

力する例が多く、実際の患者頻度よりも多めに集積される傾向があることが示唆される。

分担研究機関が平成22年度それぞれ実施した頻度調査では、岩手医大：763例中140例(18.3%)、群馬大学：84例中16例(19%)、宮崎大学：159例中7例(5%)と頻度にばらつきが認められる。また、財団法人テクノエイド協会および岡山大学医学部耳鼻咽喉科が中心となって進めている厚生労働科学研究費補助金感覚障害戦略研究の症例対象研究参加者では638名中20名(3.1%)が優性遺伝形式をとる遺伝性難聴家系と推測されている※。

以上の結果を総合すると、多少のばらつきはあるものの、おおよそ10～20%程度が正しい頻度であることが推測されるため、本邦における罹患者頻度は10,000人に1～2人と推定できる。

※感覚器障害戦略研究に参加する母集団は、4歳までに70dB以上の難聴という患者選定基準があるため、難聴の程度が軽度で、かつ進行性の難聴を呈するという特徴を持つ優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者の頻度は実際の頻度よりも低い可能性が示唆される。

## (2) 発症年齢：

従来、経験的に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者では難聴の程度が比較的軽度であり、かつ進行性の難聴である場合が多いため、相対的に難聴発見年齢がおくれることが指摘されていた。

平成22年度の調査では優性遺伝形式をとる遺伝性難聴群では、先天性の難聴であると考えられる6歳未満に難聴が発見されたケースが全体の24%、6歳以降に難聴が発見されたケースが55%であった。一方、難聴患者全体で見ると、6歳未満に難聴が発見されたケースが全体の39%、6歳以降に難聴が発見されたケースが45%であった。以上より、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者のほうが有意に後天発症と考えられる症例が多いことが明らかとなった(図2  $p=0.018 \chi^2$  検定)。

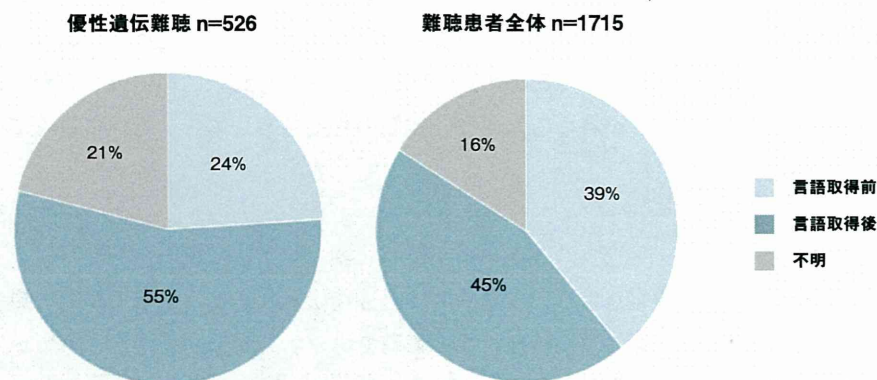


図2 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の難聴発症(診断)年齢の比較(優性遺伝群 n=526、全体 n=1715  $p=0.018 \chi^2$  検定)

従って、従来、経験的に予測されていたとおり優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者群は難聴患者全体と比較して難聴発見が遅れる傾向があることが明らかとなった。次の項で述べるように、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、難聴の程度が比較的軽度であるとともに進行性の難聴であるケースが多いため、難聴の発見が遅れる傾向にあると考えられる。また、今回のデータは0歳から86歳までの優性遺伝形式をとる難聴患者のデータを基に検討を行っているが、ここ10年ほどで、新生児聴覚スクリーニングが普及し難聴が早期に発見されるよ

うになってきたため、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴であっても、今後、発見年齢には徐々に早期化してくると考えられる。

**(3) 重症度：**

前項にも記載したように、経験的に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者は難聴の程度が比較的軽度であると考えられていたが、ケースによっては全音域スケールアウト(測定可能範囲外)となるような重度難聴の症例もあるため、その実態は不明確であった。

実態調査の結果では、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者の4分法の平均聴力は58.2dB(標準偏差25.7dB)であり、難聴患者全体の平均値65.2dB(標準偏差29.4dB)と比較して、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者のほうが有意に難聴の程度が軽いことが明らかとなった。

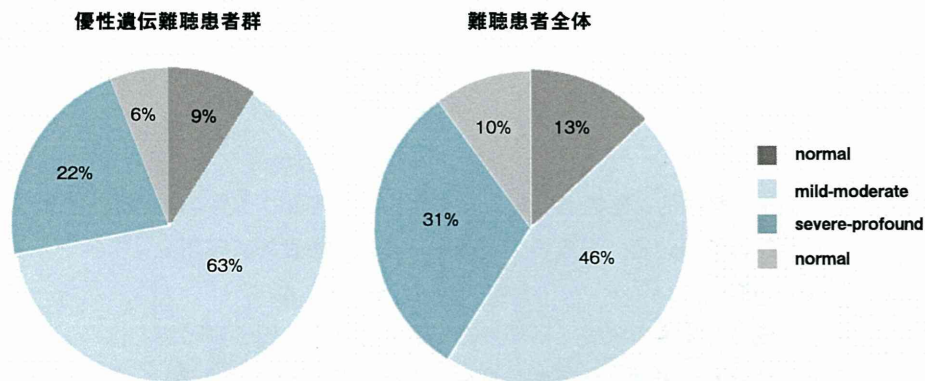


図3 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の難聴の程度(重症度)の比較(優性遺伝群 n=526、全体 n=1713 p<0.001  $\chi^2$ 検定)

従って難聴の重症度に関しても、従来から経験的に類推されていたように優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の難聴の程度は難聴患者全体と比較して軽度であることが示されたが、詳細に見ていくと4分法で100dBを超えるような症例もあり、聴力の程度はかなり多様であることが改めて確かめられた。また、優性遺伝形式をとるため、家系内に複数の罹患者が認められるが、家系内では聴力の型、聴力の程度とも比較的類似していた。従って、家系ごとに原因遺伝子変異が異なるために、難聴の程度もバリエーションに富んでいることが示唆される。

**(4) 進行性：**

前項にも記載したように、経験的に優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の患者では難聴の程度が比較的軽度であり、かつ進行性の難聴である場合が多いと考えられていたが、進行性の患者の割合、進行の程度に関しては不明であった。

実態調査において進行の自覚に関する調査を行った結果、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の54%が難聴の進行の自覚があった。一方、難聴患者全体では46%であり、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の方が進行性の難聴の割合が多いことが明らかとなった。(図4 p<0.001  $\chi^2$ 検定)。また、進行の程度を把握するために初診時の聴力増および最新の聴力のデータを収集し進行性に関する検討を行った(非進行性の症例を含む)。その結果、1年あたりの平均聴力(四分法)の悪化は2.01db(標準偏差8.87dB)であり、5年に10.5dB程度進行することが明らかとなった(図5)。しかしながら、進行の程度は0dB~59dBとばらつきが大きく、症例によっては非常に早く進行する例もあることが示された。

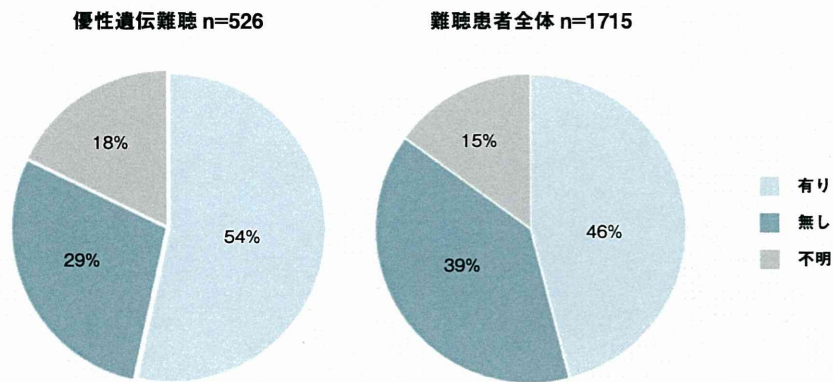


図4 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の難聴進行の自覚頻度の比較（優性遺伝群 n=526、全体 n=1713 p<0.001  $\chi^2$  検定）

