



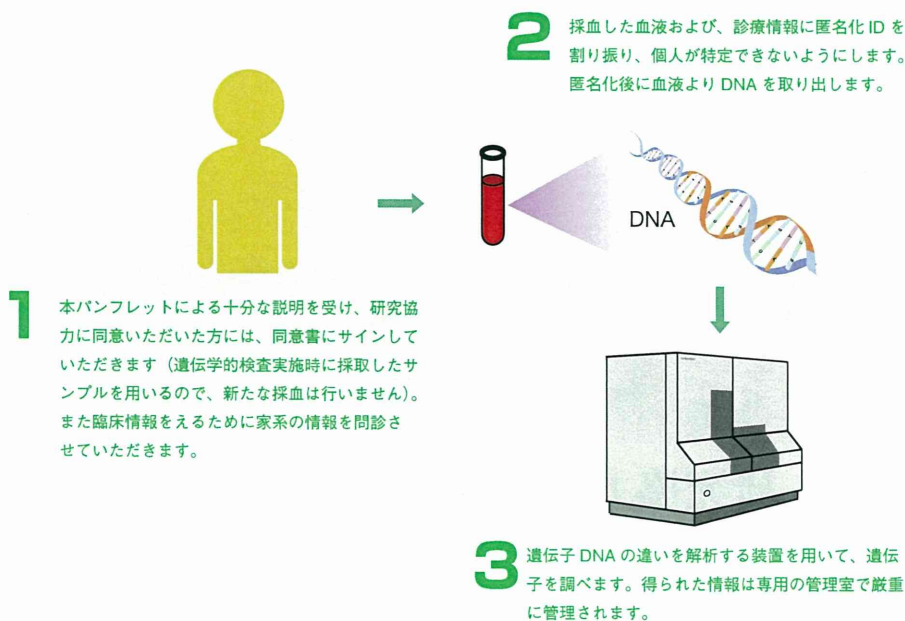
研究協力のお願ひ (バンク事業への協力のお願ひ)

● 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)		研究目的
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。		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こと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。
研究題目	難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究	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。
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	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を削除し、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。
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	



● 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、研究協力を同意してくださる方には、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）を拝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

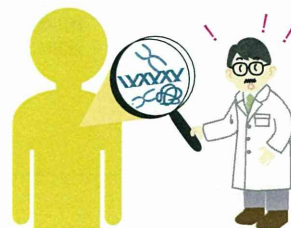
遺伝子解析にかかる費用は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。また、この研究への協力に対する報酬は支払われません。本研究の費用は（科学研究費や委任経理金などの研究費）によっています。

● 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	愛媛大学	晚清文	羽藤直人
宮崎大学	東野哲也	福岡大学	中川尚志	菅村真由美
弘前大学	新川秀一	北里大学	岡本牧人	佐野肇
群馬大学	古屋信彦	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	浜松日赤	岩崎聡	
東京慈恵会医科大学	森山寛	東北大学	小林俊光	川瀬哲明
あべ耳鼻咽喉科	阿部聡子	日本医科大学	八木聰明	池園哲郎
鹿児島大学	黒野祐一	和歌山県立医大	山中昇	藤原啓次
琉球大学	鈴木幹男	福島医大	大森孝一	小川洋
長崎大学	高橋靖雄	大阪医大	竹中洋	東川雅彦
神田耳鼻咽喉科	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	盛岡市民病院	村井盛子	
北海道大学	福田諭	日本医大多摩永山病院	富山俊一	
虎の門病院	熊川孝三	滋賀県立小児保健医療センター	中井麻佐子	
日本大学	池田稔	神戸市民医療センター	内藤泰	
	小林有美子			
	河野浩万			
	南場淳司			
	長井今日子			
	渡辺知緒			
	小島博己	櫻井結華		
	宮之原郁代			
	我那覇章			
	神田幸彦			
	福島邦博			
	武市紀人			
	熊川孝三			
	鷗原俊太郎	野村泰之		

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"/> 研究協り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、COR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）。

