

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タッ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、ディスクバーや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が、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ため、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出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、瘻管ゾンデ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>EAS</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な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<sup>8)</sup>65dB以下
  - ・2000Hzの純音聴力閾値が<sup>8)</sup>80dB以上
  - ・4000Hz、8000Hzの純音聴力閾値が<sup>8)</sup>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., Gstottner 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 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 と呼ばれる専用デ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のが望ましい。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、家系図だけからは



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。

- ・ Branchio-Oto-Renal 症候群、van der Hoeve 症候群などの症候性優性遺伝形式をとる難聴を念頭におき、混合性難聴を呈する例では、耳瘻孔、頸部瘻孔、腎機能障害、青色強膜、多発骨折歴などの軽微な随伴症状を見逃さないことが肝要である。

(4) 実際のカウンセリング症例

【症例】43歳 女性

主 訴：難聴

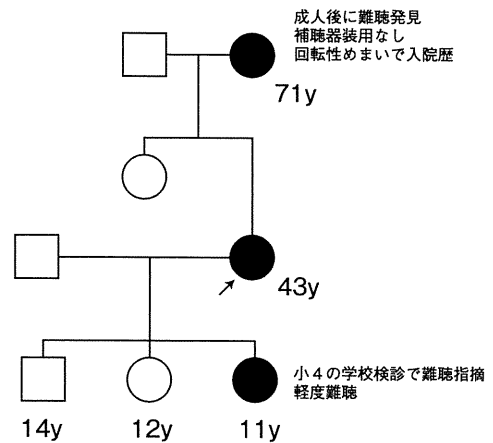
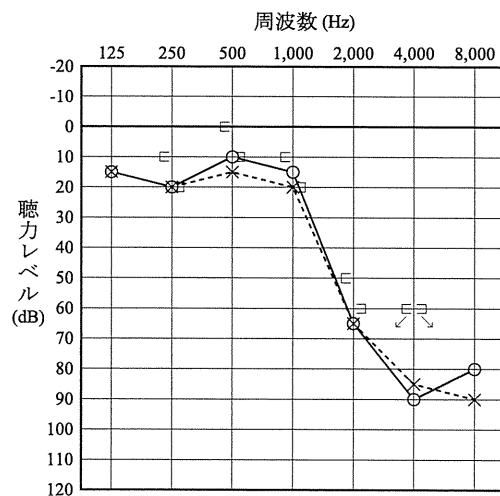
家族歴：母親、娘に難聴

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：成人まで難聴の自覚はない。学校検診で聴力異常の指摘もなし。就職後も問題なかった。出産後より難聴の自覚あり。40歳頃、内緒話が聞き取れない事に気づき近医耳鼻科を受診し、当院へ紹介となった。耳鳴り有り。めまい症状無し。

純音聴力検査：聴力図のような両側高音障害型感音難聴あり

遺伝学的検査結果：難聴遺伝子スクリーニングでは変異(-) *KCNQ4* 遺伝子 211delC 変異ヘテロ接合体が検出された。



- ・ 211delC 変異は日本人2家系目であり、比較的頻度の高い変異と考えられる。
- ・ 遺伝子型と表現型は相関するとされており、ミスセンス変異難聴と比較して成人後発症、高音障害型難聴を示す。
- ・ 遺伝カウンセリングでは、上記に加えて、親やパートナーの理解が重要であること、子どもの難聴再発率は50%であることを伝えた。十分な説明と理解を行い、子どもについては代諾者(発端者=母)の同意を得たうえで、難聴のある祖母と子どもの遺伝学的検査を行った。
- ・ その結果、祖母にも発端者と同様な高音急墜型の難聴があり、*KCNQ4* 遺伝子 211delC 変異ヘテロ接合体が検出された。しかし、11歳の次女には遺伝子変異は発見されず、DPOAEで正常反応が認められ、最終的に機能性難聴であることが判明した。母と祖母の難聴の存在が、その発症に関与したと考えられた。
- ・ このように優性遺伝形式の家系内では機能性難聴を生じ易く、注意すべき点と考えられた。長期的な聴覚管理を行いながら、遺伝に関わる様々なサポートを行ってゆく予定である。