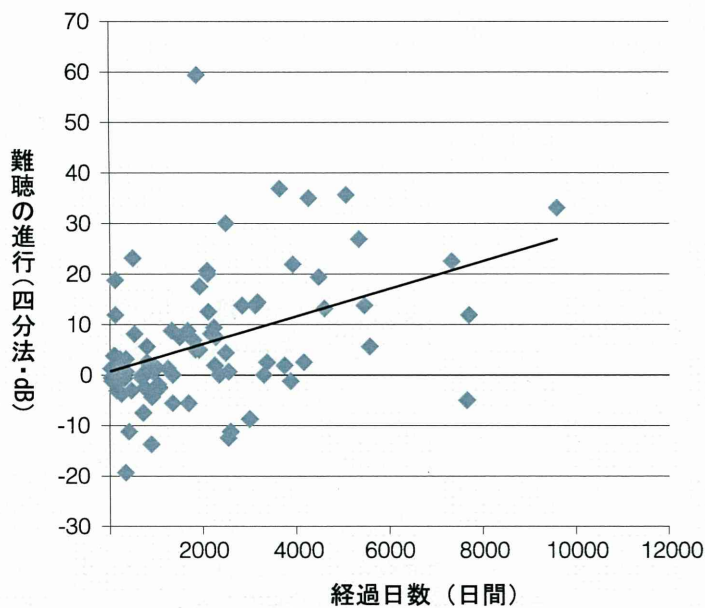


図5 難聴の進行（優性遺伝形式を取る難聴患者のうち2回以上聴力検査を施行したデータのある症例のみ n=88・四分法聴力の増悪と日数の相関）

### (5) 随伴症状：

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴は、症候群性の難聴と非症候群性の難聴の2種に大別される従来より知られている。症候群性の難聴を呈する疾患としては各論に記載したように様々な随伴症状を有する。

一方、非症候群性の難聴に関しては、難聴以外の随伴症状としてめまいおよび耳鳴が報告されている。本研究では問診票ベースの調査により優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者のめまいおよび耳鳴の随伴の有無を調べた。その結果20%がめまいのエピソードがあった。一方、難聴患者全体では21%であり大きな差は認められなかった。耳鳴に関しては優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の48%が耳鳴の自覚があった。一方、難聴患者全体では42%であり、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の方が耳鳴を随伴する割合が高い傾向があることが明らかとなった。(p=0.058  $\chi^2$  検定 図6)。

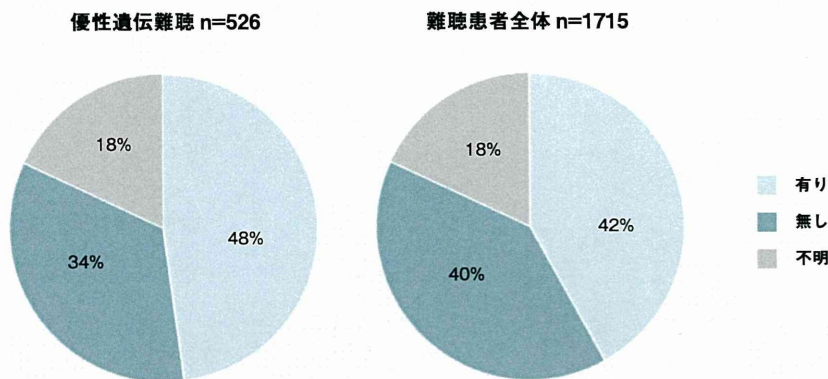


図6 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の耳鳴の自覚頻度の比較（優性遺伝群 n=526、全体 n=1715 p=0.058  $\chi^2$ 検定）

従来より、進行性の難聴のケースでは耳鳴を随伴する傾向があることが指摘されていたが、今回のデータにおいても、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者群の方が進行性の割合が高く、また耳鳴を伴うケースが多いことが改めて示された。また、耳鳴と進行の合併率を調べるために、耳鳴の有る群と無い群のそれぞれで難聴の進行の有る患者の頻度と無い患者の頻度を比較した。

その結果、耳鳴の有る患者群では187例中145例（77.5%）に難聴の進行が認められたのに対して、耳鳴の無い患者群では、難聴の進行が107例中48例（44.8%）と有意に頻度が低く（ $p < 0.001$   $\chi^2$ 検定）、進行性難聴のケースでは耳鳴を随伴することが示された。

また、めまいと耳鳴以外の随伴症状として、糖尿病の合併の有無および内耳奇形の合併の有無に関して調査を行った。糖尿病と内耳奇形を調査した根拠としては、難聴に糖尿病を併発する遺伝性難聴の原因としてミトコンドリア 3243A>G 変異が知られており、また前庭水管拡大を伴う遺伝性難聴の原因遺伝子として *SLC26A4* 遺伝子が知られており、それぞれ、母系遺伝形式、劣性遺伝形式をとることが明らかとなっているため、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者における実態把握も同様に有用である可能性が示唆されたため実施した。

その結果、糖尿病の合併に関しては優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の7%が糖尿病を合併しているのに対し、難聴患者全体では6%であり大きな差は認められなかった。また、内耳奇形に関しても、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者の7%が内耳奇形を合併しているのに対し、難聴患者全体では11%であり、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者では、内耳奇形を合併する割合がやや小さいことが明らかとなった。

### 3 タイプ分類・重症度分類

#### (1) 合併症状による分類

遺伝性難聴は難聴以外に明確な臨床症状を有する「症候群性難聴 (syndromic hearing loss) と、臨床症状を有さない「非症候群性難聴 (non-syndromic hearing loss)」に分類される。疾患頻度としては非症候群性難聴が難聴全体の約 70% を占め、常染色体優性遺伝においても、大多数はこのタイプの難聴である。しかし、その場合遺伝以外の原因の除外が必ずしも容易では無いため、「遺伝性」の診断のためにはしばしば家族内での集積についての問診が必須である。その一方で症候群性難聴では、各種の特徴的な症候の組み合わせを有しているためその診断は容易である。本ガイドラインでは、III. 各論で特に取り上げて議論している。

#### (2) 難聴の種類による分類

難聴の種類は、純音聴力検査の結果から 1) 感音難聴、2) 伝音難聴、3) 混合性難聴に分類されるのが一般的である。感音難聴は、内耳あるいは聴神経から聴覚中枢に至る経路のいずれかに障害があり、純音聴力検査の結果として気導骨導差を示さない。感音難聴は根本的な治療を行うことは困難で、その慢性期には補聴器が用いられ、より高度な感音難聴に対しては人工内耳埋め込み術を行う。伝音難聴は外耳道・鼓膜・中耳(耳小骨)の異常によって生じる疾患であり、優性遺伝性難聴では、外耳道閉鎖症、耳小骨奇形、アブミ骨固着症等が伝音難聴の原因となり得る。聴力検査上では正常な骨導聴力にも関わらず、気導聴力の低下を認める。鼓室形成術やアブミ骨手術の適応となる場合がある。混合難聴は、気導・骨導聴力の両者にある程度の難聴を認め、かつ気導骨導差を認めるものである。ただし前庭水管拡張症などの例では、見かけ上の骨導聴力が良好な例が存在しうるので評価には注意が必要である。

