である。薬物カードなどを利用し予防に努める。この遺伝子変異検査は本人の原因究明ばかりでなく血縁者の難聴予防に寄与できるのが大きな

特徴である。

#補聴効果について

会話に必要なレベルに達しており効果が認められるが、非常に高い周波数の音については一部聞き落としがあることを説明する。

遺伝カウンセリングポイント:

#母系遺伝に関する説明

ただし変異があっても難聴が軽度のこともあり個人差が大きく難聴の程度を予想することは難しい。

#再発危険率:

ヘテロプラスミーの症例もあるがほとんどがホモプラスミーであることが知られている。したがって母親が1555変異を持っている場合、再発危険率はほぼ100%である。

予防が可能であること、治療法があることとともに説明する。遺伝カウンセリングに際しては責任論にならないように注意する。

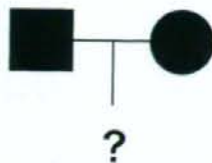
【ケース4】遺伝学的検査で遺伝子が特定されなかった場合

遺伝学的検査で遺伝子が特定されない場合も多い。そのような症例では髄膜炎など明らかな原因がある場合以外は遺伝子が関与しているか否かは分からない場合が多い。また血縁者に難聴者のいない場合は遺伝子が関与していないと思っている場合が多い。この場合は小児の難聴の50%が遺伝性(遺伝子の変異が発症に関与)であるという疫学データ(図1)をもとに遺伝カウンセリングを進める。

【ケース5】再発危険率は?

自分と配偶者のどちらも難聴の場合、生まれてくる子が難聴になる可能性を知りたい。

常染色体優性遺伝形式をとる遺伝子が関与している場合は1/2の確率で難聴児が生まれてくる可能性がある。ミトコンドリア遺伝子が原因の場合は発症や重症度にはいろいろな因子が関与してくる。難聴の原因遺伝子は100種類以上あることが推測されているが、常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝子が関与している場合、原因遺伝子が異なっていれば必ずしも難聴になるとは限らない。



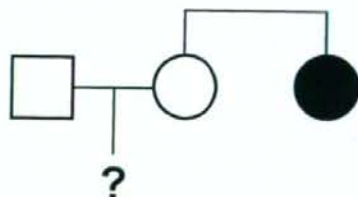
(ケース5)

【ケース6】再発危険率は?

自分と配偶者のどちらかの血縁者が難聴の場合、生まれてくる子が難聴になる可能性を知りたいので、保因者診断を希望している。

本人は罹患しておらず、また罹患する可能性はないものの、疾患に関連した変異遺伝子を保有している人を保因者と呼ぶ。遺伝学的検査は疾患の早期診断・早期治療あるいは予防など医学的メリットがある場合に行われ、保因者診断は本人の健康管理には役立たず医学的メリットが明らかではないために一般には行われない。常染色体劣性遺伝病の保因者診断を今後進めることは社会全体が遺伝子による差別、ひいては遺伝子情報による生命の選別を容認する方向に向かう危険性があるので、保因者検査については慎重に対応する必要がある。「遺伝学的検査に関するガイドライン」でも「V. 目的に応じた遺伝学的検査における留意点」で「2. 保因者の判定を目的とする遺伝学的検査」の際に注意しなければならない点について記載されており、クライアントが十分それらの点について理解を得ることが求められている。

わが国ではとかく遺伝に関する問題は誰かを悪者にし、その人を排除すれば逃れることができるわけではないことを理解してもらうことが重要である。



(ケース6)

 【ケース 7】遺伝学的検査で両親が保因者あるいは常染色体優性遺伝形式をとる遺伝子を持っていることが分かっている両親が出生前診断を希望している。

現在、出生前診断は生命の維持に重大な影響を及ぼす疾患に限り、遺伝子診療部などのチーム、倫理委員会などにより十分な検討がされた後に施行されているのが現状であり、日本では難聴に関しては胎児の段階で診断する医学的メリットが明らかでなく一般的な社会的コンセンサスは得られていない。



(ケース 7)

さいごに

今後、耳鼻咽喉科医が遺伝カウンセリングに参加する機会が増えると思われる。また先進医療としての「先天

性難聴の遺伝子診断」にかかわらず、すべての耳鼻咽喉科医は、いわゆる難聴の遺伝相談に遭遇する可能性があり、最低限の遺伝学的知識を有している必要がある。第一線に立つ耳鼻咽喉科臨床医も難聴患者あるいは家族からさまざまな遺伝に関する質問をうけるが、その際に適切な判断ができるように最低限の知識や適切な施設や専門医を紹介できることが求められる。

参考文献

- 1) Morton CC and Nance WE : Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 354 : 2151 ~ 2164, 2006.
- 2) Usami S, Wagatsuma M, Fukuoka H, et al. : The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 128 : 446 ~ 454, 2008.
- 3) Abe S, Yamaguchi T and Usami S : Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using invader assay. *Genet Test* 11 : 333 ~ 340, 2007.
- 4) 宇佐美真一 : 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—. 1 ~ 92 頁, 金原出版, 東京, 2006.