## 参考文献

1. 厚生労働省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報告書 代表 宇佐美真一 2011
2. 宇佐美真一： きこえと遺伝子 金原出版 2006
3. 福嶋義光 監訳：トンプソン&トンプソン 遺伝医学 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2009

## 5-2 オーファンネットについて

優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の場合、原因遺伝子変異の種類によりその臨床像が大きく異なり、また家系ごとに原因遺伝子変異部位が異なるため、確定診断のためのツールとしては連鎖マッピング、候補遺伝子の直接シーケンス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および遺伝子変異の解釈に専門的な知識を有するため、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。

現在、オーファンネット・ジャパンを通じて遺伝学的検査を実施している遺伝子は下記の通りである。

NOG 遺伝子変異による難聴  
TECTA 遺伝子変異による難聴  
WFS1 遺伝子変異による難聴  
COCH 遺伝子変異による難聴  
CRYM 遺伝子変異による難聴  
KCNQ4 遺伝子変異による難聴  
BOR 症候群 (EYAI 遺伝子)

### オーファンネット・ジャパン (Orphan Net Japan : ONJ) とは

一般市民および医療関係者に対して、希少疾患に対する遺伝子診療の普及、提供、開発、育成支援に関する事業を行い、遺伝子診療を通じて国民の健康増進に広く寄与することを目的として、2007年(平成19年)10月に設立された。

希少疾患の遺伝子診療ネットワークの整備事業、希少疾患に対する遺伝子診療の普及・提供・育成支援事業、遺伝子診療関連技術の標準化および精度向上事業、遺伝子診療に関する社会啓発事業のうち、特に全国の希少遺伝性疾患に対する遺伝学的検査提供施設の連携をはかり、検査を依頼する医療機関との間のコーディネートを行なう事業を実施している。

# III

## 各論

### 1 KCNQ4 遺伝子変異による難聴

#### (1) 概説

KCNQ4 遺伝子は、1999 年に Kubisch ら<sup>1)</sup>により常染色体優性遺伝形式をとる *DFNA2* の原因遺伝子として報告された。若年で難聴を発症しその後も両側性に進行する両側進行性感音難聴が特徴的であり、時にめまいやてんかんを伴う症例が報告されている<sup>2)</sup>。その後もフランス、オランダ<sup>3)</sup>、アメリカ<sup>4)</sup>、日本<sup>2)5)</sup>で報告されているが全世界ではまだ 18 家系しか報告されていない稀な難聴遺伝子である。KCNQ4 遺伝子はカリウムチャンネルタンパクをコードしていて、各タンパク質が 4 つ集まり一つの複合体となりカリウムチャンネルを形成する。遺伝子変異によりタンパク質の構造が変化しカリウムが通過しにくいチャンネルに変化することが難聴に関わるとされている。また、変異の種類により障害される周波数帯域が異なることが報告されている。今後、優性遺伝難聴家系における KCNQ4 遺伝子変異の頻度、新しい変異の検出、また周波数特異的に聴覚が障害される理由などの研究を進めていく必要がある。

#### (2) 診断基準

##### (臨床的診断基準)

発症年齢は、幼児期から 20 歳代で、両側進行性感音難聴である。オーディオグラムは左右対称であることが多く、高音前傾型あるいは高音急墜型を示す。高音前傾型では幼少から小児期、高音急墜型では青年期（15 歳以上）に難聴となることが多い。最終的な難聴の程度は中等度から高度の難聴であることが多い。耳音響放射では反応が減弱あるいは消失しているが側頭骨 CT では異常を認めない。家族歴がある場合には優性遺伝形式で浸透率 1 で遺伝している。随伴症状としてめまい、てんかんを伴う場合がある。

##### (遺伝子診断) \*

常染色体優性遺伝形式をとり、KCNQ4 遺伝子の exon 領域において missense 変異、deletion 変異、nonsense 変異が同定されている。p.L274H、p.W276S、p.L281S、p.G285S、p.G321S、Q71fs(del13)、Q71fs(delC)、p.E260K、p.D262V、p.W241X、c.664-461del18、p.G287R、p.F182L の各変異<sup>5)6)7)</sup>が報告されている。

