

speech performance in cochlear implant patients with GJB2-related deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology* **62**: 151-157, 2002

- 11) Matsushiro N, Doi K, Fuse Y, et al: Successful cochlear implantation in prelingual profound deafness resulting from the common 233delC mutation of the GJB2 gene in the Japanese. *Laryngoscope* **112**: 255-261, 2002

(原稿受付 平成21. 6. 2)

---

別冊請求先: 〒060-8638

札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉

科・頭頸部外科

武市 紀人

**Reprint request:**

N. Takeichi

Department of Otolaryngology & Head-Neck Surgery, Hokkaido University, Graduate School of Medicine

Kita-Ku, N15W7, Sapporo 060-8638

**特集** 聴覚障害を生じる薬物

### 3. 薬剤と遺伝子

宇佐美 真一\*

#### I. ゲノムと薬剤

個人によって薬剤の効果が異なること、あるいは副作用の出方が異なることは以前から経験上よく知られていた。近年ヒトゲノムの解明が進み、このような薬物応答性の違いの要因の1つに遺伝的素因(種々の遺伝子の多型)があることが次第に明らかになってきた。医薬品の有効性をゲノムの面から研究する分野、すなわち遺伝子情報に基づいて医薬品の選択と投与量設定などを行おうというのがファーマコジェノミクス(pharmacogenomics, 薬理ゲノム学)と呼ばれる研究分野で個別化の医療として注目されている。一方、薬剤の副作用が生じる原因を遺伝子レベルで調べる研究はトキシコゲノミクス(toxicogenomics)と呼ばれ、遺伝子レベルでの毒性予測が可能であることから同様に医療の個別化に関連して注目されている。薬剤に対してあらかじめ有効性の高い患者を前もって選別し、副作用を回避することができれば、無駄のないより効率的でより安全な薬物治療が可能となる。すでに抗癌剤を中心に臨床でも遺伝子情報を投薬につなげるファーマコジェノミクスの実用化拡大が進んでいる。肺癌の治療薬であるゲフィニチブ(商品名:イレッサ)の有効性を調べる検査としてすでにEGFR(上皮細胞成長因子受容体)遺伝子検査が実用化されている。また大腸癌の第一選択薬となっているイリノテカン(商品名:カンプト注, トポテシン)については解毒酵素UGT1A1遺伝子のプロモータに存在する繰り

返し配列の多型をもった患者は代謝速度が遅いため、投薬量を低減しないと副作用が強くなるということが明らかになっており遺伝子型を判別して副作用の回避目的に利用が開始されている。将来的には種々の薬剤に関してこのような薬物治療の個別化が一般的になっていくことが期待されている。

#### II. アミノグリコシド系抗菌薬と遺伝子

アミノグリコシド系抗菌薬の副作用出現と遺伝子変異との関連もすでに明らかになっており、臨床での副作用回避を目的に遺伝学的検査の利用が始まっている。従来よりストレプトマイシンによる難聴はある特定の家系に集積してみられることからストレプトマイシンによる感受性には遺伝的要因が関与することが示唆されてきたが、1993年、Hutchinson<sup>1)</sup>は日本人および中国人のアミノ配糖体抗菌薬による難聴患者のミトコンドリア遺伝子を解析し、1555A>G変異の頻度が有意に高いことを報告した。また時期を同じくして中国およびアラブ、イスラエルの家系を用いた研究によりアミノ配糖体に対する高感受性がやはり1555A>G変異と関連があることが発表され<sup>2,3)</sup>、この変異が難聴と関連していることが分子遺伝学的に明らかとなった。当初、この変異はアジアを中心に報告が相次いだが、最近ではギリシャ、イギリス、イタリア、メキシコ、プエルトリコ、ベトナム人など世界各国から同様の変異が報告されている<sup>4)</sup>。

われわれが行った頻度調査では外来を訪れる感

\* 宇佐美 真一: 信州大学医学部耳鼻咽喉科, 信州大学医学部附属病院先端予防医療センター (〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)

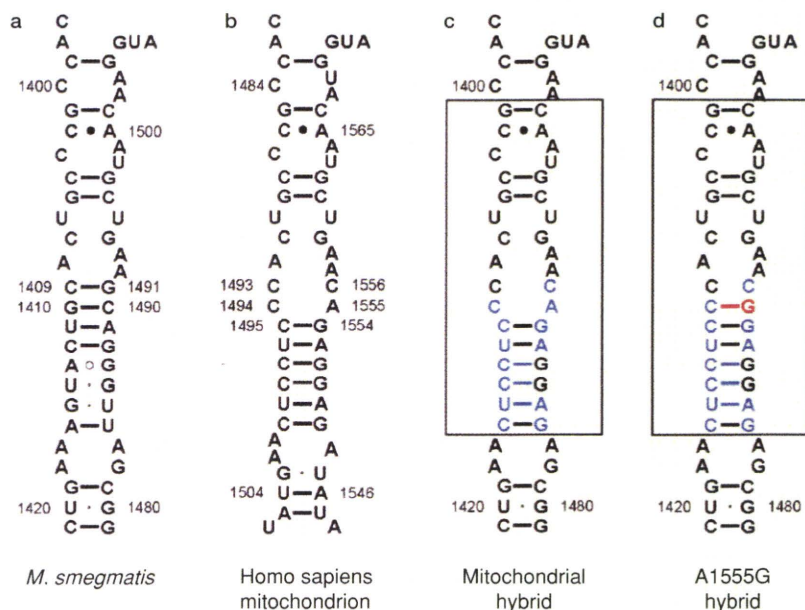


図 1 ミトコンドリア 1555A>G 変異による構造変化

a: バクテリア型 (マイコバクテリア) の 16S リボゾーム RNA と, b: ヒトミトコンドリア型の 12S リボゾーム RNA の翻訳に重要なヘリックス 44 領域の配列。b: ヒトミトコンドリアでは 1555 番目の塩基が a となっており, 1494 番目の塩基と塩基対を形成していない。c: バクテリアのリボゾームの部分構造をヒトミトコンドリア型に置換したハイブリッドリボゾーム。d: ヒトミトコンドリア 12S リボゾーム RNA において A1555G 置換が生じると, 1494 番目の塩基と塩基対を形成し, バクテリア型 (a) と類似の部分構造が生じる。したがって, アミノ配糖体とより結合しやすくなると考えられる。  
[文献 8 より改変して引用]

音難聴患者の約 3% の患者がこの変異をも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<sup>5)</sup>。また患者のうち, アミノ配糖体抗菌薬による難聴患者に絞ると約 30% に変異が見出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<sup>5)</sup>。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<sup>5)</sup>。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 1 つであると考えられる。したがって, アミノ配糖体抗菌薬を投与する場合にはその患者の遺伝的背景を考慮して難聴を予防することが重要である。

