

1歳群(平均94.7)より言語性IQが高い傾向があり(Uテスト, $p < 0.10$, 片側検定: 以下省略), 0歳群(平均116.0)は2歳群(平均92.1)より有意に言語性IQは高かった(Uテスト, $p < 0.05$). PV差について, 0歳群(平均5.2)は1歳群(平均20.2)および2歳群(平均30.7)に比べ有意に小さいことが示された(Uテスト, $p < 0.05$).

人工内耳装用児18名について, 人工内耳手術を受けた年齢ごとに2歳群(6名), 3歳群(5名)および6~4歳群(7名)の3群に分けて, 3群相互の比較を行った(表2).

人工内耳手術年齢2歳群, 3歳群および6~4歳群を比較したところ, 各群の間に聴力, 動作性IQに差はなかった. 言語性IQについて, 2歳群の言語性IQ(平均116.3)は3歳群(平均93.4)および6~4歳群(平均89.7)の言語性IQよりも有意に高い得点であった(Uテスト, $p < 0.05$).

療育開始年齢0歳および人工内耳手術年齢2歳の人

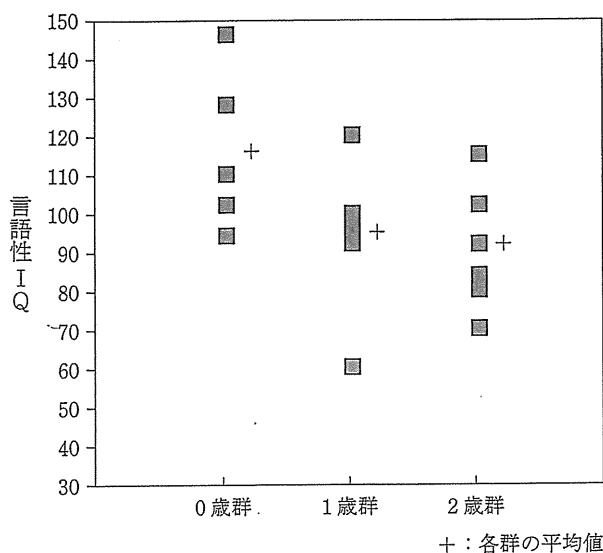


図1 人工内耳装用児の療育開始年齢と6歳時点 WPPSI 検査言語性IQ

工内耳装用児4名(0歳開始・2歳CI群)と, 療育開始年齢2歳および人工内耳手術年齢3歳の人工内耳装用児4名(2歳開始・3歳CI群)を比較した(表1). その結果聴力と動作性IQに差はないものの, 言語性IQは0歳開始・2歳CI群(平均119.5)が2歳開始・3歳CI群(平均92.8)より高い傾向が見られた(Uテスト, $p < 0.10$).

2. 人工内耳装用児と補聴器装用児での療育効果の比較

療育開始年齢が同一の人工内耳装用児(CI群と略記)と補聴器装用児26名(HA群と略記)について, WPPSI検査結果を基に両群の比較を行った. なお, 0歳群の月齢範囲について, 統計的検定を行うため便宜上HA群に1歳1ヵ月(13ヵ月)に療育を開始した難聴児1名を含め補聴器装用0歳群4名としたが, 人工内耳装用児0歳群の月齢範囲は月齢12ヵ月未満(11ヵ月以下)とした.

各年齢での聴力, 療育開始月齢, 動作性IQについては, 両群に差はなかった(表3). 言語性IQについて, 0歳CI群の言語性IQ(平均116.0)と0歳HA群の言語性IQ(平均94.5)とは有意差はなかった. 2歳CI群の言語性IQ(平均92.1)は2歳HA群(平均70.3)より有意に高かった(Uテスト, $p < 0.05$).

PV差について, 0歳CI群PV差(平均5.2)は0歳HA群(平均19.8)よりも有意に小さかった(Uテスト, $p < 0.05$). 1歳CI群PV差(平均20.2)は1歳HA群(平均26.6)より小さい傾向があった(Uテスト, $p < 0.10$). 2歳CI群PV差(平均30.7)は2歳HA群(平均47.4)より有意に小さかった(Uテスト, $p < 0.05$).

