

介入手法選択のためには原因検索としての遺伝子解析が有効である。平成 21 年度は 250 例を対象に *KCNQ4* 遺伝子の解析を実施し新規遺伝子変異を含む 7 種類の原因遺伝子変異を見いだした。今後、症例を増加してバンクを充実させるとともに解析を継続することで、更なる成果が期待できる。本研究により明らかにされた本邦における情報は、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の重要な基盤情報となることが期待される。国際的にみても優性遺伝形式をとる遺伝性難聴を大規模に解析している機関は少なく、本研究の成果が国際的な研究基盤として重要な情報となると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, Moteki H, Nishio S, Takumi Y, Iwasaki S. Genetic background of candidates for EAS (electric acoustic stimulation). *Audiological Medicine*. 2010 in press.
- 2) Lu SY, Nishio S, Tsukada K, Oguchi T, Kobayashi K, Abe S, Usami S. Factors that affect hearing level in individuals with the mitochondrial 1555A>G mutation. 2009 May;75(5):480-4.
- 3) 宇佐美真一 難聴とウイルス感染 *MB ENT* 99:8-16, 2009

- 4) 宇佐美真一 先天性難聴 *小児科* 50:1182-1185, 2009
- 5) 武市紀人、柏村正明、中丸裕爾、津府久崇、福田論、鈴木美華、宇佐美真一 難聴遺伝子診断が有用であった人工内耳一症例 *Audiology Japan* 52: 214-219, 2009
- 6) 宇佐美真一 薬剤と遺伝子 *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 81: 759-767 2009

2. 学会発表

- 1) 菊池景子, 塚田景大, 長井今日子, 宇佐美真一, 難聴患者におけるプレスティン遺伝子の変異解析, 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 東京 (2009 年 5 月)
- 2) 宇佐美真一, 遺伝性難聴の診断と取り扱い, 第 71 回耳鼻咽喉科臨床学会, 旭川 (2009 年 7 月)
- 3) 宇佐美真一, 難聴の遺伝子診断, 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京 (2009 年 9 月)
- 4) 塚田景大, 鈴木宏明, 工 穰, 宇佐美真一, 両側進行性感音難聴患者における遺伝的背景についての検討, 第 54 回日本聴覚医学会総会学術講演会, 横浜 (2009 年 10 月)
- 5) 宮川麻衣子, 鈴木伸嘉, 茂木英明, 工 穰, 宇佐美真一, 高音急墜型/高音漸傾型感音難聴症例の臨床像と遺伝的背景, 第 54 回日本聴覚医学会総会学術講演会, 横浜 (2009 年 10 月)
- 6) 宇佐美真一, 難聴の遺伝子診断の現況,

第1回難聴遺伝子の研究会, 横浜(2009
年10月)

