

図5 骨導補聴器 (a) と耳穴式気導補聴器 (b)

表4 難聴児の教育施設

名称	施設数	備考
難聴児通園施設	全国に 27	児童福祉用によるもので厚生労働省管轄 聴覚口話法教育
地域の身障センター・ 療育センター	全国に多数	地域の地方自治体管轄 おもに聴覚口話法教育
ろう学校	全国に 102	学校教育法によるもので、文部科学省管轄 聴覚口話法教育から視覚言語併用教育や手話教育 まで多様 ※私立、国立、都道府県立、市立など種類がある



図6 人工内耳手術は医学の進歩

遺伝子を調べると遺伝子異常のあることが知られるようになり、両親にも原因があることがあります。そのため難聴遺伝子の検査は慎重にせざるを得ません。現在のところ、難聴遺伝子が判明したとしても直結する治療法はほとんどありません。

2000年からは始まった新生児聴覚スクリーニングによって、新生児期に難聴の疑われる症例が多数発見されるようになりました。しかしABR検査で正常化する例が約60%以上あることがわかり、注意が必要です。難聴が確定診断された場合は、生後6か月までに両耳に補聴器を装着させ、健常児と同様に音のシャワーを浴びる環境を実現します。補聴と教育施設を表4に示しました。多くの高度感音難聴児は早期に補聴器を装着することで聞く力と話す力を身につけます。

#### c. 重度感音難聴と人工内耳

重度の先天性難聴で補聴器の効果が不十分な場合は、人工内耳手術を2歳前後には実施するようになりました。その成果は目を見張るものがあり、健聴児に近い聴覚と言語力を身につける難聴児が国内外とも激増しています(図6)。就学は普通小学校を選択する難聴児が多くなりました。カナダ・モントリオールの聴覚口話法の学校では、90%は高校に進学し、その90%は大学へ進学するまでになっているといえます。わが国もそのようになる日は遠くないでしょう。重度難聴児では、手話

を選択した場合、手話コミュニケーションはどんどん発達しますが、聴いて話す力が弱いまま成長することが少なくありません。人工内耳と手話のどちらを選ぶかは両親の考えで決まります。ある両親は「ろう社会で生きる覚悟があるのか」と難聴学級の教師に言われて考え直し、人工内耳を選択するに至った場合もあります。

#### d. 新たな問題

新生児聴覚スクリーニングは先天性難聴児の医療に革新的な成果をあげました。0歳で補聴器のフィッティングあるいは一部は2歳頃になって人工内耳手術を行っていますが、聞く力と話す力が年齢に比し緩慢な症例に気づかれるようになりました。発達障害や自閉的傾向をとまなう場合のことです。このような合併症児の教育を担当する施設が少なく、対策を立てなければいけません。小児神経や小児精神の専門家との連携が必要です。

#### 2) 後天性難聴～髄膜炎やヘルペス脳炎による聞く力の喪失～

正常な聞く力を持って育ったにもかかわらず、発達・成長過程で病気により聴覚が失われることがあります。

##### a. 高・重度感音難聴

もっとも多いのが髄膜炎によるものです。原因菌は肺炎球菌とインフルエンザ菌ですが、ほとんどで現在ではワクチンがありますが、その認可と接種がわが国は大幅に遅れまし

た。髄膜炎は聴神経をも包んでいるため、細菌感染が脳から聴神経に及ぶと迷路炎をきたします。高・重度の場合は人工内耳を早い時期に行なうことが勧められます。蝸牛の骨化が基底回転から始まるからです。Auditory Neuropathy (Auditory Nerve Disease) は1996年に発表された疾患概念です。難聴は軽～中等度にもかかわらず、言葉の聞き取りが悪くなります。原因は内毛細胞のシナプスの伝達異常と考えられ、人工内耳手術が効果的です。

##### b. 中枢性難聴

小児のヘルペス脳炎で、左右の聴皮質を含む上側頭回が壊死に陥り、音声の認知が失われます。聴覚失認といいます。しかし音の存在はわかるので、聴覚の反射や一般的注意は可能ですが選択的注意は失われます。その後のコミュニケーションは読話・ジェスチャーが主となります。手話の習得もむずかしいでしょう。

### おわりに

“聞く力”と関連する臨床は、かつては診断と身障者手帳の発行、補聴器交付意見書の発行で、その後は難聴児通園施設あるいはろう学校への紹介で終了でしたが、現在は大きく変わりました。①新生児聴覚スクリーニングとその後の精密聴力検査で始まります。フォローアップしながらの診断には小児の聴覚生理学と神経学の基礎が必要です。その結果に応じて②身障者手帳の発行を行な

い、発行され次第、補聴器交付意見書を発行します。③難聴児通園施設あるいは聴覚口話法で教育する国立私立のろう学校へ紹介し教育を依頼します。両親の希望により視覚言語併用のろう学校を紹介します。その後もフォローアップしながら、④補聴器の効果が乏しい場合は2歳前後で人工内耳手術を行ないます。術後も教育施設と連絡をとります。⑤就学は普通小学校あるいはろう学校となりますが、夏休みを使ってフォローアップを行ないます。

以上のように従来に比し担当医に診断・手術の言語発達・教育等を含めた総合的な力が必要となりましたが、それだけやりがいが大きくなり、missionを感じるものです。この領域の人材は耳鼻科でもまだ少ないため、その養成が待たれます。

#### ●文献●

- 1) 安藤唯一：人間の随意運動—生理学的心理学的解説—。体育の科学社，1960
- 2) 文部科学省特定領域研究：「統合脳」5領域，2010

#### ●参考文献●

- ・ E. H. レネバーグ：言語の生物学的基礎。大修館書店，1974
- ・ 加我君孝：ABRハンドブック。金原出版，1998
- ・ 加我君孝：新生児聴覚スクリーニング—早期発見・早期教育のすべて—。金原出版，2005
- ・ 加我君孝，内山 勉，新正由紀子：小児の中等度難聴ハンドブック。金原出版，2009
- ・ 加我君孝：中枢性聴覚障害の基礎と臨床。金原出版，2000

# 重度難聴に対する人工内耳手術と聴覚脳幹インプラント

加我君孝

## 1. 人工内耳とは

人工内耳は、先天性あるいは後天性高度あるいは重度の感音難聴に対して、人工内耳電極を蝸牛へ埋込む手術を行い、聴覚を人工的に獲得させることを目的としたデバイスである。現在使われている多チャンネル人工内耳は1980年代に海外で開発されたもので、わが国ではオーストラリアのCochlear社製、オーストリアのMED-EL社製、米国のBionics社製の製品が健康保険に採用されている。人工内耳は、体外部のスピーチプロセッサ（マイク、増幅器、プロセッサ、ボタン電池）と体内部のレシーバー、電極部分からなる（図1）。スピーチプロセッサとレシーバー間では電磁誘導で電力を起こし、音声情報を同時に神経信号に変換して伝達する。蝸牛の鼓室階に挿入された電極が蝸牛軸の中の蝸牛神経を刺激する。蝸牛軸の中を走る基底回転から頂回転に起源をもつすべての蝸牛神経を刺激する。人工内耳は健康保険の適用となっているが、外部装置が約100万円、内部装置が約150万円もする高価なものである。手術と入院費用は約100万円相当である。

## 2. 人工内耳の適応疾患

### a. 幼小児の難聴

高度あるいは重度の①先天性感音難聴 (i. 遺伝子異常、ii. 内耳奇形)、②先天性 Auditory

Neuropathy、③周産期の難聴 (i. サイトメガロウイルス感染、ii. 横隔膜ヘルニアに対するECMO使用)、④後天性の高度あるいは重度の感音難聴 (i. 髄膜炎、ii. 流行性耳下腺炎、iii. 進行性感音難聴 (原因不明))<sup>1)</sup>

### b. 成人の難聴

①髄膜炎や②特発性進行性の難聴、③両側突発難聴、④両側メニエール病、⑤両側音響外傷 (補聴器を含む)、⑥Pendred症候群 (前庭水管拡大症)

### c. 老人の難聴

高齢者の手術に年齢制限は特にない。70～80代の高齢者も人工内耳で聴覚が回復する。

## 3. 人工内耳手術の禁忌

かつて難聴以外に発達障害や脳神経障害を伴う場合は禁忌とされていたが、言葉の獲得が困難でも、音が聞こえていれば交通事故から避け得るようであれば手術の価値がある。幼児の場合の手術年齢は1歳半以上としているが、髄膜炎で蝸牛の内部の骨化を予防するためにはそれ以下の年齢でも行う。