6歳時点でのWPPSI検査結果では(図2), 0歳CI群で年齢相応児(VIQ90以上)の出現比率は100.0%であった. 1歳CI群では年齢相応児83.3%, 言語発達遅滞児(VIQ80未満)は16.7%であった. 2歳CI群では年齢相応児は57.1%, 健常範囲児(VIQ89~80)は28.9%, 言語発達遅滞児は14.2%であった. 一方,

表2 人工内耳手術年齢と6歳時点でのWPPSI検査結果

CI手術年齢群	聴力 (dB)	療育開始月齢	CI手術月齢	言語性IQ	動作性IQ	PV差
2歳群	107.5	9.3ヵ月	30.2ヵ月	116.3	127.2	10.8
6名	115~99	20~3	31~29	146~94	135~120	29~11
3歳群	101.8	24.4ヵ月	41.6ヵ月	93.4	116.4	23.0
5名	111~93	29~15	47~37	115~80	129~104	46~12
6~4歳群	102.3	21.1ヵ月	61.0ヵ月	89.7	115.7	26.0
7名	08~95	32~8	73~51	102~60	139~95	69~7

上段: 平均値, 下段: 範囲

表3 療育開始年齢が同一の人工内耳装用児 (CI群) と補聴器装用児 (HA群) の6歳時点 WPPSI 検査結果の比較

療育開始年齢群	聴力 (dB)	療育開始月齢	言語性 IQ	動作性 IQ	PV 差
CI: 0歳群 5名	107.8 113~103	6.4ヵ月 11~3	116.0 146 ~ 94	121.2 135~95	5.2 26 ~ - 11
HA: 0歳群 4名	103.8 108~94	9.0ヵ月 13~6	94.5 132 ~ 53	117.3 132~103	19.8 56 ~ - 29
CI: 1歳群 6名	103.2 115~95	16.5ヵ月 20~12	94.7 120 ~ 60	114.8 129~98	20.2 38 ~ 3
HA: 1歳群 12名	101.3 115~91	19.7ヵ月 23~16	93.7 125 ~ 57	119.4 146~98	26.6 57 ~ - 18
CI: 2歳群 7名	101.7 111~93	27.9ヵ月 32~25	92.1 115 ~ 70	122.9 139~104	30.7 69 ~ 12
HA: 2歳群 10名	98.7 110~90	28.1ヵ月 35~25	70.3 97 ~ 35	117.7 132~97	47.4 92 ~ 16

上段: 平均値, 下段: 範囲. HA: 0歳群1例の療育開始月齢は13ヵ月 (1歳1ヵ月)

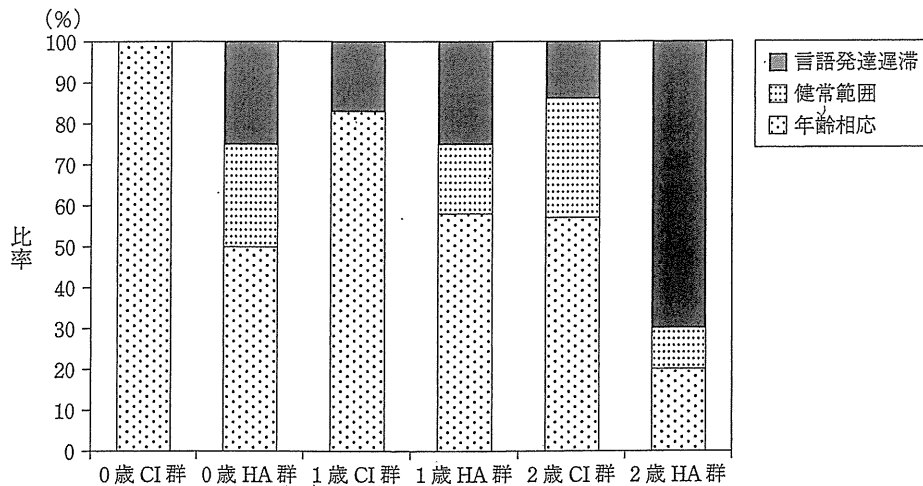


図2 同一療育開始年齢の人工内耳装用児 (CI群) と補聴器装用児 (HA群) の言語発達程度の出現比率

年齢相応: 言語性 IQ が 90 以上 (VIQ ≥ 90)
 健常範囲: 言語性 IQ が 89 ~ 80 の範囲 (90 > VIQ ≥ 80)
 言語発達遅滞: 言語性 IQ が 80 未満 (80 > VIQ)