#### (3) 治療 (エビデンスレベル V, 推奨グレード A)

先天性高度難聴に対しては補聴器装用や人工内耳が有効である。

\* 保険診療外: オーファンネットで実施可能

## (4) 参考文献

1. Christian Kubisch, et al., *KCNQ4*, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 96(2), 437-446, Feb 5, 1999
2. Jiro Akita, et al., Clinical and genetic features of nonsyndromic autosomal dominant sensorineural hearing loss: *KCNQ4* is a gene responsible in Japanese. *J Hum Gene*, 46: 355-361, 2001
3. Paul J. Coucke, et al., Mutations in the *KCNQ4* gene are responsible for autosomal dominant deafness in four *DFNA2* families. *Hum Molecular Gene.*, 8(7) 1321-1328, 1999
4. Michael Hildebrand et al., Audioprofile-directed screening identifies novel mutations in *KCNQ4* causing hearing loss at the *DFNA2* locus. *Genetics in Medicine*, 10(11) 797-804, 2008
5. Fumiaki Kamada et al., A novel *KCNQ4* one-base deletion in large pedigree with hearing loss: implication for the genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet* 51:455-460, 2006
6. Richard JH Smith, Michael Hildebrand. *DFNA2* Nonsyndromic hearing loss. *GeneReviews*, 2008
7. Jeong-In Baek et al., Pathogenic effects of a novel mutation(c.664\_681 del) in *KCNQ4* channels associated with auditory pathology. 2010 (article in PRESS)

## 2 *TECTA* 遺伝子変異による難聴

## (1) 概説

*TECTA* 遺伝子は常染色体優性、および劣性形式をとる非症候群性難聴 (*DFNA8/12*, *DFNB21*) の原因遺伝子として報告されている。*TECTA* 遺伝子は内耳蝸牛蓋膜の非コラーゲン基質を形成する  $\alpha$ -tectorin をコードする遺伝子である。 $\alpha$ -tectorin はおおまかに3つのドメイン、エンタクチン様 (ENT) ドメイン、ゾナドヘジン (ZA) ドメイン、ゾナ・ペルシダ (ZP ドメイン) により構成されており、それぞれをコードするエクソン領域における変異が表現型に影響を及ぼすと考えられている。

現在までに世界各国から *TECTA* 遺伝子の変異が報告されている。家系により臨床型にバリエーションがあるが、言語習得期前に難聴を発症することも多いようである。ZA ドメインに変異をもつ場合、高音部の感音難聴を示し、ZP ドメインに変異がある場合は特徴的な「皿形」の聴力像を示す。またシステイン残基が他のアミノ酸に変異している場合、進行性をとるといふ報告があるので聴力の経時的なフォローが必要である。一般的にめまいなどの前庭症状が前面に出ることは少ない。

## (2) 診断基準

難聴は軽度～中等が多いが、高音部や全周波数にわたり高度難聴を呈するものも報告されている。進行性を示すこともある。特に皿型のオーディオグラムを呈することが特徴ともなっており、このような聴力像の症例には *TECTA* 遺伝子の ZP ドメインの遺伝子検査が必要である。

(日本人で報告された遺伝子変異) \*

p.R2021H 変異 Iwasaki et al. 2002

p.R1773X、p.H1400W、p.T1866M、p.I1997T (Moteki et al., submitted)

\* 保険診療外: オーフアンネットで実施可能

### (3) 治療指針

蝸牛蓋膜に原因があるため、Cochlear conductive hearing loss(蝸牛内伝音難聴)とも呼ぶべき病態が考えられている。このため補聴器装用効果が比較的良好であると報告されている。遺伝子変異により進行性が異なるため、1年毎程度の聴力フォローが妥当と考えられる。