## 4. 人工内耳機器の構造と構成(図1)

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音声受信-刺激ユニットと、患者が接着するマイクロ

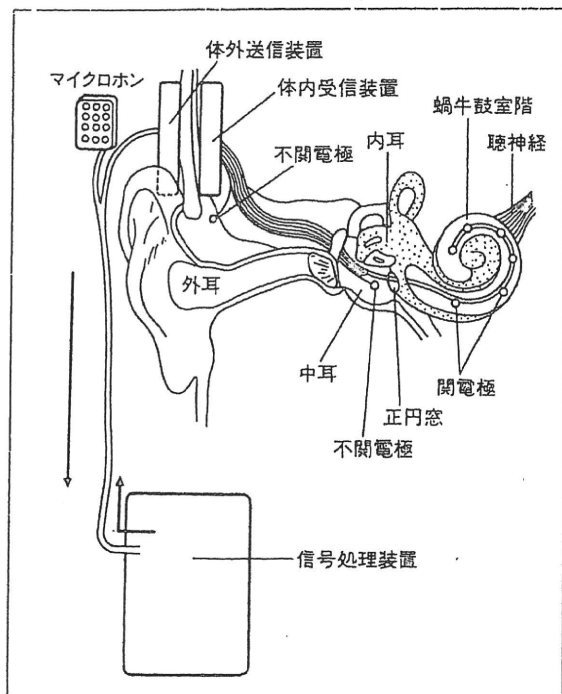
ホン・ヘッドセットからなる受信-刺激ユニットに音声と情報を伝送するスピーチプロセッサとで構成されている。さらに手術後のリハビリテーションに用いる特性テスト・プログラム作成システム(マッピング装置)が必要である。

### 1) 音声の受信と刺激電極—埋込まれる部分

手術で埋込む部分である。現在、わが国では最も多く使用されているコクレア社製の場合、蝸牛内に埋込む電極はシリコン製の支持体に支えられた22個の白金のリングでできており、先端より17mmの範囲に等間隔で配置されている。銀ボール電極がアースとして皮下に埋没さ

図1 人工内耳システム—外部装置と内部装置の図解

信号処理装置は箱型から耳掛型に移行しつつある。矢印は信号の流れ



### PROFILE

加我君孝  
(かが きみたか)  
日本学会協議連携会員、国立病院機構東京医療センター・感覚器センター長  
東京大学名誉教授  
専門：耳鼻咽喉科学

せる。蝸牛の基底回転は高い周波数、頂回転は低周波数を担当している。頭皮下に埋設させるレシーバーである受信-刺激ユニットは発信回路と集積回路からなる電子装置であり、体外コイルからの電磁誘導により2相性電気パルスがあらかじめ設定した1対の電極の間に出力する双極刺激とアースとの間の単極刺激を選ぶことができる。電極が長いと頂回転に届くが、短いと基底回転のみとなる。レシーバーの厚さは各社で異なり、そのためレシーバーが厚いと頭皮が少しだけ盛り上がって見える。

### b. スピーチプロセッサ (体外部)

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



## 5. 人工内耳埋込み術

耳の後ろ(耳介部)を5~6cm切開し内耳に埋込まれる電極を含めた内部装置を設置する手術である。手術は全身麻酔をかけて行う。頭蓋骨の一部を削り受信機を固定し、さらに内耳への進路を作成、蝸牛基底回転に約1mmの穴を開け、刺激電極を蝸牛の1~2回転に挿入して埋込む。熟練した技術を必要とする手術である。

## 6. 人工内耳のフォローアップ

### a. スピーチプロセッサのプログラム作成(マッピング)

人工内耳術後2~4週間後に、人工内耳の各電極のカバーする周波数帯ごとに流す電流量の範囲を決める。これを“マッピング”と呼んでいる。本人が聞きやすく、かつ顔面痙攣、めまい、痛みなどが生じないように調整する。マッピングは定期的に行い、常に聞きやすくする。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。言葉の未発達の小児では頻回に行うが、既に言語を獲得している成人に対しては、小児ほど必要はないが少なくとも2年は必要である。

### b. 機器の管理とメンテナンス

人工内耳の内部装置と電極は一体となっているが、電子部品で出来ており何等誘因なく故障することが稀にある。その故障は装用者が聞

こえなくなったことを訴えるのでわかる。一方頭部外傷のあと断線が生じることがある。いずれも再手術して新しい内部装置と電極を取り換える。

体外装置のスピーチプロセッサも自然に故障が生じる場合と外傷で故障することがある。いずれも修理するか新品と交換する。スピーチプロセッサが修理不能の場合、健康保険の特定保健医療材料費の援助制度を使い、装用者の負担を少なくしている。以上の問題を除き特別なことはない。

### c. 脳のCTとMRI

手術で頭皮下と蝸牛内に移植されたインプラント部分は金属製である。そのために脳のCTを撮影した時はインプラント部分からまるで放射するようなアーチファクトが生じる。脳のMRIは埋込まれている磁石をとりはずしても、低信号の大きなアーチファクトの影響を受ける。

### d. 消耗品

ケーブルの断線、空気亜鉛電池、マイクカバーなどの消耗品のうち、自己負担するものと公的援助がされるものがある。

## 7. その他特記すべき点

新しい人工内耳として、聴力の低音部が残存している患者のために補聴器と人工内耳のハイブリッドさせたEAS (ElectroAuditory Stimulation) が開発されている。わが国では海

外の医療機器の認可が遅いことが問題である。人工内耳は約270万円という高額な医療機器であり、国産の製品がないのが今後も課題である。小児の人工内耳手術は、教育は①厚生労働省管轄の難聴児通園施設、②市立あるいは県立の身障センターあるいは療育センター、③文部科学省管轄のろう学校がある。ろう学校の教師の中には手話中心主義の者がおり、いかに聴力が重度でも人工内耳をすすめることをしないため難聴児の未来に影響を与えている。

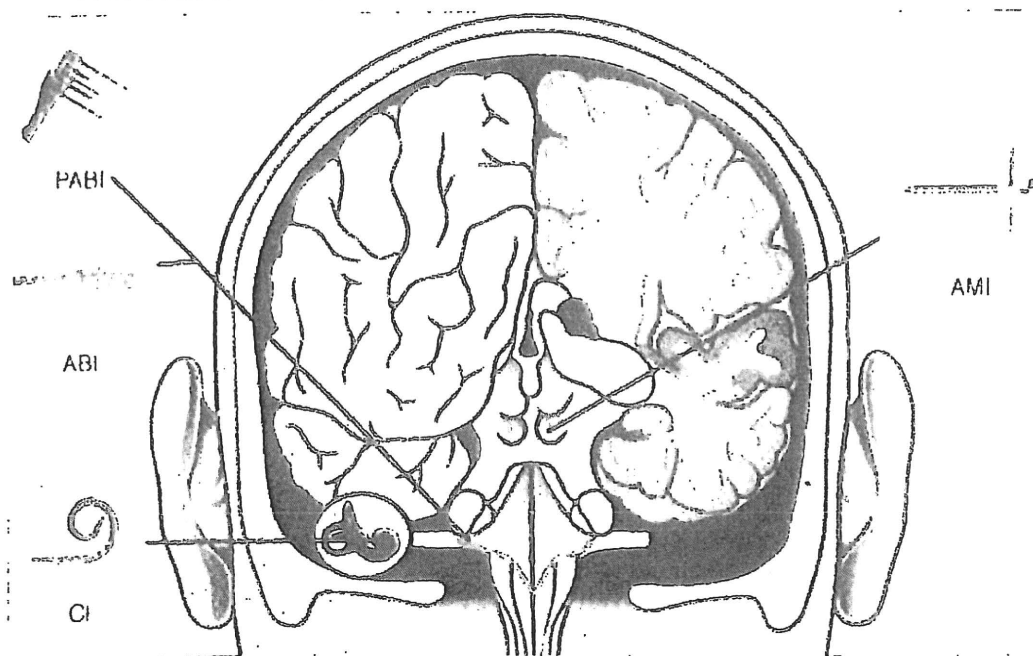
グハウゼン病のうちNeurofibromatosis type II (NF II) の患者は、腫瘍の増大あるいは腫瘍の摘出によって聴力が廃絶する。この場合、補聴器も人工内耳も聴覚の改善のためには効果がない。それであっても聴覚を取り戻すために考え出された手術が聴覚脳幹インプラント (ABI: Auditory Brainstem Implant) である。

聴神経が延髄に投射する部位は蝸牛神経核背側核と腹側核である。脳外科的アプローチによって延髄の背側核が存在する部位が見えるようにし、レーザーと電極からなるインプラントを移植する。レーザーは人工内耳と同様に側頭部の頭蓋骨に移植し、電極は白金イリジウムのボール状電極が12個並べた電極のシー

## 8. 聴覚脳幹インプラント

両側の聴神経に腫瘍が発達するレックリン

図2 ABI (脳幹インプラント) PABI (脳幹刺入型インプラント)  
AMI (中脳インプラント) CI (人工内耳)



トを蝸牛神経背側核に近い延髄の表面に置き、フィブリン糊で接着させ固定する。電極を置く適切な部位はその周辺をあらかじめ電気刺激によるABRを記録して探索し、反応のあるところを確認してから選ぶ。この点がABI手術特有である。その他は人工内耳と同じで、スピーチプロセッサも人工内耳と同じものを使う(図2)。

ABIの手術はまだ保険には認可されていないため、研究費あるいは自己負担で行われている。わが国ではまだ10例程度にすぎないが、筆者が経験した3例はいずれも成人で、聴力廃絶状態であった。しかし3例とも聴覚を再獲得し、そのうち1例はABIを使い始めた当日、筆者ともある程度の会話が可能な状態までになった。NFⅡのために聴力が廃絶したままの患者は全国に1,000人以上存在すると見込まれ、デバイスと手術が健康保険でカバーされるように期待したい。