自記オーディオメトリー（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）

(資料) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴
診療ガイドライン (試案) 2012

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の 診療ガイドライン（試案）

2012年4月

平成 21～23 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班

目次

はじめに	1
執筆者一覧	2
I. 序論：	3
1. ガイドライン作成の目的	3
2. 本ガイドラインの作成方法	6
3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル・推奨グレード	8
4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応	8
II. 総論：	9
1. 対象疾患	9
2. 頻度・臨床的特徴	10
3. タイプ分類・重症度分類	15
4. 治療方針	16
4-1. 補聴器	17
4-2. 人工内耳	18
4-3. 手術（アブミ骨手術、耳瘻孔摘出術）	21
4-4. 残存聴力活用型人工内耳	24
5. 専門家による支援	29
5-1. 遺伝カウンセリング	29
5-2. オーフアンネットについて	32
III. 各論：	33
1. <i>KCNQ4</i> 遺伝子変異による難聴	33
2. <i>TECTA</i> 遺伝子変異による難聴	34
3. <i>WFS1</i> 遺伝子変異による難聴	36
4. <i>COCH</i> 遺伝子変異による難聴	37
5. <i>MYO7A</i> 遺伝子変異による難聴	40
6. <i>CRYM</i> 遺伝子変異による難聴	42
7. 優性遺伝形式をとる症候群性の難聴を伴う疾患	43
7-1. <i>EYAI</i> 遺伝子変異による難聴	43
7-2. <i>NOG</i> 遺伝子変異による難聴	45
7-3. van der Hoeve 症候群	47
7-4. Waardenburg 症候群	48
7-5. Treacher Collins 症候群	51

はじめに

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班では、平成21年度～平成23年度に厚生労働科学研究費補助金を受け、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究を進めて参りました。調査研究班では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の臨床実態の把握を目的とした全国疫学調査を進めるとともに、遺伝子解析を進めることで、患者数が少なく実態の不確かであった優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関してその臨床実態を明らかにするとともに、遺伝子解析を組み合わせた新しい診療の有効性を明らかにして参りました。

このたび、3年間の研究成果を取りまとめ、調査研究班で明らかとした臨床実態および遺伝子解析の情報を広く紹介する事を目的に「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診察ガイドライン（試案）2012」を発行することとなりました。

本ガイドラインでは、特に遺伝性難聴の診療を専門としない一般の医師を対象に作成しており、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診断と治療に関する知見をまとめることで、今後の普及が期待される遺伝子診断の基盤を整え、本症の患者が最適な医療や十分な遺伝カウンセリングを受けることができる体制を確立する一助となることを目的としています。

このガイドラインは、あくまでも本疾患症例の診療に対する考え方の一例を示すものであり、実際には症例ごとに難聴の程度や随伴症状、家庭環境や背景の違いなど多くの違いが有る事を考慮して、ケースに応じた診療が必要であることは言うまでもありません。

本ガイドラインが、難聴診療（特に、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療）に携わる諸先生方の診療の一助になりますと幸いです。

2012年3月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班

研究代表者 宇佐美真一（信州大学）

執筆者一覧

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班

研究代表者：	宇佐美真一	信州大学医学部耳鼻咽喉科
研究分担者：	工 穰	信州大学医学部耳鼻咽喉科
	熊川 孝三	虎の門病院耳鼻咽喉科・聴覚センター
	東野 哲也	宮崎大学医学部耳鼻咽喉科
	佐藤 宏昭	岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科
	長井今日子	群馬大学大学院医学系研究科高次機能統御系 脳神経病態制御学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
	武市 紀人	北海道大学医学部耳鼻咽喉科
	石川浩太郎	自治医科大学医学部耳鼻咽喉科
	池園 哲郎	埼玉医科大学医学部耳鼻咽喉科
	内藤 泰	神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科
	福島 邦博	岡山大学大学院医歯学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科
	鎌谷 直之	東京女子医科大学大学院医科学研究科 先端生命医科学系専攻
研究協力者：	茂木 英明	信州大学医学部耳鼻咽喉科
	岩崎 聡	信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座
	岩佐陽一郎	信州大学医学部耳鼻咽喉科
	西尾 信哉	信州大学医学部耳鼻咽喉科
	阿部 聡子	虎の門病院耳鼻咽喉科
	小林有美子	岩手医科大学耳鼻咽喉科
	村田 考啓	群馬大学医学部附属病院耳鼻咽喉科
	山崎 博司	神戸市立医療センター中央市民病院耳鼻咽喉科
	奥田 匠	宮崎大学医学部耳鼻咽喉科
	鍋倉 隆	宮崎大学医学部耳鼻咽喉科
	中島 崇博	鹿児島市立病院耳鼻咽喉科
	玉川 雄也	自治医大客員研究員、玉川耳鼻咽喉科院長

