

表2 日本人難聴患者に報告された難聴の原因遺伝子とその頻度(報告順)(文献²⁾より引用)

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

	参考文献	頻度
ミトコンドリア 3243A>G	Goto ら, 1990 Oshima ら, 1999	0.3% (1/319 Usami ら, 2000)–3% (3/100 Oshima ら, 1999) 外来受診した感音難聴
ミトコンドリア 1555A>G	Hutchin ら, 1993 Usami ら, 1997	3% (11/319 Usami ら, 2000)–5% (7/138 Noguchi ら, 2004) 外来受診した感音難聴 33% (7/21, 2/6)アミノ配糖体抗生物質の投与歴のある患者 10% (14/140)人工内耳患者 57% (13/22)アミノ配糖体抗生物質の投与歴のある人工内耳患者 (Usami ら, 2000)
<i>MYO7A</i>	Liu ら, 1997	(single DFNA11 family)
<i>POU3F4</i>	Hagiwara ら, 1998	(single DFN3 family)
<i>GJB2</i>	Fuse ら, 1999 Abe ら, 2000 Kudo ら, 2000	11.3% (259/2,454) 外来受診した感音難聴 (n=1,227) (Ohtsuka ら, 2003) 18.3% (62/338) 先天性難聴患者 (Abe ら, 2007)
<i>SLC26A4</i>	Usami ら, 1999 Kitamura ら, 2000 Tsukamoto ら, 2003	90% (9/10) Pendred 症候群患者 78% (25/32) 前庭水管拡大を伴う難聴患者 (Tsukamoto ら, 2003)
<i>KCNQ4</i>	Akita ら, 2001	1/16 AD 感音難聴患者 (Akita ら, 2001)
ミトコンドリア 7511T>C	Ishikawa ら, 2002	(single maternally inherited family)
<i>TECTA</i>	Iwasaki ら, 2002	(single mid-frequency involved family)
<i>WFS1</i>	Komatsu ら, 2002 Noguchi ら, 2006 Fukuoka ら, 2007	3/182 AD 感音難聴患者 3/10 AD 低音障害型感音難聴患者 0/64 AR 感音難聴患者 (Fukuoka ら, 2007)
<i>COCH</i>	Usami ら, 2003	1/23 AD 感音難聴患者 0/20 Ménière 病患者 (Usami ら, 2002)
<i>CRYM</i>	Abe ら, 2003	2/192 先天性難聴患者 (Abe ら, 2003)
<i>KIAA1199</i>	Abe ら, 2003	4/192 先天性難聴患者 (Abe ら, 2003)
<i>COL9A3</i>	Asamura ら, 2005	2/147 感音難聴患者 (Asamura ら, 2005)
<i>CDH23</i>	Wagatsuma ら, 2007	5/64 AR 先天性難聴患者 (Wagatsuma ら, 2007)

いことが知られている⁶⁾。著者らの検討では遺伝子型と難聴の程度に相関関係があることが明らかになっており^{6,7)}(図1), 遺伝子検査は難聴の早期診断の一助になるとともに聴力像を予想

し治療法を選択する際にも参考になる。

b. *SLC26A4*

画像診断も原因遺伝子を絞りこむために重要な役割をもつ(図2)。先天性難聴児の数-20%

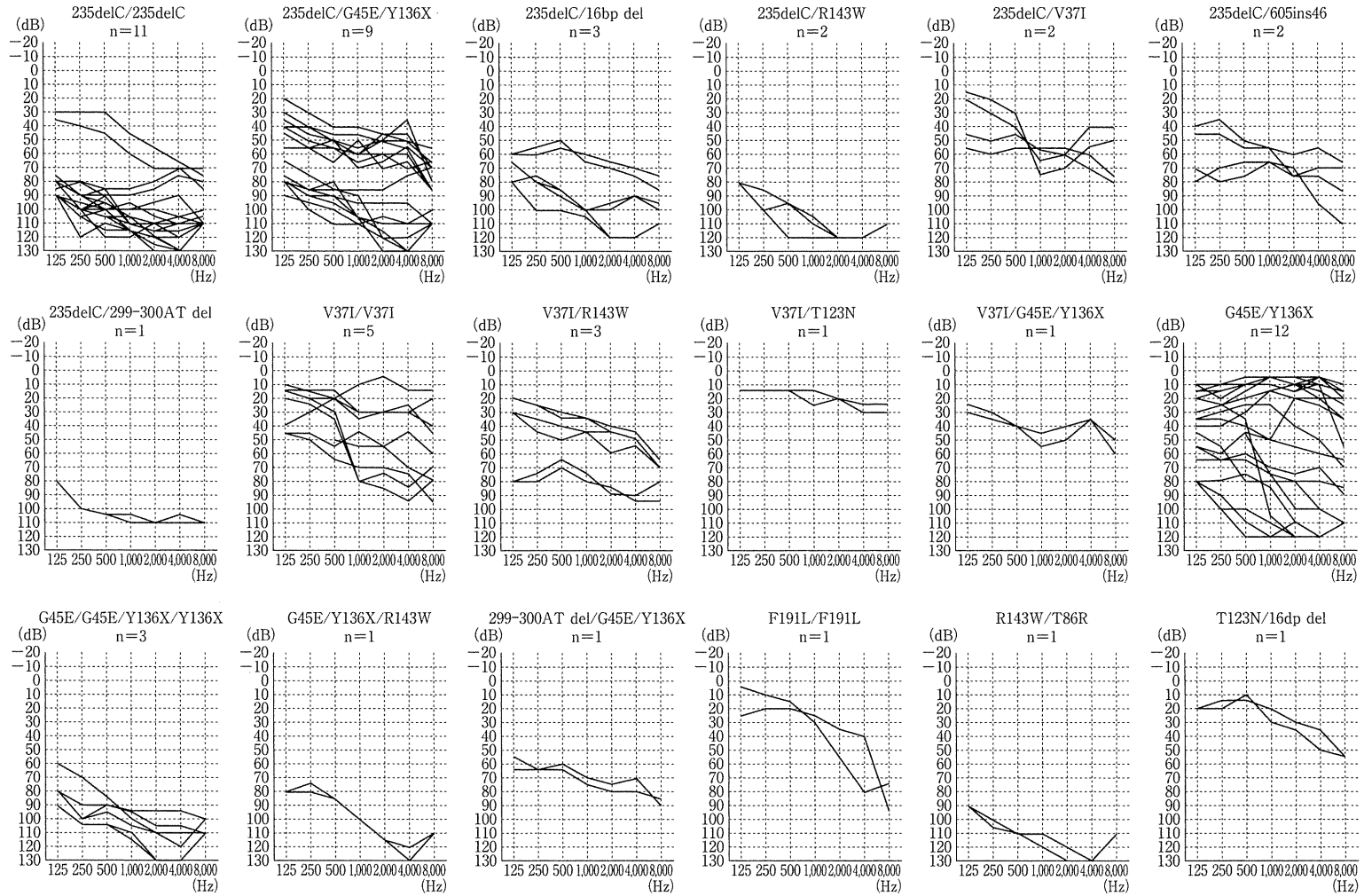


図1 GJB2 遺伝子変異による難聴患者の重症度予測⁷⁾と治療法の選択

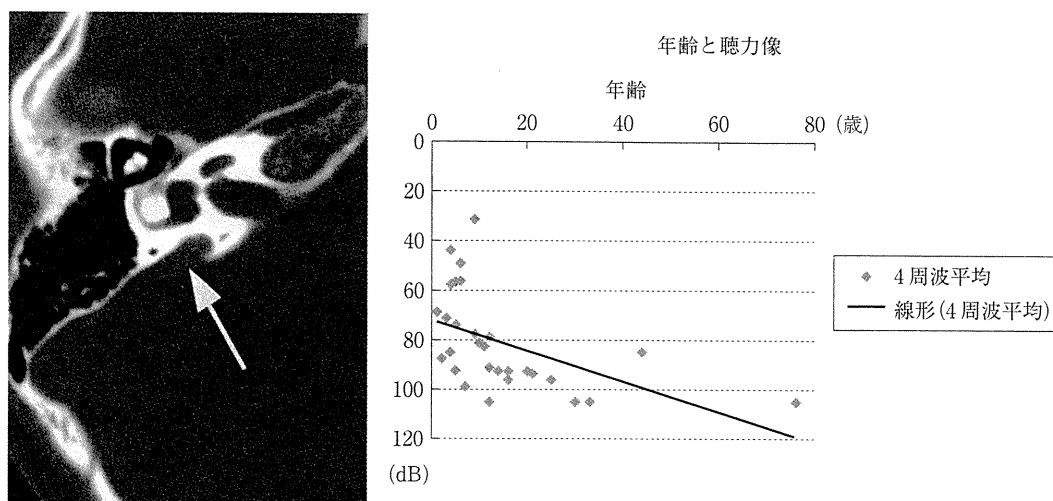


図2 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者のCT所見と難聴の進行度(文献⁸⁾より引用)