別刷請求先: 宇佐美真一
 〒390-8621 松本市旭3-1-1
 信州大学医学部耳鼻咽喉科

特集 耳鼻咽喉科とチーム医療の実践 (1) 小児難聴児への対応

3. 小児難聴児への対応

難聴遺伝子診療外来, 人工内耳センター,
難聴児支援センターにおけるチーム医療

宇佐美 真一*

I. はじめに

難聴, 特に内耳が障害される感音難聴は従来原因不明で治療もなかったが, 最近の医学の飛躍的な進歩により, 遺伝子レベルで原因が次第に明らかになるとともに, 聴覚検査機器の進歩により幼小児期から詳細な聴力の評価ができるようになってきている。また治療面では人工内耳の登場によって高度難聴児にも聴覚活用の道が開け, 難聴治療の大きなブレイクスルーになっている。さらにデジタル補聴器をはじめとする補聴器の進歩にも目を見張るものがある。

それらの診断, 治療の進歩を難聴児に還元するためには『病院内』の医療チーム作り(耳鼻咽喉科医, 小児科医, 臨床遺伝専門医, 看護師, 言語聴覚士, 臨床検査技師など)が重要である。また小児難聴は医療機関内の診断および治療(介入)だけでは完結しないところに大きな特徴と問題点がある。補聴器, 人工内耳により得られた聴覚を有効に活用して言語の発達を促すためにはハビリテーション, 教育環境, またそれらを支える福祉行政が重要になる。医療, 教育, 行政は, 従来ほとんど独立しており, あまり連携が取られていなかったが, 難聴児を取り巻く医療が劇的に変わってきている現在, 新しい医療に対応した『病院外』のチーム作り(行政担当者, ろう学校教師, 県医師会, 保健師など)も重要になってきている。われわれは新生児聴覚スクリーニング, 診断から治療, その後の(リ)ハビリテーションまでを一連

のシステムとして考え, 難聴児を取り巻く環境整備に努めている(図1)。本稿ではそれら一連の流れにおける信州大学医学部附属病院および長野県のチーム作りの取り組みに関して紹介する。

II. 新生児聴覚スクリーニングにおけるチーム作り

長野県では2002年10月から新生児聴覚検査事業が開始されたが, この事業が『病院外』のチーム作りの重要性が認識され, 一連のシステムをスタートアップするきっかけとなった事業でもある。長野県には難聴児通園施設がなかったことから, 単なるスクリーニングのみにとどまることなく, 精密検査から療育までの流れをどのように作るかが大きな問題であった。聴覚検査事業に伴う混乱を回避するために, 長野県では, 耳鼻咽喉科, 産婦人科, 小児科, 医師会, 療育機関, 保健所, 長野県衛生部のそれぞれの代表者が『新生児聴覚検査事業連絡会』チームを組織し, 聴覚検査事業に伴うさまざまな内容が検討され, それぞれの専門的視点から意見が出されて図2のような流れが決定された。

図2のように長野県のスクリーニングは1, 2, 3次施設の3段階になっているが1次は産科が担当し, 2, 3次は耳鼻咽喉科が担当している。この流れを作る際に重要視したことは, ①擬陽性を抑えrefer率を下げること, ②流れを一元化すること, ③どのように療育体制を整えるかであった。長野県の新生児聴覚検査事業の特徴は検査費用でなく

* うさみ しんいち: 信州大学医学部耳鼻咽喉科/信州大学医学部附属病院人工内耳センター/長野県難聴児支援センター(連絡先) 宇佐美真一: 信州大学医学部耳鼻咽喉科 (☎ 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)

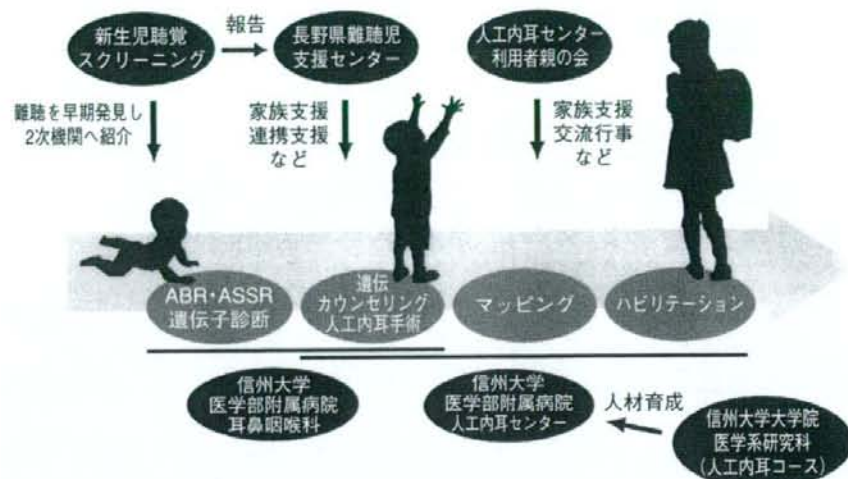


図 1 聴覚障害児を支援する信州モデル

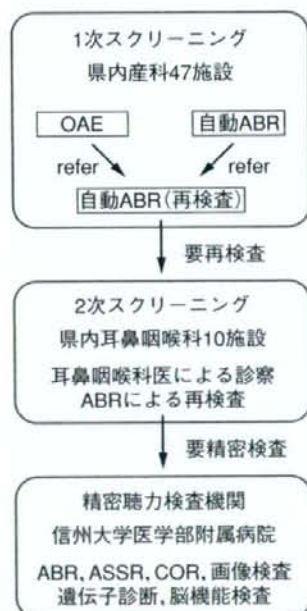


図 2 長野県における新生児聴覚スクリーニングの流れ

検査機器整備に対して3年間に限り補助を出すという内容であったため、短期間で産科施設における機器が整備され(2008年9月現在では48施設のうちの95.8%),基盤整備が終了するとともに、新規に導入する施設に対してはrefer率のより少ない自動聴性脳幹反応(ABR)を推奨したこと、耳音響放射(OAE)でreferになった場合は自動ABRで再検査を行ってから耳鼻咽喉科に受診する流れ

