

Meanwhile, several etiological studies suggest that at least 60% of congenital hearing loss has genetic causes. Recent advances in molecular genetics have made genetic diagnosis possible [8]. The identification of the mutation responsible for hearing loss may provide some information as to cochlear damage, and help predict the time course and manifestations of hearing loss. Genetic testing can therefore be useful in decision-making regarding cochlear implantation and other necessary treatment.

Evaluation of brain function and diagnosing accurate etiology of hearing loss may be the keys to personalizing post-cochlear implantation habilitation programs and predicting the outcomes thereof.

In this study, we used 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) to measure cortical glucose metabolism with a visual language task before cochlear implantation in profoundly deaf patients whose etiologies were identified by genetic testing.

## Material and methods

### Genetic diagnosis

Genetic screening was performed in two cases using an Invader assay to screen for 41 known hearing loss-related mutations [9] and direct sequencing for *GJB2* and *SLC26A4* mutations [10,11].

### FDG-PET scanning and image analysis

FDG-PET scanning and image analysis were performed using the method described by Fujiwara et al. [12]. During the time period between the intravenous injection of 370 MBq 18 F-FDG (the dose was adjusted according to the body weight of each subject) and the PET scanning of the brain, the patients were instructed to watch a video of the face of a speaking person reading a children's book. The video lasted for 30 min, and several still illustrations taken from the book were inserted (for a few seconds each) to help the subjects to follow the story. The subjects were video-recorded to confirm that they were watching the task video. PET images were acquired with a GE ADVANCE NXi system (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). Spatial preprocessing and statistical analysis were performed with SPM2 (Institute of Neurology, University College of London, UK) implemented in Matlab (Mathworks, MA, USA). The cortical radioactivity of each deaf patient was compared with that of a control group of normal-hearing adults by a *t* test in the basic model of SPM2. The statistical significance level was set at  $p < 0.001$  (uncorrected).

This study was approved by the Ethics Committee of Shinshu University School of Medicine and written consent was obtained from each participant.

### Control group

The control group consisted of six normal-hearing right-handed adult subjects. The average (mean  $\pm$  standard deviation) age of the normal-hearing subjects was  $27.5 \pm 3.8$  years. The pure-tone average hearing levels were within 20 dB HL for all.

### Case 1

A right-handed 22-year-old female with a *GJB2* mutation (235 delC homozygous) had hearing impairment that was noticed by her parents when she was 2 years old. She had used hearing aids ever since, but with insufficient hearing amplification. She used lip-reading and some sign language, and her speech was not intelligible to hearing people. Computed tomography (CT) findings of the middle and inner ear were normal. Her average pure-tone hearing levels were 102.5 dB for the right ear and 95 dB for the left ear (Figure 1A).

### Case 2

A right-handed 26-year-old male with an *SLC26A4* mutation (H723R homozygous) had hearing impairment that was noticed by his parents when he was 2 years old, from which time he had used hearing aids bilaterally. He did not use lip-reading or sign language during the acquisition age for language. He obtained spoken language with hearing aids but had progressive hearing loss, and sometimes suffered vertigo attacks. His pronunciation was clear, and his speech was almost completely intelligible. CT findings exhibited an enlarged vestibular aqueduct on each side. His average pure-tone hearing levels were 106.2 dB for the right ear and 100 dB for left ear (Figure 1B).

## Results

Figure 2 shows transaxial PET images of each participant's brain. The visual stimuli resulted in bilateral activation of the superior temporal gyrus, including Heschl's gyrus in case 1 with *GJB2* mutation (Figure 2A, white arrowhead). In contrast, in case 2 with *SLC26A4* mutation, the activation of the superior temporal gyrus was much lower than in case 1 (Figure 2B, white arrowhead).

Figure 3 shows supra-threshold clusters in each case. In case 1, activation higher than normal controls

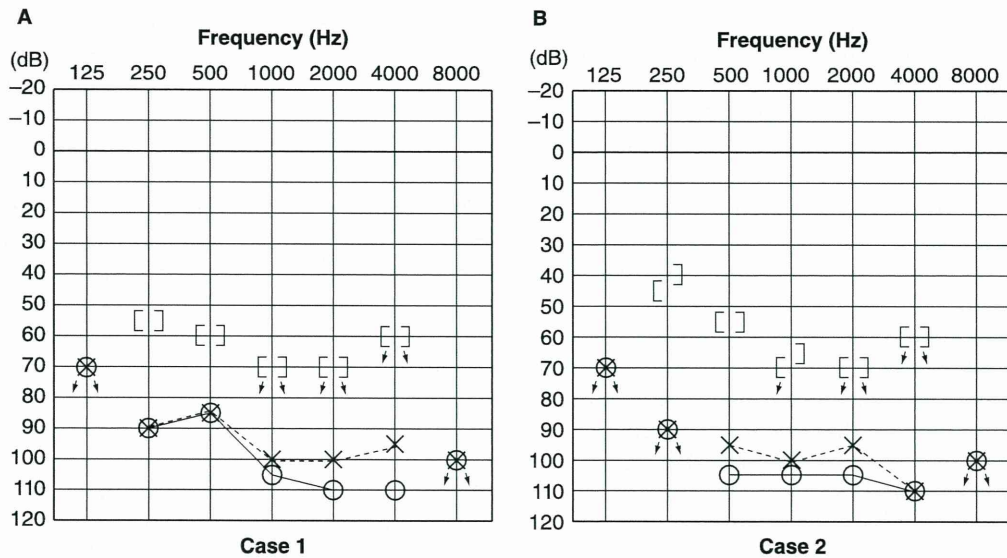


Figure 1. Pure-tone audiograms: (A) a 22-year-old female with a *G7B2* mutation; (B) a 26-year-old male with an *SLC26A4* mutation. There were no clear differences in hearing thresholds in these two cases.

was observed in the right auditory association area [BA21, BA22], and the left auditory association area [BA42] ( $p < 0.001$ ). In case 2, the right superior frontal gyrus [BA9], and the middle temporal gyrus [BA20], showed higher activation than normal controls ( $p < 0.001$ ).

**Discussion**

More than half of congenital hearing loss has been estimated to be from genetic causes, and phenotypes are affected by genetic mutations. There have been no

reports of the influence of phenotype on brain function associated with hearing. This is the first report on evaluation of cortical processing of language in patients with genetic mutations as a main etiology of hearing loss. The auditory association area was activated bilaterally in case 1 (*G7B2* mutation), but not activated in case 2 (*SLC26A4* mutation). A previous study indicated that the temporal lobe is activated during speech-reading in normal subjects [13] and another study found that the temporal lobe is not activated when reading fluent speech from a talking face [14]. For the present study we used a

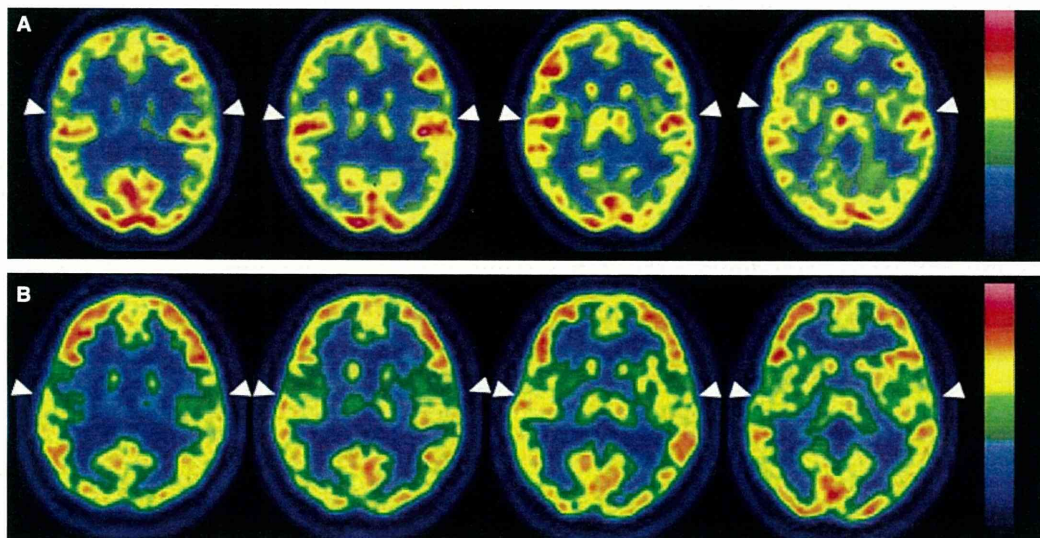


Figure 2. Transaxial PET images of each participant’s brain: activation (arrowheads) of the superior temporal gyrus with visual language stimuli in each case. (A) Case 1 (*G7B2* mutation). The superior temporal gyri were strongly activated bilaterally. (B) Case 2 (*SLC26A4* mutation). The superior temporal gyri exhibited less activation than in case 1.