イタリア、トルコ、ドイツでは幼小児の先天性難聴で蝸牛神経低形成あるいは無形成のために人工内耳が効果がないと診断されるとABIを行うようになりつつある。その成果は人工内耳よりは不十分であるが、聴覚を獲得するという。ABIも不適應である場合、中脳下丘に電極を移植する中脳インプラントの報告もある(図2)。<sup>2)</sup>

#### 文献

1. 加我君孝他. 幼小児の人工内耳手術. BIO INDUSTRY 26, 92-98, 2009
2. Lenarz T. et al., The Auditory Midbrain Implant: A New Auditory Prosthesis for Neural Deafness-Concept and Device Description. Otol Neurotol. 27:838-843, 2006

## 細菌感染症

# 細菌性髄膜炎

### —髄膜炎による聴覚障害および人工内耳手術—

加我君孝\* 竹腰英樹\* 新正由紀子\*  
 Kimitaka KAGA Hideki TAKEGOSHI Yukiko SHINJO

● Key Words ● 細菌性髄膜炎, 聴覚障害, 人工内耳●

#### はじめに

髄膜炎が迷路炎を起こし難聴が生じると報告されたのは1875年のKappによる。その報告以後抗生物質が使用されるまでは、ろう学校の難聴児の10%は髄膜炎が原因であった<sup>1)</sup>。

髄膜は、脳脊髄の実質を保護する軟膜のことである。この軟膜の感染で生じるのが脳脊髄膜炎で細菌性とウイルス性がある(表1)<sup>2)</sup>。ウイルス性は無菌性髄膜炎とも呼ばれる。抗生物質が開発される以前は耳鼻咽喉科の救急疾患は急性中耳炎、慢性中耳炎、真珠腫性中耳炎の波及したmastoiditisあるいは迷路炎から波及した細菌性髄膜炎が生じることが多く側頭骨病理でその感染ルートがよくわかるようになった<sup>3)</sup>。

昭和12年の東大病院の耳鼻咽喉科に入院した耳性髄膜炎症例の半数以上が死亡した<sup>4)</sup>。当時の治療はmasotidectomyによるドレナージだけで

あった。ペニシリンの開発以後、抗生物質によって治療し救命できるようになった。しかし後遺症として難聴やヘレン・ケラーのように盲聾や、さらに知的障害を残すため重大であることに変わりはない。

#### I. 細菌性髄膜炎の予防および急性期の治療

細菌性髄膜炎の基本的な知識を表1に示した<sup>2)</sup>。細菌性髄膜炎性難聴に対する予防のためのワクチン接種はインフルエンザ菌に対するHibワクチンと肺炎球菌のワクチンが使用される。いずれも自費で1回約1万円の費用を払わなければならないために負担が大きい。急性期にはアミノグルコシド系薬剤が使われる。そのための難聴が生じる可能性もあり、その鑑別は難しい。治療の前にABRをとるのが良い方法であるが、実現には困難を伴う。

表1 細菌性髄膜炎の基礎知識

髄膜炎の分類	髄膜炎	①細菌性, ②結核性, ③真菌性, ④ウイルス性
細菌性髄膜炎の起炎菌	グラム (+) グラム (-) 抗酸菌	肺炎球菌, 連鎖球菌, ブドウ球菌 インフルエンザ菌, 髄膜炎菌, 大腸菌 結核菌
細菌性髄膜炎の発症年齢と原因菌	新生児 (0~3カ月) 乳幼児~青年期 (4カ月~20歳) 成人 (21歳以上)	大腸菌, B群連鎖球菌, リステリア, 黄色ブドウ球菌, 腸内細菌 インフルエンザ菌, 髄膜炎菌, 肺炎球菌 肺炎球菌, 髄膜炎菌, 連鎖球菌, ブドウ球菌

\* 国立病院機構東京医療センター・感覚器センター  
 [〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1]

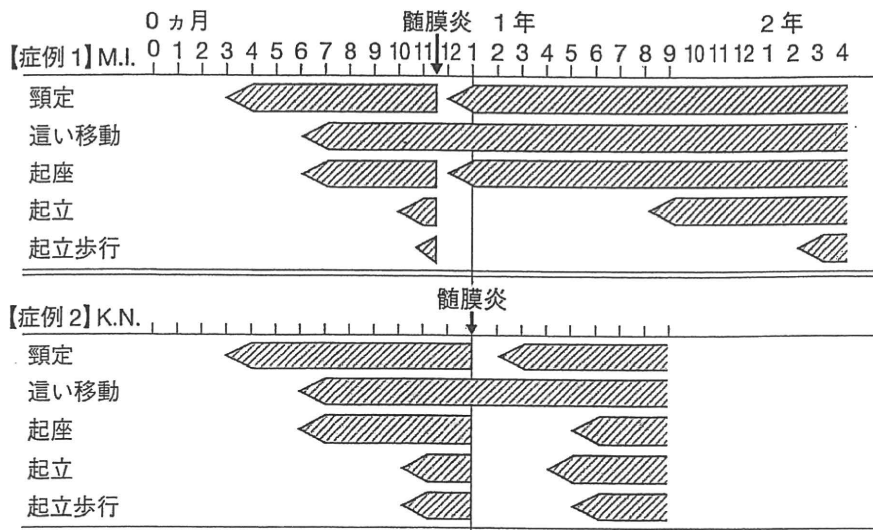


図 1 髄膜炎による後天性平衡障害の 2 例の運動機能の一時的喪失と再獲得過程

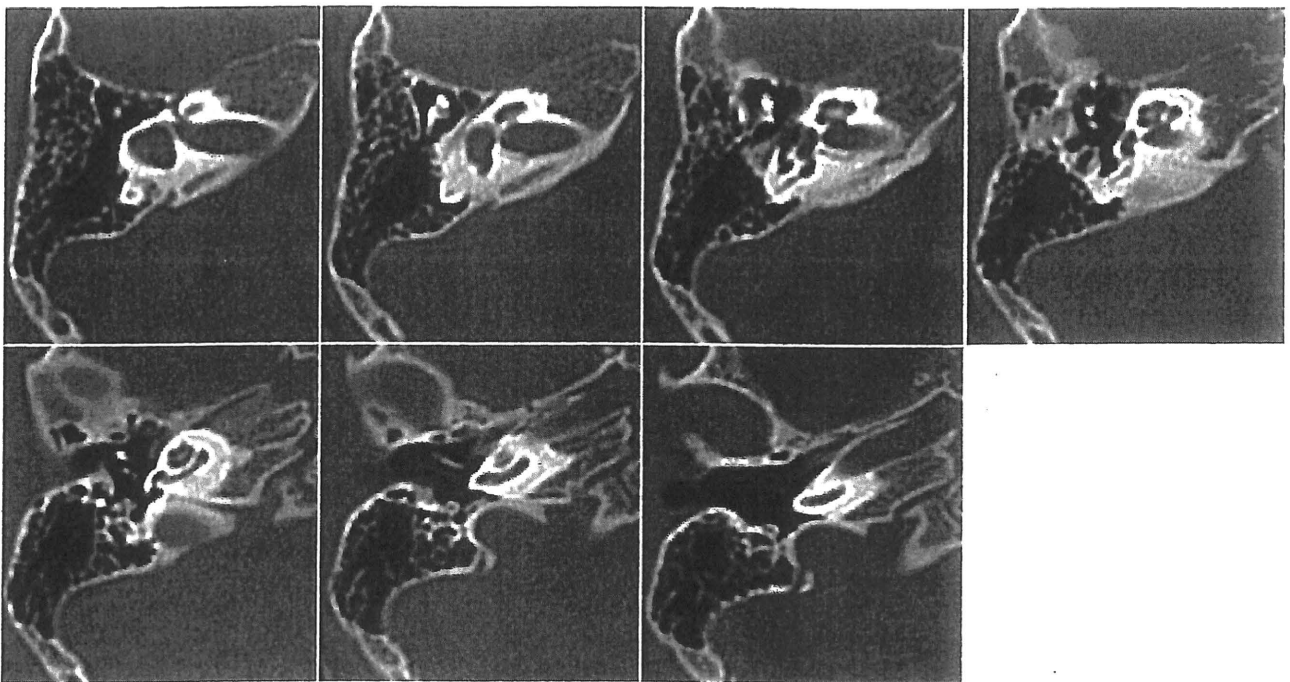


図 2 症例 1 (髄膜炎後 2 年 4 カ月時) の右軸位断 CT  
基底回転の炎症の存在が疑われるが、不十分ながスペースはあるので人工内耳の適応がある。

## II. 髄膜炎による聴覚障害と平衡障害

髄膜炎は脳脊髄だけでなく内耳道の脳神経をも包んでいる。そのため髄膜炎は内耳道底の各神経に感染し、蝸牛神経から内外有細胞と同時に前庭神経から前庭感覚細胞に感染し、聴覚障害および平衡障害が生じる。聴覚障害には急性期にはステロ