HA群では0歳HA群で年齢相応児は50.0%, 健常範囲児は25.0%, 言語発達遅滞児は25.0%であった。1歳群では年齢相応児は58.3%, 健常範囲児は16.7%, 言語発達遅滞児は25.0%であるが, 2歳群では年齢相応児は20.0%, 健常範囲児は10.0%, 言語発達遅滞児は70.0%であった。言語発達遅滞児の出現比率を2歳CI群 (14.2%) と2歳HA群 (70.0%) とで比較したところ, 有意に2歳HA群の言語発達遅滞児の比率が高かった (χ^2 検定, $p < 0.05$)。

考 察

1. 療育開始年齢および人工内耳手術年齢と療育効果との関係

0歳から補聴器を装用して療育を開始し, 2歳以降に人工内耳手術を受けた群が1歳以降に療育を開始した群より言語性IQが高いこと, および2歳で人工内耳手術を受けた群が3歳以降に手術を行った群より言語性IQが高いことが明らかになった。また, 0歳療育開始・2歳人工内耳装用の4名と2歳療育開始・3歳人工内耳装用の4名との言語性IQを比較したところ, 対象児数が少ないため有意とはいえないが, 前者

の言語性IQが後者より高い傾向が見られた。これらの結果より、0歳での療育開始および2歳での人工内耳装用による聴覚閾値の改善は、聴力90 dB以上の難聴児の言語習得を促進させるといえる。

各群の言語性IQの分布について検討すると、療育開始1歳群および2歳群であっても年齢相応の言語力を習得している難聴児がいる一方、療育開始1歳群で言語性IQ 80を下回る難聴児が出現し、療育開始2歳群では言語性IQ 90を下回る難聴児が増え、言語性IQの平均値が療育開始年齢に比例して低下する結果となっている(図1, 2)。

2. 人工内耳装用児と補聴器装用児での療育効果の比較

人工内耳装用の効果を明らかにするため、6歳時点でのWPPSI検査結果を基に同じ療育開始年齢の人工内耳装用児(CI群)と補聴器装用児(HA群)を比較した。療育開始0歳のCI群とHA群とでは、聴力、療育開始月齢、動作性IQに有意差はなかった。言語性IQにも有意差はなかった。しかし動作性IQと言語性IQの差であるPV差については、0歳CI群は平均5であり、0歳HA群の平均20に比べ有意に小さかった。この0歳CI群でのPV差が小さいことは、言語性IQが動作性IQに応じたレベルにあること、すなわち0歳CI群の難聴児は潜在能力に応じた言語発達程度に到達していることを示唆している⁶⁾。

また、CI群では言語性IQ 90以上の年齢相応児の比率は0歳群で100.0%、1歳群で83.3%であり、2歳群で57.1%と療育開始年齢が遅れると比率は低下するが、言語発達遅滞と判定される比率は25.0%以下である。一方、HA群では年齢相応児の比率は0歳群および1歳群で58.3~50.0%であるが、2歳群では20.0%に低下する。一方、言語発達遅滞児は0歳群・1歳群は25%であるが、2歳群では言語発達遅滞児70.0%となり、言語発達遅滞児の出現比率が2歳CI群に比べ2歳HA群は有意に高くなっている。これらの結果は、聴力90 dB以上の難聴児が2歳以降になって補聴器を装用して言語習得することは容易ではなかったこと、および90 dB以上の難聴児が言語習得するためには、人工内耳は明らかに有効であることを示している。

3. 総合的な考察

人工内耳の有効性に関しては多くの報告があり、早期に人工内耳を装用することは言語習得に効果があることでは一致している⁷⁻¹²⁾。また、補聴器装用児では0, 1歳からの難聴児の早期療育は効果のあることが示されている^{1, 13)}。ただし、これらの研究について、研究

者が他機関に知能検査や言語発達検査を依頼する限り、検査結果のなかに研究者が設定した精度に欠けるデータの混入は避けがたく、信頼性の高い検査結果を集計することはできない¹⁴⁻¹⁶⁾。また保護者に項目チェックを依頼する場合、記入者の誤解、虚偽、片寄った見方による記入項目の信頼性の精度低下は避けがたい^{14, 15)}。なお、5・6歳の難聴児のWISC III検査言語性IQを指標とした研究^{12, 13)}について、この年齢では健常児であっても応答できる課題数は少ないため、検査結果の一定の信頼性を確保することは容易ではない¹⁵⁾。この点、本研究では対象児の言語発達程度の指標として6歳時点でのWPPSI検査言語性IQを用いており、一定の信頼性・妥当性を確保している^{6, 15)}。