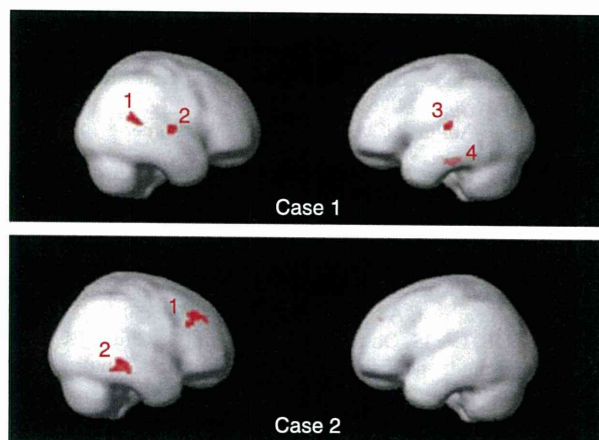


Figure 3. Cortical activation by language-related visual stimuli in the two profoundly deafened cases. Case 1 (*GJB2* mutation) showed significant activation in the right middle temporal gyrus [BA21] (1), superior temporal gyrus [BA22] (2), and left superior temporal gyrus [BA42] (3), and left cerebellum (4), while case 2 (*SLC26A4* mutation) exhibited significant activation in the right superior frontal gyrus [BA9] (1), and middle temporal gyrus [BA20] (2) (SPM2,  $p < 0.001$ , uncorrected).

fluent speech-reading task, similar to that described by Hall et al. [14]. Fujiwara et al. in a FDG-PET study using the same methods and task as the present study, showed that subjects with better spoken language skills had less temporal lobe activation [12].

To summarize these reports, the patients with hearing aids with better spoken language skills have less temporal lobe activation with a visual language task. Otherwise, Nishimura et al. [15] reported a sign language activation of the bilateral auditory association areas in a congenitally deafened subject. However, detailed clinical data for the subject – including his hearing levels, time course of hearing loss, and the cause of deafness – were not described. The different visual language activation patterns in the auditory cortices revealed in the current two profoundly deafened subjects with different genetic etiologies and hearing loss progressions may, thus, add further knowledge of the cross-modal plasticity brought about in the superior temporal association areas by lack of hearing.

The differences in cortical processing patterns between cases 1 and 2 – who both had hearing loss of cochlear origin – may have been influenced by the differing clinical courses of hearing loss. *GJB2* is currently known to be the most prevalent gene responsible for congenital hearing loss worldwide. Patients with severe phenotypes who have *GJB2* mutations are good candidates for implantation, because their hearing loss is of cochlear origin and non-progressive [16,17]. *SLC26A4* is known as a commonly found gene and is associated with enlarged

vestibular aqueduct [11]. This phenotype includes congenital and progressive hearing loss, usually associated with vertigo [18]. In most cases hearing remains in low frequencies, enabling the understanding of spoken language with hearing aids. Cochlear implantation has resulted in remarkable improvements in auditory skills and speech perception for patients with profound hearing loss associated with *SLC26A4* mutations as well as *GJB2*.

Comparing case 1 (*GJB2* mutation) with case 2 (*SLC26A4* mutation), the crucial importance of the use of hearing aids during childhood up to age 6 years for acquisition of better hearing is evident. In case 1, even though she was able to hear sound with the use of hearing aids, she was unable to recognize enough speech language due to insufficient hearing amplification during the critical periods in her childhood. She therefore used lip-reading and some sign language in addition to hearing aids. Increased metabolism was observed by FDG-PET in the auditory association area, where no significant activation was found in the normal-hearing controls. In contrast, in case 2, a 26-year-old patient with an *SLC26A4* mutation, there was no significant activation in the corresponding area. He obtained rather hearing ability and spoken language by hearing aids with residual hearing at lower frequencies during his childhood. His hearing was supposed to be better than case 1, because 1) he did not use lip-reading or sign language during the acquisition age for language from anamnestic evaluation; 2) his pronunciation was clear, indicating better hearing (at least 40–50 dB) during the acquisition age for language; 3) from an etiological point of view, patients with *SLC26A4* mutation usually have mild to moderate hearing loss during childhood and this shows a progressive nature [18]. He had progressive hearing loss in the natural history as a phenotype of *SLC26A4* mutation. The difference in activation patterns in the cases with *GJB2* and *SLC26A4* mutations was clearly demonstrated by statistical processing with SPM, as well as in the PET scans. These results suggest the importance of hearing during early childhood for the development of a normal cortical language network, and that reorganization had occurred in the auditory cortex of the patient with a *GJB2* mutation; i.e. processing visual aspects of language in the superior temporal gyri. This implies that cross-modal plasticity as a consequence of the lack of hearing during the critical period for spoken language acquisition in early childhood was influenced by the time course of hearing loss characterized by genetic mutations.

Previous studies have suggested that auditory areas presented high accumulation of FDG with deafness of early onset, and plastic changes in auditory cortices

were strongly affected by the duration of auditory deprivation [1,5,6,19,20]. Since low activation of the auditory cortices with visual stimuli suggests the subject's lesser dependence on visual communication methods and substantial residual plasticity in his auditory cortices, case 2 with an *SLC26A4* mutation may be determined to be an appropriate candidate for cochlear implantation.

Accurate diagnosis of hearing loss and early cochlear implantation are important for successful spoken language development. The approach using PET could help those involved in the habilitation and education of prelingually deafened children to decide upon the suitable mode of communication for each individual.

Both of the patients received cochlear implantation after PET examination. Further follow-up of these cases may indicate that efficacy of the combination of genetic diagnosis and functional brain imaging helps to predict long-term outcomes of cochlear implantation. Examination of more cases is necessary to define the relationship of the varying cortical activation patterns with each genetic mutation.

### Acknowledgments

We thank A.C. Apple-Mathews for help in preparing the manuscript. We also thank Masanori Sakaguchi MD and radiologic technologists, Kouichi Anraku and Hiroyuki Fujimoto, for excellent technical assistance.

**Declaration of interest:** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

### References

- [1] Okazawa H, Naito Y, Yonekura Y, Sadato N, Hirano S, Nishizawa S, et al. Cochlear implant efficiency in pre- and postlingually deaf subjects. A study with H2(15)O and PET. *Brain* 1996;119:1297–306.
- [2] Naito Y, Hirano S, Honjo I, Okazawa H, Ishizu K, Takahashi H, et al. Sound-induced activation of auditory cortices in cochlear implant users with post- and prelingual deafness demonstrated by positron emission tomography. *Acta Otolaryngol* 1997;117:490–6.
- [3] Naito Y, Tateya I, Fujiki N, Hirano S, Ishizu K, Nagahama Y, et al. Increased cortical activation during hearing of speech in cochlear implant users. *Hear Res* 2000;143:139–46.
- [4] Tateya I, Naito Y, Hirano S, Kojima H, Inoue M, Kaneko K, et al. Inner ear hearing loss modulates ipsilateral temporal lobe activation by monaural speech stimuli. *Neuroreport* 2003;14:763–7.
- [5] Catalán-Ahumada M, Deggouj N, De Volder A, Melin J, Michel C, Veraart C. High metabolic activity demonstrated by positron emission tomography in human auditory cortex in case of deafness of early onset. *Brain Res* 1993;623:287–92.
- [6] Deggouj N, Devolder A, Catalan M, Melin J, Michel C, Gersdorff M, et al. Positron emission tomography in deaf patients at rest. *Adv Otorhinolaryngol* 1995;50:31–7.
- [7] Lee DS, Lee JS, Oh SH, Kim SK, Kim JW, Chung JK, et al. Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature* 2001;409:149–50.
- [8] Usami S, Wagatsuma M, Fukuoka H, Suzuki H, Tsukada K, Nishio S, et al. The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 2008;128:446–54.
- [9] Abe S, Yamaguchi T, Usami S. Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using Invader Assay. *Genetic Testing* 2007;11:333–40.
- [10] Abe S, Usami S, Shinkawa H, Kelley PM, Kimberling WJ. Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese. *J Med Genet* 2000;37:41–3.
- [11] Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* 1999;104:188–92.
- [12] Fujiwara K, Naito Y, Senda M, Mori T, Manabe T, Shinohara S, et al. Brain metabolism of children with profound deafness: a visual language activation study by 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Acta Otolaryngol* 2008;128:393–7.
- [13] Calvert GA, Bullmore ET, Brammer MJ, Campbell R, Williams SC, McGuire PK, et al. Activation of auditory cortex during silent lipreading. *Science* 1997;276:593–6.
- [14] Hall DA, Fussell C, Summerfield AQ. Reading fluent speech from talking faces: typical brain networks and individual differences. *J Cogn Neurosci* 2005;17:939–53.
- [15] Nishimura H, Hashikawa K, Doi K, Iwaki T, Watanabe Y, Kusuoka H, et al. Sign language 'heard' in the auditory cortex. *Nature* 1999;397:116.
- [16] Fukushima K, Sugata K, Kasai N, Fukuda S, Nagayasu R, Toida N, et al. Better speech performance in cochlear implant patients with *GJB2*-related deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;62:151–7.
- [17] Tsukada K, Nishio S, Usami S-i. A large cohort study of *GJB2* mutations in Japanese hearing loss patients. *Clin Genet* 2010;78:464–70.
- [18] Suzuki H, Oshima A, Tsukamoto K, Abe S, Kumakawa K, Nagai K, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with *SLC26A4* mutations. *Acta Otolaryngol* 2007;127:1292–7.
- [19] Nishimura H, Doi K, Iwaki T, Hashikawa K, Oku N, Teratani T, et al. Neural plasticity detected in short- and long-term cochlear implant users using PET. *Neuroreport* 2000;11:811–15.
- [20] Giraud AL, Truy E, Frackowiak R. Imaging plasticity in cochlear implant patients. *Audiol Neurootol* 2001;6:381–93.