#### (3) 聴力のパターンによる分類

一般に気導聴力で聴力図の描く障害のパターンから、1) 水平型、2) 高音漸傾型、3) 高音急墜型、4) 低音障害型、5) 谷型、6) 皿形等に分類する方法が用いられる。優性遺伝形式を示す非症候群性難聴では家族内で同様の聴力型をとることがしばしば報告されており、また同一の遺伝子変異がよく似た聴力像を示すこともある。このように難聴以外に分類根拠に乏しい非症候群性難聴では聴力図による分類は極めて重要である。

#### (4) 時間経過による分類

難聴の程度は、時間経過とともに次第に悪化してくる場合もあれば(進行性)ほとんど進行しない場合もあり(非進行性)、また聴力の改善と悪化を繰り返す場合もある(変動性)。非進行性の経過をたどっている様に見えて、短い時間経過の中で急速に聴力が低下する場合(急性難聴)などの分類が存在する。聴力変化の急性期には突発性難聴に準じた薬物療法が用いられる場合がある。小児期に存在する難聴の場合、特に音声言語を習得する以前の年齢(1歳頃まで)から存在する難聴を「言語習得期前難聴 (prelingual hearing loss)」と呼び、逆に音声言語を一端獲得した後に生じた難聴を「言語習得期後難聴 (postlingual hearing loss)」と呼ぶ。言語習得期前難聴の場合、放置すると音声言語の獲得に影響が出るため、特に区別して議論する場合がある。

### (5) 重症度分類

難聴の程度による重症度分類については様々なものが提唱されており、またその分類基準となる聴力レベルも報告者によってまちまちであるため注意が必要である。一般的には、0dB は正常者の聴力の平均値であり（数字が大きくなるほど重い難聴を表す）通常は 20dB までを正常として扱う。

聴力検査は周波数毎に行うので、代表値として平均値を用いる場合がある。一般的に良く用いられているのは 4 分法平均聴力で、これは  $\{(500\text{Hz の聴力}) + (1000\text{Hz の聴力}) \times 2 + (2000\text{Hz の聴力})\} \div 4$  から計算される。聴力レベルによる重症度分類では、しばしば軽度難聴 (40dB まで)、中等度難聴 (40 ~ 70dB)、高度難聴 (70dB-) と分類され、特に 90dB 以上の難聴を重度難聴と呼ぶ事もある。さらに聴力検査の検査限界を越す最も重度の難聴を最重度難聴 (profound deafness) と呼ぶ場合もある。

行政による基準では、身体障害の等級として 6 級（両耳 70dB 以上、ないしは片耳 50dB 以上および片耳 90dB 以上）、4 級（両耳 80dB 以上、ないしは語音明瞭度が 50% 未満）、3 級（両耳 90dB 以上）、2 級（両耳 100dB 以上）に分類される。基本的には 6 級と 4 級には高度難聴用補聴器が、また 3 級と 2 級には重度難聴用補聴器が交付される。

また、聴力障害に起因するハンディキャップは、片耳の聴力が良好であればかなり改善される。このため、両側難聴と一側難聴では、患者の QOL に与えるインパクトが全く異なる。

### (6) 社会的分類

英語圏での表記ではしばしば大文字を用いた Deaf とは聾文化に関わる表記を意味し、小文字の deaf とは区別して表現される。日本語では同様の使い分けはあまり一般的ではないが、しばしば「聾」ないしは「ろう」という表記は聾文化との関わりを表現し、「難聴」ないしは「聴覚障害」とは異なる社会的意味を示す場合がある。

## 4 治療方針

前項の臨床的特徴のところでも述べたように、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、難聴患者全体と比較して難聴の程度が有意に軽度であることが明らかとなってきた。また、優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者のうち、72% が軽度～中等度難聴に該当するため大部分の患者に対する治療法としての第一選択肢は補聴器であり、補聴器での効果が不十分である場合には人工内耳の適応となる。研究班の調査によると優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者に占める人工内耳装用者の割合は 377 名中 17 名 (4.5%) であり、難聴患者全体と比較した場合に、人工内耳の適応となる高度難聴患者の割合が少ないことから、人工内耳の適応となるような重度難聴例が少ないことが示唆される。

また、症候群性の難聴では、外耳道閉鎖症、耳小骨奇形、アブミ骨固着症等が伝音難聴の原因となり、聴力検査上では正常な骨導聴力にも関わらず、気導聴力の低下を認める場合があり、鼓室形成術やアブミ骨手術の適応となる場合がある。

## 4-1 補聴器

難聴は患者の社会・心理学的側面に影響を与える事によって著しいQOLの低下を引き起こす。すなわち、難聴により日常生活上でのコミュニケーションが阻害され、社会的阻外感や家庭での孤独感を引き起こすだけでなく、就業上の不利益をもたらすことによって経済的な不利益ももたらす。また小児例では、聴覚障害の存在が、言語発達や学習に広く影響を与える。補聴器は、福祉の観点からは補装具に分類される医療機器であり、「身体の欠損又は損なわれた身体機能を補完、代替するもの」とされる。すなわち、根本的な治療を提供する手段とはなり得ないが、音声によるコミュニケーションを補完し、患者のQOLを向上するために有効な治療手段の一つである。

### (1) 補聴器の適応と適合

補聴器の適応は平均聴力レベルから判断されることが多く、良聴耳の平均聴力レベルが40dBを超える場合に検討される<sup>1)</sup>。ただし、実際には生活環境や、患者の語音明瞭度を考慮して個別の状態に配慮しながら判断される。特に小児の場合には、両耳の補聴器装用が一般に推奨される。平均聴力レベルが90dB以上になると補聴器のみで音声による会話を行う事が困難となることが多く、手話や口話、筆談などを併用したり、人工内耳手術の適応を検討したりする必要がある。

補聴器の処方には、1)型(外観)、2)増幅方式、3)最大出力制限、4)雑音抑制、5)指向性、6)ハウリングコントロールなどの因子を勘案しながら行う。適切な補聴器適合を行った上で、1)語音明瞭度、2)補聴閾値、3)雑音負荷時語音明瞭度、4)質問紙等を用いて調整の結果が確認される(補聴器適合検査の指針)。

### (2) 成人・高齢者における補聴器装用

常染色体優性遺伝性難聴における特異的な補聴器装用の効果を検討した報告は症例報告レベルに留まる。一般的な難聴において、成人における補聴器の健康関連QOLに与える影響に関するメタ解析(Chisolm et al 2007)では、個体内比較では小から中等度のインパクトが見

られるとし、補聴器によって心理的、社会的、情緒的な利益があるとしている<sup>2)</sup>。多くの常染色体優性遺伝性難聴に伴う内耳性難聴は、通常の難聴と同等かそれ以上の補聴閾値を持つ事が想定されるため、常染色体優性遺伝性難聴のQOL改善に補聴器が有効であることは十分推定出来る。

### (3) 小児における補聴器装用

小児例においても、常染色体優性遺伝性難聴だけを対象とした補聴器装用の効果に関する報告は症例レベルでの報告に留まる。常染色体優性遺伝性難聴でしばしば見られる様な軽度～中等度難聴における補聴器の効果について、Kiese-Himmelらは、1994年から補聴器装用を行ったコホート研究を行い、70dBまでの難聴がある11名のうち5名で、表出語彙が聴児のレベルに追いついている事を報告している<sup>3)</sup>。同じ様なコホート研究において難聴児全体では著しい言語発達の低下が見られることが報告されているが<sup>4)</sup>、中等度までの難聴児では、言語発達の遅れを予防することを目的とした介入手段として、補聴器装用は有効であると言える。

## 参考文献

1. 小寺一興：A-1 補聴器の適応 補聴器フィッティングの考え方（改訂第3版）2-3 診断と治療社（東京）2010
2. Chisolm TH, Johnson CE, Danhauer JL, Portz LJ, Abrams HB, Lesner S, McCarthy PA, Newman CW.: A systematic review of health-related quality of life and hearing aids: final report of the American Academy of Audiology Task Force On the Health-Related Quality of Life Benefits of Amplification in Adults. J Am Acad Audiol. 2007; 18: 151-183
3. Kiese-Himmel C, Reeh M. : Assessment of expressive vocabulary outcomes in hearing-impaired children with hearing aids: do bilaterally hearing-impaired children catch up? J Laryngol Otol. 2006 120:619-626.
4. Wake M, Hughes EK, Poulakis Z, Collins C, Rickards FW. : Outcomes of children with mild-profound congenital hearing loss at 7 to 8 years: a population study. Ear Hear. 2004 Feb;25(1):1-8.

