

図4 Navigator Pro[®]による実際のパワースペクトル解析画面
*の周波数で反応が得られなくなっている。

置がずれないか気をつける必要がある。

4. 検査開始（気導）

被検者情報を入力すると刺激音波形が呈示され、検査開始となる。当院では通常60dBから開始し、32 sweep (512回) 加算を行い、10dBステップで下げていき、反応が得られなくなるまで検査を行う(図4)。60dBで反応が得られなかった場合は、逆に10dBずつマニュアルで上げていき、反応が得られたところを閾値とする。なお、90dB以上は1周波ごとの検査になるため、やや時間がかかる。

5. 骨導端子装着

骨導検査はあくまでも気導検査に引き続いて行われる。測定側のインサートイヤフォンを引き抜き、そっと骨導端子を装着する。反対側は純音聴力検査と同様にマスキングが必要である。デフォルトでは55dBバンドノイズを入れるように設定されている。反対側の測定のため骨導端子とインサートイヤフォンを入れ替えるが、この際に中途

覚醒する可能性がある。特に検査したい側があれば、そちらから測定を行うのが無難である。刺激音は前述の通りアーチファクトがないとされる50dBからスタートし、気導検査と同様に閾値決定する。

6. 検査結果

閾値決定すると、検査結果は図5のようにオーディオグラムとして表される。ダイヤモンドは骨導であり、○×はオーディオグラムと同様に右・左であり、骨導閾値もやや上昇し、AB-gapも認められるため、この症例は両側の混合性難聴が疑われることを示している。



■ ■ ■ ま と め



以上、ASSRについて基礎的な知識と実際の検査について簡単に述べた。乳幼児のうちに難聴について正確な評価を求められる時代となってASSRのニーズは高まっている反面、不十分な知識・検査体制では誤った結果を伝えかねない。初めは十分に習熟した検査技師のいる施設を一度見

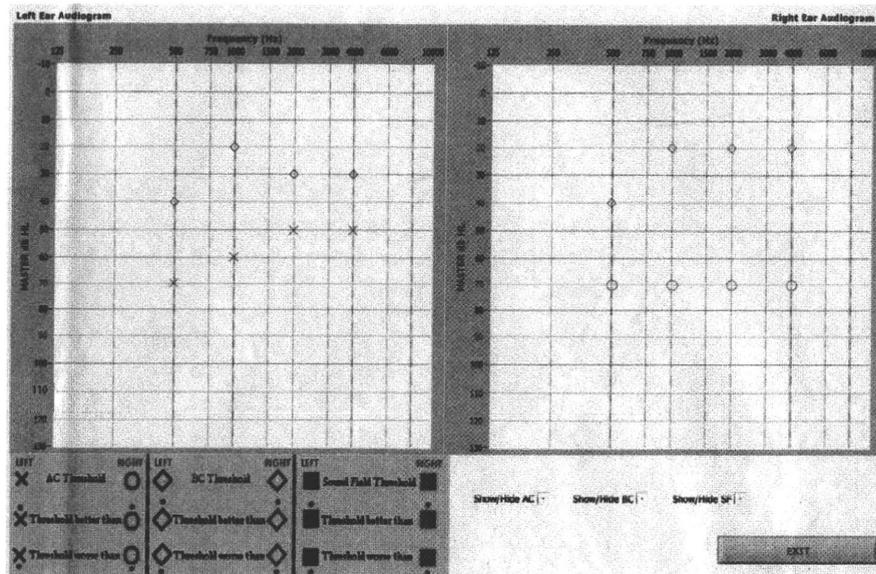


図5 オージオグラムで表された最終結果

右図が右耳，左図が左耳．◇骨導，○右気導，×左気導であり，両耳ともAB-gapを認めている．

学のうえ，検査機器会社ともよく相談し，安定した検査結果を報告できるようスキルアップしたうえで，臨床検査を開始されることをお勧めしたい．

この稿を終えるにあたり，御指導いただきました青柳優教授（山形大学医学部情報構造統御学講座耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野）に深謝いたします．

文 献

- Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ : A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. Proc Natl Acad Sci USA 78 : 2643-2647, 1981.
- 鈴木篤郎, 小林潔子, 青木記美恵 : 正弦波的振幅変調音による聴性定常反応. Audiology Japan 31:747-754, 1988.
- Valdes JL, Perez-Abalo MC, Martin V et al : Comparison of statistical indicators for the automatic detection of 80 Hz auditory steady state responses. Ear Hear. 18 : 420-429, 1997.
- Aoyagi M, Kiren T, Kim Y et al : Optimal modulation frequency for amplitude-modulation following response in young children during sleep. Hear Res. 65 : 253-261, 1993.
- Lins OG, Picton PE, Picton TW et al : Auditory steady-state responses to tones amplitude-modulated at 80-110 Hz. J Acoust Soc Am. 97 : 3051-3063, 1995.
- Small SA, Stapells DR : Multiple auditory steady-state responses to bone-conduction stimuli in adults with normal hearing. J Am Acad Audiol 16 : 172-183, 2005.
- Small SA, Stapells DR : Multiple auditory steady-state response thresholds to bone-conduction stimuli in young infants with normal hearing. Ear Hear 27 : 219-228, 2006.
- Picton TW, John MS, Dimitrijevic A, Purcell D : Human auditory steady-state responses. Int J Audiol 42 : 177-219, 2003.
- 青柳 優 : 聴性定常反応 -解説と将来の展望-. Audiology Japan 49 : 761-776, 2006.
- 青柳 優, 渡辺知緒 : 聴性定常反応検査. Johns 24 : 763-768, 2008.

先天性難聴

宇佐美真一* (うさみしんいち)

*信州大学医学部耳鼻咽喉科

要旨

先天性疾患の中でもっとも高頻度に認められる疾患の一つである先天性難聴の約60~70%は遺伝性であるといわれている。近年のヒトゲノム解析研究の発展により、多くの原因遺伝子が同定され報告されるようになり、難聴はもはや原因不明の疾患ではなくなってきた。難聴の遺伝子診断により、正確な診断、予後の推測（難聴の進行、変動、随伴症状の予測）、治療法の選択、難聴の予防、遺伝カウンセリングの際の情報提供に対し有用になってきた。新生児聴覚スクリーニングの普及や人工内耳の発達といった背景のもと、小児難聴の診療現場では難聴の原因診断を検索するための遺伝子診断のニーズが高まってきている。

Key words : GJB2, SLC26A4, ミトコンドリア遺伝子, インベーター法, 先進医療

はじめに

先天性難聴の発生頻度は、出生1,000人に約1人といわれており、先天性疾患の中でもっとも高頻度に認められる疾患の一つである。これに小児期に発症する進行性難聴を加えるとおよそ600人に1人の割合で小児難聴患者が見出されるとされている。疫学的な研究から導き出された最近の欧米の研究によれば、先天性難聴のうち約60~70%は遺伝性、残りの30~40%が非遺伝性（感染、外傷、薬物などの環境要因）によるものとされている（図）¹⁾。

遺伝性難聴の大半は難聴のみが症状である「非症候群性難聴」であり、現在までに40数種類の原因遺伝子が特定されている²⁾。難聴原因遺伝子のなかでとくに高頻度で見出されているのがGJB2遺伝子変異による難聴で先天性難聴の約20%を占める。次いで頻度が多いのが前庭水管拡大を伴う難聴（SLC26A4遺伝子変異が原因で引き起こされる）である。難聴は変動を繰り返し進行するのが特徴的であり、図でも示されるように4歳時では前庭水管拡大を伴う難聴の割合が増加してくる。この2つの遺伝子で約30%を占め、その他の遺伝子が約30%を占める。遺伝性難聴の約1/3は「症候群性難

聴」とよばれ、難聴のほか筋肉骨格系、腎尿路系、神経系、眼の異常、色素異常、代謝異常など種々の奇形や他の疾患を伴っている。非遺伝性の難聴についてはサイトメガロウイルス感染による難聴が多いことが注目されており、近年分子生物学的な手法を用いた検査での診断例が増えている。

I なぜ難聴の遺伝子診断か

近年のヒトゲノム解析研究の発展により、多くの原因遺伝子が同定され報告されるようになり、難聴はもはや原因不明の疾患ではなくなってきた。一方近年、新生児聴覚スクリーニングによって難聴児が早期に見えられ、人工内耳の発達によって高度難聴児でも聴覚を活用しての言語発達が可能になってきた。このような背景のもと、小児難聴の診療現場では早期の難聴診断に引き続き、難聴の原因診断を検索するための遺伝子診断のニーズが高まってきている。また患者サイドでもなぜ難聴になったかということを知りたいというニーズが高まってきている。