## 難聴の遺伝子診断

宇佐美真一

信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座

**要旨：**2008年7月に「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ことになった。先天性難聴の少なくとも50%は遺伝子の関与によるものと推測されており、現在までに数十の原因遺伝子が同定されてきている。原因遺伝子によって発症時期、進行性、前庭症状、随伴症状が異なることから、遺伝子診断は難聴の正確な診断、治療法の選択、予後の推測、合併症の予測、さらには予防や遺伝カウンセリングといったものに関して重要な情報を提供してくれるようになってきた。今後数年のうちに難聴の分類は原因遺伝子ごとに再分類されていき、難聴患者に対する個別化医療が進んでいくと思われる。それに伴い近い将来難聴の医療にとって遺伝子診断は欠かせないものになることが予想される。

### —キーワード—

難聴, めまい, 遺伝子診断

### はじめに

この10年あまりの間に難聴（とくに先天性難聴）を取り巻く環境が、「新生児聴覚スクリーニング」, 「遺伝子診断」, 「人工内耳」の発達により大きく変化した。本総説ではこのうち難聴の遺伝子診断を中心に難聴医療がどのように変わってきたかを概説する。

### なぜ難聴の遺伝子診断か

#### 先天性難聴の最も多い原因

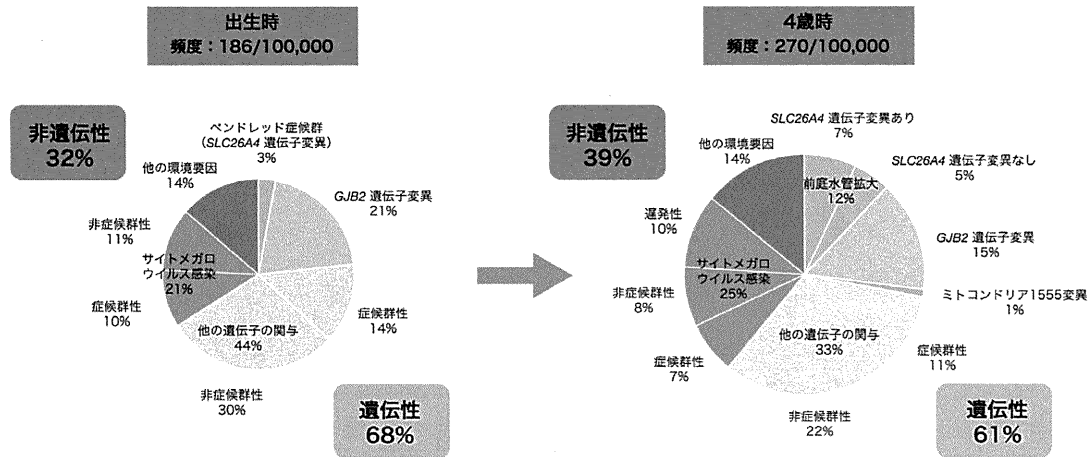
「遺伝性難聴」は診断名ではなく遺伝（遺伝子）が関与している難聴の総称である。遺伝性難聴というと家族内に複数の難聴者がいる症例を想像しがちであるが難聴の原因遺伝子が数多く同定されるのに伴い、家族歴のない孤発例でも遺伝子の関与が多いことが明らかになってきた。最近の疫学的な研究によれば60-70%は遺伝子の関与によるものであると推測されている（図1）<sup>1)</sup>。従って先天性あるいは小

児発症の難聴の原因を考える場合にまず遺伝子の関与を考えることが必要であり、原因の特定のためには遺伝学的検査が必要不可欠になってきている。近年、全国的に新生児聴覚スクリーニングが定着してきたことにより難聴児が早期に発見され、補聴器の早期装用とともに、補聴効果が十分でない重度難聴児でも人工内耳により聴覚を活用し言語発達を促すことが可能になってきた。小児難聴では早期に難聴の有無について診断がなされた後、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。また患者側でも何故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。

#### 原因の特定はなぜ必要か？

近年のヒトゲノム解析研究の発展により多くの疾患の原因遺伝子が特定されてきた。難聴も原因不明の時代が長く続いたが、難聴についても多くの原因遺伝子が同定されるようになり、もはや難聴は原因不明の疾患ではなくなってきている。改めてここで

## 小児難聴の原因と頻度 (Moton and Nance, 2006)

図1 小児期発症の難聴の原因 (Morton and Nance, 2006)<sup>1)</sup>

言及するまでもなく「難聴」は症状名であり診断名ではない。難聴の原因診断が可能になった現在、正確な診断は医療従事者側、療育関係者側、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言うまでもなく、治療や療育を考える上での出発点である。原因が異なる難聴児に対し、同じ考え、同じプログラムで治療や療育を進めて行くこと自体無理があるのは明らかで、今後は原因が異なる個々の難聴児に最適なオーダーメイドの治療、療育プログラムが組まれていくことが望ましい。従来は種々の聴覚検査 (COR, ABR/ASSR)、補聴効果、言語発達などから治療法や療育方法を決めていくのが一般的であったが、原因を明らかにした上で決定するのが論理的であることは言うまでもない。

今後数年のうちに難聴の分類は原因遺伝子ごとに再分類されていき、難聴患者に対する個別化医療が進んでいくと思われる。それに伴い近い将来難聴の医療にとって遺伝子診断は欠かせないものになることが予想される。

#### どのように原因遺伝子検索を進めるか：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、実際に

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。現在までに世界的には数十の原因遺伝子が報告されており<sup>2)</sup>、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<sup>3,4)</sup>、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。これは創始者効果によるものであることが証明されており<sup>4,5)</sup>、これらの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原因を特定するために効率的であると考えられる。インベーター法は同時に複数の遺伝子の多数の変異を同時に検出可能なスクリーニング法として注目されている。日本人先天性・小児期発症難聴患者300余名における9遺伝子42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<sup>6)</sup>。多施設共同研究としてインベーター法を用い10遺伝子47変異の有無について1次スクリーニングを実施、さらに必要に応じ直接シーケンス法を用いた2次スクリーニングを行い変異確認、新規変異検索を行った結果、難聴患者の約35% (発症年齢が6歳以下の先天性難聴患者に限ると44.3%) の検出率が得られインベーター法によるスクリーニングが臨床検査として有用であることが確認された (Usami et al., 投稿中)。



## 先進医療としての難聴の遺伝子診断

遺伝子解析研究では研究から臨床への橋渡しが重要である。遺伝子解析研究には多額の研究費を必要とするため、研究期間の終了とともに、多くの疾患で費用負担の面から遺伝子解析自体が行われなくなり、臨床に応用するという本来の最終目的の達成が困難になるという問題が生じている。

難聴に関しては、そのような問題が生じるのを避けるため、臨床応用の第一歩として2008年7月に「先天性難聴の遺伝子診断」が先進医療（第2項先進医療）として承認され臨床診療としての実施が開始されている。先進医療は保険収載を踏まえた医療として現在88項目の医療技術が承認され実施されている。2年毎の保険改訂では先進医療の中から実績数と有効性が評価され保険収載されている。

現在までに信州大学で実施した52症例での集計結果では約45%の症例で原因遺伝子が見出されている（図2）。従来の先進医療ではすべてを自施設で行わなければならないという縛りがあり実施可能な施設が限られていたが、2010年4月からは先進医療の共同実施（検査の受託側と委託側で共同し先進医療を実施）が可能になり、全国規模で難聴の遺伝子診断が臨床の現場で実施できるような体制作りが進んでいる。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。後述のように各遺伝子に関して丁寧な説明と情報提供が行われている。

### 日本人に多く見出される原因遺伝子

インベーター法による網羅的な難聴遺伝子解析により、日本人難聴患者において高頻度で見出される遺伝子／遺伝子変異が次第に明らかになってきた。先天性難聴では *GJB2* 遺伝子変異、*SLC26A4* 遺伝子変異が多く（図2）、後天性難聴にはミトコンドリア遺伝子変異が多く見出される。

*GJB2* 遺伝子は現時点で最も高頻度で見出される先天性難聴の原因遺伝子として全世界で研究が進められている遺伝子である。日本人難聴患者1343例について *GJB2* 遺伝子変異頻度を検討した結果では、191例（14.2%）に遺伝子変異が認められてい

23 家系 / 52 家系 (N=134)

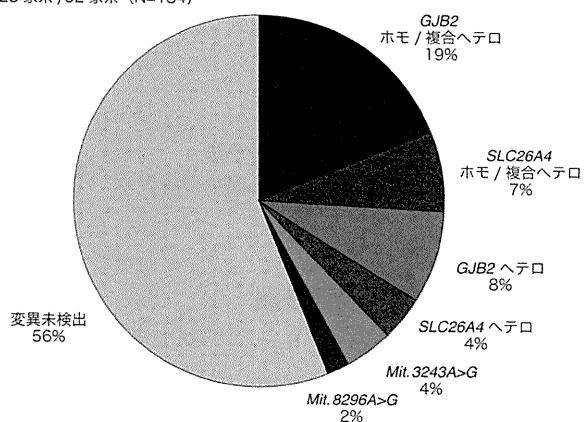


図2 信州大学における先進医療（先天性難聴の遺伝子診断）の現況

る<sup>7)</sup>。とくに0～3歳（先天性又は言語獲得前難聴）の難聴患者の約25%に *GJB2* 変異が認められ、日本人先天性難聴患者の重要な原因の一つであることが明らかとなっている<sup>7)</sup>。

*SLC26A4* 遺伝子変異は難聴と甲状腺腫を伴うペンドレッド症候群および前庭水管拡大を伴った難聴の原因遺伝子として知られており特徴的な臨床像を呈する<sup>8)</sup>。

高頻度で見出される代表的なミトコンドリア遺伝子変異として1555A>G変異および3243A>G変異が知られている。前者は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となりアミノグリコシド系抗菌薬を避けることにより予防が可能であることが知られている<sup>9)</sup>。