ほどに何らかの内耳奇形が見いだされると報告されているが、種々の内耳奇形の中でも‘前庭水管拡大’は頻度が多い奇形として知られ、我が国でも最近この奇形を伴った難聴症例が数多く報告されるようになり注目を集めている。一連の遺伝子解析を通じて、甲状腺腫を伴う Pendred 症候群の原因遺伝子(*SLC26A4*)が同時に‘前庭水管拡大を伴った難聴’の原因遺伝子になっていることが明らかにされている⁸⁾。したがって従来2つの異なる疾患と考えられていた両疾患は今後①前庭水管拡大、②*SLC26A4* 遺伝子変異、③変動する難聴を共通の臨床的特徴としてもつ‘*SLC26A4* 遺伝子の変異が引き起こす同一の疾患群’として診断、加療されるべきだと考えられる。遺伝子診断は難聴の変動性、進行性、予想される随伴症状(めまい、甲状腺腫など)などを説明する際に有用な情報を提供してくれることが多い。

c. ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異

近年、アミノ配糖体抗生物質に対する内耳の易受傷性がミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異に関連することが報告され、難聴との関連が分子遺伝学的に明らかとなった。難聴の程度には個人差があるが、この遺伝子変異による難聴で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生物質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、現在著者ら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3)を配付し予防に努めている⁹⁾。

■ 文 献

- 1) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 354: 2151–2164, 2006.
- 2) Usami S, et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 128: 446–454, 2008.
- 3) Abe S, et al: Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using invader assay. *Genet Test* 11: 333–340, 2007.
- 4) 宇佐美真一: きこえと遺伝子, 金原出版, 2006.

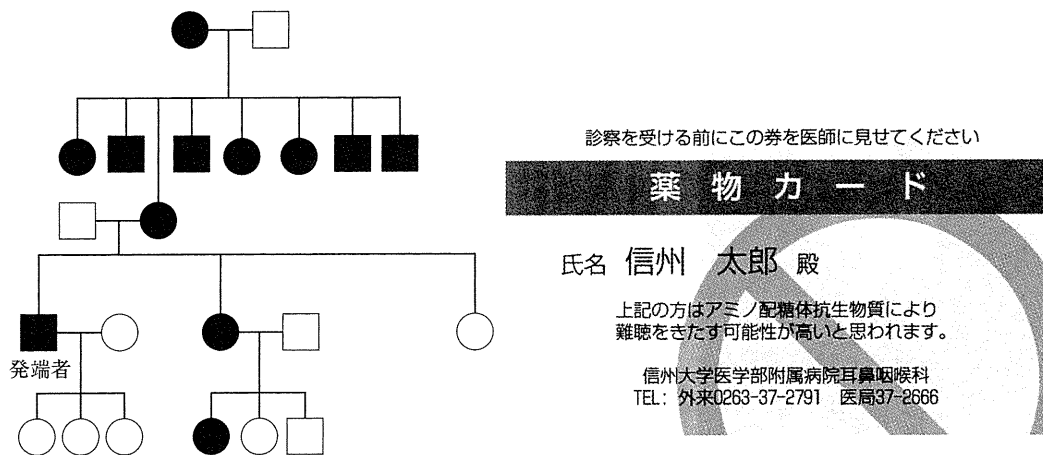


図3 ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異患者の家系図と薬物カード(文献⁹⁾より改変)

- 5) 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—。耳鼻咽喉科臨床 101: 727-738, 2008.
- 6) Tsukada K, et al: A large cohort study of *GJB2* mutations in Japanese hearing loss patients. Clin Genet, 2010. (in press)
- 7) Oguchi T, et al: Clinical features of patients with *GJB2*(connexin 26) mutations: severity of hearing loss is correlated with genotypes and protein expression patterns. J Hum Genet 50: 76-83, 2005.
- 8) Suzuki H, et al: Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients with *SLC26A4* mutations. Acta Otolaryngol 127: 1292-1297, 2007.
- 9) Usami S, et al: Rapid mass screening method and counseling for the 1555A>G mitochondrial mutation. J Hum Genet 44: 304-307, 1999.

先天性難聴

宇佐美真一* (うさみしんいち)

*信州大学医学部耳鼻咽喉科

要旨

先天性疾患の中でもっとも高頻度に認められる疾患の一つである先天性難聴の約60~70%は遺伝性であるといわれている。近年のヒトゲノム解析研究の発展により、多くの原因遺伝子が同定され報告されるようになり、難聴はもはや原因不明の疾患ではなくなってきている。難聴の遺伝子診断により、正確な診断、予後の推測（難聴の進行、変動、随伴症状の予測）、治療法の選択、難聴の予防、遺伝カウンセリングの際の情報提供に対し有用になってきた。新生児聴覚スクリーニングの普及や人工内耳の発達といった背景のもと、小児難聴の診療現場では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。

Key words : *GJB2*, *SLC26A4*, ミトコンドリア遺伝子, インベーター法, 先進医療

はじめに

先天性難聴の発生頻度は、出生1,000人に約1人といわれており、先天性疾患の中でもっとも高頻度に認められる疾患の一つである。これに小児期に発症する進行性難聴を加えるとおよそ600人に1人の割合で小児難聴患者が見出されるとされている。疫学的な研究から導き出された最近の欧米の研究によれば、先天性難聴のうち約60~70%は遺伝性、残りの30~40%が非遺伝性（感染、外傷、薬物などの環境要因）によるものとされている（図）¹⁾。

遺伝性難聴の大半は難聴のみが症状である「非症候群性難聴」であり、現在までに40数種類の原因遺伝子が特定されている²⁾。難聴原因遺伝子のなかでとくに高頻度で見出されているのが*GJB2* 遺伝子変異による難聴で先天性難聴の約20%を占める。次いで頻度が多いのが前庭水管拡大を伴う難聴（*SLC26A4* 遺伝子変異が原因で引き起こされる）である。難聴は変動を繰り返し進行するのが特徴的であり、図でも示されるように4歳時では前庭水管拡大を伴う難聴の割合が増加してくる。この2つの遺伝子で約30%を占め、その他の遺伝子が約30%を占める。遺伝性難聴の約1/3は「症候群性難

聴」とよばれ、難聴のほか筋肉骨格系、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。非遺伝性の難聴についてはサイトメガロウイルス感染による難聴が多いことが注目されており、近年分子生物学的な手法を用いた検査での診断例が増えている。

I なぜ難聴の遺伝子診断か

近年のヒトゲノム解析研究の発展により、多くの原因遺伝子が同定され報告されるようになり、難聴はもはや原因不明の疾患ではなくなってきている。一方近年、新生児聴覚スクリーニングによって難聴児が早期に発見され、人工内耳の発達によって高度難聴児でも聴覚を活用しての言語発達が可能になってきた。このような背景のもと、小児難聴の診療現場では早期の難聴診断に引き続き、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。また患者サイドでもなぜ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。

連絡先：*〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

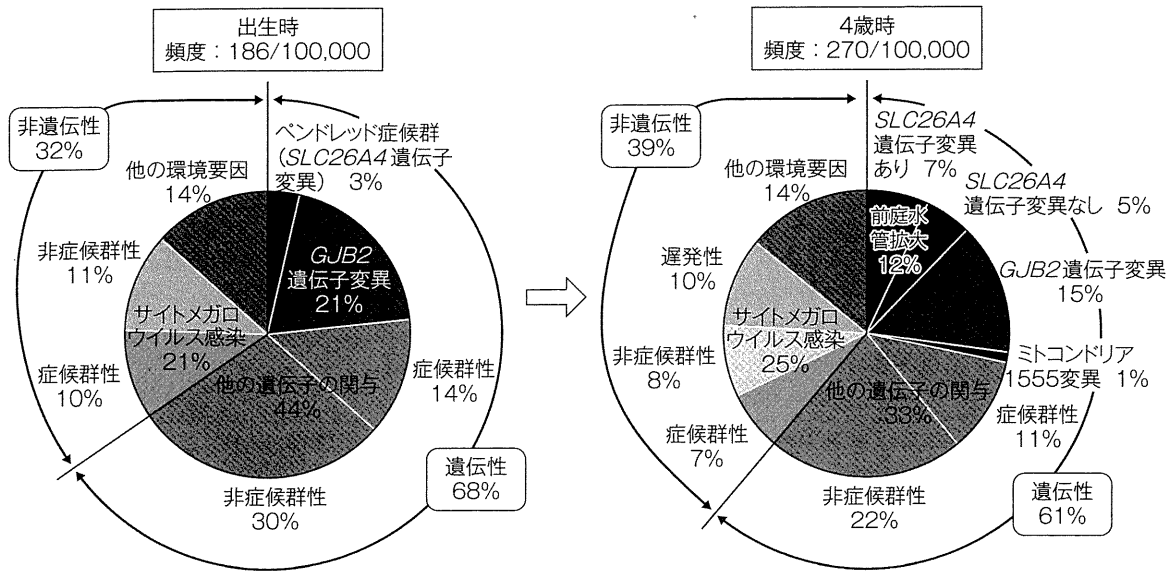


図 小児期発症の難聴の原因 (Morton CC, et al, 2006¹⁾)