イドで効果もあるようであるが、多くは進行性あるいは恒久的な重度の感音難聴が生じる<sup>5)</sup>。補聴器で聴覚が補償できない場合は、人工内耳手術が適応となる。平衡障害は 1 歳前後の場合は獲得された頸定や独立歩行が一時的に失われるが、脳障害の合併がない限り短期に再獲得される(図 1)<sup>6)</sup>。

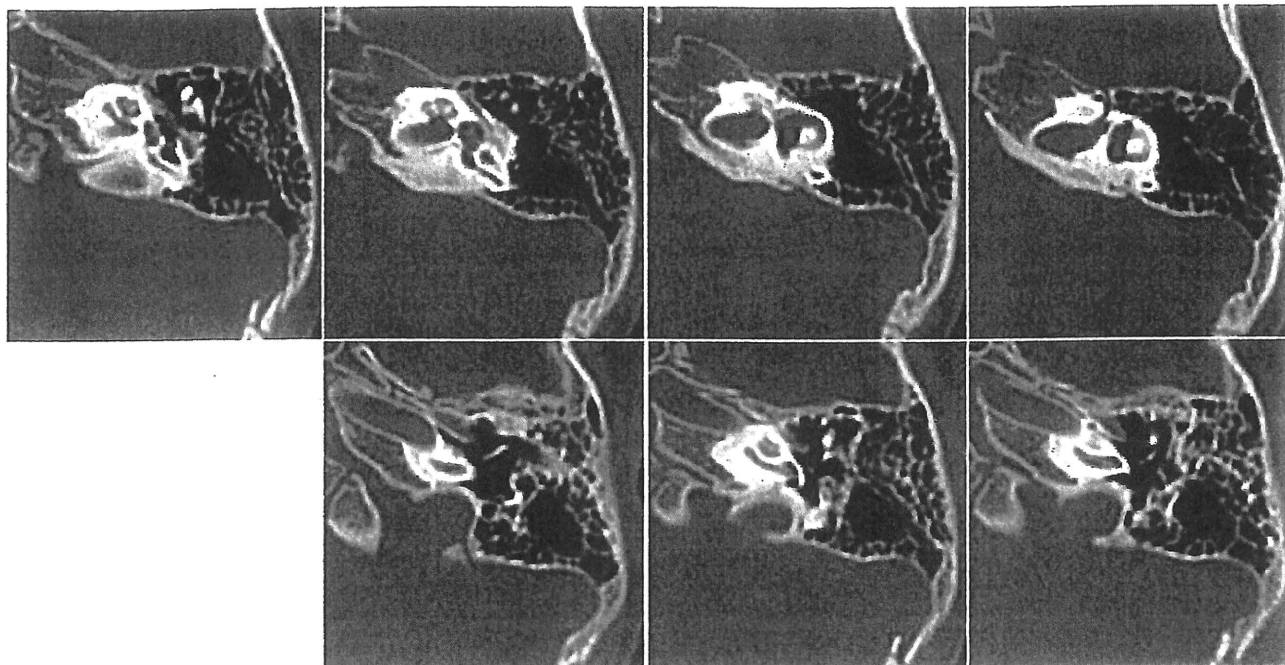


図3 症例1(髄膜炎後2年4カ月時)の左軸位断CT  
頂回転～基底回転の石灰化を認め人工内耳の適応は少ない。

### III. 髄膜炎による聴覚障害と人工内耳手術

#### 1. 蝸牛管の骨化

髄膜炎による高度あるいは重度の中途失聴には少なくとも片側に人工内耳埋め込み術を行う。しかし、髄膜炎から迷路炎を合併した場合、蝸牛管の内部は細菌感染による炎症反応のため肉芽の増生と肉芽の骨化により閉塞することが少なくない。人工内耳電極の挿入が困難となる<sup>7~10)</sup>。そのため、いわゆる Gantz の手術を行う<sup>7)</sup>。骨化した部分をドリルカットし蝸牛の回転を作成することになるが、反対側に至るまでの範囲しか削開のルートが作成できないため限界がある。多くは最初基底回転のみが骨化することが多いが、頂回転が骨化したりさまざまである。症例に応じて工夫せざるを得ない。骨化が始まらないうちに、緊急に0歳でも手術して良い結果を得た例もある<sup>10)</sup>。骨化していなくても肉芽で閉塞していることも少なくない。前庭階に閉塞がなければ前庭階に電極を挿入する方法もある。

#### 2. 人工内耳電極の挿入

われわれがこの1年間の間に人工内耳手術を実

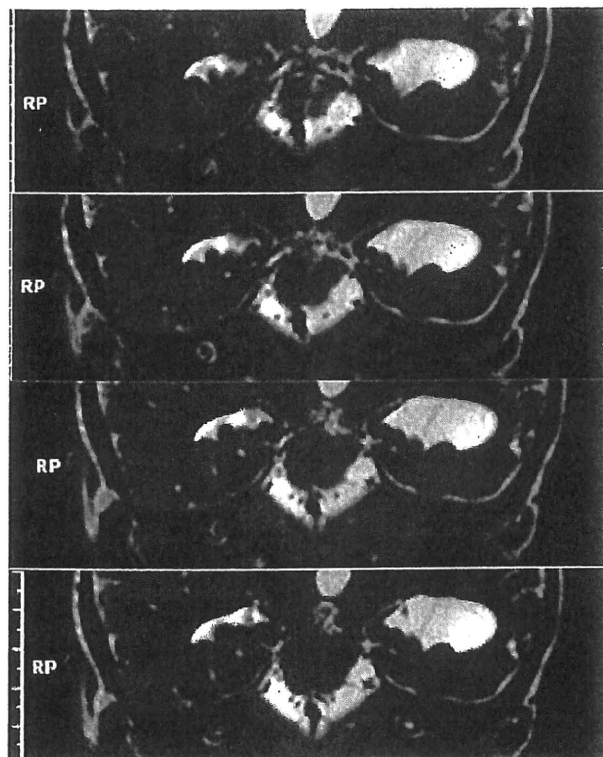


図4 症例1(髄膜炎後1年6カ月時)のMTI T2強調画像冠状断  
左蝸牛の描出が不鮮明であり、部分的に石灰化しているものと思われる。



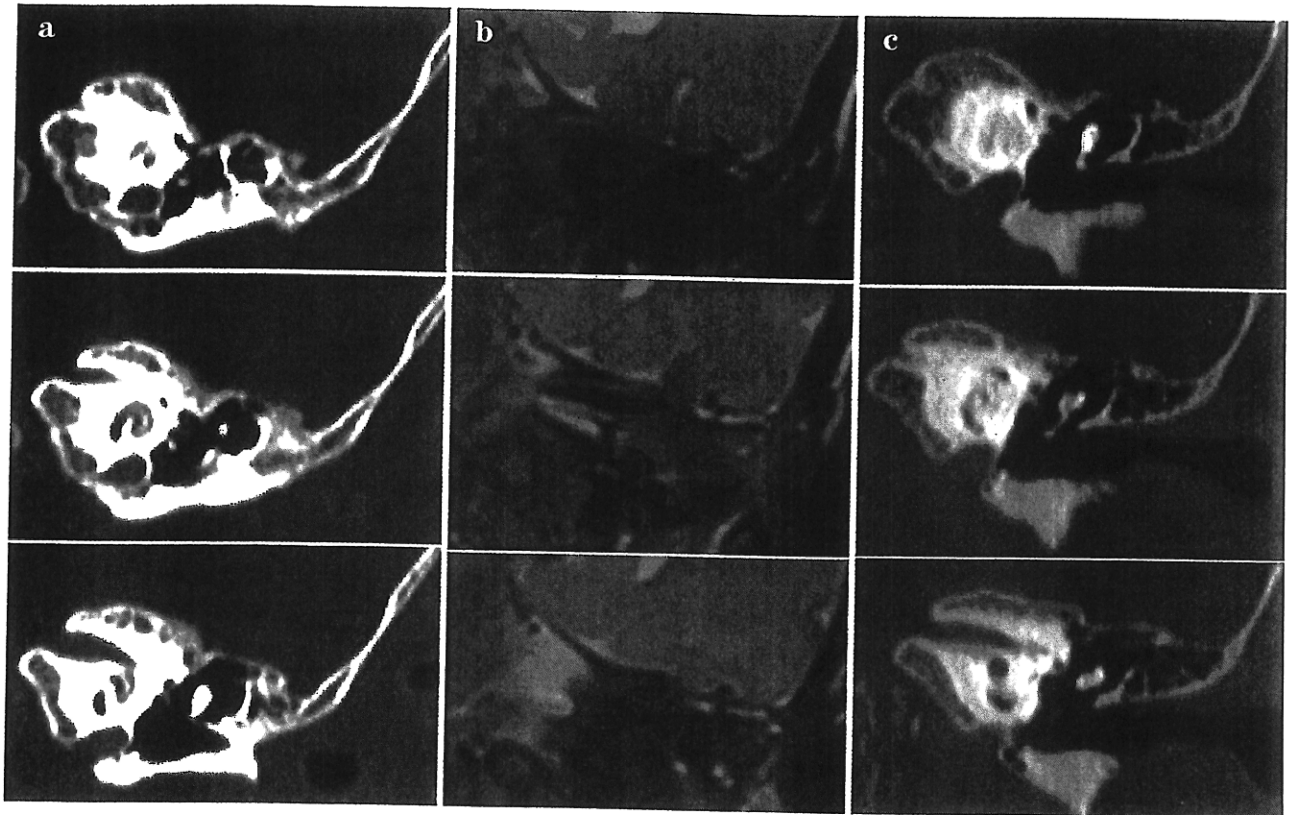


図5 症例2 (12カ月で髄膜炎)の非術側の内耳の骨化(術側には人工内耳が入っている)  
 a: 発症3カ月後冠状断CT。蝸牛内に一部空間があるように認められる。  
 b: 発症4カ月後MRI。蝸牛内の空間が狭窄している。c: 発症8カ月後冠状断CT。さらに蝸牛全体の骨化が進行している。