連絡先：*〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

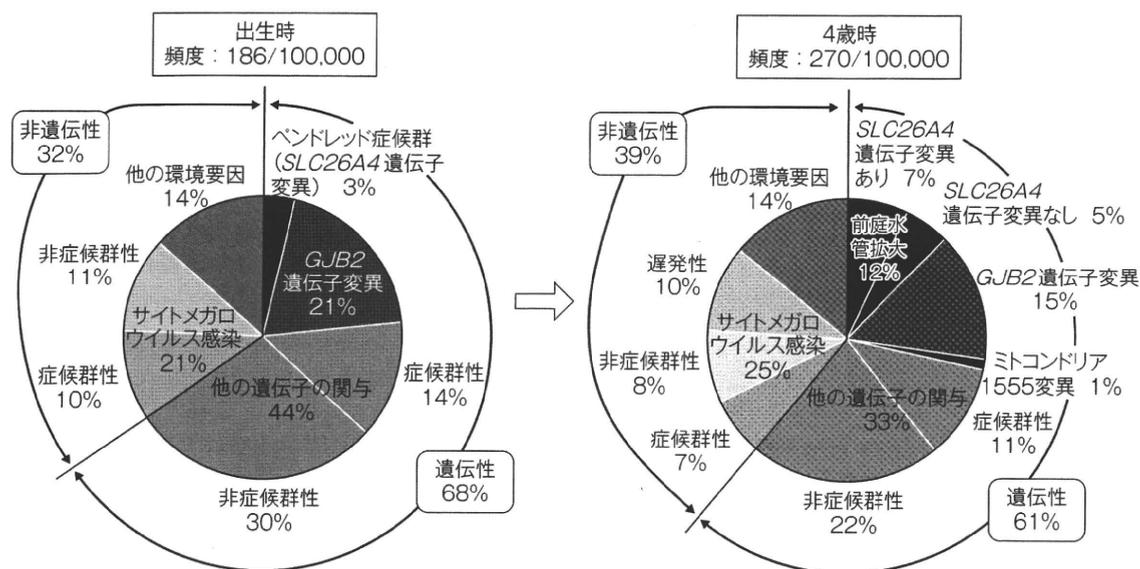


図 小児期発症の難聴の原因 (Morton CC, et al, 2006¹⁾)

表 1 遺伝子診断の有用性

- 1) 正確な診断
- 2) 予後の推測 (難聴の進行, 変動, 随伴症状の予測)
- 3) 治療法の選択
- 4) 難聴の予防
- 5) 遺伝カウンセリング
- 6) 無駄な検査が省ける

II 難聴の遺伝子診断の有用性

有用性を表1にまとめたが、正確な診断は医師側、患者側からみても疾患に対するアプローチの王道であることはいまでもなく、治療や療育を考える上でまず第一歩であり、難聴児の両親にとっても難聴の受容とともに原因を知り難聴の特徴を理解することは、難聴と向き合う際に重要であると考えられる。またそれぞれの遺伝子により臨床像が異なるので難聴の進行性の有無、変動の有無、随伴症状の有無を予測するのに有用である。

また GJB2 遺伝子などの場合、変異の種類によって難聴の程度が異なることが知られている

ので介入法の選択 (補聴器か人工内耳か) に有用な情報を提供してくれる。ミトコンドリア遺伝子 1555 変異などの場合、予防が可能であるなど未発症の家族に対する予防が可能になっている。また遺伝形式がさまざまであるため遺伝カウンセリングの際の正確な情報提供に際しても、原因となる遺伝子の同定が不可欠になってきた。

III 日本人難聴患者に報告された難聴の原因遺伝子

日本人難聴患者に現在までに報告されている原因遺伝子と頻度を表2にまとめたが、GJB2 遺伝子変異による難聴、SLC26A4 遺伝子変異による難聴、ミトコンドリア変異による難聴が高頻度で見出されている。

IV 効率的な難聴の原因遺伝子スクリーニング

原因遺伝子の数に関しては従来から数十から100ほどの原因遺伝子が推測されているが、難聴は多種類の遺伝子が「難聴」という同じ表現型をとる（遺伝子異質性：locus heterogeneity）ために、難聴を主訴に外来を受診した患者がどの原因遺伝子が関与しているかを推測することは困難である。現在までに日本人難聴患者からは合計10数種類の原因遺伝子が報告されているが（表2）³⁾、興味あることに日本人で見出される変異は欧米人に見出される変異部位と大きく異なっていることが明らかになっている。

このような日本人の遺伝的背景を考えると、日本人に特徴的なあるいは頻度の多い遺伝子変異を網羅的、効果的にスクリーニングしていくことが重要であると考えられる。インバーダー法は同時に多数の変異を検出可能なスクリーニング法として注目されているが、われわれはこのインバーダー法を用いた「難聴診断パネル」を用いて、日本人先天性・小児期発症難聴患者300余名における各々の変異の出現頻度の検討を行ったところ、約30%の患者で遺伝子変異の検出が可能であった⁴⁾。

V 「先進医療」としての「先天性難聴の遺伝子診断」

2008年7月に日本人難聴患者に見出された10遺伝子47変異をスクリーニングする「先天

性難聴の遺伝子診断」が先進医療として承認され臨床診療として実施できるようになったが、いよいよ難聴の遺伝子診断が臨床の現場で実施できるようになった意義は大きい。先進医療で承認された「先天性難聴の遺伝子診断」では遺伝学的検査を行い、結果を遺伝カウンセリングとともに返すまでを医療として位置づけている。遺伝学的検査についての詳細については拙著「きこえと遺伝子」⁵⁾を、また難聴の遺伝カウンセリングについては総説⁶⁾を参照していただきたい。

文献

- 1) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—A silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354: 2151-2164
- 2) Hereditary Hearing Home Page. <http://webh01.ua.ac.be/hhh/>
- 3) Usami S et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 446-454
- 4) Abe S, Yamaguchi T, Usami S: Application of Deafness Diagnostic Screening Panel Based on Deafness Mutation/Gene Database Using Invader Assay. *Genetic Testing* 2007; 11: 333-340
- 5) 宇佐美真一: きこえと遺伝子. 金原出版, 2006
- 6) 宇佐美真一: 難聴の遺伝カウンセリング—先進医療としての「先天性難聴の遺伝子診断」をふまえて—. *耳鼻咽喉科臨床* 2008; 101: 727-738

表2 日本人難聴患者に報告された難聴の原因遺伝子とその頻度 (報告順)

	文 献	頻 度
ミトコンドリア 3243A>G	Goto et al, 1990 Oshima et al, 1999	0.3% (1/319 Usami et al, 2000)~3% (3/100 Oshima et al, 1999) 外来受診した感音難聴
ミトコンドリア 1555A>G	Hutchin et al, 1993 Usami et al, 1997	3% (11/319 Usami et al, 2000)~5% (7/138 Noguchi et al, 2004) 外来受診した感音難聴 33% (7/21 2/6) アミノ配糖体抗生物質の投与歴のある患者 10% (14/140) 人工内耳患者 57% (13/22) アミノ配糖体抗生物質の投与歴のある人工内耳患者 (Usami et al, 2000)
MYO7A	Liu et al, 1997	(DFNA11 単一家系報告)
POU3F4	Hagiwara et al, 1998	(DFN3 単一家系報告)
GJB2	Fuse et al, 1999 Abe et al, 2000 Kudo et al, 2000	11.3% (259/2,454) 外来受診した感音難聴 (n=1227) (Ohtsuka et al, 2003) 18.3% (62/338) 先天性難聴患者 (Abe et al, 2007)
SLC26A4	Usami et al, 1999 Kitamura et al, 2000 Tsukamoto et al, 2003	90% (9/10) ペンドレッド症候群患者 78% (25/32) 前庭水管拡大を伴う難聴患者 (Tsukamoto et al, 2003)
KCNQ4	Akita et al, 2001	1/16 AD 感音難聴患者 (Akita et al, 2001)
Mitochondrial 7511T>C	Ishikawa et al, 2002	(単一家系報告)
TECTA	Iwasaki et al, 2002	(単一家系報告)
WFS1	Komatsu et al, 2002 Noguchi et al, 2006 Fukuoka et al, 2007	3/182 AD 感音難聴患者 3/10 AD 低音障害型感音難聴患者 0/64 AR 感音難聴患者 (Fukuoka et al, 2007)
COCH	Usami et al, 2003	1/23 AD 感音難聴患者 0/20 メニエール病患者 (Usami et al, 2002)
CRYM	Abe et al, 2003	2/192 先天性難聴患者 (Abe et al, 2003)
KIAA1199	Abe et al, 2003	4/192 先天性難聴患者 (Abe et al, 2003)
COL9A3	Asamura et al, 2005	2/147 感音難聴患者 (Asamura et al, 2005)
CDH23	Wagatsuma et al, 2007	5/64 AR 先天性難聴患者 (Wagatsuma et al, 2007).