### III. アミノグリコシド系抗菌薬による聴覚障害のメカニズムと病態

分子遺伝学的にミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異とアミノグリコシド系抗菌薬に対する高感受性との関連性が明らかになる一方で, ミトコンドリア遺伝子の立体構造や転写翻訳機能が明らかになりつつある。それに伴いアミノグリコシド系抗菌薬による聴器毒性のメカニズムが細胞レベルで解明されるようになってきた。ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異をもつ患者がなぜアミノグリコシド系抗菌薬に対して高感受性をもつかの説明として, 従来から 1555 位の塩基が A から G に変異することによりバクテリアと類似した立体構造となりアミノグリコシド系抗菌薬との結合性が高くなると推測されていた<sup>6,7)</sup>。最近, 実際のヒトミトコンドリアのハイブリッドリボゾームを用いた実験で, 1555A>G 変異をもつミトコンドリアで

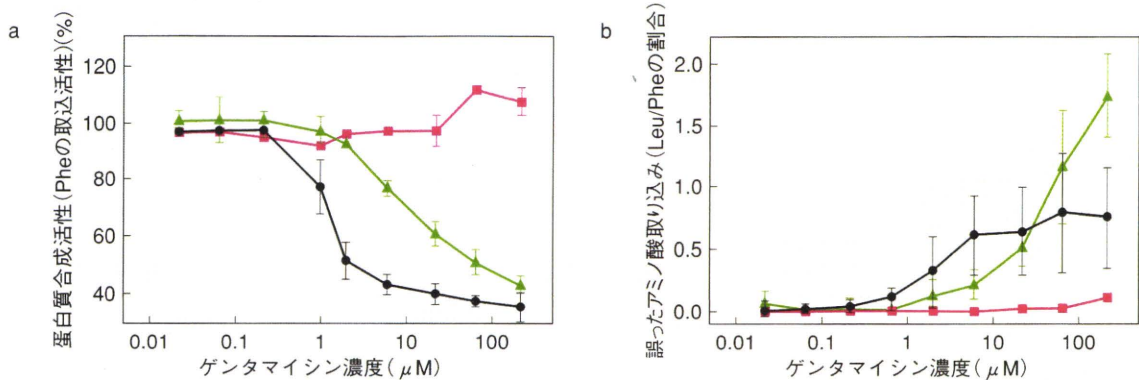


図 2 ミトコンドリア 1555A>G 変異と蛋白質合成

- a : ゲンタマイシンの濃度が上昇しても、ヒトミトコンドリア型 (赤) ではほとんど蛋白質合成が阻害されないのに対して、A1555G 変異をもつ場合 (緑) には、ゲンタマイシンの濃度に応じて蛋白質合成が阻害される。
- b : ゲンタマイシンの濃度が上昇しても、ヒトミトコンドリア型 (赤) ではほとんど誤ったアミノ酸の取り込みが生じないのに対して、A1555G 変異をもつ場合 (緑) には、ゲンタマイシンの濃度に応じて誤ったアミノ酸の取り込みが増加する。誤ったアミノ酸の取り込みの結果、不良蛋白が蓄積することが予測される。
- 赤 : ヒトミトコンドリアリボゾーム型 (W.T.), 緑 : ヒトミトコンドリアリボゾーム型 (A1555G), 黒 : バクテリア型  
〔文献 9 より改変して引用〕

はアミノグリコシド系抗菌薬と結合しやすくなり (図 1)<sup>8)</sup>, 翻訳阻害および誤ったアミノ酸の取り込みが高頻度で起きることが証明されている (図 2)<sup>9)</sup>。

ヒト側頭骨病理および動物実験ではアミノグリコシド系抗菌薬による障害部位はコルチ器の有毛細胞, 特に外有毛細胞の易受傷性が高く, 次いで内毛細胞が障害を受け, 引き続いてラセン神経節が変性することが知られている。またこれらの障害は蝸牛の基底回転から始まり次第に上方回転に及ぶことが知られている<sup>10)</sup>。この形態的变化は初期には高音障害型の聴力像を呈して進行するに従い中低音域も障害されるという臨床像とよく一致する。動物を用いた内耳毒性実験でもアミノグリコシド系抗菌薬でも薬剤の種類によって毒性が異なることが知られていたが, この違いは薬剤によって立体構造が異なるために翻訳阻害の程度が異なるためと推測されている<sup>9)</sup>。

#### IV. ミトコンドリア 1555A>G 変異を伴う難聴の臨床症状

1555A>G 変異を伴う患者の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 (図 3)<sup>11,12)</sup>。またアミノ配糖体抗菌薬を中止した後も難聴が進行する症例があり注意が必要であ

る。初期には 4,000~8,000 Hz のみが障害される場合が多く, 自覚症状がなく聴力検査で初めて発見される場合も多い。アミノ配糖体抗菌薬の投与により難聴をきたした 1555A>G 点変異をもつ患者に共通する点として, ①通常量投与あるいは少ない投与回数でも難聴をきたしていること, ②投与後比較的早期に難聴をきたすことが挙げられる<sup>11)</sup>。なお難聴の程度とアミノ配糖体抗菌薬投与回数, 投与時の年齢とは相関関係は認められていない。近年, 副作用を軽減した新世代のアミノ配糖体抗菌薬が発売されたが, 後述の症例にみられるようにこの抗菌薬の投与によって難聴をきたした 1555A>G 変異症例を経験しており, アミノ配糖体抗菌薬を使用する際には常に患者の遺伝的背景を考慮することが必要である<sup>13)</sup>。1555A>G 変異をもつ難聴患者の自記オーディオグラム, ABR, 語音聴力検査などの聴覚検査の結果からも難聴はおそらく内耳由来であることが推測されている<sup>11,14)</sup>。アミノグリコシド系抗菌薬投与により高度難聴をきたした 1555A>G 変異症例に人工内耳を施行して良好な成績が得られたことが報告されているが, これは 1555A>G 変異による難聴が蝸牛神経やその聴覚中枢によるものではなく内耳に由来していることを示唆している<sup>15)</sup>。また難聴の程度には個人差が大きく同一家系内でも軽度から高度まで種々

の程度の難聴がみられることが多い<sup>11)</sup>。変異をもつ患者のなか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<sup>11,16)</sup>。なぜ難聴の程度に個人差があるかに関しては、年齢、アミノ配糖体抗菌薬、ヘテロプラスミー、他の遺伝子の関与などの因子が考えられている。従来 1555A>G 変異はホモプラスミー(すべてが変異型ミトコンドリア)であると考えられてきたが、最近 1555A>G 変異においてもヘテロプラスミー(変異型ミトコンドリアと野生型ミトコンドリアが混在した状態:変異型ミトコンドリアの比率が増えると症状が重症化すると考えられている)の存在が報告され、難聴の程度とヘテロプラスミーの関連が示唆されている<sup>17)</sup>。われわれの検討でも日本人 1555A>G 変異患者においてヘテロプラスミーが存在していることが確認されたが、ヘテロプラスミーの割合と難聴の程度の相関関係は認められなかった<sup>18)</sup>。また以前から難聴の程度を規定する modifier gene の存在が推測されており GJB2, TRMU などがその候補として報告されている<sup>18~20)</sup>。最近われわれが 221 例のミトコンドリア 1555A>G 変異を伴う難聴患者におけるこれらの因子の関与を検討したところ、アミノ配糖体抗菌薬の投与歴のみに明らかに強い相関関係が認められた。したがって多くの因子が関係しているもののアミノ配糖体抗菌薬が最も大きな外的要因であることが再確認できた。変異をもつ患者のなかでめまいを訴える症例は少なく、温度眼振検査でも異常を示さないことが多い<sup>11)</sup>。アミノ配糖体抗菌薬は聴覚障害とともに前庭障害をきたすことが知られており、特に硫酸ストレプトマイシンは前庭障害をきたすことが多いことが知られているが、この遺伝子変異によりなぜ聴力のみが顕著に障害をきたすのかは明らかになっていない。