としたため、ほとんどの施設にきわめて短期間に自動ABRが整備され、検査精度が向上してrefer率が高くなるのを抑えることができたと考えている。これは産科、耳鼻咽喉科の間に一連の流れに関するコンセンサスが取れたうえで進められた結果と考えている。

また長野県は南北200kmにわたる広大な面積を有するため、当初精密聴力検査機関を県内各地域ごとに設けてほしいという要望があったが、精密聴力検査機関の満たすべき条件として、①ABR、聴性定常反応(ASSR)、条件検索反応聴力検査(COR)といった幼児聴覚検査が可能なることに加え、②小児難聴専門の耳鼻咽喉科医がいること、③検査のみでなく、補聴器フィッティング、人工内耳などを含めた介入、および教育との連携(療育)が可能なるトータルな対応ができる施設が望ましいと考え、信州大学医学部附属病院のみとした。ただしその間に2次検査機関として常勤の耳鼻咽喉科医のいる県内10施設を設けて、通常のABRを行ったうえで精密聴力検査機関である信州大学医学部附属病院を受診していただいている。これら異なる耳鼻咽喉科機関の連携が重要であることはいうまでもない。また定期的にニュースレターを発行してこれら1次、2次スクリーニング機関へのフィードバックを行っている(http://www.pref.nagano.jp/eisei/hokenyob/bosihoken/sinsec/sinseiji_news.htm)。特に大きなスクリーニングの



図 3 長野県難聴児支援センターの様子

流れを決める際に医療機関同士、医療と行政のチーム作りが重要となる。

Ⅲ 長野県難聴児支援センターにおけるチーム作り

前述のように長野県では新生児聴覚検査事業の開始当初より『再検査となり、不安を抱える保護者への対応、支援』、『医療、保健、行政、教育などの関係者、関係機関の連携』といった大きな課題があり、それらの解決のために、2007年6月、長野県難聴児支援センターが開設された (<http://www.pref.nagano.jp/eisei/hokenyob/bosihoken/nantyouji/nantyouji.htm>)。

長野県難聴児支援センターは、新生児聴覚スクリーニングでreferとなった段階からの支援の拠点として、新生児聴覚検査事業の実施主体である県と、その後の診断等を行う信州大学医学部附属病院が共同で設置、運営している。スタッフはセンター長(信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科長)、小児難聴外来医師(4名)、言語聴覚士、県立ろう学校教諭(常勤)で構成しており、大学病院に隣接し、渡り廊下で繋がった県の庁舎に設置されている。主な事業内容は以下のとおりである(図3, 4)。

(1) 個別支援: 電話・面接・訪問・メールによる相談支援, 付き添い受診, 連絡調整, 確定診断後の療育プログラムの作成

(2) 関係機関との連携: 支援体制づくり, ケース会などの開催・出席, 療育チームのコーディネート

(3) 関係者支援: 出張相談, 保護者の仲間づく



図 4 長野県難聴児支援センターを中心とした連携体制の強化

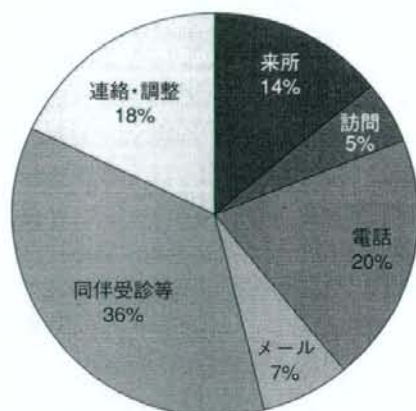


図 5 長野県難聴児支援センター相談等の形態

り

(4) 資質向上・啓発普及: 関係機関を対象とした研修会の開催, 家族を対象としたファミリーセミナーの開催(月1回), ニュースレターの発行

(5) 県内の難聴児の把握: 新生児聴覚スクリーニング検査機関への訪問, 検査実施状況の把握

1. 相談等対応の状況

2007年6月の開所から2008年3月末日までの相談等対応件数は、延べ955件であり、月平均96件となっている。この955件を『相談等の形態』『相談等の内容』『対象者の年齢』『新生児聴覚スクリーニング関連の割合』別でまとめてみると以下のとおりになる(図5)。