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝
(Usami S et al, 2008³). 宇佐美真一「日本人難聴遺伝子データベースホームページ」<http://ent.md.shinshu-u.ac.jp/deafgene.html>



◆特集・耳鼻咽喉科ウイルス感染症

難聴とウイルス感染

宇佐美真一*

Abstract 内耳に感染し難聴を引き起こす代表的なウイルスであるサイトメガロウイルス (CMV)、風疹ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) に関し、各ウイルス感染症による難聴の特徴と実際の症例を示し解説した。風疹、ムンプス、麻疹はワクチンの導入により近年その報告例は減少しているが、サイトメガロウイルスによる先天性難聴、幼児期発症の難聴が注目を集めており最近の分子生物的診断法の発達とともに報告例が増えている。非症候性の CMV 感染症は遅発性に難聴を起こすことも多く、新生児聴覚スクリーニングを pass する症例もあることを念頭に入れることが重要である。後天性難聴に関連するウイルスとしてムンプスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルスがありそれぞれ難聴以外の特徴的な随伴症状を呈する。難聴のみが症状である突発性難聴患者の中には一定の割合でムンプス不顕性感染症が含まれるものと考えられている。

Key words サイトメガロウイルス (cytomegalovirus)、風疹ウイルス (rubella)、麻疹ウイルス (measles)、ムンプスウイルス (mumps)、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus)

はじめに

内耳に感染する病原性生物にはウイルス、細菌、リケッチア、スピロヘータ、原虫、真菌などがあるがこのうちウイルス感染は難聴の原因として最も重要である。内耳に感染する代表的なウイルスとしてサイトメガロウイルス (CMV)、風疹ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) などがある。最近注目されている CMV 感染症を中心に各ウイルス感染症による難聴の特徴と具体的にどのような形で耳鼻科医に受診するかを実際の症例を示し解説する。

先天性難聴におけるウイルス感染の位置づけ

従来不明であった難聴の原因が近年の分子生物学の発達により次第に明らかになってきた。最近の報告によると小児難聴の原因の少なくとも半数は *GJB2* 遺伝子をはじめとする遺伝子の変異によ

るものであると考えられる。残りの 40~50% が環境因子による難聴であるが、その中で特に重要な原因としてウイルス感染がある。風疹、ムンプス、麻疹などによる難聴はワクチンの導入により近年その報告例は減少している一方、近年 CMV による難聴が注目を集めており報告例も増えている。分子生物的診断法の発達とともに、先天性難聴、小児期発症の難聴の主たる原因の一つとして注目されている¹⁾(図 1)。

突発性難聴におけるウイルス感染の位置づけ

発症前に感冒様症状を呈する症例が存在すること、罹患が 1 回限りであること、ムンプスなどのウイルス疾患が突発的な高度難聴を起こすことなどから、従来から突発性難聴の原因の一つとして考えられてきた。しかしながらそれを直接的に証明した報告はないのが現状である。突発性難聴患者の 5~7% はムンプス IgM 抗体陽性であるとき

* Usami Shin-ichi, 〒 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1 信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座, 教授

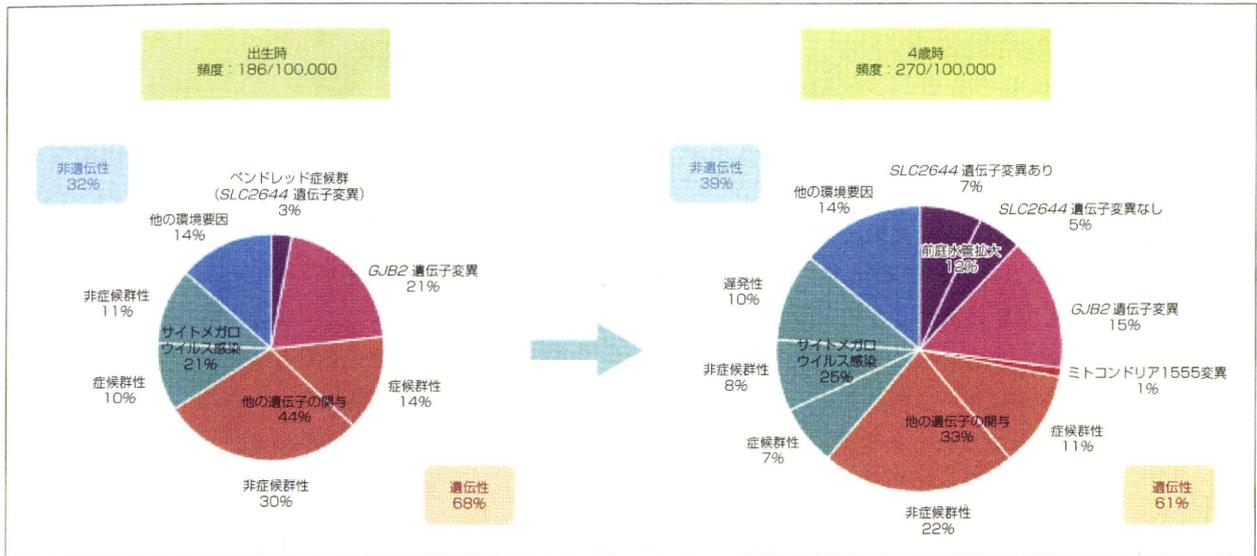


図 1. 小児期発症の難聴の原因(文献1より改変)

れ、ムンプス不顕性感染症は突発性難聴の中の一
 定割合を占めると考えられている。

各ウイルス感染症と難聴

1. サイトメガロウイルス(CMV)感染症

1) 疫学

CMV 感染細胞は核内封入体をもった巨細胞が
 出現することから巨細胞性封入体ウイルス、また
 その出現頻度が唾液腺に高いことから唾液腺ウイ
 ルスとも呼ばれている。

CMV 感染症は CMV の初感染、再感染あるい
 は再活性化によって起こる病態である。通常、幼
 小児期に不顕性感染の形で感染し、そのまま生涯
 にわたり潜伏感染をしているが、宿主の免疫能が
 低下すると再活性化し種々の症状を引き起こす。
 すなわち成人(後天的感染)では CMV は主に日和
 見感染として、悪性腫瘍や臓器移植後の免疫抑制
 薬投与患者、AIDS 患者などで肺炎や網膜炎と
 いった感染症を引き起こす。

CMV が難聴など多彩な症状を伴う感染症を引
 き起こすのは主に胎児である。CMV は子宮内感
 染により難聴をきたす感染症として風疹となら
 んで代表的なものである。近年、ワクチンの普及に
 よって減少しつつある先天性風疹症候群に替わ
 って難聴の原因となる感染症の主因として注目さ
 れている。

統計では全新生児の 0.64% (150 人に 1 人) の割
 合で感染児が生まれるとされ頻度が高い感染症と
 して昔から注目されてきた。そのうち約 10% は
 種々の症状を伴う先天性 CMV 感染症胎児として
 生まれ、残りの 90% は出生時には無症状である²⁾。

母親が CMV 抗体を有している場合は胎児感染
 率が 1% 前後であるのに比し、初感染の妊婦では
 33% と高頻度で胎児感染症が発症する²⁾。我が国
 では従来 CMV 抗体保有率が 90% 程度と欧米に
 比べ高く、ほとんどの人が乳小児期に感染を受け
 ている状態が続いていた。ところが最近、妊娠可
 能年齢の CMV 抗体保有率が 70% 台に減少して
 いることが明らかになっており、先天性 CMV 感
 染症児の出生頻度が増加することが懸念されてい
 る³⁾。

2) 診断

3 週間以内の新生児尿からウイルスが分離同定
 できれば確定診断となる。臍帯血や新生児血の
 CMV IgM 抗体を診断に用いることもあるが、陰
 性の場合もあり確定診断の得られないこともあ
 る。ウイルス抗原を検出するための Antigene-
 mia 法はウイルス抗原陽性細胞が末梢血多形核白
 血球中に何個あるか定量可能である。最近では
 PCR 法によりウイルス DNA を検出することに
 より診断する方法が盛んに行われるようになって
 おり、従来からの診断法と合わせて診断されるこ

とが多い。ただし CMV IgM 抗体測定と Antigenemia 法以外は保険適応はない。

従来、新生児期を逃すと確定診断が困難であったが、分子生物学的診断法の発達とともに retrospective に CMV の関わりが明らかにできるようになってきた。すなわち新生児先天性代謝異常のスクリーニングに用いられるガスリーカード、あるいは保存臍帯からウイルス DNA を検出し胎児期に CMV 感染があったか否かを推測する方法で多くの症例報告がなされるようになった。新生児スクリーニング用のスポット血液サンプルを用いた欧米の報告では先天性難聴児の 10%、遅発性の中等度/高度難聴児の 35% が出生時に CMV 感染があったとし、小児難聴の重要な原因の一つとして位置づけている⁴⁾。我が国では Ogawa ら⁵⁾ が 67 名の高度難聴の小児の保存臍帯および遺伝子検索を行った結果、15% が CMV 感染によるもの、24% が *GJB2* 遺伝子変異によるものであることを報告し先天性難聴、幼小児期難聴の重要な原因として位置づけている。我が国では「へその緒」を記念に保存している場合がほとんどであり、今後難聴の原因検索のための試料として利用されることが期待される。