なし

2. 実用新案取得
なし

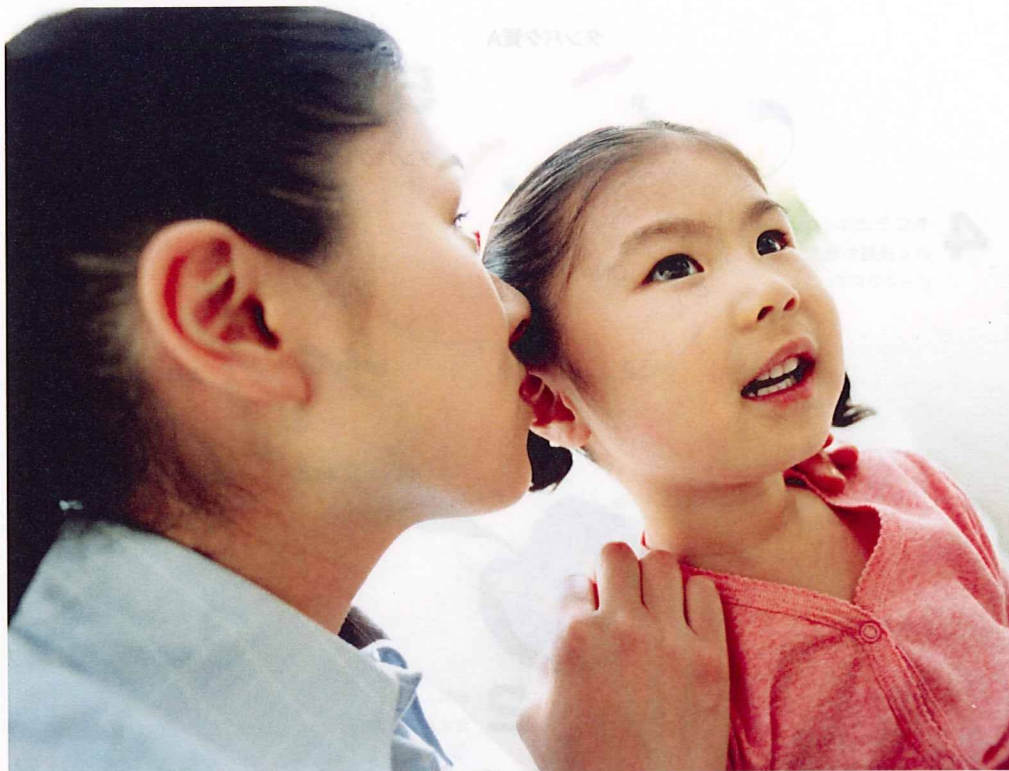
3. その他

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

(資料) DNA 採血時患者用説明用紙
症例登録用紙

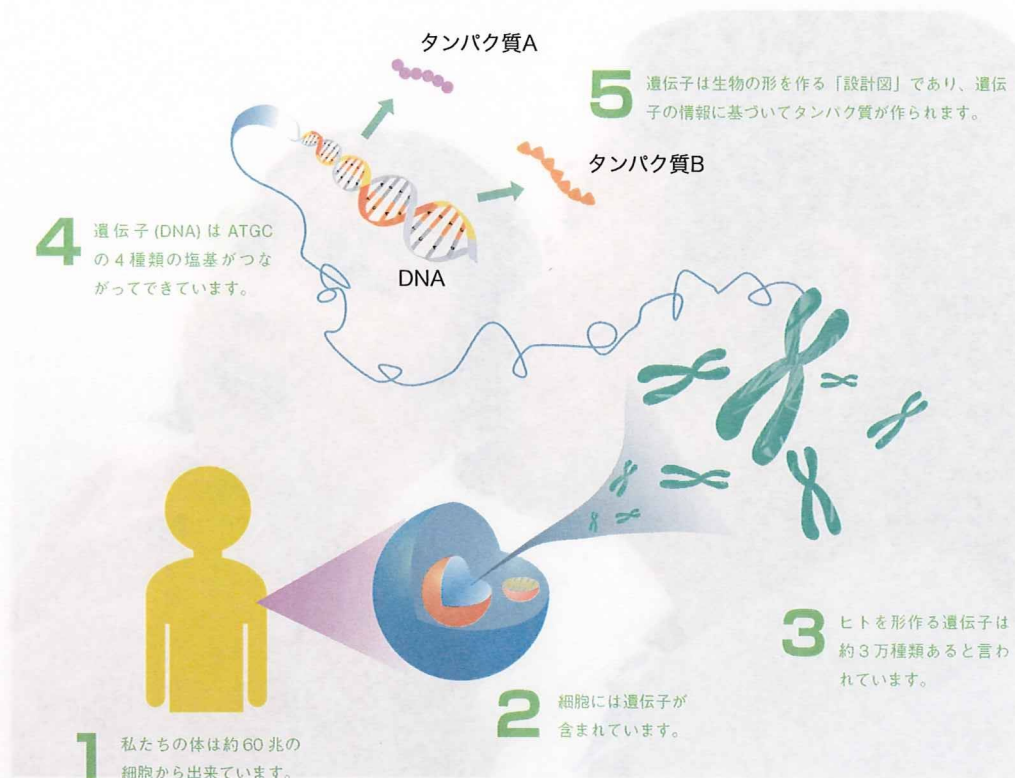


研究協力をお願い

難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究

当院では信州大学医学部耳鼻咽喉科が中心となって進めている、難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する共同研究プロジェクトに協力しています。遺伝子解析プロジェクトでは、遺伝子診断の診断効率の向上を目指すとともに、難聴の発症のメカニズムや原因に応じた適切な治療法の確立を目的とした研究が行われております。今後の医療の発展のため、皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

〇〇大学医学部耳鼻咽喉科

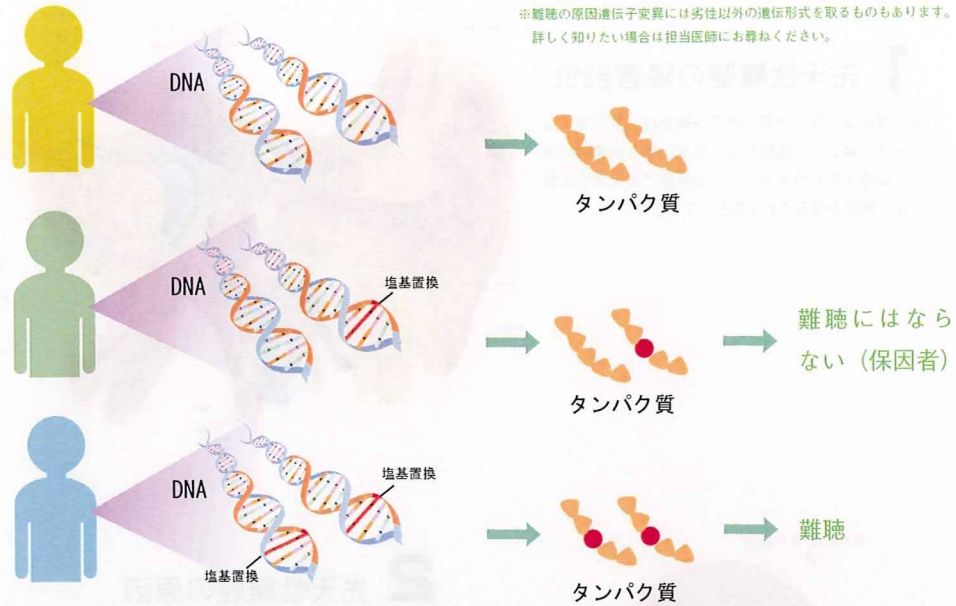


● 遺伝子とは

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたちや体つきだけでなく、病気への罹りやすさなども含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する最小単位」を意味する科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質でできています。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつもつながって遺伝子が出来上がっています。