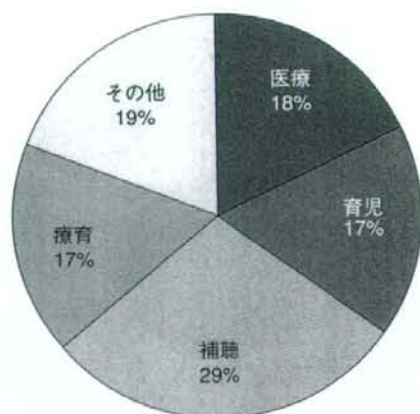


図 6 長野県難聴児支援センター相談の内容

(1)『相談等の形態』は“同伴受診等”が36%と一番多い。次いで“電話”20%，“連絡・調整”18%，“来所”14%，“メール”7%，“訪問”5%であった。2次スクリーニング機関・精密検査機関への初めての受診時や、経過観察中の保護者からの同伴受診の希望が多い。電話、来所、訪問、メールなどでの保護者からの相談内容や状況、関係機関との連絡のなかでの内容を、保護者、医師と同じ場で確認、共有できること、また受診の場での情報をもとにその後の相談が進められることがそれ以後の同伴受診の希望へつながっているとされる。

(2)『相談の内容』は、1回の相談のなかで話題になった内容を、それぞれ「1」としてカウントした。その結果“医療”18%，“補聴”29%，“育児”17%，“療育”17%，“その他”19%と、医学的な内容に関する相談が約半数を占め、教育的な内容が3割強となっていた(図6)。

(3)『対象者の年齢』は“～6か月”7%，“～1歳”6%，“～6歳”49%となっており、県が新生児聴覚検査事業を開始してから生まれた児が6割強を占めていた。“小学生”からの相談も26%あり、当センター開所に伴い、学齢期の悩みを抱えた保護者からも多くの相談が寄せられている(図7)。

(4)『新生児聴覚スクリーニング関連の割合』をみると、全体の相談等対応延件数におけるスクリーニングを受けた保護者からの相談延件数は28%、対応実ケース数(106ケース)における

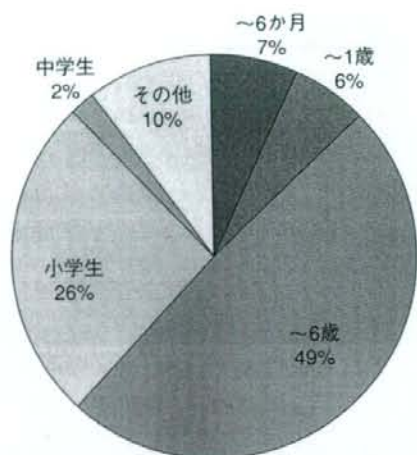


図 7 長野県難聴児支援センター相談対象者の年齢

スクリーニングを受けた保護者の対応実ケース数は34%となっていた。出生時に検査を希望しなかった保護者だけでなく、県外での里帰り出産などでスクリーニングを受けていない児・保護者や、他障害を併せもった児・保護者の相談対応も多く、内容、対象者などからみても、当センターに対するニーズの幅広さがうかがえる。

以上、まだ開設から1年あまりであるが、現在毎月100件以上の相談件数があり、ニーズの多さ、多様さに改めて驚かされる。相談内容からみても従来型のろう学校との連絡帳などのみでは限界があることを示唆している。言語発達に関しても実際関係者が顔を合わせて両親を交えたケース会議、実際の言語ハビリテーションに立ち会うなど、同じ場を共有して同じベクトルに向かって療育を進めていくような連携関係が必要であると考えている。また連携を実際コーディネートする人材は医療、教育、行政に精通してそれぞれの考え方を理解したうえで家族と信頼関係を築き、コーディネートすることが重要である。

IV. 信州大学医学部附属病院における医療チーム作り

図8は信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科外来を受診する小児難聴患者の推移であるが、治療、療育を必要とする両側中等度高度難聴についてみると、年々0歳児の受診比率が多くなっているのがわかる。特に全県で新生児聴覚スクリーニ

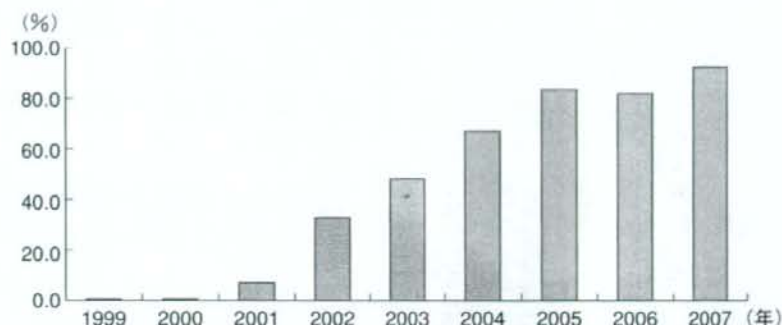


図 8 新規受診小児難聴患者に占める 1 歳未満児の割合 (%) の推移
(信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科難聴外来)

ングが開始された後の 2003 (平成 15) 年からは急速に比率が高まっている。急速に乳幼児の難聴診断のニーズが高まるに伴い、難聴診断の技術はますます重要な位置を占めるようになってきている。新生児聴覚スクリーニングの最終目的は難聴児を早期に発見し、早期に療育を開始することによって、言語発達を促す点にあるが、その最初の第一歩である難聴の早期診断については困難な面が多い。近年、周波数別に聴力を評価できる ASSR が臨床応用されるようになったが、これらの乳幼児聴覚検査と同時に難聴遺伝子診断を導入することにより難聴の原因を特定して難聴の重症度、進行性の有無をある程度把握することにより早期療育につながる確実な早期診断法の確立を目指している。