また検査結果以外に個々の難聴児の事情や療育状況を十分に把握できない場合には、検査結果と療育状況・家庭状況との関連を分析しても、形式的な分析になりやすい^{14, 15)}。ことに療育方法に関しては、表向きの方と実態とは異なる場合(表向きは聴覚口話法だが、手話を併用している場合)や、療育者の技量(療育経験が長い、短いなど)によって療育効果に差が生じる可能性がある。しかし他機関に研究協力を依頼する限り、療育条件を厳密に統制することは難しい。そこでGeersらは特定の療育施設でのデータ収集の重要性を指摘している¹⁷⁾。すなわち、療育内容が明らかな特定施設で療育した難聴児の療育効果を検討することで、一定の信頼性・妥当性のある難聴児の療育効果を示すことが可能と思われる。

本研究では、対象児の条件を統制するため、同一施設で療育を受けた聴力90 dB以上の難聴児とした。なお聴力90 dB未満の難聴児については、療育開始年齢と療育効果とは関連があるものの、聴力が軽くなるにつれ療育開始が遅れても言語力が向上する可能性があるため、聴力の重い難聴児とは別に分析する必要があると思われる¹⁸⁾。

本研究では対象児がほぼ均一な条件になるように選別した。さらに検査者は検査時点で対象とした難聴児を熟知しており、検査結果については療育担当者による信頼性・妥当性の検討を受けている。このような背景の下に、本研究では信頼性・妥当性が高いと思われる検査結果を集計した。

本研究結果によると、聴力90 dB以上の難聴児であっても、健常乳児が聴覚を活用して言語習得する時期に合わせ0歳から補聴器を装用して療育し、さらに2歳で人工内耳を装用して療育を継続することで、聴覚を活用して音声言語を習得できることを示してい

る。この結果は、Lenneberg が指摘した言語習得の臨界期を解明するためには、2~0 歳の間での聴覚発達ならびに言語発達と中枢神経系の機能成熟との関連をさらに検討する必要があることを示唆している。

0 歳での早期発見と 2 歳での人工内耳手術は、90 dB 以上の難聴児にとって音声言語の習得を促進する有効な手段である。しかし、難聴の早期発見および人工内耳手術とともに、難聴児は聴覚を活用した適切な療育を受けなければ音声言語の習得はできない。この意味で、本研究の結果は改めて聴覚活用による難聴児の早期療育の重要性を示している。

結 論

聴力 90 dB 以上の人工内耳を装用した難聴児を対象に、療育開始年齢と早期療育効果について検討した。その結果、聴力 90 dB 以上の難聴児にとって 0 歳から療育を開始することは言語習得に有利であること、また 2 歳での人工内耳の装用はこれらの難聴児の言語習得に有効であることが示された。同時に、適切な療育が難聴児の言語習得に不可欠であることが改めて確認できた。

謝辞 第 55 回日本音声言語医学会シンポジウムで本研究の発表の機会をいただいたシンポジウム座長である東京大学名誉教授 加我君孝先生、ならびに第 55 回日本音声言語医学会会長である東京大学教授 山嵜達也先生に心から感謝申し上げます。また、本研究で対象とした人工内耳装用児 14 名は東大病院にて人工内耳手術を受けております。加我名誉教授ならびに山嵜教授の医療面からの難聴児療育へのご配慮・ご協力に心より感謝申し上げます。

本研究は難聴幼児通園施設「富士見台聴こえとことばの教室」での熱意ある療育活動を背景に行われました。徳光理事長以下教室職員の皆様のご協力に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 内山 勉, 徳光裕子: 12 ヶ月未満の難聴児の早期療育効果について. 音声言語医学, 45: 198-205, 2004.
- 2) Lenneberg EH: 言語の生物学的基礎 (佐藤方哉, 神尾昭雄訳), 大修館書店, 東京, 1974.
- 3) 草薙進郎: 聴覚障害幼児の早期教育. 聴覚障害児の教育と方法 (草薙進郎, 四日市章編), コレール社, 東京, 107-122 頁, 1996.
- 4) 内山 勉: 就学前の聴覚・言語の発達と評価. 新生児聴覚スクリーニング (加我君孝編), 金原出版, 東京, 66-73 頁,