### (4) 参考文献 (エビデンスレベルⅢ b, 推奨グレード A)

1. Verhoeven, K., et al., Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nat Genet*, 1998. 19(1): p. 60-2.
2. Moreno-Pelayo, M.A., et al., A cysteine substitution in the zona pellucida domain of alpha-tectorin results in autosomal dominant, postlingual, progressive, mid frequency hearing loss in a Spanish family. *J Med Genet*, 2001. 38(5): p. E13.
3. Iwasaki, S., et al., Association of clinical features with mutation of *TECTA* in a family with autosomal dominant hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002. 128(8): p. 913-7.
4. Plantinga, R.F., et al., A novel *TECTA* mutation in a Dutch *DFNA8/12* family confirms genotype-phenotype correlation. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2006. 7(2): p. 173-81.
5. Plantinga, R.F., et al., Audiological evaluation of affected members from a Dutch *DFNA8/12* (*TECTA*) family. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2007. 8(1): p. 1-7.
6. Bahmad, F., et al., Histopathology of nonsyndromic autosomal dominant midfrequency sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*, 2008. 29(5): p. 601-6.
7. Collin, R.W., et al., Mid-frequency *DFNA8/12* hearing loss caused by a synonymous *TECTA* mutation that affects an exonic splice enhancer. *Eur J Hum Genet*, 2008. 16(12): p. 1430-6.
8. Sagong, B., et al., Two novel missense mutations in the *TECTA* gene in Korean families with autosomal dominant nonsyndromic hearing loss. *Ann Clin Lab Sci*, 2010. 40(4): p. 380-5.
9. Hildebrand, M.S., et al., *DFNA8/12* caused by *TECTA* mutations is the most identified subtype of nonsyndromic autosomal dominant hearing loss. *Hum Mutat*, 2011. 32(7): p. 825-34.

### 3 WFS1 遺伝子変異による難聴

#### (1) 概説

WFS1 遺伝子は4番染色体に存在し、8個のエクソンから構成されている。890個のアミノ酸がコードされており、wolframinというタンパク質をコードしている。Wolframinは細胞内では小胞体に膜タンパクというかたちで存在し、小胞体ストレス(タンパクの品質管理)に関与しているとされているが、明らかな機能についてはいまだ明らかになっていない。内耳においては発生初期より発現が認められており、聴覚形成に重要な役割を担っていると考えられているが、頂回転、基底回転での発現の差はないとされ、なぜ低音障害型の難聴を起こすかは不明である。

WFS1 遺伝子は1998年、常染色体優性遺伝形式を呈するWolfram症候群(DIDMOAD症候群)の原因遺伝子として報告された(Inoue et al. 1998)。Wolfram症候群は糖尿病、視神経萎縮を主症状とし、中枢性尿崩症、感音難聴、尿路系異常、精神遅滞、精神症状など様々な症状を呈する症候群として知られている。その後、低音障害型感音難聴(2000Hz以下の難聴)を特徴とする常染色体優性遺伝形式をとる難聴(DNFA6/14/38)の原因遺伝子座がWFS1遺伝子と同じ領域にあることから変異解析が行われWFS1遺伝子がDNFA6/14/38の原因ともなっていることが報告された(Bespalova et al. 2001, Young et al. 2001)。難聴は進行性とされ、初期には低音部のみの障害であることが多く、難聴の診断時期が5~20歳と遅くなる傾向にある。耳鳴をとまう報告はあるが、めまいはないとされる。海外からは31種類の変異が報告されており、日本人にも従来までに6家系(5変異)に変異が見出されている(Komatsu et al. 2002, Noguchi et al. 2005, Fukuoka et al. 2007, Fujikawa et al. 2010)。表現型(ここでは難聴のタイプ)が遺伝子検索のための有力な手がかりとなる良い例と言える。

#### (2) 診断基準

##### (臨床的診断基準)

言語習得期前に発症する両側感音難聴を呈する。

家系内発症があり、常染色体優性遺伝形式を呈する。

聴力像は低音障害型のオージオグラムを示すことが多いが、進行例では全周波数にわたる高度難聴症例も報告されている。

進行性を示す例も報告されている。

##### (遺伝子診断)\*

WFS1 遺伝子に変異があり、家系内罹患者情報と矛盾しないこと。

日本人難聴家系からの遺伝子変異として5変異(p.K634T, p.A716T, p.K836T, p.A844T, p.E864K)が報告されている。

#### (3) 治療指針(エビデンスレベルV, 推奨グレードB)

進行性難聴を呈する例も報告されており、定期的に聴力検査を行い経過観察を行うことが重要である。通常軽度の難聴症例には経過観察のみとする場合が多いが、中等度以上の難聴症例には補聴器が用いられる。