表 1 遺伝子診断の有用性

<ol style="list-style-type: none"> 1) 正確な診断 2) 予後の推測 (難聴の進行, 変動, 随伴症状の予測) 3) 治療法の選択 4) 難聴の予防 5) 遺伝カウンセリング 6) 無駄な検査が省ける
--

II 難聴の遺伝子診断の有用性

有用性を表1にまとめたが、正確な診断は医師側、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いままでもなく、治療や療育を考える上でまず第一歩であり、難聴児の両親にとっても難聴の受容とともに原因を知り難聴の特徴を理解することは、難聴と向き合う際に重要であると考えられる。またそれぞれの遺伝子により臨床像が異なるので難聴の進行性の有無、変動の有無、随伴症状の有無を予測するのに有用である。

また 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。ミトコンドリア遺伝子 1555 変異などの場合、予防が可能であるなど未発症の家族に対する予防が可能になっている。また遺伝形式がさまざまであるため遺伝カウンセリングの際の正確な情報提供に際しても、原因となる遺伝子の同定が不可欠になってきた。

III 日本人難聴患者に報告された難聴の原因遺伝子

日本人難聴患者に現在までに報告されている原因遺伝子と頻度を表2にまとめたが、GJB2 遺伝子変異による難聴、SLC26A4 遺伝子変異による難聴、ミトコンドリア変異による難聴が高頻度で見出されている。

表2 日本人難聴患者に報告された難聴の原因遺伝子とその頻度 (報告順)

	文 献	頻 度
ミトコンドリア 3243A>G	Goto et al, 1990 Oshima et al, 1999	0.3% (1/319 Usami et al, 2000) ~ 3% (3/100 Oshima et al, 1999) 外来受診した感音難聴
ミトコンドリア 1555A>G	Hutchin et al, 1993 Usami et al, 1997	3% (11/319 Usami et al, 2000) ~ 5% (7/138 Noguchi et al, 2004) 外来受診した感音難聴 33% (7/21 2/6) アミノ配糖体抗生物質の投与歴のある患者 10% (14/140) 人工内耳患者 57% (13/22) アミノ配糖体抗生物質の投与歴のある人工内耳患者 (Usami et al, 2000)
MYO7A	Liu et al, 1997	(DFNA11 単一家系報告)
POU3F4	Hagiwara et al, 1998	(DFN3 単一家系報告)
GJB2	Fuse et al, 1999 Abe et al, 2000 Kudo et al, 2000	11.3% (259/2,454) 外来受診した感音難聴 (n=1227) (Ohtsuka et al, 2003) 18.3% (62/338) 先天性難聴患者 (Abe et al, 2007)
SLC26A4	Usami et al, 1999 Kitamura et al, 2000 Tsukamoto et al, 2003	90% (9/10) ベンドレッド症候群患者 78% (25/32) 前庭水管拡大を伴う難聴患者 (Tsukamoto et al, 2003)
KCNQ4	Akita et al, 2001	1/16 AD 感音難聴患者 (Akita et al, 2001)
Mitochondrial 7511T>C	Ishikawa et al, 2002	(単一家系報告)
TECTA	Iwasaki et al, 2002	(単一家系報告)
WFS1	Komatsu et al, 2002 Noguchi et al, 2006 Fukuoka et al, 2007	3/182 AD 感音難聴患者 3/10 AD 低音障害型感音難聴患者 0/64 AR 感音難聴患者 (Fukuoka et al, 2007)
COCH	Usami et al, 2003	1/23 AD 感音難聴患者 0/20 メニエール病患者 (Usami et al, 2002)
CRYM	Abe et al, 2003	2/192 先天性難聴患者 (Abe et al, 2003)
KIAA1199	Abe et al, 2003	4/192 先天性難聴患者 (Abe et al, 2003)
COL9A3	Asamura et al, 2005	2/147 感音難聴患者 (Asamura et al, 2005)
CDH23	Wagatsuma et al, 2007	5/64 AR 先天性難聴患者 (Wagatsuma et al, 2007).

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝
(Usami S et al, 2008³⁾, 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>)

IV 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、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（表2）³⁾、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。

このような日本人の遺伝的背景を考えると、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重要であると考えられる。インベーター法は同時に多数の変異を検出可能なスクリーニング法として注目されているが、われわれはこのインベーター法を用いた「難聴診断パネル」を用いて、日本人先天性・小児期発症難聴患者300余名における各々の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⁴⁾。

V 「先進医療」としての「先天性難聴の遺伝子診断」

2008年7月に日本人難聴患者に見出された10遺伝子47変異をスクリーニングする「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ようになったが、いよいよ難聴の遺伝子診断が臨床の現場で実施できるようになった意義は大きい。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。遺伝学的検査についての詳細については拙著「きこえと遺伝子」⁵⁾を、また難聴の遺伝カウンセリングについては総説⁶⁾を参照していただきたい。

文献

- 1) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—A silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354: 2151-2164
- 2) Hereditary Hearing Home Page. <http://webh01.ua.ac.be/hhh/>
- 3) Usami S et al: The responsible genes in Japanese deafness patients and clinical application using Invader assay. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 446-454
- 4) 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: 333-340
- 5) 宇佐美真一: きこえと遺伝子. 金原出版, 2006
- 6) 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. *耳鼻咽喉科臨床* 2008; 101: 727-738

難聴遺伝子診断が有用であった人工内耳一症例

武市紀人¹⁾, 柏村正明¹⁾, 中丸裕爾¹⁾, 津布久 崇¹⁾, 福田 諭¹⁾, 鈴木美華²⁾, 宇佐美真一²⁾

¹⁾北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾信州大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科

要旨：難聴遺伝子診断が有用であった1例を経験した。本例は成人両側感音難聴症例であるにもかかわらず、現病歴、家族歴が不明であり、合併症である転換性障害による機能的難聴の可能性も否定できず、診断と治療に苦慮した。難聴遺伝子診断により *GJB2* 遺伝子異常による遺伝性難聴の確定診断となり人工内耳埋め込み術を施行した。本例は *GJB2* 遺伝子による難聴としては緩徐に進行した非典型例であったが、人工内耳の装用効果は十分であり、術前は困難であったテレビ視聴や単独での外出も可能となった。

遺伝子診断は倫理的な課題も多く、通常の検査と異なり専門医による十分な配慮、準備が必要である。当院では遺伝子診療部が中心となり遺伝子に関する業務を行っており良好な検査の施行が行えた。難聴遺伝子診断は難聴患者の診断法として非常に有用と考えられるので今後のさらなる普及が望まれる。

—キーワード—

難聴遺伝子, 遺伝学的検査, 人工内耳, *GJB2* 遺伝子

はじめに

近年各自治体で新生児聴覚スクリーニングが普及し難聴児の早期発見が進んでいる。特に新生児や乳幼児においては先天性難聴の頻度の高さ¹⁾²⁾と耳科学的検査に限界があることより難聴遺伝子診断の意義は高いと考えられている。当科では2006年より信州大学と(株)BMLとの共同研究により、難聴遺伝子診断を実施している。検査の目的は新生児や乳幼児においては難聴の確定診断、成人においては難聴の予後の予測や子孫への遺伝の可能性についてのカウンセリングが主な目的となっている。

今回われわれは成人において、難聴遺伝子診断が唯一の根拠として確定診断に至り、その後の治療方針決定に非常に有用であった症例を経験したので報告する。

方 法

当院では遺伝子診療部が難聴遺伝子を含む全ての遺伝子学的検査の窓口となっている。難聴遺伝子診断までの流れとして、まず始めに本人または医師からの依頼を受け、毎月開催される定例カンファレンスにて検査の妥当性について検討される。適応ありと判断された場合は検査前カウンセリングとして耳鼻科医と臨床遺伝専門医のペアで本人との面談を行い、検査の同意が得られた場合のみ検査を実施する。検査結果は再度、遺伝子診療部が窓口となり報告を受け、カンファレンスにて検討の上で、報告内容と今後の方針を確認し、検査前と同じペアが検査後のカウンセリングを行う。必要に応じて、検査後のカウンセリングは複数回行われる。