- 2005.
- 5) 内山 勉, 伊集院亮子, 天道文子: WPPSI 知能診断検査による難聴幼児の早期療育効果の検討. 音声言語医学, 41: 120-129, 2000.
- 6) 内山 勉, 伊集院亮子, 徳光裕子: 難聴児の WPPSI 知能診断検査, 下位検査プロフィールの特徴について. 音声言語医学, 49: 155-166, 2008.
- 7) Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, et al: Spoken language development in children following cochlear implantation. JAMA, 303: 1498-1538, 2010.
- 8) Kirk KI, Miyamoto RT, Ying EA, et al: Cochlear implantation in young children: Effects of age at implantation and communication mode. The Volta Review, 102: 127-144, 2002.
- 9) Moog JS, Geers AE, et al: Early educational placement and later language outcomes for children with cochlear implants. Otolology & Neurotology, 31: 1315-1319, 2010.
- 10) Yoshinaga-Itano C, Rosalinda B, Allison S, et al: Describing the trajectory of language development in the presence of severe-to-profound hearing loss: A closer look at children with cochlear implants versus hearing aids. Otolology & Neurotology, 31: 1268-1274, 2010.
- 11) 福田章一郎, 問田直美, 福島邦博: 新生児聴覚スクリーニングで発見された聴覚障害児の小学校就学時点での評価. Audiology Japan, 50: 254-260, 2006.
- 12) 加藤敏江, 中山博之, 服部 琢: 人工内耳を 2~4 歳台に装用した先天性聾児の就学時における言語能力およびそれに影響する要因の検討. Audiology Japan, 51: 54-60, 2008.
- 13) 斎藤 宏, 工藤多賀, 堀内美智子: 補聴器装用児における乳幼児期の言語訓練の成果と問題点. 音声言語医学, 47: 306-313, 2006.
- 14) 池田 央: 心理学研究法 8 テスト II, 東京大学出版会, 東京, 1973.
- 15) 黒瀬恵子: 実施と採点. 心理学研究法 7 テスト I (肥田野直編), 東京大学出版会, 東京, 107-134 頁, 1972.
- 16) 日本版 WISC-III 刊行委員会: 日本版 WISC-III 知能検査法. 日本文化科学社, 東京, 1998.
- 17) Hayes H, Geers AE, Treiman R, et al: Receptive vocabulary development in deaf children with cochlear implants: achievement in an intensive auditory-oral educational setting. Ear & Hearing, 30: 128-135, 2009.
- 18) 内山 勉: 中等度難聴児の療育計画. 小児の中等度難聴ハンドブック (加我君孝, 他編), 金原出版, 東京, 109-115 頁, 2005.

別刷請求先: 〒177-0034 練馬区富士見台 2-34-4
富士見台聴こえとことばの教室
内山 勉

Auditory neuropathy の遺伝子

松永 達雄

はじめに

Auditory neuropathy (AN) は 1996 年に加我ら, Starr らにより成人難聴症例で初めて報告され, その後に小児難聴症例の 5~10% で認められることが報告された新しい疾患概念である^{1,2)}. 臨床像の特徴は, 聴力検査で判定される難聴の程度に比べて言葉の聞き取りが極めて不良なことである. 以前より難聴の臨床現場では脳に問題がないにもかかわらず言語発達が極めて不良な難聴児の存在が知られていたが, AN がその主たる理由であることが判明したわけである. そして近年, AN の原因として遺伝子の関与が高いことも明らかとなった.

疾患概念について

難聴は純音聴力検査により外耳あるいは中耳に病変のある伝音難聴と内耳あるいは聴覚中枢路に病変のある感音難聴に分類される. 感音難聴に含まれる AN の診断は他覚的聴覚検査である耳音響放射 (otoacoustic emission : OAE) と聴性脳幹反応 (auditory brainstem response : ABR) でなされる (図 1). 通常の感音難聴 (内耳性難聴) では OAE が異常で ABR は聴力レベルに応じて域値が上昇する. 一方, AN では OAE が正常で ABR は聴力レベルに関係なく無反応あるいは高度の域値上昇となる点が特徴である. OAE は内耳蝸牛の外有毛細胞の伸縮運動を, ABR は脳幹聴覚路の電気的反応を

測定する検査であることから, AN は内毛細胞, 蝸牛神経あるいはその間のシナプスの障害と考えられている.

