

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

先天性難聴は新生児 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。

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子

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#
OII	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>	Edey 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. オーフアンネットについて (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。

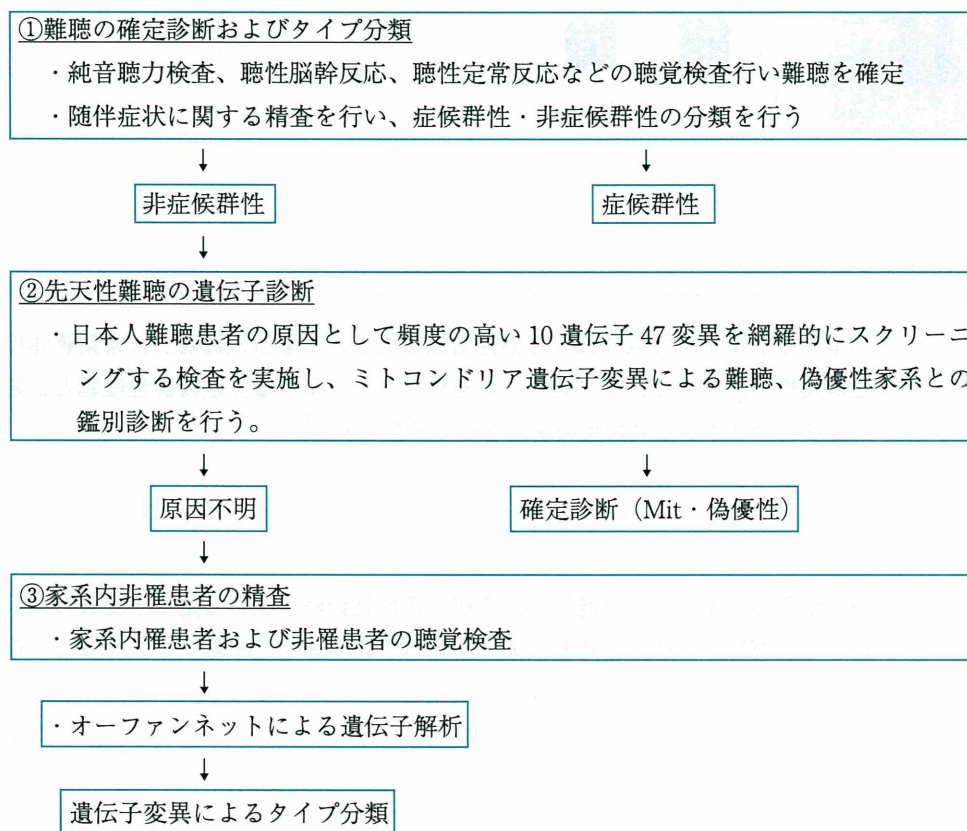
本邦では研究代表者らのグループにより開発された、「先天性難聴の遺伝子診断」が平成20年に先進医療として認められ臨床での実施が可能となった。また平成22年からは先進医療の共同実施が可能となり、平成24年2月1日現在で、すでに全国29施設での実施が認められており臨床の検査ツールとして定着しつつある*。「先天性難聴の遺伝子診断」は日本人難聴患者1500名の遺伝子変異スペクトラムを基に、日本人難聴患者の原因として頻度の高い10遺伝子47変異を網羅的にスクリーニングする検査であり、前述①ミトコンドリア遺伝形式をとる遺伝性難聴および劣性遺伝形式を取る遺伝性難聴の患者と遺伝子変異の保因者との婚姻による「偽優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

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、相対的に難聴発症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)。

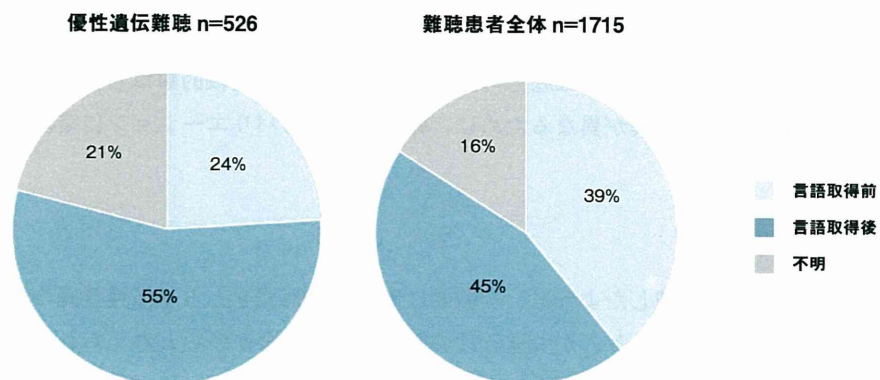


図2 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の難聴発症(診断)年齢の比較(優性遺伝群 n=526、全体 n=1713 $p=0.018 \chi^2$ 検定)