\* 保険診療外: オーフアンネットで実施可能

## (4) 参考文献

1. Komatsu K, Nakamura N, Ghadami M, Matsumoto N, Kishino T, Ohta T, Niikawa N, Yoshiura K. Confirmation of genetic homogeneity of nonsyndromic low-frequency sensorineural hearing loss by linkage analysis and a *DFNA6/14* mutation in a Japanese family. *J Hum Genet* 2002;47:395-399.
2. Noguchi Y, Yashima T, Hatanaka A, Uzawa M, Yasunami M, Kimura A, Kitamura K. A mutation in Wolfram syndrome type 1 gene in a Japanese family with autosomal dominant low-frequency sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(11):1189-94.
3. Fukuoka H, Kanda Y, Ohta S, Usami S. Mutations in the *WFS1* gene are a frequent cause of autosomal dominant nonsyndromic low-frequency hearing loss in Japanese. *J Hum Genet* 2007;52(6):510-515.
4. Fujikawa T, Noguchi Y, Ito T et al. Additional heterozygous 2507A>C mutation of *WFS1* in progressive hearing loss at lower frequencies. *Laryngoscope* 2010; 120 (1): 166 - 171.
5. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and *WFS1* gene. *Clin Genet.* 2011 Feb;79(2):103-17.

## 4 COCH 遺伝子変異による難聴

## (1) 概説

1991年に常染色体優性遺伝性難聴を呈する家系の内耳病理所見が Khetarpal ら<sup>1)</sup>により報告されており、これが現在 *DFNA9* と呼ばれる遺伝性難聴である。Robertson ら<sup>2)</sup>は subtraction hybridization 法で、内耳に特異的に発現する遺伝子、*COCH* (コークまたはコーシュ) を同定した。*COCH* は 12 のエクソンからなり、染色体 14 番 (14q12-13) に存在している。その後 1998 年に *DFNA9* の原因遺伝子であることが判明した<sup>3)</sup>。難聴は両側の進行性高音障害型難聴であり加齢性難聴と類似している。*COCH* 遺伝子変異はその他にも半規管裂隙症候群<sup>4)</sup>、心血管障害<sup>5)</sup> などとの関連が指摘されている。

*DFNA9* は臨床所見、ヒト病理所見、原因遺伝子、原因蛋白の生化学的解析、罹患者内耳の変異蛋白解析とその病的意義が揃って報告されている数少ない遺伝性難聴の一つである。この遺伝子の蛋白産物 Cochlin (コクリン) は内耳の細胞外マトリックス蛋白でタイプ 2 コラーゲン上に発現している<sup>6)</sup>。その機能の詳細はいまだ不明である。

ヒト病理所見<sup>1),7)</sup>では、蝸牛、前庭の広い範囲に変異蛋白(ムコ多糖蛋白)の沈着が特徴的で、これは変異蛋白そのものであることが証明されている<sup>8)</sup>。ある蝸牛では螺旋靭帯、螺旋板縁、基底板に著名な好酸性物質(変異蛋白)の沈着がある。コルチ器の変化は症例により程度の差があり内外有毛細胞は部分的に消失している。前庭では、平衡斑と膨大部稜の間質は著名に変性しており、有毛細胞はほぼ完全に消失している。*DFNA9* におけるめまい・難聴発症のメカニズムはドミナント・ネガティブ効果と考えられている。

Cochlin は *DFNA9* 以外の内耳疾患でもその病的意義が報告されており、CD4+ T 細胞性自己免疫性難聴の抗原である可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。Cochlin には数種類のアイソフォームが知られており、その発現レベルの変化が Usher 症候群動物モデルで見いだされ



ている<sup>10), 11)</sup>。緑内障罹患眼において線維柱帯への cochlin 沈着があり、正常眼ではこの所見は観察されない<sup>12)</sup>。