難聴診療における AN への関心の高まり

近年, 小児難聴診療の現場において AN の診断数が急増して, 本症に対する関心が高まっている. 診断数急増の背景としては, 第一に AN を診断するために必要な OAE の検査機器が国内の多くの難聴診療施設に普及したため AN の診断が可能となった点があげられる. 第二に国内で約 10 年前から開始された新生児聴覚スクリーニングが普及して, 0 歳の難聴診断が急増したことがあげられる. 後述す

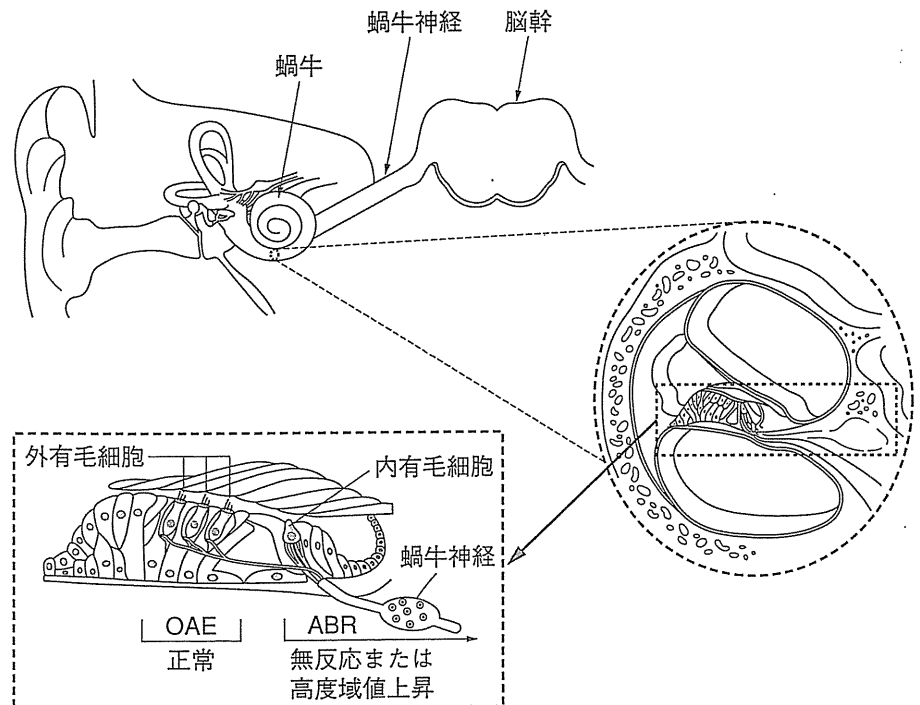


図 1 聴覚検査による AN の診断と障害部位

AN では外有毛細胞機能を測定する OAE が正常, 蝸牛神経および脳幹聴覚路の活動を測定する ABR は無反応あるいは高度の域値上昇を呈する. これは蝸牛の内毛細胞, 蝸牛神経あるいはその間のシナプスの障害であることを示している.