本総説ではこれら高頻度で見出される原因遺伝子について、遺伝子診断のメリットの面から解説するとともに実際にどのように臨床に応用されているかを紹介する。

### サブタイプ分類の重要性

それぞれの遺伝子により臨床像が異なることから、現時点でも原因遺伝子ごとにサブタイプ分類をすることにより、難聴の重症度、進行性や変動の有無、随伴症状の有無を予測することが可能である（表1）。原因に応じ、より適切な医療を提供することが可能になりつつある<sup>10,11)</sup>。

表1 サブタイプ分類のメリット

- ①聴力の予測
- ②予後の予測
- ③随伴症状の予測
- ④難聴発症, 進行の予防
- ⑤適切な介入法, 治療法の選択

①聴力の予測, 聴力像の予測

例えば新生児聴覚スクリーニングで要精査になった場合, 聴性脳幹反応 (ABR) で精査後, 周波数別に聴覚を評価できる聴性定常反応 (ASSR) を行い評価するという検査手順を踏むことが多い。またこれらの聴覚検査で難聴を確定するまでには複数回の精査が必要であり, 容易に難聴の確定が出来ない場合も少なくない。

遺伝子診断のメリットの一つとして, 遺伝子の種類や遺伝子変異の種類により, 聴力像のタイプや難聴の程度をある程度予測することが可能になることがあげられる。別なアプローチからの診断があればより正確な確定診断ができる。

遺伝子のどの部分に変異があるかによってその遺伝子のコードするタンパク質の機能がどの程度障害されるかが異なるため, 最終的な表現型 (難聴の程度) が変異の種類によって異なってくる。現在, 多くの症例の遺伝子型/表現型の比較研究 (genotype/phenotype correlation) の結果により臨床データが集積されており遺伝子によってはかなり正確な予測が可能になってきた。

一般的にミスセンス変異はある程度タンパク質の機能が維持されることが多いが, 欠失 (deletion) 変異, ナンセンス (ストップ) 変異, フレームシフト変異の場合は合成されるタンパク質の構造に大きな影響を及ぼすのでそのタンパク質の機能を低下させることが多い。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。

遺伝子型/表現型の比較研究が進んでいる GJB2 遺伝子を例にとり概説する。

GJB2 遺伝子変異については現在全世界で100種類以上が報告されており, 変異の頻度および種類の分布は人種によって大きく異なっていることが報告

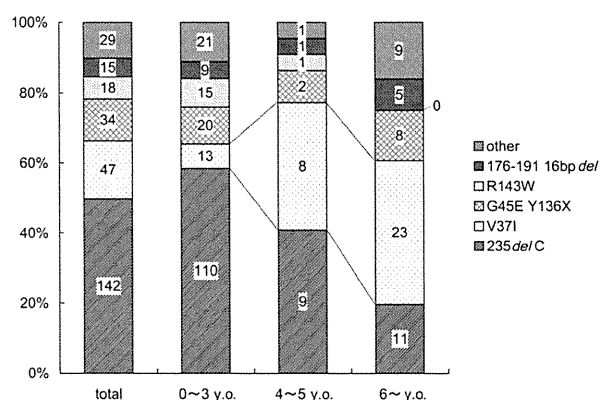


図3 GJB2 遺伝子変異の種類と発見年齢 (Tsukada et al., 2010)<sup>7)</sup>

されている<sup>4)</sup>。日本人難聴患者には26種類の遺伝子変異が報告され, その中でも 235delC 変異の頻度が最も多く, 次いで V37I, G45E/Y136X, R143W, 176-191 del16bp 変異の順に多く認められている<sup>7)</sup> (図3)。遺伝子型と難聴の程度には相関関係があることが明らかになっており<sup>7)</sup> (図4), 235delC などの欠失, 挿入変異, ストップ変異を持つ場合, より高度の難聴になる傾向が報告されている。一方ミスセンス変異の場合は軽度から中等度難聴の場合が多い傾向があることが報告されている。

発見年齢別に遺伝子型を検討した場合, 0~3歳では 235delC が58.5%と高く発見年齢が高くなるほどその頻度は少なくなることが報告されている。一方, V37I は発見年齢が高くなるほど頻度は高くなり, V37I を持つ難聴患者は発見年齢が遅れることが明らかになっている<sup>7)</sup> (図3)。これは 235delC を含む難聴患者は高度難聴を呈するのに比し, V37I 変異は難聴が軽度であるため難聴の発見が遅れることが原因であると考えられている。また, V37I 変異症例は日本人における GJB2 遺伝子変異の中では2番目に多い変異であるが, 対照 (正常聴力) 群では最も頻度が高い変異であることが明らかになっている。これは V37I 変異症例の難聴が軽度であるために, 患者が病院を受診しないもしくは診療医が患者の難聴が軽度であるため遺伝学的検査を勧めない可能性があるためと考えられている。

このように GJB2 遺伝子変異では変異のタイプと聴力像に相関関係があることから, 聴性定常反応などの聴覚検査と組み合わせることにより重症度を予



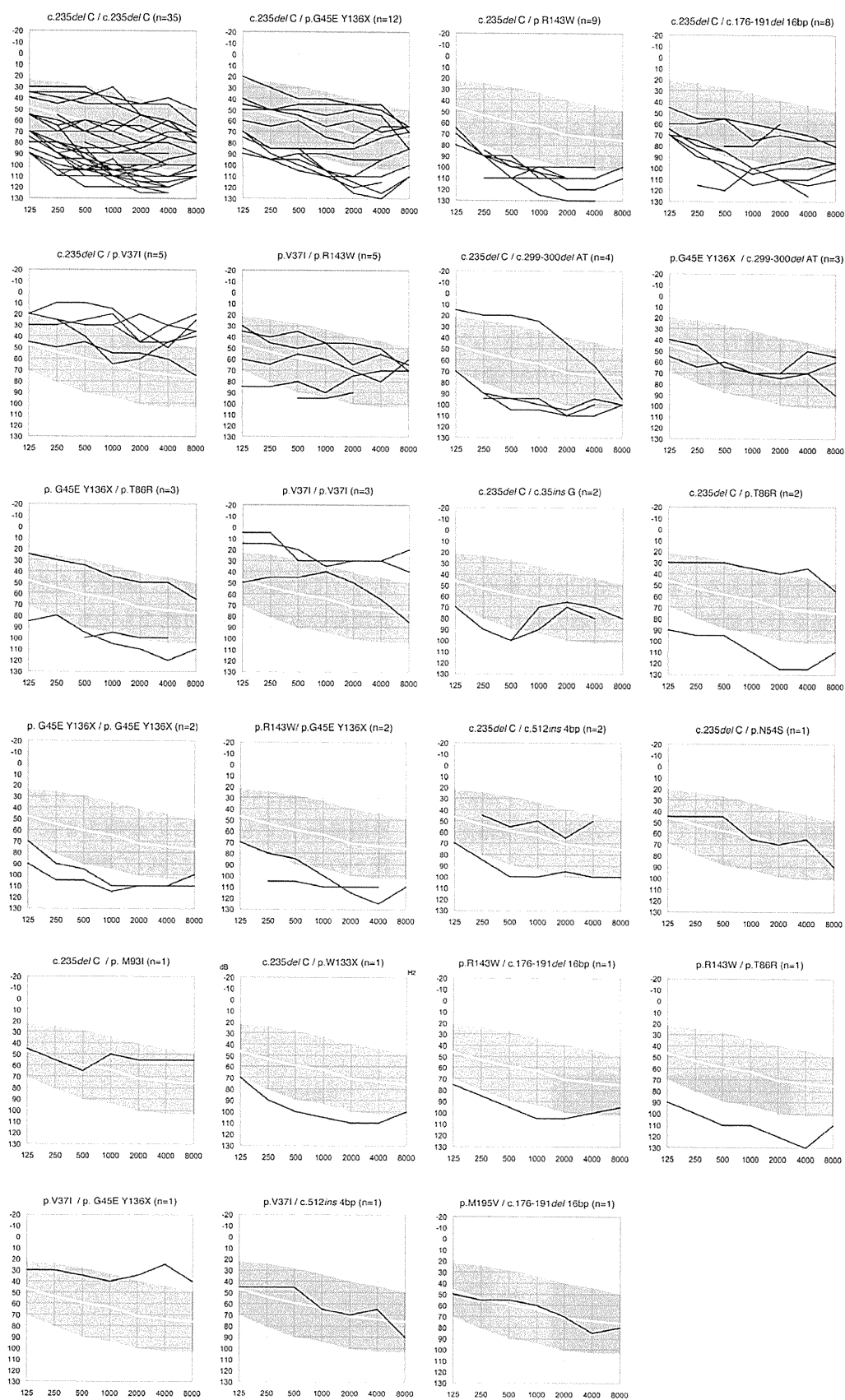


図4 GJB2 遺伝子変異による難聴患者の重症度予測 (Tsukada et al., 2010)<sup>7)</sup> と治療法の選択

測し、治療法を選択する際に有用な情報として実際の臨床で応用されている。

## ②予後の予測

進行性の有無はその後の治療や療育を考える上で重要であるばかりでなく、患者や両親にとっても最も関心の強い点である。原因遺伝子により進行性が異なることが知られており、遺伝子診断により進行性の有無に関する情報提供も可能である。

例えば *GJB2* 変異症例では、難聴の進行を認めることは稀で<sup>7)</sup>、その聴力で補聴を考えれば良いのに比して、*SLC26A4* 遺伝子変異<sup>12)</sup>、*CDH23* 遺伝子<sup>13)</sup>、*KCNQ4* 遺伝子<sup>14)</sup> などでは難聴が進行するのが特徴的である。