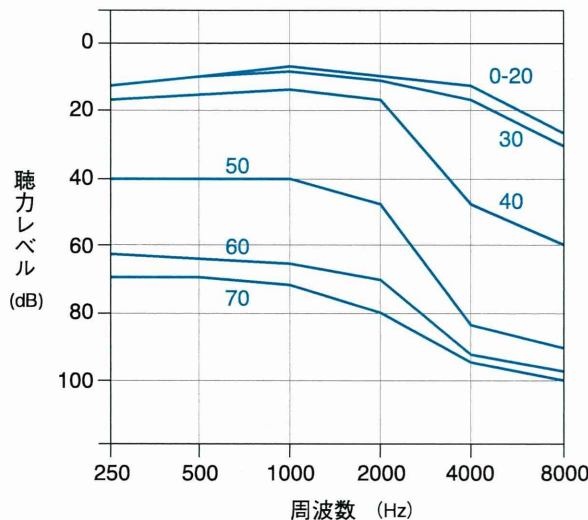
(2) 診断基準

(臨床的診断基準)

A その臨床像は、常染色体優性非症候性遺伝性難聴で35～55歳(平均40歳頃)に発症する。両側性進行性難聴と前庭機能障害が特徴である。

B. 高音が障害され徐々に中、低音域にも及ぶ感音難聴を呈する<sup>13)</sup> (図1 ARTA 参照)。

C. 前庭系の症状は、暗所で著明になる平衡障害、動揺病、歩行時のふらつき、頭位性めまいである。末梢前庭機能は難聴発症と同時期に低下し徐々に進行し60歳以後に無反応になることが多い<sup>14)</sup>。ベルギーとオランダの大家系の調査では p.P51S 変異をもつ *DFNA9* 患者の25%に AAO-HNS のメニエール病診断基準に合致する症状がみられたことから家族性メニエール病の原因遺伝子として注目された<sup>15)</sup>。しかしその後メニエール病症例の *COCH* 遺伝子変異が検索され、現在はメニエール病の原因遺伝子ではないと考えられている<sup>16)</sup>。



(図1) (ARTA: age related typical audiogram<sup>13)</sup>)。

(遺伝子診断) \*

今まで 12 箇所のミスセンス変異と、1 カ所のインフレーム欠失がベルギー、オランダ、アメリカ、オーストラリア、ハンガリー、韓国、日本<sup>15)</sup>、中国の4大陸で報告されている(表2)。

\* 保険診療外: オーフアンネットで実施可能

(3) 治療 (エビデンスレベルV, 推奨グレードA～B)

難聴は後天性で言語習得にはほぼ問題が無い。進行性に増悪する 경우가多く定期的な検査、経過観察が必要となる。中等度以上の難聴の場合では補聴器、人工内耳の適応となる。

前庭症状もあることから対症療法をおこなう。非症候群性難聴ではあるが、報告によっては心血管系の疾患の頻度が高いこと、記憶障害、夜間の視力障害などが指摘されており診療上注意する。

(表 2) DFNA9 で同定されている COCH 変異

	Origin	Exon	Nucleotide	Amino acid	ドメイン	文献
1	Belgium & The Netherlands	4	c.C207T	p.P51S	FCH/LCCL	(Fransen et al., 1999)(de Kok et al., 1999)
2	United States	4	c.T253G	p.V66G	FCH/LCCL	(Robertson et al., 1998)
3	The Netherlands	5	c.G315T	p.G87W	FCH/LCCL	(Collin et al., 2006)
4	United States & The Netherlands	5	c.G319A	p.G88E	FCH/LCCL	(Robertson et al., 1998)(Kemperman et al., 2005)
5	Hungary	5	366_368delGTA	p.V104del	FCH/LCCL	(Nagy et al., 2004)
6	The Netherlands	5	c.T382C	p.I109T	FCH/LCCL	(Pauw et al., 2007)
7	Australia	5	c.T382A	p.I109N	FCH/LCCL	(Kamarinos et al., 2001)
8	United States & Korea	5	c.T405C	p.W117R	FCH/LCCL	(Robertson et al., 1998)(Baek et al., 2010)
9	Japan	5	c.G411A	p.A119T	FCH/LCCL	(Usami et al., 2003)
10	United States	5	c.T418C	p.F121S	FCH/LCCL	(Hidebrand et al., 2010)
11	China	12	c.T1591C	p.M512T	vWFA2	(Yuan et al., 2008)
12	United States	12	c.G1681T	p.C542F	vWFA2	(Street et al., 2005)
13	China	12	c.G1681A	p.C542Y	vWFA2	(Yuan et al., 2008)