3) 臨床症状

新生児、乳児期、あるいは健常成人の場合、ほとんどが不顕性感染か軽症で経過する 경우가多い。難聴が問題になるのは胎児期の感染である。

妊婦が CMV の初感染、再感染、再活性化により、胎盤を経由して胎児に感染を起こし様々な症状を起こす。症状としては、低出生体重、黄疸、出血斑、肝脾腫、小頭症、脳内(脳室周囲)石灰化、肝機能異常、血小板減少、難聴、脈絡網膜炎、DIC など多彩である。症状の程度には重症から軽症まで様々であるが、一般的には初感染の場合重篤な症状を呈することが多い。また出生時には上記症状の一部あるいは無症状で出生し、後に難聴や精神発達遅滞などの後遺症を発症する 경우가あり、早期発見が重要である。

CMV 感染症に伴う難聴の機序として CMV の

内耳直接浸潤による迷路炎の形を取り側頭骨病理では主に non-sensory 領域すなわち血管条、ラセン縁、ライスネル膜の上皮層などにリンパ球の浸潤を認めることが報告されている⁶⁾⁷⁾。

難聴は先天性ばかりでなく、遅発性に出現する場合があります注意が必要である。

また一側性、両側性ともにあり、難聴の程度も軽度から高度まで様々である。

先天性の症候性 CMV 感染症のうち約 50% の患者で難聴を生じるとされ、そのうち 2/3 が進行すると報告されている⁸⁾⁹⁾。一方、無症候性の CMV 感染症では 7~25% の患者で難聴が見られるとされている。先天性 CMV 感染による難聴患者のうち 50% が両側性と報告されており言語発達遅滞の原因となるため注意が必要であるが¹⁰⁾¹¹⁾、11~18% では遅発性、23~62% で進行性に発症するため新生児聴覚スクリーニングで pass する場合もあることを念頭においての診察が重要である¹²⁾¹³⁾。遺伝性難聴でも幼児期発症、進行性を呈する原因遺伝子が報告されており、それらの難聴を見出すための 1 歳半検診、3 歳児検診の必要性を忘れてはならない。難聴の予後は 23~62% で進行性であるが、23~47% では改善がみられるとされている。Iwasaki ら¹⁴⁾ による日本人無症候性 CMV 感染による難聴の検討でも 5 例中 3 例で変動性、5 例中 2 例で進行性、5 例中 2 例で改善を認めている。

4) 治療

一般的には CMV 高力価ガンマグロブリン、抗ウイルス薬のガンシクロビル、ホスカルネットが用いられる。先天性 CMV 感染症の重症例にガンシクロビルを使用し、神経学的後遺症発現の軽減や難聴進行防止の効果が報告されている¹⁵⁾。効果/副作用との兼ね合いで適応は重症例に限られており軽症例に対する治療の確立、ワクチンの開発が望まれている。

一旦難聴が固定した場合は補聴器、人工内耳の適応になる。効果に関しては精神発達遅滞など中枢神経症状を伴う場合は効果は限定されることが

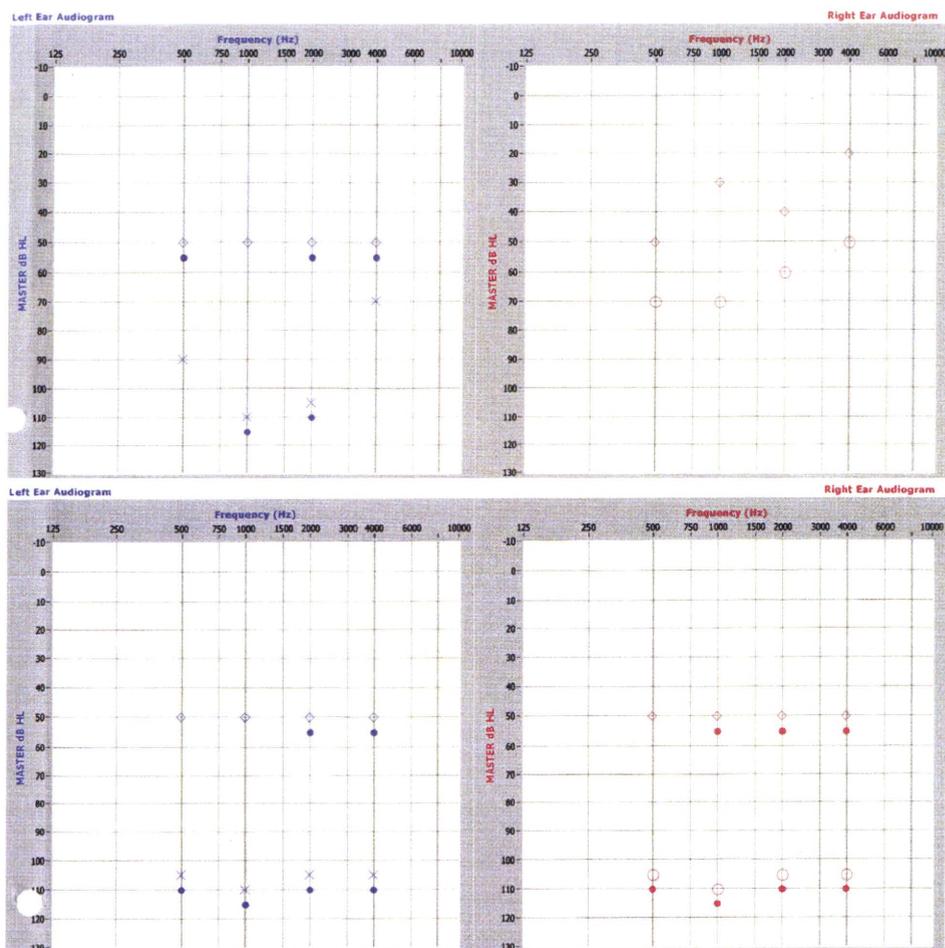


図 2.

ASSR

- a : 4 歳 9 か月
- b : 4 歳 11 か月
- c : 保存臍帯からの CMV DNA の検出 (左より症例, 陽性コントロール, 陰性コントロール)

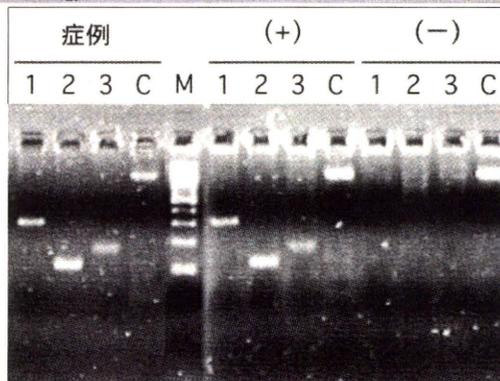
予想される。実際に CMV 感染による難聴患者 16 例の人工内耳後の言語成績を検討した報告では他の原因による難聴 131 例と比較し、良好例 (19%)、同等例 (31%)、不良例 (50%) と言語成績にはばらつきがみられることが報告されている¹⁶⁾。また CMV 感染による難聴患者 13 例の人工内耳を検討した結果でも平均スコアは対照群と差がないことから人工内耳は選択肢の一つとして考えるべきだと報告されている¹⁷⁾。

症 例 : 4 歳 11 か月, 女児

【現病歴】 妊娠, 出産に特に問題なし。新生児聴覚スクリーニングは未施行。生来明らかな難聴は認めず普通に言語を獲得。発音にも大きな乱れはない。4 歳 9 か月頃から大きな声で話しかけないと返事をしなくなったことに両親が気づき受診。

【既往歴】 特になし。

a
b
c



【家族歴】 難聴の家族歴なし。3 歳の妹は聴力障害なし。

【両側鼓膜】 正常。

【OAE】 両側反応不良。

【遠域寺式発達検査】 言語のみ 3 歳相当 (姓名, 2 語分, 数字は言え, 大きい声での会話)。

【ASSR (図 2-a : 4 歳 9 か月)】 右 60 dB, 左 100 dB。

【血液検査】 CMV IgM 陰性, CMV IgG 陽性 (既

感染、もしくは先天感染).

中枢神経症状は認めない.

以上より、進行性の感音難聴と考え、身障6級を申請し右補聴器装用を開始した。当初反応があったにもかかわらず、数週間のうちに音に対する反応が悪くなったため、再度 ASSR を施行した。純音聴力検査はできない。

【ASSR(図2-b:4歳11か月)】左右110dB以上(測定不能).

幼児期に進行する感音難聴と診断され、原因として先天性CMV感染を疑い保存臍帯からのCMV検出を行った結果、CMV DNAが確認された(図2-c).