## 4 - 2 人工内耳

### (1) 優性遺伝難聴の全般的特徴

優性遺伝難聴は言語習得後に発症し、進行性に徐々に増悪するものが多い<sup>1)</sup>。難聴は感音難聴で高音漸傾型が多いが、水平型あるいは皿形などを呈する場合もある。個々の難聴病態については本ガイドラインの各遺伝子変異の項目で詳述するが、典型的経過としては、生後、音声言語を習得し、年長小児期あるいは成人してから難聴の進行によって補聴器を装用し、さらに聴力が低下した場合には人工内耳の適応となる。ただし、中には *GJB2/6*、*TECTA*、*WFS1* などの変異のように言語習得前に難聴の明らかな例もある。

### (2) 本邦における現行の人工内耳適応基準

一般に、難聴の聴覚補償の基本は補聴器による入力音の増幅であり、補聴器の効果が不十分になれば人工内耳装用に移行する。現在、本邦の人工内耳適応基準は日本耳鼻咽喉科学会で下記のように定められている。小児、成人ともに適応聴力レベルは 90dB 以上と規定されているが、難聴の病因については髄膜炎による失聴に対して早期手術を認めている以外に特別な記載はない。

#### 【小児人工内耳適応基準】

（日本耳鼻咽喉科学会：2006年 <http://www.jibika.or.jp/admission/kijyun.html>）

本適応基準では、言語習得期前および言語習得期の聴覚障害児を対象とする。

#### 1. 人工内耳適応条件

小児の人工内耳では、手術前から術後の療育に至るまで、家族および医療施設内外の専門職種との一貫した協力体制がとれていることを前提条件とする。

##### 1. 医療機関における必要事項

- A) 乳幼児の聴覚障害について熟知し、その聴力検査、補聴器適合について熟練していること。



- B) 地域における療育の状況、特にコミュニケーション指導法などについて把握していること。
- C) 言語発達全般および難聴との鑑別に必要な他疾患に関する知識を有していること。
- 2. 療育機関に関する必要事項
  - 聴覚を主体として療育を行う機関との連携が確保されていること。
- 3. 家族からの支援
  - 幼児期からの人工内耳の装用には長期にわたる支援が必要であり、継続的な家族の協力が見込まれること。
- 4. 適応に関する見解
  - IIに示す医学的条件を満たし、人工内耳実施の判断について当事者(家族および本人)、医師、療育担当者の意見が一致していること。

## II, 医学的条件

- 1. 手術年齢
  - A) 適応年齢は原則1歳6カ月以上とする。年齢の上限は定めず、上記適応条件を満たした上で、症例によって適切な手術時期を決定する。
  - B) 髄膜炎後蝸牛閉塞など、1歳6カ月未満での手術を要する場合がある。
  - C) 言語習得期以後の失聴例では、補聴器の効果が十分でない高度難聴であることが確認された後には、獲得した言語を保持し失わないために早期に人工内耳を検討することが望ましい。
- 2. 聴力、補聴効果と療育
  - A) 種々の聴力検査を用いても両耳とも平均聴力レベル90dB以上である場合。
  - B) 少なくとも6カ月以上にわたる最適な補聴と療育によっても両耳とも平均補聴レベルが話声レベルを超えず、補聴器のみでは音声言語の獲得が不十分と予想される場合。
- 3. 禁忌
  - 中耳炎などの感染症の活動期
- 4. 慎重な適応判断が必要なもの
  - A) 画像診断で蝸牛に人工内耳が挿入できる部位が確認できない場合。
  - B) 反復性の急性中耳炎が存在する場合。
  - C) 制御困難な髄液の噴出が見込まれる場合など、高度な内耳奇形を伴う場合。
  - D) 重複障害および中枢性聴覚障害では慎重な判断が求められ、人工内耳による聴覚補償が有効であるとする予測がなければならない。

### 【成人人工内耳適応基準】

(日本耳鼻咽喉科学会：1998年)

- 1. 年齢
  - 18歳以上とする。
- 2. 聴力および補聴器の装用効果
  - 純音聴力は原則として両側とも90デシベル以上の高度難聴者で、かつ補聴器の装用効果の少ないもの。補聴器の装用効果の判定にあたっては、通常的人工内耳装用者の語音弁別成績を参考にして慎重に判定することが望ましい(具体的には子音弁別テ

スト、57語表の単音節検査、単語や文章復唱テストなどの成績を参考にする)。

### 3. 禁忌

画像(CT・MRI)で蝸牛に人工内耳が挿入できるスペースが確認できない場合。ただし奇形や骨化は必ずしも禁忌とはならない。そのほか、活動性の中耳炎、重度の精神障害、聴覚中枢の障害、その他重篤な合併症など。

### 4. 本人の意欲と周囲の支援態勢

本人および家族の意欲と理解が必要。

### 付記

1. プロモントリー・テストの成績は参考資料にとどめる。
2. 先天聾の成人例は、言語理解の面での効果が乏しく、非使用者となる可能性があることを十分理解させておく必要がある。また、本人の人工内耳装用に対する十分な意欲があることが必要。

## (3) 優性遺伝難聴における人工内耳適応の留意点

### A) 難聴の原因となる障害部位

人工内耳は蝸牛有毛細胞を経由せずに蝸牛神経(ラセン神経節)を直接電気刺激して音感を得るものであり、蝸牛神経の状態はその効果を大きく左右する<sup>2)</sup>。遺伝子変異による難聴でラセン神経節細胞と蝸牛神経に影響するものでは人工内耳装用効果が一般的な成績を下回る可能性があり、一方、病変が内耳の有毛細胞や支持細胞、血管条などに限局し、ラセン神経節細胞の障害を伴わない遺伝子変異では人工内耳で高い効果が期待される。個々の変異について、障害部位、程度とその影響を確認することは患児家族へ適切な説明と同意に重要である。例えば、*COCH* 遺伝子変異はラセン神経節細胞の樹状突起の異常をきたすことが知られているが、人工内耳の装用効果は一般的な人工内耳装用成績と同等であることが報告されている<sup>3)</sup>。

### B) 難聴の発症時期と経時的推移

聴力は生後も発達によって変化する可能性があり、例えば新生児に高かった聴性脳幹反応閾値が1歳を過ぎて正常範囲に入る事例も稀ではない。この様に新生児、乳幼児の聴力は変動する可能性があり、人工内耳適応判断における不確定要素となる。難聴の原因遺伝子変異が分かると、それに対応する一般的な聴力とその後の推移についての情報が得られるため、より正確な適応判断ができる。また、上述のように優性遺伝難聴の多くは言語習得後に発症し(あるいは生下時から存在した難聴が進行して明らかになり)、その後徐々に進行する。各変異の表現型の自然経過に関する報告から、難聴の平均的進行速度が分かるので、現在の聴力から将来の人工内耳の必要性や、その時期の概略を予測するのに役立つ。

### C) 併存する障害

人工内耳の効果は併存する障害によっても左右され、精神遅滞や広汎性発達障害などの影響は大きい。難聴を伴い優性遺伝形式をとる遺伝子変異のうち、例えば *WFS1* 遺伝子変異による Wolfram 症候群は糖尿病、視神経萎縮、難聴、内分泌異常、進行性の神経障害など極めて多彩な異常があり、精神遅滞を伴うことが報告されている<sup>4)</sup>。しかし、難聴は