施した2例の髄膜炎による難聴のCT画像を示す。

〔症例1〕 4歳, 男児 (図2~4)

1歳の時, 頭部外傷後, 髄膜炎を発症し失聴した。左耳は骨化が進み難聴が重度のため, 骨化が少ない右耳に手術を行い, コクレア社のfreedomの電極がすべて挿入された。あらかじめ脳外手術で右側にあった脳シャントを左側に移動する手術をしてから行った。現在, 再び聴覚と言語を獲得しつつある。

〔症例2〕 1歳, 男児 (図5)

12カ月の時に肺炎球菌による髄膜炎のため失聴。基底回転の正円窓から半回転までした鼓室階のスペースがなく, そのためいわゆるGantzの手術を行い, ほぼ蝸牛1回転弱のスペースをバーで作成した。コクレア社の約半分のfreedom電極が挿入できた。術後40dBのレベルの反応がある。聴覚と言語は人工内耳と補聴器のbimodal法で獲

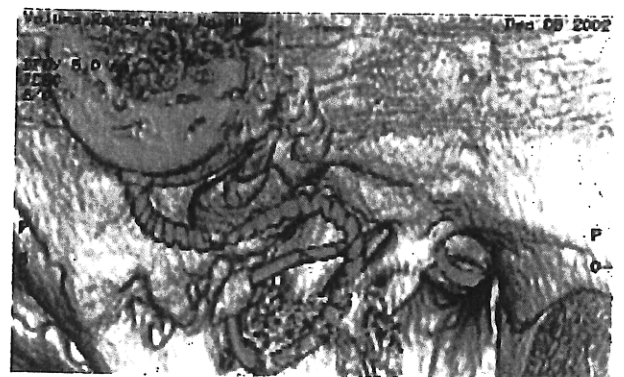


図6 症例3 (人工内耳電極が外耳道内に脱出した例)の3DCT  
 電極に緑の色をつけてある。症例は17歳で, 髄膜炎による難聴のために人工内耳手術は14歳の時に経験している。

得しつつある。骨化の進む反対側は補聴器を装着している。

3. 人工内耳電極の脱出

〔症例3〕 17歳, 男性

13歳の時に髄膜炎により失聴。関西の大学病院で14歳の時にコクレア社のスペクトラ電極が挿入されてよく聴こえていた。しかし、関東に引越し、著者らの外来を受診した時は人工内耳の効果はなく、外耳道内に電極が脱出しているためであることがわかった。

図6に示す3DCTで人工内耳レシーバーから出ている人工内耳電極が蝸牛から脱出して外耳道に存在することがわかる。このように髄膜炎による後天性難聴児は、術後も長期フォローアップし、聴覚反応を観察しながら電極が蝸牛内にそのまま存在するか、脱出していないか注意が必要である。

### おわりに

細菌性髄膜炎の診断と治療は迅速にする必要がある<sup>11)</sup>。同時に、合併して生じた難聴の治療は、内耳の炎症と化骨化現象の進行の有無に配慮して行わなければならない<sup>12)</sup>。幼児の場合、耳鼻咽喉科学会の手術年齢の基準は1歳半であるが、細菌性髄膜炎についてはそれ以下でも可とされているのはこのためである。平成17, 18年度の日本耳鼻咽喉科学会による小児の人工内耳の予備調査では、後天性難聴の約9%が髄膜炎が原因であった<sup>13)</sup>。予防できるのが一番であり、Hibワクチンと肺炎球菌ワクチンの普及が期待されるが今のところ価格が高く、公的援助が少なく、しかも頻回の接種が必要なのが医療経済的な問題である。

### 文献

1) Ruben R : Bacterial meningitic deafness ; historical

development of epidemiology and cellular pathology. *Acta Oto-Laryngologica* 128 : 388-392, 2008.

- 2) 高久史磨, 矢崎義雄: 髄膜炎. 新臨床内科学, 第9版, 1119-1120頁, 医学書院, 東京, 2009.
- 3) Igarashi M, Saito R, Alford BR, et al : Temporal bone findings in pneumococcal meningitis. *Acta-Otolaryngol* 99 : 79-83, 1974.
- 4) 林 裕史, 加我君孝: 耳性頭蓋内合併症の8症例. *JOHNS* 21 (10) : 1565-1568, 2005.
- 5) 赤井貞康, 加我君孝, 田中美郷: 髄膜炎による難聴と平衡障害. *脳と発達* 16 : 21-26, 1984.
- 6) 加我君孝: めまいの構造, 改訂第2版, 金原出版, 東京, 2006.
- 7) Gantz BJ, et al : Use of multichannel cochlear implants in obstructed and obliterated cochleas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 98 : 72-81, 1988.
- 8) Green JD, et al : Labyrinthine ossifications ; Histopathologic consideration for cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 104 : 320-326, 1991.
- 9) 河野 淳: 内耳奇形, 化骨例の人工内耳手術. *JOHNS* 20 (1) : 63-68, 2004.
- 10) Aschendorff A, et al : Deafness after bacterial meningitis ; An Emergency for early imaging and cochlear implant surgery. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 133 : 995-996, 2005.
- 11) 日本化学療法学会: 化膿性髄膜炎の臨床効果判定基準. *日本化学療法学会雑誌* 51 (3) : 77, 2003.
- 12) Durisin M, et al : Cochlear Osteoneogenesis after meningitis in cochlear implant patients ; A retrograde analysis. *Otology & Neurotology* 31 : 1072-1078, 2010.
- 13) 日本耳鼻咽喉科学会乳幼児委員会: 平成19年度「小児人工内耳実態予備調査」に関する報告, 平成17-18年2年間のまとめ. *日耳鼻* 113 : 502-508 : 2010.

\* \* \*

## 原 著

# GJB2 遺伝子変異をもつ両側性高度難聴児における 乳児期の平衡と運動の発達

田中 学<sup>1)</sup>, 浜野晋一郎<sup>1)</sup>, 安達のどか<sup>2)</sup>, 浅沼 聡<sup>2)</sup>  
坂田 英明<sup>3)</sup>, 加我 君孝<sup>4)</sup>

1) 埼玉県立小児医療センター神経科

2) 同 耳鼻咽喉科

3) 日白大学保健医療学部 言語聴覚学科

4) 国立病院機構東京医療センター 感覚器センター

先天性高度感音難聴児の乳児期においては平衡と粗大運動発達は遅れることが多い。難聴と診断される乳児が早期に診断および補聴器装用が開始されるようになったが、聴覚以外の発達の問題についての対応が求められることが増加した。埼玉県立小児医療センターでは、小児神経科医が難聴児の発達評価を行っている。耳鼻咽喉科で難聴の原因精査が行われており、その中でGJB2 遺伝子変異が認められ、ほかに難聴の危険因子をもたない両側高度感音難聴児9例の1歳6カ月までの平衡と粗大運動の発達の経過を後方視的にまとめた。全例で生後5カ月までに頸のすわりが認められ、1歳6カ月までには独り歩きが認められた。独りすわりがみられるまでの期間には幅があり、独歩獲得以降もしばらくは歩行時にふらつきが認められた。GJB2 遺伝子変異が認められる難聴児においては、乳児期早期に筋緊張低下や独りすわりの遅れがみられても、最終的には1歳6カ月には歩行獲得する可能性が高いことがわかった。

キーワード：両側高度感音難聴，GJB2 遺伝子変異，乳児期，粗大運動発達

### はじめに

先天性難聴児とくに高度難聴児のなかで、乳幼児期の平衡と粗大運動の発達が遅れる児が多いことは以前から知られている<sup>1,2)</sup>。近年は新生児聴覚スクリーニング検査の普及により難聴の発見が早期に可能となったことで、補聴器装用や療育の開始が早期化している。乳児期以降に発達上の問題が明らかになった場合、難聴との関連性について判断や対応に苦慮することが

ある。また、難聴の診断を契機として保護者が早期に児の発達的問題に気付く機会が生じるため、乳幼児期の発達に対する保護者の関心は高い傾向にある。そのため、埼玉県立小児医療センター（以下、当センターと略）では、高度難聴をもつ児の発達評価を早期から小児神経科医が行っている。