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。

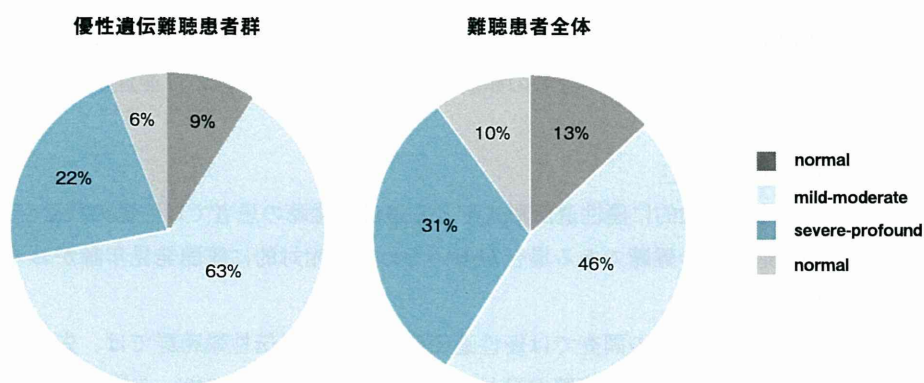


図3 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の難聴の程度(重症度)の比較(優性遺伝群 n=526、全体 n=1713 p<0.001 χ^2 検定)

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 χ^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。

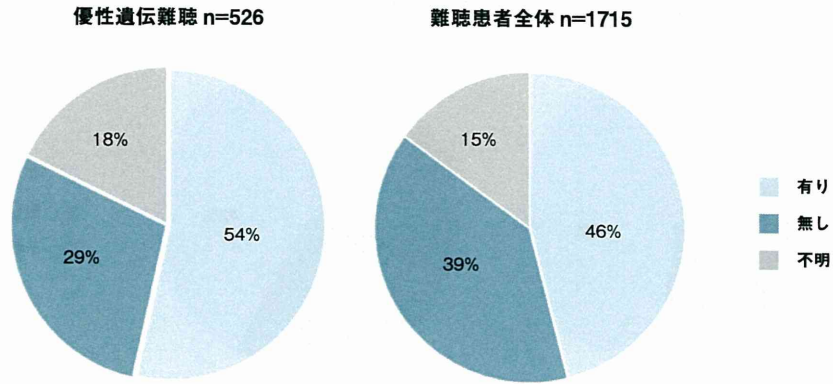


図4 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の難聴進行の自覚頻度の比較（優性遺伝群 n=526、全体 n=1713 $p<0.001$ χ^2 検定）

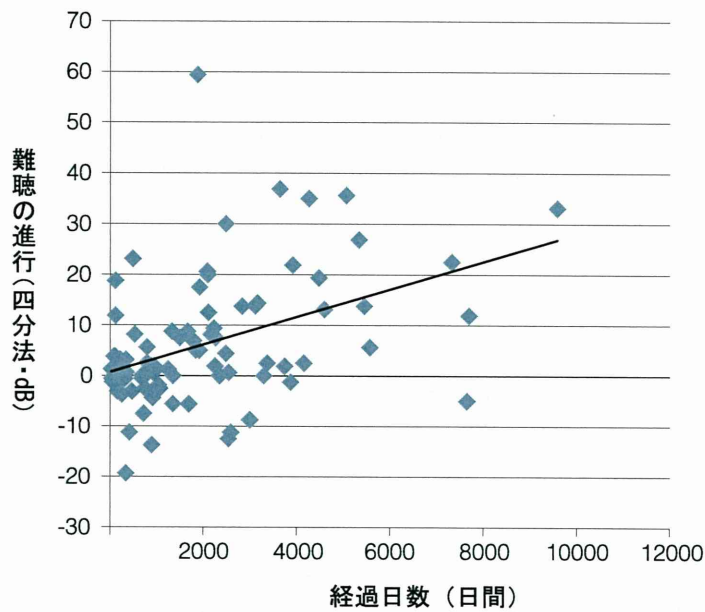


図5 難聴の進行（優性遺伝形式を取る難聴患者のうち2回以上聴力検査を施行したデータのある症例のみ n=88・四分法聴力の増悪と日数の相関）

(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 χ^2 検定 図6)。

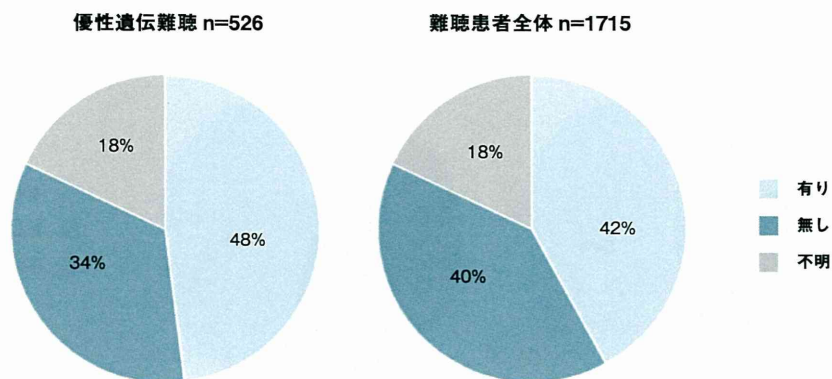


図6 優性遺伝形式をとる遺伝性難聴患者と難聴患者全体の耳鳴の自覚頻度の比較 (優性遺伝群 n=526、全体 n=1715 p=0.058 χ^2 検定)

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 χ^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。混合性難聴は、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。一般的によ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¹⁾。ただし、実際には生活環境や、患者の語音明瞭度など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²⁾。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³⁾。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⁴⁾、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¹⁾。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、通常の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²⁾。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³⁾。

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⁴⁾。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、前髪の白髪、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、耳癭孔摘出術)

(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