#### (4) 参考文献

1. Khetarpal U, Schuknecht H, Gacek RR, et al. Autosomal dominant sensorineural hearing loss. Pedigrees, audiologic findings, and temporal bone findings in two kindreds. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117: 1032-1042, 1991
2. Robertson NG, Khetarpal U, Gutierrez-Espeleta GA, et al. Isolation of novel and known genes from a human fetal cochlear cDNA library using subtractive hybridization and differential screening. Genomics 23: 42-50, 1994
3. Robertson NG, Lu L, Heller S, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause *DFNA9*, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. Nat Genet 20: 299-303, 1998
4. Hildebrand MS, Tack D, Deluca A, et al. Mutation in the *COCH* gene is associated with superior semicircular canal dehiscence. Am J Med Genet A. 149A(2):280-5, 2009.
5. Bom SJ, Kemperman MH, De Kok YJ, et al. Progressive cochleovestibular impairment caused by a point mutation in the *COCH* gene at *DFNA9*. Laryngoscope. 109:1525-30, 1999.
6. Mizuta K, Ikezono T, Iwasaki S, et al. Ultrastructural co-localization of cochlin and type II collagen in the rat semicircular canal. Neuroscience Letters. 434:104-107.2008
7. Merchant SN, Linthicum FH, Nadol JB Jr: Histopathology of the inner ear in *DFNA9*. Adv Otorhinolaryngol 56: 212-217, 2000
8. Robertson NG, Cremers CW, Huygen PL, Ikezono T et al. Cochlin immunostaining of inner ear pathologic deposits and proteomic analysis in *DFNA9* deafness and vestibular dysfunction. Hum Mol Genet. 2006; 15:1071-1085.

9. Baek MJ, Park HM, Johnson JM, et al. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol.* 177:4203-10, 2006.
10. Ikezono T, Shindo S, Li L, Omori A, et al. Identification of a novel Cochlin isoform in the perilymph: insights to Cochlin function and the pathogenesis of *DFNA9*. *Biochem Biophys Res Commun*, 314(2): 440-446, 2004
11. Chance MR, Chang J, Liu S, et al. Proteomics, bioinformatics and targeted gene expression analysis reveals up-regulation of cochlin and identifies other potential biomarkers in the mouse model for deafness in Usher syndrome type 1F. *Hum Mol Genet.* 19:1515-27, 2010.
12. Bhattacharya SK, Rockwood EJ, Smith SD, et al. Proteomics reveal Cochlin deposits associated with glaucomatous trabecular meshwork. *J Biol Chem.* 280:6080-4, 2005.
13. Kemperman MH, Bom SJ, Lemaire FX, et al. *DFNA9/COCH* and its phenotype. *Adv Otorhinolaryngol* 61: 66-72, 2002
14. Verhagen WI, Bom SJ, Fransen E, et al. Hereditary cochleovestibular dysfunction due to a *COCH* gene mutation (*DFNA9*): a follow-up study of a family. *Clin Otolaryngol* 26: 477-483, 2001
15. Fransen E, Verstreken M, Verhagen WI, et al. High prevalence of symptoms of Meniere's disease in three families with a mutation in the *COCH* gene. *Hum Mol Genet* 8: 1425-1429, 1999
16. Usami S, Takahashi K, Yuge I, et al. Mutations in the *COCH* gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Meniere's disease. *Eur J Hum Genet* 11: 744-748, 2003