検査の方法は、被験者より末梢血 15ml を採取し、DNA を抽出した後、信州大学耳鼻咽喉科およ

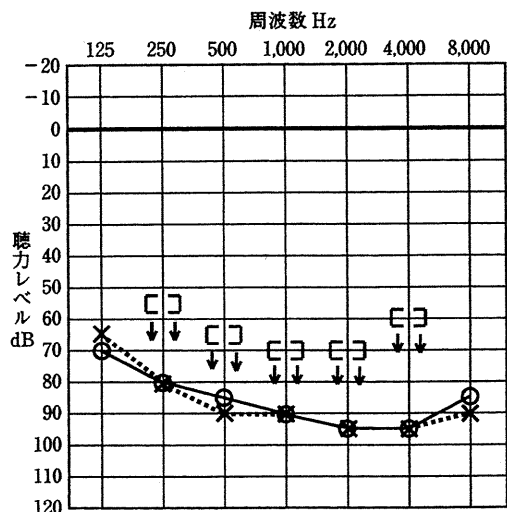


図1 平成17年7月時点での標準純音聴力検査。
(他院より資料提供)

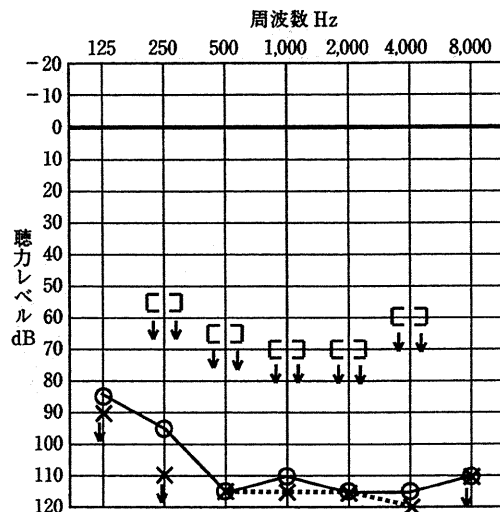


図2 初診時における標準純音聴力検査

び(株) BMLと共同でインベダーアッセイ法を用いた一次スクリーニング検査として日本人難聴患者において報告のある10遺伝子47変異を対象遺伝子変異として解析を行った^{3,4)}。一次スクリーニング検査で診断が確定しない場合(ヘテロ接合体で検出された症例)は、ダイレクトシーケンス法を用いて、エキソン部分の解析を行った。

被験者の遺伝子情報は遺伝子診療部の独自診療録にて保存され、耳鼻咽喉科の診療録には一般所見のみ記載される。採取血、抽出DNA、遺伝子解析データは信州大学遺伝子診療部内の登録解析センターにて一括管理される。その際に、採取血提出と抽出DNA提出の際にそれぞれ匿名化を行う。この二重匿名化により検査実施者、管理者には個人の特長が出来ないようにプライバシー保護には配慮されている。

難聴遺伝子診断に関する研究は2006年5月に当大学医学研究科倫理委員会の承認を受け、その内容を遵守して行われた。また、被験者には学会ならびに医学雑誌において個人情報を除く全ての所見、経過を発表することに書面にて同意を得た。

症例提示

症例：40代、男性、未婚

現病歴：幼少時より両難聴を自覚するも日常生活への影響が小さかったため、放置していた。平成2年

頃より左耳聴力の著明低下を自覚していたが放置。平成17年頃より右耳の聴力低下を自覚し、近医耳鼻咽喉科を受診した。両感音難聴の診断にて良聴耳である右耳に補聴器装用開始。平成19年7月頃より両耳聴力の悪化を自覚し、上記と異なる近医耳鼻咽喉科を受診。同年9月精査、治療を目的に当科紹介となる。

既往症：転換性障害(平成2年より治療開始)、労作性狭心症・不整脈(平成6年より治療開始)。

家族歴：不詳。出生時より家族と離別し養護施設にて養育される。

職業歴：派遣社員として全国各地の工場にて勤務。平成17年より無職。

経 過

平成19年9月に北海道大学病院耳鼻咽喉科初診。他院でおこなわれた平成17年7月の標準純音聴力検査結果(図1)を除きそれ以前の経過については詳細不詳。平成17年以降はコミュニケーション手段として筆談が主体となり、その事を主因として外出機会が減少、無職となった。当科初診時の耳科学的臨床所見として、鼓膜所見は両側ともに異常なし、標準純音聴力検査の結果を図2に示す。語音弁別検査(57-S語表)では両側ともに弁別能10%以下の結果。ティンパノグラムは両側ともにA型。Distortion Products Oto Acoustic Emission(OAEスクリーナーER-33, RION)では両側referの結果。Auditory

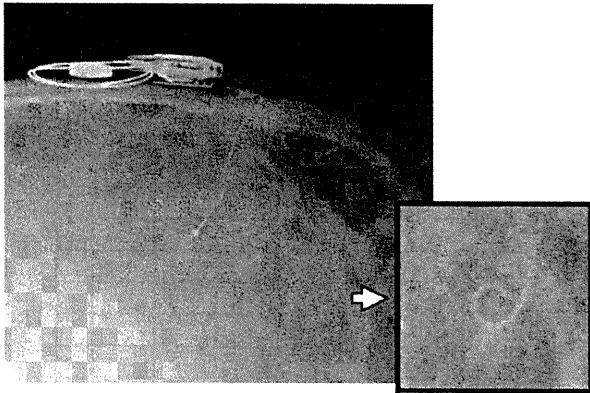


図3 手術直後の頭部レントゲン写真。
枠内は電極先端を拡大したもの。

Brainstem Response (ABR; click 刺激, SYNAX 1200, NEC) では両側ともに 105dBnHL にて V 波を確認できるものの 90dBnHL にて V 波を含む全ての反応が消失。同日撮影の側頭骨 CT において器質的異常所見を認めなかった。発音・発語に特に問題なく、平成17年までは裸耳での電話の使用、テレビの視聴が可能であった。以上より両側高度感音難聴と診断、補聴器の装用効果が望めないことおよび言語獲得後の失聴で、失聴期間が約2年であることから人工内耳埋め込み手術の適応ありと判断し説明をおこなった。

人工内耳全般に関し十分な理解が得られたものの、手術を要する不可逆的な治療方法であることに精神的に強い抵抗感を示された。また、難聴の原因に対する確定診断が得られず聴力予後が不明であることと併せて、転換性障害による機能性難聴の可能性を完全に否定することができず、この段階で人工内耳埋め込み術の同意は得られなかった。

確定診断および聴力予後判定の可能性の一つとして難聴遺伝子診断について提案したところ、本人の強い希望があり検査を行った。平成19年10月に当院遺伝子診療部にて検査前遺伝カウンセリングを実施、同意の下、検査を実施した。平成20年1月に検査結果が判明し、本人に結果を遺伝カウンセリングとともに返却した。

1次スクリーニング検査として行われたインベダーアッセイ法により *GJB2* 遺伝子 V37I ヘテロ接合変異が検出された。診断確定のために施行したダイレクトシーケンス法により V37I ヘテロ接合変

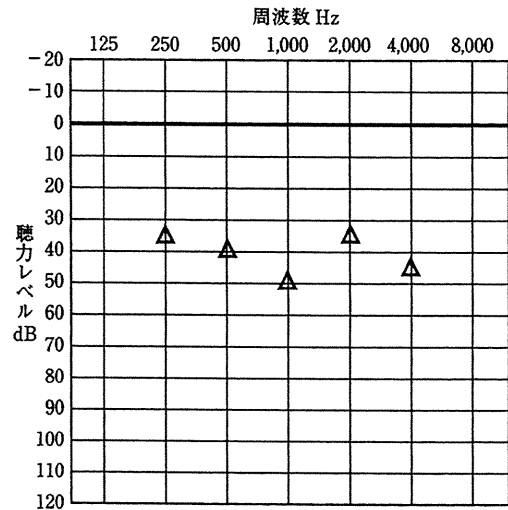


図4 音入れ1ヶ月後の人工内耳装用下の音場閾値検査。

異に加え、*GJB2* 遺伝子 T8M ヘテロ接合変異が検出された。最終確定診断として *GJB2* 遺伝子コンパウンドヘテロ接合変異による遺伝性難聴と診断した。結果は検査後カウンセリングとして本人に伝えられた。内容として、診断は遺伝性難聴であること、一般に *GJB2* 遺伝子による遺伝性難聴の場合、改善の可能性は極めて低く、頻度は少ないながらも進行する場合もあること²⁾、小児症例においては治療として人工内耳の有効性を示す報告が複数あること、成人における *GJB2* 遺伝子による遺伝性難聴に対する人工内耳の報告は少ないものの言語獲得後に失聴した成人の場合は人工内耳の効果が期待できることを説明し、質疑応答を重ね診断に関する十分な理解が得られた。当科初診後の複数回の受診における標準純音聴力検査、聴性脳幹反応検査においても初診時より聴力の改善は認められず、自覚的にも聴力改善を認めないことより、カウンセリング後に被験者より人工内耳埋め込み術の希望があった。