これまでに先天性難聴児の乳児期の平衡と粗大運動発達について、その原因から検討された報告は内耳奇形に関連するもの<sup>3)</sup>のみであっ

た。そこでわれわれは遺伝子異常をもつ難聴児の平衡と粗大運動の発達について、内耳奇形の例と対比して後方視的に検討した。

## 対 象

2004年から2008年の間に当センター耳鼻咽喉科を受診した両側高度感音難聴児のなかから、生後1歳6カ月までに神経科発達外来(以下、発達外来と略)に評価目的で院内紹介された児を対象とした。全例とも、生後1週間以内に新生児聴覚スクリーニング検査が施行され「両側 refer」と判断されたため、当センター耳鼻咽喉科に受診した。明らかな周産期異常の経過をとった例や、外表奇形あるいは中枢神経障害の合併例は対象から除外した。また、生後3週間以内の尿検体を用いて、サイトメガロウイルス (CMV) DNA を PCR 検査で検査し、陽性となった例も除外した。受診が生後3週間以上経過した時点の例においては、臍帯または先天性代謝異常スクリーニング検査紙を用いて、後方視的に CMV-DNA の PCR 検査を施行し、臨床症状と併せて先天性 CMV 感染症を除外した。

## 方 法

全例で耳鼻科初診当時に ABR 検査を施行した。ABR 検査は MEB-2200 (日本光電製) を用い、トリクロホスナトリウム内服による鎮静睡眠下で実施した。測定条件は、クリック音刺激で刺激間隔 0.1 msec、解析時間 10 msec および加算回数 1,000 回とした。100 dBnHL 刺激でも V 波が認められないものを scale out とした。ABR 検査時には、両側の鼓膜所見に異常が認められないことを確認した。

上記の対象患児の全例で、両側の側頭骨 CT 検査および GJB2 (gap junction protein beta 2) 遺伝子検査を施行した。GJB2 遺伝子検査は、耳鼻咽喉科医師から保護者に対して十分な説明を行った上で、文書を用いた同意を得て行われた。遺伝子検査の詳細な方法は、別の論文<sup>4)</sup>に記されている。児の発達外来への受診の時期が

表 1 GJB2 変異群の乳児期粗大運動発達経過

	ABR 聴力閾値 (右/左) [dB]	頸の すわり	独り すわり	伝い 歩き	独り 歩き
①	80/80	ND	ND	ND	12
②	SO/SO	3	6	ND	12
③	SO/SO	4	8	11	13
④	SO/SO	4	ND	ND	14
⑤	SO/80	4	11	11	15
⑥	90/SO	4	9	12	15
⑦	SO/SO	4	11	ND	15
⑧	SO/SO	5	ND	13	15
⑨	SO/SO	4	9	9	18

SO: scale out, ND: no data

それぞれ異なっていたため、診察および問診内容を組み合わせて、代表的な四つの平衡と粗大運動発達のマイルストーン(頸のすわり、独りすわり、伝い歩きおよび独り歩き)の時期を確認した。頸のすわりは引き起こし反応にて頭部が躯幹軸より上方にある状態、独りすわりは上肢による支えを用いなくとも坐位保持可能な状態、歩行は支えなく 5 歩以上可能な状態と定義した。

側頭骨 CT 検査では、両側の蝸牛および前庭に分けて所見を確認した。症例によっては、MRI 検査を組み合わせて判断した。なお、全例ともカロリックテストおよび回転検査は施行していない。

## 結 果

上記の 5 年間で発達外来に紹介され、少なくとも生後 1 歳 6 カ月まで経過観察された難聴児は 46 例。そのうち両側高度感音難聴児は 24 例 (52%) であった。その 24 例のうち、難聴の原因検索の結果 GJB2 遺伝子変異が認められた (GJB2 変異群) のは 9 例であった。両側内耳奇形が認められた (内耳奇形群) のは 6 人であった。なお、GJB2 変異群と内耳奇形群の例は、それぞれ重複していない。

表 1 に GJB2 変異群、表 2 に内耳奇形群の乳

表 2 内耳奇形群の乳児期粗大運動発達経過と側頭骨 CT 所見

	ABR 聴力閾値 (右/左) [dB]	頸のすわり	独りすわり	伝い歩き	独り歩き	画像所見：蝸牛	画像所見：前庭
①	SO/80	4	8	8	13	蝸牛神経管狭窄, 内 耳道狭窄	右外側半規管異形成
②	SO/SO	4	ND	10	15	蝸牛神経管狭窄	前庭嚢状拡張
③	SO/SO	4	ND	12	16	蝸牛神経管低形成	(異常なし)
④	SO/SO	5	15	14	15	蝸牛神経管狭窄, 蝸 牛神経低形成	(異常なし)
⑤	SO/SO	4	18	21	24	蝸牛神経管無形成, 内耳道狭窄	半規管異形成, 前庭 嚢状拡張
⑥	SO/SO	4	13	13	24カ月で未	Mondini 型奇形	左前庭と外側半器官 が一体化

SO: scale out, ND: no data ※左右の区別のないものは, 両側の所見。

児期の平衡と粗大運動発達の推移をそれぞれまとめた。両群において、頸のすわりの獲得に5カ月を要したものはそれぞれ1例ずつであった。独りすわりの獲得は、GJB2 変異群で判明分6例中1例のみ、内耳奇形群では判明分4例中3例で、それぞれ11カ月以上を要した。独り歩きの獲得は、GJB2 変異群の全例で1歳6カ月以内であったのに対して、内耳奇形群では6例中2例が2歳0カ月の時点でも獲得されていなかった。

内耳奇形群の側頭骨 CT において、前庭の形態異常の有無および所見と平衡と粗大運動発達の経過には明らかな関係は見いだせなかった(表2)。

### 考 察

近年のような先天性難聴の原因検索がほとんど不可能であった時代において、難聴児における乳幼児期の粗大運動発達に遅れが目立つ例が多いことは既に報告されていた<sup>1,2)</sup>。胎内感染や周産期異常といった中枢神経障害の合併しやすい症例以外においても、歩行獲得の遅れや筋緊張の低下が報告されている。Kagaら<sup>6)</sup>は乳児に一方向減衰回転検査を行い、先天性感音難聴児における平衡と粗大運動の遅れの原因を迷路性筋緊張および迷路性立ち直り反射の低下によるものと考察した。

本研究で我々は、両側高度感音難聴児において原因因子を GJB2 遺伝子変異および比較のために内耳奇形に限定し、乳児期の平衡と粗大運動発達について検討した。なお、GJB2 以外の遺伝子の検索は施行しておらず、本研究では変異部位ごとの検討はしていない。頸のすわり(本研究の場合、「頭とともに引き起こされる」の段階)について DENVER II 日本版(2003年)<sup>7)</sup>では、75%値および90%値がそれぞれ4.6カ月および5.4カ月となっている。GJB2 変異群および内耳奇形群の全例で5カ月以内に頸のすわりは獲得された。ただし、縦抱き時に頭部保持の不安定さや反りかえりがつよいといった体幹部の筋緊張低下の特徴を呈する児は両群において多く、保護者から不安の声も多かった。独り歩きは GJB2 変異群で1歳6カ月という1例を除いた8例全例で1歳3カ月以内に獲得された。DENVER II 日本版における90%値は17.4カ月であるため、GJB2 変異群の全例において、独り歩きの時点で粗大運動発達は標準範囲に「追いついた」といえる。独りすわりは同様に75%値および90%値がそれぞれ9.4カ月および10.6カ月となっており、GJB2 変異群において坐位獲得が9カ月以降という「遅め」の例が4例存在した。しかし、これら4例のうち2例は坐位獲得と同時期に伝い歩きを始めた。このような経過がゆっくりとした例も含めて、

GJB2 変異群では全例が1歳6カ月までには歩行を獲得した。ただし、幾分不安定な歩容がしばらく続く傾向は多くの例で認められた。

先天性高度難聴の少なくとも50%を占める遺伝性難聴のうち、約75%は常染色体劣性遺伝形式をとるといわれている<sup>4)</sup>。その中でも最も頻度が高いのは、GJB2 遺伝子変異である。GJB2はコネキシン26 (Cx26) ともいわれる。コネキシンは隣接する細胞に対してギャップ結合を形成し、この結合は原形質膜のチャンネルで1 kDaまでの小さな分子を細胞膜間輸送するための通路として機能する<sup>8)</sup>。Cx26はその一種であり、内耳支持細胞、ラセン靱帯の線維芽細胞に豊富に分布し、カリウムイオン輸送に関与している。Cx26蛋白の変化により、コルチ器における内リンパの循環に破綻を来すと考えられている<sup>9)</sup>。蝸牛と共通の発生過程(耳胞)をもつ前庭においても、Cx26の発現が報告されている<sup>10,11)</sup>。また、Todtら<sup>12)</sup>は日常生活上の平衡機能に支障をもたない、GJB2 遺伝子変異をもつ成人の難聴患者にVEMP(前庭誘発電位)検査を施行した。対象患者7例中5例で反応の消失が認められ、GJB2 遺伝子変異と球形囊斑の障害との関連性が示唆された。GJB2 遺伝子変異に伴う難聴児は内耳奇形と同様に前庭の機能障害をもつが、形態的な異常を伴う例と比較すると軽度例が多いことが考えられた。GJB2 変異群において、独り歩きの獲得までの過程に幅があったのは、前庭機能の個人差の上に前庭反射の発現または脊髄反射等による代償にそれぞれ個人差があったものと考えられた。