日本人難聴患者で2番目に頻度の高い *SLC26A4* 遺伝子変異は「前庭水管拡大を伴った難聴」の原因遺伝子として知られているが、難聴は変動しながら進行するのが特徴である。我々が全国から集めた *SLC26A4* 変異を持つ難聴患者39名の聴力像について検討した結果、難聴は中等度から高度難聴であり個人差が大きかったが年齢とともに進行する傾向が認められた<sup>12)</sup> (図5)。またいずれの症例も言語習得前の難聴と考えられ、高率で聴力の変動(92.3%)、進行(88.0%)を認めた<sup>12)</sup>。遺伝子診断により、難聴の進行に関して患者への適切な情報提供が可能となった良い例である。

*CDH23* 遺伝子では低音部に残存聴力が認められるため、治療や療育に際しては低音部の残存聴力が活用できるようにすることが望ましい。この他、

*KCNQ4* 遺伝子を始めとする優性遺伝形式をとる難聴も進行性であることが報告されている。進行性の先天性難聴では補聴器で言語習得が可能である症例も多いが、難聴の進行に伴い十分な補聴効果が得られない症例もあるため、進行性の難聴を呈する原因遺伝子変異が見出された場合、人工内耳を視野に入れた経過観察が重要となる。

また後天性難聴症例に多く見出されるミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異に伴う難聴も進行性であることが報告されているため定期的な聴力検査の実施と適切な補聴が重要である。

## ③随伴症状の予測

難聴以外の症候を伴う難聴を「症候群性難聴」と呼び、遺伝性難聴の約30%を占めるとされる<sup>2)</sup>。難聴のほかに筋肉骨格系、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のが特徴で、随伴する症候によっては表現型のみで診断が可能なものもあり、その場合は小児科などから紹介される例も多い。

しかしながら随伴症状が難聴より後発の場合には遺伝子診断が有用な情報になる。「前庭水管拡大を伴った難聴」の原因遺伝子である *SLC26A4* 遺伝子変異は難聴と甲状腺腫を伴うペンドレッド症候群の原因遺伝子でもあることが明らかにされている。我々のまとめた39名について甲状腺腫の有無を検討した結果、10名(27.8%)の患者で甲状腺腫の合併を認め、臨床診断としてはペンドレッド症候群という診断名になったが、すべて12才以降の発症であっ

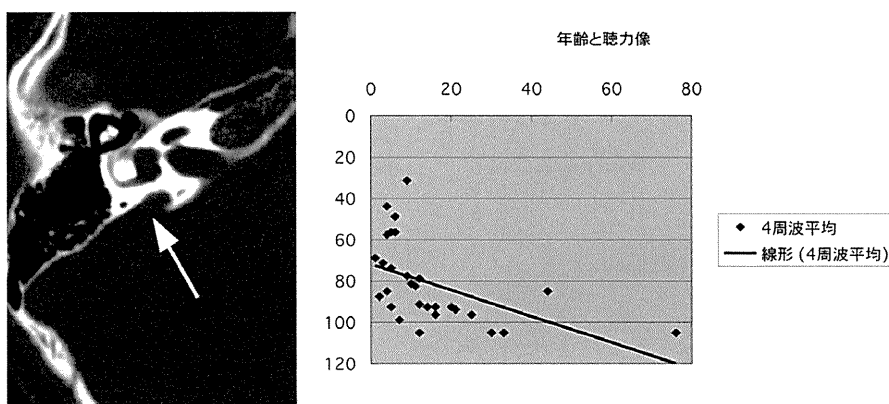


図5 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者のCT所見と難聴の進行度 (Suzuki et al., 2007)<sup>12)</sup>

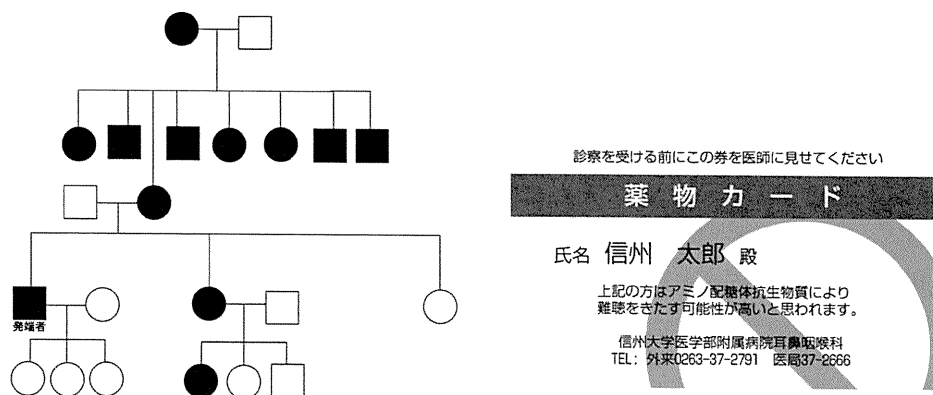


図6 ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異患者の家系図と薬物カード (Usami et al., 1999<sup>18)</sup> より改変)

た<sup>12)</sup>。甲状腺機能低下を来す症例も報告されており、甲状腺ホルモンの定期的なチェックも必要である。遺伝子診断により、あらかじめ情報提供が可能になり、随伴症状が予想でき、適切に対応できるメリットがある。また24名(70.6%)の患者でめまいの合併を認めており、同時に聴力悪化も伴うことが多いため入院加療等の必要性もあらかじめ説明しておくことが可能となる。

アッシャー症候群は難聴と網膜色素変性症を合併する疾患であるが、現在までに多くの原因遺伝子(MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, SANS, USH2A, VLGR1b, USH3A)が特定されている<sup>15)</sup>。アッシャー症候群タイプ1の症例では、初期は高度難聴のみが症状であるため、網膜色素変性に自覚する10歳前後までは視覚障害に気づかないことが多い。高度難聴に対しては早期からの人工内耳による介入が有効であることが考えられるため、早期より人工内耳を開始する等の適切な治療指針の確立が必要である。

#### ④難聴発症予防, 合併症の早期治療

##### ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異と難聴発症予防

近年、分子遺伝学的にミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異とアミノ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となった。この変異は外来を訪れる感音難聴患者約3%の患者が持っていることが報告されておりこの遺伝子変異による難聴患

者あるいはハイリスク患者の数は全国的にかなり多いことが推測されている<sup>9)</sup>。またアミノ配糖体抗菌薬による難聴患者に絞ると約30%に変異が見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>9)</sup>。また成人の人工内耳の埋め込み患者の約10%に、またアミノ配糖体抗菌薬により高度難聴を来した人工内耳症例に限ると約60%がこの変異を持っていた<sup>9)</sup>。従ってこの変異は日本人の言語習得後失聴の重要な原因の一つであると考えられる。

この遺伝子変異による難聴の特徴は、母系遺伝することである。したがって家族歴の聴取が診断のポイントになる。難聴の程度には個人差が大きい、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<sup>16)</sup>。変異をもつ患者の中にはアミノ配糖体抗菌薬の投与歴が無く、いわゆる特発性難聴の形で難聴を来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>16,17)</sup>。

難聴は進行例も認められることから定期的に聴力検査を行い経過観察することが重要である。通常、中等度以上の難聴症例には補聴器が用いられるが補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳の良い適応になることが多い。このミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異に伴う難聴に関してはアミノ配糖体抗菌薬の投与を避けることにより高度難聴はある程度予防が可能であることから、現在我々の施設ではミトコンドリア遺伝子変異のスクリーニングシステムを確立するとともに薬物カード(図6)を配付し予防に努めている<sup>18)</sup>。

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

#### 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>19,20</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>9,21</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>21,22</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>23</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。

#### ⑤適切な介入法、治療法の選択

##### 遺伝子と人工内耳

現在までに *GJB2*<sup>24</sup>, *OTOF*<sup>25</sup>, *CDH23/PCDH15*<sup>26</sup>, *COCH* (DFNA9)<sup>27</sup>, *SLC26A4*<sup>28</sup>, ミトコンドリア 1555A>G<sup>29</sup>, ミトコンドリア 3243A>G<sup>23</sup>

といった遺伝子変異による難聴患者に対する人工内耳の有用性が報告されており、遺伝子診断は人工内耳を選択する際の情報として有用な情報となる。いずれも病因が内耳に局限していることから、人工内耳が有用である科学的根拠になる。遺伝子診断は人工内耳の有用性を予測する場面でも重要な意味合いを持つ。自験例でも遺伝子診断のあと、人工内耳を積極的に選択する例を多く経験している。難聴の受容、病態の理解が科学的根拠に基づいて行われ、次の治療、療育へのステップへのきっかけになる例は多い。

人工内耳の成績（言語発達）には種々の因子（原因、内耳奇形の有無、装用年齢、挿入電極数、ハビリテーション環境など）が関与していることが知られている。病態としてサイトメガロウイルス感染で中枢神経系の関与が疑われる症例、Auditory neuropathy で聴神経障害（第一次求心ニューロンの機能障害）が疑われる症例は人工内耳の成績に限界があるのは当然であるが、*GJB2* などの内耳病態が原因で難聴になっている場合、言語発達が思わしくない場合には、他の因子の関与を疑い、ハビリテーションプログラムを見直すなど科学的根拠に基づいた療育の進め方が必要になる。

#### 残存聴力活用型人工内耳 (EAS) と遺伝子

人工内耳の適応は、聴力が両側とも平均 90dB 以上の高度難聴に限られているため、低音部分に残存聴力を有する高音障害急墜型の聴力像を持つ難聴患者は適応となっていなかった。しかしながら近年、手術手技の改良および電極の改良によって、低音部の残存聴力を維持・温存したまま、人工内耳の装用が可能になってきた。これにより、低音部は音響刺激で、高音部は電気刺激で音刺激を送り込む「残存聴力活用型人工内耳」(EAS: electric acoustic stimulation) がヨーロッパを中心に開発・実用化されている。信州大学では、「残存聴力活用型人工内耳挿入術」を厚生労働省に高度医療（第3項先進医療）として申請し、2010年8月に承認を受け開始している。