中等度のものが多く、人工内耳を要する程の重度難聴例の報告は渉猟した範囲で見られていない。一方、症候群性の優性遺伝難聴の中で頻度が高いものに Waardenburg 症候群があり、*PAX2*、*MITF*、*WS2B/C*、*SNAI2*、*EDNRB*、*EDN3*、*SOX10* などの異なる遺伝子変異に由来する。様々な程度の感音難聴、前髪の前髪、虹彩異色症、眼角離開をはじめ特徴的で多彩な異常を伴うが、精神遅滞は伴わない。

#### (4) 結語

優性遺伝難聴症例における人工内耳の適応とその結果についてはまだ断片的な報告しか見られず、個々の遺伝子変異について確固とした指針を示すには、さらに多数の症例における長期的結果の蓄積を要する。

#### 参考文献

1. Smith RJH, Shearer AE, Hildebrand MS, Camp GV: Deafness and hereditary hearing loss overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 1999 Feb 14 [updated 2012 Jan 5]
2. Buchman CA, Teagle HF, Roush PA, Park LR, Hatch D, Woodard J, Zdanski C, Adunka OF: Cochlear implantation in children with labyrinthine anomalies and cochlear nerve deficiency: implications for auditory brainstem implantation. *Laryngoscope* 2011;121:1979-88
3. Vermeire K, Brokx JP, Wuyts FL, Cochet E, Hofkens A, De Bodt M, Van de Heyning PH: Good speech recognition and quality-of-life scores after cochlear implantation in patients with DFNA9. *Otol Neurotol* 2006;27:44-9
4. Tranebjaerg L, Barrett T, Rendtorff ND: WFS1-Related Disorders. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2009 Feb 24 [updated 2009 Jun 02].

## 4 - 3 手術 (アブミ骨手術、耳瘻孔摘出術)

### (1) アブミ骨手術

先天性アブミ骨固着症には外耳～鼓膜が正常なものから、耳介、外耳道、顎・顔面奇形などの外表奇形を伴うものまで多彩な臨床所見を呈する。このうち外耳道～鼓膜が正常形態を有する伝音～混合難聴例では純粋に聴力改善が治療の目的となる。以前は学校検診で学童期になって発見されることが多かったが、近年では新生児聴覚スクリーニングの普及により早期発見される例も増加しつつある。また、乳幼児期の滲出性中耳炎治療の過程で、中耳炎経過後も伝音難聴が持続することから、本症の診断に至る例も稀ではない。アブミ骨固着に鼓室内貯留液が加わることで難聴がより高度となり、言語発達に深刻な影響を及ぼしている場合があるので注意が必要である。単純なアブミ骨固着症であれば聴力の改善度は著しく、正常の術後聴力を獲得出来る可能性が高いし、補聴器装用中の混合難聴例でも、アブミ骨手術による気骨導差の縮小が装用効果改善に果たす役割は大きい。アブミ骨

手術が耳硬化症の手術治療として我が国でも定着した技術となった現在、同じ技術で対応できる先天性アブミ骨固着症への積極的な外科的聴覚管理が期待される。

### 1. アブミ骨固着症の診断

純音聴力検査、音叉検査で気骨導差の存在が確認されたら、聴力像、ティンパノグラム、アブミ骨筋反射から離断型か固着型かのおおよその判断をしておく。形態的診断としてはCTが不可欠である。高速ラセンCTによりアブミ骨形態の評価が可能となったが、固着の診断は困難であり、最終的には鼓室開放時に確認する。むしろCTの価値は、中耳含気腔の発育程度や形態、顔面神経の走行、内耳奇形の術前評価にある。耳管、鼓室の著しい形態異常や蝸牛窓閉鎖がある場合には、鼓室内の解剖学的指標がないため伝音再建が困難なことが予想される。小児例で広範な軟部陰影を認める場合は、貯留液、粘膜肥厚、間葉組織の遺残等が示唆されるため、1～数年後に含気化を確認した上で手術を行うべきである。ただ、耳小骨周囲の限局性軟部陰影は先天性真珠腫の合併を念頭に置いて、真珠腫摘出の点から手術適応が考慮される。また内耳奇形を伴う例に対するアブミ骨手術は、手術による骨導低下やgusher(髄液の噴出)の危険性を踏まえた慎重な判断が要求される。とくに内耳道底の欠損はアブミ骨底開窓時のgusher危険因子として見逃してはならない所見である。

### 2. アブミ骨手術の分類

#### 1) アブミ骨開窓術

アブミ骨固着に対する基本的な術式で、固着した底板の中央に開けた小孔にアブミ骨プロテーゼを挿入する術式である。キヌタ骨長脚が利用できればテフロンピストンを使用するが、長脚欠損が高度であったり、固着のためキヌタ骨を摘出する必要がある例ではツチ骨装着用のテフロンワイヤーピストンを用いている。底板が厚い奇形アブミ骨の開窓にはマイクロドリルの使用が便利で、ピストンの径より0.1～0.2mm大きなダイヤモンドバーを用いるとよい。アブミ骨上部構造がある場合には骨折させて摘出するが、底板開窓を先行させることができればfloating footplateが予防できる。脚が太い場合には、ディスクパーやKTPレーザーを用いて脚に切断面をつけることで、意図しないアブミ骨摘出が避けられる。

#### 2) アブミ骨摘出術

奇形アブミ骨の固着の場合は底板開窓が困難な例が少なくない。閉鎖孔の形成不全、ピストン運動のみが制限された不完全固着、露出した顔面神経が前庭窓に被さる例などである。アブミ骨全体が一塊としてはずれる場合と、一旦脚で骨折させた後に底板を部分的に摘出する場合がある。前庭窓を結合織片で覆えば、T型人工耳小骨で鼓膜と直接連結させることもできる。

#### 3) アブミ骨可動術

固着が軽い例では上部構造の操作中に可動性が獲得される場合がある。年少児や内耳奇形を伴う例ではそれ以上の侵襲を避け、可動術に留める場合がある。しかし、本術式で長期的な聴力改善が得られるか、十分な検討はなされていない。

## 4) 前庭窓開窓術

アブミ骨底板がなく岬角と一続きの骨壁となっている場合には、前庭開窓が必要である。キヌタ骨や顔面神経の位置異常が軽ければ開窓部の同定は容易であるが、信頼できる指標が蝸牛窓のみの例もある。骨壁の厚さは症例による差が大きい、アブミ骨底板のある例より厚い場合が多い。したがって開窓部の軸を装着するピストンの方向に合わせるのが聴力改善のポイントとなる。高度の顔面神経走行異常を伴う例では開窓部の位置や大きさが制限されるので、プロテーゼの工夫を要する。

## 3. アブミ骨手術の適応年齢

気骨導差の改善が手術の目的である以上、純音聴力検査の信頼性が得られない状態では手術適応の決定は難しい。両側性か片側性か、骨導レベル、中耳腔の発育程度、急性中耳炎罹患の頻度、重複障害の有無などを総合して決定する。両側性の場合には言語発達に影響が大きいので、乳幼児期から補聴器装用を含めた聴覚管理の必要性がある。その過程で患児や家族との信頼関係が得られれば低年齢でも手術に踏み切る場合もあるが、5才未満の手術は鼓室試開に留める頻度が高くなる。離断型奇形であれば聴力改善が可能だが、固着が疑われる場合には少なくとも就学以降まで待つ方が良いと考える。特にアブミ骨手術においては術後の安静が取れる程度の患児の聞き分けが必要である。