## V. 遺伝形式の特徴: 母系遺伝

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。図 3 の症例 1 の家系に示すごとく、変異 (M) は母親経由で子に伝わっているのがわかる。これに対して父親に変異があっても子には伝わらない (Ⅲ-7 の子 3 人 IV-3, 4, 5 は正

常である)。これは受精の際に精子由来のミトコンドリアは特異的に排除されるため、母親由来のミトコンドリア DNA のみが子に伝えられるためである。難聴患者がミトコンドリア遺伝子変異をもつ場合、母親の家系に難聴者がいる場合が多く、問診の際に家族歴を聴取することが診断のポイントとなる。

## VI. 治療法, 予防法

難聴は非可逆的であった難聴をきたすと難聴の回復は困難である。ステロイドなど薬物療法が有効であったとする報告はない。中等度難聴に関しては補聴器が、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が適応となる<sup>15)</sup>。

ミトコンドリア 1555A>G 変異に伴う難聴に関してはアミノグリコシド系抗菌薬の投与を避けることにより高度難聴の予防が可能であることから、アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者が血縁者にはいる場合にはミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異の有無を検査し、薬物カードを配付して予防に努めることが重要である<sup>21)</sup>。

## VII. 症例

### 1. 症例 1: 副作用に気づかず訴訟になった症例

21 歳, 女性。以前に難聴はなかった。1994 年 7 月, 9 月に外傷, その都度アミノグリコシド系抗菌薬 (イセパマイシン) の注射による投与を受けた。同年 10 月頃より両側の耳鳴, 難聴を自覚。アミノグリコシド系抗菌薬を中止した後も聴力は徐々に悪化している (図 4)。

家族歴: 母方に難聴者が多く, 祖母は結核罹患時にストレプトマイシンを投与された後難聴が起きている (図 3)。

十分な家族歴の聴取なしにミトコンドリア 1555A>G 変異をもった患者にアミノグリコシド系抗菌薬の投与を行い, さらに副作用が出た後も漫然と使用した結果, 難聴を生じて進行した患者・家族が病院側を訴え示談になった事例である。

この症例の診断のポイントはまず家族歴である。母方に難聴者が多く, 特に祖母はストレプトマイシンによる難聴患者である。患者のアミノグリコシド系抗菌薬に感受性が高いという現病歴と実際

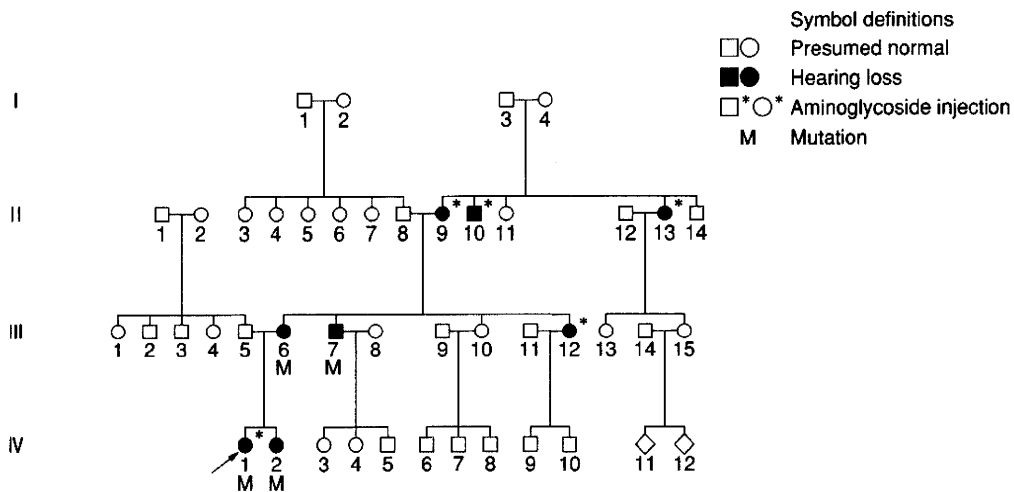


図3 症例1 (IV-1) の家系図  
母方の家系に難聴者が多い (\* : 明らかなアミノグリコシド系抗菌薬投与歴あり)。[文献 13 より引用]

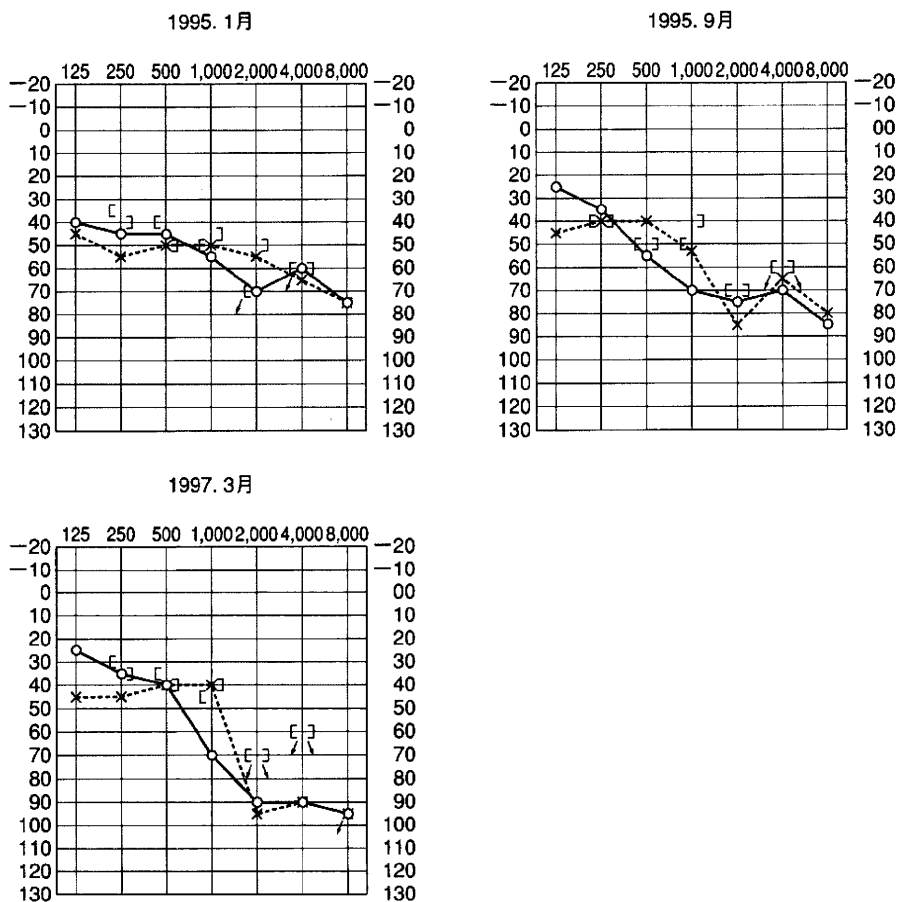


図4 症例1の聴力の経過  
高音障害型の感音難聴を示し、投薬中止後も進行している。[文献 13 より引用]