平成20年2月に人工内耳埋め込み術を施行した。機種はコクレア社製の CI24R (CS) を用いた。術側は、諸検査において明らかな左右差を認めず、残存聴力に対する補聴器装用や良聴耳温存の意義も低いと考え、現病歴から失聴期間がより短いと推定される右側に決定した。電極は全て蝸牛内に挿入できた (図3)。手術および術後の経過は良好であった。手術後約3週間の時点で当科において音入れをおこない、反応は良好であった。図4に音入れ後1

ヶ月の時点の人工内耳装用下における音場閾値検査の結果を示す。現時点での最終受診日である平成21年1月の段階で人工内耳装用効果は良好に得られており、術前には困難であった単独での外出やテレビの視聴も可能となった。

考 察

難聴遺伝子診断の利点として正確な診断、予後予測、治療法の選択などがあげられ、経過や検査など他に有用な情報が少ない点から一般に新生児、乳幼児に対する補助診断の目的に行われることが多い⁹⁾。また、遺伝性難聴が疑われる両親や兄弟を持つ家族に対して今後の家族計画に関して正しい情報に基づいて自己決定できるように情報提供を行う場合もある。通常成人の場合、幼少時からの難聴の経過および理学所見、さらに家族歴などによりおよその診断と聴力予後を予想することが可能となり、治療方針の決定に対して医療者、患者の双方が参考とすることができる。今回われわれが経験した症例は成人にも関わらずそれらの参考とすべき所見、経過が皆無に近く、遺伝学的検査が治療方針を決定する上で唯一の方法となった点でまれな症例といえる。

本例においてさらに治療方針決定に難渋した点として、既往症である転換性障害の影響がある。転換性障害とはストレスや葛藤を無意識のうちに身体症状に転換する疾患とされ、神経系の機能不全を主症状とする。四肢麻痺、感覚鈍麻のほか聴覚障害をきたすこともあるとされる⁷⁾。実際、本症例においても数年にわたり四肢麻痺、しびれの症状を有し、多発性硬化症等の疑いにて精査を受けた後に転換性障害の診断に至った経過がある。本例の場合、複数回にわたる耳科学的検査より両側の高度難聴があることは明らかであり、補聴器の装用効果も見られないことから耳鼻科医の立場から人工内耳埋め込み術の適応と判断することは適切と考えるが、一方で転換性障害による機能性難聴の可能性を完全に否定することは困難であった。以上の点を踏まえ、検査結果の正確性と人工内耳の装用効果について不確実な要素があることについても十分に被験者と相談した上で治療方針決定のためには確定診断が必要と考えた。

GJB2 遺伝子による遺伝性難聴は日本人において比較的多く認められ、関連した報告も多数みられる⁸⁻¹¹⁾。症状に個人差があるものの中程度から高度の難聴をきたす場合が多い。一般には進行することは少ないとされているが、本例のような進行例も近年報告されるようになった⁵⁾。1次スクリーニングで用いられたインバーダーアッセイ法は簡便かつ効率的な検査法として有用とされているが、本例のようにこれまで日本人で報告されてこなかった遺伝子変異が見つかる可能性もあるためダイレクトシーケンシングとの併用が有効であると考えられる³⁾⁴⁾。治療としては人工内耳の成績が良好であることが本邦でも報告されているが¹⁰⁾¹¹⁾、進行性難聴を呈する成人例において聴覚の回復のみならず生活の質の向上につながる結果となり非常に有効であったと考える。

本例は経過や家族歴が不明であり、機能性の聴覚異常をきたす可能性のある合併症を有する非常にまれなケースではあったが、遺伝学的検査が診断確定と治療方針の決定に結びつく唯一の検査であった点で今後の耳科学分野における遺伝学的検査の発展と普及に可能性を示す症例であった。遺伝性難聴そのものを治療する有効な手段はいまだに発見されておらず、遺伝学的検査が通常の臨床検査に比べて倫理面を含めた課題が多いことも周知のことである。一般的な臨床検査と異なり生涯変化しない個人の重要な遺伝学的情報が扱われるため、検査前後の遺伝カウンセリングなどに関して特に慎重に行われなければならない。厚生労働省から2001年に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が発表され、また2004年に「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」の中で「遺伝情報を診療に活用する場合の取り扱い」が発表されたことを契機にして近年、臨床の現場において遺伝学的検査の重要性が高まってきた。北海道大学病院では、2004年に遺伝子診療部が発足し、著者を含む医師10名（内、臨床遺伝専門医6名）、臨床心理士2名の計12名により遺伝学的検査に関わる全ての業務を行っている。本例のような遺伝性難聴症例に対して人工内耳や補聴器などの補装具が有効である報告があることを考慮すると確定診断のための有効な手段として今後臨床の場における普及が望ましいと考える。

ま と め

経過、家族歴が不明な両側高度難聴症例の治療に至る経過について報告した。耳科学的検査により両側高度感音難聴であり、人工内耳埋め込み術の適応と考えられたが、参考となる経過が不明であったために当初は医療者、患者双方において治療方針決定に至らなかった。遺伝学的検査により *GJB2* 遺伝子変異による遺伝性難聴と診断され、病態、予後が判明したことにより人工内耳埋め込みの治療方針が決定された。術後の経過は良好で人工内耳の装用効果も十分に得ることが出来た。

遺伝学的検査はこれまでの臨床検査と異なり多くの制約と倫理上の問題があるため一般臨床の場に普及するためには多くの課題が残されている。しかし、本例のように治療方針決定に重要な役割を果たすことが期待される検査であり、今後も検討されていくべき問題と考える。

なお、本論文の要旨は第53回日本聴覚医学会総会にて口演した。

Effective case of genetic testing in a bilateral deafness patient

Norihito Takeichi¹⁾, Masaaki Kashiwamura¹⁾, Yuji Nakamaru¹⁾, Takashi Tsubuku¹⁾, Satoshi Fukuda¹⁾, Mika Suzuki²⁾, Shinichi Usami²⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology and Head-Neck surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Shinshu University School of Medicine

We report the case of a patient with bilateral deafness in whom genetic testing was found to be very useful for making treatment decisions. Otologic testing clearly revealed that the patient suffered from severe bilateral sensorineural hearing loss. However, the past and family history of hearing loss were unclear, making it difficult to make

appropriate treatment decisions. Genetic testing revealed a gene mutation in *GJB2*, suggesting hereditary hearing loss. This diagnosis finally convinced the patient to undergo cochlear implantation. After the cochlear implant surgery, the hearing ability of the patient recovered well and the patient was satisfied with its efficacy in improving daily life. Although there still remain methodological and ethical problems, genetic testing may prove to be one of the important methods for the differential diagnosis of hearing loss.

参考文献

- 1) Kimberling WJ: Hereditary deafness. *Am J Med Genet* **89**: 121-122, 1999
- 2) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* **354**: 2151-2164, 2006
- 3) 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
- 4) Abe S, Yamaguchi T, Usami S: Application of deafness diagnostic screening panel based on deafness mutation/gene database using invader assay. *Genet Test* **11**: 333-340, 2007
- 5) Gopal Rao D, Kimberling WJ, Jesteadt W, et al: Is hearing loss due to mutations in the Connexin 26 gene progressive? *Int J Audiol* **47**: 11-20, 2008
- 6) 宇佐美真一: きこえと遺伝子—難聴の遺伝子診断と遺伝カウンセリング—. 金原出版, 東京, 2006
- 7) 野村総一郎, 樋口輝彦: 転換性障害. 標準精神医学. 医学書院, 東京, 2006
- 8) 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
- 9) Abe S, Usami S, Shinkawa H, et al: Prevalent connexin 26 gene (*GJB2*) mutations in Japanese. *J Med Genet* **37**: 41-43, 2000
- 10) Fukushima K, Sugata K, Kasai N, et al: Better

speech performance in cochlear implant patients with GJB2-related deafness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology* **62**: 151-157, 2002

- 11) Matsushiro N, Doi K, Fuse Y, et al: Successful cochlear implantation in prelingual profound deafness resulting from the common 233delC mutation of the GJB2 gene in the Japanese. *Laryngoscope* **112**: 255-261, 2002

(原稿受付 平成21. 6. 2)

別冊請求先: 〒060-8638

札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

武市 紀人

Reprint request:

N. Takeichi

Department of Otolaryngology & Head-Neck Surgery, Hokkaido University, Graduate School of Medicine

Kita-Ku, N15W7, Sapporo 060-8638

特集 聴覚障害を生じる薬物**3. 薬剤と遺伝子**

宇佐美 真一*

I. ゲノムと薬剤

個人によって薬剤の効果が異なること、あるいは副作用の出方が異なることは以前から経験上よく知られていた。近年ヒトゲノムの解明が進み、このような薬物応答性の違いの要因の1つに遺伝的素因(種々の遺伝子の多型)があることが次第に明らかになってきた。医薬品の有効性をゲノムの面から研究する分野、すなわち遺伝子情報に基づいて医薬品の選択と投与量設定などを行おうというのがファーマコジェノミクス(pharmacogenomics, 薬理ゲノム学)と呼ばれる研究分野で個別化の医療として注目されている。一方、薬剤の副作用が生じる原因を遺伝子レベルで調べる研究はトキシコジェノミクス(toxicogenomics)と呼ばれ、遺伝子レベルでの毒性予測が可能であることから同様に医療の個別化に関連して注目されている。薬剤に対してあらかじめ有効性の高い患者を前もって選別し、副作用を回避することができれば、無駄のないより効率的でより安全な薬物治療が可能となる。すでに抗癌剤を中心に臨床でも遺伝子情報を投薬につなげるファーマコジェノミクスの実用化拡大が進んでいる。肺癌の治療薬であるゲフィニチブ(商品名:イレッサ)の有効性を調べる検査としてすでにEGFR(上皮細胞成長因子受容体)遺伝子検査が実用化されている。また大腸癌の第一選択薬となっているイリノテカン(商品名:カンプト注, トポテシン)については解毒酵素UGT1A1遺伝子のプロモータに存在する繰り返

返し配列の多型をもった患者は代謝速度が遅いため、投薬量を低減しないと副作用が強くなるのが明らかになっており遺伝子型を判別して副作用の回避目的に利用が開始されている。将来的には種々の薬剤に関してこのような薬物治療の個別化が一般的になっていくことが期待されている。

II. アミノグリコシド系抗菌薬と遺伝子

アミノグリコシド系抗菌薬の副作用出現と遺伝子変異との関連もすでに明らかになっており、臨床での副作用回避を目的に遺伝学的検査の利用が始まっている。従来よりストレプトマイシンによる難聴はある特定の家系に集積してみられることからストレプトマイシンによる感受性には遺伝的素因が関与することが示唆されてきたが、1993年、Hutchinら¹⁾は日本人および中国人のアミノ配糖体抗菌薬による難聴患者のミトコンドリア遺伝子を解析し、1555A>G変異の頻度が有意に高いことを報告した。また時期を同じくして中国およびアラブ、イスラエルの家系を用いた研究によりアミノ配糖体に対する高感受性がやはり1555A>G変異と関連があることが発表され^{2,3)}、この変異が難聴と関連していることが分子遺伝学的に明らかとなった。当初、この変異はアジアを中心に報告が相次いだ。最近ではギリシャ、イギリス、イタリア、メキシコ、プエルトリコ、ベトナム人など世界各国から同様の変異が報告されている⁴⁾。

われわれが行った頻度調査では外来を訪れる感

* うさみ 真一: 信州大学医学部耳鼻咽喉科, 信州大学医学部附属病院先端予防医療センター (〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)

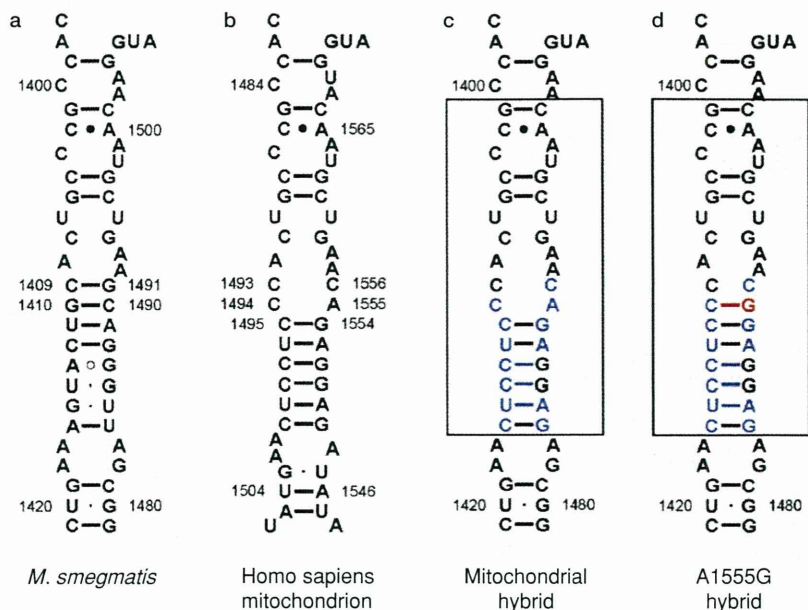


図 1 ミトコンドリア 1555A>G 変異による構造変化
 a: バクテリア型 (マイコバクテリア) の 16S リボゾーム RNA と, b: ヒトミトコンドリア型の 12S リボゾーム RNA の翻訳に重要なヘリックス 44 領域の配列。b: ヒトミトコンドリアでは 1555 番目の塩基が a となっており, 1494 番目の塩基と塩基対を形成していない。c: バクテリアのリボゾームの部分構造をヒトミトコンドリア型に置換したハイブリッドリボゾーム。d: ヒトミトコンドリア 12S リボゾーム RNA において A1555G 置換が生じると, 1494 番目の塩基と塩基対を形成し, バクテリア型 (a) と類似の部分構造が生じる。したがって, アミノ配糖体とより結合しやすくなると考えられる。
 [文献 8 より改変して引用]

音難聴患者の約 3% の患者がこの変異をもっていることが明らかになっており, 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る⁵⁾。また患者のうち, 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⁵⁾。また成人の人工内耳の埋め込み患者を対象に頻度を検討したところ, 人工内耳患者の約 10% に, またアミノ配糖体抗菌薬により高度難聴をきたした人工内耳症例に限ると約 60% がこの変異をもっていた⁵⁾。したがって, この変異は日本人の言語習得後失聴の重要な原因の 1 つであると考えられる。したがって, アミノ配糖体抗菌薬を投与する場合にはその患者の遺伝的背景を考慮して難聴を予防することが重要である。



Ⅲ. アミノグリコシド系抗菌薬による聴覚障害のメカニズムと病態

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になる一方で, ミトコンドリア遺伝子の立体構造や転写翻訳機能が明らかになりつつある。それに伴いアミノグリコシド系抗菌薬による聴器毒性のメカニズムが細胞レベルで解明されるようになってきた。ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異をもつ患者がなぜアミノグリコシド系抗菌薬に対して高感受性をもつかの説明として, 従来から 1555 位の塩基が A から G に変異することによりバクテリアと類似した立体構造となりアミノグリコシド系抗菌薬との結合性が高くなると推測されていた^{6,7)}。最近, 実際のヒトミトコンドリアのハイブリッドリボゾームを用いた実験で, 1555A>G 変異をもつミトコンドリアで

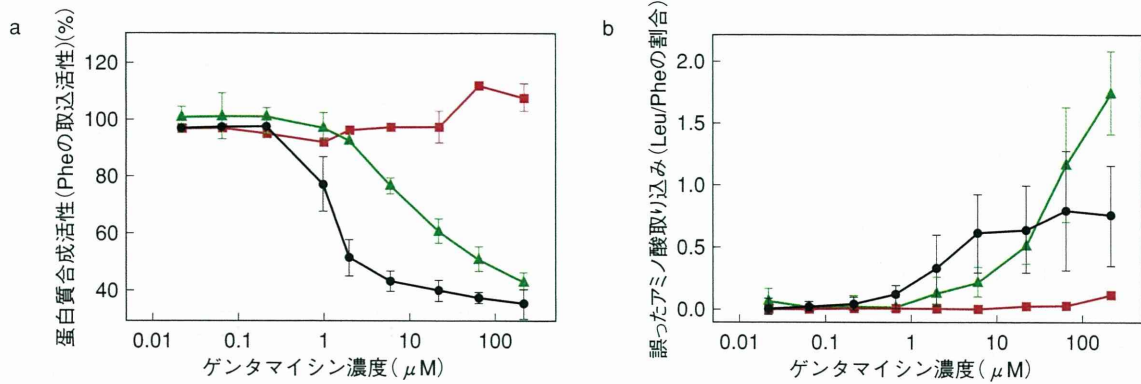


図 2 ミトコンドリア 1555A>G 変異と蛋白質合成

a : ゲンタマイシンの濃度が上昇しても、ヒトミトコンドリア型 (赤) ではほとんど蛋白質合成が阻害されないのに対して、A1555G 変異をもつ場合 (緑) には、ゲンタマイシンの濃度に応じて蛋白質合成が阻害される。
 b : ゲンタマイシンの濃度が上昇しても、ヒトミトコンドリア型 (赤) ではほとんど誤ったアミノ酸の取り込みが生じないのに対して、A1555G 変異をもつ場合 (緑) には、ゲンタマイシンの濃度に応じて誤ったアミノ酸の取り込みが増加する。誤ったアミノ酸の取り込みの結果、不良蛋白が蓄積することが予測される。
 赤 : ヒトミトコンドリアリボソーム型 (W.T.), 緑 : ヒトミトコンドリアリボソーム型 (A1555G), 黒 : バクテリア型
 [文献 9 より改変して引用]