## ま と め

GJB2 遺伝子変異に伴う先天性両側高度感音難聴児9例について、乳児期の平衡と粗大運動発達をまとめた。判明分の全例で生後5カ月以内に頸のすわりが認められ、1歳6カ月までには独り歩きを獲得した。独りすわりに時間のかかる例がいたが、最終的には追いついた。姿勢保持に関連する反射出現の個人差によって上記

のような経過が生じるものと考えられた。

## 文 献

- 1) Rapin I: Hypoactive labyrinth and motor development. *Clin Pediatr* 13: 922-937, 1974
- 2) 田中美郷, 加我君孝: 難聴乳幼児にみられる運動機能の発達の遅れについて. *Audiol Jpn* 24: 140-146, 1981
- 3) 長井今日子, 加我君孝, 前田秀彦: 内耳奇型を伴う小児3症例の前庭機能と運動発達. *Equilibrium Res* 49: 312-319, 1990
- 4) 三井規雅, 筑後保幸, 松嶋一成, 他: 先天性難聴児におけるGJB2(コネキシン26)遺伝子解析. *医学検査* 57: 849-853, 2008
- 5) 岡崎瑠璃. 正常乳児における運動機能発達の評価および通過率. *小児科診療* 40: 1983-1988, 1977
- 6) Kaga K, Suzuki J, Marsh RR, et al.: Influence of labyrinthine hypoactivity on gross motor development of infants. *Ann N.Y. Academy Sciences* 374: 412-420, 1981
- 7) 日本小児保健協会: DENVER II—デンバー発達判定法一, 日本小児医事出版社, 東京, 2003
- 8) Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL: Connexins, connexions, and intercellular communication. *Annu Rev Biochem* 65: 475-502, 1996
- 9) Lefebvre PP, van de Water TR: Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. *Brain Res Brain Res Rev* 32: 159-162, 2000
- 10) Forge A, Becker D, Casalotti S, et al.: Gap junctions and connexin expression in the inner ear. *Novartis Found Symp* 219: 151-156, 1999
- 11) Qu Y, Tang W, Dahlke I, et al.: Analysis of connexin subunits required for the survival of vestibular hair cells. *J Comp Neurol* 504: 499-507, 2007
- 12) Todt I, Hennies HC, Basta D, et al.: Vestibular dysfunction of patients with mutations of connexin 26. *NeuroReport* 16: 1179-1181, 2005

原稿受理 2010年1月25日

別刷請求先:

〒339-8551 埼玉県さいたま市岩槻区馬込2100  
埼玉県立小児医療センター神経科 田中 学



子どもが ABR 検査で反応がないと言われたのですが、まったく聞こえないのでしょうか？



新正由紀子\*  
Yukiko SHINJO

● Key Words ● ABR, 小児精密聴力検査, 先天性難聴

### ● 回答例 ●

まったく聞こえないということはまずありません。

基本的に ABR 検査でわかるのは高い周波数帯域のだいたいの聴力レベルだけで、聞こえ全体が詳しく決まるわけではないのです。また、難聴のお子さんといっても、聞こえづらだけで、まったく聞こえないということは非常にまれです。ある程度聞こえていても ABR で無反応となる場合や、お子さんによっては、成長にともなって検査結果が良くなる場合もあります。起きた状態での聞こえを調べる検査や、ABR を含めた他の検査も繰り返し行って、聞こえの状態をしっかりと確認し、必要に応じて聞こえを補い言葉の発達を助けてあげましょう。

### ● 解説 ●

1970 年に Jewett らおよび Sohmer らにより報告された ABR (聴性脳幹反応) 検査<sup>1,2)</sup>は、聴覚伝導路の電気反応を記録することにより、聴力測定を出生時から可能とし、客観的・他覚的検査方法として、難聴児の早期発見に役立ってきた。現在では、小児、とくに乳幼児の聴力閾値を測定する際に必須の検査法である。しかしその解釈には、注意すべき点がある。

#### 1. ABR の限界

ABR は、本質的に音刺激の立ち上がりにより得られる電気生理学的な聴性誘発反応・聴性脳幹反応であるために、周波数特異性はない。刺激音には、最も良い反応が得られるクリック音が通常用いられるが、この場合に得られる閾値は 2000~4000 Hz の範囲の聴力レベルに近い。このため、ABR では全周波数について検査ができていないことを忘れてはならない。一般に先天性感音難聴では、低音障害型感音難聴は稀であり、ABR 検査で反応がなければ難聴児として対応することが望ましいが、周波数別の聴力レベルの確定には、聴性行動反応による聴力検査や ASSR 検査を併用しなければならない。すなわち、ABR 検査の結果説

明にあたり、反応が得られない場合には、「難聴はあるが、一部の周波数の聴力のみでの測定であり、低音域の聴力はこの方法ではわからないので、小児聴力検査を繰り返し行い聴力を確定していくことが必要である」ということを伝える必要がある。

また、ABR 検査の刺激音の強さは、市販の誘発電位記録装置では 100dBHL 前後が最大である。高音域で 65 dB 以上の残存聴力があっても、無反応となる場合もあり、ABR 検査で無反応の症例でも、実際の強大音圧の音に対してまったく反応を示さないという例は稀である。

ABR は電子機器を用いて診断を行う。そのために、基本的なことではあるが、機器の故障の影響を常に念頭に置く必要がある。ヘッドホンの故障、電極のコードの断線、音刺激装置、アンプ、加算装置などの内部の故障などが起こりうる。

#### 2. 新生児・乳児の問題点

新生児においては、下部脳幹の髄鞘化は完成しているが、上オリーブ核より上位の髄鞘化が完成していないことが多いために、正常児でも V 波を含め各波の潜時の延長が見られる<sup>3)</sup>。髄鞘化は成長とともに完成し、ほぼ 2 歳前後で安定する。そのため、新生児期、乳児期では、成人の場合とは

異なり、解析時間を必ず 20 msec まで伸ばす必要があるが、病院によってはその点を考慮されず、成人・小児とも全例ルーチンで 10 msec の解析時間のみで判断される場合もある。その場合には、閾値が正しく評価されない可能性が高い。

一方、低出生体重児、新生児仮死、周産期の髄膜炎、脳炎の既往例、重症黄疸例などにおいては、生後早期の ABR が無反応であっても、成長に伴い閾値の改善や正常化が見られることが少なくない。聴神経・脳幹の未熟性、内耳の病態生理の改善、中耳間葉組織の遺残、羊水の残存、中耳腔の滲出液の貯留などがその原因として考えられている。これらハイリスク例では、一度の検査では判定を誤るので、再度の検査が必須である。

### 3. auditory nerve disease (auditory neuropathy)

1996 年に Kaga らおよび Starr らにより報告されたこの疾患<sup>4,5)</sup>は、純音聴力検査では中等度難聴

を示すにもかかわらず語音の弁別が著しく悪く、他覚的検査では DPOAE は正常、蝸電図では-SP は出現するが N1 は欠如するか著しく小さく、ABR では無反応となる。先天性の小児例では、ABR で無反応であっても音への反応は比較的良好に見られるが、補聴器の効果が乏しく言語獲得に困難を伴う。近年、この疾患に対しても人工内耳手術が効果的であるという報告が多数みられている。

一方、重症脳障害児や各種の変性疾患でも、ABR が無反応でも臨牀的に聞こえている場合がある。これらの小児では、聴力の判定に慎重な配慮が必要となる。

ABR は新生児期より難聴の正確な診断に役立つ客観的な聴力検査方法であるが、検査法そのものもつ限界と、検査対象である新生児や乳児の特殊性を十分に考慮することが重要である。

## ●回答のポイント●

- 1) ABR は全周波数の聴力を表しているわけではない。
- 2) たとえ ABR が無反応であっても、日常の強大音には反応を示す場合がほとんどである。
- 3) 解析時間が 10 msec では V 波検出閾値を追いきれていない可能性もある。
- 4) 成長に伴って ABR の波形が出現する場合

もある。

- 5) 日常での音への反応が良くても、ABR の波形が出現しない場合もある。
- 6) かならず聴性行動反応検査を含めた他の聴力検査を繰り返し行い、総合的に聴力を確定していくことが必要である。

## 文 献

- 1) Jewett DL, Romano MN, Williston JS: Human auditory evoked potentials; possible brain stem components detected on the scalp. *Science* 167: 1517-1518, 1970.
- 2) Sohmer H, Feinmesser M: Cochlear and cortical audiometry conveniently recorded in the same subject. *Isr J Med Sci* 6: 219-223, 1970.
- 3) Kaga K, Tanaka Y: Auditory brainstem response and behavioral audiometry; Developmental correlates. *Arch Otolaryngol* 106: 564-566, 1980.
- 4) Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al: Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol* 25: 233-238, 1996.
- 5) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al: Auditory neuropathy. *Brain* 119: 741-753, 1996.