V. 聴覚検査, 言語発達検査, 言語関連脳機能検査におけるチーム医療

難聴の診断と治療の進歩に伴って、検査 (幼児聴力検査, 言語の評価検査) の種類の増加およびおのおのの検査の頻度が急速に増え、それぞれの専門性を生かしたチーム作りが重要になってきた。現在のところ信州大学医学部附属病院では ABR, ASSR などの電気生理学的な聴覚検査は臨床検査技師が行い、COR や補聴器装用閾値などの検査は言語聴覚士が担当している。おのおのに精通した専門家が検査を行い、両者をバイアスなしに比較できるメリットは大きい。また最近では言語発達に関して、新版 K 式発達検査や WPSSI・WISC-III

などの知能検査に加え、ITPA, 質問-応答関係検査, 絵画語彙検査 (PVT-R), 読書力検査, さらに標準抽象語理解力検査 (SCTAW) や語流暢性検査, 構文検査などの言語発達検査を組み合わせる言語発達を客観的に評価している。後述の人工内耳ハビリテーションの実施, 評価に際しても言語聴覚士の役割が重要性を増している。今後、言語発達に関する評価は経験に基づいたものから、エビデンスに基づいた評価に変わっていき、その評価に基づいた言語 (リ) ハビリテーションが要求される時代になると思われる。また最近では言語を認識している脳機能が画像化できるようになってきており、今後のブレイクスルーになる可能性がある。信州大学医学部附属病院では PET, NIRS などを用いた脳機能評価検査をすでに開始しているが、もちろんこの種の検査には放射線科, 麻酔科, 脳機能解析の専門家など大がかりなチームを必要とする。脳機能をモニターしながら (リ) ハビリテーションを行う日もそう遠くはないと考えている。

VI. 遺伝子診断, 遺伝カウンセリングにおけるチーム医療

小児難聴の原因の半数以上が遺伝子によることが知られており、従来から信州大学医学部附属病院では難聴の遺伝子診断に力を注いできた。その結果、現在、先天性難聴の 30~40% について遺伝子診断が可能になり、臨床現場で難聴の予後、随伴症状の有無などに関して有用な情報を提供してくれるようになった。2008 年 7 月より『先天性難



図 9 遺伝カウンセリングの様子

聴の遺伝子診断』が先進医療 (<http://ent.md.shinshu-u.ac.jp/senshin/senshin.html>) として認められていよいよ本格的に臨床応用できるようになってきた。

遺伝子診断に際しては精度管理の面から臨床検査レベルで行われることが重要であるが、特殊検査としての遺伝子検査には高度な設備と技術が必要であるのはいうまでもなく、担当する検査技師は検査の意味を理解していなければならず、耳鼻咽喉科医は逆に検査の理論とそれを理解したうえで結果の解釈や検査の限界を知ったうえで患者に返す必要がある。

また遺伝学的検査においては、一般的な臨床検査と異なり、生涯変化しない個人の重要な遺伝学的情報が扱われるため、検査実施時のインフォームド・コンセント、個人の遺伝学的情報の保護、検査に用いた生体試料の取り扱い、検査前後の遺伝カウンセリングなどに関して特に慎重に行われなければならない。

臨床遺伝専門医はすべての診療科からのコンサルテーションに応じ、適切な遺伝医療を実行するとともに、各医療機関において発生することが予想される遺伝子に関係した問題の解決を担う医師であり (<http://jbm.org/about/>)、全国に 600 余名の専門医がいるが、信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科では難聴遺伝子診療外来を設け耳鼻咽喉科医と臨床遺伝専門医がチーム医療として遺伝カウンセリングに当たっている (図 9)。難聴児の場合、難聴の原因検索の一環として行われる場合が多く、難聴の原因遺伝子の働き、今後の難聴の予後、治療法などに関する説明は耳鼻咽喉科医が中

心になって行われ、倫理的な側面や遺伝に関する一般的な補足、あるいは次子、次世代の再発率などに関する説明を臨床遺伝専門医にしてもらうことが多い。

VII. 人工内耳医療でのチーム作り —人工内耳センターの開設

このように難聴児に対する医療的支援は急速に進んでいるが、難聴児の療育や教育体制はこの変化に対応できているとはいえないのが現状である。長野県には 2 つのろう学校があるが、難聴幼児通園施設は存在しない。そのため早期に発見され補聴を開始した子どもたちの療育は、ろう学校の母子教室で始まり、今まで人工内耳装用児もこの療育体制のなかで育てられてきた。またろう学校では人工内耳医療に対する心理的・価値的反発が根強く、装用児に対しても慣習的に視覚的コミュニケーションが使われる傾向も強かった。このような療育体制は、早期装用と聴覚学習重視のハビリテーションを必要とする人工内耳装用児にはなじまず、新たな医療・療育・教育機能をもつ包括的システムが求められる背景があった。

そのような背景のもと、2006 (平成 18) 年 8 月に信州大学医学部附属病院人工内耳センター (<http://ent.md.shinshu-u.ac.jp/sucic/sucic.html>) が全国に先駆け開設された。スタッフはセンター長 (信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科長)、小児難聴外来医師 (4 名)、難聴教育の専門家、言語聴覚士 (2 名)、長野県難聴児支援センター支援員で人工内耳チームを構成している。センターは大学附属病院内に設置しているが耳鼻咽喉科外来とは別個に設置して遊具、絵本などに囲まれ、アットホームな雰囲気のなかでハビリテーションが行われるよう設計されている (図 10)。