高音急墜型の聴力像を呈する感音難聴は先天性進行性難聴患者あるいは後天性の難聴患者の中に見出されるが、症例により進行の速度もまちまちであり



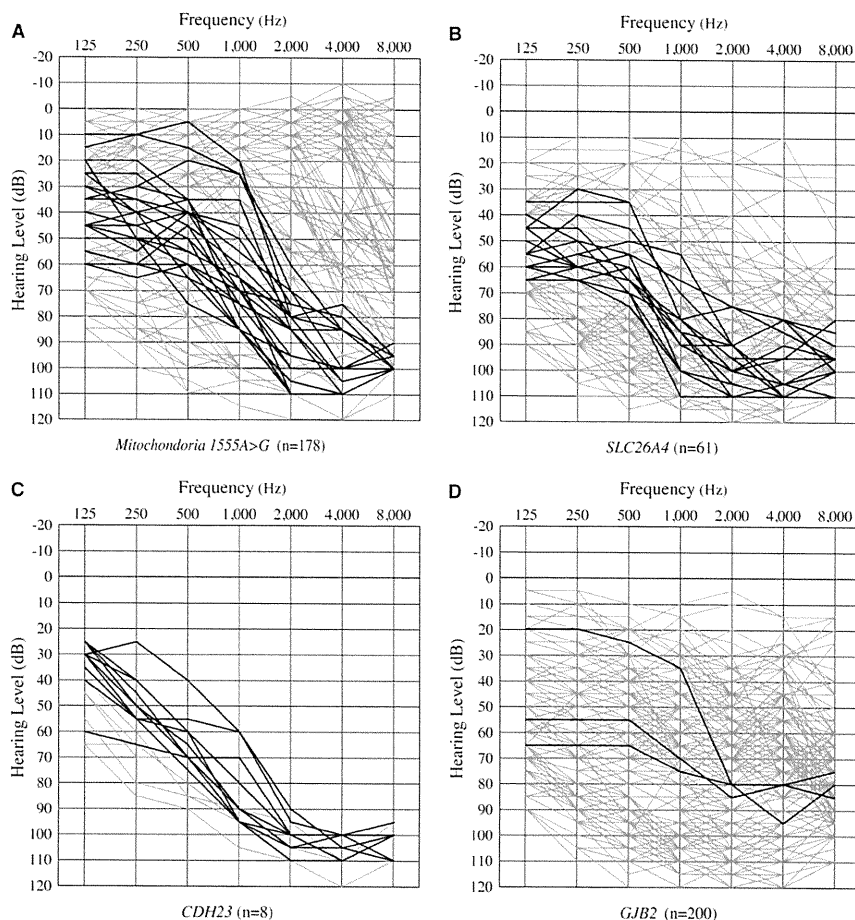


図7 高音急墜型感音難聴患者の遺伝的背景, A: ミトコンドリア 1555A>G, B: SLC26A4, C: CDH23, D: GJB2 (Usami et al., 2010)<sup>30)</sup>

予測がなかなか難しい。感音難聴患者 (1520家系) のうち高音急墜型の聴力像を呈する感音難聴患者 (139家系) の遺伝的背景を検討したところ、27% の患者で原因遺伝子変異が特定可能であった<sup>30)</sup>。特定された原因遺伝子変異はミトコンドリア 1555A>G (12.9%), SLC26A4 (7.2%), CDH23 (4.3%), GJB2 (2.2%) であった (図7)。近年、高音急墜型の感音難聴に対する効果的な介入法として残存聴力活用型人工内耳が登場し、遺伝子診断によりあらかじめ聴力型を予測することで、早期に適切な介入法を選択することが可能となってきている。

### 難聴の遺伝カウンセリングの重要性

遺伝学的検査は通常の臨床検査と異なり、患者個人の遺伝情報を取り扱うという点で個人のアイデンティティに深く係わる倫理的な側面を合わせ持った検査である。遺伝子診断の結果を返す場合には遺伝

カウンセリングとともに返すことが望ましい。先進医療として承認された「先天性難聴の遺伝子診断」では遺伝学的検査を行うだけでなく、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付けている。信州大学病院では「遺伝子診療部」と連携して難聴の遺伝子診療を行っているが、難聴の遺伝子医療では難聴のメカニズム、予後、治療の専門知識を持つ耳鼻咽喉科医と遺伝や遺伝子のことについて正確な情報提供が出来る臨床遺伝専門医との連携が重要である<sup>10,11)</sup>。

1) クライアントが何を求めているかを適切に判断する必要がある。難聴の遺伝子診断の際には、クライアントが難聴の今後の治療に関することを知りたい場合も多く、耳鼻咽喉科専門医と臨床遺伝専門医が共同して行うのが望ましい。

2) 原因遺伝子が特定された場合、耳鼻咽喉科医が中心となりそれぞれの予後や治療法の選択に対し適

切な情報や選択肢を与える。

3) 耳鼻咽喉科医が中心となり難聴は早期診断し、補聴器や人工内耳を用いて早期療育を行えば言語習得が可能であることを説明する。

4) 原因遺伝子が特定されない場合、臨床遺伝専門医が中心になり、考えられる遺伝形式、それに基づく一般的な再発危険率に基づき説明する。難聴の場合遺伝性異質性がある（多種類の遺伝子が難聴という同じ表現型をとる）ことに注意して説明する。つまり常染色体劣性遺伝の場合、両親が難聴者であっても原因遺伝子が異なれば子供が難聴になるとは限らない。また次子を考えている場合、耳鼻咽喉科医は原因は何であれ新生児聴覚スクリーニングによる早期発見、早期療育がポイントであることを説明する。

### ま と め

原因遺伝子の特定により、この10年余りの間に難聴のメカニズム、病態がピンポイントに理解可能になった。まだ根本的な治療法の開発には至っていないが、「原因遺伝子を突き止めても治らないのであれば検査する必要はない」ということを言う患者(場合によっては医療従事者)も多いのも事実である。しかしながら遺伝子治療、再生医療といった治療が近い将来可能になった時に、正確な診断が来ていなければ、そのような治療が適応になるか否かも分からないこともまた事実である。本総説で述べたように、難聴は原因不明ではなく、すでに約半数の症例では原因が特定されており、本総説で述べたように現時点でも遺伝子診断のメリットが出てきている。2009年より日本聴覚医学会の関連研究会として「難聴遺伝子の研究会」が開催されているが、研究会では難聴の遺伝子解析研究の進歩を受けてどのように臨床にフィードバックしていくかについて討議が重ねられている。そのような場を通じて今後の難聴の遺伝子診療の指針を決めて行く時期にさしかかっていると思われる。

### Molecular diagnosis of deafness

Shin-ichi Usami

Department of Otorhinolaryngology  
Shinshu University School of Medicine

Molecular diagnosis has become increasingly important for more accurate diagnosis, prediction of severity of future hearing loss, estimation of associated abnormalities, selection of appropriate habilitation options, prevention of hearing loss, and better genetic counseling. Despite advances in the discovery of deafness genes, clinical application still entails difficulties because of the genetic heterogeneity of deafness. Our series of mutation screenings has revealed that mutations in *GJB2*, *SLC26A4* and *CDH23*, and the 1555A>G mutation in the mitochondrial 12S rRNA, are major causes of hearing loss in Japanese patients. Interestingly, the spectrums of *GJB2*, *SLC26A4* and *CDH23* mutations found in the Japanese population were quite different from those reported in populations with European ancestry. Our simultaneous screening of multiple deafness mutations was based on the mutation spectrum in the corresponding population. The multicenter trial for this assay using an Invader panel revealed that approximately 40% of subjects with congenital hearing loss could be diagnosed. This assay will enable us to detect deafness mutations in an efficient and practical manner in the clinical setting.

### 文 献

- 1) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—A silent revolution, *N Engl J Med* **354**: 2151-2164, 2006
- 2) Van Camp G, Smith RJH: Hereditary Hearing Loss Homepage.  
URL: <http://hereditaryhearingloss.org>
- 3) 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>
- 4) 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
  - 5) 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
  - 6) Abe S, Yamaguchi T, Usami S: Application of Deafness Diagnostic Screening Panel Based on Deafness Mutation/Gene Database Using Invader Assay. *Genetic Testing* **11**: 333-340, 2007
  - 7) Tsukada K, Nishio S, Usami S: A large cohort study of GJB2 mutations in Japanese hearing loss patients. *Clinical Genetics* **78**: 464-470, 2010
  - 8) Usami S, Abe S, Weston MD, et al: Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet* **104**: 188-192, 1999
  - 9) Usami S, Abe S, Akita J, et al: Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet* **37**: 38-40, 2000
  - 10) 宇佐美真一: 「きこえと遺伝子」。金原出版, 2006
  - 11) 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—。耳鼻臨床 **101**: 727-738, 2008
  - 12) Suzuki H, Oshima A, Tsukamoto K, et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with SLC26A4 mutations. *Acta Otolaryngol* **127**: 1292-1297, 2007
  - 13) Wagatsuma M, Kitoh R, Suzuki H, et al: Distribution and frequencies of CDH23 mutations in Japanese patients with non-syndromic hearing loss. *Clin Genet* **72**: 339-344, 2007
  - 14) Akita J, Abe S, Shinkawa H, et al: Clinical and genetic features of nonsyndromic autosomal dominant sensorineural hearing loss: KCNQ4 is a gene responsible in Japanese. *J Hum Genet* **46**: 355-361, 2001
  - 15) Pagon RA: Retinitis Pigmentosa Overview. *GeneReviews* [Internet]. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1417/>
  - 16) 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
  - 17) Usami S, Abe S, Akita J, et al: Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. *Adv Otorhinolaryngol* **56**: 203-211, 2000
  - 18) 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
  - 19) Goto Y, Nonaka I, Horai S: A mutation in the tRNA (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* **348**: 651-653, 1990
  - 20) Van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, 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
  - 21) Oshima T, Ueda N, Ikeda K, et al: Bilateral sensorineural hearing loss associated with the point mutation in mitochondrial genome. *Laryngoscope* **106**: 43-48, 1996
  - 22) Tamagawa Y, Kitamura K, Hagiwara H, 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
  - 23) Hill D, Wintersgill S, Stott L, et al: Cochlear implantation in a profoundly deaf patient with MELAS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **71**: 281, 2001
  - 24) Fukushima K, Sugata K, Kasai N, et al: Better speech performance in cochlear implant patients with GJB2-related deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **62**: 151-157, 2002
  - 25) Rouillon I, Marcolla A, Roux I, et al: Results of