人体は約60兆個の細胞から成り立っており、細胞の一つ一つにすべて遺伝子が含まれています。一つの細胞の中には数万種類の遺伝子が存在しており、全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つ目の役割は、精密な「体の設計図」としての役割です。受精した一つの卵細胞は、分裂を繰り返してふえ、一个一个の細胞が「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と分かれながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。遺伝子は、体を形作っている蛋白質の設計図であると同時に、必要な場所で、必要な量の蛋白質を作る命令も含まれています。二つ目の役割は「種の保存」です。先祖から現在まで「人類」という種が保存されてきたのも遺伝子の働きによります。



- 1 私たちの体質は、1人1人異なります。
- 2 体質が異なる原因は、体を作る設計図である遺伝子が1人ずつ異なるからです。
- 3 私たちの体を形作る設計図 (DNA) は、父親由来と母親由来の1組から成り立っています。
- 4 劣性遺伝形式をとる難聴の場合、難聴の原因となる遺伝子を偶然而親から受け継いだ場合に難聴になります。

● 遺伝子と病気

遺伝子の構造は、人それぞれにわずかな違いがあり、その違いのなかにはさまざまな病気の原因となるようなものもあります。ある遺伝子が生まれつき病気を起こしやすい構造をしていると、この遺伝子が伝わった子孫ではそのために病気のでる可能性があります。

このように説明すると、遺伝子構造の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、遺伝子の変化が病気を引き起こすことはきわめてまれなことと考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違うのと同じように、生まれつき遺伝子にも違いがありますが、その大部分は病気との直接的な関わりがないことがわかってきました。

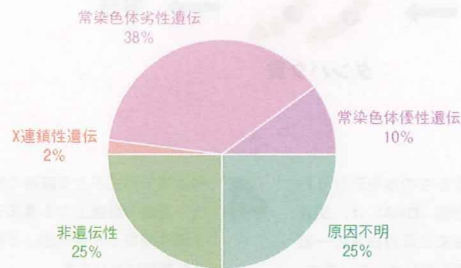
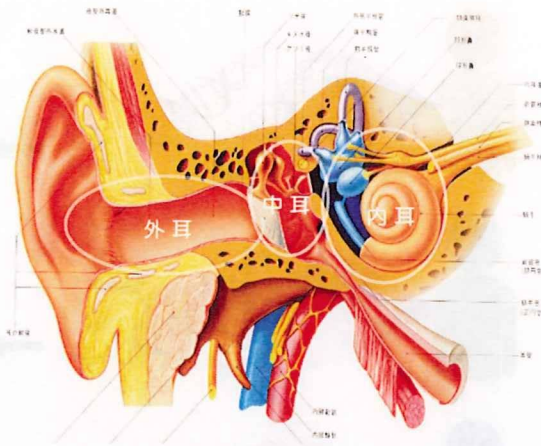
また、人体を形作る約 60 兆個の細胞では頻りに遺伝子の変化が起きていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子構造の変化のうちごく一部のみが病気を引き起こし遺伝する病気として現れます。

しかし、遺伝病は決してまれなものではありません。全ての新生児の 5% 以上は遺伝性や先天性の病気をもちます。どんな人でもおよそ 10 種類くらいの劣性遺伝病の遺伝子をもっていると考えられています。家族・親戚に同じ病気の人がいなくても遺伝病が起こってくるのがしばしばあるのは、突然変異だけでなく、その劣性遺伝病の原因となる遺伝子を持っている健康な人同士がたまたま結婚したことによるのです。

最新の調査によると、先天性難聴の原因となる遺伝子は、一般の健康な人でも 30 ~ 50 人に 1 人の割合で認められる、とても一般的なものであると推定されています。

1 先天性難聴の障害部位

音の情報は外耳→中耳→内耳→聴神経→脳の順に送られことばとして理解しています。先天性難聴の原因には様々なものがあり、その原因ごとに異なる聴力型や経過を取ることが知られています。



2 先天性難聴の原因

少なくとも50%は遺伝子が関与しているものと推測されています。また25%程度は非遺伝性の環境要因、例えば感染、外傷、薬物などによる難聴であると言われています。最近ではサイトメガロウイルス感染による先天性難聴が高頻度で見つかることが報告されています。

● 聴覚障害について

先天性の聴覚障害の発生頻度は、出生1000人に約1人とされており、先天性疾患の中で最も高頻度に認められる疾患の一つです。聴覚障害の原因には様々なものがあることが分かっており、その原因ごとに異なる聴力型や経過を取ることが知られています。