その目的は、①新生児聴覚スクリーニングで早期発見され、早期補聴、その後に人工内耳の装用を開始した子どもとその両親を指導対象とする。②『子育てとしての難聴児療育』という立場から、親の言語 (音声言語) で育てることを基本とする (他障害を併せもつ子、ろうの親をもつ難聴児の場合は、音声言語以外の方法も併用する)。③聴覚学習をベースとする言語指導プログラムを使用し、指



図 10 人工内耳センターでのハビリテーションの様子

導の主な対象は親である。④センターで指導を受け通常教育環境に在籍する装用児の療育・教育環境の向上のために、ろう学校を含めた通常教育機関と連携し、情報保障を含めた支援を行う。

小児難聴は診断がついてからの長い道のりがある。最近では0歳児で難聴の診断がなされた人工内耳装用児の低年齢化が著しい。人工内耳は画期的な治療技術ではあるが先天性難聴の場合、言語発達には手術後のハビリテーションが重要な鍵を握っている。そのためには多くの専門スタッフによるチームが必要なため、従来の医療、教育といった枠組みでは対応できなくなっており、わが国の小児人工内耳の普及を妨げる一因になっている。今後は医師、言語聴覚士、教育関係の専門スタッフが協力して一人ひとりに対する最適なプログラムを組みトレーニングを行えるようなチーム作りが重要になってくると思われる。

VIII. 指導者（人工内耳スペシャリスト）養成が急務

新しい医療である人工内耳はその後の（リ）ハビリテーションが必要であることも相俟って、チーム作りに必要な人材がわが国に少ないことが人工内耳の普及の妨げになったり、人工内耳の性能を十分に引き出せなかったりする原因の1つであると考えている。信州大学大学院医学修士課程（耳鼻咽喉科）では今年度『人工内耳コース』（<http://ent.md.shinshu-u.ac.jp/mc/mc.html>）を設け、人工



図 11 人工内耳センター利用者親の会の会報

内耳医療を支える言語聴覚士、ろう教育関係者、看護師、保健師などの養成を開始した。人工内耳を取り巻く職種の方に社会人入学していただき、理論を学び実習を通じて、装用前のカウンセリング～装用後の（リ）ハビリテーションまで一連の流れを把握したスペシャリストを養成することを目的としている。このようなスペシャリストたちが次代の人工内耳医療チームの一員として育ち、活躍してくれることを期待している。

IX. 家族、患者の会とのチーム作り

人工内耳センターが開設して半年後に人工内耳装用児の親による『人工内耳センター利用者親の会』が立ち上がり、講演会や研修会を行い知識のレベルアップをはかるとともに、会報を発刊し啓蒙活動を行っている（図11）。また夏の合宿研修会（図12）、クリスマス会など、センター利用者親子・家族の交流会も実施し、人工内耳チームのスタッフと常に交流をはかっている。これらの活動を通じて同じ悩みをもつ患者同士のコミュニケーションがはかれると同時にスタッフとの距離感が狭まり、ともにその児の言語の発達を目指すチームであるという連帯感が生まれる。

X. おわりに

耳鼻咽喉科医は『難聴』は症状名であり、決して診断名ではないことを忘れてはならない。難聴児がひとまとめに取り扱われる時代は過ぎ、早期



図 12 人工内耳センター利用者親の会、夏合宿の様子

に難聴の正確な診断と正確な聴覚検査を行い、難聴の原因や程度に基づいた最適な言語トレーニングメニューを組み、それを客観的に評価しながらエビデンスを重ねていく時代に入った。それらをいかに高いレベルで行うかに難聴児の言語発達の成否がかかっているといっても過言ではない。しかしこれまで述べてきたように、質の高い小児難聴医療を行うためには耳鼻咽喉科医のみではもはや不可能であり、多くの設備的な基盤とともに、多くの専門スタッフとのチーム医療が必須である。難聴が原因不明で治療法もなかった時代には医療、教育、行政といったものがそれぞれ難聴児に対応

すればよかったが、急速な医学の進歩を難聴児に還元するためには『病院外』のチーム作りの必要性が出てきた。多くの先天性難聴児に関する学会発表、学術論文の結論には『連携が重要である』という文章が必ずといってよいほど登場するが、一口で『連携』といっても組織や専門性の異なる業種間でなかなかお互いを理解するのは困難な場合が多い。新しい医療の登場に伴って今後は各地域の実情に応じ、本稿で紹介した『人工内耳センター』や『難聴児支援センター』といった新しい医療を取り巻く環境を整えていく必要があると思われる。

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

臨床研究マスターブック

編集 福井次矢
著 福井次矢・大出幸子・小俣富美雄・小松康宏
高橋 理・徳田安春・柳井晴夫

●A5 頁320 2008年
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-00609-5]

これから臨床研究を始めよう、海外の一流臨床雑誌に投稿してみようという医師のための手引書。特色として、①だれでも、どこでもできる臨床研究のノウハウを呈示、②研究デザイン・統計分析手法から論文の書き方まで、具体的事例に基づいて初心者向けにHOW TOを解説、③図表を駆使し視覚的に理解できる、ことを追求している。診療のレベルアップを目指す臨床医に臨床研究への道が開ける1冊。

MUTATION IN BRIEF

Mutation Profile of the *CDH23* Gene in 56 Probands with Usher Syndrome Type I

A. Oshima^{1,3}, T. Jaijo², E. Aller², J.M. Millan², C. Carney¹, S. Usami³, C. Moller⁴, and W.J. Kimberling^{1,5}

¹Center for the Study and Treatment of Usher Syndrome, Boys Town National research hospital, Omaha, Nebraska

²Unidad de Genética, Hospital La Fe, Valencia Spain

³Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University school of Medicine, Matsumoto Japan

⁴Department Audiology, The Swedish Institute for Disability Research, Örebro, Sweden

⁵Department of Ophthalmology, University of Iowa Medical School, Iowa City, Iowa.