## (2) 耳瘻孔摘出術

先天性耳瘻孔は耳介周囲に生じる先天性の瘻孔で、発生頻度の最も高い(日本では0.6~2.8%)先天異常の一つである。最近になって染色体8q11.1-q13.3を先天性耳瘻孔の遺伝子座とする報告がなされ、耳瘻孔と頸部瘻孔、難聴、腎奇形を示すBranchio-Oto-Renal syndrome(BOR症候群)や腎奇形を伴わないBranchio-Otic syndrome(BO症候群)の責任遺伝子としてEYAI遺伝子が同定されている。感染の既往がない無症候性の瘻孔が多いが、以下の場合には根治的治療として瘻孔摘出術が必要となる。耳鼻咽喉科領域のなかでも、日帰り手術や短期滞在手術として行われることが多い手術の一つである。

## 1. 手術適応

感染を繰り返す場合や瘻孔からでる分泌物の臭いや審美性の問題があれば摘出術の適応となる。化膿性炎症が高度となり、急性炎症が周囲に及んでいる場合は、抗菌薬投与と経瘻孔的な排膿処置などの保存的治療を先行させるが、耳前部の膿瘍形成が拡大する場合は、膿瘍切開が避けられない例もある。炎症が慢性化し皮膚の菲薄化、潰瘍形成、病的肉芽形成を認める例では完全な消炎は望めないことが多く、この場合は、瘻孔切除に伴って病的な皮膚をかなりの範囲で切除せざるを得ない例もある。

## 2. 手術手技

瘻管周囲に紡錘状の皮切を加える。瘻孔周囲に病的肉芽を伴う例ではこれも含めた形で大きめの紡錘状切開となる。耳前部の皮膚を大きく切除しなくてはならない例では、局所皮弁のデザインが必要である。瘻孔開口部を軽く把持して瘻管末梢に向かって剥離を進めるが、周囲組織との癒着が強い場合には耳介軟骨も含めて切除する。剥離の過程で嚢胞壁を破らないことが肝要である。瘻孔や嚢胞上皮の完全摘出を全うするために、瘻管ゾンドの使用やピオクタニン、メチレンブルーなどの瘻管内色素注入など、術者の嗜好により種々の工夫がなされているのが現状である。

## 参考文献

1. Massey BL, Hillman TA, Shelton C. Stapedectomy in congenital stapes fixation: are hearing outcomes poorer? *Otolaryngol Head Neck Surg* 134: 816-818, 2006.
2. 東野哲也、中島崇博、河野浩万、他. 遠視と指骨以上を伴う遺伝性伝音難聴. *Audiol Jpn* 45: 131-136, 2002.
3. Zou F, Peng Y, Wang X, et al: A locus for congenital preauricular fistula maps to chromosome 8q11.1-q13.3. *J Hum Genet* 48:155-158,2003
4. Matsunaga T, Okuda M, Usami S, et al: Phenotypic consequences in a Japanese family having branchio-oto-renal syndrome with a novel frameshift mutation in the gene EYA1. *Acta Oto Laryngol* 127:98-104,2007
5. Tan T, Constantinides H, Michell TE: The preauricular sinus: A review of its aetiology, clinical presentation and management. *Int J Pediatr Otolaryngol* 69:1469-1474,2005.

## 4 - 4 残存聴力活用型人工内耳

### (1) 残存聴力活用型人工内耳について

優性遺伝難聴の中には、高音障害漸傾型あるいは高音障害急墜型などの聴力像を呈する原因遺伝子変異 (*DFNA5* 遺伝子、*KCNQ4* 遺伝子など) があることが知られている。個々の難聴病態については本ガイドラインの各遺伝子変異の項目で詳述するが、高音障害漸傾型あるいは高音障害急墜型の聴力像を呈する難聴患者の場合、従来型の補聴器では十分な補聴をすることは出来ず、コミュニケーションに必要な聴力閾値までの補聴は困難な場合がほとんどであるため、現在の保険診療の範囲内に高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対する有効な治療法は無いのが現状である。

近年、ヨーロッパを中心に、低音部は音響刺激、高音部は電気刺激により聴神経を刺激する「残存聴力活用型人工内耳」が登場し治験が進められ、その結果有用性が認められヨーロッパでは臨床応用が認められている。

残存聴力活用型人工内耳に用いるインプラント (PULSAR FLEX<sup>BAS</sup>) は、人工内耳電極を蝸牛内に挿入する際に、低音部の残存聴力の障害を軽減することを目的に、電極の先端形状をより細く柔軟性に富んだ形状に変更しており、従来の人工内耳を挿入する場合と比較して低音部の残存聴力の保持 (電極挿入に伴う蝸牛内の障害の軽減) に非常に優れており<sup>1), 2)</sup>、高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対して、残存聴力を保持しながら人工内耳手術を可能にする先進的な医療機器である。また、スピーチプロセッサ (DUET2) は、最先端のマイクロコンピュータを組み込んだスピーチプロセッサであり、ひとつのマイクで拾った信号を周波数帯域に応じて音響刺激回路と電気刺激回路にそれぞれ分離し、低音部は音響刺激・高音部はインプラントを介して電氣的に聴覚刺激を行なう。

手術手技に関しては、低音部の残存聴力を維持するため、round window アプローチという新しい手術手技を用いる<sup>1), 3)</sup>。round window アプローチは、蝸牛の回転軸に沿った方向から電極を挿入することで、挿入電極による蝸牛の内部構造の破壊を軽減する手術法であり、従来の人工内耳挿入術と比較して、低音部の残存聴力の維持に優れてい

る。また、手術の安全性に関しては、電極挿入以外の部分は現在保険で承認されている通常の人工内耳手術とはほぼ同様の手法を用いるため有害事象が起こる確率は極めて低いと考えられる。

このように、残存聴力活用型人工内耳埋込により、低音部に残存聴力を有するため通常の人工内耳の適応（全周波数にわたり高度難聴）には該当しないが、補聴器での聞き取りは困難であり、従来治療法の無かった高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を示す難聴患者に対して、聴取能の改善をもたらすことが可能であり、QOLの大幅な向上に寄与することが可能であることが期待される。

実際、高音急墜あるいは漸傾型聴力像を示す難聴患者を対象にヨーロッパを中心に行われた臨床研究では<sup>3)・5)</sup>、単音節の聴取能が大幅に改善しており（正答率平均が50%以上改善）その有効性が確かめられている。

本邦では平成22年度より本技術が「残存聴力活用型人工内耳挿入術」として高度医療（第3項先進医療）に申請され、承認を受けて信州大学・虎の門病院・神戸市立医療センター中央市民病院・長崎大学・宮崎大学の5施設で実施されており、その有効性・安全性が確かめられつつある状況である<sup>6)・9)</sup>。

## （2）本邦における残存聴力活用型人工内耳の適応基準

難聴の聴覚補償の基本は補聴器による入力音の増幅であり、補聴器の効果が不十分の場合に人工内耳装用に移行する。前項のように高音障害漸傾型あるいは高音障害急墜型の聴力像を呈する難聴患者の場合、低音部の残存聴力が有るために、従来型の補聴器では十分な補聴をすることが困難なケースが多い。

本邦では残存聴力活用型人工内耳は保険での実施が承認される前の技術であるため、高度医療（第3項先進医療）での適応基準・除外基準を示す。

### （適応基準）

臨床的に高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する成人の感音難聴患者で、かつ両耳とも以下の条件のすべてを満たすものを対象とする。

- 1) 気導聴力が下記のすべてを満たす難聴患者
  - ・ 125Hz、250Hz、500Hz の純音聴力閾値が 65dB 以下
  - ・ 2000Hz の純音聴力閾値が 80dB 以上
  - ・ 4000Hz、8000Hz の純音聴力閾値が 85dB 以上