近年の調査によると先天性難聴の原因の少なくとも50%は遺伝子が関与しているものと推測されています。遺伝子の関与する難聴のおおよそ8割は劣性遺伝形式を取る遺伝子変異による難聴であると考えられており、先天性難聴の原因の中では最も大部分を占めます（先天性難聴の原因のおおよそ40%）。

また25%程度はウイルス感染症や外傷、薬物など非遺伝性的原因による難聴であると言われています。（近年、この非遺伝性的難聴の原因のうち、サイトメガロウイルス感染による先天性難聴が、比較的高頻度で見つかることが報告されています。）

このように先天性難聴の原因のうち最も高い割合を占めるのが、遺伝子が関与する難聴であるため、遺伝子を調べる事で、多くの難聴の原因を特定することが出来るようになりました。また、原因が特定されることにより、どのようなタイプの難聴か？、将来進行するのか？、どのような症状や病気を伴うのか？などの有用な情報が得られるようになって来ました。しかしながら、難聴に関わる遺伝子は100種類ほどあると考えられており、現時点ですべての原因が明らかになっているわけではありません。



研究協力のお願ひ (バンク事業への協力のお願ひ)

● 研究目的について

現在行われている難聴の遺伝子診断は、いままでに日本人先天性難聴者から見つかった 10 遺伝子 47 変異を調べる検査であり、その診断効率はおおよそ 30%～35% です。将来的に難聴の遺伝子診断の効率をより向上させるとともに、より正確に難聴の程度や症状などを調べるためには、さらなる研究の推進が欠かせません。この研究プロジェクトの発展により、難聴の診断効率が増し、より正確な予後や症状の予測ができるようになり、将来的には患者さんひとりひとりに合わせたオーダーメイド医療を実現することで、患者さんの生活の質を向上させることを目的としています。皆様のご理解とご協力をお願いいたします。

※ 研究内容全般に関するお問い合わせは、〇〇大学医学部耳鼻咽喉科 (TEL: XXX-XXX-XXXX) まで、苦情等がある場合は、〇〇大学医学部庶務係 (電話 XXX-XXX-XXXX) までご連絡ください。

遺伝子解析研究の実施計画 (概要)

本遺伝子解析研究計画は信州大学医学部「遺伝子解析倫理委員会」で審査され、信州大学医学部長により承認されたものです。

研究題目	難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究
研究機関名	〇〇大学医学部耳鼻咽喉科
研究責任者氏名	〇〇 〇〇・教授
対象とする疾患名	難聴
調べる遺伝子	難聴関連遺伝子
採血量	遺伝学的検査実施時のサンプルを用いる
研究期間	平成 XX 年 X 月 X 日より 平成 XX 年 X 月 X 日まで
解析結果保持期間	平成 XX 年 X 月 X 日まで
本解析に関する 問い合わせ先	〇〇大学医学部耳鼻咽喉科 TEL: XXX-XXX-XXXX

研究目的

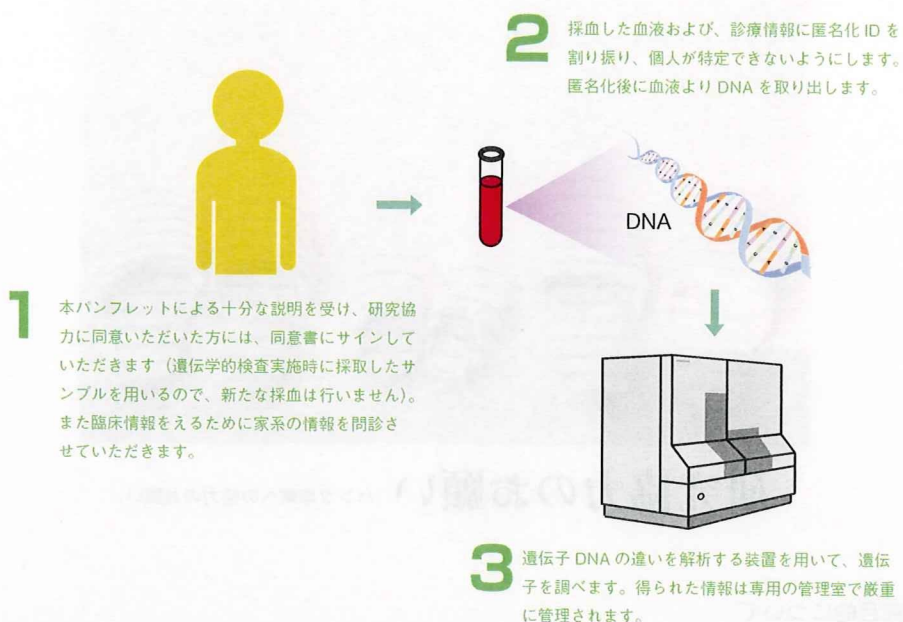
難聴をおこしやすい生まれながらの体質があるかどうかを、血液などから取り出した遺伝子を調べるにより正確に診断できるような遺伝子診断法を作ろうとすることを目的としています。