に得られた両側性、対称性、高音障害型の感音難聴で、耳鳴を伴っているという難聴のタイプもこの遺伝子変異に伴う難聴の特徴と一致している。現在のところ難聴に対する根本的な治療法はない。この患者は現在補聴器を装着しているが、この遺伝子変異による難聴では進行例も認められること

から定期的に聴力検査を実施して経過観察を行っている。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。

早期発見と早期対応に必要な事項：表1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。患者の遺伝的背景に留意しながら家族歴を聞き副作用を避ける必要がある。

表1 ハイリスク患者を見つけ出すポイント

- |                                  |
|----------------------------------|
| (1) 家族歴：アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者がいないか？ |
| (2) 家族歴：母系に難聴者がいないか？             |
| (3) 両側高音障害型難聴、進行性の難聴がないか？        |
- (1) の場合、投与前に耳鼻咽喉科において聴力検査を行い、可能であれば遺伝子検査を行い慎重投与をする必要がある。  
 (2) (3) の場合、慎重投与が望ましい。

2. 症例2：未発症者の予防に有効であった症例

59歳、男性。16歳頃に右足首の骨髄炎で入院し、ペニシリンで加療を行ったが、ペニシリンショックのため、ストレプトマイシン・カナマイシンに変更して投与を受けた。投与後より耳鳴、耳痛を感じていたが難聴は軽度であった。その後、17歳頃にスズムシの音色が聞こえないことにより難聴を自覚、その後、近医にてステロイド加療を

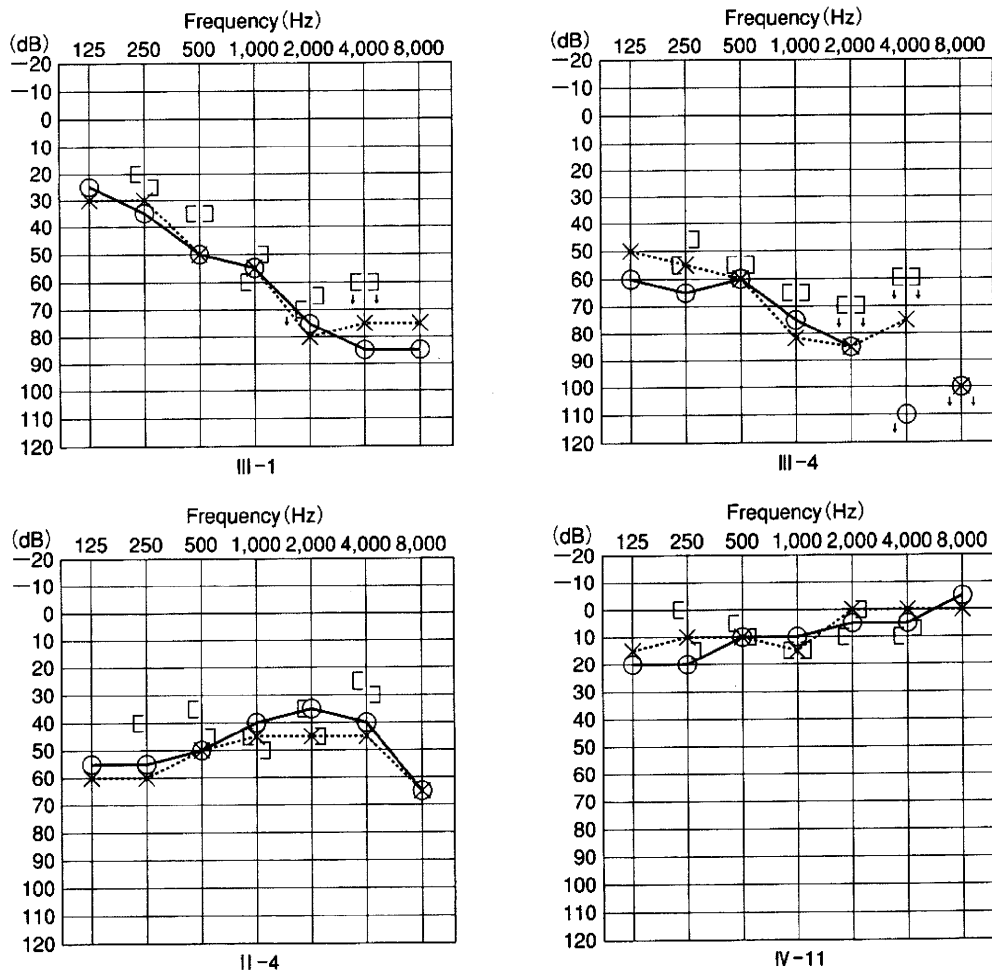


図5 症例2および家系内メンバーの聴力像 (番号は家系図と対応)

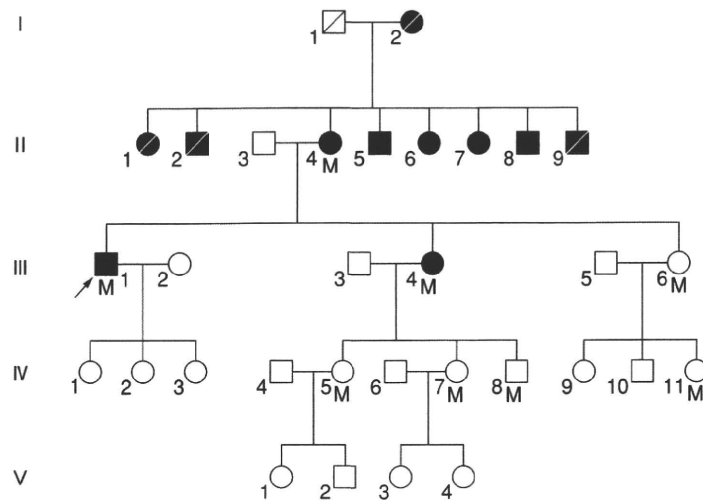


図6 症例2の家系図

行うが、高音の聴力が徐々に悪化したため受診した(図5)。

家族歴：母方に難聴患者が多く、また妹が難聴者であり母系遺伝が示唆された(図6)。

このケースでは、家系図III-1に示す発端者が難聴の遺伝子検査を希望したため、検査を行った結果、ミトコンドリア1555A>G変異が認められた症例である。この症例でも診断のポイントとなったのは、母方に難聴者が多いことと、ストレプトマイシン使用後に難聴を発症している点が挙げられる。また進行性で耳鳴を伴っているという難聴のタイプも判断の参考になる。