## 5 MYO7A 遺伝子変異による難聴

### (1) 概説

ミオシンはアクチンと複合体を形成し、ATPを加水分解することで得たエネルギーを機械的エネルギーに変換することにより収縮運動を行う収縮タンパクである。ミオシンは頭部のアミノ酸配列の違いで少なくとも20のクラスに分かれている。その1つであるMYO7A遺伝子は、内耳では蝸牛の内および外有毛細胞、前庭のI型、II型有毛細胞に存在し、聴毛間の連結、エンドサイトーシス、膜のリサイクル機構に関与している可能性が示唆されている。

MYO7Aを原因遺伝子とする遺伝性難聴には、網膜色素変性症を伴う症候群性難聴のUsher症候群I B、非症候群性常染色体優性遺伝形式難聴DFNA11、非症候群性常染色体劣性遺伝形式難聴DFNB2の3つが挙げられる。この中でDFNA11は日本人家系で最初に同定され、その後アメリカ、オランダ、ドイツ、イタリア、中国から報告されている。

### (2) 診断基準

#### (臨床的診断基準)

発症年齢は乳児期から20歳代で、両側進行性感音難聴である。オーディオグラムは左右

対称で平坦型あるいは高音漸傾型を示すが、低音域から始まることもある。最終的な難聴の程度は中等度から高度難聴が多い。補充現象は陽性、耳音響放射検査は反応を認めず、迷路性難聴の検査所見を示す。側頭骨CTでは異常を認めない。平衡障害の訴えはないが、自発眼振ならびに温度眼振の低下が認められる症例があり前庭障害も合併していると考えられる。内耳障害以外の臨床症状はなく、眼科的検査でも異常は認められない。

#### (遺伝子診断)

日本人家系ではコイルドコイル構造部位のアミノ酸欠失が認められたが、アメリカ、オランダ、イタリア、中国家系ではミオシン頭部のミスセンス変異(部位は全て異なる)、ドイツ家系では頸部IQモチーフのミスセンス変異が同定されている。

### (3) 治療(エビデンスレベルV, 推奨グレードA~B)

補聴器装用、難聴が重度になれば人工内耳も適応となる。

#### (4) 参考文献

1. Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, Kitamura K, Nishizawa M, Steel KP, Brown SD. Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):268-9.
2. Tamagawa Y, Kitamura K, Ishida T, Ishikawa K, Tanaka H, Tsuji S, Nishizawa M. A gene for a dominant form of non-syndromic sensorineural deafness (*DFNA11*) maps within the region containing the *DFNB2* recessive deafness gene. *Hum Mol Genet.* 1996 Jun;5(6):849-52.
3. Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K. Clinical presentation of *DFNA11* (*MYO7A*). *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;61:79-84.
4. Tamagawa Y, Ishikawa Ka, Ishikawa Ko, Ishida T, Kitamura K, Makino S, Tsuru T, Ichimura K. Phenotype of *DFNA11*, a nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VIIA mutation. *Laryngoscope* 2002;112:292-297.
5. Street VA, Kallman JC, Kiemele KL. Modifier controls severity of a novel dominant low-frequency MyosinVIIA (*MYO7A*) auditory mutation. *J Med Genet.* 2004 May;41(5):e62.
6. Luijendijk MW, Van Wijk E, Bischoff AM, Krieger E, Huygen PL, Pennings RJ, Brunner HG, Cremers CW, Cremers FP, Kremer H. Identification and molecular modelling of a mutation in the motor head domain of myosin VIIA in a family with autosomal dominant hearing impairment (*DFNA11*). *Hum Genet.* 2004 Jul;115(2):149-56.
7. Bolz H, Bolz SS, Schade G, Kothe C, Mohrmann G, Hess M, Gal A. Impaired calmodulin binding of myosin-7A causes autosomal dominant hearing loss (*DFNA11*). *Hum Mutat.* 2004 Sep;24(3):274-5.
8. Di Leva F, D' Adamo P, Cubellis MV, D' Eustacchio A, Errichiello M, Saulino C, Auletta G, Giannini P, Donaudy F, Ciccodicola A, Gasparini P, Franzè A, Marciano E. Identification of a novel mutation in the myosin VIIA motor domain in a family with autosomal dominant hearing loss (*DFNA11*). *Audiol Neurootol.* 2006;11(3):157-64.