

図5 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者のCT所見と難聴の進行度
(文献¹¹⁾より引用)

らなる、二重環構造を示す遺伝子である。13種類の内膜の呼吸複合体遺伝子をコードし、細胞エネルギー産生にかかわっている。ミトコンドリアDNAは受精時で精子からミトコンドリアが脱落するため、ミトコンドリア遺伝子の変異による疾患は母系遺伝を呈する。種々のミトコンドリア変異が難聴と関連していることが知られているが、特に頻度が高い変異として12SrRNA領域の1555A>G変異、*tRNA^{Leu}* (*UUR*) 遺伝子の3243A>G変異が知られている。インベーター法による網羅的解析では後天性難聴の母集団に頻度が高く、成人発症の難聴の重要な原因遺伝子変異である。

1) ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異

近年、分子遺伝学的にミトコンドリア遺伝子1555A→G変異とアミノ配糖体抗菌薬に対する高感受性との関連性が明らかとなった。この変異は外来を訪れる感音難聴患者の約3%の患者がもっていることが報告されており、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ている¹²⁾。またアミノ配糖体抗菌薬による難聴患者に絞ると、約30%に変異が見いだされることが明らかとなり、アミノ配糖体抗菌薬に対する高感受性と関連が深いことが確認されてい

る¹²⁾。また成人の人工内耳の埋め込み患者の約10%に、またアミノ配糖体抗菌薬により高度難聴をきたした人工内耳症例に限ると約60%がこの変異をもっていた¹²⁾。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る。

この遺伝子変異による難聴の特徴は、母系遺伝することである。したがって家族歴の聴取が診断のポイントになる。難聴の程度には個人差が大きいが、難聴は一般的に両側性、対称性、高音障害型で、耳鳴を伴うことが多い¹³⁾。変異をもつ患者の中にはアミノ配糖体抗菌薬の投与歴がなく、いわゆる特発性難聴の形で難聴をきたす症例もあるが、難聴の程度は一般的に軽度のことが多い^{13,14)}。確定診断は遺伝子診断になる。現在、先進医療‘先天性難聴の遺伝子診断’の一項目になっているほか、臨床検査の一つとして外注検査が可能になっている(株式会社ビー・エム・エル：受託検査項目)。

難聴は進行例も認められることから定期的に聴力検査を行い経過観察することが重要である。通常、中等度以上の難聴症例には補聴器が用いられるが、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良い適応になることが多い。このミトコンドリア遺伝子1555A>G変異に伴

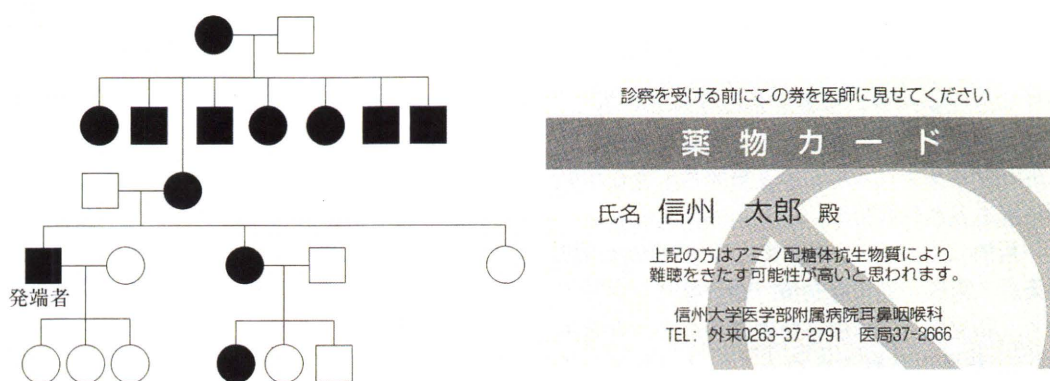


図6 ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異患者の家系図と薬物カード(文献¹⁵⁾より改変)

表2 ハイリスク患者を見つけ出すポイント

- (1) 家族歴：母系に難聴者がいないか？
- (2) 家族歴：アミノ配糖体抗菌薬による難聴者がいないか？
- (3) 両側高音障害型難聴，進行性の難聴に注意
- (4) 遺伝子検査

う難聴に関しては，アミノ配糖体抗菌薬の投与を避けることにより高度難聴はある程度予防が可能であることから，現在著者らの施設ではミトコンドリア遺伝子変異のスクリーニングシステムを確立するとともに薬物カード(図6)を配布し予防に努めている¹⁵⁾。

表2にハイリスク患者を見つけ出すポイントについてまとめたが，最近，十分な家族歴の聴取なしにハイリスク患者に漫然と複数回のアミノ配糖体抗菌薬の投与が行われ，難聴が生じた患者・家族が病院側を訴え病院側が非を認めた事例があった。またアミノ配糖体を含んだ点耳液により感音難聴を生じ訴訟になった事例も報告されている。今後，このような事例が増えていくことが予想されるが医師サイドでも患者の遺伝的背景には十分留意することが必要である。

2) ミトコンドリア遺伝子 3243A>G 変異診断による合併症の早期発見

tRNA^{Leu}(UUR) 遺伝子における 3243A>G 変異は糖尿病と難聴を伴う症候群の原因遺伝子として知られている遺伝子変異である^{16,17)}。耳鼻咽喉科外来を受診する感音難聴患者の0.3-3%に認められることが知られている^{12,18)}。ミトコン

ドリア遺伝子 3243 変異を同定することにより，難聴の予後(重症度，進行性の有無)が予測できるとともに合併症の予測や対応が可能になる。

この変異は，脳卒中様症状と高乳酸血症を伴うミトコンドリア筋症，脳症 Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes(MELAS) 症例においても認められている。なぜ同じ遺伝子変異が MELAS, 糖尿病，感音難聴などの多彩な障害を起こすのかは明らかにされていないが，臓器ごとでヘテロプラスミーの割合が異なっているためではないかと考えられている。ミトコンドリア遺伝子変異では，変異型ミトコンドリアと野生型ミトコンドリアがどの程度混在しているか(ヘテロプラスミー)が問題となる。ヘテロプラスミーの割合が一定以上になると(閾値を超えると)臨床症状が発症するといわれている。通常の遺伝子検査では末梢血のヘテロプラスミーの割合をみていることになるが，臓器によりヘテロプラスミーの割合は異なるとされ，一般的には神経系，筋肉，内耳などでヘテロプラスミーの割合が高いことが報告されている。理論的にはヘテロプラスミーの割合と臨床症状は相関すると考えら