2. 風疹ウイルス感染症

1) 疫学

風疹の流行は2~3年周期でみられるが最近ワクチンの普及によって次第に発生数は少なくなり、流行の規模も少なくなりつつある。風疹に伴う最大の問題である先天性風疹症候群(Congenital Rubella Syndrome; CRS)であるが、最近症例も少なくなってきており我が国では毎年0~1名の発生をみるのみである³⁾。最近、海外からの就労者が増加するに伴い外来に紹介される例も散見されるようになった。

2) 診断

ウイルスの分離が基本であるが、ウイルス分離よりもウイルス遺伝子の検出が感度も良く、短時間でできる。CRS患児からは出生後約6か月間は、高頻度にウイルス遺伝子が検出できるとされ、検体として、白内障手術により摘出された水晶体、脳脊髄液、咽頭拭い液、末梢血、尿等が用いられる。通常は血清診断が行われる。急性期と回復期のペア血清抗体価で4倍以上の上昇、あるいは単一血清でもIgM抗体の検出により診断される。

3) 臨床症状

風疹(rubella)は、発熱、発疹、リンパ節腫脹を特徴とするウイルス疾患であるが、予後良好な疾患である。5~30%に関節炎を伴い、また数千人に1人の割合で血小板減少性紫斑病、急性脳炎な

どの合併症をみるがこれらの症状に関する予後も良好である。風疹に伴う最大の問題は妊娠前半期の妊婦の初感染により、胎児に風疹感染がおよび様々な症状をきたすCRSであり、難聴のほか心奇形、精神発達遅滞、白内障などの多彩な症状を伴う。難聴は両側性である場合が多く、オーディオグラムが左右非対称であることが特徴とされる。側頭骨病理では蝸牛および球形囊の障害が報告され難聴の原因と考えられている。有毛細胞の消失、蓋膜の収縮などコルチ器の障害が報告されている⁶⁾。

4) 治療/予防

特異的治療はなく、対症療法が主となる。弱毒生ワクチンが実用化され広く使われている。1994年の予防接種法改正に伴い幼児期の予防接種が導入され風疹の発生が減少したが、以前から移行期の年代(2008年で22歳)の抗体保有率が低いことが指摘されており、積極的な風疹ワクチン接種が求められている³⁾。

症例:3歳8か月、女児

インドネシア人の両親のもと、2004年10月22日出生。

母親は妊娠1~2か月頃に全身性に発疹出現。36w5d, 1616g, Apgar8/9.

胎児の脳血管抵抗低下のため、緊急帝王切開にて出産。

動脈管開存症(PDA)、両側先天性白内障、両側先天性高度感音難聴(ABR無反応)を認めた。

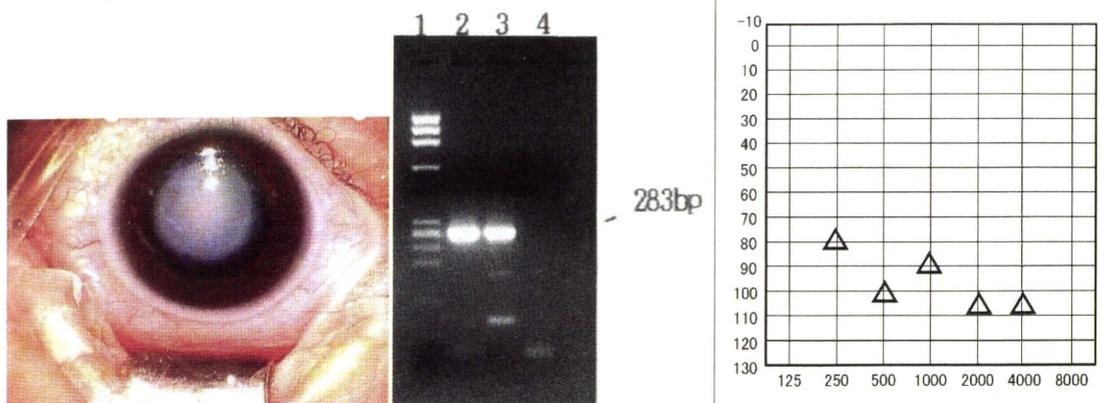
生後28日目の風疹IgM 15.0と高値。CMV, Herpes, トキソプラズマは陰性。ガスリー正常。以上より、先天性風疹症候群と診断。

2005年2月に両側白内障手術施行(図3-a)。

同日施行した風疹ウイルス検査(RT-PCR)にて陽性所見を示した(図3-b)。

2005年6月にこども病院耳鼻咽喉科を受診し、CORでも反応が認められなかったため(図3-c)、7月より補聴器装用を開始。

しかし補聴器装用をいやがるため、ほとんど装



a|b|c

図 3.

- a : 白内障
- b : PCR 法によるウイルス DNA の証明
- 1 はマーカー, 2 は患者のサンプル, 3 は陽性コントロール, 4 は陰性コントロール
- c : COR

用できず、現在も発語は乏しい。

3. 麻疹ウイルス感染症

感染性は非常に高く、感受性のある人(免疫抗体を持たない人)が暴露を受けると 90%以上が感染する。年齢では1歳にピークがあり、約半数が2歳以下である。我が国における現行の予防接種法では、生後 12~90 か月未満を接種年齢としているが、麻疹ワクチン接種は、疾患に罹患した場合の重症度、感染力の強さから考え、接種年齢に達した後なるべく速やかに、少なくとも生後 12~15 か月に接種することが望ましい。ワクチンによる免疫獲得率は 95%以上と報告されており、有効性は明らかである³⁾。

麻疹による感音難聴は罹患者の 0.1%以下とされており、現在我が国では極めて稀な疾患となったが、未だアフリカなどの開発途上国では小児後天性難聴の重要な原因の一つとされている。難聴は両側性、高音障害型が多いとされている。

4. ムンプスウイルス感染症

1) 疫学

流行性耳下腺炎/おたふくかぜは 2~3 週間の潜伏期を経て発症し、片側あるいは両側の唾液腺の腫脹を特徴とするウイルス感染症であり 3~4 年周期で流行が見られる。好発年齢は幼児、学童であるが免疫を持たない場合は成人発症もある。30~40% が不顕性感染とされる。1989 年の

MMR ワクチンの導入により一時減少傾向にあったが 1993 年の MMR ワクチン中止によりふたたび増加傾向にある³⁾。

2) 診断

唾液からのウイルスの分離が直接的な証明であるが、最近ではウイルス遺伝子の検出も可能である。通常は血清診断が行われる。急性期と回復期のペア血清抗体価で有意な上昇、あるいは単一血清でも IgM 抗体の検出により診断される。

3) 臨床症状

合併症として無菌性髄膜炎、睾丸炎、難聴が知られている。難聴は 20,000 人に 1 例程度見られるとされ、① 一側性、② 高度感音難聴、③ 改善しない、が一般的な特徴とされ、頻度は少ないが改善が難しいため重要な合併症である。年間国内で 24,000 人の突発性難聴患者の 5~7% はムンプス IgM 抗体陽性であるとされ^{18)~20)}、年間 1000 人程度のムンプス不顕性感染による突発難聴が発症すると推測されている。側頭骨病理では前庭系に比して蝸牛の障害が強いことが知られ、コルチ器の障害、血管条の萎縮、ライスネル膜の破綻などの所見が報告され難聴の原因と考えられている⁶⁾。

厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班(1987 年改訂)のムンプス難聴診断基準は表 1 の如くである。

表 1. ムンプス難聴診断基準(1987 年度改訂)

1. 確実例
(1) 耳下腺・顎下腺腫脹など臨床的に明らかなムンプス症例で、腫脹出現 4 日前より出現後 18 日以内に発症した急性高度感音難聴の症例(この場合、必ずしも血清学的検査は必要ではない)。(2) 臨床的にはムンプスが明らかではない症例で、急性高度感音難聴発症直後から 2~3 週間後にかけて血清ムンプス抗体が有意の上昇を示した症例。
注 1: (1)においては、はじめの腫脹側からの日をいう。
注 2: (2)において有意とは、同時に、同一キットを用いて測定して 4 倍以上になったものをいう。
注 3: 難聴の程度は必ずしも高度でない症例もある。
2. 準確実例
急性高度難聴発症後 3 か月以内にムンプス IgM 抗体が検出された症例
3. 参考例
臨床的にムンプスによる難聴と考えられた症例
注 1: 家族・友人にムンプス罹患があった症例など
注 2: 確実例(1)における日数と差のあった症例

(厚生省特定疾患高度難聴調査研究班)

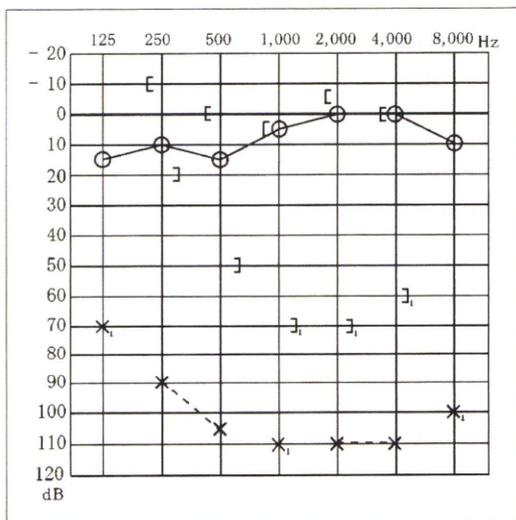


図 4.