遺伝学的検査を実施した後に、遺伝カウンセリングを行い、母系遺伝の説明を行うとともに、アミノ配糖体抗菌薬を避けるように指導を行った。また、家系図を基に、ミトコンドリア1555A>G変異を受け継いでいる可能性の高い親族の検査を呼びかけた。

その結果、家系図のII-4、III-4、III-6、IV-5、IV-7、IV-8、IV-11の検査を行いミトコンドリア1555A>G変異を見出した。特に、家系図内、III-6、IV-5、IV-7、IV-8、IV-11(図5)は現時点では難聴を発症しておらず、定期的に経過観察を行いフォローアップを行うとともに、今後、アミノ配糖体を避けることで難聴の発症を予防できる可能性が高く、難聴の発症予防・進行予防という観点から非常に有用であった。

診察を受ける前にこの券を医師に見せてください

## 薬物カード

氏名 信州 太郎 殿

上記の方はアミノ配糖体抗生物質により難聴をきたす可能性が高いと思われます。

信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科  
TEL: 外来0263-37-2791 医局37-2666

図7 薬物カード

[文献21から引用]

発端者以外の親族に結果返却を行う際にも、遺伝カウンセリングを行い母系遺伝など同様の解説を行うとともに、薬物カード<sup>21)</sup>(図7)の配布を行い、アミノ配糖体抗菌薬を避けるように指導を行った。

### 3. 症例3：網羅的な解析と純音聴力検査が診断に有効であった症例

42歳、男性。小学校高学年のときに難聴を自覚した。その後24歳頃から徐々に進行し、30歳からは補聴器を使用している(図8)。耳鳴を伴っている。アミノ配糖体の使用歴はない。

家族歴：家系内に難聴者はなく弧発症例のようにみえる(図9)。

このケースでは、家系図II-1に示す発端者が難聴の遺伝子検査を希望したため、インバーダー法による網羅的スクリーニング検査を行った結果、

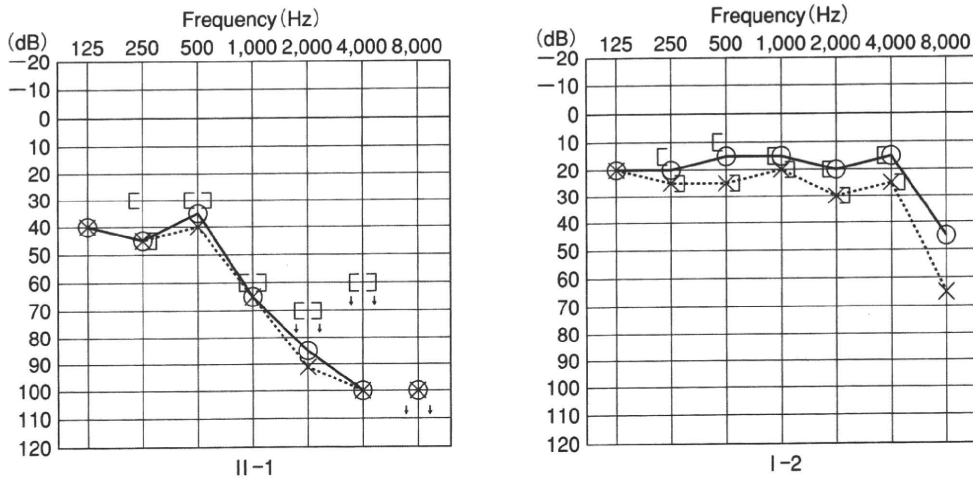


図8 症例3および母親の聴力像

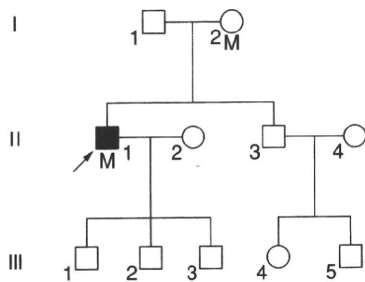


図9 症例3の家系図

ミトコンドリア 1555A>G 変異が認められた症例である。この症例では、母方に難聴者がなく、一見すると孤発あるいは常染色体劣性遺伝が疑われる症例であったが、網羅的なスクリーニングの結果、ミトコンドリア 1555A>G 変異が見出された。

遺伝学的検査を実施した後に、遺伝カウンセリングを行い、母系遺伝の説明を行うとともに、アミノ配糖体抗菌薬を避けるように指導を行った。また、家系図を基に、母親 (I-2) の検査を呼びかけた。その結果ミトコンドリア 1555A>G 変異が見出された。また、採血時に母親の聴力検査を行ったところ、図8に示すように8,000 Hzに難聴を認めた。

このケースのように、高音部の難聴は、本人に自覚がない場合も多く、家系情報を基に遺伝子検査を行うと変異を見逃してしまう恐れがあるため、網羅的解析を行うことが有効である。母親に対し

でも遺伝カウンセリングを行うとともに、薬物カードの配布を実施してアミノ配糖体抗菌薬を避けるように指導した。

## VIII. 遺伝学的検査

現在、ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異の遺伝子検査は保険適用になっていないが、臨床検査の受託検査として外注検査が可能になっている(株ビー・エム・エル:受託検査項目)。また2008年に先進医療として認められた『先天性難聴の遺伝子診断』ではミトコンドリア遺伝子変異3種類(1555A>G, 3243A>G, 8296A>G 変異)が含まれており臨床症例でのスクリーニングが始まっている。将来的にはアミノ配糖体抗菌薬を使用する際に遺伝子型を判別して副作用を回避するような迅速簡易検査の開発普及が期待される。

### 文献

- 1) Hutchin T, et al : A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 21 : 4174-4179, 1993
- 2) Fischel-Ghodsian N, et al : Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 14 : 399-403, 1993
- 3) Prezant TR, et al : Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 4 : 289-294, 1993
- 4) Fischel-Ghodsian N, et al : Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 18 : 173-178, 1997
- 5) Usami S, et al : Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet*

