

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⁷⁾、その聴力での補聴を考えれば良いのに比して、*SLC26A4* 遺伝子変異¹²⁾、*CDH23* 遺伝子³⁾、*KCNQ4* 遺伝子¹⁴⁾ 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¹²⁾ (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¹²⁾。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²⁾。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

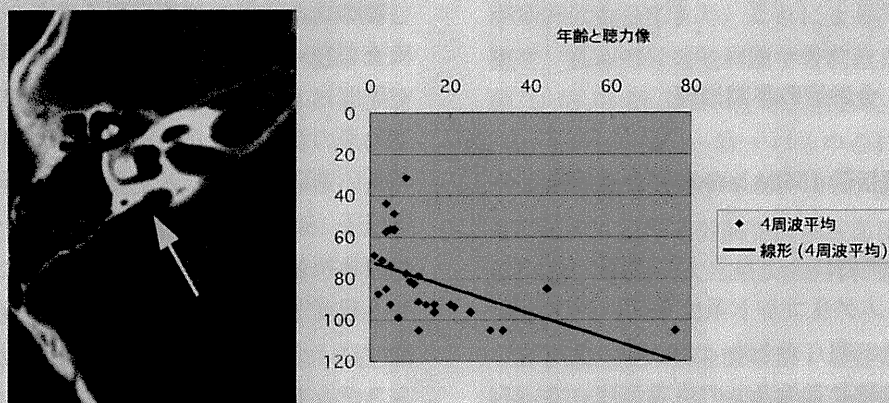


図5 *SLC26A4* 遺伝子変異による難聴患者のCT所見と難聴の進行度 (Suzuki et al., 2007)¹²⁾

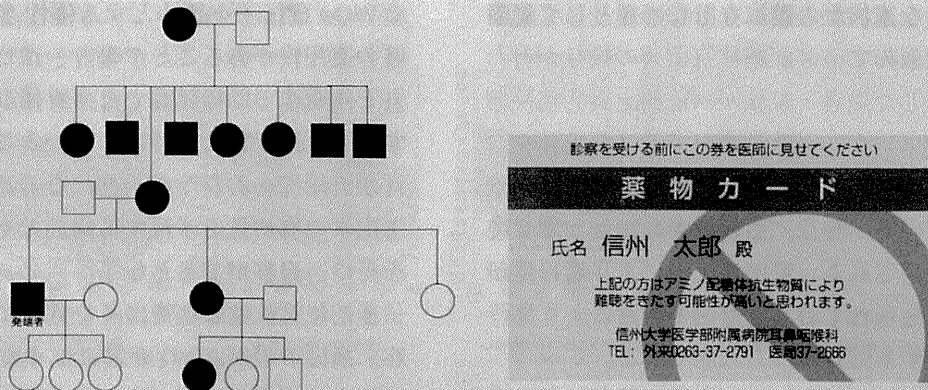


図6 ミトコンドリア遺伝子 1555A>G 変異患者の家系図と薬物カード (Usami et al., 1999¹⁸⁾ より改変)

た¹²⁾。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¹⁵⁾。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⁹⁾。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⁹⁾。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⁹⁾。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、耳鳴を伴う事が多い¹⁶⁾。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^{16,17)}。

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好な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¹⁸⁾。

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^{Leu} (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^{19,20}。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^{9,21}。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^{21,22}。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²³。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*²⁴, *OTOF*²⁵, *CDH23/PCDH15*²⁶, *COCH* (DFNA9)²⁷, *SLC26A4*²⁸, ミトコンドリア 1555A>G²⁹, ミトコンドリア 3243A>G²³

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

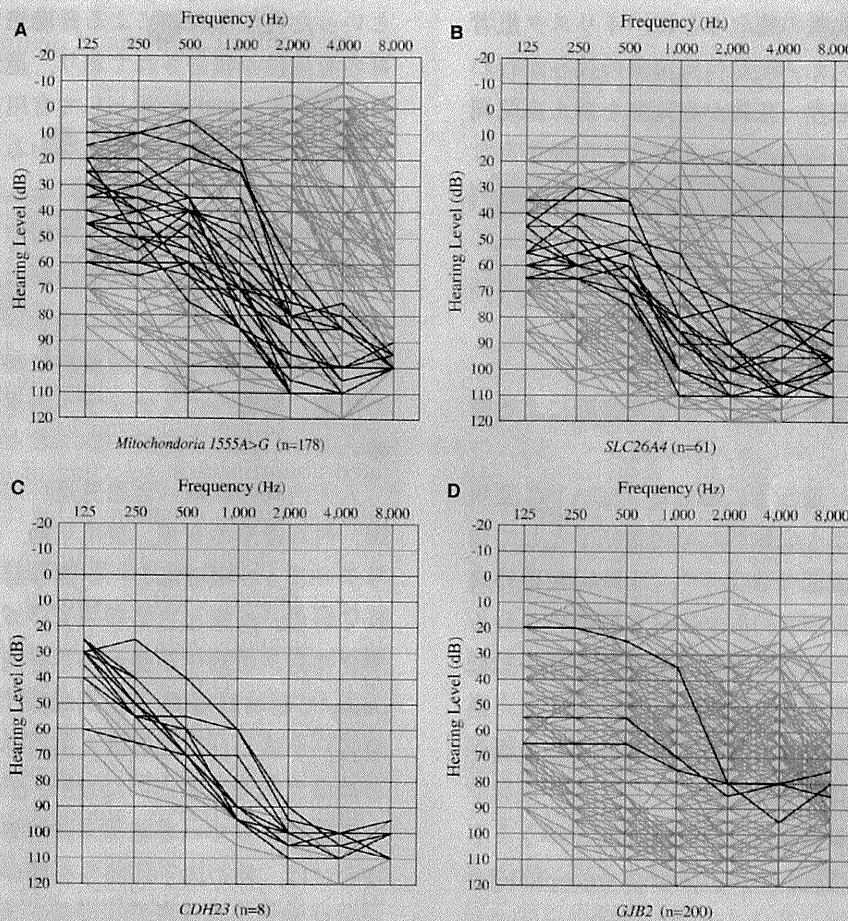


図7 高音急墜型感音難聴患者の遺伝的背景, A: ミトコンドリア 1555A>G, B: SLC26A4, C: CDH23, D: GJB2 (Usami et al., 2010)³⁰⁾

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³⁰⁾。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はなく, 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^{10,11)}。

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、正確な診断が出来ていなければ、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」