まつなが たつお 国立病院機構東京医療センター/感覚器センター聴覚障害研究室長

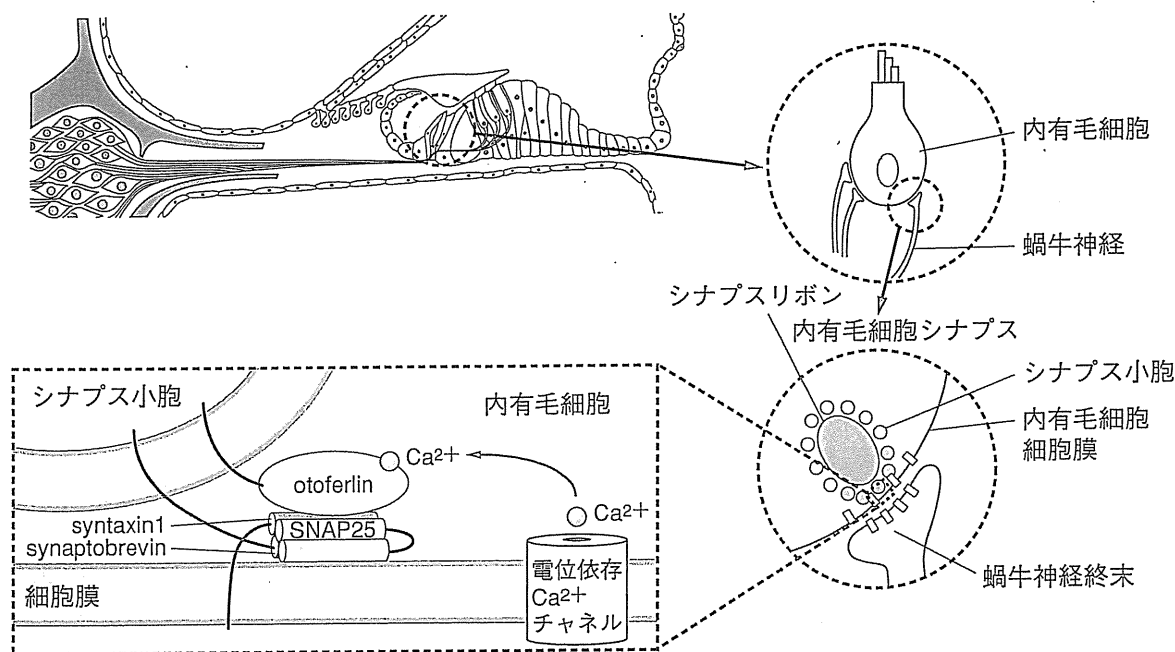


図2 otoferlinの分子機能

otoferlinは内毛細胞シナプスにおいてCa²⁺濃度依存性にシナプス小胞の細胞膜融合に重要なsyntaxin1およびSNAP25と結合し、シナプス小胞の放出に重要な役割を果たしている。

るようにAN患者でのOAEの反応は3歳頃までに消失することが多く、それ以後はANの診断ができない。このため新生児聴覚スクリーニングによる早期難聴診断によりANの診断数が増加した。

ANの遺伝的背景

ANの原因は遺伝性神経疾患の一症状としての発症が42%、特発性(原因不明)が48%、その他(超未熟児、新生児期の高ビリルビン血症や低酸素、敗血症、流行性耳下腺炎などの感染症、薬剤性など)が10%という報告がある³⁾。近年、特発性ANの大多数が遺伝性の非症候群性(難聴以外の症状を合併しない)ANであることが判明しており⁴⁾、本項で記す。他の原因のANに関しては著者の総説を参照されたい^{5,6)}。

非症候群性ANの原因遺伝子として初めて報告されたのは常染色体劣性遺伝子のOTOFである⁷⁾。その後、常染色体劣性遺伝子のpejvakin遺伝子、GJB2遺伝子もその変異により一部の症例では非症候群性ANとなることが報告された。さらに、ミトコンドリアDNAに存在する12S ribosomal RNA遺伝子のT1095C変異、そして常染色体優性遺伝のAUNA1座位(13q14-21)およびX連鎖遺伝の

AUNX1座位(Xq23-27.3)も非症候群性ANの原因として同定されている。

これまでに非症候群性AN患者で同定された遺伝子変異はその大部分がOTOF遺伝子変異である。本遺伝子は1999年に細胞膜蛋白質otoferlinをコードする遺伝子として同定された⁸⁾。蝸牛のotoferlinは48エクソンより構成され、Ca²⁺結合ドメインであるC2領域を6カ所持ち、C末端に膜貫通部位がある。内耳の音受容細胞である内毛細胞の基底部に局在し、C2領域がCa²⁺濃度依存性の膜融合センサーとして働いており、シナプス小胞の細胞膜融合に重要なSNARE複合体のsyntaxin1およびSNAP25と結合して、シナプス小胞の放出に重要な役割を果たしている⁹⁾(図2)。これまでに難聴者で50種類以上のOTOF遺伝子変異が報告されているが、スペイン人劣性遺伝小児難聴の約3%で認められたQ829X変異を除いて、その大部分は単一家系あるいは少数家系での報告であった。

ANの遺伝子診断のインパクト

ANに対して遺伝子診断が一部の施設であるが可能となり、従来の診断方法では対応が困難であったAN診療の課題に対しても適正な対応が可能となってきた。われわれが

これまでに日本人 AN 症例で 16 家系 16 人の OTOF 遺伝子診断と 3 家系 3 人の OPA1 遺伝子診断で実際に確認した臨床的意義を以下に記す。

第一に難聴診断の説明の裏付けとなる。AN の患者は難聴診断に至るまでに OAE による新生児聴覚スクリーニング、難聴診断としての OAE 検査、純音聴力検査などで聴覚正常と判定された患者が多いため、最終的に ABR で難聴と判定されても受け入れ難い場合も多い。このような時に、原因や病態も含めてなぜそのように判定されたかを説明することで納得が得られて、その後の診療を円滑に進められる。