- 37 : 38-40, 2000
- 6) Hutchin T, et al : A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 21 : 4174-4179, 1993
  - 7) Cortopassi G, et al : A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 78 : 27-30, 1994
  - 8) Hobbie SN, et al : Mitochondrial deafness alleles confer misreading of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 3244-3249, 2008
  - 9) Hobbie SN, et al : Genetic analysis of interactions with eukaryotic rRNA identify the mitoribosome as target in aminoglycoside ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 20888-20893, 2008
  - 10) Schuknecht HF : Disorders of intoxication. *In* : Pathology of the ear, ed by Schuknecht HF. Harvard University Press, Massachusetts, 1974, pp273-290
  - 11) Usami S, et al : Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 107 : 483-490, 1997
  - 12) Tsuiki T, et al : Audiologic features of hearing loss due to the 1,555 mutation of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106 : 643-648, 1997
  - 13) Usami S, et al : Isepamicin sulfate-induced sensorineural hearing loss in patients with the 1555A>G mitochondrial mutation. *ORL* 60 : 164-169, 1998
  - 14) Matsunaga T, et al : Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114 : 153-160, 2005
  - 15) Tono T, et al : Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* 19 : 754-757, 1998
  - 16) Usami S, et al : Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. *In* : Genetics in Otorhinolaryngology Adv Otorhinolaryngol, Vol. 56, ed by Kitamura K, et al, Karger, Basel, 2000, pp221-229
  - 17) del Castillo FJ, et al : Heteroplasmy for the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in six Spanish families with nonsyndromic hearing loss. *J Med Genet* 40 : 632-636, 2003
  - 18) Lu SY, et al : Factors that affect hearing level in individuals with the mitochondrial 1555A>G mutation. *Clin Genet* 75 : 480-484, 2009
  - 19) Abe S, et al : Connexin 26 gene (GJB2) mutation modulates the severity of hearing loss associated with the 1555A>G mitochondrial mutation. *Am J Med Genet* 103 : 334-338, 2001
  - 20) Guan MX, et al : Mutation in TRMU related to transfer RNA modification modulates the phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S ribosomal RNA mutations. *Am J Hum Genet* 79 : 291-302, 2006
  - 21) Usami S, et al : Rapid mass screening method and counseling for the 1555A>G mitochondrial mutation. *J Hum Genet* 44 : 304-307, 1999

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## 医療経済学で読み解く医療のモングダイ

真野俊樹

●A5 頁232 2008年  
 定価2,625円(本体2,500円+税5%)  
 [ISBN978-4-260-00659-0]

医療経済学の視点から医療の制度・仕組みを考察するユニークな“医療入門”。日本の医療費は高い？ 今後病院数は増える？ 減る？ 後発薬の普及はなぜ進まない？ DPCは医療費抑制に有効？ 在院日数が減れば医療費も減る？等々、気になる論点を経済学者であり医師でもある著者がわかりやすく解説する。医療経済学のエッセンスに触れつつ、日本の医療の現状・問題点を把握することができる。

## 予防医学からみた遺伝性難聴

宇佐美真一\*,\*\*

Shinichi USAMI

● Key Words ● 予防医学, 遺伝性難聴, ミトコンドリア遺伝子●

### I. 予防医学と遺伝子

#### 一 遺伝子診断をどう利用するか

近年のヒトゲノム解析研究の発展により、従来原因不明であった難聴に関してもこの十年余りの間に数多くの原因遺伝子が同定されてきた。難聴の遺伝子診断が進むにつれ、家族歴のない孤発例でも遺伝子の関与が多いことが明らかになり、“遺伝性難聴”の疾患概念も従来の“家族性難聴”というイメージから“遺伝子が関与している難聴”という概念に変化しつつある。新生児聴覚スクリーニングの普及や人工内耳の発達とも相まって、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。日常診療でも遺伝子診断により原因遺伝子を特定することで、その情報を臨床に活かせるようになってきた。すなわち遺伝子診断にもとづく正確な診断、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、難聴の予防ができるようになってきた。

本稿では、予防医学の面からみた難聴遺伝子診断の有用性についてミトコンドリア遺伝子1555A>G変異と3243A>G変異を例に示し解説を加える。

### II. ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異診断による難聴の発症予防

ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異があるとアミノ配糖体抗生物質に対する感受性が非常に高くなることが知られている<sup>1,2)</sup>。われわれの検討で

\* 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室, \*\*同 附属病院先端予防医療センター〔〒390-8621長野県松本市旭3-1-1〕

### 薬物カード

氏名 信州 太郎 殿

上記の方はアミノ配糖体抗生物質により難聴をきたす可能性が高いと思われます。

信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科  
TEL: 外来0263-37-2791 医局37-2666

図1 薬物カード (Usamiら, 1999より改変)

はアミノ配糖体抗生物質投与による難聴患者の約30%, 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の約60%がこの変異を持っておりアミノ配糖体抗生物質との強い関連性が明らかになっている<sup>3)</sup>。

ミトコンドリア遺伝子1555A>G変異を持つ患者がなぜアミノグリコシド系抗生物質に対して高感受性を持つかの説明として、1555位の塩基がAからGに変異することによりバクテリア型と類似の部分構造が生じ、アミノ配糖体抗生物質とより結合しやすくなると考えられている<sup>4,5)</sup>。その結果、翻訳阻害および誤ったアミノ酸の取り込みが高頻度で起き、機能低下したタンパクが蓄積することが予測されている<sup>4,5)</sup>。

以前から薬剤の効果や副作用には個人差があることが知られていたが、ヒトゲノムの解明が進むにつれ、このような個人の薬物応答性の違いの要因の1つに遺伝的素因(種々の遺伝子の多型)があることが明らかになってきた。薬剤に対してあらかじめ有効性の高い患者を前もって選別し、副作用を回避することができれば、無駄のないより