研究計画

信州大学耳鼻咽喉科及び共同研究機関にて、対象者の全血 20ml を採血し、DNA を抽出後遺伝子解析を行います。また、病気の程度などの情報を得るために、診療記録 (カルテ) より研究に必要な情報を利用させていただきます。

個人情報保護に関して

本研究では採血後、遺伝子解析前に氏名・住所などの個人情報削除し、匿名化 ID を付与します。提供していただきました試料および得られた情報は専用の管理庫・管理室にて管理いたします。



● 遺伝子研究の方法

本プロジェクトの内容につきまして、本パンフレットを用いた十分な説明を受けた後、研究協力で同意して下さる方には、同意書にサインをいただきます。（遺伝学的検査実施時に採取したサンプルを用いるので、新たな採血はいたしません。）また、病気の情報を得るために、診療情報（カルテ）を拜見させていただくとともに、家系情報などを問診させていただきます。提供していただきました血液および臨床情報には匿名化 ID を割り振り個人が特定できないようにした後に DNA を取り出して、原因の候補遺伝子を解析します。研究協力対象者が未成年者である場合には、本人および親権者に対して同様の説明を行い、同意書に親権者のサインを得てから同様の方法で解析を行います。また結果の返却も希望に従い本人あるいは親権者に返却いたします。

● 個人情報の保護に関して

本プロジェクトでは、分析を行う前に、住所・氏名などの個人情報を削り、匿名化 ID 番号を付けます。従いまして、DNA の解析結果だけから個人が特定されることはありません。個人の情報と匿名化 ID を対応させる対応表は、採血を行った機関が保管します。また、血液から取り出された DNA および得られた解析結果は専用の保管庫・管理室で厳重に管理されます。本プロジェクトにより得られた、研究の成果は、個人が特定されない方法で公表されることがあります。

● 解析結果の開示について

遺伝子解析の結果についての説明は、本人に対してのみ行い、たとえ家族に対しても、本人の承諾がなければ結果を告げることはありません。同じ遺伝子を受け継いでいるかもしれない血縁者への連絡については、解析を受けた本人が行うことを原則としますが、本人の了解のもとに担当医が行うことも可能です。また、病気のことや遺伝子解析に関して、不安に思ったり、相談したいことがある場合は、遺伝カウンセリング担当者が相談を受けます。診療を担当する医師、インフォームド・コンセント担当者等にその旨お伝えください。信州大学医学部附属病院遺伝子診療部：電話 0263-35-4600 [臨床遺伝外来予約係]

● 研究協力により受ける利益と不利益について

原因遺伝子の種類によっては、難聴の程度・進行性の有無・めまいなど他の症状の有無などが、ある程度予測可能となる場合もあります。またそれぞれの家族で遺伝情報にもとづく遺伝カウンセリングも可能になります。ただし難聴をおこす遺伝子のすべてが明らかになった訳ではないので、必ずしも原因が分からないこともあります。このようにメリットの多い検査ではありますがもちろん検査をするかしないかはご本人に決定していただくことを原則としています。検査を受けなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

難聴の遺伝子診断を受けた場合に考えられる利益としては次の事柄があります。

- 1) 正確な診断が出来る（難聴の原因が分かる）
- 2) 重症度や予後の予測、随伴症状の予測が出来る（できないケースもあります）
- 3) 予防が可能になる場合がある
- 4) 遺伝カウンセリングに役立つ情報が得られる

難聴の遺伝子診断を受けた場合に考えられる不利益としては次の事柄があります

- 1) 個人情報の漏洩の可能性がある（しかし、本研究では、採血後、遺伝子解析前に匿名化IDの付与と、氏名・住所などの個人情報の削除を行いますので、DNA解析結果だけから個人が特定されることはありません。また個人と匿名化IDを対応させる対応表は採血を行った機関が保管し、DNAの解析結果とは別の場所で管理されるため、個人情報とDNA解析結果が情報漏洩により結びつく可能性はきわめて低いです。）
- 2) 匿名化により個人情報は保護されるが、検査を受けた本人（場合によっては家族）がその情報を知り得るため、精神的に負担を感じたり、就職・結婚・保険への加入などにおいて社会的差別を受ける可能性が否定できない。

● 費用負担について

遺伝子解析にかかる費用は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。また、この研究への協力に対しての報酬は支払われません。本研究の費用は（科学研究費や委任経理金などの研究費）によっています。

● この研究への協力は自由意志です

本プロジェクトに協力するかどうかは任意です。協力されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。一旦同意された場合でも、不利益を受けることなくいつでも一方的に文書により、同意を撤回することができます。（ただし、同意を取り消した時点で、研究結果が論文などで公表されていた等の場合には廃棄できないこともあります。）

● 研究から生じる知的財産について

本研究の成果により特許権などの知的財産権が生じる可能性があります、その権利は、国、研究機関および研究遂行者などに属し、試料提供者には属しません。



● 遺伝子解析研究終了後の試料の取り扱いについて

提供いただきました血液などの試料は、匿名化されたまま厳重に保存され、原則として本研究のために使用されます。もし同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。この場合も、匿名化したまま試料を使い切るまで保管します。試料を廃棄する場合は、匿名のまま密封容器に廃棄あるいは焼却処分します。将来、保存試料を別の医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し倫理審査委員会の承認を受けます。