症例: 8 歳 1 か月, 男児

【現病歴】 妊娠, 出産に特に問題なし. 新生児聴覚スクリーニングは未施行. 2005 年 12 月末に流行性耳下腺炎に罹患. 2006 年 2 月, 母親が難聴に気づき受診. めまいの自覚はない.

【既往歴】 特になし.

【家族歴】 難聴の家族歴なし.

【両側鼓膜】 正常.

【OAE】 左反応不良.

【純音聴力検査(図 4)】 右 6.3 dB, 左 105 dB (四分法).

【血液検査】 ムンプス IgM 陽性, ムンプス IgG 陽性.

以上よりムンプス難聴(準確実例)と診断された.

5. 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)感染症

1) 疫学

ヒトに対し水痘と帯状疱疹を引き起こすヘルペスウイルス科の DNA ウイルスである. 他のヘルペスウイルスと同様に初感染の後, 知覚神経節に潜伏感染する. 様々な原因で免疫能が低下すると神経節に潜伏していたウイルスが再活性化し帯状疱疹を引き起こす.

2) 診断

診断は主として症状と血清学的診断が行われる. 急性期と回復期のペア血清で IgG 抗体の有意な上昇を確認するか, IgM 抗体を検出することにより診断がなされる. 近年 PCR 法によるウイルス DNA の検出も診断の一つとして用いられている.

3) 臨床症状

顔面神経膝神経節に潜伏感染していたウイルスが再活性化すると耳介外耳道疱疹, 顔面神経麻痺の他, 難聴, めまいといった内耳障害を伴う Ramsay-Hunt 症候群を引き起こす. 側頭骨病理では顔面神経, 蝸牛神経, 神経周囲の血管系などへの細胞浸潤, 半規管の変性などが報告され難聴やめまいの原因と考えられている⁶⁾.

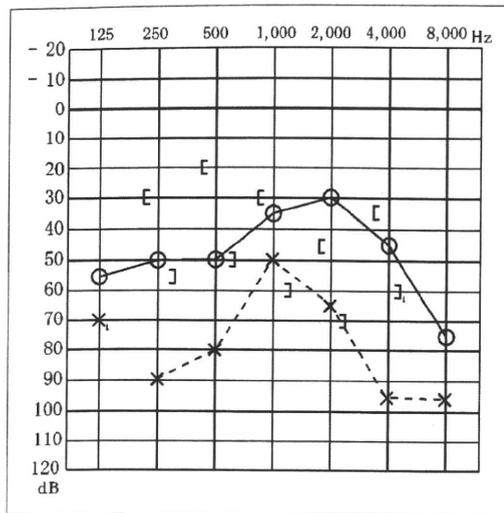


図 5.

4) 治療

治療は抗ウイルス薬としてアシクロビル (ACV) と副腎皮質ステロイドの点滴や内服が用いられるが、顔面神経麻痺に比して難聴の回復は困難な場合が多い。

症例：85歳，女性

【現病歴】 2003年5月24日より左耳痛あり。30日に耳介の発赤，痂皮を伴う皮疹を認めたため近医耳鼻咽喉科にて処置を受けた。6月初旬に左顔面神経麻痺が出現したため紹介となった。めまいの自覚はない。

【既往歴】 糖尿病。

【鼓膜所見】 耳介，外耳道の腫脹および疱疹

【純音聴力検査(図5)】 右 37.5 dB，左 61.3 dB(四分法)。

【血液検査】 VZV IgM 10倍未満 IgG 640倍。

【経過】 IgG高値から再燃パターンと判断され，入院の上，ゾピラックス，ステロイドの点滴治療を行った。顔面神経麻痺は退院後6か月の経過中に改善したが聴力の改善は認められなかった。

参考文献

1) Morton CC, Nance WE : Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med*, 354 : 2151-2164, 2006.

Summary 新生児聴覚スクリーニングと先天性難聴の原因に関する総説で，代表的な原因遺伝子やサイトメガロウイルス感染の重要性について紹介している。

2) Kenneson A, Cannon MJ : Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*, 17 : 253-276, 2007.

3) 国立感染症研究所感染症情報センターホームページ : <http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>

Summary 我が国における種々の感染症の情報提供を行っている国立感染症研究所のホームページで，疫学，臨床症状，診断，治療，予防などについてまとめられている。

4) Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, et al : A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J*, 22 : 39-42, 2003.

5) Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, Koyano S, et al : Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and *GJB2* mutations. *J Infect Dis*, 195 : 782-788, 2007.

Summary 保存臍帯から CMV の DNA を検出することにより CMV 感染症を診断，我が国の先天性難聴の中において重要な位置を占めることを報告している。

6) Schuknecht HF : Pathology of the Ear, Harvard Univ Press, 1974.

7) Strauss M : Human cytomegalovirus labyrinthitis. *Am J Otolaryngol*, 11 : 292-298, 1990.

8) Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA : Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics*, 66 : 758-762, 1980.

9) Williamson WD, Desmond MM, LaFevers N, Taber LH, et al : Symptomatic congenital cytomegalovirus. Disorders of language, learning, and hearing. *Am J Dis Child*, 136 : 902-905, 1982.

10) Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI : Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 90 : 862-866, 1992.

11) Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, et al : Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic

- matic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, **130** : 624-630, 1997.
- 12) Hicks T, Fowler K, Richardson M, et al : Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr*, **123** : 779-782, 1993.
 - 13) Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF : Newborn hearing screening : will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*, **135** : 60-64, 1999.
 - 14) Iwasaki S, Yamashita M, Maeda M, Misawa K, et al : Audiological outcome of infants with congenital cytomegalovirus infection in a prospective study. *Audiol Neurootol*, **12** : 31-36, 2007.
- Summary** 我が国の 12,000 名の妊婦母集団からスクリーニングされた無症候性 CMV 感染症の聴力の長期経過に関して分析報告している.
- 15) Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, et al : Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*, **175** : 1080-1086, 1997.
 - 16) Ramirez Inscoe JM, Nikolopoulos TP : Cochlear implantation in children deafened by cytomegalovirus : speech perception and speech intelligibility outcomes. *Otol Neurotol*, **25** : 479-482, 2004.
 - 17) Lee DJ, Lustig L, Sampson M, Chinnici J, et al : Effects of cytomegalovirus (CMV) related deafness on pediatric cochlear implant outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **133** : 900-905, 2005.
 - 18) Nomura Y, Harada T, Sakata H, Sugiura A : Sudden deafness and asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol Suppl*, **456** : 9-11, 1988.
 - 19) Okamoto M, Shitara T, Nakayama M, Takamiya H, et al : Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol Suppl*, **514** : 45-48, 1994.
 - 20) Fukuda S, Chida E, Kuroda T, Kashiwamura M, et al : An anti-mumps IgM antibody level in the serum of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*, **28** Suppl : S3-5, 2001.

難聴遺伝子診断が有用であった人工内耳一症例

武市紀人¹⁾, 柏村正明¹⁾, 中丸裕爾¹⁾, 津布久 崇¹⁾, 福田 諭¹⁾, 鈴木美華²⁾, 宇佐美真一²⁾

¹⁾北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾信州大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科

要旨: 難聴遺伝子診断が有用であった1例を経験した。本例は成人両側感音難聴症例であるにもかかわらず、現病歴、家族歴が不明であり、合併症である転換性障害による機能性難聴の可能性も否定できず、診断と治療に苦慮した。難聴遺伝子診断により *GJB2* 遺伝子異常による遺伝性難聴の確定診断となり人工内耳埋め込み術を施行した。本例は *GJB2* 遺伝子による難聴としては緩徐に進行した非典型例であったが、人工内耳の装用効果は十分であり、術前は困難であったテレビ視聴や単独での外出も可能となった。

遺伝子診断は倫理的な課題も多く、通常の検査と異なり専門医による十分な配慮、準備が必要である。当院では遺伝子診療部が中心となり遺伝子に関する業務を行っており良好な検査の施行が行えた。難聴遺伝子診断は難聴患者の診断法として非常に有用と考えられるので今後のさらなる普及が望まれる。