- cochlear implantation in two children with mutations in the OTOF gene. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **70**: 689–696, 2006
- 26) Pennings RJ, Damen GW, Snik AF, et al: Audiologic performance and benefit of cochlear implantation in Usher syndrome type I. *Laryngoscope* **116**: 717–722, 2006
- 27) Vermeire K, Van de Heyning P: Binaural hearing after cochlear implantation in subjects with unilateral sensorineural deafness and tinnitus. *Audiol Neurootol* **14**: 163–171, 2009
- 28) Wu CC, Lee YC, Chen PJ, et al: Predominance of genetic diagnosis and imaging results as predictors in determining the speech perception performance outcome after cochlear implantation in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* **162**: 269–276, 2008
- 29) 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
- 30) Usami S, Miyagawa M, Suzuki N, et al: Genetic background of candidates for EAS (Electric–Acoustic Stimulation). *Audiological Medicine* **8**: 28–32, 2010  
(2011年1月11日受稿 2011年1月24日受理)
- 

別冊請求先: 〒390-8621

松本市旭3-1-1

信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座

宇佐美真一

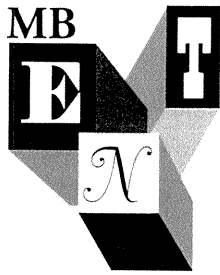
Shin-ichi Usami

Department of Otorhinolaryngology

Shinshu University School of Medicine

3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan





## ◆特集・知っておきたい耳鼻咽喉科領域における症候群 眼症状を伴うもの

工 穰\*

**Abstract** 耳鼻咽喉科疾患における眼症状合併率は少なくなく、特に難聴児では眼科異常合併率が40~60%と高く、コミュニケーション手段の習得に大きな影響を及ぼす。感音難聴に網膜色素変性症を伴うUsher症候群、感音難聴に虹彩色素異常などを伴うWaardenburg症候群、進行性感音難聴と腎障害および水晶体異常などを伴うAlport症候群、進行性感音難聴に偽網膜膠腫や精神発達遅滞を伴うNorrie病などが難聴との関連が深い症候群として挙げられる。

**Key words** Usher症候群(Usher syndrome), 網膜色素変性症(retinitis pigmentosa), Waardenburg症候群(Waardenburg syndrome), 虹彩色素異常(iris heterochromia), Alport症候群(Alport syndrome), 円錐水晶体(lenticonus), Norrie病(Norrie disease)

### はじめに

日常の耳鼻咽喉科診療において、その解剖学的・神経学的理由から眼症状を伴う場合は少ない。最近の大規模な論文検索によると、特に難聴児における眼科異常合併率が40~60%と高く、コミュニケーション手段の習得に大きな影響を及ぼすとともに、生活のQOLを大きく低下させているとされている<sup>1)2)</sup>。よって本稿では難聴との関連が深い下記症候群を中心に解説する。

### Usher 症候群

#### 1. 疾患概念

感音難聴に網膜色素変性症を伴う常染色体劣性遺伝性疾患であり、盲聾患者の約半数を占める最多の疾患である<sup>3)</sup>。

#### 2. 歴史

「感音難聴に網膜色素変性症を伴う疾患」として1858年にvon Graefeにより初めて報告され<sup>4)</sup>、1914年にUsherが遺伝的側面についても言及し、「Usher症候群」として報告した<sup>5)</sup>。その後、1945

年にLindenovによりUsher症候群は常染色体劣性遺伝形式であることが報告され<sup>6)</sup>、1959年にはHallgrenがUsher症候群には少なくとも2つのタイプがあり、タイプの違いは原因遺伝子によるものと仮説を立てた<sup>7)</sup>。1977年にDavenportらにより難聴の程度や前庭機能障害の有無などの臨床症状により4つのタイプに分類された<sup>8)</sup>。しかし、X連鎖劣性遺伝形式をとるとされたタイプ4症例は連鎖解析にて常染色体劣性遺伝形式であることが判明し<sup>9)</sup>、以後Usher症候群はタイプ1~3の3つにタイプ分類されている。

#### 3. 頻度

海外の報告で人口10万人あたり3.0~6.2人と報告されている<sup>10)11)</sup>。本邦では岩崎らの網膜色素変性症患者を対象とした自覚症状に基づいたアンケート調査で、人口10万人あたり6.7人であり諸外国と類似した頻度が報告されている<sup>12)</sup>。

#### 4. 診断

難聴の程度や前庭機能障害の有無などの臨床症状により、以下のタイプ1~3の3つに分類されている<sup>13)</sup>。

\* Takumi Yutaka, 〒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教室, 准教授

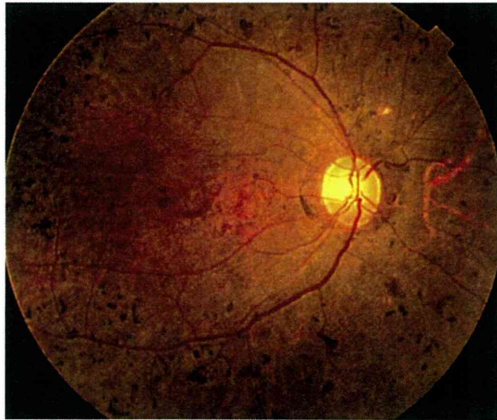


図 1. 網膜色素変性症進行例の眼底写真  
(日本眼科学会 HP より引用)

タイプ 1: 幼少期より高度難聴および前庭機能障害を呈する。視覚症状は 10 歳前後より生じる。

タイプ 2: 若年期より高音漸傾型の難聴を呈する。視覚症状は思春期以降に生じる。前庭機能障害を伴わない例が多い。

タイプ 3: 難聴, 前庭機能障害, 視覚症状とも思春期以降に生じ, 徐々に進行。

タイプ 1 の小児の歩行開始は通常よりも遅れる場合が多く, およそ 18 ヶ月齢~2 歳とされている。より年長児で「ぎこちなく」見える場合があり, 予期せぬ損傷を負うことが多い。また, 自転車に乗ったり, スポーツをするといったような平衡感覚を要する活動に困難を要することもある。網膜色素変性症は網膜の進行性, 両側性, 左右対称性

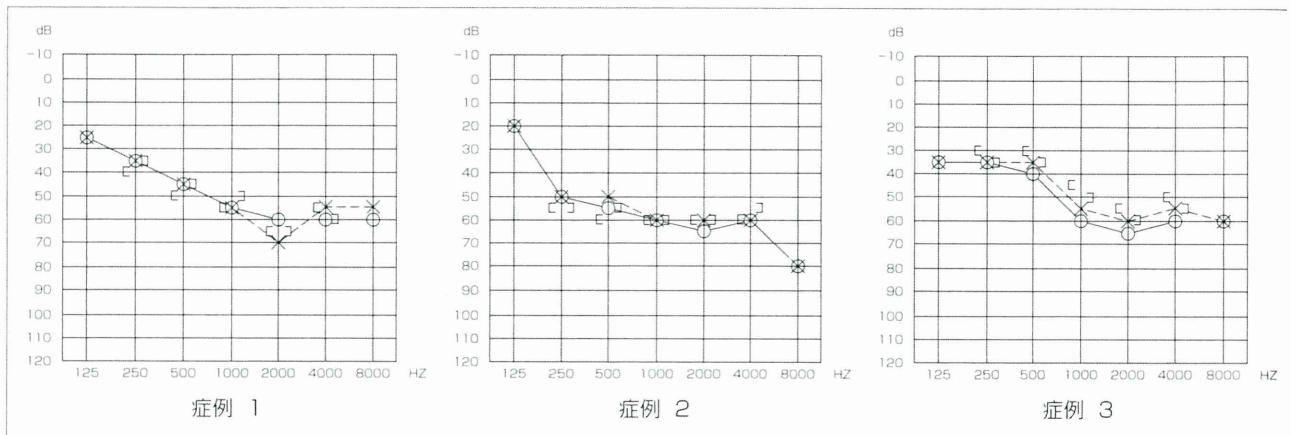


図 2. Usher 症候群タイプ 2 の 3 症例 (30 歳, 42 歳, 27 歳) の初診時聴力像  
初診時年齢が異なっても聴力像は類似している (文献 16-図 1 より改変して引用)