I

序 論

1 ガイドライン作成の目的

先天性難聴は newborn 1000 人に 1～2 人に認められる頻度の高い先天性障害のひとつである。疫学調査によると先天性難聴の原因の 50% 以上は遺伝子が関与することが報告されている。また遺伝性難聴のうち約 80% は劣性遺伝形式を取るとされる (Morton and Nance, 2006)。特に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、罹患者数が少なく希少であり、家系ごとに原因遺伝子や臨床経過が大きく異なるため、効果的な診断法および治療法は未だ確立されておらず多くの場合発症メカニズムは不明である。また、進行性の難聴である場合が多く、長期に渡って生活面に支障を来す。さらに、優性遺伝形式で遺伝するため、再発率（次の世代に難聴が遺伝する確率）が 50% であることより、患者の心理的負担が非常に大きく、診断法・治療法の開発が期待されている。

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班」では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴を対象に、難聴の経過や随伴症状などの臨床情報および治療実態の調査を行いデータベース化することで、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の実態把握と治療法確立のための基盤整備を目的としている。また、研究班では先端的な研究とともに、診療ガイドラインの作成と公表を行うことで、本疾患の診療水準の向上を通じて社会に貢献することが求められている。

近年の遺伝子解析技術の発達により、従来原因不明であった優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の原因解明がすすみ、多数の原因遺伝子変異が報告されるようになってきた。また、原因遺伝子の種類により難聴のタイプや重症度、また随伴症状などの臨床像が異なることが明らかとなってきた（表 1・表 2）。

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴診療ガイドラインは、遺伝性難聴の診療を専門としない一般の医師向けに作成するものであり、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診断と治療に関する知見をまとめることで、今後の普及が期待される遺伝子診断の基盤を整え、本症の患者が最適な医療や遺伝カウンセリングを受けることができる体制を確立する一助となることを目的としている。

4 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン（試案）

表1 優性遺伝形式をとる非症候群性難聴の原因遺伝子

遺伝子座	原因遺伝子	文献	MIM#
	<i>CRYM</i>	Abe et al., 2003	123740
<i>DFNA1</i>	<i>DIAPH1</i>	Lynch et al., 1997	602121
<i>DFNA2A</i>	<i>KCNQ4</i>	Kubisch et al., 1999	603537
<i>DFNA2B</i>	<i>GJB3</i>	Xia et al., 1998	603324
<i>DFNA3A</i>	<i>GJB2</i>	Kelsell et al., 1997	121011
<i>DFNA3B</i>	<i>GJB6</i>	Grifa et al., 1999	604418
<i>DFNA4</i>	<i>MYH14</i>	Donaudy et al., 2004	608568
<i>DFNA5</i>	<i>DFNA5</i>	Van Laer et al., 1998	600994
<i>DFNA6/14/38</i>	<i>WFS1</i>	Bespalova et al., 2001 ; Young et al., 2001	606201
<i>DFNA8/12</i>	<i>TECTA</i>	Verhoeven et al., 1998	602574
<i>DFNA9</i>	<i>COCH</i>	Robertson et al., 1998	603196
<i>DFNA10</i>	<i>EYA4</i>	Wayne et al., 2001	603550
<i>DFNA11</i>	<i>MYO7A</i>	Liu et al., 1997	276903
<i>DFNA13</i>	<i>COL11A2</i>	McGuirt et al., 1999	120290
<i>DFNA15</i>	<i>POU4F3</i>	Vahava et al., 1998	602460
<i>DFNA17</i>	<i>MYH9</i>	Lalwani et al., 2000	160775
<i>DFNA20/26</i>	<i>ACTG1</i>	Zhu et al., 2003 ; van Wijk et al., 2003	102560
<i>DFNA22</i>	<i>MYO6</i>	Melchionda et al., 2001	600970
<i>DFNA28</i>	<i>GRHL2</i>	Peters et al., 2002	608576
<i>DFNA36</i>	<i>TMC1</i>	Kurima et al., 2002	606706
<i>DFNA44</i>	<i>CCDC50</i>	Modamio-Hoybjor et al., 2007	611051
<i>DFNA48</i>	<i>MYO1A</i>	Donaudy et al., 2003	601478
<i>DFNA50</i>	<i>MIRN96</i>	Mencia et al., 2009	611606
<i>DFNA51</i>	<i>TJP2</i>	Walsh et al., 2010	607709
<i>DFNA64</i>	<i>SMAC/DIABLO</i>	Chen et al., 2011	605219