*Correspondence to: William J. Kimberling, Center for the Study and Treatment of Usher Syndrome, Boys Town National Research Hospital, Omaha, NE 68131.

Contract grant sponsor: Foundation Fighting Blindness (BR-GE-0606-0343), National Institute of Deafness and other Communication Disorders (P01 DC01813) and in Spain by F.I.S. PI04/0918

Communicated by Mark H. Paalman

Mutations in the human gene encoding cadherin23 (*CDH23*) cause Usher syndrome type 1D (*USH1D*) and nonsyndromic hearing loss. Individuals with Usher syndrome type I have profound congenital deafness, vestibular areflexia and usually begin to exhibit signs of RP in early adolescence. In the present study, we carried out the mutation analysis in all 69 exons of the *CDH23* gene in 56 Usher type I probands already screened for mutations in *MYO7A*. A total of 18 of 56 subjects (32.1%) were observed to have one or two *CDH23* variants that are presumed to be pathologic. Twenty one different pathologic genome variants were observed of which 15 were novel. Out of a total of 112 alleles, 31 (27.7%) were considered pathologic. Based on our results it is estimated that about 20% of patients with Usher syndrome type I have *CDH23* mutations. © 2008 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: Usher syndrome, *CDH23*, Cadherins, mutation, Retinitis Pigmentosa, Hearing Loss

INTRODUCTION

Usher syndrome is an autosomal recessive disorder recognized as the most frequent cause of deaf-blindness; it is estimated to account for ~10% of the pediatric deaf and hard of hearing (D/HOH) population (Kimberling, 2007). The frequency of Usher syndrome has been estimated to be 3.5/100,000 in Sweden and Finland (Nuutila, 1970; Grondhal, 1987), 3.2/100,000 in Colombia (Tamayo, et al., 1991), 4.4/100,000 in the United States (Boughman, Vernon, and Shaver, 1983), and 4.2/100,000 (Espinosa, et al., 1998) in Spain. A most recent report (Sadeghi et al., 2004) from Sweden reported a overall prevalence of 3.3/100,000 with the estimate of the three clinical subtypes being 1.4, 1.6, and 0.3 per 100,000 for type I, II, and III respectively.

The standard classification of Usher syndrome recognizes three distinct clinical categories (Kimberling and Moller, 1995; Smith et al., 1994). Type I is characterized by severe to profound congenital hearing impairment, vestibular dysfunction, and prepubertal onset of the retinal degeneration; type II is manifested by moderate to

Received 8 August 2007; accepted revised manuscript 19 December 2007.

severe hearing impairment, normal vestibular function, and teenage onset of retinal degeneration. Type III, the least common form of Usher syndrome, presents with progressive hearing loss and a variable retinal and vestibular phenotype.

At least six different loci are associated with the more severe, type I syndrome. These USH1 genes have been mapped to chromosomes 10q21.1(1F), 10q22.1(1D), 11q13.5(1B), 11p15.1(1C), 17q23-25(1G), and 21q21(1E) (see the Hereditary Hearing Loss Homepage <http://webhost.ua.ac.be/hhh/>). There are no reported consistent clinical differences between the five Usher type I genetic subtypes, so they are differentiated primarily on the basis of either linkage analysis in linkage informative families or mutational analysis of the genes involved.

Five USH1 genes have been identified so far. Defects in myosin VIIa, harmonin, cadherin 23, protocadherin 15, and sans are responsible for causing Usher syndrome type I subtypes B C, D, F and G, respectively (Weil et al., 1995; Bitner-Glindzicz et al., 2000; Verpy et al., 2000; Ahmed et al., 2001; Alagramam et al., 2001; Bolz et al., 2001; Bork et al., 2001; Weil et al., 2003).

USH1D (MIM# 601067) was first mapped to the long arm of chromosome 10 (Wayne et al. 1996), a chromosomal region that also contained *DFNB12* (MIM# 601386), a nonsyndromic deafness locus (Chaib et al. 1996). *CDH23* (MIM# 605516) was subsequently identified as the gene responsible (Bolz et al., 2001; Bork et al., 2001). It was later recognized that mutations in *CDH23* cause both Usher syndrome and nonsyndromic deafness (Astuto et al., 2002). Only missense mutations of *CDH23* have been observed in families with nonsyndromic hearing loss, whereas nonsense, frame shift, splice site, and missense mutations have been observed in families with Usher 1D (Astuto et al., 2002). No instance of isolated autosomal recessive retinitis pigmentosa has been reported as due to pathologic variation in *CDH23*.