はアミノグリコシド系抗菌薬と結合しやすくなり (図 1)⁸⁾, 翻訳阻害および誤ったアミノ酸の取り込みが高頻度で起きることが証明されている (図 2)⁹⁾。

ヒト側頭骨病理および動物実験ではアミノグリコシド系抗菌薬による障害部位はコルチ器の有毛細胞, 特に外有毛細胞の易受傷性が高く, 次いで内毛細胞が障害を受け, 引き続いてラセン神経節が変性することが知られている。またこれらの障害は蝸牛の基底回転から始まり次第に上方回転に及ぶことが知られている¹⁰⁾。この形態的变化は初期には高音障害型の聴力像を呈して進行するに従い中低音域も障害されるという臨床像とよく一致する。動物を用いた内耳毒性実験でもアミノグリコシド系抗菌薬でも薬剤の種類によって毒性が異なることが知られていたが, この違いは薬剤によって立体構造が異なるために翻訳阻害の程度が異なるためと推測されている⁹⁾。



IV. ミトコンドリア 1555A>G 変異を伴う難聴の臨床症状

1555A>G 変異を伴う患者の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 (図 3)^{11,12)}。またアミノ配糖体抗菌薬を中止した後も難聴が進行する症例があり注意が必要であ

る。初期には 4,000~8,000 Hz のみが障害される場合が多く, 自覚症状がなく聴力検査で初めて発見される場合も多い。アミノ配糖体抗菌薬の投与により難聴をきたした 1555A>G 点変異をもつ患者に共通する点として, ①通常量投与あるいは少ない投与回数でも難聴をきたしていること, ②投与後比較的早期に難聴をきたすことが挙げられる¹¹⁾。なお難聴の程度とアミノ配糖体抗菌薬投与回数, 投与時の年齢とは相関関係は認められていない。近年, 副作用を軽減した新世代のアミノ配糖体抗菌薬が発売されたが, 後述の症例にみられるようにこの抗菌薬の投与によって難聴をきたした 1555A>G 変異症例を経験しており, アミノ配糖体抗菌薬を使用する際には常に患者の遺伝的背景を考慮することが必要である¹³⁾。1555A>G 変異をもつ難聴患者の自記オーディオグラム, ABR, 語音聴力検査などの聴覚検査の結果からも難聴はおそらく内耳由来であることが推測されている^{11,14)}。アミノグリコシド系抗菌薬投与により高度難聴をきたした 1555A>G 変異症例に人工内耳を施行して良好な成績が得られたことが報告されているが, これは 1555A>G 変異による難聴が蝸牛神経やその聴覚中枢によるものではなく内耳に由来していることを示唆している¹⁵⁾。また難聴の程度には個人差が大きく同一家系内でも軽度から高度まで種々

の程度の難聴がみられることが多い¹¹⁾。変異をもつ患者のなかにはアミノ配糖体抗菌薬の投与歴がなく、いわゆる特発性難聴の形で難聴をきたす症例もあるが、難聴の程度は一般的に軽度のことが多い^{11,16)}。なぜ難聴の程度に個人差があるかに関しては、年齢、アミノ配糖体抗菌薬、ヘテロプラスミー、他の遺伝子の関与などの因子が考えられている。従来 1555A>G 変異はホモプラスミー(すべてが変異型ミトコンドリア)であると考えられてきたが、最近 1555A>G 変異においてもヘテロプラスミー(変異型ミトコンドリアと野生型ミトコンドリアが混在した状態:変異型ミトコンドリアの比率が増えると症状が重症化すると考えられている)の存在が報告され、難聴の程度とヘテロプラスミーの関連が示唆されている¹⁷⁾。われわれの検討でも日本人 1555A>G 変異患者においてヘテロプラスミーが存在していることが確認されたが、ヘテロプラスミーの割合と難聴の程度の相関関係は認められなかった¹⁸⁾。また以前から難聴の程度を規定する modifier gene の存在が推測されており GJB2, TRMU などがその候補として報告されている^{18~20)}。最近われわれが 221 例のミトコンドリア 1555A>G 変異を伴う難聴患者におけるこれらの因子の関与を検討したところ、アミノ配糖体抗菌薬の投与歴のみに明らかに強い相関関係が認められた。したがって多くの因子が関係しているもののアミノ配糖体抗菌薬が最も大きな外的要因であることが再確認できた。変異をもつ患者のなかでめまいを訴える症例は少なく、温度眼振検査でも異常を示さないことが多い¹¹⁾。アミノ配糖体抗菌薬は聴覚障害とともに前庭障害をきたすことが知られており、特に硫酸ストレプトマイシンは前庭障害をきたすことが多いことが知られているが、この遺伝子変異によりなぜ聴力のみが顕著に障害をきたすのかは明らかになっていない。

V. 遺伝形式の特徴:母系遺伝

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。図 3 の症例 1 の家系に示すごとく、変異 (M) は母親経由で子に伝わっているのがわかる。これに対して父親に変異があっても子には伝わらない (III-7 の子 3 人 IV-3, 4, 5 は正

常である)。これは受精の際に精子由来のミトコンドリアは特異的に排除されるため、母親由来のミトコンドリア DNA のみが子に伝えられるためである。難聴患者がミトコンドリア遺伝子変異をもつ場合、母親の家系に難聴者がいる場合が多く、問診の際に家族歴を聴取することが診断のポイントとなる。

VI. 治療法, 予防法

難聴は非可逆的でいったん難聴をきたすと難聴の回復は困難である。ステロイドなど薬物療法が有効であったとする報告はない。中等度難聴に関しては補聴器が、また補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳が適応となる¹⁵⁾。

ミトコンドリア 1555A>G 変異に伴う難聴に関してはアミノグリコシド系抗菌薬の投与を避けることにより高度難聴の予防が可能であることから、アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者が血縁者にいる場合にはミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異の有無を検査し、薬物カードを配付して予防に努めることが重要である²¹⁾。

VII. 症例

1. 症例 1: 副作用に気づかず訴訟になった症例

21 歳, 女性。以前に難聴はなかった。1994 年 7 月, 9 月に外傷, その都度アミノグリコシド系抗菌薬 (イセパマイシン) の注射による投与を受けた。同年 10 月頃より両側の耳鳴, 難聴を自覚。アミノグリコシド系抗菌薬を中止した後も聴力は徐々に悪化している (図 4)。

家族歴: 母方に難聴者が多く, 祖母は結核罹患時にストレプトマイシンを投与された後難聴が起きている (図 3)。

十分な家族歴の聴取なしにミトコンドリア 1555A>G 変異をもった患者にアミノグリコシド系抗菌薬の投与を行い, さらに副作用が出た後も漫然と使用した結果, 難聴を生じて進行した患者・家族が病院側を訴え示談になった事例である。

この症例の診断のポイントはまず家族歴である。母方に難聴者が多く, 特に祖母はストレプトマイシンによる難聴患者である。患者のアミノグリコシド系抗菌薬に感受性が高いという現病歴と実際