第二に難聴の程度、特徴、経過を予測できる場合がある。言語発達には正しく調整された補聴器の装用が不可欠であり、これには難聴児の聴覚レベルの測定が重要である。しかし、AN では音に対する反応が不安定で純音聴力検査が困難な例が多い。さらに、AN では実際の聴力レベルにかかわらず ABR は無反応あるいは高度域値上昇を呈するため活用できない。OTOF 遺伝子による AN では、代表的な変異型と聴力レベルの相関があり、低音から高音まで同程度あるいは高音がやや障害の強い聴力型を呈し、聴力レベルが変化しないことから難聴の特徴を予測できる。

第三に OAE 消失後の AN 難聴児に対して補聴器による効果、言語訓練の補助手段や継続を説明する根拠となる。OTOF 遺伝子変異による AN では多くは 3 歳までに OAE が消失して、その後は臨床検査では一般の感音難聴(内耳性難聴)と鑑別できないが、OAE が消失しても言語の聞き取りが困難であるという本症の特徴は継続する。このため OTOF 遺伝子診断で OAE 消失後でも AN の病態があることを確認できる意義が高い。

第四に人工内耳の適応を判断する根拠となる。人工内耳手術は永続性の高度難聴が適応であり、一度手術をすると内耳を破壊するため、たとえ効果が不良であっても補聴器に戻せない。蝸牛神経障害型の AN では人工内耳で蝸牛神経を電気刺激しても中枢に言語としての信号を伝えられないタイプがあり、この場合は人工内耳手術の効果は期待できない。一方、OTOF 遺伝子の AN は内毛細胞シナプス障害型であり、蝸牛神経は正常であるため人工内耳の効果が高い¹⁰⁾。この鑑別は OTOF 遺伝子診断のみで可能であ

る。

また、一部の小児 AN では発達とともに難聴が正常化するため(一過性 AN)、人工内耳手術を避ける必要があるが、人工内耳は 4 歳を越えると効果が乏しくなるため、一過性と永続性の早期鑑別が求められる。OTOF 遺伝子による AN は永続性であり、遺伝子診断が早期鑑別に役立つ。

第五に遺伝カウンセリングにおいて次子の AN 再発率、保因者の考え方といった説明の根拠となる。OTOF 遺伝子による AN では劣性遺伝、OPA1 遺伝子による AN では優性遺伝となる。

むすび

分子遺伝学的な研究により AN の原因遺伝子が同定され、遺伝子診断も可能となった。特に OTOF 遺伝子の診断は、従来の方法では困難であった AN の人工内耳手術の適応の判断に重大な役割を果たすことが確認された。今後、遺伝子診断が普及することで難聴診療の効果がより高まるとともに、病態に対する理解が促進され効果の高い治療法開発につながる事が期待される。

文 献

- 1) Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem responses, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol.* 1996 ; 25 : 233-8.
- 2) Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain.* 1996 ; 119 : 741-53.
- 3) Starr A, Sininger YS, Pratt H. The varieties of auditory neuropathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2000 ; 11 : 215-30.
- 4) Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, et al. A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (OTOF) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum Mutat.* 2008 ; 29 : 823-31.
- 5) 松永達雄, 務台英樹. Auditory Neuropathy の遺伝子研究の動向. *MB ENT.* 2008 ; 93 : 11-6.
- 6) Matsunaga T. Trends in genetic research on auditory neuropathy. In : Kaga K, Starr A, editors. *Neuropathies of the auditory and vestibular eighth cranial nerves.* London : Springer ; 2009. p. 43-50.
- 7) Varga R, Kelley PM, Keats BJ, et al. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet.* 2003 ; 40 : 45-50.
- 8) Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet.* 1999 ; 21 : 363-9.
- 9) Roux I, Safieddine S, Nouvian R, et al. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse. *Cell.* 2006 ; 127 : 277-89.
- 10) Rodríguez-Ballesteros M, del Castillo FJ, Martín Y, et al. Auditory neuropathy in patients carrying mutations in the otoferlin gene (OTOF). *Hum Mutat.* 2003 ; 22 : 451-6.