※ ただし、上記に示す周波数のうち1箇所が10dB以内の幅で外れる場合には対象とする。

- 2) 補聴器装用下において静寂下での語音弁別能が65dBで60%未満であること。

### （除外基準）

- ・ 急性進行性の難聴であるもの。
- ・ 自己免疫疾患に罹患しているもの。
- ・ 髄膜炎、耳硬化症、蝸牛内骨化による難聴であるもの。

- ・蝸牛奇形や蝸牛内構造の閉塞があるもの。
- ・中耳障害による難聴であるもの。
- ・機器を装用することが不可能な外耳奇形を伴うもの。

### (3) 難聴の発症時期と経時的推移

残存聴力活用型人工内耳挿入術では、低音部は音響刺激、高音部は人工内耳による電気刺激となるため、難聴の進行による低音部の残存聴力が失われるような場合には、音響刺激部分の使用が困難となる可能性がある。

しかしながら難聴の進行を予測するためには長期間のフォローアップが必要であるため、実際の臨床の現場で将来的な難聴の進行を予測する事は非常に困難である。しかしながら、難聴の原因遺伝子変異が明らかになることにより聴力像とその重症度の予測とともに、進行の程度についての情報が得られるので、より適切な介入を行う際の重要な情報となることが期待される<sup>10)</sup>。

例えば、*KCNQ4* 遺伝子の変異として新規に同定された c.211delC 変異では、高音急墜型の聴力像を呈するが、低音部の残存聴力に関しては長期間にわたって保持され、ほとんど進行しないことが明らかとなっており (Naito et al., submitted)、補聴器での聴取が不十分な場合には、残存聴力の適応として非常に有望であることが示唆される。一方、*COCH* 遺伝子変異による難聴では高音障害漸傾型の難聴を呈し難聴の進行により徐々に低音部の残存聴力も失われることが知られていることより、将来の進行に備えて、FLEX<sup>SOFT</sup> 電極のようなしなやかで、かつ蝸牛全長をカバー可能な人工内耳を用いるといった遺伝子情報に応じたオーダーメイド医療の開発が期待されている。

### 参考文献

1. Adunka O., Kiefer J., Unkelbach M. H., Lehnert T and Gstoettner W. Development and evaluation of an improved cochlear implant electrode design for electric acoustic stimulation. *The Laryngoscope* 2004;114:1237-1241
2. Baumgartner W D., Jappel A., Morera C., Gstoettner W., Muller J., Kiefer J., Heyning P V D., Anderson I and Nielsen S B. Outcomes in adults implanted with the FLEX soft electrode. *Acta Oto-Laryngologica* 2007;127:579-586
3. Skarzynski H., Lorens A., Piotrowska A and Anderson I. Preservation of low frequency hearing in partial deafness cochlear implantation (PDCI) using the round window surgical approach. *Acta Oto-Laryngologica*, 2007; 127: 41-48
4. Kiefer J, Pok M., Adunka O., Sturzebecher E., Baumgartner W., Schmidt M., Tillein J., Ye Q and Gstoettner W. Combined electric and acoustic stimulation of the auditory system: Results of clinical study. *Audiology and Neurotology* 2005;10:134-144
5. Gstoettner W K., Heyning P V D., O' Connor A F., Morera C., Ainz M., Vermeire K., McDonald S., Cavalle L., Helbig S., Valdecasas J G., Anderson I and Adunka O F. Electric acoustic stimulation of the auditory system: results of a multi-centre investigation. *Acta Oto-Laryngologica* 2008 1-8
6. 茂木英明、西尾信哉、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳 (EAS: electric acoustic stimulation)：術後聴取能における検討 *Otol Jpn* 21: 771-776. 2011



7. 宇佐美真一、茂木英明、宮川麻衣子、内藤武彦、西尾信哉、工 穰、岩崎聡：残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation)～手術法と聴力保存成績について～ Otol Jpn 2011 21:763-770. 2011
8. 茂木英明、西尾信哉、宮川麻衣子、工 穰、岩崎聡、宇佐美真一：残存聴力活用型人工内耳(EAS: electric acoustic stimulation)の長期装用者3症例における術後成績 Audiology Japan 54:678-685. 2012

## 4 - 5 遺埋め込み型骨導補助器：Baha

### (1) 埋め込み型骨導補聴器：Baha について

中耳疾患に対する鼓室形成術の進歩により、中耳聴覚機能の外科的治療は多くの患者に福音をもたらしているが、一部には様々な原因によって治療効果や術後の補聴効果が十分に得られない患者が存在している。常染色体優性遺伝形式をとる症候群性の難聴を伴う疾患には中耳内耳奇形を伴う伝音・混合性難聴を呈するものがあり、従来の手術療法や気導補聴器の装着では効果が不十分なケースも少なくない。これまでこのような症例に対しては、良好な骨導聴力を生かした接触式骨導補聴器装用を行ってきたが、メガネ式・カチューシャ式・ヘアバンド式など限られた形状による審美性の問題、側頭部皮膚圧迫による接触痛や高周波数帯域の音質低下などの問題などがあった。

埋め込み型骨導補聴器：Baha は、耳介後部にチタンインプラントを埋め込み外部に骨導補聴器を装着する半埋め込み型の骨導補聴器であり、海外では外耳道閉鎖症、外耳・中耳疾患などの伝音・混合性難聴および片側聾に対して有効性が認められ、既に約 100,000 人に埋め込み手術が施行されている。国内では 2001 年に最初の埋め込み手術が施行され、2006 年 12 月～2009 年 3 月の臨床治験を経て 2011 年 3 月に薬事法の承認を得ている。(下記参照。ただし現時点で片側聾は適応外)

Baha は装用継続率が高く、その主な理由は良好な音質と快適な装用感にある。Baha の適応・性能を十分に理解し、適切な患者選択および手術がなされれば、優れた治療オプションの一つとなると考えられる。世界では装用者が急激に増加しており、今後健康保険診療の適応となれば日本でも装用者の増加が予想される。

また手術は比較的容易であり、海外では外来手術によって行われている症例も多い。臨床治験では FAST surgery と呼ばれる専用アルマトームを用いた皮弁作製による埋め込み法によって行われたが、近年は皮弁を作製しない Linear incision 法も行われるようになり皮弁のトラブルが減少してきた。一方でインプラントが貫通して脳膿瘍を形成するなどの合併症も報告されており、術後の眼鏡や帽子、ヘルメット等の装用困難を防ぐためにも、CT による術前の詳細な埋め込み部位検討が必要と思われる。

### (2) 本邦における埋め込み型骨導補聴器 :Baha の適応基準

前述したように、臨床治験を経て 2011 年 3 月に薬事法の承認を得た適応疾患は以下のようになっている。

#### 【使用目的、効能又は効果】

本品は、振動を骨に直接伝える骨固定型の骨導補聴器であり、環境音、語音の聴き取り能力の改善のため、既存治療では改善が見込めない両側の聴覚障害症例であり、少なくとも一側の骨導閾値が正常ないしは軽度障害である症例（外耳道閉鎖症および外耳・中耳疾患）に対して使用する。

#### 【選択基準注釈】

1. 適応対象年齢は原則 18 歳以上、ただし、両側性外耳道閉鎖症のみ本人のアセント（本品の必要性及びリスク、並びにメンテナンスの重要性を理解し同意）及び保護者の同意が得られた概ね 15 歳以上の患者については、その臨床的必要性を考慮して使用を決定する。
2. 少なくとも一側の平均の骨導聴力レベルが 45dBHL (0.5,1,2,4kHz) 以内の症例
3. 聴力改善を目的に施行される治療法として、鼓室形成術、気導補聴器、従来の骨導補聴器などについて説明し、本人が選択すべき治療法を十分に判断する時間的余裕をおいた上で最終的な決定を行う。
4. 気導補聴器が治療の選択肢となり、その使用経験がない場合は、まずその装用を薦めフィッティングなど可能な限りの援助を行う。
5. 本骨固定型補聴器使用には手術が必要であることから、本人に対して手術の危険性、合併症、後遺症の可能性を十分に説明し、了解の上で慎重に適応を決定する。
6. 本人に対してメンテナンスの重要性(Baha の接合子と皮膚の接触面の衛生状態を良好な状態に維持しなければならないこと)を十分に説明し、本人が了解し、実行できることを確認の上で最終的な決定を行う。