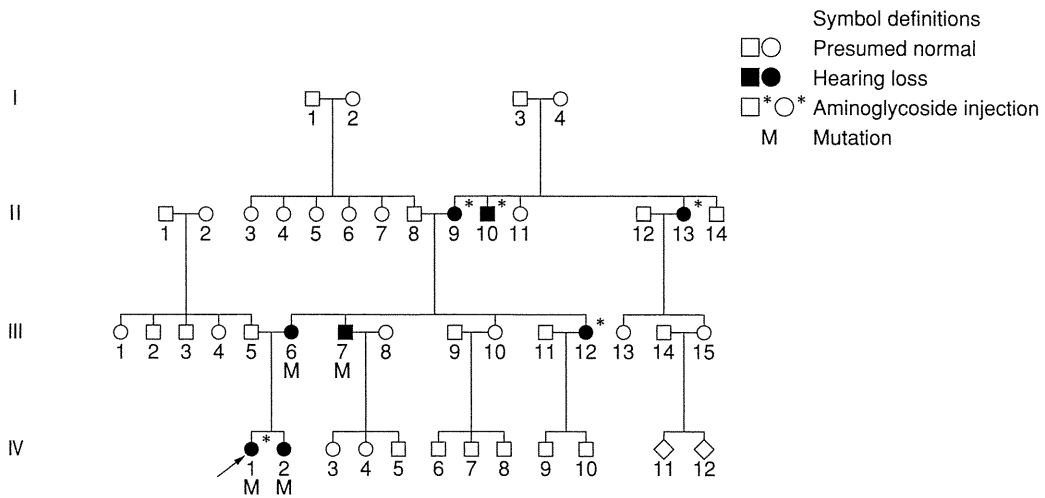


図3 症例1 (IV-1) の家系図

母方の家系に難聴者が多い (* : 明らかなアミノグリコシド系抗菌薬投与歴あり)。〔文献13より引用〕

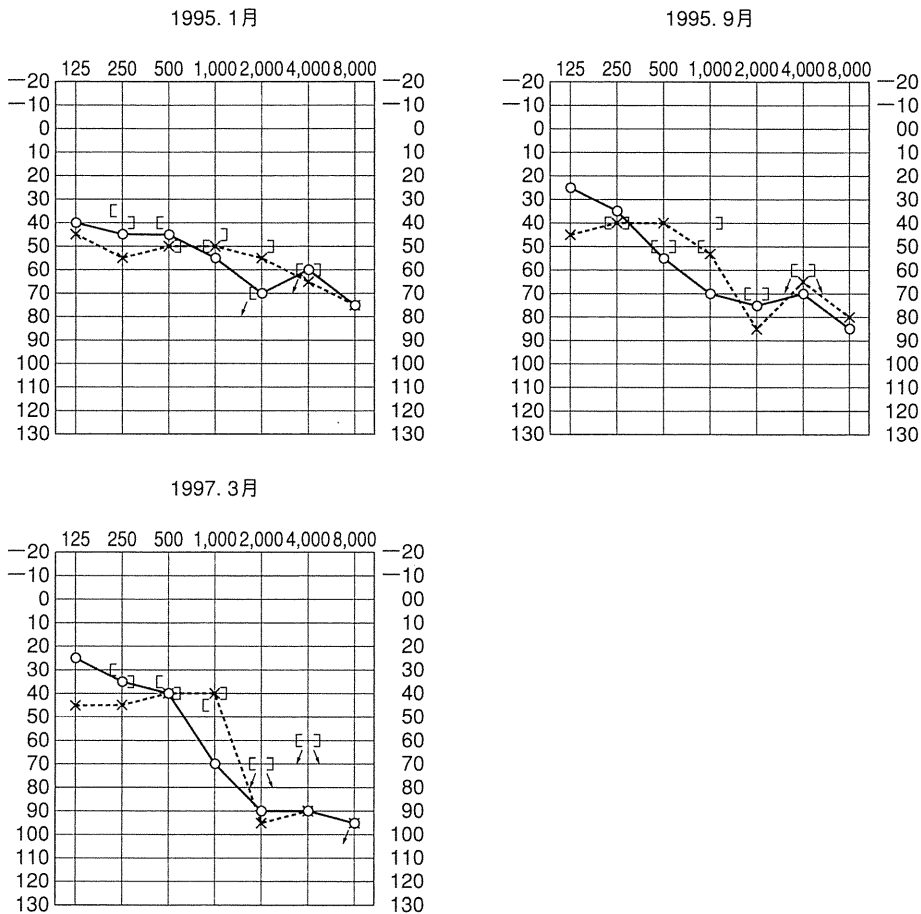


図4 症例1の聴力の経過

高音障害型の感音難聴を示し、投薬中止後も進行している。〔文献13より引用〕

に得られた両側性，対称性，高音障害型の感音難聴で，耳鳴を伴っているという難聴のタイプもこの遺伝子変異に伴う難聴の特徴と一致している。現在のところ難聴に対する根本的な治療法はない。この患者は現在補聴器を装着しているが，この遺伝子変異による難聴では進行例も認められること

から定期的に聴力検査を実施して経過観察を行っている。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。

早期発見と早期対応に必要な事項：表1にハイリスク患者を見つけ出すポイントについてまとめた。患者の遺伝的背景に留意しながら家族歴を聞き副作用を避ける必要がある。

表1 ハイリスク患者を見つけ出すポイント

- | |
|----------------------------------|
| (1) 家族歴：アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者がいないか？ |
| (2) 家族歴：母系に難聴者がいないか？ |
| (3) 両側高音障害型難聴，進行性の難聴がないか？ |
- (1) の場合，投与前に耳鼻咽喉科において聴力検査を行い，可能であれば遺伝子検査を行い慎重投与をすることがある。
- (2) (3) の場合，慎重投与が望ましい。

2. 症例2：未発症者の予防に有効であった症例

59歳，男性。16歳頃に右足首の骨髓炎で入院し，ペニシリンで加療を行ったが，ペニシリンショックのため，ストレプトマイシン・カナマイシンに変更して投与を受けた。投与後より耳鳴，耳痛を感じていたが難聴は軽度であった。その後，17歳頃にスズムシの音色が聞こえないことにより難聴を自覚，その後，近医にてステロイド加療を

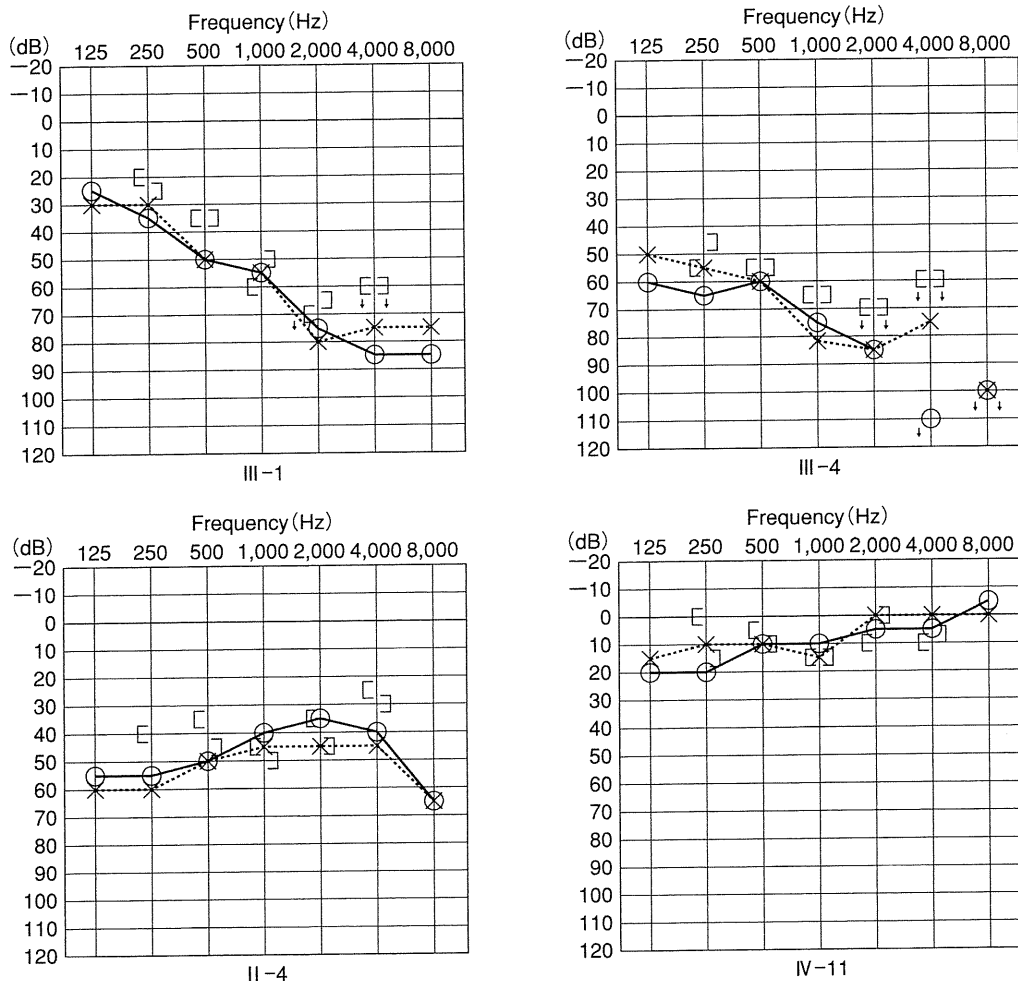


図5 症例2および家系内メンバーの聴力像 (番号は家系図と対応)