—キーワード—

難聴遺伝子, 遺伝学的検査, 人工内耳, *GJB2* 遺伝子

はじめに

近年各自治体で新生児聴覚スクリーニングが普及し難聴児の早期発見が進んでいる。特に新生児や乳幼児においては先天性難聴の頻度の高さ¹⁾²⁾と耳科学的検査に限界があることより難聴遺伝子診断の意義は高いと考えられている。当科では2006年より信州大学と(株)BMLとの共同研究により、難聴遺伝子診断を実施している。検査の目的は新生児や乳幼児においては難聴の確定診断、成人においては難聴の予後の予測や子孫への遺伝の可能性についてのカウンセリングが主な目的となっている。

今回われわれは成人において、難聴遺伝子診断が唯一の根拠として確定診断に至り、その後の治療方針決定に非常に有用であった症例を経験したので報告する。

方 法

当院では遺伝子診療部が難聴遺伝子を含む全ての遺伝子学的検査の窓口となっている。難聴遺伝子診断までの流れとして、まず始めに本人または医師からの依頼を受け、毎月開催される定例カンファレンスにて検査の妥当性について検討される。適応ありと判断された場合は検査前カウンセリングとして耳鼻科医と臨床遺伝専門医のペアで本人との面談を行い、検査の同意が得られた場合にのみ検査を実施する。検査結果は再度、遺伝子診療部が窓口となり報告を受け、カンファレンスにて検討の上で、報告内容と今後の方針を確認し、検査前と同じペアが検査後のカウンセリングを行う。必要に応じて、検査後のカウンセリングは複数回行われる。

検査の方法は、被験者より末梢血 15ml を採取し、DNA を抽出した後、信州大学耳鼻咽喉科およ

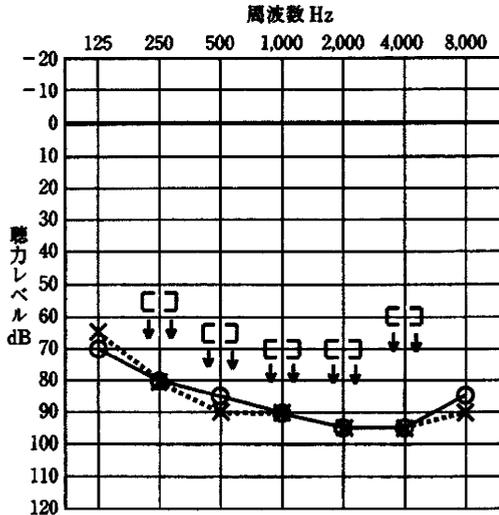


図1 平成17年7月時点での標準純音聴力検査。
(他院より資料提供)

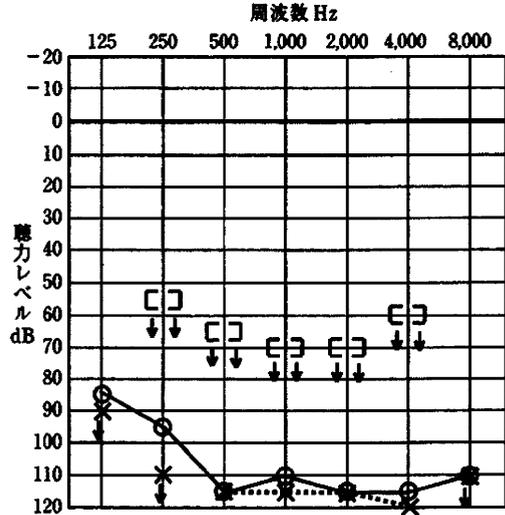


図2 初診時における標準純音聴力検査

び(株)BMLと共同でインベーターアッセイ法を用いた一次スクリーニング検査として日本人難聴患者において報告のある10遺伝子47変異を対象遺伝子変異として解析を行った³⁴⁾。一次スクリーニング検査で診断が確定しない場合(ヘテロ接合体で検出された症例)は、ダイレクトシーケンス法を用いて、エキソン部分の解析を行った。

被験者の遺伝子情報は遺伝子診療部の独自診療録にて保存され、耳鼻咽喉科の診療録には一般所見のみ記載される。採取血、抽出DNA、遺伝子解析データは信州大学遺伝子診療部内の登録解析センターにて一括管理される。その際に、採取血提出と抽出DNA提出の際にそれぞれ匿名化を行う。この二重匿名化により検査実施者、管理者には個人の特長が出来ないようにプライバシー保護には配慮されている。

難聴遺伝子診断に関する研究は2006年5月に当大学医学研究科倫理委員会の承認を受け、その内容を遵守して行われた。また、被験者には学会ならびに医学雑誌において個人情報を除く全ての所見、経過を発表することに書面にて同意を得た。

症例提示

症例：40代、男性、未婚

現病歴：幼少時より両難聴を自覚するも日常生活への影響が小さかったため、放置していた。平成2年

頃より左耳聴力の著明低下を自覚していたが放置。平成17年頃より右耳の聴力低下を自覚し、近医耳鼻咽喉科を受診した。両感音難聴の診断にて良聴耳である右耳に補聴器装着開始。平成19年7月頃より両耳聴力の悪化を自覚し、上記と異なる近医耳鼻咽喉科を受診。同年9月精査、治療を目的に当科紹介となる。

既往症：転換性障害(平成2年より治療開始)、労作性狭心症・不整脈(平成6年より治療開始)。

家族歴：不詳。出生時より家族と離別し養護施設にて養育される。

職業歴：派遣社員として全国各地の工場にて勤務。平成17年より無職。

経 過

平成19年9月に北海道大学病院耳鼻咽喉科初診。他院でおこなわれた平成17年7月の標準純音聴力検査結果(図1)を除きそれ以前の経過については詳細不詳。平成17年以降はコミュニケーション手段として筆談が主体となり、その事を主因として外出機会が減少、無職となった。当科初診時の耳科学的臨床所見として、鼓膜所見は両側ともに異常なし、標準純音聴力検査の結果を図2に示す。語音弁別検査(57-S語表)では両側ともに弁別能10%以下の結果。ティンパノグラムは両側ともにA型。Distortion Products Oto Acoustic Emission(OAEスクリーナーER-33, RION)では両側 referの結果。Auditory

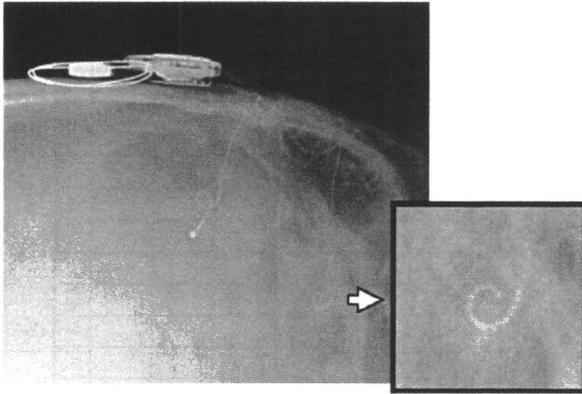


図3 手術直後の頭部レントゲン写真。
枠内は電極先端を拡大したもの。

Brainstem Response (ABR; click 刺激, SYNAX 1200, NEC) では両側ともに 105dBnHL にて V 波を確認できるものの 90dBnHL にて V 波を含む全ての反応が消失。同日撮影の側頭骨 CT において器質的異常所見を認めなかった。発音・発語に特に問題なく、平成17年までは裸耳での電話の使用、テレビの視聴が可能であった。以上より両側高度感音難聴と診断、補聴器の装用効果が望めないことおよび言語獲得後の失聴で、失聴期間が約2年であることから人工内耳埋め込み手術の適応ありと判断し説明をおこなった。

人工内耳全般に関し十分な理解が得られたものの、手術を要する不可逆的な治療方法であることに精神的に強い抵抗感を示された。また、難聴の原因に対する確定診断が得られず聴力予後が不明であることと併せて、転換性障害による機能性難聴の可能性を完全に否定することができず、この段階で人工内耳埋め込み術の同意は得られなかった。

確定診断および聴力予後判定の可能性の一つとして難聴遺伝子診断について提案したところ、本人の強い希望があり検査を行った。平成19年10月に当院遺伝子診療部にて検査前遺伝カウンセリングを実施、同意の下、検査を実施した。平成20年1月に検査結果が判明し、本人に結果を遺伝カウンセリングとともに返却した。

1次スクリーニング検査として行われたインベーターアッセイ法により *GJB2* 遺伝子 V37I ヘテロ接合変異が検出された。診断確定のために施行したダイレクトシーケンス法により V37I ヘテロ接合変