Hereditary Hearing loss Homepage (<http://hereditaryhearingloss.org>) より引用

表2 優性遺伝形式をとる症候群性難聴の原因遺伝性

BOR 症候群

遺伝子座	座位	原因遺伝子	文献	MIM#
BOR1	8q13.3	<i>EYA1</i>	Abdelhak et al., 1997	113650
BOR2	19q13.3	<i>SIX5</i>	Hoskins et al., 2007	610896
	1q31	unknown	Kumar et al., 2000	
BOS3	14q21.3-q24.3	<i>SIX1</i>	Ruf et al., 2003 Ruf et al., 2004	608389

van der Hoeve 症候群

遺伝子座	座位	原因遺伝子	文献	MIM#
OI1	17q21.33	<i>COL1A1</i>	Sykes B et al., 1990	166200

Waardenburg 症候群

タイプ	遺伝子座	座位	原因遺伝子	文献	MIM#
type I	WS1	2q35	<i>PAX3</i>	Tassabehji et al., 1992	193500
type IIA	WS2A	3p14.1-p12.3	<i>MITF</i>	Tassabehji et al., 1994	193510
type IIB	WS2B	1p21-p13.3	unknown	Am J Hum Genet 55 (suppl): A14, 1994	600193
type IIC	WS2C	8p23	unknown	Selicorni et al., 2001	606662
type IID	WS2D	8q11	<i>SNAL2</i>	Sanchez-Martin et al., 2002	608890
type III	WS3	2q35	<i>PAX3</i>	Hoth et al., 1993	148820
type IV	WS4	13q22	<i>EDNRB</i>	Attie et al., 1995	131244
type IV	WS4	20q13.2-q13.3	<i>EDN3</i>	Ederly et al., 1996	131242
type IV	WS4	22q13	<i>SOX10</i>	Pingault et al., 1998	602229

7-5 Treacher Collins 症候群

遺伝子座	座位	原因遺伝子	文献	MIM#
TCOF1	5q32-q33.1	<i>TCOF1</i>	Dixon et al., 1996	154500

2 本ガイドラインの作成方法

本ガイドラインは、本研究班の研究代表者、研究分担者および研究協力者（執筆者一覧）が共同で作成した。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班」は平成21年度より平成23年度の期間に臨床実態および治療実態の把握を進めるとともに、その遺伝子解析を進めており、平成22年3月には「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診断基準および治療指針（試案）」をとりまとめ報告した。また、診療ガイドラインの改定を目的に、平成23年度5月に開催した平成23年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班」研究打合せにおいて、ガイドラインの作成方法や問題点に関する討議を行い、下記のように作成手順を策定した。