本遺伝子解析プロジェクトは下記の施設と共同研究で実施されています。

信州大学	宇佐美真一		九州大学	小宗静男	賀数康弘	
岩手医科大学	佐藤宏昭	小林有美子	愛媛大学	碓清文	羽藤直人	
宮崎大学	東野哲也	河野浩万	福岡大学	中川尚志	菅村真由美	
弘前大学	新川秀一	南場淳司	北里大学	岡本牧人	佐野肇	
群馬大学	古屋信彦	長井今日子	兵庫医大	阪上雅史	齋藤優子	
三重大学	竹内万彦		山口大学	山下裕司	菅原一真	
山形大学	青柳優	渡辺知緒	浜松日赤	岩崎聡		
東京慈恵会医科大学	森山寛	小島博己	櫻井結華	東北大学	小林俊光	川瀬哲明
あへ耳鼻咽喉科	阿部聡子		日本医科大学	八木聡明	池園哲郎	
鹿児島大学	黒野祐一	宮之原郁代	和歌山県立医大	山中昇	藤原啓次	
琉球大学	鈴木幹男	我那覇章	福島医大	大森孝一	小川洋	
長崎大学	高橋晴雄		大阪医大	竹中洋	東川雅彦	
神田耳鼻咽喉科	神田幸彦	神田幸彦	自治医大	市村恵一	石川浩太郎	
岡山大学	西崎和則	福島邦博	盛岡市民病院	村井盛子		
北海道大学	福田諭	武市紀人	日本医大多摩永山病院	富山俊一	富山俊一	
虎の門病院	熊川孝三	熊川孝三	滋賀県立小児保健医療センター	中井麻佐子	中井麻佐子	
日本大学	池田稔	鷗原俊太郎	野村泰之	神戸市民医療センター	内藤泰	

お問い合わせ先

ID: ID番号が入ります

発端者

親族

難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究協力の意思確認書

〇〇大学医学部耳鼻咽喉科 教授 〇〇 〇〇 殿

私は「難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、方法、研究協力による利益および不利益の可能性、個人情報保護の方法等について十分な説明を受け理解しました。

本研究について説明を受け理解した項目をチェックしてください。

- | | |
|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 遺伝子について | <input type="checkbox"/> 研究協に伴う利益および不利益について |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子と病気について | <input type="checkbox"/> 費用の負担について |
| <input type="checkbox"/> 聴覚障害について | <input type="checkbox"/> 研究協力の任意性と同意の撤回について |
| <input type="checkbox"/> 研究目的について | <input type="checkbox"/> 研究から生じる知的財産の帰属について |
| <input type="checkbox"/> 遺伝子研究の流れについて | <input type="checkbox"/> 解析終了後の資料の取り扱いについて |
| <input type="checkbox"/> 個人情報の保護に関して | <input type="checkbox"/> 疑問や不安がある時の対応 |
| <input type="checkbox"/> 解析結果の開示について | |

どちらかをチェックしてください。

バンク事業に 同意する 同意しない

私は、以上の説明を十分理解したうえで、研究に協力することを同意いたします。

同意日 平成 年 月 日

検査を受ける方の署名 (または記名・押印、代諾の場合は記名)

代諾者の署名 (または記名・押印)

被検者との続柄

住 所

電 話

説明者の職名および記名・押印 (または署名)

優性遺伝形式を取る遺伝性難聴に関する調査研究症例登録用紙

ID番号 採血日 西暦 年 月 日

性別 男 女

※採血してある場合にのみ記載

生年月日 西暦 年 月 日 歳 発症年齢 歳

○問診調査項目

- 聴力の変動 有 無 不明
- 難聴の進行 有 無 不明
- 耳鳴 有 無 不明
- めまい 有 無 不明
- 内耳奇形（側頭骨CT） 有 無 未施行
- 耳瘻孔・頸部瘻孔 有 無 不明
- 甲状腺腫の有無 有 無 不明
- 糖尿病 有 無 不明
- 結核の既往 有 無 不明
- アミノ配糖体投与歴 有 無 不明
- 補聴器装用 有 無 不明
- 人工内耳装用 有 無 不明

家系図（同一家系内の他の症例も登録する場合は、家系図にID番号を記入。別添可）

※ ASSR、OORでも可、別添可

初診時オーディオグラム（西暦 年 月 日）

最新の聴力オーディオグラム（西暦 年 月 日）

※裏面もご記入下さい。

※下記検査を実施している場合は検査結果のコピーを貼付してください（別添も可）。

自記オージオメトリー（裸耳）（西暦 年 月 日）	語音聴力（裸耳）（西暦 年 月 日）
--------------------------	--------------------

補聴閾値 <input type="checkbox"/> 補聴器、 <input type="checkbox"/> 人工内耳（西暦 年 月 日）	語音聴力（補聴時）（西暦 年 月 日）
--	---------------------