\* 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〔〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1〕

\* \* \*

# 遺伝性感音難聴の研究

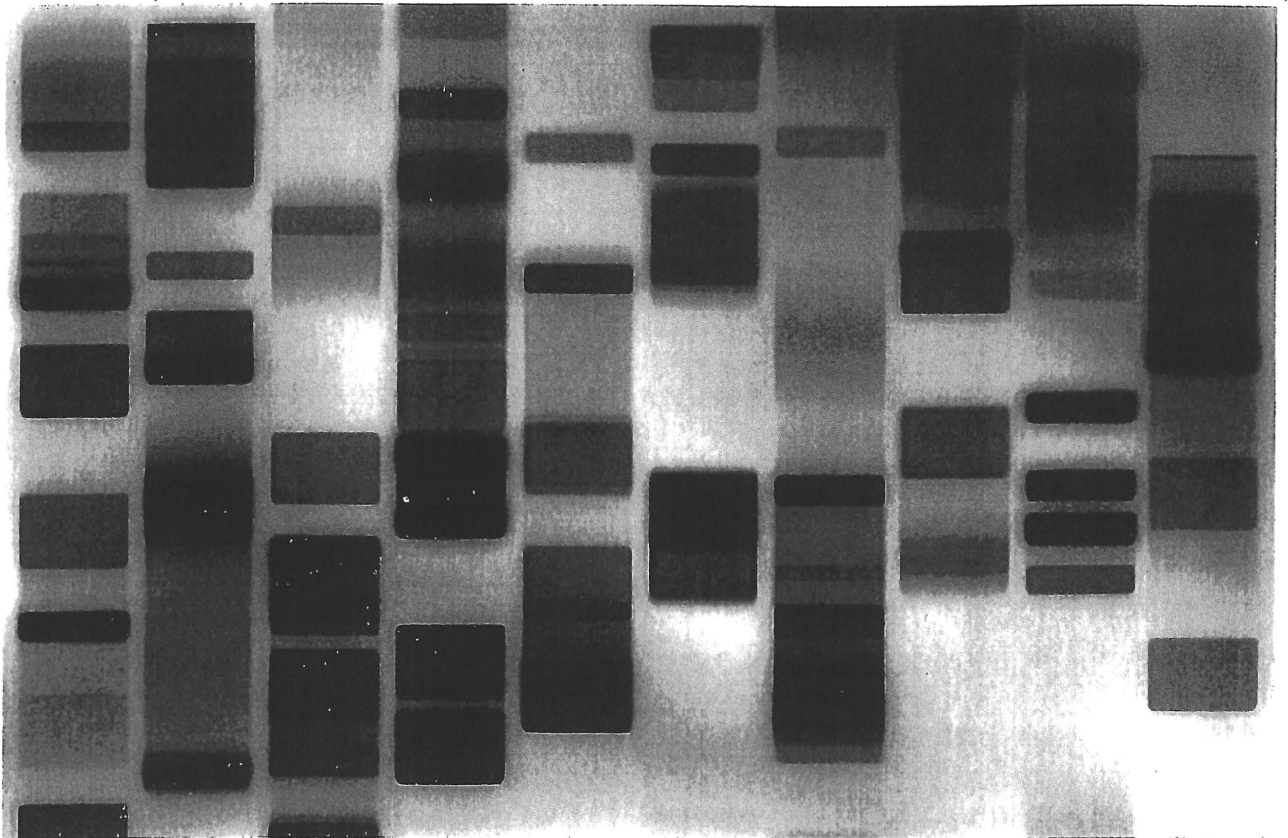


Figure 1

非症候群性難聴遺伝子では100以上の遺伝子座が発見され、40以上の遺伝子が同定されている。

感音難聴は人間に一番多く見られる疾患の一つであり、特に小児の感音難聴においては遺伝が大きく関与している。ここ10年間、感音難聴の遺伝的原因についての研究は大きく進歩し、現在では臨床の場で診断や治療に活用されている。遺伝的原因を正確に、かつ効率的に診断するために、感音難聴の遺伝子検査には複数の方法が使われている。遺伝子検査の結果は、原因の解明、聴覚の特徴や今後の経過の予測、難聴悪化の予防、難聴以外に合併する症状への対応、治療法の選択、遺伝カウンセリングに利用されている。難聴遺伝子の研究により、障害されている内耳の細胞と病的メカニズムを解明することは、感音難聴の新しい治療法の開発にもつながる。

## ■ 科学論文

両耳が感音難聴の子どもは、およそ千人に一人の割合で生まれる。その約70%は単一の難聴遺伝子による遺伝性難聴である。65歳以上の人では約10%が感音難聴により会話の妨げとなっていて、その多くは複数の遺伝子と老化や環境に関連しているが、一部は単一の難聴遺伝子が原因の場合もある。

### 難聴遺伝子

難聴以外には症状がない非症候群性難聴の遺伝子が最初に発見されたのは1993年である。それ以来、100以上の難聴遺伝子座が確定され、40以上の遺伝子が確認されてきた。これらの遺伝子はほとんど内耳で作用している。そのため、遺伝性難聴のほとんどが内耳障害によるものである。

非症候群性難聴の原因として多くの遺伝子が知られているが、先天性難聴者では、GJB2、GJB6、SLC26A4を含むいくつかの遺伝子が原因の患者が三分の一以上を占めている。GJB2の突然変異は、常染色体劣性難聴の患者のおよそ30%、つまり先天性難聴全体のおよそ15%の病因となっている。

難聴以外にも症状を伴う症候群性難聴は300種類以上知られている。症候群性難聴でも難聴は内耳障害が最も多いが、中耳と外耳の障害による難聴も多くある。先天性の症候群性難聴ではPendred症候群が最も頻度が高く、先天性難聴全体の約3%である。Pendred症候群は内耳奇形の一つである前庭水管拡張と甲状腺腫を伴うのが特徴であり、患者の大部分ではSLC26A4遺伝子に変異がある。この変異は、非症候群性難聴の原因となる場合もあり、難聴の4歳児の約7%で認められる。

ミトコンドリアDNAの変異が先天性難聴で発見されるのは稀だが、非症候群性難聴の患者における頻度は、年齢とともに上昇する。ミトコンドリアDNAのA1555GまたはA3243Gの変異は成人の感音難聴患者全体の約6%に認められ、どちらの変異も内耳障害を生じる。ミトコンドリアDNAのA1555G変異は進行性感音難聴を生じ、10歳前に発症した場合は高度感音難聴になり、10歳以後に発症した場合は軽度～中等度感音難聴になる。さらに、ミトコンドリアDNAのA3243G変異は症候群性難聴の原因ともなり、糖尿病、脳、筋肉などの障害を合併するMELASやMIDDという疾患を生じる。この感音難聴は進行性であり、多くは中等度難聴から高度難聴となる。

### 難聴遺伝子検査の方法

難聴遺伝子検査は当研究室を含む世界中の複数の研究室で行われており、その方法は各研究室によって違う。当研究室では以下の3段階で遺伝子検査を進めている。

1) まず遺伝子検査の適応となる患者かどうかを判断する。遺伝子以外には明らかな原因が不明な両耳の難聴が適応であるが、

片耳の難聴でも内耳、中耳、外耳に特定のタイプの異常がある場合には含まれる。

2) 次に、検査対象とする難聴遺伝子を判断する。症候群性難聴では、合併する臨床症状を基にした臨床診断によって調べるべき遺伝子を選択し、非症候群性難聴では、我々が作成した臨床的特徴に基づくアルゴリズム（問診、聴覚検査、内耳画像、電気生理学的検査、家族歴など）に沿って、調べるべき遺伝子を選択する。

3) 最後に選択した遺伝子の中から難聴の原因となる変異を探索する。ほとんどの場合、血液から取ったDNAを使い、候補となる遺伝子の配列を決定して判定する。

### 患者へのフィードバック

難聴遺伝子が数多く発見されたことは、感音難聴患者への耳科学的アプローチにも大きなインパクトを与えた。

第一に、難聴患者あるいは難聴児の親に感音難聴の原因を説明することが、多くのケースで可能になった。原因についてはっきりした説明がない場合、患者は他の病院に行き、説明を得ようとする。その結果、同じ検査をを繰り返し、治療の遅れにつながる場合も多い。しかし、遺伝子検査で早期に、はっきりと原因を説明できれば、患者も納得して診療に前向きに取り組みやすくなる。

第二に、原因となる遺伝子変異を確定すれば、まだ詳細な聴力検査ができない子どものオーディオグラムや聞こえの予後のような患者の聴覚の特徴を、医師が予測しやすくなる。これは、適切な臨床的フォローのプランの作成、補聴器装用のための聴力評価、患者の職業の選択などに役立つ情報源となる。

第三に、遺伝的に特定の薬品や活動で難聴が悪化しやすい患者に対して、それらを避けることで、難聴の悪化を予防することができる。たとえば、ミトコンドリアDNAのA1555G変異の患者では、例え少量投与でも感音難聴を誘発したり悪化させるアミノグリコシドの投与を避けなければならない。