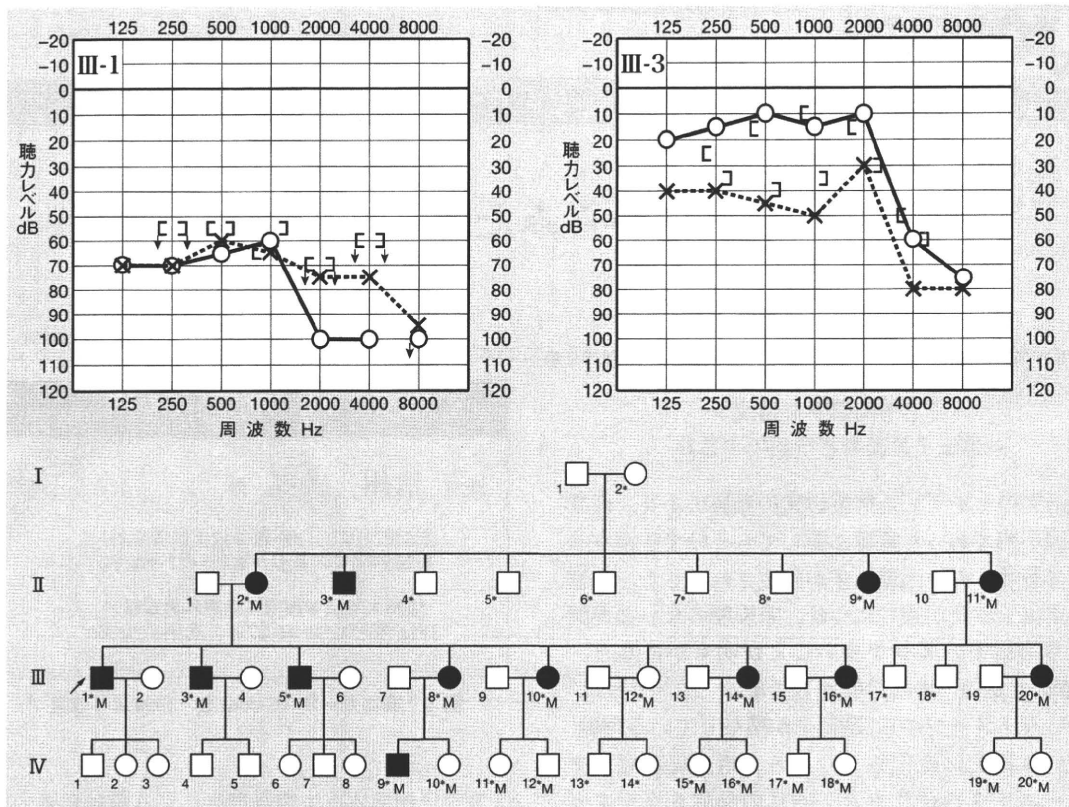


図 2 未発症の血縁者の発症予防に有用だった症例 (症例 1)

家系図: ↑は発端者, Mはミトコンドリア 1555A>G 変異が見い出された患者, \*はミトコンドリア 1555A>G 変異を持つことが“予測”される血縁者。

効率的でより安全な薬物治療が可能となる。

1555A>G 変異を伴う患者の難聴は一般的に両側性、対称性、高音障害型の聴力像を示し、進行性で耳鳴を伴うことが多い<sup>6)</sup>。症例によっては4000~8000 Hzのみが障害される場合もあり、自覚症状を欠くため聴力検査で初めて発見される場合も多い。難聴は非可逆的でいったん発症すると難聴の回復は困難である。ステロイドなど薬物療法が有効であったとする報告はない。中等度難聴に関しては補聴器が、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が適応となる<sup>7)</sup>。

ミトコンドリア 1555A>G 変異に伴う難聴に関してはアミノグリコシド系抗菌薬の投与を避けることにより高度難聴の予防が可能であることから、アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者が血縁者にいる場合にはミトコンドリア遺伝子

1555A>G 変異の有無を検査し、薬物カード (図 1) を配付し予防に努めることが重要である<sup>8)</sup>。すでに臨床では副作用回避を目的に遺伝学的検査の利用が始まっている。

われわれの頻度調査では外来を受診す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<sup>3)</sup>。また成人の人工内耳の埋め込み患者の約10%に認められることから、この変異は日本人の言語習得後失聴の重要な原因の1つであると考えられる<sup>3)</sup>。

〔症例 1〕 59 歳, 男性 (図 2)。

18 歳時に腸結核の診断を受け、ストレプトマイシン注射を週に 2 回, 合計 20 回受けた。1~2 カ

月後に両側の耳鳴が、19歳頃には難聴も発症。その後進行し20歳からは補聴器を装着している。

家系：兄弟、母、母方の血縁者に難聴者が多い。

この症例は、家系図に示すようにⅢ-1の発端者の兄弟、母方の叔父、叔母、いとこ、甥に難聴者が認められ、問診で家族歴を詳細に取ることで、母系遺伝形式（ミトコンドリア遺伝）を取る原因遺伝子が疑われる家系である。

発端者が難聴の進行を主訴に受診した際に、難聴の遺伝学的検査を希望したため検査を実施したところミトコンドリア遺伝子1555A>G変異が認められた。その後、血縁者にも遺伝学的検査を勧め、家系図中Mと表記した血縁者よりミトコンドリア1555A>G変異が見出された。遺伝学的検査を実施した後に、結果をもとに遺伝カウンセリングを行い、母系遺伝の説明を行うとともに、薬物カード（図1）の配布を行い、アミノ配糖体抗生物質を避けるように指導を行った。

この家系では、発端者（Ⅲ-1）は腸結核の既往歴があり、ストレプトマイシン投与後に耳鳴と難聴を発症している。また、家系図中Ⅱ-9に示す血縁者は18歳時にストレプトマイシンの注射を受け難聴になった経緯を有している。さらにまた、Ⅳ-9に示す血縁者も、1歳時に風邪が起因となって入院した際に抗生物質の注射を受けた後に難聴を発症している。このように複数の患者がストレプトマイシンなどのアミノ配糖体抗生物質の投与を受けた後に、耳鳴と難聴を発症しており臨床的な特徴からもミトコンドリア1555A>G変異であることが疑われる。

上記、家系図内で\*印をつけた血縁者はミトコンドリア1555A>G変異を有していることが予測される。難聴を発症していない血縁者に関しては、定期的に経過観察（聴力検査）を行う必要があるが、アミノ配糖体抗生物質を避けることで難聴の発症を予防できる可能性が高く、難聴の発症予防という観点から非常に有用な情報を提供できるため、積極的に情報提供を行う必要がある。また、難聴者であっても、聴力図Ⅲ-3に示すように低音部に残存聴力を有する血縁者も多く、今後アミノ配糖体を避けることでさらなる難聴の進行を

予防できる可能性があるため、進行予防に有用な情報を提供することが可能であった。

### Ⅲ. 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<sup>Leu</sup> (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<sup>9,10</sup>。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<sup>3,11</sup>。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、臓器ごとにヘテロプラスミー<sup>註1)</sup>の割合が異なっているためではないか考えられている。

一般的に、3243A>G変異に伴う難聴は、成人発症、両側、高音障害型、感音難聴を示しており、聴覚検査では内耳性難聴のパターンを示す<sup>11,14</sup>。難聴の進行を止めることは困難であるが、進行した場合には補聴器や人工内耳を検討する<sup>15</sup>。糖尿病に関しては、定期検査を行い早期から食事療法や血糖コントロールを行い、進行や合併症を予防することが望ましい。

#### 〔症例2〕 27歳女性（図3）。

中学生ごろより尿中タンパク陽性。20歳ごろに難聴を自覚。その後、難聴が進行して26歳ごろから補聴器を装着開始。24歳時にI型糖尿病の診断を受け内服薬を服用中。比較的小柄（低身長）。

家族歴：母方の家系の血縁者に難聴者あり。

この症例は家系図Ⅲ-3に示す発端者が難聴の進行と補聴器の不適合を主訴に受診。将来、結婚・出産にあたり難聴が遺伝する可能性を知りたいとのことで遺伝学的検査を希望したために、検