- (1) 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴では、原因遺伝子の種類により大きく臨床像が異なることより、本ガイドラインでは総論に引き続き各論を設け、主要な原因遺伝子による疾患のサブタイプ分類ごとに診断・治療に関するガイドラインを作成することで、今後の遺伝子診断の発展に応じて適切な治療と遺伝カウンセリングを実施する基盤を整える事を目指した。本ガイドラインで取り扱うサブタイプとして下記を取り上げた。

非症候群性の難聴

1. *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴
2. *TECTA* 遺伝子変異による難聴
3. *WFS1* 遺伝子変異による難聴
4. *COCH* 遺伝子変異による難聴
5. *MYO7A* 遺伝子変異による難聴
6. *CRYM* 遺伝子変異による難聴

症候群性の難聴

1. *EYAI* 遺伝子変異による難聴（BOR 症候群）
2. *NOG* 遺伝子変異による難聴
3. van der Hoeve 症候群
4. Waardenburg 症候群
5. Treacher Collins 症候群

- (2) 総論では疾患の臨床的特徴を示すとともに、全体的な傾向・治療実態を記載するとともに、各論において①疾患の概説（病態、臨床所見、疫学など）、②診断（臨床的特徴に基づく診断および遺伝子診断）、③治療（治療方法とその有効性）を取り上げた。また、治療の項ではエビデンスレベル・推奨グレードをつけ客観性を持たせるように配慮を行った。

(3) 作成手順

1) 執筆担当者

I. 序論(宇佐美真一)

II. 総論:

1. 対象疾患(宇佐美真一)
2. 頻度・臨床的特徴(宇佐美真一・西尾信哉)
3. タイプ分類・重症度分類(福島邦博)
4. 治療方針(宇佐美真一)
 - 4-1. 補聴器(長井今日子)
 - 4-2. 人工内耳(内藤 泰)
 - 4-3. アブミ骨手術、耳瘻孔摘出術(東野哲也・鍋倉 隆)
 - 4-4. 残存聴力活用型人工内耳(宇佐美真一・茂木英明)
5. 専門家による支援
 - 5-1. 遺伝カウンセリング(熊川孝三・阿部聡子)
 - 5-2. オーファンネットについて(宇佐美真一)

III. 各論:

1. *KCNQ4* 遺伝子変異による難聴(宇佐美真一・内藤武彦)
2. *TECTA* 遺伝子変異による難聴(宇佐美真一・茂木英明)
3. *WFS1* 遺伝子変異による難聴(宇佐美真一・福岡久邦)
4. *COCH* 遺伝子変異による難聴(池園哲郎)
5. *MYO7A* 遺伝子変異による難聴(石川浩太郎・玉川雄也)
6. *CRYM* 遺伝子変異による難聴(阿部聡子)
7. 優性遺伝形式をとる症候群性の難聴を伴う疾患
 - 7-1. *EYAI* 遺伝子変異による難聴(武市紀人)
 - 7-2. *NOG* 遺伝子変異による難聴(東野哲也・中島崇博)
 - 7-3. van der Hoeve 症候群(佐藤宏昭)
 - 7-4. Waardenburg 症候群(福島邦博)
 - 7-5. Treacher Collins 症候群(福島邦博)

執筆は担当者を中心に原稿を作成し、研究班事務局が原稿を取りまとめて研究班全体に配布した。研究代表者、研究分担者、研究協力者は原稿を閲覧し訂正・追記などの意見を事務局に提出し、事務局では意見を踏まえて原稿の加筆修正を行った。

研究班事務局で、全ての修正原稿をまとめ最終原稿を作成後に「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴診療ガイドライン(試案)」を作成し冊子およびホームページで公開する。

3 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル・推奨グレード

本ガイドラインに使用するエビデンスレベル・推奨グレードは『Minds 診療ガイドライン作成手引き 2007』を参考に下記を用いた。ただし、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴が希少な疾患であることより、エビデンスレベル、推奨グレードとも比較的低い場合が多いが、今後の症例の増加により高いエビデンスレベルの報告が増えていくことが期待される。

エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー／RCT のメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV a 分析疫学的研究（コホート研究）
- IV b 分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
- V 記述的研究（症例報告やケース・シリーズ）
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

推奨グレード

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

（参考文献）

福井次矢、吉田雅博、山口直人. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院；2007.