#### 文献

1. Tjellstrom A, Granstrom G. : Long-term follow-up with the bone-anchored hearing aid: a review of the first 100 patients between 1977 and 1985. Ear Nose Throat J. 73:112-4, 1994.
2. 岩崎 聡、特集 聴力改善手術、6. 人工中耳、2) BAHA、耳喉頭頸 77: 149-160, 2005.
3. Takumi Y, Suzuki N, Moteki H, Kobayashi K, Usami S. Pre-Baha operation three dimensional computed tomography with markers for determining optimal implant site. Laryngoscope 118 : 1824-1826, 2008
4. 福島邦博、假谷 伸、長安吏江ら、先天性外耳道閉鎖症例における埋め込み型骨導補聴器（Bone-Anchored Hearing Aid : BAHA）の有効性に関する検討 114: 761-767. 2011
5. 野口佳裕、高橋正時、喜多村健 埋め込み型骨導補聴器の聴覚成績と術中、術後合併症の検討 114: 607-614. 2011

## 5 専門家による支援

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療に関しては、遺伝学的検査が確定診断のためのツールとして必要不可欠である。このように診断のために遺伝学的検査を実施することより、通常の難聴に対する診療の他に、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査(遺伝子診断)などが必要となりつつある。しかしながら、遺伝学的検査や遺伝カウンセリングには、検査手法の有効性や限界、遺伝子変異の結果に関する解釈などに専門的な知識を有することより、現状では専門家による支援を受けて実施することが望ましい。ここでは、専門会による支援のうち遺伝カウンセリングとオーファンネットを取り上げて解説する。

遺伝カウンセリングは遺伝学的検査・診断に際して適切な時期に実施するものであるが、患者に対する情報提供にとどまらず、患者・被検者が自律的選択をできるように心理的支援や社会的支援まで必要である。従って、実際に遺伝カウンセリングを行う際には、難聴に対する診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した専門家が連携して実施するチーム医療としてあたることが望ましい。遺伝カウンセリングの専門家としては、臨床遺伝専門医制度(<http://jbmg.org/>)および認定遺伝カウンセラー制度(<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>)の2つの制度により認定された臨床遺伝専門医あるいは認定遺伝カウンセラーがいる。

また、オーファンネットは希少疾患の遺伝子診断技術の普及・開発・維持を目的に総説されたNPO法人であり、検査を依頼する医療機関と遺伝学的検査を実施する研究機関のあいだのコーディネートを行っている。

### 5-1 遺伝カウンセリング

野生型遺伝子と変異型遺伝子がヘテロで存在するとき、それぞれに由来する性質の異なる遺伝子産物が1:1で出現する。変異遺伝子産物が機能を発現して難聴を発症した場合が優性遺伝形式とされる。一方、変異遺伝子産物が機能を発揮しない場合、表現型は野生型となり、この場合は劣性遺伝となる。何世代かにわたって難聴が認められる家系では、常染色体優性遺伝形式の難聴が考慮されるが、実際の診断は3世代にわたる優性形質の伝達をもって診断が下される。

#### (1) 優性遺伝形式をとる難聴の特徴

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合通常、両親のどちらかが難聴である。さらに祖父母のいずれかに難聴があれば確実である。日本人難聴患者に占める頻度は報告によってばらつきがあるが、おおよそ10~20%である。優性遺伝形式をとる難聴患者377例の調査研究<sup>1)</sup>では、難聴発見時の平均年齢は24.1歳であり、6歳以降に難聴が発見された例が64%であったことから、後天発症と考えられる例が多い。また、難聴の程度も4分法の平均聴力は58.2dBであり、難聴患者全体の平均65.2dBよりも有意に軽い。進行性は57%に認められることも特徴である。

見かけ上、優性遺伝形式をとるようにみえる偽優性の家系が含まれていることがある。*GJB2* 遺伝子変異は保因者頻度が約2%と高いため、難聴患者と保因者の婚姻などにより、子どもの50%に難聴が伝わるので、一見優性遺伝形式にみえる場合がある。また、ミトコンドリア1555>G変異、3243A>G変異による難聴は母系遺伝形式をとるため、家系図だけでは

優性遺伝形式をとる難聴と区別が困難な例もあり遺伝学的診断が必要である。

ちなみに優性遺伝形式をとる難聴患者 377 例の調査研究<sup>1)</sup>では *GJB2* 遺伝子変異が 17 例、ミトコンドリア 1555A>G 変異が 21 例、3243A>G 変異が 7 例に認められたことから、家系図で判断される例の約 1 割程度に偽優性の例が存在すると推測される。

## (2) 日本人に報告された常染色体優性遺伝難聴原因遺伝子とその特徴

非症候群性の優性遺伝形式をとる難聴疾患では、聴力パターン、臨床経過、めまいの有無などから以下のように原因遺伝子の推測がある程度可能な場合がある(詳細は各論を参照)。

*WFS1* 遺伝子: 低音障害型の進行性感音難聴

*KCNQ4* 遺伝子: 若年発症の進行性難聴

*COCH* 遺伝子: 成人後発症、回転性めまい+進行性難聴

*CRYM* 遺伝子: 小児期発症、非進行性

*MYO7A* 遺伝子: 20 代発症、進行性、時に前庭機能低下

*TECTA* 遺伝子: 中～高音域感音難聴(皿形のオーディオグラム)

ただし、*MYO7A*、*GJB2*、*TECTA* 遺伝子などは、同一遺伝子が優性遺伝形式と劣性遺伝形式の両者の原因となりえることが報告されている<sup>2)</sup>ので注意が必要である。

## (3) 優性遺伝形式をとる難聴に関する遺伝カウンセリングの留意点

遺伝カウンセリングを行う際に特に留意しなければならないのが、遺伝子に関わる疾患(遺伝病)を正しく理解し、患者への診療とその家族への支援を行う事である。カウンセリングを行う医師カウンセラーには、正しい診断を行い情報提供および疾患リスクの計算を行うだけでなく、心理的問題を明らかにする役割が求められる。以下に遺伝カウンセリングを行う際のポイントを述べる。

- ・家庭内で責任問題が根底にくる場合が多いので、責任論にならないように配慮する(自分を責めない、親を責めない)。多くの場合責任を感じている症例が多い。いいものもたくさん受け継いでいるので、冷静に考えることが重要である。
- ・親が難聴の場合、難聴を発症した子供の一番の理解者になりうる存在であること。自分がどう付き合うかを示してあげることが重要である。
- ・クライアントの希望、不安、理解度、家庭環境などに応じて説明していく。
- ・出来れば配偶者にも来てもらい共通理解を図る。
- ・難聴の場合は、ほとんど完全浸透であり子どもが難聴を受け継ぐリスクは 50% である。したがって、理論的再発率をもとに遺伝カウンセリングができる。
- ・発症前遺伝子診断は慎重に行う。
- ・再発を恐れて子どもを生まない生き方を選択するケースも想定されるが、難聴に関する情報提供として、現在は補聴器・人工内耳による治療が有効な疾患であり、むやみに恐れる必要はないことを説明する。ただし、両親の生殖に関する意思決定は尊重しなければならない。
- ・優性遺伝の難聴は、①多数の遺伝子が関与している、②表現型のバリエーションが多い、③高頻度で見出される変異が極めて少ないので解析を困難にしている、というのが特徴である。従って、遺伝カウンセリングを行う場合、原因遺伝子変異が同定されない場合も多いため一般的な遺伝カウンセリングになる場合が多い。