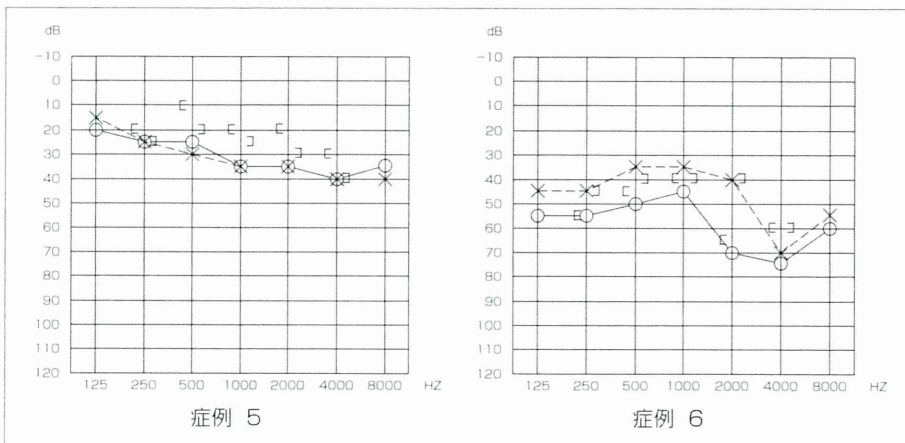


図 3.  
Usher 症候群タイプ 3 の 2 症例 (30 歳および 70 歳) の初診時聴力像  
初診時年齢が高い方が進行した難聴を呈している (文献 16-図 1 より改変して引用)

表 1. Usher 症候群の原因遺伝子  
タイプ 1

サブタイプ	遺伝子座	原因遺伝子
USH1A	(14q32)	non existent
USH1B	11q13.5	MYO7A
USH1C	11p15.1	USH1C
USH1D	10q22.1	CDH23
USH1E	21q21	unknown
USH1F	10q21.1	PCDH15
USH1G	17q25.1	USH1G
USH1H	15q22-23	unknown

タイプ 2

サブタイプ	遺伝子座	原因遺伝子
USH2A	1q41	USH2A
USH2B	3p23-24.2	unknown
USH2C	5q14.3	GPR98
USH2D	9q32	WHRN

タイプ 3

サブタイプ	遺伝子座	原因遺伝子
USH3A	3q25.1	USH3A
USH3B	20q	unknown

(<http://hereditaryhearingloss.org/>と文献 17-表 4 を改変して引用)

の変性であり、周辺から発症する(図 1)。まず杆細胞(暗順応状態で活性化する光受容器)が最初におかされ、初期徴候である夜盲と視野狭窄(トンネル視)を引き起こす。これが重症化して気づかれるようになるまで、非症候群性難聴と誤診される場合が多い。その後徐々に錐体細胞(明順応状態で活性化する光受容器)もおかされ、視野狭窄が進行する<sup>14)</sup>。視野喪失の速度と程度は家系内でも家系によっても様々であり、30~40歳のタイプ 1 患者では、通常視野は 5~10°である。年ごとに視覚障害は著しく増悪するが、完全失明に至ることはあまりない<sup>15)</sup>。タイプ 2, 3 は難聴も軽度であり、必ずしも耳鼻咽喉科を受診するとは限らないため、その報告は少ない<sup>16)</sup>。タイプ 2 の難聴はほとんど進行しないとされている(図 2)が、難聴が進行する非典型的臨床像を示す症例も報告されており<sup>17)</sup>、遺伝子検査を行う上でも特に注意が必要である。タイプ 3 の難聴は思春期以降徐々に進行するとされているが、網膜色素変性症の診断が遅れる場合もあり、特発性難聴などとして経過観察されている症例も存在すると考えられる(図 3)。

さらに現在までに 9 種の原因遺伝子が同定されている(表 1)。

タイプ 1: *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G*

タイプ 2: *USH2A*, *GPR98*, *WHRN*

タイプ 3: *USH3A*

本邦でも Usher 症候群患者で *MYO7A*, *CDH23*, *USH2A* の遺伝子変異が報告されており、今後も更に遺伝子診断が行われることが期待される<sup>17)~20)</sup>。

## 5. 治療

聴覚障害に対しては、先天性高度難聴を呈するタイプ 1 症例に対しては人工内耳が有効であり、早期からの人工内耳装用により大幅に聴取能の向上が可能である。タイプ 2, 3 患者では難聴が軽度~中等度であれば補聴器を使用せず、必ずしも耳鼻咽喉科を受診しない場合があるとされるため<sup>12)</sup>、難聴の自覚の有無にかかわらず網膜色素変

性症に罹患した患者の聴力検査を行うことが望ましい。聴力に応じて補聴器・人工内耳を装用することで、聴取能の向上が可能である。

一方、網膜色素変性症に対しては有効な治療法は確立されておらず、対症的に遮光眼鏡の使用、ビタミン A などの内服、循環改善薬による治療などが行われているが、その効果は限定的である。米国では毛様体神経栄養因子(ciliary neurotrophic factor: CNTF)投与による臨床治験(フェーズ II)が行われている<sup>21)</sup>。またごく最近、*MYO7A* 遺伝子変異によるタイプ 1B(前述)に対し、LentiVector<sup>®</sup> 遺伝子導入技術を用いた UshStat<sup>®</sup> による遺伝子治療が米国 FDA の臨床治験認可(フェーズ I/IIa)となった。遺伝子治療による Usher 症候群の根本的治療に期待が高まっている。

## 6. 追記

Usher 症候群は聴覚・視覚の重複障害となるため、日常生活に多大な支障をきたす。よって QOL

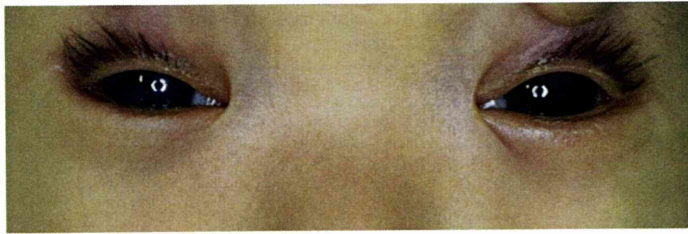


図 4. Waardenburg 症候群タイプ 1 症例の虹彩色素異常(右眼)と内眼角外側偏位

表 2. Waardenburg 症候群のサブタイプ分類

サブタイプ	1	2(A~D)	3(Klein-WS)	4(Shah-WS)
遺伝形式	常優	常劣	常優	常優/常劣
原因遺伝子	<i>PAX3</i>	<i>MITF</i> , <i>SNAI2</i> 他	<i>PAX3</i>	<i>EDNRB</i> , <i>EDN3</i> , <i>SOX10</i>
難聴	(+)	(+)	(+)	(+)
内眼角外側偏位	(+)	(-)	(+)	(-)
頭蓋顔面奇形	(+)	(+)	(+)	(+)
色素異常	(+)	(+)	(+)	(+)
筋骨異常	(-)	(-)	(+)	(-)
Hirschsprungs 病	(-)	(-)	(-)	(+)
精神発達遅滞	(-)	(-)	(-)	(+)

(<http://hereditaryhearingloss.org/>と文献 27-Table 1 を改変して引用)

向上のためには特別な支援が必要であり、実態調査や診断基準、治療指針策定を目的に、平成 22 年度より難治性疾患克服研究事業として「Usher 症候群に関する調査研究」(研究代表者:宇佐美真一)が全国 13 施設の共同研究で開始されている<sup>11)</sup>。

## Waardenburg 症候群

### 1. 疾患概念

感音難聴に皮膚や毛髪、虹彩などの色素異常を伴う遺伝性疾患(図 4)であり、常染色体優性および劣性遺伝のいずれの場合もある。内眼角外側偏位や上肢奇形、Hirschsprung 病、精神発達遅滞などの随伴症状によってタイプ分類がなされている<sup>22)</sup>。

### 2. 歴史

1951 年、オランダの眼科医であった Waardenburg によって難聴、虹彩色素異常、前頭部の限局白髪、内眼角・涙点の外側偏位などを有する症候群として報告され<sup>23)</sup>、後日これにちなんで Waardenburg 症候群(タイプ 1)と名付けられた。1971 年に内眼角外側偏位を伴わないタイプ 2 が報告され<sup>24)</sup>、その後上肢の異常を伴うタイプ 3(Klein-Waardenburg syndrome)<sup>25)</sup>、Hirschsprung 病を

伴うタイプ 4(Waardenburg-Shah syndrome)<sup>26)</sup>が報告されている。

### 3. 頻度

これまでの報告では、一般的に 1/32,400~42,000 人の確率で発症すると報告されており、また先天難聴児の 1~3% に認めるとされている<sup>27)28)</sup>。

### 4. 診断

遺伝形式や随伴症状の種類によって、以下のタイプ 1~4 の 4 つに分類されており(表 2)<sup>27)</sup>、タイプ 1 についてはコンソーシアムにて詳細な診断基準が提唱されている<sup>29)</sup>。常染色体優性遺伝形式をとるものが多いが、タイプ 2、4 の一部は劣性遺伝形式をとり、またタイプ 1、2 が高頻度であると報告されている<sup>27)30)</sup>。タイプ 1 とタイプ 3 の原因遺伝子はほとんどが *PAX3* 遺伝子であるとされ随伴症状も似ているが、タイプ 3 のみ上肢骨格筋の異常を伴う。一方タイプ 2 とタイプ 4 の原因遺伝子は様々であり、内眼角外側偏位を伴わない。タイプ 4 のみ Hirschsprung 病や精神発達遅滞を伴う<sup>27)31)</sup>。タイプ 2 には A~D があるが、原因遺伝子が明らかになっているのは A(*MITF*)と D(*SNAI2*)のみである。タイプ 4 では *SOX10*、