The murine ortholog is located on murine chromosome 10 and the mutant forms of murine *CDH23* give rise to waltzer phenotype. The waltzer mouse exhibits deafness and vestibular dysfunction and shows disorganized, splayed stereocilia (Di Palma et al., 2001; Holme et al., 2002). A strain-specific *CDH23* is likely responsible for the modifier of deaf waddler (*mdfw*) and age-related hearing loss locus (*ahl*) (Noben-Trauth et al., 2003; Johnson et al., 2007).

CDH23 has 69 exons and encodes a predicted 3354 amino acid protein with 27 cadherin extracellular (EC) repeats, a transmembrane domain, and a unique cytoplasmic domain. Each extracellular domain contains cadherin-specific amino acid motifs such as LDRE, DXD, DXNDN, highly conserved in sequence and spacing, that are required for cadherin dimerization and Ca^{2+} -binding (Rowlands et al., 2000). It is known that the cytoplasmic domain can interact with another hair bundle protein, the PDZ domain containing protein known as harmonin (Boeda et al., 2002; Siemens et al., 2002). Mutations in Harmonin are associated with Usher type IC. *CDH23* is a putative calcium-dependent adhesion molecule required for proper morphogenesis of hair bundles of the inner ear neurosensory cells (Frolenkov et al., 2004). Also, recent studies indicated that cadherin 23 is a component of tip links thought to compose mechano-electrical transducer channels of the hair cells (Siemens et al., 2004; Sollner et al., 2004).

In the present study, we report the results of mutation analysis in all 69 exons of the *CDH23* gene in 56 probands from Spain, the United States, and Sweden with Usher syndrome type I who had been previously screened for mutations in *MYO7A*.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A total of 56 probands with Usher syndrome were sampled and studied. Families were collected in Spain (29 families), the United States (27 families), and Sweden (3 families). Subjects were classified as Usher I on the basis of their clinical history and the results of their ophthalmologic, audiometric, and vestibular tests. We refer to families with Usher syndrome Type I as those presenting with profound deafness, RP, and absent vestibular function. In all affected patients, mutations in *MYO7A* were excluded by a previous mutation analysis of that gene. A set of 96 genetically independent normal control samples from both Spain and the USA were studied. The local human-subjects committees approved the present study, and informed consent was obtained from all participants.

Mutation analysis

Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples by a Puregene kit (Gentra System). All 69 exons including intron-exon boundaries of the *CDH23* gene were amplified by using polymerase chain reaction (PCR).

After that, direct sequence of all exons was performed that included at least 50 bp into the introns from both the 3' and 5' splice sites. Contig assembly was performed using the Mutation Surveyor V2.61 program and DNASTAR SeqMan V6 program. Nucleotide and codon numbering based on *CDH23* cDNA transcript variant 1 (GenBank accession number NM_022124.3), with nt +1 being the A of the ATG start codon (codon 1) (www.hgvs.org/mutnomen). Domain numbering depends on *CDH23* sequence of UniProt/Swiss-Prot (accession number Q9H251).

Splicing Program

All intronic variants as well as isocoding changes occurring within the coding region were analyzed by University of Nebraska Bioinformatics group SpliceScan program (<http://bioinformatics.ist.unomaha.edu/~achurban/>) and BDGP splice site-prediction program (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html). The changes that have a possibility to create or to eliminate splicing acceptor or donor activity and that are not present in control samples were considered pathologic.

Amino acid conservation

All missense mutations were analyzed about conservation and characterizations with The ConSeq program (<http://conseq.bioinfo.tau.ac.il/>).

RESULTS

In the present study, 56 Usher type I patients were screened for variation in the *CDH23* gene and their genotypes are given in table 1. A total of 18 cases (32.1%) were observed to have one or two *CDH23* variants presumed to be pathogenic occurring in 31 (27.7%) chromosomes. Twenty one different pathologic variants were observed of which 15 were novel: ten missense mutations, one nonsense mutation, four deletion mutations and one splice-site mutation (see Table 2 for a summary of individual pathogenic mutations). None of these DNA variants were detected in 96 control samples.

Table 1. Genotypes of Patients with Usher type ID

case number	group	Variant ¹
1251-1	Sweden	c.336+1G>A/c.6337C>T
1290-1	Sweden	c.336+1G>A/c.336+1G>A
1292-1	Sweden	c.336+1G>A/c.336+1G>A
3049-6	USA	c.6050-9G>A/c.6050-9G>A
3083-1	USA	c.1096G>A/c.3293A>G
3490-1	USA	c.7127A>T/c.605027A>T
3510-1	USA	c.7589C>T/c.2263C>T
4047	Spain	c.2289+1G>A/c.5788G>A
4048	Spain	c.6346_6347delTT/c.6392delC
4049	Spain	c.6050-9G>A/unknown
4050	Spain	c.6050-9G>A/c.6050-9G>A
4051	Spain	c.5734C>T/c.6049G>A
4054	Spain	c.8903T>C/unknown
4055	Spain	c.6511delC/c.8722+1delG
4056	Spain	c.5363C>T/unknown
4057	Spain	c.8311G>A/unknown
4071	Spain	c.4488G>C/unknown
4073	Spain	c.3268G>A/c.3268G>A

¹ Nucleotide and codon numbering is based on the cDNA sequence NM_022124.3.