4 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

(1) 保険診療外の検査の取り扱いについて

近年、「先天性難聴の遺伝子診断」が第2項先進医療として承認され、保健外併用療養として難聴の遺伝子診断が実施可能となってきた。しかしながら、優性遺伝形式を取る遺伝性難聴の場合、家系ごとに変異の部位が異なることが明らかとなっており、スクリーニング検査での検出は困難であることが示唆される。本ガイドラインでは、保険診療で認められていない遺伝子診断に関しては、注釈としてそれを明示することにした。

(2) 資金源および利益相反について

本ガイドライン作成の資金源は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班」に対する研究補助金による。また、本研究班の研究代表者・研究分担者は、実施前にあらかじめ各施設の利益相反委員会に利益相反に関する自己申告を行い、承認を得て実施した。

II

総論

1 対象疾患

本ガイドラインで取り扱う「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴」は常染色体優性遺伝形式をとる疾患であり、主として難聴のみを症状として呈する非症候群性難聴と、難聴以外に種々の症状を随伴する症候群性難聴の2つに分類される。

本疾患の主たる診断基準を定義するならば、「家系内に類似の聴力像を呈する難聴者が優性遺伝形式の形で存在する」ということになるが、特に非症候群性の優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合には、①家系図のみからはミトコンドリア遺伝形式を取る遺伝性難聴との区別がつかない。また、劣性遺伝形式を取る遺伝性難聴の患者と遺伝子変異の保因者との婚姻による「偽優性」の家系が存在する。②進行性の難聴を呈するケースが多く、若年者では難聴が発症していない、あるいは難聴を自覚していないことも多い。さらに③原因遺伝子変異の種類によりその臨床像が大きく異なるため、単一の基準での診断が困難であるという3つの要因があるため、本疾患の確定診断には遺伝子診断が必要不可欠である。

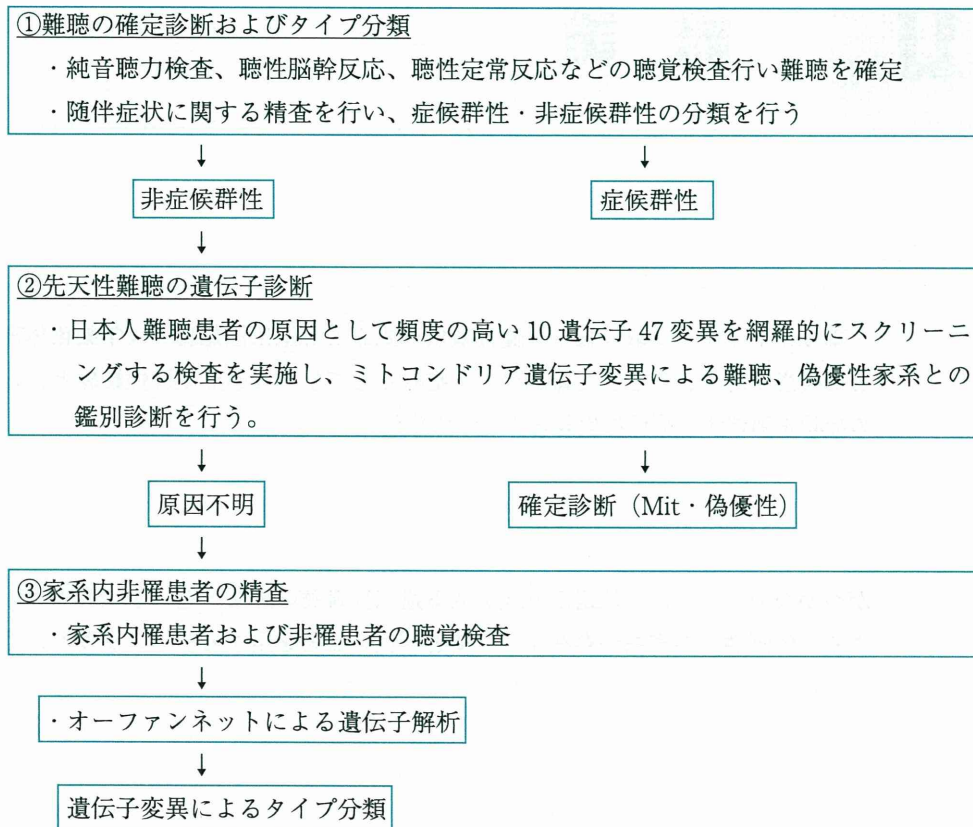
本邦では研究代表者らのグループにより開発された、「先天性難聴の遺伝子診断」が平成20年に先進医療として認められ臨床での実施が可能となった。また平成22年からは先進医療の共同実施が可能となり、平成24年2月1日現在で、すでに全国29施設での実施が認められており臨床の検査ツールとして定着しつつある*。「先天性難聴の遺伝子診断」は日本人難聴患者1500名の遺伝子変異スペクトラムを基に、日本人難聴患者の原因として頻度の高い10遺伝子47変異を網羅的にスクリーニングする検査であり、前述①ミトコンドリア遺伝形式をとる遺伝性難聴および劣性遺伝形式を取る遺伝性難聴の患者と遺伝子変異の保因者との婚姻による「偽優性」家系の診断に非常に有効である。従って、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関して、鑑別診断のためのツールとして非常に有効であると考えられる。