現病歴・その他特記事項（特記すべき基礎疾患などがあればそれも記入）

Ⅲ. 分担研究報告

当科における優性遺伝形式をとる非症候群性感音難聴患者の聴力像

分担研究者：佐藤宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：小林有美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：水川知子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

当科小児難聴外来を受診した明らかな外因のない両側感音難聴症例のうち、優性遺伝形式をとると考えられた非症候群性感音難聴症例 21 例について、主にその聴力像の特徴を検討した。頻度に性差はなく、言語発達障害がないことから発症は言語習得後と推測された。オーディオグラムはすべて両側対称性で、前庭症状は認めなかった。聴力型では高音急墜型、谷型が感音難聴症例全体の比率に比べ多く見られた。多くの家系内難聴者のオーディオグラムは発端者と類似していた。長期観察症例 9 例のうち 7 例に難聴の進行が認められ、多くは進行性と考えられた。

A. 目的

常染色体優性遺伝形式をとる非症候群性感音難聴は、従来から Konigsmark¹⁾ の分類にあるようないくつかの種類が知られており、また家系図を作成することにより診断は比較的容易である。しかし *GJB2* に代表される劣性遺伝形式をとるものに比べ、遺伝学的な所見を一般外来で高頻度に得られる状況にない。今回我々は、遺伝学的な解明の一助とするため、主に優性遺伝形式をとる非症候群性感音難聴患者の聴力像について検討した。

B. 研究方法

1970 年から 2008 年の間に岩手医科大学小児難聴外来を受診した両側感音難聴 763 症例を対象とし、retrospective な検討を

行った。

1. 家系図より優性遺伝形式をとると考えられた 21 例の非症候群性感音難聴症例について、そのオーディオグラムを中心とした臨床的所見を検討した。
2. 優性遺伝形式をとる非症候群性感音難聴症例 21 例を、発端者の聴力型別に分けて検討した。
3. 長期観察できた 9 症例について、難聴の進行性の有無を検討した。

C. 研究結果

1. 両側感音難聴症例 763 例のうち遺伝性感音難聴と考えられたのは 140 例で、優性遺伝形式をとる感音難聴症例は 27 例であった。これに対し劣性遺伝は 107 例であった。このうち優性遺伝形式をとる非症候群性感

音難聴症例は 21 例であった。性別の内訳は男 9 例、女 12 例であった。初診時年齢は 6-22 歳 (平均 12.4 歳) で、すべて明らかな言語発達障害は認めず、言語習得後の難聴発症と推測された。オーディオグラムは全例左右差なく対称性を示した。また、前庭症状や前庭機能障害を認めた症例はなかった。

2. 21 例を聴力型別に分け、当科の感音難聴症例全体の統計と比較した。1996 年当科の統計では最も多い聴力型が高音漸傾型、次いでろう型などのその他、高音急墜型の順であったのに対し²⁾、優性遺伝症例では谷型が最も多く、高音急墜型と漸傾型が同数で次に多い結果となった。家系内難聴者とのオーディオグラムの類似性は多くに見られ、特に高音急墜型と谷型に一致が多い傾向を認めた。

3. 長期観察できた 9 症例中進行例は 7 例であった。聴力型別の内訳は、高音漸傾型 2 例、水平型 2 例、谷型 3 例であった。また、比較的長期にわたって観察できたにも関わらず、11 ないし 20 年間の通院期間中に難聴の進行を認めなかった症例が 2 例あった (谷型)。

D. 考察

優性遺伝形式をとる非症候性感音難聴症例 21 例の聴力像について検討した結果、その発症は出生後と予測され、全例にオーディオグラムの対称性を認めた。また、多くの家系で家系内難聴者とのオーディオグラムの類似性が認められた。これは従来の家族性

難聴の臨床的特徴と一致するものであった。頻度の多い聴力型は谷型、次いで高音急墜型で、いずれも感音難聴症例全体では多量型ではなく、頻度に違いがみられた。本検討結果と比較的類似している本邦の報告は切替らによるもので、谷型のオーディオグラムの遺伝性難聴としての特異性を述べている³⁾。谷型のオーディオグラムを呈する代表的な遺伝子変異は TECTA が知られており⁴⁾、今後今回の谷型症例についても解析を行う予定である。進行例は長期観察例中では多くみられ、家族性難聴の進行性を裏付ける結果となったが、その進行時期について家系ごとに詳細に調査する必要があると思われる。

E. 結論

1. 優性遺伝形式をとる非症候性感音難聴児 21 例の主に聴力像について検討した結果、すべて言語習得後の発症と考えられ、オーディオグラムは両側対称性であった。聴力型では高音急墜型、谷型が感音難聴症例全体の比率と比して多く見られた。
2. 多くの家系内難聴者のオーディオグラムは発端者と類似していた。
3. 長期観察症例 9 例のうち 7 例に進行を認め、多くは進行性と考えられた。

参考文献

- 1) Konigsmark BW, Mengel MC, Haskins H.: Familial congenital moderate neural hearing loss. J