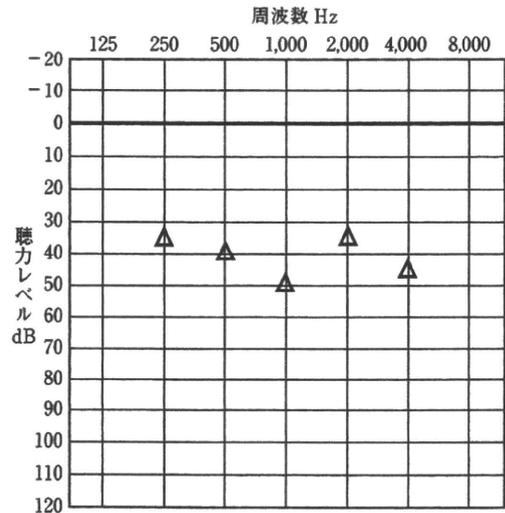


図4 音入れ1ヶ月後の人工内耳装用下の音場閾値検査。

異に加え、*GJB2* 遺伝子 T8M ヘテロ接合変異が検出された。最終確定診断として *GJB2* 遺伝子コンパウンドヘテロ接合変異による遺伝性難聴と診断した。結果は検査後カウンセリングとして本人に伝えられた。内容として、診断は遺伝性難聴であること、一般に *GJB2* 遺伝子による遺伝性難聴の場合、改善の可能性は極めて低く、頻度は少ないながらも進行する場合もあること⁵⁾、小児症例においては治療として人工内耳の有効性を示す報告が複数あること、成人における *GJB2* 遺伝子による遺伝性難聴に対する人工内耳の報告は少ないものの言語獲得後に失聴した成人の場合は人工内耳の効果が期待できることを説明し、質疑応答を重ね診断に関する十分な理解が得られた。当科初診後の複数回の受診における標準純音聴力検査、聴性脳幹反応検査においても初診時より聴力の改善は認められず、自覚的にも聴力改善を認めないことより、カウンセリング後に被験者より人工内耳埋め込み術の希望があった。

平成20年2月に人工内耳埋め込み術を施行した。機種はコクレア社製の CI24R (CS) を用いた。術側は、諸検査において明らかな左右差を認めず、残存聴力に対する補聴器装用や良聴耳温存の意義も低いと考え、現病歴から失聴期間がより短いと推定される右側に決定した。電極は全て蝸牛内に挿入できた (図3)。手術および術後の経過は良好であった。手術後約3週間の時点で当科において音入れをおこない、反応は良好であった。図4に音入れ後1

ヶ月の時点の人工内耳装用下における音場閾値検査の結果を示す。現時点での最終受診日である平成21年1月の段階で人工内耳装用効果は良好に得られており、術前には困難であった単独での外出やテレビの視聴も可能となった。

考 察

難聴遺伝子診断の利点として正確な診断、予後予測、治療法の選択などがあげられ、経過や検査など他に有用な情報が少ない点から一般に新生児、乳幼児に対する補助診断の目的に行われることが多い⁶⁾。また、遺伝性難聴が疑われる両親や兄弟を持つ家族に対して今後の家族計画に関して正しい情報に基づいて自己決定できるように情報提供を行う場合もある。通常成人の場合、幼少時からの難聴の経過および理学所見、さらに家族歴などによりおよその診断と聴力予後を予想することが可能となり、治療方針の決定に対して医療者、患者の双方が参考とすることができる。今回われわれが経験した症例は成人にも関わらずそれらの参考とすべき所見、経過が皆無に近く、遺伝学的検査が治療方針を決定する上で唯一の方法となった点でまれな症例といえる。

本例においてさらに治療方針決定に難渋した点として、既往症である転換性障害の影響がある。転換性障害とはストレスや葛藤を無意識のうちに身体症状に転換する疾患とされ、神経系の機能不全を主症状とする。四肢麻痺、感覚鈍麻のほか聴覚障害をきたすこともあるとされる⁷⁾。実際、本症例においても数年にわたり四肢麻痺、しびれの症状を有し、多発性硬化症等の疑いにて精査を受けた後に転換性障害の診断に至った経過がある。本例の場合、複数回にわたる耳科学的検査より両側の高度難聴があることは明らかであり、補聴器の装用効果も見られないことから耳鼻科医の立場から人工内耳埋め込み術の適応と判断することは適切と考えるが、一方で転換性障害による機能性難聴の可能性を完全に否定することは困難であった。以上の点を踏まえ、検査結果の正確性と人工内耳の装用効果について不確実な要素があることについても十分に被験者と相談した上で治療方針決定のためには確定診断が必要と考えた。

GJB2 遺伝子による遺伝性難聴は日本人において比較的多く認められ、関連した報告も多数みられる⁸⁻¹¹⁾。症状に個人差があるものの中等度から高度の難聴をきたす場合が多い。一般には進行することは少ないとされているが、本例のような進行例も近年報告されるようになった⁹⁾。1次スクリーニングで用いられたインバーターアッセイ法は簡便かつ効率的な検査法として有用とされているが、本例のようにこれまで日本人で報告されてこなかった遺伝子変異が見つかる可能性もあるためダイレクトシーケンス法との併用が有効であると考え^{3,4)}。治療としては人工内耳の成績が良好であることが本邦でも報告されている^{10,11)}。進行性難聴を呈する成人例において聴覚の回復のみならず生活の質の向上につながる結果となり非常に有効であったと考える。

本例は経過や家族歴が不明であり、機能性の聴覚異常をきたす可能性のある合併症を有する非常にまれなケースではあったが、遺伝学的検査が診断確定と治療方針の決定に結びつく唯一の検査であった点で今後の耳科学分野における遺伝学的検査の発展と普及に可能性を示す症例であった。遺伝性難聴そのものを治療する有効な手段はいまだに発見されておらず、遺伝学的検査が通常の臨床検査に比べて倫理面を含めた課題が多いことも周知のことである。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。厚生労働省から2001年に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が発表され、また2004年に「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」の中で「遺伝情報を診療に活用する場合の取り扱い」が発表されたことを契機にして近年、臨床の現場において遺伝学的検査の重要性が高まってきた。北海道大学病院では、2004年に遺伝子診療部が発足し、著者を含む医師10名（内、臨床遺伝専門医6名）、臨床心理士2名の計12名により遺伝学的検査に関わる全ての業務を行っている。本例のような遺伝性難聴症例に対して人工内耳や補聴器などの補装具が有効である報告があることを考慮すると確定診断のための有効な手段として今後臨床の場における普及が望ましいと考える。

ま と め

経過、家族歴が不明な両側高度難聴症例の治療に至る経過について報告した。耳科学的検査により両側高度感音難聴であり、人工内耳埋め込み術の適応と考えられたが、参考となる経過が不明であったために当初は医療者、患者双方において治療方針決定に至らなかった。遺伝学的検査により *GJB2* 遺伝子変異による遺伝性難聴と診断され、病態、予後が判明したことにより人工内耳埋め込みの治療方針が決定された。術後の経過は良好で人工内耳の装用効果も十分に得ることが出来た。

遺伝学的検査はこれまでの臨床検査と異なり多くの制約と倫理上の問題があるため一般臨床の場に普及するためには多くの課題が残されている。しかし、本例のように治療方針決定に重要な役割を果たすことが期待される検査であり、今後も検討されていくべき問題と考える。

なお、本論文の要旨は第53回日本聴覚医学会総会にて口演した。

Effective case of genetic testing in a bilateral deafness patient

Norihito Takeichi¹⁾, Masaaki Kashiwamura¹⁾, Yuji Nakamaru¹⁾, Takashi Tsubuku¹⁾, Satoshi Fukuda¹⁾, Mika Suzuki²⁾, Shinichi Usami²⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology and Head-Neck surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine

We report the case of a patient with bilateral deafness in whom genetic testing was found to be very useful for making treatment decisions. Otologic testing clearly revealed that the patient suffered from severe bilateral sensorineural hearing loss. However, the past and family history of hearing loss were unclear, making it difficult to make

appropriate treatment decisions. Genetic testing revealed a gene mutation in *GJB2*, suggesting hereditary hearing loss. This diagnosis finally convinced the patient to undergo cochlear implantation. After the cochlear implant surgery, the hearing ability of the patient recovered well and the patient was satisfied with its efficacy in improving daily life. Although there still remain methodological and ethical problems, genetic testing may prove to be one of the important methods for the differential diagnosis of hearing loss.

参考文献

- 1) Kimberling WJ: Hereditary deafness. *Am J Med Genet* **89**: 121-122, 1999
- 2) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* **354**: 2151-2164, 2006
- 3) 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
- 4) Abe S, Yamaguchi T, Usami S: Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using invader assay. *Genet Test* **11**: 333-340, 2007
- 5) Gopal Rao D, Kimberling WJ, Jesteadt W, et al: Is hearing loss due to mutations in the Connexin 26 gene progressive? *Int J Audiol* **47**: 11-20, 2008
- 6) 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—. 金原出版, 東京, 2006
- 7) 野村総一郎, 樋口輝彦: 転換性障害. 標準精神医学. 医学書院, 東京, 2006
- 8) Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, et al: *GJB2* deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Hum Genet* **112**: 329-333, 2003
- 9) Abe S, Usami S, Shinkawa H, et al: Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese. *J Med Genet* **37**: 41-43, 2000
- 10) Fukushima K, Sugata K, Kasai N, et al: Better