また、②進行性の難聴を呈するケースが多く、若年者では難聴が発症していない、あるいは難聴に自覚していないことも多いため、実際には優性遺伝形式であっても問診上は見逃すという問題に関しては、未発症あるいは難聴の自覚が無い可能性をふまえて、家系内の罹患者だけでなく非罹患者に関する情報も重要である。また、③原因遺伝子変異の種類によりその臨床像が大きく異なるため、単一の基準での診断が困難であるため、確定診断のためのツールとしては家系が大きい場合には連鎖マッピング、候補遺伝子解析しか手法が確立していない。これらの検査手法は解析に非常に専門的な知識を有し、ルーチンでの臨床検査としての実施は困難な状況である。

このような状況をふまえ、研究代表者らのグループでは平成21年より、希少疾患の遺伝子解析を受託して実施するNPO法人オーファンネット・ジャパン (<http://onj.jp/index.html>)の運営する遺伝学的検査項目として複数の遺伝子解析を登録して確定診断の支援を行っている状況であり、本疾患の確定診断の向上が期待される。

*「先天性難聴の遺伝子診断」は平成24年度保険点数改定により保険取載され、保険診療として実施が可能となった。

図1 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴診断のためのフローチャート



2 頻度・臨床的特徴

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の臨床実態の把握および治療実態の把握を目的に、平成22年度に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班が実施した臨床実態調査により収集された144名、および信州大学医学部耳鼻咽喉科が従来より管理している難聴遺伝子データベースに含まれる優性遺伝形式をとる難聴患者群377名を併せた526名より、臨床基礎項目(発症年齢、難聴の程度、聴力の変動、難聴の進行)、随伴症状(めまい、耳鳴、内耳奇形、糖尿病)、治療実態(補聴器・人工内耳装用の有無、装用閾値、語音弁別検査結果)の調査を実施するとともに、同データベースの発端者(1715名)を対照に解析を行った。

(1) 頻度:

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴に関する調査研究班の調査によると、日本人難聴患者に占める優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の割合は22%であり、海外の報告の10%とほぼ同程度(Kimbering 1999)かあるいはやや多い頻度であることが明らかとなった。

日本における難聴患者の頻度はおおよそ1000人1人程度であると考えられているため、日本における優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の罹患者頻度は10,000人に2.2人程度であることが明らかとなった。しかしながら、本研究の母集団としては難聴の遺伝子検査の研究協力に同意している群を用いているため、家系内に難聴者が多く認められる優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者では、遺伝性の難聴であることが分かりやすいため遺伝子検査に協