- 1) Laryngol Otol. 84 :495-505, 1970
- 2) 亀井昌代：小児感音難聴の成因に関する研究—両親の聴力検査成績について。岩手医誌 48:181-189,1996
- 3) 切替一郎、松崎 力：家族性難聴の臨床的観察。耳喉 40(2):107-119, 1968
- 4) Govaerts PJ, De Ceulaer G, Daemers K et al: A new autosomal-dominant locus (DFNA12) is responsible for a nonsyndromic, midfrequency, prelingual and nonprogressive sensorineural hearing loss. Am J Otol. 19 :718-723, 1998

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Dominant mid-frequency sensorineural hearing loss 症例の検討

分担研究者：佐藤宏昭（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：小林有美子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

共同研究者：水川知子（岩手医科大学耳鼻咽喉科）

研究要旨

当科小児難聴外来を受診した明らかな外因のない非症候群性両側感音難聴症例のうち、中音域にのみ閾値上昇を認める症例について検討した。オーディオグラムの条件を満たした症例は17例であった。うち家族歴を有する症例は7例で、これらは全例優性遺伝形式をとり、いわゆる Dominant mid-frequency sensorineural hearing loss 症例と考えられた。オーディオグラムはすべて対称性で、家系内難聴者のオーディオグラムは発端者と類似しているものや中、高音域が悪化した型が見られた。長期観察例5例中3例に進行を認めたが、2例は11～20年間の比較的長期観察においても聴力悪化を認めず、進行性については同一の聴力像であるが臨床像に違いが見られた。

A. 目的

日常の難聴外来において時に、中音域にのみ閾値上昇を認める難聴児に遭遇することがある。その意義については不明のことが多いが、従来から遺伝性難聴に特異的という文献は散見されており、近年ではTECTAがこの聴力型に多く見られることが報告されている¹⁾。

今回我々は、オーディオグラムの条件を満たした両側感音難聴児のうち、優性遺伝形式をとる非症候群性難聴として知られている Dominant mid-frequency sensorineural hearing loss（以下、Dominant mid-frequency SNHL）症例と考えられた7症例の検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

1970年から2008年の間に岩手医科大学小児難聴外来を受診した両側感音難聴763症例を対象とし、以下の条件を満たした症例について retrospective な検討を行った。

1. 難聴の発症に関して明らかな外因を認めない。
2. オーディオグラムで中音域聴覚障害を認め、特に0.5、1および2kHzに閾値上昇のピークがあるもの。

また全例に画像検査が施行されており、聴神経腫瘍などの器質的疾患は認めなかった。

C. 研究結果

1. 両側感音難聴症例763例のうち上記条件を満たした症例は17例であった。
2. 17例のうち、孤発例は10例、家族性

難聴と考えられた例は7例であった。家族歴を有する7例はすべて優性遺伝形式をとる非症候群性難聴症例であり、いわゆる Dominant mid-frequency SNHL と考えられた。

3. Dominant mid-frequency SNHL 症例7例のオーディオグラムは全例両側対称性であった。発端者及び家系内難聴者を世代別に分けると、若年者では中音域のみの障害を認めオーディオグラムは一致した。両親世代では若年者と比較し中、高音域が悪化していたが、程度はさまざまであった。
4. 進行性をみると長期観察できた5例中3例に明らかな進行を認めたが、残り2例は11年間、22年間の観察において聴力悪化が見られなかった。

D. 考察

中音域にのみ聴力障害を呈する感音難聴児17例のうち、優性遺伝形式をとる非症候群性感音難聴症例7例について検討した結果、全例にオーディオグラムの対称性を認めた。また、多くの家系で、家系内難聴者のオーディオグラムにおいて発端者との類似性や難聴の進行を示唆する所見を認めた。一方、長期観察例でみると進行性のあった症例となかった症例があり、同一の聴力像を持つ疾患群であるが聴力経過は必ずしも同一ではない可能性がある。

このようなオーディオグラムは従来から谷型や皿型と呼ばれ、聴神経腫瘍や家族性難聴に多いとされている。家族性については

Konigsmark²⁾ が Dominant mid-frequency sensorineural hearing loss として記載している。近年報告されている同様のオーディオグラムを呈する代表的な遺伝子変異として TECTA が知られており¹⁾、今後今回の検討症例7例についても解析を行う予定である。

E. 結論

1. 中音域にのみ障害を認める感音難聴児のうち、家族歴を有する7例はすべて優性遺伝形式をとり、いわゆる Dominant mid-frequency SNHL 症例と考えられた。
2. 臨床的特徴としてオーディオグラム対称性を認め、家系内難聴者のオーディオグラムは発端者と類似しているものや中、高音域が悪化した型が見られ進行性を示唆するものもあった。
3. 進行性では聴力悪化した例と悪化しなかった例があり、同一の聴力像を持つ疾患群であるが違いが見られた。

参考文献

- 1) Govaerts PJ, De Ceulaer G, Daemers K et al: A new autosomal-dominant locus (DFNA12) is responsible for a nonsyndromic, midfrequency, prelingual and nonprogressive sensorineural hearing loss. *Am J Otol.* **19**:718-723, 1998
- 2) Konigsmark BW, Mengel MC, Haskins H.: Familial congenital