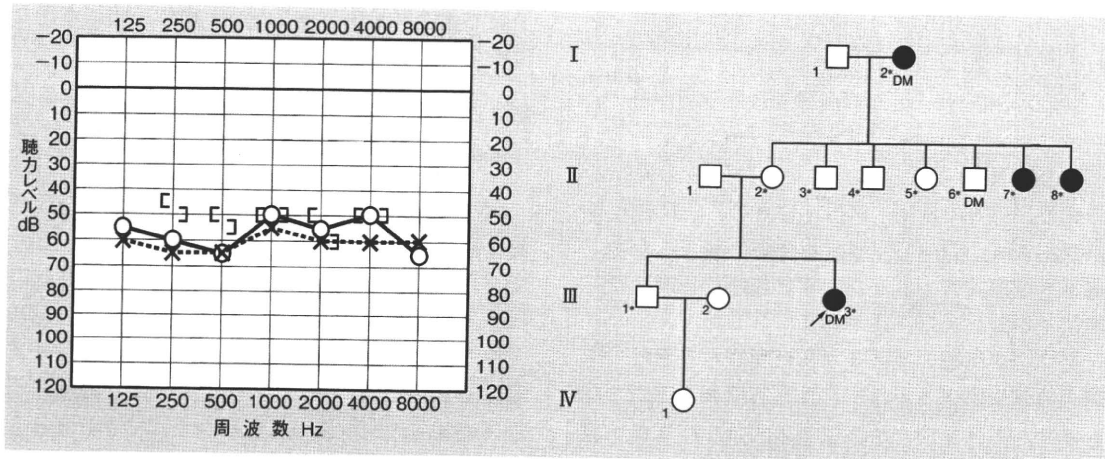


図3 糖尿病の早期発見>合併症の予防につながる症例(症例2)

家系図: ↑は発端者, DMは糖尿病罹患患者, \*はミトコンドリア3243A>G変異を持つことが“予測”される血縁者。

査を実施したところミトコンドリア3243A>G変異が認められた症例である。この症例での診断のポイントとなったのは、母方の家系内に難聴者が数名認められることより、母系遺伝(ミトコンドリア遺伝)による難聴が示唆された点であった。また、進行性の難聴を示す、糖尿病を随伴する、低身長といった臨床所見も判断の際に有力な情報であった。

遺伝学的検査を実施した後に、結果をもとに遺伝カウンセリングを行い、母系遺伝の説明を行うとともに、

- 1) ミトコンドリア3243A>G変異による難聴は進行性であるため定期的に専門医の検診を受けること
- 2) 難聴が進行した場合には人工内耳の適応となること
- 3) 糖尿病、低身長、尿タンパクといった症状はミトコンドリア3243A>G変異が原因である可能性が高いこと
- 4) ミトコンドリア3243A>G変異を持つ患者の中には、心臓・腎臓・視力障害などの他の症状を伴うケースがあるため、専門医による診察を受けること
- 5) 妊娠・出産に関しては、妊娠時の血糖コントロールが重要であるため専門医とよく相談し、血糖をコントロールすることが重要であ

ること

- 6) 発端者の子供はミトコンドリア3243A>G変異を受け継ぐ可能性が高いため、出産後、聴力・血液、心臓、脳神経等の検査を受けることが必要であること

を説明した。

また、家系図を基に、ミトコンドリア3243A>G変異を受け継いでいる可能性の高い血縁者(家系図内I-2, II-2~8, III-1, III-3)の遺伝学的検査、聴力検査、糖尿病、心臓疾患、腎臓疾患の精査を勧めた。ミトコンドリア3243A>G変異による難聴およびその他の症状に関しては程度がさまざまである可能性があるため、年に1回は採血、検尿、聴力検査を行い、早期に難聴や糖尿病を発見することが重要であることを解説した。特に、家系図内、I-2, II-2~5, II-7, II-8, III-1は、現時点では糖尿病と診断されていないが、発症リスクが高いと考えられるため、定期的に経過観察を行うことで糖尿病の早期発見が可能であり、インシュリンなどによる血糖値のコントロールを行うことで、糖尿病性の合併症を避けることが可能であり、積極的な情報提供が有用なケースであるといえる。

#### おわりに

現在、ミトコンドリア遺伝子1555A>G, 3243A

>G 変異の遺伝子検査は保険適用になっていないが、臨床検査の受託検査として外注検査が可能になっている（株ビー・エム・エル：受託検査項目）。また2008年に先進医療として認められた“先天性難聴の遺伝子診断”ではミトコンドリア遺伝子変異3種類（1555A>G, 3243A>G, 8296A>G 変異）が含まれており臨床症例でのスクリーニングが始まっている。今後全国的に実施できる体制が整い、日常診療でも遺伝子診断により原因遺伝子を特定することで、その情報を予防医療に活かせるようになって行くことが期待される。

註1) ヘテロプラスミー：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言われている。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見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れるが必ずしも相関しない場合も多い。3243変異患者の長期間にわたる聴覚は変異型ヘテロプラスミーレベルに相関するとされている<sup>12)</sup>。ヘテロプラスミーの程度と発症年齢は関係し、ヘテロプラスミーレベルが上昇すると発症年齢が早まるとされる<sup>13)</sup>。

## 文 献

- 1) Prezant T, Agopian J, Bohlman M, et al : Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotics-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* **4** : 289-294, 1993.
- 2) Hutchin T, Haworth J, Higashi K, et al : A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* **21** : 4174-4179, 1993.
- 3) Usami S, Abe S, Akita J, et al : Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* **37** : 38-40, 2000.
- 4) Hobbie SN, Bruell CM, Akshay S, et al : Mitochondrial deafness alleles confer misreading of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci USA* **105** : 3244-3249, 2008.
- 5) Hobbie SN, Akshay S, Kalapala SK, et al : Genetic analysis of interactions with eukaryotic rRNA identify the mitoribosome as target in aminoglycoside ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* **105** : 20888-20893, 2008.
- 6) Usami S, Abe S, Kasai M, et al : Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* **107** : 483-490, 1997.
- 7) Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, et al : Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* **19** : 754-757, 1998.
- 8) Usami S, Abe S, Shinkawa H, et al : Rapid mass screening method and counseling for the 1555A-->G mitochondrial mutation. *J Hum Genet* **44** : 304-307, 1999.
- 9) Goto Y, et al : A mutation in the tRNA (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* **13** : 651-653, 1990.
- 10) Van den Ouweland JM, et al : Mutation in mitochondrial tRNA (Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* **1** : 368-371, 1992.
- 11) Ohshima T, et al : Bilateral sensorineural hearing loss associated with the point mutation in mitochondrial genome. *Laryngoscope* **106** : 43-48, 1996.
- 12) Uimonen S, et al : Hearing impairment in patients with 3243A-->G mtDNA mutation : phenotype and rate of progression. *Hum Genet* **108** : 284-249, 2001.
- 13) Ohkubo K, et al : Mitochondrial gene mutations in the tRNA (Leu (UUR)) region and diabetes ; Prevalence and clinical phenotypes in Japan. *Clin Chem* **47** : 1641-1648, 2001.
- 14) Tamagawa Y, et al : Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **106** : 338-342, 1997.
- 15) Hill D, et al : Cochlear implantation in a profoundly deaf patient with MELAS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **71** : 281, 2001.

\* \* \*

